

心得適濃縮注射劑 (SIMDAX[®])

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	SIMDAX [®]	成分	levosimendan
建議者	健喬信元生技公司		
藥品許可證持有商	健喬信元生技公司		
含量規格劑型	2.5 mg/ml concentrate for solution for injection		
衛生署許可適應症	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		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	■無		
建議療程	<p>起始劑量: 6-12 ug/kg IV 超過 10 分鐘，接續以 0.1 ug/kg/min 連續輸注。若臨床判斷有必要併用血管擴張劑或強心劑，則建議降低起始劑量 6 ug/kg。若病患在起始劑量或劑量調整的過程中產生過於強烈的反應(ex. 低血壓、心跳過速)，可調降輸注速率至 0.05 ug/kg/min 或停止輸注。若病患可耐受起始劑量，且需要增加血液動力學作用，則可調增輸注速率至 0.2 ug/kg/min。</p> <p>對於急性失代償性嚴重慢性心衰竭的建議輸注時間為 24 小時，血液動力學作用在輸注 24 小時停藥後會持續至少 24 小時甚至持續 9 天。</p> <p>SIMDAX[®] 重複給藥的經驗有限。</p>		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分(複方)健保給付藥品		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議以 dobutamine 做為參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無三國相關給付規定。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

Levosimendan 相對療效之實證資料來自於文獻蒐尋暨建議者提供之參考文獻，共有 7 篇 RCT 臨床試驗及 2 篇系統性文獻回顧與統合分析研究。

1. 相對療效：

在預測陣發性心房纖維顫動之 P 波離散度 (P-wave dispersion, PWD) 指標、反映單位體表面積的每分鐘心輸出量之心臟指數(cardiac index)、反映右心室收縮和舒張功能效果之 peak systolic (Sa) peak early (Ea), peak late (Aa) diastolic annular velocities and Ea/Aa ratio 及肺動脈收縮壓(SPAP)等指標、B-type natriuretic peptide (BNP)、血流動力學參數及住院天數短期指標等方面，levosimendan 的改善效果均優於安慰劑及 dobutamine。依據 Delaney 2010 的系統性文獻回顧及統合分析結論，levosimendan 相較於安慰劑，可改善血流動力學參數，但沒有顯示具存活效益的證據，而 levosimendan 相較於 dobutamine，在血流動力學和存活效益二方面都有改善。

2. 國內種族特異性及安全性考量

依據本案建議者提供之一份針對 14 位健康台灣男性所進行之 levosimendan 藥物動力學試驗，試驗結果：國人的最高血中濃度(Cmax ng/ml)及血中濃度下面積(AUCt/AUC_∞)均顯著高於高加索人，而國人對於 levosimendan 的清除率亦顯著低於高加索人，且國人對於 levosimendan 的排除半衰期又顯著高於高加索人。此試驗結果顯示本案藥品具種族特異性，且會導致台灣人種對於 levosimendan 的曝露量高於高加索人種。然而比較心跳、收縮壓、舒張壓、心射出率、心輸出量、左心室收縮末期內徑(LVESD)、左心室舒張末期內徑(LVEDD)等藥效學參數時，僅發現台灣人種的左心室舒張末期內徑(LVEDD)明顯低於高加索人種。相關資訊已充分揭露於仿單內供臨床醫師參考。

四、 醫療倫理：無相關證據可供參考。

五、 成本效益：無國內本土成本效果研究可供參考。

六、 財務衝擊：依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，將會作為現有治療的救援，根據廠商之申請價，第一年至第五年間本品之藥費為 2,000 萬元至 1.0 億元，由於是救援治療，並不會取代其他現有治療，因此預估第一年至第五年間將為健保帶來約 2,000 萬元至 1.0 億元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析不確定性高，且可能因二個主要的因素而造成預算衝擊的低估，包括(1)忽略使用 levosimendan 的病人群亦可能來自 dopamine 的使用病人群，因而低估本品的適用病人群；(2)高估每次 dobutamine 的使用小瓶數而造成 dobutamine 使用人數的低估；查驗中心認為調整低估因素後，依據廠商的申請價，本品納入給付後第五年可能造成的預算衝擊相當可能會超過 2 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
商品名	Simdax 2.5mg/ml Concentrate for Solution for Infusion	--†
主成分/含量	Levosimendan/ 每瓶 12.5 mg (2.5 mg/ml*5ml)	Dobutamine/ 每瓶 250 mg (12.5 mg/ml*20 ml; 50 mg/ml*5 ml)
劑型/包裝	注射劑	注射劑
WHO/ATC 碼	C01CX08	C01CA07
衛生署許可適應症	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。	增強心肌收縮力而適用於短期治療器質性心臟病、心臟外科手術引起心肌收縮力抑制而導致之心臟代償機能衰竭。
健保給付條件	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，且符合下列條件： 1. 紐約心臟學會（NYHA）心衰竭第 III~IV 級 2. 使用 nitrate、diuretics 或 mask ventilation 仍未見症狀改善 3. 每次療程限定使用 24 小時	無
健保給付價	擬訂中	110 元-236 元
仿單建議劑量與用法	先給予起始劑量 6-12 微克/公斤靜脈輸注超過 10 分鐘，接續以 0.1 微克/公斤/分鐘的劑量連續輸注 24 小時。 給予起始劑量時或於劑量調整的 30-60 分鐘內，應評估病人的臨床反應，將輸注速率調降至 0.05 微克/公斤/分鐘，或停止輸注，或是將輸注速率增加至 0.2 微克/公斤/分鐘。	對大多數病人而言，用以增加心搏出量的灌注速度為每分鐘 2.5-10 微克/公斤。通常欲改善血流狀況必須施以超過每分鐘 20 微克/公斤的劑量。極少的情況下曾有灌注速度超過每分鐘 40 微克/公斤。病人給藥濃度有高至 5,000 毫克/公升(250 毫克/50 毫升)。其最終施藥容積，視病人輸液需要量而定。使用 dobutamine hydrochloride 治療通常建議漸漸

		減低用量，而不驟然停藥。
療程	短期治療使用；連續輸注 24 小時。Simdax 重複給藥的經驗有限。	短期治療使用
每療程花費	擬訂中	視病人病情需要而有不同，每療程約 2-20 小瓶，藥費約為 220 元至 4,720 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：		

†由於此成份納入健保之藥品品項目前並未包含原廠藥藥品，因此以學名藥作為參考品，然因學名藥商品眾多，故商品名不另行列舉。

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（加拿大）	至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【心得適濃縮注射劑】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 6 月 11 日

前言：

近年來世界各國紛紛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）受行政院衛生署委託，對於建議者向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保局來函後，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，並於健保局網站公開。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 [1-5]

心臟衰竭(heart failure, HF)的定義是指因心臟結構或功能的異常，無法打出足夠的血液，供給足夠的氧氣滿足組織需要。包括冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD)、高血壓、糖尿病、心肌病變(cardiomyopathy)、心臟瓣膜疾病、心臟傳導疾病、先天性心臟病等，都可能導致心臟衰竭。

心臟衰竭的主要症狀有呼吸急促(shortness of breath)與倦怠(fatigue)，以及體液滯留(fluid retention)包括造成肺積水及周邊水腫，二者均會造成病患運動耐受度受到限制。臨床上常參考紐約心臟學會 (NYHA)的功能性分類將心臟衰竭症狀的嚴重程度分為四級：第 I 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 II 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 III 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 IV 級：執行任何活動身體都會不舒服，休息狀態即有症狀。

