

## 案例一

# Etanercept (Enbrel) 藥品使用之爭議

## Controversy in the Use of Etanercept (Enbrel)

行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會

### 前言

Etanercept(Enbrel®)(藥品代碼：K000713240)為一免疫抑制劑，此藥是以生物技術將二種人類蛋白質組合，藉由專一性的阻斷患者體內重要的發炎介質－腫瘤壞死因子，進而緩解類風濕性關節炎相關的疼痛和發炎。主要係對疾病緩解型抗風濕性藥物無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎（其他適應症詳見後文支付標準）。根據 94 年中央健保局統計資料，使用免疫製劑 Etanercept(Enbrel®)每位病人平均一年為 25.8 萬點，所以雖僅一千多人申請，整體費用卻近 3 億元，對於健保資源是一個很大的負擔以及潛在的財務衝擊。現行給付規定要求，使用此藥品須經事前審查，限由具有風濕病專科證書之內科專科醫師提出申請，並檢付 DAS28(Disease Activity Score 28)，已使用之各種 DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) 資料，並於使用半年後每三個月申報一次療效，副作用或併發症（詳見後文支付標準）。

本會曾於 94 年 5 月針對藥品給付規定中 Etanercept(Enbrel®)療效的定義向健保局提出疑義之處。內容為：「使用 Enbrel®治療經過六個月的治療 DAS28 總積分下降程度大於 1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2（詳見後文支付標準），其“六個月”究係與首次用 Enbrel®前之 DAS28 總積分比較(如第 3 次與第 1 次之 DAS28 總積分之比較)或係於續用 Enbrel® 2 次評分(如第 2 次與第 3 次之 DAS28 總積分之比較)」，未有明確之界定。

當藥品給付規定對臨床治療之界定不明確時，很容易造成申請人申報及案件審查上的疑義，以致本會發現事前審查爭議案屢續不斷。有鑑於此，本會於 95 年 10 月邀請健保局、相關專科專家，

針對免疫製劑 Etanercept(Enbrel®)藥品使用之爭亦召開會議討論，尋求共識。本文僅利用相關案例列表提供各界參考，期有助於醫療品質的提昇。

### 案例

#### 案情摘要

病患為 54 歲女性，診斷為類風濕性關節炎，申請免疫抑制劑 Etanercept (Enbrel®)。健保局初核以「非治療必須，DAS 下降小於 1.2」，複核以「非治療必須，ESR 偏高，仍未說明 ESR 偏高的理由」為由駁回申請。申請人不服，遂以「病患罹患類風濕性關節炎多年，關節腫痛厲害，服用 DMARDs 藥物，治療卻未見成效。自施打 Enbrel®可穩定控制病情且無副作用...且 ESR 必非申請 Enbrel®之唯一要件...」為由，向本會申請審議。

#### 審定結果

申請審議撤銷。

#### 審定理由

病患經使用 Etanercept (Enbrel®)，其 DAS28 積分為 3.2，已達中央健康保險局藥品給付規定之療效的標準。另 ESR 為 DAS28 積分公式之一變項，且影響 ESR 之因素甚多，不能僅以 ESR 之升降判定是否達療效，並據以同意或排拒 Etanercept(Enbrel®) 之給付。申請續用 Etanercept(Enbrel®)符合適應症且尚屬病情所需，爰將原核定撤銷，同意所請。

