

# 傑威長效第八因子注射劑 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU (Jivi 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU)

## 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	Jivi 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU	成分	damoctocog alfa pegol
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	每小瓶 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU / 凍晶乾粉注射劑		
主管機關許可適應症	用於 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人的下列狀況: 1. 治療及控制出血事件。 2. 手術前中後之出血處置。 3. 作為例行預防, 以降低病人之出血事件發生率。		
建議健保給付之適應症內容	4.2.3. 第八、第九凝血因子製劑: 用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人: 1. (略) 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需要時治療之凝血因子建議劑量。 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. Eloctate: (略) II. Adynovate: (略) III. Kovaltry: (略) IV. <u>Jivi: (100/00/1)</u> i. <u>患者年齡為 12 歲(含)以上且曾接受治療</u> ii. <u>每週 2 次, 每次 30-40 IU/kg; 每 5 天注射 1 次, 每次 45-60 IU/kg; 每週注射 1 次, 每次 60 IU/kg。</u> iii. <u>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。若臨床上需要使用超過上述劑量, 則需要事前審查。</u> V. 其他製劑: 每週注射 1-3 次, 每一次劑量為 15-25 IU/kg。 (2) (略) (3) (略) (4) (略)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無		

	<input checked="" type="checkbox"/> 有，同上。
建議療程 <sup>a</sup>	每週 2 次，每次 30-40 IU/kg； 每 5 天注射 1 次，每次 45-60 IU/kg； 每週注射 1 次，每次 60 IU/kg。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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、國際治療指引、我國藥品許可適應症、健保收載情形及相對療效比較證據後，本報告認為合適的參考品可為具間接比較研究之長效型基因重組第八凝血因子製劑(Eloctate<sup>®</sup>及 Adynovate<sup>®</sup>)。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二（無相關資料可供參考）。

#### 三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案藥品使用於 A 型血友病病人的臨床療效與安全性，主要參考 PROTECT VIII 臨床試驗之相關文獻<sup>b</sup>，另有 1 篇配對調整間接比較研究（詳如內文整理）。

PROTECT VIII 試驗為開放式作業、部分隨機分派 (partially randomized)、第 2/3 期試驗，納入 12 至 65 歲曾接受過治療的嚴重 A 型血友病病人(共 134 名)，接受本案藥品作為需求性或預防性治療共 36 週。預防性治療組病人於試驗前 10 週的導入期(run-in period)中，接受每週兩次 25 IU/kg 治療，目的在於藉此辨識有較高出血傾向而不被預期可受益於縮短給藥頻率者；在導入期突破性出血次數>1 次者，後續將提高劑量至接受每週兩次 30 至 40 IU/kg 治療；在導入期突破性出血次數≤1 次者，則隨機分派(1:1)至接受每 5 天一次(始於 45 IU/kg，可增至 60 IU/kg)或每 7 天一次(固定劑量 60 IU/kg)預防性治療。主要療效指標為年度出血率(annual bleeding rate, ABR)。

完成主試驗的病人，後續可選擇進入延伸試驗(共 121 名)，目前查獲於 2019 年

<sup>a</sup> 仿單建議用法用量：預防性治療的建議初始劑量為每週 2 次，每次 30 至 40 IU/kg。其後，依照出血事件發生率的狀況，可將療程調整至每 5 天一次，每次 45 至 60 IU/kg。後續治療可依照個別之情況調整為更少或更頻繁的劑量(參見仿單 5.1 和 5.2 章節)。

<sup>b</sup> 本案藥品除在成人藥物動力學試驗(詳如內文整理：建議者提供之資料)中有使用 rFVIIIc (Eloctate<sup>®</sup>)做為比較品之外，並未有與其他凝血因子製劑療效之直接比較試驗。

發表的期中分析結果，自主試驗起算的追蹤時間中位數為 3.9 年。

(一) 主要療效指標結果及藥品用量摘要如下表。

主試驗					
給藥頻率		N	ABR 中位數		單次/累積劑量 [mean] (IU/kg)
			前 10 週導入期	第 11 至 36 週	
需求性治療		20	23.4 (0 至 36 週)		---
預防性治療	每週 2 次 30~40 IU/kg (不具隨機分派資格)	13	17.4	4.1	38.9 / 4,498
	每週 2 次 30~40 IU/kg (具隨機分派資格)	11	0	1.9	31.5 / 3,341
	每 5 天一次 45~60 IU/kg	43	0	1.9	45.3 / 3,672
	每 7 天一次 60 IU/kg	43	0	3.9*	56.8 / 3,466
延伸試驗(期中分析)					
給藥頻率		N	ABR 中位數		單次/累積劑量 [median] (IU/kg)
需求性治療		14	34.1		---
預防性治療	每週 2 次 30~40 IU/kg	23	1.7		37.5 / 3,917
	每 5 天一次 45~60 IU/kg	33	1.2		46.2 / 3,504
	每 7 天一次 60 IU/kg	23	0.7		58.9 / 3,120
	轉換頻率	28	3.1		51.6 / 3,742
* 每 7 天一次組有 26% 病人(11 位)增加給藥頻率，包括每 5 天一次(8 位)或每週兩次(3 位)。					

(二) 主試驗期間，預防性治療組及需求性治療組共發生 702 個出血事件，90.6% 出血事件在接受 ≤ 2 次注射後可獲得控制，大多數病人(72.4%)對於出血治療反應的評估結果為極佳或良好。

(三) 用於 26 件大型手術期間的止血效果皆經手術醫師評為極佳(17/26)或良好(9/26)。

(四) 未有受試者於試驗期間檢測出第八凝血因子之抗體。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：加拿大、澳洲、英國之 HTA 組織皆查無與本案藥品相關之評估報告。

六、財務衝擊：

(一) 建議者認為在本案藥品納入給付後，將取代 Adynovate、Eloctate、Kovaltry、Advate、Nuwiq、Xyntha 等藥物的部分市場，並以自行推估之市占率預估未來五年本案藥品使用人數為第一年約 180 人至第五年約 300 人，年度藥費為第一年約 6 億元至第五年約 10 億 3,500 萬元，扣除取代藥費後對健保整體財務影響為第一年節省約 3,900 萬元至第五年節省約 7,200 萬元。

(二) 本報告認為建議者之財務影響推估架構完整且邏輯合宜，但在預防性治療與需要時治療的病人比例、病人的年度出血次數及用藥劑量等參數的推估上具有不確定性，且建議者在計算藥品市占率及使用劑量上有部分誤植之情形。此外，由參考臨床試驗結果及仿單之建議用法用量，本報告認為若病人每週施打頻率超過 1 次，則本案藥品之每週劑量會高於建議者之推估；另建議者假設所有藥品的用藥遵從率

(compliance) 均為 85%，但本報告認為相較於每週施打 2 至 3 次的藥品，本案藥品用於預防性治療時，部分病人可能僅須每週施打 1 次，因此其用藥遵從率應會較高。

(三) 本報告針對財務影響推估所進行之校正，主要係針對建議者誤植的部分進行調整，以及略將本案藥品用於預防性治療的服藥遵從率調高，並就較不確定的參數進行敏感度分析；校正結果如下：

1. 基礎案例分析：本報告調整建議者誤植之參數，並將本案藥品用於預防性治療的服藥遵從率調高為 90%，其他藥品仍維持於 85% 後，預估本案藥品使用人數為第一年約 180 人至第五年約 300 人，年度藥費第一年約 6 億 3,100 萬元至第五年約 10 億 940 萬元，對健保整體財務影響為第一年節省約 1,700 萬元至節省約 3,400 萬元。
2. 敏感度分析：相關分析結果如下，可知本案藥品之用量及用藥遵從率的提高會增加對健保之財務影響。
  - (1) 每週用藥劑量：將本案藥品平均每人每週用量由 65.4 IU/kg 調高為 75 IU/kg，並假設與其他藥品之用藥遵從率均為 85%，整體財務影響將提高為第一年增加約 1,600 萬元至第五年增加約 2,300 萬元。
  - (2) 用藥遵從率：將本案藥品用於預防性治療的服藥遵從率由 90% 調高為 95%，每週平均用量仍為 65.4 IU/kg 時，整體財務影響將提高為第一年增加約 1,300 萬元至第五年增加約 1,900 萬元。
  - (3) 市占率：將本案藥品市占率調降為建議者推估之一半時，則財務影響為第一年節省約 650 萬元至第五年節省約 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	Jivi <sup>®</sup>	Eloctate <sup>®</sup>	Adynovate <sup>®</sup>
主成分/含量	Damoctocog alfa pegol 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU	Antihemophilic Factor (Recombinant), Fc Fusion Protein 250 IU, 500 IU, 750 IU, 1,000 IU, 1,500 IU, 2,000 IU, 3,000 IU	Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated 500 IU, 1,000 IU, 2,000 IU
劑型/包裝	凍晶注射劑	凍晶注射劑	凍晶注射劑

