

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 (Afstyla 250IU 、500IU 、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	Afstyla 250IU 、500IU 、 1000 IU、2000 IU	成分	lonoctocog alfa (rVlllsinglechain)
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	凍晶注射劑 250 IU/ 500 IU / 1000 IU / 2000 IU		
主管機關許可適應症	罹患 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病患的出血治療和預防法。		
建議健保給付之適應症內容	罹患 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病患的出血治療和預防法。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 有， <ul style="list-style-type: none"> • 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)：適用嚴重 A 型血友病病人，青少年(12 歲以上)及成人每周注射 2-3 次，每次 20-50 IU/kg；兒童(0 歲至未滿 12 歲)每周注射 2-3 次，每次 30-50 IU/kg。 		
建議療程	預防性治療：每週 2-3 次，每次 20-50 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、直接比較及間接比較證據、國際治療指引、我國核發之許可適應症與健保給付規定，本報告認為合適的療效參考品為半衰期較長之基因重組型第八凝血因子，如 Efralococog alfa (Eloctate®)、Rurioctacog alfa (Adynovate®)。
- 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，主要為 AFFINITY 臨床試驗之相關文獻，然本案除成人之藥物動力學評估有使用 Advate 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（詳如內文整理）。

1. CSL627_1001

此臨床試驗納入 12 歲以上 A 型血友病病人，主要療效指標為年度自發出血頻率以及止血效力，預防治療組的研究結果顯示，全組受試者年度自發出血頻率中位數為 0 次，平均則是 2.1 ± 4.76 次，換算後平均每年會發生 1.6 次出血事件（95% 信賴區間：1.3-1.8）。835 次由醫師使用本品治療之出血事件中，603 次（72.2%）有「極佳」反應、180 次（21.6%）反應為「良好」，其餘 52 次（6.2%）為「中等」反應，並未發生治療反應不佳或無反應的案例。試驗期間，沒有受試者體內檢測出第八凝血因子之抗體。

2. CSL627_3002

此臨床試驗納入 12 歲以下 A 型血友病病人，主要療效指標為本案藥品治療出血事件之效果。本試驗過程中共發生 347 次出血事件，所有接受本案藥品治療的出血事件中，296 件（85.3%）展現「極佳」效果，38 件（11%）評分為「良好」，12 件（3.5%）為「中等」，並發生一次「無反應」的治療結果。安全性方面，試驗過程中未發現任何受試者產生凝血因子抗體。

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：未查獲相關成本效益分析研究結果及醫療科技評估報告。

六、財務衝擊：

1. 建議者認為本品將取代長效型第八凝血因子（如：Eloctate[®]、Adynovate[®]）及短效型第八凝血因子（如：Kogenate[®]、Advate[®]、Xyntha[®]、Kovaltry[®]、Novoeight[®]、Nuwig[®]）的部分市場，並參考相關資料及自行設定之市占率，分別推估本品用於重度及輕中度 ≥ 12 歲族群及 < 12 歲族群的預防性治療及需求性治療人數，並根據本品臨床試驗及仿單資訊推估用法用量，預估本品未來五年用於預防性治療及需求性治療的合計年度藥費為第一年約 4 億 6,100 萬元至第五年約 9 億 1,200 萬元；而在取代藥品的費用推估上，建議者則是參考健保給付規定、專家意見或藥品仿單等進行推估；整體而言，建議者推估本品納入給付後對健保整體的財務影響為第一年節省約 1,400 萬至第五年節省約 3,700 萬元。此外，建議者另外進行敏感度分析，預估當本品使用提高為每週施打兩次，每次施打 50 IU/kg，則將會增加健保財務影響；另外，若本品市占率下修時，則所節省費用亦會下修。

2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構合宜且說明完整，相關參數設定均參照政府公開文件、國內外已發表文獻、仿單、臨床試驗及目前健保給付規定，且

針對較不確定的因子進行敏感度分析。然而，本報告認為本案財務影響推估存有一定的不確定性，包含預防性與需求性治療的病人比例並無準確的統計資料可供參考，且病人用藥的施打頻率及劑量也具有很大的變異性。

3. 本報告另外針對不確定之參數進行敏感度分析，在調整預防性與需求性治療比例後，整體財務影響仍為節省，為第一年節省 1,200 萬至第五年節省 1,500 萬元；但若調整本品每週施打頻率為三次後，整體財務影響將提升為第一年增加 2,000 萬至第五年增加 3,100 萬元，而若同時將各藥品每週施打劑量調整至最大值時，整體財務影響則增加為第一年 5,600 萬至第五年 7,400 萬元。由敏感度分析結果可以看出，藥品的施打頻率及劑量是影響財務影響推估的重要因素。

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	Afstyla	Elcotate	Adynovate
主成分/含量	Lonoctocog alfa / 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU	Eftrenonacog alfa / 250 IU、500 IU、750 IU、1000 IU、1500 IU、2000 IU、3000 IU	Rurioctacog alfa / 500 IU、1000 IU、2000 IU
劑型/包裝	243 凍晶注射劑	243 凍晶注射劑	243 凍晶注射劑
WHO/ATC 碼	B02BD02	B02BD02	B02BD02
主管機關許可適應症	罹患 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病患的出血治療和預防法。	「治療與預防 A 型血友病患者(先天性第八凝血因子缺乏)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	第四節 血液治療藥物 Hematological	第四節 血液治療藥物 Hematological

		drugs 4.2.3.第八、第九凝血因子血液製劑 (103/4/1):用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人	drugs 4.2.3.第八、第九凝血因子血液製劑 (103/4/1):用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人
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"> • 常規預防 建議起始劑量為每 4 天給予 50IU/公斤的 ELOCTATE。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)。 • 出血事件 輕度和中度出血：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。 嚴重出血：劑量 40-50 IU/kg，每 12-24 小時（6 歲以下，每 8-12 小時）重複投予直到停止出血（約 7-10 天）。 • 手術前後處置 輕度（無併發症的拔牙）：劑量 25-40 IU/kg，每 24 小時（6 歲以下，每 12-24 小時）重複投予，最少 1 天直到傷口癒合。 嚴重（顱內、腹腔內或關節置換手術）：術 	<ul style="list-style-type: none"> • 例行預防 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。兒童(<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。視病人臨床反應調整劑量。 • 出血事件 輕度及中度出血：劑量 10-30 IU/kg，每 12-24 小時重複投予，直到出血情況已緩解。 嚴重出血：劑量 30-50 IU/kg，每 8-24 小時重複投予直到出血情況已緩解。 • 手術前中後之處置 小手術（包括拔牙）：劑量 30-50 IU/kg，術前一小時內給藥，若有需要 24 小時後再度給藥。視需要用藥至出血情況緩解。 大手術（顱內、腹腔內或胸腔內手術、關節置換手術）：劑量 40-60 IU/kg，術前一小時內給藥。每 8-24 小時重複給藥（12 歲

		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 6-24 小時重複投予），接著每 24 小時投予，以維持第八凝血因子活性於目標範圍內。直到傷口癒合，並維持第八凝血因子活性於目標範圍內至少 7 天。	以下患者每 6-24 小時），保持第八凝血因子活性再目標範圍直到傷口適當癒合。
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	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： ● 6,431,984 元（成人平均體重 68kg）； ● 2,222,818 元（兒童平均體重 23.5kg）。	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： ● 7,510,464 元（成人平均體重 68kg）； ● 2,595,528 元（兒童平均體重 23.5kg）。
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：		具相同 ATC 分類碼	具相同 ATC 分類碼且藥物動力學性質相近
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 11 月 5 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 108 年 11 月 5 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 108 年 11 月 5 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。

【安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑】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 108 年 11 月 26 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

