



康立來膜衣錠 5 毫克、7.5 毫克(Coralan 5mg、7.5mg)

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	康立來膜衣錠 5 毫克、7.5 毫克	成分	Ivabradine
建議者	新加坡商施維雅股份有限公司臺灣分公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	劑型：膜衣錠 單位含量：5 毫克、7.5 毫克 包裝規格量：56 錠/盒		
衛生署許可適應症	Coralan 適用於治療紐約心臟協會(NYHA)分級第Ⅱ到Ⅲ級、收縮性功能不全、竇性心率且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者，且需使用於對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日劑量： (1) 一般劑量：每日兩次、每次 5 毫克。 (2) 最大劑量：每日兩次、每次 7.5 毫克。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" 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：本品以第一類新藥進行收載之建議，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品尚不能稱為第一類新藥，查驗中心根據核價參考品選取原則通盤考量之後，認為本品無合適之核價參考品。
- 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)：



Ivabradine 的相對療效實證為樞紐試驗 SHIFT (Systolic heart failure treatment with I_f inhibitor ivabradine Trial)，其結果在主要療效指標--降低心血管死亡率或因心臟衰竭惡化住院(複合性指標)比例的表現，ivabradine 組顯著優於安慰劑組。但 SHIFT 試驗中所納入受試者條件與我國許可適應症並不完全相符，僅供參考。另，於廠商送審資料中所提出之未公開發表數據，整體來說，對於使用 β 阻斷劑屬禁忌症的病人，ivabradine 治療在主要療效指標與次要療效指標部分，均獲得具統計顯著之結果。

1. SHIFT 試驗：Ivabradine 比較安慰劑

- 為一項為期三年的隨機、雙盲、安慰劑對照、多國多中心臨床試驗，在同時服用其他治療心臟衰竭藥物的情況下，以 ivabradine 治療中重度慢性心臟衰竭以及左心室收縮功能障礙病人時的療效。主要療效指標為 ivabradine 降低心血管死亡率或因心臟衰竭惡化住院(複合性指標)比例的表現。
- 共有 6505 位病人進入試驗隨機分派階段，其中 3241 位接受 ivabradine 治療。受試者的追蹤期(中位數)為 22.9 個月，接受試驗藥物治療的時間(中位數)為 21.6 個月。
- 主要療效指標發生率 ivabradine 組顯著低於安慰劑組(24.5% vs. 28.7%)，對應於 18% 的相對風險降低(hazard ratio 0.82, 95% CI 0.75-0.90, P<0.0001)。

2. 在文獻搜尋過程中，查無與我國適應症完全相符之已發表文獻可供參考，廠商於送審資料中所提出之部分數據(未公開發表)，基於保密原則，無法於此處詳實呈現。整體來說，對於使用 β 阻斷劑屬禁忌症的病人，ivabradine 治療在主要療效指標與次要療效指標部分，均獲得具統計顯著之結果。

四、 醫療倫理：查無醫療倫理相關之國內資料可供參考。

五、 成本效益：無本土決策情境之成本效果研究結果可供參考。

六、 財務衝擊：在藥費財務影響方面，廠商預估 ivabradine 若納入健保給付，第 1~5 年之年度藥費約 460 萬元~1.28 億元。查驗中心認為建議者之分析架構及參數清楚合理，其分析結果可做為重要參考；且由於 ivabradine 屬於輔助治療(add-on therapy)，故其年度藥費也等同於年度藥費財務衝擊。若進一步考量使用 ivabradine 應可節省病人因心衰竭住院之醫療費用，廠商估計每年可節省心衰竭住院醫療費用約 46 萬~1,300 萬元；查驗中心認為此處可能低估 ivabradine 節省之醫療費用。查驗中心重新進行分析，預估 ivabradine 每年可節省心衰竭住院之醫療費用約 1,000 萬~2,900 萬元；合併計算 ivabradine 之年度藥費，查驗中心預估 ivabradine 每年造成之整體財務衝擊約為 350 萬元~1.00 億元。

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
商品名	Coralan	無	
主成分/含量	Ivabradine 5mg, 7.5mg		
劑型/包裝	膜衣錠		
WHO/ATC 碼	C01EB17		
衛生署許可 應症	治療慢性心衰竭： Ivabradine 適用於治療紐約心臟協會(NYHA)分級第 II 到 III 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者，且須使用對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時		
健保給付 件	擬訂中		
健保給付價	擬訂中		
仿單建議 劑量與用法	建議起始劑量為每日 2 次 ivabradine 5mg，並依靜態心跳率或臨床症狀進行劑量的調整		
療程	每日 2 次，每次 1 錠		
每療程 花費	擬訂中		
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)	至民國 102 年 12 月 9 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於民國 102 年 3 月公告，PBAC 委員會基於成本效益原則建議收載 ivabradine，做為符合特定標準之慢性心臟衰竭病人的治療用藥。給付條件限制在「病人正在接受標準心臟衰竭藥物最適劑量治療，而這些標準心臟衰竭藥物必須包括一種 β 阻斷劑(除非病人因禁忌症無法使用，否則 β 阻斷劑應在最大耐受劑量情況下)。」
NICE (英國)	<p>於民國 101 年 11 月公告其科技評估指引 TA267，內容建議：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ivabradine 做為符合下列條件之慢性心臟衰竭病人的一項治療選擇： <ul style="list-style-type: none"> • 紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分級屬第 II~IV 級且病情穩定的慢性心臟衰竭病人，病人之心臟病變屬收縮性功能障礙；而且， • 具竇性心率且心跳每分鐘至少 75 次以上；而且， • Ivabradine 需與目前正在接受的標準治療同時服用，標準治療包括 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑(ACE inhibitor)、Aldosterone 拮抗劑；；或者，ivabradine 可以給予無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症的病人；而且， • 病人的左心室射出率需小於等於 35%。 2. Ivabradine 僅可以開始給予已經接受過 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑以及 Aldosterone 拮抗劑之標準治療法穩定治療四周後，且病情穩定的情況下。 3. Ivabradine 僅可以由心臟專科醫師處方，且之後的劑量調整與監測應由心臟專科醫師執行，或者，由具有心臟衰竭專科之家醫科醫師或護士執行。

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 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

【康立來膜衣錠 5 毫克/7.5 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 102 年 12 月 20 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。唯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[1-7]

針對本案申請藥品 Coralan (ivabradine)適應症「慢性心臟衰竭」，經以關鍵字「心臟衰竭」或「心衰竭」進行網頁搜尋結果，搜尋到中華民國心臟學會於 2012 年發表的「心衰竭治療指引」，以及數篇臨床醫事人員之撰文。此處綜合整理我國與外國的治療指引、MD Consult、以及搜尋引擎所得之最新文獻或治療共識以供參考^a：

心臟衰竭是指由於心臟結構或功能障礙，導致心室無法適當的填充或輸出血液以提供足夠氧氣至身體各個組織進行代謝。臨床上，病人通常會出現呼吸困難、踝關節腫脹、疲倦等典型症狀，以及頸靜脈壓升高、肺部囉音(pulmonary crackles)、心間搏動外移(displaced apex beat)等徵象。可能的病因包括缺血性心臟

^a 在國外治療指引部分，此處僅引用歐洲心臟病學會(European Society of Cardiology, ESC)於 2012 年發表的指引[6]，未引用美國心臟學院基金會(American College of Cardiology Foundation)/美國心臟協會(American Heart Association)在 2013 年新公布的指引[7]。原因是本案申請藥品截至目前為止，尚未取得美國國內上市許可，在該份指引中亦並未提及任何與 ivabradine 相關之敘述。

病、瓣膜性心臟病、心肌病變、心包膜異常、高血壓等。

依照紐約心臟學會(New York Heart Association, NYHA)心臟功能分級標準(functional classification)，心臟衰竭依症狀嚴重程度可以被分為四個等級(NYHA class I, II, III, IV)，第一級：身體活動不受限制，一般的日常活動不會引起疲倦、心悸、呼吸困難。第二級：身體活動輕度受限制，休息時會緩解，但日常活動即可能疲倦、心悸、或呼吸困難。第三級：身體活動明顯受限制，休息時會緩解，但是輕微活動即會引起疲倦、心悸、或呼吸困難。第四級：執行任何活動身體都會不舒服，休息狀態即有症狀。通常，在心臟衰竭第一級時並未出現明顯心臟相關症狀的情形，而第二~四級則分屬輕、中、重度症狀。值得注意的是，心臟衰竭病人的臨床症狀可能改變的非常迅速，目前已經清楚知道重度症狀與死亡率的關聯性高。

目前有關心臟衰竭的診斷，是依照病人的左心室射出率情況，分為心臟衰竭合併射出率減少(heart failure with reduced ejection fraction, HF-REF)以及心臟衰竭合併保留射出率(heart failure with preserved ejection fraction, HF-PEF)兩大類，臨床治療也據此分為兩類。

整體而言，治療心臟衰竭病人的目標是緩解其臨床症狀、預防病人住院並改善存活率。歐洲心臟病學會指引(ESC guidelines, 2012 年版)指出，雖然先前的臨床試驗多關注在病人死亡率改善的指標上，但是，目前認為，預防心臟衰竭病人住院對於病人以及醫療照護系統來說，亦是一項重要的指標。因為降低死亡與住院率二者皆能反映延緩或預防心臟衰竭惡化的治療成效。歐洲心臟病學會建議的治療流程[6]如下：

1. 心臟衰竭合併射出率減少(HF-REF)的病人

- 除了 β 阻斷劑^b之外，對於左心室射出率小於等於 40%的病人，建議給予血管收縮素轉換酶抑制劑^c(ACEI) (或者，當病人無法耐受血管收縮素轉換酶抑制劑時，給予血管收縮素受體阻斷劑^d(ARB))，以降低其因心臟衰竭住院以及死亡(premature death)的風險。(證據等級 IA)
- 除了 β 阻斷劑以及血管收縮素轉換酶抑制劑(或者，當病人無法耐受ACEI時，給予ARB)之外，所有左心室射出率小於等於 40%且症狀持續(紐約心臟學會心臟功能分級 II~IV 級)的病人，建議給予礦物皮質酮接受體拮抗劑^e(MRA)治療，以降低其因心臟衰竭住院以及死亡

^b β 阻斷劑(beta-blocker)

^c 血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)

^d 血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin-receptor blocker, ARB)

^e 礦物皮質酮接受體拮抗劑(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)

(premature death)的風險。(證據等級 IA)

- 當接受上述療法之後(即 β 阻斷劑、ACEI (或 ARB), 以及 MRA (或 ARB) 皆已給予實證資料所建議劑量, 或已接受比建議劑量低之最大耐受劑量), 如果病人的心臟功能分級仍屬 II~IV 級、左心室射出率小於等於 35%、具竇性心律但每分鐘心跳大於等於 70 次, 為了降低病人因心臟衰竭住院的風險, 應考量給予病人 ivabradine 治療。(證據等級 II_aB)
- 或者, 對於無法耐受 β 阻斷劑的病人, 當其心律屬竇性心律且心跳每分鐘大於等於 70 次, 為了降低病人因心臟衰竭住院的風險, 可以給予病人 ivabradine 治療。病人應同時服用一種 ACEI (或 ARB) 以及 MRA (或 ARB)。(證據等級 II_bC)
- 當接受上述療法之後, 如果病人的心臟功能分級仍屬 II~IV 級、左心室射出率小於等於 35%、心電圖 QRS 間期大於等於 0.12 秒(120ms)且心電圖 QRS 呈現 LBBB (left bundle branch block) 狀態, 則可以考慮給予心臟再同步化治療(cardiac resynchronization therapy, CRT)。(證據等級 IA)

2. 心臟衰竭合併保留射出率的病人

至目前為止, 對於心臟衰竭合併保留射出率病人的治療, 尚未有任何治療方案顯示得以降低發病率與死亡率。利尿劑被用來控制此類病人鈉離子和水份瀦留, 並緩解呼吸困難與水腫等症狀。適當的治療病人的高血壓以及心肌缺血症狀是重要的, 因為這樣可以控制病人的心室速率(ventricular rate)。

影響心臟衰竭預後的因素眾多, 諸如年齡、病因、心臟功能分級、左心室射出分率、以及罹患其它主要共病等。然而, 由於這些因素隨時都在變化, 所以預後結果也會隨之轉變。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[8-11]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面下, 查詢到本案申請藥品 ivabradine 之 ATC 碼為 C01EB17, 屬心臟治療藥物類(C01, cardiac therapy)之其他心臟藥物(C01EB, other cardiac preparations)類成分。此一分類層級之下, 共有 15 項不同的藥物成分, 經逐一查核, 目前已經獲得我國上市許可者共有 4 項。其中, 屬於心臟治療藥物者共有 2 項, 分別是 ubidecarenone 與 adenosine。這兩項成分皆已獲得健保給付。

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下, 鍵

入關鍵字「心衰竭」，可獲得 106 筆資料。若進一步設限關鍵字至「未註銷、慢性心衰竭」，則獲得 5 筆資料，包含 3 種成分，即 metoprolol succinate、levosimendan^f 以及 ivabradine。

以下表格所列者，為與本案藥品具有相近治療地位藥品之 ATC 分類碼、藥品許可證查詢、健保藥品給付規定搜尋結果的綜合整理。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
C07AB02 metoprolol succinate	高血壓、心絞痛、慢性心衰竭、在心 肌梗塞之急性期後預防心肌之死亡及 再梗塞、心律不整。	錠劑	2.7 限用於慢性心衰竭 病患
C01EB09 ubidecarenone ^g	心衰竭之輔助療法	錠劑、膠囊	無給付限制
C01EB10 adenosine ^h	治療陣發性上心室心博過速、輔助診 斷 QRS 波變寬或變窄之複雜性上心室 心博過速。	注射劑	無給付限制
C01EB17 ivabradine	治療紐約心臟協會(NYHA)分級第 II 到 III 級、收縮性功能不全、竇性心率 且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭 患者，且需使用於對 β -阻斷劑為禁忌 症或不耐受時。	錠劑	本案申請藥品

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/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。

^f 我國食品藥物管理署核可適應症為「短期治療因傳統治療方式無效且適用強心劑治療之急性失代償性慢性心衰竭。」

^g Ubidecarenone 即 Coenzyme-Q10(CoQ10)，中文名稱為輔酶 Q 或泛菴，是參與細胞呼吸的輔助催化劑。1957 年由 Frederick Crane 博士從牛的心臟中分離出來，1970 年日本藥廠首先以人工方式大量合成並進行人體試驗。1972 年 Karl Folkers 博士發表人類心臟病經常伴隨 CoQ10 濃度缺乏的臨床現象理論。1982 年日本核准其適應症為改善心臟衰竭及預防心臟手術後心律不整的藥品，但至 2001 年將其改列為營養輔助食品。在台灣，衛生署於 2005 年將 CoQ10 由藥品列管名單中排除，2006 年公告開放 Q10 可作為食品原料及產品，每日食用限量 30mg 以下，15 歲以下孩童、懷孕或哺乳期間婦女則不建議使用[12]。

^h Adenosine 是一種嘌呤核苷酸，可活化心房、竇房結以及房室結的鉀離子通道，減緩房室結的傳導時間，並具有冠狀動脈擴張作用，可以矯正心肌代謝異常，增加心肌血流。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2013 年 12 月 9 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2012 年 11 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2013 年 11 月 15 日收訖(查驗中心接案後第 8 個日曆天)

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [13]

至 2013 年 12 月 9 日止查無相關醫療科技評估報告可供參考。

(二)PBAC (澳洲) [14-18]

由於澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准的 ivabradine 適應症內容，與我國衛生福利部食品藥物管理署所核可的適應症內容有所不同，此處僅列出與我國情境較接近者以供參考。PBAC 三次會議討論之詳盡內容，請參閱附錄二。

1. 藥品許可證內容：

Ivabradine 經由澳洲治療用品管理局審查核准，給予藥品上市許可證，用於治療「紐約心臟協會心臟功能分級 II 或 III 級、有臨床症狀且左心室射出率小於等於 35%、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 77 次的成年病人，ivabradine 與其他標準慢性心臟衰竭治療的最適劑量合併使用。」

2. 廠商申請給付內容：(2012 年廠商申覆時提出的內容)

A. 對於初次接受 ivabradine 治療者：

用於治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭(systolic heart failure)病人，在最適心臟衰竭藥物劑量穩定治療下，於休息 5 分鐘後測量，其心跳每分鐘至少 75 次，心臟衰竭藥物必須包括一種血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEI)或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)以及一種 β 阻斷劑治療(在可耐受情況下)。或者，用於病人對於 β 阻

