

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：Evoltra Concentrate for solution for infusion

學名：Clofarabine

事由：

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）函文，委請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）建議 Evoltra®（Clofarabine 20mg/20mL）納入健保給付乙案，協助評估其財務影響。

完成時間：民國 105 年 6 月 27 日

評估結論

依據本案建議者所提供之財務影響評估，建議者認為新藥臨床使用地位為新增關係，clofarabine（Evoltra®）預期將用於至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發（relapsed）或難治（refractory）的 1 到 21 歲急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukemia）病人。

在考量到新藥上市後之市場佔有率後，建議者預估未來五年新藥之使用人數約為 21 至 53 人。本品臨床使用地位為新增關係，新藥年度藥費即為對健保財務影響，因此 2016 年至 2021 年之未來五年約增加每年 1 千 2 百萬至 3 千 1 百萬元的健保支出。

經過本報告重新評估後，認為建議者的財務影響分析之概念清楚，但在人數的預估上有高估之狀況。本報告重新進行分析，若以本品核可之適應症（「至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發或難治的 1~21 歲急性淋巴性白血病人」）為給付條件，估計 2017 年至 2021 年之未來五年約有 12 至 25 人使用本品。因本品臨床使用地位為新增關係，因此新藥年度藥費即為對健保財務影響，未來五年會增加每年 7 百萬至 1 千 5 百萬元的健保財務支出。

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於 2016 年 4 月 15 日向健保署提出建議將抗腫瘤新藥「宜保安濃縮輸注液 (Evoltra®)」納入健保給付，查驗中心於 2016 年 5 月 20 日接獲健保審字第 1050055773B 號書函委託協助辦理財務影響評估。

建議者於 2011 年 7 月 25 日自衛生福利部食品藥物管理署取得 Evoltra® 之藥物許可證，此品項成分為 Clofarabine 20mg/20mL，核可之適應症為「至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發 (relapsed) 或難治 (refractory) 的 1~21 歲急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 病人」。本次向健保署申請將「至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發或難治的 1~21 歲急性淋巴性白血病，且計畫進行造血幹細胞移植的病人」之適應症納入健保給付規範。

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) 國外主要醫療科技評估組織之報告

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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 (加拿大)	至 2016 年 6 月 20 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 6 月 20 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 6 月 20 日止查無資料。
其他醫療科技評估	SMC (蘇格蘭) 於 2006 年 12 月 8 日發表。 AWMSG (威爾斯) 於 2007 年 6 月發表。

1. CADTH (加拿大)

至 2016 年 6 月 20 日止，查無相關評估報告以供參考。

2. PBAC (澳洲)

至 2016 年 6 月 20 日止，查無相關評估報告以供參考。

3. NICE (英國)

至 2016 年 6 月 20 日止，查無相關評估報告以供參考。

4. SMC (蘇格蘭) [1]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2006 年 12 月 8 日公告有關 clofarabine (Evoltra[®]) 治療急性淋巴性白血病的評估報告。蘇格蘭國民健康服務 (National Health Service Scotland, NHS Scotland) 接受 clofarabine (Evoltra[®]) 用於反覆型小兒急性淋巴性白血病的病人 (≤ 21 歲)，或是先前至少接受過兩種治療但復發，且無其他治療能夠達到持續反應的病人。蘇格蘭藥物委員會的建議 clofarabine (Evoltra[®]) 的使用限於造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 前的銜接治療，並且應限制只能由小兒血液腫瘤專科醫師開立使用。用於緩和 (palliation) 疾病時並不符合成本效益。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健康經濟學的比較證據摘要

製造商預估 clofarabine 與最佳支持性療法的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 23,514 英鎊/生命年。Clofarabine 存活療效結果的主要資料來源為一個單臂 (single arm) 的第二期臨床試驗，納入了 61 個年齡在 21 歲以下的急性淋巴性白血病患者。6 位存活超過一年的患者，在經過造血幹細胞移植後可以增加 67.3 年的存活 (即正常壽命)，或是以每年 3.5% 的折現率計算則為 26.6 年。整體來說，所有接受 clofarabine 的患者平均存活時間估計為 2.68 年 (折現後)。最佳支持性療法 (包括最佳的積極緩和治療) 的相關資訊是由歐洲的兩個急性淋巴性白血病的觀察性註冊單位取得，包含 71 位符合納入第二期試驗條件的病患，這些患者的存活時間估計平均為 19 週。當病患為反覆型或先前至少接受過兩種治療但復發且無其他治療能夠達到持續反應，而可以使用 clofarabine 時，最佳支持性療法 (包括一些積極治療) 為一個適當的比較品。

