



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 12, No. 03

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2021年06月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：降血糖藥對於心房顫動風險的影響.....	p.02
醫藥專欄：治療復發 / 無效多發性骨髓瘤之利器 新一代蛋白抑制劑 — Carfilzomib	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



降血糖藥對於心房顫動風險的影響

吳致梅 藥師 撰稿

前言

隨著世界人口高齡化，糖尿病成為全球主要的公共衛生問題。根據之前研究顯示，糖尿病引起的心肌重塑（myocardial remodeling）以及電特性的改變可能導致心律不整發生^[1]。許多流行病學研究已經將糖尿病定為心房顫動（AF）發展的獨立危險因子。在一篇世代研究（cohort studies）和病例對照研究的統合分析中，發現糖尿病患者發生 AF 的風險比一般人增加 34%^[2]。

由研究可得知糖尿病與心房顫動（AF）和心房撲動（AFL）的進展有關，而降血糖藥是否可以降低 AF/AFL 的風險目前還不清楚。近年來，新型的口服降血糖藥（如 GLP-1RA、SGLT2i）有革命性的發現。這些新型的口服降血糖藥除具有降血糖作用之外，還具有心臟保護作用，包括改善心肌效率、改善氧氣的輸送、減少發炎及氧化壓力，而相關的機轉尚不清楚^[3,4]。由於不同的降血糖藥可能對 AF / AFL 預後產生不同的影響，本文章將會探討一篇文獻運用網路統合分析（network meta-analysis）的方式，來比較不同的降血糖藥對於 AF/AFL 風險的影響。

文獻探討

研究人員使用了與糖尿病相關的關鍵字包括心房顫動（AF）及各種降血糖藥在 EMBASE、PubMed、Medline 以及 Cochrane 資料庫中搜索符合研究目的的隨機對照試驗（RCT）和觀察性研究（observational studies），在經過篩選之後主要以 5 篇研究進行分析（詳見表一）^[5]。

表一、5 篇納入研究的實驗設計^[5]

	Zelniker/2020 ^[6]	Persson/2018 ^[7]	Chang/2017 ^[8]	Pallisgaard/2017 ^[9]	Huang/2015 ^[10]
起迄時間	2013-2018	2012-2015	2009-2013	2000-2012	1998-2010
族群	17160 位 T2DM 患者併有 MRF(n=10186) 或 ASCVD(n=6974)	年齡 ≥18 歲的 T2DM 患者	480000 位糖尿病患者	108624 位無 AF 病史之糖尿病患者	曾因缺血性心臟病住院之 T2DM 患者
研究來源 / 類型	多中心、多國隨機、雙盲、安慰劑對照、3b 試驗階段	丹麥、挪威和瑞典的全國註冊機構	台灣國家健康保險研究數據庫	丹麥全國註冊機構	基於族群的回顧性研究



納入標準	1. 確診心血管疾病的患者 2. MRF 受試者為年齡 >55 歲的男性和年齡 >60 歲的女性，至少合併一種 CV 危險因子（包括血脂異常，高血壓或吸煙）	2012 年至 2015 年第一次使用 dapagliflozin 或 DPP-4i 的患者	利用初診斷的 DM 疾病代碼收集的糖尿病患者數據庫 (LHDB)	2000 年至 2012 年之間使用兩種不同類型的糖尿病藥物治療的患者	年齡 ≥65 歲且口服一種或多種糖尿病藥之患者
排除標準	1. 1.8 週內發生急性心血管 / 腦血管事件 2. 膀胱癌病史或復發性 UTI 3. 5 年內的癌症史 4. 使用 SGLT2i、pioglitazone 或 rosiglitazone	T1DM、妊娠糖尿病和多囊卵巢綜合症之患者	1. 未接受任何口服降血糖藥之患者 2. 以 metformin 之外的藥物作為首次治療或整個療程只服用 metformin 者 3. 在確診糖尿病前曾服用降血糖藥 4. 年齡 <20 歲 5. 在確診糖尿病前曾被診斷 AF 或其他心血管疾病	1. 年齡 <18 歲或 >100 歲 2. 曾罹患 AF	排除因特定原因而就醫或住院之患者
如何確診 AF/AFL	通過搜索 AF 不良事件報告	以 ICD-9-CM 代碼 427.31 搜尋確診的 AF	以 ICD-9-CM 代碼 427.31 搜尋確診的 AF	以 ICD-9-CM 代碼 427.31 搜尋確診的 AF	以 ICD-9-CM 代碼 427.31 搜尋確診的 AF
分析類型	RCT	ITT 及 PSM	PSM 及 IPTW	PSM	多變量模型
追蹤中數期	4.2 年	2 年	3 年	10 年	1 年

