

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Upravi film-coated tablets 200mcg、600mcg 及 800mcg

學名：selexipag

事由：

1. 此為覆審案件，「Upravi® 膜衣錠」完整之醫療科技評估報告已於 105 年 6 月完成[1]，並於 105 年 8 月專家諮詢會議討論，會議結論為本案藥品於療效證據不足且不符合經濟成本效益，故暫不建議納入健保給付。
2. 此次，建議者提出新事證、修正新藥收載核價建議以及財務影響估算資料申請；財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）於 105 年 12 月 6 日接獲衛生福利部中央健康保險署來文，受命協助彙整及評估新事證以及新給付情境，並擬供 106 年 1 月份健保署專家諮詢會議討論研議後續事宜。
3. 礙於此案本中心評估時間未滿 42 日曆天，故僅針對建議者提出之新事證、修正後新藥收載核價建議以及財務影響估算做評估分析；並彙整更新之主要醫療科技評估組織評估報告以供專家委員審理。

完成時間：民國 105 年 12 月 22 日

### 評估結論

1. 在主要醫療科技評估組織部分，
  - I. 加拿大 CADTH 於 105 年 10 月 26 日公布評估報告結果，建議 selexipag 可納入給付於原發性肺動脈高壓、遺傳性（heritable）肺動脈高血壓、結締組織疾病及先天性心臟病、等疾病誘發之肺動脈高血壓病人，但須符合以下給付條件：
    - 臨床條件：在接受第一線以及第二線治療後仍無法控制病情之病人。
    - 其他條件：須由專業臨床醫師開立相關治療以及降價協議。
  - II. 澳洲 PBAC 於 105 年 3 月公布初步評估報告結果，認為 selexipag 納入於治療肺動脈高血壓以 add-on 的方式給予，因臨床效益及經濟效益仍不清楚暫不建議納入給付。
2. 相對療效與安全性
  - I. 此申請藥品 selexipag 主要臨床證據為一項跨國多中心、隨機分派對照、雙盲設計、治療組(N=574)對照安慰劑組(N=582)之第三期大型臨床樞紐試驗 (GRIPHON)。共納入 1156 位病人於此試驗，治療組(n=574)接受 selexipag 治療而對照組(n=582)。主要療效指標為複合性指標，以 time-to-event 分析方式，在試驗結束前(無論那件事件發生於前)之死亡率和/或是肺動脈高壓相關併發症(如疾病惡化至需要住院治療，需要注射性治療或長期佩戴氧氣，或需要肺移植亦或是球囊導管心房間隔造口術(balloon atrial septostomy)之複合性指

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

標。在結果部分，對照組接受安慰劑中位數治療時間為 63.7 週，而治療組為 70.7 週。接受 selexipag 治療組相較於對照組，可顯著降低死亡以及因肺動高壓住院率，HR0.6 (99% CI 0.46 to 0.78)。在安全性上，因頭痛、腹瀉以及噁心而終止治療的病人在治療組較多。但大部分的不良事件發生為輕微至中度，並無嚴重不良事件發生。

II. 建議者於此次申請附上 GRIPHON 試驗中台灣參與病人之試驗結果，但因尚未公開發表故不在此論述。

### 3. 成本效益：

- I. 建議者此次並未檢送國內經濟學研究。
- II. 加拿大 CDR 根據廠商提交的成本效用分析 (cost-utility analysis) — 比較肺動脈高壓病患使用本品合併目前治療藥物與單獨使用目前治療藥物—修改後，ICUR 增加為 485,000 加幣/QALY。CDR 認為若本品價格降低 42% 以上，ICUR 降低至 50,000 加幣/QALY，才符合成本效益。
- III. 廠商提交 PBAC 一份以臨床試驗為基礎 (trial-based) 的成本效益分析 (cost-effectiveness analysis)，ICER 為每減少一單位首次發生 MM 事件/人年所需額外花費的成本 (incremental costs per unit reduction in the number of first MM events per person-year)。分析結果顯示，「本品合併其他藥物 add-on 治療」相較「其他藥物單一治療」用於 WHO 功能性分級第 III/IV 級肺動脈高壓病患，ICER 約為減少一單位首次發生 MM 事件/人年需花費 105,000 至 200,000 澳幣。PBAC 不建議收載本品用於治療肺動脈高壓，PBAC 認為本品療效益處不明確，且廠商所提供的成本效益難以解釋。

### 4. 財務影響：

建議者提出的財務影響之架構尚為清楚，但人數估算上有不確定性。本報告重新推估未來五年 (2017年至2021年) 本品使用人數約為60人至140人之間，假設本品可取代 iloprost 吸入劑的情境下，若以病患每日使用4粒本品計算，本品年度藥費約為7,500萬元至1.7億元之間，造成的財務影響為約節省3,700萬元至8,200萬元之間；若以病患每日使用3.25粒本品計算，本品年度藥費約為6,100萬元至1.3億元之間，造成的財務影響為約節省5,100萬元至1.1億元之間。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

1. 此為覆審案件，「Uptravi® 膜衣錠」完整之醫療科技評估報告已於 105 年 6 月完成[1]，並於 105 年 8 月專家諮詢會議討論，會議結論為本案藥品於療效證據不足且不符合經濟成本效益，故暫不建議納入健保給付。
2. 此次，建議者提出新事證、修正新藥收載核價建議以及財務影響估算資料申請；財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）於 105 年 12 月 6 日接獲衛生福利部中央健康保險署來文，受命協助彙整及評估新事證以及新給付情境，並供 106 年 1 月份健保署專家諮詢會議討論研議後續事宜。
3. 礙於此案本中心評估時間未滿 42 日曆天，故擬僅針對建議者提出之新事證、修正後新藥收載核價建議以及財務影響估算做評估分析；並彙整更新之主要醫療科技評估組織評估報告以供專家委員審理。

### 二、療效評估

肺高壓最早於 1973 年由世界衛生組織(World Health Organization, WHO)區分為原發性和次發性肺高壓，其後經 1998 年第二屆世界肺高壓專題討論會 (World Symposium on pulmonary hypertension, WSPH) 將之區分為五大類[2]，現今世界衛生組織(WHO)與 2013 年第五屆 WSPH 則依據病因將肺高壓分為五大類(Group 1-5)：第一類，肺動脈高血壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH)；第二類，與左心疾病相關的肺高壓；第三類，與肺部疾病和/或缺氧相關的肺高壓；第四類，慢性血栓栓塞性肺高壓 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)；及第五類，不確定的多因素機制，包括血液系統疾病、全身性疾病、代謝性疾病、腫瘤阻塞、纖維化縱膈腔炎、慢性腎衰竭等其他原因；第一類的肺動脈高血壓再分為 1. 原發性肺動脈高血壓 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, iPAH)，亦為我國主管機關公告之罕見疾病；2. 遺傳性 (heritable) 肺動脈高血壓；3. 藥物或毒素導致的肺動脈高血壓；4. 結締組織疾病、門靜脈高壓、先天性心臟病、血吸蟲病 (schistosomiasis)、愛滋病毒感染、慢性溶血性貧血(chronic hemolytic anemia)等疾病誘發之肺動脈高血壓；5. 新生兒持續性肺高壓[3, 4]。

肺血管的阻力增加，以及右心衰竭會導致肺動脈循環血流受限，進而造成肺動脈高血壓 (PAH) [5, 6]。血管內皮細胞過度增殖、凋亡速率減少，導致血管重塑、血管腔縮減，是造成肺血管阻力增加的主要原因，其他可能的因素包括內皮細胞功能異常引起血管放鬆與收縮不平衡，或是肺小動脈與微動脈產生栓塞等因素，而這些表現和體內的分子路徑 (molecular pathways) 如 endothelin 路徑、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

prostacyclin 路徑、和 NO/sGC/cGMP 路徑有關，故 20 年來治療 PAH 的藥品大多是圍繞著這些作用機轉研發[6-8]，如表一：

表一、常見藥品機轉 [6-8]

機轉	藥品
Endothelin 路徑 Endothelin receptor antagonists (ERAs) <sup>1</sup>	bosentan(C02KX01) <sup>2</sup> 、ambrisentan (C02KX02)、macitentan(C02KX04)
Prostacyclin 路徑 Prostacyclin or prostacyclin analogs (PCAs)	epoprostenol (B01AC09)、iloprost (B01AC11)、beraprost (B01AC19)、treprostinil (B01AC21)、selexipag
NO/sGC/cGMP 路徑 Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5Is)	sildenafil(G04BE03)、tadalafil (G04BE08)、vardenafil (G04BE09)
sGC stimulator (sGCS)	riociguat(C02KX05)

關於 PAH 的預後，相關研究指出，在現有的治療下仍有將近 15% 的病人會在 1 年內死亡[5, 9]；而心臟功能分級愈差、6 分鐘步行 (6MW) 或運動心肺功能 (cardiopulmonary exercise, CPE) 檢測為運動能力不佳、平均右心房壓力 (mean right atrial pressure, mRAP) 愈高、右心室功能顯著障礙、心臟指數 (cardiac index, CI) 愈低、B 型利鈉肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 上升、有泛硬皮症診斷等，皆是預後不佳的可能原因[5, 9]。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 根據紐約心臟病協會的功能性分級制度，制定一套評估肺動脈高血壓病人心肺功能嚴重程度的系統，其四項功能性分級 (functional classification, FC) 羅列於後：

- 第 I 級：日常生活沒有限制，一般的身體活動不會造成過度呼吸困難、疲憊、胸痛或幾乎昏厥。
- 第 II 級：日常身體活動輕微受限制，休息時感到舒適，但一般的身體活動會導致過度的呼吸困難、疲憊、胸痛或幾乎昏厥。
- 第 III 級：日常身體活動明顯受限，休息時感到舒適，但稍微從事一般的身體活動就導致過度的呼吸困難、疲憊、胸痛或幾乎昏厥。
- 第 IV 級：從事任何日常身體活動都會出現症狀。這些病人因有明顯的右心

<sup>1</sup> 註：ERAs 中的 sitaxentan 於 2010 年 12 月因兩例導致 fetal liver injury 案例而由廠商於全球市場下市。

<sup>2</sup> 括弧內為 ATC 分類碼。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

衰竭症狀，就算是休息時也會感到呼吸困難和/或疲憊，任何的身體活動都會增加不舒服的感覺。

PAH 的治療目標是希望病人能處於穩定的狀態，並有較好的預後條件，包括沒有右心室衰竭的臨床症狀，維持 WHO 功能性分級 (FC) 在第 I 和第 II 級的狀態，不會發生暈厥情形 (syncope)，6 分鐘步行 (6MW) 距離能超過 500 公尺 (m)，運動心肺功能 (CPE) 測試所得的最大攝氧量 (peak oxygen consumption, peak VO<sub>2</sub>) 能高於 15 mL/min/kg，血漿中 BNP 或 N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) 濃度範圍正常或幾近於正常值，沒有心包膜積水 (pericardial effusion)，三尖瓣環收縮期移位值 (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) 大於 2 cm，右心房壓力 (RAP) 小於 8 mmHg，心臟指數 (CI) 至少 2.5 L/min/m<sup>2</sup> 或以上，上述目標必須依據病人個別化的條件來安排追蹤與治療策略[8]。

PAH 的治療包括支持性處置、以及特定分子路徑的藥品治療。常見的支持性處置包括[9]：

- 利尿劑治療：建議用於已出現右心衰竭症狀以及液體滯留之病人。(建議等級 I；證據等級 C)<sup>3</sup>
- 長期給予氧氣：動脈血氧分壓持續小於 8 kPa (<60 mmHg) 時，建議長期給予氧氣。(建議等級 I；證據等級 C)
- 口服抗凝血藥品：用於原發性肺動脈高壓 (IPAH)、遺傳性肺動脈高壓 (HPAH)、因服用抑制食物藥品 (anorexigens) 導致肺動脈高壓的病人可考慮口服抗凝血藥品治療。(建議等級 IIb；證據等級 C)
- 肺動脈高壓病人需考慮矯正其貧血和/或缺鐵狀態。(建議等級 IIb；證據等級 C)
- 關於 ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitors)、AIIIRAs (angiotensin-2 receptor antagonists)、beta-blockers 以及 ivabradine 不建議用於罹患 PAH 的

<sup>3</sup> 建議等級：

I: Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective. (Is recommended/is indicated)

II: Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.

