



▶▶新藥介紹

愛滋病藥物治療新選擇

- Odefsey[®], Biktarvy[®]

丁鈺龍 藥師

審稿：何振珮、魏宏宇 藥師

高效能抗反轉錄病毒療法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 俗稱雞尾酒療法，以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI) 做骨幹搭配一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NNRTI)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor, PI) 或嵌合酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) 為基底，合併使用至少三種抗反轉錄病毒藥達到持續抑制病毒複製。早期藥物顆粒數多、服藥頻次高或副作用大，降低感染者服藥配合度，單錠處方 (single tablet regimen, STR) 為一顆藥錠含兩種以上抗愛滋病毒藥，研究指出 STR 比傳統藥物有較好服藥配合度，抑制病毒成功率也較高，甚至能減少住院機率。因此，目前愛滋病治療趨勢以優先選擇 STR 為主。Atripla[®] 為 2006 年美國第一個上市的 STR，開啟抗愛滋病藥 STR 的黃金世代，後續還有 Complera[®]、Triumeq[®] 及 Genvoya[®]。台灣衛生福利部在 108 年 10 月公告修正「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」(表一)，將第一線推薦處方中的 Complera[®]、Genvoya[®] 改為 Odefsey[®] 及 Biktarvy[®]，本文將針對此兩藥物進行介紹。

Odefsey[®] 以 tenofovir alafenamide

fumarate (TAF) 取代 Complera[®] 的 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)，見表一。一項隨機雙盲試驗，收納已穩定使用 6 個月以上 Complera[®] 且已達病毒學抑制的受試者，以 1:1 隨機分派至轉換使用 Odefsey[®] 或持續使用原藥物，在第 48 週達病毒量 < 50 copies/mL 比例都為 94 %，顯示 Odefsey[®] 療效不劣於 Complera[®] (adjusted difference -0.3 % ; 95 % CI -4.2 to 3.7)，Odefsey[®] 在髖骨密度變化量影響較小 (1.04 % vs -0.25 % ; P < 0.0001)；另外轉換使用 Odefsey[®] 也顯著改善腎功能各項指標，例如肌肝酸清除率、尿蛋白/肌肝酸或尿白蛋白/肌肝酸比值等，因此 Odefsey[®] 對需長期服藥的感染者，能減少腎功能惡化、骨質密度下降風險。Odefsey[®] 適用於 12 歲以上 (體重 ≥ 35 公斤) 未曾接受抗愛滋病毒藥物感染者，且病毒量 ≤ 10 萬 copies/mL，或已穩定使用抗愛滋病毒藥物且達病毒學抑制狀態 (病毒量 < 50 copies/mL)，取代感染者現有的抗愛滋病毒藥物，Odefsey[®] 只需一天使用一次，建議 Odefsey[®] 搭配至少 390 大卡食物服用，增加 rilpivirine 生體可用率。Odefsey[®] 禁止併用某些抗癲癇藥 (carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin phenobarbital)、質子幫浦抑制劑或具酵素誘導功能的抗分枝桿菌藥 (rifampin, rifabutin)，因為會降低血中有效成分濃度。Odefsey[®] 不建議用於肌酸酐廓清率 (CrCl) < 30 ml/min 或重度肝功能不全 (Child Pugh C 級) 感染者，洗腎患者維持一天一顆，但遇洗腎日，洗腎後再服用。Odefsey[®] 主要副作用為頭痛 (2 %)、失眠 (2 %) 等。

Biktarvy[®] 的骨幹與 Odefsey[®] 相同，但以

bictegravir (BIC) 作為基底，BIC 為新一代嵌合酶抑制劑，除能快速抑制病毒複製，藥物副作用少及病人耐受性佳外，因不需 pharmacokinetic booster 來增加藥物血中濃度，因此藥物交互作用潛在風險較低，且不需與食物併服，進而取代 Genvoya[®] 第一線處方角色。Biktarvy[®] 臨床療效已被證實，一項隨機雙盲不劣性試驗，Biktarvy[®] 用於新診斷愛滋病毒感染的成年人，服藥 48 周後，測得病毒量 < 50 copies/mL 比例為 92.4 %，療效不亞於第一線處方 Triumeq[®] 的 93.0 % (difference -0.6 %; 95 % CI -4.8 to 3.6; p=0.78)，兩組副作用發生率相似，但 Biktarvy 組噁心發生率 (5% vs 17%; p<0.0001) 較低。Biktarvy[®] 不建議用於 CrCl < 30 ml/min 或重度肝功能不全 (Child Pugh C 級) 感染者，目前無洗腎患者使用資料。BIC 與 TAF 分別是 CYP3A 與

