



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 15, No. 05

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
◆ 2024 年 10月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：早期阿茲海默症治療新藥 -Donanemab-abzt (Kisunla)	p.02
醫藥專欄：三陰性乳癌治療新藥：Sacituzumab govitecan (Trodelvy [®]) 拓達維	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動	p.14

家庭藥師
Family Pharmacist



早期阿茲海默症治療新藥 -Donanemab-abzt (Kisunla)

蘇怡禎 藥師 撰稿

前言

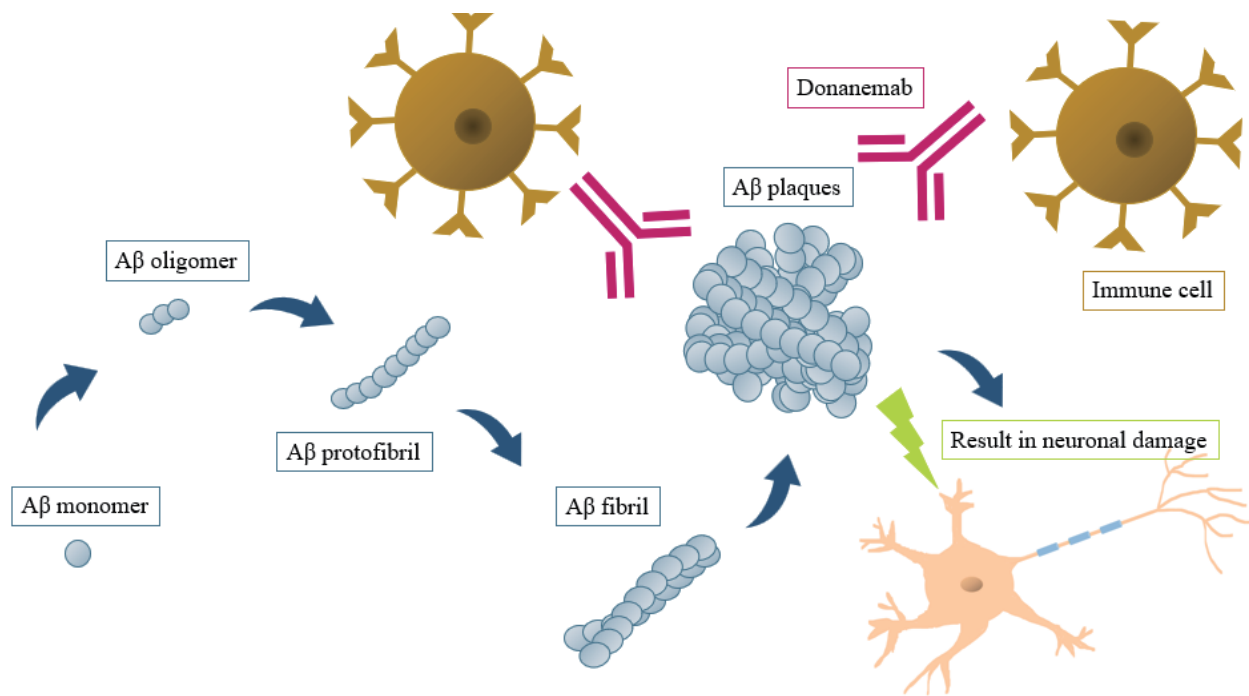
阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一種漸進性神經退化的疾病，主要影響老年人，是最常見的失智症形式。早期症狀如選擇性記憶障礙、執行功能降低、認知、視覺空間障礙等。AD 主要發病機制尚未完全明瞭，目前研究揭示了幾種可能的病理機制，這些機制可能是互相交織的。主要機制有：(1) 澱粉樣斑塊 (Amyloid Plaques) 堆積：amyloid β ($A\beta$) 蛋白在腦內聚集形成澱粉樣斑塊，這些斑塊被認為會干擾神經元的功能，導致神經細胞死亡。 $A\beta$ 蛋白來自其前驅蛋白 (APP) 的剪切。(2) 神經纖維纏結 (Neurofibrillary Tangles)：Tau 蛋白是一種微管相關蛋白，在病理狀態下過度磷酸化形成纏結，破壞神經細胞的微管系統，影響神經元的內部運輸和細胞功能。 β -澱粉樣斑塊和神經纖維纏結會損害神經元之間的突觸傳遞功能，進而影響學習和記憶功能。藥物發展上，目前最新機轉是以 $A\beta$ 蛋白為靶向，自 2021 年 6 月美國食品藥物管理局 (FDA) 首次核准上市的 aducanumab 單株抗體，以及 2023 年 1 月核准 lecanemab 單株抗體用於治療輕度認知障礙 (mild cognitive impairment, MCI) 及早期阿茲海默症後，在今年 7 月 donanemab 單株抗體相繼問世。值得關注的是，有證據支持在澱粉樣蛋白斑塊被去除後可停止治療，可以降低治療成本^[1-3]。

Donanemab 作用機轉

基於阿茲海默症病理機轉之一的澱粉樣斑塊 (Amyloid Plaques) 堆積機制如圖一^[4, 5]， $A\beta$ 單體 ($A\beta$ monomer) 會聚集成 $A\beta$ 寡聚物 ($A\beta$ oligomer)、 $A\beta$ 原纖維 ($A\beta$ protofibril) 及澱粉樣蛋白纖維 ($A\beta$ fibril) 等各類型的組件。澱粉樣蛋白纖維可再進一步組裝成 β 類澱粉樣蛋白斑塊 ($A\beta$ plaques)。 β 類澱粉樣蛋白斑塊堆積會促使神經元細胞發炎、凋亡。

Donanemab-abzt 是一種人源化免疫球蛋白 IgG1 單株抗體，可直接拮抗僅存在於 β 類澱粉樣斑塊中，不溶性、N 端被截斷的焦谷氨酸澱粉樣蛋白，並透過微膠質細胞介導的吞噬作用移除 β 類澱粉樣蛋白斑塊。





圖一、Donanemab 之藥物作用機轉

藥物動力學

使用群體藥物動力學分析，從 2131 名接受單劑量或多劑量 donanemab 的阿茲海默症患者收集的濃度數據顯示，每 4 週給藥一次，累積量小於 1.3 倍；單次劑量後即可達到穩態濃度。單劑量 10 至 40 mg/kg (核准建議劑量 1400 mg)，以及多次 10 至 20 mg/kg 劑量，暴露量 (C_{max} 和 AUC) 成比例增加。Donanemab 的中心分佈體積為 3.36 L。排除預期會以和內源性免疫球蛋白 IgG 相同的蛋白水解方式被降解。其終末半衰期平均值為 12.1 天，清除率為 0.0255 L/h。

