



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 11, No. 03

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
◆ 2020 年 06月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：維生素 D 缺乏之重症病人早期使用高劑量維生素 D ₃ 成效.....	p.02
醫藥專欄：Regorafenib 治療對標準療法失效的轉移性大腸直腸癌 初始劑量新選擇.....	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動	p.11

家庭藥師
Family Pharmacist



維生素 D 缺乏之重症病人早期使用高劑量維生素 D₃ 成效

宋孟翰 藥師 撰稿

前言

維生素 D 是人體內重要的脂溶性維生素，也是賀爾蒙的前驅物，除了跟血液中鈣的代謝有關外，維生素 D 也對神經肌肉功能、發炎反應都有影響。維生素 D 缺乏可能引發體內多種與骨骼相關的疾病，兒童可能產生佝僂病，成人可能導致骨質疏鬆。而在重症病人中，維生素 D 的缺乏可能與死亡率和特定疾病的發病率有關，像是急性腎損傷、急性呼吸衰竭或敗血症³。重症病人維生素 D 缺乏的盛行率大約在 40% 到 70% 之間，肝臟、副甲狀腺和腎臟的功能不全都可能提高維生素 D 缺乏的風險³。更甚者，臨床治療的處置，如輸液治療、透析、手術、使用葉克膜和血漿置換術都可能大大的降低血中維生素 D 濃度。儘管補充維生素 D 的費用不多而且相對安全，但進行維生素 D 缺乏的檢驗和治療並沒有被廣泛的執行。因此，針對維生素 D 缺乏的重症病人補充維生素 D 的成效成為近期研究的重點。本篇文章將對維生素 D 缺乏與重症病人之間的關係進行探討。

文獻探討

在 2014 年美國醫學會雜誌 (The Journal of the American Medical Association, JAMA) 上發表的一篇隨機雙盲第二期臨床試驗 (Effect of High-Dose Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients With Vitamin D Deficiency ,The VITdAL-ICU Clinical Trial) 中，針對 475 位維生素 D 缺乏的外科或神經重症病人進行了補充維生素 D 研究。研究將病患分為兩組，分別為使用維生素 D 的實驗組 237 位及使用安慰劑的對照組 238 位，使用維生素 D 組首先給予一次 540,000 IU 大劑量維生素 D，而後每月給予 90,000 IU 持續治療五個月。試驗主要指標為住院天數，次要指標為 ICU 住院天數、住院死亡率及六個月死亡率。試驗結果顯示維生素 D 缺乏的重症患者補充高劑量維生素 D₃ 對於減少住院天數、降低住院死亡率及降低六個月死亡率沒有顯著差異^[1]。以數據來看，住院天數為實驗組的 20.1 天對上對照組的 19.3 天 ($p=0.98$)，住院死亡率為實驗組 28.3% 對上對照組 35.3% ($p=0.18$)，而六個月死亡率為實驗組 35% 對上對照組 42.9% ($p=0.09$)。實驗有先定義次族群分析，維生素 D 嚴重缺乏為體內維生素 D (25-hydroxyvitamin D) 濃度小於 12 ng/ml 的病患。此研究中維生素 D 嚴重缺乏病患共 200 位，住院天數為實驗組 20.1 天對上對照組 19.0 天 ($p=0.40$)，沒有顯著差異。但在住院死亡率方面，實驗組為 28.6%; 對照組為 46.1%，結果顯示顯著差異 ($p=0.01$)。由於此研究樣本數較少，因此需要進行更大型的研究來確認此研究結果。



2019 年新英格蘭醫學期刊 (The New England Journal of Medicine, NEJM) 發表了一篇較大型的相關研究 (Early High-Dose Vitamin D₃ for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients, VIOLET Clinical Trials) 。這篇隨機雙盲的第三期臨床試驗與前篇研究有許多相似之處，包括補充的高劑量維生素 D₃ 為 540,000 IU、維生素 D 缺乏病人為體內維生素 D (25-hydroxyvitamin D) 濃度小於 20 ng/ml，以及都是針對重症病人。兩篇研究的比較詳見表一。