血友病為一先天性凝血因子缺乏引起的出血性疾病，依缺乏的凝血因子主要可分為缺乏第八凝血因子的 A 型血友病與缺乏第九凝血因子 B 型血友病，其中 A 型血友病約佔血友病人的 80 至 85%。此兩型均為性聯遺傳疾病，因此主要好發於男性，約佔整體病患人數的九成[1]。根據統計，截至 2019 年 9 月為止，台灣共有 991 位 A 型血友病患者領有重大傷病證明[2]。其他先天性凝血疾病最常見者為類血友病（von Willebrand disease，又稱溫韋伯氏病，vWD），尚有少數是缺乏第七、第九等凝血因子的疾病。此外，A 型血友病族群中約有 30% 的病人並非來自家族遺傳，而是自體免疫疾病，因產生第八凝血因子之自體抗體，使第八凝血因子被去活化而發生凝血功能異常。

血友病患者最常見的臨床症狀是出血或是止血時間延長，其中出血最常見的部位是關節（如膝、肘）以及大肌肉群。關節若反覆出血而未有效控制，長期會導致關節發炎甚至變形，進而面臨關節置換手術或是失能的狀況。另外包括腸胃

道、泌尿道及口腔等都可能容易出血或是止血時間延長的症狀，顱內出血則是很少見但死亡率極高。

A 型血友病依照血中第八凝血因子的濃度可以分為輕度（5%至 40%）、中度（1%至 5%）及重度（<1%）。其中輕度至中度的血友病患者可能幾乎不會有症狀，或是每年只會有一次自發性出血，主要的風險在嚴重創傷或是手術時的失血；重度血友病患者則可能一週內就發生數次自發性出血。

現行血友病的治療以替代療法為主，即透過輸注濃縮自血漿或是基因工程製造之凝血因子，維持病人體內的凝血因子濃度，降低出血的風險。治療依照是否常規給予可分為需求性治療（On-demand therapy）與預防性治療（Prophylactic treatment）。前者是在發生出血事件時給予凝血因子輸注，促進傷口止血；後者則是透過常規輸注凝血因子，使病人體內維持一定濃度之凝血因子，預防出血事件的發生。早期凝血因子來源為人類血漿濃縮純化製劑，由於消毒與檢驗技術限制，此類製劑有殘留 B 型肝炎、C 型肝炎及愛滋等病毒或是普利昂蛋白的風險，過去曾有為數不少的血友病人因為接受凝血因子輸注而受害於愛滋病、庫賈氏症或是因肝炎續發的肝病變，隨著消毒純化技術的進步，現在的血漿製劑已有很高的安全性。自 1992 年第一個基因重組藥品上市後，凝血因子來源不再受限於血漿的供應，也讓病人從此有了免於感染風險的藥品。

除了感染風險之外，A 型血友病患者接受替代療法最常發生的副作用為凝血因子抗體之生成，好發於未接受過治療的病人。重度 A 型血友病患者發生抗體的機率約為 25 至 30%，高於輕中度病人的 5 至 10%。其嚴重度可依照血中的抗體濃度作為標準，以 Nijmegen-modified Bethesda Assay 檢測，Bethesda Unit(BU) 為單位，血中濃度低於 5 BU/ml 的病人屬於低反應型；若高於 5 BU/ml 則為高反應型。低反應型病人的抗體血中濃度可能會在持續接受凝血因子輸注後逐漸降低甚至消失，而高反應型病人即使接受更高劑量的第八凝血因子輸注仍可能無助於降低抗體血中濃度，此時則必須接受繞徑（Bypassing）治療，以第七凝血因子或其他凝血藥物取代第八凝血因子治療出血事件，並持續追蹤抗體的血中濃度是否有減少。

研究指出，病人接受預防性治療有助於減少出血事件的發生，進而避免關節併發症並改善生活品質。但凝血因子短暫的半衰期加上高單價，不只造成病人與健保系統龐大的財務負擔，也因為必須頻繁施打而影響病人治療順服性。若使用自然半衰期的凝血因子製劑進行預防性療法，病人往往每兩至三天就須進行一次輸注，對年幼病友與病友家屬尤其困擾，若能有較長效的製劑，即使一週只減少一次輸注，一年也能減少 52 次。因此近年來有許多針對延長凝血因子半衰期的研發，常見的技术包括本案使用的 Single Chain，以及 PEGylation 和 Fc Fusion 等等，目前可將施打次數減少至每週 2 至 3 次[3]。

目前針對血友病之國際治療指引主要參考世界血友病聯盟 (World Federation of Hemophilia, WFH) 所發布之血友病管理準則 (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia)。其中列出除了需求性治療外，預防性治療依照時間點不同，第一次出血後、第二次以上出血後但關節尚未發生病變與關節已發生病變才開始接受治療可分為初級預防、次級預防與三級預防。關於給予劑量，一般體內沒有抗體的狀況下，1 IU/kg 的劑量可以增加 2 IU/dl 的凝血因子血中濃度，但仍應按照病人接受輸注之後的反應調整劑量。惟此篇準則於 2012 年發布，並未針對選用延長半衰期之凝血因子的標準額外說明。世界血友病聯盟亦有一份凝血因子濃縮劑之登錄詳列市面上現有的凝血製劑品項[4]。

英國血友病中心醫師組織 (United Kingdom Haemophilia Centres Doctors' Organization, UKHCDO) 2016 年發布了一篇選用延長半衰期之凝血因子之臨床準則[5]。其中指出選用延長半衰期之凝血因子的原則在於病人的臨床反應，亦即藥物動力學評估結果與出血事件頻率而定。成人的初始頻率應至少每週輸注兩次，或每 3 至 4 天輸注一次，後續再依照個人臨床反應進行頻率與劑量的調整。針對兒童的年度出血事件發生率目標應為 0 次，又因為年紀越輕的病人其凝血因子在體內的半衰期越短，因此兒童使用的劑量和頻率比成人更高。另一份由 Morfini et al.發表的回顧[6]亦指出，即使只有些微減低輸注頻率，都能提高病患生活品質，但從一般凝血因子轉換成延長半衰期之凝血因子製劑，首重臨床反應，最好的方法是進行個人的藥物動力學監測，即使不能按照建議取 7 至 10 個樣本，5 至 6 個樣本也能夠提供足夠的資訊供醫師設定適合病患的劑量與頻率；最佳的選擇則是以群體藥物動力學資訊為依據設計療程。此外凝血因子抗體之生成則是主要的安全性考量，雖還有待確認，但現有臨床試驗與上市後監測數據顯示，使用延長半衰期凝血因子製劑之病患發生抗體的機率與一般凝血因子無顯著差異，研究仍建議藥品轉換時，至少前 50 個治療日期間應定期監測是否有抗體之生成。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

WHO ATC/DDD 目錄中，並未針對延長半衰期之凝血因子給予 ATC 分類碼，因此第八凝血因子單方製劑 (B02BD02) 都歸類在抗出血製劑 (B02) 下的維他命 K 與其他凝血製劑 (B02B) 裡的凝血因子製劑 (B02BD) 分類，另有 B02BD06 分類為第八凝血因子與溫韋伯氏因子複方製劑，但其用法與適應症均與本案藥品不甚相同[7]。

以「血友病」為關鍵字查詢衛生福利部食品藥物管理署查詢藥品許可證資料庫，並篩選出基因工程製造之第八凝血因子，共獲得 6 成分、8 品項 (其中 Advate、Kogenate 及 Kovaltry 屬同成分名)，所有品項均已納入健保給付[8]。

其中根據廠商建議資料與搜尋到的文獻作為參考，以具有延長半衰期之第八凝血因子作為相近治療地位之藥品，共有兩品項，列出其 ATC 分類碼、成分名、我國許可適應症、劑型與健保給付條件如後表三：

