

愛定保肺膜衣錠 0.5 毫克, 1.0 毫克, 1.5 毫克, 2.0 毫克, 2.5 毫克 (Adempas film-coated tablets 0.5mg, 1mg, 1.5mg, 2mg, 2.5mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Adempas film-coated tablets 0.5mg, 1mg, 1.5mg, 2mg, 2.5mg	成分	Riociguat
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	每錠含量為 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg，共五種規格膜衣錠。		
主管機關許可適應症 (依建議者檢附之衛生福利部部授食字第 1026017064 號、部授食字第 1026016583 號、部授食字第 1026016582 號、部授食字第 1026017351 號、部授食字第 1026017352 號書函)	<p>(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。</p> <p>(2) 肺動脈高血壓 (PAH, WHO Group 1): 用於治療 PAH 之成人病患, 以改善運動能力、改善 WHO 功能層級並延緩臨床症狀惡化。</p>		
建議健保給付之適應症內容 (依建議者檢附函送中央健康保險署之拜耳藥字第 2014HE36 號書函)	<p>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。</p> <p>2. 原發性肺動脈高血壓。</p> <p>(查驗中心註: ICD-9-CM codes 416.8 Other chronic pulmonary heart diseases 416.0 Primary pulmonary hypertension ICD-10-CM codes I27.2 Other secondary pulmonary hypertension I27.89 Other specified pulmonary heart diseases I27.0 Primary pulmonary hypertension)</p>		
建議健保給付條件	■無		

	<input type="checkbox"/> 有， _____
建議療程	每日口服 3 次，每次一錠
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為 _____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議以 bosentan、ambrisentan 及 macitentan 為核價參考品，此外，考量 sildenafil 亦經收載給付於 iPAH，因此 sildenafil 亦為可能的核價參考品選項之一。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

1. 慢性血栓栓塞性肺高壓（CTEPH）

相對療效與安全性的證據主要是來自一項共納入 261 位病人之為期 16 週、雙盲、隨機分派、安慰劑對照臨床試驗 CHEST-1，及其延伸試驗 CHEST-2。

- CHEST-1 試驗顯示 riociguat 2.5 毫克組比較安慰劑組顯著且具臨床意義的改善 6 分鐘步行（6MW）距離，riociguat 2.5 mg 組平均增加 39 公尺，安慰劑組平均增加 6 公尺，平均治療差異（mean difference, MD）為 46 公尺（95%信賴區間 [confidence interval, CI]: 25~67 公尺）。
- CHEST-2 延伸試驗顯示第一年整體病人 6MW 距離比 CHEST-1 試驗基礎值增加了 51 ± 62 公尺，第二年增加 50 ± 68 公尺；試驗第 2 年的整體存活率為 93%。
- 至民國 103 年 3 月止有 72.2%(171/237)的病人至少接受 2 年或以上的 riociguat 治療，與藥品治療有關最常見的不良事件為頭暈（11%）、消化不良（8%）、低血壓（5%），3%（7/237）的病人發生與藥品治療有關的昏厥嚴重不良事件。

2. 原發性肺動脈高血壓（iPAH）

相對療效與安全性的證據主要是來自一項共納入 443 位病人之為期 12 週、雙盲、隨機分派、安慰劑對照臨床試驗 PATENT-1，及其延伸試驗 PATENT-2。

- PATENT-1 試驗顯示主要療效指標自基礎值至第 12 週的 6 分鐘步行（6MW）距離的變化，在 riociguat 2.5 毫克組平均增加 30 公尺，安慰劑組平均減少 6 公尺，平均治療差異（mean difference, MD）為 36 公尺（95% CI: 20~52 公尺）。

- PATENT-2 延伸試驗顯示第一年整體病人 6MW 距離比 PATENT-1 試驗基礎值增加 51 ± 74 公尺，第二年增加 47 ± 85 公尺；試驗第 2 年的整體存活率為 93%。
- 至民國 103 年 3 月止有 77.5%(307/396) 的病人至少接受 2 年或以上的 riociguat 治療，與藥品治療有關最常見的不良事件為頭暈 (10%)、頭痛 (8%)、消化不良 (9%)，3.3% (13/396) 的病人發生與藥品治療有關的昏厥嚴重不良事件，1% (4/396) 的病人發生與治療相關的肺出血嚴重不良事件。

四、 醫療倫理：無系統性收集之相關資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效用分析可供參考。

六、 財務衝擊：

- 就 riociguat 在慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 的預算影響，建議者估計本品收載得前五年內，逐年藥費約在 1,500 萬元到 6,500 萬元，可能取代適應症外應用藥品，逐年預算影響介於 400 萬元到 1,500 萬元。查驗中心認為建議者估計略有低估之虞，且估計結果將依健保支付實況及藥品給付規定而異。查驗中心加計數後仍須藥物治療的病人數，估計年度藥費介於 1,600 萬到 6,700 萬，若過去健保支付 bosentan、sildenafil 等藥品於 CTEPH 病人，則逐年預算影響介於 400 萬元到 1,600 萬元；反之，若過去健保未支付前述藥品於 CTEPH 病人，則預算影響等同於年度藥費。
- 就 riociguat 在原發性肺動脈高血壓 (iPAH) 的預算影響，建議者估計本品收載得前五年內，逐年藥費約在 3,700 萬元到 6,800 萬元，可能取代既有藥品，逐年預算影響近於零元。查驗中心認為建議者估計略有低估之虞，且估計結果將依健保支付實況及藥品給付規定而異。查驗中心以健保申報資料統計為基礎，預測未來五年 iPAH 用藥人日數，若 riociguat 僅取代 ERA 藥物，則年度藥費約在 3,100 萬元到 7,200 萬元間，預算影響近乎於零；但若 riociguat 亦取代部分 sildenafil 用藥，則年度藥費約在 4,600 萬元到 1.17 億元間，取代既有藥品的藥費支出，逐年預算影響約在 1,200 萬元到 3,700 萬元間。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	愛定保肺 Adempas	Opsumit	肺博舒 Volibris	"愛可泰隆" 全可利或全 可利 Tracleer	瑞肺得 Revatio
主成分/ 含量	Riociguat/0.5 mg, 1.0 mg 1.5 mg 2.0 mg 2.5 mg	Macitentan 10 mg per tablet	Ambrise tan 5 m r 10 mg per tablet	Bosentan 62.5 mg or 125 mg per tablet	Sildenafil
劑型/包 裝	膜衣錠/鋁箔 盒裝	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
WHO/A TC 碼	C02KX05	C02KX04	C02KX02	C02KX01	G04BE03
主管機 關許可 適應症 (依建議 者檢附之 衛生福利 部授食字 第 10260170 64 號、部 授食字第 10260165 83 號、部 授食字第 10260165 82 號、部 授食字第 10260173 51 號、部 授食字第 10260173 52 號書 函)	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。 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。	依據民國 102 年 10 月 7 日衛 生福利部發布 之部授食字第 1021451178 號公告說明適 應症為「適用 於世界衛生組 織 (WHO) 功 能分類第 II 至 第 IV 級的原 發性肺動脈高 血壓患者」。	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。	原發性肺動 脈高血壓。或 治療因先天 性心臟病續 發 WHO Class III 肺 動脈高血壓 患者。說明: 伴隨先天性 Systemic-to- pulmonary shunts 與 Eisenmenger physiology。	成人肺動脈 高血壓 (WHO Group I) 之治療以 改善運動能 力。
健保給	擬訂中	2.8.2.肺動脈高血壓治療劑(95/1/1、97/6/1、 98/12/1、99/11/1、100/4/1、103/7/1) :			2.8.2.2.Sildenafil (如 Revatio) :

付條件		<p>此類藥物原則上不得併用，惟 WHO Functional Class III 及 IV 嚴重且危及生命之原發性肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療成效不佳時，得經事前審查核准通過接受合併治療。</p> <p>2.8.2.3.Bosentan (如 Tracleer); ambrisentan (如 Volibris); macitentan (如 Opsumit) (98/12/1、103/7/1)：</p> <ol style="list-style-type: none"> 限用於原發性肺動脈高血壓之治療。 需經事前審查核准後使用。 每次限用 1 粒。 			<p>(97/6/1、100/4/1、102/8/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)。 不得與任何有機硝酸鹽藥物合併使用。
健保給付價	擬訂中	每錠 3,784	每錠 3,784	每錠 1,892	原廠藥每錠 245
仿單建議劑量與用法	<p>每天口服 3 次，每次一粒。依據衛生福利部書函，說明為「起始劑量為 1 mg tid，最高為 2.5 mg tid，對於可能無法耐受本品低血壓之患者，可考慮由 0.5 mg tid 開始治療（依據）。」</p>	<p>每日口服一次，每次一錠 10 mg。</p>	<p>每日 5 mg 或 10 mg</p>	<p>每日口服兩次，每次 62.5 mg 或 125 mg</p>	<p>每日口服 3 次，每次一錠</p>
療程	每日	每日	每日	每日	每日
每療程	擬訂中	每日藥費 3,784	每日藥費	每日藥費	每日藥費 735

花費		元	3,784 元	3,784 元	元
參考品建議理由（請打勾“✓”）					
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）					
具間接比較 （indirect comparison）					
近年來，最多病人使用 或使用量最多的藥品					
目前臨床治療指引建議 的首選					
其他考量因素，請說 明：	✓	✓	✓	✓	✓
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。					

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	適應症 CTEPH：於民國 103 年 7 月 17 日公告會議結果，建議收載 riociguat 用於治療無法手術慢性血栓栓塞性肺高壓（即 WHO 分類之第四類）或手術治療後仍持續發生或復發的成人（至少 18 歲或以上）病患，且其世界衛生組織心肺功能嚴重度為第 II 或第 III 級的病人，處方開立限於具診治 CTEPH 經驗的臨床醫師，且須大幅調降藥價。 適應症 iPAH：至民國 104 年 1 月 27 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	適應症 CTEPH：至民國 104 年 1 月 27 日止查無資料。 適應症 iPAH：於民國 103 年 3 月公告 PBAC 會議結果，建議在高度專科化藥品補助計畫（Section 100 Highly Specialised Drugs Program）下收載 riociguat，用於治療肺動脈高血壓（PAH），但給付條件尚未公布，澳洲健保藥品補助系統（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）尚未收載。廠商申請給付條件如下：給付規定初稿如下：用於治療肺動脈高血壓，包括原發性、結締組織疾病續發性、先天性心臟病續發性的病人，惟限於肺功能分級為 WHO 第 III 級到第 IV 級的病人，且須經事前審查核准後使用。
NICE (英國)	適應症 CTEPH：至民國 104 年 1 月 27 日止查無資料。 適應症 iPAH：至民國 104 年 1 月 27 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2014 年 4 月併入 CADTH；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫；

CTEPH 為慢性血栓栓塞性肺高壓（chronic thromboembolic pulmonary hypertension）的縮寫；

iPAH 為原發性肺動脈高血壓（Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension 或稱 Primary Pulmonary Hypertension）的縮寫。

【愛定保肺膜衣錠 0.5 毫克,1.0 毫克,1.5 毫克,2.0 毫克,2.5 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 104 年 2 月 13 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

一般正常人在休息的狀態下的平均肺動脈壓（mean pulmonary arterial pressure, mPAP）約為 14 ± 3 mmHg，上限值不超過 20 mmHg[1]。肺高壓（pulmonary hypertension, PH）是血液動力學和病態生理學表現下的一種症狀，其定義是指病人經右側心臟導管檢查，顯示在休息狀態下的平均肺動脈壓（resting mPAP）等於或大於 25 mmHg [1-3]。

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[4]，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[5]；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, 6]。

以下依本建議案藥品之適應症說明：

1. 慢性血栓栓塞性肺高壓

傳統慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 是指單次性或復發性肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 所造成的肺高壓[7]，通常病灶處可見器質化的血栓 (organized thrombi) 緊貼著肺動脈中皮層發展，取代正常血管內皮層，導致管腔發展成厚實、纖維化、阻塞性的結構，造成動脈血管狹窄與閉塞[1]。為了與亞急性 PE 診斷鑑別，CTEPH 的確診是在使用抗凝血藥品治療至少 3 個月以上，平均肺動脈壓 (mPAP) 仍等於或大於 25 mmHg[7, 8]，肺微血管楔形壓 (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) 在正常範圍 (小於或等於 15 mmHg)，肺臟灌注掃描檢查顯示病人至少有一分節呈現灌注缺損，以及肺動脈攝影檢查有慢性血栓或肺動脈阻塞的發現[7, 9]，血栓病灶的發生位置可能在近端、遠端，也可能是屬於多發性[1]。除了血栓栓塞性肺高壓和右心衰竭的症狀，病人也會出現呼吸功能不全[8]。

病人被診斷為 CTEPH 後，須進一步評估病灶以外科處置的可及性與可行性[10]，包括器質化血栓的範圍與部位、肺高壓嚴重度、有無共病症存在[1]，以及接受手術的風險等[10]。若病人適合接受外科手術，肺動脈內膜摘除術 (pulmonary endarterectomy, PEA) 是 CTEPH 的標準治療[1, 9-11]，目的在移除肺動脈阻塞物質以降低肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR)，改善心輸出量 (cardiac output)[10]；估計 CTEPH 病人接受 PEA 手術治療的患者，約有 70% 病人的 mPAP 可以回復到正常休息時的水平，10 年的存活率約為 75%，然而手術死亡率 (perioperative mortality) 約為 2 至 5%[12, 13]。PEA 手術成功與否，術前必須要謹慎評估以選擇適合的病人，且須由有經驗的外科醫師執行[1, 10, 13]。估計不適合手術病人的比率約占 CTEPH 病人的 1/3[13] 至 1/2[12]。根據美國心臟學院基金會 (American College of Cardiology Foundation) / 美國心臟協會 (American Heart Association) 2009 年所發表的指引，說明侵入性治療除 PEA 外，肺臟移植和經皮肺動脈血管氣球成形術 (balloon pulmonary angioplasty) 也是可考慮的治療處置[10]，但經皮肺動脈血管成形術不應取代 PEA 治療[11]。

CTEPH 的內科治療除了提供氧氣支持和利尿劑治療外，病人必須終生服用抗凝血藥品治療[1, 9, 10]。而對於不適合手術，或是 PEA 術後未能改善症狀，或是術後發生肺高壓復發的病人，根據 2014 年歐洲心臟學會（European Society of Cardiology, ESC）發表的臨床診療指引[9]，建議經由至少 1 位有 PEA 執行經驗的外科醫師判斷，屬於不適合手術且有症狀的 CTEPH 病人，可使用肺動脈高壓的藥品來治療[建議等級 IIb；證據等級 B^a]，惟這些藥品缺乏用於治療 CTEPH 的許可適應症[11-13]。2013 年第五屆 WSPH 會議中說明對於不適合手術以及 PEA 術後仍有肺高壓病症者以 riociguat 治療，研究顯示 riociguat 對改善病人的 6 分鐘步行（6-minute walk, 6MW）距離具有正向結果[11]；2014 年 ESC 臨床診療指引[9]則建議 riociguat 可做為經至少 1 位有 PEA 執行經驗的外科醫師判斷屬於不適合手術，或手術後仍持續發生或復發之 CTEPH，且有症狀病人之治療藥品[建議等級 I；證據等級 B]。

2. 肺動脈高血壓

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）[10, 14]。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、prostacyclin 路徑、和 NO/sGC/cGMP 路徑[10, 14]有關，故 20 年來治療 PAH 的藥物大多是圍繞著這些作用機轉研發[1, 10, 13, 14]：

機轉	藥品
Endothelin 路徑	Endothelin receptor antagonists (ERAs) ^b bosentan (C02KX01) ^c 、ambrisentan (C02KX02)、macitentan (C02KX04)
Prostacyclin 路徑	

^a 建議等級：

- I: Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.
- 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.
- IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
- III: Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.

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.

^b 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。

^c 括弧內為 ATC 分類碼。

機轉	藥品
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)

PAH 的預後並不是很好，估計在現今的治療下仍有將近 15% 的病人會在 1 年內死亡 [10]，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 [1, 10]。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) 臚列於下：

- 第 I 級： 日常身體活動沒有限制，一般的身體活動不會造成過度的呼吸困難、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。這些病人有明顯的右心衰竭症狀，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 VO₂) 能高於 15 mL/min/kg，血漿中 BNP 或氮端 BNP 前質 (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/m² 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 [1]。

PAH 的治療策略包括支持性處置、提供特定分子路徑的藥品治療 (又稱標

靶治療)，依病況提供心律不整治療、以氣球擴張術撐開心房中膈（balloon atrial septostomy）、或進行肺臟移植等。其中支持性處置包括[1]：

- 有右心室衰竭與液體瀦留症狀的病人符合以利尿劑（diuretics）治療[建議等級 I；證據等級 C]；
- 動脈血氧分壓持續小於 8 kPa（60 mmHg）的病人符合以長期氧氣治療 [建議等級 I；證據等級 C]；
- 原發性肺動脈高血壓（IPAH）、遺傳性肺動脈高血壓、因服用抑制食物藥品（anorexigens）導致肺動脈高血壓的病人應考慮以口服抗凝血劑（oral anticoagulants）治療 [建議等級 IIa；證據等級 C]；
- 與疾病相關的肺動脈高血壓病人或可考慮以口服抗凝血劑治療 [建議等級 IIb；證據等級 C]；
- 毛地黃（digoxin）或可用於治療有心房性心率過速之心律不整（atrial tachyarrhythmias）至心室速率（ventricular rate）緩慢的病人 [建議等級 IIb；證據等級 C]。

針對分子作用路徑採取特定藥品治療之前，2009 年歐洲心臟學會（ESC）/ 歐洲胸腔學會（ERS）發表的指引建議針對所有 PAH 病人進行急性血管反應度測試（acute vasoreactivity test），針對陽性反應且世界衛生組織心肺嚴重度分級（WHO-FC）為第 I 至第 III 級的病人建議採鈣離子阻斷劑（calcium channel blockers, CCBs）治療，其餘非陽性的病人則依 WHO-FC 採取標靶治療，WHO-FC 分級與相映的標靶藥品（參酌 2013 年第五屆 WSPH 建議修正[13]）臚列於表三。若單方治療不能達到適當的治療反應，則進一步考慮使用不同類別藥品的組合來治療，若仍無法達到適當反應，balloon atrial septostomy 和移植等侵入性處置則是後續考慮的治療方案[1]。

表三 PAH 藥品治療選擇

建議-證據等級	WHO-FC		
	第 II 級	第 III 級	第 IV 級
I-A/B	bosentan ambrisentan macitentan riociguat sildenafil tadalafil	bosentan ambrisentan macitentan riociguat sildenafil epoprostenol i.v. iloprost inhaled tadalafil treprostinil s.c., inhaled	epoprostenoli.v.
IIa-C		iloprost i.v. treprostinil i.v.	bosentan ambrisentan

建議-證據等級	WHO-FC		
	第 II 級	第 III 級	第 IV 級
			macitentan riociguat sildenafil tadalafil iloprostinhaled, i.v. treprostinil s.c., i.v., inhaled
Iib-B		beraprost	
Iib-C		開始合併藥品治療	開始合併藥品治療

註：routes of drug administration: i.v. intravenous; s.c. subcutaneous; inhaled.