MRF= 多重危險因子；ASCVD= 動脈硬化心血管疾病；T2DM= 第二型糖尿病；T1DM= 第一型糖尿病；CV= 心血管；UTI= 泌尿道感染；RCT= 隨機對照試驗；ITT= 治療意向分析法；PSM= 傾向評分匹配

本次統合分析主要比較不同類型降血糖藥的臨床研究，將糖尿病患者及其臨床結局（主要或次要終點）納入研究範圍。納入標準為：（1）至少有兩個比較組的臨床研究；（2）包括糖尿病患者在內的研究人群；（3）AF / AFL 事件為主要或次要終點；（4）在個別降血糖藥組中報告了 AF / AFL 事件；（5）追蹤期至少 12 個月。

AF/AFL 事件的風險比較以勝算比（Odds ratio, OR）作呈現，以 95% 信賴區間不橫跨 1 作為統計學上有差異。圖二列出了各血糖藥的 AF / AFL 風險勝算比（OR）及其 95% 信賴區間（CI），OR 值 <1 代表列方向的治療藥物具有 AF / AFL 風險的機率低於行方向的治療藥物。根據匯總結果，與 Met（OR=0.17）、SU（OR=0.23）、Insu（OR=0.20）和 nSU（OR=0.18）相比起來，GLP1-RA 顯著較其他降血糖藥減少 AF / AFL 事件發生。此外，與 nSU 相比較起來，DPP-4i（OR=0.33）可以減少 AF / AFL 事件。但若將 GLP1-RA 及 DPP-4i 兩種降血糖藥之間進行比較時，並沒有發現明顯的結果^[5]。



圖二、AF / AFL 風險 OR 及其 95%CI^[5]

	TZD	Met	SU	Insu	DPP-4i	GLP-1RA	SGLT2i	AGI	nSU
TZD		0.43 (0.15-1.50)	0.60 (0.26-1.50)	0.53 (0.25-1.90)	1.40 (0.61-3.40)	2.60 (0.86-9.50)	1.40 (0.52-3.90)	0.71 (0.21-2.50)	0.46 (0.61-1.30)
Met	2.30 (0.67-6.70)		1.40 (0.43-4.20)	1.20 (0.46-4.70)	3.20 (0.97-9.60)	6.00 (1.60-23.0)	3.20 (0.74-12.0)	1.60 (0.36-6.90)	1.10 (0.26-3.80)
SU	1.70 (0.66-3.80)	0.72 (0.24-2.30)		0.87 (0.42-2.90)	2.30 (0.95-5.40)	4.30 (1.40-15.0)	2.30 (0.69-7.30)	1.20 (0.36-3.80)	0.76 (0.30-1.80)
Insu	1.90 (0.53-3.90)	0.84 (0.20-2.20)	1.20 (0.34-2.40)		2.60 (0.77-5.50)	5.00 (1.20-14.0)	2.70 (0.56-7.20)	1.40 (0.28-3.90)	0.88 (0.21-2.10)
DPP-4i	0.73 (0.30-1.60)	0.31 (0.10-1.00)	0.44 (0.19-1.00)	0.38 (0.18-1.30)		1.90 (0.60-6.60)	1.00 (0.36-2.70)	0.52 (0.16-1.70)	0.33 (0.12-0.92)
GLP-1RA	0.38 (0.10-1.20)	0.17 (0.04-0.61)	0.23 (0.07-0.73)	0.20 (0.07-0.86)	0.53 (0.15-1.70)		0.53 (0.12-2.10)	0.27 (0.06-1.20)	0.18 (0.04-0.66)
SGLT2i	0.73 (0.26-1.90)	0.31 (0.08-1.30)	0.44 (0.14-1.50)	0.38 (0.14-1.80)	0.99 (0.37-2.70)	1.90 (0.47-8.60)		0.52 (0.12-2.20)	0.33 (0.09-1.30)
AGI	1.40 (0.40-4.70)	0.61 (0.14-2.80)	0.85 (0.26-2.80)	0.74 (0.25-3.50)	1.90 (0.59-6.40)	3.70 (0.85-18.0)	1.90 (0.45-8.40)		0.65 (0.18-2.30)
nSU	2.20 (0.74-6.20)	0.94 (0.26-3.80)	1.30 (0.56-3.30)	1.10 (0.47-4.70)	3.00 (1.10-8.70)	5.70 (1.50-24.0)	3.00 (0.80-11.0)	1.50 (0.44-5.50)	

