



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 08. No. 02

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
◆ 2017 年04月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：黃斑性病變的臨床用藥介紹	p.02
醫藥專欄：健保給付 C 型肝炎全口服抗病毒藥物治療介紹	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



黃斑性病變的臨床用藥介紹

王雅萍 藥師 撰稿

前言

黃斑部病變是造成視力喪失的主要原因之一，無論是年齡相關性的黃斑部退化 (Age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病引起的黃斑部水腫 (Diabetic macular edema, DME)、抑或是視網膜靜脈阻塞所導致的黃斑部水腫，皆會造成視力損害。

老年性黃斑部病變是除了白內障外，造成老年人視力障礙最主要的原因。年齡相關性的黃斑部病變 (AMD) 依照是否產生脈絡膜新生血管區分為乾性及濕性兩種類型，乾性 AMD 的臨床成因為黃斑部上的細胞萎縮而造成視力退化，濕性 AMD 則是因為不正常的血管增生影響到黃斑部，而導致視網膜感光細胞異常，造成影像扭曲歪斜。多足性脈絡膜血管病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 為其中之一的亞型，常見於亞洲地區老年人黃斑部病變^[1]，其主要症狀為視力模糊、影像扭曲或中心暗影的狀況，眼底檢查可見橘紅色的視網膜下血管瘤，並且常合併視網膜下出血及滲出物。

糖尿病引起的黃斑部水腫 (DME)，主要是因為黃斑中心的視網膜增厚，引起血漿滲漏而造成視網膜水腫，導致視力模糊、飛蚊症、複視。糖尿病是目前美國新盲症的主要原因^[2]，若沒給予適度的眼科治療，糖尿病患者約有 25~30% 會有視力喪失的風險。

臨床治療介紹

臨床上黃斑部病變的治療方式包含雷射光凝固治療 (photocoagulation)，玻璃體內注射抗新生血管內皮因子藥物 (Anti-VEGF) 及光動力雷射療法 (Photodynamic Therapy, PDT)。

雷射光凝固治療的方式，是利用高能量的雷射光將病變處及裂孔修補，防止進一步的滲漏及出血，來避免病灶擴大，但是因為會在治療過程中在視網膜上產生疤痕，而導致視野上的永久盲點，因而限制了它的臨床使用。

光動力雷射療法，是將特殊光敏感藥物 (Verteporfin) 注入血管內，待其到達新生血管病灶處，再以特殊波長紅光雷射照射病灶，讓藥品活化，活化後的藥物可使脈絡膜的新生血管達到栓塞及萎縮的目的。Verteporfin (Visudyne 維視達) 是一個特殊光敏感藥物，它不會對正常視網膜造成傷害，僅有視網膜下出血及玻璃體出血少數併發症，由於光敏感的特性，在接受治療後的五天內，須避免陽光照射。

玻璃體內注射抗新生血管內皮因子藥物，是將 Anti-VEGF 藥物 (Aflibercept、Ranibizumab) 直接注射至玻璃體內，VEGF 是目前認為導致異常血管在視網膜下增生的生長因子，因此給予抗 VEGF 藥物能減少異常血管的生長，減緩其滲漏，有助於減緩視力喪失並改善視力，但操作過程須避免感染且容易引起黃斑部水腫，必須重複多次注射來獲得治療效益。Ranibizumab 是由大腸桿菌細胞中經 DNA 重組技術所製成之擬人化單株抗體片