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Adempas[®] 0.5 mg/tablet、1.0 mg/ tablet、1.5 mg/ tablet、2.0 mg/ tablet、和 2.5 mg/ tablet 的主成分為 riociguat，是一種可溶性鳥苷酸環化酶（soluble guanylate cyclase, sGC）的刺激物，當一氧化氮（nitric oxide, NO）與 sGC 結合時，riociguat 催化訊息分子環單磷酸鳥苷（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）生成，以達到血管擴張的效果。Riociguat 的 ATC 分類碼為 C02KX05，屬 cardiovascular system/ antihypertensives/ other antihypertensives/ antihypertensives for pulmonary arterial hypertension 類別[15]。ATC 分類同屬 C02KX 者，尚有其他 4 種成分：bosentan(C02KX01)、ambrisentan(C02KX02)、sitaxentan(C02KX03)^d、macitentan (C02KX04)，經查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台[16]與《罕見疾病藥物處方集》[17]確認 macitentan 係由衛生福利部認定為適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項，bosentan 與 ambrisentan 具有藥物許可證。

以 riociguat 同分子作用路徑（NO/sGC/cGMP）之藥品，如 sildenafil（G04BE03）、tadalafil（G04BE08）、vardenafil（G04BE09）查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台與《罕見疾病藥物處方集》，其中 tadalafil^e 和 vardenafil^f 於我國雖有上市，但無相關許可適應症，僅有 sildenafil 膜衣錠（20 mg/tablet）具有「肺動脈高血壓（WHO Group I）之治療以改善運動能力」之許可適應症。

若以作用在 prostacyclin 路徑的藥品，如 epoprostenol（B01AC09）、iloprost

^d註：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；於我國從未上市。

^e Tadalafil 於我國衛生主管機關之許可適應症為「治療勃起功能障礙」或「1.治療勃起功能障礙。2.良性攝護腺(前列腺)肥大症所伴隨的下泌尿道症狀」。

^f Vardenafil 於我國衛生主管機關之許可適應症為「成年男性勃起功能障礙」。

(B01AC11)、beraprost (B01AC19)、treprostinil (B01AC21)、selexipag 查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台與《罕見疾病藥物處方集》，其中 beraprost 和 selexipag 於我國未上市，epoprostenol 注射劑和 iloprost 吸入用液劑具有藥物許可證，iloprost 口腔氣化噴霧劑與注射劑和 treprostinil 注射劑是經由衛生福利部認定為適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項。

以「肺高壓」為適應症關鍵字查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁並限制為未註銷欄位，得 5 項產品，惟皆為本案藥品；查詢 2014 年版《罕見疾病藥物處方集》，則查無針對「肺高壓」為適應症的藥品。

以上於我國許可用於治療肺動脈高血壓相關藥品之詳細適應症內容與健保給付條件請參見表四。

表四 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	單位含量	健保現行給付條件 [18] (請參見附錄一)
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 之成人病患, 以改善運動能力、改善 WHO 功能層級並延緩臨床症狀惡化。	膜衣錠	0.5 mg/tablet 1.0 mg/ tablet 1.5 mg/ tablet 2.0 mg/ tablet 2.5 mg/ tablet	建議收載中
C02KX01 Bosentan(衛署罕藥輸字號)	原發性肺動脈高血壓 治療因先天性心臟病續發 WHO Class III 肺動脈高血壓患者。說明：伴隨先天性 Systemic-to-pulmonary shunts 與 Eisenmenger physiology	116 膜衣錠 116 膜衣錠	64.54 mg/tablet 129.08 mg/tablet 64.541 mg/tablet 129.082 mg/tablet	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。
C02KX02 Ambrisentan (衛署罕藥輸字號)	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	116 膜衣錠	5 mg/tablet 10 mg/tablet	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。
C02KX04	適用於世界衛生組織	錠劑	10 mg/tablet	1.限用於原發性肺動脈高

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [18] (請參見附錄一)
Macitentan (民國 102 年 10 月 7 日, 部授食字第 1021451178 號)	(WHO) 功能分類第 II 至第 IV 級的原發性肺動脈高血壓患者			血壓之治療。 2.需經事前審查核准後使用。 3.每次限用 1 粒。
G04BE03 Sildenafil (衛署藥輸字號)	肺動脈高血壓(WHO Group I)之治療以改善運動能力	116 膜衣錠	20 mg/tablet	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。
B01AC09 Epoprostenol (衛署罕藥輸字號)	原發性肺動脈高血壓	243 凍晶注射劑	0.531 mg/vial 1.593 mg/vial	
B01AC11 Iloprost (衛署罕藥輸字號) [19]	原發性肺動脈高血壓	479 吸入液劑 注射劑 口腔氣化噴霧劑	0.01 mg/mL 20mcg/mL/amp 10mcg/ml,2ml	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。
B01AC21 treprostinil[19]	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 吸入劑	1 mg/ml, 20ml/vial 5 mg/ml, 20ml/vial 1.74 mg/2.9 m	
B01AC19 Beraprost	我國尚未上市			
Selexipag	我國尚未上市			

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、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 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)	於 2014 年 7 月 17 日公告慢性血栓栓塞性肺高壓之評估報告。至 2015 年 1 月 27 日止，查無肺動脈高血壓評估資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 1 月 27 日止，查無慢性血栓栓塞性肺高壓評估資料。 於 2014 年 3 月公告肺動脈高血壓之評估報告。
NICE (英國)	至 2015 年 1 月 27 日止查無肺動脈高血壓和慢性血栓栓塞性肺高壓評估資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 11 月 7 日公告慢性血栓栓塞性肺高壓之評估報告。至 2015 年 1 月 27 日止，查無肺動脈高血壓評估資料。
	Cochrane/PubMed 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)

至 2015 年 1 月 27 日止，查無加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 針對 Adempas[®] (riociguat) 用於治療肺動脈高血壓 (PAH) 的相關評估報告。

在慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 方面，加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 在 2014 年 7 月 17 日公布共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 最後結果[20]，建議收載 Adempas[®] (riociguat) 做為無法手術慢性血栓栓塞性肺高壓 (即 WHO 分類之第四類) 或手術治療後仍持續發生或復發的成人 (至少 18 歲或以上) 病患，且其世界衛生組織心肺功能嚴重度為第 II 或第 III 級病人的治療，處方開立限於具診治 CTEPH 經驗的臨床醫師，且須大幅調降藥價。CDEC 委員會基於以下兩點考量：

- 一項雙盲、隨機分派、安慰劑 (placebo) 對照臨床試驗 (CHEST-1) 顯示

riociguat 組比較 placebo 組顯著且具臨床意義的改善 6 分鐘步行 (6MW) 距離，兩組差異的平均值 (mean difference, MD) 為 45.7 公尺 (meter, m)，95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 介於 24.7 公尺至 66.6 公尺。

- riociguat 相較於治療 CTEPH 的參考品，依其申請價來考量並不具成本效益。

CDEC 委員會針對 riociguat 治療研究的臨床評估指標，主要是以 6 分鐘步行 (6MW) 距離的改變量、臨床惡化、世界衛生組織心肺功能嚴重度 (WHO-FC)、伯格式呼吸困難分數 (Borg dyspnea score)、健康生活品質如 EQ-5D 自我評估問卷與肺高壓生活品質 (living with pulmonary hypertension, LPH) 問卷、不良事件 (adverse events, AEs) 作為評估。於相對療效與安全性的決策依據則是參考一項以 riociguat 治療 CTEPH 隨機分派對照臨床試驗 (randomized controlled trial, RCT) 為基礎的系統性文獻回顧、廠商陳送的藥物經濟評估報告、和病人團體針對病人重要議題與結果表達的看法：

- 臨床試驗：系統性文獻回顧納入一項 16 週、雙盲、安慰劑對照的 RCT (CHEST-1 試驗)；262 位病人以 2:1 的方式分派至 riociguat 組或 placebo 組，riociguat 劑量自 1.0 毫克 (mg) 一日 3 次 (tid) 開始，依病人個人化條件進行調整，目標為第八週達到最終劑量 2.5 mg tid 或最大耐受劑量，後續 8 週維持最終劑量治療。
 - 無論使用母數分析或無母數分析，riociguat 組的 6MW 距離改變量皆顯著優於 placebo 組，校正後的平均最小平方差 (least squares mean difference, LSMD) 為 45.7 公尺 (95% CI: 24.7~66.6 m)，中位數差異為 39 公尺 (95% CI: 25~54 m)。
 - 次族群分析，189 位無法手術的病人，6MW 距離增加 54 m (95% CI: 29~79 m)；72 位肺動脈內膜摘除手術 (pulmonary endarterectomy, PEA) 後復發或仍持續發生 CTEPH 的病人，6MW 距離增加 27 m (95% CI: -10~63 m)。
 - riociguat 組和 placebo 組臨床惡化的發生率沒有顯著差異，依序為 2.3% 和 5.7%。
 - riociguat 組比 placebo 組顯著有較多的病人 WHO-FC 改善 1 等級，依序為 30.6% 比 14.9%，riociguat 組比 placebo 組顯著有較多的病人 WHO-FC 改善 2 等級，依序為 2.3% 比 0% ($p = 0.0026$)。
 - 以母數分析 riociguat 組相較於 placebo 組的肺高壓生活品質 (LPH) 改變分數，riociguat 組顯著較 placebo 組多，平均差異為 -5.8 (95% CI: -10.5~-1.1, $p < 0.0001$)，不過以無母數方法分析則無顯著差異。
 - 無論母數分析或無母數分析，riociguat 組的 EQ-5D 改變量顯著比 placebo 組多，平均差異為 0.1 (95% CI: 0.1~0.2, $p < 0.0001$)。
 - riociguat 組的 Borg 呼吸困難改善程度顯著優於 placebo 組 ($p = 0.0035$)。

- riociguat 組和 placebo 組至少發生 1 次不良事件 (AEs) 的比率依序為 91.9% 和 86.4%。最常見的不良事件 (AEs) 於兩組依序為頭痛 (24.9% 比 13.6%)、暈眩 (22.5% 比 12.5%)、消化不良 (17.9% 比 8.0%)、周邊水腫 (15.6% 比 20.5%)、鼻咽炎 (15.0% 比 9.1%)、噁心 (11.0% 比 8.0%)、腹瀉 (9.8% 比 4.5%)、嘔吐 (9.8% 比 3.4%)、低血壓 (9.2% 比 3.4%)。riociguat 組和 placebo 組發生至少 1 次嚴重不良事件 (serious adverse events, SAEs) 的比率依序為 19.7% 比 15.9%，最常發生的嚴重不良事件 (SAEs) 是心臟疾病或呼吸、胸腔、和縱隔腔疾病。因 AEs 退出治療的比率依序為 2.9% 和 2.3%，心臟疾病是主要退出治療的原因，發生率依序為 0.6% 比 2.3%。
- 病人團體：
- 呼吸困難、暈眩、疲憊、周邊水腫、昏厥、胸痛等身體的症狀可能很嚴重，且常常難以預測。難以耐受力費力的身體活動或阻礙日常生活與照護小孩的活動。
 - 情緒和心理症狀很常見，包括憂鬱、焦慮、和無助與無望感。
 - 對某些失去自我照護與失去照護孩子能力，甚至無法行走的病人而言，照護者扮演與 CTEPH 共存的重要角色。

此外 CDEC 委員會也針對 bosentan 治療 CTEPH 屬於仿單外適應症 (off-label) 的議題討論，也注意到 CHEST-1 試驗在 8 週內調整為最高劑量 2.5 mg/tid 的過程，在臨床實務上可能因為低血壓的顧慮而不可能如此快速的調整劑量。

(二)PBAC (澳洲)

至 2015 年 1 月 27 日止，查無澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 針對 Adempas[®] (riociguat) 用於治療慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 的相關評估報告。

在肺動脈高血壓方面，PBAC 在 2014 年 3 月的會議結果[21]，建議在高度專科化藥品補助計畫 (Section 100 Highly Specialised Drugs Program) 下收載 riociguat，用於治療肺動脈高血壓，但給付條件尚未公布，澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 尚未收載。會議報告擷錄於下：

Bayer 澳洲公司申請 Adempas[®] (riociguat) 在高度專科化藥品補助計畫且須事先授權 (authority required) 的條件下用於治療「原發性肺高壓、結締組織疾病繼發性肺動脈高血壓和先天性心臟病有關之肺動脈高血壓併世界衛生組織心肺功能嚴重度第 III 或第 IV 級病人群」。Bayer 澳洲公司建議以 bosentan 做為主

要參考品，不過 PBAC 接受經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 基於 riociguat 和 sildenafil 都可以增加 cGMP 濃度，並使平滑肌放鬆的觀點，同意 sildenafil 也是可參酌的參考品。

Bayer 澳洲公司提供一份以安慰劑做為 riociguat 和 bosentan 共同比較品的間接比較分析。Riociguat 與安慰劑比較的臨床試驗為 PATENT-1 試驗，bosentan 與安慰劑比較的臨床試驗為 BREATHE-1、study 351、BREATHE-5 試驗。PBAC 檢視間接比較時注意到下列幾點事項：

- 試驗病人群的可交換性：PATENT-1 試驗的安慰劑 (placebo) 組比 bosentan 試驗的 placebo 組顯著有較多的 6 分鐘步行 (6MW) 距離改變差，PATENT-1 試驗 placebo 組為 -36.7 公尺 (meter, m)，bosentan 試驗約為 -6 至 -9.7 m。
- 結果的一致性：riociguat 相較於 bosentan 在 6MW 距離的比較性效益與間接比較在次要性結果指標的結果不一致。Bosentan 的 3 項試驗 placebo 組超過 60% 的病人經驗世界衛生組織心肺功能嚴重度 (WHO-FC) 惡化，相較於 PATENT-1 試驗僅 3.6%，這與 PATENT-1 試驗 placebo 組的 6MW 距離減少比 bosentan 試驗多並不一致。
- 統計方法：riociguat 和 placebo 的 6MW 距離差距幅度可能與缺失資料 (missing data) 的處理方法，或離群值 (outliers) 對 PATENT-1 試驗 placebo 組的影響程度有關。

Bayer 澳洲公司也提供一份以安慰劑做為 riociguat 和 sildenafil 共同比較品的間接比較分析。sildenafil 為間接比較使用的臨床試驗為 SUPER 試驗。PBAC 檢視間接比較時注意到下列幾點事項：

- PATENT-1 試驗沒有治療經驗與 WHO-FC 第 I 至第 IV 級的基本特徵與 SUPER 試驗的治療意向 (intention-to-treat, ITT) 族群基本特徵不同，SUPER 試驗的嚴重度較高。
- 臨床試驗族群較 PBS 收載所提出的族群更廣。

PBAC 在 2006 年 11 月即已基於間接比較統合分析的 6MW 結果接受 sildenafil 不劣於 bosentan。

總結 PBAC 同意 ESC 觀點，riociguat 不劣於 bosentan，riociguat 可能也不劣於 sildenafil。

利用各試驗間的間接比較，評估 riociguat 與 bosentan 不劣於彼此的相對安全性有困難度，雖然個別藥品的安全性表現可能有所差異，整體而言 PBAC 認為申請書的訴求合理。

(三)NICE (英國)

至 2015 年 1 月 27 日止，查無英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 針對 riociguat 用於治療肺動脈高血壓 (PAH) 或慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 的相關評估報告。

在英國，所有成人肺高壓的治療是委由 Adult Highly Specialist Pulmonary Hypertension Centres (AHSPHCs) 執行，在國家臨床政策下提供 ambrisentan、sildenafil、tadalafil、bosentan、iloprost (透過輸注幫浦靜脈注射)、霧化 iloprost、epoprostinil (透過輸注幫浦靜脈注射)、treprostinil (透過輸注幫浦靜脈注射) 等藥品治療；肺臟血栓內膜切除術 (pulmonary thromboendarterectomy) 則是委由 Highly Specialist Pulmonary Thromboendarterectomy Centres 進行，另由醫療委員會小組 (Clinical Commissioning Groups, CCGs) 委託所有非 AHSPHCs 執行的醫療服務[22]。

肺動脈高血壓之血管擴張劑 (vasodilator antihypertensive drugs/pulmonary arterial hypertension) 在英國屬於「高價藥品 (high cost drugs)」，其中包括 ambrisentan、bosentan、iloprost、sildenafil、epoprostenol、tadalafil、macitentan、nitric oxide、riociguat、selexipag、treprostinil sodium[23]，排除於英國常規支付系統《National Tariff Payment System》[24]，其中欲使用 riociguat 治療的病人需依《Individual Funding Requests》辦法，個別申請英格蘭國民健康服務系統 (NHS England) 的經費補助許可[25]。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2015 年 1 月 27 日止，查無蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 針對 Adempas® (riociguat) 用於治療肺動脈高血壓 (PAH) 的相關評估報告。

於慢性血栓栓塞性肺高壓(CTEPH)方面，蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 在 2014 年 11 月 7 日公布[26]同意有條件收載 Adempas® (riociguat) 於蘇格蘭國民健康服務系統 (National Health Service, NHS)，用於治療無法手術慢性血栓栓塞性肺高壓或手術治療後仍持續發生或復發的成人病患，且其世界衛生組織心肺功能嚴重度為第 II 或第 III 級者，限用於不適合以 PDE5I 治療、或不能耐受、或治療無效的病人，處方限由蘇格蘭肺血

管單位中心（Scottish Pulmonary Vascular Unit）的專科醫師開立。此項建議的前提是 riociguat 在病人用藥可近性協議（Patient Access Scheme, PAS）下符合成本效益水準；若 PAS 於蘇格蘭國民健康服務系統（NHS Scotland）持續生效，或本藥品具 PAS 等值的公告價，甚至是更低價的情況下，本建議持續有效。雖然本藥品同時具有肺動脈高血壓的許可適應症，不過拜耳公司僅遞送慢性血栓栓塞性肺高壓的療效與成本效益證據。

SMC 諮詢臨床專家，認為目前這群無法手術的慢性血栓栓塞性肺高壓（CTEPH）或術後持續發生或復發的病人缺乏有效的治療，具有無藥可用的臨床需求（unmet medical need）。拜耳公司申請 riociguat 用於不適合以 PDE5I 治療、或不能耐受、或治療無效的病人（以下簡稱 PDE5I 病人群），然而 PDE5I 的許可適應症是肺動脈高血壓（PAH）不是 CTEPH，不過英格蘭國民健康服務系統（NHS England）的臨床交付使用政策（commissioning policy）是有建議單方 PDE5I 可以做為 CTEPH 的第一線治療，riociguat 或可用於彌補不適合手術或術後未改善病人的醫療缺口。

相對療效與安全性的證據主要是來自一項雙盲、隨機分派、安慰劑（placebo）對照臨床試驗（CHEST-1），及其延伸試驗（CHEST-2），另拜耳公司遞送兩份間接比較報告，其中之一為 riociguat 比較 bosentan，以固定效應模式貝氏網絡統合分析和 Bucher 間接比較方法分析，拜耳公司總結 riociguat 的 6MW 距離顯著比 bosentan 改善較多，不過分析存有一些研究限制，包括試驗的數量少、無法測量異質性、試驗間控制組標準治療的潛在差異、併用治療資訊不足，此外，間接比較的族群是針對許可適應症的病人群，非針對 PDE5I 病人群，無法了解間接比較的結果是否能成功外推至 PDE5I 病人群。第二份間接比較是 riociguat 比較 sildenafil，引用 CHEST-1 和 Suntharalingam 試驗，Suntharalingam 試驗是 12 週的先驅隨機分派安慰劑對照臨床試驗，只有 19 位無法手術或術後持續發生 CTEPH 的病人，缺乏充分的檢定力驗證主要療效指標。

