



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 11, No. 04

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 08月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：Apixaban 用於治療癌症患者合併靜脈血栓栓塞	p.02
醫藥專欄：慢性心臟衰竭之最新治療趨勢	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



Apixaban 用於治療癌症患者合併靜脈血栓栓塞

黃湘容 藥師 撰稿

前言

靜脈血栓栓塞症 (Venous thromboembolism, VTE) 包含深層靜脈栓塞 (Deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (Pulmonary embolism, PE) 。癌症患者發生 VTE 的風險很高，血栓形成事件是繼癌症本身死亡之後的第二大癌症死亡原因^[1]。治療的困難點在於使用抗凝血劑治療 VTE 和預防 VTE 再復發時，抗凝血劑可能引起的出血風險，讓治療癌症患者 VTE 極具挑戰性^[2,3]。低分子量肝素 (Lowmolecularweight heparin, LMWH) 已成為治療與癌症相關 VTE 的黃金標準指引。而在一般族群中，直接口服抗凝血劑 (Direct oral anticoagulants, DOACs) 包括 apixaban、dabigatran、edoxaban 和 rivaroxaban 已成為治療急性 VTE 的首選治療藥物^[4]。近年研究評估 edoxaban 和 rivaroxaban 治療癌症相關 VTE 之療效與安全性，基於這些研究的結果，國際間各種治療指南也建議使用 edoxaban 和 rivaroxaban 治療某些患者的癌症相關 VTE^[4-8]。這些藥物的治療指南與 2016 年美國胸科醫學會 (American College of Chest Physicians, ACCP)、2019 年美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)、2018 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、2019 年國際血栓暨止血學會 (International Society on Thrombosis and hemostasis, ISTH)、2019 年歐洲心臟學會 / 歐洲呼吸學會 (European Society of Cardiology; ESC /European Respiratory Society, ERS) 所公布的治療指引一致^[9]。最近發表的 Caravaggio 試驗，則是藉由低分子量的肝素 dalteparin 和口服 apixaban 進行比較來評估 apixaban 用於癌症患者合併靜脈血栓栓塞之療效與安全性^[10]。

試驗設計

主要療效為預防復發性靜脈血栓栓塞，包括 6 個月試驗期內是否發生下肢近端深靜脈血栓 (症狀性或偶發)、上肢症狀性深靜脈血栓、肺栓塞 (症狀性、偶發或致命)。安全性評估為是否有重大出血。重大出血的定義是與下列一項或多項相關的急性臨床出血。血色素 (hemoglobin) 下降至少 2 克 / 毫升、輸血 2 個或更多單位的紅血球、發生在關鍵部位的出血 (顱內、脊柱內、眼內、心包、關節內、肌肉內合併腔室症候群或腹膜內)、手術導致的出血或致命性出血，所有出血情況計算均在試驗期間至最後一次給藥後 72 小時。

結果

Caravaggio 試驗是跨國、隨機、開放性的不劣性試驗，收納 2017 年 4 月到 2019 年 6

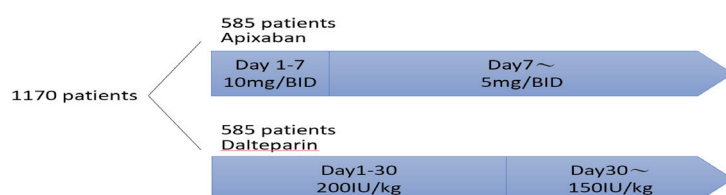


月間共 1170 名患者。符合條件的患者按 1:1 的比例被隨機分配到接受口服 apixaban 或注射 dalteparin 治療 6 個月。apixaban 的口服劑量為前 7 天 10mg 每天兩次，之後 5mg 每天兩次。dalteparin 在第一個月每天皮下注射一次，劑量為 200 IU/kg，此後劑量減少到每天 150 IU/kg。詳細使用方式如下圖一。dalteparin 的每日最大允許劑量為 18,000 IU。如果血小板數量低於 50,000/ 立方毫米或有任何與出血風險增加有關的情況，包括手術、侵入性手術或腎功能惡化等，皆停用試驗藥物，且不再接受試驗計畫。