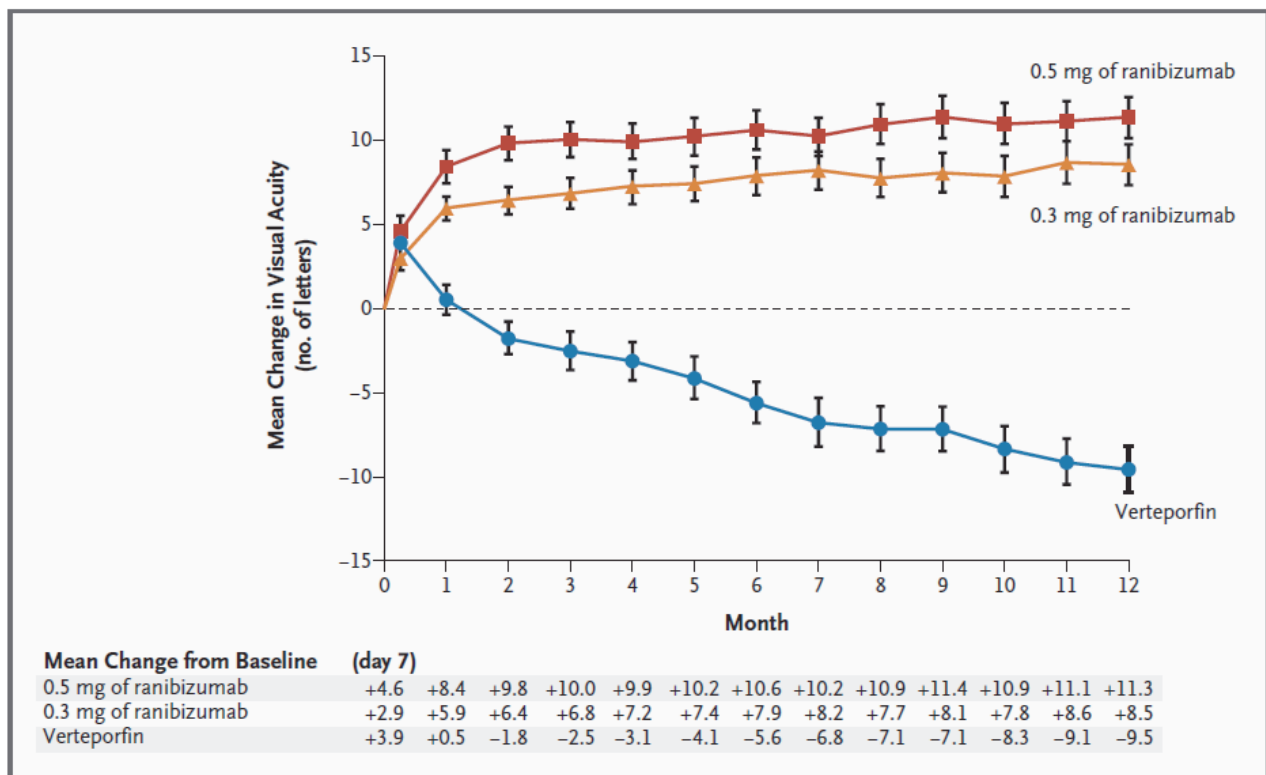
段，能夠與血管內皮生長因子 A (VEGF-A) 結合，來抑制新生血管增生，因此已經被評估用於治療濕性年齡相關性黃斑病變年齡^[3]、糖尿病性黃斑部水腫及視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害與惡化。Aflibercept 為一種可溶性誘餌接受體，會與 VEGF-A 及 PIGF(胎盤生長因子) 結合，以抑制 VEGF 受體的結合與活化。兩個大型隨機試驗中，Aflibercept 與 Ranibizumab 臨床療效相當^[4]。

臨床治療研究

1. 濕性年齡相關黃斑性病變 (AMD) 之臨床治療效益

針對 Ranibizumab 與 verteporfin 兩個藥品，進行為期兩年的雙盲試驗，隨機分配 1:1:1 的患者進行玻璃體內注射 Ranibizumab 0.3mg：玻璃體內注射 Ranibizumab 0.5mg：給予靜脈注射光敏感藥物 verteporfin，主要終點為 12 個月基線視力喪失少於 15 個字母的比例。在總數 423 例中，給予 Ranibizumab 0.3mg 為 94.3%：Ranibizumab 0.5mg 為 96.4%：給予 verteporfin 為 64.3%；平均視敏度則為 Ranibizumab 0.3mg 增加 8.5 個字母：Ranibizumab 0.5mg 增加 11.3 個字母，而給予 verteporfin 反而減少 9.5 個字母（如圖一），因此在濕性年齡相關黃斑性病變的治療效益上，Ranibizumab 優於 verteporfin。

[5]