NHS Scotland 召開病人與臨床醫師參與（patient and clinician engagement）會議，有以下幾點結論：

- CTEPH 的運動不耐、休息時或日常活動的呼吸困難、昏厥、咳血、周邊水腫等症狀對病人有高度負擔。
- Riociguat 耐受性佳，是第一個對這類病人於臨床試驗中能改善運動能力證據的藥品。對只做清潔或購物等較激烈活動就呼吸困難的病人而言，可顯著改善心肺功能嚴重度（FC），最終可以減少對照護者的依賴。
- 符合 NHS Scotland 治療條件的病人僅能在蘇格蘭肺血管單位中心治療，因此當 riociguat 無效時，停藥機制可以確實執行。
- 肺動脈高壓治療的國家主要臨床醫師和病人團體（patient interest group）

都支持本藥品。

病人與公眾參與的資訊是由一個在血栓領域有註冊的慈善團體–Lifeblood 所提出，Lifeblood 近兩年獲得數個藥廠的資金挹注，其中包括拜耳公司。Lifeblood 說明摘要如下：

- CTEPH 經常讓病人變得非常衰弱，肺栓塞繼發 CTEPH 的病人經常因此突然失能，對病人的生活也造成嚴重的影響，病人可能在運動時惡化發生急性的呼吸困難。
- 現有的治療藥品有限，在這種體能衰弱的情況下，外科手術也不是每次都能執行或是都能治療成功。
- riociguat 對病人的生活具有正面的影響，包括無法耐受現有治療的病人或是對現有治療無效的病人。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 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：

Population	納入條件： 1. pulmonary arterial hypertension 2. chronic thromboembolic pulmonary hypertension 排除條件：
Intervention	Riociguat
Comparator	未限制
Outcome	以臨床結果為指標，排除僅以藥物動力學、藥效動力學等為指標的研究
Study design	以隨機分派對照試驗為基礎之系統性文獻回顧，以及第三期隨機分派對照試驗，排除無法提供具體數據之論文或摘要。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2014 年 1 月 26 日進行文獻搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

系統性文獻回顧論文方面，以 thromboembolic pulmonary hypertension 和 riociguat 為關鍵字在 Cochrane Library 資料庫查無系統性文獻回顧文獻，查詢 PubMed 資料庫雖獲得 1 筆文獻資料，但為動物模型論文，故予排除。以 pulmonary arterial hypertension 和 riociguat 為關鍵字在 Cochrane Library 資料庫查無系統性文獻回顧文獻，查詢 PubMed 資料庫獲得 3 筆文獻資料，其中 1 筆為動物模型論文，1 筆為一般論述性文章，剩餘 1 筆針對口服標靶藥品治療肺動脈高壓的系統性文獻回顧論文 (Zheng 2014[27]) 符合本報告 PICOS，擷錄於下。

隨機分派對照試驗論文方面，以 thromboembolic pulmonary hypertension 和 riociguat 為關鍵字在 Cochrane Library 資料庫搜尋，獲得 8 篇文獻資料，其中 7 篇不符合本報告 PICOS，剩餘 1 篇為針對慢性血栓性肺高壓病人以 riociguat 比較安慰劑治療的第三期臨床試驗論文 (CHEST-1[28])；以相同關鍵字在 PubMed 資料庫搜尋，獲得 27 篇論文，其中 26 篇不符合本報告 PICOS，剩餘 1 篇同 Cochrane Library 搜尋結果 (CHEST-1[28])。以 pulmonary arterial hypertension 和 riociguat 為關鍵字在 Cochrane Library 資料庫搜尋，獲得 19 篇文獻資料，其中 18 篇不符合本報告 PICOS，剩餘 1 篇為針對肺動脈高壓病人以 riociguat 比較安慰劑治療的第三期臨床試驗論文 (PATENT-1[29])；以相同關鍵字在 PubMed 資料庫搜尋，獲得 44 篇論文，其中 41 篇不符合本報告 PICOS、1 篇為系統性文獻回顧論文且與上述結果同篇 (Zheng 2014[27])、1 篇同 Cochrane Library 搜尋的第三期臨床試驗論文 (PATENT-1[29])，另 1 篇為此第三期臨床試驗論文的延伸性試驗結果 (PATENT-2[30])。

以下依治療的病人對象，整理系統性文獻回顧論文與隨機分派對照試驗論文。

2.2.1 慢性血栓性肺高壓 (CTEPH)

截至 2015 年 1 月 26 日止，查無已發表的系統性文獻回顧論文，蒐尋所得之第三期隨機分派對照臨床試驗 (CHEST-1[28]) 及其延伸試驗 (CHEST-2[31]) 的結果彙整如下：

2.1.1.1 CHEST-1 試驗 (Ghofrani 2013[28]；NCT00855465)

受試對象：納入 18 至 80 歲被診斷為慢性血栓性肺高壓，且經判斷不適合接受手術或經肺動脈內膜摘除手術 (PEA) 後復發或持續發生肺高壓的病人；此外病人的 6 分鐘步行 (6MW) 距離介於 150 至 450 公尺，肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 超過 $300 \text{ dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$ 、平均肺動脈壓 (mPAP) 至少 25 mmHg。進入 CHEST-1 試驗前 3 個月內，病人未接受 endothelin receptor antagonists (ERAs)、prostacyclin analogues (PCAs)、phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5Is)、一氧化氮類似物 (NO donor)

治療。技術上無法接受手術的病人是基於器質化血栓（organized thrombi）與阻塞處的外科可近性，以及與肺血管阻力（PVR）間的一致性來評估。影像評估主要由試驗中心指派或於當地各臨床中心^g有 PEA 經驗的外科醫師透過肺部換氣及灌注掃描（ventilation-perfusion scan），或透過肺動脈攝影檢查術（pulmonary angiography）、最少 64 切的螺旋式電腦斷層、磁振血管攝影（magnetic resonance angiography）來診斷。

研究設計：CHEST-1 試驗採用 16 週、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的研究設計，在 2009 年 2 月至 2012 年 2 月期間於 26 國 89^h個臨床中心納入 261 位病人，以 1:2 的方式隨機分派病人至安慰劑（placebo）組、riociguat 2.5 毫克(mg) 組。主要療效指標為比較 riociguat 2.5mg 組和 placebo 組於基礎值至第 16 週結束時的 6MW 變化，次要療效指標包括 PVR 阻力值、氮端 BNP 前質（NT-proBNP）濃度、世界衛生組織心肺功能性分級（WHO-FC）、至臨床惡化的時間（time to clinical worsening，包括第 1 次發生死亡、心肺移植、因 PH 持續惡化須執行救援性 PEA、因 PH 持續惡化須住院、換藥治療...等複合性指標）、伯格式呼吸困難分數（Borg dyspnea scoreⁱ）、健康生活品質量表得分，如 EQ-5D 自我評估問卷^j、肺高壓生活品質（living with pulmonary hypertension, LPH）問卷^k。主要療效指標的分析採用改良式的治療意向群體（modified intention-to-treat, mITT）分析為原則；此外也分析遵循計劃書治療（per-protocol）的族群。

治療方式：

- riociguat 2.5 組：riociguat 劑量依病人個人化進行調整。劑量起始自 1 mg tid^l，然後依病人收縮壓和有無低血壓症狀與癥候每 2 週調整 1 次，第 8 週結束時的劑量視為適合病人的劑量，範圍介於 0.5 mg tid 至 2.5 mg tid；第 9 至 16 週的劑量維持第 8 週結束時的劑量治療。
- placebo 組：治療藥品與劑量調整皆採用模擬（sham）方式給予。

研究結果：

- a. 261 位病人（placebo 組 88 人，riociguat 2.5 組 173 人）納入試驗，93%

^g 當地各臨床中心判斷手術適合性的外科醫師必須具備以下資格：在參加 CHEST-1 試驗評估案例期間，有超過 20 例肺動脈內膜摘除手術（pulmonary endarterectomy, PEA）的治療經驗；和/或參加 CHEST-1 試驗評估案例之前，有超過 20 例肺動脈內膜摘除手術（PEA）的治療經驗；和/或在參加 CHEST-1 試驗評估案例之前的 3 年有超過 40 例的 PEA 的治療經驗。

^h 124 個臨床中心包含台灣 2 個、南韓 2 個、日本 16 個、中國 5 個。

ⁱ 量表分數由 0 到 10 分，0 分表示沒有呼吸困難，10 分表示極度呼吸困難。

^j EQ-5D 分值介於-0.6 至 1.0 之間，分值愈高表示生活品質愈佳。

^k LPH 分值介於 0 至 105 分，分數愈高顯示疾病對生活品質影響愈嚴重。

^l t.i.d.拉丁文為 ter in die，意指一天 3 次；1 mg tid 意指每次 1 mg，一天治療 3 次。

的病人完成治療療程，其中 2 組各有 2% (2/88)、2% (4/173) 因不良事件 (AEs) 未完成治療，各有 1% (1/88)、1% (2/173) 因缺乏療效未完成治療。兩組各有 2% (2/88)、1% (2/173) 的病人死亡，死因與治療無關。

- b. 兩組病人基礎值的特徵分布沒有顯著差異。平均 (\pm 標準差) 年齡為 59 ± 14 歲，66% 為女性病人，22% 為亞洲人；placebo 組、riociguat 2.5 組不適合手術的比率依序為 77% (68/88)、70% (121/173)，剩餘為術後的病人，各占 23% (20/88)、30% (52/173)；WHO-FC 第 I 至第 IV 級皆有分布，第 II 級者各占 28% (25/88)、32% (55/173)，第 III 級者各占 68% (60/88)、62% (107/173)；基礎值的 6MW 依序為 356 ± 75 m、 342 ± 82 m；PVR 阻力值依序為 779.32 ± 400.94 dyn*sec/cm⁵、 790.68 ± 431.57 dyn*sec/cm⁵。未說明先前是否接受其他 ERA、PCA、PDE5I 藥品治療。
- c. 在第 16 週最終使用劑量方面，riociguat 2.5 組有 77% 使用 2.5 mg tid 治療，12% 使用 2.0 mg tid，6% 為 1.5 mg tid、4% 為 1.0 mg tid、1% 為 0.5 mg tid。
- d. 主要療效指標 (請參見表五)：mITT 分析，結果顯示 riociguat 2.5 組自基礎值至第 16 週的 6 分鐘步行 (6MW) 距離平均增加 39 m，placebo 組平均增加 6 m，平均最小平方差 (LSMD) 為 46 m，95% 信賴區間 (CI) 介於 25 至 67 m ($p < 0.001$)。
- e. 次要療效指標 (請參見表五)：
 - PVR 阻力值於 riociguat 2.5 組自基礎值減少 226 dyn*sec/cm⁵，placebo 組增加 23 dyn*sec/cm⁵，LSMD 為 -246 dyn*sec/cm⁵ (95% CI: $-303 \sim -190$ dyn*sec/cm⁵， $p < 0.001$)，riociguat 2.5 組的 PVR 阻力顯著減少。
 - NT-proBNP 濃度於 riociguat 2.5 組自基礎值減少 291 ± 1717 pg/mL，但 placebo 組增加 76 ± 1447 pg/mL，LSMD 為 -444 (95% CI: $-843 \sim -45$ pg/mL， $p < 0.001$)。
 - 世界衛生組織心肺功能性分級 (WHO-FC) 於 riociguat 2.5 組 (33%) 比 placebo 組 (15%) 有較多的病人級數降低，嚴重程度改善，維持同等級者，riociguat 2.5 組和 placebo 組各為 62% 和 78%，嚴重等級增加者各為 5% 和 7% ($p = 0.003$)。
 - riociguat 2.5 組 (2%) 發生臨床惡化事件 (clinical-worsening events) 的比率與 placebo 組 (6%) 相當 ($p = 0.17$)。
 - 依計劃書規劃之階層式統計分析，Borg 呼吸困難指數和生活品質分析屬於探索性分析。Borg 呼吸困難分數於 riociguat 2.5 組比基礎值減少 0.8 ± 2 分，但 placebo 組增加 0.2 ± 2.4 分，riociguat 2.5 組顯著比 placebo 組改善較多 ($p = 0.004$)。EQ-5D 分數於 riociguat 2.5

組自基礎值增加 0.06 ± 0.28 ，但 placebo 組減少 0.08 ± 0.34 ，LSMD 為 0.13 (95% CI: 0.06 ~ 0.21, $p = 0.001$)。肺高壓生活品質 (LPH) 分數雖然 riociguat 2.5 組比 placebo 組減少較多，但未達統計上顯著差異 ($p = 0.1$)。

f. 次族群分析：

- 以不適合手術或手術後復發或持續發生肺高壓病人來看，不適合手術者於 riociguat 2.5 組和 placebo 組的 6MW 改變量平均最小平方差 (LSMD) 為 54 m (95% CI: 29~78 m)，若為手術後復發或持續發生者，則為 26 m (95% CI: -16~68 m)。

	人數	6MW 改變量		LSMD (95% CI)
		Placebo 組	Riociguat 2.5 組	
不適合手術者, m	189	-8	44	54 (29~78)
復發或持續發生者, m	72	2	27	26 (-16~68)

- 若區分世界衛生組織心肺功能性分級 (WHO-FC) 為第 I 或第 II 級、第 III 或第 IV 級來看，LSMD 依序為 24 m (95% CI: -14~63 m)、54 m (95% CI: 28~79 m)。

	人數	6MW 改變量		LSMD (95% CI)
		Placebo 組	Riociguat 2.5 組	
第 I 或第 II 級者, m	83	20	46	24 (-14~63)
第 III 或第 IV 級者, m	177	-16	36	54 (28~79)

- g. 最常發生的嚴重不良事件 (SAEs) 分別為右心室衰竭 (riociguat 2.5 組和 placebo 組皆為 3%)、昏厥 (riociguat 2.5 組和 placebo 組各為 2% 和 3%)、咳血 (riociguat 2.5 組 2%)。Riociguat 2.5 組發生與治療藥品相關的 SAEs 包括 3 例 (2%) 昏厥，和胃炎、急性腎衰竭、低血壓各 1 例；placebo 組有 1 例昏厥和 1 例外傷。因不良事件 (AEs) 死亡的案例，在 riociguat 2.5 組有 2 例 (1%)，其中各 1 例為心臟衰竭和急性腎衰竭；在 placebo 組有 3 例 (3%)，其中各 1 例為呼吸功能不全、循環停止、心臟停止。

2.1.1.2 CHEST-2 延伸試驗 (Simonneau 2014[31]；NCT00910429)

受試對象：完成 16 週 CHEST-1 試驗的病人若沒有發生藥品相關之嚴重不良事件 (SAEs) 則在簽屬同意書後可進入 CHEST-2 試驗，但在 CHEST-1 臨床惡化事件而退出者，不能進入 CHEST-2 試驗。

研究設計：延續 CHEST-1 試驗，CHEST-2 試驗的病人群來自 25 國的 71 個臨床中心。試驗的前 8 週仍持續維持盲化處置，以及個人化的藥品劑量調整（最高劑量至 2.5 mg tid），原 CHEST-1 試驗在 placebo 組的病人由 1 mg tid 起始劑量開始調整；8 週後採開放作業模式（open-label）治療，預計至 2016 年 6 月研究結束。試驗的主要目的是評估 riociguat 長期治療的安全性和耐受性，此外針對療效進行探索性分析。在 CHEST-2 試驗開放作業模式期間，病人若經由研究者判定為治療之必要性，允許再加上 ERAs 和 PCAs 做為附加合併治療，但 NO donors 和無論是不是專一性的 PDE inhibitors 皆不得使用。

研究結果：

- a. 243 位完成 16 週治療的病人中，有 237 人（97.5%）進入延伸試驗；其中 211 位（89%）病人在 2013 年 3 月期中分析時仍持續治療，有 76%（179 位）病人治療超過 1 年，平均治療時間為 83 週（中位數 75 週），累積治療的暴露時間（cumulative treatment exposure）為 378 病人年。396 位病人的平均年齡為 59 ± 13 歲，65% 為女性；不適合手術者占 73%（172/237），其中病人在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組者各占 76%（62/82）、71%（110/155）；WHO-FC 第 I 級者占 1%，第 II 級者占 31%，第 III 級者占 65%，第 IV 級者占 3%；病人在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組者其第 II 級的分布皆為 31%，第 III 級的分布依序為 67% 和 65%。基礎值 6MW 平均距離為 351 ± 78 m，CHEST-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組者的平均距離依序為 360 ± 71 m 和 345 ± 82 m。
- b. 在治療劑量方面，CHEST-2 試驗第 8 週（盲化作業期）結束時，病人在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組者治療劑量達 2.5 mg tid 的比率各為 82% 和 90%，治療劑量為 2.0 mg tid 的比率各為 6%、8%，治療劑量為 1.5 mg tid 的比率各為 1%、7%。第 1 年治療劑量為 2.5 mg tid 者占 90%，2.0 mg tid 者占 6%，1.5 mg tid 者占 3%，1.0 mg tid 者各占 2%。
- c. CHEST-2 試驗一開始，病人只接受 riociguat 單方治療，157 人治療至第 1 年時仍有 145 人（92%）接受單方治療（145/237），12 位病人須要加上第 2 種藥品治療，其中 8 位（5%）接受 ERA 藥品，4 位（3%）接受 PCA 藥品。
- d. 安全性方面（各不良事件的每 100 病人年發生率請參見表六）：
 - 全體病人發生任何 AEs 的比率為 96%（228/237）；其中低血壓占 6%（15/237），病人在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組者的分布依序為 7%（6/82）和 6%（9/155）；昏厥占 7%（17/237），在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組者的分布依序為

- 9% (7/82) 和 6% (10/155)。
- 與藥品治療相關的 AEs 占 46% (109/237)，最常見者為暈眩 (10%)、消化不良 (8%)、和低血壓 (5%)，在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組和 riociguat 2.5 組者發生藥品相關 AEs 各占 48% (39/82) 和 45% (70/155)，因 AEs 中斷治療的比率依序為 6% (5/82) 和 2% (3/155)。
 - 嚴重不良事件 (SAEs) 的發生率為 42% (100/237)，與藥品治療相關的 SAEs 發生率為 5%，常見的藥品相關 SAEs 為昏厥 (2%) 和低血壓 (1%)；SAEs 發生率在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組和 riociguat 2.5 組者各占 45% (37/82) 和 41% (63/155)；因 SAEs 中斷治療的比率依序為 5% (4/82) 和 2% (3/155)。
 - CHEST-1 試驗 riociguat 2.5 組發生咳血/肺出血的 AEs 和 SAEs 的比率各為 2.3% 人 (4/173) 和 1.7% (3/173)。CHEST-1 和 CHEST-2 試驗以 riociguat 治療的病人群，暴露藥品後的咳血/肺出血發生率 (exposure-adjusted rate) 依序為每 100 病人年 7.8 例和 2.9 例，暴露藥品後的嚴重咳血/肺出血發生率依序為每 100 病人年 5.9 例和 1.1 例；placebo 組無人發生 AEs 或 SAEs。有 2 件嚴重的 SAEs，但與治療無關，另有 1 件導致死亡。
 - CHEST-2 試驗共有 13 例死亡，經試驗研究者判斷與治療藥品無關。
- e. 探索性結果指標：
- 154 位病人於 CHEST-1 試驗為 riociguat 2.5 組的病人，自基礎值至第 16 週的 6MW 距離改變量增加 50 ± 59 m，其中 145 位至 CHEST-2 試驗第 12 週 (總長 28 週) 的改變量為 61 ± 59 m；81 位於 CHEST-1 試驗為 placebo 組的病人，自基礎值至第 16 週的 6MW 距離改變量增加 8 ± 63 m，其中 75 位至 CHEST-2 試驗第 12 週 (總長 28 週) 的改變量為 51 ± 64 m。基礎值的平均 6MW 距離為 351 ± 78 m，CHEST-2 試驗第 1 年的平均 6MW 距離為 409 ± 96 m。第 1 年整體病人 (172 人) 6MW 距離的改變量為增加 51 ± 62 m。在 CHEST-1 試驗屬於 placebo 組 (58 人)、riociguat 2.5 組病人 (114 人) 的 6MW 距離改變量依序為 37 ± 69 m、 59 ± 58 m。
 - 世界衛生組織心肺功能性分級 (WHO-FC) 在 CHEST-1 試驗基礎值與 CHEST-2 試驗第 1 年之各嚴重度分級與改變趨勢臚列於下：

