



## 新藥介紹

### 治療急性骨髓性白血病藥品

#### - Midostaurin

黃詠銘 藥師

審稿：黃欣怡、彭鳳宜 藥師

急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 在成年人的白血病中較為常見，根據美國國家癌症資訊網臨床指引，AML 的治療一般會使用"7+3" 的化學治療計畫 (cytarabine 100 或 200 mg/m<sup>2</sup>/day 第 1-7 天 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/day 第 1-3 天)，對於不同的基因突變，治療的方向與預後也會不同。本院新近品項 midostaurin 25mg/cap (Rydapt®) 主要用於新確診為 FLT3 基因突變的 AML 成人病患，於誘導性化療 (induction chemotherapy) 併用 cytarabine 與 daunorubicin；於鞏固性化療 (consolidation chemotherapy) 併用 cytarabine 使用。

Midostaurin 是一種酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，抑制 FLT3 受體訊息傳遞與細胞增生，因此所有的 AML 患者在接受 midostaurin 治療之前，皆須確認具有 FLT3 突變。Midostaurin 的建議劑量為每 12 小時口服 50 mg，應與食物併服，使用於前導和鞏固化療週期的第 8 至 21 天。

Midostaurin 的療效與安全性主要建立於一隨機分配、雙盲、第三期臨床試驗，此試驗共收入 717 位新確診為 FLT3 突變的 AML 病患 (18-60 歲)，以 1:1 方式分配，試驗進行方式如圖一。

鞏固化療後病患若維持緩解 (remission)，會依最初分配方式持續接受 midostaurin 或安慰劑最長 1 年的時間，結果顯示，midostaurin 在主要指標 (primary outcome)：整體存活率 (overall survival, OS)，次要指標 (secondary outcome)：無事件存活率 (event free survival, EFS)，其他評估項目：無疾病存活期 (disease free survival, DFS)、治療開始的 60 日內完全緩解率 (complete remission, CR)、累積復發率 (cumulative incidence of relapse, CIR) 等相較於安慰劑，有較好的療效，如表一。於試驗中，midostaurin 併用標準化療組的藥物不良反應如表二。任何不良事件造成停藥的比率，在 midostaurin 組病患為 8.3%，而安慰劑組病患為 5.3%。最常見第 3/4 級造成停藥的不良事件，在 midostaurin 組為剝落性皮膚炎 (1.2%)。在維持期，ADR 的種類和嚴重度不同，midostaurin 組相較於安慰劑組，差異 ≥ 5% 的藥物不良反應為：噁心 (46.4%)、高血糖症 (20.2%)、嘔吐 (19%)、QT 間隔延長 (11.9%) 和淋巴球減少症 (16.7%)。Midostaurin 常見之第 3/4 級血液異常值，為絕對嗜中性白血球計數減少 (20.8%) 以及白血球減少症 (7.5%)。維持期間 midostaurin 組因 ADR 造成停藥的情況為 1.2%，因此使用 midostaurin 時，若出現表三的情形時，應調整藥物劑量，調整方式如表三。

Midostaurin 經由肝臟 CYP3A4 代謝，併用強效 CYP3A4 抑制劑 (如 carbamazepine、phenytoin) 或 CYP3A4 誘導劑 (如 rifampicin、itraconazole)，可能會增加/減少 midostaurin 的血液濃度 (C max 與 AUC)，若需使用時，應

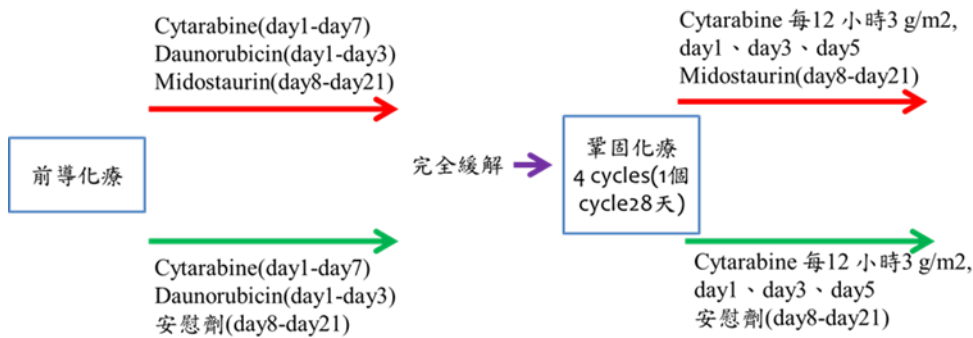
考慮替代藥物，或應密切監測病患是否出現不良反應與療效不佳等情形。

實驗發現 midostaurin 使用於懷孕大鼠和兔子的生殖，會誘發胚胎-胎兒毒性，包括後期胚胎-胎兒死亡、胎兒出生體重下降和胎兒生長遲滯，雖目前無使用於人體的相關資料，使用於懷孕婦女時應告知本藥品對於胎兒的潛在風險；育齡婦女使用 midostaurin 時，應採取避孕措施。Midostaurin 會進入大鼠乳汁中，授乳女性在治療期間和治療停止後至少 4 個月內應停止哺育母乳。