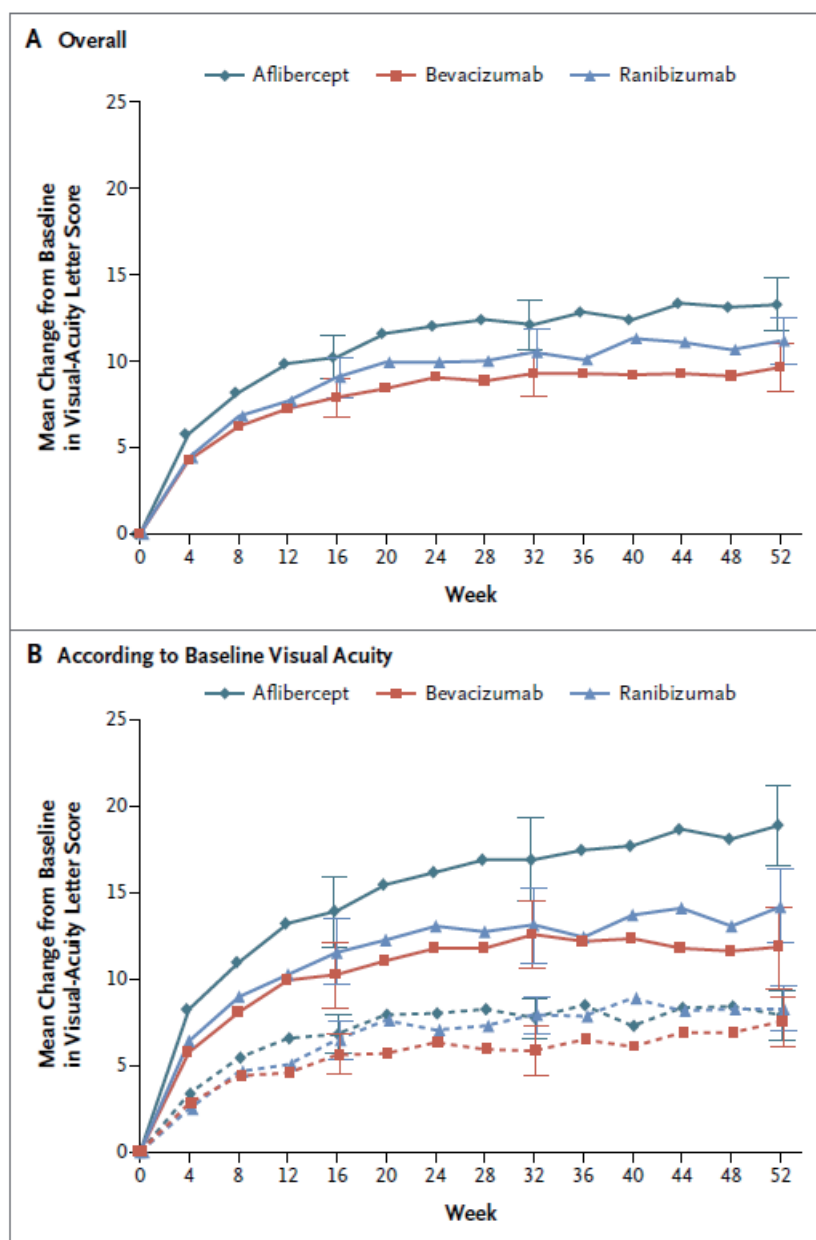


圖一、平均視敏度之變化曲線



2. 糖尿病黃斑性水腫 (DME) 的治療效益比較

針對玻璃體內注射抗新生血管內皮因子 (Anti-VEGF) 三種藥物進行臨床試驗，隨機分配 660 名患者，其中 224 名給予 Aflibercept 2.0 mg；218 名給予 Bevacizumab 1.25mg；218 名給予 Ranibizumab 0.3 mg，每四週施打一次，主要終點為一年之視力平均變化，試驗結果則以平均視敏度的改善來呈現 (視敏度區為 0-100，100 為最佳)。平均視敏度的改善結果為 Aflibercept 13.3：Bevacizumab 9.7：Ranibizumab 11.2 (如圖二 A)，但再進一步分析發現，若原本之視敏度為 78~69 則平均改善為 Aflibercept 8.0：Bevacizumab 7.5：Ranibizumab 8.3 (如圖二 B 之虛線)；若原本之視敏度低於 69，則平均改善為 Aflibercept 18.9：Bevacizumab 11.8：Ranibizumab 14.2 (如圖二 B 之實線)，也就是說玻璃體內注射 Aflibercept、Bevacizumab 及 Ranibizumab 皆能改善糖尿病黃斑水腫 (DME) 之視力，若初始視力損失為輕度時，三個藥品的治療效益沒有明顯差異，反之若初始視力水平較差時，Aflibercept 在改善視力方面更為有效^[6]。