	人數	I	II	III	IV
基礎值	236	1%	31%	65%	3%
第 1 年	177	14%	54%	31%	1%
WHO-FC 改變		人數	改善	維持	惡化

原 placebo 組	59	39%	59%	2%
原 riociguat 2.5 組	117	50%	45%	4%
CHEST-2 整體	176	33%	61%	6%

- 若假設病人失訪為惡化，則估計第 1 年免於發生臨床惡化 (clinical worsening-free survival) 的比率約為 86% (95% CI: 80~90%)，第 1 年存活率為 93% (95% CI: 88~96%)。

表五 CHEST-1 試驗療效指標於第 16 週的變化量[28]

	Placebo 組			Riociguat 2.5 組			平均最小平方差 (95% CI)	p 值
	人數	基礎值	改變量	人數	基礎值	改變量		
主要療效指標								
6MW 距離, m	88	356±75	-6±84	173	342±82	39±79	46 (25~67)	<0.001
次要療效指標								
PVR 阻力值, dyn*sec/cm ⁵	82	779±401	23±274	151	791±432	-226±248	-246 (-303~-190)	<0.001
NT-proBNP 濃度, pg/mL	73	1706±2567	76±1447	150	1508±2338	-291±1717	-444 (-843~-45)	<0.001
WHO-FC, n (%)	87			173				0.003
第 I 級		0 (0)	改善：13 位 (15%)，		3 (2)	改善：57 位 (33%)	-	
第 II 級		25 (29)	維持：68 位 (78%)		55 (32)	維持：107 位 (62%)	-	
第 III 級		60 (69)	惡化：6 位 (7%)		107 (62)	惡化 9 位 (5%)	-	
第 IV 級		2 (2)			8 (5)		-	
Borg 呼吸困難分數	88	4±2	0.2±2.4	173	4±2	-0.8±2	-	0.004
EQ-5D 分數	87	0.66±0.25	-0.08±0.34	172	0.64±0.24	0.06±0.28	0.13 (0.06 to 0.21)	<0.001
LPH 分數	86	46±23	-2±19	170	41±22	-7±19	-6 (-10~-1)	0.1
Pulmonary-artery pressure, mmHg	84	44±10	0.8±7.3	156	45±13	-4±7	-5 (-7~-3)	<0.001
Mean arterial pressure, mmHg	78	95±11	-0.3±11.8	155	95±12	-9±12	-9(-12~-6)	<0.001
Right atrial pressure, mmHg	84	9±6	-0.6±5.2	157	9±5	-1±5	-0.6 (-1.7~0.6)	0.4
Cardiac output, L/min	83	4±1	-0.03±1.07	155	4±1	0.8±1.1	0.9 (0.6~1.1)	<0.001
Pulmonary-capillary wedge pressure, mmHg	83	9±4	0.2±4.3	151	9±3	0.6±3.7	0.6 (-0.4~1.5)	0.2
Arterial oxygen saturation, %	87	94±2	-3±8	172	94±3	-2±4	-	-

表六 CHEST-1 和 CHEST-2 試驗不良事件發生率的比較[31]

事件人數 (每 100 病人年發生率)	CHEST-1 試驗		CHEST-2 試驗
	Placebo 組	Riociguat 2.5 組	全體
人數	88	173	237
鼻咽炎	10 (37.7)	29 (56.5)	86 (22.8)
暈眩	13 (49.0)	57 (111.1)	61 (16.2)
周邊水腫	20 (75.3)	30 (58.5)	61 (16.2)
上呼吸道感染	4 (15.1)	11 (21.4)	40 (10.6)
腹瀉	4 (15.1)	27 (52.6)	39 (10.3)
呼吸困難	14 (52.7)	9 (17.5)	39 (10.3)
昏厥	4 (15.1)	4 (7.8)	22 (5.8)
低血壓	3 (11.3)	16 (31.2)	17 (4.5)
咳血/肺出血	0	4 (7.8)	11 (2.9)

2.2.2 肺動脈高血壓

截至 2015 年 1 月 26 日止，獲得 1 篇已發表的系統性文獻回顧論文 (Zheng 2014[27])，以及第三期隨機分派對照臨床試驗 (PATENT-1[29]) 與其延伸試驗 (PATENT-2[30])，結果彙整如下：

2.2.2.1 PATENT-1 試驗 (Ghofrani 2013[29]；NCT00810693)

受試對象：包括原發性、家族性、或與結締組織疾病、先天性心臟病、肝硬化併門脈高壓、使用 anorexigen 或 amphetamine 引起之有症狀的肺動脈高血壓，這些病人合併肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 超過 300 dyn*sec/cm⁵、平均肺動脈壓 (mPAP) 至少 25 mmHg、和 6 分鐘步行 (6-minute walk, 6MW) 距離介於 150 至 450 公尺；病人沒有接受其他肺動脈高血壓治療，或接受 endothelin receptor antagonists (ERAs) 或非靜脈注射之 prostacyclin analogues (PCAs) 治療至少已有 90 天所使用的劑量處於穩定，病人不允許接受 phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5Is) 治療，允許病人使用穩定劑量的口服抗凝血劑、利尿劑、氧氣治療。

研究設計：PATENT-1 試驗採用 12 週、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的研究設計，在 2008 年 12 月至 2012 年 2 月期間於 30 國 124^m 個臨床中心納入 443 位病人，以 2:4:1 的方式隨機分派病人至安慰劑 (placebo) 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組。主要療效指標為比較 riociguat 2.5 組和 placebo 組於基礎值至第 12 週結束時的 6MW 變化，次要療效指標包括 PVR 阻力值、氣端

^m 124 個臨床中心包含台灣 4 個、新加坡 2 個、南韓 4 個、日本 20 個、中國 5 個。

BNP 前質 (NT-proBNP) 濃度、世界衛生組織心肺功能性分級 (WHO-FC)、至臨床惡化的時間 (time to clinical worsening, 包括第 1 次發生死亡、心肺移植、心房中膈造口術、因 PAH 惡化須住院、換藥治療...等複合性指標)、伯格式呼吸困難分數 (Borg dyspnea scoreⁿ)、健康生活品質量表得分, 如 EQ-5D 自我評估問卷^o、肺高壓生活品質 (living with pulmonary hypertension, LPH) 問卷^p。主要療效指標的分析採用改良式的治療意向群體 (mITT) 分析為原則; 此外也分析遵循計劃書治療的族群。

治療方式:

- riociguat 2.5 組: riociguat 劑量依病人個人化進行調整。劑量起始自 1 mg tid, 然後依病人收縮壓和有無低血壓症狀與癥候每 2 週調整 1 次, 第 8 週結束時的劑量視為適合病人的劑量, 範圍介於 0.5 mg tid 至 2.5 mg tid; 第 9 至 12 週的劑量維持第 8 週結束時的劑量治療。
- riociguat 1.5 mg 組: 採用 riociguat 2.5 組相同的調整方法, 但劑量達到 1.5 mg tid, 若要增量則採用偽裝 (sham) 調整的方式。
- placebo 組: 治療藥品與劑量調整皆採用模擬方式給予。

研究結果:

- a. 443 位病人 (placebo 組 126 人, riociguat 2.5 組 254 人, riociguat 1.5 mg 組 63 人) 納入試驗, 91% 的病人完成治療療程, 其中 3 組各有 6% (7/126)、3% (8/254)、2% (1/63) 因不良事件 (AEs) 未完成治療, 各有 1% (1/126)、0%、0% 因缺乏療效未完成治療。三組各有 2% (3/126)、1% (2/254)、2% (1/63) 的病人死亡, 死因與治療無關。
- b. 各組病人基礎值的特徵分布沒有顯著差異。平均 (\pm 標準差) 年齡為 51 ± 17 歲, 79% 為女性病人, 31% 為亞洲人; placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 mg 組的疾病型態主要為原發性 PAH, 各占 67% (84/126)、59% (149/254)、62% (39/63), 與結締組織疾病相關的 PAH 各占 20% (25/126)、28% (71/254)、24% (15/63), 與先天性心臟病有關的 PAH 各占 10% (12/126)、6% (15/254)、13% (8/63); WHO-FC 第 I 至第 IV 級皆有分布, 第 II 級者各占 48% (60/126)、43% (108/254)、30% (19/63), 第 III 級者各占 46% (58/126)、55% (140/254)、62% (39/63); 先前有接受治療者各占 48% (60/126)、52% (131/254)、49% (31/63), 接受 ERA (主要為 bosentan) 治療者各占 43% (54/126)、44% (113/254)、43% (27/63), 其餘少部分為接受非靜脈注射之 PCA

ⁿ 量表分數由 0 到 10 分, 0 分表示沒有呼吸困難, 10 分表示極度呼吸困難。

^o EQ-5D 分值介於 -0.6 至 1.0 之間, 分值愈高表示生活品質愈佳。

^p LPH 分值介於 0 至 105 分, 分數愈高顯示疾病對生活品質影響愈嚴重。

- (主要為吸入型之 iloprost)，placebo 組和 riociguat 2.5 組各有 1 人和 2 人同時接受 ERA 和 PCA 治療；基礎值的 6MW 依序為 368 ± 75 m、 361 ± 68 m、 363 ± 67 m；PVR 阻力值依序為 834.06 ± 476.71 dyn*sec/cm⁵、 790.96 ± 452.60 dyn*sec/cm⁵、和 847.81 ± 548.17 dyn*sec/cm⁵。
- c. 在第 12 週最終使用劑量方面，riociguat 2.5 組有 75% 使用 2.5 mg tid 治療，15% 使用 2.0 mg tid，6% 為 1.5 mg tid、3% 為 1.0 mg tid、2% 為 0.5 mg tid；riociguat 1.5 mg 組有 96% 的病人為接受 1.5 mg tid 治療。
- d. 主要療效指標（請參見表七）：mITT 分析，結果顯示 riociguat 2.5 組自基礎值至第 12 週的 6 分鐘步行（6MW）距離增加 30 m，placebo 組減少 6 m，平均最小平方差（LSMD）為 36 m，95% 信賴區間（CI）介於 20 至 52 m（ $p < 0.001$ ）。
- e. 次要療效指標（請參見表七）：
- PVR 阻力值於 riociguat 2.5 組自基礎值減少 223 dyn*sec/cm⁵，placebo 組減少 9 dyn*sec/cm⁵，LSMD 為 -226 dyn*sec/cm⁵（95% CI: $-281 \sim -170$ dyn*sec/cm⁵， $p < 0.001$ ），riociguat 2.5 組的 PVR 阻力顯著減少較多。
 - NT-proBNP 濃度於 riociguat 2.5 組自基礎值減少 198 ± 1721 pg/mL，但 placebo 組增加 232 ± 1011 pg/mL，LSMD 為 -432 （95% CI: $-782 \sim -82$ pg/mL， $p < 0.001$ ）。
 - 世界衛生組織心肺功能性分級（WHO-FC）於 riociguat 2.5 組（21%）比 placebo 組（14%）有較多的病人級數降低，嚴重程度改善，維持原等級者，riociguat 2.5 組和 placebo 組各占 76% 和 71%，嚴重等級增加者各占 4% 和 14%（ $p = 0.003$ ）。
 - riociguat 2.5 組顯著（ $p = 0.005$ ）比 placebo 組較晚發生臨床惡化（time to clinical worsening），研究原文未提供詳細數據。
 - Borg 呼吸困難分數於 riociguat 2.5 組自基礎值減少 0.4 ± 1.7 分，但 placebo 組增加 0.1 ± 2.1 分，riociguat 2.5 組顯著比 placebo 組改善較多（ $p = 0.002$ ）。
 - EQ-5D 分數雖然 riociguat 2.5 組比 placebo 組有進步，但未達統計上顯著差異（ $p = 0.07$ ）。
 - 肺高壓生活品質（LPH）於 riociguat 2.5 組自基礎值減少 6 ± 18 分，placebo 組增加 0.4 ± 18.2 ，LSMD 為 -6 （95% CI: $-10 \sim -3$ ， $p = 0.002$ ），riociguat 2.5 組的生活品質顯著比 placebo 組改善較多。
- f. 次族群分析：
- 以先前有無治療經驗來看，先前沒有治療經驗者於 riociguat 2.5 組和 placebo 組的 6MW 改變量之 LSMD 為 38 m（95% CI: $16 \sim 60$ m），若有治療經驗者，則為 34 m（95% CI: $11 \sim 56$ m）。

人數	6MW 改變量	LSMD
----	---------	------

		Placebo 組	Riociguat 2.5 組	(95% CI)
沒有治療經驗者, m	189	-6	32	38 (16~60)
有治療經驗者, m	191	-5	27	34 (11~56)

- 先前以 ERA 治療或以 PCA 治療區分來看，先前以 ERA 治療者於 riociguat 2.5 組和 placebo 組的 LSMD 為 24 m (95% CI: 1~48 m)，以 PCA 治療者於 riociguat 2.5 組和 placebo 組的 LSMD 為 106 m (95% CI: 38~173 m)。

	人數	6MW 改變量		LSMD (95% CI)
		Placebo 組	Riociguat 2.5 組	
先前以 ERA 治療者, m	167	0	23	24 (1~48)
先前以 PCA 治療者, m	24	-49	56	106 (38~173)

- 以肺動脈高血壓 (PAH) 病因來看，原發性/家族性者、結締組織疾病引發者、其他疾病引發者 (門脈高壓、先天性心臟病、使用 anorexigen 或 amphetamine) 的 LSMD 依序為 43 m (95% CI: 23~62 m)、27 m (95% CI: -7~61 m)、20 m (95% CI: -26~66 m)。

	人數	6MW 改變量		LSMD (95% CI)
		Placebo 組	Riociguat 2.5 組	
原發性/家族性者, m	241	-8	35	43 (23~62)
結締組織疾病引發者, m	96	-8	18	27 (-7~61)
其他疾病引發者, m	43	10	29	20 (-26~66)

- 若區分世界衛生組織心肺功能性分級 (WHO-FC) 為第 I 或第 II 級、第 III 或第 IV 級來看，LSMD 依序為 14 m (95% CI: -9~36 m)、59 m (95% CI: 37~81 m)。

	人數	6MW 改變量		LSMD (95% CI)
		Placebo 組	Riociguat 2.5 組	
第 I 或第 II 級者, m	177	18	30	14 (-9~36)
第 III 或第 IV 級者, m	202	-30	29	59 (37~81)

- 若合併先前有無治療經驗和 WHO-FC 分級來看，仍以第 III 或第 IV 級的病人有較多的步行距離改善程度。

	人數	6MW 改變量	LSMD
--	----	---------	------

	Placebo 組	Riociguat 2.5 組	(95% CI)	
有治療經驗且第 I 或第 II 級者, m	70	21	29	9 (-26~45)
有治療經驗且第 III 或第 IV 級者, m	120	-25	26	51 (22~80)
沒有治療經驗且第 I 或第 II 級者, m	107	16	31	16 (-13~45)
沒有治療經驗且第 III 或第 IV 級者, m	82	-37	34	69 (36~103)

- g. 最常發生的嚴重不良事件(SAEs)分別為昏厥(riociguat 2.5 組和 placebo 組各為 1%和 4%)、肺高壓惡化(riociguat 2.5 組和 placebo 組各為 < 1%和 2%)、胸痛(riociguat 2.5 組和 placebo 組各為 1%)、右心室衰竭(riociguat 2.5 組和 placebo 組各為 1%)。Riociguat 2.5 組發生與治療藥品相關的 SAEs 包括 3 例昏厥和 1 例發生肝功能指數上升、暈眩、昏厥前兆(presyncope)、急性腎衰竭、和低血壓，placebo 組有 1 例發生腹瀉、昏厥前兆、昏厥、呼吸困難、和肺高壓惡化。

2.2.2.2 PATENT-2 延伸試驗 (Rubin 2015[30]; NCT00863681)

受試對象：完成 12 週 PATENT-1 試驗的病人若沒有發生藥品相關之嚴重不良事件(SAEs)則在簽屬同意書後可進入 PATENT-2 試驗，但在 PATENT-1 試驗已發生肺高壓相關臨床惡化而退出者，不能進入 PATENT-2 試驗。

研究設計：延續 PATENT-1 試驗，PATENT-2 試驗的病人群來自 27 國的 97 個臨床中心。試驗的前 8 週仍持續維持盲化處置，以及個人化的藥品劑量調整(最高劑量至 2.5 mg tid)，8 週後採開放作業模式(open-label)治療，預計至 2016 年 6 月研究結束。試驗的主要目的是評估 riociguat 長期治療的安全性和耐受性，此外針對療效進行探索性分析。

研究結果：

- f. 405 位完成 12 週治療的病人中，有 396 人(97.8%)進入延伸試驗；其中 324 位(82%)病人在 2013 年 3 月期中分析時仍持續治療。396 位病人的平均年齡為 50 ± 16 歲，80%為女性，先前沒有治療經驗者占 50%(197/396)，其中病人在 PATENT-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組者各占 49%(53/109)、49%(30/56)、54%(114/231)；396 人中有 62%的病因為原發性，其中病人在 PATENT-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組者各占 68%(74/109)、63%

- (35/56)、59% (136/231)。WHO-FC 第 I 級者占 3%，第 II 級者占 43%，第 III 級者占 54%，第 IV 級者占 1%；病人在 PATENT-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組者其第 II 級的分布依序為 50%、30%、和 42%，第 III 級的分布依序為 45%、55%、和 63%。基礎值 6MW 平均距離為 367 ± 67 m，PATENT-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組者的平均距離依序為 378 ± 66 m、 364 ± 67 m、 359 ± 68 m。
- g. 在治療劑量方面，PATENT-2 試驗第 8 週（盲化作業期）結束時，病人在 PATENT-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組者治療劑量達 2.5 mg tid 的比率各為 77%、79%、91%，治療劑量為 2.0 mg tid 的比率各為 12%、13%、2%，治療劑量為 1.5 mg tid 的比率各為 7%、4%、5%。第 1 年治療劑量為 2.5 mg tid 者占 86%，2.0 mg tid 者占 8%，1.5 mg tid 者占 4%，1.0 mg tid 和 0.5 mg tid 者各占 1%。
- h. 安全性方面（各不良事件的每 100 病人年發生率請參見表八）：
- 發生任何不良事件（AEs）的比率為 97%（384/396），無論於 PATENT-1 試驗是那一組皆無顯著差異；其中低血壓占 9%（37/396），病人在 PATENT-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組者的分布依序為 6%（7/109）、10%（24/231）、和 11%（6/56）；昏厥占 7%（28/396），在 PATENT-1 試驗屬於 placebo 組、riociguat 2.5 組、riociguat 1.5 組者的分布依序為 9%（10/109）、6%（15/231）、和 5%（3/56）。此外 PATENT-2 試驗有 6%（25/396）的病人發生咳血（hemoptysis）或肺出血，2.5%（10/396）的病人屬於 SAE，其中 2 人可能是與藥品治療相關；1 人發生藥品相關死亡，1 人須中斷 riociguat 治療，且其後死亡，1 人至 2013 年 3 月尚未解決，剩餘 7 人獲得緩解或不須減量或中斷 riociguat 治療。PATENT-1 試驗的 riociguat 2.5 組有 6 人（2%）發生咳血或肺出血，2 人（1%）屬於 SAE。
 - 有 54% 的病人發生藥品相關 AEs，最常見的包括暈眩（9%）、頭痛（8%）、呼吸困難（8%）；藥品相關的 SAEs 占 7%，最常見者為昏厥（2%）、PAH 惡化（1%）。
 - PATENT-2 試驗共有 27 例死亡，其中 3 例與藥品相關，死因包括咳血/肺出血和肺炎、心肺停止併缺氧缺血性腦病變、PAH 惡化。
- i. 探索性結果指標：
- 327 位病人在基礎值的 6MW 距離為 367 ± 67 m，第 1 年的 6MW 距離為 419 ± 97 m，整體病人的改變量為 51 ± 74 m。在 PATENT-1 試驗屬於 placebo 組（85 人）、riociguat 2.5 組（192 人）、riociguat 1.5 組（50 人）病人的 6MW 距離改變量依序為 46 ± 76 m、 53 ± 70 m、 56 ± 88 m。
 - 世界衛生組織心肺功能性分級（WHO-FC）在 PATENT-1 試驗基礎