WHO/ATC 碼	B02BD02	B02BD02	B02BD02
主管機關許可適應症	用於 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人的下列狀況: 1.治療及控制出血事件。 2.手術前中後之出血處置。 3.作為例行預防,以降低病人之出血事件發生率。	治療與預防 A 型血友病患者(先天性第八凝血因子缺乏症)的出血。 說明:ELOCTATE 不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)	控制及預防 A 型血友病人之出血事件。 A 型血友病病人手術前中後之處置。 作為例行預防,預防或降低 A 型血友病病人之出血事件發生率。
健保給付條件	擬訂中	於此摘錄預防性治療劑量,另詳如附錄一: 1. 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。 2. 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。若臨床上需要使用超過上述劑量,則需要事前審查。	於此摘錄預防性治療劑量,另詳如附錄一: 1. 每週注射 2 次,每次 40-50 IU/kg。 2. 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。若臨床上需要使用超過上述劑量,則需要事前審查。
健保給付價	擬訂中	21.4 元/IU	23.6 元/IU
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>出血及手術</b></li> </ul> <p>出血:每 24 至 48 小時重複輸注。治療至少 1 天,直到以疼痛為表徵的出血獲得緩解或癒合。</p> <p>較大範圍出血:每 24 至 48 小時重複輸注,持續 3 至 4 天或以上,直到疼痛及急性失能獲得緩解。</p> <p>危及生命出血:每 8 至 24 小時重複輸注,直到危險獲得緩解。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>控制出血</b></li> </ul> <p>輕度和中度:劑量 20-30 IU/kg,每 24-48 小時(6 歲以下,每 12-24 小時重複投予),直到停止出血並且傷口癒合。</p> <p>嚴重:劑量 40-50 IU/kg,每 12-24 小時(6 歲以下,每 8-24 小時重複投予),直到停止出血(約 7-10 天)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>手術前後處置</b></li> </ul> <p>輕度:劑量 25-40 IU/kg,每 24 小時(6 歲以下,每</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>出血事件控制</b></li> </ul> <p>輕度:建議劑量為 10-20 IU/kg,用藥頻率為每 12-24 小時,直到出血情況已緩解。</p> <p>中度:建議劑量為 15-30 IU/kg,用藥頻率為每 12-24 小時,直到出血情況已緩解。</p> <p>重度:建議劑量為 15-30 IU/kg,用藥頻率為每 8-24 小時,直到出血情況已緩解。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>手術前中後之處置</b></li> </ul>

	<p>小型手術：每 24 小時給藥，至少 1 天，直到癒合。</p> <p>大型手術：每 12 至 24 小時重複給藥，直到傷口充分癒合，接著再治療至少 7 天，使第八因子活性維持在 30-60% (IU/dL)。</p> <p>• <b>常規預防</b></p> <p>所有的治療決定應根據個別病人的特性及對治療的反應來做出臨床判斷，以找出適當的預防性治療療程。</p> <p>預防性治療的建議初始劑量為每週 2 次，每次 30 至 40 IU/kg。</p> <p>其後，依照出血事件發生率的狀況，可將療程調整至每 5 天一次，每次 45 至 60 IU/kg。</p> <p>後續治療可依照個別之情況調整為更少或更頻繁的劑量(參見仿單 5.1 和 5.2 章節)。每次用於輸注的最高劑量約為 6000 IU。</p>	<p>12-24 小時)重複投予，最少 1 天直到傷口癒合。</p> <p>嚴重：術前給予 40-60 IU/Kg 並於 8-24 小時後重複投予 40-50 IU/Kg (6 歲以下，每 12-24 小時重複投予)，接著每 24 小時投予，直到傷口適當癒合，並維持第八凝血因子活性於目標範圍內至少 7 天。</p> <p>• <b>常規預防</b></p> <p>建議起始劑量為每 4 天給予 50 IU/公斤。</p> <p>依據個人反應來調整劑量，劑量範圍 25-65 IU/公斤，時間間隔 3-5 天。小於 6 歲的兒童可能需要更頻繁或更高的劑量(最高 80 IU/公斤)。</p>	<p>小手術：建議劑量為 30-50 IU/kg，給藥頻率為術前一小時內(如有必要請於 24 小時後再度用藥)，視需要一次或重複用藥，直到出血情況已緩解。</p> <p>大手術：建議劑量為 40-60 IU/kg，給藥頻率為術前一小時內，每 8 至 24 小時(&lt;12 歲病患則為每 6 至 24 小時)重複用藥，讓第八凝血因子活性維持在目標範圍內，直到傷口適當癒合為止。</p> <p>• <b>例行預防</b></p> <p>兒童(12 歲以上)和成人，以每公斤體重 40-50 IU 之劑量每週給藥 2 次。</p> <p>兒童(&lt;12 歲)以每公斤體重 55 IU 之劑量每週給藥 2 次，最高劑量為每公斤體重 70 IU。</p> <p>視病人臨床反應調整劑量。</p>
療程	符合給付條件下長期使用	同左	同左
每療程花費	擬訂中	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，假設每周 2 次，平均每次 42.5 IU/kg，每 IU 價格以 21.4 元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6,431,984 元 (成人平均體重 68 kg)；</li> <li>• 2,222,818 元 (兒童平均體重 23.5 kg)。</li> </ul>	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，假設每周 2 次，每次 45 IU/kg，每 IU 價格以 23.6 元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,510,464 元 (成人平均體重 68 kg)；</li> <li>• 2,595,528 元 (兒童平均體重 23.5 kg)。</li> </ul>
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：		

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 109 年 5 月 11 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 5 月 11 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 109 年 5 月 11 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。

# 【傑威長效第八因子注射劑 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU】

## 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 15 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

血友病是一種先天性血液凝固異常的出血疾病，屬於性聯遺傳疾病，病人多為男性，而女性則為帶因者居多。但除了遺傳之外，約三分之一病人由新的基因突變造成且無家族史。依其所缺乏之凝血因子，可分為：

- (1) A 型血友病：缺乏第八凝血因子 (80 至 85%)
- (2) B 型血友病：缺乏第九凝血因子 (15 至 20%)
- (3) C 型血友病：缺乏第十一凝血因子 (少見且症狀輕微，屬個體隱性遺傳)

血友病是以嚴重程度來分類，相較於正常濃度，約有多少百分比的凝血因子能在體內發揮作用。因此，依其血液中凝血因子濃度的高低可分為：

- (1) 輕度：凝血因子濃度 5 至 30% 之間
- (2) 中度：凝血因子濃度 1 至 5% 之間
- (3) 重度：凝血因子濃度 < 1%



出血嚴重程度因人而異，如輕度血友病病人僅在嚴重創傷或手術時才會有出血的問題，中度血友病病人不常出血，出血原因可能因創傷、或是自發性出血；而重度血友病病人時常會出現肌肉或關節出血，一星期可能自發性出血一至二次，在沒有任何事件的誘發下仍會出血。而反覆的出血可能造成病人的關節功能受損，活動能力以及生活品質受到侷限。血友病出血部位以及頻率可如表三[1]。A 型血友病的致病基因 F8 基因位於染色體 Xq28 上，研究顯示，約有 1/2 嚴重型的 A 型血友病人在 F8 基因之內隱子 intron 22 區域產生反轉(inversion)。

表三、血友病出血部位和嚴重程度，以及各部位出血約略頻率[1]

出血部位及嚴重程度	
部位	嚴重程度
關節 (關節血腫)	嚴重
肌肉，尤其在深層 (髂腰肌、小腿和前臂)	
口腔內、牙齦、鼻腔和泌尿生殖道的黏膜	
顱內	危及生命
頸部/咽喉	
胃腸道	
不同部位出血頻率	
部位	大致頻率
關節血腫	70% 至 80%
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 在樞紐關節內更為常見：踝關節、膝關節和肘關節</li> <li>● 在多軸關節內不太常見：肩、腕、髖關節</li> </ul>	
肌肉	10% 至 20%
其他的重大出血	5% 至 10%
中樞神經系統	< 5%

目前國際間針對血友病的治療建議皆參考世界血友病聯盟(World Federation of Hemophilia, WFH)所發表之指引(WFH Guidelines for the Management of Hemophilia)。血友病病人在治療上需補充所缺乏的凝血因子到一定濃度才不會再次出血。治療上可分為需求性治療(on- demand)以及預防性治療(prophylactic)。前者是在出血發生時給予凝血因子輸注，進而使出血停止，而後者是定期輸注凝血因子來使病友體內的凝血因子保持在一定濃度，進而預防出血的發生。相較於之前以人類血漿製成的凝血因子，基因重組凝血因子因其來源並非血漿，故無病毒感染的風險，更可達到超高純度；唯基因重組凝血因子仍會受到自然生理代謝，若病人需預防性治療，仍需反覆注射凝血因子。目前已知預防性治療，不僅可減少出血發生，更能有效的避免因反覆出血而造成的關節病變及改善病人之生活品質[1-4]。

