

愛必凝基因工程第九凝血因子注射劑 (IDELVION)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	IDELVION	成分	Recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with Albumin (rIX-FP) (albutrepenonacog alfa)
建議者	傑特貝林有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU/凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	適用於預防及治療 B 型血友病患者(先天性第九凝血因子缺乏症)之出血，包括接受外科手術時出血的控制與預防。		
建議健保給付之適應症內容	<p>1. 需要時治療(on demand therapy)：適用一般型血友病病人，建議劑量均如附表十八之三—全民健康保險一般型血友病患需要時治療之凝血因子建議劑量。</p> <p>2. 預防性治療(primary prophylaxis)：限嚴重型(VIII:C 或 IX:C 小於 1%)血友病病人。</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 嚴重 B 型血友病病人： <u>一般型</u>每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg； <u>Idelvion</u>用於 12 歲或以上病人每兩週注射一次，每一次劑量為 50 IU/kg，用於未滿 12 歲病人每週一次，每一次劑量為 35 IU/kg。</p> <p>(3) 一般型製劑及長效型製劑施行預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度(trough level)，其濃度低於 1 IU/dL，得再調整劑量。</p> <p>(4) 如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則建議暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，可重新使用「預防性」治療。</p>		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同上。		

建議療程	Idelvion 用於 12 歲或以上病人每兩週注射一次，每一次劑量為 50 IU/kg；用於未滿 12 歲病人每週一次，每一次劑量為 35 IU/kg。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議與本案藥品具有相近治療地位的藥品為第九凝血因子製劑(pdFIX 與 rFIX)，本報告認為同屬基因工程重組製劑之第九凝血因子製劑(rFIX)為合適之療效參考品，如 RIXUBIS®及 BeneFIX®。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對 rIX-FP 使用於 B 型血友病病人的臨床療效與安全性，並未獲得 rIX-FP 與其他 FIX 製劑的相對療效或安全性直接比較證據。另，本報告共得 2 項非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，以及一項執行間接比較的系統性文獻回顧，但此間接比較探討每週給予一次 rIX-FP 輸注用於 12 歲以上的 B 型血友病病人，與本次建議者對於該病人族群建議之每 14 天給予一次治療不同（詳如內文整理）。

1. 第三期臨床試驗：12歲以上之PTPs

此為一項非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗。試驗納入 12 至 65 歲、患有 B 型血友病(FIX 活性 \leq 2 IU/dL)、之前接受的 FIX 替代治療 EDs 至少 150 天、未偵測到或未曾產生 FIX 抑制因子的男性病人。病人分派至兩組進行 rIX-FP 治療，分別為預防治療組(第一組，n=40)與需要時治療組(第二組，n=23)。

整體而言，rIX-FP 的半衰期為 101.7 小時；rIX-FP 50 IU/kg 單次注射後，FIX 平均活性於第 14 天仍維持在 5 IU/dL 以上(n=46)。

主要療效指標是於同一病人比較需要時給藥與每週一次預防治療的 AsBR，其將第二組中，接受 26 週需要時治療、並於之後接受每週一次預防治療的病人進行分析(n=19)。結果顯示與需要時治療相比，每週一次預防治療的 AsBR 中位數下降

100%(15.43 次 vs. 0 次, $p<0.0001$), total ABR 中位數下降 91% (19.22 次 vs. 1.58 次, $p<0.0001$)。

2. 第三期臨床試驗：12歲以下之PTPs

此為一項多國多中心、非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，納入0至11歲、患有B型血友病(FIX活性 ≤ 2 IU/dL)、之前接受的FIX替代治療EDs至少150天(6至11歲)或至少50天(6歲以下)、未偵測到或未曾產生FIX抑制因子的男性病人。所有病人均接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg的預防治療至少12個月。共納入27位病人，平均年齡為5.9歲。

整體而言，藥物動力學結果顯示rIX-FP 50 IU/kg的平均半衰期為91.4小時，其他FIX產品的半衰期為18.6小時。療效方面，病人接受的平均治療期間為62週，rIX-FP劑量中位數為47.2 IU/kg，6歲以下與6至11歲病人的AsBR中位數分別為0與0.78；total ABR中位數分別2.64與3.39，大部分的出血是因創傷造成。接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg者的FIX給藥前最低濃度中位數為13.4 IU/dL。

四、醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中收集的1個病友團體意見：

1. 重度病人會自發性出血，最常見的出血部位為關節腔；預防性補充凝血因子可避免病人因關節腔內長期反覆出血，以致發生關節病變甚至肢體障礙。
2. 現有第九凝血因子製劑因半衰期短，採取預防性治療時需頻繁地注射，對於年長者與孩童是為挑戰，也有造成血管硬化的問題。
3. 病友期待長效型第九凝血因子製劑可減少施打頻率、提供更好的止血及預防效果，減少病人關節傷害。此外，期望新藥能夠造福所有血友病病人，而若考量健保資源，建議優先給付於預防性使用，以減輕患者及其家庭治療上之負擔。

五、成本效益：未查獲 IDELVION 用於 B 型血友病人預防性與控制出血之相關成本效益研究。

六、財務衝擊：

1. 建議者參考人口推估資料及相關研究資料等，並設定用藥病人主要為男性，推估未來五年 B 型血友病盛行人數每年均約 160 人；此外，建議者假設本品納入給付後僅會用於重度病人預防性治療，並參考市調資料、國民營養調查資料及相關研究等，分別預估 BeneFIX、RIXUBIS 及本品的市占率及用量，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 1.4 億元至第五年約 3.8 億元，扣除取代藥費，對健保財務影響為第一年新增約 15 萬元至第五年節省約 140 萬元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮包含：(1)病人數推估：建議者僅納入男性病人，但本報告認為仍應將少數之女性病人納入；(2)藥品使用量推估：建議者

以建議最大劑量推估預防性治療藥品用量，但本報告分析資料發現健保病人實際使用量僅占建議者預估之 70%；(3)本品使用範圍：建議者認為本品主要用於重度病人的預防性治療，但依其建議之適應症範圍，無法排除用於輕至中度病人的需要時治療。

3. 本報告重新將女性病人納入並進行藥品用量的校正，重新推估未來五年 B 型血友病盛行人數每年均約 180 人，並依建議者之市占率假設推估各藥品之使用人數，預估為未來五年本品用於重度病人預防性治療之年度藥費為第一年約 1.5 億元至第五年約 4.9 億元，對健保財務影響為第一年約 3,000 萬元至第五年約 100 萬元。
4. 有關本品可能用於輕至中度病人需要時治療的情形，雖比例極低，本報告仍進行敏感度分析，推估此情境下之財務影響為一年約 3,000 萬元至第五年約 700 萬元，因此可預估納入中度病人需要時治療對財務推估結果影響有限。

