



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 15, No. 06

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 12月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：膀胱和泌尿道轉移性尿路上皮癌治療新選擇： Enfortumab vedotin	p.02
醫藥專欄：Ensifentrine 用於治療慢性阻塞性肺病 (COPD)	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動	p.14

家庭藥師
Family Pharmacist



膀胱和泌尿道轉移性尿路上皮癌治療新選擇：Enfortumab vedotin

陳顯文 藥師 撰稿

前言

膀胱癌是涉及泌尿系統最常見的惡性腫瘤，可分成三類。尿路上皮癌 (urothelial carcinoma)，源於膀胱內及泌尿道的上皮細胞，是最常見的膀胱癌類型，佔所有膀胱癌病例的 80-90%。鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma)，源於膀胱黏膜的扁平細胞約佔 1-2%。腺癌 (adenocarcinoma)，源於膀胱的腺細胞，只佔約 1%^[1]。

膀胱癌目前是世界上第十大常見癌症，2020 年全球發病數約 50 萬例^[2]。膀胱癌確切成因尚未清楚，但一些可能的風險因素已經在臨床上得到觀察。吸煙是其中一個主要的危險因素，此外某些職業如橡膠、化學藥劑、皮革製造、美髮、金屬加工、印刷、油漆、紡織、卡車駕駛、鉛管工及乾洗店的工作人員也屬高風險群。從流行病學的角度來看，台灣西南沿海的烏腳病區膀胱癌發生率較高。而較罕見的膀胱腺癌和鱗狀上皮細胞癌則與慢性炎症及結石有關。膀胱癌的早期症狀不易發現，常見症狀包括無痛性血尿，這是因癌變組織壞死或血管糜爛導致出血，尿液顏色可能鮮紅、暗紅或深褐色，約 80% 的患者因血尿就醫檢查。癌細胞若侵犯膀胱頸部，會出現頻尿、排尿困難、疼痛、尿急等問題，有時甚至會排出組織碎片或血塊，阻塞膀胱出口，膀胱炎和上泌尿道感染也可能發生，造成頻尿、尿急、小便疼痛、發燒等。若腫瘤阻塞輸尿管，可能引發腎水腫或腎衰竭^[3]。此外，根據膀胱癌入侵膀胱壁的嚴重程度可分為非肌肉侵襲性、肌肉侵襲性和轉移性^[4]，其中轉移性代表腫瘤已經由黏膜層穿過肌肉層並擴散到其他器官，為本文藥物治療之目標族群。

抗體藥物複合體用於尿路上皮癌的治療及發展

數十年來，含 cisplatin 或 carboplatin 化療一直是局部晚期或轉移性尿路上皮癌的標準一線治療，但其療效有限，患者 5 年存活率依然偏低^[5]。研究顯示，與單獨使用最佳支持治療相比，avelumab 雖能延長總體生存期，然而許多患者因病情惡化或死亡無法接受維持治療。雖然有研究指出 nivolumab 加上 gemcitabine 和 cisplatin 聯合治療能稍微改善總體生存期，但其他臨床試驗並未顯示類似的結果^[6]。對於局部晚期或轉移性尿路上皮癌患者，當治療失敗或完成治療後再次復發，抗體藥物複合體 (Antibody-Drug Conjugates, ADCs) 的研發便成為一種解決方案，ADC 技術是將小分子藥物連結至抗體上，利用抗體的標靶性將小分子藥物帶至特定細胞。小分子藥物雖然藥效強，但因毒性高且缺乏標靶性，容易傷害正常細胞並引發副作用。若能結合抗體藥物，精準辨識特定受體並將小分子藥物送入細胞內釋放，則可提高藥效並減少對正常細胞的傷害，此外，ADC 還帶來另一種治療效應，即旁觀者效應 (Bystander Killing Effect)^[7]。當藥物被標靶細胞吞入並摧毀後，釋放的小分子



藥物會擴散到周圍細胞，即使這些細胞沒有標靶抗原，也會因此受到破壞，進一步增強治療效果。對於未經治療的局部晚期或轉移性尿路上皮癌患者，使用 enfortumab vedotin 和 pembrolizumab 治療在無惡化存活期 (PFS) 和整體存活期 (OS) 明顯優於化療^[8]。

轉移性尿路上皮癌的治療

在轉移性尿路上皮癌的初始治療中，治療選擇取決於患者是否符合相應資格，包括全身性治療資格評估、enfortumab vedotin 資格評估、cisplatin 資格評估，如圖一。全身性治療評估針對其年齡、體能狀態、合併症和器官功能（包括認知功能評估）考慮患者的整體耐受能力；enfortumab vedotin 資格評估，表示患者應接受完整的皮膚檢查、眼科評估、血糖水平和腎功能（肌酸酐清除率應大於 30 mL/分鐘）以及神經學評估；cisplatin 資格評估^[6]，針對其腎功能（肌酸酐清除率大於等於 60 mL/分鐘）、無明顯聽力損失、小於 2 級的週邊神經病變、無紐約心臟協會 III 級或以上心臟衰竭的臨床證據等才能接受 cisplatin 化療，這些對適用資格的評估也適用於替代療法與二線甚至後線療法在選擇藥物上的使用前提。

根據臨床資料庫 UpToDate 和美國國家癌症資訊網 NCCN 對於膀胱和泌尿道轉移性尿路上皮癌治療最新臨床建議^[6, 9]，enfortumab vedotin 加上 pembrolizumab 的聯合療法為目前初始治療的優先選擇，而不是鉑類化療與免疫治療的聯合療法，在一項三期試驗 (EV-302)^[11]，enfortumab vedotin 作為一線療法具有顯著的整體存活期益處，且毒性症狀可接受。

