

優拓比膜衣錠 200 微克、600 微克、800 微克  
(Uptravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、  
800mcg)

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	Uptravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、800mcg	成分	selexipag
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；200、600、800 微克/錠		
主管機關許可適應症	用於肺動脈高血壓 (WHO group I) 且 WHO 功能分級第 II 至 III 級 (WHO functional class II - III) 之成人患者。 本品應與內皮素受體拮抗劑 (endothelin receptor antagonist, ERA) 及/或第五型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type 5, PDE 5) 抑制劑合併使用；或單獨使用於病患無法適用內皮素受體拮抗劑且無法適用第五型磷酸二酯酶抑制劑時。		
建議健保給付之適應症內容	用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓 <sup>a</sup> 。		
建議健保給付條件	<p>■有，</p> <p>(1) <u>限符合下列各項條件之病患使用：</u></p> <p>I. <u>結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者，使用 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) 和 ERA (endothelin- receptor antagonist) 兩種藥物 (如：sildenafil 合併 macitentan) 治療 3 個月後尚未達治療目標者。</u></p> <p>II. <u>經風濕免疫專科醫師會診，確認有需使用者。</u></p> <p>(2) <u>需經事前審查核准後使用，每次申請流程以 6 個月為限。申請時須檢附 NYHA Functional class、六分鐘步行測試、心臟超音波或心電圖、心房衰竭指數 (BNP or NT-proBNP) 等檢查結果，專科醫師會診意見等病歷紀錄。</u></p>		

<sup>a</sup> 值得注意的是，109 年 7 月 31 號衛授國字第 1090402037 號公告將罕見疾病名稱序號 C1-03 號「原發性肺動脈高壓 (Primary Pulmonary Hypertension, PPH)」修正為特發性或遺傳性肺動脈高壓 (Idiopathic or Heritable pulmonary arterial hypertension (IPAH or HPAH))。於 112 年 9 月 13 日查詢衛生福利部食品藥物管理署公告之罕藥名單共查獲 4 種藥品成分：bosentan、macitentan、treprostinil 以及本案藥品 selexipag 認定之適應症為原發性肺動脈高血壓。故本案建議給付之範圍並非屬於罕見疾病。

	(3) <u>使用後每 6 個月需重新評估一次治療之療效，若前述檢查結果皆無較使用前改善者，或出現無法耐受之副作用，應暫停使用並加強結締組織病本身疾病之控制。必要時得於 3 個月後再行申請使用 1 次，惟若再行使用 6 個月後狀況仍無進步者，則不得再使用。</u>
建議療程	每位病患都應進行劑量調升至個人的最高耐受劑量，其起始劑量從 200 微克、每日兩次，到 1600 微克、每日兩次（最大劑量）
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 <u>尚達利膜衣錠 200、600、800 微克（UPTRAVI FILM-COATED TABLETS 200 MCG）</u> ，從民國 108 年 5 月 1 日起開始給付

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、參考品：考量臨床治療指引對於結締組織病變導致之肺動脈高血壓之建議治療、我國具有藥品許可證且獲得全民健康保險給付之治療選擇，以及本案藥品之適應症與用法，本報告認為無適當參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

本報告另於英國國民健康體系英格蘭（National Health Service England, NHS England）查獲一份於 109 年 7 月公告之 Clinical Commissioning Policy: NHS England 有條件將 selexipag 納入給付用於治療確診為 WHO 活動功能分級第 III 級之肺動脈高血壓、原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、先天性心臟病導致之肺動脈高血壓或結締組織病變導致之肺動脈高血壓病人。給付條件與停止給付條件詳見內文。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告經系統性文獻搜尋後，並未獲得以「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」為目標族群之臨床試驗。Selexipag 用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓之臨床實證來自樞紐試驗 GRIPHON 試驗之事後次族群分析。GRIPHON 試驗為一項納入肺動脈高壓之病人，病因為原發性或遺傳性、人類免疫不全病毒感染引起、藥物或毒素引起、結締組織疾病引起、先天性心臟病引起；試驗比較原已接受單一 ERA 治療、單一 PDE-5i 治療、ERA, PDE-5i 兩者併用的治療的病人，加入 selexipag 之療效與安全性。試驗結果顯示在整體受試者中，與加入安慰劑相比，加入 selexipag

可延緩死亡／發病複合指標的發生（風險比 0.60，99%信賴區間為 0.46 至 0.78）；至試驗結束時發生任何死因死亡兩組則無統計上顯著差異（風險比為 0.97，95%信賴區間為 0.74 至 1.28）。其餘特性與各指標結果詳見內文。

結締組織病變導致之肺動脈高血壓病人族群共有 334 人，約 9 成為女性、平均年齡約為 52 歲；selexipag 組 6 分鐘行走距離平均為 355 公尺，而安慰劑組為 334 公尺。其他基礎期特徵如下表所示。

基期特徵	安慰劑組 N=167	selexipag 組 N=167
女性 (%)	146 (87.4)	155 (92.8)
平均年齡±標準差	52.8±15.0	51.8±14.1
平均確診 PAH 年數±標準差	1.7±2.3	1.6±2.3
6 分鐘行走距離±標準差	334.0±84.9	354.5±72.7
致病原因		
全身性硬化症	93	77
全身性紅斑性狼瘡	37	45
混合型結締組織疾病以及其他病因	37	45
地理區域 (n, %)		
亞洲	39 (23.4)	48 (28.7)
東歐	30 (18.0)	28 (16.8)
拉丁美洲	12 (7.2)	13 (7.8)
北美洲	28 (16.8)	33 (19.8)
西歐和澳大利亞	58 (34.7)	45 (26.9)
WHO FC 分級 (n, %)		
I	0 (0)	3 (1.8)
II	74 (44.3)	80 (47.9)
III	92 (55.1)	84 (50.3)
IV	1 (0.6)	0 (0)
背景治療 (n, %)		
從未接受過 PAH 治療	42 (25.1)	36 (21.6)
接受單一 ERA 治療	26 (15.6)	40 (24.0)
接受單一 PDE-5i 治療	43 (25.7)	51 (30.5)
接受 ERA, PDE-5i 合併治療	56 (33.5)	40 (24.0)
ERA, endothelin-receptor antagonist; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor; WHO FC, 世界衛生組織 PAH 活動功能分級		

Selexipag 組與安慰劑組在主要指標與追蹤至試驗結束之全死因死亡結果如下表。在主要指標與至試驗結束時之死亡方面，結締組織病變導致之肺動脈高血壓病人與整體試驗群體結果一致。