本案藥品 damoctocog alfa pegol 為聚乙二醇化形式的重組第八凝血因子。於

特定部位與聚乙二醇鍵結可降低第八凝血因子的清除率，使半衰期延長，並維持刪除 B 區域後的重組第八凝血因子之正常功能。Damoctocog alfa pegol 不含 von Willebrand 因子。血友病病人接受輸注後，第八凝血因子會與病人的 von Willebrand 因子結合。活化態第八凝血因子作為活化態第九凝血因子的輔助因子，加速第十凝血因子轉化為活化態第十凝血因子。活化態第十凝血因子將凝血酶原 (prothrombin) 轉化為凝血酶 (thrombin)。凝血酶接著將纖維蛋白原 (fibrinogen) 轉化為纖維蛋白 (fibrin)，使血塊形成[5]。目前本案藥品已於美國及歐盟獲得核准適用於治療和預防曾接受治療、年齡≥12 歲的 A 型血友病[6]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[7]，本案申請藥品 damoctocog alfa pegol 之 ATC 碼為 B02BD02，屬於 B02BD: blood and blood forming organs/ antihemorrhagics/ vitamin K and other hemostatics/ blood coagulation factors。ATC 分類同屬 B02BD 者共查獲 13 項藥品，但含有第八凝血因子者僅 B02BD02 與 B02BD06 兩者，而 B02BD06 為 von Willebrand factor 與第八凝血因子之複合物藥品，其適應症與第八凝血因子單方製劑略為不同。

其次在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」頁面[8]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：血友病」共查獲 66 筆資料；而鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；藥理治療分類(ATC 碼)：B02BD02」共查獲 34 筆資料。經逐筆檢視，除本案藥品外，目前於我國獲准用於「A 型血友病」且為第八凝血因子單方製劑者，包括 Koate-DVI、Haemate P、Beriate 等血漿濃縮製劑，以及 Kogenate FS、Advate、Xyntha、NovoEight、Nuwiq、Eloctate、Kovaltry、Adynovate、Afstyla 等基因工程製劑，皆已納入健保給付；相關藥品資訊彙整如表四。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 商品名	我國許可適應症	劑型	健保現行 給付條件
<b>血漿濃縮製劑</b>			
B02BD02 Koate-DVI	治療及預防血友病 A	凍晶注 射劑	如附錄一
B02BD02 Haemate P	先天及後天缺乏第八凝血因子	注射劑	如附錄一
B02BD02 Beriate	先天及後天缺乏第八凝血因子症	凍晶注 射劑	如附錄一

ATC 分類碼 商品名	我國許可適應症	劑型	健保現行 給付條件
<b>基因工程製劑</b>			
B02BD02 Kogenate FS	1. 治療 A 型血友病。2. 無關節損傷之 A 型血友病患童的常規預防。3. 常規預防性治療，用以防止或減少在 A 型血友病成人中的出血事件發生頻率。	凍晶注射劑	如附錄一
B02BD02 Advate	控制及預防成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件。成人及兒童 A 型血友病患者手術前中後之處置。做為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件發生率。說明：本品不能做為 von willebrand 氏疾病之治療。	凍晶注射劑	如附錄一
B02BD02 Xyntha	治療和預防 A 型血友病患者(先天性第八凝血因子缺乏)的出血。	凍晶注射劑	如附錄一
B02BD02 NovoEight	1.控制及預防成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件。2.成人及兒童 A 型血友病患者手術前中後之處置。 3.作為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件發生率。本品不適用於治療 von Willebrand disease。	凍晶注射劑	如附錄一
B02BD02 Nuwiq	治療與預防 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人的出血。	凍晶注射劑	如附錄一
B02BD02 Adynovate	1. 控制及預防 A 型血友病病人之出血事件。2. A 型血友病病人手術前中後之處置。3. 作為例行預防，預防或降低 A 型血友病病人之出血事件發生率	凍晶注射劑	如附錄一
B02BD02 Eloctate	治療與預防 A 型血友病人(先天性第八凝血因子缺乏)的出血。 說明：不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)	凍晶注射劑	如附錄一
B02BD02 Kovaltry	控制及預防成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件；成人及兒童 A 型血友病病人手術前中後之處置；作為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件發生率。本品不適用於治療 von Willebrand 疾病。 說明：本品用於不曾接受過第八凝血因子治療之 A 型血友病病人(Previously untreated	凍晶注射劑	如附錄一

ATC 分類碼 商品名	我國許可適應症	劑型	健保現行 給付條件
	patients, PUPs)的療效與安全性仍未知。		
B02BD02 Jivi (本案藥品)	用於 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人的下列狀況：(1)治療及控制出血事件。(2)手術前中後之出血處置。(3)作為例行預防，以降低病人之出血事件發生率。	凍晶注射劑	健保收載 中
B02BD02 Afstyla	罹患 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病人的出血治療及預防	凍晶注射劑	健保收載 中

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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 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/pCODR (加拿大)	至 2020 年 5 月 11 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 5 月 11 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 5 月 11 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2020 年 5 月 11 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 2020 年 5 月 4 日收訖。

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

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

於 2020 年 5 月 11 日止，查詢加拿大 CADTH 公開網站[9]，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

#### (二) PBAC (澳洲)

於 2020 年 5 月 11 日止，查詢澳洲 PBAC 公開網站[10]，未查獲與本案藥品

相關之醫療科技評估報告。

### (三) NICE (英國)

於 2020 年 5 月 11 日止，查詢英國 NICE 公開網站[11]，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

於 2020 年 5 月 11 日止，查詢蘇格蘭 SMC 公開網站[12]，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

#### 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：

<b>Population</b>	Hemophilia A
<b>Intervention</b>	damoctocog OR jivi OR BAY 94-9027
<b>Comparator</b>	不設限
<b>Outcome</b>	出血治療和預防效果相關指標、抗體形成(FVIII inhibitor)、不良事件
<b>Study design</b>	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、臨床試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 5 月 11 日及 6 月 14 日，以「damoctocog OR jivi OR BAY 94-9027」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

##### (2) 搜尋結果

於 PubMed 電子資料庫上，合併「damoctocog」、「jivi」或「BAY 94-9027」等關鍵字進行搜尋，共得到 20 篇文獻。於 Embase 資料庫以相同關鍵字進行搜尋，共得到 131 篇文獻，進一步限制發表類型為「article」或「article in press」後，剩餘 26 篇文獻。於 Cochrane Library 搜尋是否有本案相關 Cochrane Reviews 文獻，結果並未找到相關文獻。

合併上述文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，本報告最終納入 4 篇與本案 PICOS 相符的文獻資料，包括 3 篇臨床試驗文獻(皆源自 PROTECT VIII 試驗)及 1 篇配對調整間接比較研究作為參考。

### 臨床試驗

PROTECT VIII 試驗為多國、開放式作業、部分隨機(partially randomized)、第 2/3 期試驗，納入年齡介於 12 至 65 歲，FVIII (第八凝血因子) $< 1\%$ ，以及接受過 FVIII 治療 $\geq 150$  天之嚴重 A 型血友病病人；分為 part A (常規預防及出血治療)及 part B (手術期間處置)進行。

#### ■ Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII [13]

Part A 之試驗結果由 Reding 等人於 2017 年發表，這些病人接受 36 週本案藥品 BAY 94-9027 需求性(on demand)或預防性(prophylaxis)給予<sup>b</sup>。預防性投予組於試驗中前 10 週的導入期(run-in period)先給予一週兩次 25 IU/Kg，目的在於藉此辨識有較高出血傾向而不被預期可受益於縮短給藥頻率者；在導入期中，若病人突破性出血次數 $> 1$  次，病人後續將提高劑量至接受每週兩次 30 至 40 IU/Kg 治療。如果病人在導入期突破性出血次數 $\leq 1$  次，則隨機分派(1:1)至接受每 5 天一次組(自 45 IU/kg 起始，可提高至 60 IU/kg)或每 7 天一次組(固定劑量 60 IU/Kg)預防性治療。剩下符合隨機分派資格但未進入隨機分派的病人<sup>c</sup>則持續接受一週兩次預防性治療(劑量亦提高為 30 至 40 IU/kg)。