表一、試驗比較^{[1][2]}

性質	The VITdAL-ICU Clinical Trial, 2014 隨機、雙盲的單中心第二期試驗	The VIOLET Clinical Trial, 2019 隨機、雙盲的第三期試驗
收錄時間 分組	2010 年五月至 2012 年九月 一次高劑量 540,000 IU 維生素 D 後每月給予維持劑量 90,000 IU vs. 安慰劑	2017 年四月至 2018 年七月 一次高劑量 540,000 IU 維生素 D vs. 安慰劑
病患族群	475 位，多數為外科或神經重症的白人	1078 位，有高死亡風險的重症病患，無特定族群
25-hydroxyvitamin D 基值	<20 ng/ml	<20 ng/ml
試驗介入時間	平均在進加護病房三天後	重症早期，進加護病房前
主要指標	住院時間	90 天死亡率
主要指標結論	無顯著差異	無顯著差異
次要指標	ICU 住院天數	90 天內住院時間
次要指標結論	無顯著差異	無顯著差異

此篇研究收案期間為 2017 年四月至 2018 年七月，收錄對象為成人，12 小時內從急診、住院病房、手術室或其他機構轉至加護病房，且有一至多種急性風險因子可能導致死亡或因為肺部損傷 (ex: 肺炎、敗血症、休克或呼吸衰竭需要呼吸器) 而住進加護病房的重症病人。研究總共收錄 2624 位重症病人，當中篩選出 1360 位維生素 D 缺乏患者，690 位分配到維生素 D 組，668 位為安慰劑對照組。但該人數並非最終進行結果分析的人數，由於不同醫療院所設備測定精準度可能有所差別，這些經各醫療院所判定維生素 D 缺乏的病患，會再經由一台 LC-MS-MS 做檢測，確定是否缺乏維生素 D。最終隨機分派後 690 位實驗組病患有 538 人經 LC-MS-MS 檢測判定維生素 D 缺乏，668 位對照組病患有 540 位經 LC-MS-MS 檢測判定維生素 D 缺乏。當中病人的急性風險因子主要為肺炎、休克及敗血症。隨機試驗分組執行的平均時間為住進加護病房後 6.7±3.5 小時，分組後平均 1.2±1.1 小時後給予維生素 D 或安慰劑。維生素 D 組實驗開始時平均血中維生素 D (25-hydroxyvitamin D) 濃度為 11.2±4.8 ng/ml，對照組為 11.0±4.7 ng/ml。

主要試驗終點為 90 天死亡率，次級試驗終點包括了 90 天內住院時間、90 天內健康照護機構住院時間、90 天時存活並在家的比例、28 天內移除呼吸器的天數、90 天內死亡時間及 90 天內的生活品質。次級生理試驗終點有血氧不足、急性呼吸窘迫症、急性腎損傷、7 天內心衰竭及第三天體內維生素 D 濃度 (25-hydroxyvitamin D)。安全性試驗終點為 14



天內鈣離子濃度、90 天內腎結石及 90 天內跌倒相關骨折。

試驗結果顯示，單次高劑量 (540,000 IU) 維生素 D₃ 相較於安慰劑，在主要試驗終點 (90 天死亡率) 並無顯著差異。數據來看，維生素 D 組死亡率 23.5%；安慰劑組死亡率 20.6%，並無統計學上顯著差異。其他數據結果顯示，儘管第三天體內維生素 D 濃度在維生素 D 組相較於安慰劑組有明顯上升 (46.9±23.2 ng/ml vs. 11.4±5.6 ng/ml)，其他的次要試驗終點分析，28 天內死亡率、90 天內住院死亡率、醫院或健康照護機構住院時間、拔除呼吸器天數，單次高劑量維生素 D 相較於安慰劑，都沒有顯著差異。(詳見表二)

表二、試驗終點指標分析^[2]

結束終點	維生素 D 組 (N=538) 患者數 (百分比)	安慰劑組 (N=540)	p 值或 差異 (95% CI)
90 天內所有死亡	125 (23.5)	109 (20.6)	p = 0.26
28 天內死亡	92 (17.3)	69 (13.1)	4.3 (-1-8.6)
90 天內住院死亡	92 (17.1)	72 (13.4)	3.7 (-0.5-8.0)
90 天內存活並在家	348 (65.9)	345 (65.6)	0.3 (-5.4-6.0)
90 天內住院天數 (平均 ± 標準差)	9.1±9.2	10.4±11.0	-1.4 (-2.7-0.0)
出院至其他健康照護機構 健康照護機構住院時間 (平均 ± 標準差)	71 (17.5) 6.0±17.5	89 (21.2) 8.1±20.4	-3.8 (-9.1-1.6) -2.2 (-4.8-0.4)
28 天內拔除呼吸器天數 (平均 ± 標準差)	21.3±11.3	22.1±10.5	-0.8 (-2.1-0.5)
第三天平均 25-hydroxyvitamin D 濃度	46.9±23.2	11.4±5.6	35.5 (31.5-39.6)

