



## 新藥介紹

### 晚期或轉移性之乳癌治療新藥

#### - Ribociclib

吳善傑 藥師

審稿：何振珮、王雅賢 藥師

乳癌為我國 2019 年女性死亡排名第三名的癌症，死亡率為 13.4%。乳癌主要的治療方式包括：手術治療、放射線療法與藥物治療。Ribociclib 為一種具選擇性 cyclin-dependent kinase (CDK) 4,6 抑制劑，可阻礙視網膜芽細胞瘤調控蛋白磷酸化，使細胞週期停滯在 G1 階段，並減少乳癌細胞株的細胞增生。Ribociclib 與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療荷爾蒙受體 (hormone receptor, HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 陰性、局部晚期或轉移性乳癌的停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌治療。Ribociclib 與 fulvestrant 併用，可用於治療 HR 陽性、HER2 陰性、局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。

Ribociclib 建議劑量為每日一次口服 600 mg，連續治療 21 天，之後暫停 7 天，一個完整療程共計 28 天，藥品可隨餐或空腹使用，此藥主要經由糞便排除 (69%) (見表 1)。輕度肝功能不全 (Child-Pugh A) 與輕度至中度腎功能不全病人 ( $eGFR \geq 30 \text{ mL/minute/1.73 m}^2$ )，不需要調整劑量，中度 (Child-Pugh B) 及重度 (Child-Pugh C) 肝功能不全，建議起始劑量為每

日一次 400 mg，重度腎功能不全 ( $eGFR: 15-29 \text{ mL/minute/1.73 m}^2$ ) 的病人之建議起始劑量為每天一次 200 mg。此外，ribociclib 可能增加流產與胎兒先天性缺陷之風險，因此，治療期間服用最後一劑藥品 3 週內應採取有效避孕措施，服藥 3 週內亦不可哺乳。

Ribociclib 主要之臨床試驗包括 MONALEESA-2、MONALEESA-7 與 MONALEESA-3，三篇臨床試驗研究結果請參考表 2。

由上述臨床試驗結果得知，併用 ribociclib 的 HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性乳癌病人，比起對照組，有較長的無惡化存活期中位數、較高的整體治療反應率。然而，併用 ribociclib 之乳癌病人，有較高風險發生第三級或第四級之嗜中性白血球減少 (69-78%) 或白血球減少 (27-33%) 與 QT 間距延長 (1-6%) 之副作用。

若病人服用 ribociclib 作為乳癌的治療，需衛教病人此藥錠需整粒吞服，不可咀嚼、磨粉或剝半服用，若藥錠破損，請勿使用該藥錠。如服藥後嘔吐或錯過一劑，當天不需補服藥品，應下一次服藥時間服用下一劑即可。服藥期間需提醒病人避免食用石榴或葡萄柚與已知會抑制 cytochrome P 450 3A 酵素的藥物，可能會增加 ribociclib 血中濃度，造成毒性增加。

Ribociclib 對於 HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性乳癌病人是一種治療的選擇，ribociclib 經臨床試驗證實可延長其無惡化存活期，亦有較高的整體治療反應。然而，使用後需注意可能因嗜中性白血球減少或白血球減少而發生感染的可能性增加，也需於藥品使用前後監測心電圖，避免 QT 間

距延長，亦需密切追蹤使用後肝腎功能狀況，並隨 藥品副作用的發生。  
時調整藥品劑量，才能達到理想之治療效果與避免

表 1、院內 cyclin-dependent kinase 4,6 抑制劑藥物比較

學名	Palbociclib	Ribociclib
商品名	Ibrance	Kisqali
劑量	125 mg/cap	200 mg/tab
機轉	Cyclin-dependent kinase 4,6 抑制劑，抑制細胞週期從 G1 其進展到 S 期，降低細胞增生作用。	
常用劑量	建議劑量為每日一次口服 125 mg，連續治療 21 天後暫停 7 天，一個完整療程共計 28 天。	建議劑量為每日一次口服 600 mg，連續治療 21 天後暫停 7 天，一個完整療程共計 28 天。
劑量調整	Child-Pugh class C： 劑量為每日一次口服 75 mg，連續治療 21 天後暫停 7 天，一個完整療程共計 28 天。	eGFR 15 to 29 mL/minute/1.73 m <sup>2</sup> ： 劑量為每日一次口服 200 mg。 Child-Pugh class B or C： 劑量為每日一次口服 400 mg。
懷孕分級	可能對胎兒造成傷害( 治療期間服用最後一劑藥品 3 週內應採取有效避孕措施 )	
哺乳分級	使用後，3 週內不可哺乳	
常見副作用	嗜中性白血球減少症、白血球減少症、噁心、腹瀉、禿髮、疲倦	
注意事項	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 藥品應整顆吞服，不可咀嚼、壓碎或剝半。</li> <li>2. 避免食用石榴或石榴汁、葡萄柚及所有已知會抑制細胞色素 CYP3A 酵素的藥品，因可能會增加藥品血中濃度。</li> <li>3. 併用強效 CYP3A4 誘發劑，會使藥品血中濃度降低。</li> </ol>	
	藥品應與食物併服，最好於用餐時服用，確保藥品血中濃度一致。	



表 2、Ribociclib 主要之臨床試驗與其研究結果

試驗名稱	MONALEESA-2	MONALEESA-7	MONALEESA-3
併用藥品	Letrozole	芳香環酶抑制劑	Fulvestrant
研究設計	隨機對照雙盲試驗		
研究對象	HR 陽性、HER2 陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後且過去無接受任何全身性治療之婦女	HR 陽性、HER2 陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經前或正在停經之婦女	HR 陽性、HER2 陰性的晚期或轉移性乳癌的停經後婦女或男性
藥物治療	Letrozole <sup>+</sup> +/- ribociclib <sup>*</sup>	併用 Tamoxifen <sup>**</sup> 或一種 NSAID <sup>†</sup> 及 goserelin <sup>§</sup> +/- ribociclib <sup>*</sup>	Fulvestrant <sup>#</sup> +/- ribociclib <sup>*</sup>
Primary outcome-無惡化存活期中位數 ( 月, 95% CI)			
實驗組	25.3 (23-30.3)	23.8 ( 19.2-NR)	20.5 ( 18.5-23.5)
對照組	16 (13.4-18.2)	13 ( 11-16.4)	12.8 ( 10.9-16.3)
危險比 ( 95% CI)	0.57 ( 0.46-0.7)	0.55 ( 0.44-0.69)	0.59 ( 0.48-0.73)
p-value	< 0.0001	<0.0001	<0.001
整體治療反應率 ( %, 95% CI)			
實驗組	42.5 ( 37.2-47.8)	51 ( 45-57)	40.9 ( 35.9-45.8)
對照組	28.7 ( 23.9-33.6)	36 ( 31-42)	28.7 ( 22.1-35.3)
常見藥物不良反應			
第 3/4 級嗜中性白血球減少 ( %)			
實驗組/對照組	62/1.2	61/4	53.4/0
第 3/4 級白血球減少 ( %)			
實驗組/對照組	21.3/0.9	14/1	14.1/0

