

8.2.10. Eculizumab (如 Soliris) (101/4/1、102/10/1、108/6/1、108/9/1)

1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者：(108/6/1)

(1)陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於50%，並符合下列條件之一者使用：

I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於7g/dL 或有心肺功能不全症狀 (New York Heart Association Class III 或 IV) 且血紅素濃度低於9g/dL，並須長期大量輸血 (3個月內至少輸血6個單位以上)。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。

II. 有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。

i. 任何位置之動脈血栓。

ii. 重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。

III. 發生因血管內容血導致的進行性腎功能衰竭 (serum creatinine 大於2.0 mg/dL)，且無法以其他原因解釋者。

(2)排除有高危險之骨髓化生不良症候群 (RAEB-1或 RAEB-2) 的病患。

(3)新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為6個月。

(4)每6個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。

I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者 (LDH 超過正常值上限的1.5倍或最近3個月內輸血多於2個單位)。

II. PNH granulocyte clone size $\leq 50\%$ 。

III. 發生嚴重再生不良性貧血者。(102/10/1)

◎附表三十之一：全民健康保險使用陣發性夜間血紅素尿症治療藥品 eculizumab 特殊專案審查申請表

◎附表三十之二：陣發性夜間血紅素尿症患者事前申請 Soliris (eculizumab)用藥檢附資料查檢表

2. 用於非典型性尿毒溶血症候群 (Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS) 病人：(108/6/1、108/9/1)

(1)定義：

非典型性尿毒溶血症候群為突然發生急性腎衰竭、急性溶血性貧血及低血小板 ($<150,000/\mu\text{L}$) 符合尿毒溶血症候群診斷，且不合併嚴重 ADAMTS13 功能欠損、分泌類志賀氏毒素大腸桿菌 (shiga-like toxin-producing *E. coli*, STEC) 感染、肺炎鏈球菌感染，且未具有相關併存疾病、藥物相關或其他等條件 (coexisting diseases/conditions)

者。少數也有可能因補體調節異常而產生非典型性尿毒溶血症候群，得視病患各別的情況由專家會議仔細評估及排除典型性尿毒溶血症候群的可能。

(2)治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人，且同時符合下列 I ~ III 之全部條件。

I. 病人最近一週已進行至少4次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數 $< 150,000/\mu\text{L}$ ，且比最近一次(須至少一個月前)TMA 之前之3次血小板數平均值低至少25%；若無法取得之過去之血小板檢驗數值，則最進一次發病時之血小板數值須 $\leq 75,000/\mu\text{L}$ ，且病患最近一週已進行至少4次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數 $\leq 100,000/\mu\text{L}$ 。

II. LDH 大於正常上限值($>$ upper limit of normal (ULN))，或病人持續接受血漿置換治療，而 LDH 於最近一次發病時至少超過正常上限值。

III. 血清肌酸酐 (creatinine)大於或等於年齡之正常上限值(\geq ULN for age)，或因急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人。

(3)符合尿毒溶血症候群診斷且排除以下情況：

I. 「典型性尿毒溶血症候群」

II. 「次發性非典型性尿毒溶血症候群」，與下列情形相關者：

i. 流感

ii. 肺炎鏈球菌感染

iii. 分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*)感染

iv. thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

v. 合併 HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome

vi. 使用中藥物，如 calcineurin inhibitors、化學治療、血小板抑制劑、口服避孕藥等

vii. 其他血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy)，包括惡性高血壓 (malignant hypertension)、抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome)、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation)

viii. Cobalamin C 欠損相關之尿毒溶血症候群

(4)病人同時符合下列條件 I、II、III 及 IV-VIII 至少一個器官侵犯時，屬於重症。只有重症才需要使用血漿置換術或 eculizumab 治療（但使用 eculizumab 之前，仍需符合前述最近一週已進行至少4次的血漿置換或血漿輸液治療反應不佳等條件）：

