



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 09, 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
◆ 2018 年 04月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：正常收縮率型心衰竭的藥物治療	p.02
醫藥專欄：多發性骨髓瘤治療藥物 Pomalidomide (Pomalyst®)....	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



正常收縮率型心衰竭的藥物治療

艾秀雯 藥師 撰稿

前言：

心臟衰竭是由於心臟功能不良造成血液無法供應於身體各部位所造成的症狀，例如腎臟缺血因而水分堆積造成下肢水腫，骨骼肌缺血造成運動耐受力降低，肺部缺血引起運動或甚至休息時呼吸困難或端坐式呼吸。身體檢查出現的表徵有頸靜脈怒張、出現第三心音、吸氣囉音等。不同的心臟疾病如舒張期或收縮期功能受損、心包膜炎、心肌症與限制性心包膜皆有可能出現類似的症狀。本文主要對於正常收縮率性心衰竭（舊稱為舒張性心衰竭）進行討論。

流行病學：

正常收縮率型心衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, 以下簡稱為 HFpEF), 是為老年人主要的心衰竭形式，尤其是女性。HFpEF 在大於 65 歲老人當中，男女比例分別為 42% 及 67%。其同時具有高血壓，糖尿病，心房顫動等疾病的發生率亦較高^(1,2)。

診斷：

根據 2016 歐洲心臟病學會治療指引，HFpEF 診斷需具備條件為 1. 具有心衰竭的表現或症狀 2. 正常或輕度異常的左心室收縮功能，左心室收縮分率大於或近於 50% 3. 非急性期血液檢測之 N 端腦排鈉利尿肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 大於 125 pg/mL 或腦排鈉利尿肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 大於 35 pg/mL，急性期 N 端腦排鈉利尿肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 大於 300 pg/mL 或腦排鈉利尿肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 大於 100 pg/mL. 4. 具有左心室舒張功能不良或左心室肥大、左心房擴張之心臟結構異常相關證據。

藥物治療：

If 離子電流選擇性抑制劑

Ivabradine 是第一個在台上市的 If 離子電流選擇性抑制劑，抑制竇房結放電，其在收縮率低下心衰竭中的效果已在 SHIFT study 中證實，可以降低心衰竭的住院率及死亡率；但在 EDIFY study 一個為期 8 個月，收錄 179 名紐約心臟協會心衰竭分期第二～三級，具竇性心房節律，N 端腦排鈉利尿肽 (NT-proBNP) 大於或等於 220pg/dL，排鈉利尿肽 (BNP) 大於或等於 80pg/dL，左心室收縮分率大於 45% 病人，使用 ivabradine 7.5mg 一天兩次，與對照組比較，實驗共同療效指標為心肌的組織都卜勒 $E/e' > 15$, (E = early mitral valve



flow velocity; E' = tissue Doppler early diastolic lengthening velocity), 六分鐘行走能力測試, N 端腦排鈉利尿肽濃度。平均 E/e' 變動幅度兩組間差距為 (1.4, 90% CI 0.3-2.5; $p=0.135$), 其他實驗數據亦未達有意義的改變, 因此不建議 ivabradine 使用於正常收縮分率心衰竭的病人⁽³⁾。最常見的不良反應是視物模糊、幻視以及視覺干擾、心房顫動等。

血管張力素受體 / 腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor, ARNI)

當心臟受到體液或是壓力的影響時會釋放排鈉利尿肽 (natriuretic peptide), 如心房排鈉利尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 及腦排鈉利尿肽 (brain natriuretic peptide), 有排鈉利尿、血管擴張、拮抗腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system), 進而減少心臟所承受的壓力, 但是 ANP 及 BNP 會被腦啡肽酶 (neprilysin) 所分解, 此酶同時會分解血管張力素, 緩肽素 (bradykinin), 因此同時併用血管張力素受體抑制劑 (如: 圖一)。PARAMOUNT study 為一隨機分派 301 名約心臟協會心衰竭分期第二 ~ 三級, N 端腦排鈉利尿肽大於或等於 400pg/dL, 左心室收縮分率大於 45% 病人, 使用 ARNI 抑制劑 sacubitril/valsartan 200mg 一天兩次和 valsartan 160mg 一天兩次相較, 於實驗進行 12 周時發現 sacubitril/valsartan 組 NT-pro BNP 由原來的平均 783pg/mL 降低至 605pg/mL, valsartan 組 NT-pro BNP 由原來的平均 862pg/mL 降低至 835pg/mL, 兩組相距比例為 0.77, 95% CI 0.64-0.93, $p=0.005$ 。此改變對於改善 HFpEF 病人預後是否有幫助, 則須靜待後續 PARAGON study 結果來證明⁽⁴⁾。sacubitril/valsartan 常見的副作用為低血壓及血管神經性水腫。因此不可併用血管張力素轉化酶抑制劑 (ACEI), 有血管神經性水腫者亦位禁用之列。

