

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：擴增含 eftrenonacog alfa 成分藥品(如 Alprolix)之給付範圍

學名：rFIXFc (eftrenonacog alfa)

事由：有關賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）所提之 Alprolix 用於「嚴重 B 型血友病人在 Alprolix 預防性治療下發生突發性出血的需求性治療，或用於手術療程處置」擴增給付建議案，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，後續，本案藥品經民國 111 年 7 月藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議擴增給付範圍於「B 型血友病之突發性出血治療（episodic therapy）」，本報告據此重新推估財務影響，以供後續研擬參考。

完成時間：民國 111 年 10 月 05 日

評估結論

1. 建議者推估在本案藥品擴增給付後，未來五年新增使用人數約為第一年 56 人至第五年 82 人，年度藥費約為第一年 1,243 萬元至第五年 1,808 萬元，扣除取代之 BeneFIX 及 Rixubis 藥費後，財務影響約為第一年節省 72 萬元至第五年節省 104 萬元。
2. 本報告認為建議者之財務影響推估架構大致合理，但建議者以臨床試驗數據及國外研究資料所推估之病人突發性出血比例與次數，以及手術病人所需的 Benefix 注射劑量等參數，本報告認為可能無法適當反映本土病人治療現況。
3. 本報告另參考全民健康保險重大傷病證明有效領證統計表最新資料、血友病登錄系統資料及臨床專家意見等，將部分參數進行更新及修正，推估未來五年本案藥品新增使用人數約為第一年 44 人至第五年 66 人，年度藥費約為第一年 1,555 萬元至第五年 2,325 萬元，扣除取代藥費後之財務影響約為第一年增加 333 萬元至第五年增加 501 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 111 年 7 月藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議 3 項長效型第九凝血因子包括本品、Idelvion 及 Refixia 擴增給付範圍於「B 型血友病之突發性出血治療」，並建議調降本品及 Idelvion 健保支付價，以及就現有給付規定所稱之需要時治療(on demand therapy)更名為突發性出血治療（episodic therapy）。

有關本品之建議擴增給付範圍，相較於建議者提出用於嚴重 B 型血友病人在 Alprolix 預防性治療下的需要時治療，專家諮詢會議建議在本品降價的前提下，擴大用於所有 B 型血友病人之突發性出血治療，因此本報告據以更新財務影響推估。以本品目前之市占率為基礎，並以本品新健保支付價計算，預估本品擴增給付所新增之年度藥費約為第一年 1,860 萬元至第五年 3,420 萬元，扣除取代藥費以及本品降價在現有給付範圍的藥費支出減少後，預估財務影響約為第一年節省 570 萬元至第五年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

節省 1,750 萬元。

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

賽諾菲股份有限公司(以下簡稱建議者)函文衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署),建議擴增含 eftrenonacog alfa 成分藥品Alprolix[®]之給付範圍,財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)於 2021 年 12 月受健保署委託協助評估財務影響,以供後續研議參考。

Alprolix[®]的活性成分是基因重組 Fc 融合蛋白第九凝血因子(recombinant factor IX Fc fusion protein, rFIXFc),國際通用名(INN)為 eftrenonacog alfa,我國主管機關許可之適應症為「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」。

Alprolix[®](以下簡稱本品)為長效型的第九凝血因子製劑,因半衰期較長能夠降低用藥注射頻率。目前市面上長效型的第九凝血因子製劑包含以 albumin fusion 方式處理的 rIX-FP(如 Idelvion[®])、以 Fc-fusion 方式處理的 rFIXFc(如本品,Alprolix[®])及以 PEGylation 方式處理的 N9-GP(如 Refixia[®])等。

健保署已於 2020 年 9 月 1 日將 Alprolix[®]納入給付,用於嚴重 B 型血友病人的預防性治療,而本次建議者建議擴增給付用於「在 Alprolix[®]預防性治療下發生突發性出血和手術療程處置」,給付規定修訂前後比較如表 1 所示。