I. 溶血性貧血(Hb 低於 10.0g/dl)

- II. 血小板減少(血小板低於150,000/ μ L)
- III. 血清 LDH 升高(高於各醫院檢驗室之正常值)
- IV. 急性腎衰竭(成人 AKI 第2期以上，兒童請參考表1)
- V. 腦血管病變(例如腦中風等)
- VI. 心臟障礙(例如缺血性心臟病、心衰竭)
- VII. 呼吸障礙(氧合能力 $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg} + \text{PEEP}$ 或 $\text{CPAP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$)
- VIII. 缺血性腸炎、小腸破裂

表1急性腎衰竭定義

	血清肌酸酐(Cr)	尿量
病期 1	基準值之1.5-1.9倍	6-12小時量低於 $0.5\text{ml}/\text{公斤體重}/\text{小時}$
病期 2	基準值之2.0-2.9倍	12小時以上低於 $0.5\text{ml}/\text{公斤體重}/\text{小時}$
病期 3	基準值之3倍以上且血清肌酸酐 $\geq 4.0\text{mg/dl}$ ，且開始腎臟替代療法，在18歲以下則 $\text{eGFR} < 35\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$	24小時以上 $< 0.3\text{ml}/\text{公斤體重}/\text{小時}$ 或12小時以上無尿

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int
Suppl 2012;2:1-138

(5)用藥禁忌

- I. 病人有嚴重之腦膜炎球菌 (Neisseria meningitis) 感染
- II. 病人未施打過腦膜炎球菌疫苗，除非目前病情之權重高於腦膜炎感染之風險

(6)需檢送基因檢測報告經專家小組特殊專案審查核准後使用，每24週須重新申請，必要時得請照護病人之醫師專案報告。(108/9/1)

(7)使用 eculizumab 治療 aHUS 之退場機制：

I. Eculizumab 治療有效及無效定義，如下：

- i. 治療有效定義：病人經使用 eculizumab 6個月，其血栓性微血管病變獲得控制(指控制的定義為至少兩次檢驗，間隔超過一個月，血小板回復正常 $\geq 150,000/\text{mm}^3$ ，血紅素回復正常，LDH 下降至正常值下限，持續呈現器官血栓性微血管病變)。
- ii. 治療無效定義：病人經使用 eculizumab 6個月，無法使血栓性微血管病變獲得控制(控制的定義如上)；但須排除劑量不足或藥物經由尿液流失特別是併發腎病症候群患者。

II. 若治療反應無法達到有效，建議由其他專家再作劑量評估或排除非典型性尿毒溶血症候群之可能。

III. 退場機制建議如下：

- i. 治療無效

ii. 慢性腎臟病第五期

iii. 嚴重腦傷害導致神經性異常重度殘障

iv. 若病患疾病是由於帶 MCP、CD46、CFI 基因異常導致，且超過易感染病毒年紀(5歲以上)，或者在延長給藥時間或減少劑量下仍然無復發且 CH50<10%，可考慮停藥。

