

國立臺灣大學 公共衛生學院 公共衛生碩士學位學程

碩士論文－實務實習成果報告

Master of Public Health Degree Program

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis — Practicum Report



臺灣重度 A 型血友病患者接受中等劑量預防性治療

相對於需要時治療之成本效果分析初探

Preliminary Cost-Effectiveness Analysis of Intermediate-dose

Prophylaxis versus On-demand Treatments for Patients with

Severe Hemophilia A in Taiwan

吳伊婷

YI-TING WU

校內單位指導教師：楊銘欽 博士

實習單位指導教師：胡賦強 博士

Advisor: MING-CHIN YANG, Dr.PH.

Preceptor: FU-CHANG HU, Ph.D.

中華民國 106 年 1 月

January, 2017

國立臺灣大學碩士學位論文

口試委員會審定書

臺灣重度 A 型血友病患者接受中等劑量預防性治療相對於
需要時治療之成本效果分析初探

**Preliminary Cost-Effectiveness Analysis of Intermediate-dose
Prophylaxis versus On-demand Treatments for Patients with
Severe Hemophilia A in Taiwan**

本論文係吳伊婷君（學號 R03847014）在國立臺灣大學公共衛生碩士學位學程完成之碩士學位論文；於民國 106 年 1 月 2 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

楊銘欽

（簽名）

（指導教授）

葉鈺琪

沈銘鏡



謝辭

感謝台灣血栓暨止血學會血友病研究團隊的成全，本初探報告才得以順利完成，特別是總計畫主持人且同為台灣血栓暨止血學會理事長沈銘鏡教授，也包含(依姓名筆劃排序)臺中榮民總醫院罕見疾病暨血友病中心王建得主任、高雄醫學大學附設中和紀念醫院特殊血液病防治中心暨血友病教育訓練中心邱世欣主任、彰化基督教醫院林敬業醫師、臺北榮民總醫院血友病整合治療中心高志平主任、中國醫藥大學兒童醫院彭慶添院長及血友病治療與教育訓練中心翁德甫醫師、臺北醫學大學附設醫院血友病中心張家堯主任、衛生福利部署立雙和醫院血友病中心陳淑惠主任，及各醫院血友病治療中心之護理人員與個案管理師等相關同仁的協助。

另外也感謝胡賦強老師在我實習過程中耐心指導，在論文口試前也不斷提點方法學上的小細節，讓口試過程更加順利。其中邱世欣主任、張家堯主任、王建得主任在關鍵時的支持和鼓勵也增添我不少信心，讓我在各種困難中能打起精神繼續向前邁進；而臺大醫院蔡偉醫師會在日常工作之餘關心我的學業進度，為我加油打氣，對此我由衷感激。在工作、學業、實習研究狹縫中求生存的我，曾有放棄念頭，感謝林敬業醫師在工作上的大力支援，讓我最終能完成學業。最重要的就是我的論文指導教授—楊銘欽老師對於論文上的悉心指導，最後還在百忙之中抽空陪著我奔波，處理論文口試事務，如果沒有楊老師的協助，一切不會如此順利；而沈銘鏡教授更仔細閱讀論文字句，讓許多原本忽略的名詞或細微之處，能在沈教授的提醒之下更加完善。

最後，台灣血栓暨止血學會所主導的血友病研究計畫—重度血友病患者接受中等劑量預防性治療或需要時治療之成效以及血友病患者基本資料和合併症盛行率研究：全國調查性研究，經過 Shire/Baxalta 公司、天行貿易股份有限公司的贊助下，得以順利進行。

伊婷 謹誌

中文摘要



背景

雖然血友病預防性治療目前已知可有效降低重度血友病患者出血事件次數及嚴重程度，在許多已開發國家也成為標準療法，但過去在臺灣，並非成人患者的普遍治療方式。而中央健康保險署核定自 2014 年 7 月起，同意實施血友病患者使用中等劑量預防性治療，因此重度血友病患者接受中等劑量預防性治療相對於需要時治療的經濟評估研究，可作為健保署政策決定的參考資料。

目的

本研究旨在分析重度 A 型血友病且無抗體患者，接受中等劑量預防性治療相對於需要時治療之成本效果分析。

方法

為台灣血栓暨止血學會進行的多中心觀察性研究，以分析兩種治療策略對血友病患者之治療成效；從七個血友病治療中心蒐集資料，且經過 IRB 審查同意的研究計畫。本研究經台灣血栓暨止血學會授權取得部分資料進行分析，以 2014 年 1 月 1 日起至 2016 年 7 月 31 日止，最長計 31 個月之資料為基礎，並以中央健康保險署觀點 (Perspective) 對 140 位患者資料進行分析。同時依據健保署血友病治療規範，界定 A 型血友病患者進行中等劑量預防性治療之給藥模式 (15-25 IU/kg，一週 1-3 次)。以年度化之總出血次數為健康效果測量指標；成本項目測量以基因工程第八凝血因子製劑為主，分析每人每年凝血因子耗用量，並換算成年度醫療成本。



結果

預防性治療組之年出血次數 (Annual bleeding rate, ABR) 較需要時治療組可減少 6.71 次的出血次數 (p -value < 0.05)。接受預防性治療，每人每年凝血因子耗用量相較於需要時治療高出 8.33% (預防性治療 470 萬元，需要時治療 434 萬元，高出 36 萬元)。平均而言，避免一次出血事件發生的凝血因子費用為 53,915 元，而實施預防性治療後的年度財務影響約 3 億元。

結論

有社會保險制度的國家，多數已核准實施預防性治療，可見積極地在出血事件發生前給予預防性治療，已成為血友病治療趨勢。血友病患的治療不只是患者個人醫療費用的問題，而是有機會讓患者避免成為肢體障礙者，減少整體社會福利成本。本研究中避免一次出血事件發生的凝血因子費用為 53,915 元，與國外的參考文獻具有相同或更佳的成本效果。然而受限於追蹤時間的限制，對於接受預防性治療未來可能產生的好處尚難以觀察到，例如降低未來關節置換手術的機會及產生的健保費用。需要更長的觀察期以進一步驗證患者接受預防性治療後的健康狀態及影響。

關鍵字：血友病、預防性治療、需要時治療、經濟評估、成本效果分析

Abstract



Background

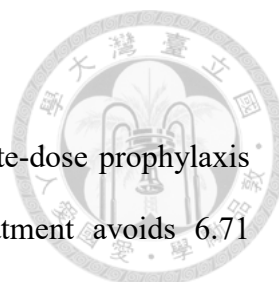
Although Prophylactic treatment is a standard of care in many developed countries, known to reduce the severity of hemophilic bleeding events, adult patients in Taiwan have not traditionally used prophylaxis. Recently Taiwan National Health Insurance Administration (NHIA) have announced that adult hemophilia can now adopt Intermediate-dose prophylaxis, therefore the economic evaluation of Intermediate-dose prophylaxis versus On-demand treatments for patients with severe hemophilia in Taiwan is becoming a critical research issue for NHI when making further policy decisions.

Aims

This study aimed to analyze the cost effectiveness of Intermediate-dose prophylaxis treatment versus On-demand treatment for patients with severe hemophilia A without inhibitor.

Methods

A multicenter observational study was conducted by the Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis to analyze the effectiveness of two treatment strategies for hemophilia patients. The effects were collected from seven centers that treat hemophilia patients using the IRB approved protocol. This study was authorized by Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis to use a subset of the data to conduct the analysis. Measurement of health effect outcome was the number of bleeding events during observation period collected from the study. Direct costs were estimated according to the Taiwan NHI guidelines for hemophilia treatment by using Intermediate-dose prophylaxis treatment for hemophilia A with recombinant factor VIII (15-25 IU/kg, 1-3 times per week).



Results

The health effect outcome (Number bleeding events) of Intermediate-dose prophylaxis treatment is lower than On-demand treatment, prophylactic treatment avoids 6.71 episodes of bleeding (p -value <0.05). The annual clotting factors consumption were 8.33% higher for prophylactic treatment than On-demand treatment (approximately NTD 360000/person per year). The incremental cost effectiveness ratio, i.e. the additional costs to avoid per bleeding event by prophylactic treatment, was NTD 53915. The budget impact of adopting prophylactic treatment was estimated to be NTD 300 million per year.

Conclusions

The selection of treatment methods for hemophilia not only related to cost issues but also has the potential to avoid bleeding events of hemophilia patients. The additional costs to avoid one bleeding event by prophylactic treatment were NTD 53915 per patient per year in this research. Due to the limitation of research follow up period, we were unable to collect other benefits of prophylactic treatment such as evade the total knee replacement surgery of hemophilia patient. Further study examining the impact on more precise health effects and health status over a longer observation period is warranted.

Keywords: Hemophilia, Prophylactic treatment, On-demand treatment, Economic Evaluation, Cost-effectiveness analysis

目錄



第一章 導論

| | |
|--------------------|----|
| 第一節 實習單位特色與簡介..... | 01 |
| 第二節 研究背景與動機..... | 02 |
| 第三節 研究目的..... | 03 |

第二章 文獻探討

| | |
|------------------------|----|
| 第一節 血友病..... | 04 |
| 第二節 血友病治療類型..... | 05 |
| 第三節 血友病預防性治療之經濟評估..... | 08 |
| 第四節 成本結果分析..... | 17 |

第三章 研究方法

| | |
|-----------------------|----|
| 第一節 研究設計與架構..... | 19 |
| 第二節 研究對象與資料蒐集..... | 20 |
| 第三節 研究變項測量與操作型定義..... | 22 |
| 第四節 資料處理與分析方法..... | 26 |

第四章 研究結果

| | |
|------------------------|----|
| 第一節 治療效果分析..... | 28 |
| 第二節 兩種治療方案之成本效果分析..... | 36 |

第五章 討論

| | |
|--------------------|----|
| 第一節 研究方法及結果討論..... | 38 |
| 第二節 研究限制..... | 41 |

第六章 結論與建議.....

42

| | |
|------------|----|
| 參考文獻 | 43 |
|------------|----|

| | |
|----------------------------------|----|
| 附錄一 臺灣血友病患者基本資料及合併症盛行率資料紀錄表..... | 46 |
|----------------------------------|----|

| | |
|--------------------|----|
| 附錄二 施打凝血因子紀錄表..... | 48 |
|--------------------|----|



圖目錄

| | | |
|-------|--|----|
| 圖 2-1 | 臺灣血友病治療全民健保病人數與藥費支出統計 | 14 |
| 圖 2-2 | WFH 2015 Global report, 國民平均使用凝血因子數..... | 14 |
| 圖 2-3 | WFH 2015 Global report, 全國血友病患數量..... | 15 |
| 圖 3-1 | 使用資料期間架構 | 19 |
| 圖 3-2 | 樣本篩選流程 | 21 |
| 圖 4-1 | OO、OP、PP 組年齡分布情況..... | 30 |
| 圖 4-2 | 年平均出血次數分布情況 | 30 |
| 圖 4-3 | 年齡散布圖與年平均出血次數在不分組情況下線性與非線性關係 ... | 31 |
| 圖 4-4 | 年齡散布圖與年平均出血次數在分組情況下之非線性關係 | 32 |
| 圖 4-5 | 年齡散布圖與年平均出血次數在分組情況下之線性關係 | 32 |
| 圖 4-6 | 年平均出血次數與 BMI 值在不分組情況下之 GAM plot..... | 33 |
| 圖 4-7 | 年平均出血次數與 BMI 值在分組情況下之 GAM plot..... | 34 |



表目錄

| | |
|---|----|
| 表 2-1 血友病補充凝血因子治療方案之定義..... | 07 |
| 表 2-2 美國、英國、德國研究—避免每次出血所需成本..... | 09 |
| 表 2-3 歐美研究—提升一個 QALY 所需付出的成本..... | 10 |
| 表 2-4 各國研究—其他經濟評估項目..... | 12 |
| 表 2-5 成本結果分析方法比較表..... | 17 |
| 表 3-1 各醫院血友病治療中心資料期間表..... | 20 |
| 表 3-2 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..... | 24 |
| 表 4-1 單變項分析結果..... | 29 |
| 表 4-2 重度 A 型血友病患年平均出血次數之多元線性迴歸分析結果..... | 35 |
| 表 4-3 加權平均後之凝血因子健保藥價..... | 36 |
| 表 4-4 不同治療方案下之每人每年凝血因子耗用量及健保費用..... | 36 |



第一章 導論

第一節 實習單位特色與簡介

一、實習單位簡介

(一) 實習單位名稱：國際哈佛（統計）科技顧問有限公司

(二) 單位負責人（實習單位指導教師）：

1、現職

美國哈佛大學公共衛生學院生物統計博士

國際哈佛（統計）科技顧問有限公司負責人

臺大醫學院臨床醫學研究所與護理學研究所兼任生物統計副教授

2、學經歷

臺大公共衛生學院流行病學研究所生物統計組助理教授

臺大醫院國家級卓越臨床試驗與研究中心統計諮詢門診負責人

臺大醫院醫學研究部副研究員

臺大醫學院臨床醫學研究所與護理學研究所合聘生物統計副教授

(三) 服務項目：提供統計諮詢服務、舉辦統計訓練課程、研發統計方法。

二、實習單位選擇動機

本人已在血友病相關領域工作達七年，透過臺灣大學公共衛生碩士學位學程課程訓練後，得以將原工作範疇向不同專業領域延伸，且幸運的是有機會參與由台灣血栓暨止血學會（理事長為沈銘鏡教授）主導的全國血友病個案研究計畫，並獲得授權取得研究所需之資料。此研究計畫由國際哈佛（統計）科技顧問有限公司負責設計研究方法及統計分析，並由全國各血友病治療中心主責醫師進行資料蒐集。

國際哈佛（統計）科技顧問有限公司之負責人—胡賦強博士乃公共衛生背景出身，且具有豐富的臨床醫學研究經歷，同時與臺灣血友病之父—沈銘鏡教授，有多年合作血友病相關研究的經驗，因此國際哈佛（統計）科技顧問有限公司為適合的實習單位。

第二節 研究背景與動機



血友病是一種先天性血液凝固異常的出血性疾病，目前無法治癒，必須終生透過靜脈注射凝血因子治療，以提升體內凝血因子濃度，確保出血事件發生時，凝血機制能適時發生作用。目前有兩種主要的治療模式，第一是需要時治療(On-demand treatment)，當出血事件發生時，儘快補充凝血因子達到止血效果；第二是預防性治療(Prophylactic treatment)，定期定量補充凝血因子，維持日常體內凝血因子濃度，以預防出血事件發生，及減緩出血事件的嚴重度。