IIa: Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy. (Should be considered)

IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion. (May be considered)

III: Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful. (Is not recommended)

證據等級：

A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.

B: Data derived from a single randomized clinical trial or nonrandomized studies.

C: Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

病人，除非這些病人合併其他疾病(如高血壓、冠狀動脈疾病或是左心衰竭等)。(建議等級 III；證據等級 C)

而對於特定分子藥品治療，依據 ESC/ERS 於 2015 年更新的指引建議[9]整理如下(表二)：

表二、2015 年 ESC/ERS 建議治療指引整理

建議-證據 等級	WHO-FC		
	第 II 級	第 III 級	第 IV 級
I-A	ambrisentan bosentan sildenafil	ambrisentan bosentan sildenafil epoprostenol i.v.	Epoprotenol i.v.
	macitentan talafil riociguat selexipag oral*	macitentan talafil riociguat iloprost inh. treprostinil s.c/inh* selexipag oral*	
I-C	CCB(calcium channel blocker)	CCB(calcium channel blocker)	
IIa-C		iloprost i.v.* treprostinil i.v.	
IIb-B	ildenafil*	ildenafil* treprostinil oral* beraprost	
IIb-C			ambrisentan bosentan macitentan sildenafil tadalafil ildenafil riociguat iloprost inh./i.v.* treprostinil s.c./inh.*/i.v.

給藥途徑：i.v.= intravenous; inh.=inhalation;s.c=subcutaneous. \* 在指引完成前尚未拿到

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

EMA(European Medicines Agency)許可證。

而對於單一療法(monotherapy)反應較差的病人，可以考慮合併治療(combination therapy)。合併治療的方式可分為 initial combination therapy (如表三，從治療開始就一起給予兩種以上的藥品，也就是 upfront)以及 sequential combination therapy (先從一種藥品開始給予隔一時間後看病人反應再加上第二種，如反應不好再加上另一種藥品)。前種合併療法主要是希望能維持延長藥品的療效以及維持穩定性。

表三、Initial combination therapy 用於 WHO-FC 之建議/證據等級

治療	WHO-FC (建議/證據等級)		
	第 II 級	第 III 級	第 IV 級
ambrisentan + tadalafil	I B	I B	IIb C
其他 ERA+ PDE-5i	IIa C	IIa C	IIb C
bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	IIa C	IIa C
bosentan + i.v. epoprostenol	-	IIa C	IIa C
其他 ERA 或 PDE-5i + s.c. treprostinil		IIb C	IIb C
其他 ERA 或 PDE-5i + 其他 i.v. prostacyclin analogues		IIb C	IIb C

ERA=endothelin receptor agonists; i.v.=intravenous; s.c.= subcutaneous;PDE-5i= phosphodiesterase type 5 inhibitor

而 Sequential combination therapy 如同上述，則先以一種藥品開始治療，看病人反應陸續加上不同的藥品，最常見的藥品羅列於表四，且以字母順序排序：

表四、Sequential combination therapy 用於 WHO-FC 之建議/證據等級

治療	WHO-FC (建議/證據等級)		
	第 II 級	第 III 級	第 IV 級

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

治療	WHO-FC (建議/證據等級)		
	第 II 級	第 III 級	第 IV 級
macitentan 加上 sildenafil	I B	I B	IIa C
riociguat 加上 bosentan	I B	I B	IIa C
<b>selexipag 加上任 何 ERA 和 / 或 PDE-5i</b>	I B	I B	IIa C
sildenafil 加上 epoprostenol	-	I B	IIa B
treprostinil inh. 加 上 sildenafil 或 bosentan	IIa B	IIa B	IIa C
iloprost inh. 加上 bosentan	IIb B	IIb B	IIb C
tadalafil 加上 bosentan	IIa C	IIa C	IIa C
ambrisentan 加上 sildenafil	IIb C	IIb C	IIb C
bosentan 加上 epoprostenol	-	IIb C	IIb C
bosentan 加上 sildenafil	IIb C	IIb C	IIb C
sildenafil 加上 bosentan	IIb C	IIb C	IIb C
其他兩種藥品合 併療法	IIb C	IIb C	IIb C
其他三種藥品合 併療法	IIb C	IIb C	IIb C
riociguat 加上 sildenafil 或是其 他 PDE-5i	III B	III B	III B

ERA=endothelin receptor agonists; PDE-5i= phosphodiesterase type 5 inhibitor

而台灣於 2014 年所發表之肺動脈高血壓治療建議指引中[10]，當時是以參

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

考 ESC/ERS 於 2009 年所發布的治療指引所作之調整。而依據台灣當時給付的藥品所建議之起始治療如表五所示：

表五、台灣 2014 年發表之建議指引[10]

WHO-FC	建議/證據等級			
	IA 或 IB	Ila C	Iib B	Iib C
II	bosentan, ambrisentan, sildenafil, macitentan, riociguat, tadalafil			
III	bosentan, ambrisentan, sildenafil, epoprostenol(i.v.), iloprost (inh.), macitentan, riociguat, treprostinil(inh.)	iloprost (i.v.), treprostinil (i.v.)	beraprost	initial combination therapy
IV	Epoprostenol (i.v.)	Bosentan, ambrisentan, sildenafil, tadalafil, iloprost(inh.), macitentan, riociguat, treprostinil( s.c.), treprostinil (inh.), treprostinil (i.v.)		initial combination therapy

給藥途徑: i.v.= intravenous; inh.= inhalation; s.c.=subcutaneous.

目前台灣現階段的肺動脈高壓治療皆以 sequential combination therapy 較多，但趨勢漸趨於 initial upfront therapy，因為此類治療方式將使病病情更趨穩定且更延長病人疾病惡化至需肺移植的時間。

本案藥品 selexipag 為一種口服之選擇性 IP 受體促進劑(selective non-prostanoid prostacyclin receptor [IP receptor] agonists, sPRAs)，其結構和藥理學與前列環素(prostacycline)及其類似物不盡相同。Selexipag 會經由肝臟羧酸酯酶 1(carboxylesterase 1)水解成活性代謝物，其強度為 selexipag 之 37 倍。而 selexipag

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

與其活性代謝物是具高度親和性的 IP 受體促進劑，具有對於 IP 受體的選擇性也較其他前列環素類受體(EP1-EP4、DP、FP 與 TP)還高。Selexipag 與其代謝物刺激 IP 受體會引起血管擴張以及抗增生與抗纖維化作用。因每位罹患肺動脈高血壓病人的 IP 受體表現程度不一，故個體間維持 selexipag 劑量的差異性可能因其 IP 受體表現不一而受影響[11]。

### 疾病治療藥品於我國之收載現況

依據世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[12]查詢本案藥品 selexipag 所屬之 ATC 碼為 B01AC27，屬 blood and blood forming organs/antithrombotic agents/antithrombotic agents/ platelet aggregation inhibitors excl. heparin。本藥屬 heparin 除外之血小板凝集抑制劑(platelet aggregation inhibitors excl. heparin) 於 B01AC 層級下，共有 26 項不同的藥品；經逐一查核，除本案申請藥品外，已經獲得我國上市許可且未註銷者共有 clopidogrel、ticlopidine、acetylsalicylic acid、dipyridamole、epoprostenol、iloprost、treprostinil、cilostazol 等 8 項。而在登記且未註銷的藥品中，僅 epoprostenol、treprostinil 以及 iloprost 於我國獲得用於治療「肺動脈高血壓」之相關適應症。

查詢我國現有與原發性肺動脈高血壓相關治療，以「原發性肺動脈高血壓」以及「肺動脈高血壓」為關鍵字查詢衛生福利部食品藥品管理局之西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢資料庫[13]，經過逐一篩選，共查到以下藥品成分：epoprostenol、sildenafil cytrate、iloprost、treprostinil、bosentan monohydrate、ambrisentan、riociguat、macitentan。而與本案申請藥品具有相近治療地位，於我國已上市且有獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如表六。