	安慰劑組 N=167	selexipag 組 N=167	HR (95% CI)
主要指標(複合型): 截至最後一次用藥 7 天內, 發生任何原因死亡或第一次發生 PAH			

相關併發症 <sup>b</sup> 的時間			
所有事件	73 (43.7)	48 (28.7)	0.59 (0.41 至 0.85)
因 PAH 惡化而住院	36 (21.6)	21 (12.6)	
疾病進展	29 (17.4)	11 (6.6)	
全死因死亡	3 (1.8)	12 (7.2)	
因 PAH 惡化而需要開始接受注射前列腺環素類藥物或長期氧氣治療	5 (3.0)	3 (1.8)	
進行肺臟移植或氣球心房中膈造口術	0 (0)	1 (0.6)	
次要指標：直至試驗結束，發生全死因死亡			
全死因死亡	34 (20.4)	33 (19.8)	0.98 (0.61 至 1.59)
CI, confidence interval; ERA, endothelin-receptor antagonist; HR, hazard ratio; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor			

四、醫療倫理：無系統性蒐集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告摘錄主要醫療科技評估組織報告所收集之病友意見以供參考。綜合加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 報告，病友認為：

1. 疾病對病人影響：肺動脈高血壓為可能危及生命之疾病，在無治療下，病人可能急速惡化，且因為無法呼吸以及疲倦影響生活品質。病人常無法工作而需家人長期照顧。
2. 現行治療未滿足的部分：現有的治療，如吸入型 iloprost 或靜脈注射 epoprostenol，由於治療複雜度，導致病人及其照顧者接受度較低。
3. 本案藥品可改善的部分：口服使用 selexipag 的方式對於不管是病人或是照顧者而言，都比較方便。

五、成本效益：

1. CADTH 於 105 年 10 月公告評估報告，評估 selexipag 用於整體 PAH 病人，CADTH 校正經濟模型的參數重新分析後，結果顯示 selexipag 合併現有治療相較單獨使用現有治療的 ICER 值為 485,000 加幣/QALY gained，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，selexipag 至少需要降價 42% 以達到成本效益。然須留意此評估

<sup>b</sup> PAH 相關併發症之定義為疾病惡化或疾病進展：疾病惡化 (worsening)：因 PAH 惡化而住院、需要開始接受注射前列腺環素類藥物或長期氧氣治療、進行肺臟移植或氣球心房中膈造口術；疾病進展 (progression)：基線期為 WHO FC 第 II 或 III 級病人其 6 分鐘行走距離相較於基線期減少 15% 以上且 WHO FC 惡化；基線期為 WHO FC 第 III 或 IV 級病人其 6 分鐘行走距離相較於基線期減少 15% 以上且需要額外的 PAH 特定治療。

之目標族群為整體 PAH 病人，與本案建議之結締組織病變導致之肺動脈高血壓不完全相同。

2. 澳洲 PBAC 最近一次於 109 年 7 月公告評估報告，廠商評估 selexipag 與現有治療合併做為三合一治療，與現有二合一治療相比的 ICER 約為 15,000 至 45,000 澳幣/QALY gained，然而 PBAC 認為依據較合適的假設重新分析後的 ICER 值為 75,000 至 105,000 澳幣/QALY gained，PBAC 認為本案可接受的 ICER 值應低於 80,000 澳幣/QALY gained。然須留意此評估之目標族群為整體 PAH 病人，與本案建議之結締組織病變導致之肺動脈高血壓不完全相同。

#### 六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品給付後之臨床地位為新增關係，其參考先前醫療科技評估報告之數據推估使用 sildenafil 及 macitentan 之 CTD-PAH 病人數，並假設其中有 50% 未達治療目標可能使用本品，再進一步以市占率推估本品使用人數；藥費推估部分，建議者假設所有病人有 3 個月的劑量調整時間故會使用較低劑量，後續則會使用仿單建議最大劑量。建議者推估未來五年（113 至 117 年）本品使用人數為第一年 33 人至第五年 68 人，本品年度藥費（即為財務影響）約為第一年 0.47 億元至第五年 0.96 億元。
2. 本報告認為建議者之財務影響推估架構大致合宜，惟考量健保資料庫已有較新年度之資料可供分析，故本報告另以較新資料推估病人數；在藥費部分，本報告認為建議者之藥品劑量假設有低估藥費之疑慮，故本報告設定部分因不良事件而停藥之病人會使用較短時間（3 個月），其餘病人則持續使用本品。本報告推估未來五年（113 至 117 年）本品使用人數為第一年 48 人至第五年 131 人，本品年度藥費（即為財務影響）約為第一年 0.67 億元至第五年 1.81 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	Uptravi	無合適參考品
主成分/含量	selexipag 200、600、800 微克/錠	-
劑型/包裝	膜衣錠；鋁箔盒裝	-
WHO/ATC 碼	B01AC27	-
主管機關許可適應症	用於肺動脈高血壓（WHO group I）且 WHO 功能分級第 II 至 III 級（WHO functional class II - III）之成人患者。 本品應與內皮素受體拮抗劑（endothelin receptor antagonist, ERA）及/或第五型磷酸二酯酶（phosphodiesterase type 5, PDE 5）抑制劑合併使用；或單獨使用於病患無法適用內皮素受體拮抗劑且無法適用第五型磷酸二酯酶抑制劑時。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	每位病患都應進行劑量調升至個人的最高耐受劑量，其起始劑量從 200 微克、每日兩次，到 1600 微克、每日兩次（最大劑量）	-
療程	每日使用	-
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)	於民國 105 年 10 月建議將 selexipag 納入給付用於長期治療原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓以及先天性心臟病導致之肺動脈高血壓，且 WHO FC 第II至III級成人病人，以延緩疾病進展。 【給付條件】：(1) 病人已接受第一線與第二線肺動脈高血壓治療仍無法有效控制病情、(2) 須由具有肺動脈高血壓診斷與治療經驗的醫師開立處方以及 (3) 需降低價格 42% 以符合成本效益。
PBAC (澳洲)	民國 109 年 7 月公告建議將 selexipag 納入給付用於治療 WHO FC 第III或IV級之肺動脈高血壓病人。 【給付條件】：(1) 肺動脈高血壓 (WHO 分類第 1 類肺高壓)，包含原發性肺動脈高壓、遺傳性肺動脈高壓，以及因毒素/藥品暴露、結締組織病變、人類免疫不全病毒感染、肝門脈高壓、先天性心臟病或吸血蟲病導致之肺動脈高壓；(2) 不得使用於治療與結締組織疾病有關的間質性肺病 (interstitial lung disease) 引起的肺高壓且肺容積小於 70% 預估值時；(3) <u>selexipag</u> 需和 <u>ERA</u> 以及 <u>PDE-5i</u> 三種藥物合併使用 (triple therapy)；若病人對 ERA 或 PDE-5i 無法耐受或具禁忌症，方可將 <u>selexipag</u> 和 <u>ERA</u> 或 <u>selexipag</u> 和 <u>PDE-5i</u> 兩種藥物合併使用；以及 (4) 給付至病人發生疾病惡化 <sup>c</sup> 為止。
NICE (英國)	至民國 112 年 9 月 19 日為止，未尋獲相關評估報告。