然而某些患者可能無法接受或符合此方案，這時應依據其 cisplatin 適用資格來選擇替代治療，適合 cisplatin 的患者可接受基於 cisplatin 的化療方案，例如 nivolumab 加上 gemcitabine 和 cisplatin 的聯合療法，並在無疾病進展的情況下進行維持免疫治療，然而化療和免疫治療的最佳順序尚未確定^[6]。基於 cisplatin 的治療選擇需根據患者的健康狀況及對治療毒性的承受力進行個別化決定，並考慮治療的療效與可能的副作用。主要選項包括 MVAC（Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, 和 cisplatin），劑量密集型 MVAC，以及 GC（Gemcitabine 和 cisplatin），並根據不同臨床需求也可使用 PGC（paclitaxel, gemcitabine 和 cisplatin）三聯療法。MVAC 相較於單一使用 cisplatin 顯著改善了患者的總體生存期和無惡化存活期，但其毒性相對較大，特別是在老年患者或患有多種合併症的患者中。劑量密集 MVAC 透過每兩週在 G-CSF 支持下進行加強治療，儘管其總體生存期與經 MVAC 相似，但其無惡化存活期和完全反應率更高，且毒性較 MVAC 更可控，尤其是在骨髓抑制和黏膜炎方面^[6]。GC 與 MVAC 在總體生存期和疾病進展時間上提供相似的療效，但毒性相對較低，因此更適合無法承受 MVAC 毒性的患者，但患者的生活品質較高，副作用如體重減輕、疲勞及嚴重黏膜炎的發生率更低^[6]。PGC 是一種三聯療法，針對符合 cisplatin 資格的患者，與 GC 相比，PGC 在總體反應率和無惡化存活期方面表現更佳，特別是在原發性膀胱癌患者中有顯著的總體生存期改善。然而 PGC 的嚴重毒性風險也有所增加，特別是嗜中性白血球減少症和感染等問題，因此使用時需謹慎考量患者的耐受性^[6]。不

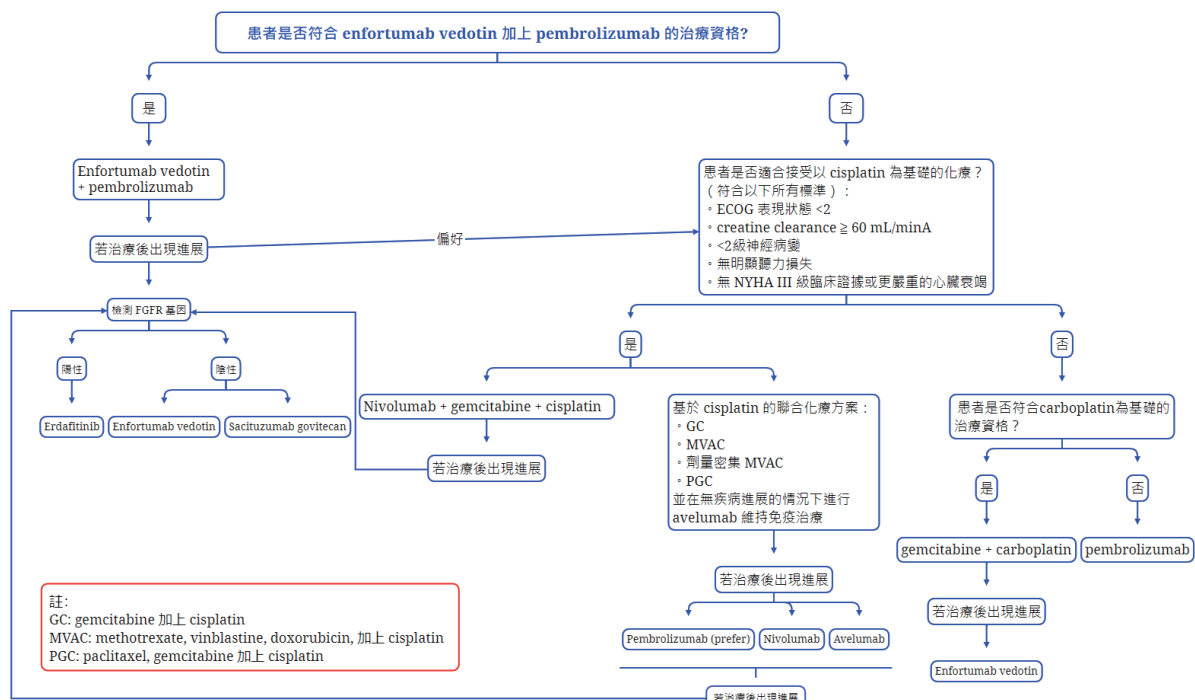


適合 cisplatin 的患者則選擇 gemcitabine 加上 carboplatin 或單獨使用 pembrolizumab 治療。

在維持治療方面，僅鉑類化療後未進展且有資格接受免疫檢查點抑制劑的患者建議接受 avelumab 治療，而不是單獨使用最佳支持治療，這種方法在三期試驗中改善了總體存活期和無惡化存活期^[6]。

二線治療則分成曾經接受過 enfortumab vedotin 加 pembrolizumab 治療、先前接受過 nivolumab 加 gemcitabine 和 cisplatin 治療、曾經接受過鉑類治療並且未接受過免疫治療三種。對於接受過 enfortumab vedotin 加 pembrolizumab 治療出現進展的患者，二線治療的最佳方法尚未確定，潛在選擇建議依照是否符合 cisplatin 資格來選擇鉑類聯合療法，或是檢測腫瘤 FGFR 與鼓勵患者參加臨床試驗；先前接受過 nivolumab 加 gemcitabine 和 cisplatin 治療之患者，比照與鉑類化療和免疫療法均出現進展的後線治療，也就是檢測腫瘤 FGFR；曾經接受過鉑類治療並且未接受過免疫治療，建議給予免疫檢查點抑制劑，比起 nivolumab、avelumab，更偏好使用 pembrolizumab。