主要臨床試驗結果列於表一。本試驗中，復發性 VTE 發生機率為 apixaban 組 5.6% 和 dalteparin 組 7.9%，風險比為 0.63 (95% CI: 0.37–1.07)，優劣性 $p=0.09$ 、不劣性 $p<0.001$ 。就主要療效結果而言，apixaban 不劣於 dalteparin。再度細分為復發性 DVT 和 PE，風險比分別為 0.87 (95% CI :0.34–2.21) 與 0.54 (95% CI :0.29–1.03)，皆無統計學上顯著差異，顯示 apixaban 與 dalteparin 療效相當。在安全性方面，發生重大出血機率為 apixaban 組 3.8% 和 dalteparin 組 4.0%，風險比 0.82(95% CI : 0.40–1.69)。細分為胃腸道出血和非胃腸道出血，風險比為 1.05(95% CI : 0.44–2.50) 和 0.68(95% CI :0.21–2.20)。任何死亡發生率為 apixaban 組 23.4 % 和 dalteparin 組 26.4 %，風險比為 0.82 (95% CI: 0.62–1.09)。上述結果統整如下圖二。結果顯示 apixaban 與 dalteparin 安全性相當。在時間 - 事件曲線 (圖三) 可觀察到 VTE 發生率在第 30 天左右出現了分歧，但不確定這種分歧是否是 dalteparin 劑量減少導致，重大出血時間 - 事件曲線則無差異。

總結試驗結果，apixaban 與 dalteparin 在預防復發性靜脈血栓栓塞和造成重大出血方面結果無統計學上差異，表示此不劣性試驗是成功的。代表口服 apixaban 治療癌症相關靜脈血栓栓塞症的效果不差於皮下注射 dalteparin，且不增加大出血風險。

圖一、試驗計畫中 Apixaban 與 Dalteparin 的給藥方式



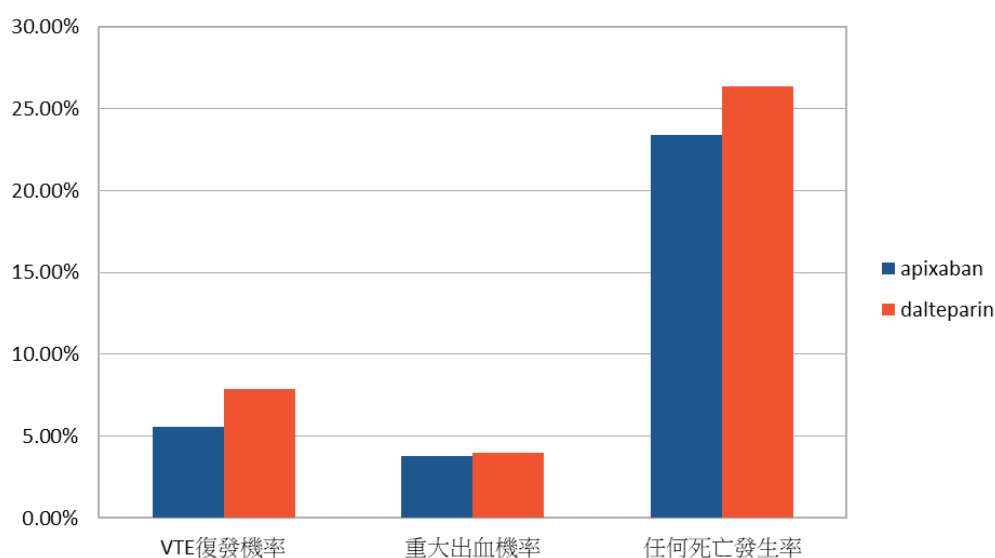
表一、臨床試驗結果^[10]

Outcome	Apixaban (N=576)	Dalteparin (N=579)	Hazard Ratio (95% CI)	p Value
Primary efficacy outcome — no. (%)				
Recurrent venous thromboembolism	32 (5.6)	46 (7.9)	0.63(0.37–1.07)	<0.001 for non-inferiority; 0.09 for superiority
Recurrent deep-vein thrombosis	13 (2.3)	15 (2.6)	0.87 (0.34–2.21)	
Recurrent pulmonary embolism	19 (3.3)	32 (5.5)	0.54 (0.29–1.03)	