主要療效評估指標為年度出血率(annual bleeding rate, ABR)，以中位數(四分位數[Q1:Q3])呈現。而次要療效指標為病人對於出血事件治療反應的評估結果(極佳、良好、中等、不佳)，以及治療出血事件所需注射次數。

共納入 134 位病人(預防性治療組， $n = 114$ ；需求性治療組， $n = 20$ )，平均年齡 35.9 歲；其中 13 位病人(9.7%)年齡介於 12 至 17 歲；大部分病人為白人

<sup>b</sup> 進入試驗前即接受預防性治療者，僅允許進入預防性治療組；而進入試驗前接受需求性治療者，可選擇進入需求性治療組或預防性治療組。

<sup>c</sup> 原因為隨機分派組已收滿病人。

(65.7%)；大多數病人(73.1%)經醫師診斷有關節出血的情形。於試驗中平均治療時間為  $246.7 \pm 41.3$  (mean  $\pm$  SD)天，平均暴露天數(exposure day)為  $55.3 \pm 19.0$  天。

在出血事件治療反應的部分(0 週至 36 週)，於試驗期間，預防性治療組及需求性治療組共發生 702 個出血事件。單次注射劑量(mean  $\pm$  SD)為  $33.7 \pm 10.4$  IU/kg (range 14 至 62)。平均治療間隔時間(第一次注射至第二次注射時間)為 2.1 天。在注射次數的評估中，大多數事件僅接受 1 次注射即能控制出血(81.1%)，僅少數事件需要 2 次(9.5%)或 3 次以上(9.4%)注射才能控制。而大多數病人(72.4%)對於出血治療反應的評估結果為極佳或良好。

- A. 0 週至 10 週之導入期: 針對接受隨機分派至每 5 天一次以及每 7 天一次預防性治療之病人，兩組發生自發性關節或肌肉出血次數的中位數皆為 0 (Q1 0.0; Q3 0.0)。符合隨機分派資格但未進入隨機分派而持續接受每週 2 次預防性治療組發生自發性關節或肌肉出血的次數亦為 0 (0.0; 1.0)。不過，未符合隨機分派資格組的病人在前 10 週導入期的關節或肌肉出血次數則為 3.0 (2.0; 4.0)。
- B. 11 週至 36 週:
- 在納入試驗前已開始接受預防性治療的病人中，未符合隨機分派資格的病人，其納入試驗前 12 個月的 ABR 中位數(12 [9; 16], n=9)高於符合隨機分派資格的病人(符合隨機分派資格但未進入隨機分派組 5.5 [1; 13], n=6; 每 5 天一次組, 3 [2; 10], n=34; 每 7 天一次組, 2 [1; 7], n= 37)。
  - 本案藥品 BAY 94-9027 之劑量中位數提升至每週兩次 39.0 IU/Kg (Q1 36.8; Q3 40.5)後，使未符合隨機分派資格組病人的 ABR 顯著降低，從導入期之 17.4 (14.3; 26.0)降至 4.1 (2.0; 10.6)。
  - 接受隨機分派至每 5 天一次預防治療組的病人，在 11 週至 36 週的 ABR 中位數為 1.9 (0.0; 4.2)，出血次數中位數為 1.0 次 (0.0; 2.0)。符合隨機分派資格但未進入隨機分派組的病人可見 ABR 中位數為 1.9 (0.0; 5.2)，而出血次數中位數為 1.0 (0.0; 3.0)。兩組零出血的病人比例也相似 (46% 以及 44%)。
  - 接受隨機分派至每 7 天一次預防治療組的病人，ABR 中位數為 3.9 (0.0; 6.5)；中位數出血次數為 1.0 (0.0; 3.0)；零出血的病人比例為 37%。這組病人共 11 位 (26%)轉為接受注射頻率較高的預防性治療，8 位病人轉為接受每 5 天一次，剩下 3 位則轉為接受每週兩次；這些病人達零出血的比例為 27%，轉組前的 ABR 中位數為 16.9 (6.5; 25.2)，而在轉為每 5 天一次或每週兩次後，ABR 中位數降為 4.7 (0.0; 14.7)。另一方面，其餘維持在每 7 天一次治療的 32 位病人(74%) 在 11 至 36 週的 ABR 中位數為 0.96 (0.0; 4.3)，零出血比例的病人

比例為 50%。

在安全性上，未有病人偵測到 BAY 94-9027 的抑制因子。74.6% 病人曾經通報過 1 次以上不良事件；常見的不良事件(≥ 5%)包括鼻咽炎(n=24 [17.9%])、頭痛 (n=16 [11.9%])、關節痛 (n=10 [7.5%])、背痛 (n=8 [6.0%])、咳嗽(n=8 [6.0%])及流鼻血(n=8 [6.0%])。其中被研究者認為與本案藥品相關的不良事件發生在 12 位病人(9%)。共 2 位病人因暫時性的全身性過敏反應退出試驗，1 位病人是在第一次施打後，而第 2 位病人則是在第 4 次施打後出現過敏反應，4 天後偵測出 IgM 但血中濃度不高且在 1 個月後即無法偵測。

#### 小結

在三種個別化調整的療程下，本案藥品 BAY 94-9027 能有效預防出血，且可有效治療出血事件。

- BAY 94- 9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to >5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results [14]

納入完成 PROTECT VIII 主試驗的病人，後續可選擇進入 PROTECT VIII 延伸試驗；延伸試驗之期中分析結果由 Lalezari 等人於 2019 年發表。

在主試驗中接受需求性治療的病人，在延伸試驗中可選擇維持需求性治療，或轉換為使用任一種預防性治療療程(每週兩次 30-40 IU/Kg 組、每 5 天一次 45 至 60 IU/Kg、每 7 天一次 60 IU/Kg)；而主試驗中接受預防性治療的病人，可選擇維持或轉換其預防性治療療程。在延伸試驗開始的第一週後有轉換療程至少一次的病人，後續將納入轉換治療組分析。

共 121 位病人進入延伸試驗(其中接受需求性治療[on-demand]為 14 人，預防性治療[prophylaxis]為 107 人)。至 2018 年 1 月 31 日為止，自主試驗起算的追蹤時間中位數為 3.9 年(range 297 至 1,965 天)，累積暴露天數(exposure day)中位數為 223 天(23 至 563 天)。

預防性治療組 ABR (median [quartile Q1 ; Q3])為 1.6 (0.3 ; 4.6)；而需求性治療組則為 34.1 (20.3 ; 36.6)。在預防治療組中，每週兩次組(n=23)、每 5 天一次組(n=33)、每 7 天一次組(n=23)及轉換頻率組(n=28)之 ABR 分別為 1.7、1.2、0.7 以及 3.1。在預防治療組中，共 20.6% 的病人在延長追蹤期為零出血(中位數追蹤時間 3.2 年)，以及 51.0% 的病人在追蹤期最後 6 個月為零出血。病人中並未發現 FVIII 抑制抗體。

#### 小結



追蹤 3.9 年的結果顯示，BAY 94-9027 預防性治療是有效且病人可耐受的，給藥間隔可延長為每 7 天一次。

- Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. [24]

PROTECT VIII 試驗之 Part B 探討本案藥品用於手術期間預防出血的療效及安全性，由 Santagostino 等人於 2019 年發表。此部分研究包括 20 位年齡介於 13 至 61 歲的病人，共進行 26 項大型手術，手術醫師對於本案藥品對於出血控制的效果皆評為極佳(17/26)或良好(9/26)，未有新確認的凝血因子抗體形成。

#### Matching adjusted-indirect comparison

- Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A [6]

此為由 Batt 等人於 2019 年發表之配對調整間接比較研究(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)，由 Bayer 資助完成；旨在比較本案藥品(BAY 94-9027)與兩項長效型第八凝血因子(rFVIII Fc、BAX 855)及一項標準作用型第八凝血因子(rAHF-PFM)用於嚴重 A 型血友病青少年及成年病人作為預防性治療的療效及凝血因子使用情形<sup>d</sup>；主要評估指標為年度出血率(annual bleeding rate, ABR)。

本案藥品(BAY 94-9027)自 PROTECT VIII 試驗取得以病人為單位的資料(patient-level data)，以與其他第八凝血因子製劑在樞紐試驗發表文獻中報告的病人特性彙總數據(aggregate data)進行配對；其中 rFVIII Fc 納入 A-LONG 試驗，BAX 855 納入 PROLONG-ATE 試驗，rAHF-PFM 則納入由 Tarantino 等人於 2004 年發表及由 Valentino 等人於 2012 年發表的兩項試驗。