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	規格含量	健保現行給付條件[9]
B02BD02 Efralotocog alfa (商品名 Eloctate)	「治療與預防 A 型血友病患者(先天性第八凝血因子缺乏)的出血。」 說明： ELOCTATE 不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)	凍晶 注射劑	250 IU/ 500 IU / 750 IU/ 1000 IU / 1500 IU/ 2000 IU/ 3000 IU/ 每小瓶 (vial)	4.2.3. 第八、第九凝血因子血液製劑：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(中略)。 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. 一般型製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。 II. 長效型製劑(如 Eloctate、Adynovate)： 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。 ii. Adynovate：每週注射 2 次，每次 40-50 IU/kg。 iii. 每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65IU/kg。 iv. 若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。
B02BD02 Rurioctacog Alfa (商品名 Adynovate)	控制及預防 A 型血友病病人之出血事件。 - 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	凍晶 注射劑	500 IU/ 1000 IU/ 2000 IU/ 每小瓶 (vial)	

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 2019 年 11 月 5 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 11 月 5 日止查無相關資料。
NICE (英國)	至 2019 年 11 月 5 日止查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭): 至 2019 年 11 月 5 日止查無相關資料。
建議者提供之資料	

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [10]

至 2019 年 11 月 5 日止，查無 Afstyla/Lonoctocog/rFVIII-Single Chain 之相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲) [11]

至 2019 年 11 月 5 日止，查無 Afstyla/Lonoctocog/rFVIII-Single Chain 之相關評估報告。

(三) NICE (英國) [12]

至 2019 年 11 月 5 日止，查無 Afstyla/Lonoctocog/rFVIII-Single Chain 之相關評估報告。

(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 11 月 5 日止，查無 Afstyla/Lonoctocog/rFVIII-Single Chain 之相關評估報告。

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：

Population	納入條件：血友病患者 排除條件：無
Intervention	Afstyla/Lonoctocog/rFVIII-SingleChain 或其他本品使用之名稱及代稱
Comparator	不設限
Outcome	無
Study design	randomized controlled trial (RCT)、Systematic Review、Meta-Analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 11 月 5 日，以 Hemeophilia、Afstyla、Lonoctocog 及 FVIII-singlechain 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

在 PubMed及Embase電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，進一步限制文獻類型為randomized controlled trial、systemic review、meta-analysis或第3期以上臨床試驗，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合PICOS者，共納入3篇文獻。另於Cochrane Library以相同關鍵字搜尋，未有相關文獻回顧或評估報告。

電子資料庫搜尋到之文獻主要為AFFINITY試驗之發表文獻，此試驗包括以成人及12歲以上之青少年為受試者的CSL627_1001，以及以12歲以下嬰幼兒童為受試者的CSL627_3002兩項臨床試驗。本品另有一項觀察前述兩項試驗受試者發

生抗體機率之延伸安全性試驗CSL627_3001仍在進行中，不在此贅述。其中除在藥物動力學研究中CSL607_1001試驗有部分受試者接受一劑Advate輸注外，本品並無與其他凝血因子產品之直接比較試驗。

(3) 文獻摘要

A. Efficacy and Safety of RVIII-SingleChain: Results of a Phase 1/3 Multicenter Clinical Trial in Severe Hemophilia A[13]

此研究為本案藥品 RVIII-SingleChain 用於 12 以上 A 型血友病病人之臨床試驗 CSL627_1001，其中部分病人接受藥物動力學研究。受試者納入標準為 (1) 12 至 65 歲男性嚴重 A 型血友病病人 (第八凝血因子血中活性小於 1%)，(2) 正在接受任何第八凝血因子治療並已經超過 150 個治療日 (Exposure Days, ED)。並排除 (1) 有抗體病史或家族史、(2) 肝腎功能低落或 (3) 免疫功能低落之病患。研究分為需求性治療與預防性治療兩組，需求性治療組的病患在出血事件發生時，依照世界血友病聯盟發布之指引輸注建議治療劑量；預防性治療組的病患則由醫師處方每兩天 20-40 IU/kg、每週 2-3 次每次 20-50 IU/kg 或其他劑量頻次之療程。另外針對試驗期間安排手術的病患，依照世界血友病聯盟的治療指南中不同類型的手術使用個人化的劑量調整並進行止血效果的評估。

本試驗主要療效指標為年度自發出血頻率 (Annualized spontaneous bleeding rate, AsBR) 以及止血效力 (Hemostatic efficacy)，次要療效指標為年度出血頻率 (Annualized bleeding rate, ABR) 及治療出血事件時本品所需之劑量。其中止血效力由醫師依照設定的標準給予極佳、良好、一般或無反應四個評分，並且若醫師給予極佳的評分代表當次出血事件治療成功。而主要安全性指標為試驗期間第八凝血因子的抗體發生率，其他次要安全性指標包括輸注部位耐受度、實驗室安全性指標、生命徵象、不良事件的數量、類型與嚴重程度等。

本試驗共收入 173 名受試者，其中 146 名為預防性治療組，27 名為需求性治療組。最後總共有 120 名受試者使用本藥品超過 50 個治療日，52 名受試者使用超過 100 個治療日。另外共有 13 名受試者在試驗期間接受了 16 次手術。

預防性治療組中，共有 121 名受試者有進入試驗前的治療資訊，其中 73 名進入試驗前接受需求性治療，48 名接受預防性治療。進入本試驗後，146 名受試者中 79 名、47 名、9 名與 11 名分別接受每週三次、每週兩次、兩天一次與其他療程的頻次。48 名試驗前即接受預防性治療的受試者在試驗結束時，療程的頻次有所降低，詳細比較詳見後表四。

表四 預防性治療組受試者試驗前後使用之頻次

	試驗前 (48 人)	試驗後 (48 人)
每兩天一次	9 (19%)	4 (8%)
每週三次	25 (52%)	18 (38%)
每週兩次	6 (12%)	17 (35%)
其他	8 (17%)	9 (19%)

預防治療組的研究結果顯示，全組受試者年度自發出血頻率中位數為 0 次，平均則是(2.1±4.76) 次，換算後平均每年會發生 1.6 次出血事件(95%信賴區間：1.3 至 1.8)。次族群分析結果，每週輸注兩次的年度自發出血頻率平均為 (2.33±6.67)次，與每週輸注三次的平均 (2.33±3.87) 相差不遠。這個結果也顯著優於需求性治療組的中位數 11.73 次。年度出血頻率方面，預防性治療組的整體中位數為 1.14 次，平均為 (3.11±5.05) 次，計算後平均每年發生 2.6 次出血事件 (95%信賴區間：2.3 至 2.9)。每週接受兩次輸注的分組出血次數中位數為 0 次，平均 (3.27±6.83) 次；每週三次分組中位數為 1.93 次，平均 3.34±4.26 次，顯示輸注頻率每週兩次的效果與三次差異不大。並且此結果也顯著優於需求性治療組 (中位數 19.64 次)。詳細數據見後表五。

表五 不同輸注頻率之年度自主性出血率與年度出血率

	需求性治療	全體	每週三次	每週兩次
年度自發性出血次數 (Annualized Spontaneous Bleeding Rate, AsBR)				
Median (Q1, Q3)	11.73 (2.8, 36.5)	0.0 (0.0, 2.4)	0.0 (0.0, 3.6)	0.0 (0.0, 1.1)
Mean (SD)	24.84 (33.84)	2.10 (4.76)	2.33 (3.87)	2.33 (6.67)
# bleeds per year	19.5 (17.8-21.3)	1.6 (1.3-1.8)	1.9 (1.6-2.3)	1.3 (1.0-1.8)
年度出血次數 (Annualized Bleeding Rate, ABR)				
Median (Q1, Q3)	19.64 (6.2, 46.5)	1.14 (0.0, 4.2)	1.93 (0.0, 4.9)	0.0 (0.0, 3.3)
Mean (SD)	31.14 (35.56)	3.11 (5.05)	3.34 (4.26)	3.27 (6.83)
# bleeds per year	24.9)23.0-27.0)	2.6 (2.3-2.9)	2.9 (2.5-3.4)	2.4 (1.9-3.0)