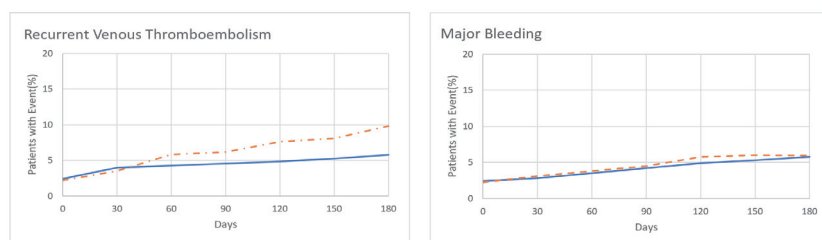


Fatal pulmonary embolism	4 (0.7)	3 (0.5)	1.93 (0.40–9.41)	
Primary safety outcome — no. (%)				
Major bleeding	22 (3.8)	23 (4.0)	0.82 (0.40–1.69)	
Major gastrointestinal bleeding	11 (1.9)	10 (1.7)	1.05(0.44–2.50)	
Major nongastrointestinal bleeding	11 (1.9)	13 (2.2)	0.68(0.21–2.20)	
Secondary outcomes — no. (%)				
Recurrent venous thromboembolism or major bleeding	51 (8.9)	66 (11.4)	0.70(0.45–1.07)	
Clinically relevant nonmajor bleeding	52 (9.0)	35 (6.0)	1.42(0.88–2.30)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	70 (12.2)	56 (9.7)	1.16(0.77–1.75)	
Death from any cause	135 (23.4)	153 (26.4)	0.82(0.62–1.09)	0.60
Event-free survival	422 (73.3)	397 (68.6)	1.36(1.05–1.76)	

圖二、Apixaban 與 Dalteparin 試驗結果分析



圖三、復發性靜脈血栓栓塞與重大出血發生率試驗結果^[10]



註：實線 :Apixaban 虛線 :Dalteparin

討論

此試驗中 apixaban 相對於 dalteparin 在治療癌症相關 VTE 之療效風險比為 0.63 (95% CI: 0.37–1.07)，而過去研究顯示 edoxaban 和 rivaroxaban 的風險比為 0.74 (95% CI :0.48–1.14) 和 0.44 (95% CI :0.2–1.0)。以 Meta-analysis 分析，三者皆不劣於 dalteparin 效果，但就安全性分析，重大出血風險比個別為 apixaban HR=0.82 (95% CI : 0.40–1.69)、



edoxaban HR=1.71 (95% CI :0.95–3.8)、rivaroxaban HR=1.83 (95% CI :0.69–4.86)，這顯示相較於 edoxaban 和 rivaroxaban，apixaban 有較低重大出血風險比^[11]。將 Caravaggio 試驗納入考量後，目前在治療癌症患者合併靜脈血栓栓塞時，除了 LMWH、edoxaban 和 rivaroxaban 外，口服抗凝血劑也新增加 apixaban 做為治療選擇。目前 dabigatran 在此類患者仍無與 dalteparin 直接療效比較試驗。

就 Caravaggio 臨床試驗中，其參與的醫學中心集中在歐洲與北美洲，受試者約 80% 是白種人，其餘 20% 則未註明人種別，因這個臨床試驗亞洲人的參與比率偏低，因此這個試驗結果以及用藥劑量是否可推及台灣患者，仍需更進一步的研究，在使用上仍應注意出血風險。

參考資料

1. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117(01):57–65
2. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–3488
3. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2014;123(25):3972–39785
4. Giustozzi M, Curcio A, Weijs B. Variation in the association between antineoplastic therapies and venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost* 2020;120(5):847–856
5. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN guidelines insights: cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–1303
6. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(09):1891–1894
7. Farge D, Frere C, Connors JM, et al; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566–e581
8. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(05):496–520
9. Kenneth A Bauer, M.D., Lawrence LK Leung, M.D., Jess Mandel, M.D., et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism (lower extremity venous thrombosis and pulmonary embolism) in adult patients with malignancy. UpToDate, May 15, 2020
10. Giancarlo Agnelli, M.D., Cecilia Becattini, M.D., Guy Meyer, M.D., et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599–607.
11. Michela Giustozzi, Giancarlo Agnelli, Jorge Del Toro-Cervera, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020 May 4.