P-gp 的受質，禁止併用某些抗癲癇藥物 (carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital) 或抗分枝桿菌藥 (rifampin, rifabutin)，因為會降低 BIC 與 TAF 的血中濃度；金屬離子也會減少 BIC 血中濃度，建議含鋁、鎂或鈣制酸劑需於服用 Biktarvy[®] 後 2 小時才使用，含鈣或鐵補充劑需和 Biktarvy[®] 一起隨餐服用。Biktarvy[®] 常見副作用為膽紅素上升 (12 %)、頭痛 (4-5 %)、腹瀉 (3-6 %) 及噁心 (3-5 %) 等。

愛滋病經長期服藥控制病毒，已成為慢性疾病其中之一，藥物除有效性外，我們更關心長期使用能否減少副作用發生，Odefsey[®] 與 Biktarvy[®] 為新一代 STR，有較少副作用、更小的藥錠尺寸，改善病人長期服藥配合度，可提供臨床醫師更佳治療選擇。

表一 台灣抗人類免疫缺乏病毒第一線處方

	NNRTI-based		INSTI-based	
商品名	Atripla [®] 亞翠佩	Odefsey [®] 安以斯	Triumeq [®] 三恩美	Biktarvy [®] 吉他韋
骨幹	TDF 300 mg FTC 200 mg	TAF 25 mg FTC 200 mg	ABC 300 mg 3TC 300 mg	TAF 25 mg FTC 200 mg
基底	EFV 600 mg	RPV 25 mg	DTG 50 mg	BIC 50 mg
縮寫	EFV/TDF/FTC	RPV/TAF/FTC	DTG/ABC/3TC	BIC/TAF/FTC
服用方式 (一天一次)	空腹使用 (睡前使用可降低副作用)	隨餐服用 (建議應至少 390 大卡)	不受食物影響	不受食物影響
腎功能	Crcl < 50 mL/min 不建議使用	Crcl < 30 ml/min 不建議使用	Crcl < 50 ml/min 不建議使用	Crcl < 30 ml/min 不建議使用
肝功能	Child-Pugh B, C 不建議使用	Child-Pugh C 無資料	Child-Pugh A 不建議使用	Child-Pugh C 無資料
胃藥併用	可同時使用 PPI, H ₂ antagonists 及含金屬離子制酸劑	不可與 PPI 併用，可能造成血中 RPV 濃度下降，可考慮投予 Odefsey [®] 至少 12 小時前或至少 4 小時後再使用 famotidine	服用 Triumeq [®] 後 2 小時及服用前 6 小時不得使用含有鋁、鎂或鈣離子製劑以免影響 DTG 吸收	Child-Pugh B, C 禁忌 1. 於服用 (空腹) Biktarvy [®] 後 2 小時，才可使用含有鋁、鎂或鈣的制酸劑 2. Biktarvy [®] 可和含鈣或鐵補充劑一起隨餐服用 (不能空腹)

Abbreviation: ABC = abacavir; BIC = bictegravir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; FTC = emtricitabine; PPI = proton pump inhibitor; RPV = rilpivirine; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; 3TC = lamivudine.

1. Odefsey[®] 藥品仿單
2. Biktarvy[®] 藥品仿單
3. 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範。 Available at: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/Ql42Jb2sJlw69iwyf5nB0w>
4. Sutton SS, Hardin JW, Bramley TJ, et al. Single- versus multiple-tablet HIV regimens: adherence and hospitalization risks. *Am J Manag Care.* 2016;22(4):242-248.
5. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV.* 2017;4(5):e195-e204.
6. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10107):2063-2072.
7. Rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir alafenamide: Drug information. UpToDate. Waltham, MA-UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on 10 Feb 2020.).

藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

CDK 4/6 抑制劑類藥品可能發生罕見但嚴重的肺部發炎之風險

美國 FDA 發布，用於乳癌治療的 CDK 4/6 抑制劑類藥品 (包含 palbociclib、ribociclib 與 abemaciclib) 可能發生罕見但嚴重肺部發炎之風險。美國 FDA 回顧多項臨床試驗與上市後安全性資料庫，疑似因使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品後，發生特定型態肺部發炎案例，稱為間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 與非感染性肺炎 (pneumonitis)。雖罕見但有嚴重甚至死亡個案。根據 palbociclib、ribociclib 與 abemaciclib 三項藥品的臨床試驗資料統計，1-3% 病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中 <1% 病人發生死亡。這些發生間質性肺病或非感染性肺炎個案中，有些病人不具肺部疾病風險因子，但也有些病人具至少 1 個風險因子。因此，醫師應注意定期監測使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品的病人，是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關肺部癥候或症狀，包含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致，若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀或懷疑發生非感染性肺炎，應立即中斷 CDK 4/6 抑制劑類藥品的治療並進行臨床評估。對於患嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人應永久停用此類藥品。其次，應告知病人使用該類藥品可能發生間質性肺病或非感染性肺炎風險，建議病人若出現新發生或惡化的呼吸系統相關症狀應立即告知醫師。

本院品項：

1. Ibrance[®] 125 mg/cap (Palbociclib)
2. Kisqali[®] 200 mg/tab (Ribociclib)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。



2.6.4.PCSK9 血脂調節劑

2.6.4.1.Evolocumab (如 Repatha) (107/3/1、108/5/1、109/4/1) :

自一百零九年四月一日生效

1、使用於發生重大心血管事件之病人

(1)須經事前審查核准後使用，每次申請得核准使用 6 個月，再次申請須檢附評估報告，若血中 LDL-C 較本藥物開始使用前下降程度未達 30%，即屬療效不佳，則不再給付。

(2)限給付於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量 statin 之病人，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之動脈粥狀硬化心血管疾病之成人病人，且符合下列條件之一者：

- I. 經使用高強度 statin (如 rosuvastatin 20mg 或 atorvastatin 40 mg (含) 以上) 或病人可耐受之最大劑量的 statin 三個月 (含) 以上且之後再合併使用 ezetimibe 10 mg 三個月 (含) 以上，LDL-C 仍高於135 mg/dL 者。
- II. 對 statin 有禁忌症或確診為對 statin 不耐受之病人，經其他降血脂藥物 (至少需有 ezetimibe 10 mg) 持續治療3個月，LDL-C 仍高於135 mg/dL 者。

(3)最高劑量為每兩週使用 1 支。

(4)不可同時使用其他 PCSK9 血脂調節劑。

2、使用於同合子家族性高膽固醇血症之病人

(1).限經使用最高忍受劑量之 statin+ezetimibe 合併治療 6 個月，LDL-C 仍高於 130 mg/dL 者，且符合下列條件之一患者使用：

(I)經遺傳基因檢測為同合子基因變異或多重不同基因異常，其作用似同合子基因變異，且確診為同合子家族性高膽固醇血症之患者：依中華民國血脂及動脈硬化學會「臺灣血脂異常防治共識節錄—家族性高膽固醇血症之診斷與治療」之「台灣 FH 建議診斷標準」評分總和超過 8 分。

(II)經遺傳基因檢測未檢出同合子基因變異或多重不同基因異常之同合子家族性高膽固醇血症患者，至少須符合以下三種臨床徵狀：(108/5/1、109/4/1)

- i. 10歲前出現皮膚或肌腱黃色瘤。
- ii. 未經藥物治療之 LDL-C>500 mg/dL 且經降高血脂藥物治療後>330 mg/dL 。
- iii. 父母有高膽固醇血症 (未經藥物治療之 TC>250 mg/dL) 。
- iv. 20歲前發生冠心病。