安全性與不良反應方面，儘管試驗中有 296 位病患去世，當中沒有人的死因是歸咎於維生素 D 的補充或安慰劑的使用。在可能的不良反應中 (高血鈣、腎結石及跌倒相關骨折) 兩組的發生率都相似，未見顯著差異。(詳見表三)

表三、不良反應事件分析^[2]

事件	維生素 D 組 (N=538) 患者數 (百分比)	安慰劑組 (N=540)	p 值
嚴重不良反應	13	17	0.47
14 天內高血鈣	14 (2.7)	11 (2.1)	0.51
90 天內腎結石	0	3 (0.6)	0.25
90 天內跌倒	36 (7.1)	27 (5.3)	0.24
90 天內跌倒相關骨折	4 (0.8)	2 (0.4)	0.69

綜合以上結果分析，對於維生素 D 缺乏的重症病人給予一次高劑量 (54 萬 IU) 維生素 D 相較於安慰劑雖然能夠改善維生素 D 不足的情況，但無法得到 90 天死亡率或其他方面的好處。由於期中分析結果顯示，試驗繼續進行要達到顯著好處的結果機率不高，因此在倫理的考量下提早結束了試驗。



結語

維生素 D 缺乏的重症病人補充維生素 D 的研究有許多可討論之處，其中包括了像是維生素 D 在體內的濃度多少會被定義為缺乏，血中的維生素 D 濃度 (25-hydroxyvitamin D) 在重症病患中會因為許多因素下降而導致缺乏，像是進行整形外科手術⁴ 和敗血症⁵，因此在定義維生素 D 濃度多少為缺乏時或許要更加嚴謹。另一個則在測量方法上，測量血中維生素 D 濃度 (25-hydroxyvitamin D) 有許多方法，像是酵素免疫分析 (Enzyme immunoassay)、放射免疫分析 (radioimmunoassay)、高效液相層析法 (high-performance liquid chromatography, HPLC) 及液相層析串聯質譜儀 (Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS /MS)，所測出的數據可能會有些許差異。因此目前還未定義維生素 D 濃度的標準化測量方法與重症病人維生素 D 缺乏的濃度是多少，是目前針對維生素 D 缺乏重症病人研究中的爭議點。

在 The VITdAL-ICU Clinical Trial 中，雖然主要指標 (住院時間) 沒有顯著差異，但在次族群分析中，針對維生素 D 嚴重缺乏 (25-hydroxyvitamin D <12 ng/ml) 的族群中發現，在降低住院死亡率方面維生素 D 補充組相較於安慰劑組有顯著差異 (28.6% vs. 46.1% , $p=0.01$)¹。根據這個結果所做的後續試驗 The VITDALIZE trial，就是針對維生素 D 嚴重缺乏 (25-hydroxyvitamin D <12 ng/ml) 的重症病人。介入方式為補充一次起始劑量 54 萬 IU，之後每天給予 4000IU 的維持劑量，試驗為期 90 天，總共給予 90 萬 IU 的維生素 D。試驗主要指標為 28 天死亡率，預計在 2023 年完成，期望此研究能夠讓我們更清楚維生素 D 缺乏與重症病人間的關係！

參考資料

1. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL- ICU randomized clinical trial. JAMA 2014; 312:1520-30.
2. Adit A. Ginde, M.D., M.P.H., et al. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients: The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. NEJM 2019; 381:2529-40
3. K Amrein, A Papinutti, et al. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa
4. Waldron JL, Ashby HL, et al. Vitamin D: a negative acute phase reactant. J Clin Pathol 2013;66:620-2
5. Kempker JA, Tangpricha V, et al. Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. Crit Care 2012;16:316