年齡、性別、種族未被發現影響藥物動力學，體重雖然會影響清除率與分佈體積，但在臨床上產生的變化並不顯著。由於 donanemab 被蛋白水解酶降解，預計不會被腎臟排除或被肝臟酵素代謝。目前尚未有臨床研究來評估 donanemab 在腎或肝功能不全患者的藥物動力學。

Donanemab 臨床上使用方法為每四周靜脈注射一次，每次至少輸注三十分鐘，前三劑 700 毫克，此後 1400 毫克，注意事項如表一^[6]。

表一、Donanemab-abzt (Kisunla)

藥名	Donanemab-abzt (Kisunla)
規格	350 mg/20 mL/vial (17.5 mg/mL/vial)
FDA 核准適應症	輕度認知障礙及阿茲海默症早期
劑量	每四周靜脈注射一次，每次至少輸注三十分鐘，前三劑 700 毫克，此後 1400 毫克。
給藥方式	以 0.9% 食鹽水稀釋，配置最終濃度 4 mg/mL ~ 10 mg/mL。



治療監測	第 2、3、4、7 劑前須接受腦部 MRI (magnetic resonance imaging)，若出現任何 ARIA 異常事件，皆須依事件等級評估是否暫停治療至恢復正常。
------	--

臨床研究說明

2023 年 7 月在美國醫學會雜誌發表的 donanemab 第三期臨床研究 TRAILBLAZER-ALZ 2，為一項雙盲、平行、多中心、隨機對照試驗。收入來自 8 個國家的 277 個研究中心共 1736 名 59 至 86 歲 (平均年齡 73 歲) 患有輕度認知障礙 (mild cognitive impairment, MCI) 或阿茲海默症伴輕度癡呆的阿茲海默症早期病患。入組時簡易精神狀態檢查 (MMSE) 評分大於等於 20 且小於等於 28，且記憶功能發生至少 6 個月的漸進性變化，並使用正電子放射斷層造影術 (positron emission tomography, PET) 與核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 篩選出高類澱粉蛋白病理 (≥ 37 Centiloids) 之參加者。

使用交互式網絡應答系統，透過電腦生成的序列以 1:1 隨機分配成兩組，860 例被分配到 donanemab 組 (前三劑為 700 毫克，之後為 1400 毫克)，876 例安慰劑組，每四週一次靜脈輸注給藥，至多持續 72 周。期間根據第 24 週、第 52 週與第 76 週測量的澱粉樣蛋白 PET 水平 (<25 Centiloids)，將患者從 donanemab 組轉為安慰劑組。

主要療效終點是綜合阿茲海默症評定量表 (iADRS) 評分從基線到 76 週的變化。iADRS 是阿茲海默症評估量表認知分量表 (ADAS-Cog13) 和阿茲海默症合作研究 - 工具性日常生活活動量表 (ADCS-iADL) 兩個評分的組合。總分範圍從 0 到 144，分數越低表示認知和功能表現越差。其他療效終點包括臨床失智症評估量表 - 方框總和 (CDR-SB)、ADAS-Cog13 和 ADCS-iADL。

與安慰劑組相比，第 76 週時，donanemab 組的臨床表現在總體人群中，iADRS 評分 (2.92, $p<0.0001$)、ADAS-Cog13 (-1.33, $p=0.0006$)、ADCS-iADL 量表 (1.70, $p=0.0001$) 顯示衰退方面在統計學上具顯著的降低。CDR-SB (-0.70, $p<0.0001$) 方面的臨床衰退也表現出統計學上顯著的減少^[6, 7]。

Donanemab 相關不良反應

安全性方面，donanemab 治療組 1.9% 死亡，安慰劑組則為 1.1%。接受 donanemab 治療組有 13.1% 的患者因不良反應而中止研究治療，安慰劑組則有 4.3% 患者因不良反應中止治療。導致 donanemab 中止的最常見不良反應是輸注相關反應 (donanemab: 4%，安慰劑組：無)。嚴重不良反應為澱粉樣蛋白相關的影像學異常 (Amyloid Related Imaging Abnormalities, ARIA)，ARIA 又分為 ARIA-E (edema, 腦水腫) 與 ARIA-H (microhaemorrhages, 腦部微出血)，ARIA-H 常伴隨鐵血黃素沉著症 (hemosiderosis)。ARIA-E (donanemab: 24.0%，安慰劑組：1.9%)、ARIA-H (donanemab: 31.4%，安慰劑組：13.6%)。頭痛 (donanemab: 14.0%，安慰劑組：9.8%)。較少見的不良反應如，過敏反應



(donanemab: 3%，安慰劑組 :0.7%)、腸阻塞 (donanemab: 0.4%，安慰劑組 :無) 與腸穿孔 (donanemab: 0.2%，安慰劑組 :0.1%)。

臨床試驗結果已知具 ApoE ϵ 4 基因同型合子相較於帶有異型合子或未帶有此基因者有較高機率發生 ARIA，因此，使用 donanemab 治療之前建議先進行基因型檢測^[6, 7]。

結語

目前已通過美國 FDA 核准用於治療輕度認知障礙及阿茲海默症早期的單株抗體藥物如表二，用於治療輕度認知障礙及阿茲海默症早期的單株抗體藥物中，第一個被核准的 aducanumab 無疑是一項突破性的發現，為首個被證實可清除 β 類澱粉蛋白的單株抗體，然而，其在減緩阿茲海默症惡化程度上，仍需要更多臨床研究數據來證明其效益，在高成本考量下，其開發公司 Biogen 已決定於 2024 年中止 aducanumab 的製造與開發，Biogen 轉而將資源投注在更具潛力的 lecanemab 上。

Lecanemab 與 Eli Lilly 公司開發的 donanemab 是目前 AD 早期單株抗體治療上備受關注的兩個新藥，兩者採用了不同的臨床試驗設計，它們的試驗都顯示出患者大腦中的 A β 斑塊顯著減少。目前兩者的比較性試驗仍未證明療效上具顯著差異。給藥頻率上，lecanemab 的給藥為每兩周一次，所需輸注時間至少一小時；donanemab 每個月輸注一次，每次至少 30 分鐘，可以減少患者回診頻率與每次就診時間。價格方面上，lecanemab 每年 26500 美元；donanemab 每年 32000 美元。儘管 donanemab 價格較昂貴，一旦患者的 β 類澱粉蛋白達預定清除標準就可停止治療。副作用上，兩者具有相似副作用，都會引起 A β 相關影像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)、輸注反應與頭痛等。Lecanemab 在 ARIA-E 的發生率為 12.6%；donanemab 24%。Lecanemab 在 ARIA-H 的發生率為 17.3%；donanemab 31.4%。Lecanemab 在安全性上似乎較佔優勢，儘管如此，這一類藥物發生 ARIA 的相關副作用風險高，期許開發者能找出降低或避免副作用的治療方法，以確保使用此類藥物利益大於風險。

