



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 07, 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
◆ 2016 年10月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

- 醫藥專欄：HBV 帶原者服用 TKIs 注意 B 肝病毒再活化p.02
- 醫藥專欄：Chronic Lymphocytic Leukemia 治療新選擇 -Gazyva®
(Obinutuzumab).....p.08
- 全民健保藥品給付相關規定異動p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



HBV 帶原者服用 TKIs 注意 B 肝病毒再活化

朱翊庭 藥師 撰稿

一、前言

今 (105) 年 5 月 26 日，食品藥物管理署發布「BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表」，參考同月 4 日加拿大衛生部提供此類藥品安全資訊，提醒慢性 B 型肝炎 (HBV) 帶原者接受 imatinib, nilotinib 及 dasatinib 等 Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) 類藥品時，要注意 B 肝病毒再活化^[1,2]。

彙整全球通報案例發現，發生 B 型肝炎病毒再活化的時間點介於服用 TKIs 後三週至八年間，其機轉和頻率皆待釐清。食藥署提醒醫療人員於使用此類藥品前，應檢測病人之 B 型肝炎病毒感染狀態，如需處方此類藥品於 B 型肝炎帶原者，整個治療期間及療程結束後數個月內，皆應密切監控活動性 B 型肝炎病毒再活化之症狀。患者如出現體重減輕、發燒、腹痛、噁心嘔吐、皮膚泛黃 (黃疸)、肝炎的症狀，務必告知醫療人員以進行相關檢查。B 型肝炎病毒再活化可能導致急性肝衰竭或猛爆性肝炎，進而需接受肝臟移植，甚至造成死亡，切不可大意。

目前健保針對慢性 B 肝患者使用預防性藥物有相關給付規定：(1) 癌症化學治療中，B 型肝炎發作者，經消化系專科醫師同意後，可長期使用 (可使用至化療療程結束後六個月)；(2) 接受癌症化學療法，經照會消化系專科醫師同意後，可於化學療法前一週開始給付使用，直至化學療法結束後六個月，以預防 B 型肝炎發作^[3]。

二、B 型肝炎病毒再活化定義

目前 B 型肝炎病毒再活化的定義為化療後出現肝炎且血清 ALT 值超出正常值上限的 3 倍或上升至 100 IU/L，且 B 肝病毒 DNA 顯著增加至少 10 倍^[4,5]。主要發生在先前已去活化或緩解症狀的 B 型肝炎病患，於化療期間或結束之後 B 肝病毒 DNA 立即突然上升。B 型肝炎病毒再活化不只發生在 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 陽性病患，也發生在 HBsAg 陰性且 B 型肝炎 e 抗體 (Anti-HBc) 陽性和 / 或 B 型肝炎表面抗體 (Anti-HBs) 陽性病患。在一項前瞻性臨床試驗中，626 位癌症病患接受化療後，將近 20% 的病患發生 B 型肝炎病毒再活化的情形^[4]。B 型肝炎病毒再活化的風險因子包括男性、年紀輕、血清 B 型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 陽性、化療前 B 肝病毒 DNA 高於 3×10^5 copies/mL、使用類固醇和 anthracyclines 類化療藥物、以及處於化療期間^[4,6,7]。化療所誘發的 B 型肝炎病毒再活化機轉並不清楚，但可能牽涉兩步驟：免疫抑制期及免疫修復期^[6,8]。免疫抑制期一開始血清 B 肝病毒 DNA 和 HBeAg 顯著增加，這可能跟免疫系統受到抑制導致 B 肝病毒複製有關。免疫修復期則發生在停用免疫抑制藥物之後，免疫系統恢復，快速破壞受到感染的肝細胞，造成發炎、壞死^[6,8]。



病毒標記	病毒標記中文	臨床意義
HBsAg	B 型肝炎表面抗原	呈陽性，表示有 B 型肝炎病毒感染。持續存在超過六個月以上則稱為慢性 B 型肝炎帶原者。
anti-HBs	B 型肝炎表面抗體	B 型肝炎免疫之指標。呈陽性，表示體內有 B 型肝炎抗體存在。
HBeAg	B 型肝炎 e 抗原	B 型肝炎病毒活動複製之指標。血中 e 抗原陽性、e 抗體陰性表示 B 型肝炎病毒在肝細胞內繁殖旺盛，血液及體液中的 B 型肝炎病毒數量多、傳染力強，肝炎發生的機率較大。
Anti-HBe	B 型肝炎 e 抗體	B 型肝炎病毒不活動複製之指標。血中 e 抗原陰性、e 抗體陽性表示 B 型肝炎病毒在肝細胞內繁殖力下降、血液及體液中的 B 型肝炎病毒數量少、傳染力弱，肝炎發生的機率減少。
Anti-HBc	B 型肝炎核心抗體	曾有 B 型肝炎感染之指標。
HBV DNA	B 型肝炎病毒量	為表面抗原、e 抗原外，另一個重要的疾病預測指標。與 B 肝藥物治療的成功機率及日後產生抗藥可能性高低相關。

三、Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑

1996 年 Druker 等人發現酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) 可以有效地抑制費城染色體 Bcr-Abl 融合基因。這個 TKI 即為 STI571^[9]。STI571 的作用機轉在於佔據 Bcr-Abl 酪胺酸激酶上的 ATP 結合位置，使 Bcr-Abl 無法催化磷酸化反應，導致 Bcr-Abl 的功能喪失，因此抑制癌細胞的增生，且較傳統療法佳 (Figure 1)^[10]。目前主要用於治療慢性骨髓性白血病 (CML)、初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL)、無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。