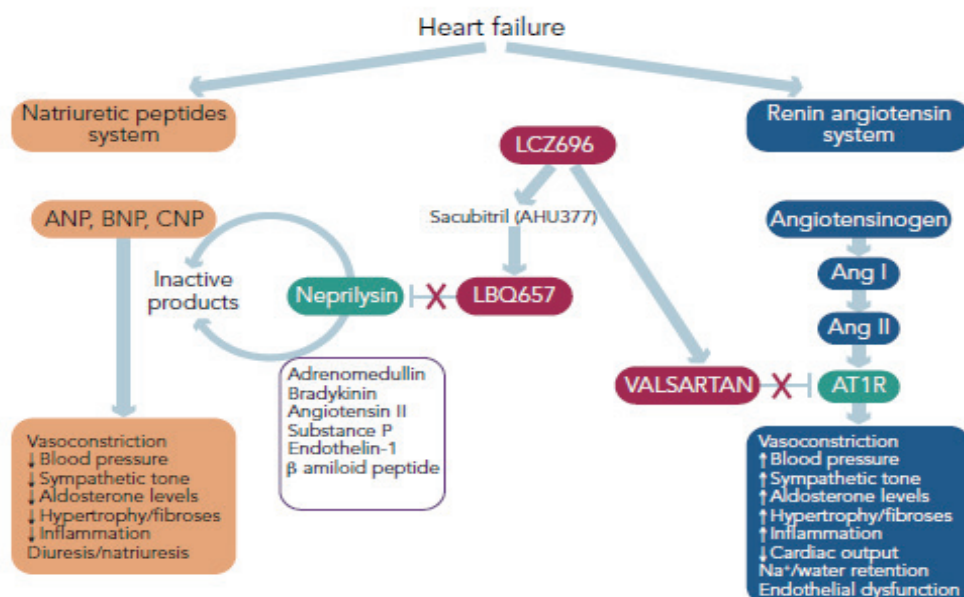


Figure 1. Natriuretic peptide 在心衰竭病人的治療角色。圖片來源: The Mechanism Of Action Of LCZ696. Cardiac Failure Review - Volume 2 Issue 1 Spring 2016 »



醛固酮拮抗劑 (Mineralocorticoid receptor, MRA)

一篇於 2018 年二月發表的系統性回顧統合分析文章⁽⁵⁾ 研究使用於 HFpEF 的藥物，包括醛固酮拮抗劑、血管張力素轉化酶抑制劑、血管張力素受器阻斷劑、乙型交感神經阻斷劑，以事件發生與否 (binary outcome) 進行分析，比較各別藥物間在死亡率，住院率，心臟結構和功能指標的變化，生物標誌物和生活品質 (Quality of life) 及 6 分鐘步行距離測試 (6-MWD) 間的差異。spironolactone 與安慰劑及其他藥物相比有降低死亡率的趨勢，安慰劑 (RR 0.92; 95% CI 0.79-1.08)，sildenafil (0.14; 0.01-2.78)，pridopril (0.87; 0.59-1.28) 和 eplerenone (0.91; 0.25-3.33)。而 eplerenone 再降低住院率有類似的治療優勢，然而並沒有任何組別實驗結果有達到統計顯著意義。

血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/ 血管張力素受器阻斷劑 (Angiotensin II Receptor Blocker, ARB)

CHARM-Preserved study 研究比較 candesartan 與安慰劑，結果減少心因性死亡率並沒有區別，candesartan 組在降低心因性住院率則有較佳表現 (230 vs 279, $p=0.017$)。

I-PRESERVE 和 PEP-CHF study 皆為 HFpEF 大型研究，研究對象為 irbesartan 和 prinopril 相較於安慰劑，然兩者結果在降低心因性死亡率及住院率皆無區別^(6,7,8,9,10)。