Median: 中位數；Mean: 平均數；SD: 標準差；# bleeds per year: 估計每年出血次數

出血治療方面，所有受試者在試驗期間共發生 848 次出血事件，590 次發生於需求性治療組別的 27 名受試者，258 次發生於預防性治療組。其中 835 次由醫師使用本品治療之出血事件中，603 次(72.2%)有「極佳」反應、180 次(21.6%)反應為「良好」，其餘 52 次 (6.2%) 為「中等」反應，並未發生治療反應不佳或無反應的案例。以輸注次數來看，80.2%的病人接受一次輸注後即能止血，12.6%需要兩次。輸注劑量上，每次治療所需劑量中位數為 34.7 IU/kg，平均為 45.4 IU/kg；

每次輸注劑量的中位數為 31.7 IU/kg，平均劑量則為 32.0 IU/kg。另試驗期間共有 13 名受試者接受了 16 次手術，其中以關節置換手術為主（6 例）。手術前受試者均依照世界血友病聯盟的指引輸注本品作為出血預防措施，共 15 例「極佳」及 1 例「良好」預防效果，劑量中位數為 89.36 IU/kg(範圍:40.45 - 108.58 IU/kg)。

試驗期間，沒有受試者體內檢測出第八凝血因子之抗體。總共 13,580 次受試者自行施打本品的紀錄中，99.3%都沒有出現不良事件，也未有嚴重不良事件；另 553 次由醫師施打的紀錄中亦僅有一例出現紅斑的紀錄。另試驗期間共記錄到 292 次不良事件發生於 113 名（64.9%）受試者身上，其中 13 例（7.5%）被認為與本品相關，僅 1 例過敏被歸類於嚴重不良事件，並且沒有受試者因不良事件退出試驗。

B. Comparative Pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and Octocog alfa (Advate®) in Patients with Severe Haemophilia A[14]

本文獻為 CSL627_1001 藥物動力學部分之試驗結果，共納入 27 名已接受第八凝血因子超過 150 治療日且沒有發生過抗體之嚴重 A 型血友病男性病患。接受藥物動力學研究前，受試者會先經過 4 天藥品廓清期，再接受一劑 50 IU/kg 的 Advate。接著在完成最後一次藥物動力學取樣 24 小時後，再接受一劑 50 IU/kg 的本案藥品。採樣時間點為輸注前及輸注後 0.5、1、4、8、24、28(32)、48 與 72 小時，其中試驗設計原定第 28 小時取樣因監管單位要求改為於 32 小時時取樣，共有 3 人完成 28 小時取樣，其餘 24 人都在輸注後 32 小時取樣。

本研究觀察的指標包括半衰期 (Half life, $t_{1/2}$)、濃度曲線下面積 (Area under the curve, AUC)、穩定分布體積 (Volume distribution in steady state, V_{ss})、清除率 (Clearance, CL)、平均滯留時間 (Mean residence time, MRT)、最大血中濃度 (C_{max}) 與回復增幅 (Incremental recovery, IR)。其中雖然所有受試者都是嚴重 A 型血友病病患，但部分受試者經過廓清期後，第八凝血因子血中活性仍比預期高，因此最大血中濃度與回復增幅將以基準校正 (Baseline-corrected) 後的數據呈現。

研究結果顯示，本案藥品 rVIII-SingleChain 的半衰期 (14.5 ± 3.8 小時) 較 Advate (13.3 ± 4.4) 略有增長，若經過基準校正後，增長的幅度則更明顯 (14.0 ± 3.4 : 11.6 ± 3.6 小時)。其它指標如濃度曲線下面積、清除率與平均滯留時間等數據本案藥品亦較 Advate 延長或增加，詳細數據請參考下表六。

表六 rVIII-SingleChain 之藥物動力學試驗結果

	Octocog alfa (Advate)	rVIII-SingleChain	P 值
基準校正後 (Baseline Corrected)			
IR (IU/dL/IU/kg)	2.32±0.38	2.24±0.36	0.3002

Cmax (IU/dL)	116±18.1	113±17.4	0.4093
AUCinf (IU*h/dL)	1440±484	2030±621	<0.0001
t _{1/2} (h)	11.6±3.6	14.0±3.4	0.0004
CL (mL/h/kg)	3.91±1.38	2.69±0.81	<0.0001
MRT (h)	15.5±4.7	19.6±4.9	<0.0001
V _{ss} (mL/kg)	55.8±11.8	49.6±7.5	0.0028
基準校正前 (Baseline Uncorrected)			
IR (IU/dL/IU/kg)	2.35±0.37	2.25±0.36	0.2210
Cmax (IU/dL)	118±17.6	114±17.2	0.3044
AUCinf (IU*h/dL)	1550±552	2090±650	<0.0001
t _{1/2} (h)	13.3±4.4	14.5±3.8	0.0013
CL (mL/h/kg)	3.68±1.41	2.64±0.85	<0.0001
MRT (h)	17.1±5.6	20.4±5.5	<0.0001
V _{ss} (mL/kg)	57.1±11.2	50.0±7.5	0.0005

整體而言，本案藥品在維持相似的凝血因子活性峰值的狀況下，相較 Advate 展現低清除率、延長半衰期、較高平均滯留時間與較大濃度曲線下面積等延長藥物效果之藥物動力學特性。若與其他延長半衰期第八凝血因子之藥物動力學研究間接比較，施打 65 IU/kg 劑量的 FVIII-Fc 可使半衰期達 18 小時，AUC 為 2,800 IU*h/dL (參考品半衰期 11 小時、AUC 為 1800 IU*h/dL)；另兩個醣基化 FVIII 產品在給予 25 IU/kg 劑量下分別有 15.8 小時半衰期、1,474 IU*h/dL AUC 與 18.2 小時半衰期、1577 IU*h/dL 的數值。研究者認為清除率數據相較於半衰期較不受取樣時間點影響，並進一步指出本案藥品相較於 Advate，清除率降低了約 28 至 31%，且 AUC 也增加了約 35%。

C. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in Children with Severe Hemophilia A: Results of a Multicenter Clinical Trial[15]

本試驗為本案藥品針對 12 歲以下嚴重 A 型血友病患者進行之臨床試驗。其納入條件為 0 到 12 歲之間，接受超過 50 治療日的第八凝血因子治療之嚴重 A 型血友病患者，並排除自身或直系親屬有凝血因子抗體病史者。試驗的劑量為每週 2 到 3 次，每次 15 到 50 IU/kg，或由醫師依照受試者過往劑量與藥物動力學數據調整。試驗期間若發生出血事件，則依照世界血友病聯盟出版之治療指引為劑量標準。

療效指標為所有使用本案藥品治療出血事件之效果，依照計畫方案中給予之標準，由醫師評斷療效為「極佳」、「良好」、「中等」或「無反應」，並計算年度出血機率 (Annualized Bleeding Rate, ABR) 與年度自發性出血機率 (Annualized Spontaneous Bleeding Rate, AsBR)。主要安全性指標為凝血因子抗體發生率與不

良事件發生率與嚴重程度，凝血因子抗體檢測固定在第 10 至 15 個治療日與第 50 至 75 個治療日之間各進行一次，結束試驗訪視時再進行一次，試驗期間醫師可以視病人反應隨時進行額外的檢測。

本試驗同時收集藥物動力學數據，此階段受試者在 4 天藥物廓清期後，分別在接受本案藥品輸注前及輸注後 1、5、10、24 與 48 小時進行血液採樣，並以輸注前之活性凝血因子濃度作為基準進行藥物動力學數據校正。

試驗最後共收入 84 名受試者，其中 35 名 0 至 6 歲受試者全部接受預防性治療，49 名 6 至 12 歲受試者中有 3 位接受需求性治療。其中 39 位受試者接受了藥物動力學監測（20 名 0 至 6 歲；19 名 6 至 12 歲）。最後共有 65 名（77.4%）受試者達到至少 50 個治療日，8 名（9.5%）受試者達到至少 100 個治療日，整體試驗期間的中位數為 5.6 個月。藥物動力學檢測結果顯示，0 至 6 歲的族群對本案藥品的清除率為 5.07 mL/h/kg，半衰期為 10.4 小時；在 6 至 12 歲族群的清除率與半衰期則分別為 4.63 mL/h/kg 及 10.2 小時。

