

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Blinicyto[®] for Injection

學名：Blinatumomab

事由：

有關台灣安進藥品有限公司建議將 Blinicyto[®] 納入健保給付用於治療「費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(ALL)之成人病患」一案，本中心於 106 年 5 月已完成醫療科技評估報告；由於建議者於 106 年 6 月提出建議調降藥品價格，因此，健保署於 106 年 6 月 27 日再次函請本中心更新財務影響評估。

完成時間：民國 106 年 7 月 31 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH及英國 NICE皆於106年6月有公告更新之報告。結論為對於 blinatumomab用於「費城染色體陰性復發型或頑固型B細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(ALL)之成人病患」之適應症上，加拿大CADTH、澳洲PBAC及蘇格蘭SMC皆建議給付，但英國NICE則是在廠商願意提供用藥可近性方案條件下才建議給付；而對於第一次復發後使用，加拿大CADTH前次不建議給付，此次則是在廠商同意降價條件下才建議給付。

二、財務影響

建議者此次並未針對本中心前次醫療科技評估報告所提之疑義進行修改或說明。本報告微調相關參數及採用新建議價格重新進行財務影響推估，預估本品納入健保給付後，未來五年年度藥費為第一年約1.22億元至第五年約1.9億元，對於健保財務支出影響為第一年增加約1.22億元至第五年增加約1.9億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

有關台灣安進藥品有限公司（以下簡稱建議者）建議將 blinatumomab 成份藥品 Blincyto® 納入健保給付用於治療「費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(ALL)之成人病患」一案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）於 106 年 5 月已完成醫療科技評估報告；由於建議者於 106 年 6 月提出建議調降支付價格，因此，衛生福利部中央健康保險署於 106 年 6 月 27 日再次函請本中心更新此案財務影響評估。

二、療效評估

（略）

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本中心於 106 年 5 月針對本案藥品所完成之醫療科技評估報告中，已摘錄加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC 以及蘇格蘭 SMC 所公布之醫療科技評估報告結果；其中加拿大 CADTH/pCODR 於 2016 年 4 月的評估報告[1]不建議收載 blinatumomab 用於治療費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之成人病患，先前僅接受過一次系統性化療者；而澳洲 PBAC 於 2016 年 11 月的評估報告[2]則以修改給付價格方式建議給付 blinatumomab 於用治療費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子；蘇格蘭 SMC 於 2016 年 6 月的評估報告[3]則建議收載 blinatumomab 用於治療費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之成人病患。

本報告重新於 106 年 6 月 30 日搜尋各國醫療科技評估機構公開網頁，發現加拿大 CADTH 及英國 NICE 皆於 106 年 6 月有公告更新之報告，其報告內容摘錄如下：

1. CADTH (加拿大) [4]

針對建議者再次送件資料，加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH) 於 106 年 6 月 29 日發布初步結果，本案仍在審議中，以下為初步報告結果：

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 決議，需降價使 blinatumomab 有較好的成本效益值，才收載用於治療費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之成人病患。被治療的病患必須具有良好的日常體能狀態 (performance status, PS)，須持續治療至無法接受毒性或是疾病復發。療程方面，至多可使用 2 個週期誘導治療 (induction)，加上 3 個週期的鞏固治療 (consolidation)，並且維持治療 12 個月。pERC 認為使用 blinatumomab 的病人在整體存活 (overall survival) 以及生活品質方面相較於傳統化學治療有所改善，同時 blinatumomab 的毒性較傳統化學治療高，但可符合病人的需求。委員會注意到先前決議 blinatumomab 已可用於先前至少接受過兩線系統性化學治療的成年病人，而根據臨床試驗 TOWER[5]最新的結果，委員會同意本 blinatumomab 於第一次復發後使用。

在經濟分析方面，建議者送交一份成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA) 的經濟模型，此模型將疾病分成 4 種狀態：起始治療、反應、難治／復發、死亡。此模型將加拿大最常用的化學治療 hyper-CVAD 作為 blinatumomab 的比較品，並