圖二、平均視敏度之變化曲線



結語

黃斑部病變到目前為止雖然無法治癒，但卻能有效控制病情並減緩惡化的速度，因此一旦發現症狀，早期診治非常重要。無論在藥物或雷射上都有快速的發展，能增加治療的精準度及有效成果，進而提升患者的視力保存。每個人都須注意靈魂之窗的變化，如果發現視野扭曲變形，中央暗影或中央視力模糊的現象就須立即進行眼科檢查，以確保及早診斷並積極治療。

表一：衛生署核可治療黃斑部病變之新生血管抑制劑藥品比較

藥 品	Aflibercept (Eylea 采視明)	Ranibizumab (Lucentis 樂舒晴)	Verteporfin (Visudyne 維視達)
藥理分類	抗血管內皮生長因子 (Anti-VEGF)	抗血管內皮生長因子 (Anti-VEGF)	光活化藥物 (BPD-MA)
含量 / 包裝	4 mg/vial	2.3 mg/vial	15 mg/vial
健 保 價	24,669 元	24,826 元	41,330 元
健保許可適應症	- 治療血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變。 - 治療糖尿病引起黃斑部水腫所導致的視力損害。 - 治療視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害。 - 治療病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害。	- 治療血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變。 - 治療糖尿病引起黃斑部水腫所導致的視力損害。 - 治療視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害。 - 治療病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害。	- 治療因年齡相關性黃斑部退化病變 (濕性) 引起之主要典型或潛隱性視網膜下中央凹脈絡膜血管新生。 - 治療病理性近視或疑似眼組織漿菌症引起之視網膜下中央凹脈絡膜血管新生。
健保給付規定 ^[7]	- 適應症若為 (1)50 歲以上血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變 (wAMD); (2) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (PCV); (3) 中央視網膜靜脈阻塞 (CRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害，則第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。 - 適應症若為糖尿病引起黃斑部水腫 (DME) 之病變，則第一次申請以 5 支為限，每眼給付以 8 支為限，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。	- 適應症若為 (1)50 歲以上血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變 (wAMD); (2) 中央視網膜靜脈阻塞 (CRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害，則第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。 - 適應症若為糖尿病引起黃斑部水腫 (DME) 之病變，則第一次申請以 5 支為限，每眼給付以 8 支為限，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。	適應症為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (PCV): 病灶限位於大血管弓內 (major vessels arcade)，每次申請給付 1 支，每次治療間隔至少 3 個月，每人每眼給付以 3 次為上限。



建議劑量	建議劑量為每次 2 mg，開始治療時為前三個月每個月注射 1 次，連續注射 3 次，之後則為每 2 個月注射 1 次。患者於治療一年後，若病情需要，建議注射方式為每 4~12 週接受 1 次。	(1) 治療濕性 AMD：建議劑量為每次 0.3 或 0.5 mg (2) 治療糖尿病引起黃斑部水腫 (Diabetic macular edema, DME) 所導致的視力損害：建議劑量 0.5 毫克，每月一次直至達到最佳視力。 (3) 治療續發性黃斑部水腫 (Retinal vein occlusion, RVO) 所導致的視力傷害：建議劑量為每月一次 0.3 或 0.5 毫克。	療程包括藥物及光照投予兩階段。 第一階段將 6mg/m ² 的 Visudyne® 以 30 ml 稀釋溶液靜脈輸注 10 分鐘。 第二階段則是在開始靜脈輸注後的第 15 分鐘以二極體雷射所產生的非熱能紅光 (波長 689nm±3 nm) 來激活 Visudyne®。光照投予需藉由配備光纖之裂隙燈與適當之接觸鏡來進行。使用建議的 600mW/cm ² 光照強度照射 83 秒可達到所需 50J/ cm ² 之光照劑量。
禁忌症	(1) 對該產品成分或任何賦形劑過敏的病患。 (2) 疑似眼睛或眼睛周圍感染者。 (3) 有眼內發炎者。 (4) 懷孕分級為 C，只有當潛在利益超過胎兒的潛在風險時，才可在懷孕期間使用。	(1) 對該產品成分或任何賦形劑過敏的病患。 (2) 疑似眼睛或眼睛周圍感染者。 (3) 有眼內發炎者。	不可使用於患有吡咯紫質沉著症