乙型交感神經接受體阻斷劑 (β -blocker)

乙型交感神經接受體阻斷在 2015 年一個系統性回顧研究中，收錄十五個觀察性研究兩個隨機分派實驗，觀察性研究發現 β -blocker 有較低的全因性死亡率 (RR 0.81, 95% CI 0.72-0.90, $p < 0.001$)，但心衰竭住院率無法得到滿意的結果 (RR 0.79, 95% CI 0.57-1.10, $p < 0.001$)，以隨機分派實驗來看，則全因性死亡率及心因性住院率皆無顯著差異 (RR 0.94 vs 0.90, 95% CI 0.67-1.32 vs 0.54-1.49, p value 0.72 vs 0.68)⁽¹¹⁾。

毛地黃及 isosorbide mononitrate

在 uptodate 資料庫中，digoxin 及 isosorbide mononitrate 是列於不建議採用的藥物品項。以歐洲及美國心臟指引心衰竭臨床治療指引亦未將兩藥納入建議。

結論：

正常收縮率型心衰竭常見於高齡病人中，且目前因人口老化程度日益增加，目前藥物治療在此類心衰竭病人身上的效果是令人失望的，要改善病人心因性住院率或心因性死亡率使用單用藥物往往無法達到預期目標。回顧文獻運動可改善最大耗氧量或提升生活品質，但合理的運動處方，活動期間安全性顧慮，臨床上執行度，病人的積極性，牽涉的範圍、人員甚或設備等，對臨床工作者皆是一大挑戰及值得繼續努力的目標。



針對正常收縮率行心衰竭的大型研究

實驗藥物	實驗名	收錄條件	收錄人數 追蹤時間	實驗 終點	實驗結果
Ivabradine vs 安慰劑	EDIFY	HR 大於 70, NTproBNP $\geq$ 220pg/ mL, (BNP $\geq$ 80pg/ mL), LVEF $\geq$ 45%	179 人 8 個月	E/e' 差距 六分鐘行走 距離	心跳下降 -13 vs- 3.5bpm, $p < 0.001$, E/e' +1.10 vs -0.6, $p = 0.135$, 其他 實驗終點未改變
sacubitril/valsartan vs valsartan	PARAMOUT	LVEF > 45%, NTproBNP > 400pg/mL	308 人 三個月	NTproBNP 變化	sacubitril/valsartan 相較 valsartan 比例 為 0.77 ($p = 0.005$)
Spironolactone vs 安慰劑	ALDO-DHF	NYHA 分級 II-III, LVEF > 50%, 具擴張性心衰竭診斷	422 人 一年	E/e' 變化 · 最大攝氧量 peakVO2 變化	E/e' -0.6 vs +0.8, peak VO2 +0.5 vs +0.5

縮寫：E/e' (E = early mitral valve flow velocity; e' = tissue Doppler early diastolic lengthening velocity)
, LVEF- left ventricular ejection fraction, NYHA- New York Heart Association, NTproBNP- N-terminal pro-brain
natriuretic peptide, BNP- brain natriuretic peptide

參考文獻：

- 1.Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold AM, Boineau R, Aurigemma GP, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients $\geq$ 65 Years of Age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol. 2001;87:413–419.
- 2.Bharathi Upadhya, George E Taffet, Che Ping Cheng, Dalane W Kitzman. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. J Mol Cell Cardiol. 2015 Jun; 83: 73–87.
- 3.Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017 Nov;19(11):1495-1503.
- 4.Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2017 Jul;5(7):471-482.
- 5.Bonsu KO, Arunmanakul, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and indirect comparison. Heart Fail Rev. 2018 Feb 7. doi: 10.1007/s10741-018-9679-y.
- 6.Yusuf S1, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.
- 7.Barry M. Massie, M.D., Peter E. Carson, M.D. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2008; 359:2456-2467
- 8.Cleland JG1, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006 Oct;27(19):2338-45. Epub 2006 Sep 8.



9. Agarwal V1, Briasoulis A, Messerli FH. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2013 Jul;18(4):429-37.
10. Meune C1, Wahbi K, Duboc D, Weber S. Meta-analysis of Renin-Angiotensin-aldosterone blockade for heart failure in presence of preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Sep-Dec;16(3-4):368-75.
11. Bavishi C1, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):193-201.