斷劑有如仿單中所表列之禁忌症和/或無法耐受情況時。申請給付時，應附上病人對於 β 阻斷劑無法耐受和/或禁忌症的詳細資料。

B. 對於繼續接受 ivabradine 治療者：

若病人使用 ivabradine 之初始治療係由臨床醫師開立處方情況時，其持續治療可以由護理師(nurse practitioners)開立處方。

3. 討論議題：

(1) 關於「臨床試驗數據」的討論：

A. 樞紐試驗數據在澳洲的適用性：

SHiFT 樞紐試驗的受試者主要來自東歐國家，澳洲或西歐國家的受試者少於 10%，也沒有任何受試者來自美國，因而委員會認為此試驗數據在澳洲的適用性考量上，最主要的差異可能源自於住院(hospital admissions)此一方面 - 因為東歐國家醫療系統與澳洲醫療系統在這個部分有明顯不同。另一方面，委員會亦考量到，在澳洲最有可能會使用到 ivabradine 治療者年齡較長約在 75 歲之後，而樞紐試驗的受試者平均年齡為 60 歲。除此之外，與澳洲臨床實務會遇到的病人情況相比，樞紐試驗中的受試者較少有其他共病。

B. 主要療效指標：

下表呈現樞紐試驗中，意圖治療族群(intention-to-treat [ITT]，心跳每分鐘大於等於 70 次)與心跳每分鐘大於等於 75 次的次族群，其主要療效指標的表現結果。

結果 ^a	Ivabradine n/N (%)	安慰劑 n/N (%)	危險比 ^b (95%信賴區間)	p 值	風險 降低 ^c	NNT ^d [95%信賴區間]
主要療效指標(複合性指標)：心血管死亡或因心臟衰竭惡化住院的比例						
ITT	793/3241(24.5)	937/3264(28.7)	0.82 (0.75, 0.90)	<0.0001	4.2%	24 [16, 48]
≥75bpm	545/2052(26.6)	688/2098(32.8)	0.76 (0.68, 0.85)	<0.0001	6.2%	16 [11, 29]
個別指標結果						
心血管死亡						
ITT	449/3241(13.9)	491/3264(15.0)	0.91 (0.80, 1.03)	0.128	1.2%	84 [35, 193]
≥75bpm	304/2052(14.8)	364/2098(17.4)	0.83 (0.71, 0.97)	0.0166	2.5%	39 [21, 333]
因心臟衰竭惡化住院						
ITT	514/3241(15.9)	672/3264(20.6)	0.74 (0.66, 0.83)	<0.0001	4.7%	21 [15, 35]
≥75bpm	363/2052(17.7)	503/2098(24.0)	0.70 (0.61, 0.80)	<0.0001	6.3%	16 [11, 26]

a. 此處所有的結果係追蹤期觀察 22.9 個月的結果。

b. 危險比 = hazard ratio; 兩組間之危險比值係根據 adjusted Cox proportional hazards model 方式計算，並以病人在進入隨機分派時所接受的 β 阻斷劑劑量做為計算的共變數(covariate)。

c. 風險降低 = risk reduction

d. NNT = number need to treat = 1/風險降低，即指在試驗期間，我們必須使用試驗藥物治療多少個受試者才能預防一個額外的壞的試驗結果。

由上述數據可知，ivabradine 在意圖治療族群(心跳每分鐘至少 70 次)之主要療效指標可降低 18% 的發生風險，但是，這樣的結果僅在因心臟衰竭住院此一指標上獲得具統計顯著的數據。如果針對心跳每分鐘大於等於 75 次且追蹤期達 22 個月此一次族群分析，則 ivabradine 在主要療效指標部分可以降低 24% 的發生風險(具統計顯著)，這個結果主要是由於心臟衰竭住院療效指標降低 30% 的發生風險所致，因為在心血管死亡此一療效指標僅降低 17% 的發生風險。

(2) 次族群分析：

- A. 委員會瞭解到，SHiFT 試驗的受試者已經接受的治療藥物中， β 阻斷劑的服用劑量都沒有達到最大耐受劑量。其中，只有 23% 的受試者達到目標劑量，49% 的受試者達到目標劑量的 50%，10% 的受試者沒有服用 β 阻斷劑。
- B. 針對心跳每分鐘大於 75 次的受試者數據進行事後分析 (post-hoc sub-group analysis)，ivabradine 在主要療效指標部分顯著降低病人的風險(HR: 0.76, [0.68, 0.85])。但是，委員會認為，限制 ivabradine 使用於心跳每分鐘大於等於 70 或 75 次的病人，在臨床實務上是不可行的，因為進行心跳測量時有許多潛在的變數存在。
- C. 對於 2012 年新提出的事後分析，即針對心跳每分鐘至少 75 次且接受 β 阻斷劑劑量達目標劑量 50% 以上之受試者，在主要療效指標部分，並未獲得具統計顯著的結果，但是，如果單獨觀察其降低因心臟衰竭惡化住院的表現，ivabradine 可以降低此一次族群住院的風險(具統計顯著)。

(3) Ivabradine 的適用範圍：

針對無法耐受 β 阻斷劑或者是屬於使用禁忌的病人，ivabradine 的治療地位仍不明。預先設定好的次族群分析，即針對 10% 未服用 β 阻斷劑的受試者進行分析，ivabradine 的表現並未達到統計顯著。委員會引用發表在 the Lancet 期刊上的內容 “we can draw no inferences about the relative effects of ivabradine in absence of these background agents, including β -blockers or by replacing them by ivabradine.”ⁱ

ⁱ 經本中心查證，PBAC 此處所引用的內容係 2010 年 9 月由 Swedberg 等人於 the Lancet 上發表

4. 委員會建議與理由：

2011年11月PBAC會議，基於廠商提出的實證資料在佐證 ivabradine 臨床療效部分之宣稱具有高度不確定性，並進一步使得經濟部分的分析亦具高度不確定性，所以做出拒絕收載 ivabradine 的決議。2012年7月份的會議則暫緩決議，是為了讓廠商可以依照給付限制設定，重新計算 ivabradine 的 ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio) 值，並且再次評估這樣的給付條件臨床可行性如何。2012年11月份的會議，基於無法確定的臨床療效與成本效益，委員會再次拒絕收載 ivabradine。2013年3月份會議做出決議^j (PCAC meeting outcomes – Positive Recommendation)，委員會基於成本效益原則建議收載 ivabradine，做為符合特定標準之慢性心臟衰竭病人的治療用藥。給付條件限制在「病人正在接受標準心臟衰竭藥物最適劑量治療，而這些標準心臟衰竭藥物必須包括一種 β 阻斷劑(除非病人因禁忌症無法使用，否則 β 阻斷劑應在最大耐受劑量情況下)。」

(三)NICE (英國) [20]

由於歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)審查核准的 ivabradine 適應症內容，與我國衛生福利部食品藥物管理署所核可的適應症內容有所不同，此處僅列出與我國情境較接近者以供參考。NICE 會議討論之詳盡內容，請參閱附錄二。

英國 NICE 於 2012 年 11 月公布其科技評估指引 TA267 “Ivabradine for treating chronic heart failure”。

1. 科技評估指引建議：

1.1 Ivabradine 建議做為符合下列條件之慢性心臟衰竭病人的治療選擇：

- 紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分級屬第II~IV級且病情穩定的慢性心臟衰竭病人，病人之心臟病變屬收縮性功能障礙；而且，

的研究“Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study[19]. 該段文字之全部內容為 “Additionally, our results were achieved alongside background treatment including a β blocker, thus, we can draw no inferences about the relative effects of ivabradine in absence of these background agents, including β blockers or by replacing them by ivabradine.” 該段文字主要說明，樞紐試驗中受試者都有接受包括 β 阻斷劑在內的基礎治療(background therapy)，因此，作者無法推論出當病人在未接受包括 β 阻斷劑在內的基礎治療時，或者，將基礎治療改為 ivabradine 時，病人的治療成效如何。

^j 僅有會議結論，沒有詳盡的會議報告可供參考。

- 具竇性心率且心跳每分鐘至少 75 次以上；而且，
- Ivabradine 需與目前正在接受的標準治療同時服用，標準治療包括 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑 (ACE inhibitor)、Aldosterone 拮抗劑；或者，ivabradine 可以給予無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症的病人；而且，
- 病人的左心室射出率需小於等於 35%。

1.2 Ivabradine 僅可以開始給予已經接受過 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑以及 Aldosterone 拮抗劑標準治療法穩定治療四周後，且病情穩定情況下^k。

1.3 Ivabradine 僅可以由心臟專科醫師處方，且之後的劑量調整與監測應由心臟專科醫師執行，或者，由具有心臟衰竭專科之家醫科醫師或護士執行。

2. Ivabradine 許可適應症內容：

Ivabradine 用於「紐約心臟協會心臟功能分級 II~IV 級、屬收縮性功能障礙、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 75 次的病人，與其他標準慢性心臟衰竭治療(包括 β 阻斷劑)合併使用，或者，用於對 β 阻斷劑治療無法耐受或有禁忌症的病人^l。」

3. 廠商送 NICE 之資料：

(1) 廠商執行系統性文獻回顧步驟，僅查詢到一篇臨床隨機分派試驗驗證 ivabradine 用於治療心臟衰竭病人的療效，即 SHIFT 試驗。除此之外，廠商亦提供 SHIFT-PRO (SHIFT patient-reported outcomes) 試驗結果，此項研究意在評估 SHIFT 試驗中，接受 ivabradine 受試者與安慰劑組於健康相關生活品質之表現差異^m。

(2) 廠商於送審資料中亦提供了(病人同時服用) β 阻斷劑劑量對於 ivabradine 療效影響的分析。如果以主要療效指標ⁿ做為比較項目，

^k 此段文字的原文為“Ivabradine should only be initiated after a stabilization period of 4 weeks on optimized standard therapy with ACE inhibitors, beta-blockers and aldosterone antagonists.”

^l 此段文字的原文為“Ivabradine is ‘indicated in chronic heart failure NYHA class II to IV with systolic dysfunction, in patients in sinus rhythm and whose heart rate is \geq 75 bpm, in combination with standard therapy including beta-blocker therapy or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated’.

^m SHIFT-PRO 研究共納入 5038 位受試者進入分析，使用 EQ-5D(EuroQol-5 dimensions)以及 KCCQ(Kansas City cardiomyopathy questionnaire)問卷進行評估依據。

ⁿ 主要療效指標係指治療中重度慢性心臟衰竭以及左心室收縮功能障礙病人時，在同時服用其他藥物的情況下，ivabradine 降低心血管死亡率或因心臟衰竭惡化住院比例的表現(一項複合性指標)優於(superiority)安慰劑。

在五種不同的 β 阻斷劑服用量分類下，ivabradine 在各組的療效表現方向一致，即 ivabradine 的療效主要是由其減緩心跳速率所致，與病人同時服用 β 阻斷劑的劑量多寡無關。

Ivabradine 合併 β -blocker 不同劑量組	主要療效指標風險比
未服用 β 阻斷劑	HR 0.71; 95% CI 0.55-0.93; p=0.012
服用少於目標劑量 25%的 β 阻斷劑	HR 0.74; 95% CI 0.59-0.92; p=0.007
服用 25%~50%目標劑量的 β 阻斷劑	HR 0.81; 95% CI 0.68-0.98; p=0.029
服用 50%~100%目標劑量的 β 阻斷劑	HR 0.88; 95% CI 0.72-1.07; p=0.193
服用大於 100%目標劑量的 β 阻斷劑	HR 0.99; 95% CI 0.79-1.24; p=0.913

- (3) SHIFT-PRO 研究結果顯示，以 EQ-5D 問卷分析，兩組的生活品質自進入試驗開始至試驗結束為止表現皆不佳。如果僅擷取存活病人的數據進行分析，可以發現兩組病人的生活品質都有改善(以 ivabradine 組的改善程度較大)。

4. 實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)意見：

- (1) ERG 小組認為廠商進行的文獻搜尋步驟合宜，也認為 SHIFT 樞紐試驗為一設計良好的隨機分派試驗。但是，對於該試驗僅納入 12 名(0.2%)英國病人且年齡較輕等情況提出關切。整體而言，ERG 小組認為 SHIFT 試驗的結果穩健(robust)並且可以推論至英國的心臟衰竭病人群。
- (2) ERG 小組根據廠商提供的數據資料進行了幾項探索性分析，結果如下：
- A. 如果依照病人服用 β 阻斷劑的數量多寡分組，分析發現對於休息時心跳每分鐘 75 次以上且服用 β 阻斷劑至少在目標劑量 25%以上的病人，ivabradine 的療效結果出現不確定性。
- B. 如果依照紐約心臟病學會心臟功能分級以及病人的年齡分組，分析發現心臟功能屬第四級之受試者數目不多，使得 ivabradine 的療效在此一次族群出現不確定性。

5. 委員會考量要點：

委員會綜合考量廠商提供的送審資料(包括臨床療效與成本效益)、實證資料審閱小組針對送審資料的評估結果、臨床專家與病人專家等多方意見，並考量慢性心臟衰竭的疾病自然進程以及給付單位的資源分配等因

素。以下是較值得注意^o的部份：

(1) 討論問題：心臟衰竭病人對於 ivabradine 治療的需求為何

委員會從臨床專家處瞭解到，慢性心臟衰竭病人的生活品質不好，而病人專家也表示，罹患慢性心臟衰竭疾病會影響到他們的日常生活，ivabradine 對於少數無法使用 β 阻斷劑的病人，可能可以提供改善症狀與預後的好處。除此之外，臨床專家也向委員會表示，某些低血壓的病人無法再調高 β 阻斷劑劑量，也可以藉由 ivabradine 控制病情。

(2) 討論問題：是否可以將 SHIFT 試驗結果外推至英國病人

委員會注意到 SHIFT 試驗收納的受試者，較英國臨床實務上心臟衰竭病人群來得年輕、男性比例較高、病情較嚴重。但是，基於臨床專家與 ERG 小組意見，認為樞紐試驗中的受試者皆已接受最適標準治療，且其使用劑量與英國情況相近，所以，委員會總結，同意將 SHIFT 試驗結果外推至英國病人。

(3) 討論問題：ivabradine 的適用對象

A. SHIFT 試驗受試者的納入條件之一為過去 12 個月內有因為心臟衰竭惡化住院者。委員會同意這是一項會影響臨床和成本效益估計的重要因素，因為這群病人的病情較為嚴重，未來有較高的可能性再度入院治療。但是，臨床專家建議不要將這項因素列為 ivabradine 的給付條件之一，因為並沒有臨床實證資料證明，ivabradine 的療效僅限於過往 12 個月曾因心臟衰竭惡化住院的病人。同時，臨床專家強調 SHIFT 試驗納入的受試者是接受 4 周穩定標準心臟衰竭治療的病人。

委員會考量到病人先前是否入院治療此一因素並未影響死亡率，而且藥品上市審核單位也沒有將之列入適應症的限制使用範圍。除此之外，對於不穩定的心臟衰竭病人，ivabradine 屬於使用禁忌之一。因此，委員會總結，根據適應症內容，對於所有適合接受 ivabradine 治療的病人，不應將住院狀態列為使用限制之中，但是，這些病人應先接受 4 周穩定的心臟衰竭標準治療。

^o 此處所討論的病人群為 SHIFT 試驗之次族群，即心跳每分鐘大於等於 75 次者，亦即適應症所核可之族群。而 SHIFT 試驗納入之受試者為具有心臟衰竭症狀、左心室射出率小於等於 35%、竇性心率、心跳每分鐘大於等於 70 次、且已接受穩定心臟衰竭治療者。

B. SHIFT 試驗受試者的納入條件之一為左心室射出率小於等於 35%。委員會注意到，ivabradine 的核准適應症內容並未包含此一條件。但是，不建議給予左心室射出率大於 35% 的病人 ivabradine 治療，因為目前尚無相關臨床證據。在討論這一項因素時，委員會考量臨床實務上測量此一指標的可近性。臨床專家表示，左心室射出率通常由心臟超音波獲得，在給予病人 ivabradine 前毋須進行額外的測試。因此，委員會總結，依照心臟超音波所示，ivabradine 給予左心室射出率小於等於 35% 的病人。

(4) 討論問題：ivabradine 的副作用

此一部分委員會討論 ivabradine 合併標準心臟衰竭治療與安慰劑合併標準心臟衰竭治療比較的結果。委員會比較關切的是符合使用 ivabradine 的病人群中，有不尋常高比例的病人因為低血壓沒有使用目標劑量的 β 阻斷劑，特別是因為這群病人的收縮壓中位數為 121 毫米汞柱。ERG 小組補充說明，適合使用 β 阻斷劑的病人中有 3-5% 的病人會因為低血壓或心動過緩而無法耐受 β 阻斷劑。最後，委員會總結 ivabradine 合併標準心臟衰竭治療所產生的相關副作用是可以控制的。

(5) 討論問題：ivabradine 的臨床治療地位

臨床專家表示心臟衰竭病人的治療應從血管收縮素轉換酶抑制劑、 β 阻斷劑、醛固酮拮抗劑(aldosterone antagonist)等藥品常規使用開始，因為這些藥品的療效已經獲得穩健的實證證據，並且能夠改善病人的存活時間。所有臨床專家也都同意，ivabradine 是具有竇性心率的心臟衰竭病人一項額外治療選項，並非血管收縮素轉換酶抑制劑、 β 阻斷劑或醛固酮拮抗劑的替代選擇。他們建議 ivabradine 僅給予已經穩定接受這些標準治療最大劑量卻仍有臨床症狀的病人。臨床專家對於過早給予病人 ivabradine 治療，可能會對於標準治療用藥(特別是 β 阻斷劑)的療效產生限制，表達出關切之意。最終，委員會總結，ivabradine 僅可以給予那些已經接受過血管收縮素轉換酶抑制劑、 β 阻斷劑、醛固酮拮抗劑等藥物治療達最適程度之病人。

(6) 討論問題：心臟醫療器材(cardiac devices)處置(特別是心臟再同步化治療)的治療地位

廠商於送審資料中提出 ivabradine 的治療地位應在心臟醫材處置之

前。臨床專家對於這樣的說法認為並不一定，並提供幾種可能的治療流程。委員會注意到 SHIFT 試驗中僅有非常少數的病人接受過心臟再同步化治療，所以認為需要更多的實證資料才得以確定這兩種治療方法之間的地位為何。但是，臨床專家則認為，給予病人 ivabradine 抑或是心臟再同步化治療，應依臨床需要決定。委員會則注意到，需要靠節律器調整心跳的病患，是屬於 ivabradine 使用禁忌症之一。另外，委員會也知道符合接受 ivabradine 與心臟再同步化治療條件的病人，應選擇何種治療最合適仍存在一些不確定性，所以，總結應依照臨床醫師的判斷去決定給予病人何種治療。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [21-24]

由於歐洲藥品管理局審查核准的 ivabradine 適應症內容，與我國衛生福利部食品藥物管理署所核可的適應症內容有所不同，所以，此處僅列出與我國情境較接近者以供參考。SMC 會議討論之詳盡內容，請參閱附錄二。

A. 評估之適應症內容：

「紐約心臟協會心臟功能分級 II~IV 級、竇性心率且心跳每分鐘大於等於 75 次的收縮性心臟衰竭病人，ivabradine 與其他標準治療合併使用，標準治療包括 β 阻斷劑，或者病人無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症時^P。」

B. 廠商申請的給付範圍：

同適應症內容。

C. 委員會考量要點：

(A) 由於 ivabradine 被核准上市的適應症所針對的族群(心跳每分鐘大於等於 75 次者)，是從樞紐試驗的一項事後分析(post-hoc subgroup analysis)中擷取出來的目標族群，因此，在闡釋試驗結果時應謹慎，因

^P 此段文字的原文為“Chronic heart failure New York Heart Association (NYHA) II to IV class with systolic dysfunction, in patients in sinus rhythm and whose heart rate is ≥ 75 beats per minute (bpm), in combination with standard therapy including beta-blocker therapy or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated.”