\* ribociclib : 600 mg/day : 連續治療 21 天暫停 7 天，一個完整療程共計 28 天

<sup>+</sup> letrozole : 2.5 mg/day

<sup>\*\*</sup>tamoxifen : 20 mg/day

<sup>†</sup>NSAI ( non-steroidal aromatase inhibitor ) :

letrozole 2.5 mg/day 或 anastrozole 1 mg/day

<sup>§</sup>goserelin : 3.6 mg 皮下注射，每 28 天一次

<sup>#</sup>Fulvestrant : 500 mg 肌肉注射，每 28 天一次，第一個 cycle 第 15 天多注射一個劑量

NR : not reached

## 參考資料

1. Kisqali<sup>®</sup>藥品仿單。
2. Ibrance<sup>®</sup>藥品仿單。
3. 108年國人死因統計結果，衛生福利部
4. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904-915.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541-1547.
6. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2465-2472.

## Brivudine 與 fluoropyrimidine 類藥品間的交互作用可能發生致命毒性之風險

歐盟 EMA 發布安全資訊，含 brivudine 成分藥品與 fluoropyrimidine 類藥品若投予時間相近，兩者間的交互作用潛在發生致命性毒性的風險。Brivudine 成分藥品的主要代謝物 bromovinyl uracil 會抑制代謝 fluoropyrimidine 類藥品（例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）的酵素-dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD），導致體內 fluoropyrimidine 類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加 fluoropyrimidine 類藥品毒性與潛在致命風險。Brivudine 成分藥品治療結束後至少須等待 4 週才能開始使用 fluoropyrimidine 類藥品進行治療。鑑於上述風險，當醫師處方 fluoropyrimidine 類藥品（例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）前，建議應確認病人是否有使用 brivudine 成分藥品。此外，DPD 酵素缺乏或 DPD 活性部分缺乏者，使用 fluoropyrimidine 類藥品亦潛在發生嚴重不良反應風險，應密切注意使用該類藥品的病人是否出現嚴重不良反應症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

本院品項：

1. 5-Fu® 1000 mg/ 20 mL/ vial ( Fluorouracil )
2. Xeloda® 500 mg/tab ( Capecitabine )
3. UFT® 100 mg & 224 mg/ cap ( Tegafur & Uracil )
4. TS-1® 20 mg & 5.8 mg & 19.6 mg/ cap ( Tegafur & Gimeracil & Oteracil )
5. Flusine® 500 mg/tab ( Flucytosine )

※ 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。

## 藥物不良反應

表：109 年 6 月至 109 年 8 月花蓮慈院 ADR 通報案件共 13 件，可疑藥品品項、不良反應、發生之嚴重度及相關性整理如下表

=臨床藥學科整理=

	可疑藥品	不良反應	嚴重度	相關性
1	Tapimycin® 4 g & 0.5 g/vial ( Piperacillin & Tazobactam )	味覺異常	輕度	確定
2	U-Vanco® 500 mg/vial ( Vancomycin HCl ) Targocid® 200 mg/vial ( Teicoplanin )	皮膚紅疹	中度	可能
3	5-Fu® 1000 mg/ 20 mL/ vial ( Fluorouracil ) Kemoplat® 50 mg/50 mL/vial ( Cisplatin )	Grade4 中性球低下	中度	極有可能
4	Cofarin® 5mg/tab ( Warfarin Na )	血腫、PT / INR 延長、貧血	中度	極有可能
5	Valcyte® 450 mg/tab ( Valganciclovir )	中性球低下	中度	極有可能
6	Fytosid® 100 mg/ 5 mL/vial ( Etoposide ) Kemoplat® 50 mg/50 mL/vial ( Cisplatin )	中性球低下、發燒	中度	極有可能
7	Epclusa® 400 mg & 100 mg/tab ( Sofosbuvir & Velpatasvir ) Cordarone® 200 mg/tab ( Amiodarone )	心搏過緩	中度	確定

8	5-Fu <sup>®</sup> 1000 mg/ 20 mL/ vial ( Fluorouracil )	Grade4 中性球低下	中度	極有可能
9	Pradaxa <sup>®</sup> 110 mg/cap ( Dabigatran )	胃腸道出血	重度	極有可能
10	Takepron <sup>®</sup> OD 30 mg/tab ( Lansoprazole )	史蒂文生 - 強生症候群 ( Stevens-Johnson Syndrome, SJS )	重度	存疑
11	Plaquenil <sup>®</sup> 200 mg/tab ( Hydroxychloroquine )	毒性黃斑部病變	重度	極有可能
12	Gentamycin <sup>®</sup> 80 mg/2 ml/vial ( Gentamicin Sulfate )	急性腎損傷、尿毒症	重度	極有可能
13	Fytosid <sup>®</sup> 100 mg/ 5 mL/vial ( Etoposide ) Kemoplat <sup>®</sup> 50 mg/50 mL/vial ( Cisplatin )	Grade4 中性球低下合併發燒、G4 白血球低下、 G1 貧血、G2 血小板減少	重度	確定