多發性骨髓瘤治療藥物 Pomalidomide (Pomalyst®)

陳玫舒 藥師 撰稿

一、前言

多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma ; MM) 是一種骨髓造血系統的惡性疾病，骨髓中 B 淋巴球因不明原因造成分化過程出現異常，導致體內的漿細胞 (plasma cell) 不正常增生，並大量分泌一種異常單株抗體球蛋白 (M-protein)。目前確切致病原因不明，主要發生在老年人，平均患病年齡為六十至七十歲，男性的罹患率比女性高⁴。

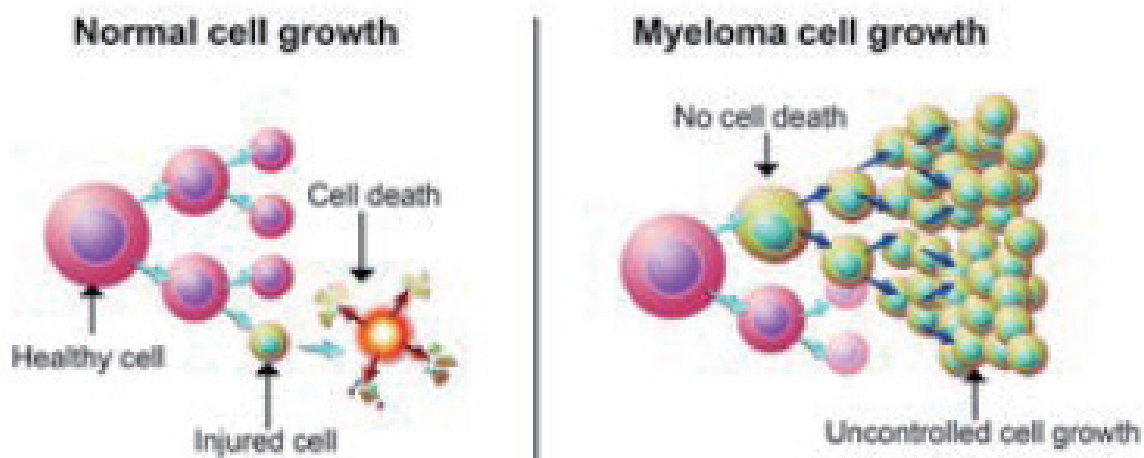


Figure 1：多發性骨髓瘤病患體內的漿細胞 (plasma cell) 不正常增生，且癌細胞不會正常凋亡¹。

多發性骨髓瘤臨床上的四大症狀 (CRAB)，分別是高血鈣 (hypercalcemia)、腎衰竭 (renal failure)、貧血 (anemia)、以及骨骼病變 (bone lesions)，有些人也會有神經病變、疲倦及反覆感染等症狀²。

多數情況下，骨髓瘤細胞會蔓延並聚集在骨髓內或在骨頭外側兩端的堅硬部份，形成多個癌塊，引發蝕骨細胞活化進而侵犯多處骨頭，導致疼痛，並造成多發性腫瘤的問題。若單獨發生於某一軟組織或骨骼上，形成單一腫塊或腫瘤，則稱之為單一漿細胞瘤 (solitary plasmacytoma)³。

根據 NCCN guideline，多發性骨髓瘤的治療有 Chemotherapy、Targeted therapy、Immunomodulatory drugs (IMiDs，例如 Lenalidomide 和 Pomalidomide)、類固醇以及幹細胞移植。Chemotherapy 的選擇有 Bendamustine、Cisplatin、Cyclophosphamide、



Doxorubicin、Etoposide、Targeted therapy 治療則可分為 Angiogenesis inhibitor、Proteasome inhibitor (例如 bortezomib、carfilzomib) 以及 histone deacetylase inhibitors (HDAC inhibitors, 例如 Panobinostat)¹。

本文要介紹的 Pomalidomide 就屬免疫調節抗腫瘤藥物之一，是屬於後線的治療藥物，用於治療曾經接受過 Lenalidomide 和 Bortezomib 但復發的 refractory multiple myeloma。

二、藥物作用機轉

Pomalidomide 為 Thalidomide 的類似物，是一種免疫調節抗腫瘤藥物 (Immunomodulatory drugs, IMiDs)。Pomalidomide 必須併用 Dexamethasone，因為研究顯示 Pomalidomide 併用 Dexamethasone 的無惡化存活期 (PFS) 比單獨使用 Pomalidomide 長，PFS 分別為 16.6 週對 10.7 週^{9, 10}。