Donanemab 旨在清除腦內的 A β 斑塊，這是阿茲海默症的主要病理特徵之一。在第三期臨床試驗中，donanemab 顯示出對早期阿茲海默症患者的認知功能和腦部影像學有顯著影響，能夠有效減少 A β 斑塊的堆積。這些結果為阿茲海默症治療提供了新的希望，可能改變未來的治療策略。然而，其研究人群主要為白人 (91.5%)，對於亞洲人 (6%) 的療效與安全性仍有待商榷。另外，與目前核准用於治療早期阿茲海默症患者的單株抗體一樣，特別是副作用如腦內水腫 (ARIA-E) 和其他潛在的風險，其長期療效、安全性仍需更多地臨床試驗進行來證明。



表二、Donanemab 與目前已通過美國 FDA 核准用於治療輕度認知障礙及阿茲海默症早期的單株抗體藥物比較^[6, 7, 8]

藥名	Aducanumab	Lecanemab	Donanemab
FDA 核准時間	2021.6	2023.1	2024.7
適應症	輕度認知障礙及阿茲海默症早期		
作用機轉	可與 A β oligomer 和 A β fibrils 結合，引發免疫反應後藉吞噬作用清除 A β	與血漿內 A β oligomer 結合，引發免疫反應後藉吞噬作用清除 A β ，減少 A β plaque 形成	專一性拮抗 A β plaque，引發免疫反應後藉吞噬作用清除 A β plaque
劑量	每四週靜脈注射一次，每次至少輸注一小時，劑量依實際體重計算，初始劑量為 1 mg/kg，之後逐漸增加直到 10 mg/kg。劑量調整方式如下： 第 1、2 劑：1 mg/kg 第 3、4 劑：3 mg/kg 第 5、6 劑：6 mg/kg 第 7 劑起：10 mg/kg	每兩週靜脈輸注一次，每次至少輸注一小時，劑量依實際體重計算，每次劑量：10 mg/kg	每四週靜脈注射一次，每次至少輸注三十分鐘，前三劑 700 毫克，此後 1400 毫克。
臨床試驗主要終點結果	治療終點 78 週時，與安慰劑相比， CDR-SB [ENGAGE]： 高劑量組：2% (p=0.8330) 低劑量組：- 12% (p=0.2250) CDR-SB [EMERGE]： 高劑量組：- 22% (p=0.0120) 低劑量組：- 15% (p=0.0901)	治療達第 18 週時， CDR-SB: SMD = -0.45, p< 0.0001	治療終點 76 週時，與安慰劑相比，iADRS 評分 SMD = 2.92, p<0.0001
臨床試驗次要結果終點			
PET A β 堆積變化	[ENGAGE]: -0.232(p<0.0001)、[EMERGE]: -0.278(p<0.0001)	SMD = -59.12, p< 0.0001	
ADAS-cog13			SMD = -1.33, p=0.0006
ADAS-cog14		SMD = -1.44, p< 0.0001	
ADCOMS ^註		SMD = -0.05, p< 0.0001	
ADCS-iADL			SMD = 1.70, p=0.0001
ADCS MCI-ADL		SMD = 2.0, p< 0.0001	



CDR-SB			SMD = -0.70, p<0.0001
常見不良反應事件	頭痛、頭暈及 A β 相關影像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)	注射部位反應 (>10%)、頭痛、A β 相關影像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)	注射部位反應 (9%)、頭痛、A β 相關影像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)
註 :ADCOMS 即阿茲海默症 (AD) 綜合評分 (ADCOMS)，其值範圍可用於評估認知能力下降的嚴重程度，ADCOMS 已被證明是比常用測量方法更敏感的輕度認知障礙和輕度 AD 認知變化測量方法。 ^[9]			

參考文獻

1. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease[UpToDate] Retrieved on Aug. 2024 from<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease>
2. Evaluation of cognitive impairment and dementia [UpToDate] Retrieved on Aug. 2024 from
3. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia>
4. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease [UpToDate]Retrieved on Aug.
5. 2024 from<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease>
6. Bayer, T.A. Pyroglutamate A β cascade as drug target in Alzheimer' s disease. Mol Psychiatry 27, 1880–1885 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01409-2>
7. Chen, Gf., Xu, Th., Yan, Y. et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. Acta Pharmacol Sin 38, 1205–1235 (2017). <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
8. U.S. Food and Drug Administration [Internet].FDA approves treatment for adults with Alzheimer' s disease [updated 2024 July. 2; cited 2024 Aug]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>
9. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6):512–527. doi:10.1001/jama.2023.13239
10. 陳詩韻，單株抗體在失智症的治療應用 - Lecanemab (Leqembi®)，台中慈濟藥訊 Vol. 14. No. 03 (2023.6)
11. Tahami Monfared AA, Houghton K, Zhang Q, Mauskopf J; Alzheimer' s Disease Neuroimaging Initiative. Staging Disease Severity Using the Alzheimer' s Disease Composite Score (ADCOMS): A Retrospective Data Analysis. Neurol Ther. 2022 Mar;11(1):413-434. doi: 10.1007/s40120-022-00326-y. Epub 2022 Jan 31. Erratum in: Neurol Ther. 2022 Jun;11(2):915-927. doi: 10.1007/s40120-022-00340-0. PMID: 35099758; PMCID: PMC8857364.