為此一次族群並非進入試驗前事先定義好的，有可能在隨機分派上兩組人數並不平衡，而且有可能統計檢定力(power)不足。

- (B) 樞紐試驗的受試者平均年齡較蘇格蘭臨床實務上之心臟衰竭病人年紀輕。但是，次族群分析(針對年齡大於等於 65 歲或 70 歲者)的結果與試驗所有受試者的研究結果相近。
- (C) Ivabradine 降低心率的效用可以提供心臟衰竭病人另外一項治療選擇。由於臨床上已知 β 阻斷劑對於治療心臟衰竭病人具有延長存活期的益處 (survival benefit)，所以，ivabradine 不應被視為 β 阻斷劑的替代治療方案。臨床專家建議，心臟衰竭治療藥物的使用順序應依據實證資料，先給予病人血管收縮素轉換酶抑制劑(或者血管收縮素受體阻斷劑)合併一項 β 阻斷劑治療以及一種醛固酮拮抗劑至最大耐受劑量。這些專家認為，使用 ivabradine 的療效仍舊有不確定性，應將之使用於標準治療以外的情況，即病人已經接受包括 β 阻斷劑的最適治療而休息時心跳仍大於等於 75 次，或者，將之用於病人無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症時，為了降低心跳的另一種選擇。

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：

Population	納入條件：慢性心臟衰竭病人且無法接受 β -阻斷劑治療者 排除條件：
Intervention	ivabradine
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1) 系統性文獻回顧類 (2) 臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 11 月 9 日，以 (ivabradine) 或 (ivabradine chronic heart failure) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

根據預先設定的關鍵字以及 PICOS，我們無法找到完全符合設定條件的文獻。此處將列出數篇與病人生活品質或者臨床實務相關的文獻以供參考。

A. The Cochrane Library

在 The Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字“ivabradine”，共獲得 69 筆資料。如果將關鍵字修改為“ivabradine chronic heart failure”，則可以獲得 14 筆資料，包括 Cochrane review 報告 1 份[25]、臨床試驗 11 份[19, 26-35]、科技評估報告 2 份[36, 37]。這 14 筆資料經過標題與摘要閱讀後，共有 1 篇[30]被納入參考。以下將重點摘要這篇文獻內容。

- 由 Ekman 等人於 2011 年在歐洲心臟期刊(European Heart Journal)所發表的研究，主題是「慢性心臟衰竭病人健康相關生活品質與 ivabradine 降低心跳的關係：SHIFT 試驗結果^q」。

這項研究主要目的是想要瞭解使用 ivabradine 降低病人心跳後，除了改善住院或死亡率之外，是否也可以改善病人的生活品質。

共有 1944 位受試者(ivabradine 組 968 位，安慰劑組 976 位)接受評估，使用的分析量表為堪薩斯市心肌病變問卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)量表。這份量表包括整體評估(overall summary score, OSS)與臨床評估(clinical summary score, CSS)兩個面向，分析時間點則包括進入試驗時、試驗第 4、12、24 個月，以及試驗結束時。

試驗第 12 個月時，臨床事件發生率^r與 KCCQ 分數成反向趨勢。Ivabradine 降低病人每分鐘心跳 10 次(與安慰劑結果校正後的數據， $p<0.0001$)，KCCQ 分數分別改善 OSS 1.8 分(與安慰劑結果校正後的數據， $p=0.018$)與 CSS 2.4 分(與安慰劑結果校正後的數據， $p<0.001$)。這些生活品質改善情況從試驗第四個月開始，並一直持續至試驗結束為止。總結來說，研究發現患有收縮性心臟衰竭的病人，當其生活品質評估分數較低時，發生心血管死亡或因心臟衰竭住院的機率增加。使用 ivabradine 降低病人心跳次數和程度與改善其生活品質程度是相關的。

這項研究係由廠商 Servier, France 支持進行，所有作者均揭露其與 Servier, France 的利益關係。

B. Embase

^q 原文是“Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure : results from the SHIFT study.”

^r 此處指 SHIFT 試驗主要療效指標，即心血管死亡或因心臟衰竭住院的比例。

在 Embase 網頁下，經鍵入關鍵字“ivabradine”，共獲得 1526 筆資料。如果將關鍵字修改為“ivabradine chronic heart failure”，則可以獲得 276 筆資料。之後，進一步限縮搜尋範圍至“beta-blockers are contraindicated or intolerant”，則可以獲得文獻 8 篇[38-45]。經過標題與摘要閱讀後，並沒有文獻被納入參考。

C. PubMed

在 PubMed 網頁下，經鍵入關鍵字“ivabradine”，共獲得 582 筆資料。如果將關鍵字修改為“ivabradine chronic heart failure”，則可以獲得 81 筆資料。這 81 筆資料中，共有系統性文獻回顧類文獻 3 篇[46-48]、臨床試驗類文獻 17 篇[19, 27-30, 32-34, 49-57]。經過標題與摘要閱讀並排除與 Embase、Cochrane Library 重覆搜尋者，共有 1 篇系統性文獻回顧[48]被納入參考。以下將重點摘要這篇文獻內容。

- 由 Komajda 於 2011 年在 Archives of Cardiovascular Disease 所發表的評論(editorial)，主題是「降低心跳：治療心臟衰竭的新典範。對於 SHIFT 試驗的見解^s」。

本文作者係 ivabradine 樞紐試驗以及相關試驗(substudies)的共同主要作者。在這篇評論中，對於幾項重點議題提出個人見解。

- 由 SHIFT 試驗結果產生的推論以及問題

由 SHIFT 試驗結果引發的一個問題，即對於良好耐受 ivabradine 治療的病人，是否應該將之取代 β 阻斷劑的治療？對於這個問題，SHIFT 試驗無法提供解答，因為該試驗 90% 的受試者都仍在接受 β 阻斷劑治療。因此，從試驗結果僅能夠推論出「接受 β 阻斷劑治療但是心跳仍舊升高的心臟衰竭病人，ivabradine 可以視為在既有治療之上，為了改善心臟衰竭事件發生率的處置」這樣的結果。

值得注意的是，對於試驗中一小群完全沒有接受 β 阻斷劑的受試者，其使用 ivabradine 的療效與主要試驗結果相近；亦即對於無法耐受 β 阻斷劑的慢性心臟衰竭病人，ivabradine 可以視為另外一種選擇。

- 給予病人 β 阻斷劑合併中低劑量 ivabradine 治療是否較調高 β 阻斷劑為宜？

^s 原文是“Heart rate decrease : A new paradigm in the treatment of heart failure. Insights from the SHIFT study.”

SHIFT 試驗結果對於這項重要問題並沒有一個清楚的答案可供參考，因為超過 50% 的受試者接受至少 50% 目標劑量的 β 阻斷劑，26% 的受試者接受目標劑量治療。

SHIFT 試驗結果應被視為，ivabradine 可以為那些臨床上經常觀察到無法耐受 β 阻斷劑最高劑量但是心跳仍然過快的病人，帶來降低心跳速率的額外效益(incremental benefit)。

- SHIFT 試驗結果是否可以運用至所有心臟衰竭病人？

SHIFT 試驗所收納的病人為休息時心跳過快、具竇性心率、射出率降低等症狀的患者。除此之外，受試者當中年長者的比例很小。因此，ivabradine 的療效無法適用於所有心臟衰竭病人，特別不能適用於有心房顫動或心臟衰竭合併保留射出率的病人。

(五)建議者提供之資料

廠商自評 ivabradine 屬突破創新新藥，並於送審資料中提供 SHIFT 樞紐試驗以及其他相關研究共 12 篇。

1. 由於 ivabradine 在我國上市使用的情境與歐美等國家有所不同^t，而此送審資料並未提供系統性文獻回顧的相關說明，對於所遞送的文獻是否全部或部份符合國內情境較難確認。
2. 送審資料第十一節「證明突破創新新藥之療效顯著性」中，第 23 頁「主要臨床研究之摘要」部分，經由各項文獻標題，我們並沒有發現與本案藥品申請給付適應症相符之已發表文獻。唯一可供參考的數據為第 32 頁之試驗結果。
3. 針對第 32 頁之試驗結果，查驗中心認為有以下兩點可以進一步探討：

(1) Ivabradine 在我國可以適用的族群為何？

^t 由 SHIFT 樞紐試驗我們知道，原始收納的病人群是心跳每分鐘大於等於 70 次、左心室射出率小於等於 35%、紐約心臟協會心臟功能分級 II~IV 級的心臟衰竭病人。但是，在歐洲，歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA) 所核准的適應症內容為「紐約心臟協會心臟功能分級 II~IV 級屬收縮性功能不全、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 75 次的慢性心臟衰竭病人，ivabradine 與其他標準慢性心臟衰竭治療(包括 β 阻斷劑)合併使用。或者，用於對 β 阻斷劑有使用禁忌或無法耐受的病人。」而我國衛生署食品藥物管理局所核准的適應症內容為「治療紐約心臟協會(NYHA)分級第 II 到 III 級、收縮性功能不全、竇性心率且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心臟衰竭患者，且需使用於對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時。」由前述內容我們可以發現，樞紐試驗的主要目標族群與 ivabradine 在我國上市可以使用的病人群明顯不同。

根據送審資料所附之文獻一，即樞紐試驗之結果討論中，指出 ivabradine 對於心臟衰竭病人下述三種次族群較具效益：(i)一開始服用就無法耐受 β 阻斷劑的病人，或者屬 β 阻斷劑使用禁忌的病人；(ii)由於低血壓、疲倦或呼吸困難等副作用而無法調高 β 阻斷劑劑量(β -blocker dose is limited)的病人；(iii)已經使用 β 阻斷劑至最大耐受劑量時，心跳每分鐘仍舊大於等於 70 次的病人。

上述三種病人，除第(i)種之外，其餘兩種病人皆可以在同時服用 β 阻斷劑的情況下，接受 ivabradine 治療以控制心跳速率。

根據廠商所提供的資料(送審資料第 32 頁)，廠商對於食品藥物管理署所核准的適應症解讀為 ivabradine 適用於第(i)以及第(ii)種病人，此部份也許需要各界商榷。

- (2) 假設 ivabradine 所適用之病人群在「…且需使用於對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時」部分，經查證確如廠商所陳述分為「使用於對 β -阻斷劑為禁忌症」以及「使用於對 β -阻斷劑為不耐受(仍有可能與 β 阻斷劑併用)」時，第 32 頁下方表格內數據似有錯植；但由於未查詢到符合我國適應症內容之樞紐試驗完整次族群背景數據，此處本中心無法判定其正確性。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

Ivabradine 在我國核准的適應症為「紐約心臟協會(NYHA)分級第 II 到 III 級、收縮性功能不全、竇性心率且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者，且需使用於對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時。」；根據歐洲心臟病學會指引(ESC guideline, 2012)建議，「對於無法耐受 β 阻斷劑的病人，當其心律屬竇性心律且心跳每分鐘大於等於 70 次，為了降低病人因心臟衰竭住院的風險，可以給予病人 ivabradine 治療。病人應同時服用一種血管收縮素轉換酶抑制劑(或血管收縮素受體阻斷劑)與一種礦物皮質酮接受體拮抗劑(或血管收縮素受體阻斷劑)(證據等級 II_bC)」。綜合考量 ATC 碼，我國許可適應症，臨床樞紐試驗結果，以及診療指引建議，本中心建議以樞紐試驗的比較品-安慰劑作為療效參考品。

2. 相對療效與安全性

Ivabradine vs. 安慰劑

由於在文獻搜尋過程中，查無與我國適應症完全相符之已發表文獻可供參考，廠商於送審資料中所提出之部分數據(未公開發表之數據)，基於保密原則，亦無法於此處詳實呈現。整體來說，對於使用 β 阻斷劑屬禁忌症的病人，ivabradine 治療在主要療效指標與次要療效指標部分，均獲得具統計顯著之結果。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 pCODR

至 2013 年 12 月 9 日止，查無相關醫療科技評估報告可供參考。

(2) 澳洲 PBAC

2012 年 7 月 24 日，ivabradine 經由治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准，給予藥品上市許可證，用於治療「紐約心臟協會心臟功能分級 II 或 III 級、有臨床症狀且左心室射出率小於等於 35%、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 77 次的成年病人，ivabradine 與其他標準慢性心臟衰竭治療的最適劑量合併使用。」

經過兩次會議拒絕收載，2013 年 3 月份 PBAC 委員會基於成本效益原則建議收載 ivabradine，做為符合特定標準之慢性心臟衰竭病人的治療用藥。給付條件限制在「病人正在接受標準心臟衰竭藥物最適劑量治療，而這些標準心臟衰竭藥物必須包括一種 β 阻斷劑(除非病人因禁忌症無法使用，否則 β 阻斷劑應在最大耐受劑量情況下)。」

(3) 英國 NICE

英國核准之 ivabradine 適應症內容為，ivabradine 用於「紐約心臟協會心臟功能分級 II~IV 級、屬收縮性功能障礙、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 75 次的病人，與其他標準慢性心臟衰竭治療(包括 β 阻斷劑，ACE 抑制劑，Aldosterone 拮抗劑)合併使用，或者，用於對 β 阻斷劑治療無法耐受或有禁忌症的病人。」

NICE 於 2012 年 11 月公布其科技評估指引 TA267 “Ivabradine for treating chronic heart failure”：

1.1 建議 ivabradine 可以做為符合下列條件之慢性心臟衰竭病人的一項治療選擇：

- 紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分級屬第 II~IV 級且病情穩定的慢

性心臟衰竭病人，病人之心臟病變屬收縮性功能障礙；而且，

- 具竇性心率且心跳每分鐘至少 75 次以上；而且，
- Ivabradine 需與目前正在接受的標準治療同時服用，標準治療包括 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑 (ACE inhibitor)、Aldosterone 拮抗劑；或者，ivabradine 可以給予無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症的病人；而且，
- 病人的左心室射出率需小於等於 35%。

1.2 Ivabradine 僅可以開始給予已經接受過 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑以及 Aldosterone 拮抗劑之標準治療法穩定治療四周後，且病情穩定情況下。

1.3 Ivabradine 僅可以由心臟專科醫師處方，且之後的劑量調整與監測應由心臟專科醫師執行，或者，由具有心臟衰竭專科之家醫科醫師或護士執行。

4. 醫療倫理

查無醫療倫理相關之國內資料可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

根據預先設定的關鍵字以及 PICOS，我們無法找到完全符合設定條件的文獻。此處將列出其中兩篇與病人生活品質或者臨床實務相關的文獻以供參考。

- (1) 由 Ekman 等人於 2011 年在歐洲心臟期刊(European Heart Journal) 所發表的研究，主題是「慢性心臟衰竭病人健康相關生活品質與 ivabradine 降低心跳的關係：SHIFT 試驗結果」。