為了評估最佳治療藥物，研究以 SUCRA 值對各降血糖藥進行排名。較大的 SUCRA 值表示該藥物具有較好的結果性能，即較低的 AF / AFL 事件風險。SUCRA 分析顯示，AF / AFL 結果中具有最高 SUCRA 值的降血糖藥為 GLP1-RA (SUCRA=95.7)，其次是 DPP-4i 和 SGLT2i。DPP-4i 和 SGLT2i 具有相似的 SUCRA 值，分別為 77.4 和 76.3。而性能最低的降血糖藥為 Met，SUCRA 值為 16.6 (詳見表二)^[5]。

表二、AF / AFL 事件的 SUCRA 值^[5]

	GLP-1RA	DPP-4i	SGLT2i	TZD	AGI	SU	Insu	nSU	Met
SUCRA	95.7	77.4	76.3	59.8	43.4	34.9	27.6	18.2	16.6
排名	1	2	3	4	5	6	7	8	9

這是降血糖藥對 AF / AFL 預後影響的首個網絡統合分析。根據最終分析，GLP-1RA 可以預防糖尿病患者的 AF / AFL 事件。GLP-1 是腸內分泌的荷爾蒙，經食物刺激後所分泌，可增加胰島素分泌並抑制升糖素 (glucagon) 的產生。一些研究表明，GLP-1RA 可以降低基質金屬蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2) 的水平^[11]、抑制增殖並具有抗發炎的作用。在心肌細胞中可發現 GLP-1 受體的存在，而 GLP-1RA 對心臟的直接作用可能是導致 AF / AFL 事件減少的原因。另外，與 Nsu 相比，DPP-4i 可以降低 AF / AFL 事件的發生。DPP-4i 主要通過抑制 GLP-1 的降解來增加 GLP-1 的血清水平，從而間接刺激胰島素分泌並增強 β 細胞功能。根據先前的研究，DPP-4i 通過增加心室纖維性顫動 (ventricular fibrillation) 的閾值達到抗心律不整的作用^[12,13]。這個機制可能與糖尿病患者 AF/AFL 事件的減少有關。

該分析結果並不支持 SGLT2i 具有比其他降血糖藥更好的 AF / AFL 保護作用。目前，SGLT2i 被推薦為糖尿病合併心衰竭的第一線治療藥物。SGLT2i 可通過阻斷腎臟近端小



管中的葡萄糖和鈉重吸收而發揮降血糖作用。它對心血管的保護主要因為利尿作用和收縮壓的降低。儘管心衰竭是 AF / AFL 進展的重要危險因素，但由於 SGLT2i 不會中斷心衰竭的關鍵病理過程（如發炎和重塑），因此與 GLP-1RA 相比起來，它的間接作用可能不會降低 AF / AFL 的風險^[14]。在本分析的降血糖藥中，Met、SU、Insu 和 nSU 的 SUCRA 值被確定為最低（即性能最差）。與 GLP-1RA 相比較，這些藥物的使用與 AF / AFL 的風險增加有關。SU、Insu 和 nSU 是提供胰島素的療法，在減少心血管不良事件終點方面可能不如新的口服降血糖藥（DPP-4i，GLP-1RA，SGLT2i）^[15,16]。

結語

之前的研究主要集中在降血糖藥對主要不良心血管事件（死亡，心肌梗塞和中風）的影響上，只有少數研究以心律不整作為臨床終點。根據本分析的匯總結果，對糖尿病患者使用不同的降血糖藥可能有助於減少 AF / AFL 事件。從結果來看，GLP1-RA 可作為預防糖尿病患者 AF / AFL 的最佳降血糖藥。另外，不應該將 Met 和提供胰島素的療法（Insu、SU 或 nSU）用於 AF / AFL 高風險患者。

參考文獻

1. Wang A, Green JB, Halperin JL, et al., Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 74(8): 1107-1115.
2. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108:56—62.
3. Zelniker, T.A. and E. Braunwald, Treatment of Heart Failure with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Other Anti-diabetic Drugs. *Card Fail Rev*, 2019. 5(1): 27-30.
4. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al., Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic
5. Wence S, Wenchang Z, Da Z, et al., Comparison of the effect of glucose-lowering agents on the risk of atrial fibrillation: A network meta-analysis, *Heart Rhythm* (2021)
6. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al., Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*, 2020. 141(15): 1227-1234.
7. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al., Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*, 2018. 20(2): 344-351.
8. Chang CY, Yeh YH, Chan YH, et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial



fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc Diabetol*, 2017. 16(1): 159.

9. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Staerk L, et al., Thiazolidinediones are associated with a decreased risk of atrial fibrillation compared with other antidiabetic treatment: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2017. 3(3): 140-146.
10. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P et al., Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications*, 2015. 29(2): 196-202
11. Wang M, Kim SH, Monticone RE, et al., Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension*, 2015. 65(4): 698-703.
12. Ihara M, Asanuma H, Yamazaki S, et al., An interaction between glucagon-like peptide-1 and adenosine contributes to cardioprotection of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor from myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015. 308(10): 1287-1297.
13. Wang MT, Lin SC, Tang PL, et al., The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*, 2017. 16(1): 89.
14. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, et al., Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 74(20): 2511-2524
15. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al., Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2010. 362(16): 1463-1476.
16. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al., Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012. 367(4): 319-328



治療復發 / 無效多發性骨髓瘤之利器 新一代蛋白酶抑制剂— Carfilzomib

邱柔雯 藥師 撰稿

前言

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一漿細胞增生的惡性疾病，在血液或尿液中可以測得由漿細胞所過量製造的單株免疫球蛋白，會引起潛在的器官受損^[1]。其臨床表現會有四大症狀，簡稱為 CRAB，分別為高血鈣 (hypercalcemia)、腎衰竭 (renal failure)、貧血 (anemia) 以及骨骼病灶 (bone disease)^[2]。

過去的 10 年間，因蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors, PIs)、免疫調節劑 (immunomodulatory drugs, IMiDs)、單株抗體 (monoclonal antibodies, MoAbs) 和去乙酰酶抑制劑 (histone deacetylase inhibitors, HDACi) 等新藥的問世，為多發性骨髓瘤的治療帶來劃時代的變革，進而改善了多發性骨髓瘤患者的整體存活率 (overall survival, OS)^[3]。

第一代蛋白酶體抑制劑 bortezomib 於 2003 年獲得美國食品和藥物管理局 (FDA) 的核准上市，有助於改善骨髓瘤患者的存活率^[4]，而後蛋白酶體抑制劑便成為治療多發性骨髓瘤的核心。第二代蛋白酶體抑制劑 carfilzomib、ixazomib 先後於 2012 及 2015 年獲得 FDA 核准上市，復發或頑固型多發性骨髓瘤 (relapsed / refractory multiple myeloma, RRMM) 病患接受後線治療的機會也隨之增加^[3]。

第二代蛋白酶體抑制劑 —— Carfilzomib

2012 年 carfilzomib 於美國上市，2018 年取得台灣藥品許可，藥品許可證適應症為：carfilzomib 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人^[13]。2020 年 8 月美國 FDA 核准 carfilzomib 併用 daratumumab 和 dexamethasone 用於治療已接受過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。

Carfilzomib 作用機轉及藥物動力學

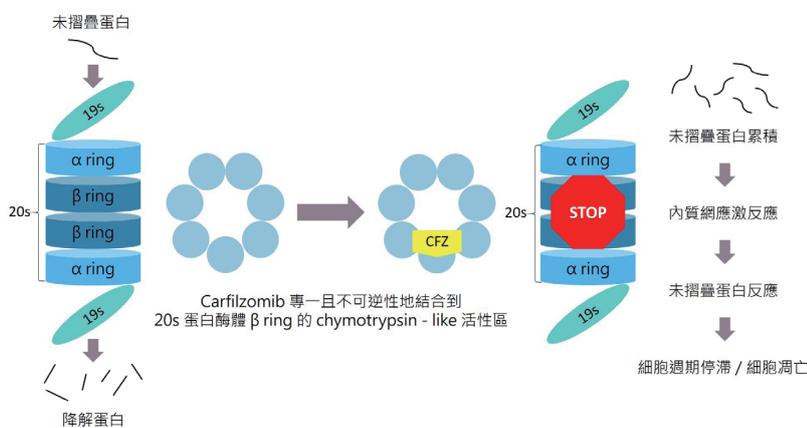
Carfilzomib 為一種四肽環氧酮蛋白酶體抑制劑，穩定且不可逆地結合到 20 s 蛋白酶體的 chymotrypsin-like 活性區，作用機轉如圖一^[20]。因為其專一且不可逆性地