附表三十之一全民健康保險使用陣發性夜間血紅素尿症治療藥品 eculizumab 特殊專案審查申請表

申請類別：		<input type="checkbox"/> 送核 <input type="checkbox"/> 補資料 <input type="checkbox"/> 申復 <input type="checkbox"/> 資料異動				受理日期：		受理編號：		緊急傳真日期：								
醫療機構	名稱			保險對象	姓名			出生			原受理編號 (申復時填用)				預定實施日期			
	代號				身分證 統一編號			科別			<input type="checkbox"/> 門診 <input type="checkbox"/> 住院		病歷號碼			申請醫師 身分證號		
ICD-10代碼					疾病名稱					使用日期		年月日至年月日						
藥品代碼		申請類別		給付規定						用法 用量	申請 數量	保險人核定欄						
Soliris <input type="checkbox"/> X000106243		<input type="checkbox"/> 第一次申請 <input type="checkbox"/> 治療後再次 申請續用										<input type="checkbox"/> 同意備查。 <input type="checkbox"/> 使用劑量不符合常規，核定量為 <input type="checkbox"/> 不同意 <input type="checkbox"/> 不符合給付規定之適應症。 <input type="checkbox"/> 未有佐證資料，排除其他原因引起之貧血。 <input type="checkbox"/> 治療計畫未註明 meningococcal vaccine(流行性腦脊髓膜炎疫苗)施打計畫。 <input type="checkbox"/> 未附治療計畫(預計使用上述藥物之劑量及預計使用次數) <input type="checkbox"/> 相關檢驗、檢查報告不全(如影像診斷報告或生化檢驗數據) <input type="checkbox"/> 補附資料再審，請補充以下資料 <input type="checkbox"/> 其他：						
注意事項	1. 本申請書限一人一案，由本保險特約醫事服務機構填報，併附3份相關之病歷及佐證資料，不必備文，請逕向保險人臺北業務組申請審核。 2. 本案藥品續用之申請，請於前次准用期限一個月前，向保險人臺北業務組申請審核，以免斷藥。 3. 使用本項藥品前必須施打流行性腦脊髓膜炎疫苗，申請使用之治療計畫書必須含流行性腦脊髓膜炎疫苗施打計畫，申請續用時，請檢附最近一次流行性腦脊髓膜炎疫苗施打之資料供參。 4. 原受理編號「申復時填寫，初次送核不須填寫。 5. 本案藥品之審查歸屬專家小組特殊專案審查，不適用本標準第64條及第65條之規定。 6. 應專案審查之項目，未依規定專案審查申請核准者，不予給付費用；專案審查申請核准之個案，日後如經審定保險對象或醫事服務機構有不符合全民健康保險給付規定者，亦不予給付費用。 7. 對核定結果如有異議，得於收到核定通知之日起六十日內，重行填寫乙份申請書(應勾註申復，並填明原受理編號)向原核定單位申請複核。 8. 對複核結果如有異議，得於收到複核通知之日起六十日內向全民健康保險爭議審議會申請審議。 9. 對核定結果有異議者，應循上述申復及爭議審議途徑申請複核或審議，不得以新個案重新申請送核，否則不予受理。																	
醫事服務機構	醫院申請日期：年月日										承辦人		複核		科長		決行	
	印信										文號：							

附表三十之二陣發性夜間血紅素尿症患者事前申請 Soliris(eculizumab)用藥檢附資料查檢表

申請類別：			<input type="checkbox"/> 送核 <input type="checkbox"/> 補資料 <input type="checkbox"/> 申復 <input type="checkbox"/> 資料異動			受理日期：			受理編號：			緊急傳真日期：				
醫療機構	名稱		保險對象	姓名		出生		原受理編號 (申復時填用)			預定實施日期					
	代號			身分證 統一編號		科別		<input type="checkbox"/> 門診 <input type="checkbox"/> 住院		病歷 號碼		申請醫師 身分證號				
ICD-10代碼					疾病名稱				使用日期		年月日至年月日					
藥品代碼		申請類別	給付規定					用法 用量	申請 數量	保險人核定欄						
Soliris <input type="checkbox"/> X000106243		<input type="checkbox"/> 第一次申請 <input type="checkbox"/> 治療後再次 申請續用								<input type="checkbox"/> 同意備查。 <input type="checkbox"/> 使用劑量不符合常規，核定量為 <input type="checkbox"/> 不同意 <input type="checkbox"/> 不符合給付規定之適應症。 <input type="checkbox"/> 未有佐證資料，排除其他原因引起之貧血。 <input type="checkbox"/> 治療計畫未註明 menigoccalvaccine(流行性腦脊髓膜炎疫苗)施打計畫。 <input type="checkbox"/> 未附治療計畫(預計使用上述藥物之劑量及預計使用次數) <input type="checkbox"/> 相關檢驗、檢查報告不全(如影像診斷報告或生化檢驗數據) <input type="checkbox"/> 補附資料再審，請補充以下資料 <input type="checkbox"/> 其他：						
注意事項	1. 本申請書限一人一案，由本保險特約醫事服務機構填報，併附3份相關之病歷及佐證資料，不必備文，請逕向保險人臺北業務組申請審核。 2. 本案藥品續用之申請，請於前次准用期限一個月前，向保險人臺北業務組申請審核，以免斷藥。 3. 使用本項藥品前必須施打流行性腦脊髓膜炎疫苗，申請使用之治療計畫書必須含流行性腦脊髓膜炎疫苗施打計畫，申請續用時，請檢附最近一次流行性腦脊髓膜炎疫苗施打之資料供參。 4. 「原受理編號」申復時填寫，初次送核不須填寫。 5. 本案藥品之審查歸屬特殊專案審查，不適用本標準第64條及第65條之規定。 6. 應專案審查之項目，未依規定專案審查申請核准者，不予給付費用；專案審查申請核准之個案，日後如經審定保險對象或醫事服務機構有不符全民健康保險給付規定者，亦不予給付費用。 7. 對核定結果如有異議，得於收到核定通知之日起六十日內，重行填寫乙份申請書(應勾註申復，並填明原受理編號)向原核定單位申請複核。 8. 對複核結果如有異議，得於收到複核通知之日起六十日內向全民健康保險爭議審議會申請審議。 9. 對核定結果有異議者，應循上述申復及爭議審議途徑申請複核或審議，不得以新個案重新申請送核，否則不予受理。															
醫事服務機構		醫院申請日期：年月日							承辦人		複核		科長		決行	
印信		文號：														