此外，美國心臟學會(ACC/AHA)對於心臟衰竭的程度依據心臟實質病變將之分為 A 到 D 四個等級：A：心臟衰竭的高危險群，尚未有實質性病變或症狀。

B：已經出現心臟實質性的病變，但尚未有症狀。C：心臟實質性病變合併有症狀。D：嚴重心臟實質性病變合併休息狀態仍出現明顯症狀。

急性心臟衰竭(acute heart failure, AHF)則表示其臨床徵候與症狀為快速發生或改變者，AHF包括新發生的心臟衰竭(new onset HF)與已存在之慢性心臟衰竭發生急性惡化(acute worsening of chronic HF)。由歐洲心臟病學會於2006年發表，針對歐洲30個國家133個中心，共3580位急性心臟衰竭(AHF)住院病患之病人特性、病因及治療之調查報告(EHFS II)。被診斷為新發生的AHF (de novo AHF)有 37%，其中42%是由於急性冠狀動脈症候群 (ACS) 所引起。現行的臨床指引將AHF病患分類為下列幾型 (I) 失代償性心衰竭 (decompensated HF) (65%)，(II) 肺水腫 (pulmonary oedema) (16%)，(III) 心衰竭及高血壓 (11%)，(IV) 心源性休克(cardiogenic shock) (4%) 及 (V) 右心衰竭(right HF) (3%)。冠狀動脈心臟病，高血壓，心房纖維顫動(atrial fibrillation)是造成急性心臟衰竭的最常見情形。

心律不整，瓣膜功能不全及急性冠狀動脈症候群佔急性心臟衰竭突然發作原因的三分之一，有相當比例的患者(34%)仍保留收縮功能左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)大於等於45%；瓣膜功能不全導致的發病率驚人的高，尤其是二尖瓣閉鎖不全 (MR) 是造成心衰竭突然發作的常見原因。超過三分之一的AHF病患過去沒有過心衰竭病史，新發作的心衰竭常是由於急性冠狀動脈症候群 (ACS) 所引起。

急性失代償性心衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)是心臟疾病病患的一種惡化症狀，包括呼吸急促(呼吸困難)，水腫和疲勞，也是導致急性呼吸窘迫症(acute respiratory distress)的常見及潛在嚴重病因。

急性心臟衰竭的治療目標，一是增進心臟功能、改善症狀，另一為減少死亡及併發症(含住院率)。由於治療時需對具心臟衰竭風險之不同共病病症及病程進展有繁複的考量，最新公告的治療指引有如下二份供參：

- Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline . J Card Fail. 2010;16:e1-194
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119:1977-2016

大致而言，臨床常使用的藥物治療包括下列藥物類別之交互運用：

- 血管收縮素抑制劑(Angiotensin-converting enzyme inhibitors)：例如captopril , enalapril , lisinopril , ramipril, trandolapril 。
- β -Blockers：例如 bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol 。
- Angiotensin II receptor antagonists：例如 candesartan, losartan, valsartan 。
- Mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists：例如 spironolactone, eplerenone 。
- 促進心肌收縮藥品(inotropes)：例如 dobutamine , milrinone 及 digoxin 類藥品 。
- 血管擴張劑(vasodilators)：例如 nitroglycerine, isosorbide dinitrate, nitroprusside, nesiritide 。
- 利尿劑(diuretics)：例如 hydrochlorothiazide 。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[7-9]

以「levosimendan」作為關鍵字查詢衛生署許可證查詢網頁，僅查獲本案藥品一品項。

若以「心衰竭」作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共獲 98 筆未註銷品項。

若以「急性失代償性慢性心衰竭」或「急性心衰竭」或「傳統治療無效心衰竭」作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，僅本案藥品一品項。

levosimendan 之 ATC code 為 C01CX08，相同類別之藥品成分 (C01CX cardiovascular system/ cardiac therapy/ cardiac stimulants excl. cardiac glycosides/ Other cardiac stimulants) 除 levosimendan 外另有 2 成分，均未於我國上市(參下表)。

ATC code	成分	我國上市情形	核准適應症
C01CX06	angiotensinamide	X	
C01CX07	xamoterol	X	
C01CX08	levosimendan	V (本案藥品)	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。

本案廠商提出可做為本案參考品之藥品成分為 dobutamine，經查詢 WHO-ATC code 及衛生署許可證網頁，dobutamine 之 ATC code 為 C01CA07，於

我國之同成分許可證共有 19 品項，目前未註銷之有效許可證共 8 品項，含量規格自 1 mg/ml 至 50 mg/ml，核可之適應症為「增強心肌收縮力而適用於短期治療器質性心臟病、心臟外科手術引起心肌收縮力抑制而導致之心臟代償機能衰竭。」。

中央健保局藥品給付規範並未對心衰竭相關藥品設有特殊給付規定。

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。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。
	Cochrane 資料庫至 2013 年 5 月 13 日止查無資料。
	PubMed/Embase 的搜尋結果。
	建議者提供之資料

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

（一）CADTH（加拿大）

至 2013 年 5 月 13 日止查無 levosimendan 用於心衰竭之相關評估報告。

（二）PBAC（澳洲）

至 2013 年 5 月 13 日止查無 levosimendan 用於心衰竭之相關評估報告。

（三）NICE（英國）

至 2013 年 5 月 13 日止查無 levosimendan 用於心衰竭之相關評估報告。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2013 年 5 月 13 日止查無 levosimendan 用於心衰竭之相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效參考品 (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：[心衰竭]或[急性失代償性慢性心衰竭] 排除條件：未設限
Intervention	levosimendan
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT 或 Systematic Review

依照上述之PICOS，透過Cochrane/ Embase/ Pubmed等文獻資料庫，於2013年5月14日，以[levosimendan]做為關鍵字於Cochrane資料庫搜尋，Embase及Pubmed資料庫之進行近五年資料搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

```
#4 #1 AND 'heart failure'/de AND ('randomized controlled trial'/de OR
'systematic review'/de) AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled
trial'/de OR 'systematic review'/de) AND ('acute heart failure'/de OR 'heart
failure'/de) AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR
2012:py OR 2013:py) AND 'levosimendan'/de AND ('article'/it OR
```

'review'/it)

#3 #1 AND 'heart failure'/de AND ('randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND ('acute heart failure'/de OR 'heart failure'/de) AND 'levosimendan'/de AND ('article'/it OR 'review'/it)

#2 #1 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND 'heart failure'/de AND 'levosimendan'/de

#1 'levosimendan'/exp OR levosimendan

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

"simendan"[Supplementary Concept] OR "simendan"[All Fields] OR "levosimendan"[All Fields]) AND ((Review[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND hasabstract[text] AND "2008/05/15"[PDat] : "2013/05/13"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]

(2) 搜尋結果

至 2013 年 5 月 13 日止，於 Cochrane 資料庫中未查獲 levosimendan 用於心衰竭之相關系統性文獻回顧報告。

Embase 暨 Pubmed 資料庫共查獲 83 篇文獻，經逐一細讀文獻摘要，有關 levosimendan 用於本案申請適應症「急性失代償性慢性心衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)」之文獻共有 11 篇。排除一篇針對 600 名以靜脈注射利尿劑治療的 ADHF 住院病患，將病患者隨機分配至 levosimendan 輸注組或安慰劑組，自醫院的角度提出的經濟分析[10]，請另參經濟分析章節外，其餘 10 篇文獻中，有 4 篇為比較 levosimendan 與 dobutamine 療效的臨床試驗，有 3 篇為回顧 levosimendan 臨床療效的評論性文章，有 3 篇為系統性文獻回顧 levosimendan 臨床證據的文獻。摘要如下表：