### 問題與討論

#### 一. 費用申報情形

表一：93-94 年醫療院所申請 Enbrel 恩博凍晶注射劑費用情形

統計項目	93 年			94 年			94 年成長率%		
	病人數	醫令數	醫令點數	病人數	醫令數	醫令點數	病人數	醫令數	醫令點數
全局	841	43,199	183,136,725	1,149	68,969	290,973,600	36.6%	59.7%	58.9%
1.台北	303	14,358	61,115,400	456	25,123	106,669,800	50.5%	75.0%	74.5%
2.北區	86	5,905	23,974,200	98	7,645	29,578,725	14.0%	29.5%	23.4%
3.中區	129	6,235	26,650,350	193	11,844	50,633,100	49.6%	90.0%	90.0%
4.南區	122	5,312	22,708,800	156	7,837	33,503,175	27.9%	47.5%	47.5%
5.高屏	187	10,811	46,217,025	230	15,523	66,326,625	23.0%	43.6%	43.5%
6.東區	16	578	2,470,950	18	997	4,262,175	12.5%	72.5%	72.5%
1.醫學中心	573	28,348	121,187,700	738	42,020	179,635,500	28.8%	48.2%	48.2%
2.區域醫院	225	10,644	44,233,425	313	16,960	69,366,150	39.1%	59.3%	56.8%
3.地區醫院	109	4,078	17,433,450	146	9,143	39,086,325	33.9%	124.2%	124.2%
4.西醫基層 (註 4)	6	67	282,150	19	675	2,885,625	216.7%	907.5%	922.7%
費用期間	93 年			94 年			94 年較去年同期成長率%		
	病人數	醫令數	醫令點數	病人數	醫令數	醫令點數	病人數	醫令數	醫令點數
上半年	557	16,358	69,614,100	894	31,846	134,555,625	60.5%	94.7%	93.3%
下半年	775	26,841	113,522,625	1,047	37,123	156,417,975	35.1%	38.3%	37.8%

(製表日期：95.10.11；製表單位：中央健康保險局醫審小組)

備註：

1. 資料來源：93-94 年健保西醫門住醫療費用申報明細暨醫令檔。
2. 恩博凍晶注射劑：指支付標準藥品代碼符合 ('K000713240') 者。
3. 恩博凍晶注射劑支付點數：92.03.01 迄今之支付點數 4,275 點。
4. 西醫基層排除一家資料，因該家診所 93、94 年醫令申報數分別為 62、171，但醫令點數申報 0。

由中央健康保險局所提供之 93 年至 94 年 Etanercept(Enbrel®)費用統計資料(如附表一)顯示：93年每位病人使用Etanercept(Enbrel®)的點數為21.8萬點，94年則增加為每位病人使用點數25.8萬點。而六個分局中以台北分局之病人數及醫令數成長最高。若以醫院層級別來統計，則以西醫基層之病人數及醫令點數成長最多。附表二顯示申報科別集中於風濕免疫科、內科、小兒科以及家醫科等科別，其中以風濕免疫科處方率最高。整體而言，每年申請使用免疫製劑 Etanercept (Enbrel®)僅一千多人費用卻近3億元，對於健保資源是一個很大的負擔。若中央健康保險局藥品給付規定不明確，可能造成醫療資源浪費或者損及病患權益之問題。

## 二. 支付標準

本會曾於 94 年 5 月針對藥品給付規定中 Etanercept (Enbrel®)療效的定義向健保局提出疑義之處。內容為：「使用 Enbrel®治療經過六個月的治療 DAS28 總積分下降程度大於 1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2，其「六個月」究係與首次用 Enbrel®前之 DAS28 總積分比較(如第 3 次與第 1 次之 DAS28 總積分之比較)或係於續用 Enbrel® 2 次評分(如第 2 次與第 3 次之 DAS28 總積分之比較)」，未有明確之界定。

而全民健康保險藥品給付規定第八章免疫調節劑(Immunomodulators)之 8.2.6.2 etanercept(如 Enbrel®)；adalimumab (如 Humira Solution for Injection, vial 及 Humira Solution for Injection,