經濟分析侷限於有限的臨床資料，然而可接受的成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 非常依賴於 clofarabine 的使用成功使病患能夠接受造血幹細胞移植之外，以及在存活長短上的好處。造血幹細胞移植後存活一年者正常壽命的假設顯示了樂觀的結果，且當在敏感性分析的假設更為寬鬆，clofarabine 的成本效益會顯著降低。此外，經濟分析可能會低估每個病患使用 clofarabine 治療的花費。製造商提供了進一步的分析，將接受造血幹細胞移植後病患的生活品質納入考量，以觀察 clofarabine 潛在的成本效益。若是造血幹細胞移植的生存者的生活品質等同於英國以年齡配對一般群眾的標準，則 clofarabine 比上最佳支持性療法的每個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 的遞增成本效果比值為 25,606 英鎊。如果造血幹細胞移植生存者的生活品質的價值比一般群眾低 0.2，則此數字會提升至每個經健康生活品質校正生命年 33,162 英鎊。這些估計是建立在生存者都有正常壽命的假設下。但舉例來說，如果生存者在接受造血幹細胞移植後只能存活七年且其生活品質等同於英國的標準，此時每個經健康生活品質校正生命年的話費將會提升至超過 100,000 英鎊。

當評估的藥物屬於孤兒藥¹的狀態時，除了一般臨床及成本效益的評估外，蘇格蘭藥物委員會可能會考慮其他因素，例如此藥可能會作為「正式」治療前間隙的銜接使用。在這樣的背景下，治療的整體財務影響可能也要考慮進去。

5. AWMSG (威爾斯) [2]

全威爾斯藥物策略組 (All Wales Medicine Strategy Group, AWMSG) 於 2007

¹蘇格蘭藥物委員會摘錄歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 對於孤兒藥的定義——「孤兒藥是指被核准用於危及生命的罕見疾病，影響人數在歐盟中要少於每 10,000 人之中有 5 人」。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年 6 月公告有關 clofarabine (Evoltra[®]) 治療急性淋巴性白血病的評估報告。全威爾斯藥物策略組建議在威爾斯國民健康服務 (National Health Service Wales, NHS Wales) 下使用 clofarabine (Evoltra[®]) 治療反覆型小兒急性淋巴性白血病的病人 (≤ 21 歲)，或是先前至少接受過兩種治療但復發，且無其他治療能夠達到持續反應的病人。此治療限制使用於有意進展到接受造血幹細胞移植的病患，並且接受小兒血液腫瘤關專科醫師照護，因為本治療對於緩和疾病並不符合成本效益。

健康經濟學證據摘要

廠商提交的資料中包含一個經濟學模型，是用以執行 clofarabine 比上最佳支持性療法的成本效果分析。此分析的主要結果是每生命年的遞增成本

(incremental cost per life year gained)。額外補充的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 是用以計算每增加一個經健康生活品質校正生命年的成本，但是並不是使用這群病患評估出來的效用值 (utility value)，而是使用由成本效果模型產生一個範圍的可能效用值以應用在每增加一個生命年的成本上。Clofarabine 使用效果的估計值是擷取自第二期的研究 CLO-212。最佳支持性療法的存活估計值是由歐洲的兩個註冊資料庫取得，此資料庫曾用於支持 clofarabine 申請歐洲藥品管理局的許可證時使用。