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

採用 TOWER 臨床試驗數據做為參數參考依據，評估期間設為 50 年。此模型結果顯示，其遞增成本效果比值（ICER）為每一單位生活品質提升需花費加幣 72,488 元。pERC 認為 blinatumomab 與 hyper-CVAD 相較之下，blinatumomab 並非具有成本效益的選項。委員會認為建議者可能高估長期的臨床效益，像是假設評估期間為 50 年、外推整體存活效益，以及模型的選擇，皆會對 ICER 值有所影響。此外，模型假設病人可出院執行後續療程，然而因為 blinatumomab 執行給藥上的複雜度，最終大部分的病人可能仍需留院治療。委員會認為，因長期療效上有很大的不確定性，以及藥品施打的訓練和準備藥品所需耗費的相關資源未被完整納入成本計算，因此 ICER 值將會比廠商估算的還要更高。委員會調整相關參數，將評估期間限縮為 10 年，並假設結束試驗後（18 個月後）兩組病人整體存活效益相近，且對模型參數進行微調；經調整後，ICER 值從原先加幣 72,488 元/QALY 上升至近 100 萬元/QALY，此調整還未包括病人可能無法出院之情形。綜合而言，委員會認為 blinatumomab 並非具有成本效益的選項，因上述之不確定性存在，認為建議者需要降低藥價才能具成本效益。

2. NICE（英國）[6]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 106 年 6 月 28 日公布最新醫療科技評估報告，指出若廠商願意提供用藥可近性方案（patient access schemes），則可建議收載 blinatumomab 用於治療「費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之成人病患」。

建議者送交一份成本效益分析的經濟模型，此模型將疾病分成 4 種狀態：起始未反應狀態、反應狀態、難治／復發狀態、死亡，採用 FLAG-IDA（fludarabine, cytarabine, granulocyte stimulating factor and idarubicin）作為比較品，並採用 TOWER 臨床試驗數據做為參數估算依據。分析結果顯示，若用於先前未使用過救援治療（salvage therapy）病人，其遞增成本效果比值（ICER）為每提升一單位生活品質需花費 49,190 英鎊。此一分析模型中較具不確定性的參數包含：(1) 整體存活期（overall survival, OS）的外推性，(2) 以何時間點界定為痊癒，(3) 相關醫療花費。然而，在治療週期數方面的參數，建議者假設使用 blinatumomab 的病人可使用至 9 個週期，但大多數病人只會使用 2 個週期的治療，而目前給付條件則是至多使用 5 個週期，若再將住院需求降低的成本考量進去，其 ICER 值可能更低。此外基於臨終條款（end-of-life criteria），此類病人接受原始化學治療之整體存活期（overall survival）原為 4 個月，使用 blinatumomab 可望增加 3.7 個月，委員會認為符合臨終條款考量。基於以上因素，委員會認為儘管有潛在的不確定性，但因 ICER 值在可接受的範圍內，blinatumomab 被認為是具有成本效益的選項。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 電子資料庫相關文獻

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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：無限制 排除條件：無
Intervention	blinatumomab
Comparator	無限制
Outcome	無限制
Study design	(((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 7 月 24 日，以 blinatumomab 以及其它經濟研究相關字眼做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

依據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋後，分別於 PubMed 尋獲 3 篇，Embase 尋獲 11 篇，其它資料庫為 0 篇。將 PubMed 與 Embase 文獻經標題以及摘要閱讀篩選之後，最後獲得 1 篇文獻符合 PICOS 要求。此篇文獻為 blinatumomab 廠商所進行之研究，其研究結果摘要說明如下：

本篇研究採用成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) [7]，分析 blinatumomab 使用於費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之成人病患，其觀點採用美國醫療保健支付者觀點，評估期間設為 50 年，並使用 3% 折現率。對照組為標準治療，定義沿用 TOWER 試驗之設定¹。模型將疾病分成 4 種狀態：起始未反應狀態、反應狀態、難治／復發狀態、死亡。效用以及治療結果的參數採用來自 TOWER 研究結果，而長期整體存活率則參考歷史性世代研究 (study20120310)，假設病人活超過 4 年，則兩組存活風險相同。模型列入的相關花費包含：藥品費用、住院費用、居家輸注費用、門診