三陰性乳癌治療新藥：Sacituzumab govitecan (Trodelvy[®]) 拓達維

李紀賢 藥師 撰稿

前言：

乳癌為台灣女性十大癌症死因第二位的癌症，根據衛福部 112 年國人死因統計結果資料中顯示，乳癌在女性癌症中死亡率為 25.2 人每十萬人口，僅次於肺癌^[1]，其中三陰性乳癌 (Triple-negative breast cancer, TNBC)，即雌激素受體 (Estrogen receptor, ER)、黃體素受體 (Progesterone receptor, PR) 與第二型人類表皮生長因子受體 (Human epidermal growth factor receptor 2 protein, HER2) 缺乏表現的乳癌，由於缺乏荷爾蒙與 HER2 受體，治療上少了標靶治療的選擇，所以多以傳統的化學療法或免疫療法為主，儘管如此，TNBC 的總體存活率仍舊是最差的，一篇根據台灣癌症登記資料庫的研究顯示^[2]，非 TNBC 和 TNBC 患者的五年總存活率分別為 86.50% 和 81.28%，而其中第 IV 期患者分別為 33.46% 和 10.81%，TNBC 雖然僅占有所有乳癌中的 15%，但其癌細胞分化常呈現高惡性、3 年內復發率高、腦部轉移比例也高，種種原因導致 TNBC 成為目前臨床治療上較為棘手的乳癌類型。

本文將介紹於 113 年 2 月衛福部通過給付的新藥 Sacituzumab govitecan (Trodelvy[®])，為三陰性乳癌的二線治療提供新選擇。

TNBC 的治療^[3]

對於未曾接受過治療且局部腫瘤較大的患者建議先給予手術前輔助治療 (Neoadjuvant therapy)，讓局部腫瘤體積先縮小，再來進行手術，對於 TNBC 的患者，由於其癌細胞侵襲性較強，因此建議乳房切除手術 (Mastectomy) 而非乳房保留手術 (Breast-conserving surgery, BCS)，而根據患者對手術前化學治療的反應可以預測其預後，對於預後差和復發率高的患者給予手術後輔助治療 (Adjuvant therapy)，完整療程後定期追蹤與監測。

而對於復發或轉移的第四期患者，重複切片與遺傳評估相當重要，其結果可以決定一線用藥的選擇，重複切片確認復發的乳癌是否有荷爾蒙受體或 HER2 受體的反應，這可能改變治療的策略與能使用的藥物；遺傳評估用於確認特定基因的突變與腫瘤細胞的表現，如此可以選用特定的免疫治療藥物搭配傳統化療藥物，詳見表一，如 gBRCA 1/2 突變的患者，可以選用聚腺嘌呤雙磷酸核糖聚合酶 (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, PARP) 抑制劑，像是 Olaparib (Lynparza[®])、Talazoparib (Talzenna[®])，不過帶有此突變的病人較少；而若是腫瘤細胞表現出 PD-L1 的活性，則可以選擇免疫檢查點 PD-L1 的抑制劑，例如：Pembrolizumab (Keytruda[®])。



二線藥物保留給對一線藥物反應不佳的患者，透過針對不同生物標記的靶點做細胞免疫療法，避免病人發生無藥可用的情況，如若病人使用二線藥物仍未獲得緩解，就要考慮回歸傳統化學治療，前線藥物像是紫杉醇類 (-taxel)、鉑金類、小紅莓 (Anthracycline)，後線藥物包括 capecitabine、eribulin、vinorelbine 等。

表一、NCCN guideline 針對復發無法切除的局部或晚期轉移性三陰性乳癌全身性治療方案建議^[4]

選擇	Subtype / Biomarker	Treatment choice	證據等級
一線	PD-L1 CPS ≥ 10 ，無論是否有 gBRCA 突變	Pembrolizumab 併用 albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, gemcitabine or carboplatin	1
	PD-L1 CPS < 10 ，無 gBRCA 1/2 突變	全身性化療	2A
	PD-L1 CPS < 10 ，有 gBRCA 1/2 突變	PARP inhibitor (Olaparib, talazoparib)	1
		鉑類化療 (Cisplatin, carboplatin)	1
二線	有 gBRCA 1/2 突變	PARP inhibitor (Olaparib, talazoparib)	1
	任何	Sacituzumab govitecan	1
		全身性化療	2A
	無 gBRCA 1/2 突變，且 HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative	Fram-trastuzumab deruxtecan-nxki	1
後線	NTRK fusion	Larotrectinib, Entrectinib	2A
	MSI-H/dMMR	Pembrolizumab, Dostarlimab-gxly	2A
	TMB-H (≥ 10 mut/Mb)	Pembrolizumab	2A
	RET-fusion	Selpercatinib	2A
	任何	全身性化療	2A

ADC 藥物介紹^[4]

抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugate, ADC) 最早的概念由德國諾貝爾生理醫學獎得主保羅·埃爾利希 (Paul Ehrlich) 提出一種魔法子彈 (Magic bullets) 的比喻，方法是尋找一種分子，可以在不傷害人體的情況下，透過標靶的方式毒殺病原體或腫瘤細胞，隨著 40 年代化學療法與 70 年代單株抗體領域的成功發展，終於在 Ehrlich 提出概念的八十年後，第一個 ADC 藥品問世—anti-carcinoembryonic antigen antibody-vindesine conjugate，從此 ADC 的發展日益進步，使之成為新一代的抗癌利器。

一個 ADC 通常包含 3 個關鍵的部分：單株抗體 (monoclonal antibody, mAb)、細胞毒殺分子 (cytotoxic agent, 又稱 payload 有效負載) 與連接子 (linker)，三個部分分工合作，使其成為具專一性標靶能力的生物製劑。在單株抗體的研究上，我們希望這個靶點能夠區分腫瘤細胞與正常細胞，目前的 ADC 常見的細胞受器包括 CD22、HER2、Trop-2 等，其中 Trop-2 在超過 85% 的癌細胞上都能發現，這無疑大大的增加了他作為標靶的吸引力，



因此 Trodelvy® 目前也積極投與不同種實體癌症的治療試驗。

當 ADC 進入腫瘤細胞內，那就是藥物需要發揮作用的時刻了，藥物常選用具細胞毒殺能力的小分子藥物，其中包含了微管蛋白的抑制劑或拓撲異構酶的抑制劑，而將藥物與抗體座連接的連接子 (Linker) 也至關重要，其中又可分為可裂解接頭 (cleavable linkers)，透過水解、蛋白酶切割或雙硫鍵切割，優點是藥物的裂解相對容易，裂解機制也較多樣化，缺點則是藥物可能在血漿中被裂解導致標靶效率降低或脫靶藥效應，造成毒性的風險，如何確保藥物進入到目標細胞後才裂解是重要課題；非裂解接頭 (non-cleavable linkers) 則是需要溶酶體的酸性環境與蛋白酶幫助才能裂解，優點是在血漿中更穩定、毒性較低，缺點則是只有少數藥物能夠與非裂解接頭相容、擴散相對緩慢，對實體腫瘤的效果較差，總結來說可裂解接頭因其多功能性而備受推崇，而非裂解接頭則因其增強的安全性而備受讚譽，接頭的選擇與靶點、藥物息息相關。