值與 PATENT-2 試驗第 1 年之各嚴重度分級與改變趨勢臚列於下：

	人數	I	II	III	IV
基礎值	395	3%	43%	54%	1%
第 1 年	339	8%	61%	28%	2%
WHO-FC 改變	人數	改善	維持	惡化	
原 placebo 組	89	26%	66%	8%	
原 riociguat 2.5 組	199	36%	57%	7%	
原 riociguat 1.5 組	51	31%	67%	2%	
PATENT-2 整體	339	33%	61%	6%	

- 若假設病人失訪為死亡或惡化，則估計第 1 年免於發生臨床惡化（time to clinical worsening）的比率約為 84%（95% CI: 80~87%），第 1 年存活率為 90%（95% CI: 87~93%）。

表七 PATENT-1 試驗療效指標於第 12 週的變化量[29]

	Placebo 組			Riociguat 2.5 組			平均最小平方差 (95% CI)	p 值
	人數	基礎值	改變量	人數	基礎值	改變量		
主要療效指標								
6MW 距離, m	126	368±75	-6±86	254	361±68	30±66	36 (20~52)	<0.001
次要療效指標								
PVR 阻力值, dyn*sec/cm ⁵	107	834±477	-9±317	232	791±453	-223±260	-226 (-281~-170)	<0.001
NT-proBNP 濃度, pg/mL	106	1228±1775	232±1011	228	1027±1799	-198±1721	-432 (-782~-82)	<0.001
WHO-FC, n (%)	125			254				0.003
第 I 級		4 (3)	改善：18 位 (14%)，	5 (2)		改善：53 位 (21%)	-	
第 II 級		60 (48)	維持：89 位 (71%)	108 (43)		維持：192 位 (76%)	-	
第 III 級		58 (46)	惡化：18 位 (14%)	140 (55)		惡化 9 位 (4%)	-	
第 IV 級		3 (2)		1 (0.4)			-	
Borg 呼吸困難分數	126	3.9±2.5	0.1±2.1	254	4±2	-0.4±1.7		0.002
EQ-5D 分數	124	0.7±0.2	-0.03±0.30	253	0.7±0.2	0.03±0.24	0.06 (0.01~0.11)	0.07
LPH 分數	122	42±23	0.4±18.2	247	42±22	-6±18	-6 (-10~-3)	0.002
Pulmonary-artery pressure, mmHg	109	49±15	-0.5±9.4	235	47±15	-4±8	-4 (-6~-2)	<0.001
Mean arterial pressure, mmHg	109	91±12	-1±13	229	90±13	-9±11	-7 (-10~-5)	<0.001
Right atrial pressure, mmHg	108	7±5	1±5	235	8±5	-0.2±5.8	-1.0 (-2.2~0.1)	0.07
Cardiac output, L/min	108	4±1	-0.01±1.07	233	4±1	1±1	0.9 (0.7~1.2)	<0.001
Pulmonary-capillary wedge pressure, mmHg	108	9±4	0.5±4.7	234	9±3	1±4	0.4 (-0.4~1.2)	0.08
Mixed venous oxygen saturation, %	100	66±9	-2±9	210	65±10	3±8	5 (3~7)	<0.001

表八 PATENT-1 和 PATENT-2 試驗不良事件發生率的比較[30]

事件人數 (每 100 病人年發生率)	PATENT-1 試驗		PATENT-2 試驗
	Placebo 組	Riociguat 2.5 組	全體
人數	126	254	396
鼻咽炎	16 (59.3)	29 (51.2)	167 (23.2)
頭痛	36 (133.4)	90 (158.9)	147 (20.5)
暈眩	19 (70.4)	46 (81.2)	144 (20.0)
周邊水腫	19 (70.4)	52 (91.8)	134 (18.7)
腹瀉	18 (66.7)	43 (75.9)	115 (16.0)
咳嗽	14 (51.9)	13 (23.0)	104 (14.5)
噁心	18 (66.7)	49 (86.5)	84 (11.7)
上呼吸道感染	7 (26.0)	9 (15.9)	81 (11.3)
嘔吐	15 (55.6)	31 (54.7)	80 (11.1)
消化不良	11 (40.8)	55 (97.1)	80 (11.1)
呼吸困難	16 (59.3)	20 (35.3)	74 (10.3)
胸痛	13 (48.2)	18 (31.8)	64 (8.9)
鼻出血	1 (3.7)	15 (26.5)	63 (8.8)
低血壓	3 (11.1)	27 (47.7)	46 (6.4)
昏厥	5 (18.5)	5 (8.8)	42 (5.9)
昏厥前兆	1 (3.7)	5 (8.8)	12 (1.7)
咳血/肺出血	3 (11.1)	7 (12.4)	45 (6.3)

2.2.2.3 系統性文獻回顧研究–Zheng 2014[27]

Zheng 2014 系統性文獻回顧研究的主要目的在了解肺動脈高壓病人以口服標靶藥品治療在死亡率上的效益。研究以 pulmonary hypertension 為關鍵字搜尋 PubMed、Embase、Cochrane Library 至 2013 年 9 月為止的相關論文，以及回顧先前系統性文獻回顧論文及所納入論文的文獻清單，納入符合下列 4 項標準的論文，1) 隨機分派安慰劑對照臨床試驗、2) 試驗病人符合 2009 年 ESC 和 ERS 指引的診斷標準、3) 任何試驗的處置藥品為 prostanoids、ERAs、PDE5Is、PCAs、或 sGCS、4) 試驗病人為肺動脈高壓成人病患，且經追蹤至少 8 週。文獻搜尋與納入判定過程係由 2 位評估者進行，意見歧異以討論解決，並以 Jadad scale 評估臨床試驗的研究品質。研究的主要結果指標為全死因死亡率，次要指標為臨床惡化、WHO-FC 改善、和 6MW 距離。研究以 Cochran Q 和 I² statistic 檢定不同試驗之間的異質性，若各試驗間的有效程度 (effect size) 存在異質性，便採用隨機效應模式 (random-effect model) 分析，否則採固定效應模式 (fixed-effect model) 分析。

文獻搜尋結果獲得 1766 篇論文，經納入標準篩選後，剩餘 17 篇論文（發表於 2001 年至 2013 年間）符合本研究要求，其中 1 篇論文包含 2 項臨床試驗，故總計納入 18 項隨機分派對照臨床試驗（RCTs）共計 4363 位病人的研究結果，其中 2784 位服用口服標靶藥品，1579 位為接受安慰劑治療的病人，中位數研究時間為 16 週（介於 12 週至 96 週）。17 項 RCTs 納入的病人群以原發性肺動脈高壓（iPAH）和/或遺傳性 PAH 為主，另 1 項比較 bosentan 與 placebo 的 RCT 僅納入罹患艾森門格症候群（Eisenmenger syndrome）的病人；研究病人群的 WHO-FC 大部分為第 III 級或第 IV 級，有 1 項 RCT 僅納入第 II 級的病人群。18 項 RCTs 的藥品處置包括 ERAs（bosentan、ambrisentan、macitentan）有 8 項研究、PDE5Is（sildenafil、tadalafil、vardenafil）有 4 項研究、PCAs（beraprost、treprostinil）有 5 項研究、sGCS（riociguat）有 1 項研究；有 8 項研究允許其他血管擴張劑做為基礎治療（background therapy），其中包括 2 項研究以 epoprostenol 為基礎治療、2 項研究以 bosentan 或 sildenafil 為基礎治療，另 4 項研究納入包含無治療經驗與正接受基礎治療的病人。各項比較組合經 Eggers' regression test 檢定，顯示無發表偏差（publication bias）。

針對口服標靶治療藥品組比較安慰劑組的全死因死亡、臨床性惡化[†]、WHO-FC 改善至少一個級數、6MW 距離改善、因不良事件退出治療等結果指標的相對風險值（relative risk, RR）列表於九。其中 ERAs 藥品在臨床惡化的複合性指標、WHO-FC 改善至少一個級數、6MW 距離顯著優於 placebo 組；PDE5Is 在全死因死亡率、臨床惡化複合性指標、WHO-FC 改善至少一個級數、6MW 距離顯著優於 placebo 組；PCAs 僅 6MW 距離顯著優於 placebo 組；sGCS 類別藥品（riociguat）僅有 1 項 RCT，顯示臨床惡化複合性指標和 6MW 距離顯著優於 placebo 組。此外在因不良事件退出治療方面，除 PCAs 類別藥品的相對風險顯著高於 placebo 組外，其餘皆與 placebo 組相當。

表九 Zheng 2014 統合分析結果

藥品類別	ERAs	PDE5Is	PCAs	Riociguat	
	試驗數	8	4	5	1
全死因 死亡率	RR	0.82	0.22	0.90	0.40
	(95%CI)	(0.52~1.30)	(0.07~0.71)	(0.46~1.79)	(0.08~1.94)
	p 值	0.396	0.011	0.773	0.254
	I ²	0.0%	7.5%	0.0%	-
	試驗數	8	4	5	1
臨床性惡化	RR	0.40	0.42	0.78	0.25
	(95%CI)	(0.22~0.73)	(0.28~0.64)	(0.55~1.11)	(0.08~0.74)
	p 值	0.003	0.000	0.167	0.013

[†] 6 項 RCTs 的定義不明，另 12 項 RCTs 意指包含死亡、接受肺移植、接受心房間隔內漏術、因失償性 PAH 住院、接受新治療、或 WHO-FC 嚴重度惡化等複合性指標。

藥品類別		ERAs	PDE5Is	PCAs	Riociguat
WHO-FC 至少改善一個級數	I ²	62.3%	3.8%	0.0%	-
	試驗數	8	2	3	1
	RR	1.44	4.88	1.26	1.50
	(95%CI)	(1.17~1.78)	(2.21~10.78)	(0.87~1.82)	(0.93~2.42)
	p 值	0.001	0.000	0.222	0.095
6 MWD 距離改善	I ²	0.0%	0.0%	0.0%	-
	試驗數	7	4	5	1
	RR	35.16	38.89	19.88	36.00
	(95%CI)	(22.58~47.73)	(22.59~55.18)	(10.12~29.64)	(20.00~52.00)
	p 值	0.000	0.000	0.000	0.000
因不良事件退出治療	I ²	45.8%	82.5%	55.6%	-
	試驗數	8	4	5	1
	RR	0.92	0.64	3.41	0.51
	(95%CI)	(0.66~1.28)	(0.39~1.04)	(2.06~5.63)	(0.19~1.34)
	p 值	0.626	0.072	0.000	0.173
	I ²	0.0%	0.0%	0.0%	-

(五)建議者提供之資料

建議者-台灣拜耳股份有限公司（以下簡稱拜耳公司）在 2014 年 11 月 3 日函送健保署的資料中提供其所申請兩項適應症^s的 2 項樞紐試驗（CHEST-1 和 PATENT-1）已發表論文，另提供 2 項樞紐試驗發表於 2014 年 9 月歐洲胸腔學會年會有關第 2 年分析數據的新聞稿，以及 1 篇拜耳公司針對 CTEPH 診斷委託執行的系統性文獻回顧執行摘要[32]。CHEST-1 和 PATENT-1 樞紐試驗之已發表文獻前於本報告(四).2 小節說明，於此不再贅述。前述執行摘要說明系統性文獻回顧的目的在回顧流行病學、疾病負擔、現有肺高壓標靶藥品安全性與療效的相關數據，但未進行本案藥品與標靶藥品的間接比較分析[32]。

有關樞紐試驗第 2 年分析數據的新聞稿，經查該年會之論文摘要已公開發表，故摘錄相關數據於下：

1. CHEST-2 研究至截止時間（2014 年 3 月）有 72.2%（171/237）的病人至少接受 2 年或以上的 riociguat 治療，有 7.6%（18/237）的病人轉換其他藥品治療。5% 的病人因不良事件（AE）中斷治療，與藥品治療相關最常見的 AE 為頭暈（11%）、消化不良（8%）、低血壓（5%），有 3%（7/237）的病

^s 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；2. 原發性肺動脈高血壓。

人發生與藥品治療相關的昏厥嚴重不良事件 (SAE)，有 2% (4/237) 的病人發生與治療無關的肺出血 SAE。第 2 年的整體存活率為 93%，15 位病人加上其他 PAH 藥品治療。有關 CHEST-2 第 2 年的 6MW 距離與 WHO-FC 變化情形請參見表十與表十一[33]。

表十 CHEST-1 與 CHEST-2 不同時間點的 6MW 距離變化量

	原 placebo 組	原 riociguat 2.5 組	整體 riociguat 組
從基礎值至第 16 週的改變量 (CHEST-1)	n = 81 8 ± 63 m	n = 154 50 ± 59 m	- -
從基礎值至第 28 週的改變量 (CHEST-2 第 12 週)	n = 75 51 ± 64 m	n = 145 61 ± 59 m	- -
從基礎值至 CHEST-2 第 1 年的改變量	n = 58 37 ± 69 m	n = 114 59 ± 58 m	n = 172 51 ± 62 m
從基礎值至 CHEST-2 第 2 年的改變量	- -	- -	162 50 ± 68 m

表十一 CHEST-1 與 CHEST-2 不同時間點的 WHO-FC 變化

	人數	I	II	III	IV
基礎值	236	1%	31%	65%	3%
第 1 年	177	14%	54%	31%	1%
WHO-FC 變化	人數	改善	維持	惡化	
第 1 年					
原 placebo 組		59	39%	59%	2%
原 riociguat 2.5 組		117	50%	45%	4%
CHEST-2 整體		176	33%	61%	6%
第 2 年					
CHEST-2 整體		170	39%	58%	3%

2. PATENT-2 研究至截止時間 (2014 年 3 月) 有 77.5% (307/396) 的病人至少接受 2 年或以上的 riociguat 治療，有 3.3% (13/396) 的病人轉換其他藥品治療。10% 的病人因不良事件 (AE) 中斷治療，與藥品治療相關最常見的 AE 為頭暈 (10%)、頭痛 (8%)、消化不良 (9%)，有 3.3% (13/396) 的病人發生與藥品治療相關的昏厥嚴重不良事件 (SAE)，有 1% (4/396) 的病人發生與治療相關的肺出血 SAE。第 2 年的整體存活率為 93%，17% 先前無治療經驗的病人額外加上其他 PAH 藥品治療。有關 PATENT-2 第 2 年的 6MW 距離與 WHO-FC 變化情形請參見表十二與表十三[34]。

表十二 PATENT-1 與 PATENT-2 不同時間點的 6MW 距離變化量

	原 placebo 組	原 riociguat 2.5 組	原 riociguat 1.5 組	整體 riociguat 組
從基礎值至 PATENT-2 第 1 年的改變量	n = 85 46 ± 76 m	n = 192 53 ± 70 m	n = 50 56 ± 88 m	n = 327 51 ± 74 m
從基礎值至 PATENT-2 第 2 年的改變量	-	-	-	296 47 ± 85 m

表十三 PATENT-1 與 PATENT-2 不同時間點的 WHO-FC 變化

	人數	I	II	III	IV
基礎值	236	3%	43%	54%	1%
第 1 年	339	8%	61%	28%	2%
WHO-FC 變化	人數	改善	維持	惡化	
第 1 年					
原 placebo 組	89	26%	66%	8%	
原 riociguat 2.5 組	199	36%	57%	7%	
原 riociguat 1.5 組	51	31%	67%	2%	
PATENT-2 整體	339	33%	61%	6%	
第 2 年					
PATENT-2 整體	306	33%	58%	9%	

四、療效評估結論

1. 療效參考品

- (1) 慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH): 雖然歐洲 ESC/ERS 臨床診療指引建議無法手術之 CTEPH 成人病患及接受手術治療後仍持續發生或復發之成人病患可考慮以肺動脈高壓的特定藥品治療, 惟這些藥品於我國皆無治療 CTEPH 的許可適應症, 此外參酌 riociguat 的隨機分派對照臨床試驗 (CHEST-1 試驗) 是以安慰劑為比較品, 目前缺乏 riociguat 與其他活性藥品直接比較或間接比較的研究, 故查驗中心評估 riociguat 在此適應症無合適的療效參考品。
- (2) 原發性肺動脈高血壓 (iPAH): 雖然 riociguat 的隨機分派對照臨床試驗是以安慰劑做為比較品, 且目前缺乏與其他活性藥品直接比較或間接比較的研究, 鑒於國際臨床診療指引建議, 以及考量藥品於分子功能路徑上的作用機轉、藥品口服劑型、國內主管機關許可適應症、健保收載適應症等因素, 查驗中心認為除安慰劑外, macitentan、ambrisentan、bosentan、sildenafil 亦可做為療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH):

- a. 加拿大 CADTH: 相對療效與安全性的決策主要是參酌 CHEST-1 試驗結果, 2014 年 7 月 17 日公布的共同藥物審查結果建議收載 Adempas[®] (riociguat) 用於治療無法手術慢性血栓栓塞性肺高壓 (即 WHO 分類之第四類) 或手術治療後仍持續發生或復發的成人 (至少 18 歲或以上) 病患, 且其世界衛生組織心肺功能嚴重度為第 II 或第 III 級者, 收載條件: 限有診治 CTEPH 經驗的臨床醫師開立處方, 且須大幅調降藥價。
- b. 澳洲 PBAC: 至 2015 年 1 月 27 日止, 查無醫療科技評估相關報告可供參考。
- c. 英國 NICE: 至 2015 年 1 月 27 日止, 查無醫療科技評估相關報告可供參考。欲使用 riociguat 治療的病人須要依據《Individual Funding Requests》辦法, 個別申請英格蘭國民健康服務系統 (NHS England) 的經費補助許可。
- d. 蘇格蘭 SMC: 相對療效與安全性的證據主要是來自 CHEST-1 試驗和 CHEST-2 延伸試驗, 在 2014 年 11 月 7 日公布有條件收載 Adempas[®] (riociguat) 於蘇格蘭國民健康服務系統, 用於治療無法手術慢性血栓栓塞性肺高壓或手術治療後仍持續發生或復發的成人病患, 且其世界衛生組織心肺功能嚴重度為第 II 或第 III 級者, 限用於不適合以 PDE5I 治療、或不能耐受、或治療無效的病人, 處方限由蘇格蘭肺血管單位中心專科醫師開立。上述建議的前提必須是 riociguat 在病人用藥可近性協議 (Patient Access Scheme, PAS) 下符合成本效益水準; 若 PAS 於蘇格蘭國民健康服務系統 (NHS Scotland) 持續生效, 或本藥品具 PAS 等值的公告價, 甚至是更低價的情況下, 本建議持續有效。