Clofarabine 的成本效果分析受到它能夠讓病患接受造血幹細胞移植，以及估計患者後續的預期壽命的影響非常大。在基本情況分析下，clofarabine 比上最佳支持性療法的遞增成本效果比值為每個經健康生活品質校正生命年 22,226 英鎊 (假設造血幹細胞移植後存活超過一年的患者的存活時間跟一般英國民眾相同)。這樣的結果是基於 clofarabine 在每治療一個病患花費 51,271 英鎊的成本時，提供了平均 2.31 年的存活好處 (與最佳支持性療法相比)。這個結果對於造血幹細胞移植患者預期壽命的假設敏感，當這群患者的預期壽命減少時，成本會呈現指數增加，當預期壽命為七年時，成本會超過 100,000 英鎊。在指標性的成本效用分析，接受造血幹細胞移植並存活超過一年的患者的預期壽命和效用值是假設與一般英國大眾相同。分析結果顯示每增加一個經健康生活品質校正生命年的遞增成本約為 25,600 英鎊左右。將假設的效用值減少 0.3 點，會使得每增加一個經健康生活品質校正生命年的遞增成本增加到 38,754 英鎊。然而，將這些假設變換成最差的情境進行分析 (預期壽命為 7 年且效用值為 0.3 比英國一般的標準少)，則每增加一個經健康生活品質校正生命年的遞增成本會提升到 160,580 英鎊。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

財務影響證據摘要

財務影響分析假設在威爾斯每年會有 23 位兒童被診斷急性淋巴性白血病。在這 23 位兒童中，預估 80% 會在第一線治療時就會被治癒。剩下的兒童中，一半會在第二線治療時被治癒，最後會剩下 2 位兒童會符合 clofarabine 被核准的適應症。廠商估計在 5 年的期間內會有 10 位病患可以選用 clofarabine。

此財務影響模型只考慮到 clofarabine 的藥物成本，而最佳支持性療法的成本與在成本效果分析時使用的相同。並沒有考慮到使用 clofarabine 的額外成本，例如施打藥物的費用、對於藥物有反應而接受造血幹細胞移植、可能的副作用，或對於 clofarabine 沒有反應的患者以及後續沒有接受造血幹細胞移植病患的後續緩和照護。Clofarabine 的花費假設是每個病患 43,200 英鎊，是基於 CLO-212 研究中的藥物使用量的平均價格（基於治療 1.8 個療程，病患的體表面積為 1.2 m² 且核准劑量為 52 mg/m² 一個治療療程 5 天）。3 個月的最佳支持性療法的成本為每病患 5,501 英鎊。這個部分有非常大的不確定性，因為此假設是文獻回顧中，成人患者的緩和照護成本。

在分析中並沒有直接節省成本的考量，例如當病患對 clofarabine 治療有反應時，可能節省的緩和照護成本。也沒有考慮到採取 clofarabine 治療的比率，或是可能的病患次族群的比例。此外也假設符合核准適應症的患者的吸收率都是 100%。

財務影響分析由小兒血液腫瘤科專家的諮詢中，預期每年會有兩位或更少的患者會被處方此治療，對於威爾斯國民健康服務的年度成本為 86,400 英鎊（基於兩位病患接受治療）。此結果排除掉 clofarabine 的施打費用（由成本效果模型得知兩位病患需花費 9,200 英鎊），且此結果可能為保守估計，是因為在兩位病患使用的實際劑量上有不確定性。

（二）疾病負擔

急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）佔整體白血病的 12%，主要發生在兒童，但亦會影響成人，在全世界的發生率（incidence）約為每十萬人 1 至 4.75 人，白種人的發生率較亞洲或非洲國家來的高[3]。急性白血病（acute leukemia）是兒童中最為常見的癌症形式，大約佔了童年惡性腫瘤的 30%，其中急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）是急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia, AML）的五倍[4]，約八成的兒童白血病為急性淋巴性白血病的形式[3]。根據衛生福利部國民健康署之癌症登記年報顯示[5]，2013 年急性淋巴性白血病的新發個案數共有 261 人，其中年齡

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在 21 歲以下的患者約有 147 人。

(三) 財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響評估，建議者認為新藥臨床使用地位為新增關係，clofarabine (Evoltra[®]) 預期將用於至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發 (relapsed) 或難治 (refractory) 的 1 到 21 歲急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia) 病人。