Pomalidomide 治療多發性骨髓瘤的機轉其實尚未完全清楚，但研究顯示可能與以下機轉有關：

(1) Pomalidomide 和 Cereblon 蛋白 (CRBN) 結合，會誘導 T 細胞中的 proteasome 降解 (例如增加 IL-2 transcriptional repressors 的降解)，以及負向調節 transcriptional factor (IRF4 以及 MYC)⁹。

(2) Pomalidomide 會減少 Cytokine (TNF- α 、IL-6、IL-8) 以及 VEGF、bFGF 的產生，達到抗血管新生、抗發炎以及抗腫瘤增生效果⁹。

(3) Pomalidomide 會增加 T-lymphocytes (CD4 以及 CD8) 以及自然殺手細胞，達到免疫調節及抗腫瘤效果⁹。

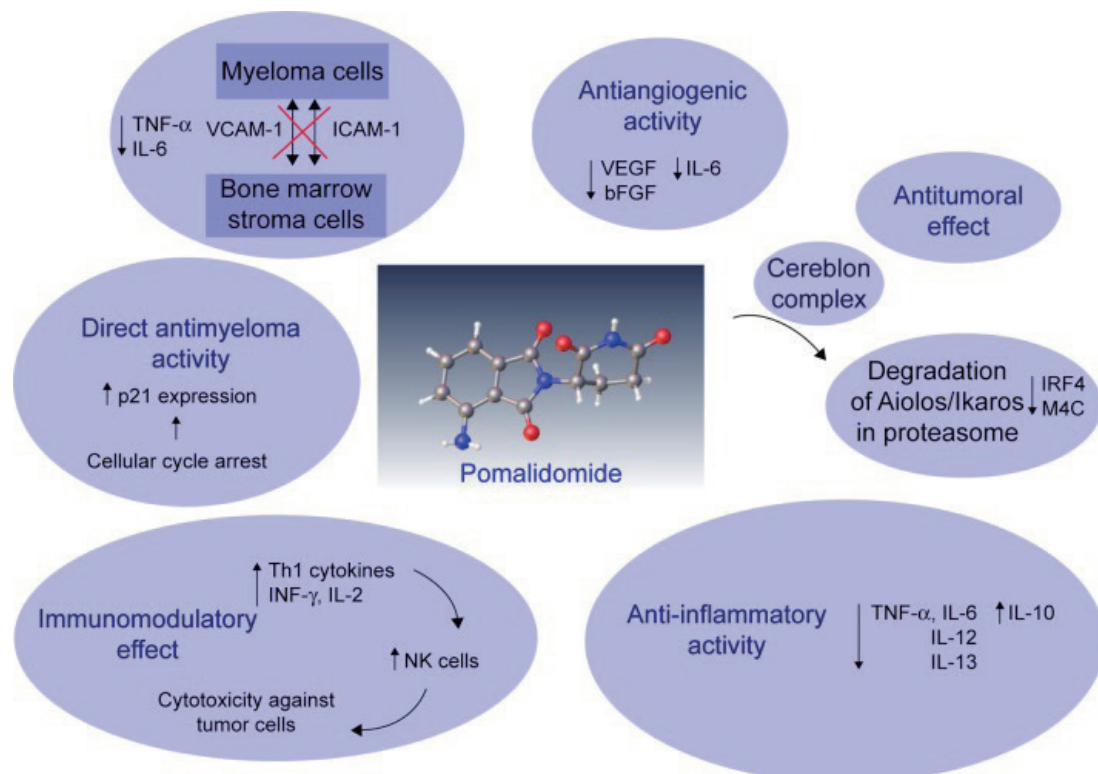


Figure 2 : Pomalidomide 作用機轉示意圖⁹。



三、藥物動力學^{5,7}

口服 4mg 的 Pomalidomide 後，可在服藥後 2 到 3 小時達到最高血中濃度 (C_{max})，全身暴露量 (AUC) 會隨劑量等比例增加。研究顯示食物會延緩吸收，將 Pomalidomide 與高脂與高熱量食物合併投予會使 T_{max} 延遲 2.5 小時，並使 C_{max} 及 AUC 分別降低 27% 與 8%。