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；

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

<sup>c</sup> 疾病惡化的定義係參考臨床試驗指標，設定為病人發生以下任一項：(1) 因肺動脈高血壓惡化導致住院、(2) 有氧能力/耐力下降 (6 分鐘行走距離縮短 15% 以上) 伴隨 WHO 功能分級惡化，或需要額外肺動脈高血壓治療、(3) 因肺動脈高血壓惡化需注射型類前列腺藥品治療或長期使用氧氣治療、(4) 因肺動脈高血壓惡化 (worsening) 需接受肺臟移植或氣球心房間隔擴孔術 (balloon atrial septostomy)。

# 【優拓比膜衣錠 200 微克、600 微克、800 微克】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 112 年 10 月 18 日

前言：

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

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

### 一、疾病治療現況

肺動脈高血壓（pulmonary arterial hypertension, PAH）定義為右側心導管檢查平均肺動脈血壓（mean pulmonary arterial pressure, mPAP） $>20$  毫米汞柱、肺動脈楔形壓（pulmonary artery wedge pressure, PAWP） $\leq 15$  毫米汞柱，以及肺部血管阻力（pulmonary vascular resistance, PVR） $>2$  伍氏單位（Wood units）[1]。PAH 於世界衛生組織（World Health Organization, WHO）肺高壓分類屬於第一類（Group 1），其中本案藥品 Upravi (CM) film-coated tablets 的目標給付族群「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」隸屬於第一類之下（詳見表三）[2]。與結締組織疾病併發之肺動脈高血壓（pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease, PAH-CTD）相關的疾病主要包含全身性硬化症（systemic sclerosis）、全身性紅斑性狼瘡（systemic lupus erythematosus）、乾燥症（Sjögren syndrome）等。根據一份台灣的調查資料顯示，我國 PAH-CTD 以因全身性紅斑性狼瘡引起者居多（約佔 57%），其次為全身性硬化症（約佔 30%），其他疾病則包含原發性乾燥症、類風溼性關節炎、多發性肌炎（polymyositis）與皮肌炎

(dermatomyositis) [3]。

表三、2022 年歐洲心臟學會/歐洲呼吸學會指引提出的 WHO 肺高壓分類[2]

Group 1：肺動脈高血壓（pulmonary arterial hypertension, PAH）
1.1 原發性
1.1.1 血管擴張藥物測試評估無反應者
1.1.2 血管擴張藥物測試評估具擴張反應者
1.2 遺傳性
1.3 與藥物或毒素有關
1.4 與下列因素有關
1.4.1 結締組織疾病（connective tissue disease, CTD）
1.4.2 人類免疫不全病毒感染
1.4.3 肝門靜脈高壓
1.4.4 先天性心臟病
1.4.5 血吸蟲病
1.5 肺靜脈阻塞性疾病及肺微血管瘤
1.6 新生兒持續性肺高壓
Group 2：與左側心臟疾病相關之肺高壓
Group 3：肺部疾病及/或缺氧相關之肺高壓
Group 4：肺動脈阻塞相關之肺高壓
Group 5：致病機制不明及/或多重因素引起之肺高壓

當肺部動脈血管發生病變，肺動脈的壓力與肺血管的阻力皆升高，會造成右心室需要更用力地收縮，才能將血液送到肺臟，長期下來會造成右心室肥大、衰竭[4]。PAH 初期的症狀大多數為非特異性的表現，例如：疲勞、虛弱或氣喘，嚴重時則會出現呼吸困難、心絞痛、昏厥或下肢腫脹等症狀。WHO 和美國紐約心臟學會（New York Heart Association, NYHA）將病人活動功能（functional class, FC）依疾病嚴重程度分為四個等級（詳見表四）[2, 5]。此外，為了正確診斷疑似 PAH-CTD 的病人，還可以經由血液檢測與結締組織疾病相關的生物標記，包括：抗細胞核抗體（antinuclear antibody, ANA）、抗 dsDNA 抗體、U1-RNP/Sm 抗體、抗磷脂抗體（antiphospholipid antibody, APL）、Scl-70 抗體、抗 RNA polymerase III 抗體、Ro/La 抗體以及補體 C3、C4、CH50 等[1]。

表四、WHO 以及 NYHA 之肺高壓患者活動功能分級[2, 5]

	WHO	NYHA
FC 第 I 級	沒有身體活動的限制。普通體力活動不會引起呼吸困難、疲勞、胸痛或近乎暈厥。	沒有身體活動的限制。普通體力活動不會引起過度疲勞、心悸或呼吸急促。
FC 第 II 級	身體活動輕微受限。休息時很舒適。	身體活動輕微受限。休息時很舒適。

	WHO	NYHA
II級	服。普通體力活動會引起呼吸困難、疲勞、胸痛或近乎暈厥。	服。普通體力活動會導致疲勞、心悸、呼吸急促或胸痛。
FC 第 III級	身體活動明顯受限。休息時很舒服。少量一般身體活動會引起呼吸困難、疲勞、胸痛或近乎暈厥。	身體活動明顯受限。休息時很舒服。少量一般身體活動會導致疲勞、心悸、呼吸急促或胸痛。
FC 第 IV級	病人會出現右心衰竭的症狀。休息時會出現呼吸困難及/或疲勞。任何體力活動都會引起不適。	休息時會出現心臟衰竭的癥狀。任何體力活動都會引起進一步的不適。