3.需經事前審查核准使用，每次申請之療程 以 6 個月為限。

4.使用後需每 6 個月評估一次 LDL-C，若 LDL-C 連續二次未較治療前降低 18% 以上，則不予同意再使用。

5.限每 4 週使用 1 次，每次最多使用 3 支，或每 2 週使用 1 支。(109/4/1)

本院品項：Repatha® 140 mg/1 ml/syringe (Evolocumab)

限符合下列適應症病患檢附病歷摘要 (註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效...等)

1.靜脈注射劑：

- (1)先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時 (需附六個月內免疫球蛋白檢查報告)
- (2)免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) 經傳統治療效果不佳，若其血小板 $< 80,000/\text{cumm}$ 且符合下列情況之一者：(108/6/1)
 - I.有嚴重出血。
 - II.需接受緊急手術治療者。(103/4/1)
- (3)免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) 且於懷孕或分娩期間，或急性免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) ≤ 18 歲兒童。(107/4/1、108/6/1)
- (4)先天性免疫不全症之預防性使用，但需有醫學中心之診斷證明。
- (5)川崎病合乎美國疾病管制中心所訂之診斷標準
 - I.限由區域醫院 (含) 以上教學醫院實施或具有小兒心臟醫師證書之小兒科醫師，並有小兒心臟超音波儀器之醫院實施。(108/10/1)
 - II.需填寫「全民健康保險使用 Intravenous Immune Globulin (IVIG) 治療川崎病」申請表(詳附表六)併當月份醫療費用申報。
- (6)因感染誘發過度免疫機轉反應，而致維生重要器官衰竭，有危及生命之慮者，限由區域醫院 (含) 以上有加護病房乙等級以上之教學醫院實施。(93/2/1)
- (7)腸病毒感染嚴重患者，且符合衛生福利部疾病管制署修訂之「腸病毒感染嚴重患者靜脈注射免疫球蛋白之適應症」。(97/5/9、102/7/23、105/8/1)
- (8)急性發炎性去髓鞘多發性神經根病變 (Guillain Barré 症候群)：(107/12/1)
 - I.不得與血漿置換術併用。
 - II.使用於未滿 18 歲的病人
 - i.限無法自行走路的病童，自行走路指不需要他人扶助可以走路，前述只適用於發病前會自行走路的孩童，經小兒神經專科醫師或神經科醫師確定診斷。
 - ii.限由區域醫院 (含) 以上教學醫院實施。劑量為每公斤體重 2 公克，分成 2 天或 5 天給予。
 - III.使用於 18 歲 (含) 以上成人病人
 - i.限發病兩週內有嚴重病況 (呼吸衰竭或瀕臨呼吸衰竭) 病人使用。
 - ii.限經神經科醫師確定診斷，限由區域醫院 (含) 以上教學醫院實施。劑量為每公斤體重 2 公克，分成 5 天給予。
- (9)慢性脫髓鞘多發性神經炎(Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) (限使用 Privigen、Gamunex-C、Kiovig)：(108/2/1、108/10 /1、109/4/1)
 - I.限用於依歐洲神經醫學會聯合會 (European Federation of Neurological Societies; EFNS) 之診斷標準確診為慢性脫髓鞘多發性神經炎之成人，且對於類固醇治療無效或無法耐受類固醇，臨床上仍產生急性惡化時使用。
 - II.前述類固醇治療無效定義，係指使用口服每日每公斤體重 1mg 或每日 60 mg prednisolone

兩個月仍未有 INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Disability scale 1 分 (含) 以上之進步。

Ⅲ.限由區域醫院 (含) 以上教學醫院神經科專科醫師診斷及使用。

Ⅳ.需經事前審查核准後使用，每次申請半年兩個療程，每年最多四個療程，需檢附病歷資料及治療前後的 INCAT 評估結果。

Ⅴ.每月最大劑量每公斤體重 2 公克。

Ⅵ.如在開始兩個療程後無 INCAT 1 分 (含) 以上之進步，則不再給予高單位免疫球蛋白。

2.皮下注射劑：(108/2/1)