(2) 原發性肺動脈高血壓 (iPAH):

- a. 加拿大 CADTH: 至 2015 年 1 月 27 日止, 查無醫療科技評估相關報告可供參考。
- b. 澳洲 PBAC: 相對療效與安全性是參考 PATENT-1 試驗, 以及廠商提供的間接比較 (riociguat 與 bosentan 的間接比較, 以及 riociguat 與 sildenafil 的間接比較) 結果, 在 2014 年 3 月會議決議在高度專科化藥品補助計畫 (Section 100 Highly Specialised Drugs Program) 下收載 riociguat, 用於治療肺動脈高血壓, 但最終給付條件尚未公布。
- c. 英國 NICE: 至 2015 年 1 月 27 日止, 查無醫療科技評估相關報告可供參考。欲使用 riociguat 治療的病人須要依據《Individual Funding Requests》辦法, 個別申請英格蘭國民健康服務系統 (NHS England) 的經費補助許可。
- d. 蘇格蘭 SMC: 至 2015 年 1 月 27 日止, 查無醫療科技評估相關報告可供參考。

3. 相對療效與安全性（人體健康）

(1) 慢性血栓栓塞性肺高壓（CTEPH）：

a. CHEST-1 試驗採 16 週、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的研究設計，納入包括台灣在內的 26 國 89 所臨床中心的 261 位病人，病人年齡介於 18 至 80 歲，診斷為慢性血栓栓塞性肺高壓，且經判斷是技術上不適合接受手術的病人或經肺動脈內膜摘除手術後復發或持續發生肺高壓者，6 分鐘步行（6MW）距離介於 150 至 450 公尺，肺血管阻力（PVR）超過 300 dyn*sec/cm⁵，且平均肺動脈壓（mPAP）至少 25 mmHg 的病人，進入試驗前 3 個月內未接受 endothelin receptor antagonists（ERAs）、prostacyclin analogues（PCAs）、phosphodiesterase type 5 inhibitors（PDE5Is）、一氧化氮類似物（NO donor）的治療。

- 主要療效指標顯示 riociguat 2.5 mg 組自基礎值至第 16 週的 6 分鐘步行距離平均增加 39 公尺，placebo 組平均增加 6 公尺，平均治療差異為 46 公尺（95% CI: 25~67 公尺， $p < 0.001$ ）。兩組的次族群分析顯示：不適合手術者的 6 分鐘步行距離平均差異為 54 公尺（95% CI: 29~78 公尺），手術後復發或持續發生者為 26 公尺（95% CI: -16~68 公尺）；WHO 心肺嚴重度第 I 或第 II 級者的平均差異為 24 公尺（95% CI: -14~63 公尺），第 III 或第 IV 級者為 54 公尺（95% CI: 28~79 公尺）。
- riociguat 2.5 組的 PVR 阻力顯著比 placebo 組減少（平均差為 -246 dyn*sec/cm⁵），NT-proBNP 濃度顯著比 placebo 組減少（平均差為 -444 pg/mL），顯著比 placebo 組有較多的病人改善 WHO 心肺嚴重度分級（改善者為 33% 比 15%，維持者為 62% 比 78%，惡化者為 5% 比 7%）。

b. CHEST-2 延伸試驗是納入完成 16 週 CHEST-1 試驗且沒有發生藥品相關嚴重不良事件的 237 位病人，試驗前 8 週以盲化方式個人化調整藥品劑量（最高劑量至 2.5 mg tid），之後採開放作業模式治療，允許由研究者判定再加上 ERAs 和 PCAs 做為附加合併治療的必要性。

- 第 1 年整體病人（172 人）6MW 距離比 CHEST-1 試驗基礎值增加了 51 ± 62 公尺，第 2 年（162 人）增加 50 ± 68 公尺。
- 第 1 年整體病人（177 人）WHO 心肺嚴重度改善者為 33%、維持者為 61%、惡化者為 6%；第 2 年（170 人）改善者為 39%、維持者為 58%、惡化者為 3%。
- 第 2 年的整體存活率為 93%。
- 截至 2014 年 3 月止，有 72.2%（171/237）的病人至少接受 2 年或以上的 riociguat 治療，與藥品治療有關最常見的不良事件為頭暈（11%）、消化不良（8%）、低血壓（5%），3%（7/237）的病人發生與藥品治療有關的昏厥嚴重不良事件。

(2) 原發性肺動脈高血壓（iPAH）：

- a. PATENT-1 試驗採 12 週、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的研究設計，納入包括台灣在內的 30 國 124 所臨床中心的 443 位病人，病人診斷包括原發性、家族性、或與結締組織疾病、先天性心臟病、肝硬化併門脈高壓、使用 anorexigen 或 amphetamine 引起之有症狀的肺動脈高血壓，合併肺血管阻力 (PVR) 超過 300 dyn*sec/cm⁵、平均肺動脈壓 (mPAP) 至少 25 mmHg、6 分鐘步行 (6MW) 距離介於 150 至 450 公尺，允許接受 endothelin receptor antagonists (ERAs) 或非靜脈注射之 prostacyclin analogues (PCAs) 治療至少已有 90 天且劑量穩定的病人，不允許接受 phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5Is) 治療。
- 主要療效指標顯示 riociguat 2.5 組自基礎值至第 12 週的 6 分鐘步行距離平均增加 30 公尺，placebo 組平均減少 6 公尺，平均治療差異為 36 公尺 (95% CI: 20~52 公尺, $p < 0.001$)。兩組的次族群分析顯示：先前沒有治療經驗者的 6 分鐘步行距離平均差異為 38 公尺 (95% CI: 16~60 公尺)，有治療經驗者為 34 公尺 (95% CI: 11~56 公尺)；先前以 ERA 治療者的平均差異為 24 公尺 (95% CI: 1~48 公尺)，以 PCA 治療者為 106 公尺 (95% CI: 38~173 公尺)；原發性/家族性肺動脈高血壓 (PAH) 者的平均差異為 43 公尺 (95% CI: 23~62 公尺)，結締組織疾病引發 PAH 者為 27 公尺 (95% CI: -7~61 公尺)，其他疾病引發者 (門脈高壓、先天性心臟病、使用 anorexigen 或 amphetamine) 為 20 公尺 (95% CI: -26~66 公尺)；WHO 心肺嚴重度第 I 或第 II 級者的平均差異為 14 公尺 (95% CI: -9~36 公尺)，第 III 或第 IV 級者為 59 公尺 (95% CI: 37~81 公尺)；先前有治療經驗且 WHO 心肺嚴重度第 III 或第 IV 級者的平均差異為 51 公尺 (95% CI: 22~80 公尺)，沒有治療經驗且 WHO 心肺嚴重度第 III 或第 IV 級者為 69 公尺 (95% CI: 36~103 公尺)。
 - riociguat 2.5 組的 PVR 阻力顯著比 placebo 組減少 (平均差為 -226 dyn*sec/cm⁵)，NT-proBNP 濃度顯著比 placebo 組減少 (平均差為 -432 pg/mL)，顯著比 placebo 組有較多的病人改善 WHO 心肺嚴重度分級 (改善者為 21% 比 14%，維持者為 76% 比 71%，惡化者為 4% 比 14%)。
- b. PATENT-2 延伸試驗是納入完成 12 週 PATENT-1 試驗且沒有發生藥品相關嚴重不良事件的 396 位病人，試驗前 8 週以盲化方式個人化調整藥品劑量 (最高劑量至 2.5 mg tid)，之後採開放作業模式持續治療。
- 第 1 年整體病人 (327 人) 6MW 距離比 PATENT-1 試驗基礎值增加了 51 ± 74 公尺，第 2 年 (296 人) 增加 47 ± 85 公尺。
 - 第 1 年整體病人 (339 人) WHO 心肺嚴重度改善者為 33%、維持者為 61%、惡化者為 6%；第 2 年 (306 人) 改善者為 33%、維持者為 58%、惡化者為 9%。
 - 第 2 年的整體存活率為 93%。
 - 截至 2014 年 3 月止，有 77.5% (307/396) 的病人至少接受 2 年或以上

的 riociguat 治療，與藥品治療有關最常見的不良事件為頭暈（10%）、頭痛（8%）、消化不良（9%），3.3%（13/396）的病人發生與藥品治療有關的昏厥嚴重不良事件，1%（4/396）的病人發生與治療相關的肺出血嚴重不良事件。

4. 醫療倫理

加拿大病人團體表示 CTEPH 的身體症狀可能很嚴重且難以預測，影響自我與孩子的照護能力，照護者會扮演重要的角色。蘇格蘭一個血栓領域慈善團體表示 CTEPH 對病人生活有嚴重影響，對體能衰弱的病人而言，外科手術不是都能成功，riociguat 對病人的生活具有正面影響。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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 CRD/INAHTA/Cochrane Library/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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	適應症 CTEPH：於 2014 年 7 月公告。 適應症 iPAH：至 2015 年 1 月 9 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	適應症 CTEPH：至 2015 年 1 月 9 日止查無資料。 適應症 iPAH：於 2014 年 3 月公告。
NICE (英國)	適應症 CTEPH：至 2015 年 1 月 9 日止查無資料。 適應症 iPAH：至 2015 年 1 月 9 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋 結果。
建議者提供之資料	

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

CTEPH 為慢性血栓栓塞性肺高壓 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) 的縮寫。

iPAH 為原發性肺動脈高血壓 (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension 或稱 Primary Pulmonary Hypertension) 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

1.1 適應症：慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH)

根據加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CADTH) 於 2014 年 7 月所公布的收載建議[20]，有條件地建議收載 riociguat 用於慢性血栓栓塞性肺高壓 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 屬 WHO Group 4, 以下簡稱 CTEPH)，限用於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 級的成年病人，收載條件包括：限於具診治 CTEPH 經驗的臨床醫師開立，且須大幅調降藥價。

廠商提交一則成本效用分析 (cost-utility analysis)，評估 riociguat 用於治療 CTEPH 之成效，評估觀點為加拿大公共保險人，評估時間為 20 年，評估策略包括：(1) riociguat 每日 3 次；(2) 安慰劑；(3) bosentan，包括原廠藥與學名藥。該分析建構馬可夫模型 (Markov model) 以模擬病人長期的健康結果與對應的醫療費用，依病人的肺功能分為三個健康狀態 (包括 WHO FC II、WHO FC III 及 WHO FC IV)，另外並立死亡為收斂狀態 (absorbing state)。療效證據、副作用發生頻率、病人特質分布、健康效用權重等取自兩則臨床試驗，在第一個循環週期 (最初 16 週)，病人在各級肺功能健康狀態的轉移機率依評估策略而異，安慰劑組係取自 CHEST-1 試驗，而 riociguat 組則是取自 CHEST-2 試驗。超過試驗觀察期後，分別採用兩則試驗報告的存活曲線外推、延展後續的轉移機率。

比較 riociguat 與 bosentan 的療效證據，是基於一則間接比較分析，其中 riociguat 組取自 CHEST-1 試驗，而 bosentan 組則是取自 BENEFiT 試驗，假設兩個試驗中的安慰劑組為共同比較品，並假設 bosentan 組的終生療效為定值、不隨時間改變。這則間接比較分析僅納入肝毒性與高血壓兩項副作用指標。各級肺功能對應的死亡機率，係來自廠商委託執行的一則歐洲病歷回顧研究。

廠商分析結果指出，相較於安慰劑，riociguat 的效果較佳但成本較高，遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER 值) 為 173,524 加幣/QALY (經校正健康生活品質效用權重之存活人年數, quality-adjusted life-year)，機率性敏感度分析顯示若每 QALY 的閾值訂為 50,000 加幣，則 riociguat 符合成本效益的機率幾近於 0%。若相較於 bosentan 的學名藥，riociguat 的 ICER 值約為 187,347 加幣/QALY；但若相較於 bosentan 的原廠藥，riociguat 效果較佳且成本略低，是具有成本效益優勢的評估策略。

就此 CADTH 新藥評估團隊：共同藥物審查 (CDR) 認為廠商提交的分析有以下限制：(1) 長期使用 riociguat 對改善肺功能的效益尚不明確，若長期療效未若廠商假設持續且緩解病況，則 ICER 值將對應增加；(2) 廠商假設死亡率將隨肺功能惡化而加劇，又同時假設死亡率亦隨治療而異，前述兩項假設可能使得廠商分析重複列計 riociguat 的效益；(3) riociguat 與 bosentan 的比較療效證據具有相當的不確定性，廠商提供的間接比較分析顯示，兩種藥品在肺功能改善的效益未達統計檢定的顯著差異 (odds ratio 1.15, 95% 信賴區間介於 0.51 到 2.61)。

在考量上述模型限制後，CDR 縮短評估期間，列計 riociguat 在試驗觀察期後、持續降低死亡率的效益，則 riociguat 相較於安慰劑的 ICER 值增加到 434,311 加幣/QALY，riociguat 相較於 bosentan 學名藥的 ICER 值增加到 492,361 加幣/QALY。相對地，若僅計肺功能改善致死亡率下降的效益，則 riociguat 相較於安慰劑的 ICER 值增加到 350,519 加幣/QALY，riociguat 相較於 bosentan 學名藥的效果較差且成本較高，反具成本效益劣勢。最後，在多數的情境分析中，riociguat 相較於 bosentan 原廠藥的效果較佳且成本略低，是具有成本效益優勢的評估策略；惟當僅計肺功能改善致死亡率下降的效益時，其效果略差但成本略低。

在這項評估中，廠商建議就不同劑量的膜衣錠核予相同藥價（flat price，每錠 42.75 加幣），其每日藥費相近於 bosentan 原廠藥，但高過 bosentan 學名藥（約為 2.85 倍）。

最後，CDEC 形成建議的經濟考量如下：CDEC 注意到 CDR 說明該國約有 60% 到 80% 的 CTEPH 病人接受 bosentan 治療，然 bosentan 在此病人群屬適應症外應用（off-label use），又 bosentan 與 riociguat 的成本效益分析具相當的不確定性。然 CDEC 認為在廠商建議的藥品售價下，riociguat 的 ICER 值過高，不符成本效益，故最終決議為有條件的建議收載：在 riociguat 藥價調整到其 ICER 值符合成本效益水準的前提下，建議收載 riociguat 用於 CTEPH，惟限用於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 級的成年病人，並限於具診治 CTEPH 經驗的臨床醫師開立。

1.2 適應症：原發性肺動脈高血壓（iPAH）

至 2015 年 1 月 9 日止，查無 CADTH 對於 riociguat 用於「原發性肺動脈高血壓（Primary Pulmonary Hypertension 或稱 Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension，屬 WHO Group 1，以下簡稱 iPAH）」之相關評估報告。

2. PBAC（澳洲）

2.1 適應症：慢性血栓栓塞性肺高壓（CTEPH）

至 2015 年 1 月 9 日止，查無澳洲藥物福利諮詢委員會（PBAC）對於 riociguat 用於 CTEPH 之相關評估報告。

2.2 適應症：原發性肺動脈高血壓（iPAH）

根據 PBAC 於 2014 年 3 月發布的建議[21]，建議收載 riociguat 於高度專科化藥物補助計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme Section 100），但給付條件尚未公布，經查澳洲健保藥品補助系統（PBS）亦尚未收載。給付規定初稿如下：用

於治療肺動脈高血壓，包括原發性、結締組織疾病續發性、先天性心臟病續發性的病人群，惟限於肺功能分級為 WHO 第 III 級到第 IV 級的病人，且須經事前審查核准後使用。相較於本案評估適應症：iPAH，PBAC 這則評估報告的適應症較廣，以下酌情摘錄與本案評估適應症相關的內容供參。

由於廠商主張 riociguat 的療效與安全性皆不劣於 bosentan，故提交一則最低成本分析（cost-minimisation analysis，簡稱 CMA），另由於 PBAC 會前建議廠商增列 sildenafil 為參考品，廠商一併提供 riociguat 與 sildenafil 的 CMA 供參。根據間接比較分析定義對等療效劑量如下：(1) riociguat 1 mg 到 2.5 mg，每日三次，相對於 bosentan 62.5 mg 或 125 mg，每日兩次；(2) riociguat 1 mg 到 2.5 mg，每日三次，相對於 sildenafil 20 mg，每日三次。

廠商認為以 riociguat 取代 bosentan，可望降低 bosentan 用藥期間肝功能監測的醫療服務費用，節省醫療福利計畫（Medicare Benefits Schedule，MBS）預算。PBAC 注意到廠商送審文件並未支持 riociguat 的安全性優於 bosentan，但前述假設暗喻著 riociguat 可望減少安全性監測的要求；另外，PBAC 注意到因併發症接受 riociguat、或接受同步治療、或同時並用 bosentan 的肺動脈高血壓病人群，仍須常規接受肝功能監測，因此認為廠商此項假設不符實況。

廠商送審文件提供的 riociguat 批發藥價（Dispensed price for maximum quantity，簡稱 DPMQ）係以 bosentan 為參考品，並計 bosentan 藥費與每月一次的肝功能監測費用，以成本中平原則（cost-neutral substitution）估計而得。送審文件估計 riociguat 藥價的方法複雜且不符合 PBAC 指引的建議，但是其估計結果與按 PBAC 指引的估計值相近。

廠商基礎方案分析假設 riociguat 僅取代 bosentan 市場，並於補充分析假設 riociguat 可能取代各種肺動脈高血壓藥物（依市佔率代入）。PBAC 認為廠商依 bosentan 與 sildenafil 市佔率估計被取代藥物的藥費，此項分析較不利於 riociguat 但屬合理，PBAC 亦同意廠商主張 riociguat 將取代其他藥品的藥費，不會造成藥物補助計畫（PBS）額外的預算影響。

在財務影響的部分，廠商估計逐年符合本案藥品使用條件之病人族群少於 10,000 人，riociguat 逐年藥費低於 1,000 萬澳幣，且取代 bosentan 藥費支出，使 PBS 的預算持平；又降低肝功能監測的醫療服務費用，使 MBS 的預算節省。

但 PBAC 注意到，廠商並未列計 riociguat 劑量調整所需的專科醫師門診費用，且誤計病人部分負擔的費用，使得廠商高估 riociguat 節省 MBS 預算的效益。又 PBAC 注意到 PBS 的預算影響受到參考品的影響甚劇，假設 riociguat 僅取代 bosentan 並不合理。最後，PBAC 注意到廠商建議價格下，riociguat 的療程藥費高於其他肺動脈高血壓藥品。

最後，PBAC 形成建議的經濟考量如下：以依市佔率加權 bosentan 與 sildenafil 的藥價為參考品，PBAC 同意 riociguat 的相對療效與相對安全性不劣於參考品，且經最低成本分析支持 riociguat 的成本相當於參考品，故建議收載。

3. NICE (英國)

3.1 適應症：慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH)

至 2015 年 1 月 9 日止，查無英國國家健康及照護卓越研究院 (NICE) 對於 riociguat 用於 CTEPH 之相關評估報告。

3.2 適應症：原發性肺動脈高血壓 (iPAH)

至 2015 年 1 月 9 日止，查無 NICE 對於 riociguat 用於 iPAH 之相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

4.1.1 適應症：慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH)