表 1、給付規定修訂前後對照表

建議修訂給付規定	現行給付規定
4.2.3. 第八、第九凝血因子製劑 1.(略)、2.(略) 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 型血友病人:(略) (2)嚴重 B 型血友病人: II. Alprolix:每週注射一次,每次 50 IU/kg。Alprolix 亦可用於預防性治療下發生突發性出血的需求性治療,或用於手術療程處置。 (3)、(4):(略) 4. Idelvion、 Alprolix 及 Refixia 限用於預防性治療(primary prophylaxis)。	4.2.3. 第八、第九凝血因子製劑 1.(略)、2.(略) 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 型血友病人:(略) (2)嚴重 B 型血友病人: II. Alprolix:每週注射一次,每次 50 IU/kg。 (3)、(4):(略) 4. Idelvion、Alprolix 及 Refixia 限用於預防性治療(primary prophylaxis)。

註:底線部分為建議修訂規定

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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；以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 12 月 22 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2021 年 12 月 22 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)：至 2021 年 12 月 22 日止查無資料。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2021 年 12 月 22 日止，查無新發布之相關評估報告，僅有一份為加拿大 CADTH 於 2016 年 2 月發布之科技回顧 (technology review) [1]，基於查驗中心已於 2017 年 1 月 10 日完成之評估報告中對此進行摘要整理，於此不再贅述。

2. PBAC (澳洲)

至 2021 年 12 月 22 日止，查無相關評估報告。

3. NICE (英國)

至 2021 年 12 月 22 日止，查無相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2021 年 12 月 22 日止，查無相關評估報告。

5. 建議者提供之資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

血友病為凝血因子缺乏而使出血時間延長的一種疾病，其中 B 型血友病係因第九凝血因子蛋白 (Factor IX) 的缺乏或不正常所導致。根據全民健康保險重大傷病證明有效領證統計表顯示[2]，截至 2021 年 11 月有效領取先天性凝血因子異常 (血友病) 重大傷病卡有效領卡人數共有 1,641 名，包含遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症、遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症、遺傳性第 XI 凝血因子缺乏症及其他凝血因子缺乏症，其中遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症為 191 名，佔所有先天性凝血因子異常的 12% 左右。

(二) 財務影響

根據建議者提出的財務影響，本品將擴增給付範圍用於「嚴重 B 型血友病人在本品預防性治療下發生突發性出血的需求性治療，或用於手術療程處置」，建議者預估未來五年 (2022 年至 2026 年) 本品使用人數約為第一年 56 人至第五年 82 人，本品年度藥費約為第一年 1,243 萬元至第五年 1,808 萬元，於扣除被取代品年度藥費約第一年 1,314 萬元至第五年 1,913 萬元後，財務影響約為第一年節省 72 萬元至第五年節省 104 萬元。

建議者估算方式簡述如下：

1. 臨床使用地位

建議者欲申請本品擴增給付範圍於「嚴重 B 型血友病人在本品預防性治療下的手術療程處置和突發性出血治療」，建議者根據現行給付規範[3]及本品先前的評估報告[4]，考量由於血漿產品占整體第九凝血因子使用量之比例低於 0.1%，因此認為本品於擴增給付範圍後會取代 Benefix 及 Rixubis 兩種短效型製劑。

2. 目標族群

建議者首先參考本品先前查驗中心於 2020 年 6 月發布之評估報告[4]，當中推估 2021 年至 2025 年會以本品作為預防性治療的嚴重 B 型血友病人數為成人 (12 歲以上) 23 人至 50 人、兒童 (未滿 12 歲) 14 人至 25 人。接續，建議者考量當時所假設之本品在預防性治療市佔率 (成人: 40% 成長至 85%、兒童: 50% 成長至 90%) 已於末兩年趨近飽和，故以末兩年之複合成長率推估 2026 年之人數。因此，建議者推估未來五年 (2022 年至 2026 年) 會使用本品作為預防性治療的嚴重 B 型血友病人數為成人第一年 35 人至第五年 51 人、兒童第一年 18 人