自 1950 年代瑞典學者 Inga Marie Nilsson 提出預防性治療方式及好處後[1-3]，開啟了血友病預防性治療的大門。日後各國的臨床研究結果也發現，重度血友病患者若要長期維持良好的關節功能避免殘障，必須在年齡小於三歲時及大關節尚未因出血事件造成傷害前，接受連續預防性治療，意指一年內要超過 45 週接受預防性治療，以維持血中凝血因子濃度，此稱為「原始預防性治療(Primary prophylaxis)」，是目前國際公認標準的預防性治療方式，其治療效果最好。

目前已知實施血友病預防性治療的國家有加拿大、澳洲、紐西蘭、韓國、日本、奧地利、比利時、芬蘭、法國、德國、義大利、荷蘭、瑞典、瑞士、英國等國家，然而血友病預防性治療給藥模式(劑量及頻率)與實施規模，因各國經濟情況不同而有所差異[4-7]。在臺灣為了配合全民健康保險制度且兼顧預防性治療的效果，衛生福利部中央健康保險署於 2014 年 3 月正式公告修正「全民健康保險藥品給付規定—第 4 節血液治療藥物 Hematological drugs」相關規定，於同(2014)年 4 月 1 日起適用公告修正事項，7 月起全面實施預防性治療。因該案由台灣血栓暨止血學會主責向政府提出請求，建議核准實施中等劑量預防性治療，因此也由台灣血栓暨止血學會負起責任制定國內血友病預防性治療準則，並於同年發布，以求在有限的醫療資源下得到適當的治療成效。目前臺灣重度血友病患者不分年齡及病況，皆可採用中等劑量預防性治療模式。

第三節 研究目的



衛生福利部中央健康保險署雖然同意實施重度血友病患者接受中等劑量預防性治療，但健保署也表示，在給付規定公告實施 3 年後，需重新評估財務衝擊狀況及療效證據，視需要再檢討。因此本研究欲分析在臺灣重度血友病患者接受中等劑量預防性治療相對於需要時治療之經濟評估，以提供健保署作為政策決定的參考資料。並期望達成下列目的：

- 一、調查臺灣重度血友病患者接受中等劑量預防性治療或需要時之治療效果與差異。
- 二、調查臺灣重度血友病患者接受中等劑量預防性治療或需要時治療，凝血因子耗用情形，並以中央健康保險署觀點(Perspective)進行成本效果比較。

第二章 文獻探討

第一節 血友病



血友病是隱性性聯遺傳疾病，基因突變發生在 X 染色體，主要是男性發病，女性則為帶因子者(Carrier)。發病患者中約三分之二來自遺傳，三分之一來自患者本身或其母親機制仍不清的基因突變，每萬人會有一名血友病患者出生[8]。由於血友病患者體內缺乏足夠的凝血因子(Clottting factor)，而凝血因子是血液中能控制出血的蛋白質之一，使得每次出血事件發生時，血友病患者血液凝固時間比正常人長。血友病主要分為兩種，最常見的是先天性缺乏第八凝血因子，稱為 A 型血友病(Hemophilia A)，約佔血友病患者 80%~85%；另一種是先天性缺乏第九凝血因子，稱為 B 型血友病(Hemophilia B)，約佔 15%~20%[9]。

血友病依患者血液中的凝血因子活性分三種嚴重程度，重度血友病(Severe hemophilia)為血液中凝血因子活性 $<1\%$ ，一周可能會有一至二次不明原因的自發性出血事件，有八成的出血發生在各種關節部位，如膝關節、肘關節、踝關節…等，有一成的出血發生在肌肉及黏膜出血，另外甚至可能發生危及生命的出血事件，如頸部咽喉出血、腸胃道出血、顱內出血[10]；中度血友病(Moderate hemophilia)為血液中凝血因子活性介於 $1\%~5\%$ 之間，每月大約有一次的出血事件，較少發生無明顯原因的自發性出血，長時間出血只會發生在手術、輕微外傷或牙科治療後；輕度血友病(Mild hemophilia)為血液中凝血因子活性介於 $5\%~40\%$ ，幾乎不會有出血問題，自發性出血情況罕見，只有在手術後及受重傷後有嚴重出血[11]。正常人血液中的凝血因子活性則介於 $50\%~150\%$ ，因此輕度血友病患者日常生活幾乎不會受到疾病影響，只有在手術時需要特別注意。


臺北醫學大學附設醫院由張家堯醫師帶領的血友病治療團隊，透過中央健康保險署資料庫分析出臺灣血友病盛行率為每 10 萬名男性中有 7.30 名是 A 型血友病患者，B 型血友病盛行率為 1.34 名[12]。另外依據中央健康保險署公布的重大傷病證明有效領證數得知，截至 2016 年 9 月底血友病患者約有 1,408 人[13]，應符合我國中央主管機關公告之罕見疾病基準，盛行率需為萬分之一以下。



第二節 血友病治療類型

血友病照護最大的挑戰是關節無明顯原因反覆發生之自發性出血，長期下來血液會侵蝕滑囊膜、軟骨組織，使關節發生病變[14]，嚴重時導致關節變形失能，不良於行甚至成為肢體殘障者，因此血友病患者若缺乏適當的治療常會導致失學或失業，造成家庭及整體社會的損失與負擔。減少出血事件發生及縮短出血時間，以避免對生理功能的破壞是血友病照護最重要的目標。過去血友病照護方式是當患者出血事件發生後，且出血部位已經發熱腫脹及疼痛時才積極治療，此種治療方式稱為需要時治療(On-demand treatment)，此方式的治療效果可以避免患者因出血過多導致死亡，但是對於減緩出血事件對生理功能之損害有一定限度，仍無法避免血友病患者成為肢體殘障者的宿命。

在 1950 年代瑞典學者觀察到，中度血友病患者相較於重度血友病患者有較佳的關節功能及較少的出血次數，於是找來 29 名患有重度血友病的兒童(4 到 18 歲)進行預防性注射人體抗血友病因子[Antihemophilic factor, AHF(Human)]2 到 13 年，目標是維持患者日常體內凝血因子濃度 $\geq 1\%$ ，試圖將重度血友病轉成中度血友病形式。研究結果發現，此種治療方式可有效降低重度血友病患者的出血事件及出血嚴重程度，住院次數和住院期間都有明顯減少，且沒有發現因為接受此種治療方式而產生的副作用，同時關節功能和同年齡組的中度血友病患者相同，重度血友病患者幾乎可以過正常的生活[2]。之後在兩篇多中心隨機分派且為前瞻性研究(Prospective study)中更證實了預防性治療的好處，其中一篇發現預防性治療組別有較高比例的患者具有正常的關節功能指標，預防性治療組別有 93% 的血友病患者有正常的關節功能指標，需要時治療(Episodic treatment)組別則有 55% 的血友病患者有正常的關節功能指標，且具有統計上顯著差異[15]。另一篇則證實接受預防性治療相較於接受需要時治療的患者有較少的總出血次數(0.52 vs. 1.08/每月， $p < 0.01$)及關節血腫次數(0.20 次 vs. 0.52 次/每月， $p < 0.01$) [16]。



雖然陸續有研究證實血友病預防性治療的正面療效，然而預防性治療的模式，國際上仍未有明確共識，例如至今仍無法確定預防性治療何時該結束，何種給藥劑量和頻率為最佳方案，以及是否所有血友病患者成年後，仍應繼續接受預防性治療。因此除了常見的高劑量(High dose)預防性治療給藥模式外，荷蘭學者也發展出另一種不同的預防性治療給藥模式，即中等劑量給藥模式(Intermediate dose)。學者 Kathelijm Fischer 更進一步分析瑞典的高劑量模式及荷蘭的中等劑量模式之臨床效果差異，在研究中發現，雖然高劑量預防性治療有較少的關節出血次數和較佳的關節功能分數，但社會參與度和生活品質指標是相似的，而高劑量預防性治療模式之凝血因子耗用量卻高出中等劑量預防性治療 66%[17, 18]。

除此之外，血友病預防性治療對於關節已損壞的患者來說無法逆轉病況，但可以降低出血頻率，並提升生活品質，目前唯一能確定預防性治療在年齡小於三歲時，及大關節尚未因出血事件造成傷害前接受預防性治療效果最好。世界血友病聯盟(World Federation of Hemophilia)於 2013 年統整國際上相關研究後，也提出血友病治療方案的定義，如表 2-1，其中「階段性(定期)預防性治療(Intermittent prophylaxis)」係指在進行高傷害風險活動前，或是手術前後接受預防性補充體內凝血因子，避免在特定期間發生嚴重出血事件，且一年內接受預防性治療的時間不超過 45 週[10]。中央健康保險署在臺灣核准實施的預防性治療，包含原始預防性治療、次級預防性治療、三級預防性治療，意指不分年齡及病況，全面同意給付血友病患者接受預防性治療，但為求財務及治療效果之間的平衡，預防性治療給藥模式乃採用荷蘭中等劑量模式(Intermediate dose)。



表 2-1 血友病補充凝血因子治療方案之定義

| 方案 | | 定義 |
|--|------------------------------------|---|
| 需要時治療 (on demand therapy) | | 臨床上明顯出血時才給予的治療。 |
| 連續預防性治療 (註一) (Continuous prophylaxis) | 原始預防性治療 (Primary prophylaxis) | 由理學及/或影像學檢查判定骨軟骨關節疾病 (Osteochondral joint disease)發生前，開始給予規律且持續的預防性治療，但必須在第二次臨床上明顯的大關節(註二)出血及三歲前開始。 |
| | 次級預防性治療 (Secondary prophylaxis) | 在兩次以上(含兩次)大關節出血後，但在理學及/或影像學檢查判定關節疾病(Joint disease)發生之前，開始給予規律且持續的預防性治療。 |
| | 三級預防性治療 (Tertiary prophylaxis) | 由理學檢查及一般影像片子(plain radiographs)判定關節疾病(Joint disease)發生之後，才開始給予規律且持續的預防性治療。 |
| 階段性(定期)預防性治療 (Intermittent prophylaxis) | | 特定期間內為預防出血而給予病人的治療，但一年內接受治療的時間不超過 45 週。 |
| <p>註一、連續預防性治療係指試圖每年治療 52 週，且凝血因子注射最低頻率至少達 45 週。(意指一年內必須至少有 85%的期間接受規律且持續的預防性治療)。</p> <p>註二、大關節係指踝關節、膝關節、髖關節、肘關節、肩關節。</p> | | |

第三節 血友病預防性治療之經濟評估



臺灣有享譽國際的全民健保制度，對臺灣全民健康保險的各種數據分析向來是具有影響力的研究議題。血友病患者常年在臺灣全民健保當中，穩居個人平均藥費支出第一名，特別是在面對新醫療科技時，對血友病之治療成本效果做進一步的研究分析是重要的，且將來可能對血友病治療方針之健保給付議題產生長遠且重要的影響。

針對世界各國曾做過血友病相關經濟評估研究做出整理，我們可以分為以下三大類型。

一、避免每次出血所需成本

1. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis (Smith et al, 1996).

樣本取自美國 11 間血友病治療中心，70 名需要時治療 vs. 27 名預防性治療。
研究結果：USD1,100–1,380 per bleed averted [19].

2. Socioeconomic impact of haemophilia care: results of a pilot study (Szucs et al, 1996).

德國研究。39 名需要時治療 vs. 11 名預防性治療。
研究結果：DM 2,800 per averted joint bleed [20].

3. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease (Miners et al, 1998).

樣本取自英國 1 間血友病治療中心。共有 179 名重度 A、B 型血友病。
研究結果：£550 per bleed averted [21].

從前述文獻可以得知避免每次出血所需成本範圍依序為 £ 550 < USD 1100 < USD1,380 < DM 2,800，換算新臺幣為 20,000 至 55,000 元，單一出血平均成本支出的研究結果（表 2-2）可以做為保險公司給付的標準，例如美國常見的保險公司事後核銷醫療費用，或是有採行疾病關聯群的健保制度，作為血友病疾病關聯群 (Diagnosis Related Groups, DRG) 每次出血治療給付的參考數值。

表 2-2 美國、英國、德國研究－避免每次出血所需成本

| 學者, 年代 | 重點研究結果 | 新臺幣 |
|--------------------|-----------------------------------|--------------|
| Smith et al, 1996 | USD1,100–1,380 per bleed averted. | 3.5 萬- 4.4 萬 |
| Szucs et al, 1996 | DM 2,800 per averted joint bleed. | 5.2 萬 |
| Miners et al, 1998 | £550 per bleed averted | 2.1 萬 |

二、提升一個依生活品質校正後之壽命年數(QALY)需付出的成本

1. A cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia (Miners et al,2002).

英國研究，共 100 人。

研究結果：£46,500 per QALY gained [22].

2. Cost effectiveness of haemophilia treatment: A cross national assessment (Lippert et al, 2005).

跨國研究(德國、英國、瑞典、荷蘭)。共 506 名 A、B 型血友病，且無抗體、14 歲以上。230 人需要時治療，276 預防性治療。

研究結果：€40000 per QALY gained [23].



3. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A (Miners et al,2009).

英國研究，70 年的英國健保資料追蹤。

研究結果：£38,500 per QALY gained [24].

從上述研究可以得知增加一個 QALY 需要投入的成本換算成新臺幣為 100 萬至 200 萬元(如表 2-3)，在社會保險制度較成熟的國家，針對提升一個 QALY 所需的成本，有更積極地分析需求，因為治療在全世界已經處於領先地位，在資源有限的情況下，使用 QALY 可與其他疾病 QALY 進行比較，使醫療資源分配最大效益化，因此對成本進行更精確的計算與規劃，例如引進新藥物療法，增加的成本是否能提升患者生活品質及壽命亦是一項重要的議題。

表 2-3 歐美研究—提升一個 QALY 所需付出的成本

| 學者, 年代 | 研究結果重點 | 新臺幣 |
|--------------------|--------------------------|-------|
| Miners et al,2002 | £46,500 per QALY gained. | 181 萬 |
| Lippert et al,2005 | €40,000 per QALY gained. | 125 萬 |
| Miners et al,2009 | £38,500 per QALY gained. | 150 萬 |



三、其他經濟評估項目

當一個國家已經有相關的保險制度進行血友病患的治療，接下來就會面對一個問題，何種治療模式較具有經濟效益的？未來要往哪種治療方式前進對血友病患或是負擔保險費的被保險人是最好的？研究結果比較如表 2-4。

1. Willingness to pay for on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilia in Sweden (Steen Carlsson et al,2004)

研結結果：Greater expected net benefit with prophylaxis than OD.