【健保署藥品專家諮詢會議之會後更新報告】

本品經 109 年 3 月健保署藥品專家諮詢會議決議，限用於嚴重 B 型血友病病人之預防性治療，健保給付規定為「用於 12 歲以上病人每週注射一次，每次 25-35 IU/Kg，或每 2 週注射一次，每次 40-50 IU/Kg；用於未滿 12 歲病人每週一注射次，每次 35 IU/Kg」，本報告根據健保署初步核定本品之健保給付規定及給付價格進行財務影響修正。

依據新核定之健保給付規定及價格調整財務影響，嚴重 B 型血友病之目標人數約第一年的 110 人至第五年的 130 人，本品年度藥費約第一年的 0.95 億元至第五年的 3.23 億元，預估對健保的財務影響約第一年節省 500 萬元至第五年節省 1,700 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	IDELVION	RIXUBIS	BeneFIX
主成分/含量	rIX-FP (albutrepenonacog alfa)/250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU	rFIX (nonacog gamma)/ 500 IU、1000 IU、2000 IU	rFIX (nonacog alfa) /250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU
劑型/包裝	凍晶注射劑/注射玻璃小瓶裝	凍晶注射劑/注射玻璃小瓶裝	凍晶注射劑/小瓶裝
WHO/ATC 碼	B02BD04	B02BD04	B02BD04
主管機關許可適應症	適用於預防及治療 B 型血友病患者(先天性第九凝血因子缺乏症)之出血，包括接受外科手術時出血的控制與預防。	適用於成人及兒童 B 型血友病患：控制和預防出血事件，手術療程 (perioperative) 處置，及常規性預防處置 (routine prophylaxis)。RIXUBIS 不適用於對 B 型血友病病患進行免疫耐受性的誘導 (請見警告與注意事項之 5.3 一節)。	控制與預防 B 型血友病 (先天性第九凝血因子缺乏症，或稱聖誕節症) 之出血，包括接受外科手術時的出血控制與預防出血。做為常規預防性治療於 B 型血友病病患 (先天性第九凝血因子缺乏症) 之出血。
健保給付條件	擬訂中	如附錄一	如附錄一
健保給付價	擬訂中	21.0 元/IU	21.0 元/IU
仿單建議劑量與用法 ^a	<u>常規預防：</u> 患者 ≥ 12 歲：常規預防重度 B 型血友病患者的出血時，建議療程為每週一次 35 至 50 IU/kg。每週一次療程可穩定控制者，部分病人可	<u>常規預防：</u> 對於先前曾接受過治療的病人 (PTP)，小於 12 歲病人之投予劑量為 60 至 80 IU/kg，12 歲以上病人之投予劑量為 40 至 60 IU/kg，一週給藥二次。視病人個人的	<u>常規預防：</u> 可作為長期預防性治療，於重度 B 型血友病人者中預防出血。在一次常規次級預防性治療的臨床試驗中，先前曾接受治療之病人的平均劑量為

^a 此處僅摘錄常規預防治療之建議劑量與用法，其他如出血事件之控制以及手術前後處置的劑量與用法，請參考 IDELVION、RIXUBIS、BeneFIX 仿單。

	<p>能可更換療程至每14天一次，每次50-75 IU/kg。患者<12歲：常規預防的建議療程為每週一次35至50 IU/kg。</p> <p>在有些案例中，特別是較年輕的患者可能有必要使用較短的給藥間隔時間或較高劑量。常規預防期間出血發作之後，患者應盡可能密切維持他們的預防性治療療程，給予2劑IDELVION之間至少間隔24小時，但適合患者時可間隔較長時間。</p>	<p>年齡、出血類型和活動力來決定是否需要調整劑量。</p>	<p>40 IU/kg (範圍：13 到 73 IU/kg)，給藥間隔為3到4天。</p>
療程	<p>-需求性治療。 -預防性治療：12歲或以上每兩週注射一次，每次50 IU/kg，未滿12歲每週一次，每次35 IU/kg。</p>	<p>-需求性治療。 -預防性治療：每週1~2次，每次30~50 IU/kg。</p>	<p>-需求性治療。 -預防性治療：每週1~2次，每次30~50 IU/kg。</p>
每療程 花費	擬訂中	<p>-需求性治療：420~2100元/kg。 -預防性治療：每週1~2次，每次630~1,050元/kg。</p>	<p>-需求性治療：420~2100元/kg。 -預防性治療：每週1~2次，每次630~1,050元/kg。</p>
參考品建議理由 (請打勾“√”)			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)			
具間接比較 (indirect comparison)			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：		同屬基因工程重組之第九凝血因子製劑	同屬基因工程重組之第九凝血因子製劑

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 108 年 10 月 4 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 108 年 10 月 4 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 108 年 10 月 4 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【愛必凝基因工程第九凝血因子注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 109 年 06 月 03 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

血友病(hemophilia)是一先天性出血性疾病，常見的類型為A型及B型，是X染色體性聯隱性遺傳疾病。B型血友病是第九凝血因子(factor IX, FIX)不足，疾病嚴重程度依病人的血漿第九凝血因子活性可分類為重度(<1 IU/dL或<正常值的1%)、中度(1-5 IU/dL或正常值的1-5%)、輕度(5-40 IU/dL或正常值的5-40%)。重度病人會出現自發性的關節或肌肉出血；中度病人則是偶爾會自發性出血，並因為微小的創傷或手術而有延長出血情形；輕度病人則甚少發生自發性出血，但可能會因重大的創傷或手術而嚴重出血[1-3]。

世界血友病聯盟(World Federation of Hemophilia, WFH)於 2012 年發表第二版血友病處置指引，指出血友病的照護主要目標是預防與治療凝血因子不足導致的出血。因子替代療法(factor replacement therapy)可分為需求時治療(on demand)與預防性治療(prophylaxis)^a[3]。以 B 型血友病為例，需要時治療是在出血發生

^a 初級預防是指尚未有骨軟骨關節病變(osteochondral joint disease)，並在第二次明顯的大關節(腳踝、膝、髖、手肘、肩)出血與 3 歲前開始規律持續的治療。次級預防是指已有兩次(含)以上的大關節出血，但尚未有關節疾病時，開始規律持續的治療。三級預防則是在身體檢查和 X 光片檢查已發現有關節疾病後開始規律持續的治療[3]。

時給予第九凝血因子輸注；預防性治療則是持續定期輸注第九凝血因子^b，使第九凝血因子的濃度維持在 1% 以上，可預防重度血友病病人發生相關合併症，尤其是血友病關節病變(hemophilic arthropathy)所造成的障礙[2, 3]。