依據蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 於 2014 年 11 月 7 號發布的第 1001/14 號建議[26]，有條件地建議收載 riociguat 用於 CTEPH，限用於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 級的成年病人，另立給付條件包括：限用於不適用或無法耐受 sildenafil 的病人群，或經 sildenafil 治療無效的病人群^a；且限於蘇格蘭肺血管醫學單位 (Scottish Pulmonary Vascular Unit) 的專科醫師開立。這項建議的前提條件是：在一則病人用藥可近性協議 (PAS) 下，使 riociguat 符合成本效益水準，方建議收載。

廠商提供一則成本效用分析，以蘇格蘭國家醫療保健服務 (National Health Service) 觀點，考量該體系的治療現況，係以 sildenafil 為第一線治療，bosentan 或 sildenafil, bosentan^b 為第二線治療，故定義評估病人群為經 sildenafil 治療無效或無法耐受 sildenafil 的病人群，參考品為 bosentan。廠商分析的評估時間為病人終生 (最長達 40 年)，模型分為兩部分，首先在開始治療的前 16 週，以決策樹模擬病人經治療後，分屬「肺功能改善」、「肺功能持平」與「肺功能惡化」的分布；其後，以存活曲線延展、預測長期治療的效果，並增列「療效衰退 (clinical deterioration)」與「死亡」兩種健康狀態。

^a 原文為不適用或無法耐受第五型磷酸二酯酶抑制劑藥物 (phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE 5 inhibitor) 或經 PDE 5 inhibitor 治療無效。

^b 在第一線接受 sildenafil 治療有部分反應的病人群，其第二線治療可能並用 sildenafil, bosentan。

療效證據，部份來自一則已發表的文獻，估計六分鐘步行試驗(6-minute walk test, 6MWT)增加 50 公尺，其療效衰退 (clinical deterioration) 的相對風險比為 0.75 (hazard ratio, 95%信賴區間 0.67 到 0.84)。同時，受限於未得直接比較試驗，riociguat 與 bosentan 的比較療效係基於一則間接比較分析，療效指標包括肺功能狀況的改變、副作用所致的停藥及死亡率。相較於 bosentan，riociguat 於肺功能改善的勝算比為 1.15 (odds ratio, 95%信賴區間 0.51 到 2.61)，riociguat 於副作用致停藥的勝算比為 3.24 (95%信賴區間 0.28 到 58.03)，riociguat 於死亡風險的勝算比為 0.29 (95%信賴區間 <0.01 到 18.43)。樞紐試驗發現 riociguat 改善六分鐘步行距離達 46 公尺 (相較於安慰劑)，而 bosentan 改善六分鐘步行距離僅為 2 公尺 (相較於安慰劑)。

健康效用權重取自樞紐試驗 (CHEST-1 試驗) 收錄的病人資料，以六分鐘步行距離、WHO 肺功能分級、病人於基期的個人特質分布為自變項，預測 EQ-5D 量表的分數與對應的效用權重。各健康狀態下，病人的健康效用權重係依其六分鐘步行距離及 WHO 肺功能分級而異，因此即便是同在一個健康狀態下的病人，仍可能有不同的健康效用權重。最後，假設處於療效衰退狀態的病人，其六分鐘步行距離比基期衰退 10%，以此估計其健康效用權重。

成本列計藥費、例行檢查、後續追蹤 (例如專科醫師門診、六分鐘步行試驗等) 及 CTEPH 相關併發症 (例如急診、額外的家庭醫師門診、社會照護服務等) 的費用。假設臨床醫師能夠很快地診斷副作用所致的停藥，繼而處方另一種藥品 (riociguat 組換用 bosentan，bosentan 組換用 sildenafil, bosentan)，同時不列計這些副作用所致的醫療費用。

廠商提供一則病人用藥可近性協議 (機密文件)，經蘇格蘭病人用藥可近性協議評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 審查，認為其內容可行。在此協議下，riociguat 效果較佳 (增加 0.47 QALYs) 且成本略低，是具有成本效益優勢的評估策略。

廠商同時提供一系列的敏感度分析，包括結構、單維、機率性與定率性分析，發現影響分析結果的關鍵參數是因 riociguat 增加的存活人年數，相較於基礎方案分析為 1.92 個月，若延長為 6 個月、12 個月及 17 個月，則 riociguat 的 ICER 值分別為 <0 英鎊/QALY (具成本效益優勢)、5,930 英鎊/QALY 及 13,298 英鎊/QALY。在情境敏感度分析中，即使保守估計 riociguat 改善六分鐘步行距離的效益、或六分鐘步行試驗對療效衰退的相對風險比、或評估時間長度、或是移除未達統計顯著水準的療效差異，皆未推翻 riociguat 具有成本效益優勢的結論。

SMC 注意到此模型有下列幾項限制：(1) 比較療效證據的限制：間接比較分析收錄的臨床試驗未完全符合廠商訴求的病人群與治療地位，雖然廠商提供一則

次族群分析，以肺功能屬 WHO 第 III 級到第 IV 級的病人群（比擬為經 sildenafil 治療無效、較嚴重的病人）療效優於 WHO 第 I 級到第 II 級（比擬為未經 sildenafil 治療無效、較不嚴重的病人），以此宣稱 riociguat 於第二線治療的療效與試驗觀察結果無異，然 SMC 認為這項假設的不確定性甚高，且在間接比較分析中未以對等的次族群評估 bosentan 之相對效益，恐有偏利於 riociguat 之虞；(2) 廠商提供的經濟評估分析過於複雜，廠商另外提供一則最低成本分析，假設比較藥品的療效無異，分析結果指出 riociguat 的成本相對低廉。

在財務影響的部分，估計 riociguat 用於 CTEPH，逐年適用人數約為 7 人，市場滲透率隨時間增加，並假設逐年停藥率為 6%，估計第一至五年之藥費介於 16.1 萬英鎊到 16.4 萬英鎊，取代其他藥費支出，則逐年預算影響為 3.9 萬英鎊至 4.0 萬英鎊。

最後，SMC 形成建議的經濟考量包括：A. SMC 接受廠商以第一線的臨床試驗結果支持 riociguat 用在第二線治療的效果，並認同 riociguat 在改善六分鐘步行距離的效果優於 bosentan，又在病人用藥可近性協議下，riociguat 的成本相對低廉，歸結 riociguat 是具成本效益優勢的策略；B. riociguat 所致的預算影響是可接受的。

4.1.2 適應症：原發性肺動脈高血壓（iPAH）

至 2015 年 1 月 9 日止，查無 SMC 對於 riociguat 用於 iPAH 之相關評估報告。在 SMC 的第 1001/14 號建議中[26]，提到 riociguat 的適應症亦包括肺動脈高血壓，但廠商僅向 SMC 建議收載於 CTEPH。

5. 彙整各國醫療科技評估組織建議

綜合上述，彙整建議者建議我國中央健康保險署給付 riociguat 的適應症，及各國醫療科技評估組織的建議，詳請參見表十四。

表十四 彙整各國醫療科技評估組織建議

	慢性血栓栓塞性肺高壓 chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 簡稱 CTEPH	原發性肺動脈高血壓 idiopathic pulmonary arterial hypertension, 簡稱 iPAH
建議者建議 我國中央健康保險署給付適應症	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。	原發性肺動脈高血壓。
加拿大 CADTH	有條件地建議收載（2014 年 7 月）[20]，用於 CTEPH，限用於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	查無評估記錄。

	慢性血栓栓塞性肺高壓 chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 簡稱 CTEPH	原發性肺動脈高血壓 idiopathic pulmonary arterial hypertension, 簡稱 iPAH
	成年病人，建議收載條件包括：限於具診治 CTEPH 經驗的臨床醫師開立，且須大幅調降藥價。	
澳洲 PBAC	查無評估記錄。	建議收載（2014 年 3 月）[21]，於高度專科化藥物補助計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme Section 100），但給付條件尚未公布，經查澳洲健保藥品補助系統（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）亦尚未收載。給付規定初稿如下：用於治療肺動脈高血壓，包括原發性、結締組織疾病續發性、先天性心臟病續發性的病人群，惟限於肺功能分級為 WHO 第 III 級到第 IV 級的病人，且須經事前審查核准後使用。
英國 NICE	查無評估記錄。	查無評估記錄。
蘇格蘭 SMC	有條件地建議收載（2014 年 11 月）[26]，用於 CTEPH，限用於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 級的成年病人，另立給付條件包括：限用於不適用或無法耐受 sildenafil 的病人群，或經 sildenafil 治療無效的病人群；且限於蘇格蘭肺血管醫學單位（Scottish Pulmonary Vascular Unit）的專科醫師開立。這項建議的前提條件是：在一則病人用藥可近性協議（Patient Access Scheme）下，使 riociguat 符合成本效益水準，方建議收載。	查無評估記錄。

電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane Library/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）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	Patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; or patients with Pulmonary Arterial Hypertension.
Intervention	Riociguat OR Adempas
Comparator	無設限。
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only).
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 1 月 13 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

就本案建議藥品 riociguat 用於 CTEPH 或 iPAH，未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析或成本分析。若放寬國家或健康照護體系的設限，亦未查獲依他國健康照護情境執行之成本效果分析可供參考。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未針對本次給付建議提出其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

1. 適應症：慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH)

就 CTEPH，美國一則保險申報資料回溯分析，以兩次以上肺高壓就診紀錄 (ICD-9-CM code: 416.0 或 416.8)，並以第一次出現肺高壓就診紀錄的日期為準，往前 12 個月到往後 1 個月期間內，出現過一次以上肺栓塞就診紀錄者為 CTEPH，這項分析初步估計 65 歲人口罹患 CTEPH 的盛行率約為百萬分之 63 (信賴區間 34 到 91)，65 歲以上人口罹患 CTEPH 的盛行率約為百萬分之 1,007 (信賴區間 904 到 1,111) [35]。相對於西班牙病人登錄系統報告的盛行率 (百萬分之 3.2，摘自文獻[36]，查無原文)，此估計值高出許多，作者推論其估計值可能受限於申報資料診斷碼的精確度與申報行為的潛在偏誤。

治療 CTEPH 係以肺動脈血栓內膜切除術 (pulmonary endarterectomy) 為主，但仍有高達 20% 到 40% 的病人不適合接受手術治療[37]；此外，在接受手術治療的病人中，約有 10% 到 20% 治療結果不彰或復發[37]。一則以美國保險人觀點切入的預算影響分析，估計 CTEPH 病人中，約有 36.4% 不適合開刀，另約有 7.9% 開刀後效果不彰，合計 44.3% 的 CTEPH 病人適用本案評估藥品[36]。

2. 適應症：原發性肺動脈高血壓 (iPAH)

就 iPAH，過去查驗中心曾在 Opsumit 膜衣錠 (Opsumit film-coated tablets 10mg) 醫療科技評估報告 (2014 年 1 月) [26] 回顧肺動脈高血壓的疾病負擔，以下節錄相關內容，並予更新、補充。

查驗中心曾執行一項委託研究案，分析 2008 年到 2012 年間，因肺動脈高血壓相關診斷 (ICD-9 CM code: 416.0、416.8、416.1 及 416.9) 尋求健保醫療服務 (含門、住診) 的人數^c，粗略估計其中屬原發性肺動脈高血壓者^d，逐年盛行個案數約在 3,000 到 3,600 例，個案數逐年增加[38]。惟健保資料庫未登錄疾病嚴重程度資訊，無法判斷病人於 WHO 肺功能分級的分布。

對照國外相關統計數據，彙整各國盛行率之統計數據於表十五，結果顯示各地原發性肺動脈高血壓盛行率介於百萬分之 6.5 到百萬分之 25[39-41]，與我國健保申報資料粗估盛行率百萬分之 128 到百萬分之 157[38]，兩者差異甚巨。

表十五 比較各國肺動脈高血壓盛行率[38]¹

各地盛行率報告	肺動脈高血壓			
	不分型別	原發型	結締組織疾病續發型	先天性心臟疾病續發型
法國 French national registry (2002-2003) [39]	15	6.5	2.3	1.7
蘇格蘭 Scottish Morbidity Record (1986-2001) [40]	52	25	15	12
蘇格蘭 Scottish Pulmonary Vascular Unit (2002-2005) [40]	26	9	10	7
英國 National Audit of Pulmonary Hypertension 2011 [41]				
英格蘭	40.8	12.4	11.8	12.3

^c 篩選門、住診申報記錄中就醫診斷任一欄位為 416.0、416.8、416.1 及 416.9 者，依加密身分證字號歸戶後，再從中住診一次(含)以上或門診兩次(含)以上者為潛在肺動脈高血壓病人。

^d 依就醫日期(年)，當年任一次就醫紀錄診斷碼為 416.8 者歸類為續發型 (SPAH)，剩餘個案中當年任一次就醫紀錄診斷碼為 416.0 者歸類為原發型 (IPAH)，最後剩餘個案歸類為未明型別 (nonspecific PAH)。

各地盛行率報告	肺動脈高血壓			
	不分型別	原發型	結締組織疾病續發型	先天性心臟疾病續發型
蘇格蘭	42.9	24.8	9.0	6.2
威爾斯	45.2	13.1	9.8	18.3
美國 privately insured/Medicare claims database (1999-2007) [35]				
<65 歲	109			
≥65 歲	451			

註 1：單位為 10^{-6} ，意即百萬分之一。

(二)核價參考品之建議

查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下說明。

首先，riociguat 在 WHO ATC/DDD Index 2015^e編碼為 C02KX05，屬「C02K Other antihypertensives」的「C02KX Other antihypertensives」類，同屬 C02KX 類的藥品成分包括 bosentan、ambrisentan、sitaxentan 及 macitentan[42]。經查詢西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[17]，同屬 C02KX 類且未經註銷的記錄另有三種成分，即為 bosentan、ambrisentan 及 macitentan，惟三成分的適應症皆未涵蓋 CTEPH，然三成分的適應症皆涵蓋 iPAH。

進而查詢健保藥品給付規定[16]，目前經健保收載用以治療肺動脈高血壓的藥品包括 iloprost (B01AC11，含吸入劑與輸注液)、epoprostenol (B01AC09)、treprostinil (B01AC21)、sildenafil (G04BE03)、bosentan (C02KX01)、ambrisentan (C02KX02) 及 macitentan (C02KX04)。其中 bosentan、ambrisentan 及 macitentan 的 ATC 分類最相近，惟三成分皆未給付於 CTEPH，然三成分皆給付於 iPAH。

另一方面，回顧 riociguat 相關的臨床對照試驗，是以安慰劑為對照藥品，未提供額外的核價參考品選擇。

綜觀上述，查驗中心建議以 bosentan、ambrisentan 及 macitentan 為核價參考品，此外，考量 sildenafil 亦經收載給付於 iPAH，因此 sildenafil 亦為可能的核價參考品選項之一。

^e 解剖治療化學分類系統 (Anatomical Therapeutic Chemical classification)。

(三)財務影響

依據本案建議者（廠商）提供的預算影響分析，若依建議者建議給付條件收載本案建議藥品，目標病人有二：慢性血栓栓塞性肺高壓（CTEPH）與原發性肺動脈高血壓（iPAH），以下依病人群分別說明：

1. 適應症：慢性血栓栓塞性肺高壓（CTEPH）

依建議書所載的建議給付適應症：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。建議者假設目標病人群的治療現況是獲健保給付適應症外應用（off-label use）的藥品^f，則比較治療現況與新給付情境，其五年內的財務影響源自於riociguat與既有藥品間的藥價差。基於上述情境，建議者估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在CTEPH病人群的年度藥費約在1,500萬元到6,500萬元間，取代既有藥品的藥費支出，逐年預算影響約在400萬元到1,500萬元間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

- (1) 適用riociguat給付條件的CTEPH新發病人數，是採用以下三個步驟估計而得：A. 以2016年到2020年間，我國成年人口數估計值為基礎；B. 佐以我國靜脈血栓盛行率（ 15.9×10^{-5} ）、肺栓塞佔靜脈血栓的比例（28.3%）、肺栓塞病人發生CTEPH的年發生率（3.1%），層層套疊估計逐年CTEPH新發個案數近30例；C. 再以CTEPH病人無法手術的比例（41%），估計適用riociguat給付條件的病人數。
- (2) 舊情境中被取代藥物的藥費，是根據以下四項假設估計而得：A. 被取代藥物概分為ERA藥物（如bosentan、ambrisentan）、PDE-5抑制劑（如sildenafil）及PCA藥物（如iloprost）三類，引用六個歐洲國家的調查結果，假設三類藥品在CTEPH的市佔率各為59.7%、34.4%及5.8%；B. 以健保支付價估計三類藥品的每日藥費：ERA藥物為3,784元、PDE-5抑制劑為735元（用原廠藥價估計）、PCA藥物為6,630元（假設每天用6支）；C. 假設每位病人每月用藥30天、每年用藥12個月；D. 最後也最重要的是，假設健保支付適應症外應用的藥品，換言之，假設健保支付前述藥品於CTEPH病人。
- (3) 新情境中riociguat的藥費，是根據以下三項假設估計而得：A. 以建議者建議價格估算每日藥費；B. 假設前一年的用藥人數中，約有91%到95%的病人在

^f 包括內皮素受體的阻斷劑（endothelin receptor antagonist，稱ERA，例如bosentan、ambrisentan）、第5型磷酸二脂酶抑制劑（phosphodiesterase type 5 inhibitor，稱PDE-5抑制劑，例如sildenafil）或環素衍生物（prostacyclin analogue，稱PCA，例如iloprost）。

隔年繼續用藥；C. 假設每位病人每月用藥 30 天、每年用藥 12 個月。

查驗中心針對建議者所作的預算影響分析的評論如下：

- (1) 建議者預算影響分析之架構清楚並提供部分參數出處文獻之全文，有助於驗證工作進行。
- (2) 查驗中心認為 riociguat 在 CTEPH 病人群的預算影響，關鍵在於過去健保是否支付適應症外應用的藥品。若過去健保支付 bosentan、sildenafil 等藥品於 CTEPH 病人，則預算影響納入被取代藥物的藥費節省應屬合理；反之，若過去健保未支付前述藥品於 CTEPH 病人，則前述預算影響不應納入被取代藥物的藥費節省，意即預算影響等同於年度藥費。
- (3) 查驗中心注意到建議者估計病人數，疑似遺漏術後效果不彰或術後復發的 CTEPH 病人群，參考一則以美國保險人觀點切入的預算影響分析，估計 CTEPH 病人中，約有 36.4% 不適合開刀，另約有 7.9% 開刀後仍須藥物治療 (62.9%*12.5%)，合計 44.3% 的 CTEPH 病人適用本案評估藥品[36]，略高於建議者估計 (41%)。就此，查驗中心提供一則敏感度分析結果並陳供參，經調整適用 riociguat 給付條件的 CTEPH 病人數的估計，則年度藥費約在 1,600 萬元到 6,700 萬元間，若得取代既有藥品的藥費支出，逐年預算影響約在 400 萬元到 1,600 萬元間；若不得取代既有藥品的藥費支出，逐年預算影響等同年度藥費。

2. 適應症：原發性肺動脈高血壓 (iPAH)

依建議書所載建議給付適應症：原發性肺動脈高血壓。建議者假設目標病人群的治療現況是使用 ERA 藥物 (如 bosentan、ambrisentan)，則比較治療現況與新給付情境，其五年內的財務影響源自於 riociguat 與 ERA 藥物的藥價差。基於上述情境，建議者估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在 iPAH 病人群的年度藥費約在 3,700 萬元到 6,800 萬元間，取代 bosentan 的藥費支出，逐年預算影響近乎於零元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