¹ 標準治療為四選一：(1) fludarabine, high-dose cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor with or without anthracycline (2) a high-dose cytosine arabinoside-based regimen (3) a high-dose methotrexatebased regimen (4) clofarabine-based regimen

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

費用及異體幹細胞移植費用 (allogeneic stem-cell transplant)。其中，藥品的使用週期採用與 TOWER 研究相同的週期數²。相關費用中未涵蓋藥品不良反應所帶來的額外醫療費用支出。研究結果顯示，在參數基礎值分析之下，blinatumomab 相較於標準治療的 ICER 值為 110,108 美元/QALY；進一步做次族群分析後，發現在先前未使用救援性化療 (salvage therapy) 的族群身上有較好的成本效益值，其 ICER 值為 98,378 美元/QALY。該研究之決定性敏感度分析 (deterministic sensitivity analysis) 發現病人住院的長短對於結果影響較大。在閾值設為 150,000 美元/QALY 的情境下，blinatumomab 符合成本效益的機率為 74%，因此研究結論認為，倘若願付價格為 150,000 美元/QALY，blinatumomab 則為具有成本效益的選項。

(三) 財務影響

建議者使用新建議價格，推估納入健保給付以後，年度藥費第一年約 7,600 萬元至第五年約 1.2 億元。由於本品可能取代部分救援性化療，扣除取代藥品費用以及其它相關醫療費用減少後，預估財務影響為第一年約 6,700 萬元至第五年約 1.05 億元。

因建議者本次的財務影響分析與前次所提架構相同，簡述如下：

1. 臨床地位：假設本品納入健保給付之後，將會取代病人經治療無效後，後續使用救援性化療藥品，如 FLAG-IDA(Fludarabine、High dose cytarabine、G-CSF 及 Idarubicin) 之治療組合。
2. 病人數預估：建議者使用市調公司調查台大醫院內 2014、2015 年新診斷急性淋巴性白血病成人各種亞型、費城染色體陽性/陰性及復發型/頑固型之比例結果，推估符合本品適應症之病人數。
3. 使用量及藥費預估：建議者以第二期臨床試驗 (MT103-211) 及歷史性世代研究 (study20120310) 的結果，取得 blinatumomab 及標準化療之療程中位數為 1.64 及 2 個療程，並預估 blinatumomab 未來 5 年市占率，推估 2018 至 2022 年本品年度藥費為第一年約 7,600 萬元至第五年約 1.2 億元。
4. 其它醫療花費：建議者以 2007 年一篇估算 1994-2002 年急性白血病病人在積極治療後每次住院醫療費用，並且輔以通貨膨脹率 2.148%，以及調查資料中每年病人住院和門診次數，得到其它醫療花費。
5. 財務影響：扣除可能部分取代的化療費用，預估對健保財務影響為第一年約 6,700 萬元至第五年約 1.05 億元。

² 病人在兩個週期後若達標，則可接續鞏固治療三個週期，完成五個週期後可接續 12 個月的維持治療。每週期以六週為單位，前四週為每日持續輸注，後兩週為休息期。維持治療期間，以 12 週為一個單位，前四週為每日持續輸注，後八週為休息期。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

前次本中心報告說明對於建議者所估算的模板略有疑義，然此次建議者未針對疑義點說明或更正。本中心節錄前次報告，其主要影響財務估算有以下幾點：

1. 建議者應以最新第三期臨床資料 (TOWER) 推估未來藥費對健保財務影響。
2. 建議者選擇 FLAG-IDA 作為本品可能取代之標準化療，然而 FLAG-IDA 中的 fludarabine，目前並無 ALL 相關之適應症，會將病人自費藥品納入財務計算；因此本品在治療地位上應屬新增關係。
3. 建議者未考慮部分病患後續需進入鞏固治療 (consolidation therapy)，且鞏固治療所需的藥費為主要影響財務估算結果之因素。
4. 建議者所納入的其它醫療費用估算，因藥費在 20 年間有所變化，且這部分費用會因為病人個別情況不一變異性較大，若納入計算有較大不確定性。