後期治療對於先前已接受 enfortumab vedotin 加 pembrolizumab 療法但病情進展的患者，建議以 cisplatin 為基礎的化療，如 gemcitabine 加 cisplatin 作為二線治療，若患者不適合 cisplatin，可考慮 gemcitabine 加 carboplatin。針對已接受過鉑類和免疫治療的患者，治療選擇取決於 FGFR 基因突變情況。FGFR 突變陰性的患者可使用 enfortumab vedotin 作為單藥治療，替代選擇包括 sacituzumab govitecan 或單藥化療；而 FGFR 突變陽性的患者則首選 erdafitinib^[6]，其他可替代選擇包括 enfortumab vedotin 或 sacituzumab govitecan。此外，對於 HER2 陽性腫瘤且治療進展無其他選擇的患者，fam-trastuzumab deruxtecan 是合適的選擇^[6]，需注意其潛在的間質性肺病風險。其他後期治療的選擇包括單藥化療方案，如 vinflunine、pemetrexed、紫杉烷類、gemcitabine 及 ifosfamide 等藥物。

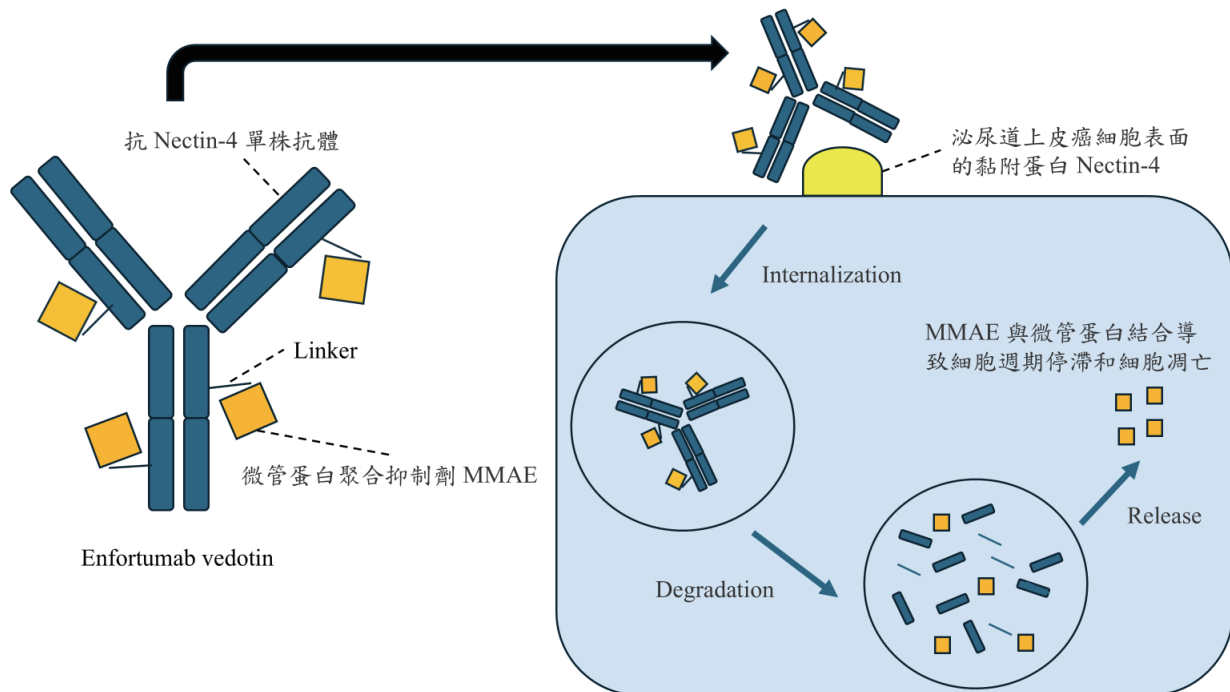


圖一 轉移性尿路上皮癌的治療建議流程^[6]



藥物之作用介紹

這次主要介紹的 ADC 藥物為 enfortumab vedotin，由中國倉鼠卵巢細胞產生的完全人源化的抗 Nectin4 單株抗體 (IgG1 κ AGS-22C3) 與微管蛋白聚合抑制劑 (monomethyl auristatin E, MMAE) 結合而成。Nectin-4 是泌尿道上皮腫瘤細胞表面的黏附蛋白，該藥物通過內化 (internalization) 進入腫瘤細胞，經過裂解作用釋放細胞毒殺性藥物 MMAE，破壞微管網絡，導致細胞週期停滯和凋亡^[7]，藥理機轉示意圖如圖二。



圖二 Enfortumab vedotin 機轉示意圖

臨床研究結果及副作用

Enfortumab vedotin 對於患有轉移性膀胱癌或泌尿道癌症使用族群分成兩大類，尚未接受晚期膀胱癌治療的人 (作為初始治療) 和先前接受過晚期膀胱癌治療的人 (作為後期治療)，而先前接受過晚期膀胱癌治療的人再分成兩個子族群，先前接受過免疫治療藥物和含 cisplatin 或 carboplatin 化療的人和先前接受過免疫療法藥物但無法接受含 cisplatin 化療的人。以下將介紹三個 enfortumab vedotin 的臨床試驗，EV-302、EV-301 和 EV-201 分別對應到這三種族群。

針對尚未接受晚期膀胱癌治療的族群，一項三期試驗 (EV-302)^[11]，納入 886 名既往未經治療、局部晚期不可切除或轉移性膀胱癌或泌尿道癌症且符合鉑類化療條件的患者，將其隨機分配接受 enfortumab vedotin 加 pembrolizumab 或化療 (gemcitabine 加 cisplatin 或 carboplatin)。相對於化療，enfortumab vedotin 在整個研究族群顯示改善整體存活 (中位數 32 個月與 16 個月，風險比 0.47，95% CI 0.38-0.58) 和無惡化存活期 (中位數 13 個月與 6 個月，HR 0.45，95% CI 0.38-0.54)，以及更高的客觀反應率 (68% 對



44%) 和完整反應率 (29% 對 13%)。毒性方面，與鉑類化療相比，enfortumab vedotin 加 pembrolizumab 的大於或等於三級毒性較低 (56% 對 70%)，且沒有發現新的毒性特徵，常見的大於或等於三級化療毒性主要為血液毒性，包括貧血 (31%)、嗜中性球減少 (30%) 和血小板減少 (18%)。病患報告結果顯示 enfortumab vedotin 加 pembrolizumab 在生活品質、功能、症狀和疼痛的維持或改善有關^[6]。