本次試驗過程中共發生 347 次出血事件，其中 132 件發生在需求性治療組（3 人），215 件發生在預防性治療的 80 名受試者身上。所有接受本案藥品治療的出血事件中，296 件（85.3%）展現「極佳」效果，38 件（11%）評分為「良好」，12 件（3.5%）為「中等」，並發生一次「無反應」的治療結果。治療劑量方面，85.9% 的出血事件只需一次輸注即可達成止血，9.8% 需要兩次；劑量中位數為 27.6 IU/kg（範圍 6 至 282 IU/kg），而單次輸注劑量中位數為 27.3 IU/kg（範圍 16 至 76 IU/kg）。

預防性治療組中，43 名受試者被分派到輸注頻率每週兩次的小組（0 至 6 歲 16 人；6 至 12 歲 27 人），25 名分派至每週三次的小組（0 至 6 歲 10 人；6 至 12 歲 15 人），其中一名接受每週三次治療的受試者因體內有凝血因子抗體未正確回報在試驗中被排除。24 名每週輸注三次的受試者中，1 人接受小於 20 IU/kg 的劑量，並且無人接受超過 50 IU/kg 的劑量，試驗開始與結束時的劑量中位數均為 32 IU/kg；43 名每週輸注兩次的受試者中，有 3 名受試者劑量大於 50 IU/kg，試驗開始與結束時的劑量中位數分別為 35 IU/kg 與 35.5 IU/kg。本案藥品的年用量中位數為 4,109 IU/kg，平均為 4,312±1491 IU/kg。

預防性治療組的年出血率中位數為 3.69（Q1, Q3: 0.00, 7.20），年自發性出血率中位數為 0.00（Q1, Q3: 0.00, 2.20）。針對關節出血統計的年出血率中位數為 1.62（Q1, Q3: 0.00, 4.87），其依照輸注頻率與依照年齡分組之出血頻率請參考下表七。試驗中醫師可依照臨床狀況為病人調整劑量與頻次，統計過程中若病人有經過至少一次處方調整，調整後的年出血率中位數為 2.48 次，相較於調整前的 7.83 次明顯降低。

表七 預防治療組受試者輸注本案藥品頻率、年紀分組與出血頻率次數統計

	全體	每週三次	每週兩次	0 至 6 歲	6 至 12 歲
人數	80	24	40	35	49
年度出血次數 (Annualized Bleeding Rate, ABR)					
中位數 (Q1, Q3)	3.69 (0.00, 7.2)	2.3 (0.00, 11.58)	4.37 (2.31, 7.24)	2.12 (0, 4.54)	5.11 (2.52, 10.50)
估計年出血次數 (95%信賴區間)	5.5 (4.8, 6.3)	5.8 (4.5, 7.4)	6.2 (5.2, 7.4)	3.0 (2.3, 4.0)	7.4 (6.3, 8.6)
年度自發性出血次數 (Annualized Spontaneous Bleeding Rate, AsBR)					
中位數 (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 2.20)	0.00 (0.00, 2.20)	0.00 (0.00, 2.08)	0 (0, 1.46)	0.00 (0.00, 3.2)
估計年出血次數	1.9 (1.5, 2.4)	1.8 (1.2, 2.9)	1.9 (1.4, 2.6)	0.9 (0.5, 1.5)	2.6 (2.0, 3.3)
關節年度出血次數 (Joint Annualized Bleeding Rate, Joint ABR)					
中位數 (Q1, Q3)	1.62 (0.00, 4.87)	0.82 (0, 5.32)	1.93, (0, 4.61)	0 (0, 1.89)	2.31 (0, 6.87)
估計年出血次數	3.3 (2.7, 3.9)	3.1 (2.2, 4.4)	3.8 (3.1, 4.8)	1.1 (0.7,1.8)	4.8 (4.0, 5.8)

藥物動力學研究收入 20 位 0 至 6 歲及 19 位 6 至 11 歲共 39 名受試者，接受一劑 50 IU/kg 之本案藥品。其結果顯示兩個年齡層的藥物動力學相差不遠，0 至 6 歲受試者組別的體內半衰期平均為 10.4 小時，清除率為 4.63 mL/h/kg；6 至 11 歲受試者則為 10.2 小時與 5.07 mL/h/kg。與 12 歲以上青少年及成人組相比則如預期，顯著較短。其結果如下表八。

表八：兒童族群藥物動力學研究結果

	0 至 6 歲 (N=20)	6 至 12 歲 (N=19)
IR ((IU/dL)/(IU/kg))	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)
C _{max} (IU/dL)	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)
AUC _{inf} (IU*h dL-1)	1080 (31.0)	1170 (26.3)
T _{1/2} (h)	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)
CL (mL h-1 kg-1)	5.07 (29.6)	4.63 (29.5)
MRT (h)	12.4 (25.0)	12.3 (16.8)
V _{ss} (mL/kg)	71.0 (11.8)	67.1 (22.3)

*平均數(標準差)

安全性方面，試驗過程中未發現任何受試者產生凝血因子抗體，包括 65 名

使用超過 50 個治療日的受試者。總共 5083 次輸注中，309 次由醫師進行並評估，4774 次由病人自行施打後評估。其中 309 次醫師的評估中，只有兩例（0.6%）不嚴重的紅斑（Erythema）；4,774 次病人自行輸注中亦只有 27 例（0.56%）不嚴重的不良事件，顯示輸注部位發生不適的機會極低。試驗過程中共有 183 件不良事件通報，其中 137 件為輕度，42 件為中度，4 件重度不良事件，最常見者為鼻咽炎、咳嗽、頭痛與關節疼痛。全部不良事件中，僅有一例輕度非嚴重的過敏被認為與本案藥品相關。試驗中共回報了 11 件嚴重不良事件，發生於 4 名 0 至 6 歲受試者與 5 名 6 至 12 歲受試者身上，都被認定與本案藥品無關。此外，本次試驗中也未發現任何血栓事件。

與成人相比，兒童組的試驗分派至每週兩次頻率的人數比例較高（成人：兒童 = 38%:50%），作者認為這反映出病人與家屬希望能夠降低輸注頻率的期待，但針對兩個不同頻率組別的劑量比較發現，兒童每週施打兩次的劑量中位數（35 IU/kg）僅略高於每週三次的劑量（32 IU/kg）。此外出血次數方面，年度自發性出血的中位數在兩個年齡層的組別均為 0.0，但 6 至 12 歲的受試者有較高的年度出血頻率，出血的主要原因是創傷後出血，因此作者認為這應該是因為 6 至 12 歲的兒童活動程度顯著增加，也代表這個年齡層的病人需要更密集或是更高劑量的藥物來避免出血的發生。並且試驗中也顯示，經過調整劑量頻次後，受試者的出血頻率相較於未調整前有顯著降低，因此監測臨床反應並調整用法是非常重要的。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2019 年 10 月 18 日收到本案建議者《藥物納入全民健康保險給付建議書》，其內容主要為藥品 Afstyla 之仿單及相關療效、安全性分析，主要依據 CSL627_1001 與 CSL627_3002 兩項臨床試驗結果發表之相關文獻，建議者並未提供台灣次族群結果分析或種族特異性之資料。由於相關研究內容已於文獻搜尋章節中摘要，故不在此節贅述。

四、療效評估結論

(一) 臨床治療地位與療效參考品

依據本案藥品 Afstyla (Lonoctocog alfa) 設定之目標病人群「A 型血友病患者」，考量其藥品特性、國際治療指引、我國核發之許可適應症與健保給付規定，本報告認為目前於我國已獲許可證之適合療效參考品應為半衰期較長之基因重組型第八凝血因子，如 Efralococog alfa (商品名 Eloctate®)、Rurioctacog (商品名 Adynovate®)。