Imatinib 目前建議為治療慢性骨髓白血病的的第一線療法^[9]，然而部分病人對 imatinib 可能產生抗藥性，因此設計出 nilotinib 且藥效更強，副作用也較輕微。患有慢性骨髓白血病的病患以 imatinib 治療，已有 1-4% 的人被報告出產生肝臟毒性，但是肝功能不全的問題可透過降低劑量或是停用 imatinib 獲得緩解。

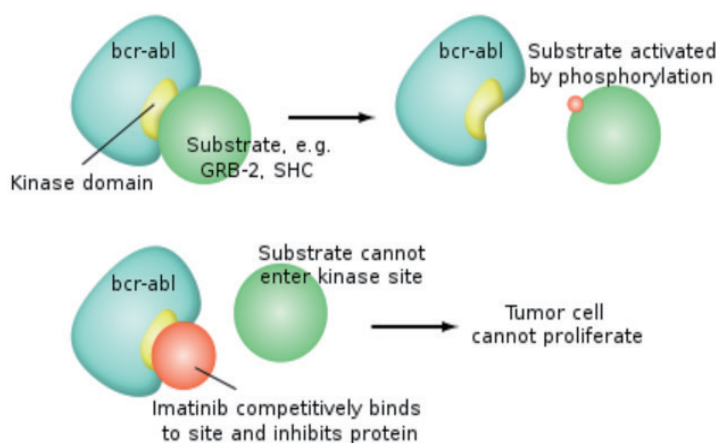


Figure 1 Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑作用機轉^[10]

(上) Bcr-Abl 酪胺酸激酶可結合至 ATP 並從 ATP 上轉移磷酸至各種受質之酪胺酸殘基。此作用導致骨髓細胞過度增生，稱為慢性骨髓白血病 (CML)。

(下) STI571 阻斷 ATP 與 Bcr-Abl 酪胺酸激酶的結合，在酪胺酸激酶缺少活性的情況下，受質無法磷酸化，抑制了癌細胞的增生。



慢性骨髓性白血病 (CML) 是一種慢性骨髓增生性疾病，患者體內的白血球會出現不正常的增生現象。臨床症狀表現為疲倦、發燒、食慾降低及體重減輕等。但是有 30~40% 的病人並無明顯症狀，常於進行血球分析或理學檢查時發現白血球上升或脾臟腫大才得知，大約 50~70% 的病人白血球數目大於 $100,000/\text{mm}^3$ [11,12]。

四、案例分享 [13]

加拿大衛生部回顧臨床試驗、上市後經驗和醫學文獻發現，曾有慢性 B 型肝炎 (HBV) 帶原者接受 Bcr-Abl 酪胺酸激酶抑制劑類藥品後，發生 B 型肝炎病毒再活化 (HBV reactivation) 之案例；且部分案例因 B 型肝炎病毒再活化導致急性肝衰竭或猛爆性肝炎，進而須接受肝臟移植，甚至死亡。

【案例 A】

一位 43 歲男性於 2011 年 12 月診斷出慢性骨髓白血病，並服用 imatinib 400 mg QD 治療。治療前此病患之肝功能指數 ALT = 40 IU/L (正常值 11-40 IU/L)，TBI = 0.8 mg/dL (正常值 0.3-1.2 mg/dL)，Albumin = 3.5 g/dL (正常值 3.5-5.5 g/dL) 以及 PT = 11 s (normal 10-12 s)，皆於正常範圍內。主要分子反應 (major molecular response, MMR; Bcr-Abl/Abl ratio < 0.1%, according to the international scale (IS)) 註於使用 imatinib 治療 3.5 個月之後達到。但在治療 6 個月後，病患開始感到容易疲倦且 ALT 增加為 1086 IU/L (Figure 2A)。HBsAg 和 HBeAg 呈現陽性。B 肝病毒 DNA 呈現陽性且濃度高達 229 254 031 IU/mL。考量可能為 B 型肝炎病毒再活化，病患開始服用 entecavir 0.5 mg QD，imatinib 則持續使用。Entecavir 治療一個月後，病患的 ALT 下降至 117 IU/L 且 HBV DNA 為 11 IU/mL (Figure 2A)，6 個月後臨床症狀緩解。Imatinib 治療 9 個月之後，達到完全分子反應 (complete molecular response, CMR; Bcr-Abl/Abl ratio < 0.0001%, according to the IS) 註。

【案例 B】

一位 67 歲男性有糖尿病史且為 B 型肝炎帶原者，被診斷出慢性骨髓白血病，伴隨白血球及血小板增多現象，服用 imatinib 400 mg QD 治療。治療前此病患之肝功能指數 ALT = 26 IU/L，TBI = 1.1 mg/dL，Albumin = 4.8 g/dL 以及 PT = 12.6 s。治療 7 個月後達到完全細胞學反應 (complete cytogenetic response, CcyR; Bcr-Abl/Abl ratio < 1%, according to the IS) 註。然而在治療 53 個月之後，病患開始出現黃疸及厭食現象且 ALT 增加為 374 IU/L，TBI 2.74 mg/dL (Figure 2B)。HBsAg 及 HBeAg 呈現陽性。B 肝病毒 DNA 為陽性且濃度為 12 165 714 IU/mL。考量可能為 B 型肝炎病毒再活化，醫師處方 entecavir 0.5 mg QD，而 imatinib 則持續使用。Entecavir 治療 1 個月之後，病患 ALT 數值降至 41 IU/L。治療 12 個月後 B 肝病毒 DNA 為 10 IU/mL，並於 2011 年 4 月達到完全分子反應 (CMR) 註。