原發性免疫不全症之預防性使用，需有醫學中心之診斷證明。

註：川崎病診斷標準：

1.發燒五天或五天以上且合併下列五項臨床症狀中至少四項。

- (1)兩眼眼球結膜充血。
- (2)嘴唇及口腔的變化：嘴唇紅、乾裂或草莓舌或咽喉泛紅。
- (3)肢端病變：手 (足) 水腫或指 (趾) 尖脫皮。
- (4)多形性皮疹。
- (5)頸部淋巴腺腫。

2.排除其他可能引起類似臨床疾病。

3.或只符合三項臨床症狀，但心臟超音波檢查已發現有冠狀動脈病變。

本院品項：

1. Human Immunoglobulin 6%,3 g/50 ml/vial
2. Privigen® 5 g/50 ml/vial (Immunoglobulin Human)
3. Hizentra® 2 g/10 ml/vial (Immunoglobulin Human)

8.1.4.Immunoglobulin (如：Thymoglobuline inj) (90/11/1、96/2/1、97/8/1、99/2/1、109/4/1)：

自一百零九年四月一日生效

1.限符合下列適應症病患檢附病歷摘要 (註明診斷、相關檢查報告及數據、體重、年齡、性別、病史)

- (1)嚴重再生不良性貧血經傳統方法治療無效且不適合作骨髓移植之病例。
- (2)器官移植病患併發嚴重之急性排斥反應。
- (3)限定於異體造血幹細胞移植之植體抗宿主疾病 (graft versus host disease) 之預防與治療。

(109/4/1)

- (4)心臟移植病人使用呼吸器，並可能併發腎功能不全者。
- (5)Thymoglobuline inj.可用於預防心臟、腎臟移植引起之急性排斥。(109/4/1)
- (6)作為異體造血幹細胞移植前之條件療法(109/4/1)。

本院品項：Thymoglobuline® 25 mg/vial (Antithymocyte Immunoglobulin Rabbit)

9.24.Gefitinib (如 Iressa): (93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1)

自一百零九年四月一日生效

1.限單獨使用於

- (1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第ⅢB、ⅢC 或第Ⅳ期) 之肺腺癌病患之第一線治療，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。(100/6/1、108/6/1、108/11/1)
- (2)先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。(96/11/1、100/6/1)

2.使用注意事項 (106/11/1、109/4/1)

- (1)用於第一線用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。(100/6/1、106/11/1)
- (2)用於第二線以上用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療之證明，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。(96/11/1、100/6/1、101/10/1、106/11/1)
- (3)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)。(101/5/1、106/11/1)
- (4)本藥品與 erlotinib 及 afatinib 不得併用。(96/8/1、103/5/1)
- (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。(109/4/1)

本院品項：Iressa® 250 mg/tab (Gefitinib)

9.28.Bortezomib (如 Velcade): (96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1、105/5/1、109/4/1) 附表九之三

自一百零九年四月一日生效

限用於

1.其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：(99/3/1、100/10/1、101/6/1、109/4/1)

- (1)每人以8個療程為上限；Velcade 則每人以16個療程為上限 (99/9/1、109/4/1)。
- (2)需經事前申請後使用，每次申請4個療程。(101/6/1)
- (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，方可繼續使用。(101/6/1、109/4/1)
- (4)若病患於前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。(101/6/1、109/4/1)

2.被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 病人：(98/2/1、105/5/1)

(1)每人以 8 個療程為上限。(99/9/1)

(2)每日最大劑量 1.5 mg/m²/day；每個療程第 1,4,8,11 日給藥。

(3)第一線使用過復發者，不得申請再次使用。(105/5/1)

(4)需經事前審查核准後使用。

本院品項：Velcade® 3.5 mg/vial (Bortezomib)

9.29. Erlotinib (如 Tarceva)：(96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1)

自一百零九年四月一日生效

1.限單獨使用於

(1)適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性 (即第ⅢB、ⅢC 或第Ⅳ期) 之肺腺癌病患之第一線治療，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。(102/11/1、108/6/1、108/11/1)