本報告以建議者新送價格，以及前次報告估算模板進行財務影響分析，相關細項如下：

1. 臨床地位：blinatumomab 以新增地位作為臨床情境。
2. 病人數預估：建議者在人數估算上尚為合理，因此採用建議者估算人數。
3. 使用量及藥費預估：在療程數上，參考 TOWER 臨床試驗中位數 2 個療程進行計算。在鞏固治療方面，臨床試驗中進入鞏固治療比例為 32%，依據專家意見假設此 32% 病患多接受 2 個療程的鞏固治療，並採用建議者未來 5 年市占率，推估 2018 至 2022 年本品年度藥費為第一年約 1.22 億元至第五年約 1.9 億元。
4. 其它醫療花費：建議者估算本品與比較品兩族群的住院相關花費，其結果差異並不大，且此部分可能因病人個別情況不同變異性較大而難以估算，故不列入計算。
5. 財務影響：因本品臨床地位屬新增關係，對於健保的財務支出影響為第一年增加約 1.22 億元至第五年增加約 1.9 億元。

(四) 經濟評估結論

1. 回顧各國家 HTA 組織的評估報告，對於 blinatumomab 用於「費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(ALL)之成人病患」之適應症上，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 皆建議給付，但英國 NICE 則是在廠商願意提供用藥可近性方案條件下才建議給付；而 blinatumomab 用於第一次復發後之病患上，加拿大 CADTH 則是在廠商同意降價條件下才建議給付。
2. 在電子資料庫方面，尋獲一篇與本次建議相符之文獻。研究結論認為，若以願付價格為 150,000 美元/QALY 的情境下，blinatumomab 具有成本效益。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 在財務影響評估方面，建議者此次並未針對本中心前次醫療科技評估報告所提之疑義進行修改或說明。本報告微調相關參數及採用新建議價格重新進行財務影響推估，預估本品納入健保給付後，未來五年年度藥費為第一年約 1.22 億元至第五年約 1.9 億元，對於健保財務支出影響為第一年增加約 1.22 億元至第五年增加約 1.9 億元。

參考資料

1. CADTH: Blinatumomab (Blinicyto) for Ph- ALL. Published on April 18, 2016. Available from: <https://www.cadth.ca/blinatumomab-blinicyto-ph-all>.
2. PBAC: Public Summary Document - Blinatumomab: Injection 38.5 microgram [1 vial] and inert substance solution [10 mL vial]; Blinicyto® Published: November 2016. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/blinatumomab-psd-november-2016>.
3. SMC: Blinatumomab (Blinicyto). Scottish Medicines Consortium. Published: June 2016. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1145_16_blinatumomab_Blinicyto/blinatumomab_Blinicyto.
4. CADTH: Blinicyto for Acute Lymphoblastic Leukemia (Resubmission). Published on June 29, 2017. Available from: <https://www.cadth.ca/blinicyto-acute-lymphoblastic-leukemia-resubmission-details>.
5. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine* 2017; 376(9): 836-847.
6. NICE: Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia (TA450). Published on June 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450>.
7. Delea TE, Amdahl J, Boyko D, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *Journal of medical economics* 2017: 1-12.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

資料庫	查詢日期		篇數	篩選後 篇數	
Pubmed	2017.7.24	#1	blinatumomab	200	1
		#2	((((cost effectiveness analysis) OR cost utility analysis) OR cost benefit analysis) OR cost minimization analysis	228438	
		#1 AND #2		3	
EMBASE	2017.7.24	#1	blinatumomab	815	1
		#2	((((cost effectiveness analysis) OR cost utility analysis) OR cost benefit analysis) OR cost minimization analysis	219363	
		#1 AND #2		11	
Cochrane Library	2017.7.24	Search all text: blinatumomab, limited to Economic Evaluations		0	0
CRD	2017.7.24	blinatumomab		0	0