如果預防性治療有較佳的醫療分數計量結果，即使成本增加，若增加的金額是可接受或能負擔的，就認同預防性治療較好[25]。

2. Economic Evaluation Of Prophylactic Treatment Vs On Demand For Moderate Hemophilia A In Colombia (JE Ordoñez Molina et al, 2014).

研究結果：US\$ 1,056/avoided bleeding and US\$12,512/avoided

hemarthrosis/arthropathies. cost-effectiveness threshold: 1 Colombian GDP per capita = US\$7,235 [26].

每減少一次出血需投入美金 1,056 元成本，視為具經濟效益，減少一次關節破壞需投入美金 12,512 元成本，即使超過該研究國家所設定的閾值，但從社會倫理道德層面來看，也視為較具經濟效益。

3. Cost-effectiveness analysis of prophylaxis versus on-demand supply of factor ix in patients diagnosed with severe hemophilia b in Colombia (JE Ordoñez Molina et al, 2015).

研究結果：US\$2,592/avoided bleeding and US\$7,172/avoided joint damage.

cost-effectiveness threshold: 1 Colombian GDP per capita = US\$7,235 [27].

每減少一次出血需要美金 2,592 元成本就視為具經濟效益，減少一次關節破壞需要美金 7,172 元成本，也視為較具經濟效益。

從前述三篇文獻，可以得到一個觀點，如果治療效果較佳，即使預防性治療成本較高，如果增加的成本是可以被合理預估的，長遠來看或是放大到社會成本觀點，預防性治療仍有機會被視為較具經濟效益的醫療選擇。



表 2-4 各國研究—其他經濟評估項目

| 學者, 年代 | 研究結果重點 |
|----------------------------------|---|
| Steen Carlsson et al, 2004 | 如果預防性治療有較佳的醫療分數計量結果，即使成本增加，若增加的金額是可接受或能負擔的，就認同預防性治療較好 |
| JE Ordoñez Molina et al, 2014 | 每減少一次出血需投入美金 1,056 元成本，視為具經濟效益，減少一次關節破壞需投入美金 12,512 元成本，即使超過該研究國家所設定的閾值(cost-effectiveness threshold: 1 Colombian GDP per capita = US\$7,235)，但從社會倫理道德層面來看，也視為較具經濟效益。 |
| JE Ordoñez Molina et al, 2015 | 減少一次出血需要美金 2,592 元成本，減少一次關節破壞需要美金 7,172 元成本，皆視為具經濟效益。 |

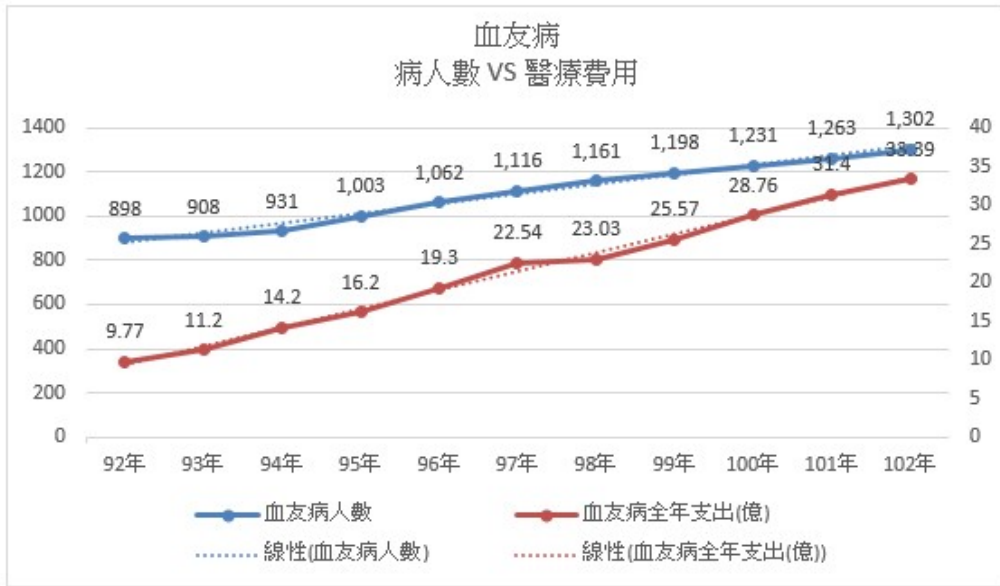


現在臺灣血友病治療最需要的經濟評估研究有哪些方向：

1. 提升一個 QALY 所需要的成本：臺灣健保制度已相當完善，給付疾病項目眾多，因此分析出 QALY 及其所需要的成本，可以作為與其他疾病比較的參考資訊，然而臺灣尚未有符合我國國情的 QALY 閾值標準，貿然與其他疾病進行比較，可能會有道德風險，因此這不是目前最急需知道的數據。
2. 避免一次出血事件的成本：避免出血事件發生的長遠效果除了提升生活品質，也代表患者有機會減少出血事件而產生的關節破壞，提升關節功能，減少關節相關手術的醫療成本，長遠來看更可以避免成為肢體障礙者的命運，減少社會成本。因此就療效評估上，出血事件次數是相當重要的指標。
3. 臺灣對血友病的全民健保照顧已行之有年，在高昂藥費支出下，是否採用最佳經濟效益的治療方式，這個議題正是目前臺灣血友病治療最迫切需要探討的領域。

臺灣過去都是實施需要時治療，只有未成年患者才鼓勵接受預防性治療，推行全年齡血友病患者的預防性治療對臺灣是一個可行的選項嗎？臺灣從開始實施全民健保以來就對血友病藥費有全面的給付，當然這是臺灣血友病患者的福音，但是年年高漲的藥費支出讓社會保險單位及被保險人猶豫與擔心，如果全面推行預防性治療是否會讓血友病藥費支出持續成長(圖 2-1)以致於難以負荷的地步。

圖 2-1 臺灣血友病治療全民健保病人數與藥費支出統計[13,28]



臺灣未來是否負擔的起全面推行預防性治療的醫療費用？關於此問題，我們可以從同樣具有社會醫療保險制度，並且已經施行預防性治療的國家來做預測的參考資訊。以南韓為例，我們可以經由南韓國民年平均凝血因子耗用量(圖 2-2)與藥價來推算出，在社會醫療保險制度的推行下，同意全年齡不分病況之血友病患者接受預防性治療之一年血友病藥費支出(圖 2-3)。

圖 2-2 WFH 2015 Global report, 國民平均使用凝血因子數 [9]

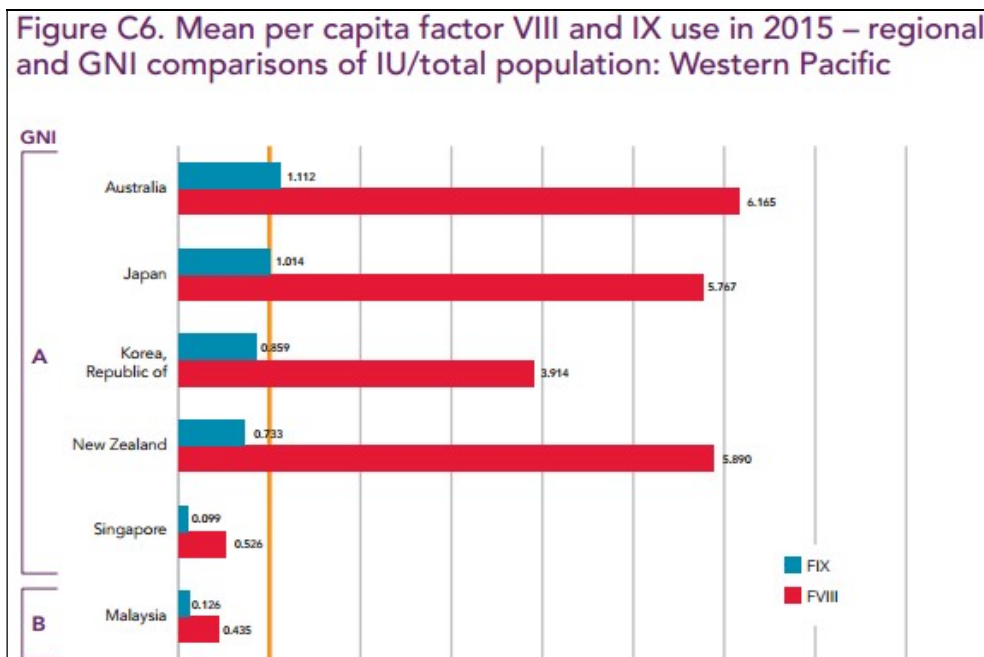




圖 2-3 WFH 2015 Global report, 全國血友病患數量 [9]

| | Population | People with hemophilia | People with von Willebrand disease | People with other bleeding disorders |
|--------------------|-------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Denmark | 5,676,002 | 490 | 249 | 132 |
| Dominican Republic | 10,528,391 | 210 | 31 | 44 |
| Ecuador | 16,144,363 | 122 | 44 | 4 |
| Egypt | 91,508,084 | 5,420 | 528 | 1,168 |
| Eritrea | 5,869,869 | 50 | Not Known | Not Known |
| Estonia | 1,311,998 | 106 | 92 | 65 |
| Ethiopia | 99,390,750 | 204 | 17 | 1 |
| Finland | 5,268,799 | 227 | 508 | Not Known |
| France | 66,808,385 | 6,848 | 1,865 | 476 |
| Georgia | 3,679,000 | 305 | 32 | 21 |
| Germany | 81,413,145 | 4,443 | 3,487 | Not Known |
| Ghana | 27,409,893 | 148 | 7 | Not Known |
| Greece | 10,823,732 | 1,025 | 1,078 | 379 |
| Guatemala | 16,342,897 | 221 | 21 | 4 |
| Japan | 126,958,472 | 6,050 | 1,177 | 380 |
| Jordan | 7,930,491 | 349 | 252 | 246 |
| Kenya | 46,050,302 | 625 | 42 | 11 |
| Korea, Republic of | 50,617,045 | 2,063 | 116 | 124 |
| Kyrgyzstan | 5,957,000 | 300 | 9 | 3 |

計算過程：


3.914 (圖 2-2, Korea Per Capita Factor VIII)

*** 50,000,000** (圖 2-3, Korea Population) ***26** (Factor VIII per IU Price)

/100,000,000 (億 NTD)

+ 0.859 (圖 2-2, Korea Per Capita Factor IX) ***50,000,000** (Korea Population)

***22** (圖 2-3, Factor IX per IU Price) **/100,000,000** (億 NTD) = **約 60 億新臺幣**



目前南韓全國約有 2,200 位血友病患(如圖 2-3 需加上類血友病人數才能與臺灣作比例計算), 依據此資料臺灣若推行預防性治療, 全年的藥費支出可以推估約等於 38 億【 $60(\text{億})/2,200*1,400(2015 \text{ 年資料})$ 】。此數字已經接近臺灣尚未核准推行成年患者接受預防性治療於 2013 年整年血友病藥費支出 33 億元(圖 2-1), 參照以往臺灣每年約 13% 成長率來看, 2015 年臺灣的血友病支出甚至有可能超過 38 億元。由此可見, 一個更科學的研究方式與經濟評估, 是目前臺灣血友病治療, 迫切需要的參考數據, 如此才能及早選擇較具經濟效益潛能的治療方式, 善用每一分寶貴的全民健保資源。



第四節 成本結果分析

醫療科技評估中成本結果分析之目的為評估該醫療科技是否物有所值，並進一步比較不同方案下，何種為優選方案，可提供決策者作為制定決策時的參考資料，相同的醫療科技在其他國家可能會有不同的分析結果，然而非所有研究結果皆適用於國內，因各國會有不同的流行病學特徵、醫療衛生政策、臨床實務，因此發展出專屬國內的成本結果分析研究是必須的項目[29]。成本結果分析依照不同的結果變項而有不同的評估方式，第一種為最低成本分析(Cost-Minimization Analysis, CMA)，只分析執行某項醫療科技所投入的成本，自數個效果相同的方案中以成本最低者為最佳方案；第二種為成本效果分析(Cost-Effectiveness Analysis, CEA)，除了分析投入成本外，也分析執行醫療科技後的治療效果，治療效果單位為自然單位(Natural units)，例如增加的壽命、血糖或血壓改善情況…等，以(C/E)比值最低者優；第三種為成本效用分析(Cost-Utility Analysis, CUA)，其和 CEA 最主要的差異是治療效果單位須為「依生活品質校正後之壽命年數」(Quality-Adjusted Life-Years, QALY)，各方案間以(C/U)比值最低者比較值得推行；第四種為成本效益分析(Cost-benefit analysis, CBA)，將成本單位及治療效果單位全部轉換為金額，並以淨效益最大者為優選方案。各種成本結果分析方案整理如下表 2-5[30]。

表 2-5 成本結果分析方法比較表

| 成本結果分析種類 | 成本單位 | 效果單位 | 計算方式 |
|----------|----------|---------------|-----------------------------------|
| CMA | Currency | None | Total cost |
| CEA | Currency | Natural units | C/E |
| CUA | Currency | QALY | C/U |
| CBA | Currency | Currency | Net Present Value Method (NPV) |



除此之外，成本結果分析也常使用成本效果差異比(Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER)來判斷變動一個效果單位所需要投入的成本，其公式如下：

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

C₁ 為方案一之成本
C₂ 為方案二之成本
E₁ 為方案一之效果
E₂ 為方案二之效果

而上述分析結果僅能顯示一位患者的成本結果資料，因此經濟評估者會進一步進行財務衝擊分析(Budget impact analysis, BIA)，在考量特定疾病盛行率的情況下，全面實施新替代方案後，短期內對整體財務預算的影響，可做為付款人(payer)資源分配時的決策參考[31]。