這項研究主要目的是想要瞭解使用 ivabradine 降低病人心跳後，除了改善住院或死亡率之外，是否也可以改善病人的生活品質。

共有 1944 位受試者(ivabradine 組 968 位，安慰劑組 976 位)接受評估，使用的分析量表為堪薩斯市心肌病變問卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) 量表。這份量表包括整體評估(overall summary score, OSS)與臨床評估(clinical summary score, CSS)兩個面向，分析時間點則包括進入試驗時、試驗第 4、12、24 個月，以及試驗結束時。

試驗第 12 個月時，臨床事件發生率與 KCCQ 分數成反向趨勢。

Ivabradine 降低病人每分鐘心跳 10 次(與安慰劑結果校正後的數據, $p < 0.0001$), KCCQ 分數分別改善 OSS 1.8 分(與安慰劑結果校正後的數據, $p = 0.018$)與 CSS 2.4 分(與安慰劑結果校正後的數據, $p < 0.001$)。這些生活品質改善情況從試驗第四個月開始, 並一直持續至試驗結束為止。總結來說, 研究發現患有收縮性心臟衰竭的病人, 當其生活品質評估分數較低時, 發生心血管死亡或因心臟衰竭住院的機率增加。使用 ivabradine 降低病人心跳次數和程度與改善其生活品質程度是相關的。

這項研究係由廠商 Servier, France 支持進行, 所有作者均揭露其與 Servier, France 的利益關係。

- (2) 由 Komajda 於 2011 年在 Archives of Cardiovascular Disease 所發表的評論(editorial), 主題是「降低心跳: 治療心臟衰竭的新典範。對於 SHIFT 試驗的見解」。

本文作者係 ivabradine 樞紐試驗以及相關試驗(substudies)的共同主要作者。在這篇評論中, 對於幾項重點議題提出個人見解。

- (3) 由 SHIFT 試驗結果產生的推論以及問題

由 SHIFT 試驗結果引發的一個問題, 即對於良好耐受 ivabradine 治療的病人, 是否應該將之取代 β 阻斷劑的治療? 對於這個問題, SHIFT 試驗無法提供解答, 因為該試驗 90% 的受試者都仍在接受 β 阻斷劑治療。因此, 從試驗結果僅能夠推論出「接受 β 阻斷劑治療但是心跳仍舊升高的心臟衰竭病人, ivabradine 可以視為在既有治療之上, 為了改善心臟衰竭事件發生率的處置」這樣的結果。

值得注意的是, 對於試驗中一小群完全沒有接受 β 阻斷劑的受試者, 其 ivabradine 的療效與主要試驗結果相近, 亦即對於無法耐受 β 阻斷劑的慢性心臟衰竭病人, ivabradine 可以視為另外一種選擇。

- (4) 給予病人 β 阻斷劑合併中低劑量 ivabradine 治療是否較調高 β 阻斷劑為宜?

SHIFT 試驗結果對於這項重要問題並沒有一個清楚的答案可供參考, 因為超過 50% 的受試者接受至少 50% 目標劑量的 β 阻斷劑, 26% 的受試者接受目標劑量治療。

SHIFT 試驗結果應被視為，ivabradine 可以為那些臨床上經常觀察到，無法耐受 β 阻斷劑最高劑量但是心跳仍然過快的病人，帶來降低心跳速率的額外效益(incremental benefit)。

(5) SHIFT 試驗結果是否可以運用至所有心臟衰竭病人？

SHIFT 試驗所收納的病人為休息時心跳過快、具竇性心率、射出率降低等症狀的患者。除此之外，受試者當中年長者的比例很小。因此，ivabradine 的療效無法適用於所有心臟衰竭病人，特別不能適用於有心房顫動或心臟衰竭合併保留射出率的病人。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並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，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)	至 2013 年 12 月 9 日止查無資料
PBAC (澳洲)	於 2011 年 11 月公告，醫藥科技評估報告一份； 並於 2013 年 3 月公告再次評估結果
NICE (英國)	於 2012 年 11 月公告，醫藥科技評估報告一份
建議者提供之資料	建議者申請英國保險收載時提供之經濟分析（此報告之次族群分析內容與國內核可適應症相關性較高，但此報告並未公開發表） 已發表之經濟評估文獻三份

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2013 年 12 月 9 日止，查無 ivabradine 之醫藥科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

廠商於 2013 年 3 月申請 ivabradine 的給付範圍是「治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭（紐約心臟病學會心臟功能分級 II 或 III 級）病人，病人於休息 5 分鐘後測量心跳每分鐘至少 77 次，且需穩定於最佳標準療法的情況下」。

PBAC 於 2013 年 3 月的會議中，建議收載 ivabradine 於「正在接受最適標準療法之慢性心衰竭病人，其最適標準療法必須包括 β 阻斷劑之最大耐受劑量（除

非 β 阻斷劑為治療禁忌)」。然而，PBAC 並未公布該次建議收載之完整科技評估報告，故查驗中心無法了解其建議收載之緣由。

由於國內衛生福利部核可 ivabradine 之適應症為「治療慢性心衰竭：Ivabradine 適用於治療紐約心臟協會(NYHA)分級第 II 到 III 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者，且須使用對 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時」，比 PBAC 評估適應症範圍更為限縮（國內核可適應症並未包含 ivabradine 使用於正在接受 β 阻斷劑最大劑量治療之慢性心衰竭病人），故在參考 PBAC 評估結果時，需將澳洲和國內核可適應症之差異納入考量；也由於兩國核准適應症存有差異，故此處並不呈現 PBAC 前幾次會議討論之內容，其詳細評估結果及經濟考量請參閱附錄三。

3. NICE（英國）

NICE 於 2012 年 11 月公告本品之醫藥科技評估報告，其建議收載 ivabradine 作為慢性心衰竭的治療選項之一，其建議給付規定為「治療 NYHA 分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 、左心室射出率 $\leq 35\%$ 的慢性心衰竭患者；ivabradine 可併用標準療法（含 β -阻斷劑、ACE 抑制劑、aldosterone 拮抗劑），或用於 β -阻斷劑為禁忌症或不耐受時，ivabradine 應該在最佳標準療法（含 β -阻斷劑、ACE 抑制劑、aldosterone 拮抗劑）穩定治療 4 週後使用」。

由於國內衛生福利部核可 ivabradine 之適應症，比 NICE 評估適應症範圍更為限縮（國內核可適應症並未包含 ivabradine 可併用標準療法），故在參考 NICE 評估結果時，需將英國和國內核可適應症之差異納入考量。此處僅列出與我國情境較接近之內容以供參考（建議者於國內遞交之申請書另外有提供其於英國申請保險收載時，針對「 β 阻斷劑為治療禁忌或不耐受時的慢性心衰竭患者」進行之經濟分析結果，但此部分內容並未於 NICE 報告中公開發表，查驗中心將於本報告「建議者提供之其他成本效益研究資料」一節中摘要呈現）。

NICE 經濟評估內容簡述如下。

在經濟評估方面，廠商發展一套馬可夫模型來評估 ivabradine 於慢性心臟衰竭病人治療的成本效益。ivabradine 可併用標準療法，或用於 β 阻斷劑為治療禁忌或不耐受時，比較治療為單獨標準療法（standard care alone）或安慰劑。馬可夫模型共包含兩個健康狀態：存活期和死亡期，病人於存活期之 NYHA 分級將反應其生活品質。模型評估時限為終生，治療效果及生活品質數據主要從 SHIFT 及 SHIFT-PRO 試驗中獲得，並以統計模式進行療效結果之外推（至終生），成本

數據主要包含本品及標準治療藥費、心衰竭持續治療費用（醫師診察費用及檢驗費用）及住院費用，成本及效果之折現率皆為 3.5%。除了基礎方案分析，廠商另外也進行了多種次族群分析及單維、機率性及情境敏感度分析，次族群分析依據病人之年齡、NYHA 分級、 β 阻斷劑劑量、心衰竭罹病期間、左心室射出率程度及過去冠狀動脈心臟病及糖尿病病史進行分析。

廠商之經濟分析結果顯示：在英國許可適應症範圍（每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者），ivabradine 併用標準療法，與單獨標準療法比較，可多獲得 0.28 QALYs，多支出 2,376 英鎊，ICER 值為 8,498 英鎊/QALY gained；NICE 委員會認為此廠商分析結果即為成本效益分析最可能之估計值。所有次族群分析結果皆顯示：ICER 估計值皆小於 11,000 英鎊/QALY gained。

NICE 委員會考慮到 ivabradine 對於心血管死亡率的好處具有不確定性，當採用此參數於臨床試驗中的 95% 信賴區間時，將使 ICER 範圍落於 5,600 英鎊~40,600 英鎊/QALY gained。NICE 委員會注意到 β 阻斷劑於 50% 劑量或更高劑量可顯著降低病人心血管死亡率，此表示使用 ivabradine 之前， β 阻斷劑理想治療 (optimizing β -blocker therapy) 之重要性，故 NICE 認為：相較於 β 阻斷劑劑量之效果，ivabradine 增加之治療效益較具不確定性。

整體而言，NICE 委員會認為廠商針對基礎方案進行之敏感度分析結果都很穩固 (robust)，除了上述 ivabradine 對於心血管死亡率的好處及所有次族群分析結果小於 11,000 英鎊/QALY gained 之外。

4. 建議者提供之其他成本效益研究資料

4.1 建議者申請英國保險收載時，提供之經濟分析

建議者於給付建議書中另外提供其於英國申請保險收載時，針對「 β 阻斷劑為治療禁忌或不耐受時的慢性心衰竭患者」進行之經濟分析內容及結果。雖然此報告內容與國內核可適應症族群相關性較高，但由於該分析仍以英國 NHS 觀點為主，且並非公開發表文獻，故在此僅簡略描述其分析內容及結果，詳細內容請參見建議者提供之給付建議書第 43~46 頁。

廠商針對次族群「 β 阻斷劑為治療禁忌或不耐受時的慢性心衰竭患者」進行之經濟分析，其分析架構及方法已於 NICE 報告中簡述，惟分析對象是 SHIFT 試驗中設定之次族群：「每分鐘心跳速率 ≥ 75 ，且未使用 β -阻斷劑的慢性心衰竭患者」；此分析之治療組為 ivabradine 併用標準療法，比較組為單獨標準療法 (standard care alone)。

廠商分析結果顯示：ivabradine 併用標準療法，與單獨標準療法比較，可多獲得 0.33 QALYs，且醫療費用節省 97 英鎊，故 ivabradine 併用標準療法屬於優勢治療(dominant, 效果較佳且成本較低)。

4.2 建議者提供之已發表經濟評估文獻

建議者提供三篇經濟評估文獻[58-60]，其內容皆以摘要型式呈現，查驗中心根據建議者所附資料研判：三篇研究應該都屬於研討會發表論文。三篇研究皆以健康照護付費者觀點進行分析，以馬可夫模型為基礎，分別利用土耳其、塞爾維亞及墨西哥的資料，評估 ivabradine 併用標準療法，與單獨標準療法相比，用於慢性心衰竭病人之成本效果。

三篇研究得到相似的結論，即 ivabradine 併用標準療法，與單獨標準療法相比，對於慢性心衰竭病人是具有成本效果的。由於建議者並未提供三篇研究完整之分析報告，故查驗中心無法將三篇研究中「與本國核可適應症相似族群」之分析結果另行摘要報告。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據我國全民健康保險醫療統計年報，有關心衰竭引起的健康資源耗用之統計數據是歸類在「其他肺性循環疾病及其他形態之心臟病」，其中除了心衰竭(ICD9-CM 碼: 428)外，尚包含了許多其他國際疾病分類碼(ICD9-CM)為 415.0、416-419、423、424、426、及 429 等的肺性循環疾病及其他形態之心臟病，而未將因心衰竭該項疾病而就診的資料獨立作統計，因而無法參考。

查驗中心搜尋相關資料庫，惟並未尋獲我國在心衰竭上的流行病學資料。

查驗中心另外進行健保資料庫分析，在 2006 年至 2010 年間，平均每年約有 40,000 名病患因心衰竭而住院（主、次診斷任一國際疾病分類碼[ICD9-CM]前三碼為 428），平均每人每年住院次數為 1.4 次，每次住院平均天數為 8.3 天，每次住院所耗用之健保資源平均約 70,000 元；整體而言，每年因心衰竭住院而引起的健保資源耗用約 2 億元。

此外，國內心衰竭病人就診人數、就診次數、每次住院天數及每次住院費用等，皆呈現逐年成長之趨勢。每年因心衰竭而住院人數從 2006 年之 24,000 人左右逐漸成長至 2009 年時達約 50,000 人，而 2010 年時更大幅增加至近 70,000 人；住院次數亦從 2006 年時的每年 30,000 人次，迅速增加至 2010 年時的近 100,000 人次；平均住院次數在五年間自平均每年 1.3 次增加至 1.5 次；每次住院平均天數在五年間亦自每次 7.4 天增加至每次 9.6 天；每次住院所耗用之健保資源亦在五年間自約 70,000 元增加至約 80,000 元；整體健保資源耗用在五年間亦自 9,500 萬元增加至 3.5 億元。

(二)核價參考品之建議

建議者擬申請 ivabradine 為突破創新新藥，若審議結果認定 ivabradine 為第 1 類新藥，則 ivabradine 可依現行核價原則進行核價，不需核價參考品。

若審議認為 ivabradine 不屬於第 1 類新藥，由於在 ivabradine 核可適應症下（用於 β 阻斷劑為治療禁忌或不耐受時的慢性心衰竭患者），查驗中心並未查獲任何與 ivabradine 有進行直接比較試驗之藥品，且針對此類病人，目前健保亦無其他藥品可做為治療選擇，因此，查驗中心認為 ivabradine 目前並無合適之核價參考品。

(三)財務影響

在藥費財務影響方面，建議者估算：ivabradine 納入健保給付，每年使用 ivabradine 人數將從第一年之 200 人，逐步成長至第五年之 5,600 人，以服藥配合度 80% 計算，預估每年 ivabradine 藥費約 460 萬元~1.28 億元。

查驗中心認為：建議者之分析架構合理，且引用參數大部分皆附上清楚的資料來源，故其分析結果可做為重要參考；此外，由於 ivabradine 屬於輔助治療 (add-on therapy)，故其年度藥費也等同於年度藥費財務衝擊。

針對建議者之分析，查驗中心認為少數參數仍存在不確定性，說明如下：

1. 建議者假設心衰竭病人中，心跳速率 ≥ 70 bpm 者約佔 54%，此假設並未附上明確的資料來源。
2. 建議者考量該公司之市場擴散速率略顯保守：建議者預估 ivabradine 納入給付第五年才達到年度藥費之最大值。然而，由於目前在 ivabradine 核可適應症之病人群（ β 阻斷劑為治療禁忌或不耐受的慢性心衰竭患者），健保並無藥品可供治療，故臨床需求較大，因此，查驗中心認為 ivabradine 之市場擴散速度應該較快，年度藥費最大值可能較建議者預估時間提早到達。

在整體財務影響方面，建議者進一步考量使用 ivabradine 應可節省病人因心衰竭住院之醫療費用，以每人每次住院平均醫療費用 70,000 元估算，估計 ivabradine 每年可節省心衰竭住院醫療費用約 46 萬~1,300 萬元。與前述 ivabradine 年度藥費一同計算，建議者預估 ivabradine 每年造成之整體財務衝擊約為 410 萬元~1.15 億元。

針對使用 ivabradine 可節省之心衰竭住院醫療費用，查驗中心認為建議者分析邏輯合理，惟參數「ivabradine 組與安慰劑組之住院比率」引用次族群「仍可使用 β 阻斷劑者」之療效結果將可能低估 ivabradine 可節省之住院費用。

以建議者之分析架構為基礎，若以次族群「 β 阻斷劑為治療禁忌或不耐受者」之療效結果重新進行分析，查驗中心預估 ivabradine 每年可節省心衰竭住院醫療費用約 1,000 萬~2,900 萬元。合併計算 ivabradine 年度藥費，預估 ivabradine 每年造成之整體財務衝擊約為 350 萬元~1.00 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 查驗中心於澳洲 PBAC 及英國 NICE 網站皆查獲 ivabradine 之醫療科技評估報告；在考量成本效益的情況下，PBAC 及 NICE 皆建議收載 ivabradine。
3. 在核價參考品部分，建議者擬申請 ivabradine 為突破創新新藥，若委員會決議 ivabradine 為第 1 類新藥，則 ivabradine 可依現行核價原則進行核價，不需核價參考品。然而，若委員會決議 ivabradine 不屬於第 1 類新藥，目前查驗中心亦無法提供合適之核價參考品。
4. 在藥費財務影響方面，建議者預估 ivabradine 若納入健保給付，第 1~5 年之年度藥費約 460 萬元~1.28 億元。查驗中心認為建議者之分析架構及參數清楚、合理，其分析結果可做為重要參考；且由於 ivabradine 屬於輔助治療 (add-on therapy)，故其年度藥費也等同於年度藥費財務衝擊。
5. 在整體財務影響方面，建議者進一步考量使用 ivabradine 應可節省病人因心衰竭住院之醫療費用，估計每年可節省心衰竭住院醫療費用約 46 萬~1,300 萬元；查驗中心認為建議者可能低估 ivabradine 節省之醫療費用。查驗中心重新進行分析，預估 ivabradine 每年可節省心衰竭住院之醫療費用約 1,000 萬~2,900 萬元；合併計算 ivabradine 之年度藥費，查驗中心預估 ivabradine 每年造成之整體財務衝擊約為 350 萬元~1.00 億元。

參考資料

1. Chun-Chieh Wang, Jyh-Hong Chen, Wen-Chung Yu, et al. 2012 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Acta Cardiol Sin* 2012; 28: 161-195.
2. 薛如婷, 楊惠芳, 廖芳藝, 吳立偉. 慢性心臟衰竭處置新進展. *家庭醫學與基層醫療*; 28(6): 155-160.
3. 周湘台醫師. 心臟衰竭之最新治療. 中國醫藥大學. http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cad=rja&ved=0CE4QFjAG&url=http%3A%2F%2Fwww2.cmu.edu.tw%2F~cmcmd%2Fnews%2F20060213%2F20060213.pdf&ei=DWdUuPEKoiRkgWtYHoAQ&usq=AFQjCNHQLvVtZ_l4DQ7kCUJS96cKOaYu8w&bvm=bv.57155469,d.dGI. Accessed Dec. 03rd., 2013.
4. 阮俊能醫師, 許志新醫師. 心臟衰竭(congestive heart failure)簡介. 國立成功大學醫學院附設醫院心臟血管外科. http://surgery.hosp.ncku.edu.tw/cvs_new./service/service15.htm. Published 2005. Accessed Dec. 03rd, 2013.
5. 陳郁安, 羅名宇, 黃國晉. 心肌炎. *家庭醫學與基層醫療*; 27(12): 434-438.
6. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure* 2012; 14(8): 803-869.
7. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2013 - Protein kinase inhibitors. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE. Published 2013. Accessed May, 2013.
9. 行政院衛生署. 行政院衛生署西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. <http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180.asp>. Accessed April 26, 2013.
10. 行政院衛生署中央健康保險局. 健保用藥品項查詢. http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831. Accessed April 26, 2013.
11. 衛生署中央健康保險局. 全民健康保險藥品給付規定-102年版. [http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版\(整份帶走\).doc](http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版(整份帶走).doc). Accessed April 26, 2013.