人類第九凝血因子的來源分為血漿濃縮(plasma-derived concentrates)與基因重組(recombinant human factors)。血漿濃縮製劑是經人類血漿純化而得，製程中會將病毒移除或去活化以降低感染風險。基因重組人類第九凝血因子製劑(recombinant human factor IX, rFIX)則是以基因工程生產之重組蛋白產品，其優點為更低的病毒傳染風險，且不受限於血漿來源的短缺[4]。規律的預防性治療需要頻繁的注射，以達到足夠降低出血風險的凝血因子活性，B 型血友病注射一般標準的第九凝血因子為每週 1 至 2 次，對病人及其照顧者而言是相當大的負擔，並可能降低長期治療的配合度[5]。長效劑型可藉由延長半衰期進而減少給藥注射頻率，以第九凝血因子為例，延長凝血因子半衰期的技術包括 Fc-fusion 技術(rFIXFc，如 Alprolix[®])、albumin fusion 技術(rIX-FP，如 Idelvion[®])、PEGylation 技術(N9-GP，如 Refixia[®])等[1, 5]。

本案藥品 Idelvion[®]的活性成分是連結第九凝血因子與白蛋白的重組融合蛋白質(recombinant fusion protein linking coagulation factor ix with albumin, rIX-FP；INN：albutrepenonacog alfa)，我國主管機關許可之適應症為「適用於預防及治療 B 型血友病患者(先天性第九凝血因子缺乏症)之出血，包括接受外科手術時出血的控制與預防」，目前尚未建立先前未曾接受過治療之病人使用 Idelvion[®]的療效與安全性[6]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) WHO ATC 分類碼[7]

Idelvion[®]的 ATC 分類碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)為“B02BD04”，分類層級屬：Blood and blood forming organs (B)，Antihemorrhagics (B02)，Vitamin K and other hemostatics (B02B)，Blood coagulation factors (B02BD)；第九凝血因子品項的 ATC 分類碼同屬 B02BD04。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[6]

於食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：血友病」，共得 59 筆許可證資料。除本案藥品外，另具有相似許可適應症：「B 型血友病之控制和預防出血事件」的

^b 預防治療的概念是因觀察中度血友病病人(凝血因子 > 1 IU/dL)甚少發生自發性出血，以及更能保留關節的功能[3]。

第九凝血因子產品中，為血漿濃縮製劑(plasma-derived)的產品有AlphaNine® SD、IMMUNIN®、"TBSF" High Purity Factor IX Concentrate®；為基因工程製劑的產品有RIXUBIS®(rFIX)、BeneFIX®(rFIX)，以及長效型製劑Alprolix®(rFIXFc)。

(三) 中央健康保險署藥品給付規定[8]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-最新版」的第4節血液治療藥物，第九凝血因子血液製劑用於B型無抗體存在之血友病人(4.2.3)時，需要時治療(on demand therapy)適用一般型血友病病人；預防性治療(primary prophylaxis)則限於嚴重血友病病人，每週注射1至2次，每一次劑量為30-50 IU/kg。其他相關規定如附錄一。

(四) 具有相近治療地位之藥品

綜合考量本品ATC碼(B02BD04)、藥品許可適應症、我國健保給付規定，與本案藥品具有相近治療地位之藥品於我國上市與健保給付的情形如後(表三)：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型/含量	健保給付 現行條件
基因工程製劑			
B02BD04 rFIX (nonacog gamma)， 如 RIXUBIS®	適用於成人及兒童 B 型血友病患： 控制和預防出血事件，手術療程 (perioperative)處置，及常規性預防 處置。不適用於對 B 型血友病病患 進行免疫耐受性的誘導(請見警告與 注意事項之 5.3 一節)	凍晶注射劑 /500 IU、 1000 IU、 2000 IU	如附錄一
B02BD04 rFIX (nonacog alfa)，如 BeneFIX®	控制與預防 B 型血友病(先天性第九 凝血因子缺乏症，或稱聖誕節症)之 出血，包括接受外科手術時的出血控 制與預防出血。做為常規預防性治療 於 B 型血友病病患(先天性第九凝血 因子缺乏症)之出血。	凍晶注射劑 /250 IU、 500 IU、 1000 IU、 2000 IU	如附錄一
B02BD04 rFIXFc (eftrenacog alfa)， 如 Alprolix®	適用於成人和兒童 B 型血友病患者 之：控制和預防出血、手術療程處置 (perioperative management)、常規的 預防或減少出血頻率。	凍晶注射劑 /250 IU、 500 IU、 1000 IU、 2000 IU、 3000 IU	健保未收 載

血漿濃縮製劑			
B02BD04 Human Coagulation Factor IX	IMMUNIN®：治療及預防因先天性或後天性第九凝血因子缺乏所引起的出血	凍晶乾燥注射劑 /600 IU	如附錄一
	AlphaNine®：預防及治療乙型血友病及缺乏第九凝血因子	凍晶注射劑 /500 IU	如附錄一
	"TBSF" High Purity Factor IX Concentrate®：用以治療和預防，因缺乏第九凝血因子而引起之 B 型血友病相關的出血病症	凍晶乾燥注射劑 /500 IU	如附錄一

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	至 2019 年 10 月 4 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至 2019 年 10 月 4 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2019 年 10 月 4 日止查無資料。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：至 2019 年 10 月 4 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2019 年 10 月 2 日（查驗中心開始進行評估的第一日）收訖。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

（一）CADTH（加拿大）

至 2019 年 10 月 4 日止，於 CADTH 的公開網頁查無 rIX-FP(Idelvion®)用於 B 型血友病病人控制和預防出血之相關評估報告或給付條件。

（二）PBAC（澳洲）

至 2019 年 10 月 4 日止，於 PBAC 的公開網頁查無 rIX-FP(Idelvion®)用於 B 型血友病病人控制和預防出血之相關評估報告或給付條件。

(三) NICE (英國)

至 2019 年 10 月 4 日止，於 NICE 的公開網頁查無 rIX-FP(Idelvion®)用於 B 型血友病病人控制和預防出血之相關評估報告或給付條件。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭)

至 2019 年 10 月 4 日止，於 SMC 的公開網頁查無 rIX-FP(Idelvion®)用於 B 型血友病病人控制和預防出血之相關評估報告或給付條件。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群(population)、治療方法(intervention)、療效對照品(comparator)、療效測量指標(outcome)及研究設計與方法(study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	hemophilia
Intervention	recombinant fusion protein linking coagulation factor ix with albumin OR rIX-FP OR albutrepenonacog alfa OR Idelvion
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	納入條件：隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 10 月 4 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

PubMed、EMBASE、Cochrane Library 電子資料庫平台分別獲得 32 篇、154

篇、18篇文獻，經標題與摘要閱讀，排除重複之文獻，針對rIX-FP使用於B型血友病病人的臨床療效與安全性，共得5篇文獻，分別為2篇第三期臨床試驗、2篇臨床試驗衍生之分析，以及1篇間接比較研究；但此間接比較研究探討的rIX-FP療程劑量與本次建議者申請的療程劑量不同^c[9]，故不贅述。