【案例 C】

一位 50 歲女性於 2009 年 11 月因白血球增多、貧血、血小板減少被送往本院進行評



估，本身是一位 B 型肝炎帶原者。因骨髓細胞增生、骨髓組織切片出現 Ph+，被診斷為慢性骨髓白血病，服用 imatinib 400 mg QD 治療。治療前此病患之肝功能指數 ALT = 23 IU/L，TBI = 0.4 mg/dL，Albumin = 4.1 g/dL 以及 PT = 11 s。由於 Bcr-Abl/Abl 比值在使用 imatinib 治療一年後並沒有顯著下降，因此改為口服 nilotinib 400 mg BID 治療。然而在 nilotinib 治療 3 個月後，病患開始出現茶色尿液並且容易感到疲倦，且 ALT 增加為 592 IU/L (Figure 2C)。TBI 值為 2.54 mg/dL。血液凝集功能正常。HBsAg 為陽性，但 HBeAg 為陰性。B 肝病毒 DNA 為陽性，且濃度為 27 120 705 IU/mL。考量可能為 B 型肝炎病毒再活化，醫師處方 entecavir 0.5 mg QD，且 nilotinib 則持續使用。Entecavir 治療 2 個月之後，病患 ALT 值降至 92 IU/L (Figure 2C)。B 肝病毒 DNA 也在 6 個月後降至 18 IU/mL，並達到主要分子反應 (MMR)^註。

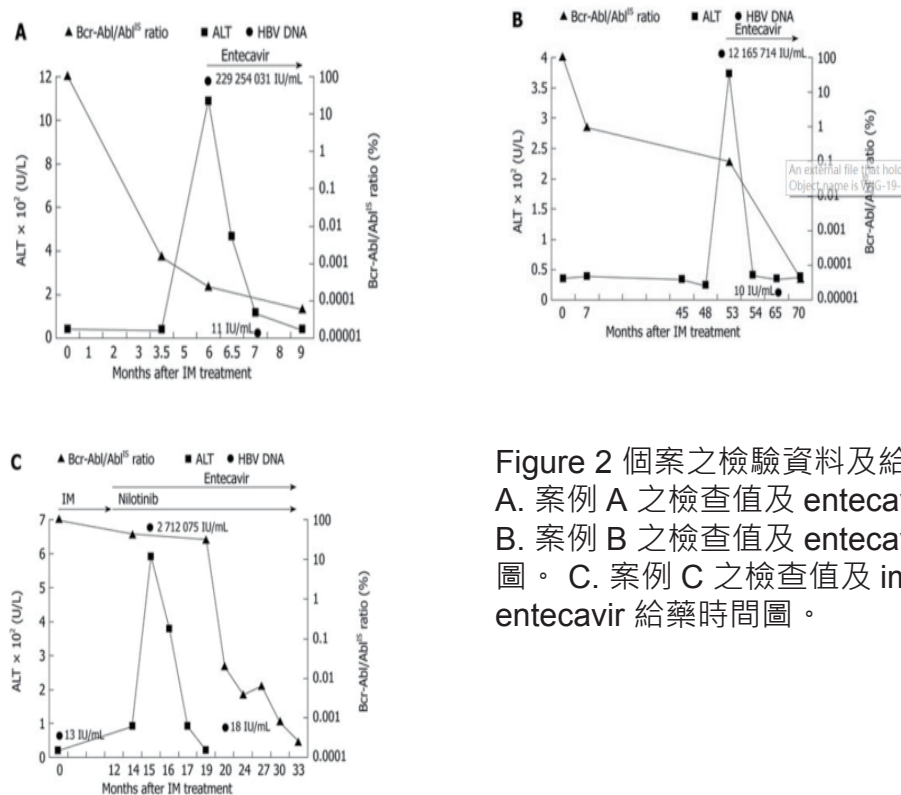


Figure 2 個案之檢驗資料及給藥圖^[13]

A. 案例 A 之檢查值及 entecavir 給藥時間圖。
B. 案例 B 之檢查值及 entecavir 給藥時間圖。
C. 案例 C 之檢查值及 imitinib, nilotinib, entecavir 給藥時間圖。

五、案例討論

此三個案例中，肝炎復發 (hepatitis flare) 之後都未停用酪胺酸激酶抑制劑，且肝功能不全在接受 entecavir 治療後即改善，因此可以排除 imatinib 或 nilotinib 之肝毒性造成肝炎復發的可能性。在案例 C 中，B 型肝炎病毒再活化的診斷主要是依據治療前的低病毒量與肝炎復發時的高病毒量。即使前兩個案例中 B 型肝炎病毒量在使用 imatinib 治療前並未測量，但 HBsAg 和 HBeAg 在用 entecavir 治療前為陽性且在肝炎復發時病毒量很高。因此我們可以合理推測在前兩個案例中，B 型肝炎病毒再活化為造成肝炎復發的原因。