## ▶▶ 健保給付規定修正

### 8.2.4.10. Adalimumab ( 如 Humira ) ( 109/9/1 ) 用於 小兒葡萄膜炎治療部分：

自一百零九年九月一日生效

1. 限使用於 2-17 歲小兒非感染性葡萄膜炎患者。
2. 限具有眼科專科、風濕病專科醫師證書之內科、或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之醫師處方。
3. 需事前審查核准後使用。
  - (1) 申報時需檢附 methotrexate 使用的劑量、治療時間、副作用、及前房發炎細胞的病情描述。
  - (2) 每 24 週需再申請一次；需描述使用 adalimumab 後的療效、副作用或併發症。
4. 需同時符合下述 (1)(2) 兩項條件者方可使用。
  - (1) 最近 3 個月葡萄膜炎處於活動期 ( 定義為前房 發炎細胞大於等於+1 價 )。
  - (2) 標準療法失敗，定義為 methotrexate 10 毫克 / 身體表面積平方米/週的口服或注射治療達 3 個月以上，前房發炎細胞仍大於等於+1 價。若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。
5. 療效評估與繼續使用:
  - (1) 初次申請 adalimumab 以 24 週為限。起始劑量 ( loading dose ) 和維持劑量如下:
    - I. <30 公斤: 起始劑量為 40 mg，隔週給予維持 劑量，維持劑量為每隔一週給予 20 mg。
    - II. ≥30 公斤: 起始劑量為 80 mg，隔週給予維持 劑量，維持劑量為每隔一週給予 40 mg。
  - (2) 繼續使用 adalimumab 者，每 24 週評估療效一 次。
6. 須停止使用 adalimumab 的情形：
  - (1) 療效不彰：定義為 24 週 adalimumab 治療後，出現以下任一情形：
    - I. 前房發炎細胞比基礎值未改善或惡化。
    - II. 有眼球共病惡化 ( 如視神經水腫、黃斑囊樣 水腫或視力衰退 ) 或治療期間發展出新的眼球 共病。
  - (2) 不良事件，包括：
    - I. 惡性腫瘤。
    - II. 該藥物引起的嚴重毒性。
    - III. 嚴重的間發性感染症 ( intercurrent infection ) ( 暫時停藥即可 )。
7. 需排除使用的情形 應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 ( 以 下未列者參照仿單所載 )：

- (1)罹患活動性的感染症的患者。
- (2)未經完整治療之結核病的病患 ( 包括潛伏結核 感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核 感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查 )
- (3)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症 ( Sepsis ) 者。
- (4)惡性腫瘤或具有癌症前兆 ( pre-malignancy ) 的患者。

本院品項：Humira® 40 mg/0.4 ml/syringe ( Adalimumab )

6.2.7.Nintedanib ( 如 Ofev )、pirfenidone ( 如 Pirespa ) : ( 106/3/1、106/7/1、108/12/1、109/9/1 ) :

自一百零九年九月一日生效

- 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.用於經專科醫師確診為特發性肺纖維化，且 FVC >80%之病患，需具明顯症狀(病歷須清楚記載如呼吸困難、喘或咳嗽等臨床症狀)。( 108/12/1、109/9/1 )
- 4.停止治療條件：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 )，得以續用或得申請使用不同機轉藥物治療並觀察 12 週，如再測之 FVC 未改善應停止使用。( 106/7/1、108/12/1、109/9/1 )
- 5.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。
- 6.Nintedanib 與 pirfenidone 不得同時併用。( 106/7/1 )

本院品項：

1. Ofev® soft capsule 150 mg/cap ( Nintedanib )
2. Pirespa® 200 mg/tab ( Pirfenidone )

1.3.5.Methylphenidate HCl 緩釋劑型 ( 如 Concerta Extended Release Tablets、Methydur Sustained Release Capsules ) ; atomoxetine HCl ( 如 Strattera Hard capsules ) ( 93/9/1、96/5/1、96/9/1、97/5/1、106/3/1、109/9/1 ) :

自一百零九年九月一日生效

- 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，並於病歷上詳細記載其症狀、病程及診斷。( 96/9/1、106/3/1 )
- 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。( 96/9/1 )
- 3.Atomoxetine HCl 原則上每日限使用 1 粒，惟每日劑量需超過 60 mg 時，應於病歷中記載理由，則每日至多可使用 2 粒，每日最大劑量為 100 mg。( 97/5/1 )
- 4.Methydur 原則上每日限使用 1 粒，惟每日劑量需超過 33 mg 時，應於病歷中記載理由，則每日至

多可使用 2 粒，每日最大劑量為 44 mg。(109/9/1)

本院品項：

1. Concerta® 18 mg/tab ( Methylphenidate HCl )
2. Concerta® 27 mg/tab ( Methylphenidate HCl )
3. Concerta® 36 mg/tab ( Methylphenidate HCl )
4. Strattera® 25 mg/cap ( Atomoxetine HCL )
5. Strattera® 40 mg/cap ( Atomoxetine HCL )

5.1.3.2. Liraglutide ( 如 Victoza )、dulaglutide ( 如 Trulicity )、lixisenatide ( 如 Lyxumia )、semaglutide ( 如 Ozempic ) ( 101/10/1、105/5/1、105/8/1、107/4/1、107/7/1、109/5/1、109/8/1、109/9/1 )：

自一百零九年九月一日生效

- 1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物，且併用下列藥品之一持續 6 個月之後，HbA1c 仍高於 8.5%以上之第二型糖尿病患者：( 109/5/1 )
  - (1)SGLT-2 抑制劑
  - (2)DPP-4 抑制劑
  - (3)SGLT-2 抑制劑合併 DPP-4 抑制劑複方藥品
  - (4)Insulin
- 2.當患者已接受前述口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。
- 3.發生重大心血管事件，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病人，於接受過最大耐受劑量的 metformin 後，仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者，可考慮不須使用其他口服降血糖藥品而考慮使用 liraglutide 或 dulaglutide。
- 4.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。
5. 109 年 5 月 1 日前已依生效前之給付規定使用本類藥物之病人，得繼續使用原藥物至醫師更新其處方內容 ( 109/8/1 )。

本院品項：

1. Victoza® 6 mg/ml, 3 ml/vial ( Liraglutide )
2. Trulicity® 1.5 mg/0.5 ml/pen ( Dulaglutide )

8.2.4.2.Etanercept ( 如 Enbrel )；adalimumab ( 如 Humira )；golimumab ( 如 Simponi )；abatacept ( 如 Orencia )；tocilizumab ( 如 Actemra )；tofacitinib ( 如 Xeljanz )；certolizumab ( Cimzia )；baricitinib ( 如 Olumiant )；opinercept ( 如 Tunex )；infliximab ( 限 Remsima ) ( 92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1、107/9/1、108/3/1、108/5/1、109/9/1 )：成人治療部分

自一百零九年九月一日生效

- 1.限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
- 2.經事前審查核准後使用。
- 3.申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、關節腫脹之相關照片（須註明日期）及關節 X 光檢查報告等資料。( 99/2/1、108/5/1 )
- 4.使用劑量：
  - (1)初次使用 tocilizumab 時：
    - I. 靜脈注射劑：劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者（療效之定義：DAS28 總積分下降程度 $\geq$  1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2 者），得調高劑量至 8 mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度  $\geq$  1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2，方可續用。( 102/10/1、106/4/1 )
    - II.皮下注射劑：體重小於 100 公斤者，劑量應從 162 mg 每兩週一次開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者，得調高劑量至 162 mg 每週一次，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。體重大於 100 公斤者，劑量 162 mg 每週一次，治療第 24 週，評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。( 106/4/1 )
  - (2)使用 baricitinib 時，劑量用法之調整應參照藥物仿單，每日限用 1 錠。( 107/9/1 )
  - (3)使用 Remsima 時，應參照藥物仿單之用法，與 methotrexate 併用，限 Remsima 在第 0、2 及 6 週時投予 3 mg/kg，之後每 8 週給藥 1 次。( 109/9/1 )
- 5.使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。( 93/8/1、93/9/1 )
- 6.病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第（4）項情形，不得使用；若有第（5）項情形，需停止使用。
  - (1)符合美國風濕病學院（American College of Rheumatology）類風濕關節炎分類標準的診斷條件。( 102/10/1 )
  - (2)連續活動性的類風濕關節炎
    - I.28 處關節疾病活動度積分（Disease Activity Score, DAS 28）必須大於 5.1。
    - II.此項評分需連續二次，其時間相隔至少 4 週（含）以上，並附當時關節腫脹之相關照片（須註明日期）及關節 X 光檢查報告為輔証。( 108/5/1、109/8/1 )