12. 陳立材藥師, 曹明正醫師. 淺談 CoQ10 於心臟衰竭之功效. *臨床藥學*; 24(2): 42-49.
13. Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/en/products/cdr>. Accessed Nov. 11th, 2013.
14. Public Summary Document - Ivabradine. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-ivabradine-nov07>. Published 2007. Accessed Nov. 11th, 2013.
15. Public Summary Document - Ivabradine. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-ivabradine-july08>. Published 2008. Accessed Nov. 11th, 2013.
16. Public Summary Document - Ivabradine. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-ivabradine-jul09>. Published 2009. Accessed Nov. 11th, 2013.
17. Public Summary Document - Ivabradine. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-ivabradine-nov11>. Published 2011. Accessed Nov. 11th, 2013.
18. Public Summary Document - Ivabradine. Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ivabradine>. Published 2012. Accessed Nov. 11th, 2013.
19. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010; 376(9744): 875-885.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ivabradine for treating chronic heart failure. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA267/Guidance/pdf/English>. Published 2012. Accessed Nov. 11th, 2013.
21. SMC Advice - Ivabradine. Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/ivabradine_5mg_7.5mg_tablets_Procoralan_ivabradine_5mg_7.5mg_tablets_Procoralan. Published 2006. Accessed Nov. 11th, 2013.
22. SMC Advice - Ivabradine. Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/ivabradine_5mg_7.5mg_tablets_Procoralan_Ivabradine_Procoralan_319-06. Published

2007. Accessed Nov. 11th, 2013.
23. SMC Advice - Ivabradine. Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/689_11_ivabradine_Procoralan/ivabradine_Procoralan. Published 2011. Accessed Nov. 11th, 2013.
 24. SMC Advice - Ivabradine. Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/805_12_ivabradine_Procoralan/ivabradine_Procoralan. Published 2012. Accessed Nov. 11th, 2013.
 25. Mizzaci C, Vilela Andr T, Riera R. Ivabradine as adjuvant treatment for chronic heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (7). DOI: 10.1002/14651858.CD010656. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010656/abstract>.
 26. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *European journal of heart failure* 2010; (1): 75-81. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/913/CN-00743913/frame.html>.
 27. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): The association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010; 376(9744): 886-894.
 28. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of "off-Label" Use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics* 2010; 15(4): 349-355.
 29. Kanorski SG, Tregubov VG, Pokrovski VM. [Alternative therapy with ivabradine in patients with functional class III chronic heart failure]. *Kardiologiia* 2011; (8): 39-44. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/116/CN-00798116/frame.html>.
 30. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *European Heart Journal* 2011; (19): 2395-2404. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr343. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/193/CN-00806193/frame.html>.
 31. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent

- hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *European Heart Journal* 2012; (22): 2813-2820. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs259. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/678/CN-00864678/frame.html>.
32. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *European Heart Journal* 2011; (20): 2507-2515. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs311. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/194/CN-00806194/frame.html>.
33. Arutiunov GP, Arutiunov AG, Volkova AL. [Study evaluating the impact of a combination of inotropic support and heart rate control on prognosis and stabilization rate in patients with decompensated chronic heart failure (LEGION)]. *Terapevticheski? arkhiv* 2010; (3): 47-52. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/270/CN-00751270/frame.html>.
34. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hell?nik? kardiologik? epithe?r?s?* 2012; (2): 118-126. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/822/CN-00867822/frame.html>.
35. Surovtseva MV, Koziolova NA, Chernyavina AI. Assessment of the changes in blood pressure circadian profile and variability in patients with chronic heart failure and arterial hypertension during combined therapy including ivabradine. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2012; 8(5): 661-666.
36. Ivabradine for the treatment of chronic heart failure (Project record). *Health Technology Assessment Database* 2012; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000540/frame.html>.
37. Ivabradine (Procoralan) for chronic heart failure (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2010; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010001184/frame.html>.
38. Felix J, Almeida J, Joutseno J, Alegre P. Cost-effectiveness analysis of ivabradine in chronic stable angina patients in a finnish setting. *Value in Health*

- 2009; 12(7): A330.
39. Thivolet M, Remuzat C, Kornfeld A, Toumi M. Divergence of HTA decisions across countries: Case analysis of ivabradine. *Value in Health* 2013; 16(7): A540-A541.
 40. Demir OM, Darragh K, Pakrashi T, et al. Integrating the management of elevated resting heart rate in a specialist tertiary centre heart failure clinic. *European Journal of Heart Failure* 2013; 12: S202.
 41. Kubon C, Mistry NB, Grundvold I, Halvorsen S, Kjeldsen SE, Westheim AS. The role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. *Trends in Pharmacological Sciences* 2011; 32(4): 206-212.
 42. Sulaiman HM, Murphy NF, O'Loughlin C, Ledwidge M, McCaffrey D, McDonald K. Is there room for further heart rate modulation therapy in a stable heart failure population. *European Heart Journal* 2009; 30: 431.
 43. Prasad UK, Gray D, Purcell H. Review of the If selective channel inhibitor ivabradine in the treatment of chronic stable angina. *Advances in Therapy* 2009; 26(2): 127-137.
 44. Ivabradine for stable angina? *Drug and therapeutics bulletin* 2008; 46(11): 84-88.
 45. Steg PG, Tchetche D. Pharmacologic management of stable angina: Role of ivabradine. *European Heart Journal, Supplement* 2006; 8(D): D16-D23.
 46. Perry CM. Ivabradine: in adults with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2012; 12(6): 415-426.
 47. Franke J, Wolter JS, Meme L, et al. Optimization of pharmacotherapy in chronic heart failure: is heart rate adequately addressed? *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2013; 102(1): 23-31.
 48. Komajda M. Heart rate decrease: a new paradigm in the treatment of heart failure. Insights from the SHIFT study. *Archives of cardiovascular diseases* 2011; 104(2): 67-69.
 49. Borer JS, Bohm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2813-2820.
 50. Komajda M, Bohm M, Borer J, et al. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(1): 79-84.
 51. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure

- treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59(22): 1938-1945.
52. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: Analysis from the SHIFT study. *Clinical Research in Cardiology* 2013; 102(1): 11-22.
 53. Potapenko AV, Abdulazizov OS, Dyachuk LI, Kiyakbaev GK, Kobalava ZD, Moiseev VS. Efficacy of ivabradin in combined treatment of patients with postinfarction systolic chronic cardiac failure. *Terapevticheskii Arkhiv* 2011; 83(12): 19-26.
 54. Komlev AD, Kuziaev AI, Laskin GM, Kuzenkova VE, Kolosova MV. [Effect of the I(f) channel blocker ivabradine on the parameters of external respiration function in patients with chronic obstructive pulmonary disease in its stable course period]. *Ter Arkh* 2010; 82(3): 23-25.
 55. Elder DH, Pauriah M, Lang CC, et al. Is there a Failure to Optimize the Rapy in anGina pEcToris (FORGET) study? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2010; 103(5): 305-310.
 56. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010; 12(1): 75-81.
 57. Tatarchenko IP, Pozdnyakova NV, Biryuchenko MV, Kapelovich VY, Sekerko SA, Kupaeva RA. Clinical efficacy of ivabradin and nebivolol addition in combined treatment of ischemic heart disease patients with left ventricular dysfunction. *Terapevticheskii Arkhiv* 2008; 80(9): 40-44.
 58. Ergene, A. Oto, Y. Cavusoglu, S. Aydogdu, O. Ozdemir, M. Tan. PCV55 A cost-effectiveness analysis of Coralan® (ivabradine) plus standard care versus standard care alone in chronic heart failure. *Value in Health* 2012; 15(7): A372.
 59. J. Mihajlovic, D. Brkic, P Seferovic, D. Sakac, D. Zivkov-Saponja, I. Ponjevic. P887. Cost effectiveness of ivabradine in heart failure patients - an analysis from Serbian perspective. *European Journal of Heart Failure Supplements* 2012; 11(Suppl. 1): S153.
 60. H. Soto, M. Pizarro, BS. Botello, E. Almeida. PCV84. Cost effectiveness and cost utility analyses of ivabradine (Procoralan®) in the treatment of patients with chronic heart failure in Mexico. *Value in Health* 2013; 16: A286.

附錄

附錄一 Coralan(ivabradine)樞紐試驗 Study CL-3-16257-063

SHIFT (Systolic heart failure treatment with I_f inhibitor ivabradine Trial)

在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“ivabradine”後，共獲得 Coralan 三份審查報告，分別是 2005 年 11 月、2010 年 1 月以及 2012 年 3 月公布的報告內容。Ivabradine 獲得歐盟國家上市許可的適應症內容如下：

1. 治療冠狀動脈疾病

Symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in coronary-artery-disease patients with normal sinus rhythm. Ivabradine is indicated:

- in patients unable to tolerate or with a contraindication to the use of beta-blockers;
- or in combination with beta-blockers in patients inadequately controlled with an optimal beta-blocker dose and whose heart rate is > 60 beats per minute (bpm).

2. 治療慢性心臟衰竭

Ivabradine is indicated in chronic heart failure New York Heart Association II to IV class with systolic dysfunction, in patients in sinus rhythm and whose heart rate is ≥ 75 bpm, in combination with standard therapy including beta-blocker therapy or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated.

EMA 核准的用法用量為，起始劑量每日兩次每次 5 毫克錠，之後，可以視病人的心跳快慢將劑量調整至每日兩次每次 7.5 毫克錠，或者是每日兩次每次 2.5 毫克錠。如果病人的心跳維持在每分鐘 50~60 次，則可以一直將劑量維持在每日兩次每次 5 毫克錠。劑量調整應在冠狀動脈疾病病人服藥後 3~4 周開始，或者是慢性心臟衰竭病人服藥後 2 周開始。如果病人的年齡大於 75 歲，應給予較低的劑量，即每日兩次每次 2.5 毫克錠。如果病人服藥後每分鐘心跳低於 50 次，或者出現心搏過緩(bradycardia)的症狀時，治療應中止。

美國食品藥物管理局(US FDA)網頁，經鍵入關鍵字“ivabradine”後，查無 ivabradine 相關審查報告。

以下將重點摘要歐洲藥品管理局 2012 年 3 月公布的審查報告內容以供參考。

1. 試驗設計與目的：

廠商提供一項為期三年的隨機、雙盲、安慰劑對照、多國多中心臨床試驗結果，用以證明 ivabradine 在治療中重度慢性心臟衰竭以及左心室收縮功能障礙(left ventricular systolic dysfunction)病人時，在心血管事件方面的療效。

2. 受試者納入/排除標準：

主要納入標準：(篩選病人階段 – 隨機分派前 2 周)

- (1) 成年男性或女性病人；
- (2) 至少在進入試驗 4 周前，為有症狀的慢性心臟衰竭病人(即紐約心臟協會心臟分級標準屬 II、III 或 IV 級者)；病人慢性心臟衰竭的臨床病況穩定；病人服用的慢性心臟衰竭藥物劑量處於最適且無需改變的狀況下；
- (3) 在進入試驗前 12 個月內，有因為心臟衰竭狀況惡化而住院治療的記錄；
- (4) 無論任何病因造成心臟衰竭的病人皆可被納入試驗，除了鬱血性心臟病(congenital heart disease)、嚴重的主動脈瓣或二尖瓣狹窄(aortic or mitral stenosis)、嚴重的主動脈瓣閉鎖不全(aortic regurgitation)、嚴重的原發性二尖瓣閉鎖不全(primary mitral regurgitation)之外；
- (5) 在進入試驗前，12 導程心電圖結果顯示病人為正常竇性心率(sinus rhythm)，且休息時心跳速率每分鐘大於等於 70 次；
- (6) 左心室收縮功能障礙的情況已經心臟超音波、核磁共振攝影等儀器檢測確認。

主要納入標準：(病人接受隨機分派時)

- (1) 最近 24 小時內，由標準 12 導程心電圖測試，結果顯示病人為竇性心率，且休息時心跳每分鐘大於等於 70 次；
- (2) 病人在前 3 個月內，心臟衰竭的臨床症狀穩定，左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)經心臟超音波或核磁共振攝影等儀器檢測，結果顯示數值小於等於 35%。

主要排除標準：

- (1) 進入試驗前 2 個月內發生過心肌梗塞，或者，進行過冠狀動脈血管再手術(coronary revascularisation)處置者；

- (2) 病人已經規劃好要進行冠狀動脈再手術(例如經皮冠狀動脈介入治療《percutaneous coronary intervention, PCI》), 或冠狀動脈繞道手術(coronary artery bypass graft, CABG)者;
- (3) 在進入試驗前 4 周, 有過中風或暫時性腦缺血發作(cerebral transient ischemic attack)病史者;
- (4) 嚴重的主動脈瓣或二尖瓣狹窄、嚴重的主動脈瓣閉鎖不全、嚴重的原發性二尖瓣閉鎖不全;
- (5) 已經規劃好要進行手術的瓣膜性心臟病(valvular heart disease)人;
- (6) 活動性心肌炎(active myocarditis)^a;
- (7) 鬱血性心臟病(congenital heart disease);
- (8) 進入試驗前 6 個月內進行心臟再同步化治療(cardiac resynchronisation therapy, CRT)的病人
- (9) 永久性心房顫動或心房撲動病人(permanent atrial fibrillation or flutter)。

3. 試驗治療藥物與治療方式：

進入試驗前 2 周為觀察期，此一階段並未給予病人試驗藥物，主要是為了確認病人符合被納入試驗的相關標準。進入試驗被隨機分派後至 42 個月為止，受試者除了持續服用他們原本已經在接受的藥物之外，另外被給予 ivabradine 或安慰劑。Ivabradine 的起始劑量為一天兩次每次 5 毫克，試驗兩周後可以調整至一天兩次每次 7.5 毫克，或者，在試驗期間任何時候都可以調升劑量至 7.5 毫克(除非病人的心跳每分鐘小於等於 60 次)。另一方面，如果受試者的心跳每分鐘低於 50 次，或者出現心跳過緩症狀時，則 ivabradine 的藥物劑量應降至一天兩次每次 2.5 毫克。

試驗的追蹤訪視被設定在試驗第 2 周、第一個月、第四個月，之後每四個月訪視一次。

4. 療效指標：

主要療效指標：

^a 心肌炎是一種心臟肌肉發炎的疾病，其臨床症狀範圍廣大，有些只是輕度呼吸困難或胸痛而不需要特別治療也能康復，但嚴重者也可能導致心因性休克及死亡。造成心肌炎的原因很多，包括感染性與非感染性因素，而病毒性感染是最主要的致病原因。病毒性心肌炎的初期表現常類似流感症狀而易被誤診為一般感冒。也有不少研究報告指出，心肌炎引起支胸痛症狀、心電圖變化以及血漿肌酸酐激酶上升等表現可模擬急性心肌梗塞。1986 年由病理學家提出的達拉斯準則(Dallas Criteria)，是以組織病理學方法，利用心肌組織切片將心肌炎依病理變化分為活動性心肌炎、臨界性心肌炎以及無心肌炎三類。活動性心肌炎是指在初次切片時，心肌除了有發炎細胞浸潤外，還有心肌壞死或細胞退化等表現，在追蹤切片時，初次切片的表現持續並伴隨纖維化(或無纖維化)。