針對先前接受過晚期膀胱癌治療並且先前接受過免疫治療藥物和含 cisplatin 或 carboplatin 化療的族群，一項三期試驗 (EV-301)^[11]，納入了 608 名局部晚期不可切除或轉移性尿路上皮癌並曾接受含鉑化療或在接受 PD-1/L1 之時或之後出現疾病惡化患者 (並未納入那些在 avelumab 維持治療中出現進展的患者)，將其隨機分配接受 enfortumab vedotin 單藥治療或化療 (docetaxel, paclitaxel, or vinflunine)。中位追蹤時間約 24 個月，與化療組相比結果，整個研究族群中 enfortumab vedotin 改善了整體存活期 (中位數 13 個月與 9 個月，風險比 0.70，95% CI 0.58-0.85)、無惡化存活期 (中位數 6 個月與 4 個月，HR 0.63，95% CI 0.53-0.76)，以及更高的客觀回應率 (68% 對 44%) 和完整回應率 (29% 對 13%)。兩個治療組之間的 3 級以上毒性發生率相似 (52% 與 51%)。與 enfortumab vedotin 特別相關的 3 級以上毒性包括皮疹 (15%)、週邊神經病變 (5%) 和高血糖 (4%)。該藥物也報告了眼部毒性、肺炎 (例如間質性肺病) 和嚴重皮膚不良反應，包括 Steven-Johnson 症候群 (SJS) 和毒性表皮溶解症 (TEN) 病例。儘管如此，相對於化療，enfortumab vedotin 維持並防止了健康相關生活品質的惡化^[6]。

對於先前接受過免疫療法藥物但無法接受含 cisplatin 化療的人，一項開放的二期試驗 (EV-201)^[12]，納入了 91 名患有不適合接受 cisplatin 治療，但先前有接受過免疫抑制劑治療的患者。結果顯示，enfortumab vedotin 的客觀反應率為 52%，其中完全反應率和部分反應率分別為 20% 和 31%。大於或等於三級毒性包括嗜中性白血球減少症 (9%)、斑丘疹 (8%) 和疲勞 (7%)。四名患者死於治療相關毒性，包括急性腎損傷、代謝性酸中毒、多重器官功能障礙症候群和肺炎。雖然這一臨床試驗結果還是讓 enfortumab vedotin 獲得了 FDA 做為後線單藥治療的批准，然而在這一特定患者群體中可能需要進一步與其他藥物對照的隨機試驗。

結語

膀胱癌是一種常見的泌尿系統惡性腫瘤，特別是尿路上皮癌佔多數。吸煙、職業暴露等是已知的風險因素，而腫瘤的侵襲程度影響治療方案。傳統的化療如鉑類聯合療法在轉移性尿路上皮癌治療中效果有限，導致患者的長期存活率較低。ADC 技術為晚期和尿路上皮癌患者提供了新的治療選擇，其中 enfortumab vedotin 加上 pembrolizumab 的聯合療法顯示出優於傳統療法的療效，能顯著延長患者的生存期並改善生活品質。雖然毒性風險仍然存在，但其相對於化療更為可控，特別是在晚期患者中。針對不同患者的健康狀況和腫瘤突變



情況，個別化的治療方案依然至關重要，而臨床試驗也顯示出 ADC 技術的潛力和進一步研究的必要性。

參考文獻

1. 台灣癌症基金會。膀胱癌專區。取自 <https://www.canceraway.org.tw/cancerinfo.php?id=9B3B7F46-B5BC-442E-A8BE-0176B544C6E4>。更新於 2022 年 9 月。
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. 財團法人癌症希望基金會。希望之語面對膀胱癌，十版三刷。發行於 2022 年 5 月。
4. 臺大醫院健康電子報。膀胱癌與灌注藥物治療。2022 年 10 月 179 期。
5. SEER cancer stat facts: bladder cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2023.
6. Treatment of metastatic urothelial carcinoma of the bladder and urinary tract/UpToDate Joaquim Bellmunt, MD, PhD Begonia P Valderrama, MD. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-urothelial-carcinoma-of-the-bladder-and-urinary-tract>. Updated: Jul 17, 2024.
7. Bernard A. Liu et al. Abstract 5581: Enfortumab vedotin, an anti-Nectin-4 ADC demonstrates bystander cell killing and immunogenic cell death anti-tumor activity mechanisms of action in urothelial cancers. 2020, Aug 15.
8. Powles T et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117. PMID: 38446675.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Bladder Cancer. Accessed May 9, 2024.
10. 國家衛生研究院電子報。癌症精準治療的新利器：生物標靶 ADC 現況與未來展望（上）。923 期。發表於 2021 年 12 月 30 日。
11. Rosenberg JE et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2023 Nov;34(11):1047-1054. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.016. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37678672.
12. Yu EY, Petrylak DP et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):872-882. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00094-2. Epub 2021 May 12. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):e239. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00300-4. PMID: 33991512.



Ensifentrine 用於治療慢性阻塞性肺病 (COPD)

王皓儀 藥師 撰稿

前言

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一種阻塞性的肺部疾病，也會隨著時間發展、惡化。COPD 擁有很高的發病率 (morbidity) 與死亡率 (mortality)，因此疾病是否得到妥善控制對於病人來說是至關重要的。COPD 在病理上會造成呼吸道的發炎、黏液增加、纖維化、狹窄等，患者也常見有肺氣腫 (emphysema) 的情況。COPD 最常見的三大主要症狀是呼吸困難 (dyspnea)、慢性咳嗽和痰液產生，此外還有喘和胸悶等，且在疾病早期容易出現勞動或活動後感到呼吸困難；而隨之而來的共病包括肺癌、支氣管擴張症 (bronchiectasis)、心血管疾病、骨質疏鬆、代謝症候群、骨骼肌無力、焦慮、憂鬱和認知功能障礙等。COPD 的風險因子有很多，其中最重要的為吸菸；吸菸的量及時間會對疾病的嚴重程度造成影響，因此評估病人的吸菸史相當重要；但吸菸對於個人的影響因人而異，有些人吸菸不多或菸齡尚淺卻已有嚴重的症狀，也有些人長年大量吸菸卻幾乎沒有症狀。其他如環境影響、感染、早產、氣喘或具有相關家族史也可能是誘發發病的風險因子^[1]。