A. 第三期臨床試驗：12歲以上之PTPs^d[10]

此為一項多國多中心、非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，目的為探討rIX-FP用於12歲以上B型血友病病人的藥物動力學、療效與安全性。試驗納入12至65歲、患有B型血友病(FIX活性 ≤ 2 IU/dL)、之前接受的FIX替代療法暴露天數(exposure days, EDs)至少150天、未偵測到或未曾產生FIX抑制因子的男性病人。若病人之前對任何FIX產品或倉鼠蛋白(hamster protein)過敏(hypersensitivity)、正在接受免疫調節治療、CD4細胞計數 $< 200/\text{mm}^3$ 、AST(Aspartate Aminotransferase)或ALT(Alanine Aminotransferase)大於正常上限值5倍，則予以排除。

病人分派至兩組進行rIX-FP治療，分別為預防治療組(第一組，n=40)與需要時治療組(第二組，n=23)，其中第二組的病人於試驗前3至6個月，每月至少有2次因非創傷引起的出血。第一組每週給予一次rIX-FP，起始劑量為35-50 IU/kg，26週後評估是否延長治療間隔時間；若病人至少1個月未發生自發性出血，且使用劑量rIX-FP ≤ 40 IU/kg，延長為每14天給予rIX-FP 75 IU/kg；若使用劑量rIX-FP ≤ 50 IU/kg，則延長為每10天給予rIX-FP 75 IU/kg；劑量可依病人狀況進行調整。第二組則是依需求給予rIX-FP 35-50 IU/kg共計26週，之後接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg預防治療至少26週。

基礎特性方面，病人平均年齡為33歲(12至61歲)，其中7位病人小於18歲；亞洲人有10位(15.9%)。第一組及第二組各有87.5%(n=35)及87%(n=20)病人的FIX ≤ 1 IU/dL；各有52.5%(n=21)及60.9%(n=14)病人有慢性關節血腫(chronic hemarthrosis)/目標關節(target joint)^e。

試驗開始時會評估rIX-FP的藥物動力學。另外，第一組有一次族群病人(n=15)會將之前接受的FIX治療進行藥物動力學評估，並在每週一次、共計26週的rIX-FP治療後，評估rIX-FP 50 IU/kg的藥物動力學。整體而言，rIX-FP的半衰期為101.7

^c 此間接比較研究探討 rFIX 與 rIX-FP 作為 B 型血友病預防治療的結果。納入以基因重組人類第九凝血因子製劑作為預防性治療的第三期臨床試驗，病人需為接受過治療、12 歲以上、FIX $\leq 2\%$ 的 B 型血友病病人。經系統性文獻回顧後納入 7 篇文獻，其中 BeneFIX[®] 有 2 篇，Idelvion[®]、RIXUBIS[®]、Alprolix[®]、Refixia[®]、Ixinity[®] 則各有 1 篇文獻[9]。但此研究將 rIX-FP 與其他產品進行間接比較時，是採用 rIX-FP 每週一次 35-50 IU/dL 的療程劑量，而針對 12 歲以上的 B 型血友病病人族群，本次建議者對 rIX-FP 的建議療程劑量為每 2 週一次 50 IU/kg。

^d PTP(previously treated patients)：接受過治療者。

^e 病人至少 1 個大關節(腳踝、膝蓋或手肘)有慢性關節血腫；或有目標關節，目標關節之定義為在 6 個月期間，同一個關節至少有 3 次自發性出血。

小時；rIX-FP 50 IU/kg單次注射後，FIX平均活性於第14天仍維持在5 IU/dL以上 (n=46)。

主要療效指標是於同一病人(intraindividual)比較需要時給藥與每週一次預防性治療的年度自發性出血事件頻率(annualized spontaneous bleeding rate, AsBR)^f，其將第二組中，接受26週需要時治療、並於之後接受每週一次預防性治療的病人進行分析(n=19)。結果顯示^g與需要時治療相比，每週一次預防性治療的AsBR中位數下降100%(15.43次 vs. 0次, p<0.0001)，整體年度出血事件頻率(total annualized bleeding rate, total ABR)中位數下降91% (19.22次 vs. 1.58次, p<0.0001)。在篩選期有慢性關節血腫或有至少一個目標關節的14位病人中，需要時治療期間有10位病人觀察到目標關節，當病人轉為接受每週一次預防性治療後，7位病人未再發生出血，3位病人在原先有症狀的關節(affected joint)僅發生一次出血。

第一組的病人中，有28位符合條件而延長治療間隔，其中21位病人延長為每14天給予rIX-FP 75 IU/kg，10位病人延長為每10天給予rIX-FP 75 IU/kg。結果顯示治療間隔為每週、每10天、每14天者的AsBR中位數均為0；total ABR中位數分別為0、0、1.08。而在同一病人比較其接受每週一次與每14天一次rIX-FP預防治療的結果，則顯示每14天一次治療的AsBR不劣於每週一次治療，平均差異為-0.79 (95% CI: -1.780至0.197)。接受每週一次rIX-FP 40 IU/kg預防治療的病人，於第7天的FIX給藥前最低濃度為20 IU/dL(IQR: 17至26, 範圍: 2.5至36.2)；而每14天接受一次rIX-FP 75 IU/kg預防治療者，於第14天的FIX給藥前最低濃度為12.4 IU/dL(IQR: 10至14, 範圍: 3.1至25.4)。

共有358個出血事件由rIX-FP進行治療，其中353個出血事件(98.6%)經由1或2劑注射治療成功，335個出血事件(93.6%)由1劑注射治療成功；並有94.1%的止血效果^h被試驗主持人評估為優異(excellent)或良好(good)。

安全性方面，試驗期間共有3,907次rIX-FP注射，病人的平均EDs為64.8，並未有任何病人偵測到FIX抑制因子，亦未偵測到對抗rIX-FP或中國倉鼠卵巢宿主細胞蛋白(CHO host cell proteins)的非中和性抗體(non-neutralizing antibodies)。54位病人共通報347件治療後出現的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs)，最常通報的TEAEs為鼻咽炎(16位病人通報38件)、頭痛(15位病人通報

^f 年度出血事件頻率定義為：365.25*(出血次數)/(觀察期間之天數)

^g 需要時治療的治療中位數為 26.7 週；每週一次預防性治療的治療中位數為 45.1 週，劑量中位數為 40.3 IU/kg(四分位距[interquartile range, IQR]: 37.6 至 50.6)。

^h 優異(excellent)：在第 1 劑輸注後 24 小時有疼痛緩解及/或出血的客觀徵象有明確改善，不需額外的輸注以達止血。良好(good)：在第 1 劑輸注後 24 小時有疼痛緩解及/或出血的徵象有改善，但需要第 2 劑輸注以達止血。中等(moderate)：在第 1 劑輸注後 24 小時的出血有一些改善，且需要 2 劑以上的輸注以達止血。不良(poor)：在第 1 劑輸注後 24 小時的出血沒有改善或惡化，需要額外的其他 FIX 產品或血漿等止血方式以達止血。