附表三十之二陣發性夜間血紅素尿症患者事前申請 Soliris(eculizumab)用藥
檢附資料查檢表105年6月2日修訂

新個案初次申請		
給付規定	送審應檢附資料	資料確認
一、限用於陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於50%，並符合下列條件之一者使用：	診斷依據(必備)：	
	(1)病史摘要說明。	
	(2)治療計畫，必須包含 meningococcal vaccine 之施打計畫。	
	(3)近三個月內之 CBC、WBC 分類及 reticulocyte 至少兩次。 若病患已接受長期輸血中，可酌加附診斷時或開始接受輸血時之 CBC、WBC 分類及 reticulocyte，並附加說明近三個月內之 CBC 結果與輸血之關係，以利評估目前之造血功能。	
	(4)近三個月內有關溶血性貧血活性之評估檢驗報告。	
	(5)六個月內之骨髓檢查報告。	
(一)有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於7g/dL 或有心肺功能不全症狀 (New York Heart Association Class III 或 IV) 且血紅素濃度低於9g/dL，並須長期大量輸血(3個月內至少輸血6個單位以上)。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。	(6)六個月內之流式細胞儀的診斷報告，須包含細胞圈選(gating)圖及細胞表面抗原-抗體作用強度圖(即 histogram 或 dot plots 圖)：須符合經兩種以上抗體確認 PNH 之 granulocyte clone size 均大於50%	
	A. 溶血性貧血：近三個月以內兩次以上 Hb 小於7.0gm/dL 之 CBC 及 WBC 分類報告。若病患已接受長期輸血中，可酌加附診斷時或開始接受輸血時 Hb 小於7.0gm/dL 之 CBC、WBC 分類及 reticulocyte 報告，並附加說明近三個月內之 CBC 結果與輸血之關係，以利評估目前之造血功能。	
	B. 心肺功能不全症狀 (New York Heart Association Class III 或 IV)：檢附六個月內評估為 NYHA functional class III 或 IV 之門住診病歷影本(含症狀描述)，並需加附相關之心肺功能評估檢驗或檢查報告，及血紅素濃度低於9.0g/dL 之 CBC 及 WBC 分類報告。	
	C. 近三個月內輸血超過 packed RBCs 六個單位之病歷記錄影本。	
	D. 近三個月內之 Iron profiles。	