註 1：28 處關節部位記分如（附表十三）所示，其疾病活動度積分計算方式如下：

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.7 \times \ln\text{ESR} + 0.014 \times \text{GH}$$

註 2：TJC: 觸痛關節數，SJC: 腫脹關節數，ESR: 紅血球沉降速率（單位為 mm/h），GH: 在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態（general health status）

  - (3)標準疾病修飾抗風濕病藥物（Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD）療法失敗：

病患曾經接受至少兩種 DMARDs（methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種）之充分治療，而仍無明顯療效。( 93/8/1 )

    - I.充分治療的定義：( 100/12/1 )

i. DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：

(i) 必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard target dose）。

(ii) DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到（附表十四）所示標準目標劑量（standard target dose）。（100/12/1）

ii. 若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達（附表十四）所示治療劑量（therapeutic doses）連續 2 個月以上。

II. 療效的定義：（93/8/1、98/3/1）

DAS28 總積分下降程度大於等於（ $\geq$ ）1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

(4) 需排除使用的情形（93/9/1、106/11/1）

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括（以下未列者參照仿單所載）：

I. 懷孕或正在授乳的婦女（certolizumab 除外）（106/11/1）

II. 活動性感染症之病患

III. 具高度感染機會的病患，包括：

i. 慢性腿部潰瘍之病患

ii. 未經完整治療之結核病的病患（包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查）。（102/1/1）

iii. 過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv. 有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用

v. 頑固性或復發性的胸腔感染症

vi. 具有留置導尿管者

IV. 惡性腫瘤或癌前狀態之病患（但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤）

V. 多發性硬化症（multiple sclerosis）

(5) 需停止治療的情形（93/8/1、93/9/1）

如果發生下列現象應停止治療：

I 療效不彰

II 不良事件，包括：

i. 惡性腫瘤

ii. 該藥物引起的嚴重毒性

iii. 懷孕（暫時停藥即可）

iv. 嚴重的間發性感染症（暫時停藥即可）

7. 轉用其他成分生物製劑之條件：

(1) 使用生物製劑治療後有療效，但因方便性欲改用給藥頻率較少者或無法忍受副作用者，可轉用相同藥理機轉之生物製劑。

(2) 使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

8. 減量及暫緩續用之相關規定：（102/4/1）

(1) 減量時機：使用 2 年且已達疾病緩解（DAS28 < 2.6）超過 6 個月。（108/5/1）

(2)減量方式：

病患使用生物製劑 2 年後，申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出符合醫理之治療計畫，並敘明開始減量至 1 年後暫緩續用之減量方式。減量方式可為減少每次使用劑量或延長給藥間隔。

(3)減量期間若符合以下所有條件，得申請回復減量前之使用量，下次再評估減量之時機為 1 年後：

I.與減量前比較，DAS28 總積分上升程度 > 1.2。

II.ESR > 25 mm/h。

III.與減量前比較，ESR 上升程度 > 25%。

(4)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因方便性考量或無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

(5)暫緩續用時機：開始減量 1 年後暫緩續用。

(6)至 101 年 12 月 31 日止，已申請使用逾 2 年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。

9.暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：( 102/1/1 )

(1)生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少 2 種 DMARDs 藥物之治療 ( methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種 )，其中 methotrexate 至少 2 個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。

(2)DAS28 總積分上升程度 > 1.2。( 102/4/1 )

◎附表十三：全民健康保險類風濕關節炎病患 28 處關節疾病活動度 ( Disease Activity Score, DAS 28 ) 評估表

◎附表十四：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物 ( DMARDs ) 之標準目標劑量暨治療劑量表

◎附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用生物製劑申請表 ( 106/11/1 )

本院品項：

1. Humira® 40 mg/0.4 ml/syringe ( Adalimumab )
2. Enbrel® 25 mg/0.5 ml/vial( Etanercept )
3. Enbrel® 50 mg/0.5 ml/vial ( Etanercept )
4. Simponi® 50 mg/0.5 ml/vial ( Golimumab )
5. Orencia® 125 mg/ml/syringe ( Abatacept )
6. Orencia® 250 mg/vial (Abatacept)
7. Actemra® 80 mg/4 ml/vial ( Tocilizumab )
8. Actemra® 162 mg/0.9 ml/syringe ( Tocilizumab )
9. Xeljanz® XR 11 mg/tab ( Tofacitinib )
10. Actemra® 200 mg/10 ml/vial ( Tocilizumab )
11. Cimzia® 200 mg/ml/syringe ( Certolizumab pegol )
12. Olumiant® 4 mg/tab (Baricitinib)

8.2.4.3.Adalimumab ( 如 Humira ) ; etanercept ( 如 Enbrel ) ; golimumab ( 如 Simponi ) ; secukinumab ( 如 Cosentyx ) ; infliximab ( 限 Remsima ) : ( 98/8/1、98/11/1、101/1/1、102/1/1、107/1/1、109/9/1 ) : 用於僵直性脊椎炎治療部分