34件)、關節痛(9位病人通報19件)、流感(7位病人通報10件)。2位病人在發生不良事件後選擇停止治療。

B. 第三期臨床試驗：12歲以下之PTPs[11, 12]

此為一項多國多中心、非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，納入0至11歲、患有B型血友病(FIX活性 ≤ 2 IU/dL)、之前接受的FIX替代治療EDs至少150天(6至11歲)或至少50天(6歲以下)、未偵測到或未曾產生FIX抑制因子的男性病人。若病人之前對任何FIX產品或倉鼠蛋白過敏、正在接受免疫調節治療、CD4細胞計數 $< 200/\text{mm}^3$ 、AST或ALT大於正常上限值5倍，則予以排除。所有病人均接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg的預防治療至少12個月，劑量由試驗主持人判斷。此試驗的主要目的是評估rIX-FP的安全性(產生FIX抑制因子)及藥物動力學。共納入27位病人，平均年齡為5.9歲，6歲以下的病人有12位(平均3.2歲)，6至11歲者有15位(平均8.1歲)。

整體而言，藥物動力學結果顯示rIX-FP 50 IU/kg的平均半衰期為91.4小時，病人之前接受的其他FIX產品半衰期為18.6小時。另外，給予rIX-FP 50 IU/kg單次注射治療後，病人於第10天的平均FIX活性大於5 IU/kg，於第14天的平均FIX活性大於2 IU/kg；相反的，分析病人之前接受的其他FIX 50 IU/kg單次注射，平均FIX活性於48小時內即低於5 IU/kg。

療效方面，病人接受的平均治療期間為62週，rIX-FP劑量中位數為47.2 IU/kg (IQR：40.6至55.8)，6歲以下與6至11歲病人的AsBR中位數分別為0與0.78；total ABR中位數分別2.64與3.39，大部分的出血是因創傷造成。試驗期間發生16個自發性出血事件，其中15個發生於6至11歲的病人，所有均發生在最後一劑預防治療的72小時後，又大部分發生於144小時之後。而在關節出血部分，其中9個事件(22%)為自發性出血，其他均因創傷導致。

所有病人均接受每週一次rIX-FP預防治療，平均劑量為47 IU/kg，低於試驗前接受其他FIX產品的每週平均107 IU/kg。接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg者的FIX給藥前最低濃度中位數為13.4 IU/dL(IQR：10.3至17.5)。試驗期間共有106個出血事件由rIX-FP進行治療，其中103個出血事件(97.2%)可經由1或2劑的rIX-FP成功治療，又100個出血事件(96.2%)的治療評估為良好或優異。

安全性方面，試驗期間共有1,604次rIX-FP注射，病人的平均EDs為61.9，並未有病人偵測到FIX抑制因子，亦未偵測到對抗rIX-FP或中國倉鼠卵巢宿主細胞蛋白的非中和性抗體。26位病人通報152件TEAEs，輕度、中度、重度分別有126件、23件、3件。最常通報的TEAE為發燒(9位病人通報14件)、挫傷(5位病人通報9件)、鼻咽炎(4位病人通報6件)、關節痛(4位病人通報5件)等；並未有病人因不良事件或任何原因選擇停止治療。

另有一項研究將此試驗的病人生活品質(Haemo-QoL問卷)與治療滿意度(Hemo-Sat_p問卷)ⁱ進行評估[12]。結果顯示4至7歲的病人(n=10)在身體健康(physical health)項目達最小重要差異(MID)^j，並有60%病人在此項目有治療反應(responder)^k；而8至12歲的病人(n=7)中，則有71.4%在總分有治療反應。而在治療滿意度方面，共23位病人的照顧者完成(包括年齡小於2歲之病人的照顧者)Hemo-Sat_p問卷，結果顯示相對於基礎期，雖然研究結束時於大部分項目的結果有所改善，但均未達MID，亦未在任何項目有50%以上病人達治療反應。

C. 第三期臨床試驗之次族群分析：手術前後處置[13]

一項研究將上述兩項第三期臨床試驗及一項正在進行的延伸性第三期臨床試驗中，接受手術治療之B型血友病(FIX活性 ≤ 2 IU/dL)成年及兒童病人進行分析，以瞭解rIX-FP用於手術處置前後的療效與安全性。研究納入21個手術(包括大手術與小手術)執行於19位病人，結果顯示21個手術的止血效果均被評為優異(17個)或良好(4個)；又其中20個手術的術前單一注射可於術中維持止血效果。9個大型骨科手術執行於8位病人，在手術中與手術後14天期間，rIX-FP注射次數中位數為7次；骨科手術前的rIX-FP劑量中位數為87 IU/kg，手術前後處置的整體劑量為375 IU/kg。並未有病人產生FIX抑制因子或對rIX-FP產生抗體。

(五) 建議者提供之資料

1. 建議健保給付規範

建議者建議將Idelvion[®]納入健保給付，提出之健保給付條件與現行給付之第九凝血因子血液製劑相同，並加註Idelvion[®]之劑量用法：「用於12歲或以上病人每兩週注射一次，每一次劑量為50 IU/kg；用於未滿12歲病人每週一次，每一次劑量為35 IU/kg」。

2. 參考文獻

建議者提供與本品相關之療效文獻資料，考量本案文獻搜尋條件，經逐筆檢視，相關文獻的重點均已整理於報告三、(四)、2小節，於此不再贅述。

ⁱ Haemo-QoL是設計用來評估血友病兒童與健康相關生活品質的工具，依據年齡包含8至12個面向；4至7歲的版本共有21個項目，8至12歲有64個項目。Hemo-Sat_p問卷則包含6個面向、35個項目以評估父母對其孩子的治療滿意度。

^j MID(minimal important differences)：當Cohen's d為負值代表在生活品質結果有所改善，MID則定義為Cohen's d絕對值 > 0.5 。

^k 於生活品質或治療滿意度有治療反應：於此研究是指在個人層級，相對於基礎期，於研究結束時的數值有意義的改善(閾值為基礎期數值的一半標準差[responder threshold calculated as 1/2 standard deviation at baseline])。

3. 本品於國外最新之給付規定

建議者提供法國衛生最高委員會(Haute Autorité de Santé, HAS)對於本品的給付規定，指出本品用來作為 B 型血友病的第一線治療，使用時機如後：

- 需要時治療：用於發生無法以局部處置止血的出血事件或病人不適用 tranexamic acid 止血時。
- 常規預防：作為初級預防治療，預防 2 歲以下嚴重 B 型血友病人發生出血事件；發生第二次關節出血事件後，作為(長期或暫時性)次級預防治療，預防再次發生關節出血。
- 作為手術或侵入性治療的出血預防(取決於病患嚴重度及預估的出血風險)。