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

至第五年 26 人，總計為第一年 53 人至第五年 77 人。

(1) 手術療程處置

建議者參考三篇本土文獻[5-7]，以間接推估的方式估算病人在本品預防性治療下之大手術及小手術次數，其邏輯為先計算 B 型血友病人之關節置換手術次數（追蹤 1,817.6 人年中共 26 次），再由關節置換手術次數佔全體大手術之比例（62.5%）回推病人進行大手術次數，並由血友病人進行大小手術之比例（57：104）推估病人進行小手術次數。經建議者估算後，預估每人每年會發生 0.023 次大手術及 0.042 次小手術，相當於未來五年接受大手術人數約為第一年 1 人至第五年 2 人，小手術約為第一年 2 人至第五年 3 人，總計約為第一年 3 人至第五年 5 人。

(2) 突發性出血

在突發性出血部分，建議者假設所有使用本品作為預防性治療的嚴重 B 型血友病人皆可能發生突發性出血，因此推估未來五年會發生突發性出血之目標族群同為成人第一年 35 人至第五年 51 人、兒童第一年 18 人至第五年 26 人，總計為第一年 53 人至第五年 77 人。

3. 本品使用人數

建議者假設使用本品作為預防性治療的病人，在需要手術或發生突發性出血時，當本品擴增給付範圍後，皆會選擇本品治療，因此本品使用人數同目標族群人數為「手術療程處置」部分第一年 3 人至第五年 5 人，「突發性出血」部分第一年 53 人至第五年 77 人，總計為第一年 56 人至第五年 82 人。

4. 本品年度藥費

(1) 手術療程處置

有關手術時本品所需注射之劑量，建議者參考一篇法國的真實世界研究初步分析結果[8]，假設每次大手術需注射 603 IU/kg、每次小手術需注射 92.3 IU/kg，並另外參考本品先前發布之評估報告[4]，假設成人體重為 66 kg、兒童體重為 29 kg。因此，建議者推估未來五年，本品在手術療程處置上的年度藥費約為第一年 172 萬元至第五年 251 萬元。

(2) 突發性出血

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在突發性出血部分，建議者同樣參考本品先前發布之評估報告[4]，當中依據 B-YOND 試驗最終結果[9]，假設病人在本品預防性治療下發生突發性出血之發生率（Annualized bleeding rate, ABR）為成人每年 2.26 次、兒童每年 1.09 次；另依報告中參考 B-YOND 試驗期中分析結果[10]，假設發生突發性出血時，成人需注射 1.13 次，平均每次注射劑量 46.2 IU/kg，兒童則需注射 1.20 次，平均每次注射劑量 57.8 IU/kg。因此，建議者推估未來五年，本品在突發性出血上的年度藥費約為第一年 1,070 萬元至第五年 1,558 萬元。

依據上述，合計手術療程處置及突發性出血之本品治療新增年度藥費約為第一年 1,243 萬元至第五年 1,808 萬元。

5. 被取代品年度藥費

建議者認為本品於擴增給付範圍後會取代 Benefix 及 Rixubis，但考量兩者之臨床地位、療程劑量及價格皆相同，且根據 2021 年 5 月市場調查數據，Benefix 市佔率約為 Rixubis 的 26 倍，因此建議者於後續推估均以 Benefix 的數據代表兩者。

(1) 手術療程處置

有關手術時 Benefix 所需注射之劑量，建議者參考加拿大仿單及國外文獻[11]，假設每次大手術需注射 2,743.8 IU/kg、每次小手術需注射 765 IU/kg，並依 Benefix 健保支付價及病人體重，推估未來五年，Benefix 在手術療程處置上的年度藥費約為第一年 566 萬元至第五年 824 萬元。

(2) 突發性出血

在突發性出血部分，建議者參考本品先前報告中所採用之國外研究資料[12]，假設病人發生突發性出血時，成人及兒童皆需注射 1.23 次 Benefix，且平均每次注射劑量皆為 50 IU/kg，並依 Benefix 健保支付價、病人體重及在本品預防性治療下之 ABR，建議者推估未來五年，Benefix 在突發性出血上的年度藥費約為第一年 748 萬元至第五年 1,089 萬元。