自一百零九年九月一日生效

- 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)年齡 18 歲以上
  - (2)HLA B27 陽性
  - (3)X 光 ( plain X Ray ) 檢查需有薦腸關節炎：雙側性二級以上，或單側性三級以上、附有報告影印或 X 光影像光碟。
  - (4)臨床症狀及身體檢查，下列三條件至少需符合二項
    - i.下背痛及晨間僵硬的症狀持續 3 個月以上，這些症狀無法因休息而緩解，但會隨運動改善。
    - ii.腰椎活動受到限制，有確切體檢發現者。
    - iii.胸部擴展受到限制，有確切體檢發現者。
  - (5)所有的病患都必須曾經使用過至少 2 種 ( NSAIDs ) 進行充分的治療，但療效不彰。充分治療的定義為：使用最高建議劑量或最高耐受劑量的 NSAID 抗發炎藥物，在同一家醫院連續治療三個月以上，且每種 NSAID 至少使用四週以上，除非出現毒性而停藥，需以附表二十一之二為根據記錄 NSAID 之毒性送審。
  - (6)周邊關節炎患者必須曾經同時使用 NSAIDs 和 sulfasalazine 進行充分的治療，sulfasalazine 需以 2 g/day 之標準治療 4 個月或以上，除非有相關毒性發生而停藥，並有適當病歷記載者。
  - (7)必須附有 ( 1 ) 風濕或免疫專科且具有保險人核定復健處方權之醫師所開立之運動衛教證明書和 ( 2 ) 病患自身在家運動狀況聲明書。
  - (8)活動性疾病持續四週以上。( 需連續二次檢查 BASDAI  $\geq$  6、ESR > 28 mm/1 hr 暨 CRP > 1 mg/dL，且二次檢查之間隔需經過至少 4 週以上之充分治療 )
  - (9)病患需填具藥物使用同意書以示瞭解本藥物之適應症、禁忌及副作用。
- 4.Secukinumab 每次使用劑量為 150 mg，起始於第 0，1，2，3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150 mg。( 107/1/1 )
- 5.Remsima 起始於第 0，2 和 6 週時投予 5 mg/kg，之後每 6 週給藥。( 109/9/1 )
- 6.療效評估與繼續使用：
  - (1)治療 12 週後評估 BASDAI：與使用前比較,出現 50%以上的進步或減少 2 分以上，方得繼續使用。
  - (2)繼續使用者，需每 12 週評估一次。
- 7.需排除使用的情形  
應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 ( 以下未列者參照仿單所載 )：
  - (1)懷孕或正在授乳的婦女
  - (2)活動性感染症之病患
  - (3)具高度感染機會的病患，包括：
    - i.慢性腿部潰瘍之病患
    - ii.未經完整治療之結核病的病患 ( 包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查 )。( 102/1/1 )
    - iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者
    - iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

(4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患 ( 但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤 )

(5)多發性硬化症 ( multiple sclerosis )

#### 8.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者

(2)不良事件，與藥物之使用有關或無關的事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕 ( 暫時停藥即可 )

iv.嚴重的間發性感症 ( 依嚴重性判斷可選擇暫時停藥即可 )

◎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 ( 107/1/1 )

◎附表二十一之二：NSAID 藥物副作用

本院品項：

1. Humira® 40 mg/0.4 ml/syringe ( Adalimumab )
2. Enbrel® 25 mg/0.5 ml/vial( Etanercept )
3. Enbrel® 50 mg/0.5 ml/vial ( Etanercept )
4. Simponi® 50 mg/0.5 ml/vial ( Golimumab )
5. Cosentyx® 150 mg/ml/vial ( Secukinumab )

8.2.4.4. Adalimumab ( 如 Humira ) ; etanercept ( 如 Enbrel ) ; golimumab ( 如 Simponi ) ; ustekinumab ( 如 Stelara ) ; secukinumab ( 如 Cosentyx ) ; ixekizumab ( 如 Taltz ) ; tofacitinib ( 如 Xeljanz ) ( 98/8/1、98/11/1、99/1/1、102/1/1、102/2/1、105/10/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1、109/9/1 )：用於活動性乾癩性關節炎 - 乾癩性周邊關節炎治療部分

自一百零九年九月一日生效

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。( 99/1/ 1 )

2.需經事前審查核准後使用。

3.需符合下列所有條件：

(1)經內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者診斷為乾癩性關節炎之患者。

(2)曾經皮膚科醫師診斷為乾癩患者，或經皮膚切片診斷為乾癩患者。

(3)三個或是三個以上的疼痛關節及三個或三個以上的腫脹關節，且至少間隔 4 週 ( 含 ) 以上之連續兩次評估均符合上述條件。( 需附關節腫脹相關 X-光片或照片輔証 )。( 109/8/1 )

(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 150 mg 或 tofacitinib 作為第三線治療。( 107/1/1、109/6/1 )

iii. 標準治療失敗之定義：經過充分使用以上藥物治療又給予規定劑量，且至少先後使用或併用兩種疾病修飾類藥物(DMARDs)仍無法使病情緩解，即符合下列情況之一：

- 治療療程至少有六個月，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。
- 治療不到六個月，但是病患無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停藥者，但需說明藥物之何種毒性或副作用。
- 治療大於兩個月，且因無法忍受藥物副作用或是藥物毒性而停止療程，其中至少有兩個月需達有效治療劑量，且需說明藥物之何種毒性或副作用。

(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）。( 105/10/1、107/1/1、109/3/1、109/6/1 )

4. Secukinumab 每次使用劑量為 150 mg，起始於第 0、1、2、3 和 4 週，之後每 4 週給予維持劑量 150 mg。( 107/1/1 )

5. Ixekizumab 之起始劑量為第 0 週 160 mg，之後每 4 週 80 mg。( 109/3/1 )

6. 療效評估與繼續使用：( 105/10/1 )

(1) 療效定義：治療 12 週（ustekinumab 初次治療則為 24 週）後，評估乾癬關節炎反應標準（PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria），其標準為下列四項中至少有二項較原基礎值改善，且其中一項需為疼痛關節或腫脹關節的關節總數，且下述各種指標不得有任一項惡化，方得繼續使用。( 附表二十二之三 )

- i. 疼痛關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。
- ii. 腫脹關節的關節總數：改善的定義為關節總數減少 30%或以上，惡化定義為總數增加 30%或以上。
- iii. 醫師的整體評估（0-5 分）：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。
- iv. 病患的整體評估（0-5 分）：改善定義為減少 1 分，惡化定義為增加 1 分。

(2) Ustekinumab：

i. 初次申請以 3 劑（初次、4 週後及 16 週時投予每劑 45mg；體重大於 100 公斤病患，得初次、4 週後及 16 週時投予每劑 90 mg）為限，且於 24 週時，需先行評估，至少有 PsARC 療效方可申請續用，續用以 45 mg q12w（體重大於 100 公斤，續用以 90 mg q12w）為限。( 105/10/1、109/9/1 )

ii. 若使用劑量為 90 mg（含）以上，限使用 90 mg（1mL）規格量。( 109/9/1 )

(3) 繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用。

## 7.需排除使用的情形：

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括〔以下未列者參照仿單所載〕：

- (1)懷孕或正在授乳婦女
- (2)活動性感染症之病患
- (3)具高度感染機會之病患
  - i.慢性腿部潰瘍之病患
  - ii.未經完整治療之結核病的病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1)
  - iii.過去 12 個月內曾罹患感染性關節炎者
  - iv.曾有人工關節感染，若該人工關節未去除前，不可使用
  - v.頑固性或復發性的胸腔感染疾病
  - vi.具有留置導尿管之情形
- (4)惡性腫瘤或癌前狀態之病患〔但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤〕
- (5)多發性硬化症 (multiple sclerosis)