4. 療效參考品

建議者指出本品為突破創新新藥，無核價參考品；而目前健保已給付之治療，RIXUBIS®及 BeneFIX®，可作為本品之療效參考品。

四、療效評估結論

(一)主要醫療科技評估組織給付建議

至 2019 年 10 月 4 日止，查詢加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC，均未獲得 rIX-FP(Idelvion®)用於 B 型血友病病人預防與控制出血之相關評估報告或給付條件。

(二)療效參考品

針對本案目標病人群，考量我國許可適應症與健保給付規定，與本案藥品具有相近治療地位的藥品為第九凝血因子製劑(pdFIX 與 rFIX)，本報告認為同屬基因工程重組製劑之第九凝血因子製劑(rFIX)為合適之療效參考品，如 RIXUBIS®及 BeneFIX®。

(三)臨床相對療效實證與安全性

針對 rIX-FP 使用於 B 型血友病病人的臨床療效與安全性，並未獲得 rIX-FP 與其他 FIX 製劑的相對療效或安全性直接比較證據。本報告共得 2 項非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，以及一項執行間接比較的系統性文獻回顧，但此間接比較探討每週給予一次 rIX-FP 輸注用於 12 歲以上的 B 型血友病病人，與本次建議者對於該病人族群建議之每 14 天給予一次治療不同。

1. 第三期臨床試驗：12歲以上之PTPs

此為一項非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗。試驗納入12至65歲、患有B型血友病(FIX活性 ≤ 2 IU/dL)、之前接受的FIX替代治療EDs至少150天、未偵測到或未曾產生FIX抑制因子的男性病人。病人分派至兩組進行rIX-FP治療，分別為預防治療組(第一組，n=40)與需要時治療組(第二組，n=23)。第一組每週給予一次rIX-FP，起始劑量為35-50 IU/kg，26週後評估是否延長治療間隔時間。第二組則是依需求給予rIX-FP 35-50 IU/kg共計26週，之後接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg預防治療至少26週。

整體而言，rIX-FP的半衰期為101.7小時；rIX-FP 50 IU/kg單次注射後，FIX平均活性於第14天仍維持在5 IU/dL以上 (n=46)。

主要療效指標是於同一病人比較需要時給藥與每週一次預防治療的AsBR，其將第二組中，接受26週需要時治療、並於之後接受每週一次預防治療的病人進行分析(n=19)。結果顯示與需要時治療相比，每週一次預防治療的AsBR中位數下降100%(15.43次 vs. 0次， $p < 0.0001$)，total ABR中位數下降91% (19.22次 vs. 1.58次， $p < 0.0001$)。

第一組的病人中，21位病人延長為每14天給予rIX-FP 75 IU/kg，10位病人延長為每10天給予rIX-FP 75 IU/kg。結果顯示治療間隔為每週、每10天、每14天者的AsBR中位數均為0；total ABR中位數分別為0、0、1.08。而在同一病人比較其接受每週一次與每14天一次rIX-FP預防治療的結果，則顯示每14天一次治療的AsBR不劣於每週一次治療，平均差異為-0.79(95% CI：-1.780至0.197)。

安全性方面，試驗期間共有3,907次rIX-FP注射，病人的平均EDs為64.8，並未有任何病人偵測到FIX抑制因子，亦未偵測到對抗rIX-FP或中國倉鼠卵巢宿主細胞蛋白的非中和性抗體。54位病人共通報347件TEAEs，2位病人在發生不良事件後選擇停止治療。

2. 第三期臨床試驗：12歲以下之PTPs

此為一項多國多中心、非隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，納入0至11歲、患有B型血友病(FIX活性 ≤ 2 IU/dL)、之前接受的FIX替代治療EDs至少150天(6至11歲)或至少50天(6歲以下)、未偵測到或未曾產生FIX抑制因子的男性病人。所有病人均接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg的預防治療至少12個月。共納入27位病人，平均年齡為5.9歲。

整體而言，藥物動力學結果顯示rIX-FP 50 IU/kg的平均半衰期為91.4小時，其他FIX產品的半衰期為18.6小時。療效方面，病人接受的平均治療期間為62週，rIX-FP劑量中位數為47.2 IU/kg，6歲以下與6至11歲病人的AsBR中位數分別為0

與0.78；total ABR中位數分別2.64與3.39，大部分的出血是因創傷造成。接受每週一次rIX-FP 35-50 IU/kg者的FIX給藥前最低濃度中位數為13.4 IU/dL。

安全性方面，試驗期間共有 1,604 次 rIX-FP 注射，病人的平均 EDs 為 61.9，並未有任何病人偵測到 FIX 抑制因子，亦未偵測到對抗 rIX-FP 或中國倉鼠卵巢宿主細胞蛋白的非中和性抗體。26 位病人通報 152 件 TEAEs，並未有任何病人因不良事件或任何原因選擇停止治療。

(四) 醫療倫理

無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者未提供國內藥物經濟學研究報告。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 10 月 28 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 10 月 28 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2019 年 10 月 28 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：無相關建議。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

本報告於 2019 年 10 月 28 日以「IDELVION」為關鍵字於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁搜尋，未尋得相關紀錄。

2. PBAC (澳洲)

本報告於 2019 年 10 月 28 日以「IDELVION」為關鍵字於澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網頁搜尋，

未尋得相關紀錄。

3. NICE (英國)

本報告於 2019 年 10 月 28 日以「IDELVION」為關鍵字於英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁搜尋，未尋得相關紀錄。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

本報告於 2019 年 10 月 28 日以「IDELVION」為關鍵字於英蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁搜尋，未尋得相關紀錄。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：hemophilia B 排除條件：未設限
Intervention	IDELVION
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 10 月 28 日，以 IDELVION、hemophilia B 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase、Cochrane 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，未查獲與本案相關之經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇義大利情境的預算影響分析[14]，比較 Alprolix、BeneFIX 及 IDELVION 依年齡分層在預防性及出血性治療時每人平均花費，模型對於納入藥品劑量最為敏感，此分析的限制在於假設所有嚴重病人皆接受預防性治療，且未考量出血性併發症的減少，整體來說 IDELVION 可視為 B 型血友病的治療選項之一，預期若減少注射頻率可增加病人生活品質並減少藥品花費。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

血友病是一種先天性出血疾病，常見的類型為 A 型及 B 型，是 X 染色體性聯隱性遺傳疾病。B 型血友病是第九凝血因子(factor IX, FIX)不足，疾病嚴重程度依病人的血漿第九凝血因子活性可分類為重度(<1 IU/dL 或<正常值的 1%)、中度(1-5 IU/dL 或正常值的 1-5%)、輕度(5-40 IU/dL 或正常值的 5-40%)。根據全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(2019 年 9 月)，遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症有效領證人數為 183 人[15]。