6. 財務影響

綜合上述，若本品擴增給付範圍後，建議者將本品年度藥費扣除被取代藥品的年度藥費，推估未來五年，在「手術療程處置」部分的財務影響約為第一年節省 394 萬元至第五年節省 573 萬元；在「突發性出血」部分的財務影響約為第一年增加 322 萬元至第五年增加 469 萬元。因此，合計財務影響約為第一年節省 72

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

萬元至第五年節省 104 萬元 (如表 2)。

表 2、建議者所估算之財務影響分析結果

	手術療程處置	突發性出血
本品使用人數	3 人至 5 人	53 人至 77 人
本品年度藥費	172 萬元至 251 萬元	1,070 萬元至 1,558 萬元
取代藥費	566 萬元至 824 萬元	748 萬元至 1,089 萬元
財務影響	節省 394 萬元至節省 573 萬元	增加 322 萬元至增加 469 萬元
合計財務影響	節省 72 萬元至節省 104 萬元	

本報告認為建議者之財務影響分析整體架構清楚，且有提供相關文獻及計算過程以供驗證，針對建議者財務影響假設及估算評論如下：

1. 臨床使用地位

對於建議者認為本品於擴增給付範圍後會取代 Benefix 及 Rixubis 兩種短效型第九凝血因子，本報告經查閱現行健保給付規範[3]，目前此群病人可使用的藥品包含 Benefix、Rixubis 及其他第九凝血因子血漿產品，然而依據本品先前的評估報告考量目前血漿產品的使用比例甚低後，本報告認為以 Benefix 及 Rixubis 為主要取代藥品應屬合理。

2. 目標族群

建議者參考本中心於 2020 年 6 月發布之醫療科技評估報告[4]，採用 2022 年至 2025 年使用本品作為預防性治療的嚴重 B 型血友病人數，並以末兩年之複合成長率外推 2026 年之人數，作為未來五年（2022 年至 2026 年）目標族群人數。本報告認為建議者推估方式大致合理，惟因當時該評估報告係以 2019 年前歷年 B 型血友病人數成長率進行外推，經本報告更新全民健康保險重大傷病證明有效領證統計表截至 2021 年 11 月之資料[2]，人數有增加之情形，因此本報告於更新數據後採同樣方式進行推估。據此，未來五年使用本品作為預防性治療的嚴重 B 型血友病人數為成人第一年 36 人至第五年 53 人，兒童第一年 19 人至第五年 29 人，總計為第一年 55 人至第五年 82 人。

(1) 手術療程處置

建議者參考三篇本土文獻[5-7]，以間接推估的方式估算病人在本品預防性治療下之大手術及小手術次數，並參考法國真實世界研究初步分析結果[8]，假設手術時本品所需注射之劑量。據此，本報告認為建議者的手術次數推估方式邏輯合

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

理，但具有不確定性，然而因次數甚少，對於財務影響有限，故先沿用建議者假設進行推估。因此，本報告推估未來五年使用本品作為預防性治療的嚴重 B 型血友病人中，接受大手術人數約為第一年 1 人至第五年 2 人，小手術約為第一年 2 人至第五年 3 人，總計約為第一年 3 人至第五年 5 人。

(2) 突發性出血

在突發性出血部分，本報告考量並非所有病人皆會發生突發性出血，故參考 2020 年血友病登錄系統資料，假設使用本品作為預防性治療的嚴重 B 型血友病人，每年發生突發性出血的比例約為 75%，因此本報告推估未來五年，在突發性出血部分之目標族群為成人第一年 27 人至第五年 40 人，兒童第一年 14 人至第五年 21 人，總計為第一年 41 人至第五年 61 人。

3. 本品使用人數

建議者假設使用本品作為預防性治療的病人，在需要手術或發生突發性出血時，當本品擴增給付範圍後，皆會選擇本品治療。本報告經諮詢臨床醫師，認為建議者之假設應屬合理，故同建議者所假設。因此，本品使用人數同目標族群人數，在「手術療程處置」部分為第一年 3 人至第五年 5 人，在「突發性出血」部分為第一年 41 人至第五年 61 人，總計為第一年 44 人至第五年 66 人。