在考量到新藥上市後之市場佔有率後，建議者預估未來五年新藥之使用人數約為 21 至 53 人。本品臨床使用地位為新增關係，新藥年度藥費即為對健保財務影響，因此 2016 年至 2021 年之未來五年約增加每年 1 千 2 百萬至 3 千 1 百萬元的健保支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 病人數推估：建議者根據衛生福利部核准 clofarabine (Evoltra[®]) 適應症的兒童病患族群作為目標族群。上市第一年至第五年 (2016 年至 2020 年) 之急性淋巴性白血病發生個案年增率，係依 2008 年至 2012 年衛生福利部國民健康署之癌症登記年報[5]記載之急性淋巴性白血病新發生人數，分別是 223 及 248 人，所推算之近五年急性淋巴性白血病新發生人數年複合成長率，建議者估計未來五年之急性淋巴性白血病新發個案數約為 276 至 307 人。
2. 目標族群推估：建議者進一步推估急性淋巴性白血病年平均復發率與復發人數，根據 2008 至 2012 年癌症登記報告，推估 2016 年 276 位急性淋巴性白血病病患，依年齡層人數估計年齡在 21 歲以下的急性淋巴性白血病病童數比例，為 1 至 19 歲者佔 48% (137 人)。而依據 2002 至 2007 年兒童急性淋巴性白血病病患以 TPOG (Taiwan Pediatric Oncology Group) -2002 療程 (protocol) 治療的 5 年的無事件存活率 (event-free survival rate) 為 77.4 ± 1.4%[6]。建議者依此估計第一年復發率為 10%，接下來四年平均復發率為 3.2%，估算出每年約 45 位急性淋巴性白血病病童復發。
3. 使用人數推估：建議者推估本品上市後未來五年的市場佔有率為 10% 到 80%，因此估計本品若納入健保給付，未來五年使用本品的急性淋巴性白血病病童數為 21 至 53 人。
4. 本品每療程藥費：建議者每療程劑量係根據個人的體表面積計算 (假設 BSA = 1.1 m²)，本品每療程需連續使用五天，每療程劑量乃根據個人的體表面積

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

計算，建議者認為急性淋巴白血病最常見於 3 到 5 歲兒童，因此雖然本品適應症核准用於 1 至 21 歲，惟最常見於 3 到 5 歲，體表面積較小的兒童，且東方人體表面積較西方人略小，因此建議者以體表面積 1.1 m^2 作為財務衝擊分析的計算基礎。本品使用劑量為 52 mg/m^2 ，即約每人 57.2 mg/day 計算，因此每日用量約為 3 瓶，以此最為每人總藥費的基礎，建議者預估每人每療程藥品費用約為 58 萬元。

5. 財務影響：本品臨床使用地位為新增關係，因此新藥年度藥費即為對健保財務影響。建議者以每人總療程藥品費用作為財務影響分析估算的基礎，預估 2016 年至 2021 年之未來五年，對健保的財務影響約增加每年 1 千 2 百萬至 3 千 1 百萬元的支出。

本報告對建議者財務影響分析所作的評論：

本報告認為建議者的財務影響分析之概念清楚，但在人數的預估上有誤植之狀況。因此本報告對於建議者所作之財務影響分析有以下幾點評論：

1. 臨床使用地位：目前於臨床治療或是健保給付規範皆無相同治療地位之參考品項，於他國之醫療科技評估報告中，在經濟評估上皆與最佳支持性療法進行比較。但依我國國情及建議者提出之申請本品之臨床使用地位為新增關係，因此在經濟評估時，並沒有納入支持性療法之費用進行比較，亦即本品之新藥年度藥費即為對健保財務影響。
2. 病人數推估：建議者依 2008 年至 2012 年衛生福利部國民健康署之癌症登記年報記載之急性淋巴性白血病新發生人數，以年複合成長率進一步推估 2016 年至 2020 年之病人數。但建議者是於 2016 年提出申請建議納入健保給付，因此在財務影響的分析時，應對於 2017 年至 2021 年之未來五年進行估算。此外衛生福利部國民健康署之癌症登記年報已公布 2013 年之報告，因此本報告以 2009 年至 2013 年之病人數計算年複合成長率，以此成長率推估 2017 年至 2021 年之未來五年急性淋巴性白血病新發生人數為 278 至 297 人。
3. 目標族群推估：
 - (1) 年齡層人數：建議者是以 1 至 19 歲之年齡層人數作為估計年齡在 21 歲以下的急性淋巴性白血病病童數比例之依據，本報告認為可能會有低估之情形。因此本報告進一步將 20 至 24 歲之年齡層人數依比例計算出 20 及 21 歲之病人數，加上原年報公布之 1 至 19 歲之病人數，得到 2009 年至 2013 年年齡在 21 歲以下的急性淋巴性白血病病人數為 141 至 147 人，以此五年之人數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

