

8. 2. 10. Eculizumab (如 Soliris)、ravulizumab (如 Ultomiris)、crovalimab(如 Piasky) : (101/4/1、102/10/1、108/6/1、108/9/1、114/2/1、114/10/1、115/3/1)

1. 用於經衛生福利部國民健康署認定之陣發性夜間血紅素尿症患者 (crovalimab 限用於13歲以上且體重40公斤以上之陣發性夜間血紅素尿症患者) : (108/6/1、114/2/1、114/10/1)

(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. 發生因血管內溶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) 需經特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為6個月。(101/4/1、115/3/1)

(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，其檢查結果符合下列兩項或兩項以上者：(102/10/1、114/2/1)

i. 中性白血球數目(neutrophil count) $< 0.5 \times 10^9/L$ 。

ii. 血小板數目(platelet count) $< 20 \times 10^9/L$ 。

iii. 網狀細胞(reticulocytes) $< 25 \times 10^9/L$ 。

iv. 骨髓內造血細胞密度 $< 30\%$ 。

◎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、ravulizumab、crovalimab 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特殊專案審查申請 Soliris (eculizumab)、Ultomiris (ravulizumab)、Piasky(crovalimab)用藥檢附資料查檢表

2. 用於經衛生福利部國民健康署認定之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($< 150,000/\mu L$)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 $150,000/\mu\text{L}$)

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 CPAP \geq 5cmH20)

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 0.5ml/公斤體重/小時
病期2	基準值之2.0-2.9倍	12小時以上低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期3	基準值之3倍以上且血清肌酸酐 \geq 4.0mg/dl，且開始腎臟替代療法，在 18歲以下則 eGFR $<$ 35ml/min/1.73m ²	24小時以上 $<$ 0.3ml/公斤體重/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 meningitidis) 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/mm³，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。

3. 另於114/2/1前已使用 eculizumab 之病人，符合續用申請條件者，得轉換至 ravulizumab 或 crovalimab，惟使用 ravulizumab 或 crovalimab 無效後，不得再申請 eculizumab。(114/2/1、114/10/1)
4. 新病人限 ravulizumab 或 crovalimab 擇一使用。(114/10/1)
5. Ravulizumab 或 crovalimab 惟在有耐受不良時方可轉換使用，且限轉換一次。(114/10/1)

附表三十之二陣發性夜間血紅素尿症患者特殊專案審查申請
Soliris(eculizumab)、Ultomiris(ravulizumab)、Piasky(crovalimab)用藥檢
附資料查檢表
115年3月1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
<p>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：</p>	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。	
	(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 dotplots 圖)：須符合經兩種以上抗體確認 PNH 之 granulocyte clone size 均大於50%	
<p>(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 (NewYork Heart Association ClassIII 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。</p>	<p>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。</p>	

	<p>B. 心肺功能不全症狀 (NewYork Heart Association ClassIII 或 IV)：檢附六個月內評估為 NewYork Heart Association ClassIII 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。</p>	
	<p>C. 近三個月內輸血超過 packed RBCs 六個單位之病歷記錄影本。</p>	
	<p>D. 近三個月內之 Iron profiles。</p>	
<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>	

	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。	
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。	六個月內骨髓檢查報告(新申請案必備)	
三、需經特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為6個月。		
續用申請		
給付規定	送審應檢附資料	資料確認
<p>一、每6個月須重新評估治療結果。</p> <p>二、若符合下列條件之一，則不予同意使用。</p> <p>(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)。</p> <p>(二)PNH granulocyte clone size $\leq 50\%$。</p> <p>(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：</p> <ol style="list-style-type: none"> 中性白血球數目 (neutrophil count) $< 0.5 \times 10^9/L$。 血小板數目 (platelet count) $< 20 \times 10^9/L$。 網狀細胞 (reticulocytes) $< 25 \times 10^9/L$。 骨髓內造血細胞密度 $< 30\%$。 	必備：	
	(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 上升(如感染等)，則不再核准，但病人呈現 Coomb' stest 為陽性(須檢附 Coomb' stest 陽性之檢驗報告)且輸血量及頻率未超過用藥前者除外。	
	(5) 第一次送審時所附之 CBC 及 WBC 分類	
	(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%	
	其他應備項目：	
	(1) 若初次申請依溶血性貧血或心肺功能不全症狀 (NewYork 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。	
	(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。	
	(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。	
	(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。	