在治療方面，根據 2023 年中華民國心臟學會/中華民國風濕病醫學會對於 PAH-CTD 疾病管理的共識[1]，當確診為 Group 1 PAH-CTD，相關治療選擇包含磷酸二酯酶-5 抑制劑 (phosphodiesterase-5 inhibitor, PDE-5i)、可溶性鳥苷酸環化酶促進劑 (soluble guanylate cyclase stimulators, sGCs)、內皮細胞受體拮抗劑 (endothelium receptor antagonists, ERA) 以及與前列腺環素類 (prostacyclin) 等藥物，促進肺血管舒張，詳細建議摘錄於表五。此份共識亦參考歐洲心臟學會/歐洲呼吸學會於 2022 年指引所提出的 PAH 風險評估分級與 WHO FC 分級的概念<sup>e</sup> (詳見附錄一)，提出了藥物治療的策略 (詳見表六)，包括：(1) 倘若可行，建議初始即使用合併口服藥物策略治療低度、中度風險 PAH 病人；若是高度風險 PAH 病人，則應合併注射前列腺環素類似物作為第一線治療；(2) 單一藥物治療較不考慮作為第一線治療，除非是年長、有多重共病的病人；單一藥物治療若是作為第一線治療，應採序列性合併藥物治療<sup>f</sup> 的策略，以降低潛在的藥物交互作用或是多重用藥導致的風險。

表五、2023 年中華民國心臟學會/中華民國風濕病醫學會關於藥物治療 PAH-CTD 的共識[1]

機轉	成分	藥物治療建議
磷酸二酯酶-5 抑制劑 (phosphodiesterase 5 inhibitor, PDE-5i)	sildenafil, tadalafil	• Sildenafil, tadalafil 可作為單一藥物治療或與其他藥物合併使用治療 PAH-CTD。
可溶性鳥苷酸環化酶	riociguat	• 口服 riociguat 可作為單一藥物治療

<sup>e</sup> 2022 年歐洲心臟學會/歐洲呼吸學會提出的「全面性肺動脈高血壓風險評估」是以右心衰竭病徵、症狀的進展、昏厥頻率、WHO FC 等級、6 分鐘行走距離、心肺運動測試、BNP 或 NT-proBNP 血清值、心臟超音波、核磁共振造影以及血液動力學，共 10 個面向組成，用以評估肺動脈高血壓患者 1 年內死亡的風險，死亡風險分為低、中以及高度三個等級。「簡化版肺動脈高血壓風險評估」則是由 WHO FC 等級、6 分鐘行走距離以及 BNP 或 NT-proBNP 血清值，共 3 個面向組成，用以評估肺動脈高血壓患者預後風險，死亡風險分為低、低-中、中-高以及高度四個等級，詳見附錄一。

<sup>f</sup> 序列性合併藥物治療 sequential drug combination therapy：治療一開始先給予一種藥品，間隔一段時間觀察治療效果，若療效不如預期，再加上第二種藥品，如果療效仍不如預期，再加上第三種藥品。

機轉	成分	藥物治療建議
促進劑 (soluble guanylate cyclase stimulator, sGCs)		或與其他藥物合併使用治療 PAH-CTD。
內皮細胞受體拮抗劑 (endothelin receptor antagonist, ERA)	bosentan, ambrisentan, macitentan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bosentan、ambrisentan、macitentan 可作為單一藥物治療或與其他藥物合併使用治療 PAH-CTD。</li> <li>合併 ERA, PDE-5i 可用於治療 WHO FC 第II級、第III級的 PAH-CTD。</li> </ul>
合成前列腺環素 (synthetic prostacyclin)	epoprostenol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epoprostenol 可作為單一藥物治療或與其他藥物合併使用治療高風險 PAH 病人。</li> </ul>
前列腺環素類似物 (prostacyclin analogs)	treprostinil, iloprost	<ul style="list-style-type: none"> <li>連續皮下注射 treprostinil 與改善 PAH-CTD 病人的運動能力、PAH 症狀以及血流動力學相關。</li> </ul>
選擇性前列腺環素受體促進劑 (selective prostacyclin IP receptor agonists)	selexipag	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selexipag 可以降低 PAH-CTD 病人複合指標 (包括發病/死亡事件) 的風險, 以及延緩疾病惡化。</li> </ul>

表六、2023 年中華民國心臟學會/中華民國風濕病醫學會針對 PAH-CTD 風險分級, 提出藥物治療策略的共識[1]

PAH-CTD 疾病風險分類		第一線建議治療策略		第二線建議治療策略 <sup>§</sup>
穩定型	<ul style="list-style-type: none"> <li>低度風險</li> <li>低-中度風險</li> <li>WHO FC 第 I 至 III 級</li> </ul>	年長或有多重共病	單一藥物治療	序列性合併藥物治療
		很少或沒有多重共病	合併口服藥物	
不穩定和惡化型	<ul style="list-style-type: none"> <li>中-高度風險</li> <li>高度風險</li> <li>WHO FC 第 IV 級</li> </ul>	採用合併藥物治療, 其中包含注射型前列腺環素類似物 (prostacyclin analogues, PCA)		二合一或三合一治療

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品優拓比膜衣錠 (Upravi (CM) film-coated tablets), 成分為 selexipag, 是一種選擇性前列腺環素受體促進劑 (selective prostacyclin receptor [IP] agonists)。透過羧酸酯酶可被水解成極具有活性的代謝產物。Selexipag 與其活性代謝產物對 IP 受體具高度選擇性, 會刺激 IP 受體使肺部血管擴張[6]。

<sup>§</sup> 若前述所有藥物治療選項都無法減緩病情時, 肺臟移植則為治療的最後一個選項。

建議者本次申請健保給付之適應症為「用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓」，並提出建議給付條件如後：

- (1) 限符合下列各項條件之病患使用：
- I. 結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者，使用 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) 和 ERA (endothelin-receptor antagonist) 兩種藥物 (如：sildenafil 合併 macitentan) 治療 3 個月後尚未達治療目標者。
  - II. 經風濕免疫專科醫師會診，確認有需使用者。
- (2) 需經事前審查核准後使用，每次申請流程以 6 個月為限。申請時須檢附 NYHA Functional class、六分鐘步行測試、心臟超音波或心電圖、心房衰竭指數 (BNP or NT-proBNP) 等檢查結果，專科醫師會診意見等病歷紀錄
- (3) 使用後每 6 個月需重新評估一次治療之療效，若前述檢查結果皆無較使用前改善者，或出現無法耐受之副作用，應暫停使用並加強結締組織病本身疾病之控制。必要時得於 3 個月後再行申請使用 1 次，惟若再行使用 6 個月後狀況仍無進步者，則不得再使用。