表六、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
B01AC09 Epoprostenol	治療原發性肺動脈高血壓	0.5/1.5 凍晶注射劑	治療原發性肺動脈高血壓
B01AC11 Iloprost	原發性肺動脈高血壓。	吸入用安瓶(2 ml)	1.吸入劑：限用於原發性肺動脈高血壓之治療。 2.輸注液：限用於原發性肺動脈高血壓且合併右心室衰竭嚴重度高於 class III。 3.需經事前審查核准後使用。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
B01AC21 Treprostinil	1. 注射劑：原發性肺動脈高壓(Primary Pulmonary Hypertension , PPH)。 2. 吸入劑：WHO Group I 原發性肺動脈高壓 (Primary Pulmonary Hypertension , PPH) 合併 NYHA class III 症狀。	注射劑 1 mg/ml, 20ml/vial 5 mg/ml, 20ml/vial 吸入劑 1.74 mg/2.9 m	
B01AC19 Beraprost	我國尚未上市		
B01AC27 Selexipag (本 案藥品)	原發性肺動脈高血 壓 (依據部授食字第 1041410182 號)	200 、 600 、800 mcg 膜衣 錠	-
G04BE03 Sildenafil	適用於治療原發性 肺動脈高血壓 (PAH)，藉以改善運 動能力及延緩臨床 惡化。	20 mg 膜 衣錠	1.用於原發性肺動脈高血壓、結 締組織病變導致之肺動脈高血 壓或先天性心臟病併發之肺動 脈高血壓 (Eisenmenger 症候 群) 運動能力差 (WHO Functional Class III 及 IV) 患 者。(102/8/1)。 2.不得與任何有機硝酸鹽藥物 合併使用。
C02KX02 Ambrisentan	適用於治療原發性 肺動脈高血壓 (PAH)，藉以改善運 動能力及延緩臨床 惡化。	5mg/10 mg 膜衣 錠	1.限用於原發性肺動脈高血壓 之治療。 2.需經事前審查核准後使用。 3.每次限用 1 粒。
C02K04 Macitentan	治療肺動脈高血壓 (WHO Group I)之成 人病患，以延緩疾病	10mg 膜 衣錠	1.限用於原發性肺動脈高血壓 之治療。 2.需經事前審查核准後使用。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	惡化。		3.每次限用 1 粒。
C02KX05 Riociguat	1.慢性血栓栓塞性肺高壓(CTEPH, WHO Group 4):用於治療無法手術之 CTEPH 成人病患及接受手術治療後仍持續發生或復發之 CTEPH 成人病患,以改善運動能力及改善 WHO 功能層級。2.肺動脈高血壓(PAH, WHO Group 1):用於治療 PAH 的成人病患,以改善運動能力、改善 WHO 功能層級並延緩臨床症狀惡化。說明:「病患接受 riociguat 單一藥物治療或合併使用內皮素受體拮抗劑或前列環素類藥物均可展現治療效益。試驗有效性的建立主要來自 WHO 功能層級 II 和 III 的病患,以及病因為原發性或遺傳性的 PAH 病患,或與結締組織疾病相關的 PAH 病患。」	0.5/1.0/ 1.5/2.0/ 2.5mg 膜衣錠	1.限用於 (1)原發性肺動脈高血壓之治療。 (2)無法手術或術後仍持續發生或復發、肺功能分級為 WHO 第 II 級到第 III 級的慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension)之成年患者。 2.需經事前審查核准後使用。 3.每次限用 1 粒。
C02KX01 Bosentan	原發性肺動脈高血壓	62.5mg/ 125mg 膜衣錠	1.用於原發性肺動脈高血壓。 2.用於因先天性心臟病續發 WHO Functional Class III 肺動脈高血壓(伴隨先天性 Systemic-to-pulmonary shunts 與

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
			Eisenmenger physiology)。 3.需經事前審查核准後使用。 4.每次限用 1 粒。

### 療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	CADTH 於 2016 年 10 月 26 日發表醫藥評估報告結果，建議在符合特定條件下納入給付。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 3 月發表最終評估報告，不建議納入給付。
NICE (英國)	至 2016 年 12 月 15 日止，查無與 selexipag 相關醫療科技評估報告。
SMC (蘇格蘭)	SMC(蘇格蘭)至 2016 年 12 月 15 日止，查無與 selexipag 相關醫療科技評估報告。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大) [14]

CADTH 於 2016 年 10 月 26 日公布評估報告結果，建議納入給付於原發性肺動脈高壓、遺傳性 (heritable) 肺動脈高血壓、結締組織疾病及先天性心臟病、等疾病誘發之肺動脈高血壓病人，但須符合以下給付條件：

##### 臨床條件

- 在接受第一線以及第二線治療後仍無法控制病情之病人。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 其他條件

- 須由專業臨床醫師開立相關治療
- 降價協議

### 給付原因

由 GRIPHON 樞紐試驗所得出之結果顯示，使用 selexipag 相較於安慰劑於臨床上可延長病人至發病以及死亡的時間。委員認為 GRIPHON 試驗中只比較 selexipag 與安慰劑，故對於 selexipag 與其他不同的原發性肺動脈高壓治療上的臨床差異尚缺證據。

對於本案藥品是否放在第一線治療原發性肺動脈高壓 FC II 或 III，委員們建議應先使用 sildenafil 以及 tadalafil 比較適當。CDEC 委員也觀察到幾乎 80% 的病人約使用一種或兩種以上的藥品治療。CDEC 委員指出雖然 GRIPHON 試驗中結果顯著，但對於其他的治療指標(如整體住院率、原發性肺動脈高壓所引起之死亡率、整體死亡率、WHO 功能變化、健康生活品質、症狀以及呼吸急促等)並無一定臨床效益。

### 病人團體意見蒐集

共納入兩家病友團體意見(加拿大肺動脈高壓協會以及加拿大硬皮症協會)。CDEC 委員收納病人與照顧者意見後，總結如後：

- 肺動脈高壓所合併的症狀如呼吸窘迫、倦怠、呼吸困難、周邊水腫以及胸痛都可能影響病人日常生活作息。
- 罹患此疾病病人通常合併許多心理疾病，如憂鬱、躁鬱、或覺得沒有希望。
- 照顧者需承擔病人的一切，不論在生理上或是心理上，在經濟面也影響甚大。
- 單一藥物治療對於目前罹患嚴重肺動脈高壓病人其實是不足夠的，故目前仍有未滿足的醫療需求存在。
- 昂貴的藥物供給、昂貴的器材以及不便利的醫療都是目前病人所面臨的問題。
- 照顧者以及病人認為本案藥品的優勢在於為口服劑型，如果其療效真能延緩病情惡化以及改善生活品質，認為可服用此藥且對於嚴重不良反應可嘗試接受。

### 臨床試驗

委員們在系統性文獻回顧中納入一篇隨機分派、雙盲、event-driven 樞紐試

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

驗(GRIPHON)試驗，此試驗對照組為安慰劑組。共納入 1,156 位病人，大部分均為 WHO FC II(46%)或 III(53%)，以 1:1 方式隨機分派至給予 selexipag 和安慰劑，和每隔一段時間及調整劑量至最高耐受劑量。病人接受 selexipag 治療時為單一藥物治療或以 add-on 的方式給予。試驗結果如下：

主要療效指標為在治療後 7 天內所發生之病情惡化或死亡率。次要療效指標為分層檢驗的統計程序。

### 療效結果

- GRIPHON 試驗中一些次分析顯示於 selexipag 治療組發生死亡機率高於安慰劑組。但分析全死亡率時卻顯示兩組死亡人數相當(selexipag 治療組 100[17.4%]vs.安慰劑組 105 [18.0%])，於統計上無明顯差異(HR:0.97；99% CI：0.68-1.39)。因此，作者最後結論認為 selexipag 相較於安慰劑組並不會影響死亡率。
- 在每年的住院率於兩組中並無明顯差異性。
- Selexipag 治療組約 140 位病人(24.4%)以及安慰劑組之 212 位病人(36.4%)發生疾病惡化(發病亦或死亡，主要療效指標)。主要指標評估來自於因肺動脈高壓引起之住院和因其所引起之疾病惡化。治療組與對照組之 HR 為 0.61 (99%CI 0.46-0.81)。
- 臨床上肺動脈高壓於試驗開始後 26 週以 WHO FC 評估兩組的差異性顯示，兩組維持在相同的 WHO FC 層級為 Selexipag 治療組 444/571(77.8%)對照安慰劑組之 430/574( 74.9%)(OR: 1.16；99%CI 0.81-1.66)。
- 6 分鐘步行為次要療效指標，結果顯示 selexipag 組優於安慰劑組 (中位數長度差異: 12 公尺)，但這項指標遠低於被視為臨床改善之 33 公尺。
- 以 CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review)問卷評估病人生活品質改善程度，在 GRIPHON 試驗中只納入症狀以及呼吸困難這兩種項目結果，而兩組間並無顯著差異。
- 兩組間以 Borg dyspnea index 評估呼吸窘迫情形也同樣無明顯差異。

### 安全性與耐受性

- 因不良事件發生而放棄治療最常見的原因為頭痛、腹瀉、噁心。治療組中共 8 位病人呈現甲狀腺亢進而迫使一位病人放棄治療。
- 兩組間之嚴重不良事件發生比例相似，治療組 44% vs. 對照組 47%。
- 使用前列環素最常見不良事件發生原因如下：頭痛、腹瀉、噁心、顎關節疼痛、肌肉痠痛、四肢疼痛以及嘔吐等。而不良事件發生通常發生於劑量調整時段。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 病人回饋意見中也提到使用治療肺動脈高壓通常必須忍受這些藥品的不良事件發生如頭痛、腸胃道不適、睡眠障礙、暈眩等。所以認為如果這類前列環素藥品可比注射型藥品還方便的話，他們會希望可以嘗試此藥。但值得注意的是，直至目前為止，尚無 selexipag 與注射型前列環素藥品亦或其他治療肺動脈高壓的直接比較研究。

### (二)PBAC (澳洲) [15]

PBAC 委員於 2016 年 3 月發表初步評估決議，對於建議者所提出之納入 selexipag 於治療肺動脈高血壓以 add-on 的方式給予，委員認為因臨床效益並不明確，且經濟效益不清楚，暫不建議納入給付。此次納入最終評估報告總結。

PBAC 委員認為 selexipag 藥品的治療條件須與其他治療肺動脈高壓藥品合併給予。直至 2016 年為止，PBAC 針對肺動脈高壓治療的藥品已納入: bosentan、iloprost、epoprostenol、sildenafil、ambrisentan、tadalafil 以及 macitentan。

2015 年 DUSC(Drug Utilisation Sub-Committee)曾針對這些藥品進行「藥品使用分析」，而針對這項研究結果 PBAC 建議須進行藥品上市後療效以及經濟回顧分析，結合這些藥品與臨床指引給予治療。

針對比較品，PBAC 委員認為，目前因為對於肺動脈高壓治療上仍有許多爭議，所以對於比較品的選擇相對困難。建議者提出以安慰劑作為比較品，PBAC 委員考量到 selexipag 將合併其他藥品以治療肺動脈高壓，病人也將於更早接受合併療法，故委員接受安慰劑作為比較品。同時委員也正在考量是否用其他尚未納入 PBS 給付的藥品做比較品。

建議者提出申請列席委員會，請臨床專家討論目前治療趨勢，專家也指出以目前 selexipag 的治療地位應該於第三線用藥，當病人已使用過 ERAs 以及 PDE-5 抑制劑而仍無法控制病情時才需考慮給予此藥。PBAC 委員認為這些討論可釐清一些 selexipag 於臨床上定位。

PBAC 委員簡述消費者/病人團體對於 selexipag 的意見如下：

- 目前合併療法似乎比較符合國際肺動脈高壓治療指引的趨勢，認為這樣的治療更能改善病人生活品質。
- PBAC 委員也簡述病人團體的回饋意見，認為 selexipag 需合併其他肺動脈高壓相關治療而不是以單一治療給予。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 臨床試驗

PBAC 委員檢視 GRIPHON 試驗中的相關結果。以下為 PBAC 所整理之試驗 (intent-to-treat) 結果(如表七)