<p>(二)有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者,但須排除其他已知原因引起之血栓。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 任何位置之動脈血栓。 2. 重要部位之靜脈性血栓, 包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。 	<p>A. 確認發生動脈或靜脈血栓(包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肺栓塞、肝靜脈或肝門靜脈血栓等)之檢驗或檢查報告。</p> <p>B. 排除凝血功能異常(如 Protein C、Protein S 等因子之功能)之檢驗評估報告。</p> <p>C. 排除其他血栓誘發原因(如長期臥床、手術、estrogen)等之評估, 可以病歷說明並檢附影本為之。</p>	
<p>(三)發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭 (serum creatinine 大於 2.0mg/dL), 且無法以其他原因解釋者。</p>	<p>A. 兩次以上之 serum creatinine 報告證明病患處於進行性腎功能惡化中, 且送審前一個月內之 serum creatinine 已超過 2.0mg/dL。</p> <p>B. 可排除其他常見腎功能異常原因(如糖尿病、高血壓、自體免疫疾病或藥物引起之腎毒性)之病歷影本或檢驗報告。</p> <p>C. 腎臟切片病理報告。 若病患有腎臟切片之禁忌症, 請加以說明並附病歷或報告影本, 並須另行檢附腎臟專科醫師關於腎功能惡化原因評估之門或住診病歷影本。</p>	
<p>二、排除有高危險之骨髓化生不良症候群 (RAEB-1 或 RAEB-2) 的病患。</p>	<p>六個月內骨髓檢查報告(新申請案必備)</p>	
<p>三、新個案需經專家小組事前審查核准後使用, 每次申請期限為6個月。</p>		
<p>續用申請</p>		
<p>給付規定</p>	<p>送審應檢附資料</p>	<p>資料確認</p>
<p>四、每6個月須重新評估治療結果。</p> <p>五、若符合下列條件之一, 則不予同意使用。</p> <ol style="list-style-type: none"> (一)接受治療的患者用藥後病情沒有改善者 (LDH 超過正常值上限的1.5倍或最近3個月內輸血多於2個單位)。 (二)PNH granulocyte clone size $\leq 50\%$。 (三)發生嚴重再生不良性貧血, 其檢查結果符合下列兩項或兩項以上者: <ol style="list-style-type: none"> 1. 中性白血球數目 (neutrophil count) $< 0.5 \times 10^9/L$。 2. 血小板數目 (platelet count) $< 20 \times 10^9/L$。 	<p>必備:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)病史摘要說明及治療後療效評估說明。 (2)治療計畫書, 須說明 eculizumab 申請續治療期間已在過往施打 meningococcal vaccine 效期內, 或是有再次施打之計畫。 (3)近三個月內之 CBC、WBC 分類、LDH 及 reticulocyte 至少兩次。 (4)近三個月內之溶血性貧血活性評估, 必須包含 LDH。因嚴重貧血而通過申請者, LDH 仍超過正常值上限的1.5倍且排除因其他疾病因素所致之 LDH 上 	

<p>3. 網狀細胞 (reticulocytes) < $25 \times 10^9/L$。</p> <p>4. 骨髓內造血細胞密度 < 30%。</p>	<p>升(如感染等)，則不再核准，<u>但病人呈現 Coomb' s test 為陽性(須檢附 Coomb' s test 陽性之檢驗報告)且輸血量及頻率未超過用藥前者除外。</u></p>	
	<p>(5)第一次送審時所附之 CBC 及 WBC 分類</p>	
	<p>(6)六個月內之流式細胞儀的診斷報告及細胞圈選(gating)圖：仍須符合經兩種以上抗體確認 PNH 之 granulocyte clone size 均大於50%</p>	
	<p>其他應備項目：</p>	
	<p>(1)若初次申請依溶血性貧血或心肺功能不全症狀 (New York Heart Association Class III 或 IV) 申請者需附六個月內完整輸血紀錄或相關說明。</p>	
	<p>(2)若第一次申請時依有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損申請者需附原血栓部位之評估(病歷影本或檢驗報告任擇)及是否發生新血栓之說明。</p>	
	<p>(3)若第一次申請時依發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭申請者須附治療後腎功能之評估，以證明腎功能未續有明顯惡化。如病患：係以「發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭(serum creatinine 大於 2.0mg/dL)，且無法以其他原因解釋者」之條件申請者，serum creatinine 以上一次數值計算，上升超過該數值達2.0mg/dL 或以上者，例如 serum creatinine 由3.0mg/dL 升高至5.0mg/dL，或4.0mg/dL 升高至6.0mg/dL，則不再核准。</p>	
	<p>(4)若再次申請之 CBC、WBC 分類及 reticulocyte 和第一次送審之報告有除血紅素上升外之明顯惡化，建議再次申請時加附六個月內之骨髓檢查報告。</p>	

備註：劃線部分為新修訂規定。