4. 本品年度藥費

(1) 手術療程處置

建議者參考法國真實世界研究初步分析結果[8]，假設手術時本品所需注射之劑量。據此，本報告經諮詢臨床醫師確認其合理性後，沿用建議者之假設，推估未來五年，本品在手術療程處置上的年度藥費約為第一年 177 萬元至第五年 264 萬元。

(2) 突發性出血

在突發性出血部分，建議者依本品先前發布之評估報告[4]，參考 B-YOND 試驗期中分析結果及最終結果[9, 10]，假設病人在本品預防性治療下發生突發性出血之 ABR 以及出血時所需注射次數和劑量。據此，本報告考量出血情形易受病人生活習慣影響，故評估實際出血次數具不確定性，此外，試驗與真實世界具有差異，試驗中病人的遵醫囑性可能較好，在本品預防性治療下發生突發性出血之 ABR 可能較低，因此本報告依據臨床醫師建議，參考 2020 年血友病登錄系統資料，假設在本品預防性治療下發生突發性出血之 ABR 為每年 3.3 次。雖考量

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

長效型製劑之給付時間，此系統資料多為短效型製劑之數據，然本報告依臨床專家建議，可先採用與試驗相比較為貼近國內臨床現況之資料，但另以試驗之更新數據（成人每年 2.3 次；兒童每年 1.04 次）進行敏感度分析[13]。在注射次數和劑量方面，本報告經查閱發現 B-YOND 試驗最終結果具有更新[13]，並採用和目前健保給付規範相同為每週注射一次本品作為預防性治療之族群數據，成人於每次出血時需注射總劑量 51.8 IU/kg，兒童則為 73.06 IU/kg，並經臨床專家確認其合理性。因此，本報告推估未來五年，本品在突發性出血上的年度藥費約為第一年 1,378 萬元至第五年 2,061 萬元。

依據上述，合計手術療程處置及突發性出血之本品治療新增年度藥費約為第一年 1,555 萬元至第五年 2,325 萬元。

5. 被取代品年度藥費

建議者考量 Benefix 及 Rixubis 之臨床地位、療程劑量及價格皆相同，且 Benefix 市佔率遠高於 Rixubis，因此均以 Benefix 的數據代表兩者進行推估。據此，本報告另經健保資料庫分析發現 Benefix 治療比例約為 80%，因此認為建議者之推估方式應屬合理。

(1) 手術療程處置

有關手術時 Benefix 所需注射之劑量，建議者參考加拿大仿單及國外文獻進行假設[11]，本報告經諮詢臨床醫師，認為建議者假設之劑量明顯高於目前國內使用狀況，因此參考 Benefix 仿單中劑量估計之公式（每公斤體重所需第九凝血因子數=期望增加第九凝血因子數×回復率倒數）及給藥間隔，回復率為參考仿單中藥物動力學章節之結果（<12 歲：0.598 IU/dL；≥12 歲：0.720 IU/dL），而期望增加第九凝血因子數則參考「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」（詳見附錄表一）中第九凝血因子之欲達到濃度及使用期間，並另參考建議者及臨床專家意見假設使用次數或時間（小手術：1 次；大手術：術前 1 次，術後約 28 天）進行等比計算，最後依血友病登錄系統資料 B 型血友病人年齡分布加權，估計每次大手術及小手術分別所需之劑量約為 1,867 IU/kg 及 113 IU/kg。接著依 Benefix 健保支付價及病人體重，推估未來五年，Benefix 在手術療程處置上的年度藥費約為第一年 292 萬元至第五年 435 萬元。

(2) 突發性出血

有關病人發生突發性出血時 Benefix 的注射次數和劑量，建議者參考本品先前報告中所採用之國外研究資料進行假設[12]，本報告經諮詢臨床醫師確認其合理性後，沿用建議者之假設。接著依 Benefix 健保支付價、病人體重及在本品預

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

防性治療下之 ABR，推估未來五年，Benefix 在突發性出血上的年度藥費約為第一年 931 萬元至第五年 1,389 萬元。

6. 財務影響

綜合上述，若本品擴增給付範圍後，未來五年在「手術療程處置」部分的財務影響約為第一年節省 114 萬元至第五年節省 171 萬元；在「突發性出血」部分的財務影響約為第一年增加 447 萬元至第五年增加 672 萬元。因此，合計財務影響約為第一年增加 333 萬元至第五年增加 501 萬元 (表 3)。