作者/年代	文獻類型	研究結果摘要
Iyisoy et al. 2010 [11]	RCT	40 位 ADHF 病患(mean age = 68 years, 23 men, NYHA class III-IV) 隨機分配到靜脈注射 levosimendan (n = 20) 或 dobutamine (n = 20) 組。比較 levosimendan 和 dobutamine 對於 ADHF 病患 P 波離散度 (P-wave dispersion, PWD) 的效果。 試驗結果：靜脈輸注後，dobutamine 組的 P max 並無顯著的改變，但 levosimendan 組則有顯著的

		<p>變化。此外，levosimendan infusion 可顯著的降低 PWD (from 40 msec to 30 msec, $P < 0.001$) 而 dobutamine infusion 則對 PWD 沒有影響。因此試驗結論認為：levosimendan infusion 相較於 dobutamine 在本試驗族群中可顯著降低 PWD，可能與 levosimendan 能改善病患的血流動力學有關。</p>
<p>Bergh et al. 2010 [12]</p>	<p>RCT</p>	<p>對 60 名急性失代償慢性 NYHA III-IV 級心衰竭病患追蹤 1 個月，比較 24 小時靜脈輸注 levosimendan 和 48 小時輸注 dobutamine 對試驗族群的血流動力學的影響。所有病患均接受包括 β-blocker 在內的口服藥物治療。</p> <p>試驗結果顯示 dobutamine 及 levosimendan 二者在 24 小時及 48 小時，均對心臟指數(cardiac index) 有顯著改善及對 pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) 有顯著降低的效果。levosimendan 在 24 小時的時候，對於 cardiac index 的改善不如 dobutamine 在 24 小時的時候顯著($P = 0.07$)，但在 48 小時的時候則變得顯著(0.44 ± 0.56 比 0.66 ± 0.63 L/min/m², $P = 0.04$)。在 24 小時輸注後，levosimendan 與 dobutamine 自基礎值降低 PCWP 的平均變化相似，但在 48 小時的時候，levosimendan 的差異則更為顯著(-3.6 ± 7.6 vs. -8.3 ± 6.7 mmHg; $P = 0.02$)。使用 β-blocker、住院、治療停藥或使用救援用藥之觀察組對於相關觀察指標的差異則無顯著變化。此外，levosimendan 在 48 小時的時候，對於 B-type natriuretic peptide (BNP) 的降低也有顯著的改善($P = 0.03$)。而依據醫師的評估，對於疲勞的改善 ($P = 0.01$) 和呼吸困難 ($P = 0.04$) 較偏好以 dobutamine 治療，低血壓較頻繁見於 levosimendan ($P = 0.007$)。心房纖維顫動 (atrial fibrillation) 或心室性心搏過速 (ventricular tachycardia) 的情形則在二組間均未見增加。</p> <p>試驗結論認為靜脈輸注 levosimendan 24 小時可達到與靜脈輸注 dobutamine 24 小時具可比性之血</p>

		<p>流動力學和神經激素的改善，而靜脈輸注 levosimendan 後在 48 小時的血流動力學和神經激素方面的改善優於靜脈輸注 dobutamine 48 小時。</p>
Mebazaa et al. 2009 [13]	RCT	<p>許多慢性心衰竭 (CHF) 病患會接受 β-blockers 治療。但此類病患住院治療急性失代償性心衰竭時，急性強心劑治療與正在進行中的 β-blocker 治療間的影響還不是很清楚。因此研究針對 1,327 位 acute heart failure 的住院病患，評估靜脈輸注 levosimendan 或 dobutamine 前接受 β-blocker 治療的存活病患的臨床效果。</p> <p>研究結果：相較於基礎值，在治療五天及十四天時，所有原因導致的死亡率在 levosimendan 組較低於 dobutamine 組(days 5: 3.4 vs. 5.8%; HR, 0.58, CI 0.33–1.01, $P = 0.05$ and days 14: 7.0 vs. 10.3%; HR, 0.67, CI 0.45–0.99, $P = 0.045$)。對於使用 β-blocker 的病人 ($n = 669$) 中，在治療五天時，levosimendan 組的死亡率顯著低於 dobutamine 組 (1.5 vs. 5.1% deaths; HR, 0.29; CI 0.11–0.78, $P = 0.01$)。因此研究結論認為：對於治療具 CHF 病史或住院治療急性失代償性心衰竭，而正接受 β-blocker 治療的病患，levosimendan 可能較 dobutamine 有較佳的好處。但此些研究僅為初步結果，還待後續更重要的研究規劃。</p>
Duygu et al. 2008 [14]	RCT	<p>針對 62 名 acute decompensated heart failure 的缺血性心衰竭 (ischaemic heart failure) 病患 (left ventricular ejection fraction < 40%)，評估 levosimendan ($n = 30$) 相較於 dobutamine ($n = 32$)，對於右心室收縮和舒張功能的效果。</p> <p>試驗的療效指標量測治療 24 小時前後，三尖瓣的收縮期峰值 (peak systolic, Sa) peak early (Ea), peak late (Aa) diastolic annular velocities and Ea/Aa ratio 等都普勒組織影像及肺動脈收縮壓 (systolic pulmonary artery pressure, SPAP)。</p> <p>試驗結果：levosimendan 組的 Sa, Ea 及 Ea/Aa ratio</p>

		<p>均有顯著的提升，而 SPAP 則有顯著的下降；而 dobutamine 組則在 Sa, Ea, Aa 及 Ea/Aa ratio 等方面未觀察到顯著的差異，雖然其在 SPAP 方面有顯著的下降，甚至下降的幅度大於 levosimendan 組 (p = 0.002)。因此試驗結論認為 levosimendan 可改善右心室收縮和舒張功能。</p>
Fotbolcu et al. 2010 [15]	評論文章	<p>文章回顧彙整了目前有關使用 levosimendan 之機制及療效等相關的科學證據，作者認為靜脈注射強心劑常用於治療左心室收縮功能不全的 acute decompensated heart failure 病患。雖然這些藥物似乎有利於短期改善心衰竭的症狀，但近來有報告顯示，此種治療方法與更高的死亡率和發病率具相關性。而 levosimendan 為新型的 calcium sensitizer 及 K⁺-ATP channel opener，已成為另一種治療 acute decompensated heart failure 的強心劑治療選擇，與傳統強心劑相較，levosimendan 使用於嚴重的心衰竭似乎更為有利，雖然其在心肌方面的功效並未被完全了解。</p>
Tong et al. 2009 [16]	評論文章	<p>文章認為包括 dobutamine, milrinone 或 levosimendan 等藥品在內，常使用於 ADHF 的強心劑有時會導致低血壓、心搏過速，增加心肌耗氧量、增加神經內分泌活化和心律不整。在幾個研究中，dobutamine 及 milrinone 甚至被觀察到造成死亡率上升。</p> <p>由於 levosimendan 是此群組藥物中的最新的製劑，其可增加心肌收縮蛋白對於鈣的敏感性和增強心肌收縮力，且 levosimendan 還顯示具選擇性 PDE3 抑制的活性，因此被認為可能較傳統強心製劑更有助強心效果及血管舒張。但文章引述 JAMA 發表於 2007 年的「Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial」研究 [17]，表示研究結果顯示，在 180 天內所有原因導致的死亡率及 30 天內所有原因導致的死亡率，levosimendan 組與 dobutamine 組間無顯著差異。</p>