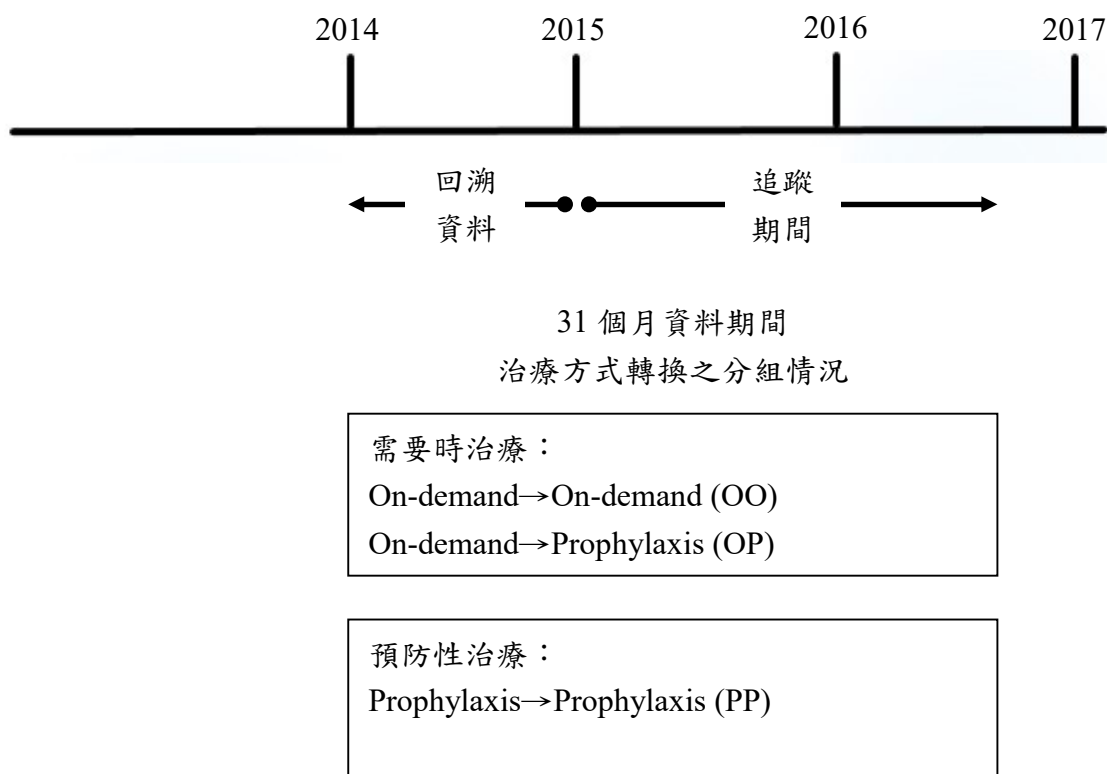


第三章 研究方法

第一節 研究設計與架構

本研究為台灣血栓暨止血學會研究計畫「重度血友病患者接受中等劑量預防性治療或需要時治療之成效以及血友病患者基本資料和合併症盛行率研究：全國調查性研究」之子分析項目，旨在分析重度血友病患者，接受中等劑量預防性治療相對於需要時治療之成本效果研究，以中央健康保險署觀點(Perspective)進行分析。本研究使用自 2014 年 1 月 1 日起至 2016 年 7 月 31 日止，最長計 31 個月之資料進行分析，以 2015 年為起始點，回溯至 2014 年 1 月 1 日的資料，同時追蹤至 2016 年 7 月 31 日止，使用資料期間架構如下圖 3-1。在 31 個月的資料期間，若發生變更治療組別情況，將視為需要時治療組別，因為預防性治療成效必須規律且持續進行一段時間後，才有機會看出治療效果；但若由預防性治療組別變更為需要時治療組別，不列入分析比較。

圖 3-1 使用資料期間架構



第二節 研究對象與資料蒐集



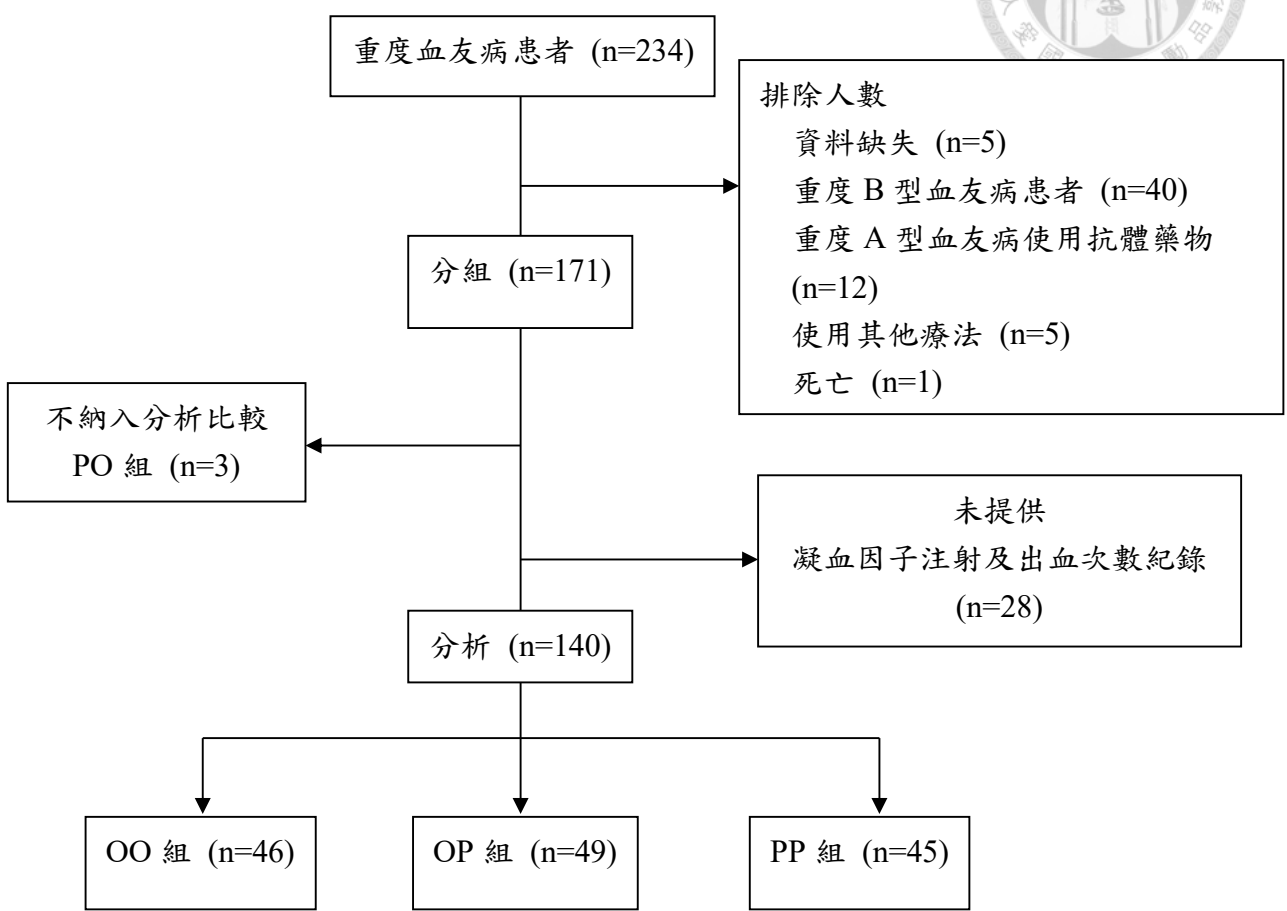
本研究樣本來源取自臺北榮民總醫院、臺北醫學大學附設醫院、雙和醫院、臺中榮民總醫院、中國醫藥大學兒童醫院、彰化基督教醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院等七間醫院之血友病治療中心，但每間醫院收案時間不同，因此非所有醫院資料期間皆為 31 個月，各醫院血友病治療中心資料期間如表 3-1。樣本納入條件為重度血友病患者 (Factor VIII < 1% 或 1 IU/dL)，年齡 ≥ 2 歲，在臺灣各血友病治療中心接受中等劑量預防性治療或需要時治療的患者，具有完整臨床資料且願意接受調查分析者。因臨床照護方式不同且發生罕見，因此排除女性血友病患者；另外國際上對重度血友病患者且有抗體反應者 (≥ 0.6 BU)其預防性治療方式及成效尚未有共識，本研究也予以排除。然而在後續資料整理過程中發現，重度 B 型血友病患者資料完整度低，因此在資料分析時也予以排除。樣本篩選流程如圖 3-2。

表 3-1 各醫院血友病治療中心資料期間表

| 醫院 | 資料起迄時間 |
|----------------|------------------------|
| 臺北榮民總醫院 | 2015 年 1 月~2015 年 12 月 |
| 臺北醫學大學附設醫院 | 2014 年 1 月~2016 年 7 月 |
| 雙和醫院 | 2015 年 1 月~2016 年 6 月 |
| 臺中榮民總醫院 | 2014 年 1 月~2016 年 6 月 |
| 中國醫藥大學兒童醫院 | 2015 年 5 月~2016 年 6 月 |
| 彰化基督教醫院 | 2014 年 1 月~2016 年 4 月 |
| 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 | 2014 年 1 月~2016 年 6 月 |



圖 3-2 樣本篩選流程



第三節 研究變項測量與操作型定義



一、治療效果測量指標

出血事件評估為血友病最重要的治療成效測量指標，其為血友病患者接受治療之主要目的，一旦減緩出血事件次數或嚴重程度，即可改善患者生活品質、關節功能評估分數之相關長遠指標，且患者接受各種不同治療方案能避免的出血事件評估，短期內較能被觀察到。對於世界血友病聯盟建議監測血友病患者健康狀況評估項目，如血友病生活品質問卷調查(Haemo-QoL)、血友病活動度問卷調查(Hemophilia Activities List, HAL)、血友病關節健康評分(Hemophilia Joint Health Score, HJHS)、關節病變的影像評估(Pettersson score)…等，這些項目需要追蹤5年以上才有可能觀察出差異。基於追蹤期間限制，因此本研究選擇出血事件(Total bleeding)做為主要的治療效果衡量指標，包含自發性出血及受傷後出血，出血事件測量項目如下：

1. 皮膚黏膜出血
2. 肌肉出血
3. 關節出血
4. 嚴重出血事件 (含顱內出血、腸胃道出血、血尿、其他嚴重出血)
5. 手術及牙科治療產生的出血事件

同時每位患者資料期間不同，因此先透過既有資料計算月平均出血次數後，推估至年平均出血次數(Annual bleeding rate, ABR)之年度化(Annualized)的計算方式。



二、成本項目之測量

以中央健康保險署觀點(Perspective)進行成本分析，同時血友病患者治療費用以凝血因子耗用比重最大且藥品單價高，因此本研究以年平均凝血因子耗用總量(單位：International unit, IU)為主要項目，再以健保署給付藥品價格(簡稱健保藥價)，計算每位血友病患者年平均藥費。凝血因子之治療藥品選擇基因工程第八凝血因子製劑進行成本分析，該藥品為現階段臺灣血友病患者主要治療藥品，並以 7 間血友病治療中心之實際藥品使用比例計算出加權平均後之健保藥價。本研究在健保給付規定的框架下進行需要時治療，如表 3-2；而中等劑量預防性治療給藥模式依照健保署規定執行「嚴重 A 型血友病患者，每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg，接受預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度(trough level)，其濃度低於 1IU/dL，得再調整劑量」。

同時每位患者資料期間不同，因此先透過既有資料計算月平均凝血因子耗用量後，再推估至年平均凝血因子耗用量之計算方式。ICER 值計算方式如下：

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

C₁ 為方案一之成本
C₂ 為方案二之成本
E₁ 為方案一之效果
E₂ 為方案二之效果

財務衝擊計算方式如下：

$$\text{財務衝擊} = \Delta C * \text{目標族群人數}$$

ΔC 為二種方案之成本差異

表 3-2 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

| 出血部位 | 第八凝血因子 | | | 第九凝血因子 | | |
|-------------------------|----------------------|-----------------------|-------------|----------------------|-----------------------|-------------|
| | 欲達到 濃度 (IU/dL) | 建議注射 劑量 (IU/Kg) | 使用期間 (天) | 欲達到 濃度 (IU/dL) | 建議注射 劑量 (IU/kg) | 使用期間 (天) |
| 關節 | 40-60 | 20-30 | 1-2 | 40-60 | 40-60 | 1-2 |
| 表在肌肉，沒有神經傷害 | 40-60 | 20-30 | 2-3 | 40-60 | 40-60 | 2-3 |
| 髂腰肌和深部肌肉，有神經傷害和相當出血(初期) | 80-100 | 40-50 | 1-2 | 60-80 | 60-80 | 1-2 |
| 髂腰肌(維持) | 30-60 | 15-30 | 3-5 | 30-60 | 30-60 | 3-5 |
| 中樞神經/頭部(初期) | 80-100 | 40-50 | 1-7 | 60-80 | 60-80 | 1-7 |
| 中樞神經/頭部(維持) | 50 | 25 | 8-21 | 30 | 30 | 8-21 |
| 咽喉及頸部(初期) | 80-100 | 40-50 | 1-7 | 60-80 | 60-80 | 1-7 |
| 咽喉及頸部(維持) | 50 | 25 | 8-14 | 30 | 30 | 8-14 |
| 腸胃道(初期) | 80-100 | 40-50 | 7-14 | 60-80 | 60-80 | 7-14 |
| 腸胃道(維持) | 50 | 25 | | 30 | 30 | |
| 腎臟 | 50 | 25 | 3-5 | 40 | 40 | 3-5 |
| 深部撕裂傷 | 50 | 25 | 5-7 | 40 | 40 | 5-7 |
| 重大手術(術前) | 80-100 | 40-50 | | 60-80 | 60-80 | |
| 重大手術(術後) | 60-80 | 30-40 | 1-3 | 40-60 | 40-60 | 1-3 |
| | 40-60 | 20-30 | 4-6 | 30-50 | 30-50 | 4-6 |
| | 30-50 | 15-25 | 7-14 | 20-40 | 20-40 | 7-14 |
| 小手術(術前) | 50-80 | 25-40 | | 50-80 | 50-80 | |
| 小手術(術後) | 30-80 | 15-40 | 1-5 | 30-80 | 30-80 | 1-5 |

三、分組定義

各國研究已經證實血友病患者接受預防性治療的成效優於需要時治療，若採用隨機分派方式將病人分配到預防性治療或需要時治療兩組不合乎醫學倫理，因此本研究在收案時讓患者依其自由意志選擇治療組別。另外考量到預防性治療成效必須規律且持續進行一段時間後，才有機會看出治療效果，若在 31 個月的資料期間，發生變更治療組別情況，視為需要時治療組別，因此 OO 組和 OP 組合併視為需要時治療組別，PP 組視為預防性治療組別，而 PO 組個案數較少(僅 3 例)且意義不明，本研究不列入分析比較。

第四節 資料處理與分析方法



一、資料處理

本研究透過健保署規定「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，繼續治療時，比照化療以療程方式處理，並查驗上次在家治療紀錄表。」將患者利用門診時回傳至血友病治療中心的「全民健康保險血友病患者使用第八、第九凝血因子在家治療紀錄表」，由第一線醫護人員以去識別化的方式登錄至全國血友病個案研究計畫之凝血因子使用情形及使用年總量表上，其內容包含出血紀錄及凝血因子施打情形。並於患者就診時，請醫護人員調查患者基本資料，包含年齡、體重、抗體發生情形、各類合併症調查…等。