另一個 ADC 的重要概念：藥物抗體比 (Drug-Antibody Ratio, DAR) 意指每個抗體上的接頭連結有效載荷的數量，雖然提升 DAR 可以增強 ADC 毒殺效力，但同時也會導致 ADC 的聚集、脫靶效應、血漿清除率以及循環半衰期縮短等，進而導致療效與安全性降低。

綜合上述，我們可以得知 ADC 的研發可以說就是抗體、連接子、藥物之間排列組合，不同的組合意味著 ADC 的穩定性、藥物代謝動力學、藥效學特性與治療窗口 (Therapeutic window) 都會有所變化，因此如何在療效與安全性之間取得平衡更是藥廠研發所需要克服的一大課題，表三是近年治療乳癌研發成功的 ADC 藥品。

表三、ADC 藥品列表^[5-7]

ADC	Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla®)	Fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)	Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)	Datopotamab deruxtecan
適應症	HER2(+) breast cancer	HER2 low breast cancer HER2(+) breast cancer HER2(+) gastric cancer HER2(+) NSCLC HER2(+) solid tumors	TNBC PR(+) HER2(-) breast cancer Urothelial cancer	TNBC NSCLC
抗體	Anti-HER2 IgG1	Anti-HER2 IgG1	Anti-Trop-2 IgG1k	Anti-Trop-2 IgG1
連接子	MCC Non-cleavable linker	tetrapeptide-based cleavable linker	CL2A cleavable linker	tetrapeptide-based cleavable linker
有效負載	DM1 (emtansine) 微管蛋白抑制劑	DXd (exatecan derivatives) Topoisomerase-1 inhibitors	SN-38 (irinotecan active metabolites) Topoisomerase-1 inhibitors	DXd (exatecan derivatives) Topoisomerase-1 inhibitors



DAR	7-8	8	7.6	4
療法療程	3.6 mg/kg，每 21 天為一個週期靜脈輸注一次	5.4 mg/kg，每 21 天為一個週期靜脈輸注一次	10 mg/kg，以 21 天為一個治療週期，在每個週期的第 1 天和第 8 天靜脈輸注一次	4-8 mg/kg，每 21 天為一個週期靜脈輸注一次
健保給付	條件給付	尚未給付	條件給付	

藥物之作用介紹^[8]

Sacituzumab govitecan (Trodelvy[®])，是一種抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugate, ADC)，由抗體 (Sacituzumab) 與藥物 (Govitecan) 透過連接子 (CL2A) 複合形成，作為三陰性乳癌的二線治療。

抗體 Sacituzumab 其特色是有別於以往藥品的作用靶點，研究發現 TNBC 癌細胞的滋養層細胞表面抗原 2 (Trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) 多有不正常的過度表現，Trop-2 可以藉由下游訊息傳遞促進癌細胞生長、侵犯與轉移，Trop-2 的過度活躍與較差的預後相關，而在大於 85% 的乳癌都能發現 Trop-2 的表現，Sacituzumab 結合到 Trop-2 經細胞胞吞作用 (Endocytosis) 進入到細胞內，連接子 (CL2A) 水解後釋放出細胞毒殺物質 SN-38，SN-38 是一種拓撲異構酶 I (Topoisomerase I, Topo I) 的抑制劑，防止 Topo I 誘導單鏈斷裂的重新接回，損傷的 DNA 無法修復進而導致細胞死亡。

Sacituzumab govitecan 的治療建議以 21 天為一個治療週期，在每個週期的第 1 天和第 8 天靜脈輸注一次，給藥劑量為 10mg/kg，最大劑量不超過 10mg/kg/dose，持續治療直至病情惡化或出現無法接受的毒性。

臨床研究說明

ASCENT^[9] 是一個多國多中心、III 期臨床隨機分派對照試驗，收案標準為至少曾經接受過兩種標準化學治療後復發或屬難治性，無法透過手術切除的局部晚期或轉移性三陰性乳癌 (mTNBC) 患者，且前述兩種化學治療至少其一為紫杉醇 taxane 類。

總收案人數 529 人，其中 468 名為無腦轉移的受試者被隨機分配到接受 Sacituzumab govitecan 235 名或醫師選擇的單一化療 (Eribulin、capecitabine、gemcitabine 或 Vinorelbine) 233 名，SG 組與化療組的年齡中位數分別為 54、53 歲，所有患者皆曾經接受過 taxane 治療，中位追蹤時間為 17.7 個月，結果 SG 組的中位無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 為 5.6 個月，化療組則是 1.7 個月，而 SG 組的中位總存活期 (overall survival, OS) 為 12.1 個月，化療組則是 6.7 個月，風險比 (Hazard ratio, HR) 為 0.48，具統計學上的顯著差異，詳細試驗結果可見表二。



表二、ASCENT 臨床試驗結果說明

FDA 適應症	試驗設計 / 收案標準	試驗結果	用法用量
不可切除的局部晚期或轉移性三陰性乳癌 (mTNBC)	➢ Multicenter, open-label, phase III RCT ➢ Patients with relapsed or refractory mTNBC ➢ Sacituzumab govitecan (n=261) v.s. single-agent chemotherapy (n=262)	Efficacy (without brain metastases) ORR: 34.9% vs. 4.7% CR: 4.3% vs. 0.9% PR: 30.6% vs. 3.9% mDR: 6.3 vs. 3.6 months mPFS: 5.6 vs. 1.7 months (HR: 0.41; [95% CI] 0.32-0.52; P<0.001) mOS: 12.1 vs. 6.7 months (HR: 0.48; [95% CI] 0.38-0.59; P=0.001) ADR of any grade: 98% vs. 86% Grade 3/4: 64% vs. 47% Commonly grade 3/4 AE: Neutropenia: 51% vs. 33% Leukopenia: 10% vs. 5% Diarrhea: 10% vs. <1% Anemia: 8% vs. 5% Febrile neutropenia: 6% vs. 2%	以 21 天為一個治療週期，在每個週期的第 1 天和第 8 天靜脈輸注一次，給藥劑量為 10mg/kg，最大劑量不超過 10mg/kg/dose，持續治療直至病情惡化或出現無法接受的毒性。 首次輸注大於 3 小時，其後輸注 1-2 小時。
ORR: object response rate; CR: complete response; PR: partial response; mDR: median duration of response; mPFS: median progression free survival; OS: overall survival			

結語

Trodelvy 目前健保條件給付給身體狀況良好 (ECOG $\leq$ 1) 且病人使用過 taxane 類藥物至少一個療程的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人，事前審查，每次申請之療程以 3 個月為限，需檢附 ER、PR、HER2 皆為陰性之報告。