抑制蛋白酶體的特性，使得 carfilzomib 具有延遲細胞周期並誘導惡性漿細胞凋亡的能力^[5, 6]。相較於第一代蛋白酶體抑制劑 bortezomib，carfilzomib 有更高的療效，並且對 bortezomib 產生抗藥性的病患也相當有效^[7]。

Carfilzomib 在體內可以非常快分佈至各組織中，其血漿濃度在靜脈給藥後迅速下降，蛋白質結合率約 97%，全身清除率高且半衰期短，主要代謝路徑為胜肽酶斷裂作用與環氧水解作用。細胞色素 P450 (CYP) 機轉在 carfilzomib 整體代謝過程中的角色非常輕微，因此若 carfilzomib 與強力 P450 誘導劑或抑制劑併用時並不會改變其藥物動力學^[8, 9]。

圖一、Carfilzomib 作用機轉圖^[20]



Carfilzomib 用法

治療之併用藥品與用法如表一^[8]，當藥物毒性出現時，各階段調降的劑量如表二^[8]。輕度或中度肝功能不全病人需降低 25% carfilzomib 劑量，重度肝功能不全病人尚無給藥劑量建議。

Carfilzomib 的藥物動力學和安全性不受腎臟損害的影響^[10]，末期腎功能不全且接受血液透析的病人輸注 carfilzomib 時不需調整劑量，但需於血液透析結束後再給予。使用時以滅菌注射水調製，後用 50 mL 至 100 mL 的 5% 葡萄糖注射液稀釋後靜脈輸注給藥。每次的療程均視需要持續給予口服液及（或）靜脈輸液，並於給藥前 30 分鐘至 4 小時內給予口服或靜脈輸注建議劑量的 dexamethasone，以減少輸注反應的發生率及嚴重度。

表一、Carfilzomib 用法^[8]

藥品	起始劑量	治療劑量	輸注時間	投藥時程
Carfilzomib、dexamethasone (Kd)	20 mg/m ²	70 mg/m ²	30 分鐘	每週一次
	20 mg/m ²	56 mg/m ²	30 分鐘	每週兩次



Carfilzomib、 Lenalidomide、dexamethasone (KRd)	20 mg/m ²	27 mg/m ²	10 分鐘	每週兩次
---	----------------------	----------------------	-------	------

表二、依 carfilzomib 毒性劑量調降^[8]

治療組合	劑量	第一次降低劑量	第二次降低劑量	第三次降低劑量
Kd 每週一次	70 mg/ m ²	56 mg/ m ²	45 mg/ m ²	36 mg/ m ²
Kd 每週兩次	56 mg/ m ²	45 mg/ m ²	36 mg/ m ²	27 mg/ m ²
KRd 每週兩次	27 mg/ m ²	20 mg/ m ²	15 mg/m ²	—

Carfilzomib 臨床療效

第三期臨床試驗 ENDEAVOR 比較 carfilzomib 56 mg/m² 與 dexamethasone 併用 (Kd) 以及 bortezomib 與 dexamethasone 併用 (Vd) 兩種治療組合，結果顯示 Kd 組可以顯著改善病人的無惡化存活期 (progression - free survival, PFS)，其 PFS 中位數 (18.7 個月) 將近是 Vd 組 (9.4 個月) 的兩倍；此外，相較於 Vd 組，使用 Kd 療法的組別其 OS 明顯更長 (HR = 0.79; 95% CI: 0.65, 0.96; P 值 = 0.01)^[17]。

另一項第三期臨床試驗 ASPIRE 比較了 carfilzomib 與 lenalidomide + dexamethasone 併用 (KRd) 與 lenalidomide + dexamethasone (Rd) 的療效，KRd 組最多接受 18 個療程的 carfilzomib 治療。結果顯示 KRd 組比 Rd 組更能改善 PFS，兩組的 PFS 中位數分別為 26.3 個月及 17.6 個月^[18]。