醫藥專欄

Regorafenib 治療對標準療法失效的轉移性大腸直腸癌初始劑量新選擇

郭益宏 藥師 撰稿

前言

Regorafenib 是一種口服多激酶抑制劑 (multikinase inhibitors, MKIs)，具有抑制血管新生、腫瘤增生、腫瘤轉移的效果，Regorafenib 為 40 mg、淡粉紅色、卵圓型膜衣錠，臨床上每 28 天為一個週期，用法為前 21 天服藥，每天一次口服標準劑量 160 mg，後 7 天休息；根據兩篇大型隨機雙盲對照試驗 (CORRECT and CONCUR) 結果，研究對象為先前對標準療法治療失效的轉移性大腸直腸癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者，Regorafenib 組相較於安慰劑組，具有較佳的總存活期 (Overall survival, OS) 和無惡化存活期 (progression free survival, PFS)^{1,2}，台灣衛生福利部核可 Regorafenib 適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，療法包含 fluoropyrimidine-，oxaliplatin- 和 irinotecan- 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 KRAS 為原生型 (wild type) 則須接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。臨床試驗中顯示常見副作用有手足皮膚反應 (hand-foot skin reaction, HFSR)、高血壓、厭食症、疲勞、腹瀉，嚴重副作用有肝功能異常、腸胃道穿孔 (Gastrointestinal perforation)³，Regorafenib 相關副作用因有 67-71% 受試者須進行劑量的調整，14-17% 研究對象因無法耐受停用此藥物⁴。本篇文章主要探討 Regorafenib 的起始劑量，相對於標準劑量，以較低的起始劑量根據病人的耐受性進行劑量調整，評估此方法的有效性和安全性。

文獻探討

回顧文獻，Regorafenib 的副作用常報導於病患服用藥物的初期，如手足皮膚反應為例通常發生在第一個週期⁴，發生中位時間為 15 天⁸，約有 16-17% 手足皮膚反應 grade 3 以上⁴，若依美國國家癌症研究院常見不良事件評價標準 (NCI- CTC) 有三級以上的不良反應，採用降階劑量可以改善藥品的耐受性。以精準醫學的角度，臨床實踐常選用不同劑量的給藥模式作為 Regorafenib 初始劑量⁵，透過個體化醫療增進臨床的效果，然而尚無隨機前瞻性研究作為證據支持此模式，直至 2019 年始有 Regorafenib dose optimization study (ReDOS) 研究刊登於刺絡針腫瘤醫學期刊 (The Lancet Oncology)⁶。

ReDOS 為單國多中心、隨機開放性、第二期臨床試驗，於西元 2015 年 6 月至 2017 年 6 月在美國 39 間癌症專門醫院，納入年齡大於 18 歲先前接受標準治療仍無效的轉移性大腸直腸癌患者，患者以 1:1 隨機分配分成兩組，其中一組為 Regorafenib 遞增劑量給法，另一組為標準劑量給法。研究中每 28 天為一個週期，前 21 天服用藥物，後 7 天為休息，遞增劑量組給藥策略為：起始劑量 80 mg/day，若無明顯藥物相關不良反應，每週遞增 40



mg 直至 160 mg/day，標準劑量組：規劃 160 mg/day 連續服用 21 天，兩組服藥過程中若判定為藥品導致的嚴重副作用則進行藥品劑量的調整，（劑量的調整和分組，見表一），須進行劑量的調整的副作用有：手足皮膚反應、高血壓以及肝功能異常現象與其他相關副作用，以手足皮膚反應為例，劑量的調整依據 NCI- CTCv4.0 判斷（如表二所示），劑量調整過程中若劑量低於 80 mg/day 或須停用藥品超過四週，臨床試驗需提早結束。ReDOS 首要指標為多少比例的受試者可進入第三週期用藥，次要指標有：總存活期、無惡化存活期、生活品質分析（Quality of life，QoL）、發生 NCI- CTC 三級以上副作用百分比。

表一、Regorafenib 劑量的調整和分組⁶

遞增劑量組給藥策略		標準劑量組給藥策略
第一週期		
week	Dose*	Dose*
1	起始劑量 80mg	起始劑量 160mg
2	如果無 SDRT，遞增 40mg	如果無 SDRT，維持原劑量
		如果有 SDRT，遞減 40mg
3	如果無 SDRT，遞增 40mg	如果無 SDRT，維持原劑量
	如果有 SDRT，遞減 40mg	如果有 SDRT，遞減 40mg
4	off	off
第二週期之後		
week		
1-3	維持可忍受的最高劑量	維持可忍受的最高劑量
	如果無 SDRT，維持原劑量	如果無 SDRT，維持原劑量
	如果有 SDRT，遞減 40mg	如果有 SDRT，遞減 40mg
4	off	off