TNBC 由於少了 HR、HER2 受體導致治療藥物有限，且腫瘤細胞易分化、轉移，不僅帶給病患與家屬身心上的壓力，也增加了臨床醫師治療的難度，腫瘤細胞抗藥性的產生甚至讓患者面對無藥可用的問題，Sacituzumab govitecan 的問世提供了 TNBC 新的治療選擇，不同於以往藥物的作用靶點 Trop-2 有效增加藥品進入腫瘤細胞的能力，顯著增加患者的無惡化進展期與總存活率，不過臨床上常見且較為嚴重的副作用包括嗜中性白血球低下與腹瀉的情形需要密切監控，必要時的停藥是有可能的。

而隨著對 ADC 藥品研究的日益蓬勃，許多 ADC 藥品成功研發，並且緊鑼密鼓地投入臨床試驗中，相信在不久的將來，這些 ADC 投入市場後必能造福更多的癌症患者。



參考文獻

1. 衛生福利部 . 112 年國人死因統計結果 . <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-79055-1.html>
2. Ju-Yi Hsu, Chee-Jen Chang, and Jur-Shan Cheng. Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. PMID: PMC8760241
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Breast Cancer - Version 2.2024 — March 11, 2024
4. 國家衛生研究院電子報 -923 期：癌症精準治療的新利器：生物標靶 ADC 現況與未來展望
5. Biopharma PEG: Kadcyla - Top-Selling Antibody Drug Conjugate (ADC)
6. Biopharma PEG: Enhertu (Trastuzumab Deruxtecan): Magic ADC Drug
7. Francesca Matilde Schipilliti, Denise Drittone, et al. Datopotamab deruxtecan: A novel antibody drug conjugate for triple-negative breast cancer. Heliyon, Volume 10, Issue 7, 15 April 2024
8. 仿單資料：拓達維[®]注射劑
9. Aditya Bardia, M.D., Sara A. Hurvitz, M.D., et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2028485



全民健保藥品給付相關規定異動(113年08月)

公告主旨：自 113 年 08 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：呼吸道之吸入製劑、消化性潰瘍用藥、Abiraterone、Enzalutamide、Apalutamide、Darolutamide、免疫檢查點抑制劑、Trastuzumab emtansine、Trastuzumab、Dupilumab、。

呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

6.1. 吸入劑 Inhalants

1. 支氣管擴張劑 (含乙二型擬交感神經劑 β 2-agonists、抗膽鹼劑 anticholinergics)、吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid) 等，依「[成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表](#)」及「[兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表](#)」規定辦理；呼吸道藥物複方製劑比照辦理。

2.Fluticasone furoate/ umeclidinium bromide/vilanterol trifenate :

(1) 慢性阻塞性肺病患者的維持治療 (限用 Trelegy Ellipta 92/55/22 mcg Inhalation Powder)，且須同時符合以下條件：

I.Gold Guideline Group D 病人。

II . 已接受吸入性皮質類固醇與長效 β 2 作用劑或長效 β 2 作用劑與長效抗膽鹼劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。

(2) 用於併用吸入性長效型 β 2- 腎上腺受體作用劑和吸入性皮質類固醇治療氣喘仍控制不佳的成年病人，做為氣喘維持治療。

(3) [每 28 天每月](#)限用 1 盒 (30 劑)。

(4) 不得與中 / 高劑量吸入性皮質類固醇 (ICS)/ 長效型乙二型擬交感神經劑 (LABA) 之固定劑量組合 (fixed dose combination,FDC) 藥品併用。



3. Beclometasone dipropionate/ formoterol fumarate dihydrate/ glycopyrronium bromide :

(1) 限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療，且須同時符合以下條件：

I. 重度以上 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史之成年病人。

II . 已接受吸入型皮質類固醇與長效 $\beta 2$ 作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。

(2) 每 28 天每月限用 1 盒 (120 劑)。

4. Indacaterol acetate/ glycopyrronium bromide/ mometasone furoate :

(1) 適用於併用吸入性長效型 $\beta 2$ - 腎上腺受體作用劑和吸入性皮質類固醇治療氣喘仍控制不佳，且在過去一年至少發生一次急性惡化的成人，做為氣喘維持治療。

(2) 每 28 天每月限用 1 盒。

5. Budesonide/ glycopyrronium bromide/ formoterol fumarate dihydrate :

(1) 限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療，且須符合以下任一條件：

I. Gold Guideline Group D 病人，已接受吸入性皮質類固醇與長效 $\beta 2$ 作用劑或長效 $\beta 2$ 作用劑與長效抗膽鹼劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。

II . Gold Guideline Group B 病人，並須符合以下任一條件：

i. 已接受兩個裝置以上 (multiple inhaler triple therapy, MITT) 給藥之吸入性皮質類固醇與長效 $\beta 2$ 作用劑與長效抗膽鹼劑合併治療者。

ii. 已接受吸入性皮質類固醇與長效 $\beta 2$ 作用劑或長效 $\beta 2$ 作用劑與長效抗膽鹼劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳。

(2) 每 28 天每月限用 1 盒 (120 劑)。



(3) 不得與其他含吸入性皮質類固醇或長效 β_2 作用劑或長效抗膽鹼劑合併使用。

6.2. 其他 Miscellaneous (略)

6.2.3. Zafirlukast :

- ~~1. 限用於成人「輕度至中度持續支氣管哮喘」疾患。~~
- ~~2. 病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率及 PEFr 值之變化。~~
- ~~3. 每月最大量限六十粒。~~
- ~~4. 本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用。~~

6.2.4. Montelukast sodium :

1. 限用於 6 歲以上「輕度至中度持續性支氣管哮喘」疾患。
2. 病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率及 PEFr 值之變化。
3. 每日限用 1 粒。~~每月最大量限三十粒。~~

※「輕度持續支氣管哮喘 (mild persistent asthma)」之定義：

- (1) 氣喘發作次數每週多於一次，但並非每天發作。
- (2) 發作時會影響日常生活及睡眠。
- (3) 夜晚發作次數每月多於二次。
- (4) 尖峰呼氣流速 (Peak Expiratory Flow Rate ; PEFr) 或第一秒呼氣量大於 80% 預測值；每日變異值為 20-30%。

6.2.5. Montelukast sodium 4mg 須符合下列各項條件：



1. 限用於「輕度至中度持續支氣管哮喘病患」。

2. Chewable Tab. 4mg 限用於 2 歲以上未滿 6 歲、oral granules 4mg 限用於 6 個月以上未滿 6 歲。

3. 病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率。

4. 每日限用 1 粒 (包)。~~每月最大量限三十粒 (包)~~。

(餘略)