一項系統性文獻回顧顯示，高劑量 carfilzomib (> 20/27 mg/m²/day) 的總緩解率 (overall response rate, ORR) (P = 0.03) 和臨床獲益率 (clinical benefit rate, CBR) (P = 0.01) 明顯優於標準劑量 carfilzomib 之單一療法或組合療法^[19]。

Carfilzomib 不良反應

此藥常見的不良反應為：高血壓 (42%)、噁心 (54%)、血小板減少症 (54%)、貧血 (49%)、淋巴細胞減少症 (33%)、疲倦 (58%)、頭痛 (33%)、呼吸困難 (58%)、上呼吸道感染 (21%)、下背痛 (21%)、發燒 (58%)^[6]。

一項系統性文獻回顧顯示，無論 carfilzomib 或對照組，血液數值異常皆為最常見的不良反應。與對照組相比，carfilzomib 引起的心臟毒性 (P = 0.002) 和高血壓 (P < 0.0001) 的勝算比 (odds ratio, OR) 顯著更高，使用 carfilzomib 時建議密切觀察病人是否出現心臟併發症；carfilzomib 臨床試驗的三級以上周圍神經病變發生率 (1.1%) 明顯低於 bortezomib 臨床試驗 (8.1%)，周圍神經病變亦不影響 carfilzomib 療效及耐受性^[19]。



Carfilzomib (Kyprolis®) 與 Ixazomib (Ninlaro®) 之比較

Carfilzomib、ixazomib 代表了第二代蛋白酶體抑制劑，由於它們的化學結構、生物學特性、作用機轉及與蛋白酶體結合的可逆性差異，因此在提高療效、降低脫靶效應 (off-target effect) 和克服對 bortezomib 的耐藥性方面具有許多優勢^[12]。

口服藥物 ixazomib 在一項第三期臨床試驗 TOURMALINE-MM1 中與 lenalidomide + dexamethasone 併用 (IRd)，結果顯示和安慰劑與 lenalidomide + dexamethasone 併用 (placebo - Rd) 的對照組相比，IRd 組可以顯著改善病人的 PFS，其 PFS 中位數 (20.6 個月) 比 placebo - Rd 組 (14.7 個月) 多出約 6 個月^[16]。IRd 治療組合為三種口服藥，對不方便定期回診及不適合接受靜脈輸注的病人來說相對便利。

本院於 2020 年 5 月及 2021 年 3 月先後啟用 ixazomib 及 carfilzomib，兩者比較如表三。

表三、Carfilzomib (Kyprolis®) Versus Ixazomib (Ninlaro®)

藥名 規格	Carfilzomib 30 mg / vial	Ixazomib 4 mg / cap
藥品許可證適應症 ^[13]	與 dexamethasone 併用 (Kd) 或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用 (KRd)，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人	併用 lenalidomide 及 dexamethasone (IRd) 適用於接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤患者
作用機轉 ^[10]	不可逆結合 20s 蛋白酶體的 chymotrypsin - like 活性區	可逆結合 20s 蛋白酶體的 chymotrypsin - like 活性區
健保給付規範 ^[14]	<ol style="list-style-type: none"> 與 dexamethasone 合併使用於先前曾接受含 bortezomib 及 lenalidomide 兩種治療後無法耐受或惡化之病患，且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 及足夠腎功能 (CrCl ≥ 50 mL/min) 或末期腎臟病且接受血液透析的) 的多發性骨髓瘤成年患者 需經事前審查核准後使用 不得與蛋白酶體或免疫調節劑併用 	<ol style="list-style-type: none"> 與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病患，並符合下列條件之一： <ol style="list-style-type: none"> 體能不適合化療標靶注射治療者 曾接受 bortezomib 治療失敗，但有重大心血管共病無法接受 carfilzomib 治療之病患 前述病患若於第二線治療使用，則需為具高風險細胞遺傳異常的病人群；若為第三線以上治療使用，則不需為具高風險遺傳異常者 需經事前審查核准後使用 本案藥品不得與 bortezomib 或 pomalidomide 併用
給藥方式 ^[8, 15]	靜脈注射	口服
自費價格	17169 元 / vial	54058 元 / cap



結語

多發性骨髓瘤目前雖仍無法治癒，但隨著新藥的發展，存活率已大幅延長。針對復發或頑固型多發性骨髓瘤，第二代蛋白酶體抑制劑 carfilzomib 能有效改善 PFS^[17, 18]，相較於 bortezomib 及 ixazomib，因為其對蛋白酶體的抑制作用不可逆，因此療效也比前兩者更卓越。衛生福利部健康保險署於 2020 年 2 月起將 carfilzomib 納入健保給付^[14]，雖在臨床及健保給付上有使用限制，但無疑是台灣多發性骨髓瘤病人的一大福音。