目前由於相關案例有限，酪胺酸激酶抑制劑誘導 B 型肝炎病毒再活化的機轉仍有待



研究。值得注意的是，B 型肝炎病毒再活化發生在案例 A 與案例 B 分別達到主要分子反應 (MMR) (Figure 2A) 和完全細胞學反應 (CCyR) (Figure 2B) 之後。慢性骨髓白血病患者對 imatinib 治療有完全反應者，可修復對於先天免疫系統很重要的漿細胞樣樹突細胞，因此前兩個案例以 imatinib 治療產生反應並使免疫系統復甦造成大量受感染的肝細胞破壞導致肝炎復發，可支持 B 型肝炎病毒再活化的免疫修復期假說。再者，案例 C 中，肝炎復發發生在達到完全細胞學反應 (CCyR) 5 個月之前 (Figure 2C)，此項發現說明 nilotinib 治療可能誘發不同於 imatinib 的免疫修復機轉，但需要更進一步的研究來證實。

六、結論

B 型肝炎病毒再活化可能發生在接受酪胺酸激酶抑制劑治療的病患。當使用酪胺酸激酶抑制劑治療期間，一旦懷疑可能發生 B 型肝炎病毒再活化時，早期監測 B 肝病毒量並使用抗病毒藥物可達到更好的臨床治療反應以及預防。

註：慢性骨髓性白血病 (CML) 治療評估標準

1. 完全血液學反應 (Complete hematological response, CHR)：白血球數低於 10,000/ul、血小板數目低於 450,000/ul、周邊血液沒有不正常的血球及脾臟腫大現象消失
2. 細胞學反應 (Cytogenetic response)：完全細胞學反應 (CCyR)：無費城染色體；部分細胞學反應：費城染色體下降至原有 1-35%；主要細胞學反應：費城染色體下降至原有 0-35%；次要細胞學反應：費城染色體下降，但仍大於原有 35%

PS: 須檢測大於 20 個位於細胞分裂中期 (metaphase) 的細胞

3. 分子反應 (Molecular response)：完全分子反應 (CMR)：BCR-ABL 產物無法用定量聚合酵素鏈鎖反應方法測出，或是下降大於基礎值 (baseline) 達 4.5 個 log 值；主要分子反應 (MMR)：BCR-ABL 產物下降大於基礎值達 3 個 log 值

七、參考資料：

1. 毛志民, HBV 帶原者服用 TKIs 注意 B 肝病毒再活化, 藥師週刊 (第 1969 期), 2016 Jun 6
2. Healthy Canadians. GLEEVEC (imatinib mesylate), TASIGNA (nilotinib), BOSULIF (bosutinib), SPRYCEL (dasatinib), ICLUSIG (ponatinib hydrochloride). Government of Canada. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58222a-eng.php>. Access May 4, 2016.
3. 全民健康保險藥品給付規定
4. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol. 2000;62:299-307.
5. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer. 2004;90:1306-1311.
6. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. Blood Rev. 2008;22:117-126.



7. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology. 2006;43:209-220.
8. Xunrong L, Yan AW, Liang R, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy--pathogenesis and management. Rev Med Virol.2001;11:287-299.
9. Mauro M, Druker B. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. Oncologist, 2001; 6: 233-8.
10. Wikipedia. Mechanism of action of imatinib. <http://en.wikipedia.org/wiki/Imatinib>. Access Oct 10, 2016.
11. Tefferi A. Chronic myeloid disorders: Classification and treatment overview. Semin Hematol, 2001; 38: 1-4.
12. Sawyers C. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, 1999; 340: 1330-40.
13. Guan-Min Lai, Sheng-Lei Yan, Cheng-Shyong Chang, et al. Hepatitis B reactivation in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitor. World J Gastroenterol. 2013 Feb 28; 19(8): 1318-1321.



Chronic Lymphocytic Leukemia 治療新選擇 -Gazyva® (Obinutuzumab)

謝昶庭 藥師 撰稿

一、前言

慢性淋巴性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia) 主要是因患者體內淋巴球出現不正常增生所導致。大約 95% 以上的慢性淋巴性白血病是導因於 B lymphocytes(B-CLL) , 不到 5% 是因 T lymphocytes 癌化 (T-CLL) 。這些免疫功能不成熟卻過度增生的癌化細胞會向外擴散並堆積在血液、骨髓、肝臟、脾臟、淋巴組織。罹患初期並無明顯症狀, 但疾病進展時可見腫大的淋巴結, 肝脾腫大, 白血球數值過高。治療慢性淋巴性白血病 (CLL) 的主要用藥可分為化療類製劑 :Chlorambucil、Cyclophosphamide、Fludarabine、Bendamustine 以及單株抗體製劑 :Rituximab、Alemtuzumab、Ofatumumab、 Obinutuzumab¹。典型慢性淋巴性白血病會表現的淋巴球細胞表面抗原, 包括 CD19、CD20、CD21、 CD24 以及 CD52。針對 CD20, 近年來許多 CD20-directed cytolytic antibodies 的產品陸續上市, 包括羅氏藥廠出品也是本文要介紹的 Gazyva(Obinutuzumab)(Figure 1)。根據 NCCN 治療指引, 在較高齡 (如七十歲以上) 或同時患有其他共病如高血壓及糖尿病之病患, 常選擇副作用小的口服化療藥 chlorambucil , 再搭配單株抗體的標靶藥 (Obinutuzumab、Rituximab) , 這樣的組合療效既能比單用 chlorambucil 效果好, 也不會增加身體太多負荷²。若是晚期的年紀小於七十歲之患者, 則可考慮合併多種藥品以達到最大療效, 進一步以改善預後。常見組套有 : FCR (Fludarabine、Cyclophosphamide、Rituximab)、FR(Fludarabine、Rituximab)、Obinutuzumab+chlorambucil 和 Bedamustine+/- Rituximab 等 (詳見 NCCN guideline) 。此外若是患者第 17 對染色體短臂 (17p) 缺失, 則可建議採用 Alemtuzumab 等其他相關治療組套³。