#### (一) WHO ATC code 前 5 碼

於 2023 年 9 月 12 日查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) ATC/DDD Index 2023 網頁 [7]，本案藥品 selexipag 之 ATC 分類碼為「B01AC27」，同屬「B01AC」血小板凝集抑制劑 (肝素除外) (platelet aggregation inhibitors excl. heparin) 的藥品成分有 26 種。其中，本案藥品以外，適應症與肺動脈高血壓相關的藥品成分包含：beraprost、treprostinil、iloprost、epoprostenol。

#### (二) 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢

截至 2023 年 9 月 12 日止，查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁 [8]，以「肺動脈高血壓」、「肺動脈高壓」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」。經逐項比對，共查獲 9 種藥品成分：riociguat、epoprostenol、macitentan、bosentan、sildenafil、iloprost、ambrisentan、treprostinil 以及本案藥品 selexipag 取得許可證。其中，riociguat、epoprostenol、macitentan、sildenafil、ambrisentan 以及本案藥品 selexipag 的許可證所載之適應症皆為「治療肺動脈高血壓 (WHO Group I)」，而本案藥品目標給付族群「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」隸屬於 WHO Group I 之下，故上述藥品皆適用於本案藥品目標給付族群。

#### (三) 全民健康保險藥物給付項目及支付標準

截至 2023 年 9 月 13 日止，查詢衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第 2 節心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular drugs》內容[9]，共查獲 8 種藥品成分：iloprost、sildenafil、ambriasantan、riociguat、bosentan、macitentan、treprostinil、以及本案藥品 selexipag 屬於肺動脈高血壓治療劑<sup>h</sup>。經逐項比對，僅 sildenafil 和 macitentan 給付用於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」，但 macitentan 限用於對現有藥物（如：sildenafil）治療 3 個月後成效不佳之病人使用。

#### (四) 具有相近治療地位藥品

綜合上述查詢，由於目前尚無藥品給付用於治療「併用 PDE-5i, ERA（如：sildenafil, macitentan）後仍未達治療目標的結締組織病變導致之肺動脈高血壓病患」，因此，本報告認為在現有的健保給付藥品中，與本案藥品 selexipag 具相近治療地位之藥品可能包含 sildenafil、epoprostenol、macitentan；表七彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品，相關給付規範詳見附錄二。

---

<sup>h</sup> 現行肺動脈高血壓治療劑藥物原則上不得併用，惟符合下列之一情況者，得經事前審查核准通過接受合併治療：1. WHO Functional Class III及IV嚴重且危及生命之原發性肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療成效不佳時、2. WHO Functional Class III之先天性心臟病續發肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療三個月後成效不佳時。

表七、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症（僅列與「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」相關適應症）	劑型	單位含量	健保現行給付條件
B01AC27 Selexipag (本案藥品)	藥輸字第 027243 號；本案藥品：用於肺動脈高血壓（WHO group I）且 WHO 功能分級第 II 至 III 級（WHO functional class II-III）之成人患者。本品應與內皮素受體拮抗劑（endothelin receptor antagonist, ERA）及 / 或第五型磷酸二酯酶（phosphodiesterase type 5, PDE 5）抑制劑合併使用；或單獨使用於病患無法適用內皮素受體拮抗劑且無法適用第五型磷酸二酯酶抑制劑時。	膜衣錠	200 、 400 、 600 、 800 、 1000 、 1200 、 1400 、 1600 微克	建議收載中
B01AC09 epoprostenol	衛部藥輸字第 027437、027438 號（現為不得輸入項目）：適用於治療結締組織疾病續發肺動脈高血壓之 WHO 功能分級 III 和 IV 的患者，以改善運動能力	凍晶注射劑	0.5、1.5 毫克	健保尚未收載用於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」
G04BE03 sildenafil	衛署藥輸字第 024622 號：成人肺動脈高血壓（WHO Group I）之治療以改善運動能力	膜衣錠	20 毫克	已收載用於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」，給付規定詳附錄二
C02KX04 macitentan	衛部藥輸字第 026536 號：治療肺動脈高血壓（WHO Group I）之成人病患，以延緩疾病惡化	膜衣錠	10 毫克	已收載用於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」，給付規定詳附錄二

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 3 月、2017 年 3 月以及 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2023 年 9 月 19 日止，於 NICE 首頁查無資料。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2018 年 5 月公告。
	NHS England 查獲一份 Clinical Commissioning Policy 於 2018 年 12 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2023 年 9 月 13 日止，查詢 CADTH 首頁，鍵入關鍵字 selexipag，查獲一份與本案藥品相關之評估報告於 2016 年 10 月公告[10]。此份評估報告為針對 selexipag 用於治療原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓以及先天性心臟病導致之肺動脈高血壓提出建議，惟其中並未針對結締組織病變導致之肺動脈高血壓有不同建議或評論。

##### 1. 給付建議

加拿大藥物專家委員會（The CADTH Canadian Drug Expert Committee, CDEC）有條件建議將 selexipag 納入給付用於長期治療原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓以及先天性心臟病導致之肺動脈高血壓，且 WHO FC 第II至III級成人病人，以延緩疾病進展，且須滿足以下條件：(1)病人已接受第一線與第二線肺動脈高血壓治療仍無法有效控制病情、(2)須由具有肺動脈高血壓診斷與治療經驗的醫師開立處方以及(3)需降低價格。

## 2. 建議原因

針對先前未經 PAH 治療或經多種 PAH 治療病人，GRIPHON 隨機對照試驗結果顯示使用 selexipag 相較於安慰劑，可延長 PAH 病人首次發病或死亡所需時間。然於解讀上需注意，試驗僅提供 selexipag 與安慰劑之比較，因此 selexipag 與其他治療肺動脈高血壓藥物相比，其相對療效與風險仍屬未知。CADTH 共同藥物審查 (Common Drug Review) 以 selexipag 合併現有治療藥物相對於單獨使用進行評估，評估結果顯示以加拿大廠商提供的 selexipag 價格不具成本效益，因此需調降其價格。

## 3. 其他臨床考量

- CDEC 說明加拿大藥物計畫中的 PAH 第一線治療藥物定義和給付方式可能存在差異，CADTH 認為對於 WHO 活動功能分級 II 至 III 級的 PAH 病人，sildenafil 和 tadalafil 為適合的第一線用藥治療選擇。
- CDEC 認為 selexipag 相較於安慰劑雖於主要指標達顯著意義，但於整體的臨床效益尚具不確定性，因在對於病人重要的觀察指標如：整體死亡率、PAH 相關的死亡率、整體住院率、WHO FC 分級是否改變、生活品質，以及 PAH 症狀等指標的改善有限，或者無相關證據。