參考文獻

1. Antonio Palumbo, Kenneth Anderson: Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060. doi: 10.1056/NEJMra1011442
2. Aya Nakaya, Shinya Fujita, Atsushi Satake, et al. Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. *Hematol Rep.* 2017 Feb 23; 9(1): 6887. doi: 10.4081/hr.2017.6887
3. Shigeki Ito: Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers* 2020, 12, 265. doi:10.3390/cancers12020265
4. Paul G. Richardson, Pieter Sonneveld, Michael W. Schuster, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487-2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445
5. Galina Perel, Joshua Bliss, Christan M. Thomas: Carfilzomib (Kyprolis): A Novel Proteasome Inhibitor for Relapsed And/or Refractory Multiple Myeloma. *P T.* 2016 May; 41(5): 303—307.
6. Carfilzomib: Drug information [UpToDate] Retrieved on Apr 5, 2021 from <https://www.uptodate.com/contents/carfilzomib-drug-information>
7. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2007;110:3281—90. doi:10.1182/blood-2007-01-065888
8. 仿單資料：凱博斯凍晶注射劑 30 毫克 KYPROLIS® (carfilzomib) for injection 30 mg
9. Zhengping Wang, Jinfu Yang, Christopher Kirk, Ying Fang, et al. Clinical pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interaction of Carfilzomib. *Drug Metabolism and Disposition* January 2013, 41(1) 230-237. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.112.047662>
10. Kiyoshi Okazuka, Tadao Ishida: Proteasome inhibitors for multiple myeloma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2018, 48(9) 785—793. doi: 10.1093/jjco/hyy108
11. Kyprolis-hcp.com [homepage on the Internet]. Retrieved on Apr 5, 2021 from <https://www.kyprolis-hcp.com/>
12. Kubiczkova L, Pour L, Sedlarikova L, et al. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med.* 2014 Jun;18(6):947-61. doi: 10.1111/



jcomm.12279

13. 衛生福利部食品藥物管理署 (2021) · 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢 · 取自 <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>
14. 衛生福利部健康保險署 (2021) · 藥品給付規定 · 取自 https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979
15. 仿單資料：免癩諾® 膠囊 4 毫克 (NINLARO® Capsules 4 mg)
16. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017 Dec 14;130(24):2610-2618. doi: 10.1182/blood-2017-06-791228
17. Meletios A Dimopoulos, Philippe Moreau, Antonio Palumbo, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016 Jan;17(1):27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7
18. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol*. 2018 Apr 4;11(1):49. doi: 10.1186/s13045-018-0583-7
19. Chintan Shah, Rohit Bishnoi, Yu Wang, et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 34), pp: 23704-23717
20. K. Martin Kortuem, A. Keith Stewart: Carfilzomib. *Blood* (2013) 121 (6): 893—897.



全民健保藥品給付相關規定異動(110年05月)

修正後給付規定

公告主旨：自 110 年 05 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Ramucirumab (Cyramza)

免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑

CDK4/6 抑制劑 (Ribociclib ; Palbociclib)

Regorafenib (Stivarga)

Dasatinib (Sprycel)

Perampanel (Fycompa)

免疫製劑

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Ramucirumab (Cyramza)

1. 單一療法適用於接受過 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗，且 alpha-fetoprotein (AFP)≥ 400ng/mL 之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者。
2. 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 12 週為限，之後每 8 週評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。
3. Ramucirumab 與 regorafenib、nivolumab 僅能擇一使用，不得互換。

二、免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab 製劑)：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：



- (1)、黑色素瘤：略。
 - (2)、非小細胞肺癌：略。
 - (3)、典型何杰金氏淋巴瘤：略。
 - (4)、泌尿道上皮癌：略。
 - (5)、頭頸部鱗狀細胞癌：略。
 - (6)、轉移性胃癌：略。
 - (7)、晚期腎細胞癌：略。
 - (8)、晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：
 - I. Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。
 - II. 先前經 T.A.C.E. 於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。
 - III. 已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、[ramucirumab](#) 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。
 - IV. 未曾進行肝臟移植。
 - V. 於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。
 - (9)、默克細胞癌：略。
2. 使用條件：略。