Pomalidomide 在健康受試者體內的中位中位血漿排除半衰期約為 9.5 小時，在多發性骨髓瘤患者中約為 7.5 小時。

Pomalidomide 人類血漿蛋白結合介於 12%~24%，且和濃度無關。

Pomalidomide 在肝臟主要由 CYP1A2 及 CYP3A4 代謝。抽菸會因為誘導 CYP1A2 而使 Pomalidomide 的 AUC 降低 32%。

年齡、性別及種族對 Pomalidomide 的 AUC 並不會造成影響。

在腎功能不全 (CrCl 介於 15~60 mL/min) 的患者中，Pomalidomide 的藥物動力學參數並不會受到明顯的影響。需要透析治療的重度腎功能病患及末期腎病患者服用 Pomalidomide 後，AUC 分別上升 38% 及 40%；血液透析可將 Pomalidomide 自血液循環中移除，所以在血液透析治療的日子，需於透析結束後再服用 Pomalidomide 3mg。

四、劑量及用法^{5,7}

Pomalidomide 核准用於之前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化 (disease progression) 的多發性骨髓瘤患者。

Pomalidomide 的建議起始劑量為每 28 天療程的第 1~21 天使用，每天一次，每天口服 4mg，直到疾病惡化為止。需要併用 Dexamethasone 達到協同作用，建議劑量為每日一次口服 40mg，在每 28 天療程的第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天服用；75 歲以上病患 Dexamethasone 的建議劑量為每日 20mg。

Pomalidomide 可空腹或與食物併服。應避免併用 CYP1A2 強效抑制劑 (例如 Fluvoxamine、Ciprofloxacin、葡萄柚汁)，若須併用，則應將 Pomalidomide 劑量降低 50%。

針對需透析治療的病患，建議劑量為每日 3mg (劑量降低 25%)，在血液透析治療的日子，需於透析結束後再服用 Pomalidomide。輕度或中度肝功能不全患者，建議的起始劑量為每日 3mg (劑量降低 25%)；重度肝功能不全患者建，建議的起始劑量為每日 2mg (劑量降低 50%)。



四、藥物比較^{5,6,7,8}

	Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
用法用量	每天一次，每次口服 200mg，必須和 Prednisolone 及 oral Mephalan 併用	Lenalidomide 在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用 25mg。需要併用 Dexamethasone，建議劑量為每日一次口服 40mg，在最初的 4 個用藥週期中，在 28 天用藥週期的第 1 至 4、第 9 至 12 天、第 17 至 20 天每日服用，接下來的用藥週期則只需在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天服用。	Pomalidomide 在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用 4mg。需要併用 Dexamethasone，建議劑量為每日一次口服 40mg，在每 28 天療程的第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天服用。
Tmax	2.9~5.7 小時	0.625~ 1.5 小時	2~3 小時
食物影響吸收	與高脂高熱量食物併服，Tmax 延長為 6 小時，AUC 及 Cmax 也有些微改變 (<10%)。	與高脂高熱量食物併服，不會影響 AUC，Cmax 下降 36%。	與高脂高熱量食物併服，Tmax 延遲 2.5 小時，Cmax 降低 27%，AUC 降低 8%。
血漿蛋白結合比例	55%~66%	30%	12~44%
代謝	代謝確實途徑仍然不清楚，不是經由肝臟代謝，似乎是在血液中經由非酵素性的水解轉化成多種代謝物。	尚未有研究探討人體對 Lenalidomide 的代謝現象	肝臟代謝 (主要由 CYP1A2 及 CYP3A4)
排除	尿液 (16%) 糞便 (61%)	尿液 (82%) (約有 66% 為原型尿液排出藥物可能部分或完全經由主動分泌。)	尿液 (73%) 糞便 (15%)
排除半衰期	5~7 小時	3 小時	7.5 小時
腎功能不全	不須調整劑量	中度腎功能不足 ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)：10mg QD 重度腎功能不足 ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) (尚不需透析治療)：15mg Q2D 末期腎臟病 ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) (需要透析治療)：5mg QD，在血液透析治療的日子，應在透析後給藥	需透析治療的重度腎功能不全病患：3mg QD，在血液透析治療的日子，需於透析結束後再服用。
肝功能不全	不須調整劑量	不須調整劑量，但需留意是否發生肝毒性。	輕度或中度肝功能不全患者：3mg QD。 重度肝功能不全患者：2mg QD。