## 4. 參酌的主要證據以及相關評議

參酌的主要證據來自於 GRIPHON。GRIPHON 是一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照的試驗，對照組為安慰劑組。大部分為 WHO FC 第 II 級 (46%) 或 WHO FC 第 III 級 (53%) 病人，以 1:1 方式隨機分派給予 selexipag 或安慰劑，並每隔一段時間調整劑量至最高耐受劑量 (範圍從 200 mcg 至 1,600 mcg，每天口服兩次)。病人接受 selexipag 治療時為單一藥物治療或與 PDE-5i 及/或 ERAs 合併使用 (add-on)。

主要指標為藥物使用後 7 天內，首次發病或死亡 (morbidity or mortality) 所需時間，次要指標則是依序進行統計分析 (a hierarchical statistical testing procedure)。CDEC 討論的指標包含：存活期、需住院、臨床惡化 (worsening，由發病和死亡事件組成的複合性指標)、WHO FC 分級是否改變、生活品質、6 分鐘行走距離、肺高壓症狀獲得改變、嚴重不良事件、全部的不良事件以及因不良事件而退出試驗等。

### (1) 相對療效

- 在某些分析中顯示 selexipag 組，相較於安慰劑組，死亡事件發生率較高。分析直至試驗結束的全死因死亡率時，結果顯示兩組死亡人數相近 (selexipag

組 100 [17.4%]、安慰劑組 105 [18.0%])，無統計顯著差異 (HR 0.97，99% CI 0.68 至 1.39)。基於此觀察結果，認為 selexipag 與安慰劑相比，於死亡率並無影響。

- Selexipag 組與安慰劑組，於整體住院率或住院天數均無統計顯著差異。
- Selexipag 組有 140 位病人 (24.4%)、安慰劑組有 212 位病人 (36.4%) 發生臨床惡化事件 (發病或死亡事件組成的主要複合型指標)。在此主要複合型指標中的事件風險，相較於安慰劑組，selexipag 組降低 39% (HR 0.61，99% CI 0.46 至 0.81)，有統計顯著差異；絕對風險降低 12%。
- Selexipag 組有 444 位病人 (77.8%)、安慰劑組有 430 位病人 (74.9%) 在第 26 週所測之 WHO FC 分級與基期值相比，並無惡化。Selexipag 組與安慰劑組，於 WHO FC 分級惡化無統計顯著差異 (HR 1.16，99% CI 0.81 至 1.66)
- 相較於安慰劑，接受 selexipag 治療顯著改善 6 分鐘行走距離 (6 minute walking distance, 6MWD)；兩組間改變的中位數差異為 12 公尺，但此差異低於最小臨床重要差異 (33 公尺)。
- 試驗僅分析 CAMPHOR<sup>i</sup>問卷[11]中與症狀以及呼吸困難相關的次量表，結果顯示 selexipag 組與安慰劑組無統計顯著差異。
- 試驗另利用 Borg dyspnea index<sup>j</sup>評估呼吸困難，selexipag 組與安慰劑組無統計顯著差異。

## (2) 相對安全性

- Selexipag 組中，最常導致中斷治療的不良反應為頭痛、腹瀉以及噁心。Selexipag 組中有 8 位病人呈現甲狀腺亢進，且有 1 位病人因此中斷治療。
- Selexipag 組與安慰劑組發生嚴重不良事件的比例相近，分別為 44%、47%。與安慰劑組相比，selexipag 組沒有更頻繁地報告嚴重不良事件。
- 使用前列環素藥物最常見的不良事件包括：頭痛、腹瀉、噁心、顎關節疼痛、肌肉痠痛、四肢疼痛以及嘔吐等。不良事件最常發生於劑量調整階段。

## 5. 病友意見

病人回饋意見中也提到，使用其他藥物治療 PAH 時，最常遇到的不良事件包括頭痛、消化問題、睡眠障礙、噁心、胃痛、鼻塞、潮紅、昏厥和頭暈。與注

<sup>i</sup> CAMPHOR (The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) 由症狀、活動和生活品質 3 個量表組成。症狀量表評估是否存在肺高壓的症狀特徵，由 25 個問題組成，回答選項為 yes 或 no，分數從 0 到 25 分。活動量表評估受試者是否可以進行一系列日常生活活動，由 15 個問題組成，回答選項有 3 種，包括可以自己完成沒有困難、可以自己完成但有困難以及無法自己完成且有困難，分數從 0 到 30 分。生活品質量表評估病患是否能滿足受肺高壓影響的需求，由 25 個問題組成，回答選項為 true 或 not true，分數從 0 到 25 分。症狀、活動和生活品質 3 個量表的分數越高，表示症狀增加、身體功能較差以及缺乏滿足需求的能力。

<sup>j</sup> Borg dyspnea index：6 分鐘行走距離測試後，利用 Borg 量表評估病人自我感覺呼吸困難情況，分數從 0 到 10 分。分數越高表示呼吸越困難。

射型藥品相比，如果口服前列環素藥物有優勢的話，可以接受由口服前列環素藥物帶來的不良事件。但值得注意的是，目前尚無資料比較 selexipag 與注射型前列環素藥品或其他口服治療肺動脈高壓藥物之不良事件發生率。

## (二)PBAC (澳洲)

截至 2023 年 9 月 13 日止，查詢 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字“selexipag”，查獲三份與本案藥品相關之評估報告，分別於 2016 年 3 月、2017 年 3 月以及 2020 年 7 月公告。

Selexipag 於 2016 年 3 月在澳洲藥物管理局取得的許可適應症為用於原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓、已以屢管治療之先天性心臟病導致之肺動脈高血壓以及藥物/毒物導致之肺動脈高血壓且 WHO FC 第 II、III 或 IV 級之病人，且須滿足以下條件：(1) selexipag 可與其他藥物合併使用治療已接受 ERA 及/或 PDE-5i 但療效不佳的病人、或(2) selexipag 可作為單一藥物治療不適合 ERA 及/或 PDE-5i 的病人。

在 2016 年 3 月的送審案件中，澳洲廠商 (Actelion Pharmaceuticals Australia.) 建議將 selexipag 用於「與 PBS 給付的 PAH 藥物 (例如雙重藥物治療) 合併使用 (add-on)」，評估結果為不建議納入給付，主要原因為替代指標呈現的臨床效益並不明確、成本效益評估的結果難以解讀以及臨床意義存在不確定性 (可避免的發病與死亡)。