表 3、本報告所估算之財務影響分析結果

	手術療程處置	突發性出血
本品使用人數	3 人至 5 人	41 人至 61 人
本品年度藥費	177 萬元至 264 萬元	1,378 萬元至 2,061 萬元
取代藥費	292 萬元至 435 萬元	931 萬元至 1,389 萬元
財務影響	節省 114 萬元至節省 171 萬元	增加 447 萬元至增加 672 萬元
合計財務影響	增加 333 萬元至增加 501 萬元	

7. 敏感度分析

- (1) 本報告考量未來其他兩種長效型凝血因子 Idelvion 及 Refixia 也可能擴增給付於「預防性治療下的手術療程處置和突發性出血」，因此根據現行健保給付規範，假設於成人之預防性治療時，本品、Idelvion 及 Refixia 會平分建議者原先所假設之本品市場，於兒童之預防性治療時則為本品及 Idelvion 平分。據此，本報告推估於「手術療程處置」部分，未來五年使用人數約為第一年 1 人至第五年 2 人，年度藥費約為第一年 65 萬元至第五年 97 萬元，於扣除被取代品 Benefix 及 Rixubis 之年度藥費約第一年 106 萬元至第五年 159 萬元後，財務影響約為第一年節省 42 萬元至第五年節省 62 萬元；於「突發性出血」部份，未來五年使用人數約為第一年 16 人至第五年 24 人，年度藥費約為第一年 515 萬元至第五年 773 萬元，於扣除被取代品 Benefix 及 Rixubis 之年度藥費約第一年 339 萬元至第五年 507 萬元後，財務影響約為第一年增加 176 萬元至第五年增加 266 萬元。因此，合計財務影響約為第一年增加 135 萬元至第五年增加 203 萬元 (表 4)。

表 4、本報告所估算有關市占率之敏感度分析結果

	手術療程處置	突發性出血
本品使用人數	1 人至 2 人	16 人至 24 人
本品年度藥費	65 萬元至 97 萬元	515 萬元至 773 萬元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

取代藥費	106 萬元至 159 萬元	339 萬元至 507 萬元
財務影響	節省 42 萬元至節省 62 萬元	增加 176 萬元至增加 266 萬元
合計財務影響	增加 135 萬元至增加 203 萬元	

(2) 另考量病人在本品預防性治療下發生突發性出血之 ABR 具不確定性，本報告另以試驗之更新數據（成人每年 2.30 次；兒童每年 1.04 次）進行敏感度分析[13]，分析結果如表 5 所示。

表 5、本報告所估算有關 ABR 之敏感度分析結果

項目	突發性出血	
	基礎案例推估	低推估 (依據試驗之更新數據)
變動參數-ABR	每年 3.30 次	成人：每年 2.30 次 兒童：每年 1.04 次
本品使用人數	41 人至 61 人	41 人至 61 人
本品年度藥費	1,378 萬元至 2,061 萬元	832 萬元至 1,239 萬元
取代藥費	931 萬元至 1,389 萬元	583 萬元至 867 萬元
財務影響	增加 447 萬元至增加 672 萬元	增加 250 萬元至增加 373 萬元
合計財務影響	增加 333 萬元至增加 501 萬元	增加 135 萬元至增加 202 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 7 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為建議 3 項長效型第九凝血因子包括本品、Idelvion 及 Refixia 擴增給付範圍用於 B 型血友病人的需要時治療¹，並建議調降本品及 Idelvion 健保支付價，以及就現有給付規定所稱之需要時治療(on demand therapy)更名為突發性出血治療（episodic therapy）。

有關本品之建議擴增給付範圍，相較於建議者提出用於嚴重 B 型血友病人在 Alprolix 預防性治療下的需要時治療，專家諮詢會議建議在本品降價前提下，擴大用於所有 B 型血友病人之突發性出血治療；爰此，本報告將評估年度調整為 2023 年至 2027 年，並以新健保支付價重新估算財務影響如後：