證明治療中重度慢性心臟衰竭以及左心室收縮功能障礙病人時，在同時服用其他藥物的情況下，ivabradine 降低心血管死亡率或因心臟衰竭惡化住院比例的表現(一項複合性指標)優於(superiority)安慰劑。

次要療效指標：

- (1) 進入試驗的隨機分派時，每天至少接受 β 阻斷劑(beta blockers)達目標劑量一半以上的受試者，其主要療效指標的表現。
- (2) 針對所有進入隨機分派的受試者，或者，依照接受 β 阻斷劑劑量高低而分派的次族群，觀察受試者的死亡率(包括因心臟衰竭死亡和全死因死亡率)、發病率、功能評估(functional capacity)^b、心臟衰竭的臨床表現^c等。

5. 試驗結果：

療效分析是針對所有接受隨機分派的受試者，依照治療意向分析原則(intention-to-treat principle)與 time-to-first-event 基礎進行分析。

7411 位病人進入試驗篩選階段，6505 位病人進入試驗隨機分派階段，其中，3241 位接受 ivabradine 治療。

大部分(60%)受試者接受標準劑量(5mg~7.5mg)的試驗藥物，並且沒有調降劑量濃度。詳細的數據如下：

每日兩次	Ivabradine (N=3241)	安慰劑(N=3264)
5mg	8.7%	3.6%
5mg→7.5mg	60.3%	90.6%
5mg→7.5mg→5mg	6.9%	1.8%
5mg→2.5mg	7.2%	0.7%
5mg→2.5mg→5mg	2.9%	0.2%
其他劑量	13.7%	3.0%
未接受試驗藥物	0.3%	0.2%

受試者平均年齡 60 歲，大部分為男性(76%)、白種人(89%)^d、屬缺血性因素造成的心臟衰竭(68%)、左心室射出率平均為 29%、紐約心臟學會心臟功能分類屬 II (49%)或 III (50%)級、心跳每分鐘 80 次、最主要使用的治療藥物為 β 阻斷劑(約 90%)、血管收縮素轉換酶抑制劑和/或血管收縮素受體阻斷劑(91%)、利尿劑(約

^b 依照紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分類標準評估

^c 依照病人整體評估問卷(Patient Global Assessment questionnaires)以及醫師整體評估問卷(Physician Global Assessment questionnaires)結果判斷

^d 受試者亞洲族群占 8%，報告中並未載明亞洲試驗中心包括哪些國家。

84%)，有 3% 的受試者接受心臟再同步化(cardiac resynchronization therapy)或心律整流除顫器(implantable cardioverter/defibrillator)處置。

受試者的追蹤期(中位數)為 22.9 個月(平均 21.9 個月)，接受試驗藥物治療的時間(中位數)為 21.6 個月(平均 20.1 個月)。65.5% 受試者接受試驗藥物治療時間大於 18 個月，35.3% 受試者大於 24 個月。

主要療效指標發生率 ivabradine 組顯著低於安慰劑組(24.5% vs. 28.7%)，對應於 18% 的相對風險降低(hazard ratio 0.82, 95% CI 0.75-0.90, P<0.0001)，這樣的療效差異在試驗第 6 個月開始即已顯現，這個結果主要來自於“因心臟衰竭惡化住院”兩組的差異所致，ivabradine 組在降低“心血管死亡”顯示出的效益並未達到統計顯著。其他相關的試驗數據如下：

對於所有受試者的分析結果：

	Ivabradine N=3241	安慰劑 N=3264	Hazard ratio [95% CI]	p-value
統計方法： Cox's proportional hazards model adjusted for beta-blocker intake at randomization (Wald test)				
主要療效指標(複合性指標)				
心血管死亡或因心臟衰竭惡化住院	793(24.5%)	937(28.7%)	0.82[0.75-0.90]	<0.0001
心臟衰竭指標				
因心臟衰竭惡化住院	514(15.9%)	672(20.6%)	0.74[0.66-0.83]	<0.0001
因心臟衰竭死亡	113(3.5%)	151(4.6%)	0.74[0.58-0.94]	0.014
次要療效指標(複合性指標)				
心血管死亡、因心臟衰竭住院、因非致死性心肌梗塞住院	825(25.5%)	979(30.4%)	0.82[0.74-0.89]	<0.0001
其他次要療效指標				
全死因死亡率	503(15.5%)	552(16.9%)	0.90[0.80-1.02]	0.092
心血管死亡	449(13.9%)	491(15.0%)	0.91[0.80-1.03]	0.128
所有可能的原因造成住院	1231(38.0%)	1356(41.5%)	0.89[0.82-0.96]	0.003
因為心血管因素造成住院	977(30.2%)	1122(34.4%)	0.85[0.78-0.92]	0.0002

對於心跳每分鐘大於等於 75 次受試者的次族群分析

	Ivabradine N=2052	安慰劑 N=2098	Hazard ratio [95% CI]	p-value
統計方法： Cox's proportional hazards model adjusted for beta-blocker intake at randomization (Wald test)				

主要療效指標(複合性指標)				
心血管死亡或因心臟衰竭惡化住院	545(26.6%)	688(32.8%)	0.76[0.68-0.85]	<0.0001
心臟衰竭指標				
因心臟衰竭惡化住院	363(17.7%)	503(24.0%)	0.70[0.61-0.80]	<0.0001
因心臟衰竭死亡	78(3.8%)	126(6.0%)	0.61[0.46-0.81]	0.0006
其他次要療效指標				
全死因死亡率	340(16.6%)	407(19.4%)	0.83[0.72-0.96]	0.0109
心血管死亡	304(14.8%)	364(17.4%)	0.83[0.71-0.97]	0.0166
所有可能的原因造成住院	796(38.8%)	932(44.4%)	0.82[0.75-0.90]	<0.0001
因為心血管因素造成住院	640(31.2%)	779(37.1%)	0.79[0.71-0.88]	<0.0001

由上表可知，試驗中約有 65% 的受試者基礎心跳值每分鐘大於等於 75 次。此一次族群接受 ivabradine 治療的效益比較明顯，即在所有療效指標都可以觀察到差異，而且在主要療效指標部分的表現亦較佳。

另一方面，其他的次族群分析結果，僅在心跳速率(每分鐘 77 次)此一次族群達到統計顯著(p=0.029)，其他次族群如年齡(65 歲)、性別、是否服用 β 阻斷劑、心臟功能分類、造成心臟衰竭的原因、是否為糖尿病患者、是否為高血壓患者的分析，皆未達到統計顯著差異。

藥物安全性方面的結果顯示，ivabradine 組有較多治療相關副作用事件發生(17.8% vs. 8.3%)。較值得注意的包括：無症狀的心動過緩(心跳降低 4.6% vs. 1.0%)、有症狀的心動過緩(3.7% vs. 0.7%)、幻視(2.7% vs. 0.5%)。心跳每分鐘大於等於 75 次之次族群其安全性表現與所有受試者的表現相近。

綜合所有的分析結果，廠商提請修改適應症內容至心跳每分鐘大於等於 75 次的心臟衰竭病人，而這項申請也獲得委員會支持。

附錄二 澳洲及英國之醫療科技評估報告完整內容

由於我國食品藥物管理署所核可之 ivabradine 適應症內容，與澳洲、英國、蘇格蘭所核准的適應症內容有所差距，為避免資訊混亂，在此份報告第三節部分，僅摘要上述國家或地方評估項目與我國情境相關者，於此處始完整呈現此三國評估內容以供參考。

(一) PBAC(澳洲)

在澳洲衛生部網頁，經鍵入關鍵字“ivabradine”後，共獲得相關評估報告五份以及會議結果一份。其中，有三份報告(公告於 2007 年 11 月、2008 年 7 月、2009 年 7 月)係 PBAC 委員會討論廠商申請 ivabradine 給付慢性穩定性心絞痛治療^e。與本案相關者為公告於 2011 年 11 月與 2012 年 7 月的報告，以及 2013 年 3 月份 PBAC 的會議結果。以下將重點摘要此一部分資料以供參考。

1. 2011 年 11 月報告

(1) 藥品許可證內容：

2012 年 7 月 24 日，ivabradine 經由治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准，給予藥品上市許可證，用於治療「紐約心臟協會心臟功能分級 II 或 III 級、有臨床症狀且左心室射出率小於等於 35%、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 77 次的成年病人，ivabradine 與其他標準慢性心臟衰竭治療的最適劑量合併使用。」^f

(2) 廠商申請給付條件：

A. 對於初次接受 ivabradine 治療者：

用於治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭(systolic heart failure)病人，在給予傳統藥物最大耐受劑量治療下，其心跳每分鐘大於等於 70 次，傳統藥物包括一種 β 阻斷劑(beta

^e Ivabradine 於 2006 年 10 月獲得澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)核准上市，用於治療慢性穩定性心絞痛病人，核准適應症原文為“Ivabradine was registered for the treatment of chronic stable angina due to atherosclerotic coronary artery disease in patients with normal sinus rhythm who are unable to tolerate or have a contraindication to the use of beta blockers.”

^f 適應症原文為“Treatment of symptomatic chronic heart failure of NYHA Class II or III and with documented left ventricular ejection fraction (LVEF) less than or equal to 35% in adult patients in sinus rhythm and with heart rate at or above 77 bpm, in combination with optimal standard chronic heart failure treatment.”

blockers，使用至病人無法耐受或有禁忌症時)^g。

B. 對於繼續接受 ivabradine 治療者：

用於先前接受過 ivabradine 治療的病人。

(3) Ivabradine 臨床治療地位：

對於慢性心臟衰竭病人處置的目標是改善其臨床症狀並降低住院與死亡率。此類病人一般多給予血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotension-converting enzyme inhibitors, ACEIs)、血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin receptor blockers, ARBs)或 β 阻斷劑治療。

廠商於送審資料中提出 ivabradine 的治療地位是，給予已經接受傳統心臟衰竭治療，但是心跳每分鐘大於等於 70 次、具有症狀的心臟衰竭病人一項額外的治療選擇。傳統心臟衰竭治療包括一種 β 阻斷劑(在耐受劑量下)。

(4) 比較品：

廠商於送審資料中提出安慰劑(標準醫療處置，standard medical management)作為主要比較品。

基於廠商將 ivabradine 的治療地位置於輔助治療(add-on therapy)，即當心臟衰竭病人已經接受一種 β 阻斷劑最大耐受劑量治療下(除非病人無法耐受或有禁忌症)，ivabradine 做為輔助治療的選擇，PBAC 同意廠商提議以安慰劑作為比較品。

(5) 臨床試驗：

廠商於送審資料中提供一項隨機分派試驗(Systolic Heart failure treatment with I_f inhibitor ivabradine Trial, SHiFT)用以證明 ivabradine 的療效^h。

PBAC 委員會認為 SHiFT 試驗所收納的受試者來自 37 個國家 625 個試驗中心，但是，這些地方的臨床診療方式(clinical practice)與澳洲相異(小於 10%的 SHiFT 試驗受試者來自澳洲或其他西歐國家，

^g 原文為“Symptomatic systolic heart failure in a patient in sinus rhythm, with heart rate at or above 70 bpm stabilized on conventional therapy, which includes a beta-blocker (unless intolerant or contraindicated) at a maximally tolerated dose.”

^h SHiFT 試驗為 ivabradine 的樞紐試驗，其詳細數據結果請參閱附錄一。

沒有來自美國的受試者參與 SHiFT 試驗)。

(6) 廠商宣稱：

於送審資料中廠商宣稱，ivabradine 用於治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭病人，在給予傳統藥物最大耐受劑量治療下，其心跳每分鐘大於等於 70 次，傳統藥物包括一種 β 阻斷劑(使用至病人無法耐受或有禁忌症時)的臨床療效表現優於(superior to)安慰劑，藥物安全性的表現則與安慰劑相當(equivalent to)。

對於廠商的宣稱，PBAC 委員會認為給付 ivabradine 後其實際的治療效果具有高度的不確定性。

(7) 委員會建議與理由：

委員會基於廠商提出的實證資料在佐證 ivabradine 臨床療效部分宣稱具有高度不確定性，並進一步使得經濟部分的分析亦具高度不確定性，所以做出拒絕收載 ivabradine 的決議。以下擷取報告中療效部分之內容以供參考：

A. 關於「比較品」的討論：

基於廠商將 ivabradine 的治療地位置於輔助治療(add-on therapy)，即當心臟衰竭病人已經接受一種 β 阻斷劑最大耐受劑量治療下(除非病人無法耐受或有禁忌症)，ivabradine 做為輔助治療的選擇，PBAC 同意廠商提議以安慰劑作為比較品。但是，委員會同時也注意到，(SHiFT)樞紐試驗中並非所有的受試者都已經在接受最適的藥物治療中。

B. 關於「臨床試驗數據」的討論：

(a) 樞紐試驗數據在澳洲的適用性：

(b) SHiFT 樞紐試驗的受試者主要來自東歐國家，澳洲或西歐國家的受試者少於 10%，也沒有任何受試者來自美國，因而委員會認為此試驗數據在澳洲的適用性考量上，最主要的差異可能源自於住院(hospital admissions)此一方面 - 因為東歐國家醫療系統與澳洲醫療系統在這個部分有明顯不同。另一方面，委員會亦考量到，在澳洲最有可能會使用到 ivabradine 治療者年齡較長約在 75 歲之後，而樞紐試驗的受試者平均年齡為 60 歲。除此之外，與澳洲臨

床實務會遇到的病人情況相比，樞紐試驗中的受試者較少有其他共病。

(c) 主要療效指標ⁱ：

- 委員會瞭解到，雖然 ivabradine 在主要療效指標的比較，較安慰劑劑降低 18% 的風險具統計顯著意義(HR: 0.82, [0.75, 0.90])，但是，這個結果是由於因心臟衰竭住院此一部分的表現所致，而這一部分的標準澳洲與東歐國家標準不同。
- 委員會瞭解到，ivabradine 在降低全死因死亡率(HR: 0.90, [0.80, 1.02])或心血管死亡率部分(主要療效指標，一項複合性指標，HR:0.91, [0.80, 1.03])的數據並未達到統計顯著或臨床意義。雖然，委員會也同時瞭解到 ivabradine 顯著降低心臟衰竭死亡的風險(一項複合性指標，與因心血管死亡合併計算，HR:0.74, [0.58, 0.94]，具統計顯著)，但是，很難去闡釋這樣的數據結果是由於次要療效指標的關係抑或是由於重複的統計(statistical multiplicity)所造成。

(d) 次族群分析：

- 針對預先指定好的次族群，即每日已經接受大於等於 50% β 阻斷劑目標劑量的受試者，其主要療效指標的比較，ivabradine 並未表現出顯著的療效效益。雖然，ivabradine 明顯降低因心臟衰竭惡化住院的風險，但是它並沒有改變受試者的心血管死亡率(HR:1.00, [0.81, 1.24])。委員會認為樞紐試驗並沒有針對已經接受藥物最適治療劑量的患者，ivabradine 所能提供額外效益的假說(hypothesis)進行測試，因此，這項次族群分析結果可以被闡釋為，如果病人已經接受一種 β 阻斷劑 50% 以上的目標劑量治療時，ivabradine 治療將不會提供額外效益。

除此之外，委員會亦瞭解到，SHiFT 試驗的受試者已經接受的治療中， β 阻斷劑的服用劑量都沒有達到最

ⁱ SHiFT 試驗中的主要療效指標為一複合性指標，為因心血管死亡(包括不明原因死亡)或心臟衰竭惡化住院任一事件先發生者。

大耐受劑量。其中，只有 23% 的受試者達到目標劑量，49% 的受試者達到目標劑量的 50%，10% 的受試者沒有服用 β 阻斷劑。

- 針對心跳每分鐘大於 75 次的受試者數據進行事後分析(post-hoc sub-group analysis)，ivabradine 在主要療效指標部分顯著降低病人的風險(HR: 0.76, [0.68, 0.85])。但是，委員會認為設定 ivabradine 的使用限制於心跳每分鐘大於等於 70 或 75 次的病人，在臨床實務上是不可行的，因為進行心跳測量時有許多潛在的變異性存在。

(e) Ivabradine 的適用範圍：

針對無法耐受 β 阻斷劑或者是使用禁忌的病人，ivabradine 的治療地位仍不明。預先設定好的次族群分析，即針對 10% 未服用 β 阻斷劑的受試者進行分析，ivabradine 的表現並為達到統計顯著。委員會引用發表在 the Lancet 期刊上的內容“we can draw no inferences about the relative effects of ivabradine in absence... β -blockers or by replacing them by ivabradine.”^j