在 2017 年 3 月的送審案件中，澳洲廠商建議將 selexipag 用於「與 PDE-5i 及 ERA 做為三合一療法」，結果為不建議納入給付，主要原因為 ICER 過高且難以解讀，因此無法支持給付 selexipag 具有成本效益。

澳洲廠商 (Janssen-Cilag Pty Ltd.) 於 2020 年重新送件。本報告摘錄 2020 年 7 月公告之評估報告並整理如下[12]：

### 1. 給付建議

PBAC 有條件建議將 selexipag 納入給付用於治療 WHO FC 第 III 或 IV 級之 PAH 病人，且須滿足以下條件：(1) 肺動脈高血壓 (WHO 分類第 1 類肺高壓)，包含原發性肺動脈高壓、遺傳性肺動脈高壓，以及因毒素/藥品暴露、結締組織病變、人類免疫不全病毒感染、肝門脈高壓、先天性心臟病或吸血蟲病導致之肺動脈高壓；(2) 不得使用於治療與結締組織疾病有關的間質性肺病 (interstitial lung disease) 引起的肺高壓且肺容積小於 70% 預估值時；(3) selexipag 需和 ERA 以及 PDE-5i 三種藥物合併使用 (triple therapy)；若病人對 ERA 或 PDE-5i 無法耐

受或具禁忌症，方可將 selexipag 和 ERA 或 selexipag 和 PDE-5i 兩種藥物合併使用；以及（4）給付至病人發生疾病惡化<sup>k</sup>為止。

## 2. 建議原因

PBAC 認為對於一些患者，selexipag 的療效相對於安慰劑，有顯著改善。彙整廠商公聽會、醫療照護專業人員及相關組織之意見後，PBAC 注意到持續以靜脈注射 epoprostenol 藥物治療 PAH，不僅降低病人生活品質，亦會增加注射部位感染的風險，因此 PBAC 認為口服前列環素藥物可以替病人帶來實質性的益處。

## 3. 參考品

PBAC 認為安慰劑, ERA, PDE-5i 合併使用是合適的參考品。

## 4. 參考的主要證據以及相關評議

參酌的主要證據來自於 GRIPHON 試驗以及 GRIPHON 試驗中接受 ERA, PDE-5i 作為背景治療之次族群分析結果。GRIPHON 試驗主要指標是複合型指標，綜合發病-死亡事件，由死亡、因 PAH 惡化（worsening）導致住院、注射使用 prostanoid 藥物或需要長期使用氧氣治療、因 PAH 惡化導致有肺臟移植或氣球心房中膈造口術的需求或疾病進展（progression）事件組成。

### (1) 相對療效

- PBAC 指出 GRIPHON 試驗意向治療族群是 WHO FC 第 I、II、III 以及 IV 級且接受不同 PAH 藥物作為背景治療的病人。意向治療族群的主要指標顯示有治療差異，selexipag 組風險顯著降低 39% (HR 0.61, 99% CI 0.46 至 0.81)。
- PBAC 指出，WHO FC 第 III 級且接受合併藥物作為背景治療 PAH 病人之主要指標並無統計顯著差異 (HR 0.74, 95% CI 0.50 至 1.10)，但點估計結果傾向 selexipag，與意向治療族群的結果一致。因此，PBAC 認為此次族群分析結果的統計檢定力不足，而未達統計顯著的原因可能來自型二錯誤。
- PBAC 指出，送審資料並未提供 WHO FC 第 IV 級 PAH 病人的數據，主要原因為此族群受試者人數過少 (N = 6 位)。雖然 PBAC 認為理論上 selexipag 對於 WHO FC 第 IV 級 PAH 病人應同樣具有治療效益，特別是考慮到其他前列環素藥品對此族群的效果。
- PBAC 也指出，相較於 WHO FC 第 III 級 PAH 病人，selexipag 對於病情較輕

<sup>k</sup> 疾病惡化的定義係參考臨床試驗指標，設定為病人發生以下任一項：(1) 因肺動脈高血壓惡化導致住院、(2) 有氧能力/耐力下降（6 分鐘行走距離縮短 15% 以上）伴隨 WHO 功能分級惡化，或需要額外肺動脈高血壓治療、(3) 因肺動脈高血壓惡化需注射型類前列腺藥品治療或長期使用氧氣治療、(4) 因肺動脈高血壓惡化（worsening）需接受肺臟移植或氣球心房間隔擴孔術（balloon atrial septostomy）。

微的 WHO FC 第II級 PAH 病人有更顯著的效果。

- PBAC 指出，2018 年 McLaughlin 進行的界標分析 (landmark analysis) 結果顯示，在進入試驗後第 3、6 與 12 個月時曾經歷發病事件的病人，均有顯著較高的死亡率，因此 PBAC 認為減少發病或疾病進展事件可能與死亡率的治療效益相關。
- 基於呈現的證據，PBAC 認為 selexipag 與 PDE-5i 及 ERA 三藥併用於治療 WHO FC 第III、IV級 PAH 病人之療效優於安慰劑的主張是合理的，但是很難確認受試者得到療效利益的程度。

## (2) 相對安全性

此次送審資料中未提出新的相對安全性臨床證據，因此 PBAC 維持先前 selexipag 在相對安全性劣於安慰劑的結論。但委員會說明多數不良事件與其他前列腺環素機轉的藥品相似，而 selexipag 較長的劑量調整時間即是為了控制不良事件的發生而設計。

## (三)NICE (英國)

截至 2023 年 9 月 19 日止，查詢 NICE 首頁，鍵入關鍵字“selexipag”，並未查得 selexipag 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)

於 2023 年 9 月 19 日查詢 SMC 首頁，鍵入關鍵字“selexipag”，查獲一份與本案藥品相關之評估報告於 2018 年 5 月公告[13]。由於此份報告未針對「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」進行評估，因此本報告簡要呈現其給付建議於後。

#### A. 給付建議

SMC 在有病人可近性方案 (patient access scheme) 改善 selexipag 之成本效益情形下，同意有條件收載 selexipag 給付用於：以合併療法方式使用於經 ERA 以及 PDE-5i 治療仍控制不佳且考慮使用吸入型 iloprost 的 WHO FC 第III級 PAH 成年病人。