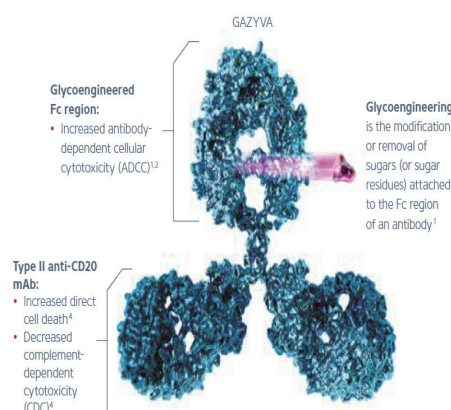


Figure 1. 在 2014 年 被 列 入 NCCN 治 療 指 引 的 Type II anti-CD 20 mAb-Gazyva(Obinutuzumab)⁹



二、適應症與機轉

Gazyva 適用於與 chlorambucil 併用，治療先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。

Obinutuzumab 是一種單株抗體，可鎖定表現在前驅 B 淋巴球與成熟 B 淋巴球表面的 CD20 抗原。當結合至 CD20 時，obinutuzumab 會藉由 (1) 免疫作用細胞參與 (包括抗體依賴性細胞毒殺 (ADCC) 與抗體依賴性細胞吞噬作用 (ADCP)、(2) 直接活化細胞內死亡訊息傳遞途徑 (直接細胞死亡) (Figure 2A) 及 / 或 (3) 活化補體串聯反應，來調控 B 細胞溶解作用。較早上市的 Rituximab 和 ofatumumab 為 type I 的結合型態，他們主要是藉由補體毒殺作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC), 也就是間接活化補體，使活化的補體在癌細胞表面上打洞，讓癌細胞死亡 ; Type II 的 Gazyva (Obinutuzumab) 在 Fc region 進行了醣基化工程，這使得它相對於 Type I anti-CD20 mAbs 擁有較強的 ADCC 反應。這個抗體依賴細胞毒殺作用 (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC) 反應則是間接活化 NK 自然殺手細胞 (或 T 細胞)，而活化的 NK 自然殺手細胞會釋出讓癌細胞死亡的物質 (Figure 2B)。

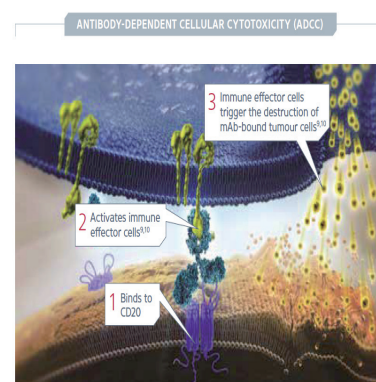


Figure 2A. Gazyva 直接活化細胞內死亡訊息傳遞途徑作用機轉圖⁹ Figure 2B. Gazyva 之 ADCC 反應機轉⁹

三、用法用量

Gazyva 須以無菌技術製備輸注用溶液時為注入含有 0.9% 氯化鈉的聚氯乙烯 (PVC) 或非聚氯乙烯的聚烯烴材質 (non-PVC polyolefin) 之輸注袋內稀釋。不可使用其他稀釋液，如：葡萄糖 (5%)。僅能經由靜脈輸注給藥。不可以 IV push 或 IV bolus 方式給藥。此外，Gazyva 不可與其他藥物混合。Gazyva 的治療分為六個治療週期，每 28 天為一週期。Gazyva 每次劑量為 1000 mg，以靜脈輸注方式給藥。但第一週期的首次輸注是分第一天 (100 mg) 及第二天 (900 mg) 給藥⁴。