C. 關於「消費者意見」的討論：

委員會瞭解到消費者對於 ivabradine 的意見^k。

D. 總結：

整體來說，委員會認為 PBS 給付 ivabradine 後，臨床實際的治療效果仍存在很大的不確定性，特別是當考量到在 SHIFT 試驗中 β 阻斷劑使用到或接近目標劑量時，以及除了使用 β 阻斷劑之外的其他藥物治療時，ivabradine 並未降低主要療效指標的發生風險。雖然有 SHIFT 試驗，但是，委員會認為 ivabradine

^j 經本中心查證，PBAC 此處所引用的內容係 2010 年 9 月由 Swedberg 等人於 the Lancet 上發表的研究“Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. 該段文字之全部內容為 “Additionally, our results were achieved alongside background treatment including a β blocker, thus, we can draw no inferences about the relative effects of ivabradine in absence of these background agents, including β blockers or by replacing them by ivabradine.” 該段文字主要說明，樞紐試驗中受試者都有接受包括 β 阻斷劑在內的基礎治療 (background therapy)，因此，作者無法推論出當病人在未接受包括 β 阻斷劑在內的基礎治療時，或者，將基礎治療改為 ivabradine 時，病人的治療成效如何。

^k PBAC 報告中並未說明消費者的意見內容。

在治療心臟衰竭流程中的地位仍舊未明。

(8) 委員會建議：

拒絕收載(Reject)。

(9) 廠商回應：

針對委員會的決議，廠商沒有回應。

2. 2012 年 7 月報告

(1) 廠商申覆背景：

2011 年 11 月 PBAC 會議，基於廠商提出的實證資料在佐證 ivabradine 臨床療效部分之宣稱具有高度不確定性，並進一步使得經濟部分的分析亦具高度不確定性，所以做出拒絕收載 ivabradine 的決議。

(2) 藥品許可證內容：

Ivabradine 經由澳洲治療用品管理局審查核准，給予藥品上市許可證，用於治療「紐約心臟協會心臟功能分級 II 或 III 級、有臨床症狀且左心室射出率小於等於 35%、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 77 次的成年病人，ivabradine 與其他標準慢性心臟衰竭治療的最適劑量合併使用。」

(3) 廠商申請給付條件：(與首次申請之內容不同)

A. 對於初次接受 ivabradine 治療者：

用於治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭(systolic heart failure)病人，在最適心臟衰竭藥物劑量穩定治療下，於休息 5 分鐘後測量，其心跳每分鐘至少 75 次，心臟衰竭藥物必須包括一種血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEIs)或血管收縮素受體阻斷劑(ARBs)以及一種 β 阻斷劑治療(在可耐受情況下)。或者，用於病人對於 β 阻斷劑有如仿單中所表列之禁忌症和/或無法耐受情況時。申請給付時，應附上病人對於 β 阻斷劑無法耐受和/或禁忌症的詳細資料。

B. 對於繼續接受 ivabradine 治療者：

在病人使用 ivabradine 之初始治療係由臨床醫師開立處方情況下，持續治療限由護理師(nurse practitioners)開立處方。

註：

廠商最初申請之給付內容與澳洲治療用品管理局審查核准之許可證相同，但是，PBAC 委員會提出質疑，認為臨床實務的可行性(feasibility of implementing)有問題。除此之外，委員會也注意到，如果將病人每分鐘的心跳次數限制由 75 次改為 77 次，將會使得符合使用限制的病人數下降 20%。委員會認為這一點改變對於整體財務衝擊的影響需要釐清。

(4) Ivabradine 臨床治療地位：

對於慢性心臟衰竭病人處置的目標是改善其臨床症狀並降低住院與死亡率。此類病人一般多給予血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotension-converting enzyme inhibitors, ACEIs)、血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin receptor blockers, ARBs)或 β 阻斷劑治療。

(5) 比較品：

廠商於送審資料中提出安慰劑(標準醫療處置，standard medical management)作為主要比較品。PBAC 委員會認為以廠商提出的 ivabradine 治療地位(做為第三線治療藥物)，安慰劑是一項合適的參考品。

(6) 臨床試驗：

與樞紐試驗(SHifT trial)相關的內容於再次送審資料中沒有進一步的更新。新提出的資料為一份事後分析(post-hoc subgroup analysis)結果，這項分析主要針對心跳每分鐘大於等於 75 次且接受 β 阻斷劑劑量達目標劑量 50% 以上之受試者。

以下首先呈現樞紐試驗中意圖治療族群(intention-to-treat [ITT]，心跳每分鐘大於等於 70 次)與心跳每分鐘大於等於 75 次族群在主要療效指標的表現結果。

結果 ^a	Ivabradine n/N (%)	安慰劑 n/N (%)	危險比 ^b (95%信賴區間)	p 值	風險降低 ^c	NNT ^d [95%信賴區間]
主要療效指標(複合性指標)：心血管死亡或因心臟衰竭惡化住院的比例						
ITT	793/3241(24.5)	937/3264(28.7)	0.82	<0.0001	4.2%	24 [16, 48]

			(0.75, 0.90)			
≥75bpm	545/2052(26.6)	688/2098(32.8)	0.76 (0.68, 0.85)	<0.0001	6.2%	16 [11, 29]
個別指標結果						
心血管死亡						
ITT	449/3241(13.9)	491/3264(15.0)	0.91 (0.80, 1.03)	0.128	1.2%	84 [35, 193]
≥75bpm	304/2052(14.8)	364/2098(17.4)	0.83 (0.71, 0.97)	0.0166	2.5%	39 [21, 333]
因心臟衰竭惡化住院						
ITT	514/3241(15.9)	672/3264(20.6)	0.74 (0.66, 0.83)	<0.0001	4.7%	21 [15, 35]
≥75bpm	363/2052(17.7)	503/2098(24.0)	0.70 (0.61, 0.80)	<0.0001	6.3%	16 [11, 26]

- 此處所有的結果係追蹤期觀察 22.9 個月的結果。
- 危險比 = hazard ratio; 兩組間之危險比值係根據 adjusted Cox proportional hazards model 方式計算，並以病人在進入隨機分派時所接受的 β 阻斷劑劑量做為計算的共變數(covariate)。
- 風險降低 = risk reduction
- NNT = number need to treat = 1/風險降低，即在試驗期間，我們必須使用試驗藥物治療多少個受試者才能預防一個額外的壞的試驗結果。

由上述數據我們瞭解到，ivabradine 在意圖治療族群(心跳每分鐘至少 70 次)降低主要療效指標 18% 的發生風險，但是，這樣的結果僅在因心臟衰竭住院此一指標上獲得具統計顯著的數據。如果針對心跳每分鐘大於等於 75 次且追蹤期達 22 個月此一次族群分析，則 ivabradine 在主要療效指標部分可以降低 24% 的發生風險(具統計顯著)，這個結果主要是由於心臟衰竭住院療效指標降低 30% 的發生風險所致，因為在心血管死亡此一療效指標僅降低 17% 的發生風險。

對於新提出的事後分析，即針對心跳每分鐘至少 75 次且接受 β 阻斷劑劑量達目標劑量 50% 以上之受試者，在主要療效指標部分，並未獲得具統計顯著的結果，但是，如果單獨看在降低因心臟衰竭惡化住院的表現，ivabradine 可以降低此一次族群受試者住院的風險(具統計顯著)。

另一方面，廠商也提供了樞紐試驗中受試者每分鐘心跳在 77 次以上此一次族群的分析結果。在主要療效指標部分，ivabradine 獲得具統計顯著降低風險的結果(HR: 0.75, 95% CI [0.67, 0.85], p=0.029)。如果將這項複合性指標分開來看，個別療效指標也都獲得具統計顯著降低風險的結果¹。但是，如果將分析族群轉至心跳每分鐘至少 77 次且接受 β 阻斷劑劑量達目標劑量 50% 以上之受試者，則 ivabradine 僅能在降低因心臟衰竭住院此一指標獲得具統計顯著的結果。

¹ 降低因心臟衰竭住院的風險(HR: 0.69, 95% CI [0.59, 0.80], p<0.0001)，降低心血管死亡風險(HR: 0.81, 95% CI [0.69, 0.96], p=0.038)。

藥物安全性部分，針對意圖治療族群，ivabradine 組受試者的副作用發生率稍高，如果針對心跳每分鐘大於等於 75 次的次族群，則兩組副作用發生率相近。在心動過緩(3.4%，95% CI 2.5%, 4.4%)以及幻視(2.3%，95% CI 1.5%, 3.0%)這兩項副作用方面，ivabradine 組的表現顯著較高。

(7) 廠商宣稱：

於送審資料中廠商宣稱在相對療效部分 ivabradine 優於安慰劑，在相對安全性部分則與安慰劑相當。

(8) PBAC 委員會建議與理由：

A. 給付條件內容：

委員會瞭解到，廠商希望給付內容與澳洲治療用品管理局審核核准之許可證相同，並且努力與工作小組(the Committee and the Restrictions Working Group)配合希望能將合適的給付條件文字確定。但是，委員會也同時瞭解到，如果將病人每分鐘的心跳次數限制由 75 次改為 77 次，將會使得符合使用限制的病人數下降 20%。委員會認為這一點改變對於臨床實務的可行性以及整體財務衝擊的影響需要進一步釐清。

B. 總結：

整體而言，委員會接受申復資料中所呈現 ivabradine 對於某些次族群病人的療效，但是，仍舊關切 ivabradine 的療效僅在這樣的族群中始得以顯現，而這樣的療效表現是由於 ivabradine 降低病人住院比例而來。

除此之外，委員會注意到，PBS 病人接受至少 50% β 阻斷劑的此一現實情況，與樞紐試驗中的情況相近。但是，樞紐試驗僅在心跳每分鐘 77 次以上的次族群(沒有限制其 β 阻斷劑使用多寡的情況)，比較能夠代表 PBS 可能的治療族群，受試者的其他背景資料，諸如年齡或性別，是否得以反映 PBS 潛在的治療族群仍舊不明確(much less clearly)。

(9) 委員會建議：

暫緩決議(defer)。

(10) 廠商回應：

會在 2012 年 11 月的會議中，提出新的分析資料。

(11) 附錄資料：

2012 年 11 月 PBAC 會議內容：

A. 委員會建議與理由：

委員會於 2012 年 7 月份的會議中暫緩決議，是為了讓廠商可以依照給付限制設定，重新計算 ivabradine 的 ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio) 值，並且再次評估這樣的給付限制臨床可行性如何。

- 針對給付限制臨床可行性的問題，委員會仍舊維持原議，認為即使在準確測量心跳的情況下，臨床很難實行給付條件內容。委員會主要是考量到，病人的心跳次數快慢會隨著時間變動，所以，限制使用 ivabradine 的病人需在心跳每分鐘至少 77 次以上是困難的。
- 雖然委員會於 2012 年 7 月份會議中接受了 ivabradine 對於某一小部分族群病人的療效，但是，依舊關切這個具統計顯著的結果僅限於此一次族群中，而且統計顯著的原因主要是由於病人住院比例降低的緣故。而因心臟衰竭惡化住院這一項指標係由臨床醫師意見決定 (clinician-decision component)，委員會認為樞紐試驗中的結果或許不能反映澳洲的臨床實際情況，因為樞紐試驗的病人絕大部分來自於東歐國家。
- 基於無法確定的臨床療效(針對有症狀的收縮性心臟衰竭病人)並進一步造成其成本效益無法確定，委員會拒絕收載 ivabradine。

B. 委員會建議：

拒絕收載(Reject)。

C. 廠商回應：

對於委員會的決議，廠商沒有進一步的回應。

3. 2013 年 3 月份 PBAC 會議結果

根據公告之 2013 年 3 月份會議結果(PCAC meeting outcomes – Positive Recommendation)，PBAC 委員會基於成本效益原則建議收載 ivabradine，做為符合特定標準之慢性心臟衰竭病人的治療用藥。給付條件限制在「病人正在接受標準心臟衰竭藥物最適劑量治療，而這些標準心臟衰竭藥物必須包括一種 β 阻斷劑(除非病人因禁忌症無法使用，否則 β 阻斷劑應在最大耐受劑量情況下)^m。」

廠商於此次會議所申請的給付範圍是「用於治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭(紐約心臟病學會心臟功能分級 II 或 III 級)病人，於休息 5 分鐘後測量，其心跳每分鐘至少 77 次，且在最適心臟衰竭藥物劑量穩定治療情況下ⁿ。」

(二) NICE(英國)

英國 NICE 於 2012 年 11 月公布其科技評估指引 TA267 “Ivabradine for treating chronic heart failure” 以下將簡要摘錄指引中療效之重點內容以供參考：

1. 科技評估指引建議：

1.1 Ivabradine 建議做為符合下列條件之慢性心臟衰竭病人的一項治療選擇：

- 紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分級屬第 II~IV 級且病情穩定的慢性心臟衰竭病人，病人之心臟病變屬收縮性功能障礙，而且，
- 具竇性心率且心跳每分鐘至少 75 次以上，而且，
- Ivabradine 需與目前正在接受的標準治療同時服用，標準治療包括 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑(ACE inhibitor)、Aldosterone 拮抗劑；或者，ivabradine 可以給予無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症的病人，而且，
- 病人的左心室射出率需小於等於 35%。

1.2 Ivabradine 僅可以開始給予已經接受過 β 阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑以及 Aldosterone 拮抗劑標準治療法穩定治療四周後，且病情穩定

^m 此段內容之原文為“The PBS use of ivabradine should be restricted to patients who are receiving concomitant optimal standard chronic heart failure which must include the maximum tolerated dose of a beta-blocker, unless contraindicated.”

ⁿ 此段內容之原文為“Re-submission for an Authority Required Listing for the treatment of symptomatic systolic chronic heart failure (NYHA classes II or III) in patients in sinus rhythm, with a resting heart rate of at least 77 bpm, measured after 5 minutes rest, who are stabilized on optimal heart failure treatment.”

情況下^o。

1.3 Ivabradine 僅可以由心臟專科醫師處方，且之後的劑量調整與監測應由心臟專科醫師執行，或者，由具有心臟衰竭專科之家醫科醫師或護士執行。

2. Ivabradine 許可適應症內容：

Ivabradine 用於「紐約心臟協會心臟功能分級 II~IV 級、屬收縮性功能障礙、具竇性心率且心跳每分鐘大於等於 75 次的病人，與其他標準慢性心臟衰竭治療(包括 β 阻斷劑)合併使用，或者，用於對 β 阻斷劑治療無法耐受或有禁忌症的病人^p。」

3. 廠商送審資料內容^q：

- (1) 廠商執行系統性文獻回顧步驟，並僅查詢到一篇臨床隨機分派試驗驗證 ivabradine 用於治療心臟衰竭病人的療效。此項試驗即 SHIFT 試驗。除此之外，廠商亦提供 SHIFT-PRO (SHIFT patient-reported outcomes) 試驗結果，此項研究意在評估 SHIFT 試驗中接受 ivabradine 受試者與安慰劑組於健康相關生活品質的表現差異^r。
- (2) SHIFT 試驗的次族群分析包含年齡、性別、 β 阻斷劑使用量、心臟衰竭的主要原因、紐約心臟協會心臟功能分級、是否有糖尿病或高血壓、心跳高於或低於每分鐘 77 次等變項。廠商於送審資料中說明，他們依據歐洲藥品管理局委員會(Committee for Medical Products for Human Use)的建議，提供另外一項次族群分析結果，即研究具有何種心跳數目(heart rate threshold)的病人服用 ivabradine 後可以獲得降低死亡率的效益(具統計顯著)。之後，依據事後分析(post-hoc analysis)結果，選取基礎心跳值每分鐘在 75 次以上者做為分析對象(共 4150 人)。
- (3) 廠商於送審資料中亦提供了(病人同時服用) β 阻斷劑劑量對於 ivabradine 療效影響的分析。如果以主要療效指標做為比較項目，在五種不同的 β 阻斷劑服用量分類下，ivabradine 在各組的療效表

^o 此段文字的原文為“Ivabradine should only be initiated after a stabilization period of 4 weeks on optimized standard therapy with ACE inhibitors, beta-blockers and aldosterone antagonists.”

^p 此段文字的原文為“Ivabradine is ‘indicated in chronic heart failure NYHA class II to IV with systolic dysfunction, in patients in sinus rhythm and whose heart rate is \geq 75 bpm, in combination with standard therapy including beta-blocker therapy or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated’.