COPD 的診斷最主要是透過肺功能的檢查來判定，一般而言以 FEV1/FEV 小於 0.7 為標準，並且搭配其症狀和臨床表現判斷，檢查時也會給予支氣管擴張劑，大多數 COPD 患者在給予支氣管擴張劑之後 FEV1/FEV 是無法恢復至正常值的。按照全球慢性阻塞性肺病倡議組織 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 的分級，COPD 的嚴重程度可以以 FEV1 做區分，如表一^[1]。

表一、COPD 嚴重程度分級

分級	標準
GOLD 1 (輕度)	FEV1 > 預測值的 80%
GOLD 2 (中度)	預測值的 50% ≤ FEV1 < 預測值的 80%
GOLD 3 (重度)	預測值的 30% ≤ FEV1 < 預測值的 50%
GOLD 4 (極重度)	FEV1 < 預測值的 30%

COPD 的初始治療

COPD 的治療主要可以分為非藥物治療與藥物治療；非藥物治療包括生活習慣的改變，如戒菸、減少接觸危險因子、肺部復健；若是比較嚴重的病人可能給予氧氣。本文著重介紹藥物治療。COPD 的患者可以依據惡化史和症狀分為三類，並以此決定初始治療



方針，如表二。COPD 的初始治療須考量病人的個人狀況、惡化風險、血中嗜酸性球數值等，做出適當的分組 (A 組、B 組或 E 組) 以決定治療策略。對於 A 組的病人，應視病人呼吸困難情況給予長效或短效支氣管擴張劑，若病人鮮少發生呼吸困難情況，則以給予長效型支氣管擴張劑為佳。對於 B 組的病人，首選治療為 LABA + LAMA，而當 LABA + LAMA 的治療不適合時，並沒有任何證據顯示其中哪一個單用更好，應視病人使用狀況而定；此外，B 組病人較容易有其他共病影響預後，應對於其共病妥善治療。而 E 組的病人首選 LABA + LAMA；若要加上 ICS，應使用 LABA + LAMA + ICS，而不適合只用 LABA + ICS；針對血中嗜酸性球 300 個 / μ L 則應考慮 LABA + LAMA + ICS；此外，應開立短效支氣管擴張劑以即時性應付突發症狀^[2]。院內支氣管擴張劑列表，如表三。

表二、COPD 初始藥物治療

組別	條件	治療策略首選
A 組	每年 0~1 次惡化且未導致住院 mMRC 0~1 級、CAT 分數 < 10	支氣管擴張劑 (以長效型為佳)
B 組	每年 0~1 次惡化且未導致住院 mMRC 等級 ≥ 2 、CAT 分數 ≥ 10	LABA + LAMA
E 組	每年至少 2 次惡化或因惡化導致住院	LABA + LAMA (若血中嗜酸性球計數 ≥ 300 個 / μ L 則考慮 LABA + LAMA + ICS)
mMRC: modified medical council dyspnea questionnaire CAT: COPD assessment test LABA: long-acting beta-agonist LAMA: long-acting muscarinic antagonist ICS: inhaled corticosteroid		

表三、院內支氣管擴張劑

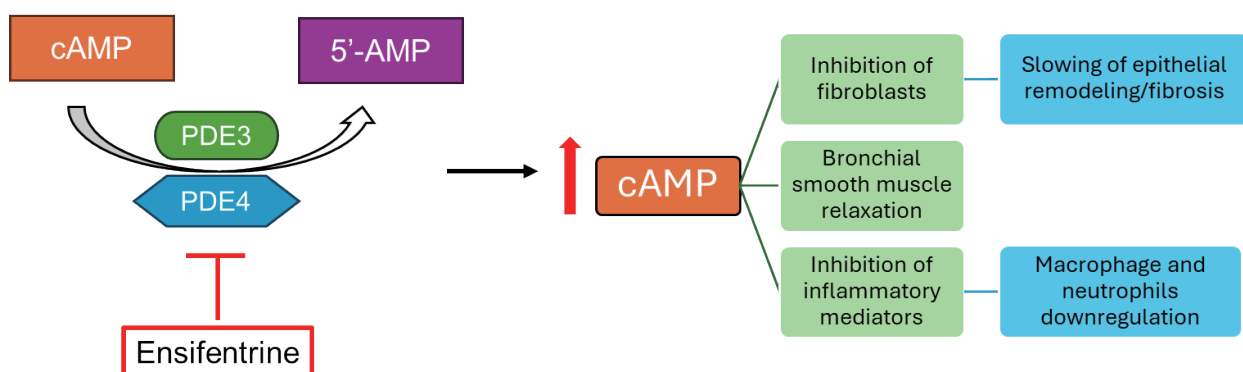
藥理分類	商品名	成分	適應症	類型	劑量	副作用
SABA	Berodual N	Fenoterol	COPD	MDI	1 puff PRN	偶有暈眩、口乾、頭痛
SAMA	備喘全	Ipratropium	氣喘	MDI	2 puff QD	口乾、咳嗽、喉嚨刺激
LAMA	適喘樂 Spiriva	Tiotropium	COPD	MDI	1 puff QD	噁心，嘔吐，頭痛，皮疹
ICS	治喘樂 Alvesco	Ciclesonide	氣喘	MDI	2 puff QD	鼻咽炎、口乾、咳嗽、背痛
LABA LAMA	適倍樂 Spiolto	Olodaterol Tiotropium	COPD	DPI	1 puff QD	咽喉炎、鼻竇炎、下呼吸道感染、便秘、腹瀉、四肢疼痛、胸痛
	安肺樂 Anoro	Vilanterol Umeclidinium	COPD	MDI	2 puff BID	頭痛，肺炎，高血糖
	必肺宜 Bevespi	Formoterol Glycopyrronium	COPD	MDI		