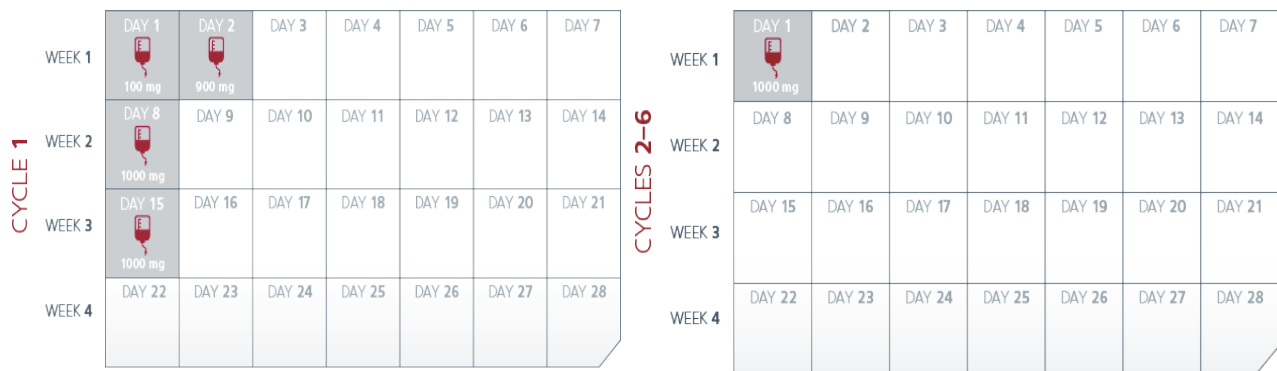


Figure 3. Gazyva 治療週期給藥圖示說明⁹

四、警語及注意事項

Gazyva 之產品列有幾項黑框警語須特別注意。B 型肝炎病毒 (HBV) 再活化，可能發生於接受 CD20-directed cytolytic antibodies(包括 Gazyva) 治療的患者，在某些案例會導致猛爆性肝炎、肝衰竭與死亡。所有患者在開始 Gazyva 治療前，應先篩檢是否感染 HBV。在 Gazyva 治療期間與之後應監測 HBV 陽性患者。若發生 HBV 再活化，應停用 Gazyva 與其他併用藥物。Obinutuzumab 可能發生的不良反應包括 B 型肝炎再活化、進行性多發性腦白質病、輸注反應、腫瘤溶解症候群、感染、嗜中性白血球減少症、血小板減少症等。其中輸注反應、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、貧血、發燒、咳嗽、噁心與腹瀉為 Gazyva 最常見的不良反應 (發生率 $\geq 10\%$)⁴。若患者出現感染、第三或第四級血球減少症 (cytopenia) 或 $\geq$ 第二級非血液性毒性，應考慮中斷治療。此外，三分之二的患者在首次 Gazyva 1000 mg 輸注時發生輸注反應。輸注反應也可能在後續輸注時發生。症狀可能包括低血壓、心搏過速、呼吸困難與呼吸道症狀 (如：支氣管痙攣、咽喉刺激、喘鳴、喉部水腫)。其他常見症狀包括噁心、嘔吐、腹瀉、高血壓、潮紅、頭痛、發燒與寒顫。建議應給予患者 acetaminophen、抗組織胺與糖質皮質素 (glucocorticoid) 之前置藥物。視需要對輸注反應進行醫療處置 (如：給予 glucocorticoid、腎上腺素、支氣管擴張劑及 / 或氧氣)。整個輸注期間都應密切監測患者⁴。GAZYVA 1000 mg/40 mL (25 mg/mL) 是無防腐劑的溶液，可於 2° C 至 8° C 保持穩定。Gazyva 必須避光保存且謹慎確保輸注溶液在製備期間不受微生物的污染。輸注溶液應立即使用，若未立即使用，所製備的溶液可保存於 2-8° C 最長 24 小時⁴。

五、Gazyva 和 CLL 標靶治療藥品比較與臨床試驗討論

NEJM 和 Roche 所採納的臨床試驗是由 781 名未曾接受 CLL 治療，年齡中位數為 73 歲，Clcr 中位數為 62 ml/min，CIRS score 平均為 8 的民眾來進行⁵。首先，由 Figure 4A. 可得知病人接受單株抗體合併 chlorambucil 治療後，overall response 較 chlorambucil 單獨治療為佳。此外，Gazyva 併用 chlorambucil 的疾病無惡化存活時間 (Progression free



survival, PFS) 較單獨治療為長 (G-Clb 為 26.7 個月 vs. Clb 為 11.1 個月) (Figure 4B) 。雖然 Gazyva-Clb 的組合在 overall survival 無法看到顯著的效益 ($p=0.08$) (Figure 4C), 但在 progression free survival 無惡化存活時間中位數可看見 Gazyva-Clb 的組合在上較 Rituximab-chlorambucil 具有顯著增加的呈現 ($p<0.001$) (詳見 Figure 4D) 。