^q 由於廠商主要係以 SHIFT 試驗結果做為證明 ivabradine 療效的資料，此一情況與澳洲 PBAC 相近，所以，此處僅摘要與 PBAC 內容不同者。

^r SHIFT-PRO 研究共納入 5038 位受試者進入分析，使用 EQ-5D(EuroQol-5 dimensions)以及 KCCQ(Kansas City cardiomyopathy questionnaire)問卷進行評估依據。

現方向一致，亦即 ivabradine 的療效主要是由於其減緩心跳速率所致，與病人同時服用 β 阻斷劑的劑量多寡無關。

未服用 β 阻斷劑	HR 0.71; 95% CI 0.55-0.93; p=0.012
服用少於目標劑量 25% 的 β 阻斷劑	HR 0.74; 95% CI 0.59-0.92; p=0.007
服用 25%~50% 目標劑量的 β 阻斷劑	HR 0.81; 95% CI 0.68-0.98; p=0.029
服用 50%~100% 目標劑量的 β 阻斷劑	HR 0.88; 95% CI 0.72-1.07; p=0.193
服用大於 100% 目標劑量的 β 阻斷劑	HR 0.99; 95% CI 0.79-1.24; p=0.913

- (4) SHIFT-PRO 研究結果顯示，以 EQ-5D 問卷分析，兩組的生活品質自進入試驗開始至試驗結束表現皆不佳。如果僅擷取存活病人的數據去分析，可以發現兩組病人的生活品質都有改善(以 ivabradine 組的改善程度較大)。

4. 實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)意見

- (1) ERG 小組認為廠商進行的文獻搜尋步驟合宜，也認為 SHIFT 樞紐試驗為一設計良好的隨機分派試驗。但是，對於該試驗僅納入 12 名(0.2%)英國病人，且年齡較輕等情況提出關切。整體而言，ERG 小組認為 SHIFT 試驗的結果穩健(robust)並且可以推論至英國的心臟衰竭病人群。
- (2) ERG 小組認為 ivabradine(與安慰劑相比)最大的療效在於降低病人因心臟衰竭死亡的比例(HR 0.61; 95% CI 0.46-0.81; p=0.0006)。
- (3) ERG 小組根據廠商提供的數據資料進行了幾項探索性分析，結果如下：
- A. 如果依照病人服用 β 阻斷劑的數量多寡分組，分析發現對於休息時心跳每分鐘 75 次以上且服用 β 阻斷劑至少在目標劑量 25% 以上的病人，ivabradine 的療效結果出現不確定性。
- B. 如果依照紐約心臟病學會心臟功能分級以及病人的年齡分組，分析發現心臟功能屬第四級之病人數目不多，使得 ivabradine 的療效在此一次族群出現不確定性。

5. 委員會考量要點：

委員會綜合考量廠商提供的送審資料(包括臨床療效與成本效益)、實證資料審閱小組針對送審資料的評估結果、臨床專家與病人專家等多方意見，並考量慢性心臟衰竭的疾病自然進程以及給付單位的資源分配等因

素。以下為幾項較值得我們注意的問題⁵：

(1) 討論問題：心臟衰竭病人對於 ivabradine 治療的需求為何

委員會從臨床專家處瞭解到，慢性心臟衰竭病人的生活品質不好，而病人專家也表示，罹患慢性心臟衰竭疾病會影響到他們的日常生活，ivabradine 對於少數無法使用 β 阻斷劑的病人，可能可以提供改善症狀與預後的好處。除此之外，臨床專家也向委員會表示，某些低血壓的病人無法再調高 β 阻斷劑劑量，也可以藉由 ivabradine 控制病情。所以，委員會總結，在上市許可證範圍內，ivabradine 對病人是有潛在療效。

(2) 討論問題：是否可以將 SHIFT 試驗結果外推至英國病人

委員會注意到 SHIFT 試驗收納的受試者，較英國臨床實務上心臟衰竭病人群來得年輕、男性比例較高、病情較嚴重。但是，基於臨床專家與 ERG 小組意見，認為樞紐試驗中的受試者皆已接受最適標準治療，且其使用劑量與英國情況相近，所以，委員會總結，同意將 SHIFT 試驗結果外推至英國病人。

(3) 討論問題：ivabradine 的適用對象

A. SHIFT 試驗受試者的納入條件之一為，過去 12 月內有因為心臟衰竭惡化住院者。委員會同意這是一項會影響臨床和成本效益估計的重要因素，因為這群病人的病情較為嚴重，未來有較高的可能性再度入院治療。但是，臨床專家建議不要將這項因素列為 ivabradine 的給付條件之一，因為並沒有臨床實證資料證明 ivabradine 的療效僅限於過往 12 個月曾因心臟衰竭惡化住院的病人。同時，臨床專家強調 SHIFT 試驗納入的病人是接受 4 周穩定標準心臟衰竭治療的病人。

委員會考量到病人先前是否入院治療此一因素並未影響死亡率，而且藥品上市審核單位也沒有將之列入適應症的限制使用範圍。除此之外，對於不穩定的心臟衰竭病人，ivabradine 屬於使用禁忌之一。因此，委員會總結，根據適應症內容，對於所有適合接受 ivabradine 治療的病人，不應將住院狀態列為使用限制之中，但是，這些病人應先接受 4 周穩定的心臟衰竭標

⁵ 此處所討論的病人群為 SHIFT 試驗之次族群，即心跳每分鐘大於等於 75 次者，亦即適應症所核可之族群。而 SHIFT 試驗納入之受試者為具有心臟衰竭症狀、左心室射出率小於等於 35%、竇性心率、心跳每分鐘大於等於 70 次、且已接受穩定心臟衰竭治療者。

準治療。

- B. SHIFT 試驗受試者的納入條件之一為，左心室射出率小於等於 35%。委員會注意到，ivabradine 的核准適應症內容並未包含此一條件。但是，不建議給予左心室射出率大於 35% 的病人 ivabradine 治療，因為目前尚無相關臨床證據。在討論這一項因素時，委員會考量臨床實務上測量此一指標的可近性。臨床專家表示，左心室射出率通常由心臟超音波獲得，在給予病人 ivabradine 前毋須進行額外的測試。因此，委員會總結，依照心臟超音波所示，ivabradine 給予左心室射出率小於等於 35% 的病人。

(4) 討論問題：ivabradine 的副作用

此一部分委員會討論 ivabradine 合併標準心臟衰竭治療與安慰劑合併標準心臟衰竭治療比較的結果。委員會比較關切的是符合使用 ivabradine 的病人群之中，有不尋常高比例的病人因為低血壓沒有使用 β 阻斷劑達到目標劑量，特別是因為這群病人的收縮壓中位數為 121 毫米汞柱。ERG 小組補充道，適合使用 β 阻斷劑的病人中有 3-5% 的病人會因為低血壓或心動過緩而無法耐受 β 阻斷劑。最後，委員會總結 ivabradine 合併標準心臟衰竭治療所產生的相關副作用是可以控制的。

(5) 討論問題：ERG 小組的分析結果

ERG 小組根據 SHIFT 試驗受試者服用 β 阻斷劑劑量高低進一步分析 ivabradine 的療效。委員會雖然注意到在心血管死亡率指標上， β 阻斷劑劑量對 ivabradine 療效的影響，但是，另一方面，委員會也同意這項分析是根據次族群中的次族群去進行分析，所以在闡釋上應謹慎。臨床專家則表示，ERG 小組的分析進一步凸顯了使用 ivabradine 前應接受 β 阻斷劑至最適劑量，因為使用 β 阻斷劑至最適劑量可以降低病人死亡率已經有很好的實證證據。除此之外，臨床專家同時強調，對於已經接受 β 阻斷劑最適劑量的慢性心臟衰竭病人，ivabradine 較無法展現其療效(less effective)，因為這兩種藥品的主要功能即在降低病人心跳。最終，委員會總結，認為增加 β 阻斷劑劑量對 ivabradine 療效的影響仍不確定。

(6) 討論問題：ivabradine 的臨床治療地位

臨床專家表示心臟衰竭病人的治療應從血管收縮素轉換酶抑制

劑、 β 阻斷劑、醛固酮拮抗劑(aldosterone antagonists)等藥品常規使用開始，因為這些藥品的療效已獲得穩健的實證證據，並且能夠改善病人的存活時間。所有臨床專家也都同意，ivabradine 是具有竇性心率的心臟衰竭病人一項額外治療選項，並非血管收縮素轉換酶抑制劑、 β 阻斷劑或醛固酮拮抗劑的替代選擇。他們建議 ivabradine 僅給予已經穩定接受這些標準治療最大劑量卻仍有臨床症狀的病人。臨床專家對於過早給予病人 ivabradine 治療，可能會對於標準治療用藥(特別是 β 阻斷劑)的療效產生限制，表達出關切之意。最終，委員會總結，ivabradine 僅可以給予那些已經接受過血管收縮素轉換酶抑制劑、 β 阻斷劑、醛固酮拮抗劑等藥物治療達最適程度之病人。

(7) 討論問題：心臟醫療器材(cardiac devices)處置(特別是心臟再同步化治療)的治療地位

廠商於送審資料中提出 ivabradine 的治療地位應在心臟醫材處置之前。臨床專家對於這樣的提議並不一定正確，並提供幾種可能的治療流程。委員會注意到 SHIFT 試驗中僅有非常少數的病人接受過心臟再同步化治療，所以認為需要更多的實證資料才得以確定這兩種治療方法之間的地位為何。但是，臨床專家則認為選擇給予病人 ivabradine 治療抑或是心臟再同步化治療，是依臨床需要決定。委員會則注意到，需要靠節律器調整心跳的病患，是屬於 ivabradine 使用禁忌症之一。另外，委員會也知道符合接受 ivabradine 與心臟再同步化治療條件的病人，應選擇何種治療最合適仍存在一些不確定性，所以，總結應依照臨床醫師的判斷去決定給予病人何種治療。

(8) 討論問題：digoxin 療效與 ivabradine 相近

針對會議中其他業界代表提出，對於治療左心室收縮功能障礙但具竇性心率的慢性心臟衰竭病人，最近有研究指出 digoxin 與 ivabradine 療效相近。但是，委員會認為在最初討論比較品時，digoxin 並未列入其中，也沒有相關實證資料可以參考。所以，委員會總結，digoxin 不應列入此次討論範圍之內。

(三) SMC(蘇格蘭)

在蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)網頁，經鍵入關鍵字“ivabradine”後，共獲得評估報告三份。其中，2006年9月以及2007年2月公告的報告係評估廠商申請給付於慢性穩定性心絞痛治療。與本案相關者為2012年9月公告的報告。以下將重點摘要此份報告內容以供參考。

A. 評估之適應症內容：

「紐約心臟協會心臟功能分級 II~IV 級、竇性心率且心跳每分鐘大於等於 75 次的收縮性心臟衰竭病人，ivabradine 與其他標準治療合併使用，標準治療包括 β 阻斷劑，或者病人無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症時^t。」

B. 廠商申請的給付範圍：

同適應症內容。

C. 比較品：

對於心臟衰竭病人無法經由標準治療 (β 阻斷劑或血管收縮素轉換酶抑制劑的單獨治療) 完善控制者，可以選擇的治療藥物尚有 eplerenone、spironolactone、candesartan 以及 digoxin。沒有這些藥物與 ivabradine 的直接比較試驗。

D. 委員會考量要點^u：

- 由於 ivabradine 被核准上市的適應症所針對的族群(心跳每分鐘大於等於 75 次者)，是從樞紐試驗的一項事後分析(post-hoc subgroup analysis)中擷取出來的目標族群^v，因此，在闡釋試驗結果時應謹慎，因為此一次族群並非進入試驗前事先定義好的，有可能在隨機分派上兩組人數並不平衡，而且有可能檢定力(power)不足。
- 樞紐試驗的受試者平均年齡較蘇格蘭臨床實務上之心臟衰竭病人年紀輕。但是，次族群分析(針對年齡大於等於 65 歲或 70 歲者)的結果與試驗所有受試者的研究結果相近。
- Ivabradine 降低心率的效用可以提供心臟衰竭病人另外一項治療選擇。由於臨床上已知 β 阻斷劑對於治療心臟衰竭病人具有延長存活期的益處 (survival benefit)，所以，ivabradine 不應被視為 β 阻斷劑的替代治療方案。委員會的臨床專家建議，心臟衰竭的治療藥物使用順序應依據實證資料，先給予病人血管收縮素轉換酶抑制劑(或者血管收縮素受體阻斷劑)合併一項 β 阻斷劑治療以及一種醛固酮拮抗劑至最大耐受劑量。這些專家認為使用 ivabradine 的療效仍舊有不確定性，應將之使用於標準治療以外的情況之下，即病人已經接受包括 β 阻斷

^t 此段文字的原文為“Chronic heart failure New York Heart Association (NYHA) II to IV class with systolic dysfunction, in patients in sinus rhythm and whose heart rate is \geq 75 beats per minute (bpm), in combination with standard therapy including beta-blocker therapy or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated.”

^u 由於 SMC 委員會所討論樞紐試驗之問題點與澳洲 PBAC 或英國 NICE 所討論者相近，所以，此處將僅呈現不同之問題點內容。

^v 此項事後分析所研究者為樞紐試驗所有受試者中的 64%。

劑的最適治療而休息時心跳大於等於 75 次，或者，將之用於病人無法耐受 β 阻斷劑或有使用禁忌症時，為了降低心跳的另一種選擇。

E. 病人與公眾的意見：
沒有相關資料。

F. 委員會建議：

同意給付並給予給付限制。將限制 ivabradine 使用於已經接受最適標準治療且休息時心跳每分鐘大於等於 75 次的病人之起始治療^w。

^w 此段文字之原文為“for initiation only in patients whose resting heart rate remains \geq 75 beats per minute despite optimal standard therapy.”

附錄三 澳洲 PBAC 醫療科技評估結果及經濟考量

PBAC(澳洲)

以下簡述 PBAC 前幾次會議（2011 年 11 月、2012 年 7 月及 2012 年 11 月）評估結果及經濟考量。

2011 年 11 月

PBAC 於 2011 年 11 月公告 ivabradine 之醫藥科技評估報告。廠商當次申請給付內容為「ivabradine 用於治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭病人，在給予傳統藥物最大耐受劑量治療下，其心跳每分鐘大於等於 70 次，傳統藥物包括一種 β 阻斷劑(β 阻斷劑使用至病人無法耐受或有禁忌症時)」。

該次會議 PBAC 基於 ivabradine 的臨床療效實證及經濟分析具有高度不確定性，拒絕收載 ivabradine。

以下簡述廠商遞交之經濟分析內容。

廠商針對「意象治療族群」及「基礎心跳率 ≥ 75 bpm 之次族群」進行經濟評估，分析時限為 10 年。廠商分析結果顯示：針對「意象治療族群」，其遞增成本效益比值(incremental cost effectiveness ratio, ICER) 範圍落於 15,000~45,000 澳幣/品質校正生命年(quality-adjusted life years, QALYs)。

PBAC 認為樞紐試驗結果於澳洲臨床應用的不確定性，也使廠商之經濟分析具有高度不確定性。此外，PBAC 注意到經濟模型模擬 ivabradine 組與安慰劑組病人之心衰竭住院差異，會使 ivabradine 組具有顯著的存活優勢，然而，ivabradine 於 SHIFT 試驗中並不能顯著降低病人的死亡率。

2012 年 7 月

PBAC 於 2012 年 7 月公告 ivabradine 再次評估結果。廠商再次申請之給付內容與 2011 年 11 月申請內容略有不同，再次申請內容為「ivabradine 用於治療具竇性心率之有症狀的收縮性心臟衰竭病人，在最適心臟衰竭藥物劑量穩定治療下，於休息 5 分鐘後測量，其心跳每分鐘至少 75 次，心臟衰竭藥物必須包括一種血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEIs)或血管收縮素受體阻斷劑(ARBs)以及一種 β 阻斷劑治療(在可耐受情況下)。或者，用於病人對於 β 阻斷劑有如仿單中所表列之禁忌症和/或無法耐受情況時。申請給付時，應附上病人對於 β 阻斷劑無法耐受和/或禁忌症的詳細資料」。PBAC 評估廠商資料後，認為廠商申請給付範圍於

臨床的可行性及其成本效益分析之正確性無法於時限內釐清，決議暫緩收載 ivabradine。

以下簡述廠商再次申請遞交之經濟分析內容。

廠商再次提交之經濟分析針對族群為療效試驗中「心跳每分鐘 ≥ 75 bpm，且接受 β 阻斷劑劑量達目標劑量 50% 以上之病人」。此經濟分析結果受「病人因心臟衰竭惡化導致之相對住院率」高度影響 (highly sensitive)；使用 SHifT 試驗結果之 95% 信賴區間進行經濟分析時，將使 ICER 值範圍從小於 15,000 澳幣至超過 200,000 澳幣，此結果具有高度不確定性。

PBAC 注意到降低 ivabradine 藥價也會同時降低經濟分析之不確定性及 ICER 值，然而，PBAC 認為在有限時間內無法確認廠商再次送審內容之正確性，故在完成評估前，並不打算接受其再次分析的結果。

2012 年 11 月

PBAC 於 2012 年 11 月公告其對於 ivabradine 2012 年 11 月再次申請收載的結果：PBAC 基於不確定的臨床療效(針對有症狀的收縮性心臟衰竭病人)，及進一步導致之不確定的成本效益，拒絕收載 ivabradine。

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	2013	#1 'mianserin'/exp OR mianserin AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride)	32
1950-2014		#2 'depression'/exp OR depression #3 #1 AND #2	
Cochrane Library	20131111	'ivabradine'	68
1800-2014		'ivabradine chronic heart failure'	14
PubMed	2013	"ivabradine"[Supplementary Concept] OR "ivabradine"[All Fields]	582
1950-2014		("ivabradine"[Supplementary Concept] OR "ivabradine"[All Fields]) AND chronic[All Fields] AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])	