慢性心臟衰竭之最新治療趨勢

蘇民傑 藥師 撰稿

壹、前言

心臟衰竭，根據左心室射出分率 (LVEF, left ventricular ejection fraction) 異常與否，分為低收縮分率心衰竭 (HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction) 和正常收縮分率心衰竭 (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction)，目前不論美國心臟學會 (AHA, American Heart Association)^{1,2}、歐洲心臟病學會 (ESC, European Society of Cardiology)³ 的治療指引，藥物治療皆只在低收縮分率心衰竭才有明確建議，本文即是探討關於此類病人的最新藥物治療。

貳、治療指引建議

根據 AHA^{1,2} 及 ESC³，指引建議藥物治療

1. 血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs) 能藉由抑制腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 降低左心室後負荷，進而增進心肌收縮功能以及減少心肌肥大、心肌舒張功能障礙，經由臨床實證能降低此類病人的死亡率及發病率，因此除非無法耐受此藥的副作用皆建議服用此類藥品。使用需由低劑量開始服用，慢慢調整至最大耐受劑量 (maximum tolerated dose)；此類藥物間皆可選用，現行院內品項有 captopril、imidapril 和 ramipril。

2. 血管張力素受體阻斷劑 (Angiotensin Receptor Blockers, ARBs) 為無法耐受 ACEIs 副作用可選用，一樣能降低此類病人的死亡率及發病率；此類藥物目前僅 Candesartan、Valsartan、Losartan 適用於心衰竭患者，其他同類藥有待進一步臨床試驗來證實。

3. 長期服用 β 受體阻斷藥 (Beta blockers) 能減少兒茶酚胺 (catecholamine) 所導致的不良影響，包括心跳速率增加、心肌能量需求增加、心肌細胞肥大和死亡的不良重塑等等，因此能減輕心臟衰竭症狀和改善患者的臨床狀況，進而增加患者的整體生活品質，且能降低此類病人的死亡率及發病率；此類藥物目前僅 bisoprolol、carvedilol 和 sustained-release metoprolol succinate 這三種藥物證實能不分族群達到這些效果¹。

4. 醛固酮受體拮抗劑 (aldosterone antagonist) 在 LVEF 小於等於 35% 的病人使用，能降低死亡率及發病率，因此在沒有禁忌症的情況下也建議加上此藥，只是在腎功能不良的病人要小心使用此類藥，因為可能導致血鉀偏高；目前此類藥有 spironolactone 及 eplerenone。

5. 血管張力素受體 - 腦啡肽酶抑制劑 (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor, ARNI) 為一全新機轉藥，同時合併一個 ARB 及腦啡肽酶 (neprilysin) 抑制劑，能增加體內心房利



鈉肽 (Atrial Natriuretic Peptide, ANP) 及 B 型排鈉利尿勝肽 (B-type natriuretic peptide, BNP)，進而發揮其利尿、心肌鬆弛、抑制不當的心臟重塑 (Cardiac remodeling) 作用效果；研究指出在心血管死亡及心衰竭住院的風險方面能顯著降低達 20%²，主要副作用為低血壓及高血鉀⁷；目前此類藥只有 Sacubitril / Valsartan。

參、新藥及其最新臨床試驗結果

1. Vericiguat

是一種口服可溶性鳥苷酸環化酶促進劑 (oral soluble guanylate cyclase stimulator)⁴，此類藥原為肺動脈高壓治療藥物，作用於一氧化氮 - 可溶性鳥苷酸環化酶 - 環鳥糞嘌呤核單磷酸 (NO-sGC-cGMP) 路徑，有效擴張血管並抑制心肌肥大和纖維化達到心臟保護效果；給藥方式為口服一天一次，初始劑量為 2.5 毫克，目標劑量為 10 毫克，目前尚未在國內外上市，已於歐盟及日本提交上市申請。