表二：94 年醫療院所 Enbrel 恩博凍晶注射劑處方率統計\_以主要申報科別為分析範圍

統計項目	總院所 家數	總案件數	恩博凍晶注 射劑案件數	整體恩博凍晶 注射劑處方率	恩博凍晶注 射劑醫令數	恩博凍晶注 射劑醫令點 數	恩博凍晶注射劑處 方率_依院所歸戶	
							MEAN	STD
合計	4,947	85,691,782	12,552	0.0146%	68,821	290,541,825	0.003%	0.060%
分局別								
1.台北		22,646,906	4,484	0.0198%	25,115	106,635,600	0.002%	0.024%
2.北區	584	11,144,512	1,107	0.0099%	7,542	29,339,325	0.002%	0.029%
3.中區	1,136	19,274,543	1,999	0.0104%	11,816	50,513,400	0.004%	0.063%
4.南區	860	14,685,531	2,317	0.0158%	7,835	33,494,625	0.006%	0.115%
5.高屏	986	16,114,897	2,504	0.0155%	15,518	66,305,250	0.002%	0.027%
6.東區	118	1,825,393	141	0.0077%	995	4,253,625	0.002%	0.022%
層級別								
1.醫學中心	17	3,922,911	6,619	0.1687%	42,007	179,579,925	0.184%	0.188%
2.區域醫院	68	6,299,306	3,807	0.0604%	16,905	69,331,950	0.067%	0.199%
3.地區醫院	418	13,414,091	1,429	0.0107%	9,071	38,778,525	0.010%	0.108%
4.西醫基層	4,323	62,013,590	697	0.0011%	838	2,851,425	0.001%	0.046%
科別								
1.風濕免疫科	98	1,124,030	11,152	0.9921%	63,089	266,905,350	0.749%	1.713%
2.內科	2,159	26,183,121	924	0.0035%	4,871	19,998,450	0.003%	0.109%
3.小兒科	1,490	26,554,167	417	0.0016%	609	2,603,475	0.000%	0.008%
4.家醫科	2,779	31,830,464	59	0.0002%	252	1,034,550	0.000%	0.001%

(製表日期：95.10.11；製表單位：醫審小組)備註：

1. 資料來源：94 年健保西醫門住醫療費用申報明細暨醫令檔
2. 分析範圍：以醫療院所主要申報"恩博凍晶注射劑"之科別為分析範圍，包括：AE 風濕免疫科、02 內科、04 小兒科、01 家醫科，其計占總申報件數 99.71%。
3. 恩博凍晶注射劑：指支付標準藥品代碼符合('K000713240')者。
4. 恩博凍晶注射劑支付點數：92.03.01 迄今之支付點數 4,275 點。

Pre-Filled Syringe) (92/3/1、93/8/1、93/9/1)：成人治療部份的規定如下：

1. 限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
  2. 經事前審查核准後使用。
  3. 申報時須檢附 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。
  4. 使用半年後，每三個月須再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症 (93/8/1、93/9/1)。
  5. 病患須同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，須停止使用。
- (1) 符合美國風濕病學院 1987 年類風濕關節炎分

類標準的診斷條件。

- (2) 連續活動性的類風濕關節炎。

①28 處關節疾病活動度積分(Disease Activity Score, DAS 28)必須大於 5.1。

②此項評分須連續二次，其時間相隔至少一個月以上，並附當時關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告為輔証。

註 1：28 處關節部位記分，其疾病活動度積分計算方式如下： $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$ 。

註 2：TJC：觸痛關節數，SJC：腫脹關節數，ESR：紅血球沉降速率(單位為 mm/h)，GH：在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態 (general health status)。

- (3) 標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD)療

表三：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量表

DMARDs 名稱	標準目標劑量 Standard Target Dose	治療劑量 Therapeutic Dose
methotrexate	15-20 毫克 / 週	7.5 毫克 / 週
hydroxychloroquine	6.5 毫克 / 公斤 / 天	200-400 毫克 / 天
sulphasalazine	40 毫克 / 公斤 / 天	2 公克 / 天
intramuscular gold	50 毫克 / 週	50 毫克 / 週
D-penicillamine	500-750 毫克 / 天	500-750 毫克 / 天
azathioprine	2 毫克 / 公斤 / 天	100 毫克 / 天
cyclosporines	2.5-5.0 毫克 / 公斤 / 天	2.5 毫克 / 公斤 / 天

法失敗：病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種)之充分治療，而仍無明顯療效(93/8/1)。

①充分治療的定義：

- ① DMARD 藥物治療時間，必須至少 6 個月以上，而其中至少二個月必須達到附表三所示標準目標劑量(standard target dose)。
- ② 若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達所示治療劑量(therapeutic doses) 連續 2 個月以上。

②療效的定義(93/8/1)：DAS28 總積分下降程度大於 1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

(4) 須排除使用的情形(93/9/1)：應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括(以下未列者參照仿單所載)：