* 有調降劑量者，最低有效劑量為 80mg，若調降劑量之後超過八週無 SDRT 發生，每一週期遞增 40mg 直至最高劑量 160mg

SDRT:Significant drug-related toxicity，為發生手足皮膚反應、高血壓以及肝功能異常現象與其他藥品相關副作用，需要劑量調整

表二、Regorafenib 引起手足皮膚反應的劑量調整⁶

手足皮膚反應的處理		
NCI-CTCv4.0 分級	第幾次發生	劑量調整



第一級	所有次數	維持現在劑量，立即給予支持性療法緩解症狀
	第一次	降低 40mg 的劑量，若七天內未緩解，考慮停藥
第二級	七天內症狀未緩解，或第二與三次	至少 7 天直至副作用下降 NCI- CTC 第一級以下
	第四次	停藥直至副作用下降 NCI- CTC 第一級以下，若重新用藥降低 40mg 的劑量
第三級	第一次	停止使用藥物
	第二次	給予支持性療法緩解症狀，停藥至少 7 天直至副作用下降 NCI- CTC 第一級以下，重新用藥後降低 40 mg 的劑量
	第三次	給予支持性療法緩解症狀，停藥至少 7 天直至副作用下降 NCI- CTC 第一級以下，重新用藥後降低 80 mg 的劑量
1. Regorafenib 劑量範圍為 80-160 mg，未在劑量範圍內臨床試驗提早終止		
2. Regorafenib 停止使用超過 28 天以上，臨床試驗提早終止		
3. 目前 NCI- CTC 更新到第五版，第四版和第五版的手足皮膚反應分級定義相同		

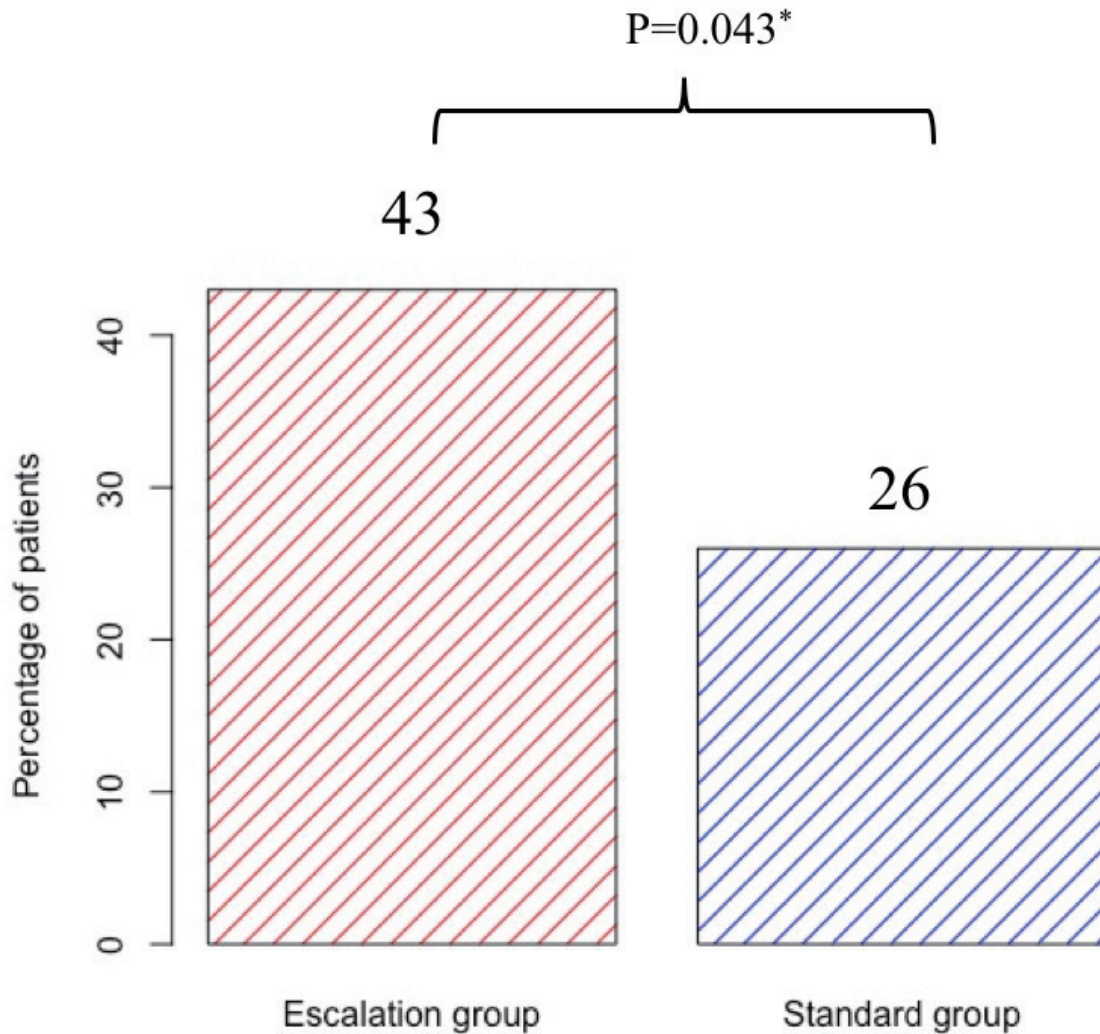
本試驗最終於 2018 年 7 月 24 結束，共收納 116 位受試者，54 位分配於遞增劑量組，標準劑量組有 62 位，年齡中位數 61.5 歲，71% 受試者為白人，ECOG 評分有 63% 為 1 分，47% 病患 KRAS 為突變型 mCRC，追蹤期中位數為 1.18 年。結果分析在首要指標遞增劑量組有 43% [95% CI：29-56] 可進入第三週期，標準劑量組則有 26%[95% CI：15-37] 能進入第三週期，以費雪精確檢定（Fisher's exact test）單邊比較兩組有統計上顯著差異（ $p=0.043$ ，如圖一），次要指標顯示遞增劑量組相對於標準劑量組，總存活期中位數為（9.8 個月：6.0 個月，HR:0.72， $p=0.12$ ），無惡化存活期中位數（2.8 個月：2.0 個月，HR:0.84， $p=0.38$ ）（相關結果，見表三），用不同形式問卷（HFS、LASA）皆呈現遞增劑量組相對於標準劑量組有較佳的生活品質，發生 NCI- CTC 三級以上副作用在遞增劑量組與標準劑量組分別為疲勞（13% vs 18%）、手足皮膚反應（15% vs 16%）、腹痛（17% vs 6%）、高血壓（7% vs 15%）（藥品相關不良反應，詳見表四）。