表七、GRIPHON 試驗相關指標整理

	Selexipag ± BGT N=574 n(%)	安慰劑±BGT N=582 (%)
中位數追蹤時間(週)IQR <sup>#</sup>	70.0(32.0-117.1)	63.7 (28.6-107.1)
結束治療後 7 天內發生且由 CEC 確診之疾病惡化或死亡事件病人	155 (27%)	242 (41.6%)
Hazard Ratio (99%CI)	0.60 (0.46 to 0.78)	
p-value	<0.0001	
臨床指標 <sup>*</sup>		
全死因死亡率	28 (4.9%)	18 (3.1%)
因肺動脈高壓惡化而住院率	78(13.6%)	109 (18.7%)
前列環素注射治療以及長期氧氣配戴	10(1.7%)	13 (2.2%)
肺移植或心房中隔氣球造口術	1(0.2%)	2(0.3%)
疾病惡化	38(6.6%)	100(17.2%)

BGT=background therapy ; IQR= Interquartile range ; CEC= Critical Event Committee ; <sup>#</sup>安全性分析；<sup>\*</sup> 病人存活率並無法得到因為所有病人於試驗結束後只追蹤至 7 天而已。

使用 selexipag 相較於安慰劑組可減緩疾病惡化以及減少住院率。但並無直接證據可證明使用 selexipag 可延長整體存活率。而全死因死亡率在兩組均呈現類似比例：治療組(17.4%)對照安慰劑組(18%)。

在安全性評估上，常見不良事件發生均與使用前列環素相關，如頭痛、腹瀉、噁心、顎關節疼痛、肌肉痠痛、四肢疼痛、嘔吐等。兩組間因不良反應而放棄治療為 selexipag 組 10.3%相較於安慰劑組之 1.9%。

與肺動脈部相關之死亡率於兩組中佔 2.3% (治療組)vs. 1.7% (安慰劑組)。兩組至少通報過一次嚴重不良事件發生比例為 8.5%於治療組相較於安慰劑組之 7.1%。

### Benefit/harm

PBAC 也針對 GRIPHON 試驗做出利弊總結，彙整圖表(表八)如下：

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表八、針對本案藥品所評估之利弊總結

<b>利益(Benefit)</b>						
結束治療後 7 天內發生且由 CEC 確診之疾病惡化或死亡事件: GRIPHON 試驗						
	Selexipag ± BGT	Placebo ± BGT	HR (99% CI)*			
<b>意圖治療分析</b>						
發生事件病人數**	155/574	242/582	0.60(0.46-0.78)			
中位數發生第一事件時間	NA <sup>a</sup>	NR				
<b>次族群分析</b>						
WHO 功能分級						
I/II	52/278(18.7%)	74/260 (28.5%)	0.63 (0.40, 1.00)			
III/IV	103/296 (34.8%)	168/322 (52.2%)	0.60 (0.43, 0.83)			
原本 PAH therapy						
ERA 單一治療	23/94 (24.5%)	29/76 (38.2%)	0.66 (0.32, 1.35)			
PDE-5i 單一治療	54/189 (28.6%)	84/185 (45.4%)	0.58 (0.37, 0.91)			
ERA+PDE-5i	47/179 (26.3%)	80/197 (40.6%)	0.63 (0.39, 1.01)			
No PAH therapy	31/112 (27.7%)	49/124 (39.5%)	0.57 (0.32, 1.03)			
<b>弊(Harm)</b>						
			事件發生率/100 病人**			
	Selexipag ± BGT	Placebo ± BGT	RR (95% CI)	Selexipag ± BGT	Placebo ± BGT	RD (95% CI)
<b>治療結束後 7 天之死亡率(非 PAH 造成)</b>						
GRIPHON	13/575	10/577	1.30 (0.58, 2.95)	2.3	1.7	0.5%(-1.1%, 2.1%)
<b>因不良反應(非 PAH 惡化引起)放棄治療<sup>b</sup></b>						
GRIPHON	82/575	41/577	2.00(1.40, 2.87)	14.3	7.1	7.2%(3.6%, 10.7%)
<b>因使用前列環素引起不良反應而放棄治療</b>						
GRIPHON	59/575	11/577	5.38(2.86, 10.14)	10.3	1.9	8.4%(5.6%, 11.1%)

AE = adverse event; BGT = background therapy; CEC = Critical Event committee; CI = confidence interval; ERA = endothelin receptor antagonist; HR = hazard ratio; NA = not available; NR = not reported; PAH = pulmonary arterial hypertension; PDE-5i = phosphodiesterase type 5 inhibitor; RD = risk difference; RR = risk ratio

\* Group sequential efficacy boundary for the primary analysis: one-sided p-value ≤0.00499.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

\*\* Median duration of exposure: 70.7 weeks in the selexipag arm and 63.7 weeks in the placebo arm

a The median time to first event was not available for the selexipag ± BGT treatment arm which was not yet mature.

b This analysis included patients who discontinued study drug prior to Study closure who did not have a CEC-confirmed MM event with an onset date prior to or on the date of study drug discontinuation i.e. AE not classified as PAH progression.

比較 selexipag 相較於安慰劑於每 100 位病人之直接證據顯示：

- 在前 64 週治療後約減少 15 位病人進入疾病惡化或死亡。
- 在 64 週至 71 週治療期間約增加 7 位病人因非肺動脈高壓引起之不良事件發生而申請退出試驗。
- 同樣在 64 週至 71 週治療期間增加約 8 位病人因用前列環素引起之不良事件發生而申請退出試驗。

臨床定義

從納入的 GRIPHON 試驗結果來看，selexipag 對於肺動脈高壓 WHO 功能性分級 III 或 IV 在相對療效上比安慰劑佳，但於相對安全性上卻比安慰劑還差。而委員同意對於安全性上 selexipag 比安慰劑差的論點。

但是委員對於建議者所提之 selexipag 於相對療效優於安慰劑所呈現之事證仍存有以下幾點疑慮：

- 對於 WHO 功能性分級 III/IV 且同時接受肺動脈高壓相關治療病人的結果並為完整呈現。
- 對於 WHO 功能性分級 IV 的病人資料非常少(試驗中僅佔 1%)。
- 對於 selexipag 相較於安慰劑組之療效效益是以降低疾病惡化率(以 add-on 療法來看的話)以及降低因肺動脈高壓惡化而減少住院率。但並無病人整體存活率的結果呈現。
- 對於 WHO 功能性分級 IV 的病人之相對療效事證較少；和
- 進一步的敏感度分析指出病人太早放棄治療而使最終結果導向偏袒 selexipag 治療。

建議者對於 selexipag 以 add-on 方式給予與其他現有的動脈高壓治療(非 PBS 給付的藥品)並未提出新事證以佐證其相對療效與安全性。故 PBAC 委員認為單以安慰劑來比較的話，selexipag 確實呈現其療效與安全性，但此藥之療效效益以及臨床上可用之效益範圍仍需更多實證佐證。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### PBAC 最終結論

因 selexipag 對於治療肺動脈高壓之臨床效益至今尚未不明以及其經濟效益較困難評估，故建議暫不納入給付。

檢視病人團體以及建議者列席之專家會議討論後，PBAC 委員對於本案藥品的地位更加確定，認為應列於第三線治療，用於 ERAs 以及 PDE-5 抑制劑藥品後仍無法控制病情之病人，以合併療法給予較恰當。

PBAC 委員最後同意 selexipag 於療效優於安慰劑，但其療效效益仍需更多實證佐證。委員對於有些以 selexipag 與 macitentan 做比較，PBAC 委員認為兩者藥物並不相同，且對於指標的定義也不盡然相同，以及兩者治療定位不盡相似，故委員排除此項比較。

### (三)NICE (英國)

至 2016 年 12 月 15 日止，查無與 selexipag 相關醫療科技評估報告。

### (四)其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2016 年 12 月 15 止，查無與 selexipag 相關醫療科技評估報告。

#### 2. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

<b>Population</b>	pulmonary arterial hypertension
<b>Intervention</b>	selexipag

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Comparator	未設限
Outcome	死亡率和/或是肺動脈高壓相關併發症、6分鐘步行測驗改善、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR) 及不良事件發生等
Study design	Randomized controlled trials, systematic review, meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，之前已於 2016 年 6 月 7 日，以「selexipag」和「pulmonary hypertension」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。由於本案藥品於 2016 年 12 月 6 日再次送審，故本次結果主要整理 2016 年 6 月至 12 月發表之相關文獻搜尋。

### (2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，合併「selexipag」、及「pulmonary arterial hypertension」搜尋共得到 25 篇文獻，在從 2016 年 6 月 1 日搜尋至 2016 年 12 月 31 日所發表之文獻，共增加 11 篇。進一步從中篩選其中為 randomized controlled trial(共 4 篇)、meta-analysis(共 2 篇)。於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字之相關文獻，共找到 10 篇文獻。再針對以上兩文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後，納入 4 篇文獻，分別為 2 篇臨床試驗結果及 2 篇為統合分析結果，重點摘要如後：

#### 第一部分，主要臨床試驗的整理

#### Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON Study) [16]

此為由 Sitbon 等人於 2015 年發表在 *NEJM* 之隨機分派，雙盲設計試驗。病人納入條件為：罹患肺動脈高壓之成人，病人須先經右心導管確診，且檢查中 6MW(6-minute walk)距離為 50 至 450 公尺以及肺動脈壓為 5 Wood unit。在藥品治療部分，包括未接受過肺動脈高壓治療或是已接受 ERA (endothelin-receptor antagonist)和/或 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor)治療且症狀穩定至少 3 個月以上之病人。並排除接受過 prostacyclin analogues 藥品治療病人。該試驗共納入 1,156 位病人，並以 1:1 的比例隨機分派至接受 selexipag (n=574)或是安慰劑

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(n=582)。Selexipag 的劑量以口服一天兩次 200 $\mu$ g 開始，每星期增加 200 $\mu$ g 直至不良事件發生(如頭痛或是下顎痛)或是病人無法耐受為止，如發生無法耐受，則降回前次劑量。最高可接受劑量為口服 1600 $\mu$ g 一天兩次。在治療 12 週後進入維持期，從 26 週起，可以開始調升劑量，但隨時都可調降劑量。而每個人的維持劑量為當下接受最久之劑量。

Selexipag 與安慰劑是於雙盲設計下給予的。治療結束時間定義為最後一次服藥後第 7 天；或是達到主要療效指標，亦或是因不良事件發生或其他原因中止治療。而在雙盲期終止治療的病人如已簽知情同意書，會以雙盲的模式持續追蹤至試驗結束為止。而病人因達到主要療效指標但無死亡之病人會中止雙盲期，病人可接受 selexipag 或是任何上市的藥品繼續治療。在雙盲期接受 selexipag 或是安慰劑病人於雙盲設計結束後也可選擇繼續 selexipag 治療或是其他已上市藥品，但後者並不會由廠商支付。

主要療效指標為複合性指標，以 time-to-event 分析方式，在試驗結束前(無論那件事件發生於前)之死亡率和/或是肺動脈高壓相關併發症(如疾病惡化至需要住院治療，需要注射性治療或長期佩戴氧氣，或需要肺移植亦或是球囊導管心房間隔造口術(balloon atrial septostomy)之複合指標。疾病惡化之定義為 6 分鐘步行相較於基礎值小於 15%及合併 WHO-FC 的分級惡化，且需要額外的肺動脈高壓症狀治療。而評估的團體為一組不知情的醫療人員，只負責評估症狀是否因肺動脈高壓所引起。