各試驗之納入及排除條件皆與本案藥品之樞紐試驗(PROTECT VIII)之納入及排除條件進行交叉比對，大致而言，各試驗中的病人條件相似，皆為 12 至 65 歲男性且罹患嚴重 A 型血友病(第八凝血因子 $\leq 1\%$ )，先前接受過第八凝血因子治療。A-LONG 試驗中病人體重皆大於 40 公斤，因此在比較本案藥品(BAY 94-9027)與 rFVIII Fc 時，此項標準即被應用在調整 BAY 94-9027 病人族群上。各試驗中的治療時間不一，如 PROTECT VIII 與

<sup>d</sup> rFVIII Fc= Eloctate<sup>®</sup>、BAX 855= Adynovate<sup>®</sup>、BAY 94-9027= Jivi<sup>®</sup>、rAHF-PFM (recombinant antihemophilic factor/plasma/albumin free method)= Advate<sup>®</sup>

PROLONG-ATE 兩試驗預防性治療時間皆為 6 個月，rFVIII Fc 在個人化治療組(individualized prophylaxis)及每週給藥組(weekly prophylaxis)之治療時間中位數分別為 32.1 週及 28.0 週，而 rAHF-PFM 在 2004 年的研究，暴露期間中位數為 117 天，在 2012 年研究，平均治療時間在標準治療組(standard prophylaxis)和依 PK 調整組(PK-tailored prophylaxis)分別為 362 天及 344 天。

在平均年度出血率(ABR)方面，配對調整後的結果顯示，BAY 94-9027 與其他製劑相似，詳如表五整理。

表五、BAY 94-9027 與其他製劑的平均年度出血率(mean ABR)

BAY 94-9027	Mean ABR	
vs. rFVIII Fc (pooled)	3.77 vs 3.90	P>0.05 (未達統計上顯著差異)
vs. rFVIII Fc (individualized prophylaxis)	4.25 vs 2.91	
vs. BAX 855	3.95 vs 3.70	
rAHF-PFM (2004 年研究)	4.28 vs 6.30	
rAHF-PFM (2012 年研究)	1.87 vs 1.80	

在零出血病人比例方面，經調整配對後的結果為：BAY 94-9027 (34.1%)對照 rFVIII Fc (40.7%)、BAY 94-9027 (35.2%)對照 individualized rFVIII Fc (45.3%)、BAY 94-9027 (38.9%)對照 BAX 855 (39.6%)、BAY 94-9027 (41.5%)對照 rAHF-PFM (2004 年研究, 29.9%)、BAY 94-9027 (40.0%)對照 rAHF-PFM (2012 年研究, 33.3%)；皆未達統計上顯著差異。

在每週使用量方面，本案藥品 BAY 94-9027 在配對調整後的每週使用量中位數低於 rFVIII Fc (BAY 94-9027 66.5 IU/Kg/Week 對照 rFVIII Fc 82.2 IU/Kg/Week；P<0.001)，降低比例 19.1%。與其他製劑在配對調整後的比較結果亦為相似，惟因未能取得標準誤(standard error)而未進行統計分析：BAY 94-9027 每週使用量中位數低於 BAX 855 (64.3 IU/Kg/Week 對照 87.4 IU/Kg/Week)，降低比例 26.4%；亦低於 rAHF-PFM (2004 年研究，64.0 IU/Kg/Week 對照 107.5 IU/Kg/Week，降低比例 40.5%；2012 年研究，63.6 IU/Kg/Week 對照 109.9 IU/Kg/Week，降低比例 42.1%)。

#### 小結

經配對調整後，本案藥品相較於其他第八凝血因子製劑，在控制年度出血率的效果相當，而使用量則比其他製劑低。而在解讀結果時，需留意其研究限制，包括 MAIC 的方法可處理部分觀察到的病人特性差異，但對於未紀錄或缺乏重疊性的病人特性則無法被避免；血友病試驗大多缺乏共同參考組，

無法進一步評估或校正殘留干擾因子；各試驗間預防性治療的暴露期間不盡相同；此外，PROTECT VIII 試驗預防性治療組治療意向分析族群病人共有 112 位，而此研究僅以其中 104 位病人資料進行分析，惟作者並未加以說明。

## (五) 建議者提供之資料

建議者共提供 4 篇文獻，包括 1 篇文獻回顧、1 篇第 2/3 期臨床試驗(PROTECT VIII)、1 篇配對調整間接比較研究(MAIC)及 1 篇藥物動力學試驗。

PROTECT VIII 試驗及 MAIC 研究結果已於前述章節討論，本報告在此摘要呈現由 Shah 等人於 2019 年發表的一項隨機分派、開放式作業、交叉設計(crossover)、藥物動力學試驗結果[15]，主要比較本案藥品(BAY 94-90274)與 rFVIII Fc 融合蛋白(Eloctate®)於 A 型血友病病人中的藥物代謝動力學(pharmacokinetics, PK)。病人年齡介於 18 至 65 歲之間，其 FVIII < 1% 且均接受第八凝血因子 ≥ 150 天。病人被隨機分派給予單次劑量 BAY 94-9027 60 IU/Kg 後接著間隔 ≥ 7 天廓清期後給予 rFVIII Fc 60 IU/Kg；抑或是相反的順序。PK 參數主要計算從時間 0 到最後資料點的曲線下面積 (AUC<sub>last</sub>，主要參數)、半衰期和清除率。共納入 18 位病人且過程中並未觀察到不良事件發生。結果顯示，BAY 94-9027 的 AUC<sub>last</sub> 幾何平均數顯著高於 rFVIII Fc (變異係數[95%信賴區間]: 2,940 IU h/dL [37.8, 2,440 to 3,550] 對照 2,360 IU h/dL [31.8, 2,010 to 2,770] IU h/dL, p= 0.0001)，清除率顯著低於 rFVIII Fc (0.0200 dL/h/kg vs 0.0250 dL/h/kg, p= 0.0001)，半衰期顯著長於 rFVIII Fc (16.3 小時 vs. 15.2 小時, p< 0.05)。此研究亦建立一個群體 PK 模型來模擬藥品達到第八凝血因子閾值濃度的時間，而結果可見，在注射單劑 60 IU/kg 後，本案藥品達 1 IU/dL 的中位數時間約比 rFVIII Fc 長 13 個小時。文獻結論為本案藥品在 PK 的特性上優於 rFVIII Fc。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

建議者建議本案藥品依許可適應症「用於 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人的下列狀況(1)治療及控制出血事件；(2)手術前中後之出血處置；(3)作為例行預防，以降低病人之出血事件發生率。」納入健保給付。

在綜合考量 ATC 分類、血友病治療指引、我國許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，本報告認為同屬基因工程重組製劑之第八凝血因子為合適的療效參考品，其中以具有間接比較研究之長效型製劑 (Eloctate 及 Adynovate) 為首要。

## (二) 主要醫療科技評估組織建議

至 2020 年 5 月 11 日止，未查獲與本案藥品相關醫療科技評估報告。

## (三) 相對療效與安全性

本案藥品之療效與安全性主要來自於一項開放式作業、部分隨機、第 2/3 期試驗。納入年齡介於 12 至 65 歲，FVIII(第八凝血因子) $< 1\%$ ，且接受過 FVIII 治療 $\geq 150$  天之嚴重 A 型血友病病人。這些病人接受 36 週本案藥品 BAY 94-9027 需求性或預防性給予。

預防性投予組於試驗中前 10 週的導入期先給予一週兩次 25 IU/Kg，目的在於藉此辨識有較高出血傾向而不被預期可受益於縮短給藥頻率者；在導入期中，若病人突破性出血次數 $> 1$  次，病人後續將提高劑量至接受每週兩次 30 至 40 IU/Kg 治療。如果病人在導入期突破性出血次數 $\leq 1$  次，則隨機分派(1:1)至接受每 5 天一次組(自 45 IU/kg 起始，可提高至 60 IU/kg)或每 7 天一次組(固定劑量 60 IU/Kg)預防性治療。剩下符合隨機分派資格但未進入隨機分派的病人則持續接受一週兩次預防性治療(劑量提高至 30 至 40 IU/kg)。主要評估指標為年度出血率(ABR)，以中位數(四分位數[Q1:Q3])顯示。

結果顯示，未符合隨機分派資格而接受每週兩次治療的病人 ( $n=13$ )，在 11 至 36 週因劑量增加，ABR 統計上顯著降低 (median [Q1; Q3]自導入期 17.4 [14.3; 26.0]降為 4.1 [2.0; 10.6])。接受隨機分派至每 5 天一次預防治療組的病人( $n=43$ )，在 11 週至 36 週的 ABR 中位數為 1.9 (0; 4.2)，與符合隨機分派資格但未進入隨機分派而接受每週兩次治療的病人結果相似( $n=11$ )。接受隨機分派至每 7 天一次預防治療組的病人( $n=43$ )，在 11 週至 36 週的 ABR 中位數為 3.9 (0.0; 6.5)；這組病人共 11 位 (26%)轉為接受注射頻率較高的預防性治療，8 位病人轉為接受每 5 天一次，剩下 3 位則轉為接受每週兩次。90.6% 出血事件(636/702)在兩次的輸注中得到控制。在 26 項大型手術中的止血效果皆經手術醫師評為極佳(17/26)或良好(9/26)。沒有任何病人產生 FVIII 的抗體。