Triposkiadis et al. 2009[18]	評論文章	<p>文章檢視最近用於治療失代償性心衰竭之新製劑及治療策略的試驗和臨床證據。</p> <p>文章中表示腎功能不全和低收縮壓（SBP）仍然是臨床試驗中預測失代償性心衰竭不良反應的主要指標。因此，治療應依據病患納入試驗時之收縮壓，腎功能和液體滯留(fluid retention)之狀態而定。由於高血壓疾病引起的失代償性心衰竭應以低劑量的靜脈血管擴張劑和利尿劑治療，而低輸出綜合症(low output syndrome)的病患則主要需要強心劑(inotropes)。目前，有一些製劑已在大型前瞻性隨機臨床試驗中被證實可改善 ADHF 的臨床療效，鈣離子增敏劑 (calcium sensitizer) levosimendan 在改善 ADHF 病患的中央血流動力學 (central hemodynamics) 和神經內分泌反應 (neurohormonal response) 方面優於傳統的強心劑，但未能增進其長期存活率。Vasopressin antagonists 似乎也是治療 ADHF 在促進利尿的常規治療方面具有希望及安全的藥物。其他新的療法還包括 adenosine receptor antagonists, ularitide, istaroxime, cardiac myosin activators and relaxin。</p> <p>文章結論認為：依據 SBP 的臨床情境是選擇 ADHF 治療策略的重要決定因素。傳統藥物 (diuretics, dobutamine and milrinone) 在實際的臨床操作中有一些限制。目前一些研究中的藥物，以新的病理概念切入，是有希望的治療方法，正在進行的臨床試驗將有助於確定其臨床療效和安全性。</p>
Ribeiro et al. 2010[19]	系統性文獻回顧及統合分析	<p>系統性文獻回顧及統合分析 levosimendan 在治療 congestive heart failure (CHF) 之降低死亡率及發病率的情形。</p> <p>在納入的 179 篇文獻中，有 48 篇隨機對照試驗，其中 19 篇有報告本研究欲探討的臨床結果。在與安慰劑比較的 7 篇試驗 (共 1,652 位病患) 中，總死亡率 (overall death) 的相對危險性 (RR) 為 0.87 (95% CI: 0.75-1.02)。在與 dobutamine 比較的</p>

		<p>10 篇試驗（共 2,067 位病患）中，總死亡率的相對危險性（RR）為 0.87(95% CI: 0.75-1.02)。有 3 篇文獻對於住院的期間長短有報告，相較於安慰劑及 dobutamine，levosimendan 顯示可分別縮短 2.27 和 2.30 天($p < 0.05$ for both)的住院天數。</p> <p>研究結論認為到目前為止，現有證據顯示 levosimendan 的使用在住院天數方面僅有小的好處，而在死亡率方面沒有任何好處。</p>
Delaney et al. 2010[20]	系統性文獻回顧及統合分析	<p>系統性文獻回顧及統合分析，檢視 levosimendan 對於急性嚴重的心衰竭病患，相較於標準治療，臨床結果的改善情形。</p> <p>研究中鑒定了 19 個 RCT 試驗，總收納 3650 位病患，只有兩個研究符合所有的文獻篩選標準。研究結果顯示 levosimendan 相較於安慰劑，未顯著降低死亡率 (OR 0.83, 95%CI, 0.62–1.10, $p=0.20$)，但相較於 dobutamine，levosimendan 與降低死亡率具相關性(OR 0.75, 95%CI, 0.61–0.92, $p=0.005$)。此外，相較於安慰劑或 dobutamine，levosimendan 與血流動力學參數的改善具相關性。</p> <p>因此分析結論認為 Levosimendan 相較於安慰劑，可改善血流動力學參數，但沒有顯示具存活利益的證據。而 levosimendan 相較於 dobutamine，在血流動力學和存活效益二方面都有改善。</p>
Gauthier et al. 2008 [21]	系統性文獻回顧	<p>系統性文獻回顧近來有關 acute decompensated heart failure 的新製劑的發展情形。研究發現：Loop diuretics, nitrates 及 inotropes 類藥物，例如 dobutamine 及 milrinone 均為目前用於治療急性心衰竭之主要藥物，但與其相關的發病率和死亡率也已引起高度關注，至於近來一些血管活性藥物，例如 nesiritide、tolvaptan 及強心劑 levosimendan 等均可提供血流動力學方面的改善及病患在急性肺水腫方面的紓解。但這些有潛力的藥物若欲用於第一線的治療，還需進一步的臨</p>

		床試驗及國際法規單位的核准，同時，其相關死亡率及利益仍不清楚且有爭議。
--	--	-------------------------------------

(五)建議者提供之資料

建議者提供了 8 篇有關本案療效評估的參考文獻，其中一篇與前述 PubMed/EmBase 參考文獻章節所查獲的文獻重複(Delaney et al. 2010) [20]，其餘 7 篇文獻中有 2 篇為系統性文獻回顧，有 3 篇為發表於 2002 年至 2007 年的 RCT 試驗，有 1 篇為 2012 年台灣心臟學會所公告的心衰竭診斷與治療指引(Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure)，另有一篇為前述疾病治療現況章節中曾引述，由歐洲心臟病學會於 2006 年發表，針對歐洲急性心衰竭(AHF)住院病患調查報告 (EHFS II) [6]。

2 篇系統性文獻回顧報告中，一篇並非針對本案評估之急性失代償性慢性心衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF) 適應症[22]，另一篇僅討論 dobutamine 相較於安慰劑或標準治療，對於嚴重心衰竭病患，與死亡率之相關性，但未討論本案藥品 levosimendan[23]。

3 篇 RCT 試驗中，一篇為前述 PubMed/EmBase 參考文獻章節中所提及，Tong 等人於 2009 年發表的文章[16]中所引述之 JAMA 發表於 2007 年的「Levosimendan vs. dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial」研究[17]。

建議者提供之 7 篇療效評估相關的參考文獻摘要如下表：

作者/年代	文獻類型	研究結果摘要
Landoni et al. 2012[22]	系統性文獻回顧及統合分析	<p>自 5,480 名病患的 45 項隨機臨床試驗資料中，針對主要療效指標、主要臨床結果，研究設計，試驗族群，臨床設置及 levosimendan 的劑量和治療時間進行資料收集和萃取分析。系統性文獻回顧及統合分析以確定 levosimendan 對於死亡率和住院情形的影響。</p> <p>研究結果：以 levosimendan 治療之病患的整體死亡率為 17.4%(507 of 2,915)，而對照組為 23.3%(598 of 2,565) (risk ratio 0.80 [0.72; 0.89], p for effect <.001, number needed to treat = 17 with 45</p>

		<p>studies included)。在心臟手術及臨床設置中，相較於安慰劑組和 dobutamine 組，levosimendan 組可降低死亡率 (cardiac surgery: risk ratio 0.52 [0.35; 0.76] p = .001 or cardiology settings: risk ratio 0.75 [0.63; 0.91], p = .003)(placebo: risk ratio 0.82 [0.69; 0.97], p = .02 and dobutamine: risk ratio 0.68 [0.52-0.88]; p = .003)); levosimendan 組的住院天數也有減少(weighted mean difference = -1.31 [-1.95; -0.31], p for effect = .007, with 17 studies included)。但 levosimendan 組相較於對照組有較高的低血壓發生率的趨勢(risk ratio 1.39 [0.97-1.94], p = .053)。</p> <p>但此篇文獻並非針對本案評估之急性失代償性慢性心衰竭 (acute decompensated heart failure, ADHF) 適應症。</p>
Tacon et al. 2011[23]	系統性文獻回顧	<p>Dobutamine被建議用於嚴重心衰竭病患，但其對死亡率的影響存在不確定性。因此系統性文獻回顧，以評估dobutamine相較於安慰劑或標準治療，對於嚴重心衰竭病患，與死亡率之相關性。</p> <p>共14篇文獻，總收納673位病患符合研究的納入標準，其中13篇文獻有報告死亡率。dobutamine相較於安慰劑或標準治療，對於嚴重心衰竭病患，與死亡率相關性的估計值(odds ratio)為1.47(95% confidence interval 0.98–2.21, p = 0.06)。</p> <p>統合分析顯示，dobutamine 與改善心衰竭病患的死亡率不具相關性，且 dobutamine 的使用與死亡率的增加具相關性，雖然此論點尚未達到具統計學意義的傳統標準。</p>
Mebazaa et al. 2007 [17]	RCT	<p>在9國，75個中心，隨機、雙盲試驗，針對需使用靜脈注射強心劑之急性心衰竭病患的存活研究，比較短期輸注 levosimendan(n=664) 或 dobutamine(n=663)的長期存活率。主要療效指標：第180天時的所有原因導致的死亡率。</p> <p>試驗結果：第180天時，所有原因導致的死亡率在 levosimendan組為173 (26%)位病患，在dobutamine組為185 (28%)位病患(hazard ratio, 0.91; 95%</p>