三、CDK4/6 抑制劑（Ribociclib；Palbociclib）：



1. 限用於與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線全身性藥物治療，須完全符合以下條件：

(1)、荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。

(2)、HER-2 檢測為陰性。

(3)、經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)。

(4)、病患目前未接受卵巢功能抑制治療 (包含 GnRH analogue 等) 且滿足下列條件之一：

I. 年齡滿 55 歲。

II. 曾接受雙側卵巢切除術。

III. FSH 及 estradiol 血液檢測值在停經後數值範圍內。

2. -4.(略)

四、Regorafenib (Stivarga)

1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC)：(略)

2. 胃腸道間質瘤 (GIST)：(略)

3. 肝細胞癌 (HCC)：

(1)、適用於曾接受 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者。

(2)、需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 **3 個月 12 週** 為限，之後每 **2 個月 8 週** 評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3)、每日至多處方 4 粒。



(4)、Regorafenib 與 ramucirumab、nivolumab 僅能擇一使用，不得互換。

五、Dasatinib (Sprycel) 限用於

1. 第一線使用：

(1)、治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。

(2)、併用化療適用於新診斷費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 之 1 歲以上兒童病人，無疾病惡化時的維持治療限使用 2 年。

2. 第二線使用：

(1)、治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，對先前經 imatinib 400mg(含) 以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。

(2)、治療患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前經 imatinib 400mg(含) 以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。

(3)、需檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效的證明

3. 治療患有慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病 (Ph+ CML) 之 1 歲以上的兒童病人。

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

一、Perampanel (Fycompa)

1. 一般錠劑膠囊劑 (Fycompa Film-coated Tablets)：限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy)。

2. 口服液劑 (Fycompa oral suspension)：



- (1)、限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy)。
- (2)、12 歲以上成人及青少年患者原發型全身性強直陣攣癲癇發作併有原發性全身發作之輔助治療。

免疫製劑 Immunologic agents

一、 Etanercept (Enbrel) ; adalimumab (Humira) ; ustekinumab (Stelara) ; secukinumab (Cosentyx) ; ixekizumab (Taltz) ; guselkumab (Tremfya) ; brodalumab (Lumicef) ; risankizumab (Skyrizi) : 用於乾癬治療部分

1. 給付條件：限符合下列 (1) 或 (2) 任一情形使用：

(1)、用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。(略)

(2)、用於全身型急性膿疱性乾癬 (限經衛生主管機關核准許可證登載此適應症之藥品)：經確診為全身型急性膿疱性乾癬，且符合以下所有條件者，即可申請有全身型膿疱性乾癬適應症之生物製劑，每次申請以 4 週為原則，供當次或下次發作使用，之後申請得依前次病情需要 (經生物製劑治療後膿疱仍持續超過 4 週) 可申請延長至最長 8 週用藥。下次申請使用，需相隔至少 12 週。

I. 18 歲以上且有懷孕可能之患者。

II. 伴有膿疱之紅腫部位侵犯體表面積 >10% 且伴隨系統性症狀包括發燒及白血球增多症等。

2. 需經事前審查核准後使用：(略)

3. -5.(略)

6. 暫緩續用之相關規定：



- (1)、暫緩續用時機：使用生物製劑治療 2 年後符合 PASI \leq 10 者，但有連續兩次暫緩用藥後復發病史者（停藥後 6 個月內 PASI>10 或 50% 復發）不在此限。
 - (2)、因使用一種生物製劑治療後療效不彰 (PASI>10)，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。
7. 暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50% 復發（需附上次療程治療前、後，及本次照片，計算方式係以最近一次新療程開始時的 PASI 嚴重度，減去療程結束時的 PASI 嚴重度，有 50% 復發）。

8. 平行轉換時機：

- (1)、使用一種生物製劑治療後，雖 PASI<10 且有 PASI 50 療效，但治療後仍有 PASI>1、體表面積 >3% 或是病灶存在外露明顯部位（如頭皮、臉部、手指甲、手部）且明顯影響生活品質者，得於每半年續用申請時，平行轉用另一種生物製劑（用法用量依照仿單），但前後所使用生物製劑之期間均應計入 2 年給付時間合併計算。
- (2)、申請此項平行轉換者，申請續用時，有效性比較基準點為此 2 年療程起始時之嚴重度。

◎附表二十四之四：全民健康保險乾癬（全身型急性膿疱性乾癬部分）使用生物製劑申請表