Midostaurin 在輕度至中度肝或腎功能不全的病患，不需要調整劑量；用於重度腎或肝功能不

全病患的臨床經驗有限，需謹慎使用。目前尚未建立 midostaurin 用於小兒病患（0 - < 18 歲）的安全性和療效。老年病患無需調整劑量。

FLT3 突變約占所有急性骨髓性白血病患者的三分之一，通常具有較差的預後。Midostaurin 為針對 FLT3 突變的標靶藥物，臨床試驗證實可延長整體存活率、無事件存活率、無疾病存活期、完全緩解率、累積復發率等，讓 AML 的治療不再那麼棘手，病患也能獲得更好的治療品質，然而，midostaurin 目前尚無健保給付，使用前需與病患充分解釋後再開始使用。



圖一 Midostaurin 試驗進行方式

表一 臨床試驗各療效指標結果

療效指標	Midostaurin n=360	安慰劑 n=357	HR(95%CI)	P-value
<b>整體存活率 (OS)</b>				
整體存活率中位數 (月) (95% CI)	74.7 (31.5, NE)	25.6 (18.6, 42.9)	0.77 (0.63, 0.95)	0.0078
Kaplan-Meier 評估，5 年 (95% CI)	0.51 (0.45, 0.56)	0.43 (0.38, 0.49)		
<b>無事件存活率(EFS)</b>				
中位EFS，算入治療開始60天內的CR (95% CI)	8.2 (5.4-10.7)	3.0 (1.9-5.9)	0.78 (0.66, 0.93)	0.002
中位 EFS，算入誘導期間任何時刻的 CR (95% CI)	10.2 (8.1-13.9)	5.6 (2.9-6.7)	0.73 (0.61, 0.87)	0.0001
無疾病存活期 (DFS) (95% CI)	26.7 (19.4, NE)	15.5 (11.3, 23.5)	0.71 (0.55, 0.92)	0.0051
<b>完全緩解 (CR)</b>				
治療開始的60日內 (%)	212 (58.9)	191(53.5)	NE	0.073
誘導期間任何時刻 (%)	234 (65.0)	207 (58.0)	NE	0.027
累積復發率 (CIR) 中位數 (95% CI)	NE (25.7, NE)	17.6 (12.7, 46.3)	0.68 (0.52, 0.89)	0.0023

NE = 未估算；HR = hazard ratio

表二 Midostaurin 不良反應

常見不良反應 (發生率≥ 30 %)	嗜中性白血球減少症合併發燒 (83.4 %)、噁心 (83.4 %)、剝落性皮膚炎 (61.6 %)、嘔吐 (60.7 %)、頭痛 (45.9 %)、瘀斑 (35.8 %)、發熱 (34.5 %)
常見第 3/4 級不良反應	嗜中性白血球減少症合併發燒 (83.5 %)、淋巴球減少症 (20.0 %)、植入裝置相關感染 (15.7 %)、剝落性皮膚炎 (13.6 %)、高血鈣 (7.0 %)、噁心 (5.8 %)
常見之實驗室數據異常 (發生率≥ 30 %)	血紅素降低 (97.3 %)、ANC 降低 (86.7 %)、ALT 上升 (84.2 %)、AST 上升 (73.9 %)、低血鉀 (61.7 %)
常見之 3/4 級實驗室數據異常	ANC 降低 (85.8 %)、血紅素降低 (78.5 %)、ALT 上升 (19.4 %)、低血鉀 (13.9 %)

表三 前導與鞏固性治療期間，midostaurin 因不良反應之劑量調整方式

不良反應	Midostaurin 劑量調整
第 3/4 級肺部浸潤	停藥，當浸潤 ≤ 1 級時再以相同劑量重新開始治療。
其他 3/4 級非血液性毒性	停藥直到該毒性減緩至 ≤ 2 級再重新開始治療。
QTc 間隔 >470 ms 且 ≤ 500 ms	將該週期之劑量降至每日一次 50mg。若在下一期療程開始前 QTc 間隔已改善至 ≤ 470 ms，則以每日兩次 50mg 的劑量重新開始療，否則維持每日 1 次 50mg 的劑量。
QTc 間隔 >500 ms	停藥，直到 QTc 間隔改善。若在下一期療程開始前 QTc 間隔已改善至 ≤ 470 ms，則以每日兩次 50mg 的劑量重新開始治療。

## 參考資料

1. Rydapt<sup>®</sup>藥品仿單
2. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *NEJM* 2017;377:454-64.
3. Charles A Schiffer, MD. Prognosis of acute myeloid leukemia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Aug 07, 2018).
4. Wendy Stock, MD, Michael J Thirman, MD. Molecular genetics of acute myeloid leukemia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Nov 08, 2018).
5. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(6):721-749.