其上市申請主要是根據甫發表於新英格蘭醫學期刊 (The New England Journal of Medicine , NEJM) 的最新臨床研究成果，一篇多國多中心隨機雙盲第三期臨床試驗中⁴，針對 5050 位慢性心臟衰竭且 LVEF 小於 45% 的病人，隨機分派為兩組，實驗組共有 2526 人，給予 vericiguat 及標準治療，對照組共有 2524 人，給予安慰劑及標準治療。在平均 10.8 個月的觀察期中，試驗主要及次要試驗結果詳見表一，其中心血管死亡的事件數加上第一次心衰竭住院的事件數，Vericiguat 相對於安慰劑風險比為 0.9 (95% CI=0.82-0.98, $p=0.02$)，單獨分析心血管死亡的事件數和第一次心衰竭住院的事件數無統計差異。次要試驗結果因心衰竭住院的次數、任何因素死亡的事件數加上第一次心衰竭住院的事件數風險比為 0.91 (95% CI=0.81-0.99, $p=0.02$)、0.90 (95% CI=0.83-0.98, $p=0.02$)。但是所有任意因素死亡的事件數則沒有統計學上的差異。安全性試驗方面，重要副作用結果詳見表二，不論有症狀的低血壓發生率或是暈厥的發生率，Vericiguat 相對於安慰劑統計上沒有顯著差異。此篇臨床試驗的實驗組和對照組在治療三個月時產生差異，且這樣的差異一直維持到試驗結束，在原本的心衰竭標準藥物治療再加上服用此新藥能顯著降低心血管死亡率及心衰竭住院率 10% 的風險，需治人數 (Number need to treat) 約為每年 24 人。

此研究收錄包含台灣、中國、香港、日本、韓國、新加坡等亞洲人種，占研究總收納人數比為 22.4%，研究結果對亞洲人有一定適用性；研究一開始的收入標準根據心臟節律的不同，B 型利鈉蛋白鏈 (Brain natriuretic peptide, BNP) 需大於 300 pg/mL 或 500 pg/mL，氮端原生 B 型利鈉蛋白鏈 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 需大於 1000 pg/mL 或 1600 pg/mL，這樣的生化檢驗標準也會是適合使用此藥的族群。此外，研究一開始即排除嚴重腎功能不全 (eGFR 小於 15 mL/min/1.73 m²)、洗腎、嚴重肝功能不全 (像是肝性腦昏迷) 等這些病人，因此未來若想在這類病人使用此藥，將需進一步的研究支持。



表一、主要及次要試驗結果⁴

	Vericiguat (N = 2526)	Placebo (N = 2524)	Hazard Ratio (95% CI)	p Value
	no. (%)	no. (%)		
主要試驗結果				
心血管死亡的事件或是第一次心衰竭住院	897 (35.5)	972 (38.5)	0.90 (0.82–0.98)	0.02
心血管死亡的事件	206 (8.2)	225 (8.9)		
第一次心衰竭住院	691 (27.4)	747 (29.6)		
次要試驗結果				
因心衰竭住院	1223	1336	0.91 (0.84–0.99)	0.02
任意因素死亡的事件或是第一次心衰竭住院	957 (37.9)	1032 (40.9)	0.90 (0.83–0.98)	0.02
所有任意因素死亡的事件	512 (20.3)	534 (21.2)	0.95 (0.84–1.07)	0.38

表二、重要副作用⁴

	Vericiguat		Placebo		Difference in % vs. Placebo	
	No.	(%)	No.	(%)	Estimate (95% CI)	pValue
病患數	2519		2515			
有症狀的低血壓	229	(9.1)	198	(7.9)	1.2 (-0.3 to 2.8)	0.121
暈厥	101	(4.0)	87	(3.5)	0.6 (-0.5 to 1.6)	0.303

2. Dapagliflozin

一種鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白 -2 (Sodium Glucose co-Transporters 2, SGLT2) 的抑制劑，經由抑制 SGLT2 減少被過濾的葡萄糖再吸收和減低腎葡萄糖閾值，因此增加葡萄糖經由尿液排泄達到降血糖的目的。藥品適應症為第二型糖尿病，給藥方式為口服一天一次，建議初始劑量為 5 毫克，可增加至 10 毫克。重要副作用有低血壓、酮酸中毒、急性腎損傷和腎功能不全、尿路敗血症、腎盂腎炎、與胰島素同時使用伴隨的低血糖、生殖器黴菌感染、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 升高、膀胱癌⁶。