## 8.需停止治療的情形

如果發生下列現象應停止治療：

- (1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者
  - (2)不良事件：與藥物之使用有關或無關的事件，包括：
    - i.惡性腫瘤
    - ii.該藥物引起的嚴重毒性
    - iii.懷孕〔暫時停藥即可〕
    - iv.嚴重感染症〔依嚴重性判斷可選擇暫時停藥〕
- ◎附表二十二之一：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用生物製劑申請表 (109/3/1)
- ◎附表二十二之二：乾癬性周邊關節炎使用 DMARDs 標準目標劑量及有效治療劑量的定義
- ◎附表二十二之三：乾癬性關節炎評估表
- ◎附表二十二之六：全民健康保險乾癬性周邊關節炎使用 Ustekinumab/Ixekizumab 申請表 (109/3/1)

本院品項：

1. Humira® 40 mg/0.4 ml/syringe ( Adalimumab )
2. Enbrel® 25 mg/0.5 ml/vial( Etanercept )
3. Enbrel® 50 mg/0.5 ml/vial ( Etanercept )
4. Simponi® 50 mg/0.5 ml/vial ( Golimumab )
5. Stelara® 45 mg/0.5 ml/syringe ( Ustekinumab )
6. Cosentyx® 150 mg/ml/vial ( Secukinumab )
7. Taltz® 80 mg/1 ml/syringe ( Ixekizumab )
8. Xeljanz® XR 11 mg/tab ( Tofacitinib )

---

8.2.4.6.Etanercept (如 Enbrel); adalimumab (如 Humira); ustekinumab (如 Stelara); secukinumab (如 Cosentyx); ixekizumab(如 Taltz); guselkumab(如 Tremfya); brodalumab

---

( 如 Lumicef ) ( 98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1、107/8/1、108/3/1、108/4/1、109/9/1 ) : 用於乾癬治療部分

自一百零九年九月一日生效

1.給付條件：限用於經照光治療及其他系統性治療無效，或因醫療因素而無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度之乾癬或頑固之掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。

(1)所稱“慢性”，指病灶持續至少 6 個月，且 Psoriasis area severity index ( PASI )  $\geq 10$  ( 不適用 PASI 測定如膿疱性乾癬，則以範圍  $\geq 10\%$ 體表面積 )。( 附表二十四之二 )

(2)頑固之掌蹠性乾癬：指非膿疱性掌蹠廣泛性角化，嚴重影響行走或日常作習，申請時需附照片以供審查。照片應包括前、後、左、右至少四張，並視需要加附頭部、掌、蹠照片。

(3)慢性紅皮症乾癬：範圍  $\geq 75\%$ 體表面積，病史超過 1 年，以 cyclosporin 足量 ( 5 mg/kg/d，除非有明顯不良反應 ) 治療 6 個月以上，停藥未滿 3 個月即復發到 PASI > 10 或體表面積 > 30 ( 需經皮膚科醫師評估 )，可不經照光治療，只需 methotrexate 及 acitretin 治療無效後直接申請。( 101/12/1 )

(4)所稱治療無效，指治療後嚴重度仍符合上列第 ( 1 ) 及第 ( 2 ) 點情況，或 PASI 或體表面積改善 < 50%。( 101/5/1 )

i.治療必須包括足量之照光治療及包括以下兩種系統性治療之至少兩種，包括 methotrexate、acitretin、cyclosporin。( 101/12/1 )

ii.治療需至少使用 3 個月，但育齡女性，得不經 acitretin 使用。

iii.照光治療應依學理，如光化療法 ( PUVA ) 及窄頻 UVB ( nb-UVB ) 必須每週至少 2 次，寬頻 UVB 併用焦油每週至少 3 次，並依學理逐漸增加至有效可忍受劑量。申請時必須附病歷影印及詳細照光劑量紀錄。

iv.Methotrexate 合理劑量需達每週 15mg, cyclosporin 為 2.5-5 mg/kg/d, acitretin 為 0.3-1 mg/kg/d。但若因為藥物毒性無法耐受，使用劑量可酌情降低。

(5)所稱無法接受治療：

i.Methotrexate：指因肝功能異常或切片第三期 a 異常，經 6 個月後切片仍無改善，或第三期 b 以上之肝切片異常，病毒性肝炎帶原或腎功能異常而無法使用 methotrexate 治療者。

ii.Acitretin：指有明顯肝功能異常、高血脂無法有效控制，或 cyclosporin 有效但停藥後迅速復發，已持續使用超用 1 年，或已產生腎毒性經減量後無法有效控制者。

2.需經事前審查核准後使用：

(1)初次申請時，以 6 個月為 1 個療程，持續使用時每 6 個月需再申報一次，且應於期滿前 1 個月提出。( 101/12/1 )

(2)紅皮症乾癬病患以 6 個月為限，於 6 個月療程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常 ( Creatinine 基礎值上升  $\geq 30\%$  )，或其他無法有效控制之副作用，減藥後乾癬仍無法有效控制。( 101/12/1 )

(3)Etanercept 初期 3 個月可使用 50 mg biw，之後則為 25 mg biw，且於 12 週時，需先行評估，至少有 PASI25 療效。

(4)Adalimumab 初次投予為 80 mg，之後則為 40 mg qow，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。( 100/7/1 )

#### (5)Ustekinumab :

i.初次及 4 週後投予 45 mg，之後則為 45 mg q12w ( 對於初次使用 45 mg 反應不完全\*，或體重 大於 100 公斤病患，得初次及 4 週後投予 90 mg，之後則為 90mg q12w )，且於 16 週時，需 先行評估，至少有 PASI25 療效。( 101/5/1、109/9/1 )

註\*：治療後雖然有達成 PASI50 療效，但仍有 PASI>1，體表面積>3，或是病灶存在外露明顯部位 ( 臉部、指甲、手部 ) 者。

ii.若使用劑量為 90 mg ( 含 ) 以上，限使用 90 mg ( 1 mL ) 規格量。( 109/9/1 )

(6)Secukinumab 起始於第 0,1,2,3,4 週投予 300 mg，接著於第 4 週開始於每 4 週投予 300 mg ( 體 重 ≤60 kg，投予 150 mg 的劑量 )，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。

(7)Ixekizumab 起始於第 0 週投予 160 mg，接著於第 2,4,6,8,10,12 週投予 80 mg，之後每 4 週投 予 80 mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。( 107/8/1 )