LABA ICS	潤娃 Relvar	Vilanterol Fluticasone	COPD 氣喘	DPI	1 puff QD	高血壓、頭痛、口腔念珠菌 感染、鼻咽炎、上呼吸道感染
	使肺泰 Seretide	Salmeterol Fluticasone	COPD 氣喘	MDI	2 puff BID	頭痛、上呼吸道感染、咽喉 炎、喉嚨刺激或聲音沙啞、 口腔念珠菌感染
	吸必擴 Symbicort	Formoterol Budesonide	COPD 氣喘	MDI	2 puff BID	口腔念珠菌感染、頭痛、鼻 咽炎、上呼吸道感染、腸胃 不適、咽喉痛
LABA LAMA ICS	肺樂喜 Trelegy	Vilanterol Umeclidinium Fluticasone	COPD 氣喘	DPI	1 puff QD	肺炎、頭痛、背痛、味覺障 礙、腹瀉、消化不良、咳嗽、 口咽疼痛
	喘寶 Trimbow	Formoterol Glycopyrronium Beclometasone	COPD 氣喘	MDI	2 puff BID	頭痛，肺炎，高血糖
定量噴霧吸入劑（metered-dose inhaler, MDI）；乾粉吸入劑（dry powder inhaler, DPI）						

Ensifentrine 簡介

Ensifentrine (Ohtuvayre[®]) 是今年在美國新核准的藥品，是 20 多年來首個新機轉的 COPD 治療藥物，核准適應症為成人 COPD 的維持治療。ensifentrine 的機轉為 phosphodiesterase 3 (PDE3) 和 4 (PDE4) 的抑制劑 (如)；PDE 3 會調節 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 和 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)，進而調節支氣管平滑肌張力，而 PDE4 調節抗發炎細胞的 cAMP，活化抗發炎反應；另外 PDE4 還可以活化 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)，改善支氣管上皮細胞的纖毛運動；而藥品對於 PDE3 和 PDE4 的雙重抑制能夠產生抗發炎和增進支氣管擴張的協同效應^[3]。



圖一 Ensifentrine 作用機轉

本藥品的標準劑量為每日兩次，每次 3 mg，藥品規格為 ampule，以吸入方式使用，大力搖晃後以噴霧器吸入。以每日兩次的標準劑量而言，藥品在體內的濃度會在開始使用



的第三天前達到穩定，吸入後約有 90% 到達肺部，而 Cmax 則會在吸入後 0.6~1.5 小時達到；藥品的半衰期為 10.6~12.6 小時，最主要的代謝方式為 oxidation (hydroxylation、O-demethylation)，其次為 conjugation (glucuronidation)，主要由 CYP2C9 代謝，少量由 CYP2D6 代謝，而最主要的排除方式為糞便^[4]。

臨床試驗

Ensifentrine 經過兩項第三階段臨床試驗 (ENHANCE-1 和 ENHANCE-2) 評估療效，共包含了 1553 成年中重度 COPD 病患。這兩個試驗是 24 週的隨機、雙盲、以安慰劑為對照組的平行試驗。符合標準的病人會以 5：3 的比例分別接受 ensifentrine 3 mg BID 和安慰劑來進行為期 24 週的療程。參與試驗的患者為 40~80 歲，給予支氣管擴張劑後 FEV1 達預測值的 30~70%，FEV1/FEV_{0.75} < 0.7，mMRC 等級 ≥ 2，吸菸史 ≥ 10 包 - 年；部分病人並未接受長效維持治療，其他則使用 LABA 或 LAMA 其中一種來做維持治療，且部分病人有併用 ICS，而實驗中除非醫療必須，否則不會開始或停止治療；同時患有氣喘的患者已排除。

在 ENHANCE-1 中，共 760 人完成超過 24 週的治療，分別為 ensifentrine 組 477 人和安慰劑組 283 人，另分別有 280 人和 89 人完成了 48 週治療；總計 84.5% 的人完成了整項試驗療程。在 ENHANCE-2 中，共 789 人完成超過 24 週的治療，分別為 ensifentrine 組 498 人和安慰劑組 291 人；總計 77.3% 的患者完成了整項試驗療程。

ENHANCE-1 和 ENHANCE-2 的參與病患的 FEV1 預測值分別為 52% 和 51%，且分別有 69% 和 55% 的病人有在使用 LABA 或 LAMA 其中一種做治療 (部分併用 ICS)。在 ensifentrine 的治療下，第 12 週的平均 FEV1 AUC0-12h 與安慰劑相比出現顯著進步，ENHANCE-1 為 87 mL，ENHANCE-2 為 94 mL (95% 信賴區間分別為 [55, 119] 和 [65, 124]；兩者皆 P < 0.001)。研究使用 E-RS (Evaluating Respiratory Symptoms)、SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) 來評估症狀改善和生活品質等面向，結果顯示在 ENHANCE-1 中平均 E-RS 和 SGRQ 的總分皆有顯著改善，而在 ENHANCE-2 第 24 週時的進步則不明顯。在兩項試驗中，中重度年度惡化率在超過 24 週得到改善，在 ENHANCE-1 中發生率比 (ensifentrine 組：安慰劑組) 為 0.64% [0.40, 1.00] (P = 0.050)，ENHANCE-2 中為 0.57 [0.38, 0.87] (P = 0.009)；另外，首次惡化時間也延後了，在 ENHANCE-1 和 ENHANCE-2 中的風險比分別為 0.62 [0.39, 0.97] (P = 0.038) 和 0.58 [0.38, 0.87] (P = 0.009)。安全性的評估中，ensifentrine 組與安慰劑組不良事件比例相差不大，ENHANCE-1 中分別為 38.4% 和 36.4%，ENHANCE-2 中分別為 35.3% 和 35.4%^[5]。