本案藥品 BAY 94-9027 能有效預防出血或控制出血，且施打時間可延長至每 7 天注射 1 次。

## (四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (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)	截至 2020 年 5 月 27 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	截至 2020 年 5 月 27 日止查無資料。
NICE (英國)	截至 2020 年 5 月 27 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	截至 2020 年 5 月 27 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關資料。

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)

截至 2020 年 5 月 27 日止，查無加拿大藥物及醫療科技評估機構 (Canadian agency for drugs and technologies in health, CADTH) 對於以 damoctocog alfa pegol 做為 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人用於治療及控制出血事件、手術前中後之出血處置、例行預防以降低病人之出血事件發生率的相關評估資料。

#### 2. PBAC (澳洲)

截至 2020 年 5 月 27 日止，查無澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services

Advisory Committee, MSAC) 對於以 Damoctocog alfa pegol 做為 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人用於治療及控制出血事件、手術前中後之出血處置、例行預防以降低病人之出血事件發生率的相關評估資料。

### 3. NICE (英國)

截至 2020 年 5 月 27 日止，查無英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 對於以 Damoctocog alfa pegol 做為 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人用於治療及控制出血事件、手術前中後之出血處置、例行預防以降低病人之出血事件發生率的相關評估資料。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

截至 2020 年 5 月 27 日止，查無蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 對於以 Damoctocog alfa pegol 做為 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人用於治療及控制出血事件、手術前中後之出血處置、例行預防以降低病人之出血事件發生率的相關評估資料。

### 5. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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：

<b>Population</b>	納入條件：hemophilia A 排除條件：不設限
<b>Intervention</b>	damoctocog alfa pegol、Jivi
<b>Comparator</b>	不設限
<b>Outcome</b>	quality of life、cost、cost-effectiveness
<b>Study design</b>	cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 5 月 25 日，以 damoctocog alfa pegol 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、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，無查獲任何 damoctocog alfa pegol 用於 A 型血友病出血治療或預防的經濟評估文獻。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

血友病是一種先天性血液凝固異常的出血疾病，原因是血液中缺乏某一種凝血因子，凝血因子是一群在血液中可以幫助血液凝固的蛋白質，主要有十三種，如果缺乏其中某一種凝血因子，血液就不容易凝固。血友病依其所缺乏凝血因子類型的不同，可分為 A、B、C 型，其中 A 型血友病佔約 80-85%。A 型血友病 (Hemophilia A, HA) 也稱典型血友病，是由於位於染色體 Xq28 上的第八凝血因子 (factor VIII, F8) 濃度不足，故又稱第八凝血因子缺乏症 (factor VIII deficiency)。HA 屬於隱性的性聯遺傳疾病，主要好發於男性，目前仍無法治癒，須終生補充凝血因子；此外，約有 1/3 的 HA 病人非來自家族遺傳，而是自體免疫疾病造成 F8 被去活化而發生凝血功能異常。

根據中央健康保險署 2020 年 4 月公布之「10903 重大傷病各疾病別有效領證統計表」[17]顯示，目前我國現有遺傳性第八凝血因子缺乏症 (ICD-9：286.0；ICD-10：D66) 的領證人數共 995 人。Tu 等人利用 1997 至 2007 年健保資料庫進行臺灣男性血友病流行病學研究[18]，顯示臺灣的 HA 粗盛行率約 6.7 (每十萬人)，自 1997 至 2007 年間，每年發生人數從 728 人增加至 784 人，年盛行率從 6.5 上升至 6.8 (每十萬人)；粗死亡率約 594.4 (每十萬人年)，年齡標準化死亡率約 684.4 (每十萬人年)，標準化死亡比 (SMR) 為 1.4 (95% CI 1.0-1.9)。根據前述流行病學數據發現，十餘年來臺灣的 HA 疾病發生/盛行並無太大改變，但是 HA 的標準化死亡比為 1.4 倍，其中重度 HA 病人的死亡風險更高於標準人口死亡率 1.7-2.7 倍。

目前我國對血友病的防治，除給予嚴重型(血漿中第八因子凝血劑活性 VIII：C 小於 1%)血友病病人預防性治療給付外，一般型血友病病人僅給付其需要時治療。根據健保署統計[18]，2013 年計有 815 位血友病病人，所需年度藥品費用約 34 億元。長期來看，2005 年至 2013 年國內血友病人數從 666 人增加至 815 人，平均每人年藥費則從 205 萬元增加 418 萬元，其間病人數增加約 22%，而藥費成長超過 2 倍。此外，健保署自 2005 年起，編列「罕見疾病與血友病藥費」之專款預算 22.3 億元(罕病與血友病所需藥費比約 1:1.13)，並配合醫療費用成長趨勢逐年提升預算，至 2014 年已達 78.15 億元，9 年來該專款預算成長 3.5 倍。根據衛福部健保會統計資料[19]，2014 至 2018 年血友病年平均用藥人數為 901 人，平均每人藥費為 393.1 萬；藥費趨勢自 2015 開始零成長，2016、2017 兩年呈現負成長，但 2018 年可能係因新增給付長效型藥物所致，藥費成長 8%，達 37.11 億元。根據前述分析，若以 HA 佔所有血友病病人數 80-85% 予以權重，可一窺 HV 的疾病對健保財務的負擔情況。

## (二) 核價參考品之建議

本報告依「全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範」所建議原則進行核價參考品選擇，如下說明：

本品在 WHO ATC/DDD Index2020 編碼為 B02BD02 (coagulation factor VIII) [20]，屬 B02 類(ANTIHEMORRHAGICS)下的 B02B 類(VITAMIN K and OTHER HEMOSTATICS)下的 B02BD 類(Blood coagulation factors)，共有 13 種不同的藥物成分，其中含有第八凝血因子的有 B02BD02 與 B02BD06，而 B02BD06 為 von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination (第八凝血因子與溫韋伯氏因子複方製劑)，用法與適應症均與本案藥品不甚相同[20,21]。

檢視 B02BD02 類藥物，進一步以我國許可證核准之適應症「罹患 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病人的出血治療及預防」進行篩選，並排除已註銷品項，目前已獲健保收載的藥物計有 13 個品項[21]；包括 5 種人類血漿製劑的 "TBSF" High Purity Factor VIII/Von Willebrand Factor Concentrate、HAEMATE P、BERIATE、ALPHANATE、KOATE-DVI ANTIHEMOPHILIC FACTOR (HUMAN) (血凝素)，6 種基因重組短效型藥品的 Advate<sup>®</sup>、KOGENATE<sup>®</sup> FS、Xyntha<sup>®</sup>、NovoEight<sup>®</sup>、Nuwiq<sup>®</sup>、Kovaltry<sup>®</sup>，以及 2 種基因重組長效型 Eloctate<sup>®</sup>、Adynovate<sup>®</sup> 等[22]。

另外，依據現行之健保給付規定，目前給付用治療嚴重 A 型血友病病人預防性治療之藥品包含 Eloctate<sup>®</sup>、Adynovate<sup>®</sup> 及 Kovaltry<sup>®</sup>。

綜上所述，考量本品 ATC 分類、核准適應症、健保給付條件，以及藥物半



衰期(長短效)等特性，建議以 Eloctate<sup>®</sup> 及 Adynovate<sup>®</sup> 做為核價參考品。

### (三) 財務影響

建議者以健保藥費支出觀點預估 Jivi<sup>®</sup> (主成分 damoctocog alfa pegol，以下稱本品) 經健保收載後未來五年之財務影響，推估本品使用人數為第一年約 180 人至第五年約 300 人，其中接受預防性治療者第一年約 110 人至第五年約 180 人，接受需要時治療者第一年約 70 人至第五年約 120 人；預估年度藥費第一年約 6 億元至第五年約 10 億 3,500 萬元。考慮現有治療被取代所節省之藥費，預估財務影響約為節省 3,900 萬元至節省 7,200 萬元。建議者採用之主要假設與理由如後。