次要療效指標則為：6 分鐘步行測驗改善(從一開始至第 26 週之評估)、從第 1 週至 26 週評估是否有 WHO-FC 惡化、以及因肺動脈高壓死亡之病人或者因肺動脈高壓而住院之病人。

### 結果

共納入 1,156 位病人納入研究，治療組(n=574)接受 selexipag 治療而對照組(n=582)。對照組接受安慰劑中位數治療時間為 63.7 週，而治療組為 70.7 週。女性佔 79.8%，平均年齡 48.1 $\pm$ 15.37，試驗中亞洲人佔 19.7%，其他為東歐 26.3%、西歐及澳洲 27.8%、北美 16.7%以及拉丁美洲 9.5%。原發性肺動脈高壓佔 56.1%，遺傳性佔 2.2%、其他原因佔 41.6%。患者大多數為 WHO-FC II( 45.8%) 和 III (52.5%)。6 分鐘步行試驗平均為(353.2 $\pm$ 80.01) m。試驗中未曾治療者佔 20.4%，接受過 ERA (endothelin- receptor antagonists)治療 14.7%，接受過 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor)佔 32.4%以及接受 ERA+PDE-5i 的病人佔 32.5%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

351 位病人因發生非致命性之主要療效指標而中斷治療，其中共 170 位病人簽屬治療後追蹤協議(111 位對照組，59 位治療組)。而另外 218 位因不同原因而中斷治療病人中，88 位簽屬治療後追蹤協議(26 位對照組，54 位治療組)。

共 397 位病人達到主要複合療效指標(對照組 242 位病人[41.6%]；治療組 155 位病人[27.0%])，治療組之 HR 0.6 (99% CI 0.46 to 0.78)。疾病惡化以及住院率約 81.9%。針對治療組所接受的 selexipag 劑量可分為低劑量組 200、400 $\mu$ g 一天兩次(133 位病人[23.2%])、中劑量組 600、800、1000 $\mu$ g 一天兩次(179 位病人[31.2%])和高劑量組 1200、1400、1600 $\mu$ g 一天兩次(246 位病人[42.9%])。而 selexipag 無論於哪一組皆具明顯療效。

1. 在評估 6 分鐘步行測驗中有 21.6% 病人數據遺失和評估 WHO-FC 有 18.3% 病人數據遺失。在 26 週總評估時，對照組之 6 分鐘步行測驗減至 9 公尺，而治療組則增加 4 公尺。對於 WHO-FC 的變化兩組皆無差異性(對照組 74.9% vs. 治療組 77.8%)。
2. 在試驗結束時，因肺動脈高壓而死亡或因肺動脈高壓症狀惡化而住院的病人為對照組 137 位病人(23.5%)，治療組 102 位病人(17.8%)，治療組之 HR 0.7(95% CI 0.54 to 0.91)；87.4% 為住院病人。
3. 而試驗結束時，全死因死亡率 (death from any cause)，對照組 105 位病人(18.0%)，治療組 100 位病人(17.4%)。

### 安全性

對照組中有 41 位病人(7.1%)以及治療組有 82 位病人(14.3%)因不良事件發生而提早終止治療。最常見的不良事件發生在 selexipag 組為頭痛(3.3%)、腹瀉(2.3%)以及噁心(1.7%)。甲狀腺亢進發生在治療組中的 8 位病人且造成一位病人終止治療。兩組並無嚴重不良事件發生。而常見的不良事件發生與調整劑量具關聯性，因病人耐受性不盡相同故每位病人將接受不同劑量，而這些劑量則因應調整劑量時所發生的不良反應作調整。

### 小結

這項 event-driven 研究納入了罹患肺動脈高血壓病人以評估主要複合指標，死亡或是因肺動脈高壓住院之病人，而試驗結果指出，接受 selexipag 治療組相較於對照組，可顯著降低死亡以及因肺動脈高壓住院率，HR 0.6 (99% CI 0.46 to 0.78)。療效效益評估是以不同惡化程度，死亡以及住院等複合性指標評估，這與其他試驗所評估的替代指標不同，對於醫療上來說相信更具意義。兩組在全死因死亡率分析上並無太大差異性(18% vs. 17.4%)。Selexipag 可改善因不同原因造成的肺動

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

脈高壓病人症狀，用於已接受過治療之病人也可改善其症狀。此試驗中不論是低劑量、中劑量或是高劑量之 selexipag 皆呈現其療效效益。

在罹患肺動脈高壓的病人死亡前通常會經過一段臨床惡化的症狀才會死亡也是因為這樣，在試驗中達到死亡的人數才會偏少。在試驗結束後所評估之全因死亡率在兩組並無差異性。那是因為有些對照組病人在疾病惡化後即可開放選擇以 selexipag 或是其他已上市之藥品治療。

本試驗之 6 分鐘步行測驗也比其他試驗結果還低，作者推論可能是評估數據程度的差異性，在試驗中以較嚴謹的估算方式，且納入較多 WHO-FC II 的病人群再加上大部分的病人皆已接受過治療的原因而造成在此測驗上無法達到理想結果。

在安全性上，因頭痛、腹瀉以及噁心而終止治療的病人在治療組較多。但大部分的不良事件發生為輕微至中度，並無嚴重不良事件發生。

此試驗還是有它的侷限性，第一就是允許安慰劑組病人在疾病惡化時可選擇轉至治療組或是使用其他已上市藥品治療；這使得評估病人中斷治療時會造成偏差。再者試驗中 18.9% 的病人因不同原因過早放棄治療，這也會影響評估的敏感度。此試驗結論 selexipag 可有效降低疾病惡化的發生率。

Selexipag : an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[17]

這為一篇由 Simonneau 等人於 2012 年發表於 *Eur Respir J* 之 phase II 試驗。該項試驗的主要目的為評估 selexipag 用於肺動脈高壓病人之療效與安全性。此試驗共納入 43 位罹患肺動脈高壓之病人(接受固定 ERA 和/或 PDE-5i 治療)。病人以 3:1 的比例隨機分派接受 selexipag(n=33)和安慰劑(n=10)治療，且治療組中 15 位病人(45.5%)為 WHO-FC II，18 位病人(54.5%)為 WHO-FC III；而在安慰劑組則為 2 位病人(20%)為 WHO-FC II 以及 8 位病人(80%)為 WHO-FC III。劑量以一天兩次 200µg 調整至第 35 天最高耐受劑量為止(最高劑量為一天兩次 800µg)。劑量的調整為第一天接受一天兩次 200µg、第 3 天一天兩次 400µg、第 7 天一天兩次 600µg 至第 21 天調高至 800µg，且持續至 35 天。共 40 位病人完成試驗。

病人接受 selexipag 治療平均時間為 143.3±28.6 天(中位數 149.0 天；range 17 至 176 天)相較於安慰劑組之平均 135.1±27.4 天(中位數 146.0 天；range 61 至 152 天)。在治療組中有 14 位病人(42.4%)達到最高耐受劑量(一天兩次 800µg)、7 位病人(21.2%)達到一天兩次 600µg、6 位病人(18.2%)達到一天兩次 400µg 以及 4 位病人(12.1%)達到一天兩次 200µg。其中有兩位病人因提早中斷治療而無法監測其最高耐受劑量。而在安慰劑組共 9 位病人(90%)達到最高耐受劑量(800µg)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

主要療效指標為於第 17 週評估肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)之變化。

### 結果

在主要療效指標部份，於第 17 週時，治療組之 PVR 80.7% (72.8 至 89.6% ; n=29) 以及安慰劑組為 115.9% (106.5 至 126.1% ; n=6)，接受 selexipag 治療，病人之 PVR 平均可改善 30.3% (-44.7 至 12.2%)。在第 17 週評估 6 分鐘步行測驗於治療組可見+24.7m (-1.6 至 50.9)以及安慰劑組之+0.4m(-19.7 至 20.5)。

在治療組中有 1 位(3.0%)以及 2 位於安慰劑組中(20.0%)發生疾病惡化。治療組中有 5 位病人(15.6%)可見 WHO-FC 改善，相較於安慰劑組中 1 人(10%)。而兩組中各 2 人發生 WHO-FC 退化。治療後不同壓力變化可參考表九整理。

表九、相關療效指標結果整理[17]

RHC parameter	Baseline		Week17		Change from baseline to week 17	
	P 安慰劑 組 (n=10)	Selexipag (n=33)	安慰劑組 (n=10)	sSelexipag (n=33)	安慰劑組 (n=10)	Selexipag (n=33)
肺血管阻力 dyn/s/cm <sup>5</sup>	867.2±	948.6±	1090.8±	818.8±	223.6±	-129.8±
	379.3	428.0 <sup>#</sup>	421.3	416.9 <sup>#</sup>	355.4	309.7 <sup>#</sup>
心輸出指數 L/min/m <sup>2</sup>	2.5±0.5	2.4±0.6 <sup>#</sup>	2.3±0.4	2.7±0.6 <sup>#</sup>	-0.2±0.2	0.3±0.5 <sup>#</sup>
平均肺動脈 壓 mmHg	54.6±13.8	54.5±15.3 <sup>#</sup>	60.3±20.2	52.8±19.1 <sup>#</sup>	5.7±13.3	-1.7±11.0 <sup>#</sup>
右心房壓 mmHg	11.2±5.7	6.9±3.6 <sup>*</sup>	8.3±4.9	7.2±3.6 <sup>*</sup>	-2.9±2.8	0.3±3.5 <sup>*</sup>
肺微血管楔 壓 mmHg	10.3±2.5	8.5±3.1 <sup>^</sup>	8.7±1.7	9.1±2.7 <sup>^</sup>	-1.6±2.7	0.6±3.4 <sup>^</sup>
全身血管阻 力 dyn/s/cm <sup>5</sup>	1399.2±	1572.8±	1687.1±	1452.8±	287.9±	-119.9±
	475.1	544.7 <sup>*</sup>	429.2	433.6 <sup>*</sup>	227.8	498.8 <sup>*</sup>
混合靜脈血 氧飽和度 %	60.6±8.4	61.0±12.3 <sup>‡</sup>	58.4±9.3	62.9±10.0 <sup>‡</sup>	-2.1±4.1	1.9±10.6

#n=32; \*n=30; ^n=31; ‡n=26。肺血管阻力 pulmonary vascular resistance; 心輸出指數 Cardiac index; 平均肺動脈壓 Mean pulmonary arterial pressure; 右心房壓 Right atrial pressure; 肺微血管楔壓

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

Pulmonary capillary wedge pressure; 全身血管阻力 systemic vascular resistance; 混合靜脈血氧飽和度 Mixed venous oxygen saturation