1. 針對「嚴重 B 型血友病人在預防性治療下的突發性出血治療」部分，本報告參考健保署提供長效第九凝血因子使用情形校正部分參數及假設擴增後的市占率，重新推估本品新增年度藥費約為第一年 1,410 萬元至第五年 1,710 萬元；扣除可取代藥費後，藥費財務影響約為第一年新增 240 萬元至第五年

¹ 包含「嚴重 B 型血友病人在預防性治療下的需要時治療」及「未接受預防性治療之輕中重度 B 型血友病人的需要時治療」。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

新增 300 萬元。

2. 針對「未接受預防性治療之輕中重度 B 型血友病人的突發性出血治療」部分，本報告參考健保署提供長效第九凝血因子使用情形假設市占率後，推估本品新增年度藥費約為第一年 460 萬元至第五年 1,710 萬元；扣除可取代藥費後，藥費財務影響約為第一年節省 490 萬元至第五年節省 1,730 萬元。

綜上，本報告預估未來五年本品新增年度藥費約為第一年 1,860 萬元至第五年 3,420 萬元，扣除取代藥費，並考量本品降價於現有給付範圍的藥費支出減少後，藥費財務影響約為第一年節省 570 萬元至第五年節省 1,750 萬元。

專家諮詢會議後建議之給付規定修訂前後對照表

修正後給付規定	現行給付規定
4.2.3. 第八、第九凝血因子製劑 (103/4/1、106/9/1、106/12/1、107/11/1、 108/10/1、109/3/1、109/9/1、109/12/1、 110/3/1、111/1/1、111/3/1、 <u>○/○/1</u>)	4.2.3. 第八、第九凝血因子製劑 (103/4/1、106/9/1、106/12/1、107/11/1、 108/10/1、109/3/1、109/9/1、109/12/1、 110/3/1、111/1/1、111/3/1)
1. (略)	1. (略)
2. 用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：(111/1/1)	2. 用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：(111/1/1)
(1) <u>突發性出血治療 (episodic therapy)</u> ：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 <u>突發性出血治療(episodic therapy)</u> 之凝血因子建議劑量。(106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1、111/1/1、 <u>○/○/1</u>)	(1) <u>需要時治療(on demand therapy)</u> ：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 <u>需要時治療</u> 之凝血因子建議劑量。(106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1、111/1/1)
(2) <u>預防性治療(primary prophylaxis)</u> ：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人。	(2) <u>預防性治療(primary prophylaxis)</u> ：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人。
I. 嚴重 A 型血友病病人：(略)	I. 嚴重 A 型血友病病人：(略)
II. 嚴重 B 型血友病病人：	II. 嚴重 B 型血友病病人：
i. Idelvion：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	i. Idelvion：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

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

修正後給付規定	現行給付規定
<p>病人每週注射一次，每次 35IU/kg。(109/9/1、111/1/1)</p> <p>ii. Alprolix：每週注射一次，每次 50 IU/kg。(109/9/1、111/1/1)</p> <p>iii. Refixia：用於 12 歲以上之病患，每週注射一次，每次 40IU/kg。(110/3/1、111/1/1)</p> <p>iv. 其他製劑：每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。</p> <p>III. ~ IV.：(略)</p> <p>(3) Idelvion、Alprolix 及 Refixia 限用於預防性治療。(109/9/1、110/3/1、111/1/1)</p>	<p>病人每週注射一次，每次 35IU/kg。(109/9/1、111/1/1)</p> <p>ii. Alprolix：每週注射一次，每次 50 IU/kg。(109/9/1、111/1/1)</p> <p>iii. Refixia：用於 12 歲以上之病患，每週注射一次，每次 40IU/kg。(110/3/1、111/1/1)</p> <p>iv. 其他製劑：每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。</p> <p>III. ~ IV.：(略)</p> <p>(3) Idelvion、Alprolix 及 Refixia 限用於預防性治療 (primary prophylaxis)。(109/9/1、110/3/1、111/1/1)</p>