## 藥物警訊

— 臨床藥學科整理 —

### 含 elvitegravir、cobicistat 成份藥品可能增加治療失敗與 HIV 母子垂直感染之風險

瑞士醫藥管理局發布含 elvitegravir 與 cobicistat 成份藥品用於第二、第三孕期期間，可能因 elvitegravir 暴露量較低而增加治療失敗與人類免疫缺乏病毒 (HIV) 母子垂直感染的風險。一項臨床研究 (IMPAACT P1026s) 結果指出，懷孕婦女於第二、第三孕期使用含 elvitegravir 與 cobicistat 成份藥品，相較於配對之產後數據，會有 elvitegravir 與 cobicistat 暴露量較低的情形。根據藥物動力學數據顯示，使用 elvitegravir 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 81%，在第三孕期則低 89%；而 cobicistat 經 24 小時後的血漿濃度，在第二孕期的數值較產後數值低 60%，在第三孕期則低 76%。因此建議懷孕期間不應使用含 elvitegravir 與 cobicistat 成份藥品進行治療，若於藥物治療期間發現懷孕，應採取其它替代療法。此外，醫師處方該成分藥品予具有生育能力的婦女時，

應告知服藥期間應採取有效避孕措施。其次，醫師也應告知病人懷孕期間使用該成分藥品可能之風險，並提醒病人若發現懷孕應立即回診。

本院品項：

1. Genvoya® 10 mg & 200 mg & 150 mg & 150 mg/tab ( Tenofovir alafenamide fumarate & Emtricitabine & Elvitegravir & Cobicistat )
2. Prezcofix® 800 & 150 mg/tab ( Darunavir & Cobicistat )

※ 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。

## ▶▶ 健保給付規定修正

### 3.3.1. 肝庇護劑：( 85/1/1、88/3/1、94/7/1、108/11/1 )：

自一百零八年十一月一日生效

1. 肝硬化、肝炎患者，限下列情形之一者，得由醫師依肝功能和影像檢查或病理切片檢查確實診斷後，視病情需要處方之。( 94/7/1 )

(1) HBV (+) 及 HCV (+) 之病患且 GOT、GPT 值大於 ( 或等於 ) 正常值上限 1 倍以上。

(2) 任何原因所引起之肝硬化且 GOT、GPT 值大於 ( 或等於 ) 正常值上限 1 倍以上。

(3) HBV (-) 及 HCV (-) 之病患，GOT、GPT 值大於 ( 或等於 ) 正常值上限 2 倍以上。

2. 肝庇護劑之使用，門診以口服一種為原則；使用於高血氨症 ( hyperammonemia ) 之肝庇護劑應檢附氮之異常報告。

3. 使用肝庇護劑應檢附肝功能報告，該報告有效期為三至六個月，逾期應再複查。( 108/11/1 )

4. 肝功能檢查如檢查結果正常，應停止用藥，在檢查未得結果前，所用藥物以一週為宜。

本院品項：

1. Silima® 150 mg/cap ( Silymarine )
2. Uroso® 100 mg/tab ( Ursodeoxycholic Acid )

### 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 )：

自一百零八年十一月一日生效

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 )

(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（如 Tarceva）及 afatinib（如 Giotrif）不得併用。（96/8/1、103/5/1）

本院品項：Iressa<sup>®</sup> 250 mg/tab ( Gefitinib )

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）：

自一百零八年十一月一日生效

#### 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）

(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 ( 如 Iressa )及 afatinib ( 如 Giotrif ) 不得併用。( 103/5/1 )

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 )

#### 9.45.Afatinib ( 如 Giotrif ) : (103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1) :

自一百零八年十一月一日生效

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 )

(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 ( 如 Iressa ) 及 erlotinib ( 如 Tarceva ) 不得併用。

本院品項：

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

9.5.Paclitaxel 注射劑 ( 88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1、108/11/1 ) :

自一零八年十一月一日生效

9.5.2.Albumin-based paclitaxel ( 如 Abraxane ) : ( 108/11/1 )

限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。

本院品項：Abraxane® 100mg/vial ( Nab-Paclitaxel )