腸胃藥物 Gastrointestinal drugs

7.1. 消化性潰瘍用藥：

1. 藥品種類：(1)~(5)(略)

2. 使用規定：(1)~(9)(略)

(10) 經由碳 13 尿素呼氣檢查、或幽門螺旋桿菌糞便抗原檢查、或上消化道內視鏡切片檢查，確診為幽門螺旋桿菌感染之病人，得進行初次幽門螺旋桿菌消除治療，使用時需檢附檢測報告~~消化性潰瘍病患得進行初次幽門螺旋桿菌消除治療，使用時需檢附上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影報告~~並註明初次治療。

(11) 幽門螺旋桿菌之消除治療療程以二週為原則，特殊病例需延長治療或再次治療，需檢附相關檢驗報告說明理由。

(12)~(14)(略)

抗癌藥物 Antineoplastics drugs

9.49. Abiraterone：

1. 與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性 (ECOG 分數須 ≤ 1)。高風險需符合下列三項



條件中至少兩項：

(1) 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 ；

(2) 骨骼掃描出現三個(含)以上~~四個(含)以上~~病灶且至少其中一處以上為非脊柱及非骨盆腔轉移~~非中軸骨及骨盆腔轉移~~；

(3) 出現內臟轉移。

2. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：

(1)~(2)(略)

3. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。

4. 前述 1、2、3 項須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)~(3)(略)

(4) 用於治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性，總療程以 24 個月為上限；Zytiga、Abiratred 500mg 總療程以 36 個月為上限。

(5)(略)

5. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。

6. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

9.54.Enzalutamide：



1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。

(1)~(5)(略)

2. 治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，且與雄性素去除療法併用，總療程以 36 個月 ~~24 個月~~ 為上限。高風險需符合下列三項條件中至少兩項（限 Xtandi）：

(1) 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 。

(2) 骨骼掃描出現三個 (含) 以上病灶且至少其中一處以上為 非脊柱及非骨盆腔轉移 ~~非中軸骨及骨盆腔轉移~~；

(3) 出現內臟轉移。

3. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：

(1)~(2)(略)

4. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。

5. 前述 2、3、4 項須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)~(3)(略)

6. 去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。

7. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。

8. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。



9.90. Apalutamide :

1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。

(1)~(5)(略)

2. 治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，總療程以 36 個月 ~~24 個月~~ 為上限。

(1)~(3)(略)

(4) 前述高風險需符合下列三項條件中至少兩項：

I . 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 。

II . 骨骼掃描出現三個 (含) 以上~~四個 (含) 以上~~病灶且至少其中一處以上為非脊柱及非骨
盆腔轉移~~非中軸骨及骨盆腔轉移~~。

III . 出現內臟轉移。

3. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。

9.94. Darolutamide :

1. 與 docetaxel 併用於治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，總療程以 24 個月為上限。

(1)~(3)(略)

(4) 前述高風險需符合下列三項條件中至少兩項：

I . 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 。



II . 骨骼掃描出現三個 (含) 以上四個 (含) 以上病灶且至少其中一處以上為非脊柱及非骨盆腔轉移非中軸骨及骨盆腔轉移。

III . 出現內臟轉移。

(5)(略)

2. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。

(1)~(5)(略)

3. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone 、 apalutamide 、 darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。

9.69. 免疫檢查點抑制劑：

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)~(3) (略)

(4) 泌尿道上皮癌：使用含 atezolizumab 藥品成分須於 113 年 8 月 1 日前審核同意用藥。

I. 不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。



III. 限 avelumab 用於接受第一線含鉑化學治療 4 至 6 個療程後，疾病未惡化，且達部分緩解（PR）或疾病呈穩定狀態者（SD）之無法手術切除局部晚期（stage III）或轉移性泌尿上皮癌（stage IV）成人患者之維持療法。

(5)~(10) (略)

2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：

(1) 晚期肝細胞癌第一線用藥：(略)

(2) 轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。(112/12/1、113/4/1、113/8/1)

(3) 小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 併用至多使用 4 個療程，接續單用 atezolizumab 治療，適用於先前未曾接受化療，且無腦部或無脊髓轉移之擴散期（extensive stage）小細胞肺癌成人患者。

(4)~(5) (略)

3. 使用條件

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材（class III IVD）所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (略)	nivolumab (略)	atezolizumab (略)	avelumab (略)
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS ≥ 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC $\geq 5\%$ (113 年 8 月 1 日前審核同意 符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS ≥ 10	TC $\geq 5\%$	IC $\geq 5\%$ (113 年 8 月 1 日前審核同意 符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症



給付範圍	pembrolizumab (略)	nivolumab (略)	atezolizumab (略)	avelumab (略)
胃癌 (109 年 4 月 1 日 前審核同意符合續 用申請條件者)	CPS $\geq$ 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌 (109 年 4 月 1 日 前審核同意符合續 用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

(餘略)

4. 登錄與結案作業 (略)

9.87.Trastuzumab emtansine：

1. 早期乳癌：

(1) 使用於具 HER2 過度表現 (IHC 3+ 或 FISH+) 之早期乳癌患者，曾接受過至少 6 個療程（每 3 週一療程，至少 16 週）的化學治療（其中至少 3 個療程 (9 週) 的 taxane 藥物）和至少 3 個療程 (9 週) 的 trastuzumab 術前輔助治療後，仍有殘留病灶的術後輔助治療，且需符合下列任一條件：

I. 具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者。

II. 未發生腋下淋巴結轉移，但雌激素受體 (ER) 為陰性且腫瘤大於 2 公分之早期乳癌患者。

(2) 經事前審查核准後使用，核准後每 12 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請。每位病人使用本藥品以 14 個療程為上限。

(3) 排除使用本藥品條件：

I. 未於術後 12 週內開始治療或提出治療申請。



II . 左心室射出分率少於 45% 或有症狀的心衰竭病人。

III . 不得與其他抗 HER2 藥物併用。

(4) 本藥品申請通過後，如轉換成 trastuzumab 或其他抗 HER2 藥物後不得再次申請本藥品，且本藥品與 trastuzumab 使用於早期乳癌手術前後的總療程合併計算，每位病人以全部 18 個療程為上限。

2. 轉移性乳癌：

(1) 限單獨使用於先前未使用過本藥品且 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+) 之轉移性乳癌患者作為二線治療，並同時符合下列情形：

I. 之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療，或其合併療法，或 pertuzumab 與 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療。