表三、ReDOS 研究指標分析⁶

	遞增劑量組	標準劑量組	p value
多少比例的可進入第三週期	43%	26%	0.043
總存活期（中位數）	9.8 個月	6.0 個月	0.12
無惡化存活期（中位數）	2.8 個月	2.0 個月	0.38



圖一、首要指標各組多少百分比可進入第三週期⁶



*Fisher's exact test(one-sided)

表四、Regorafenib 相關不良反應⁶

	遞增劑量組 (n=54)		標準劑量組 (n=62)	
副作用	NCI- CTC 分級，患者數 (百分比)			
	第一到二級	三級以上	第一到二級	三級以上
疲勞	42 (78%)	7 (13%)	44 (71%)	11 (18%)
手足皮膚反應	27 (50%)	8 (15%)	33 (53%)	10 (16%)
高血壓	34 (63%)	4 (7%)	29 (47%)	9 (15%)
膽色素升高	7 (13%)	2 (4%)	13 (21%)	5 (8%)
AST 升高	8 (15%)	1 (2%)	12 (19%)	4 (6%)
ALP 升高	6 (11%)	3 (6%)	10 (16%)	2 (4%)
ALT 升高	8 (15%)	0	8 (13%)	1 (2%)

結語

Regorafenib 有許多副作用在臨床上被報導，特別是亞洲人種相對於高加索人種^{1,2}，



有較高手足皮膚反應 (73% vs 47%) 和肝功能異常事件，副作用發生的機率和使用藥物初期的劑量相關¹，統合以上結果分析，利用遞增劑量的給藥策略，在不影響療效下，生活品質分析優於標準劑量，因在給藥初期能遞增探索可耐受最大劑量，Regorafenib 遞增劑量組有較高比例受試者能進入第三週期，雖然 ReDOS 研究為單國開放性、第二期臨床試驗，在研究方法學上仍有諸多限制，但根據 ReDOS 結果，目前美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 大腸直腸癌治療指南記載 Regorafenib 遞增劑量 (劑量同 ReDOS 研究遞增劑量組) 和標準劑量給藥策略 (劑量同 ReDOS 研究標準劑量組)⁷，兩者於先前接受標準治療仍無效的轉移性大腸直腸癌患者有相等治療地位。ReDOS 提供一種方法，利用遞增劑量給藥策略：除了增進病人對藥品的耐受性，還減少患者經濟上的負擔，符合全球精準醫療發展趨勢。

參考資料：

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:303-12.
2. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:619-29.
3. Dhillon S. Regorafenib: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. Drugs 2018;78:1133-44.
4. RoedSkarderud M, Polk A, KjeldgaardVistisen K, , et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev 2018;62:61-73.
5. Grothey A, George S, van Cutsem E, et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. Oncologist 2014;19:669-80.
6. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2019;20:1070-82.
7. National Comprehensive Cancer Network Colon Cancer (Version 2.2020). (Accessed April 16, 2020, at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx – site.)
8. MCLELLAN, B., et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. Annals of Oncology, 2015, 26.10: 2017-2026.