(二) 臨床相對療效實證與安全性

臨床療效實證文獻主要為 AFFINITY 試驗之研究結果，其中包括 CSL627_1001 與 CSL_3002 兩個不同年齡層的臨床試驗，惟試驗中除成人藥物動力學評估外，並無與其他凝血因子製劑直接比較之臨床試驗。本案藥品用於兒童與成人的預防性治療時，相較於需求性治療都能顯著降低嚴重 A 型血友病病人的年度出血率 (ABR) 與年度自發性出血率 (AsBR)。用於出血事件的治療時，超過 80% 的案例都能夠在一次輸注之後有效止血，並且九成以上的出血事件治療與手術預防都有良好以上的治療成果。

安全性方面，臨床試驗中顯示即使有部分病人使用超過 100 個治療日，仍然沒有發生凝血因子抗體的案例。試驗過程中發生的不良事件大多為輕至中度，且多數為血友病人接受凝血因子製劑時均容易發生之不良事件，亦無嚴重不良事件被認定與本案藥品有關。試驗中亦無嚴重過敏反應或血栓事件發生。整體而言大多數受試者對本案藥品之耐受性良好。

(三) 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)	至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2019 年 10 月 25 日止查無與本案相關之 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 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)

至 2019 年 10 月 25 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 lonoctocog alfa 作為罹患 A 型血友病 (先天性第八凝血因子缺乏症) 病患的出血治療及預防法的相關評估資料。

2. MSAC (澳洲)

至 2019 年 10 月 25 日止，查無澳洲醫療服務諮詢委員會（Medical Services Advisory Committee, MSAC）對於以 lonoctocog alfa 作為罹患 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏症）病患的出血治療及預防法的相關評估資料。

3. NICE（英國）

至 2019 年 10 月 25 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 lonoctocog alfa 作為罹患 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏症）病患的出血治療及預防法的相關評估資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2019 年 10 月 25 日止，查無蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）對於以 lonoctocog alfa 作為罹患 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏症）病患的出血治療及預防法的相關評估資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed 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：patient with hemophilia A 排除條件：不設限
Intervention	lonoctocog alfa
Comparator	不設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis,

	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies
--	---

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2019 年 10 月 25 日，以 lonoctocog alfa 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(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 lonoctocog alfa 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

建議者為提供相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部中央健康保險署 2019 年 9 月公布之全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表統計結果顯示，我國現有遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症（即 A 型血友病）的領證人數共 991 人（ICD-9：286.0；ICD-10：D66）。

有關我國血友病的疾病負擔，根據 Tu 等人以 1997 年至 2007 年健保資料庫進行我國血友病的流行病學研究，顯示 1997 年至 2007 年我國 A 型血友病的盛行率自 6.5 上升至 6.8（每十萬男性），平均盛行率約 6.7（每十萬男性），粗死亡率約為 594.4（每年每十萬男性），年齡標準化死亡率約 684.4（每年每十萬男性），標準化死亡比約 1.4；另在發生率的部分，該研究另外加入 1978 年至 1992 年的資料，以每五年為一個區間進行呈現，結果顯示自 1978-1982 年區間至 2003-2007 年區間的發生率範圍約在 8.6 至 10.3（每年每 10 萬名男性新生兒）之間。該研究對各項流病指標所設定的操作型定義分別為(1)盛行率：確診為血友病男性病人除以當年度男性人口總數；(2)發生率：確診為血友病的男性新生兒除以當年度男性新生兒總數；(3)粗死亡率（crude mortality）：血友病病人死亡人數處以追蹤數據具死亡風險的總人年數；(4)年齡標準化死亡率（age-standardized mortality rate）：以世界衛生組織的標準化權重進行調整；(5)標準化死亡比（standardized mortality ratio）：以觀察到的預期死亡率除以我國男

性人口死亡率計算。

(二) 核價參考品之建議

本報告按全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的選擇範圍如下說明：

Lonoctocog alfa（以下簡稱本品）在 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼為 B02BD02 [7]，屬「B02B: VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS」的「B02BD: Blood coagulation factors」類，而同屬 B02BD 類藥品尚有 13 種。進一步針對上述藥品篩選於我國取得許可證核准之適應症包含「罹患 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏症）病患的出血治療和預防法」者，共有同為 B02BD02 的 Koate-Hp antihemophilic factor (Human)、Haemate P、Beriate、Kogenate、Advate、「TBSF」 High Purity Factor Viii/Von Willebrand Factor Concentrate、Xyntha、NovoEight、Eloctate、Kovaltry、Adynovate、Nuwiq [8]，而這些藥品皆已獲健保收載[16]。

綜上所述，考量本品的 ATC 分類、適應症以及健保給付條件，建議以 Eloctate[®] (Efralococog alfa) 或 Adynovate[®] (Rurioctacog Alfa) 作為核價參考品。

(三) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，係設定 lonococog alfa（以下簡稱本品）作為罹患 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏症）病患的出血治療和預防，將取代 Eloctate[®]、Adynovate[®]、Kogenate[®]、Advate[®]、Xyntha[®]、Kovaltry[®]、Novoeight[®]、Nuwig[®] 的部分市場。建議者估計在未來五年（自 2020 至 2024 年）本品在需求性及預防性治療之合計年度藥費為第一年約 4 億 6,100 萬至第五年約 9 億 1,200 萬元；建議者並推估本品納入給付後之新情境下，各藥品合計之年度藥費第一年約 23 億 7,900 萬至第五年約 23 億 6,700 萬元，而本品納入給付前原情境下，各藥品合計之年度藥費第一年約 23 億 9,300 萬至第五年約 24 億 400 萬元，因此預估整體財務影響第一年約節省 1,400 萬至第五年約節省 3,700 萬元。

建議者採用之主要假設與理由如後：

1. 臨床地位

依建議之給付條件，建議者認為本品將取代長效型第八凝血因子（如：Eloctate[®]、Adynovate[®]）及短效型第八凝血因子（如：Kogenate[®]、Advate[®]、Xyntha[®]、

Kovaltry[®]、Novoeight[®]、Nuwig[®]) 的部分市場。另建議者雖於分析中有納入人類血漿產品的預防性以及需求性治療，然因建議者設定本品並不會取代人類血漿產品之市場，故本報告後續並不對人類血漿產品的分析進行敘述。

2. 目標族群估計

建議者根據我國國家發展委員會人口推估查詢系統，取得未來五年(自 2020 至 2024 年)的男性總人口數，並引用一篇投稿摘要中我國男性 A 型血友病(hemophilia A, 以下簡稱 HA)的盛行率以及男性 HA 病人占整體 HA 病人族群的比例，推估可能的目標族群，估計未來五年 HA 病人數每年皆約 910 人。

3. 使用族群估計

建議者引用台灣省關懷血友病協會網站臨床醫師所述之我國 HA 病人不具抗體的比例(約 9 成)，計算出我國不具抗體的 HA 病人數，再將上述病人按疾病嚴重度、年齡以及初始治療為接受預防性治療或需求性治療進行分組，再透過自行預估之市占率，推估各組可能使用本品的病人數，相關估算結果簡列於表九，估算細節簡述如下。

3.1. 重度且不具抗體之 A 型血友病病人

建議者參考一篇國內已發表文獻，推估我國重度 A 型血友病病人比例占整體 A 型血友病病人的 57.6%，據此計算出重度且不具抗體之 A 型血友病病人數。此外，考量病人體重會影響藥品用量，因此建議者再參考 2015 年全民健康保險醫療統計年報中血友病病人的年齡分布，推估 ≥ 12 歲(佔整體 A 型血友病病人的 84.3%)以及 < 12 歲兩種人數，並根據 2017 世界血友病聯合會年報中 ≥ 12 歲病人群、 < 12 歲兩族群接受預防性治療以及接受需求性治療的比例^b，推估可能使用本品的病人數，最後再透過自行推估之本品市占率，估計未來五年我國 ≥ 12 歲的重度且不具抗體之 A 型血友病病人中，以本品作為預防性治療之人數第一年約 60 人至第五年約 120 人，而作為需求性治療的人數第一年約 20 人至第五年約 40 人；而我國 < 12 歲的重度且不具抗體之 A 型血友病病人中，以本品作為預防性治療之人數第一年約 10 人至第五年約 30 人，而作為需求性治療的人數每年皆約 0 人。