II . 之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。

III . 合併有主要臟器 (不包含骨及軟組織) 轉移。

(2) 經事前審查核准後使用，核准後每 12 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請，每位病人至多給付 10 個月 (13 個療程為上限)。

(3) Trastuzumab emtansine 和 lapatinib 僅能擇一使用，不得互換。

9.18.Trastuzumab：

1. 早期乳癌

(1) 外科手術前後、化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 治療後，具 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+)，且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥，**使用至多以1年為限**：



I. 外科手術後達病理上緩解 (pCR)，本藥品使用於外科手術前後以 18 個療程為上限。

II. 若外科手術後無法達病理上緩解 (non-pCR)，本藥品與 trastuzumab emtansine 使用於外科手術前後的總療程合併計算，以全部 18 個療程為上限，其中 trastuzumab emtansine 以 14 個療程為上限。

(2) 外科手術前後、化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 治療後，符合下列所有條件之早期乳癌患者 (限使用 Ogivri、Herzuma、Eirgasun)：

I .HER2 過度表現 (IHC 3+ 或 FISH+)。

II . 雌激素受體 (ER) 為陰性。

III . 腫瘤大於 2 公分。須經乳房超音波或乳房 X 光攝影或核磁共振診斷。

IV . 且未發生腋下淋巴結轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥。

V . 依下列條件之一使用，使用至多以 6 個月為限：

i. 外科手術後達病理上緩解 (pCR)，本藥品使用於外科手術前後以 9 個療程為上限。

ii. 若外科手術後無法達病理上緩解 (non-pCR)，本藥品與 trastuzumab emtansine 使用於外科手術前後的總療程合併計算，以全部 18 個療程為上限，其中 trastuzumab emtansine 以 14 個療程為上限。

2. 轉移性乳癌 (略)

3. 轉移性胃癌 (略)

4.(略)

皮膚科製劑 Dermatological preparations

13.17.Dupilumab ;



13.17.1.Dupilumab (12 歲以上病人治療部分)

1. (略)

2. 限用於經照光治療及其他系統性 (全身性) 治療無效 (治療需 6 個月的完整療程，得合併它院就診病歷)，或因醫療因素而無法接受照光治療及其他系統性 (全身性) 治療之全身慢性中重度之異位性皮膚炎患者。

(1) 所稱慢性中重度之異位性皮膚炎，指病灶持續至少 6 個月，且 Eczema area severity index (EASI) ≥ 16 且異位性皮膚炎皮膚紅腫體表面積需 $\geq 30\%$ 且 Investigator' s Global Assessment (IGA):3~4。

註:Eczema area severity index (EASI)之異位性皮膚炎面積計算，只含皮膚紅腫濕疹部位，單純的皮膚乾燥、脫皮、抓痕，不可列入計算。

(2) ~ (3) (略)

3. 需經事前審查核准後使用。

(1) 初次申請時，以 6 個月為 1 個療程。經評估需續用者，每 6 個月需再次提出事前審查申請續用評估，且應於期滿前 1 個月提出，並於申請時檢附照片。

(2) 初次申請經核准，於治療滿 6 個月後，經評估需續用者，申請續用時，需檢附照片證明初次申請治療 6 個月後，與初次治療前之療效達 EASI 50 方可申請使用。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件，否則視為續用案件。

(3) 使用劑量：

I.dupilumab：(略)

II .upadacitinib：(略)

III .abrocitinib：

i . 限使用於 12 歲以上 ~~18 歲以上~~，每日 1 次 100mg 或 200mg。



ii . 於 16 週時，須先行評估，至少有 EASI 50 療效方可使用。

(4) 若患者曾核准使用治療乾癬之生物製劑，需等到乾癬症狀消失後，至少兩年才能提出申請。或申請前須切片確定排除乾癬診斷並經皮膚科專科醫師確立診斷。

(5) 使用 abrocitinib 時，宜紀錄患者 HBsAg、B 型肝炎核心抗體（anti-HBc Ab）及 anti-HCV 資料（若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA）。

(6) Upadacitinib 及 abrocitinib 僅能擇一使用。唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。

4. ~ 7. (略)

◎附表三十二：異位性皮膚炎面積暨嚴重度指數【Eczema Area and Severity Index (EASI)】

◎附表三十二之一：全民健康保險 12 歲以上病人異位性皮膚炎使用生物製劑申請表

13.17.2. Dupilumab (如 Dupixent)：(6 歲以上未滿 12 歲兒童治療部分) (略)



全民健保藥品給付相關規定異動(113年05月)

公告主旨：自 113 年 09 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Surfactant、Abiraterone。

呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

6.2.1 Surfactant：

1. 用於新生兒 (包含早產兒) 因表面張力素不足 ~~hyaline-membrane-disease~~ 引起的呼吸窘迫症候群 (respiratory distress syndrome, RDS)。

2. 符合下列治療條件之一 ~~治療條件~~：

(1) 需使用非侵襲性陽壓呼吸治療且氧氣 (FiO₂) 設定於 30% 以上者。

(2) 使用侵襲性呼吸輔助器者。

~~患有 hyaline-membrane-disease 引起呼吸窘迫症候群的新生兒，需使用人工呼吸器，且 FI O₂ 設定於 40 % 以上，仍無法維持 blood gas Pa O₂ 大於 80 mmHg 以上或 O₂ artery/ O₂ alveoli 小於 0.2，並排除其他原因，如肺炎所引起的呼吸窘迫情況。~~

3. 使用時機：

(1) Survanta：出生後 48 小時內最多使用 4 劑量，第一劑量建議在出生後 8 小時內使用。

(2) Curosurf：

I . 起始劑量最多每公斤使用 200mg。

II . 重複劑量以每 12 小時，可額外再給予最高兩次每公斤 100mg 的重複劑量 (最高總量為 每公斤 400mg)。



出生後 ~~48~~ 小時內最多使用 ~~4~~ 劑量，第一劑量建議在出生後 ~~8~~ 小時內使用。

4. Survanta 與 Curosurf 兩藥品不得併用。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.49. Abiraterone

1. 與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性 (ECOG 分數須 ≤ 1)。高風險需符合下列三項條件中至少兩項：

(1)~(3)(略)

2. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：

(1)~(2)(略)

3.(略)

4. 前述 1、2、3 項須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1)~(3)(略)

- (4) 用於治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性，總療程以 ~~36~~²⁴ 個月為上限 (惟 Ateron 總療程以 24 個月為上限)。Zytiga ~~Abiratred 500mg~~ 總療程以 ~~36~~ 個月為上限。

(5)(略)

5.~6.(略)