(8)Guselkumab 起始於第 0 週投予 100 mg，接著於第 4 週投予 100 mg，之後每 8 週投予 100 mg， 且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。( 108/3/1 )

(9)Brodalumab 起始於第 0 週投予 210 mg，接著於第 1 週及第 2 週投予 210 mg，之後每 2 週投予 210 mg，且於 12 週時，須先行評估，至少有 PASI25 療效。( 108/4/1 )

(10)原先使用 cyclosporin 控制有效且腎功能異常 ( Creatinine 基礎值上升 ≥30% ) 者，於 6 個月療 程結束後，應回復使用 cyclosporin，除非產生腎功能異常，或其他無法有效控制之副作用，減藥 後乾癬仍無法有效控制，否則下次申請應於 1 年後。

(11)初次申請後每 6 個月須再次申請續用，續用時，與初次治療前之療效達 PASI50 方可使用；且 etanercept 再次申請時僅限使用 25mg biw 之劑量。停藥超過 3 個月再申請者，視同新申請案件， 否則視為續用案件。( 101/12/1、104/4/1 )

3.使用生物製劑時，考慮其於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使 用 cyclosporine 及照光治療，但生物製劑療效出現時即應逐漸停用。( 101/5/1、105/9/1、107/8/1 )

4.需排除使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)罹患活動性的感染症的病患。

(3)未經完整治療之結核病的病患 ( 包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染 篩檢紀錄及治療紀錄供審查 )。( 102/1/1 )

(4)身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血病 ( sepsis ) 者。

(5)惡性腫瘤或具有癌症前兆 ( pre-malignancy ) 的病患。

(6)免疫功能不全者 ( immunodeficiency ) 。

5.需停止治療情形，如果發生下列現象應停止治療：

(1)不良事件，包括：

i.惡性腫瘤。

ii.該藥物引起的嚴重性毒性。

iii.懷孕 ( 暫時停藥即可 )。

iv.嚴重的間發性感染症 ( intercurrent infection ) ( 暫時停藥即可 )。

(2)療效不彰：患者經過 6 個月治療 ( 初次療程 ) 後未達療效者，療效定義指 PASI 或體表面積改善未

達 50%。

6. 暫緩續用之相關規定：( 104/4/1 )

(1) 暫緩續用時機：使用生物製劑治療 2 年後符合 PASI  $\leq$ 10 者。

(2) 因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

7. 暫緩續用後若疾病再復發，可重新申請使用，須符合至少有 50% 復發 ( 需附上次療程治療前、後，及本次照片 )。( 104/4/1 )

◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用生物製劑申請表 ( 105/9/1、107/8/1 )

◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬 ( 慢性紅皮症乾癬部分 ) 使用生物製劑申請表 ( 105/9/1、107/8/1 )

◎附表二十四之三：乾癬面積暨嚴重度指數【Psoriasis Area Severity Index ( PASI )】

本院品項：

1. Enbrel<sup>®</sup> 50 mg/0.5 ml/vial ( Etanercept )
2. Enbrel<sup>®</sup> 25 mg/0.5 ml/vial ( Etanercept )
3. Humira<sup>®</sup> 40 mg/0.4 ml/syringe ( Adalimumab )
4. Stelara<sup>®</sup> 45 mg/0.5 ml/syringe ( Ustekinumab )
5. Cosentyx<sup>®</sup> 150 mg/ml/vial ( Secukinumab )
6. Taltz<sup>®</sup> 80 mg/1 ml/syringe ( Ixekizumab )
7. Tremfya<sup>®</sup> 100 mg/1 ml/syringe ( Guselkumab )
8. Lumicef<sup>®</sup> 210 mg/15 ml/syringe ( Brodalumab )

8.2.4.7. Adalimumab ( 如 Humira )、infliximab ( 如 Remicade )、vedolizumab ( 如 Entyvio )、ustekinumab ( 如 Stelara ) ( 100/7/1、102/1/1、105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1 )：用於克隆氏症治療部分

8.2.4.7.1. Adalimumab ( 如 Humira )、infliximab ( 如 Remicade )、vedolizumab ( 如 Entyvio )、ustekinumab ( 如 Stelara ) ( 105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1 )：成人治療部分

自一百零九年九月一日生效

1. 限具有消化系專科證書者處方。

2. 須經事前審查核准後使用。

3. 須經診斷為成人克隆氏症，領有克隆氏症重大傷病卡，並符合下列條件之一；且申請時應附上影像診斷評估報告。

(1) 克隆氏症病情發作，經 5-aminosalicylic acid 藥物 ( sulfasalazine, mesalamine, balsalazide )、類固醇、及/或免疫抑制劑 ( azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate ) 充分治療超過六個月，仍然無法控制病情 ( CDAI  $\geq$ 300 ) 或產生嚴重藥物副作用時，且病況不適合手術者。

(2) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 ( sulfasalazine, mesalamine, balsalazide )、類固醇、及免疫抑制劑 ( azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate ) 充分治療超過六個月，或外科手術治療，肛門周圍瘻管或腹壁瘻管仍無法癒合且 CDAI  $\geq$ 100 者。

(3) 克隆氏症經 5-aminosalicylic acid 藥物如 ( sulfasalazine, mesalamine, balsalazide )、類固醇、

及免疫抑制劑 ( azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate ) 充 分治療，仍於一年內因克  
隆氏症之併發症接受二次 ( 含 ) 以上之手術治療且 CDAI  $\geq$ 100 者。

#### 4.療效評估與繼續使用：

(1)初次申請：adalimumab 以 6 週 ( 使用 4 劑為限 ) ; infliximab 以 6 週 ( 使用 3 劑為限 ) ;  
vedolizumab 以 6 週 ( 使用 3 劑為限 ) ; ustekinumab 以 8 週 ( 使用靜脈注射 1 劑為限 )，完  
成誘導治療後，達到有效緩解之誘導或部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗  
者，得提出申請轉換他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。( 106/5/1、106/10/1、109/9/1 )

i 有效緩解之誘導：CDAI  $\leq$ 150 或瘻管痊癒。

ii 部份有效緩解之誘導：CDAI 分數下降  $\geq$ 100 或瘻管數量減少。

(2)繼續使用者: adalimumab 需每 24 週 ( 使用 12 劑 ) ; infliximab 需每 16 週 ( 使用 2 劑 ) 或每  
24 週 ( 使用 3 劑 ) ; vedolizumab 需每 16 週 ( 使用 2 劑 ) 或每 24 週 ( 使用 3 劑 ) ;  
ustekinumab 需每 24 週 ( 使用 2 劑 ) 評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時  
之 CDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 24 週 ( 使用 12 劑 ) ; infliximab  
以 16 週 ( 使用 2 劑 ) 或 24 週(使用 3 劑 ); vedolizumab 以 16 週 ( 使用 2 劑 ) 或 24 週 ( 使  
用 3 劑 ); ustekinumab 以 24 週 ( 使用 2 劑 ) 為限。( 106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1 )