1. 臨床使用地位：建議者設定本品對現有治療組合為取代關係，預期本品經健保收載後，將取代長效型第八凝血因子製劑(Extended Half-Life, EHL) Adynovate、Eloctate，及其他包括 Kovaltry、Kogenate FS、Advate、Novoeight、Nuwiq、Xyntha 等藥物之部分市場。
2. 目標族群人數推估：建議者以 2019 年因遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症請領重大傷病卡之病人數為基礎，並依內政部戶政司 2018 年男性新生兒統計[23] 與 Tu 等人的研究結果[17]，假設每年約新增 10 位 HA 病人，以此推估我國每年 HA 病人數。另根據全民健保醫療統計年報與治療具高抗體力價 HA 藥物(Hemlibra) 之 HTA 報告，推估 12 歲以上 HA 病人比例約 84%，以及不具抗體病人比例約 90%，以此預估未來五年(自 2021 年至 2025 年)曾接受治療且不具抗體之 12 歲以上 HA 病人第一年約 580 人至第五年約 600 人。此外，建議者假設預防性治療與需要時治療的病人比例為 6：4，以此推估預防性治療及需要時治療的病人數。
3. 本品使用人數推估：建議者設定本品納入健保給付後，市占率將由第一年的 30% 成長至第五年的 50%，預期以本品用於預防性治療之病人數為第一年約 110 人至第五年約 180 人，而用於需要時治療之病人數為第一年約 70 人至第五年約 120 人。
4. 病人年度平均藥費計算之相關假設
  - (1) 預防性治療：建議者根據一篇間接配對比較 (matched-adjusted indirect comparison, MAIC) 研究[6]，推估本品、Eloctate 及 Adynovate 的每週等療效劑量分別為 65.4 IU/Kg/week、82.2 IU/Kg/week、87.4 IU/Kg/week，根據健保給付藥價規定推估 Kovaltry 每週用藥劑量為 80 IU/Kg/week(但實際運算是採 75 IU/Kg/week)、Advate 每週用藥劑量為 75 IU/Kg/week(但實際運算是採 80 IU/Kg/week)、Xyntha 及其他第八因子凝血製劑每週用藥劑量為 75

IU/Kg/week。本品每IU價格採建議價，比較品每IU價格則依最新健保給付價，並假設病人平均體重68公斤，年度治療週數52週，病人用藥遵醫囑率 (compliance) 為85%，以此計算各藥物每人年度平均藥費。

- (2) 需要時治療：建議者參考PROTECT VIII試驗之需要時治療相關結果，推估每人年度出血次數(annualized bleeding rate, ABR)為23.4次，每次出血需要注射1次，以及每次出血需要注射量為35.5 IU/kg；建議者一樣假設病人用藥遵醫囑率為85%、病人平均體重68公斤，再以各藥品之價格計算每人年度平均藥費。
5. 原情境年度藥費估計：建議者推估在本品未納入健保給付的原情境下，未來五年12歲(含)以上所有HA用藥病人的合計藥費為第一年約21億5,500萬至第五年約22億2,200萬元，其中用於預防性治療的年度藥費為第一年約19億400萬至第五年約19億6,400萬元，需要時治療的年度藥費為第一年約2億5,000萬至第五年約2億5,800萬元。以下分述建議者估算預防性治療及需要時治療之推估邏輯與引用參數。
- (1) 預防性治療之年度藥費：建議者認為2018年至2020年間因新藥收載與給付規範修訂，HA藥物市場產生明顯變化，分析此時間點之前的健保資料庫難以即時反映現有狀況，故建議者根據公司內部管銷資料、健保署公告醫令申報情況、藥品市場調查結果等資料為分析基礎，同時考慮市場預期變化，例如Advate將陸續被Adynovate取代以及2020年中將停止進口Kogenate等因素，推估各項第八凝血因子製劑市場占比，依前述病人年度平均藥費計算方式，預估原情境下預防性治療未來五年之年度藥費第一年約19億400萬至第五年約19億6,400萬元。
  - (2) 需要時治療之年度藥費：建議者按前述邏輯設定原情境下需要時治療的市場分攤占比，預估原情境下需要時治療未來五年之年度藥費第一年約2億5,000萬至第五年約2億5,800萬元。
6. 新情境年度藥費估計：建議者採用與原情境年度藥費相同的估算邏輯與引用參數，根據其自行推估之本品市占率，推估在本品納入健保給付的新情境下，未來五年用藥病人的合計藥費為第一年約21億1,600萬至第五年約21億5,000萬元，其中用於預防性治療的年度藥費為第一年約18億5,800萬至第五年約18億7,800萬元，需要時治療的年度藥費為第一年約2億5,900萬至第五年約2億7,200萬元。其中本品用於預防性治療之年度藥費第一年約5億1,600萬元至第五年約8億9,000萬元，用於需要時治療之年度藥費第一年約8,400萬元至第五年約1億4,500萬元，合計年度藥費第一年約6億元至第五年約10億3,500萬元。
7. 財務影響：綜上所述，將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費，即為財務影

響。建議者預估未來五年第一年的財務影響節省約 3,900 萬至第五年節省約 7,200 萬元，預防性治療財務影響第一年節省約 4,700 萬至第五年節省約 8,600 萬元，需要時治療第一年增加約 820 萬至第五年增加約 1,440 萬元。

8. 敏感度分析：建議者認為目前健保已給付多種第八凝血因子製劑，且適用病人數明確，最可能的不確定性來自健保給付後各製劑市占率的變化，因此針對本品市佔率進行敏感度分析，檢視當本品市佔率淨增減 2.5% 時，可能的財務影響範圍。當市占率為高推估(第一年至第五年為 32.5% 至 52.5%) 時，財務影響第一年節省約 4,100 萬元至第五年節省約 7400 萬元；當市占率為低推估(第一年至第五年為 27.5% 至 47.5%) 時，財務影響第一年節省約 3,600 萬元至第五年節省約 6,900 萬元。

本報告認為建議者所進行的財務影響分析架構完整且邏輯合宜，但細節說明過於簡略，相關細部評論如下：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品經健保收載後，對現有市場上的第八凝血因子製劑為取代關係。本報告認為在本品之前，血友病市場已有多個長效型第八凝血因子製劑可供選擇，新增用藥病人應已在此一波市場變化中出現，故同意建議者預期本品被收載後的臨床地位為取代關係。然而，依據目前健保給付規定，以及建議者所提之本品給付規定建議，本報告認為本品主要之取代藥品可能為 Eloctate<sup>®</sup>、Adynovate<sup>®</sup> 及 Kovaltry<sup>®</sup>。
2. 目標族群人數推估：建議者於分析模型中設定每年新增 10 名 HA 病人，但 2024 年與 2025 年人數卻相同，應為誤植。另外，建議者在病人就醫比例、12 歲以上病人比例及未產生抗體比例等參數的推估上，均係引用自公開資料，本報告經檢視後，認為建議者推估之參數值應在可接受範圍內。然而建議者假設預防性治療與需要時治療的病人比例為 6:4，本報告認為國內尚未有精確的統計數據可供參考，故此推估具有一定的不確定性。
3. 各藥品市占率推估：
  - (1) 本品市占率推估：建議者設定本品納入健保給付後第一年的市占率即可達到 30%，本報告分析近期納入給付的長效型藥品 Eloctate 及 Adynovate 的市佔率，認為建議者可能高估本品的第一年市占率。
  - (2) 取代藥品市占率推估：如建議者所說，近期 HA 藥物市場產生明顯變化，因此本報告認為目前相關藥品的市占率推估具有一定的不確定性。
4. 病人年度平均藥費之計算方式
  - (1) ABR 推估：建議者參考 PROTECT VIII 臨床試驗假設需要性治療平均每人每年的 ABR 為 23.4 次，但並未針對臨床試驗結果外推至本土病人的合適性進

行說明，且本報告認為不同嚴重程度的病人 ABR 應有差異，因此認為建議者之推估具有不確定性。

(2) 每次用藥劑量推估

- A. 預防性治療用藥劑量：建議者雖參考一篇 MAIC 研究進行長效藥品使用劑量推估，但因 MAIC 研究仍無法完全消除病人在基礎特性上的差異，此外其所納入之各項研究的病人接受預防性治療的時間具有差異，因此本報告認為在用藥劑量推估上仍具有一定的不確定性。此外，參考臨床試驗結果及本品仿單建議用法用量，本報告認為若本品每週施打頻率超過 1 次，則每週劑量會高於建議者之推估。
- B. 需要時治療用藥劑量：建議者參考 PROTECT VIII 臨床試驗的平均用藥劑量 35.5 IU/kg 及自行假設的病人用藥遵醫囑率 85%，推估平均每人每次的注射劑量為 30.2，但並未針對臨床試驗結果外推至本土病人的合適性進行說明，因此本報告認為建議者之推估具有不確定性。
- (3) 病人用藥遵醫囑率之假設：建議者設定所有藥品的用藥遵醫囑率均為 85%，但本報告認為此假設具有不確定性，另外，因本品用於預防性治療若如建議者認為之僅須每週施打 1 次，相較於每週施打 2 至 3 次之藥品，本報告認為本品的用藥遵醫囑率可能會較高。
5. 計算錯誤或誤植的部分：建議者設定之新情境各藥品市占率，有某幾年加總未達或超過 100%；另外，建議者根據健保給付規範與近期修訂之給付規定，推算各藥品用於預防性治療的每週劑量，亦有部分誤植。