(2)已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定 (stable disease，不含 partial response 或 complete response) 之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。(102/4/1)

(3)先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。(97/6/1)

(4)先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

2.使用注意事項 (106/11/1、109/4/1)

(1)用於已接受 platinum 類第一線化學療法後，病情穩定之維持療法：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定 (stable disease，不含 partial response 或 complete response) 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)。(102/4/1、106/11/1)

(2)用於第二線用藥：病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療之證明，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。(97/6/1、106/11/1)

(3)用於第三線用藥：病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如 platinum (cisplatin 或 carboplatin) 與 taxane (paclitaxel 或 docetaxel) 治療之證明，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。(97/6/1、106/11/1)

(4)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)。(101/5/1、106/11/1)

(5)本藥品與 gefitinib 及 afatinib 不得併用。(103/5/1)

(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。(109/4/1)

備註 1：非小細胞肺癌病患的第二線治療用藥之定義為：病患需先經第一線含鉑化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療後，因疾病惡化，此時所給予之治療即為第二線用藥。(97/6/1)

備註 2：非小細胞肺癌病患的第三線治療用藥之定義為：病患需先經第一線化學藥物治療後，因疾病惡化，再經第二線不同的化學藥物治療之後，若疾病再度惡化，此時所給予之治療即為第三線用藥。

本院品項：Tarceva® 150 mg/tab (Erlotinib)

9.36.1.Everolimus 5mg 及 10mg(如 Afinitor 5mg 及 10mg)(100/2/1、102/1/1、104/9/1、104/12/1、106/3/1、108/10/1、109/4/1):

自一百零九年四月一日生效

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：(102/1/1)

(1)無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，其分化程度為良好或中度，或 WHO 2010 年分類為 G1、G2 者。

(2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。

(3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。

(4)除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，本品與 sunitinib 不得轉換使用。

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：(108/10/1)

(1)腫瘤分化程度為良好者。

(2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。

(3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。

4.與 exemestane 併用，作為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器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 之轉移性乳癌病人的治療，且使用本品無效後，不得申請 CDK4/6 抑制劑藥品(104/9/1、109/4/1)

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。(104/12/1、108/10/1)

6. 限每日最大劑量為 10mg。(108/10/1)

本院品項：Afinitor® 5 mg/tab (Everolimus)

1. 限單獨使用於：

- (1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性 (即第ⅢB、ⅢC 期或第IV期) 之肺腺癌病患之第一線治療，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。(108/6/1、108/11/1)
- (2)先前已使用過第一線含鉑化學治療，但仍惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療。(108/6/1)

2.使用注意事項 (106/11/1、108/6/1、109/4/1)

- (1)用於具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性肺腺癌之第一線治療：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。
- (2)用於局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療：病歷應留存曾經接受含鉑類化學治療之證明，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。(108/6/1)
- (3)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)。(106/11/1)
- (4)使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。
- (5)本藥品與 gefitinib 及 erlotinib 不得併用。(103/5/1)
- (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。(109/4/1)

本院品項：

1. Giotrif® 30 mg/tab (Afatinib)
2. Giotrif® 40 mg/tab (Afatinib)

9.69 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab 製劑) : (108/4/1、108/6/1、109/4/1) :

自一百零九年四月一日生效

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：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。
- (2)非小細胞肺癌：(109/4/1)
 - 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。

備註：無法接受化學治療之定義為符合下列條件之一者：

1. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss

2. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy

3. CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6

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。

(3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植（HSCT）與移植後 brentuximab vedotin (BV) 治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。

(4) 泌尿道上皮癌：

I. 無法接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

備註：無法接受化學治療之定義為符合下列條件之一者：

1. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss

2. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy

3. CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

(5) 復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌：先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

(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。(109/4/1)

(7) 晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌（clear cell renal carcinoma）之成人患者。

(8) 晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I. Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II. 先前經 T.A.C.E. 於 12 個月內 \geq 3 次局部治療失敗者。

III. 已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1)

IV. 未曾進行肝臟移植。

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。(109/4/1)