- 1.Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2010; 117:921.
- 2.Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA Ophthalmol 2014;132:1334-40.
- 3.Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-1431
- 4.Eylea 藥品仿單 <http://dlweb01.tzuchi.com.tw/tchw/lphqryChinese/DesktopModules/WesternMedicine/ViewAttachment.aspx?H=TC&D=IAFLI01&S=4>
- 5.David M. Brown, M.D. et al, Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular N Engl J Med 2006;355:1432-44.
- 6.The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema N Engl J Med 2015;372:1193-203.
7. 全民健康保險藥品給付規定 (105/12/1) http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=18&menu_id=683&WD_ID=756&webdata_id=2919



健保給付 C 型肝炎全口服抗病毒藥物治療介紹

余祖恩 藥師 撰稿 廖光福 醫師 審閱

前言：

C 型肝炎與 B 型肝炎同樣是引起慢性肝病的重要原因¹。感染 C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 後，約 70-80% 會演變成慢性 C 型肝炎。慢性 C 型肝炎患者，約 5-20% 於未來 20-30 年間可能演變為肝硬化，最後約 1-5% 轉變為肝癌。在台灣的肝癌病患，約三成為 C 型肝炎病毒感染²，在南台灣的 C 型肝炎流行區更可能接近五成³。目前 C 型肝炎仍無有效疫苗可以預防，長期以來，C 型肝炎治療需每週施打一次長效型干擾素，並配合每日口服雷巴威林 (ribavirin)。但干擾素的常見副作用有持續發燒、咳嗽、食慾不振、貧血、血小板、白血球降低、甲狀腺功能異常、情緒低落等，雷巴威林也會引起貧血，讓患者感到不適，使得一定比例的患者仍未能接受治療或治療後又再復發⁴。直到近幾年，全口服直接作用抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的研發不斷進展，可免用干擾素，且已顯示其成效良好，經適當評估接受完整療程後，可達到 90% 以上的持續病毒學反應 (sustained virological response, SVR)，亦即在治療結束後，血中偵測不到 C 型肝炎病毒⁵。

病毒學簡介

C 型肝炎病毒為單股核糖核酸 (RNA) 病毒，根據其基因體序列的差異，C 型肝炎病毒可分成 6 種基因型，基因型的分佈會因地理位置、感染途徑的不同而有所差異，且與其治療反應也密切相關¹。台灣病毒基因型的分佈，整體而言，以第一型最為重要，約佔 50-80%⁶。病毒的主要傳播途徑是體液傳染，包括輸血、共用針頭、洗腎、性行為、垂直傳染等¹。

藥物治療

在 2015 年九月，世界衛生組織 (WHO) 於蘇格蘭召開世界肝炎高峰會，會中明確列出 2030 年目標，包括減少 90% 慢性 B 型和 C 型肝炎的新病例、減少 65% B 型和 C 型肝炎導致的死亡數，以及慢性 B 型和 C 型肝炎感染且適合治療者的治療率達 80%。台灣是全球少數 C 型肝炎盛行率超過 3% 的國家，高於日本、韓國等其他亞洲鄰近國家，C 型肝炎之防治更應刻不容緩。故衛生福利部於 105 年 11 月新增 20 億元之 C 型肝炎全口服新藥費用，參考各大專科醫學會建議之優先順序，設定第一階段優先治療具成本效益較高之嚴重病人，包括 Anti -HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、病毒基因型為第一型、先前



曾以 interferon 加 ribavirin 合併治療失敗、無肝功能代償不全、肝纖維化程度大於或等於 METAVIR system F3 者 (詳見表一) 。

目前第一階段核准可使用的藥品組合主要為：Daklinza + Sunvepra 及 Viekirax + Exviera，治療療程依照藥品組合、基因型及肝硬化情形，共分四種使用方式：

- (1) Daklinza + Sunvepra 治療基因型 1b 型 24 週療程。
- (2) Viekirax + Exviera 治療基因型 1b 型，無肝硬化或具代償性肝硬化 12 週療程。
- (3) Viekirax + Exviera + ribavirin 治療基因型 1a 型，無肝硬化 12 週療程。
- (4) Viekirax + Exviera + ribavirin 治療基因型 1a 型，代償性肝硬化 24 週療程。