		<p>confidence interval, 0.74-1.13; $P=0.40$)。在24小時時，levosimendan組相較於dobutamine組在B-type natriuretic peptide值有較大幅度的降低且持續達5天($P<0.001$ for all time points)，但在其他次要臨床療效指標方面(all-cause mortality at 31 days, number of days alive and out of the hospital, patient global assessment, patient assessment of dyspnea at 24 hours, and cardiovascular mortality at 180 days)，則治療組間無統計顯著差異。在安全性方面，心衰竭的發生率在dobutamine組較高，而心房纖維顫動(atrial fibrillation)、低鉀血(hypokalemia)及頭痛的發生率在levosimendan組較高。</p> <p>研究結論：雖然 levosimendan 組在起初時降低 B-type natriuretic peptide 值的幅度優於 dobutamine 組，但 180 天時，levosimendan 組並未顯著降低所有原因導致的死亡率及未改善其他次要臨床療效指標的臨床結果。</p>
Follath et al 2002 [24]	RCT	<p>103名病患被分配到levosimendan組，100名病患被分配到 dobutamine 組。比較 levosimendan 及 dobutamine對於低輸出心衰竭病患的血流動力學和臨床結果的影響。</p> <p>在連續血流動力學的監測下，initial loading dose 為levosimendan 24 ug/kg 輸注超過10 min，接著以 dobutamine $0.1\text{ug kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$連續輸注24小時。主要療效指標為24小時的時候，病患的血流動力學改善情形（定義為心輸出量增長30%以上及肺部的毛細血管壓力減少25%以上）。</p> <p>研究結果:在 levosimendan組有29（28%）位病患達到血流動力學主要療效指標，而dobutamine組則有15（15%）位病患達到(hazard ratio 1.9 [95% CI 1.1–3.3]; $p=0.022$)。在180天時，levosimendan組有27（26%）位病患死亡，而dobutamine組則有38（38%）位病患死亡（0.57[0.34-0.95]，$P=0.029$）。</p> <p>研究結論認為對於嚴重的低輸出量心衰竭病患，levosimendan較dobutamine可更有效地改善血流動力學，而levosimendan組較dobutamine組在最高180</p>

		天的期間中有較低的死亡率。
Moiseyev et al. 2002 [25]	RCT	<p>對 504 名病患靜脈注射 levosimendan 不同劑量 (0.1–0.4ugkg⁻¹min⁻¹) 或安慰劑 6 小時，評估 levosimendan 在左心室衰竭併發急性心肌梗塞病患的臨床療效與安全性。主要療效指標為低血壓或心肌缺血(myocardial ischaemia)，次要療效指標則包括死亡風險，心衰竭惡化，心衰竭的症狀及各種原因的死亡率。</p> <p>研究結果：缺血和/或低血壓的發生率在所有治療組為相似 (P =0.319)，高頻率的缺血和/或低血壓僅見於 levosimendan 組的最高劑量。以 levosimendan 治療的病患較接受安慰劑的病患在輸注 6 小時及超過 24 小時的時候，有較低的死亡風險及心衰竭惡化結果 (6 h infusion: 2.0% vs 5.9%; P=0.033; over 24 h: 4.0% vs 8.8%; P=0.044)；第 14 天時，levosimendan 的死亡率較安慰劑為低 (11.7% vs 19.6%; hazard ratio 0.56 [95% CI 0.33–0.95]; P=0.031)，且在 180 天時的追蹤中此降低的情形仍然持續維持 (22.6% vs 31.4%; 0.67 [0.45–1.00], P=0.053)。</p> <p>研究結論認為 levosimendan 在 0.1–0.2 ugkg⁻¹ min⁻¹ 的劑量下，並沒有引起低血壓或心肌缺血，同時可降低左心室衰竭併發急性心肌梗塞病患的心衰竭惡化及死亡風險。</p>
2012 Guidelines of TSOC for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure [26]	Guidelines	<p>指引中提及：當病患的收縮壓低或低 LVEF 值，同時有低灌注量(low perfusion)現象(包括 cold, clammy skin, in patients who are vasoconstricted with acidosis, renal impairment, liver dysfunction, or impaired mental status 等)時，應考慮使用 inotrope 類藥品。此外，inotrope 類藥品應盡早提供，並且當器官的灌注量(organ perfusion)回到適當值或充血情形降低，即需儘快撤除 inotrope 類藥品的使用，因為其可能會導致心律不整及進一步的心肌損傷而導致死亡率上升。至於沒有低灌注量情況發生的心衰竭病患，不建議使用 inotrope 類藥品。</p>

		同時，指引中列入 levosimendan 的參考使用劑量 (12 ug/kg over 10 min)及輸注速率(0.1 ug/kg/min which can be decreased to 0.05 or increased to 0.2 ug/kg/min)。但指引中未對於 levosimendan 的療效證據進行檢視及討論。
Markku et al 2006 [6]	Survey report	由歐洲心臟病學會所發表，針對歐洲急性心衰竭住院病患之病人特性、病因及治療結果之調查報告。 報告中提到強心劑在總病患群體的使用率為 dopamine (11%) 和 dobutamine (10%) 及 levosimendan(4%)。levosimendan 使用於不同心衰竭病患群體的比例分別為：失代償性心衰竭 (decompensated HF) 4.4%、肺水腫 (pulmonary oedema) 3.8%、心源性休克 (cardiogenic shock)7.9%、高血壓導致的心衰竭 0.2%、及右心衰竭為 0.9%。

建議者另提供一份於國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料。試驗設計為針對 14 位健康台灣男性所進行之藥物動力學試驗，試驗結果：國人的最高血中濃度(Cmax ng/ml)及血中濃度下面積(AUCt/AUC ∞)均顯著高於高加索人(Cmax: 256.1+/-37.8 vs. 142.1+/-17.5 ng/ml; AUC t: 206.6+/-35.0 vs. 114.0+/-18.0 hr·ng/ml; AUC ∞ : 207.5+/-35.2 vs. 117.0+/-17.0 hr·ng/ml)，此外，國人對於 levosimendan 的清除率(CL L/hr 及體重標準化清除率 L/hr/kg)亦顯著低於高加索人(9.9+/- 1.8 vs. 17.4+/- 2.7 L/hr; 0.149+/-0.025 vs. 0.246+/-0.028 L/hr/kg)，而國人對於 levosimendan 的排除半衰期又顯著高於高加索人(T_{1/2}) (1.18+/-0.18 vs. 0.76+/-0.10 hrs)。此資訊已記載於仿單內供臨床醫師用藥參考。