二、分析方法

本研究嘗試在資料分析時，將長期追蹤資料研究轉換為橫斷面資料研究的做法，來分析所有收案病患的資料。實際做法上，將針對不同的結果變項進行迴歸分析。

(一) 描述性分析

透過 Univariate Analysis 來表達不同治療組別之類別變項及連續變項資料分布情況，Descriptive Analysis 找出樣本統計量。重度血友病患者接受預防性治療組與需要時治療組是用兩組獨立樣本之無母數檢定 Wilcoxon rank-sum test 進行驗證，對於使用資料期間轉換組別的三種分組則透過 Kruskal-Wallis rank sum test 進行檢定，來比較不同組病人的特徵與療效評估結果。同時透過 Generalized Additive Models(GAM)分析出血事件在各種重要變項的分布情況。

(二) 迴歸分析

一般次數資料可能遵循波瓦松分布(Poisson distribution)，但是多數重度血友病患的年出血次數非 0~10 次，而是可能高達 50~100 次，因此，年出血次數的分布不同於一般次數資料常見之偏態分布。再者，我們使用線性迴歸模式來分析年出血次數時，因為樣本數夠大($n = 140$)，因此我們依賴中央極限定理(Central Limit Theorem, CLT)來獲得正確的 p -values 進行統計推論，以避開出血次數是否為常態分布的困擾。因此本研究選擇多元線性迴歸分析找出變項之間的關係、估計各項參數及建構出血事件之預測模型。

第四章 研究結果

第一節 治療效果分析



整體樣本有 18.07% 的患者年齡介於 10 歲到 20 歲之間，有 43.98% 的患者年齡介於 20 歲到 40 歲之間；且在接受分組的患者中，30 歲到 40 歲之間的患者有 57.58% 在 OO 組，20 歲到 30 歲之間的患者有 45% 在 OP 組，10 歲到 20 歲之間的患者有 60% 在 PP 組，單變項分析結果如表 4-1。從圖 4-1 不同組別之年齡分布圖更可以發現 PP 組的年齡層較 OO 及 OP 組低。不分組的年平均出血次數集中在 20 次以下(圖 4-2)，本研究發現不管接受何種治療方案(預防性治療或需要時治療)，相較於沒有治療情況下的患者出血次數(每週出血次數約 1-2 次，年出血次數約 104 次)，臺灣現有的治療方案已經可以減少約 8 成的出血事件次數。

由於 PP 組的年齡層較 OO 及 OP 組低，因此本研究進一步探討年齡和年平均出血次數之間的相關性，透過分析在不分治療方式的情況下，年齡與年平均出血次數之散布情況及其線性與非線性關係。從圖 4-3 可以發現，血友病患者年齡和年平均出血次數的關係近似一條水平線，表示兩者無相關性(No correlation)，患者年平均出血次數的測量，不易受到年齡干擾而有不同的結果，再加上不分治療組別的情況下，年平均出血次數集中在 20 次以下，治療效果無大幅度的跨階層改變，因此不對年齡分組進行效果比較是可行的。

表 4-1 單變項分析結果

| 變項名稱 | OO 組 (n = 46) | OP 組 (n = 49) | PP 組 (n = 45) | p-value |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| 平均年齡, Mean ± SD | 32.97 ± 15.79 | 32.97 ± 16.58 | 16.77 ± 10.27 | < 0.001 |
| 出生年代分組, No. (%) | | | | < 0.001 |
| ≤ 1984 | 25 (45.5%) | 25 (45.5%) | 5 (9.1%) | |
| 1985~1999 | 15 (33.3%) | 16 (35.6%) | 14 (31.1%) | |
| ≥2000 | 6 (15.0%) | 8 (20.0%) | 26 (65.0%) | |
| 平均體重 (kg), Mean ± SD | 66.29 ± 20.62 | 63.19 ± 17.31 | 51.88 ± 22.49 | < 0.01 |
| 平均 BMI, Mean ± SD | 23.84 ± 5.55 | 23.17 ± 3.62 | 21.06 ± 4.31 | < 0.05 |
| 收案醫院別, No. (%) | | | | < 0.001 |
| 北榮 | 3 (75.0%) | 1 (25.0%) | 0 (00.0%) | |
| 北醫 | 12 (41.4%) | 14 (44.8%) | 4 (13.8%) | |
| 雙和 | 3 (50.0%) | 3 (50.0%) | 0 (00.0%) | |
| 中榮 | 4 (19.0%) | 10 (47.6%) | 7 (33.3%) | |
| 中國兒醫 | 8 (33.3%) | 4 (16.7%) | 12 (50.0%) | |
| 彰基 | 7 (21.2%) | 7 (21.2%) | 19 (57.6%) | |
| 高醫 | 9 (39.1%) | 11 (47.8%) | 3 (13.0%) | |
| 是否執行過滑囊膜切除術, No. (%) | | | | 0.057 |
| 無接受過滑囊膜切除術 | 42 (33.1%) | 41(32.3%) | 44(34.7%) | |
| 有接受過滑囊膜切除術 | 4 (30.8%) | 8(61.5%) | 1(7.7%) | |
| 是否患有高尿酸血症, No. (%) | | | | 1 |
| 否, 沒有高尿酸血症 | 43 (33.1%) | 45 (34.6%) | 42 (32.3%) | |
| 是, 患有高尿酸血症 | 3 (30.0%) | 4 (40.0%) | 3 (30.0%) | |

本表中若為連續變項以平均值±標準差表達，若為類別變項則以樣本數及百分比表達，並分別以 Wilcoxon rank-sum test 及 Fisher's exact test 進行統計檢定。



圖 4-1 OO、OP、PP 組年齡分布情況

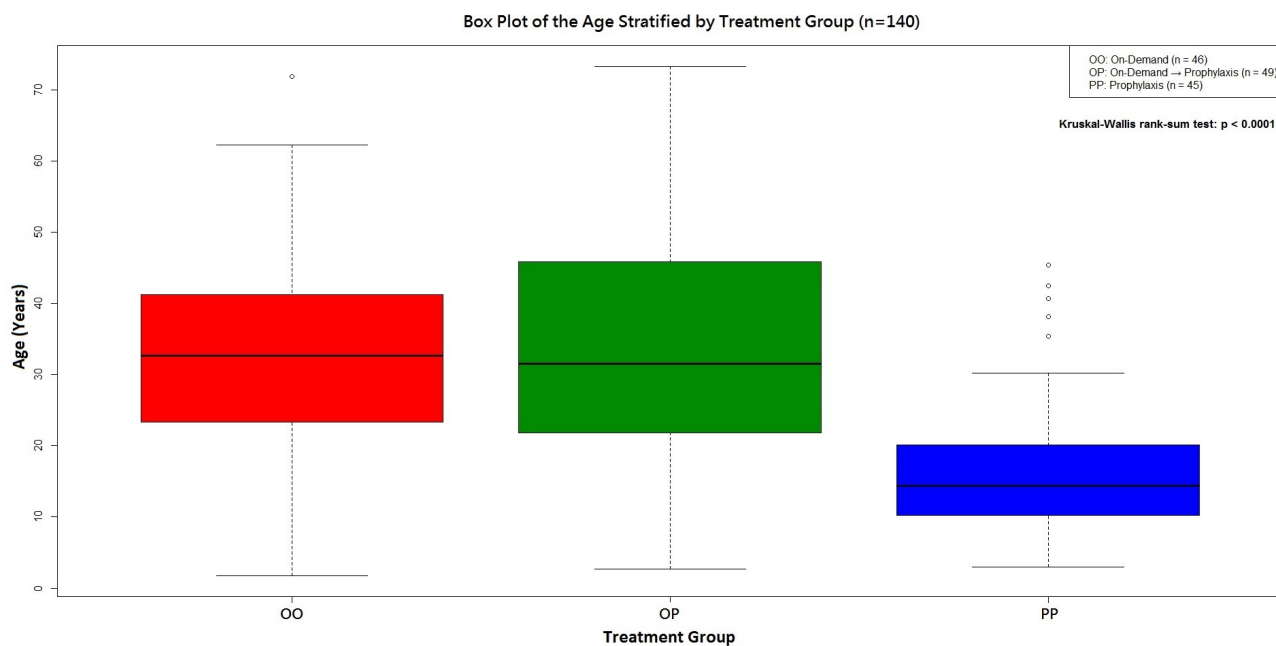


圖 4-2 年平均出血次數分布情況

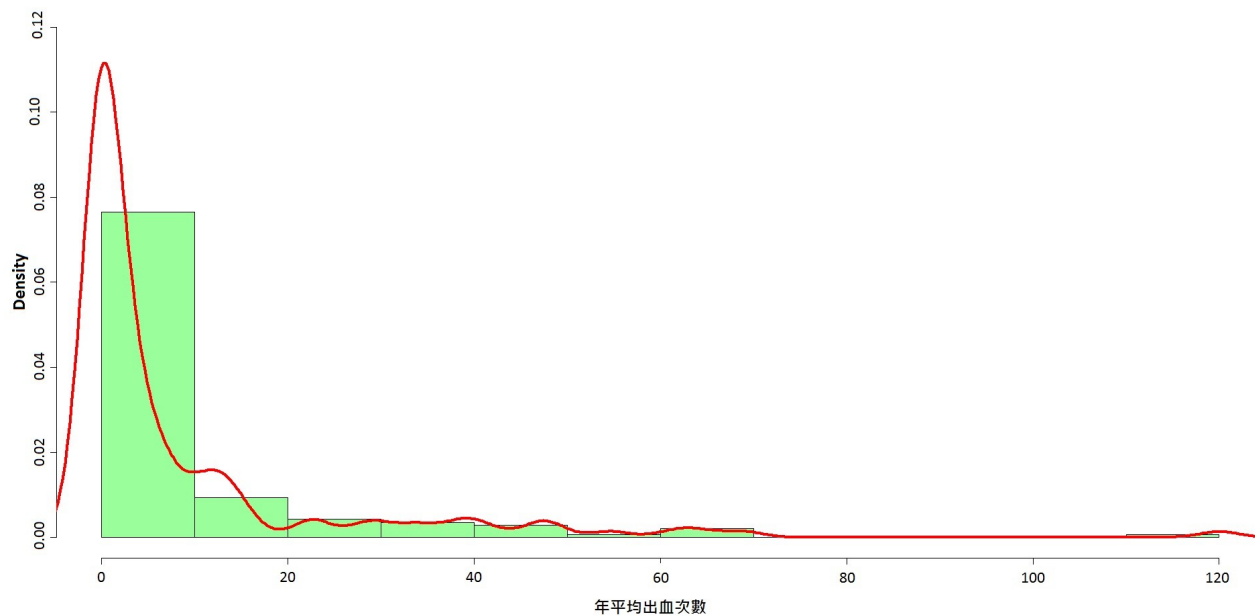
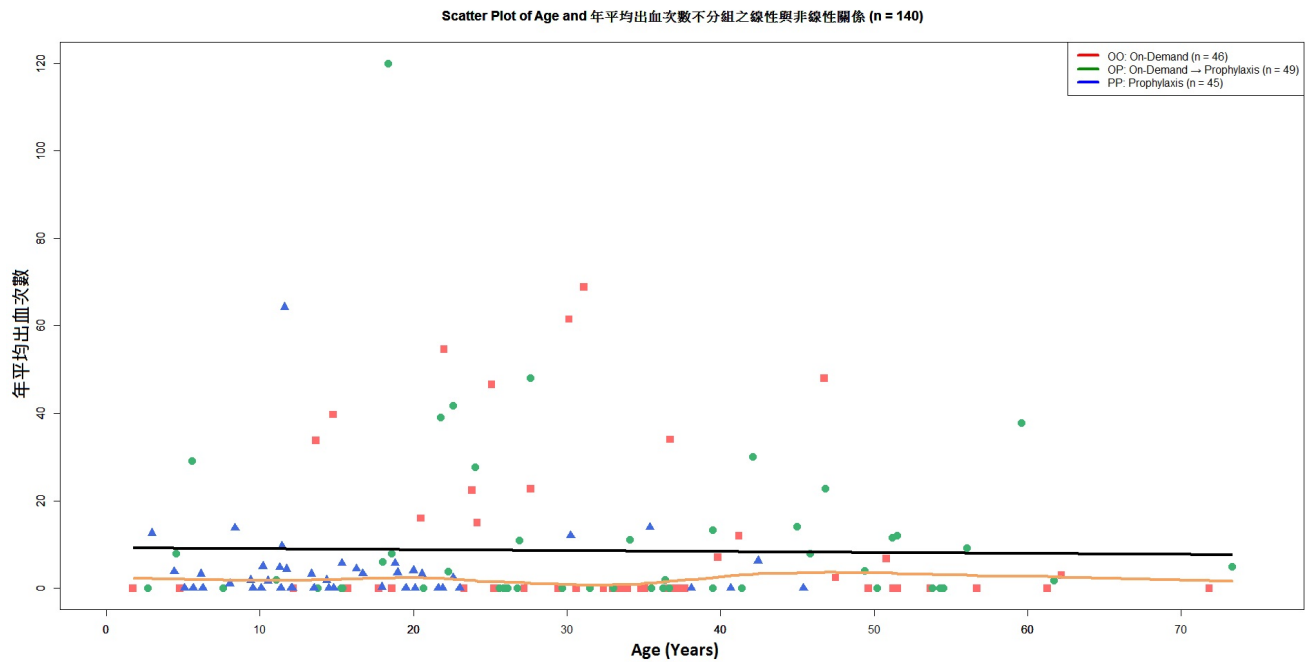


圖 4-3 年齡散布圖與年平均出血次數在不分組情況下線性與非線性關係



而為了進一步探究年齡和年平均出血次數之關係，本研究也多做兩種分析，即在分治療方式的情況下，年齡與年平均出血次數之散布情況及其非線性與線性關係。從圖 4-4 可以發現，O 組患者更容易受其他已知或未知因素，使出血次數大幅波動，如活動量增加、氣候變化…等。從圖 4-5 可以進一步發現，在分治療方式的情況下 OO 組及 OP 組的年平均出血次數較 PP 組多，處於成長期、關節發育尚未成熟的孩童或未成年身上特別明顯。另外 O 組的年平均出血次數會隨年齡增長而逐漸減少，正向的原因包含關節發育成熟使出血次數降低，或隨著年齡增長，患者比較知道如何自我照護並進行居家治療(自我注射凝血因子)；負向的可能原因是當關節已經完全損壞，組織壞死且纖維化，也能使出血次數降低。而不變的是 P 組的年齡和年平均出血次數則同為水平線，兩者仍無相關性(No correlation)。本研究推測“年齡”對血友病患者而言可能只是單純的時間標記，是有其他因素影響患者出血。同時愈早接受預防性治療正面效果愈明顯。