以下分別對此二種不同藥品組合之新藥加以比較介紹 (表二⁷⁻¹⁰)：

(一) daclatasvir(Daklinza) 合併 asunaprevir(Sunvepra)

2014 年在日本核准上市的全口服 DAA，作用點在 NS5A、NS3/4A 蛋白，不需搭配長效干擾素或雷巴威林，但只對 C 肝病毒基因 1b 型才有效⁵。歐美的 C 肝病毒有許多為基因 1a 型¹，因此在歐美進行的臨床試驗反應欠佳，但在亞洲 C 肝病毒基因多為 1b 型¹，所以此藥的治療效果比在歐美好⁵。daclatasvir 劑量 60 mg 一天一次，asunaprevir 劑量 100 mg 一天二次，療程 24 週。針對基因 1b 型之療效，首次治療者其 SVR 可達約 91-96%；如果曾接受長效干擾素合併雷巴威林治療而反應不佳或耐受不良者，SVR 約 79-96%。值得注意的是基因 1b 型 C 肝病毒突變機率可達 14%，而如果有與抗藥性相關的病毒突變，此藥的 SVR 會大幅降低至約 40%，因此開始此種治療前，應檢測病毒基因有無抗藥性相關的突變^{7,8}。肝腎功能不良劑量調整的部分，daclatasvir 皆無需調整，asunaprevir 於腎功能不全 CLcr<30 則應調整為 100mg 一天一次且禁用於中度或重度肝功能不全的患者 (Child-Pugh B 或 C，分數 7 或更高) 及失代償性肝病患者。副作用為肝指數上升，發生率大於 10%，其中 ALT 和 AST 上升超過 5 倍正常值上限分別 4% 和 3%，故在最初四個月治療期間應至少每 2 週監測一次肝臟酵素 (ALT、AST) 及總膽紅素，之後亦應每 4 週監測一次，直到治療結束為止。如有持續惡化或是 ALT 大於 10 倍正常值上限，則需考慮停藥^{7,8}。此兩種藥皆經 CYP3A4 代謝，須留意與併用藥品的交互作用。

(二) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir(Viekirax) 合併 dasabuvir(Exviera)

2014 年底在美國核准上市的全口服 DAA，對 C 肝病毒基因第 1 型有效，內含兩種藥品，第一種是 ombitasvir、paritaprevir 和 ritonavir 的複方藥，建議劑量為一天一次，一次兩顆；另一種是 dasabuvir，建議劑量為一天兩次，一次一顆。針對基因 1a 型 C 肝，需併用雷巴威林：無肝硬化者為 12 週療程，有肝硬化者為 24 週療程；針對基因 1b 型，無肝硬化者使用 12 週。腎功能不良和輕度肝功能不良無需調整劑量，但禁用於中度至重度肝功能不全 (Child-Pugh B 與 C) 的病患。常見副作用為疲倦、噁心、失眠、皮膚搔癢等。在使用的前四週可能引起 ALT 上升，尤其有在服用含 ethinyl estradiol 的荷爾蒙製劑的患者，ALT 上升的發生率顯著提高，因此臨床上建議使用初期應監測肝功能指數，及使用之前應停用含 ethinyl estradiol 的藥物。此藥既是 CYP3A4 代謝，又是 P-gp 抑制劑，其中 ritonavir 更是



強效 CYP3A4 抑制劑，因此與眾多藥品皆有交互作用^{9,10}。

結論

C 型肝炎全口服新藥在台上市之後，雖然治癒率高達九成以上，卻因新藥價格高昂、動輒百萬的藥費而使多數病患卻步，因此有不少患者引頸期盼健保能早日納入給付，終於在今年年初衛生福利部將 C 肝口服新藥納入健保，第一階段可望有 8000 名患者受惠。但在受惠於這類型新藥的同時仍應注意不同的 DAA 在人體內的藥物動力學參數不盡相同，需特別留意藥物之間交互作用和不良反應，同時也應確認病患肝腎功能是否需調整劑量或應避免使用，並記得提醒病患必須每日按時服藥以達到最佳的療效。最後，儘早根治 C 型肝炎，避免演變成肝硬化或出現肝癌等末期症狀是當前大家共同努力的目標，期望台灣能早日達成世界衛生組織 2030 年全面根除 C 肝之願景。