五、副作用及注意事項

Pomalidomide 不得壓碎、咀嚼或打開膠囊。Pomalidomide 為致畸胎藥物，育齡女性應取得兩次陰性驗孕結果才能開始接受治療，且治療期間及治療後四週，皆必須使用 2 種避孕方式或徹底拒絕異性性接觸；另外，Pomalidomide 會出現在男性的精液中，因此即使已成功結紮輸精管，與具生育能力的女性有性接觸時一定要使用保險套⁶。



接受治療的患者曾經發生深層靜脈栓塞 (DVT) 、肺栓塞 (PE) 、心肌梗塞及中風，若患者發生呼吸急促、胸痛、手臂或腿部腫脹等症狀，應即立刻就醫。

六、結語

多發性骨髓瘤雖然發生率較其他癌症低，但死亡率高，而且目前仍屬於無法完全治癒的疾病，治療目的為延緩病情惡化及改善病患的生活品質。

近年來隨著許多新藥物的上市，使得多發性骨髓瘤的治療有了更多突破，醫生會依照病患的年齡、整體健康、先前的治療、及疾病的併發症等去選擇適合的治療模式。

七、參考文獻

1. NCCN patient guideline
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12).
3. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma: 2009 update. Br J Haematol 2004 Mar;124(6):717-26.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2004;351:1860-73.
5. Micromedex
6. Pomalidomide 藥品仿單
7. Thalidomide 藥品仿單
8. Lenalidomide 藥品仿單
9. Rafael Ríos-Tamayo R, Martín-García A, et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma: design, development and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2017 Aug 22;11:2399-2408.
10. Richardson PG, Siegel DS, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014 Mar 20; 123(12): 1826–1832.



全民健保藥品給付相關規定異動(107年2月)

修正後給付規定

公告主旨：自 107 年 02 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Pomalidomide (Pomalyst)

Secukinumab (Cosentyx)

Botulinum toxin type A · Dysport

Zonisamide(Zonegran)

Lamivudine 100mg(Zeffix)；entecavir (Baraclude)；

telbivudine 600mg (Sebivo)；tenofovir 300mg (Viread)

Montelukast (Singulair Coated Tab, Singulair Chewable Tabs)

Montelukast 4mg(Singulair Chewable Tab.4mg、Singulair oral granules4mg)

抗腫瘤藥物 Antineoplastic drugs

一、Pomalidomide (Pomalyst):

1. 與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤患者，且先前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化 (disease progression)。
2. 需經事前審查核准後使用，每位病人限給付 6 個療程，每 3 個療程申請一次，疾病若發生惡化情形應即停止使用。

免疫製劑 Immunologic agents

一、Adalimumab(Humira);etanercept(Enbrel)；golimumab(Simponi)；secukinumab(Cosentyx)：用於僵直性脊椎炎治療

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。

2. 需經事前審查核准後使用。

3. 需符合下列所有條件：

(1)~(9)(略)

4. Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0、1、2、3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。

5. 療效評估與繼續使用：(略)

6. 需排除使用的情形 (略)

7. 需停止治療的情形 (略)

◎附表二十一之一：全民健康保險僵直性脊椎炎使用生物製劑申請表

二、Adalimumab(Humira);etanercept(Enbrel)；golimumab(Simponi)；ustekinumab(Stelara)；secukinumab(Cosentyx) 用於活動性乾癬性關節炎 - 乾癬性周邊關節炎治療部分

1. ~2.(略)



3 需符合下列所有條件：

- (1). ~ (3) (略)
 - (4). 應先使用非類固醇類消炎止痛劑 (NSAID) 及疾病修飾治療藥物 (DMARDs)，且必須曾使用過至少 2 種疾病修飾治療藥物 (DMARDs) 進行充分的治療，但療效不彰。(附表二十二之二)
 - i. 疾病修飾治療藥物〔DMARDs 包括下列四種：sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine、leflunomide〕，治療至少六個月，且至少有兩個月都達標準目標劑量 (除非有明顯副作用或毒性反應)，仍然未達療效者。
 - ii. 疾病修飾治療藥物中 sulfasalazine、methotrexate (MTX)、cyclosporine 為第一線藥物，leflunomide 為第二線藥物，第一線疾病修飾類藥物治療無效，應先經 leflunomide 治療 3 個月無效後，方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg 作為第三線治療。
 - (5). Ustekinumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等) 或 secukinumab 治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癆性關節炎。申請初次治療者，應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 PsARC 評估及副作用報告等資料，並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料 (若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。
4. Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0、1、2、3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。
5. 療效評估與繼續使用：(略)
6. 需排除使用的情形 (略)
7. 需停止治療的情形 (略)