### 安全性

兩組病人群中均發生至少一件不良反應事件，大部分為輕微至中度不良反應。最常見之不良反應為頭痛(治療組 66% vs. 對照組 20%)、下顎痛(治療組 36% vs. 對照組 0%)、四肢痠痛(治療組 30% vs. 對照組 0%)、噁心(治療組 27% vs. 對照組 0%)、鼻咽炎(治療組 24% vs. 對照組 20%)、腹瀉(治療組 18% vs. 對照組 10%)等。兩組中並無病人死亡。

### 小結

這項試驗主要評估 selexipag 用於罹患肺動脈高壓病人之療效以及安全性。而試驗證明於第 17 週追蹤結果，使用 selexipag 相較於安慰劑組可有效降低非血管阻力約 30.3%。而肺血管阻力評估最主要用於評估一項治療之療效以及可否改善肺動脈高壓的預後。而使用 selexipag 可改善心輸出指數以及降低全身血管阻力，且後者並不會影響全身血壓而造成低血壓。而大部分病人對於劑量的調整均具耐受性。

### 第二部份、其他統合分析結果

Efficacy and safety of PAH-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials[11]

此為一項由 Liu 等人於 2016 年發表於 *CHEST*，比較不同的肺動脈高壓治療之統合分析研究。且比較單一治療(monotherapy)與合併治療(combined therapy：sequential combined therapy 或 upfront initial combined therapy)之安全性與療效。共 35 項隨機分派試驗被納入於此文獻中，其中與 selexipag 相關的為一篇 2012 年由 Simonneau 等人所發表之 phase II 試驗。在分析中，作者比較不同試驗所得結果如 6 分鐘步行測驗、死亡率、NYHA/WHO-FC 之變化、血液動力學中之平均肺動脈壓、肺血管阻力、心輸出指數以及因不良反應而放棄治療發生率。

結果：在比較單一治療與傳統治療或安慰劑治療時，可見到死亡率降低(OR:0.50; 95%CI:0.33 to 0.76; P=0.001)、6 分鐘步行測驗改善((MD:31.10m; 95%CI: 25.40 -36.80; P<0.00001)、NYHA/WHO-FC 改善 (OR:2.48; 95%CI:1.51 to 4.07; P=0.0003)、血液動力學中其他症狀也均呈現改善的狀態。而在比較合併治療與單一治療時，所得結果為：6 分鐘步行測驗改善(MD:19.96m; 95%CI:15.35 to 24.57; P<0.00001)、NYHA/WHO-FC 改善(OR:1.65; 95%CI:1.20 to 2.28; P=0.002)、因不

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

良反應而放棄治療發生率提高(OR: 2.01; 95%CI:1.54 to 2.61; P<0.00001)且沒降低死亡率(OR:0.98; 95%CI:0.57 to 1.68; P=0.94)。

小結: 在這項統合分析中, 在比較單一治療與傳統或安慰劑治療時, 單一治療可改善病人之死亡率, 運動能力, NYHA/WHO-FC 之改善以及血液動力學改善。但如果比較合併療法與單一療法時, 可看到合併療法更可改善病人運動能力、NYHA/WHO-FC 以及血液動力學, 但對於死亡率卻無差異性。且合併療法因不良反應而放棄治療之病人比例比單一療法較多。且在比較中, 因不同試驗的設計, 實難看出到底那些合併療法才是最佳治療。

### Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis.[18]

這是一篇由 Badiani 等人於 2016 年發表於 *Heart, Lung and Circulation* 之網絡統合分析, 此網絡統合分析 (Network Meta-Analysis) 的目的為針對肺動脈高壓治療, 比較臨床治療處置間的相對療效。療效指標為「疾病惡化 (clinical worsening)」。共有 5 種治療方式納入分析, 分別為: 口服 endothelin receptor antagonists (ERAs)、口服 phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5Is)、prostanoids administered by oral, intravenous, subcutaneous or inhalatory route、selective non-prostanoid prostacyclin receptor (IP receptor) agonists (sPRAs) 及 soluble guanylate cyclase stimulators (sGCSs)。

共納入 17 篇隨機分派試驗 (共 4,465 位病人) 進行網絡統合分析, 其中 5 篇為直接比較文獻、10 篇間接比較文獻。納入文獻整理如後[18]:

研究	平均年齡	WHO FC	死亡率(治療組 vs 對照組)	治療	治療組事件率	對照組事件率
BREATH-1	48.7	III,IV	1 vs.2	bosentan	9/144	14/69
ALPHABET	45.8	II,III	N/R	beraprost	4/65	3/65
ARIES 1	49	II,III	1 vs.2	ambrisentan	3/67	6/67
ARIES-2	52	II,III	2 vs.3	ambrisentan	3/64	14/65
Barst et al.	42	II,III	10 vs.15	beraprost	10/60	15/56
BREATH-5	44.2	III(E.S)	N/R	bosentan	1/37	1/17
Channink et al.	52.2	III,IV	0 vs. 0	bosentan	0/21	3/11
EARLY	45.2	II	1 vs. 1	bosentan	3/93	13/92
EVALUATION	32	II,III	0 vs. 2	vardeafil	1/44	4/20

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

研究	平均年齡	WHO FC	死亡率(治療組 vs 對照組)	治療	治療組事件率	對照組事件率
FREEDOM-C	51	II,III	0 vs. 1	treprostinil	8/174	12/176
FREEDOM-C2	51.5	II,III,IV	6 vs. 4	treprostinil	11/157	10/153
FREEDOM-M	40.6	II,III	13 vs. 8	treprostinil	22/233	15/116
PATENT-1	51	II,III	2 vs 3	riociguat	5/317	8/126
PHIRST	53.5	II,III	1 vs 1	tadalafil	7/80	13/82
SERAPHIN	45.5	II,III,IV	21 vs 17	macitentan	72/250	93/250
GRIPHON	18-75	II,III	N/R	selexipag	67/578*	110/57*
SUPER	51	II,III	1 vs 1	sildenafil	3/69	7/70

\*在這項試驗中之事件發生率是由 Altman and Bland 以接近的方法做評估

網絡統合分析結果指出，幾乎每個試驗中之治療組相較於對照組均有明顯療效，唯獨一項試驗為 prostanoid 之對照試驗，其中無法明顯顯示治療組與對照組之差異性。

以 Bayesian probabilistic analysis 之 ranking histograms，說明在相對療效部分的排名為：可溶性鳥苷酸環化酶促進劑(sGCSs)，口服 phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5Is)以及口服 endothelin receptor antagonists (ERAs) 皆排在前面，第四名為口服之選擇性 IP 受體促進劑(sPRAs)而最後則為 prostanoids 藥品。

小結：在此份網絡統合分析的結果指出，這 5 項治療藥品相較於安慰劑組均附有其療效，但無法比較出彼此間哪類治療比較有統計上顯著的效果差異。故對於罹患肺動脈高壓之病人之治療選擇上增加其難度，臨床上仍需視病人狀況選擇對其有利治療。尚須更多證據以佐證這些治療之成效。

### (五)建議者提供之資料

建議者所提供之資料中關於 selexipag 的相關文獻(GRIPHON 樞紐試驗)已於上述文獻搜尋中敘述，故不再贅述。此次新事證中建議者除了 GRIPHON 試驗文獻以及其附錄資料外，另附上三篇文獻，以下為這三篇文獻簡述：

- Genomewide RNA expression profiling in lung identifies distinct signatures in idiopathic pulmonary arterial hypertension and secondary pulmonary hypertension[19]

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

由 Rajkumar 等人於 2010 年發表之文獻，主要探討針對原發性肺動脈高壓以及因原發性肺纖維化而產生之肺動脈高壓與基因的連結。研究結果顯示不論是原發性肺動脈高壓或是次發性肺動脈高壓與基因都具關連性，如 *ESR1* 基因在肺動脈高壓病人相較於對照健康組的基因顯示還高。

### ■ Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: Insights from the REVEAL Registry[20]

由 Farber 等人於 2013 發表至 *J Heart Lung Transplant* 文獻，針對目前國際對於肺動脈高壓治療指引建議在 WHO FC IV 使用靜脈注射前列環素為第一線治療亦或是對於單一治療無反應之病人應接受合併療法(在每組 WHO FC 都應如此)作探討。此研究納入之前已加入 REVEAL 試驗之病人且惡化至 WHO 功能性分級 IV 或是死亡作深入探討。

REVEAL 試驗中共納入 3,515 位病人，此研究只歸納分析三個次族群：487 位因肺動脈高血壓而死亡之病人群；另組為 908 位全死因死亡死亡病人(不論是因肺動脈高壓引起或非肺動脈高壓因引起之死亡)；以及 294 位病人原本從 WHO 功能性分級 I、II 或 III 之後惡化成 IV 級。

結果顯示：針對試驗中死亡之病人，因肺動脈高壓死亡病人群中有 56%(272/487)以及全死因死亡病人群之 43%(391/908)病人之前均接受靜脈注射前列環素治療。而於因肺動脈高血壓而死亡之病人群中，病人最後檢查診斷結果為 WHO 功能性分級 III (60%)以及 IV (16%)；而其中在功能性分級 IV 的病人且於 6 個月內死亡之病人群中共 57.7%曾接受過靜脈注射前列環素治療。由於許多病人死亡時並無法評估當時是否已惡化至 WHO 功能性分級 IV，因此對於那些已知惡化至 FC IV 的病人群此研究也分析了病人的治療方法。在惡化至功能性分級 IV 的前一天，294 位病人中有 150 位病人並沒接受靜脈注射前列環素治療以及 70 位病人只接受單一療法；這些病人 61%以及 67%在 90 天後並沒有加入更多藥品治療。

小結：此研究突顯出雖然國際指引皆建議在嚴重功能性分級 IV 病人給予靜脈注射，但 REVEAL 試驗中顯示大部分惡化至功能性分級 IV 或死亡的嚴重病人並沒有接受靜脈注射前列環素以及合併療法。大部分嚴重病人只因肺動脈高壓引起之死亡只接受單一療法(56%)。而於全死因死亡病人群中也只有 43%病人正接受靜脈注射前列環素治療。況且指引中建議對於嚴重病人(WHO FC III 或 IV)須隨時監控其狀況且須更積極治療，但於 REVEAL 試驗中病人分析結果得知反而相反。研究中解釋這結果或許可解釋為臨床醫師對於病情惡化速度無法及時反應因為病人追蹤時間間隔過長或者臨床醫師對

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於惡化的指標認知不多。另一解釋或許是病人亦或臨床醫師並不想或不相信靜脈注射前列環素或合併療法可改善病情。同時一些臨床醫師面對漸大的病人、合併其他疾病之病人以及安寧病人並不會選擇積極治療。另一方面，病人對於注射型藥物無法接受加上臨床醫師的差異性也可能導致這樣的結果。在此研究也發現有些病人其實正在接受靜脈注射前列環素治療，但因無法負擔或是無法耐受而被迫中止治療。