備註：劃線部分為建議修訂規定

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Coagulation Factor IX FC Fusion Protein (Alprolix): Treatment Cost Comparison and Budget Impact Analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/coagulation-factor-ix-fc-fusion-protein-alprolix-treatment-cost-comparison-and-budget-impact>. Published 2016. Accessed December 22, 2021.
2. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(110年11月)(110.12.23更新)。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 2021. Accessed December 24, 2021.
3. 藥品給付規定第四節 血液治療藥物(110.05.26更新)。衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2021. Accessed December 22, 2021.
4. Alprolix 醫療科技評估報告。財團法人醫藥品查驗中心。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=170512120021E73A&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2020. Accessed December 22, 2022.
5. Chiang CC, Chen PQ, Shen MC, Tsai W. Total knee arthroplasty for severe haemophilic arthropathy: long-term experience in Taiwan. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2008; 14(4): 828-834.
6. Lin WY, Wang JD, Tsan YT, et al. Comparison of Total Joint Replacement Rate Between Patients With Hemophilia A and Patients With Hemophilia B: A Population-Based and Retrospective Cohort Study. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2018; 24(9_suppl): 163s-170s.
7. Tong KM, Wang JD, Chang ST, Cheng YY, Wang SS. Outcome of perioperative hemostatic management in patients with hemophilia without inhibitors undergoing 161 invasive or surgical procedures. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2018; 81(10): 926-929.
8. Abstract. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2021; 27(S2): 18-181.
9. Ragni M, Kulkarni R, Pasi KJ, et al. B-YOND Final Results Confirm Established Safety, Sustained Efficacy, and Extended Dosing Interval for Up to 4 Years of Treatment With rFIXFc in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B. *Blood* 2018; 132(Supplement 1): 1214-1214.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

10. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, et al. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thrombosis and haemostasis* 2017; 117(3): 508-518.
11. Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2002; 8(2): 91-97.
12. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2014; 20(3): 398-406.
13. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2020; 26(6): e262-e271.

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

附錄表一、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

出血部位	第八凝血因子			第九凝血因子			備註事項
	欲達到 濃度 (IU/dL)	建議注 射劑量 (IU/Kg)	使用 期間 (天)	欲達到 濃度 (IU/dL)	建議注 射劑量 (IU/kg)	使用 期間 (天)	
關節	40-60	20-30	1-2	40-60	40-60	1-2	如治療效果不佳時，得視病情 延長凝血因子使用期間，需於病 歷記載延長治療期間之理由
表在肌肉，沒有 神經傷害	40-60	20-30	2-3	40-60	40-60	2-3	如治療效果不佳時，得視病情 延長凝血因子使用期間，需於病 歷記載延長治療期間之理由
髂腰肌和深部肌 肉，有神經傷害 和相當出血(初期)	80-100	40-50	1-2	60-80	60-80	1-2	
髂腰肌(維持)	30-60	15-30	3-5	30-60	30-60	3-5	復健之次級性預防用藥得延長使 用期間，需於病歷記載延長治療 期間之理由
中樞神經/頭部(初 期)	80-100	40-50	1-7	60-80	60-80	1-7	
中樞神經/頭部(維 持)	50	25	8-21	30	30	8-21	
咽喉及頸部(初期)	80-100	40-50	1-7	60-80	60-80	1-7	
咽喉及頸部(維持)	50	25	8-14	30	30	8-14	
腸胃道(初期)	80-100	40-50	7-14	60-80	60-80	7-14	
腸胃道(維持)	50	25		30	30		
腎臟	50	25	3-5	40	40	3-5	
深部撕裂傷	50	25	5-7	40	40	5-7	
重大手術 (術前)	80-100	40-50		60-80	60-80		
重大手術 (術後)	60-80	30-40	1-3	40-60	40-60	1-3	
	40-60	20-30	4-6	30-50	30-50	4-6	
	30-50	15-25	7-14	20-40	20-40	7-14	
小手術 (術前)	50-80	25-40		50-80	50-80		
小手術 (術後)	30-80	15-40	1-5	30-80	30-80	1-5	得視手術方式延長治療期間，需 於病歷記載延長治療期間之理由