基於上述評論，本報告認為建議者在相關參數的推估上具有不確定性，然而考量目前國內未有 A 型血友病病人的相關數據可供參考，且部分參數對財務影響預估的方向性影響不大，因此本報告僅就建議者誤植的部分進行調整，並且考量本品每週施打一次可能提高病人的用藥遵醫囑率，因此將本品用於預防性治療的用藥遵醫囑率由 85% 提高為 90%，以此校正財務影響推估；本報告重新推估本品使用人數為第一年約 180 人至第五年約 300 人，年度藥費第一年約 6 億 3,100 萬元至第五年約 10 億 940 萬元，扣除取代藥費後，於預防性治療的財務影響為第一年節省約 2,500 萬元至節省約 4,900 萬元，於需要時治療的財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年增加約 1,500 萬元，因此整體財務影響為第一年節省約 1,700 萬元至節省約 3,400 萬元。

另外，考量本品的用量、用藥遵醫囑率及市占率的推估具有不確定性，因此本報告另進行敏感度分析。因建議者推估之本案藥品平均每人每週用量為 65.4 IU/kg，然參考臨床試驗結果及仿單之建議用法用量，本報告另將平均每人每週用藥劑量調高為 75 IU/kg，並假設與其他藥品之用藥遵醫囑率均為 85%，推估財務影響會提高為第一年增加約 1,600 萬元至第五年增加約 2,300 萬元；另外，當

本品的於預防性治療的用藥遵醫囑率提高為 95% 時，則財務影響將會提高為第一年增加約 1,300 萬元至第五年增加約 1,900 萬元；而當本品年市占率下修為建議者推估之一半時，財務影響為第一年節省約 650 萬元至第五年節省約 1,700 萬元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境提供本品的藥物經濟學研究。
2. 截至 2020 年 5 月 27 日止，於加拿大、澳洲、英國之 HTA 組織皆查無與本品相關之評估報告，於蘇格蘭 SMC 亦查無與本品相關之評估報告。
3. 建議者預估本品經健保收載後，未來五年使用人數為第一年約 180 人至第五年約 300 人，年度藥費第一年約 6 億元至第五年約 10 億 3,500 萬元，對健保整體財務影響約為節省 3,900 萬元至節省 7,200 萬元。
4. 本報告認為建議者財務影響推估架構清楚，但部分參數推估並未說明用於本土族群的適用性，本報告經校正部分參數以及將本品用藥遵醫囑率由 85% 調高為 90% 後，預估本品使用人數為第一年約 180 人至第五年約 300 人，年度藥費第一年約 6 億 3,100 萬元至第五年約 10 億 940 萬元，對健保整體財務影響為第一年節省約 1,700 萬元至節省約 3,400 萬元。另外，本報告亦有進行敏感度分析，發現若本品的用藥劑量及病人用藥遵醫囑率提高時，則財務影響可能會增加。

## 參考資料

1. Treatment Guidelines Working Group obotWfoHW. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA. WFH. Published 2012. Accessed May. 08, 2020.
2. 涂祖強. 台灣血友病盛行率、發生率、醫療資源耗用及治療成本與結果分析研究: 高雄醫學大學; 2012.
3. W Keith Hoots MDS, MD. Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. UpToDate. Published 2020. Accessed May.07, 2020.
4. W Keith Hoots MDS, MD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. UpToDate. Published 2019. Accessed May.07, 2020.
5. Bayer. 傑威長效第八因子注射劑 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU Jivi® 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU. FDA. Published 2020. Accessed May. 08, 2020.
6. Batt K, Gao W, Ayyagari R, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. *Journal of blood medicine* 2019; 10: 147-159.
7. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Published 2020. Accessed May 07, 2020.
8. 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. 衛生福利部食品藥物管理署. Published 2020. Accessed May 07, 2020.
9. CADTH. CADTH Evidence Driven. CADTH. Published 2020. Accessed May 11, 2020.
10. PBAC.PBS. The Pharmaceutical Benefits Scheme. PBAC.PBS. Published 2020. Accessed May. 11, 2020.
11. NICE. NICE National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Published 2020. Accessed May. 11, 2020.
12. SMC. Scottish Medicines Consortium. SMC. Published 2020. Accessed May .11, 2020.
13. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2017; 15(3): 411-419.
14. Lalezari S, Reding MT, Pabinger I, et al. BAY 94-9027 prophylaxis is efficacious and well tolerated for up to >5 years with extended dosing intervals: PROTECT VIII extension interim results. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2019; 25(6): 1011-1019.
15. Shah A, Solms A, Wiegmann S, et al. Direct comparison of two

- extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Annals of hematology* 2019; 98(9): 2035-2044.
16. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表 (109 年 3 月) (109.4.15 更新) [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D). Accessed May 13, 2020.
  17. Tu TC, Liou WS, Chou TY, et al. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei medical journal* 2013; 54(1): 71-80.
  18. 衛生福利部新聞. 健保 30 多萬人之愛心，幫助罕見疾病及血友病患者獲得妥適醫療照護 <https://www.mohw.gov.tw/cp-3199-22299-1.html>. Accessed May 12, 2020.
  19. 衛生福利部全民健康保險會. 「罕見疾病、血友病及後天免疫缺乏病毒治療藥費成長原因分析及因應管理作法」衛福部健保會第 4 屆 108 年第 5 次會議 <https://dep.mohw.gov.tw/NHIC/cp-1656-48839-116.html> Accessed May 13, 2020.
  20. 2020. ADI. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) Accessed May 13, 2020.
  21. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢 <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx> Accessed May 13, 2020.
  22. 衛生福利部中央健康保險署. . 安寧住院支付標準(104.04.10 更新) [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=BC4B6B42238D5D7A&topn=5FE8C9FEAE863B46&upn=67346AA1878962F7&fbclid=IwAR2j0Q5NSGvx E8UcM0mRp9iB52pPzc97wHePJz91imPzkWa4ft3PylxSVyE](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=BC4B6B42238D5D7A&topn=5FE8C9FEAE863B46&upn=67346AA1878962F7&fbclid=IwAR2j0Q5NSGvx E8UcM0mRp9iB52pPzc97wHePJz91imPzkWa4ft3PylxSVyE) Accessed Apr. 7, 2020.
  23. 內政部戶政司. 人口統計資料 <https://www.ris.gov.tw/app/portal/346>. Accessed May 10, 2020.
  24. Santagostino E, Lalezari S, Reding MT, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, an extended-half-life factor VIII, during surgery in patients with severe hemophilia A: Results of the PROTECT VIII clinical trial. *Thrombosis research* 2019; 183: 13-19.

## 附錄

### 附錄一、現行健保給付規定

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、108/10/1、109/3/1)：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. Eloctate：(106/9/1、106/12/1、109/3/1)
      - (i) 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。
      - (ii) 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。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。
    - II. Adynovate：(107/11/1、109/3/1)
      - (i) 每週注射 2 次，每次 40-50 IU/kg。
      - (ii) 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。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。
    - III. Kovaltry：(109/3/1)
      - (i) 每週注射 2 至 3 次，每次 20-40 IU/kg。
      - (ii) 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。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。
    - IV. 其他製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。(106/12/1、109/3/1)
  - (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) 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、109/3/1)
  - (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、療效文獻搜尋策略

PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/5/11 、6/14	#1	(bay 94-9027) OR jivi OR damoctocog	20
	#2	#1 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	0
		Selected from #1	4
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/5/11 、6/14	#1	jivi OR damoctocog	17
	#2	bay AND '94 9027'	122
	#3	#1 OR #2	131
	#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	0
	#5	#3 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	26
		Selected from #5	4
Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/5/11 、6/14	#1	(bay 94-9027) OR jivi OR damoctocog	39
	#2	#1 AND Reviews	0

## 附錄三、經濟評估文獻搜尋記錄

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/05/25	#1	(hemophilia A) AND (damoctocog alfa pegol) OR (Jivi) AND (quality of life):ti,ab,kw AND (cost analysis):ti,ab,kw	0
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/05/25	#1	(((((hemophilia A) AND (hemophilia A)) AND (hemophilia A)) OR (damoctocog alfa pegol)) AND (Jivi)) OR (quality of life)	0
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/05/25	#1	'hemophilia a' AND damoctocog AND alfa AND pegol AND jivi AND quality AND of AND life AND cost AND analysis	0