四、療效評估結論

- 療效參考品之建議：本案藥品 levosimendan 屬促進心肌收縮藥品 (inotropes)，同類藥品包括 dobutamine, milrinone 及 digoxin 類藥品。由於 dobutamine 與本案藥品 levosimendan 同屬 inotropes 類藥品，所查獲相對療效參考文獻亦多以 dobutamine 做為 levosimendan 之比較品，故本中心建議 dobutamine 或可作為本案之療效參考品。
- 主要醫療科技評估組織之給付建議：
至 2013 年 5 月 13 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及 SMC

等國際 HTA 組織之網頁及 Cochrane 資料庫中均未查獲 levosimendan 用於心衰竭之相關評估報告或系統性文獻回顧報告。

3. 相對療效與安全性：

(1) 資料蒐尋：

Embase /Pubmed 資料庫近五年之文獻查詢暨建議者提供之參考文獻，共有 7 篇 RCT 臨床試驗及 2 篇對於 levosimendan 臨床效果的系統性文獻回顧與統合分析研究(Ribeiro, 2010; Delaney, 2010)，可作為本案相對療效評估之參考文獻。7 篇 RCT 臨床試驗中，除一篇為安慰劑對照組之外，其於 6 篇均為與 dobutamine 比較。2 篇系統性文獻回顧報告也都是以 dobutamine 作為療效比較藥品。但相關臨床療效文獻所納入的病患群體與本案申請之「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」目標群體具有異質性。

(2) 相對療效與安全性：

在預測陣發性心房纖維顫動之 P 波離散度 (P-wave dispersion, PWD) 指標、反映單位體表面積的每分鐘心輸出量之心臟指數(cardiac index)、反映右心室收縮和舒張功能效果之 peak systolic (Sa) peak early (Ea), peak late (Aa) diastolic annular velocities and Ea/Aa ratio 及肺動脈收縮壓(SPAP)等指標、B-type natriuretic peptide (BNP)、血流動力學參數及住院天數短期指標等方面，levosimendan 的改善效果均優於安慰劑及 dobutamine。依據 Delaney 2010 的系統性文獻回顧及統合分析結論，levosimendan 相較於安慰劑，可改善血流動力學參數，但沒有顯示具存活效益的證據，而 levosimendan 相較於 dobutamine，在血流動力學和存活效益二方面都有改善。

(3) 目前臨床使用現況：

歐洲心臟病學會於 2006 年發表，針對歐洲急性心衰竭(AHF)住院病患調查報告 (EHFS II) 中有提到 inotropes 類藥品在急性心衰竭住院病患的使用率為：dopamine (11%)和 dobutamine (10%)及 levosimendan (4%)；而其中 levosimendan 使用於不同心衰竭病患群體的比例分別為：失代償性心衰竭(decompensated HF)4.4%、肺水腫(pulmonary oedema) 3.8%、心源性休克(cardiogenic shock)7.9%、高血壓導致的心衰竭 0.2%、及右心衰竭為 0.9%。

(4) 國內臨床指引及臨床使用安全性考量：

2012 年台灣心臟學會所公告的心衰竭診斷與治療指引已列入 levosimendan 的參考使用劑量(12 ug/kg over 10 min)及輸注速率(0.1 ug/kg/min which can be decreased to 0.05 or increased to 0.2 ug/kg/min)。指引中並提醒：當病患的收縮壓低或具有低 LVEF 值，同時有低灌注量(low perfusion)現象(包括 cold, clammy skin, in patients who are vasoconstricted with acidosis, renal impairment, liver dysfunction,

or impaired mental status 等)時，應考慮使用 inotrope 類藥品。此外，inotrope 類藥品應盡早提供，且當器官的灌注量(organ perfusion)回到適當值或充血情形降低，即需儘快撤除 inotrope 類藥品的使用，以避免可能會導致心律不整及進一步的心肌損傷而導致死亡率上升。至於沒有低灌注量情況發生的心衰竭病患，不建議使用 inotrope 類藥品。

(5) 國內種族特異性及安全性考量：

依據本案建議者提供之一份針對 14 位健康台灣男性所進行之 levosimendan 藥物動力學試驗，試驗結果：國人的最高血中濃度(C_{max} ng/ml)及血中濃度下面積(AUC_t/AUC_∞)均顯著高於高加索人(C_{max}: 256.1±37.8 vs. 142.1±17.5 ng/ml; AUC_t: 206.6±35.0 vs. 114.0±18.0 hr·ng/ml; AUC_∞: 207.5±35.2 vs. 117.0±17.0 hr·ng/ml)，而國人對於 levosimendan 的清除率(CL L/hr 及體重標準化清除率 L/hr/kg)亦顯著低於高加索人(9.9±1.8 vs. 17.4±2.7 L/hr; 0.149±0.025 vs. 0.246±0.028 L/hr/kg)，且國人對於 levosimendan 的排除半衰期又顯著高於高加索人(T_{1/2}) (1.18±0.18 vs. 0.76±0.10 hrs)。此試驗結果顯示本案藥品具種族特異性，且會導致台灣人種對於 levosimendan 的曝露量高於高加索人種。然而比較心跳、收縮壓、舒張壓、心射出率、心輸出量、左心室收縮末期內徑(LVESD)、左心室舒張末期內徑(LVEDD)等藥效學參數時，僅發現台灣人種的左心室舒張末期內徑(LVEDD)明顯低於高加索人種。相關資訊已充分揭露於仿單內供臨床醫師參考。

4. 醫療倫理：未查獲有關本案在醫療倫理相關議題之文獻。

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、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 /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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH (加拿大)	至 2013 年 5 月 20 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 5 月 20 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2013 年 5 月 20 日止查無資料。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 至 2013 年 5 月 20 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	提供 4 篇經濟評估文獻

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

1. CADTH (加拿大)

至 2013 年 5 月 20 日止，未尋獲加拿大 CADTH 針對 levosimendan 進行之醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2013 年 5 月 20 日止，未尋獲澳洲 PBAC 針對 levosimendan 進行之醫療科技評估報告。

3. NICE (英國)

至 2013 年 5 月 20 日止，未尋獲英國 NICE 針對 levosimendan 進行之醫療科

技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2013 年 5 月 20 日止，未尋獲蘇格蘭 SMC 針對 levosimendan 進行之醫療科技評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告於民國 102 年 6 月 4 日使用下列 PICOS 做為搜尋條件(如下表所示)，即搜尋符合本次申請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)。

Population	Patients with acute heart failure
Intervention	Levosimendan
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

(2) 搜尋策略與結果

經搜尋 NHS CRD (Center for Reviews and Dissemination)、Cochrane Library、PubMed 與 Embase，排除重複或不符收案條件之文獻，共有 4 篇相關文獻[27-30] 針對 levosimendan 用於治療急性心衰竭進行經濟評估，綜合而言，其中三篇文獻分別依據三個不同的臨床試驗所得到的療效結果來進行成本效益分析，包括 LIDO 試驗[27]、SURVIVE 試驗[28]、及 REVIVE II 試驗[29]，以及一篇以配對病例對照研究設計所進行的成本效益評估。以下簡述各研究之內容：

- Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO

trial [27]

此篇研究為由 Orion Pharma 所贊助的研究，Cleland 等人利用經濟模型比較嚴重低輸出心臟衰竭病患使用 levosimendan 和 dobutamine 的成本效益，列入分析的國家包括丹麥、芬蘭、法國、德國、紐西蘭、挪威、瑞典和英國，經濟評估的觀點則未直接說明。療效主要結果為生命年(Life years)，參數來自 LIDO 試驗的 180 天 Kaplan-Meyer 存活曲線以及利用嚴重心衰竭病患 10 年追蹤研究-CONSENSUS 試驗推測病患在 180 天後的存活狀態，主要假設病人平均存活期約為 3 年。成本包括藥費、一般住院病房費用和心臟加護病房(coronary care unit, CCU)費用，所有成本皆依據各個國家差異而有所調整。