3.2. 輕、中度且不具抗體之 A 型血友病病人

引用前段同篇國內已發表文獻以及血友病病人之年齡分布，計算出我國 ≥ 12 歲及 < 12 歲之輕、中度且不具抗體 A 型血友病病人數，且假設上述兩群病人僅接

^b 2017 世界血友病聯合會年報中，日本估計境內 ≥ 12 歲病人群接受預防性治療為 78%、接受需求性治療的比例為 22%； < 12 歲人群接受預防性治療為 90%、接受需求性治療的比例為 10%。

受需求性治療，並透過建議者自行設定之市占率，估計未來五年我國 ≥ 12 歲的輕中度且不具抗體之 A 型血友病病人中，以本品作為需求性治療之人數第一年約 10 人至第五年約 0 人；而我國 < 12 歲的輕中度且不具抗體之 A 型血友病病人中，以本品作為需求性治療的人每年皆約 0 人。

表九、不具抗體之 HA 族群按年齡、疾病嚴重度以及初始治療方式進行分組之病人數推估

重度且不具抗體之 HA 病人	未來五年的推估病人數
≥ 12 歲，以本品作為預防性治療	第一年約 60 人至第五年約 120 人
≥ 12 歲，以本品作為需求性治療	第一年約 20 人至第五年約 40 人
< 12 歲，以本品作為預防性治療	第一年約 10 人至第五年約 30 人
< 12 歲，以本品作為需求性治療	每年皆約 0 人
輕中度且不具抗體之 HA 病人	未來五年的推估病人數
≥ 12 歲，以本品作為需求性治療	第一年約 10 人至第五年約 0 人
< 12 歲，以本品作為需求性治療	每年皆約 0 人

4. 新情境年度藥費估計

建議者推估在新情境下，未來五年用藥病人的合計藥費為第一年約 23 億 7,900 萬至第五年約 23 億 6,700 萬元，其中預防性治療的年度藥費為第一年約 21 億 7,700 萬至第五年約 21 億 7,300 萬元，而需求性治療的年度藥費為第一年約 2 億 100 萬至第五年約 1 億 9,400 萬元。而在新情境中，本品未來五年年度藥費為第一年約 4 億 6,100 萬至第五年約 9 億 1,200 萬元。以下分述預防性治療及需要性治療的相關估算細節。

4.1. 預防性治療

建議者在預防性治療上之估算邏輯，係納入預防性治療費用以及經預防性治療後的突破性出血費用進行估算。建議者以各種製劑每週預防性治療的施打次數、每次施打劑量、進行預防性治療後年度突破性出血次數（annual bleeding rate，以下簡稱 ABR）、每次出血注射針數、注射劑量等參數作為基礎，另根據台灣營養調查報告設定 ≥ 12 歲的族群平均體重為 68 公斤，及 < 12 歲的族群平均體重為 23.5 公斤，再根據前段所估算重度且不具抗體之 A 型血友病病人數以及透過市調公司所推估之各種製劑之市占率，進行預防性治療的成本估算。建議者估計在未來五年新情境下預防性治療的年度藥費第一年約 21 億 7,700 萬至第五年約 21 億 7,300 萬元。

(1) 以本品進行預防性治療之年度藥費

建議者根據本品臨床試驗數據、仿單資訊以及建議給付價，按前述估算邏輯

進行本品預防性治療年度藥費的估算。建議者估計在未來五年新情境下以本品進行預防性治療的年度藥費第一年約 4 億 3,900 萬至第五年約 8 億 7,400 萬元。

(2) 以長效型第八凝血因子製劑進行預防性治療之年度藥費

建議者納入目前健保已給付之 Eloctate[®]、Adynovate[®] 兩項長效型第八凝血因子製劑。相關參數推估主要係參考上述製劑之臨床試驗數據、仿單資訊、現行健保給付規定及各藥品給付價等進行設定，並按前述估算邏輯進行後續推估，預估未來五年新情境下以長效型第八凝血因子製劑進行預防性治療的年度藥費第一年約 2 億 6,900 萬至第五年約 6 億 8,100 萬元。

(3) 以短效型第八凝血因子製劑進行預防性治療之年度藥費

建議者納入目前健保已給付之 Kogenate[®]、Advate[®]、Xyntha[®]、Kovaltry[®]、Novoeight[®]、Nuwig[®] 等 6 項短效性第八凝血因子，然因市調公司目前未有 2018 年 8 月給付之 Nuwig[®] 用量數據，故分析時以其他 5 項進行分析。相關參數推估主要係參考上述製劑之臨床試驗數據、仿單資訊、現行健保給付規定及各藥品給付價進行設定，並按前述估算邏輯進行後續推估，預估未來五年新情境下以短效型第八凝血因子製劑進行預防性治療的年度藥費第一年約 14 億 6,900 萬至第五年約 6 億 1,800 萬元。

4.2. 需求性治療

建議者在需求性治療上之估算邏輯，主要透過已發表文獻假設重度 HA 病人 ≥ 12 歲之 ABR 為 18 次、 < 12 歲為 20 次；而輕、中度 HA 病人則不分年齡假設 ABR 皆為 4.5 次，並以各種製劑進行需求性治療時之施打次數、每次施打劑量等參數作為基礎，同樣設定 ≥ 12 歲的族群平均體重為 68 公斤，及 < 12 歲的族群平均體重為 23.5 公斤，再根據前段所估算的人數以及透過市調公司所推估之各種製劑之市占率，進行需求性治療的成本估算。建議者估計在未來五年新情境下需求性治療的年度藥費第一年約 2 億 100 萬至第五年約 1 億 9,400 萬元。

(1) 以本品進行需求性治療年度藥費

建議者根據仿單資訊以及建議給付價，按前述估算邏輯進行本品需求性治療年度藥費的估算。建議者估計在未來五年新情境下以本品進行需求性治療的年度藥費第一年約 2,200 萬至第五年約 3,800 萬元。

(2) 以長效型第八凝血因子製劑進行需求性治療年度藥費

建議者納入目前健保已給付之 Eloctate[®]、Adynovate[®] 兩項長效型第八凝血因子製劑。在相關參數推估主要係參考上述製劑之仿單資訊、現行健保給付規定及

各藥品給付價等進行設定，並按前述估算邏輯進行後續推估，預估未來五年新情境下以長效性第八凝血因子進行需求性治療的年度藥費第一年約 1,100 萬至第五年約 2,400 萬元。

(3) 以短效型第八凝血因子進行需求性治療之年度藥費

按資料取得狀況，建議者納入目前健保已給付之 Kogenate[®]、Advate[®]、Xyntha[®]、Kovaltry[®]、Novoeight[®] 等 5 項短效型第八凝血因子製劑進行分析。相關參數推估主要係參考上述製劑之臨床試驗數據、仿單資訊、現行健保給付規定及各藥品給付價等進行設定，並按前述估算邏輯進行後續推估，預估未來五年新情境下以短效型第八凝血因子製劑進行需求性治療的年度藥費第一年約 1 億 6,800 萬至第五年約 1 億 3,200 萬元。