### ■ Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension[21]

由 Lang 等人於 2015 年所發表之文獻，探討關於肺動脈高壓的治療藥品之不同新標靶療法，其一為 selexipag。Selexipag，一種口服之選擇性 IP 受體促進劑，標靶作用於前列環素途徑，其結構和藥理學與前列環素(prostacycline)及其類似物不盡相同，其藥物動力學可使其以口服給予一天兩次以及減少藥效遞減反應(tachyphylaxis)。目前對於 selexipag 之臨床地位，ESC/ERS 可考慮在 WHO 功能性分級 II 或 III 以初始治療亦或合併其他肺動脈高壓藥品一起給予(如 ERAs 或 PDE-5 抑制劑)。相關試驗結果顯示，selexipag 相較於安慰劑可有效延長病人惡化以及死亡情形，相對減少住院率。結論中作者認為合併療法對於罹患肺動脈高壓病人是一項重要選擇，而口服的類前列環素藥品勢必可提高病人對於藥品的接受度。

此外，建議者於此次申請附上 GRIPHON 試驗中台灣參與病人之試驗結果，但因尚未公開發表故不在此論述。

### 療效評估結論

1. 在主要醫療科技評估組織部分，
  - i. 加拿大 CADTH 建議 selexipag 可納入給付於原發性肺動脈高壓、遺傳性(heritable)肺動脈高血壓、結締組織疾病及先天性心臟病、等疾病誘發之肺動脈高血壓病人，但須符合以下給付條件：
    - 臨床條件：在接受第一線以及第二線治療後仍無法控制病情之病人。
    - 其他條件：須由專業臨床醫師開立相關治療以及降價協議。
  - ii. 澳洲 PBAC 則在評估後，認為 selexipag 納入於治療肺動脈高血壓以 add-on 的方式給予，因臨床效益及經濟效益仍不清楚暫不建議納入給付。
2. 本案藥品 selexipag 所屬之 ATC 碼為 B01AC27，屬 blood and blood

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

forming organs/antithrombotic agents/antithrombotic agents/ platelet aggregation inhibitors excl. heparin。Selexipag 為一種口服之選擇性 IP 受體促進劑，其結構和藥理學與前列環素(prostacycline)及其類似物不盡相同。Selexipag 與其活性代謝物是具高度親和性的 IP 受體促進劑，具有對於 IP 受體的選擇性也較其他前列環素類受體(EP1-EP4、DP、FP 與 TP)還高。Selexipag 與其代謝物刺激 IP 受體會引起血管擴張以及抗增生與抗纖維化作用。在肺動脈高壓(pulmonary arterial hypertension, PAH)上以通過舒張血管壁肌肉擴張血管，降低肺部供血血管壓力。唯一的問題就是每位病人因其 IP 受體表現不一，故呈現不同耐受性。

3. 此案主要臨床證據為一項跨國多中心、隨機分派對照、雙盲設計、治療組(N=574)對照安慰劑組(N=582)之第三期大型臨床樞紐試驗 (GRIPHON)。試驗簡介說明如後：

共納入 1156 位病人於此試驗，治療組(n=574)接受 selexipag 治療而對照組(n=582)。對照組接受安慰劑中位數治療時間為 63.7 週，而治療組為 70.7 週。女性占 79.8%，平均年齡 48.1±15.37，試驗中亞洲人占 19.7%，其他為東歐 26.3%、西歐及澳洲 27.8%、北美 16.7%以及拉丁美洲 9.5%。原發性肺動脈高壓占 56.1%，遺傳性占 2.2%、其他原因占 41.6%。患者大多數為 WHO-FC II(45.8%)和 III (52.5%)。6 分鐘步行試驗平均為(353.2±80.01) m。試驗中未曾治療者占 20.4%，接受過 ERA (endothelin- receptor antagonists)治療 14.7%，接受過 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor)占 32.4%以及接受 ERA+PDE-5i 的病人佔 32.5%。

結果部分:

- i. 共 397 位病人達到主要複合療效指標(對照組 242 位病人[41.6%]；治療組 155 位病人[27.0%]) 治療組之 HR 0.6(99%CI 0.46 to 0.78)。疾病惡化以及住院率約 81.9%。
- ii. 在評估 6 分鐘步行測驗中有 21.6%病人數據遺失和評估 WHO-FC 有 18.3%病人數據遺失。在 26 週總評估時，對照組之 6 分鐘步行測驗減至 9 公尺，而治療組則增加 4 公尺。對於 WHO-FC 的變化兩組皆無差異性(對照組 74.9%vs.治療組 77.8%)。在試驗結束時，因肺動脈高壓而死亡或因肺動脈高壓症狀惡化而住院的病人為對照組 137 位病人(23.5%)，治療組 102 位病人(17.8%) 治療組之 HR 0.7(95%CI 0.54-0.91)；這裡面有 87.4%為住院病人。而試驗結束時，死因死亡率(death from any cause)為對照組 105 位病人(18.0%)以及治療組 100 位病人(17.4%)。
- iii. 安全性部分:對照組中有 41 位病人(7.1%)以及治療組有 82 位病人

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(14.3%)因不良事件發生而提早終止治療。最常見的不良事件在 selexipag 組為頭痛(3.3%)、腹瀉(2.3%)以及噁心(1.7%)。甲狀腺亢進發生在治療組中的 8 位病人身上導致一位病人終止治療。兩組並無嚴重不良事件發生。而常見的不良事件與調整劑量具關聯性，因病人耐受性不盡相同故每位病人將接受不同劑量，而這些劑量則因應調整劑量時所發生的不良事件作調整。

- iv. 小結：這項 event-driven 研究納入了罹患肺動脈高血壓病人以評估複合指標，死亡或是因肺動脈高壓住院之病人，而試驗結果說明，接受 selexipag 治療組病人相較於對照組織病人明顯降低死亡以及因肺動高壓住院率。療效效益評估是以不同惡化程度，死亡以及住院複合率評估，這與其他試驗所評估的替代指標不同，對於醫療上來說相信更具意義。兩組在全死因死亡率分析上並無太大差異性 (18% vs. 17.4%)。Selexipag 可改善因不同原因造成的肺動脈高壓病人症狀，用於已接受過治療之病人也可改善其症狀。此試驗中不論是低劑量、中劑量或是高劑量之 selexipag 皆呈現其療效效益。
4. 根據 ESC/ERS 於 2015 年所發表之更新指引中雖指引發表時尚未拿到歐洲許可證，但已先把 selexipag 納入於治療中，證據等級 IB；在臺灣，相關治療指引也依據 ESC/ERS 指引做更新。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 其他經濟評估報告

至 2016 年 12 月 15 日止，僅查詢到加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 有公布 selexipag（以下稱為本品）相關醫療科技評估報告。以下為加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 報告內容摘要：

#### 1. CADTH/pCORD（加拿大）[14]

CADTH 於 2016 年 10 月 26 日公布 selexipag 評估報告內容，建議在廠商願意降低藥價的情形下，收載本品用於 WHO 功能性分級第 II/III 級的原發性肺動脈、遺傳性肺動脈、結締組織疾病引起肺動脈高壓，及先天性心臟病引起肺動脈高壓病患，另外，病患使用本品前須曾使用過第一線及第二線肺動脈高壓藥物治療而無法得到適當控制。相關經濟評估內容如下：

廠商提交一份成本效用分析（cost-utility analysis）比較肺動脈高壓病患使用本品合併目前治療藥物（包括 ERA<sup>1</sup>、PDE-5i<sup>2</sup>、ERA 合併 PDE-5i，或無任何治療）與單獨使用目前治療藥物的成本效益。評估觀點為加拿大官方付費者，分析期間為終生。使用 micro-simulation modeling，疾病進展等參數則根據 GRIPHON 臨床試驗。基礎分析結果顯示，本品用於加成治療比較單獨使用目前治療藥物的 ICUR（incremental cost-utility ratio）為 187,418 加幣/QALY。

CDR 針對廠商提交的成本效用分析有以下評論：

- (1) 僅利用 GRIPHON 臨床試驗的結果模擬，可能會因外推性而造成很大的不確定性。
- (2) 廠商於基礎分析僅隨機抽樣 10 位病患，CDR 認為這樣的樣本數是不夠使分析結果穩定，認為根據模擬的結果應隨機抽樣 2500 次才足夠。
- (3) 在模型中假設本品是對死亡率有好處的，但在 GRIPHON 臨床試驗中，本品並無顯示出對於死亡率有改善。

因此，CDR 根據以上幾點做修改後的 ICUR 增加為 485,000 加幣/QALY。若本品價格降低 42% 以上，ICUR 降低至 50,000 加幣/QALY，CDR 認為本品藥費降價後才符合成本效益。

<sup>1</sup> ERA 為 endothelin receptor agonist 縮寫。

<sup>2</sup> PDE-5i 為 phosphodiesterase type 5 inhibitor 縮寫。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 2. PBAC (澳洲) [15]

PBAC 於 2016 年 3 月發表本品初步評估決議，廠商提出首次使用本品的肺動脈高壓病患必須曾接受過 ERA 或 PDE-5i 治療但控制不佳，且本品需以 add-on 方式同時合併目前 PBS 已給付藥品，包括 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil 或 tadalafil。最終，PBAC 不建議收載本品用於治療肺動脈高壓，PBAC 認為本品療效益處不明確，且廠商所提供的成本效益難以解釋。相關經濟評估內容如下：

廠商提交一份以臨床試驗為基礎 (trial-based) 的成本效益分析 (cost-effectiveness analysis)，分析中的療效好處為根據臨床試驗的結果模擬「首次 MM (morbidity or mortality) 事件/人年之比例的下降」，ICER 即為每減少一單位首次發生 MM 事件/人年所需額外花費的成本 (incremental costs per unit reduction in the number of first MM events per person-year)。分析結果顯示，「本品合併其他藥物 add-on 治療」相較「其他藥物單一治療」用於 WHO 功能性分級第 III/IV 級肺動脈高壓病患，ICER 約為減少一單位首次發生 MM 事件/人年需花費 105,000 至 200,000 澳幣。

PBAC 根據廠商所提交的成本效益分析提出以下疑慮：

- (1) 模型中的族群特徵為根據 GRIPHON 臨床試驗中的次族群 WHO 功能分級 III/IV 級肺動脈高壓病患，其中有 14% 病患不曾接受肺動脈高壓其他藥物治療，由此可知並非所有病患條件與廠商建議的給付條件相同。PBAC 亦認為因包括未曾接受過其他藥物治療病患，可能會高估本品在療效上的好處。
- (2) 因廠商將 ICER 以「每減少一單位首次發生 MM 事件/人年所需額外花費的成本」呈現，然而，MM 事件為一複合性結果 (composite outcome)，不同的事件對於本品於臨床上的好處是有所差異的。另外，「首次發生 MM 事件/人年的降低」難以轉換成生命年 (life-year, LY) 或生活品質年 (quality-adjusted of life year, QALY) 的增加。
- (3) ESR 認同當效果非由相關存活單位或 QALY 呈現時，可參考以相同結果作分析的品項來比較，但 ESC 認為廠商因目前已收載 macitentan 品項於過去分析的 ICER 與本品皆為減少一單位首次發生 MM 事件/人年需花費 105,000 至 200,000 澳幣，而認為本品是符合成本效益是不妥當的。主要原因為 macitentan 的給付條件與本品不同，因此不得互相比較。
- (4) 目前缺乏本品比較其他治療藥品，包括 sildenafil、iloprost 或 epoprostenol 的成本效益分析。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 財務影響