◎附表二十二之一：全民健康保險乾癆性周邊關節炎使用

adalimumab/etanercept/golimumab/secukinumab 申請表

三、 Adalimumab (Humira)；etanercept(Enbrel)；golimumab (Simponi) ；secukinumab(Cosentyx)：用於活動性乾癆性關節炎 - 乾癆性脊椎病變治療部分

1. ~2. (略)
3. 需符合下列所有條件方可使用腫瘤壞死因子抑制劑或 secukinumab 150mg 作為第二線治療：
 - (1)~(6) (略)
4. Secukinumab 每次使用劑量為 150mg，起始於第 0、1、2、3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150mg。
5. 療效評估與繼續使用：(略)



6. 需排除使用的情形 (略)

7. 需停止治療的情形 (略)

◎附表二十二之四：全民健康保險乾癱性脊椎病變使用

[adalimumab/etanercept/golimumab/secukinumab](#) 申請表

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

一、 Botulinum toxin type A

本類藥品限以下適應症使用，每一個案每一年需重新評估一次~~→惟用於成人中風後之手臂痙攣時→需經事前審查核准後使用~~

1. ~2.(略)

3. 使用於腦性麻痺病患

(1) 限滿 2 歲以上，經區域以上 (含) 教學醫院復健科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為痙攣型腦性麻痺之病患使用。

(2)~(4)(略)

~~(5) 治療年齡 (以申請日期起計)：下肢為 2~10 歲，上肢為 2~12 歲。~~

經外科手術治療之同肌肉部位不得再行注射。

(6) 使用於 12~17 歲病患，需經事前審查一次，並附有小兒神經科或神經科專科醫師近期之診察紀錄；使用於 18 歲 (含) 以上病患，需再經事前審查一次。

4. ~6.(略)

二、 Dysport

1. ~2. (略)

3. 使用於腦性麻痺病患

(1) 限滿 2 歲以上，經區域以上 (含) 教學醫院復健科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為痙攣型腦性麻痺之病患使用。

(2)~(4)(略)

~~(5) 治療年齡 (以申請日期起計)：下肢為 2~10 歲，上肢為 2~12 歲。~~經外科手術治療之同肌肉部位不得再行注射。

(6) 使用於 12~17 歲病患，需經事前審查一次，並附有小兒神經科或神經科專科醫師近期之診察紀錄；使用於 18 歲 (含) 以上病患，需再經事前審查一次。

三、 抗癲癇劑 Antiepileptic drugs

1. [Zonisamide\(Zonegran\)](#)

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) 或作為新診斷成人局部癲癇發作之單一藥物治療。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、 Lamivudine 100mg(Zeffix) ; entecavir (Baraclude) ; telbivudine 600mg (Sebivo) ; tenofovir 300mg (Viread)：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」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：



1. 略
2. 慢性 B 型肝炎病毒帶原者 HBsAg(+) :

(1) ~ (6) 略

(7) 血清 HBV DNA $\geq 10^6$ IU/mL 之懷孕者，可於懷孕滿 27 週後開始給付使用 telbivudine 或 tenofovir，直至產後 4 週。

呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

一、 Montelukast sodium (Singulair Coated Tab, Singulair Chewable Tabs) :

1. 限用於六歲以上之小兒及成人「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. 每月最大量限三十粒。

4. 本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用。

二、 Montelukast sodium 4mg(Singulair Chewable Tab. 4mg、Singulair oral granules 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 限用於二歲 ~ 五歲嬰幼兒、oral granules 4mg 限用於 6 個月 ~ 五歲嬰幼兒。
3. 病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率。
4. 每月最大量限三十粒 (包) 。

5. 本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用。



全民健保藥品給付相關規定異動(107年3月)

修正後給付規定

公告主旨：自 107 年 03 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Dapagliflozin、Empagliflozin、Empagliflozin/metformin

激素及影響內分泌機轉藥物

一、SGLT-2 抑制劑及其複方：

1. Dapagliflozin (Forxiga)、Empagliflozin (Jardiance) 每日最多處方 1 粒。
2. Empagliflozin/metformin 複方 (Jardiance Duo) 每日最多處方 2 粒。