參考文獻

1. 宋瑞樓、陳定信、廖運範。肝炎、肝硬化與肝癌。一版。台北市：橘井文化，2006；233-66.
2. Lai MY. Combined interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C in Taiwan. Intervirology 2006; 49: 91-5.
3. Lee CM, Lu SN, Changchien CS, et al. Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. Cancer 1999; 86: 1143-50.
4. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 8th ed. Philadelphia: Saunders Co. 2006; 1681-712.
5. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014; 384:1597-605.
6. Chan CY, Lee SD, Hwang SJ, Lu RH, Lu CL, Lo KJ. Quantitative branched DNA assay and genotyping for hepatitis C virus RNA in Chinese patients with acute and chronic hepatitis C. J Infect Dis 1995; 171: 443-6.
7. Daklinza® 仿單
8. Sunvepra® 仿單
9. Viekirax® 仿單
10. Exviera® 仿單



表一、健保給付規定 (106 年 1 月 24 日生效)

10.7.5.Daclatasvir (如 Daklinza) 及 asunaprevir (如 Sunvepra) (106/1/24) :

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。
 - 2.Daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1b 型成人病患，且需同時符合下列條件：
 - (1) 先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。
 - (2) 經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。
- 註 1：先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗之定義為：以 interferon 及 ribavirin 合併治療 12 週未到 EVR 而停藥者；或治療完成時仍測的到病毒者；或治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後 24 週，血中又再次偵測到病毒者。
- 註 2：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：
- I . 肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) ≥ 1.81 。
- II .Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(\text{109/L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。
3. 使用前應檢測血液病毒非結構性蛋白 5A 處 (NS5A) 不具抗藥性病毒株者方可使用。
 4. 每人給付療程 24 週，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值 (即下降未達 100 倍) 者，應停止治療，給付不超過 6 週。
 5. 限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

10.7.6. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (如 Viekirax) 及 dasabuvir (如 Exviera) (106/1/24) :

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。
 - 2.Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型成人病患，且需同時符合下列條件：
 - (1) 先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。
 - (2) 經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。
- 註 1：先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗之定義為：以 interferon 及 ribavirin 合併治療 12 週未到 EVR 而停藥者；或治療完成時仍測的到病毒者；或治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後 24 週，血中又再次偵測到病毒者。
- 註 2：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：
- I . 肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) ≥ 1.81 。
- II .Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(\text{109/L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。
3. 給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值 (即下降未達 100 倍) 者，應停止治療，給付不超過 6 週。
 - (1) 基因型 1a 型且無肝硬化者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。
 - (2) 基因型 1a 型且具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，需合併 ribavirin 治療，給付 24 週。
 - (3) 基因型 1b 型且無肝硬化者或具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。
 4. 限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。



表二、兩種健保給付 DAA 藥品組合之比較

商品名		Daklinza + Sunvepra		Viekirax + Exviera			
學名		daclatasvir + asunaprevir		ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir			
含量		60mg + 100mg		12.5 / 75 / 50mg + 250mg			
建議劑量		1 tab. QD + 1 tab. BID		2 tab. QD + 1 tab. BID			
藥物動力學	藥名	Daklinza	Sunvepra	ombitasvir	paritaprevir	ritonavir	Exviera
	T _{peak}	1-2 hrs	1-4 hrs	4-5 hrs			4-5 hrs
	代謝	肝 (CYP3A4)	肝 (CYP3A)	醃胺水解，隨後進行氧化	肝 (CYP3A4)	肝 (CYP3A)	肝 (CYP2C8)
	排除	尿 (6.6%)，糞 (88%)	尿 (<1%)，糞 (84%)	尿 (2%)，糞 (90%)	尿 (8.8%)，糞 (88%)	尿 (11.3%)，糞 (86.4%)	尿 (2%)，糞 (94%)
	半衰期	12-15 hrs	17-23 hrs	21-25 hrs	5.5 hrs	4 hrs	6 hrs
是否需與食物併服		無影響		為了增加吸收效果，應餐後服用			
肝功能不良劑量調整		不需調整	Child-Pugh B or C: 禁忌	Child-Pugh B or C: 禁忌			
腎功能不良劑量調整		不需調整	Clcr<30: 100mg QD	不需調整			
血液透析患者		不需調整		不需調整			
常見不良反應		>10% : ALT、AST 升高、頭痛、疲倦、腹瀉、鼻咽炎、噁心		>10% : 貧血、疲倦、噁心、失眠、搔癢			
懷孕		不可在懷孕期間或是具生育能力但未採取避孕措施的婦女使用 Sunvepra 合併 Daklinza 之療法。對使用口服避孕藥的患者，建議使用高劑量的口服避孕藥(含有至少30微克的ethinyl estradiol，合併norethindrone acetate/norethindrone)		懷孕期間或具生育能力女性未使用有效避孕方法，不可使用。Ethinylestradiol禁止與Viekirax併用。使用含有ethinyl estradiol的藥品(例如：複方口服避孕藥、避孕貼片或避孕陰道環)的女性受試者發生ALT升高的頻率顯著較高。展開Viekirax與Exviera治療前必須停用含有ethinyl estradiol藥品。可在完成Viekirax 與Exviera治療後約2週再度開始給予含有ethinyl estradiol的藥品。			