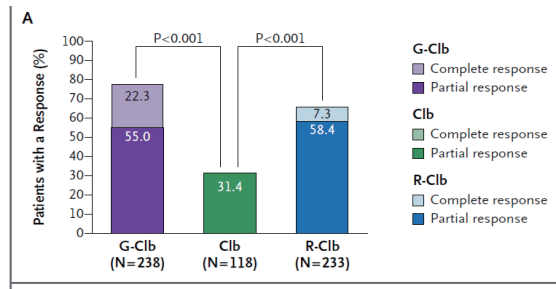


Fig 4A. Overall response: G/R-Clb v.s.Clb 5

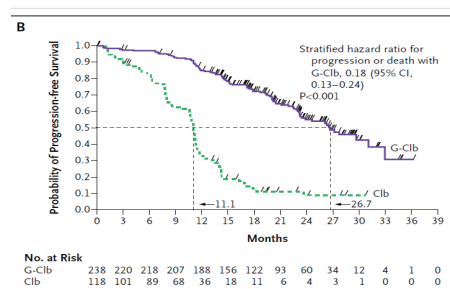


Fig 4B. Progression free survival : G-Clb v.s.Clb5

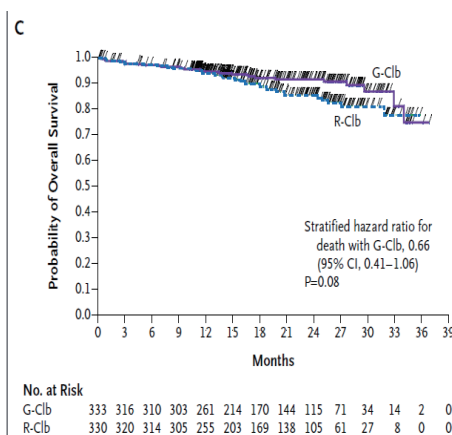


Fig 4C. Overall survival: G-Clb v.s. R-Clb5

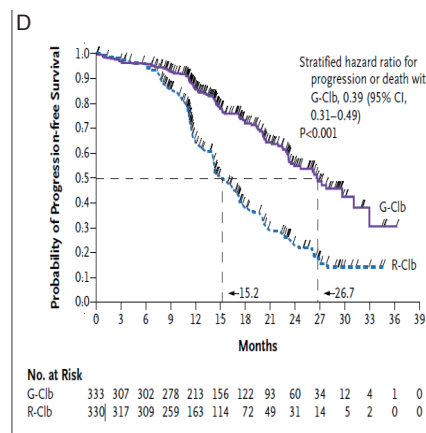
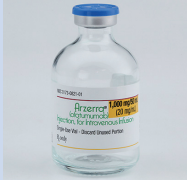
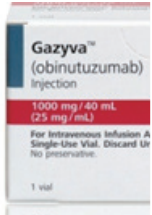


Fig 4D. Progression free survival: G-Clb v.s. R-Clb5

在治療慢性淋巴性白血病的標靶藥品中，多數藥品主要瞄準 CD20 或 CD52。B 肝病毒再活化風險被列入許多產品之黑框警告，進行治療前須多留意。下表是依據 NCCN 治療指引、FDA product prescribing information 和 Annals of Hematology & Oncology 期刊 7 整理的比較表。

MoAb	Target	Clinical status	Black box warning
Ofatumumab (ARZER-RA®) 	CD 20	在復發性或進展性慢性淋巴性白血病 (CLL) 有很好的療效。FDA 在 2009 年批准其用於 fludarabine and alemtuzumab-refractory CLL.	B 型肝炎病毒 (HBV) 再活化風險可能發生。
Obinutuzumab(GAZYVA®) 	CD20	適用於與 chlorambucil 併用，治療先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CLL 患者。	B 型肝炎病毒 (HBV) 再活化風險可能發生。



Rituximab (Mabthera®) 	CD 20	莫須瘤 (MabThera) 適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用治療 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 的患者。	B 型肝炎病毒 (HBV) 再活化、致命的輸注反應、腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome; TLS)、進行性多發性腦白質病 (PML)。
Alemtuzumab (Campath®) 	CD 52	適用於第 17 對染色體短臂 (17p) 缺失或 TP53 基因突變的慢性淋巴性白血病。	嚴重輸注反應、感染風險增加、Cytopenias

六、結語

繼 Mabthera 在 CLL 治療市場廣受歡迎後，羅氏再推出 type II mAb- Gazyva。此藥品在 Fc region 醣基化的設計，提升 ADCC 反應，顯著延長了疾病無惡化存活時間 (PFS)。Gazyva 延緩 CLL 病情惡化的效果，甚至優於目前治療該病最常用之藥物 Rituximab。慢性淋巴性白血病主要好發在老年人，隨著人口高齡化，發生個案有逐年上升的趨勢，因此 CLL 的治療不容忽視。近年來 CD20 標靶藥品之研發帶來抗癌治療的新希望，將成為 CLL 患者一大福音⁸。

七、參考資料

- 蕭樑材。慢性淋巴性白血病的分期與治療現況。癌症新探 65 期,2013 年 7 月。Retrieved on Sep 30, 2016 from the website <http://cisc.twbbs.org/lib/addon.php?act=post&id=3329>.
- 王銘崇。慢性淋巴性白血球的三大治療方針。台灣骨髓之友協會。2015 年 11 月 27 日。Retrieved on Sep 30, 2016 from the website <http://www.tbmta.org.tw/info.php?page=3>.
- NCCN 2014 clinical practice guidelines for Chronic lymphocytic leukemia. <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>. Ac-cess Sep 30, 2016.
- Gazyva 中英文仿單
- Valentin Goede, Kirsten Fischer, Raymonde Busch, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-1110
- FDA product information. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>. Ac-cess Sep 30, 2016.
- Tadeusz Robak. Novel Drugs for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2014. Ann Hematol Oncol. 2014;1:1-4.
- Vijay Singh¹, Damodar Gupta¹ and Alexandru Almasan, et al. Development of Novel Anti-Cd20 Monoclonal Antibodies and Modulation in Cd20 Levels on Cell Surface: Looking to Improve Immunotherapy Response. J Cancer Sci Ther 2015;7:347-358
- Genentech USA Inc. GAZYVA <http://www.gazyva.com/hcp/ctl/moa>. Accessed Sep 30,2016



全民健保藥品給付相關規定異動(105年8月)

修正後給付規定

公告主旨：自 105 年 08 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：

Febuxostat 80mg/tab (Feburic)
 Eltrombopag 25mg/tab (Revolade)
 Liraglutide 18mg/3ml/syringe (Victoza)
 Exemestane 25mg/tab (Aromasin)
 Regorafenib 40mg/tab (Stivarga)
 Anidulafungin 100mg/vial (Eraxis)
 Moxifloxacin 400mg/250ml/bt (Avelox) 管抗
 Avelox 口服 400mg/tab(Moxifloxacin) 管抗
 健保給付修正規定