圖 4-4 年齡散布圖與年平均出血次數在分組情況下之非線性關係

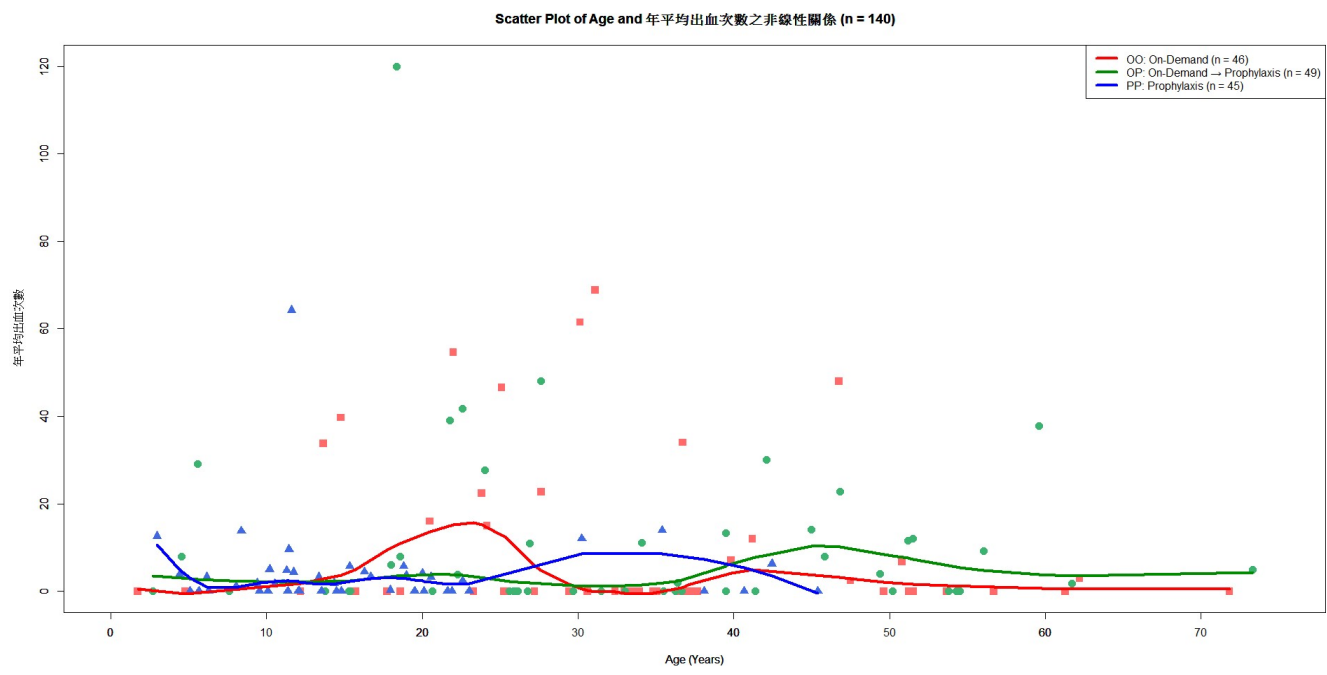
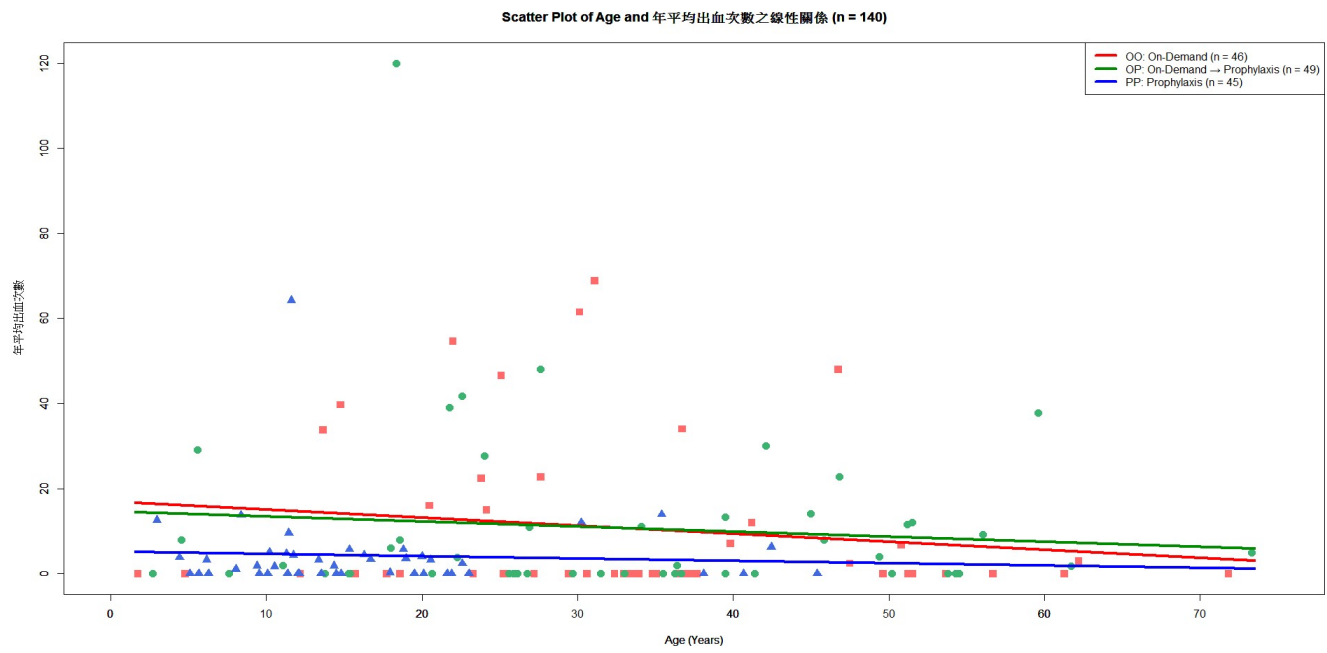


圖 4-5 年齡散布圖與年平均出血次數在分組情況下之線性關係



探討患者年齡與年平均出血次數的關係後，接著分析體重與年平均出血次數的關係，本研究以身體質量指數(Body Mass Index, BMI)變項，將單一資訊數值轉為更有意義的結果指標，並以 Generalized Additive Models Plot 的方式呈現分布情況。本研究發現在不分治療方式的情況下，BMI 值小於 22.13 的患者出血次數相較於其他 BMI 值的患者出血次數較多(圖 4-6)，其值代表的意義為世界衛生組織對 BMI 分類中的正常體重(18.5-24.9)或體重過輕(18.5)的分類[32]，本研究進一步分析後發現，在體重過輕的分類中有高達 8 成患者是 19 歲以下的未成年，配合之前的推論可得知，因孩童發育尚未完全，處於成長階段所造成的出血事件增加可能性較大。而血友病患者在分治療方式的情況下，年平均出血次數對於 BMI 值的分布如圖 4-7，從圖中我們可以發現 OO 組的患者出血事件次數波動較 OP 組和 PP 組的患者多且不穩定；而 OP 組的出血情況開始反轉，多數患者漸漸集中在較低出血次數的區間中；PP 組則可以發現較低出血次數的範圍變廣。

從年平均出血次數與 BMI 分布情況可以看到和年齡有相似的結果，O 組患者年平均出血次數波動幅度較 P 組患者大。雖然未成年患者出血次數較成人多，但其體重輕，因此對於凝血因子耗用量，不足以影響整個族群的分析結果。

圖 4-6 年平均出血次數與 BMI 值在不分組情況下之 GAM plot

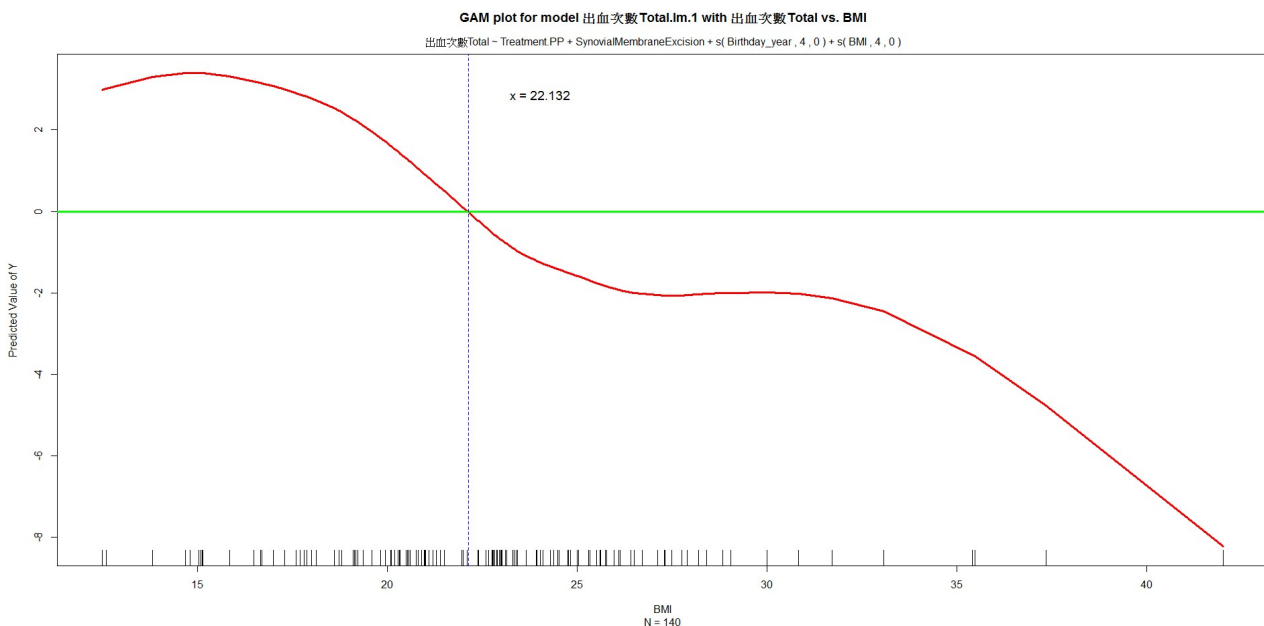
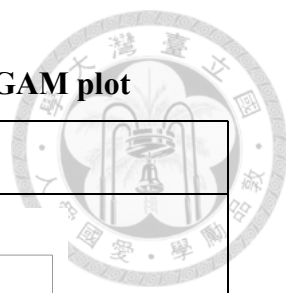
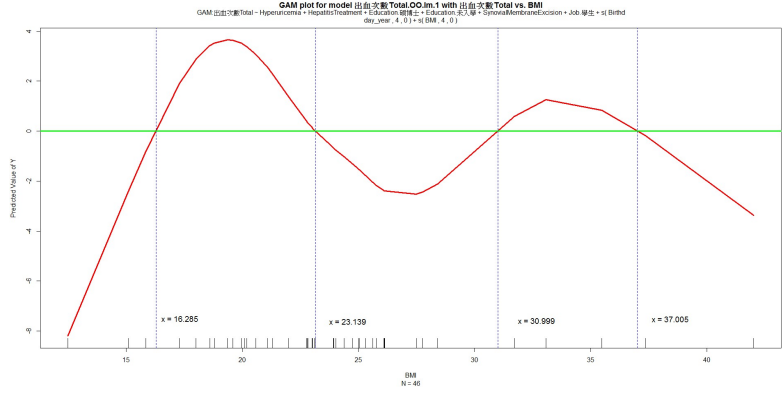
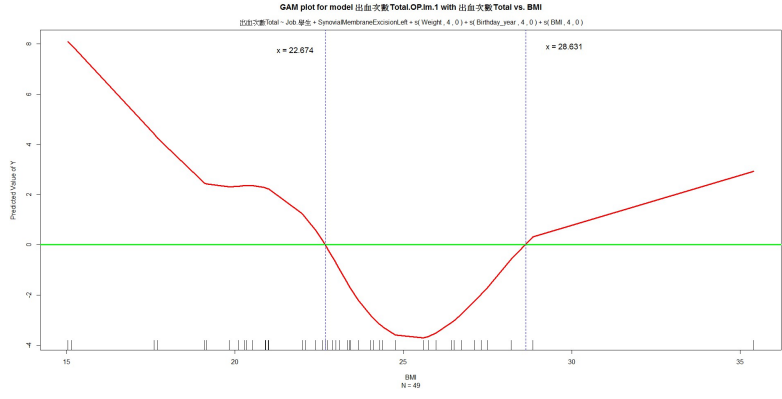
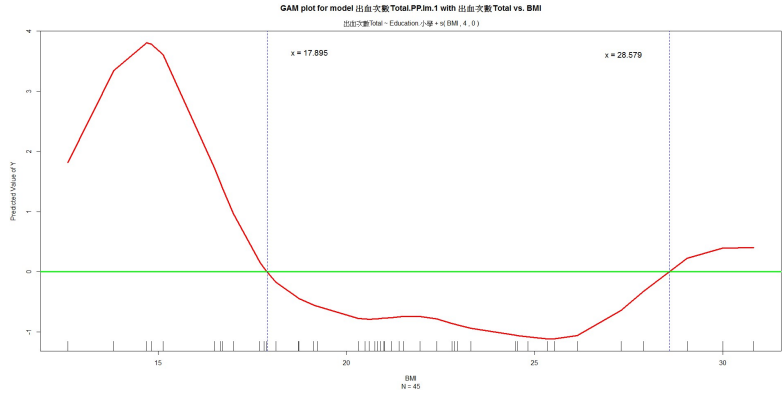


圖 4-7 年平均出血次數與 BMI 值在分組情況下之 GAM plot



| 組別 | GAM plot |
|----|---|
| OO |  <p>BMI 值分別介於 16.29~23.13，或 30.99~37 的患者出血次數較多。</p> |
| OP |  <p>BMI 值 < 22.67 或 > 28.63 的患者出血次數較多。</p> |
| PP |  <p>BMI 值 < 17.90 或 > 28.58 的患者出血次數較多。</p> |

最後透過多元線性迴歸分析控制可能的干擾因子後，且考量各變項交互作用的情況下，多元線性迴歸分析結果如表 4-2，其中具有自變項所定義條件的患者才獲得該自變項所對應的線性迴歸係數值，因此，不具有自變項所定義條件的患者即為參考組。OO 組且患高尿酸血症(Hyperuricemia)的患者一年會增加 26.12 次的出血次數(p -value=0.0076)，1985 年至 1999 年出生之患者年平均出血次數會增加 10.20 次(p -value=0.0021)，執行滑囊膜切除術的患者一年可以減少 12.50 次的出血次數(p -value=0.0199)，預防性治療組別之年平均出血次數較需要時治療組別可減少 6.71 次的出血次數(p -value=0.0278)。

表 4-2 重度 A 型血友病患年平均出血次數之多元線性迴歸分析結果

| 自變項 | Estimate | Std. Error | <i>t</i> value | Pr(> <i>t</i>) | VIF |
|--------------------------------|----------|------------|----------------|-------------------|-------|
| 截距 | 8.169 | 1.989 | 4.107 | <0.0001 | |
| OO 組且患高尿酸血症 (Hyperuricemia) | 26.120 | 9.633 | 2.712 | 0.0076 | 1.022 |
| 1985≤出生年代<2000 | 10.200 | 3.260 | 3.131 | 0.0021 | 1.217 |
| 滑囊膜切除術 | -12.497 | 5.303 | -2.357 | 0.0199 | 1.244 |
| 預防性治療(PP 組) | -6.713 | 3.019 | -2.223 | 0.0278 | 1.044 |

Residuals standard error: 16.3246 on 135 degrees of freedom

Multiple *R*-Squared: 0.1418

F-statistics: 5.5749 on 4 and 135 degrees of freedom, p -value: 0.0003.