此藥的最新臨床研究成果發表於美國醫學會雜誌 (The Journal of the American Medical Association, JAMA)，多國多中心隨機雙盲第三期臨床試驗⁵，針對 4744 位慢性心臟衰竭且 LVEF 小於或等於 40% 的病人隨機分派為兩組。實驗組共有 2373 人，給予 dapagliflozin 每天 10 毫克及標準治療，對照組共 2371 人，給予安慰劑及標準治療。在平均 18.2 個月的觀察期中，實驗結果分為本身即患有糖尿病的族群及無糖尿病史的族群分析，主要及次要心血管事件試驗終點詳見表三，其中主要試驗結果：心血管死亡、心衰竭住



院或心衰竭急性惡化，dapagliflozin 相對安慰劑在無糖尿病和糖尿病患者風險比分別為 0.73 ($p=0.02$) 和 0.75 ($p=0.02$)，表示 dapagliflozin 確實可降低與糖尿病無關的心血管死亡、心衰竭住院或心衰竭急性惡化風險。尤其在無糖尿病患者心衰竭住院或心衰竭急性惡化上風險比為 0.62 ($p<0.001$)，患有糖尿病者風險比為 0.77 ($p=0.017$)，但是單論心血管死亡的事件數，不論糖尿病的有無，皆尚未達到統計學上的顯著差異。次要試驗終點中任意因素死亡的事件數，則是在有糖尿病的族群風險比為 0.78 ($p=0.027$) 有統計學上的差異，沒有糖尿病的族群則無；此研究結果進一步分析無糖尿病患者的糖化血色素 (HbA1c)，分為三個族群，大於等於 6%、5.7 - 5.9%、小於等於 5.6%，無論族群，dapagliflozin 相對安慰劑都沒有統計學上顯著差異。

此臨床試驗的結果推論，此藥在心衰竭病人的好處應與血糖的狀態無關，可能跟藥品利尿的效果有關，但仍需其他研究證實。最後此篇研究的結論為在原有的藥物治療再加上 dapagliflozin，能顯著降低心血管死亡或心衰竭惡化的風險達 26%，因此美國 FDA (Food and Drug Administration) 也在今年五月允許 Dapagliflozin 使用在 HFrEF 這類心衰竭患者⁸。此研究收錄包含台灣、中國、日本等亞洲人種，占研究總收納人數比約為 24%，研究結果對亞洲人有一定適用性。

表三、主要及次要心血管事件試驗終點⁵

	Dapagliflozin (n = 2373)	對照組 (n = 2371)		
試驗結果	No. (%)	No. (%)	Hazard ratio (95% CI)	p value
無糖尿病	1298	1307		
有糖尿病	1075	1064		
主要試驗結果				
心血管死亡或心衰竭惡化的事件數				
無糖尿病	171 (13.2)	231 (17.7)	0.73 (0.60 to 0.88)	0.002
有糖尿病	215 (20.0)	271 (25.5)	0.75 (0.63 to 0.90)	0.002
心衰竭惡化的事件數				
無糖尿病	95 (7.3)	150 (11.5)	0.62 (0.48 to 0.80)	< 0.001
有糖尿病	142 (13.2)	176 (16.5)	0.77 (0.61 to 0.95)	0.017
心血管死亡事件數				



無糖尿病	106 (8.2)	125 (9.6)	0.85 (0.66 to 1.10)	0.23
有糖尿病	121 (11.3)	148 (13.9)	0.79 (0.63 to 1.01)	0.06
次要試驗結果				
腎功能惡化				
無糖尿病	10 (0.8)	15 (1.1)	0.67 (0.30 to 1.49)	0.33
有糖尿病	18 (1.7)	24 (2.3)	0.73 (0.39 to 1.34)	0.31
任意因素死亡				
無糖尿病	133 (10.2)	151 (11.6)	0.88 (0.70 to 1.12)	0.30
有糖尿病	143 (13.3)	178 (16.7)	0.78 (0.63 to 0.97)	0.027

肆、結語

隨著這兩篇大型跨國臨床試驗結果的發表，美國 FDA 也已通過 Dapagliflozin 使用在 HFrEF 這類心衰竭患者，而其中收錄了一定數量台灣人種的數據，代表基於此臨床試驗，Dapagliflozin 也可適用於本國患者。未來於國內食品藥物管理署通過相關適應症後，Dapagliflozin 即可使用在心衰竭治療上，而其他同為 SGLT2 抑制劑的藥品，如 canagliflozin、empagliflozin、ertugliflozin 等，則需要等待相關的臨床試驗；至於 Vericiguat 在心衰竭治療的領域是個全新機轉的新藥，但距離真正上市仍然需要一段時間。讓我們繼續期待歐美心臟學會的治療指引更新及更多其他相關藥物的大型臨床試驗結果。

伍、參考資料

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-239.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776-803.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.



4. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020; 382:1883-93.
5. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. JAMA. 2020;323(14):1353-1368.
6. Forxiga 仿單
7. Entresto 仿單
8. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>

全民健保藥品給付相關規定異動(109年06月)

修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 06 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Bevacizumab (Avastin)

抗精神病長效針劑

Adalimumab (Humira) ; etanercept (Enbrel) ; golimumab (Simponi) ;

ustekinumab (Stelara) ; secukinumab (Cosentyx) ; ixekizumab (Taltz) ;

tofacitinib (Xeljanz)

新生血管抑制劑 Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis) 、 aflibercept (Eylea)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Bevacizumab (Avastin)

1. -3(略)

4. 復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌患者之治療：

(1)、Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，作為曾接受過第一線含鉑類藥物 (Platinum-based) 化學治療間隔 6-12 個月內再復發之治療。

(2)、接著單獨使用 bevacizumab 治療，可以作為含鉑藥物具感受性之治療。

(3)、須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 16 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，總申請療程以 15 個療程 (cycle) 為上限。

5. 持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌：

(1)、Bevacizumab 與 cisplatin 及 paclitaxel 合併使用，可用於持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌。

(2)、Bevacizumab 與 paclitaxel 及 topotecan 合併使用，作為無法接受含鉑類藥物治療患者之持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌。

(3)、須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 16 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。

藥品給付規定通則

一、 ~ 三、(略)



四、注射藥品之使用原則：

(一). (略)

(二). 因病情需要，經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品包括：

1. -12. (略)

13. 抗精神病長效針劑 (至多攜回~~一~~三個月)。

14. -25. (略)

(三). -(四).(略)

五、~十、(略)

免疫製劑 Immunologic agents

一、Adalimumab (Humira) ; etanercept (Enbrel) ; golimumab (Simponi) ; ustekinumab (Stelara) ; secukinumab (Cosentyx) ; ixekizumab (Taltz) ; [tofacitinib \(Xeljanz\)](#) : 用於活動性乾癬性關節炎 - 乾癬性周邊關節炎治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。
2. 需經事前審查核准後使用。
3. 需符合下列所有條件：

(1)、-(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. (略)

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 或 tofacitinib 作為第三線治療。

iii. (略)

(5)、Ustekinumab 及 ixekizumab 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等) 或 secukinumab、或 tofacitinib 治療，但未達療效，或無法耐受的活動性乾癬性關節炎。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. -5. (略)

二、 Adalimumab (Humira) ; etanercept (Enbrel) ; golimumab (Simponi) ; ustekinumab (Stelara) ; secukinumab (Cosentyx) ; ixekizumab (Taltz) ; [tofacitinib \(Xeljanz\)](#) : 用於活動性乾癬性關節炎 - 乾癬性脊椎病變治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者，或皮膚科專科醫師處方。
2. 需經事前審查核准後使用。
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 或 ixekizumab 或 tofacitinib 作為第二線治療：(略)

4. -5. (略)

眼科製劑 Ophthalmic preparations

一、 新生血管抑制劑 (Anti-angiogenic agents) :Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis) 、 aflibercept (Eylea) 本類藥品使用須符合下列條件：

1. -6. (略)

7. 依疾病別另規定如下：

(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)：

I. [Aflibercept](#) 第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限。[Ranibizumab](#) 第一次申請時以 8 支為限，第二次申請為 3 支，第三次申請 3 支，每眼給付以 14 支為限。

II. (略)

(2)、(略)

(3)、多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之用藥：

I. [Aflibercept](#) 第一次申請時以 3 支為限，每眼給付以 7 支為限。[Ranibizumab](#) 第一次申請時以 8 支為限，第二次申請為 3 支，第三次申請 3 支，每眼給付以 14 支為限。

II. (略)

(4)、-(6). (略)