結果顯示 levosimendan 相較於 dobutamine 的增加成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER 值) 為 3,205 歐元，即每增加一個生活品質生命年，需多花費 3,205 歐元。作者表示雖然使用 levosimendan 可多增加存活的天數(若推估至 3 年時，levosimendan 可增加 0.35 年的存活)，存活時間的增加亦增加再住院的風險，但依據結果未顯示 levosimendan 在住院天數或住院費用有增加的情形(若推估至 3 年時，levosimendan 較 dobutamine 高出 1,108 歐元，其主要皆為藥費)，因此作者認為 levosimendan 對於心臟衰竭用藥是具有成本效益的治療選擇。

- The costs of treating acute heart failure: an economic analysis of the SURVIVE trial [28]

de Lissovoy 等人利用成本效益分析評估急性心衰竭病患使用 levosimendan 和 dobutamine 在法國、德國和英國的第三者付費觀點(third-party payer)下是否符合成本效益。療效主要結果為生命年(Life years)，參數來自 SURVIVE 試驗的 180 天的存活情形以及利用嚴重心衰竭病患 10 年追蹤研究-CONSENSUS 試驗推測病患在 180 天後三年存活狀態，主要假設病人平均有 3 年的存活。成本包括藥費、一般住院病房和加護病房費用，主要以各國的支付標準(per diem)計算。

結果顯示相較於 dobutamine，當每人年之願付價格(willingness to pay)大於 15,000 歐元時，levosimendan 的藥費成本為每瓶 600 歐元時，levosimendan 有超過 50% 的機會為具有成本效益的選擇。

- Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study [29]

de Lissovoy 等人利用成本效益分析評估急性心衰竭病患使用 levosimendan 和 placebo 在醫院觀點(hospital perspective)下是否符合成本效益。療效主要結果為生命年(Life years)，參數來自 REVIVE II 試驗的 90 天時的存活狀態，以及利

用嚴重心衰竭病患 10 年追蹤研究-CONSENSUS 試驗推測病患在 90 天以後的存活狀態，結果顯示病人平均存活期約為 2.14 年。納入分析的成本包括藥費、一般住院病房和加護病房費用等，參數來源主要依據醫院會計系統計算。

結果顯示，若 levosimendan 的藥價為現有上市國家的平均價格時(每瓶 700 美元)，levosimendan 相較於安慰劑有 50% 的機會為節省成本且增加存活率方案；若每人年之願付價格為 50,000 美元時，levosimendan 符合成本效益的機會約為 68%。

● Cost-effectiveness of Levosimendan in Patients With Acute Heart Failure [30]

Fedele 等人利用觀察性的研究設計(配對病例對照研究設計)，追蹤 147 名使用 levosimendan 治療的病患 1 年，並利用配對方式找出 145 名在相同醫院使用 dobutamine 的病患，使兩組皆符合紐約心臟病協會心衰竭 III-IV 分級而住院，且年齡、性別、高血脂症、糖尿病和抽菸狀態具有相似特質以比較兩組在追蹤期間住院成本以及死亡率和再住院率之情形。結果顯示使用 levosimendan 的住院天數較 dobutamine 短(差異為 1.5 天)，每年住院成本(差異為 280.22 歐元)較低，但在第一次住院費用 levosimendan 高出 78.86 歐元；相對療效部份以 levosimendan 的在第一個死亡月死亡率較低(差異為 4.8%)，第六個月和第 12 個月的再入院的機率也較低(差異分別為 0.9% 和 6.7%)。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

廠商送件資料中共提供四篇 levosimendan 之經濟效益評估文獻，與查驗中心所搜尋之前述四篇文獻相符，故不在此贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

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為 70,000 元，而整體而言，每年因心衰竭住院而引起的健保資源耗用約達 2 億元。此外，不論是病人就診人數、就診次數、每次住院天數、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 年之約 24,000 人逐漸成長至 2009 年時約達 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 次略增加至 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

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，則查驗中心建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 C01CX08，屬「C01C: Cardiac stimulants excl. cardiac glycosides」的「C01CX: other cardiac stimulants」類，而同屬此類的藥品除本品外尚有二項（包括：angiotensinamide 及 xamoterol），惟二者皆未取得我國許可適應症。另就健保給付之適應症作考量，在衛生署許可證網頁以「急性心衰竭」適應症進行搜尋，除本品外並未查獲其他藥品。另依據臨床指引[26]並諮詢臨床專家，與本品申請給付適應症具有相近治療地位的藥品主要包括促進心肌收縮藥品(inotropes)中的 dobutamine (ATC 碼為 C01CA07，衛生署許可適應症為「增強心肌收縮力而適用於短期治療器質性心臟病、心臟外科手術引起心肌收縮力抑制而導致之心臟代償機能衰竭」、dopamine (ATC 碼為 C01CA04，衛生署許可適應症為「休克症候群及心臟衰竭」、及 milrinone (ATC 碼為 C01CE02，衛生署許可適應症為「充血性心衰竭的短期療法」)等三種藥品，並皆獲得健保給付，其中 dobutamine 與本品之間有用於此次建議適應症的直接比較 (head-to-head comparison) 隨機臨床對照試驗，因此查驗中心建議可以 dobutamine 作為本品之核價參考藥品。

(三)財務影響

依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，將會作為現有治療的救援，根據廠商之申請價，第一年至第五年間本品之藥費為 2,000 萬元至 1.0 億元，由於是救援治療，並不會取代其他現有治療，因此預估第一年至第五年間

將為健保帶來約 2,000 萬元至 1.0 億元的藥費預算衝擊。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 依據 2011 年 dobutamine 處方資料，當年度有 16 萬小瓶(vial) dobutamine 的使用。
2. 假設每人次使用 20 小瓶，則推算當年度約有 8,000 人次使用 dobutamine 治療。
3. 依據歐洲第二次心臟衰竭調查 (EHFS II)，levosimendan 在無給付規定的限制下，每年使用人數約為 dobutamine 的 38%。廠商據此假設，本品納入健保後第五年，使用 levosimendan 的病人數將達到 dobutamine 的 25%，即約 2,000 人。

查驗中心針對廠商前述假設的評論如下：

1. 廠商在進行預算衝擊分析時，對本品將可能作為哪些治療無效後的救援治療並未作清楚說明，使得 levosimendan 未來可能適用的病人群較不清楚，以下進行討論。本品之衛生署許可適應症述明本品可用於因傳統治療方式無效的病人群，但並對傳統治療方式包含哪些進行定義，另依據廠商提供之「藥商申請健保給付適應症內容」之第二項，本品適用族群為使用 nitrate、diuretics 或 mask ventilation 仍未見症狀改善者。查驗中心諮詢臨床專家，認為符合廠商所訂之健保給付適應症之病人群主要包括可能使用 dobutamine、dopamine、或 milrinone 等促進心肌收縮藥品(inotropes)的急性失代償性慢性心衰竭病人，然而廠商在預算衝擊時僅以 dobutamine 的使用人群作為未來本品可能使用族群的推估基礎，對預算衝擊將造成大幅低估。若依據歐洲第二次心臟衰竭調查 (EHFS II) 之結果，dobutamine 與 dopamine 二種藥品在急性失代償性慢性心衰竭病人群的使用率二者相當，顯示若僅考慮使用 dobutamine 的病人數，而忽略其他如 dopamine 的可能使用族群，則可能大幅低估未來使用本品的可能人數。
2. 對於廠商對 dobutamine 每次治療使用數量之假設，查驗中心利用健保資料庫分析進行驗證，分析結果顯示，心衰竭病人每次住院平均使用 dobutamine 的數量為 9.5 小瓶，中位數為 6 小瓶，為廠商所假設的 20 小瓶的一半不到。因此，廠商原先的假設可能亦會造成使用 dobutamine 的人次推估大幅低估，若依據健保資料庫之分析結果，使用 dobutamine 的人次將可能超過廠商預估的二倍以上。
3. 廠商以歐洲第二次心臟衰竭調查 (EHFS II) 之數據推論本品的病人數約為 dobutamine 的 25%，由於此比例反映的是歐洲在心衰竭的臨床治療實務，是否能反映我國現況，其不確定性較高。