第二節 兩種治療方案之成本效果分析



本研究先計算 A 型血友病患者之年平均凝血因子耗用量，再以基因工程第八凝血因子製劑之實際使用比例，計算出加權平均後之健保藥價為每 IU 25.6194 元 (表 4-3)，以計算年度健保費用，整理如表 4-4。接受預防性治療每人每年凝血因子耗用相較於需要時治療高出 8.33% (多出 361,934 元)。

表 4-3 加權平均後之凝血因子健保藥價

| 藥品名稱 | 每 IU 價格 | 權重 | 加權平均價格 |
|---------------|---------|------|---------|
| Kogenate (IU) | 25.566 | 90 % | 25.6194 |
| 基因工程 | | | |
| ADVATE (IU) | 26.100 | 10 % | |
| 基因工程 | | | |

表 4-4 不同治療方案下之每人每年凝血因子耗用量及健保費用

| | 需要時治療組 | 預防性治療組 | p-value |
|-----------|---------------------|---------------------|---------|
| 凝血因子 | | | |
| Mean ± SD | 169,512 ± 19,223.7 | 183,639 ± 19,271.3 | 0.256 |
| 單位：IU | | | |
| 健保藥費 | | | |
| Mean ± SD | 4,342,796 ± 492,500 | 4,704,730 ± 493,720 | |
| 單位：新臺幣 | | | |

ICER 之計算如下，避免一次出血的凝血因子費用約 5 萬元。

$$\begin{aligned} & (4,704,730 - 4,342,796) / 6.713 \\ & = 53,915 \text{ 元} \end{aligned}$$



實施預防性治療的財務衝擊計算，首先依中華民國統計資訊網公告截至 2016 年 9 月男性人口數為 11,713,562 [33]，並參考臺北醫學大學附設醫院血友病治療團隊於 2014 年發表之盛行率數字，為每 10 萬名男性中有 7.30 名是 A 型血友病患者，本研究計算出共有 855 名，而實施預防性治療後的年度財務衝擊約 3 億元，計算方式如下。

$$\begin{aligned} & (4,704,730 - 4,342,796) * [(11,713,562 / 100,000) * 7.30] \\ & = 361,934 * 855 \\ & = 309,453,570 \text{ 元} \end{aligned}$$



第五章 討論

第一節 研究方法及結果討論

一、樣本特性

就臨床觀察發現，因為國際上公認原始預防性治療(Primary prophylaxis)的治療效果最佳，因此在嬰幼兒時期被診斷出血友病時，臺灣的醫療人員會建議父母儘早讓孩子接受預防性治療，但父母會不捨讓三歲以下嬰幼兒每週透過靜脈注射施打凝血因子，且靜脈注射施打難度高(特別是居家治療時)，裝置人工血管也存有感染風險，所以大多數會遲至有第二次大關節出血時或學齡時期，才會考慮進行所謂的次級預防性治療(Secondary prophylaxis)。而三級預防性治療(Tertiary prophylaxis)相較之下治療效果沒有原始預防性治療明顯，僅能減緩關節破壞速度，無法改善肢體障礙情況，若患者已習慣需要時治療的照護模式且對日常生活情況無明顯不滿，或是雖然不滿意但仍可接受的範圍內，多數成年患者會選擇仍以需要時治療為主，畢竟成年患者曾經歷過沒有健保給付的年代，那種無力負擔高額醫藥費的困境。這也導致 PP 組個案年齡層會集中在 19 歲以下之未成年，而成年人集中在 OO 組別。另外在資料使用期間，由需要時治療轉預防性治療(OP 組)的動機，本研究認為可能的原因有兩點，第一是原本 O 的治療效果不佳，因此改接受 P 治療，第二是風險趨避的人格特質，傾向做出對健康較有利的決策。

二、成本項目分析

在臺灣血友病患者最主要的治療藥品是基因工程凝血因子製劑，因其受血液傳染疾病之感染機會較低，雖然近年來國際上有許多研究表示血漿製成的凝血因子藥品之感染風險和基因工程藥品無差異，且因和人體相近，所以抗體發生率較小，但是對血液傳染疾病的感染壓力，超過了抗體發生時的擔憂，因此本研究選擇基因工程凝血因子製劑之健保藥價做為成本分析項目，同時以市佔率最高的二種藥品之加權平均價格，做為每 IU 的單價。



另外本研究以原始凝血因子耗用總量的資料單位(IU 總數)進行分析，以便於健保署規劃年度預算時參考。但是，在臨床工作時對血友病患者的照護，或是以臨床考量為主的研究會以 IU/Kg 為單位進行分析。

三、療效及成本結果分析之探討

世界血友病聯盟(World Federation of Hemophilia, WFH)曾建議血友病患至少每 12 個月定期接受多指標的評估以監測和管理健康狀況，其中針對血友病患者發展的檢測工作如下：


(一) 健康的損害情形

1. 臨床項目：WFH 生理功能檢查評估(又名 Gilbert score)、血友病關節健康評分(Hemophilia Joint Health Score, HJHS)。
2. 放射學檢查：關節病變的影像評估(Pettersson score)、核磁共振攝影/磁振造影(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、超音波評估(Ultrasound scores)。
3. 活動度檢查：血友病活動度問卷 (Hemophilia Activities List, HAL)、兒童版血友病活動度問卷(Paediatric Haemophilia Activities List, PedHAL)、血友病功能獨立性評估(Functional Independence Score in Hemophilia, FISH)。

- (二) 健康相關生活品質：血友病生活品質問卷(Haemo-QoL)、加拿大血友病成效評估：兒童生活評估工具[Canadian Hemophilia Outcomes: Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)]

然而再次回顧血友病照護的重點可以發現：

血友病照護最大的挑戰是不明原因的自發性出血事件，現階段的治療方式是提升患者體內凝血因子濃度。而防止或減少出血事件發生之所以重要，是為了避免自發性出血所產生的血液沉積，對生理各部位器官的破壞甚至造成死亡，而其中有八成的出血發生在各種關節部位。因此長期來看，若要避免關節病變及變形甚至成為肢體障礙者，短期內最重要的是避免出血事件發生。



因此欲對血友病患者之各種新醫療科技進行成本效果分析(Cost-effectiveness analysis, CEA)，出血事件是最重要的療效測量指標，其次是進行成本效用分析(Cost-utility analysis, CUA)，因疾病特性，待有長期追蹤資料後再評估其 QALY (Quality-adjusted life-years)為較為理想的評估方式及順序。

四、CEA 結果討論

本研究結果發現接受預防性治療相較於需要時治療，醫療費用高出 8.33% (高出新臺幣 361,934 元)，然而和臺灣過去健保署公布的資料相比，在未實施預防性治療的情況下 2004 年至 2013 年，10 年平均門診醫療費用年成長率為 13.3%。在不做治療政策改變下，每年成長率就達 13.3%，明顯高於血友病患者接受預防性治療所增加的費用 8.33%，然而多出的 8.33%醫療費用能讓血友病患者擁有更佳的健康狀態，可避免 6.71 次的年出血次數，且達到統計顯著差異。而成本效果差異比 (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER)，即避免一次出血事件發生的凝血因子費用為 53,915 元，與國外過去 20 年的研究結果相比，具有相同或更佳的成本效果。另外血友病患者有八成的自發性出血發生在各種關節部位，因此有些研究會將關節出血次數獨立出來進行分析。

或許會有人擔心血友病患者接受預防性治療後，每位患者一年要增加約 36 萬元的醫療費用，可能會是健保財政沉重的負擔，但血友病盛行率是遠低於法定罕見疾病盛行率標準，因此實施預防性治療後的年度財務衝擊約 3 億元，只佔健保署 105 年度決算金額(業務成本與費用科目)6,454 億中的 0.48%(不到千分之一)[34]。

第二節 研究限制

- 一、本研究僅以中央健康保險署觀點(Perspective)進行評估，僅估計健保支付凝血因子的費用。然而血友病是一群有可能因病而殘的族群，對於社會福利資源的耗用(如失業、身心障礙之福利資源)及生產力損失(Productivity loss/Absenteeism)…等相關間接成本，因資料有限，未能進一步評估比較。
- 二、本研究最長僅追蹤使用 31 個月的資料，且每間血友病治療中心的收案期間不同，因此對於減緩出血事件而產生的長遠效果及未來可能減少的醫療費用尚難以觀察到，例如減少未來關節置換手術的機會及所產生的健保費用。
- 三、血友病患之年出血次數 (Annual Bleeding Rate, ABR) 為常用之血友病患醫療照顧品質的重要指標。因此，本研究以分析血友病患之年出血次數為主。但是，因為本研究計畫仍在進行中，因此部份病患尚未提供全年完整的出血次數資料，導致以有限的月出血資料來推算年出血資料時會產生偏高或偏低的誤差。因資料蒐集不完整所導致推估年出血次數的誤差為本初探報告的研究限制之一。
- 四、本研究原始凝血因子耗用量的資料之分析單位為 IU 總數，以便於健保署規劃年度預算時參考。但是，在臨床工作時對血友病病患的照顧應以 IU/Kg 較為合適。此分析單位為本初探報告的限制之一。

第六章 結論與建議



一、結論

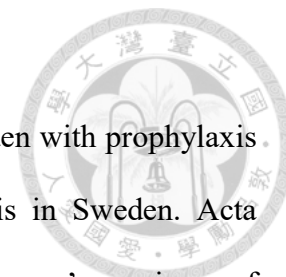
接受預防性治療的患者可減少 6.71 次的年平均出血次數且達到統計顯著差異。同時，預防性治療組別不易受到其他已知或未知因素而使出血事件次數大幅波動。接受預防性治療每人每年凝血因子耗用相較於需要時治療高出 8.33%，多出 361,934(約 36 萬)元，平均而言，避免一次出血事件的凝血因子費用為 53,915 元，與國外過去 20 年的研究結果相比，具有相同或更佳的成本效果。實施預防性治療後的年度財務影響為 309,453,570(約 3 億)元，而有社會保險制度的國家，多已核准實施預防性治療且普及率高達 8 成，如日本、荷蘭、英國、德國、法國，可見從被動地出血後才給予的需要時治療，改為積極地從出血事件發生前給予預防性治療，已漸漸成為血友病治療趨勢。

血友病患的治療不只是患者個人醫療費用的問題，而是有機會讓患者避免成為肢體障礙者，進一步回歸社會正常工作。其代表的意義除了可以避免成為社會負擔增加社會福利成本，還可以透過工作收入繳納健保費，回饋給其他需要幫助的人，成為一種良善的循環。

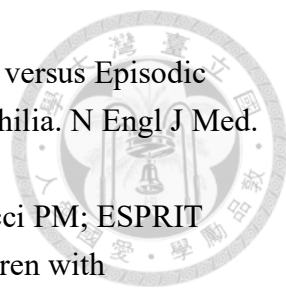
二、建議

追蹤期要夠長才有可能看出更多療效差異，特別是關節病變的影像評估 (Pettersson score)、血友病活動度問卷 (Hemophilia Activities List, HAL)、健康相關生活品質(Quality of life, QoL)等項目。同時建議未來欲進行預防性治療效果分析之研究者，可以依預防性治療分類進行療效評估，如原始預防性治療(Primary prophylaxis)、次級預防性治療(Secondary prophylaxis)、三級預防性治療(Tertiary prophylaxis)、階段性(定期)預防性治療(Intermittent prophylaxis)，而非單純以年齡為依歸進行分組比較。

參考文獻



1. Nilsson IM, Blombäck M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *Bibl Haematol.* 1970;34:111-24.
2. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1976 Mar;65(2):129-35.
3. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992 Jul;232(1):25-32.
4. O'Mahony B, Noone D, Giangrande PL, Prihodova L. Haemophilia Care in Europe – A Survey of 35 countries. *N Haemophilia.* 2013 Jul; 14(9):e239-e247.
5. One O, Suzuuki Y, Yosikawa K et al. Assessment of haemophilia treatment practice pattern in Japan. *Haemophilia.* 2009 Sep; 15(5): 1032-1038.
6. Eun Jin Choi. Management of hemophilia in Korea: the past, present, and future. *Blood Res.* 2014 Sep; 49(3): 144-145.
7. T.T. Biss et al. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia.* 2008 Jul; 14(5): 923-930.
8. World Federation of Hemophilia (2004). What is hemophilia? Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1324.pdf>.
9. World Federation of Hemophilia (2016). World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2015. World Federation of Hemophilia. Available at: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>.
10. Alok Srivastava, Andrew K. Brewer, Eveline P. Mauser-Bunschoten et al., Guidelines for The Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2nd ed. Canada: World Federation of Hemophilia, 2012; 7-8:12-13.
11. World Federation of Hemophilia. Severity of hemophilia. Available at: <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=643>. Accessed November 16, 2016.
12. CY Chang, GC Yeh, SY Lin, IJ Tseng, CH Tsai, YW Lee. Trends in the epidemiology, diagnosed age and mortality rate of haemophiliacs in Taiwan: a population-based study, 1997-2009. *Haemophilia.* 2014 Jul;20(4):535-40.
13. 衛生福利部中央健康保險署·全民健康保險重大傷病證明實際有效領證統計表(105年9月)·取自：
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu_id=662&webdata_id=805&WD_ID=698. 引用 2016/11/16。
14. 林敬業·血友病預防性治療-Models of prophylaxis therapy and personalized prophylaxis therapy·台灣血栓暨止血學會-WFH 會後研討會專刊 2012, 1, 20-24。

- 
15. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):535-44.
 16. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011 Apr;9(4):700-10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x.
 17. Fischer K, Astermark J, Van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, Van den Berg HM. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Hemophilia*. 2002 Nov; 8(6):753-760.
 18. Fischer K, Carlsson KS, Petrini P, Holmstrom M, Ljung R, Van den Berg HM, Berntorp E. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013 Aug; 122(7): 1129-1136.
 19. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr*. 1996 Sep;129(3):424-31.
 20. Szucs TD, Öffner A, Schramm W. Socioeconomic impact of haemophilia care: results of a pilot study. *Haemophilia*. 1996 Oct;2(4):211-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.1996.tb00139.x.
 21. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med*. 1998 Dec;244(6):515-22.
 22. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-Utility Analysis of Primary Prophylaxis versus Treatment On-Demand for Individuals with Severe Haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):759-74.
 23. Lippert B, Berger K, Berntorp E et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005 Oct;16(7):477-85.
 24. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009 Jul;15(4):881-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02019.x. Epub 2009 Apr 7.
 25. K. Steen Carlsson, S. Höjgård, S. Lethagen, A. Lindgren, E. Berntorp, B. Lindgren. Willingness to pay for on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilia in Sweden. *Haemophilia*. 2014; 10(5):527-541.