- ① 懷孕或正在授乳的婦女。
- ② 活動性感染症之病患。
- ③ 具高度感染機會的病患，包括：
  - ① 慢性腿部潰瘍之病患。
  - ② 先前曾患有結核病(先前曾患有 TB 的患者，如果已經接受過完整療程的抗結核藥物治療，仍可接受治療，但應進行詳細的評估，以免結核病再度復發；而在開始治療之前，亦應考慮患者的危險/效益比)。
  - ③ 過去 12 個月內曾有感染性關節炎者。
  - ④ 有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用。

- ⑤ 頑固性或復發性的胸腔感染症。
- ⑥ 具有留置導尿管者。
- ⑦ 惡性腫瘤或癌前狀態之病患(但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)。
- ⑧ 多發性硬化症(multiple sclerosis)。

(5) 須停止治療的情形(93/8/1、93/9/1)，如果發生下列現象應停止治療：

- ① 療效不彰。
- ② 不良事件，包括：① 惡性腫瘤；② 該藥物引起的嚴重毒性；③ 懷孕(暫時停藥即可)；④ 嚴重的間發性感染症(暫時停藥即可)。

### 綜合意見及建議

一. 本會的審議原則

免疫製劑 etanercept(如 Enbrel®)之審查原則，除依健保藥品給付規定外，本會審議原則如下：

1. ESR 為 DAS 28 計分公式之一變項，且影響 ESR 之物理、生理或病理因素甚多，不能僅以 ESR 居高，逕予推論為感染，並據以排拒 Etanercept(如 Enbrel®)之給付。又，血清 C 反應蛋白(CRP)為臨床檢驗常用之發炎疾病指標，建議嗣後申請 Etanercept(如 Enbrel®)時，應檢附血清 CRP 濃度供參。
2. 關節炎病患可能因半脫位(subluxation)，致照相之相片所見與腫脹近似。爰此，病患之關節是否「腫脹」，仍應尊重原診治醫師之直接觀察，不宜逕依照片推斷，遽予結論「DAS 28 評分不實」。必要時，得參照 X 光片之變化。
3. 使用 etanercept(如 Enbrel®)治療後，其 DAS 28 積分下降達健保定義「療效」之標準，惟療效

有其「極限」，DAS 28 積分不可能持續下降至「0」。審查續用 etanercept 之申請，應考量使用是項藥物前後之病情比較。即，每一次申請續用 etanercept，其 DAS 28 積分皆與第一次申請時(使用是項藥物前)之積分比較。如其 DAS 28 積分下降程度  $> 1.2$  (本次申請與第一次申請比較)，或 DAS 28 總積分小於 3.2，皆可認定有療效。

4. 每次評估 DAS 28 積分時，應同時記載於就診病歷。提爭議審議時應檢附最近 12 個月以上之病歷(含用藥)紀錄，及歷次 DAS 28 積分評估表。
- 二. 本會對於健保局健保局的審查注意事項
1. 病患經使用是項藥物，且已達美國風濕病學院 (ACR) 定義之緩解狀態者，宜改採傳統 DMARDs 藥物治療。但，改採傳統 DMARDs 治療後若病情惡化，得再申請使用生物製劑(包括 etanercept)治療；至於改變治療藥物的時間建議應以實證為基礎查證合理性為何，或請健保局由實際的案例來探討。
  2. 對於病例記載與申請免疫製劑 Etanercept(如 Enbrel®)之事前審查之申請書不實，因涉及法

律與違背倫理之情形，建議建立完善的抽查制度以避免醫療資源之浪費。

3. 對於使用免疫製劑 Etanercept(如 Enbrel®)之病患，建議由現有的病人數進行持續評估、追蹤並給予個案管理。
4. 有關免疫製劑 Etanercept(如 Enbrel®)之爭議問題，建議盡量減少人為因素，例如：X 光片未附、病歷資料不足等，影響案件審查品質；至於健保局規定初核、複核皆由不同的醫療專家審查，但是否確實執行？請健保局注意查明。

### 推薦讀物

1. 全民健康保險藥品給付規定：中央健康保險局 94 年 6 月出版。
2. 吳惠美、施李碧玉：腫瘤壞死因子接受體-Etanercept (Enbrel®)之臨床應用。藥學雜誌 2004;20:79-81。
3. 陳昭姿：Etanercept (Enbrel®)—第一個用於治療類風濕性關節炎的生物製劑。當代醫學 2002;29:556-9。