全民健保藥品給付相關規定異動(109年04月)

修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 04 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Everolimus

CDK4/6 抑制劑 (ribociclib ; palbociclib)

Osimertinib (Tagrisso)

Gefitinib (Iressa) 、 Erlotinib (Tarceva) 、 Afatinib (Giotrif)

免 疫 檢 查 點 PD-1、PD-L1 抑 制 劑 (atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab)

Daratumumab (Darzalex) 、 Bortezomib (Velcade)

Obinutuzumab (Gazyva)

Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Everolimus (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. 使用於無法切除、局部晚期或轉移之胃腸道或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(略)
4. 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 之荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現其他器官症狀器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 之轉移性乳癌病人的第一線治療，且使用本品無效後，不得申請 CDK4/6 抑制劑藥品。
5. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每 3 個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。
6. 限每日最大劑量為 10mg。

二、 CDK4/6 抑制劑 (ribociclib ; palbociclib)

1. 限用於與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線內分泌治療，須完全符合以下條件：
 - (1)、荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。
 - (2)、HER-2 檢測為陰性。
 - (3)、經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)。
2. 經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡



化即必須停止使用。

3. 使用限制：

- (1)、ribociclib 每日最多處方 3 粒。
- (2)、palbociclib 每日最多處方 1 粒。
- (3)、本類藥品僅得擇一使用，唯有在耐受不良時方可轉換使用。本類藥品使用總療程合併計算，以每人給付 24 個月為上限。
- (4)、若先前使用 everolimus 無效後，不得再申請本類藥品。

三、Osimertinib (Tagrisso)：

1. 限單獨使用於：

- (1)、具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移 (non-CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌病患之第一線治療。
- (2)、先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib 或 afatinib 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用藥。

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. 確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR 基因突變檢測報告。
 - II. 第二線治療用藥者，需另檢附曾經接受 gefitinib、erlotinib 或 afatinib 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。
 - III. 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. 需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。
- (2)、本藥品於第一線使用時，與 gefitinib、erlotinib 及 afatinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。
- (3)、每日限用 1 粒。

四、Gefitinib (Iressa)

1. 略。

2. 使用注意事項

- (1)、-(3) (略)



(4)、本藥品與 erlotinib(如 ~~Iressa~~) 及 afatinib(如 ~~Giotrif~~) 不得併用。

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

五、 Erlotinib (Tarceva)

1. 略。

2. 使用注意事項

(1)、-(4) (略)

(5)、本藥品與 gefitinib (如 ~~Iressa~~) 及 afatinib(如 ~~Giotrif~~) 不得併用。

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

六、 Afatinib (Giotrif)

1. 略。

2. 使用注意事項

(1)、-(4) (略)

(5)、本藥品與 gefitinib(如 ~~Iressa~~) 及 afatinib(如 ~~Giotrif~~) 不得併用。

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

七、 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab 製劑)

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)、黑色素瘤 (略)

(2)、非小細胞肺癌：

I. 無法接受化學治療，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之轉移性非小細胞肺癌成人患者。~~(倘有 ROS-1 藥物納入給付用於此適應症時—本款即同步限縮用於 ROS-1 腫瘤基因為原生型者。)~~

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。

III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線 (含) 以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。~~(倘有 ROS-1 藥物納入給付用於此適應症時—本款即同步限縮用於 ROS-1 腫瘤基因為原生型者。)~~

(3)、-(5) (略)

(6)、轉移性胃癌：先前已使用過二線 (含) 以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。

(7)、晚期腎細胞癌 (略)



(8)、晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I. - IV.(略)

V. 於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。

2. 使用條件

(1)、(略)

(2)、病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I. - II.(略)

III. 腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件)

i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。

ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。

iii. 其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。

(3)、病人之生物標記表現：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	<u>pembrolizumab</u> (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	<u>nivolumab</u> (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	<u>atezolizumab</u> (Ventana SP142)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS ≥ 50%	尚未給付於此適應症	尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS ≥ 10	尚未給付於此適應症	IC ≥ 5%
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS ≥ 10	TC ≥ 5%	IC ≥ 5%
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS ≥ 50%	TC ≥ 10%	尚未給付於此適應症
胃癌	CPS ≥ 1	不需檢附報告	尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	尚未給付於此適應症	不需檢附報告	尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	尚未給付於此適應症	不需檢附報告	尚未給付於此適應症

*Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

(4)、(略)

(5)、使用總療程以 2 年 52 週為上限。

(6)、(略)



(7)、初次申請以 12 週為限，申請時需檢附以下資料：

- I. (略)
- II. 生物標記 ~~(PD-L1)~~ 表現量檢測報告：符合使用條件之~~生物標記 (PD-L1)~~ 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。

III. - VII(略)

VIII. 其他佐證病歷資料。

(8)、用藥後每 12 週評估一次，以 i-RECIST 或 mRECIST 標準評定反應，依下列原則給付：

- I. 有療效反應者 (PR 及 CR) 得繼續使用；
- II. 出現疾病惡化 (PD) 或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應時，應停止使用；
- III. 初次用藥後評估疾病呈穩定狀態者 (SD)，可持續再用藥 ~~4週~~ 12週，並於 ~~4週~~ 12週後再次評估。經再次評估 ~~若為 PR→CR 者→得再繼續使用 12 週→~~ 若仍為 ~~SD~~ 或已 PD 者，應停止使用。

(9)、申請續用時，需檢附以下資料：

I. - III(略)

IV. 其他佐證病歷資料。

(餘略)

八、Daratumumab (Darzalex)

1. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 者。
2. 須經事前審查核准後使用，首次申請為 10 次輸注，之後申請則為每次 4 次輸注。
3. 再次申請必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
4. 每位病人限給付 22 次輸注。
5. 不得與 ixazomib、carfilzomib 或 pomalidomide 併用。

九、Bortezomib (Velcade) 限用於

1. 其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：
 - (1)、每人以 8 個療程為上限；Velcade 則每人以 16 個療程為上限
 - (2)、需經事前申請後使用，每次申請 4 個療程。
 - (3)、使用 4 個療程後，必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示為 response 或 stable status)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨



髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據，方可申請使用後 4 個療程繼續使用。

(4)、若病患於前 4 個線療程符合前項規定 (3) 之療效而醫師決定可暫時停藥，則後續療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。

2. 被套細胞淋巴瘤 (略)

一〇、Obinutuzumab (Gazyva)

1. 限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後 6 個月內復發的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 患者。

2. 需經事前審查核准後使用：

(1)、首次申請限 6 個療程 (共 8 次治療)，且需與 bendamustine 併用。

(2)、經治療後達 partial remission 或 complete remission 病患可續申請 obinutuzumab 單一藥物維持治療，每次申請最多 12 個月 (6 個療程)，每 12 個月須進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用。

(3)、每位病人最多給付 24 個月 (12 個療程) 維持治療。

3. 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret)

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，並依據「C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」辦理。

2. 限使用於 HCV RNA 為陽性及無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。

3. 給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。

(1)、未曾接受治療之基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型患者：

I. 無肝硬化者，給付 8 週。

II. 具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。

I. 基因型第 1、2、4、5 或 6 型，且無肝硬化或具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 8 週。

II. 基因型第 3 型，且無肝硬化者，給付 8 週。

III. 基因型第 3 型，且具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。

(2)、-(3)(略)

4. (略)



全民健保藥品給付相關規定異動(109年05月)

修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 05 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Pregabalin

Abiraterone (Zytiga)

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

一、Pregabalin

1. -3(略)
4. 使用於脊髓損傷所引起的神經性疼痛 (不包括 Lyrica、Tirica、Phudialin、Suculin、Bergalin、Pregabalin "C.C.P.C."、PMS-Pregabalin、Probalin 等藥品)，且符合以下條件：
 - (1)、經使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑治療後無法控制疼痛 (pain rating scale ≥ 4) 或有嚴重副作用。
 - (2)、每日最大劑量為 600mg。
 - (3)、不得併用同類適應症之藥品。
 - (4)、每 3 個月評估一次並於病例中記載評估結果，倘 pain rating scale 較前次評估數值未改善或未持續改善，應予停止使用。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、Abiraterone (Zytiga)

1. 與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 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)、骨骼掃描出現四個 (含) 以上病灶且至少其中一處以上為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)、若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone。
 - (2)、申請時需另檢附：



- I. 用藥紀錄 (證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。
 - II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。
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. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (1)、申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。
 - (2)、再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。
 - (3)、用於治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 的成年男性，總療程以 24 個月為上限。
 - (4)、去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。
 - (5)、使用 abiraterone 治療之荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 病患，若病情惡化為轉移性去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，不得再申請使用 abiraterone。
 5. 本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。
 6. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