26. JE Ordoñez Molina, JG Duque, MV Gutierrez-Ardila. Economic Evaluation Of Prophylactic Treatment Vs On Demand For Moderate Hemophilia A In Colombia. *Value in health journal*. 2014; 17(3): A228. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.1330>
27. J.E. Ordoñez Molina, J.J. Orozco Giraldo. Cost-effectiveness analysis of prophylaxis versus on-demand supply of factor ix in patients diagnosed with severe hemophilia b in Colombia. *Value in health journal*. 2014; 16(3): A104–A105. DOI: dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.03.494
28. 衛生福利部中央健康保險署(2004-2013) · 全民健康保險統計-醫療給付 · 取自：
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu_id=1023&WD_ID=1043&webdata_id=3351. 引用 2016/11/16。
29. 財團法人醫藥品查驗中心 · 醫療科技評估方法學指引 · 2014 年 3 月 ·
30. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2015.
31. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014 Jan-Feb;17(1):5-14. doi: [10.1016/j.jval.2013.08.2291](http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291). Epub 2013 Dec 13.
32. WHO. Body mass index, BMI. Available at:
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
33. 中華民國統計資訊網 · 男性人口數 · 取自：
<http://www1.stat.gov.tw/point.asp?index=9>. 引用：2016/11/24。
34. 衛生福利部中央健康保險署 · 106 年度全民健康保險基金附屬單位預算(預算案) · 取自：
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu_id=662&webdata_id=2177. 引用：2016/12/30。

附錄一 臺灣血友病患者基本資料及合併症盛行率資料紀錄表

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------|--------------|--|-----------|-------------|--|---|---|--|------------------|---|---|-----------|----------|--|--|--------------------------------------|--|--|--|--|--|
| 1. 登錄編號： | | 身份證字號(末 5 碼)： | | 出生日期： | | 年齡： | | 登錄日期： | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. 姓名： | | 性別： | | 血型： | | 血壓： / mm/Hg | | 學歷： | | 職業： | | | | | | | | | | | | | |
| 身高： | | 公分 | | 體重： | | 公斤 | | BMI (Kg/m ²): | | 抽菸： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 已戒 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 喝酒： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 已戒 | | 嚼檳榔： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 已戒 | | | | | | | | | | | | | |
| 3. 臨床診斷： <input type="checkbox"/> A 型血友病 <input type="checkbox"/> B 型血友病 嚴重度： <input type="checkbox"/> 嚴重型 <input type="checkbox"/> 中等度型 <input type="checkbox"/> 輕度型 家族血友病史： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，家族稱謂： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. 最初症狀： | | | 最初症狀年齡(歲/月)： | | | 診斷年齡(歲/月)： | | | 診斷醫院： | | 最初接受凝固因子年齡(歲/月)： | | | | | | | | | | | | |
| 5. 重大出血病史： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 | | | | <input type="checkbox"/> 腦出血 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 嚴重腸胃道出血 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 腸骨肌 <input type="checkbox"/> 腰大肌出血 時間： | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> 腸壁出血 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 呼吸道出血 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 其他： | | | | 時間： | | | | | | | | | | | |
| 6. 關節手術病史： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> 膝關節置換(左/右) 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 腕關節置換(左/右) 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 肘關節置換(左/右) 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 踝關節置換(左/右) 時間： | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> 踝關節固定(左/右) 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 肘關節固定(左/右) 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 滑囊膜切除(位置: 左/右) 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 內科滑囊膜切除法 同位素(位置: 左/右) 時間： | | | | | | | | | | | |
| | | | | 化學藥物(位置: 左/右) 時間： | | | | <input type="checkbox"/> 其他： 時間： | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7. 過去治療方式： <input type="checkbox"/> On demand <input type="checkbox"/> ITI <input type="checkbox"/> Prophylaxis (<input type="checkbox"/> 每週 1 次 <input type="checkbox"/> 每週 2 次 <input type="checkbox"/> 每週 3 次) 當時治療藥物及劑量(IU/Kg): | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8. 目前治療方式： <input type="checkbox"/> On demand <input type="checkbox"/> ITI <input type="checkbox"/> Prophylaxis (<input type="checkbox"/> 每週 1 次 <input type="checkbox"/> 每週 2 次 <input type="checkbox"/> 每週 3 次) 目前治療藥物及劑量(IU/Kg): | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9. 給藥途徑： <input type="checkbox"/> 周邊靜脈 <input type="checkbox"/> 人工血管 裝置時間： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> 其他： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 給藥人員： <input type="checkbox"/> 病患自己 <input type="checkbox"/> 家屬 <input type="checkbox"/> 血友病中心 <input type="checkbox"/> 醫院或診所 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10. 抗體： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 第一次發生時間： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 第一次發現時間： | | | | 發生時凝固因子暴露天數： 天 | | | | 最高抗體力價： BU | | | | | | | | | | | |
| 記憶性反應： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 短暫抗體消失時間： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 抗體家族病史： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，家族稱謂： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 接受免疫耐受性治療 (ITI)： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有， 治療起始期間： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 劑量及頻率： | | | | 治療結果： <input type="checkbox"/> 完全成功 <input type="checkbox"/> 部分成功 <input type="checkbox"/> 失敗 <input type="checkbox"/> 復發 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 最後抗體： <input type="checkbox"/> 無檢驗 <input type="checkbox"/> 有 BU/ml 檢驗時間： | | | | 最後恢復率(預期的): <input type="checkbox"/> 無檢驗 <input type="checkbox"/> 有 %檢驗時間： | | | | 最後半衰期: <input type="checkbox"/> 無檢驗 <input type="checkbox"/> 有 小時 檢驗時間： | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11. 基因缺陷: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12. 實驗室檢查 時間： | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 時間： | | | | 時間： | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td>PT</td><td>P</td><td>P+N (2hr)</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> | | | PT | P | P+N (2hr) | | | | <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr><td>PTT</td><td>P</td><td>P+N (2hr)</td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> | | | PTT | P | P+N (2hr) | | | | Platelet Count: x10 ³ /ul | | | | | |
| PT | P | P+N (2hr) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PTT | P | P+N (2hr) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (沒打因子 7 天以上) 時間： | | | VIII:C: % | | | vWF:Ag: % | | | vWF:Rco: % | | | IX:C: % | | | IX:Ag: % | | | | | | | | |
| (沒打因子 7 天以上) 時間： | | | VIII:C: % | | | vWF:Ag: % | | | vWF:Rco: % | | | IX:C: % | | | IX:Ag: % | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|--|--|--|---|--|---|-------------------|---|
| 13. 其他合併症： | | | | | | | | | | |
| 高血壓 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 治療前數據: BP: | mmHg | 治療後近期數據: BP: | mmHg | 檢查時間: | | | | |
| 糖尿病 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 治療前數據: Glucose (AC): | mg/dL | Glucose(<input type="checkbox"/> PC <input type="checkbox"/> Random): | mg/dL | HbA1c: | % | | | |
| | | 治療後近期檢查時間： | 治療後數據: Glucose (AC): | mg/dL | Glucose(<input type="checkbox"/> PC <input type="checkbox"/> Random): | mg/dL | HbA1c: | % | | |
| 高血脂症 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 治療前數據： | TC: | mg/dL | TG: | mg/dL | LDL: | mg/dL | HDL: | mg/dL |
| | | 治療後近期檢查時間： | 治療後數據： | TC: | mg/dL | TG: | mg/dL | LDL: | mg/dL | HDL: |
| 心血管疾病 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 診斷疾病名: <input type="checkbox"/> AMI <input type="checkbox"/> Unstable Angina <input type="checkbox"/> Stable Angina <input type="checkbox"/> 腦梗塞 <input type="checkbox"/> 陣發性腦缺血(TIA) <input type="checkbox"/> 周邊血管阻塞性疾病 (PAOD) <input type="checkbox"/> 其他: | | | | | | | | |
| 慢性腎臟病 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 治療前數據： | Creatinine: | mg/dL | eGFR: | ml/min | Stage: | | | |
| | | 治療後近期檢查時間： | 治療後數據： | Creatinine: | mg/dL | eGFR: | ml/min | | | |
| A 型肝炎 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | Anti-HAV: <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative | | | | | | | | |
| B 型肝炎 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 治療前數據： | GOT: | U/L | GPT: | U/L | Total Bilirubin: | mg/dL | Direct Bilirubin: | mg/dL |
| | | 實驗室檢查 | 1. HbsAg: | <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative | 2. Anti-HBs: | <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative | 3. HBeAg: | <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative | 4. Anti-HBe: | <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative |
| C 型肝炎 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 5. Anti-HCV: <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative | | | | | | | | |
| 肝硬化 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 治療前數據: Child-Pugh score Class: | <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C | 肝臟掃描: | | | | | | |
| AIDS | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | Anti-HIV: <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative | | | | | | | | |
| 高尿酸血症 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 治療前數據： | Uric acid: | mg/dL | 併發痛風症: | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有， | 治療後數據: Uric acid: | mg/dL | | |
| 癌症 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 診斷名稱： | 組織檢查： | | | | | | | |
| 其他 | <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，最初診斷時間： | 診斷名稱： | 治療前數據： | | | | | | | |
| 14. 肝炎治療情形： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有， <input type="checkbox"/> B 型肝炎 <input type="checkbox"/> C 型肝炎 | | | | | | | | | | |
| | | | 治療時間： | C 肝治療結果： | | | <input type="checkbox"/> 持久病毒反應(SVR) <input type="checkbox"/> 復發 | | | |
| | | | 使用藥物： <input type="checkbox"/> 干擾素 藥物： | <input type="checkbox"/> 其他： | | | <input type="checkbox"/> 無效 <input type="checkbox"/> 治療中 | | | |
| 15. <input type="checkbox"/> 存 <input type="checkbox"/> 歿，死亡原因： | | | | | | | | | | |
| 時間： | | | | | | | | | | |
| 16. 備註： Alcohol dependence <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，飲酒量(純酒精)/每天 <input type="checkbox"/> ≤50 ml <input type="checkbox"/> 50-80 ml <input type="checkbox"/> ≥ 80 ml | | | | | | | | | | |
| 菸齡： 年 吸菸量/每天： <input type="checkbox"/> <20 支 <input type="checkbox"/> ≥ 20 支 嚼檳榔： 年；顆/每天： <input type="checkbox"/> <20 顆 <input type="checkbox"/> ≥ 20 顆 | | | | | | | | | | |

附錄二 施打凝血因子紀錄表

施打凝血因子紀錄表

On demand Prophylaxis



| 登錄日期 (月/日) | 施打藥總量/月 (IU) (µg) | 每次施打劑量 (IU) (µg) | 體重 | IU/Kg (µg/Kg) | 突破性出血時施打劑量 (追加劑量) | 施打頻率 | | 出血次數 (部位參照回診時紀錄表) | | | | | | 1.其他嚴重出血或拔牙、開刀等情形 2.感染、住院情形 (SAE, AE) 3.其他發生的事故 |
|---------------|-------------------------|------------------------|----|------------------|----------------------|------|----|-------------------|----|----|------|----|----|---|
| | | | | | | | | 自發性 | | | 受傷後 | | | |
| | | | | | | 次/週 | 時間 | 皮膚黏膜 | 肌肉 | 關節 | 皮膚黏膜 | 肌肉 | 關節 | |
| 01/ | | | | | | | | | | | | | | |
| 02/ | | | | | | | | | | | | | | |
| 03/ | | | | | | | | | | | | | | |
| 04/ | | | | | | | | | | | | | | |
| 05/ | | | | | | | | | | | | | | |
| 06/ | | | | | | | | | | | | | | |
| 07/ | | | | | | | | | | | | | | |

施打凝血因子紀錄表

On demand Prophylaxis

| 登錄日期 (月/日) | 施打藥總量/月 (IU) (µg) | 每次施打劑量 (IU) (µg) | 體重 | IU/Kg (µg/Kg) | 突破性出血時施打劑量 (追加劑量) | 施打頻率 | | 出血次數 (部位參照回診時紀錄表) | | | | | | 1.其他嚴重出血或拔牙、開刀等情形 2.感染、住院情形 (SAE, AE) 3.其他發生的事故 | |
|---------------|-------------------------|------------------------|----|------------------|----------------------|------|----|-------------------|----|----|------|----|----|---|--|
| | | | | | | | | 自發性 | | | 受傷後 | | | | |
| | | | | | | 次/週 | 時間 | 皮膚黏膜 | 肌肉 | 關節 | 皮膚黏膜 | 肌肉 | 關節 | | |
| 08/ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 09/ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10/ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11/ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12/ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 合計 | /年 | | | | | | | | | | | | | | |

HJHS 評估日期：

總分：

HAL 評估日期：

總分：

QoL 評估日期：

總分：

Pettersson score 評估日期：

總分：