綜合以上，查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析不確定性高，且可能因二

個主要的因素而造成預算衝擊的低估，包括(1)忽略使用 levosimendan 的病人亦可能來自 dopamine 的使用病人，因而低估本品的適用病人；(2)高估每次 dobutamine 的使用小瓶數而造成 dobutamine 使用人數的低估；調整低估因素後，依據廠商的申請價，本品納入給付後第五年可能造成的預算衝擊相當可能會超過 2 億元。

七、經濟評估結論

1. 在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE 中，皆未查獲對 levosimendan 進行的醫療科技評估報告。
2. 本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，依據臨床指引及臨床專家意見，與本品申請給付適應症具有相近治療地位的藥品主要包括促進心肌收縮藥品(inotropes)中的 dobutamine (ATC 碼為 C01CA07)、dopamine (ATC 碼為 C01CA04)、及 milrinone (ATC 碼為 C01CE02) 等三種藥品，並皆獲得健保給付，其中 dobutamine 與本品之間有用於此次建議適應症的直接比較 (head-to-head comparison) 隨機臨床對照試驗，因此查驗中心建議可以 dobutamine 作為本品之核價參考藥品。
3. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，將會作為現有治療的救援，根據廠商之申請價，第一年至第五年間本品之藥費為 2,000 萬元至 1.0 億元，由於是救援治療，並不會取代其他現有治療，因此預估第一年至第五年間將為健保帶來約 2,000 萬元至 1.0 億元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析不確定性高，且可能因二個主要的因素而造成預算衝擊的低估，包括(1)忽略使用 levosimendan 的病人亦可能來自 dopamine 的使用病人，因而低估本品的適用病人；(2)高估每次 dobutamine 的使用小瓶數而造成 dobutamine 使用人數的低估；查驗中心認為調整低估因素後，依據廠商的申請價，本品納入給付後第五年可能造成的預算衝擊相當可能會超過 2 億元。

參考資料

1. Heart failure <https://www.clinicalkey.com> Accessed May 15, 2013.
2. Elliott M. Antman, and Marc S. Sabatine. Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease , Fourth Edition. Chapter 14 Strategies for Management of Acute Decompensated Heart Failure. 281-306. <https://www.clinicalkey.com> Accessed May 15, 2013.
3. Management of acute decompensated heart failure Larry A. Allen, Christopher M. O'Connor CMAJ March 13, 2007 vol. 176(6) 797-805
4. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline . J Card Fail. 2010;16:e1-194
5. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation . Circulation. 2009;119:1977-2016
6. Markku S. Nieminen, Dirk Brutsaert, Kenneth Dickstein, Helmut Drexler, Ferenc Follath, EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. European Heart Journal (2006) 27, 2725–2736
7. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM1_p01.aspx?class_no=471&now_fod_1ist_no=471&level_no=1&doc_no=76642. Accessed May 13, 2013.
8. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2012. Accessed May 13, 2013.
9. 中央健保局 藥品給付規定 http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919 Accessed May 13, 2013.
10. Lissovoy G, Fraeman K, Teerlink JR, Mullahy J, Salon J, Sterz R, Durtschi A, Padley RJ. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. Eur J Health Econ. 2010 Apr;11(2):185-93.
11. Iyisoy A., Çelik T., Çelik M., Buğan B., Yaman H. Comparative effects of levosimendan and dobutamine infusion on p wave dispersion in patients with acute decompensated heart failure Turkish Journal of Medical Sciences 2010 40:5 (761-770)
12. Bergh C.H., Andersson B., Dahlström U., Forfang K., Kivikko M., Sarapohja T., Ullman B., Wikström G. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute

- decompensated heart failure patients on beta-blockers. *European Journal of Heart Failure* 2010 12:4 (404-410)
13. Alexandre Mebazaa, Markku S. Nieminen, Gerasimos S. Filippatos, John G. Cleland, Jeffrey E. Salon, Roopal Thakkar, Robert J. Padley, Bidan Huang, and Alain Cohen-Solal. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009 March; 11(3): 304–311.
 14. Duygu H., Ozerkan F., Zoghi M., Nalbantgil S., Yildiz A., Akilli A., Akin M., Nazli C., Ergene O. Effect of levosimendan on right ventricular systolic and diastolic functions in patients with ischaemic heart failure. *International Journal of Clinical Practice* 2008 62:2 (228-233)
 15. Fotbolcu H, Duman D. A promising new inotrope: levosimendan. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Apr;10(2):176-82.
 16. Tong A.T., Rozner M.A. The role of nesiritide in heart failure
Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2009 5:7 (823-834)
 17. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(17):1883-91
 18. Triposkiadis F, Parissis JT, Starling RC, Skoularigis J, Louridas G. Current drugs and medical treatment algorithms in the management of acute decompensated heart failure. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 Jun;18(6):695-707.
 19. Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Aug;95(2):230-7.
 20. Anthony Delaney. Celia Bradford. John McCaffrey Sean M. Bagshaw. Richard Lee. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology* [Volume 138, Issue 3](#) , Pages 281-289, 4 February 2010
 21. Gauthier N., Anselm A.H., Haddad H. New therapies in acute decompensated heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 2008 23:2 (134-140)
 22. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, Guarracino F, Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):634-46.
 23. Catherine L. Tacon, John McCaffrey, Anthony Delaney. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* published online:08 Dec. 2011
 24. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP,

- Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202
25. V. S. Moiseyev, P. Põder, N. Andrejevs, M. Y. Ruda, A. P. Golikov, L. B. Lazebnik, Z. D. Kobalava, L. A. Lehtonen, T. Laine, M. S. Nieminen and K. I. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction--A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) . *European Heart Journal* (2002) 23, 1422–1432
26. 2012 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Acta Cardiol Sin* 2012;28:161_195
27. Cleland JG, Takala A, Apajasalo M, Zethraeus N, Kobelt G. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *European journal of heart failure* 2003; 5(1): 101-108.
28. de Lissovoy G, Fraeman K, Salon J, Chay Woodward T, Sterz R. The costs of treating acute heart failure: an economic analysis of the SURVIVE trial. *Journal of medical economics* 2008; 11(3): 415-429.
29. de Lissovoy G, Fraeman K, Teerlink JR, et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 2010; 11(2): 185-193.
30. Fedele F, D'Ambrosi A, Bruno N, Caira C, Brasolin B, Mancone M. Cost-effectiveness of levosimendan in patients with acute heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2011; 58(4): 363-366.

附錄、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
NHS Center for Reviews and Dissemination	102 年 6 月 4 日	(levosimendan) limited to “NHS EED”	2
Cochrane Library 1800-2012	102 年 6 月 4 日	levosimendan limited to “economic evaluation”	7
PubMed 1950-2012	102 年 6 月 4 日	#1 levosimendan #2 ((economic) OR cost) OR cost-benefit #3 #1 AND #2	1
EMBASE 1980-2012	102 年 6 月 4 日	'levosimendan'/exp AND 'cost'/exp AND [english]/lim	47