全民健保藥品給付相關規定異動(106年3月)

修正後給付規定

公告主旨：自 106 年 3 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：

Pregabalin (Lyrica)
Methylphenidate (Concerta)
Atomoxetine (Strattera)
Sacubitril+Valsartan (Entresto)
Nintedanib (Ofev)
Everolimus 5mg (Afinitor)
Pazopanib (Votrient)

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.1.7.Pregabalin(Lyrica)

1. 使用於帶狀疱疹皮膚病灶後神經痛，並符合下列條件：(略)
2. 使用於纖維肌痛 (fibromyalgia)
 - (1) 需符合 American College of Rheumatology (ACR) 及臨床試驗實證纖維肌痛診斷標準：(略)
 - (2) 限風濕免疫科、神經內科、復健科、疼痛專科及精神科醫師使用，不得併用同適應症之它類藥品。

1.3.5. Methylphenidate HCl 緩 釋 劑 型 (Concerta Extended Release Tablets) ； atomoxetine HCl (Strattera Hard capsules)

1. 限六歲至十八歲 (含)，依 DSM 或 ICD 標準診斷為注意力不全過動症患者且對短效型 methylphenidate (如 Ritalin) 治療之副作用無法耐受或治療一個月以上療效不佳者使用，並於病歷上詳細記載使用理由其症狀、病程及診斷。
2. 如符合前項規定且已使用本類藥品治療半年以上，而十八歲後仍需服用者，需於病歷上詳細記載以往病史及使用理由。

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.14. Sacubitril+Valsartan (Entresto)：

1. 限符合下列各項條件之慢性心衰竭患者使用：
 - (1) 心臟協會 (NYHA) 衰竭功能分級為第二級或第三級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率 (LVEF) $\leq 35\%$ 。
 - (2) 經 ACEI 或 ARB，及合併 β - 阻斷劑穩定劑量治療達 4 週以上，仍有症狀者。



2. 每日限最多使用 2 粒。
3. 不應與 ACEI 合併使用，開始使用本藥，至少要與 ACEI 間隔 36 小時。曾有血管性水腫 (angioedema) 病史者，禁止使用。

呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

6.2.7. Nintedanib(Ofev)：

1. 需檢附肺部 HRCT (High resolution computed tomography) 影像檢查。
2. 經專科醫師確診為特發性肺纖維化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 後，病人的用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 在 50~80% 之間。
3. 停止治療條件：在持續使用 nintedanib 的期間內，若病人肺功能出現惡化（經確認病人的用力肺活量預測值降低 10% 或以上情況發生時），應停止使用。
4. 需經事前審查核准後使用，每 24 週需檢送評估資料再次申請。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.36.1.Everolimus 5mg (Afinitor)

1. 治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。
2. 使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：（略）
3. 與 exemestane 併用，作為已無適當之化學治療可供選擇，而先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之轉移性乳癌（略）。

9.41.Pazopanib (Votrient)：

1. 腎細胞癌：
 - (1) 可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。
 - (2) 本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus 或其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 等藥品。
 - (3) ~~需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以三個月為限，送審時需檢送影像資料，每三個月評估一次。~~
 - (4) 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。
2. 軟組織肉瘤：（略）