(二) 核價參考品之建議

IDELVION 在 WHO ATC/DDD Index 2019 [7]編碼為 B02BD04，屬「B02B: vitamin K and other hemostatics」的「B02BD: blood coagulation factors」類，本報告認為適當核價參考品即為目前現有之第九凝血因子之相關製劑。

(三) 財務影響

依據本案建議者提供之財務影響分析，預估 IDELVION 納入健保給付後，將用於治療嚴重型 B 型血友病的需求時治療及預防性治療，年度藥費由第一年約 1.4 億元至第五年約 3.8 億元，扣除原情境取代藥費，對健保財務影響為第一年新增約 15 萬元至第五年節省約 140 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如後：

1. 臨床地位：

建議者預估 IDELVION 納入健保給付後，將用於治療嚴重型 B 型血友病的需求時治療及預防性治療，取代目前其他重組第九凝血因子製劑。

2. 目標族群與藥品使用人數預估：

建議者以國家發展委員會之人口數中推估、出生中推估，與 B 型血友病盛行率、發生率參數進行目標族群估算；此外，建議者經諮詢臨床專家認為國內 B 型血友病女性極為罕見，故基礎方案分析僅計算男性人數，並將女性人數計入敏感度分析。而在影響劑量的年齡分層比例推估上，則是依照國家發展委員會未來學齡前人口、學齡人口及入學年齡人口數中推估的比例，將目標族群分為小於 12 歲及大於等於 12 歲兩組；另在影響治療類型的疾病嚴重程度分層比例推估上，則是依照國內研究文獻中的比例進行計算。

3. 原情境藥費預估：

建議者依據中央研究院國民營養健康狀況變遷調查結果及國民健康署公布之生長標準百分位表，估算小於 12 歲及大於等於 12 歲組的平均體重分別為 20.1 公斤及 67.7 公斤。建議者根據市場調查公司之市調資料，預估未來五年原情境 BeneFIX 及 RIXUBIS 兩藥品之市占率以及用藥人數。

在預防性治療的藥費推估部分，建議者以推估之使用 BeneFIX 及 RIXUBIS 治療的嚴重型 B 型血友病人數，設定用法用量為一年 52 週、每週注射 2 次、每一次劑量為 50 IU/kg，再以每 IU 21 元，分別計算小於 12 歲及大於等於 12 歲兩組的藥費，作為原情境預防性治療年度藥費預估。

在需求性治療的藥費推估部分，建議者則是根據國外研究文獻，分別推估嚴重型及輕至中度兩組病人在小於 12 歲及大於等於 12 歲族群以 BeneFIX 或 RIXUBIS 治療所需的每年需要時治療劑量，再以兩藥品之用藥人數、每 IU 21 元，作為原情境需求時治療年度藥費預估。

4. 新情境藥費預估：

建議者自行預估未來五年 IDELVION 之市占率，並假設會等比例取代 BeneFIX 及 RIXUBIS 兩藥品之市占率，以進行新情境下本品、BeneFIX 及 RIXUBIS 的年度藥費推估。

在 BeneFIX 及 RIXUBIS 於預防性與需要時治療的藥費推估，同原情境之推

估方法，僅用藥人數部分被 IDELVION 所取代。

在 IDELVION 用於預防性治療的藥費推估部分，建議者以推估之用藥人數，設定一年 52 週，小於 12 歲者每週注射 1 次、每一次劑量為 35 IU/kg，大於等於 12 歲者則每週注射 0.5 次，每一次劑量為 50 IU/kg，作為新情境 IDELVION 用於預防性治療的年度藥費預估。

在 IDELVION 用於需求性治療的藥費推估部分，建議者以推估之用藥人數，並根據國外研究文獻，計算嚴重型病人每年的需要時治療劑量(年出血率、每次注射需要劑量、每次止血需要之注射數乘積)，作為新情境 IDELVION 用於需求性治療之年度藥費預估。建議者宣稱其提出申請之給付規定，IDELVION 僅用於嚴重型 B 型血友病病人，故輕至中度 B 型血友病患者的需要時治療僅考量 BeneFIX 及 RIXUBIS。

5. 財務影響：

建議者預估 IDELVION 年度藥費由第一年約 1.4 億元至第五年約 3.8 億元，扣除原情境取代藥費，對健保財務影響為第一年新增約 15 萬元至第五年節省約 140 萬元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 臨床地位：

建議者宣稱依其提出之給付規定，IDELVION 將僅用於治療嚴重型 B 型血友病的需求時治療及預防性治療，取代目前其他重組第九凝血因子製劑。然而，本報告認為根據建議者所列之給付規定文字無法將 IDELVION 限用於嚴重型 B 型血友病病人，故敏感度分析將 IDELVION 用於輕至中度的需要時治療的情境納入考量；而取代品部分，由於目前血漿製劑占整體第九凝血因子使用量之比例低於 0.1%，本報告認為此處僅考量取代 BeneFIX 及 RIXUBIS 兩重組第九凝血因子製劑之假設合理。

2. 目標族群與藥品使用人數預估：

雖血友病為性聯遺傳疾病，以男性患者占大多數，但 IDELVION 之適應症並未限制病患性別，本報告認為基礎方案分析應納入女性病人數，故改以重大傷病卡有效領證人數中[15]，遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症之人數作為目標族群推估基礎，約 180 人。另驗證年齡分層與疾病嚴重程度之假設[16]，認為合理。

3. 原情境藥費預估：

建議者針對年齡分層之體重假設合理，需求時治療依文獻假設亦合理，惟預防性治療每週注射 2 次，每一次劑量為 50 IU/kg 為建議最大劑量，本報告以 2017、2018 年健保藥品使用量分析[17]GAMMA-FIX (NONACOG ALFA) 之 IU 量驗證之，發現實際用量約僅占建議者預估之 70%，故改以使用量分析數據作為原情境藥費推估基礎。

4. 新情境藥費預估：

建議者預估大致合理，惟預防性治療劑量依實際用量及考量病人服藥配合度予以校正，並且另將 IDELVION 用於輕至中度的需要時治療的情境納入考量，進行敏感度分析，而輕至中度病人每年需要時治療劑量假設，沿用建議者計算 BeneFIX 及 RIXUBIS 兩藥每年需要時治療劑量之邏輯。

5. 財務影響：

本報告預估 IDELVION 年度藥費由第一年約 1.5 億元至第五年約 4.9 億元，扣除原情境取代藥費，對健保財務影響為第一年新增約 3,000 萬元至第五年約 100 萬元。