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.11.1.Febuxostat (Feburic)：

限慢性痛風患者之高尿酸血症使用，且符合以下條件之一：

1. 曾使用過降尿酸藥物 benzbromarone 治療反應不佳，尿酸值仍高於 6.0mg/dL。
2. 患有慢性腎臟病 (eGFR < 45mL/min/1.73m² 或 serum creatinine ≥ 1.5mg/dL)，或具尿酸性腎臟結石或尿酸性尿路結石，或肝硬化之痛風病人。

血液治療藥物 Hematological drugs

4.3.2. Eltrombopag (Revolade)、Romiplostim (Nplate)

1. 限用於成年慢性自發性 (免疫性) 血小板缺乏紫斑症 (ITP) 且對於其他治療 (例如：類固醇、免疫球蛋白等) 失敗患者，需接受計畫性手術或侵入性檢查且具出血危險者，血小板 < 80,000/uL，且符合下列條件之一者使用：
2. (略)

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

5.1.3.GLP-1 受體促效劑

5.1.3.2 Liraglutide(Victoza)

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及 / 或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
2. 當患者已接受口服降血糖藥物，及 / 或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及 / 或基礎胰島素併用。
3. 本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。



抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.1.1.Exemestane (Aromasin Sugar Coated Tablets) :

1. 限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體 (estrogen receptor) 陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifen 無效後，方可使用。
2. 具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：
 - (1) 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告 (應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象)。
 - (2) 本案藥品使用不得超過三年。

9.51.Regorafenib (Stivarga) :

1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC) :

- (1) 用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 K-ras 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。
- (2) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，才可繼續使用。

2. 胃腸道間質瘤 (GIST)

- (1) 先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。
- (2) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.6.9.Anidulafungin 注射劑 (Eraxis for Injection)

限用於治療成人侵襲性念珠菌感染。

10.8.2.1.Moxifloxacin (Avelox) :

限用於成人 (18 歲以上) 之下列感染症：

1. 慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎、複雜性腹腔內感染。
2. 急性鼻竇炎或複雜性皮膚和軟組織感染，因抗藥性細菌感染及病情需要，經感染科醫師會診確認需要使用者。



全民健保藥品給付相關規定異動(105年9月)

修正後給付規定

公告主旨：自 105 年 09 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：

Golimumab 100mg/ml,0.5ml/vial (Simponi)

Abiraterone 250mg/tab (Zytiga)

健保給付修正規定

免疫製劑 Immunologic agents

8.2.4.9.Golimumab(Simponi)：用於潰瘍性結腸炎治療部分

1. 須經事前審查核准後使用。

2. 須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一：

(1) 同時符合下列條件：

I . 領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡 (直腸型排除) 。

II . 經 5-aminosalicylic acid 藥物 (如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑 (如 azathioprine 或 6-mercaptopurine) 充分治療無效 (須有病歷完整記載用藥史，連續治療達 6 個月以上)，或對 5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。

III .Mayo score ≥ 9 分且 Mayo Endoscopic subscore ≥ 2 分 (需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片) 。

(2) 急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件：

I . 內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。

II . 病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。

III . 糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。

IV .Mayo Score 為 12 分，經類固醇全劑量靜脈注射 (如 methylprednisolone 40-60mg/day 等) 連續治療 5 天無效。

3. 療效評估與繼續使用：

(1) 初次申請： golimumab 以 6 週 (使用 2 劑)、adalimumab 以 8 週 (使用 4 劑) 為限，治療後達到臨床反應評估者 (Mayo Score ≤ 6 分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 2 分)，方得申請繼續使用。(105/10/1)

(2) 繼續使用者：需每 16 週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1 分，可再申請繼續使用 16 週，維持治療以申請兩次為限。

4. 劑量給予方式及總療程：

(1)Golimumab：



I . 最初第一劑 200mg , 兩週後第二劑 100mg , 作為緩解之誘導 ; 有效患者之後每隔 4 週給予維持劑量 50mg(體重大於 80 公斤病患 , 每隔 4 週 100mg) , 至多持續至 38 週 , 作為緩解之維持。

II . 若使用劑量為 100mg (含) 以上 , 限使用 100mg(1mL) 規格量。

5. Golimumab 治療 38 週後若病情復發 , 依初次使用標準再次提出申請。

6. 須排除使用之情形：

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) 罹患活動性感染症 (active infection) 之病患。

(3) 未經完整治療之結核病病患 (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) 惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 之病患 (但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)。

(5) 具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。

(6) 多發性硬化症 (multiple sclerosis)。

7. 須停止治療的情形：

(1) 療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。

(2) 其他事項包括：

I . 惡性腫瘤。

II . 該藥物引起之嚴重毒性 (白血球過低、嚴重過敏)。

III . 懷孕 (暫時停藥即可)。

IV . 嚴重間發性感染 (暫時停藥即可)。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.49. Abiraterone (Zytiga)

1. 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 兩個療程以上且治療無效者。
2. 需與 prednisone 或 prednisolone 併用。
3. 須經事前審查核准後使用 , 每 3 個月需再次申請。
4. 本品與 enzalutamide 僅能擇一使用。