計算出在 21 歲以下的病人數之平均比例約佔 52%，最後得出 2017 年至 2021 年之年齡在 21 歲以下的急性淋巴性白血病人數為 146 至 156 人。

- (2) 復發人數：過往的研究中也指出，在兒童患者五年的無事件發生率大約為 80% [7]，因此本報告認為建議者提出之復發率應屬合理，惟建議者在計算時多計算一年（共六年）之復發人數，人數的估算上為高估。此外在計算復發人數時，建議者將全部急性淋巴性白血病的患者乘上復發率得出復發人數，而非僅以 21 歲以下患者族群進行計算，因此出現誤植之狀況。本報告經修正後推估 2017 年至 2021 年之 21 歲急性淋巴性白血病人之復發人數為 30 至 32 人。本次建議者申請之給付適應症，較主管機關許可的適應症多出「計畫進行造血幹細胞移植的病人」，但病患是否接受造血幹細胞移植有諸多臨床上之考量及不確定性，因此在本次估算中並未納入考量。
4. 使用人數推估：建議者以市佔率推估使用人數時，在計算上出現重複計算人數之狀況，而出現高估之情形。因此本報告參考建議者提供之本品上市後未來五年的市場佔有率，並以上述重新推估之目標族群人數，估算本品若納入健保給付，未來五年使用本品的病患數為 12 至 25 人。
5. 本品每療程藥費：SMC 與 AWMSG 醫療科技評估中，體表面積計算基礎分別為 SMC 是 1.25 m^2 ，AWMSG 是 1.2 m^2 。考量到東方人體型普遍較西方人小的情況，建議者所提出之以體表面積 1.1 m^2 作為計算基礎尚屬合理，但目前並無確切之文獻證據佐證。若依照國外醫療科技評估報告中的體表面積進行計算，每日用量將會從 3 瓶變為 4 瓶，則每人每療程藥品費用將會提高至約 78 萬元。
6. 財務影響：以本報告修正後之使用人數，及建議者提出之每個人總療程之費用計算，預估 2017 年至 2021 年之未來五年，對健保的財務影響約增加每年 7 百萬至 1 千 5 百萬元的支出。因為無確切之本土體表面積數據，因此在療程劑量的計算上可能存在不確定性，因此本報告除呈現每日用量 3 瓶的主要分析之外，也提供若使用每日用量 4 瓶計算之財務影響作為參考，即本品未來五年會增加每年約 9 百萬至 1 千 9 百萬元的支出。

經過本報告重新評估後，認為建議者的財務影響分析之概念清楚，但在人數的預估上有高估之狀況。本報告將有疑慮之部分修改過後重新進行分析，得知若將本品以核可之適應症為「至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發或難治的 1~21 歲急性淋巴性白血病，且計畫進行造血幹細胞移植的病人」納入健保給付，2017 年至 2021 年之未來五年約有 12 至 25 人使用本品。因本品臨床使用地位為新增關係，因此新藥年度藥費即為對

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保財務影響，未來五年會增加每年 7 百萬至 1 千 5 百萬元的健保財務支出。

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. Clofarabine, 1mg/ml concentrate for solution for infusion (Evoltra). Scottish Medicines Consortium (SMC).
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/clofarabine_1mgml_concentrate_solution_infusion_Evoltra.pdf. Published 2006. Accessed May 23, 2016.
2. Clofarabine (Evoltra®). All Wales Medicine Strategy Group (AWMSG).
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=520>. Published 2007. Accessed May 23, 2016.
3. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European journal of cancer care* 2005; 14(1): 53-62.
4. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014; 64(2): 83-103.
5. 癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/Statistics.aspx?PageIndex=0>. Accessed June 10, 2016.
6. Liang DC, Yang CP, Lin DT, et al. Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24(2): 397-405.
7. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(15): 1535-1548.