6. 敏感度分析：

若將 IDELVION 用於輕至中度的需要時治療的情境納入考量，預估對健保財務影響為第一年新增約 3,000 萬元至第五年約 700 萬元。

七、經濟評估結論

1. 至 CADTH、PBAC、NICE 及 SMC 網頁搜尋與本案相關之醫療科技評估報告，均未查獲 IDELVION 用於 B 型血友病人預防性與控制出血之相關評估報告。
2. 本報告認為建議者分析架構大致合理，惟預防性治療比較藥品以建議最大劑量估算具有不確定性，相關藥品使用量推估遠大於健保藥品使用量分析中 GAMMA-FIX (NONACOG ALFA) 之實際用量，校正現有藥使用量後，預估未來五年 IDELVION 年度藥費由第一年約 1.5 億元至第五年約 4.9 億元，扣除原情境取代藥費，對健保財務影響為第一年新增約 3,000 萬元至第五年約 100 萬元。
3. 此外，本報告認為根據建議者所列之給付規定文字無法將 IDELVION 限用於嚴重型 B 型血友病病人，故敏感度分析將 IDELVION 用於輕至中度的需要時治療的情境納入考量，預估未來五年對健保財務影響為第一年新增約 3,000 萬元至第五年約 700 萬元。

【健保署藥品專家諮詢會議之會後更新報告】

本品經 2020 年 3 月健保署藥品專家諮詢會議決議，限用於嚴重 B 型血友病病人之預防性治療，健保給付規定為「用於 12 歲以上病人每週注射一次，每次 25-35 IU/Kg，或每 2 週注射一次，每次 40-50 IU/Kg；用於未滿 12 歲病人每週一注射次，每次 35 IU/Kg」，本報告根據健保署初步核定本品之健保給付規定及給付價格進行財務影響修正。

依據新核定之健保給付規定及價格調整財務影響，嚴重 B 型血友病之目標人數約第一年的 110 人至第五年的 130 人，本品年度藥費約第一年的 0.95 億元至第五年的 3.23 億元，預估對健保的財務影響約第一年節省 500 萬元至第五年節省 1,700 萬元。

參考資料

1. Morfini M, Zanon E. Emerging drugs for the treatment of hemophilia A and B. *Expert opinion on emerging drugs* 2016; 21(3): 301-313.
2. Nazeef M, Sheehan JP. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *Journal of blood medicine* 2016; 7: 27-38.
3. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>. Published 2012. Accessed October 15, 2019.
4. 張有勝. 基因轉殖豬生產人類第九凝血因子. *農業生技產業季刊* 2007.
5. Escobar M, Santagostino E, Mancuso ME. Switching patients in the age of long-acting recombinant products? *Expert Rev Hematol* 2019; 12(sup1): 1-13.
6. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed October 9, 2019.
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2019. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed October 3, 2019.
8. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定內容(最新版)-第四節血液治療藥物. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed October 9, 2019.
9. Negrier C, Davis J, Yan S, et al. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *Expert review of hematology* 2019; 22(10): 1014-1021.
10. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127(14): 1761-1769.
11. Kenet G, Chambost H, Male C, et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thrombosis and haemostasis* 2016; 116(4): 659-668.
12. von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. 2019; 25(1): 45-53.
13. Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016; 22(4): e259-e266.
14. Pradelli L, Villa S, & Castaman G. Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) for the treatment of Italian patients with hemophilia B: a budget impact model. *Farneconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2018; 19(1).
15. 衛生福利部中央健康保險署.

- https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D. Published 2019. Accessed Nov.10, 2019.
16. Tu T C, Liou W S, et al. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei medical journal* 2013; 54(1), 71-80.
17. 衛 生 福 利 部 中 央 健 康 保 險 署 .
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979. Published 2019. Accessed Nov.10, 2019.

附錄

附錄一 第八、第九凝血因子血液製劑之健保給付規定[8]

4.2.3. 第八、第九凝血因子血液製劑(103/4/1、106/9/1、106/12/1、107/11/1)：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：

- 1.門診之血友病人得攜回二~三劑量(至多攜回一個月)第八、第九凝血因子備用，繼續治療時，比照化療以「療程」方式處理，並查驗上次治療紀錄(如附表十八之一—全民健康保險血友病患者使用第八、第九凝血因子在家治療紀錄)及填寫附表十八之五—醫療評估追蹤紀錄表。醫療機構、醫師開立使用血液製劑時，應依血液製劑條例之規定辦理。(103/4/1、108/10/1)
- 2.需要時治療(on demand therapy)：適用一般型血友病病人，建議劑量均如附表十八之三—全民健康保險一般型血友病患者需要時治療之凝血因子建議劑量。(106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1)
- 3.預防性治療(primary prophylaxis)：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人。
 - (1)嚴重 A 型血友病病人：
 - I.一般型製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。(106/12/1)
 - II.長效型製劑(如 Eloctate、Adynovate)：(106/12/1、107/11/1)
 - i.Eloctate：每 3 天注射一次，每次 25-35 IU/kg 或每 4 天注射一次，每次 36-50 IU/kg 或每 5 天注射一次，每次 51-65 IU/kg。(106/9/1、106/12/1)
 - ii.Adynovate：每週注射 2 次，每次 40-50 IU/kg。(107/11/1)
 - iii.每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。(106/12/1)
 - iv.若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。(106/12/1)
 - (2)嚴重 B 型血友病病人：

每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。
 - (3)一般型製劑及長效型製劑施行預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度(trough level)，其濃度低於 1IU/dL，得再調整劑量。(106/12/1)
 - (4)如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則建議暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，可重新使用「預防性」治療。

附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2019.10.04	#1	((recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin[Title/Abstract]) OR rIX-FP[Title/Abstract]) OR idelvion[Title/Abstract] OR albutrepenonacog[Title/Abstract]	33
		#2	(hemophilia[Title/Abstract]) OR Factor IX Deficiency[Title/Abstract]	19,737
		#3	#1 AND #2	32
EMBASE	2019.10.04	#1	#1 'recombinant fusion protein linking coagulation factor ix with albumin':ti,ab,kw OR 'rix fp':ti,ab,kw OR idelvion:ti,ab,kw OR albutrepenonacog:ti,ab,kw	165
		#2	#2 hemophilia:ti,ab,kw OR haemophilia:ti,ab,kw OR 'factor ix deficiency':ti,ab,kw OR 'factor ix deficiencies':ti,ab,kw	32,235
		#3	#1 AND #2	154
Cochrane Library	2019.10.04	#1	(recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin):ti,ab,kw OR (rIX-FP):ti,ab,kw OR (idelvion):ti,ab,kw OR (albutrepenonacog):ti,ab,kw	19
		#2	(hemophilia):ti,ab,kw OR (haemophilia):ti,ab,kw OR (factor ix deficiency):ti,ab,kw OR (factor ix deficiencies):ti,ab,kw	1,433
		#3	#1 AND #2	18

附錄三 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2019.10.28	#1 hemophilia B #2 IDELVION #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	0	0
EMBASE	2019.10.28	#1 hemophilia B #2 IDELVION #1 AND #2	2	0
Cochrane Library	2019.10.28	#1 hemophilia B #2 IDELVION #1 AND #2	1	0