5. 原情境年度藥費估計

在原情境年度藥費的估算邏輯及使用之參數，與新情境年度藥費的估算皆相同，僅排除本品的市占率並重新設定各項第八凝血因子製劑的市占率，建議者推估在未來五年原情境下預防性治療的年度藥費第一年約 21 億 8,900 萬至第五年約 22 億 1,000 萬元，需求性治療的年度藥費第一年約 2 億 400 萬至第五年約 1 億 9,400 萬元，整體原情境年度藥費第一年約 23 億 9,300 萬至第五年約 24 億 400 萬元。

6. 財務影響

綜上所述，將新情境年度藥費減去原情境年度藥費，即為財務影響，建議者推估未來五年第一年的財務影響約節省 1,400 萬至第五年約節省 3,700 萬元。

7. 敏感度分析

建議者另有針對本品每週施打劑量及本品市占率等因子進行敏感度分析，相關分析結果簡述如下：

7.1. 本品每週施打劑量

在基礎值分析時，建議者是採臨床試驗中每年平均劑量以及每年中位數劑量，並進一步換算成每週平均使用劑量進行藥費估算。因考量每位病人所需劑量有異，故在敏感度分析中，將 ≥ 12 歲及 < 12 歲目標族群的施打劑量，皆提升到每週施打兩次，每次施打 50 IU/kg。分析結果顯示未來五年的財務影響，預計第一年會增加 5,700 萬至第五年會增加 1 億 500 萬元。

7.2. 本品市占率

建議者考量市占率難以預估，故將原先設定每年年度市占率分別下降 10%，重新進行分析。分析結果顯示，未來五年的財務影響第一年會節省 700 萬至第五年會節省 2,800 萬元。

本報告對建議者財務影響分析評論如後：

1. 本報告認為建議者所進行的財務影響分析架構合宜且說明完整，相關參數設定均參照政府公開文件、國內外已發表文獻、仿單、臨床試驗及目前健保給付規定進行，且針對分析中較不確定的因子進行敏感度分析，故本報告認為建議者的財務影響分析本身應屬合理。然而，本報告認為本案財務影響推估存有一定的不確定性，包含預防性與需求性治療的病人比例並無準確的統計資料可供參考，且病人用藥的施打頻率及劑量也具有很大的變異性。此外，本報告另經諮詢醫師關於臨床上血友病病人的用藥模式，臨床醫師表示，考量血友病病人換藥將具風險，故一般來說通常不太會更換治療選擇，故雖然建議者有針對本品的市占率進行敏感度分析，但實際上本品的市占率可能不若廠商假設來的高，故藥費節省的估計可能不若建議者預期節省的多。
2. 敏感度分析：

除了建議者進行敏感度分析的兩個因子外，本報告認為預防性治療與需求性治療的比例推估以及臨床上的使用劑量可能具有不確定性，因此另外針對相關參數進行敏感度分析，相關分析結果，說明如下。

2.1. 預防性治療與需求性治療比例

考量建議者所引用之相關比例是取自於日本預估當地境內的需求情形，可能具不確定性，故本報告進一步諮詢臨床醫師關於我國的治療現況，臨床醫師表示臨床上預防性治療以及需求性治療的狀況較為混亂，可能有兩種治療混用的情形，且因較難定義兩種治療在臨床上的使用狀況，故健保資料庫中亦較難處理相關分析，因此在預防性治療以及需求性治療的比例上仍具不確定性。而就臨床醫師過去的經驗來說，約有 30% \geq 12 歲的 HA 病人群會接受預防性治療， $<$ 12 歲的 HA 病人則約 50%，本報告因此依臨床醫師提供的比例以及建議者的財務影響分析模型重新進行分析，預估未來五年的財務影響第一年會節省 1,200 萬至第五年會節省 1,500 萬元。

2.2. 每週本品施打三次

針對 \geq 12 歲的 HA 病人群，本報告根據臨床試驗每週施打本品三次之年度平均劑量，換算每週使用劑量；另針對 $<$ 12 歲的 HA 族群，本報告則以臨床試驗中設定每週施打三次之劑量，進行每週使用劑量的計算。本報告以上述設定進行

敏感度分析，分析結果顯示未來五年的財務影響第一年估計增加 2,000 萬至第五年增加 3,100 萬元。

2.3. 各製劑調整至每週施打劑量的最大值

本報告根據現行給付規定以及本品建議之給付條件，將本品以及現行所有治療選項的每週使用劑量，皆調整至最大值進行敏感度分析，分析結果顯示未來五年的財務影響第一年估計增加 5,600 萬至第五年增加 7,400 萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境提供 lonoctocog alfa 的藥物經濟學研究。
2. 加拿大、澳洲、英國等 HTA 組織至 2019 年 10 月 25 日止查無與本品相關之評估報告。
3. 蘇格蘭 SMC 至 2019 年 10 月 25 日止查無與本品相關之評估報告。
4. 整體而言，本報告認為建議者財務影響分析之架構大致合宜且完整，並有針對不確定之因子提出敏感度分析，最終建議者推估未來五年第一年的財務影響約節省 1,400 萬至第五年約節省 3,700 萬元。本報告認為建議者之財務影響分析應屬合理，然因臨床醫師指出血友病病人換藥將具風險，故一般來說通常不太會更換治療選擇，故建議者本身設定的市占率本報告認為有較高的傾向，即便後來有針對本品市占率進行敏感度分析，但實際進入市場的市占可能更低，故節省的金額就會相對地減少。

另本報告針對 HA 族群接受預防性以及需求性治療之比例、調整本品施打次數為每週三次以及將各製劑調整至每週施打劑量的最大值等三個因子，進行敏感度分析，未來五年財務影響的分析結果如下所示：

- 調整預防性以及需求性治療之比例：第一年估計節省 1,200 萬至第五年節省 1,500 萬元。
- 調整本品施打次數為每週三次：第一年估計增加 2,000 萬至第五年增加 3,100 萬元。
- 各製劑調整至每週施打劑量的最大值：第一年估計會增加 5,600 萬至第五年增加 7,400 萬元。

參考資料

1. WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. World Federation of Hemophilia. <http://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed 11/01, 2019.
2. 重大傷病各疾病別有效領證統計表. In: 衛生福利部中央健康保險署; 2019.
3. Morfini M, Zanon E. Emerging drugs for the treatment of hemophilia A and B. *Expert opinion on emerging drugs* 2016; 21(3): 301-313.
4. WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. In: World Federation for Hemophilia.
5. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2016; 22(4): 487-498.
6. Morfini M, Farrugia A. Pharmacokinetic and safety considerations when switching from standard to extended half-life clotting factor concentrates in hemophilia. *Expert review of hematology* 2019; 12(10): 883-892.
7. ATC/DDD Index 2019. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02BD02&showdescription=yes. Published 2019. Accessed November 05, 2019.
8. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 05, 2019.
9. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed November 05, 2019.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed November 05, 2019.
11. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://pbac.pbs.gov.au/>. Accessed November 05, 2019.
12. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed November 05, 2019.
13. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128(5): 630-637.
14. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate((R))) in

- patients with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2016; 22(5): 730-738.
15. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15(4): 636-644.
 16. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢. <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=5FE8C9FEAE863B46>. Accessed Nov. 4th, 2019.

附錄一、療效評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2019.11.05	1	"hemophilia"[All Fields] AND ("afstyla"[All Fields] OR lonoctocog[All Fields] OR "rFVIII-singlechain"[All Fields] OR "rVIII"[All Fields] OR ("recombinant factor"[All Fields] AND "single chain"[All Fields]))	26
Embase	2019.11.05	1	('hemophilia a/mj) AND (lonoctocog OR afstyla)	30
Cochrane Library	2019.11.05	1	"Lonoctocog, Atstyla, rVIII-SingleChain" in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	0

附錄二、經濟評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2019.10.25	1	lonoctocog[All Fields] AND alfa[All Fields]	3
		2	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	829,524
		3	#1 and #2	0
Cochrane Library	2019.10.25	1	Cochrane Reviews matching lonoctocog alfa in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	0
CRD	2019.10.25	1	Results for: ((lonoctocog alfa)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	1