(3)總療程:adalimumab 治療 54 週使用 28 劑; infliximab 治療 46 週使用 8 劑 ( 療效持續至 54 週 ) ;  
vedolizumab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週) ; ustekinumab 治療 44 週使用 5 劑。總療  
程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3.之 ( 1 ) ( 2 )  
( 3 )之標準 ( 惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及/或免疫抑制劑充分治療，連續超  
過 3 個月 ) 才能再次提出申請使用 ( 105/10/1、106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1 )。

#### 5.使用劑量：

I .Adalimumab：原則上，最初第一劑 160mg，兩週後第二劑 80 mg，第四週之第三劑 40 mg，  
作為緩解之誘導；之後每隔兩週給予維持劑量 40 mg，可持續治療至 54 週 ( 總共使用 28 劑 )，  
作為緩解之維持。( 105/10/1、106/5/1 )

II. Infliximab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 5mg/kg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給予  
維持劑量 5mg/kg，可持續治療至第 46 週 ( 總共使用 8 劑，療效持續至 54 週 )，作為緩解之  
維持。( 106/5/1 )

III.Vedolizumab：原則上，第 0、2、6 週給予靜脈輸注 300 mg 作為緩解之誘導；之後每隔 8 週給  
予維持劑量 300 mg，可持續治療至第 46 週 ( 總共使用 8 劑，療效持續至 54 週 )，作為緩解之  
維持。( 106/10/1 )

IV.Ustekinumab：原則上，第 0 週給予靜脈輸注作為緩解之誘導 ( 體重  $\leq$ 55 kg 使用 260 mg;大於  
55 kg 至 85kg 使用 390 mg;>85 kg 者使用 520 mg );之後每隔 12 週給予皮下注射維持劑量 90  
mg，可持續治療至第 44 週(總共使用 5 劑，療效持續至 56 週)，作為緩解之維持。( 109/9/1 )

註：ustekinumab 若使用維持劑量為 90 mg ( 含 ) 以上，限使用 90 mg ( 1mL ) 規格量。(109/9/1)

#### 6.須排除使用之情形

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：

(1)懷孕或正在授乳的婦女。

(2)罹患活動性感染症 ( active infection ) 之病患。

(3)未經完整治療之結核病的病患 ( 包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查 )。( 102/1/1 )

(4)惡性腫瘤或具有癌症前兆 ( pre-malignancy ) 之病患 ( 但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤 )。

(5)具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。

(6)多發性硬化症 ( multiple sclerosis )。

#### 7.須停止治療的情形

(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。

(2)其他事項：包括

i 惡性腫瘤

ii 該藥物引起之嚴重毒性 ( 白血球過低、嚴重過敏 )

iii 懷孕 ( 暫時停藥即可 )

iv 嚴重間發性感染 ( 暫時停藥即可 )。

◎附表二十六之一：全民健康保險克隆氏症使用 adalimumab、infliximab、vedolizumab 申請表 ( 106/5/1、106/10/1、108/10/1、109/9/1 )

◎附表二十六之二：CDAI ( Crohn' s disease activity index )

本院品項：

1. Humira® 40 mg/0.4 ml/syringe ( Adalimumab )
2. Remicade® 100 mg/vial ( Infliximab )
3. Entyvio® 300 mg/vial ( Vedolizumab )
4. Stelara® 45 mg/0.5 ml/syringe ( Ustekinumab )

4.2.3.第八、第九凝血因子製劑 ( 103/4/1、106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1、109/3/1、109/9/1 )：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：

自一百零九年九月一日生效

1.門診之血友病人得攜回二~三劑量 ( 至多攜回一個月 ) 第八、第九凝血因子備用，繼續治療時，比照化療以「療程」方式處理，並查驗上次治療紀錄 ( 如附表十八之一-全民健康保險血友病患者使用第八、第九凝血因子在家治療紀錄 ) 及填寫附表十八之五-醫療評估追蹤紀錄表。醫療機構、醫師開立使用血液製劑時，應依血液製劑條例之規定辦理。( 103/4/1、108/10/1 )

2.需要時治療 ( on demand therapy )：適用一般型血友病病人，建議劑量均如附表十八之三 - 全民健康保險一般型血友病患需要時治療之凝血因子建議劑量。( 106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1 )

3.預防性治療 ( primary prophylaxis )：限嚴重型 ( VIII: C 小於 1% ) 血友病病人。

(1)嚴重 A 型血友病病人：

I .Eloctate：( 106/9/1、106/12/1、109/3/1 )

i .每 3 天注射一次，每次 25-35 IU/kg 或每 4 天注射一次，每次 36-50 IU/kg 或每 5 天注射一次，每次 51-65 IU/kg。

ii .每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上

述劑量，則需要事前審查。

II .Adynovate : ( 107/11/1 、 109/3/1 )

i .每週注射 2 次，每次 40-50 IU/kg 。

ii .每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

III .Kovaltry 、 Afstyla : ( 109/3/1 、 109/9/1 )

i .每週注射 2 至 3 次，每次 20-40 IU/kg 。

ii .每天最大平均劑量不可超過 15 IU/kg，單次劑量不可超過 65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

IV .其他製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg 。（ 103/4/1 、 106/12/1 、 109/3/1 ）

(2)嚴重 B 型血友病病人：

I .Idelvion：用於 12 歲以上病人每週注射一次，每次 25-35 IU/kg，或每 2 週注射一次，每次 40-50 IU/kg；用於未滿 12 歲病人每週注射一次，每次 35 IU/kg。（109/9/1）

II .Alprolix：每週注射一次，每次 50 IU/kg。（109/9/1）

III .其他製劑：每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。（103/4/1、109/9/1）

每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。

(3)施行預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度 (trough level)，其濃度低於 1 IU/dL，得再調整劑量。（106/12/1、109/3/1）

(4)如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則建議暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，可重新使用「預防性」治療。

4.Idelvion 及 Alprolix 限用於預防性治療 (primary prophylaxis)。（109/9/1）

本院品項：

1. Eloctate® 1000 IU/3 ml/vial (Recombinant Factor VIII)
2. Xyntha® F.S. 500 IU/vial (Factor VIII)
3. Haemate® P 250 IU/vial (Factor VIII)
4. Benefix® Coagulation Factor IX 500 IU/vial (Factor IX)