建議者預估本品納入健保給付五年內（2017年~2021年）約有50至125位病患使用本品，假設本品可取代 iloprost 吸入劑（Ventavis®）的情境下，若以病患每日使用4粒本品計算，本品年度藥費約為5,300萬元至1.3億元之間，造成的財務影響為約節省2,700萬元至6,700萬元之間；若以病患每日使用3.25粒本品計算，本品年度藥費約為4,300萬元至1.1億元之間，造成的財務影響為約節省3,700萬元至9,200萬元之間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品與 iloprost 吸入用液劑有相同的臨床地位。
2. 本品使用人數：建議者根據國外肺動脈高壓盛行率為百萬分之6.5~25[22-24]，以及自行假設參數，包括就診率、成長率計算及市佔率等，推估2017年至2021年間本品使用人約為50人至125人之間。
3. 本品年度藥費：建議者表示（A）根據 GRIPHON 臨床試驗結果顯示 drop-out 百分比，假設每年有15%病患不再接受本品治療[16]；（B）假設每位病患平均用藥期程為8個月；（C）根據 GRIPHON 臨床試驗中病患有8種劑量分布樣態，當以本品200 mcg、600 mcg及800 mcg之組合給藥時，8種中有3種用量為每日2粒，有5種用量為每日4粒。因此建議者假設兩種情境，分別為「病患每日使用4粒」為高估值，另外依照8種給藥組合加權計算，而得「病患每日使用3.25粒」為低估值。根據以上，未來五年本品年度藥費之高估值為約5,300萬元至1.3億元之間，而低估值為約4,300萬元至1.1億元之間。
4. 被取代藥品之年度藥費：建議者假設 iloprost 吸入用液劑每日使用6安瓿，以及每年每位病患用藥期程為8個月，被取代藥品之年度藥費約為8,000萬元至2億元之間。
5. 本品之財務影響：若以病患每日使用4粒本品計算，造成的財務影響為約節省2,700萬元至6,700萬元之間；若以病患每日使用3.25粒本品計算，本品年度藥費約為4,300萬元至1.1億元之間，造成的財務影響為約節省3,700萬元至9,200萬元之間。

本報告針對建議者所做財務影響的評論如下：

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

1. 臨床地位：本品與 iloprost 吸入用液劑有相似的藥理機轉及治療地位，且相較於 iloprost 吸入用液劑，本品因為口服劑型而預期有較好的用藥配合度，因此，可推測 iloprost 吸入用液劑應為可能的潛在市場。
2. 本品使用人數有不確定性之虞：本報告了解目前缺乏相關原發型肺動脈高血壓的本土流行病學資料，但各國的盛行率差距甚大，建議者根據國外盛行率推估目標族群人數可能會造成很大的不確定性。雖建議者有提供參數出處，但無詳細說明引用之理由及引用數據為何（包括 IMS 資料數據、就診率及人數年成長率），使得驗證工作有所困難。
3. 根據以上考量，本報告重新計算本品財務影響如下：由健保署提供 2010 年至 2015 年 iloprost 吸入用液劑的健保申報使用人數約為 40 至 100 人，再根據建議者預估本品市佔率，以推估 2017 年至 2021 年間本品使用人數，約為第一年的 60 人至第五年的 140 人之間。假設本品會取代 iloprost 吸入用液劑藥費支出的情形下，依照病患每日使用粒數不同分為兩種情境：
  - (1) 病患每日使用 4 粒本品：本品年度藥費在納入健保給付後，約為第一年的 7,500 萬元至第五年的 1.7 億元之間，造成的財務影響為約第一年節省 3,700 萬元至第五年節省 8,200 萬元之間。
  - (2) 病患每日使用 3.25 粒本品：本品年度藥費約為第一年的 6,100 萬元至第五年的 1.3 億元之間，造成的財務影響為約第一年節省 5,100 萬元至第五年節省 1.1 億元之間。

綜述以上，建議者提出的財務影響之架構尚為清楚，但因使用國外盛行率及部分參數欠缺詳述，而使人數估算上有不確定性。經本報告重新計算後，推估未來五年（2017 年至 2021 年）本品使用人數約為 60 人至 140 人之間，假設本品可取代 iloprost 吸入劑的情境下，若以病患每日使用 4 粒本品計算，本品年度藥費約為 7,500 萬元至 1.7 億元之間，造成的財務影響為約節省 3,700 萬元至 8,200 萬元之間；若以病患每日使用 3.25 粒本品計算，本品年度藥費約為 6,100 萬元至 1.3 億元之間，造成的財務影響為約節省 5,100 萬元至 1.1 億元之間。

#### (三) 經濟評估結論

1. 其他經濟評估報告：至 2016 年 12 月 15 日止，僅加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 公布 selexipag 相關醫療科技評估報告。
  - (1) CADTH/pCORD（加拿大）：CADTH 於 2016 年 10 月 26 日公布評估報告內

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

容，建議在廠商願意降低藥價的情形下，收載本品用於 WHO 功能性分級第 II/III 級肺動脈高壓病患，病患使用本品前須曾使用過第一線及第二線肺動脈高壓藥物治療而無法得到適當控制。

- (2) PBAC (澳洲)：PBAC 於 2016 年 3 月公告發表本品初步評估決議，廠商提出首次使用本品的肺動脈高壓病患必須曾接受過 ERA 或 PDE-5i 治療但控制不佳，且本品需以 add-on 方式同時合併目前 PBS 已給付藥品給與治療。最終，PBAC 不建議收載本品用於治療肺動脈高壓。
2. 財務影響：建議者提出的財務影響之架構尚為清楚，但因使用國外盛行率及部分參數欠缺詳述，而使人數估算上有不確定性。本報告推估未來五年(2017 年至 2021 年)本品使用人數，約為第一年的 60 人至第五年的 140 人之間。假設本品可取代 iloprost 吸入劑的情境下，若以病患每日使用 4 粒本品計算，本品年度藥費約為第一年的 7,500 萬元至第五年的 1.7 億元之間，造成的財務影響為約第一年節省 3,700 萬元至第五年節省 8,200 萬元之間；若以病患每日使用 3.25 粒本品計算，本品年度藥費約為第一年的 6,100 萬元至第五年的 1.3 億元之間，造成的財務影響為約第一年節省 5,100 萬元至第五年節省 1.1 億元之間。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Uptavi film-coated tablets 200 mcg、600 mcg、800 mcg 等 3 品項醫療科技評估報告. Published Jun. 24, 2016.
2. Simonneau, G., N. Galie, L. J. Rubin, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 5s-12s.
3. Galie, N., and G. Simonneau. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D1-3.
4. Simonneau, G., M. A. Gatzoulis, I. Adatia, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D34-41.
5. McLaughlin, V. V., S. L. Archer, D. B. Badesch, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(17): p. 1573-619.
6. O'Connell, C., D. S. O'Callaghan, and M. Humbert. Novel medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*, 2013. 34(4): p. 867-80.
7. Rosenkranz, S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options. *Clin Res Cardiol*, 2015. 104(3): p. 197-207.
8. Galie, N., M. M. Hoeper, M. Humbert, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009. 30(20): p. 2493-537.
9. Galie`. "2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)." Nazzareno Galie, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gerald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoeper. *Eur Respir J* 2015; 46:

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- 903-975. *Eur Respir J*, 2015. 46(6): p. 1855-6.
10. Hsu, C. H., W. J. Ho, W. C. Huang, et al. 2014 Guidelines of Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi*, 2014. 30(5): p. 401-44.
  11. Liu, H. L., X. Y. Chen, J. R. Li, et al. Efficacy and safety of PAH-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Chest*, 2016.
  12. Methodology, WHO Collaborating Center for Drug Statistics. ATC/DDD index. Accessed.
  13. 衛生福利部食品藥品管理局. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢資料庫. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed, Dec. 10, 2016.
  14. CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION SELEXIPAG (Upravi — Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Pulmonary Arterial Hypertension. [file:///C:/Users/clchen653.CDE/Desktop/UPTRAVI%20\(II\)/CADTH/SR0482\\_complete\\_Upravi-Oct-28-16.pdf](file:///C:/Users/clchen653.CDE/Desktop/UPTRAVI%20(II)/CADTH/SR0482_complete_Upravi-Oct-28-16.pdf). Accessed, Dec. 15, 2016.
  15. PBAC. MARCH 2016 PBAC OUTCOMES – 1ST TIME DECISIONS NOT TO RECOMMEND. <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=selexipag&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed, Dec. 15.2016.
  16. Sitbon, O., R. Channick, K. M. Chin, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2015. 373(26): p. 2522-33.
  17. Simonneau, G., A. Torbicki, M. M. Hoeper, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012. 40(4): p. 874-80.
  18. Badiani, B., and A. Messori. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circ*, 2016. 25(1): p. 46-52.
  19. Rajkumar, R., K. Konishi, T. J. Richards, et al. Genomewide RNA expression profiling in lung identifies distinct signatures in idiopathic pulmonary arterial hypertension and secondary pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010. 298(4): p. H1235-48.
  20. Farber, H. W., D. P. Miller, L. A. Meltzer, et al. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant*, 2013. 32(11): p. 1114-22.
  21. Lang, I. M., and S. P. Gaine. Recent advances in targeting the prostacyclin

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2015. 24(138): p. 630-41.
22. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(9): p. 1023-30.
23. Peacock, A. J., N. F. Murphy, J. J. McMurray, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007. 30(1): p. 104-9.
24. The NHS Information Centre, National Audit of Pulmonary Hypertension 2011. National Health Service.  
[http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/NHS\\_IC\\_Pulmonary\\_Hypertension\\_Audit\\_V1.0.pdf](http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/NHS_IC_Pulmonary_Hypertension_Audit_V1.0.pdf). Published 2015.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、療效評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2016.06.07	#1	("selexipag"[Supplementary Concept] OR "selexipag"[All Fields]) AND ("familial primary pulmonary hypertension"[MeSH Terms] OR ("familial"[All Fields] AND "primary"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "familial primary pulmonary hypertension"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "pulmonary arterial hypertension"[All Fields])	25
	2016.12.15			+11
		#2	#1 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])	4
		#3	#1 AND (systematic[sb])AND (retrospective[sb])AND (meta-analysis)	2
		#4	selected	2
Embase	2016.06.07	#1	'selexipag'/exp OR selexipag AND pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension)	40
	2016.12.15	#2	#1 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND (meta-analysis)	8
		#3	selected	2