2. 使用條件：

(1) 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1)。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I. NYHA (the New York Heart Association) Functional Class I 或 II

II. GOT < 60 U/L 及 GPT < 60 U/L，且 T-bilirubin < 1.5 mg/dL (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)

III. 腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1)

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

ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30 mL/min/1.73 m²。

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

(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：(109/4/1)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS \geq 50%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS \geq 50 %	TC \geq 50 %	TC \geq 50 %或 IC \geq 10%
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS \geq 50 %	TC \geq 50 %	TC \geq 50 %或 IC \geq 10 %
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS \geq 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC \geq 5 %
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS \geq 10	TC \geq 5 %	IC \geq 5 %
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS \geq 50 %	TC \geq 10 %	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌	CPS \geq 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

(4)每位病人每個適應症限使用一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，亦不可合併使用標靶藥物，無效後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。

(5)使用總療程以 2 年為上限。(109/4/1)

(6)需經單筆電子申請事前審查核准後使用 (不適用緊急報備)，申請時需上傳病歷資料。

(7)初次申請以 12 週為限，申請時需檢附以下資料：(108/6/1)

1.確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果。

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

III.病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。

IV.符合 i-RECIST 定義 (HCC 患者需符合 mRECIST 定義) 之影像檢查及報告 (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。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。

V.先前已接受過之治療與完整用藥資料 (如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程) 及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E.治療紀錄。

VI.使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫 (treatment protocol)。

VII 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS (the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

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 12 週，並於 12 週後再次評估。經再次評估若仍為 SD 者，應停止使用。(109/4/1)

(9)申請續用時，需檢附以下資料：(108/6/1)

I. 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。

II.以 i-RECIST 或 mRECIST 標準評定之藥物療效反應 (PR、CR、SD) 資料、影像檢查及報告 (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。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。

III. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss

ii.CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS (the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

IV.其他佐證病歷資料。

3.醫師使用本類藥品須配合登錄病患身體狀況、生物標記 (PD-L1) 檢測、病情發展、藥品使用成效與嚴重副作用等資料；並須於療程結束或停止使用藥品後 28 天內，於事前審查系統登錄結案，否則核刪最後一次事前審查申請之藥費。

本院品項：

1. Tecentriq® 1200 mg/20 ml/vial (Atezolizumab)
2. Opdivo® 10 mg/ml,10 ml/vial (Nivolumab)
3. Keytruda® 100 mg/4 ml/vial (Pembrolizumab)

9.72.CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib ; palbociclib) : (108/10/1 、 108/12/1 、 109/4/1)

自一百零九年四月一日生效

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。(109/4/1)

本院品項：

1. Kisqali® 200 mg/tab (Ribociclib)
2. Ibrance® 125 mg/cap (Palbociclib)

9.78.Daratumumab (如 Darzalex) : (109/4/1)

自一百零九年四月一日生效

- 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。

本院品項：

1. Darzalex® 100 mg/5 ml/vial (Daratumumab)
2. Darzalex® 400 mg/20 ml/vial (Daratumumab)

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。

本院品項：Tagrisso® 80 mg/tab (Osimertinib)

10.7.10. Glecaprevir/pibrentasvir (如 Maviret) (107/8/1、108/1/1、108/6/1、109/1/1、109/4/1):

自一百零九年四月一日生效

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。(109/1/1)
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。(108/1/1、108/6/1)
3. 給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。(108/1/1、109/4/1)
 - (1) 未曾接受治療之患者：(109/4/1)

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) 曾接受 interferon 或 pegylated interferon 治療，或 sofosbuvir 及 ribavirin 合併治療之患者：

I. 基因型第 1、2、4、5 或 6 型：

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。

II. 基因型第 3 型，且無肝硬化或具代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 16 週。

(3) 曾接受含 NS5A 抑制劑或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療之基因型第 1 型患者：

I. 若曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療，但未曾接受 NS5A 抑制劑治療者，給付 12 週。

II. 若曾接受 NS5A 抑制劑治療，但未曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療者，給付 16 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。

本院品項：Maviret® 100 mg & 40 mg/tab (Glecaprevir & Pibrentasvir)