從臨床試驗結果可見，在 ensifentrine 的使用下病人能夠在 24 週的治療中收穫明顯的疾病狀況改善，包括了肺功能檢查、症狀控制、生活品質、惡化發生等。



臨床效益

Ensifentrine 在穩定 COPD 的治療上扮演重要的角色，也提供了我們在原先 LABA、LAMA 及 ICS 之外另一種維持治療的新選擇，其最主要的角色在於病患基於原先的治療，如 LABA、LAMA、LABA + LAMA 等，仍然持續出現呼吸困難等症狀，或對於原治療藥物缺乏耐受性時，可以考慮用以替換。對於持續有呼吸困難但過去一年並未出現惡化的病人，若原先是使用 LABA 或 LAMA 單一治療，會建議改為 LABA-LAMA 合併治療，而此時若病人是對其中一種藥物無法耐受時，便可考慮 ensifentrine 作為替代，而臨床試驗也有證實，LABA 或 LAMA 單一治療加上 ensifentrine 治療有明顯進步；病人若原先使用 LABA-ICS 合併治療，可以考慮加上 LAMA 或 ensifentrine；若原先已使用 LABA-LAMA 合併治療，則視情況加上 ICS 或 ensifentrine。

對於持續惡化的病人，ensifentrine 也有其治療角色：對於嗜酸性球較低的病人（計數 $< 100/\mu\text{L}$ ）或在 LABA-LAMA-ICS 三重治療下仍持續惡化之病人，可以加上 ensifentrine，並另外考慮 azithromycin 維持治療或 roflumilast。Ensifentrine 是相對較新的治療手段，目前實際的臨床使用經驗也尚且不多，因此在 COPD 治療中的用途仍在不斷發展中^[6]。

注意事項與不良反應

使用 ensifentrine 時應注意不應使用於急性症狀緩解，急性症狀仍應使用短效支氣管擴張劑。而本藥品有可能產生較嚴重之不良反應，如可能造成反常的支氣管痙攣（bronchospasm），且可能危及生命，若發生應盡快停止治療並改用其他替代方案；接受 ensifentrine 治療的患者有出現精神相關的不良反應，包括焦慮、憂鬱、失眠、自殺傾向等，因此針對曾經或現在有憂鬱、自殺意圖或行為的病人應謹慎評估使用 ensifentrine 的必要性。此外，針對肝功能不佳的病人，可能造成本藥物體內濃度增加，應小心使用。臨床試驗中亦出現其他不良反應，包括背痛（1.8%）、高血壓（1.7%）、泌尿道感染（1.3%）、腹瀉（1.0%）等^[4]。

結語

COPD 是現代相當常見且重要的慢性疾病之一，並且有著不容忽視的死亡率與其他可能因此產生的疾病，對於 COPD 治療的研究也因此顯得格外重要。ensifentrine 的核准為 COPD 的治療提供了全新的思路，有著與傳統吸入劑不同的機轉，並且發揮明顯的治療效果，可以用於原有治療耐受性不佳時的替代療法或是在調整穩定型 COPD 維持治療時外加上。期待未來能有更多不同的治療策略，提升 COPD 患者的生活品質。



參考文獻

1. UpToDate: Chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and staging
2. UpToDate: Stable COPD: Initial pharmacologic management
3. Faruqi MA, Khan MMKS, Mannino DM. Perspectives on Ensifentrine and Its Therapeutic Potential in the Treatment of COPD: Evidence to Date. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024 Jan 3;19:11-16. doi: 10.2147/COPD.S385811. PMID: 38188891; PMCID: PMC10771716.
4. 仿單 - OHTUVAYRE - ensifentrine suspension
5. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):406-416. doi: 10.1164/rccm.202306-0944OC. PMID: 37364283; PMCID: PMC10449067.
6. UpToDate: Stable COPD: Follow-up pharmacologic management



全民健保藥品給付相關規定異動(113年10月)

公告主旨：自 113 年 10 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Denosumab、Tofacitinib、Osimertinib、Gefitinib、Erlotinib、Afatinib、高單位免疫球蛋白。

激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

一、Denosumab：限用於：多發性骨髓瘤病人與乳癌、前列腺癌、肺癌、結腸直腸癌、膀胱癌、腎癌、子宮頸癌、卵巢癌、食道癌、胃癌及胰癌併有蝕骨性骨轉移之病人

免疫製劑 Immunologic agents

一、Etanercept; adalimumab; golimumab ; abatacept ; tocilizumab ; tofacitinib ; infliximab ; certolizumab ; ixekizumab ; brodalumab ; filgotinib 使用本類藥品之醫事機構應注意監測病患用藥後之不良反應及可能發生的重大安全事件 (如肺結核及病毒性肝炎) 。 Etanercept ; adalimumab ; tocilizumab ; tofacitinib : 兒童治療部分

1. Etanercept 限使用於 4 歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。adalimumab、tocilizumab 及 tofacitinib oral solution 限使用於 2 歲以上具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。~~tocilizumab 限使用於 2 歲以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。~~
2. (略)
3. (略)
4. 需事前審查核准後使用。
 - (1). 申報時需檢附 methotrexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。
 - (2). 使用 ~~etanercept~~ ~~adalimumab~~ 或 ~~tocilizumab~~ 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。
5. 病患需同時符合下述 (1)(2)(3) 三項條件者方可使用
 - (1). 病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變：
 - I. 全身性 (systemic)
 - II. 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可)
 - III. 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular)