- (1) 適用 riociguat 給付條件的 iPAH 病人數，是參考罕見疾病防治及藥物法年報，估計逐年盛行個案數為 180 人，不隨時間增加。
- (2) 建議者主觀估計逐年市場滲透率介於特定比例 (建議者機密資料，故未摘錄於本報告)。
- (3) 舊情境中 ERA 藥物的藥費，是根據以下兩項假設估計而得：A. 以健保支付價估計 ERA 藥物的每日藥費為 3,784 元；B. 假設每位病人每月用藥 30 天、每

年用藥 12 個月。

- (4) 新情境中 riociguat 的藥費，是根據以下兩項假設估計而得：A. 以建議者建議價格估算每日藥費；B. 假設每位病人每月用藥 30 天、每年用藥 12 個月。

查驗中心針對建議者所作的預算影響分析的評論如下：

- (1) 建議者預算影響分析之架構清楚並提供部分參數出處文獻之全文，有助於驗證工作進行。
- (2) 查驗中心認為 riociguat 在 iPAH 病人群的預算影響，關鍵在於 riociguat 的健保給付規定。若 riociguat 比照 bosentan、ambrisentan 與 macitentan 的健保給付規定，則以 ERA 藥物的申報量或用藥病人數估計潛在市場規模，方屬可接受；又 riociguat 未限於 sildenafil 之後線治療，若其治療地位與 sildenafil 相當，則 sildenafil 的申報量或用藥病人數亦為潛在市場之一。然，建議者未於建議書中明述建議給付規定，使得前述情境具有相當的不確定性。
- (3) 查驗中心注意到建議者估計 iPAH 用藥的盛行個案數，疑有低估之虞。經查建議者疑似引用民國 101 年醫院通報因 iPAH 處方 ERA 藥物的病人數（出處為 103 年罕見疾病防治及藥物法年報[43]），忽略同期因 iPAH 處方 sildenafil 等其他藥品的病人，恐致年度藥費被低估。再者，建議者假設 iPAH 用藥的盛行個案數不隨時間增加，對照健保申報統計結果逐年增加，此項假設恐致年度藥費被低估。
- (4) 查驗中心注意到建議者假設目標病人群的治療現況僅有 ERA 藥物，忽略每日藥費相對低廉的 sildenafil，此項假設高估被取代藥品的藥費，恐致預算影響被低估。

就前述(3)及(4)之不確定性，查驗中心提供一則敏感度分析結果並陳供參，以健保申報資料統計為基礎，預測未來五年 iPAH 用藥人日數，若 riociguat 僅取代 ERA 藥物，則年度藥費約在 2,800 萬元到 5,500 萬元間，預算影響近乎於零；但若 riociguat 亦取代部分 sildenafil 用藥（假設在 sildenafil 的市佔率約為在 ERA 藥物的 20%），則年度藥費約在 4,300 萬元到 1.00 億元間，取代既有藥品的藥費支出，逐年預算影響約在 1,200 萬元到 3,700 萬元間。

3. 小結

綜合上述，查驗中心認為建議者估計略有低估之虞，且估計結果將依健保支付實況及藥品給付規定而異。

首先，riociguat 在 CTEPH 病人群的預算影響，關鍵在於過去健保是否支付適應症外應用的藥品。若過去健保支付 bosentan、sildenafil 等藥品於 CTEPH 病

人，則預算影響納入被取代藥物的藥費節省應屬合理；反之，若過去健保未支付前述藥品於 CTEPH 病人，則前述預算影響不應納入被取代藥物的藥費節省，意即預算影響等同於年度藥費。

其次，riociguat 在 iPAH 病人群的預算影響，關鍵在於 riociguat 的健保給付規定，若 riociguat 在 iPAH 的給付規定比照 bosentan 等 ERA 藥物，且限於 sildenafil 後線，則 riociguat 的潛在市場僅包括 ERA 藥物應屬合理；反之，若不限於 sildenafil 後線，則 riociguat 的潛在市場包括 ERA 藥物與 sildenafil，年度藥費與預算影響將對應增加。

以下彙整 riociguat 在兩項適應症的預算影響分析結果於表十六供參。

表十六 彙整 riociguat 在兩項適應症之預算影響分析

	慢性血栓栓塞性肺高壓 chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 簡稱 CTEPH	原發性肺動脈高血壓 idiopathic pulmonary arterial hypertension, 簡稱 iPAH
建議者估計		
年度藥費	1,500 萬元 到 6,500 萬元	3,700 萬元 到 6,800 萬元
預算影響	400 萬元 到 1,500 萬元	0 萬元 到 0 萬元
查驗中心估計		
年度藥費		
低估計值	1,600 萬元 到 6,700 萬元	2,800 萬元 到 5,500 萬元 ³
高估計值		4,300 萬元 到 10,000 萬元 ⁴
預算影響		
低估計值	400 萬元 到 1,600 萬元 ¹	0 萬元 到 0 萬元 ³
高估計值	1,600 萬元 到 6,700 萬元 ²	1,200 萬元 到 3,700 萬元 ⁴

註 1：假設過去健保支付 bosentan、sildenafil 等藥品於 CTEPH 病人，因此預算影響納入被取代藥物的藥費節省。

註 2：假設過去健保不支付 bosentan、sildenafil 等藥品於 CTEPH 病人，因此預算影響不納入被取代藥物的藥費節省。

註 3：假設 riociguat 在 iPAH 的給付規定比照 bosentan 等 ERA 藥物，且限於 sildenafil 後線，則 riociguat 的潛在市場僅包括 ERA 藥物。以健保申報資料統計為基礎，預測未來五年 iPAH 用藥人日數，以估計 riociguat 在 ERA 藥物的預期市場佔有率（依建議者假設）與被取代藥物的藥費節省。

註 4：假設 riociguat 在 iPAH 的給付規定比照 bosentan 等 ERA 藥物，且不限於 sildenafil 後線，則 riociguat 的潛在市場包括 ERA 藥物與 sildenafil，以健保申報資料統計為基礎，預測未來五年 iPAH 用藥人日數，分計 riociguat 在 ERA 藥物與 sildenafil 的預期市場佔有率（前者依建議者假設，後者依建議者假設乘以 20%）與被取代藥物的藥費節省，再加計兩部分的年度藥費與預算影響。

七、經濟評估結論

1. 回顧各國醫療科技評估組織之給付建議與經濟考量，摘述如下：

慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH)

- (1) 加拿大 CADTH 有條件地建議收載 riociguat 用於 CTEPH，限於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 級的成年病人，收載條件包括：限於具診治 CTEPH 經驗的臨床醫師開立，且須大幅調降藥價。形成建議的經濟考量是：在廠商建議的藥品售價下，riociguat 不符成本效益，在 riociguat 藥價調整到其 ICER 值符合成本效益水準的條件下，建議收載。
- (2) 蘇格蘭 SMC 有條件地建議收載 riociguat 用於 CTEPH，限於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 級的成年病人，另立給付條件包括：限用於不適用或無法耐受 sildenafil 的病人，或經 sildenafil 治療無效的病人；且限於蘇格蘭肺血管醫學單位 (Scottish Pulmonary Vascular Unit) 的專科醫師開立。這項建議的前提條件是：在一則病人用藥可近性協議 (Patient Access Scheme) 下，使 riociguat 符合成本效益水準，方建議收載。形成建議的經濟考量是：A. SMC 接受廠商以第一線的臨床試驗結果支持 riociguat 用在第二線治療的效果，並認同 riociguat 在改善六分鐘步行距離的效果優於 bosentan，又在病人用藥可近性協議下，riociguat 的成本相對低廉，歸結 riociguat 是具成本效益優勢的；B. riociguat 所致的預算影響是可接受的。

原發性肺動脈高血壓 (iPAH)

- (3) 澳洲 PBAC 建議收載 riociguat 於高度專科化藥物補助計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme Section 100)，但給付條件尚未公布，經查澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 亦尚未收載。給付規定初稿如下：用於治療肺動脈高血壓，包括原發性、結締組織疾病續發性、先天性心臟病續發性的病人，惟限於肺功能分級為 WHO 第 III 級到第 IV 級的病人，且須經事前審查核准後使用。形成建議的經濟考量是：以依市佔率加權 bosentan 與 sildenafil 的藥價為參考品，PBAC 同意 riociguat 的相對療效與相對安全性不劣於參考品，且經最低成本分析支持 riociguat 的成本相當於參考品，故建議收載。

2. 我國決策情境相關經濟證據：

- (1) 查驗中心建議以 bosentan、ambrisentan 及 macitentan 為核價參考品，此外，考量 sildenafil 亦經收載給付於 iPAH，因此 sildenafil 亦為可能的核價參考品選項之一。
- (2) 在成本效益部分，建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究，學術資料庫亦未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
- (3) 就 riociguat 在慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH) 的預算影響，建議者估計本品收載得前五年內，逐年藥費約在 1,500 萬元到 6,500 萬元，可能取代適應症外應用藥品，逐年預算影響介於 400 萬元到 1,500 萬元。查驗中心認為建議者估計略有低估之虞，且估計結果將依健保支付實況及藥品給付規定而異。查驗中心加計數後仍須藥物治療的病人數，估計年度藥費介於 1,600 萬到 6,700 萬，若過去健保支付 bosentan、sildenafil 等藥品於 CTEPH 病人，則逐年預算影響介於 400 萬元到 1,600 萬元；反之，若過去健保未支付前述藥品於 CTEPH 病人，則預算影響等同於年度藥費。
- (4) 就 riociguat 在原發性肺動脈高血壓 (iPAH) 的預算影響，建議者估計本品收載得前五年內，逐年藥費約在 3,700 萬元到 6,800 萬元，可能取代既有藥品，逐年預算影響近於零元。查驗中心認為建議者估計略有低估之虞，且估計結果將依健保支付實況及藥品給付規定而異。查驗中心以健保申報資料統計為基礎，預測未來五年 iPAH 用藥人日數，若 riociguat 僅取代 ERA 藥物，則年度藥費約在 3,100 萬元到 7,200 萬元間，預算影響近乎於零；但若 riociguat 亦取代部分 sildenafil 用藥，則年度藥費約在 4,600 萬元到 1.17 億元間，取代既有藥品的藥費支出，逐年預算影響約在 1,200 萬元到 3,700 萬元間。

與本案相關的醫療科技評估報告

1. Opsumit 膜衣錠 (Opsumit film-coated tablets 10mg) 醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. Published 2014. Accessed January 14, 2015.
2. 修訂肺動脈高血壓藥品 sildenafil (如 Revatio®) 擴增藥品給付範圍於先天性心臟病合併肺動脈高血壓. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. Published 2012. Accessed January 14, 2015.

參考資料

1. Galiè N, Hooper MM, Humbert M, 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)* 2009; 30(20): 2493-2537.
2. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(25_S).
3. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(25_S).
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(12, Supplement): S5-S12.
5. 公告罕見疾病名單暨 ICD-9-CM 編碼. 衛生福利部國民健康署. <http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Service/FileCount.aspx?file=ThemeDocFile&TopicFile=201501151213540864&TopicFilename=%e5%85%ac%e5%91%8a%e7%bd%95%e7%97%85%e5%88%86%e9%a1%9e%e5%ba%8f%e8%99%9f%e5%bd%99%e7%b8%bd%e8%a1%a8.doc>. Published 2015. Accessed February 3, 2015.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(25_S).
7. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory*

- Investigation* 2013; 51(3): 134-146.
8. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clinics in Chest Medicine* 2013; 34(4): 779-797.
 9. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; 2014.
 10. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(17): 1573-1619.
 11. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(25, Supplement): D92-D99.
 12. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoepfer MM, Cebotari S. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014; 111(50): 856-862.
 13. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options. *Clin Res Cardiol* 2014: 1-11.
 14. O'Connell C, O'Callaghan DS, Humbert M. Novel Medical Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinics in Chest Medicine* 2013; 34(4): 867-880.
 15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology/Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed January 23, 2015.
 16. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證資料查詢作業平台。衛生福利部食品藥物管理署。
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(oarmi3nuz3eetmfz5lb5yn45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(oarmi3nuz3eetmfz5lb5yn45))/H0001.aspx). Accessed January 23, 2015.
 17. 罕見疾病藥物處方集 (2014 年版)。社團法人臺灣臨床藥學會。
[http://www.pharmaceutic.idv.tw/catalog/download/Taiwan%20Orphan%20Drug%20Formulary\(2014\).pdf](http://www.pharmaceutic.idv.tw/catalog/download/Taiwan%20Orphan%20Drug%20Formulary(2014).pdf). Accessed January 23, 2015.
 18. 藥品給付規定內容(最新版): 第二節 心臟血管及腎臟藥物。衛生福利部中央健康保險署。
http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap2.doc. Accessed January 23, 2015.
 19. 公告新增三項及修正一項適用罕見疾病防治及藥物法之藥品名單及適應症 【發布日期：2002-11-14】。衛生福利部食品藥物管理署。

- <http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=750&chk=78ab7005-bd17-41cd-8faf-3799b85143b3¶m=pn%3D368%26cid%3D3%26cchk%3D46552e96-810a-42c3-83e1-bd5e42344633#.VMJEf0eUfE0>. Published 2002. Accessed January 23, 2015.
20. RIOCIQUAT (Adempas — Bayer HealthCare) Indication: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Canadian Drug Expert Committee (CDEC).
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0353_complete_Adempas_Jul-21-14.pdf. Published 2014. Accessed January 9, 2015.
 21. Public Summary Document: RIOCIQUAT, 500 microgram tablet, 42 and 84, 1 mg tablet, 42 and 84, 1.5 mg tablet, 42 and 84, 2 mg tablet, 42 and 84, and 2.5 mg tablet, 42 and 84, Adempas® for the treatment of primary pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension (PAH) secondary to connective tissue disease and PAH associated with congenital heart disease (CHD) in patients with WHO Functional Class III / IV severity. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/riociguat-psd-03-2014.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvly/>. Published 2014. Accessed January 9, 2015.
 22. Manual for Prescribed Specialised Services 2013/14. NHS England.
<http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/01/pss-manual.pdf>. Accessed January 29, 2015.
 23. National tariff payment system 2014/15: Annex 7B - High cost drugs, devices and listed procedures. Monitor and NHS England.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/300560/Annex_7B_High_cost_drugs_devices_and_listed_procedures.xlsx. Published 17 December 2013. Accessed.
 24. 2014/15 National Tariff Payment System. Monitor and NHS England.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/300547/2014-15_National_Tariff_Payment_System_-Revised_26_Feb_14.pdf. Published December 2013. Accessed January 29, 2015.
 25. NHS Commissioning/Specialised services: Medicines not reimbursed through national prices set in the National Tariff published on 17 December 2013 and directly commissioned by NHS England. NHS England.
<http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/08/nhs-drugs-list-v8-aug-14.pdf>. Accessed January 29, 2015.
 26. Scottish Medicines Consortium. Riociguat (Adempas) for the Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Treatment of adult

- patients with World Health Organisation (WHO) functional class II to III with • inoperable CTEPH, • persistent or recurrent CTEPH after surgical treatment, to improve exercise capacity. . Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1001_14_riociguat_Adempas/riociguat_Adempas. Published 2014. Accessed January 9, 2015.
27. Zheng Y-G, Ma H, Hu E-C, Liu G, Chen G, Xiong C-M. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2014; 29(2): 241-249.
 28. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(4): 319-329.
 29. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(4): 330-340.
 30. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *European Respiratory Journal* 2015.
 31. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal* 2014.
 32. 台灣拜耳股份有限公司. Adempas[®] film-coated tablets 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg 藥物納入全民健康保險給付建議書. Published 2015. Accessed January 9, 2015.
 33. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 2-year results from the CHEST-2 long-term extension. *European Respiratory Journal* 2014; 44(Suppl 58).
 34. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 2-year results from the PATENT-2 long-term extension. *European Respiratory Journal* 2014; 44(Suppl 58).
 35. Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JI, Waldman T, Joish V, Williamson T. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Current medical research and opinion* 2011; 27(9): 1763-1768.
 36. Burudpakdee C, Shah A, Joish VN, Divers C, Yaldo A. Budgetary impact of adding riociguat to a us health plan for the treatment of patients with

- pulmonary arterial hypertension or chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. *American Health and Drug Benefits* 2014; 7(9): 479-486.
37. Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2010; 19(115): 64-67.
38. 修訂肺動脈高血壓藥品 sildenafil (如 Revatio[®]) 擴增藥品給付範圍於先天性心臟病合併肺動脈高血壓. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. Published 2012. Accessed January 14, 2015.
39. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173(9): 1023-1030.
40. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2007; 30(1): 104-109.
41. 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. Published 2011. Accessed September 17, 2012.
42. ATC/DDD Index 2015. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C02KX. Published 2015. Accessed January 13, 2015.
43. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報，第十三期，中華民國 103 年 1 月。衛生福利部食品藥物管理署。 <http://www.pharmaceutic.idv.tw/report/download/103%E5%B9%B4%E8%97%A5%E7%89%A9%E5%B9%B4%E5%A0%B1.pdf>. Published 2014. Accessed January 14, 2015.

附錄

附錄一、我國全民健康保險藥品給付規定：節錄肺動脈高血壓相關藥品[18]

第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.8.其他 Miscellaneous

2.8.2.肺動脈高血壓治療劑(95/1/1、97/6/1、98/12/1、99/11/1、100/4/1、103/7/1)：此類藥物原則上不得併用，惟 WHO Functional Class III 及 IV 嚴重且危及生命之原發性肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療成效不佳時，得經事前審查核准通過接受合併治療。

2.8.2.1.Iloprost (如 Ventavis、Ilomedin-20)：(95/1/1、99/11/1、100/4/1)

- 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。

2.8.2.2.Sildenafil (如 Revatio)：(97/6/1、100/4/1、102/8/1)

- 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。

2.8.2.3.Bosentan (如 Tracleer)；ambrisentan (如 Volibris)；macitentan (如 Opsumit) (98/12/1、103/7/1)：

- 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。

附錄二 相對療效之搜尋策略

1. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果 (搜尋日期：2015 年 1 月 26 日)

Search	Query	Items found
#1	Riociguat	90
#2	"thromboembolic pulmonary hypertension"	1102
#3	"pulmonary arterial hypertension"	6714
#4	#1 AND #2 Filters: Systematic Reviews	1
#5	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis	0
#6	#1 AND #2 Filters: Randomized Controlled Trial	27
#7	#1 AND #2 Filters: Systematic Reviews	3
#8	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis	0
#9	#1 AND #2 Filters: Randomized Controlled Trial	44

2. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果 (搜尋日期：2015 年 1 月 26 日)

No.	Query	Results
#1	Riociguat:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
#2	thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61
#3	pulmonary arterial hypertension:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	859
#4	#1 and #2	8 Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2015): 0 result Database of Abstracts of Reviews of Effect (Issue 4 of 4, October 2014): 0 result Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 12 of 12, December 2014): 8
#5	#1 and #3	19 Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2015): 0 result Database of Abstracts of Reviews of Effect (Issue 4 of 4, October 2014): 0 result Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 12 of 12, December 2014): 19

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2015	20150113	#1 riociguat #2 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 #1 AND #2	9
EMBASE 1980-2015	20150113	#1 riociguat #2 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 #1 AND #2 filter publication type as 'article' or 'article in press'	3
Cochrane Library 1800-2015	20150113	riociguat Limited to 'economic evaluation'	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20150113	#1 riociguat	CEPS0 CETD0 CJTD5