- (2). 標準療法失敗者 (符合下列任一項)
- I. 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。
 - II. 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 毫克以上並且發生無法接受的副作用。
- (3). 最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義：關節病情必須同時符合下列兩個要項：
- I. 腫脹的關節總數大於等於 5 個。
 - II. 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 ≥ 3 個。(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。
6. 需排除 ~~etanercept~~、~~adalimumab~~ 及 ~~tocilizumab~~ 使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：
- (1). 懷孕或正在授乳的婦女。
 - (2). 罹患活動性的感染症的病患。
 - (3). 未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。
 - (4). 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症 (sepsis) 者。
 - (5). 惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。
 - (6). 免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。
7. 需停止 ~~etanercept~~、~~adalimumab~~ 及 ~~tocilizumab~~ 治療的情形如果發生下列現象應停止治療：
- (1). 不良事件，包括：
 - I. 惡性腫瘤。
 - II. 該藥物引起的嚴重毒性。
 - III. 懷孕 (暫時停藥即可)。
 - IV. 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。
- ◎附表十六：全民健康保險活動性多關節幼年型慢性關節炎使用 ~~etanercept~~/~~adalimumab~~/~~tocilizumab~~ 藥品申請表

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Osimertinib

1. 限單獨使用於：
 - (1). 具有 EGFR Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 基因突變且具腦轉移 (CNS)之局部侵犯性或轉移性 (即為 IIIB、IIIC 期或第 IV 期)肺腺癌病患之第一線治療。



~~惟111年4月1日前已核定用藥之病人得經事前審查核准後，使用至疾病惡化。~~

- (2). 先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。

2. 使用注意事項：

- (1). 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附：

- I. 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請。~~確實患有肺腺癌之病口或細胞檢查報告，及 EGFR 基因突變檢測報告。~~

- II. 初次申請時需檢具確實患有肺腺癌或非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，及檢附 EGFR 基因檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。~~第二線治口用藥者，需另檢附曾經接受 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治口之證明，以及目前又有疾病口化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測口（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測口的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。~~

- III. 再次申請時需附上治療後相關臨床資料（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。每次處方以 4 週為限，如給藥 4 週後需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查評估療效，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層），若病情惡化、復發或產生不可接受之毒性，即不得再次申請。~~每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時需附上治療後相關臨床資料，每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。~~

- IV. 需檢附 EGFR 基因檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

- (2). 用於第一線治療用藥：本藥品於第一線使用時與 gefitinib、erlotinib、afatinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。如需更換使用本藥品，必須符合本藥品具有 EGFR Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即為 IIIB、IIIC 期或第Ⅳ期）肺腺癌病患。

- I. ~~如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移之轉移性（第Ⅳ期）肺腺癌之限制。~~
- II. ~~如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移（non-CNS）之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。~~

- (3). 用於第二線治療用藥：須符合本藥品具有 EGFR T790M 基因突變，及檢附曾



經接受 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療之證明，以及目前又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。

(4). 每日限用 1 粒。

二、 Gefitinib:

1. 限單獨使用於

(1). ~ (2) (略)

2. 使用注意事項

(1). ~ (4) (略)

(5). 本藥品於第一線使用時，與 osimertinib、dacomitinib 及 bevacizumab 併用 erlotinib 之治療組合僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 或 [Exon 21 L858R](#) 基因突變之局部侵犯性或轉移性（[即為 IIIB、IIIC 期](#)或第IV期）肺腺癌病患之限制。

II. ~ III. (略)

三、 Erlotinib :

1. 限單獨使用於

(1). ~ (4) (略)

2. (略)

3. 使用注意事項

(1). ~ (5) (略)

(6). 本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 或 [Exon 21 L858R](#) 基因突變之局部侵犯性或轉移性（[即為 IIIB、IIIC 期](#)或第IV期）肺腺癌病患之限制。

II. (略)

四、 Afatinib :

1. 限單獨使用於：

(1). ~ (2) (略)

2. 使用注意事項

(1). ~ (5) (略)

(6). 本藥品於第一線使用時，與 osimertinib、dacomitinib 及 bevacizumab 併用 erlotinib 之治療組合僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。



- I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 或 [Exon 21 L858R](#) 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即為 IIIB、IIIC 期或第IV期）肺腺癌病患之限制。
- II. ~ III. (略)

全民健保藥品給付相關規定異動(113年11月)

公告主旨：自 113 年 11 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：高單位免疫球蛋白。

免疫製劑 Immunologic agents

高單位免疫球蛋白：本類藥品限依藥品許可證登載之適應症範圍內用於符合下列任一條件病人，限符合下列適應症病患須檢附病歷摘要（註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效…等）

1. 靜脈注射劑：

(1). 先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時（需附六個月內免疫球蛋白檢查報告）

(2). ～(8)(略)

(9). 慢性脫髓鞘多發性神經炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)：(限使用 Privigen、Gamunex-C、Kiovig)

I. 限用於依歐洲神經醫學會聯合會 (European Federation of Neurological Societies; EFNS) 之診斷標準確診為慢性脫髓鞘多發性神經炎之 2 歲以上病患，且對於類固醇治療無效或無法耐受類固醇，臨床上仍產生急性惡化時使用。(110/12/1)

II. ～VIII.(略)

(10). 後天性免疫球蛋白低下症 (Secondary Immunodeficiency, SID) 的維持性治療使用：

I. 限用於接受骨髓或幹細胞移植病人在合併後天性免疫球蛋白低下症 (SID) 的維持性治療使用，預防感染或降低感染的發生率，且血清 IgG 濃度 < 4 g/L，及過去 6 個月曾發生 2 次 (含) 以上嚴重感染。

II. 療程為每 4 週注射 1 次，每次劑量為每公斤體重 0.2 公克。

III. 經事前審查核准後使用，每次申請以 3 個月為限 (限使用 3 個療程)，並需檢附免疫球蛋白 (IgG 濃度) 檢查報告。

IV. 繼續使用者，需每 3 個月評估一次血清 IgG 濃度 (於最後 1 次注射 IVIg 的 4 週後或下次注射前檢測)，符合血清 IgG 濃度 < 5g/L，且過去 3 個月曾發生嚴重感染，方可提出申請續用。若續用時血清 IgG 濃度 < 5g/L 則每次劑量為每公斤體重 0.2-0.4 公克。



V. 上揭為預防感染或降低感染發生率，限使用於正在接受壓抑 B 細胞之積極治療方案病人，每個方案以 9 個月為上限。

2. 皮下注射劑：（略）