## B. 建議原因

一個三期臨床試驗（GRIPHON）結果顯示使用selexipag相較於安慰劑，主要指標（由發病和死亡事件組成的複合性指標）達顯著意義。SMC與國內臨床專家討論後，認為在此類病人上仍有醫療治療尚未滿足之需求，且本案藥品也符合孤兒藥之條件，因此同意收載。

## C. 病人與臨床專業共同參與小組會議（patient and clinician engagement meeting, PACE）摘要

PAH 為可能危及生命之疾病，在無治療下，病患可能急速惡化，且因為無法呼吸以及疲倦影響生活品質。這樣的病人常無法工作而需家人長期照顧。現有的治療，如吸入型 iloprost 或靜脈注射 epoprostenol，由於治療複雜度導致病人接受度較低，口服使用 selexipag 的方式對於不管是病患或是照顧者而言，都比較方便。如可使用口服藥物控制病情，病患以及照顧者也能重返職場/就學。此外，臨床醫師也表示與現有治療方式相比，selexipag 發生較少的不良事件。

## 2. NHS England

經查詢 NHS England 首頁，鍵入關鍵字“selexipag”，查獲一份有關本案藥品用於治療 PAH 成年病人的 Clinical Commissioning Policy 於 2018 年 7 月公布 [14]<sup>1</sup>。

### (1) 給付建議

NICE Commissioning Support Programme 有條件建議將 selexipag 納入給付用於治療確診為 WHO FC 第III級之肺動脈高血壓、原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、先天性心臟病導致之肺動脈高血壓或結締組織病變導致之肺動脈高血壓病人，且須滿足以下條件：(1) 六個位於英格蘭被指定為提供肺高壓服務的中心、(2) 18 歲以上病人、(3) 病人已接受合併 ERA, PDE-5i 治療仍無法有效控制病情、(4) selexipag 需和 ERA 以及 PDE-5i 三種藥物合併使用以作為第三線治療藥物、(5) 使用 selexipag 後，每 6 個月須重新評估一次療效，若因 PAH 惡化導致住院、有肺臟移植或氣球心房中膈造口術的需求、需要使用非口服 prostanoid 類藥物、需要長期使用氧氣治療或是疾病進展（disease progression，定義為：6 分鐘行走距離相較於基線期減少 15% 以上且 WHO FC 分級惡化、或 6 分鐘行走距離相較於基線期減少 15% 以上且需要額外的 PAH 特定療法），則應停止使用 selexipag。

### (2) 建議原因

<sup>1</sup> 此 NHS England 之給付政策說明中並未呈現經濟相關分析結果。

NHS England 評估 selexipag 用於治療 PAH 的證據，並認為有足夠的證據證明 selexipag 可用於治療 PAH。

### (3) 參考的主要證據以及相關評議

參酌的證據來自於 2015 年 Sitbon et al. 之 GRIPHON 隨機對照試驗 (N=1,156; 主要參酌證據)、2017 年 Gaine et al. 之 GRIPHON 試驗 PAH-CTD 次族群分析結果 (N=334)、2018 年 Coghlan et al. 之 GRIPHON 試驗 WHO FC 第 III 級且合併 ERA、PDE-5i 治療的次族群分析結果 (N=376)、2012 年 Simonneau et al. 之隨機對照試驗 (N=43) 以及 2017 年 Tanabe et al. 之開放式、非對照試驗 (N=37)。

GRIPHON 試驗及其次族群分析的主要指標是複合型，評估首次發病或全死因死亡的時間<sup>m</sup>。Simonneau et al. 2012 隨機對照試驗與 Tanabe et al. 2017 開放式非對照試驗的主要指標為肺血管阻力。上述試驗中另涵蓋其它指標，包含生活品質、Borg dyspnoea index 以及 NTpro-BNP<sup>n</sup>。

- GRIPHON 隨機對照試驗之 PAH 受試者人數最多，但是次族群分析的檢定力不足，可能與沒有納入足夠的人數進行統計分析有關，因此，於解讀上需注意，selexipag 與安慰劑於 PAH 次族群之療效是否存在臨床上有意義的差異。
- GRIPHON 試驗所設定之主要指標具有臨床意義，但由於主要指標是由多個臨床結果組成的複合指標，再加上受試者發生非致命主要指標事件後，可以選擇退出 GRIPHON 試驗或是加入另一個開放式、非對照之 selexipag 試驗等設計，因此，於解讀上需注意，selexipag 對於減少全死因死亡率的效果。
- 納入評估的研究中缺乏 selexipag 與現行 PAH 治療直接比較 (head-to-head) 的證據，再加上受試者之背景治療呈現異質性，上述原因都有可能影響 selexipag 療效的分析。

#### A. 相對療效

##### a. GRIPHON 試驗及其次族群分析

- 相較於安慰劑組，selexipag 組最後一劑用藥後 7 日內發病或全死因死亡事件 (主要複合型指標) 減少了 40% (HR 0.60, 99% CI 0.46 至 0.78, p < 0.001)。PAH-CTD 次族群分析，也對此主要複合型指標呈現一致性的療效 (HR 0.59,

<sup>m</sup> 發病事件包含：因 PAH 惡化住院、因 PAH 惡化導致有肺臟移植或氣球心房中膈造口術的需求、因 PAH 惡化開始接受注射前列腺環素類藥物或長期氧氣治療以及疾病進展 (定義為：基線期為 WHO FC 第 II 至 III 級病人其 6 分鐘行走距離相較於基線期減少且 WHO FC 分級惡化、或基線期為 WHO FC 第 III 至 IV 級病人其 6 分鐘行走距離相較於基線期減少 15% 以上且需要額外的 PAH 特定療法)。

<sup>n</sup> BNP 為心室心肌細胞受壓力分泌時的產物，經修飾後的 NTpro-BNP 可以判斷心臟衰竭的嚴重程度，數值越高表示越嚴重。

- 95% CI 0.41 至 0.85)。
- 直至試驗結束前之因 PAH 惡化住院或死亡 (次要指標) 顯示有治療差異，selexipag 組風險顯著降低 30% (HR 0.7, 95% CI 0.54 至 0.91, p=0.003)。但 WHO FC 第 III 級且合併 ERA, PDE-5i 治療的次族群分析結果對此次要指標並未呈現一致性的療效 (HR 0.63, 95% CI 0.38 至 1.05, p=0.08)。
  - Selexipag 組與安慰劑組，於直至試驗結束前之全死因死亡 (次要指標) 無統計顯著差異 (HR 0.97, 95% CI 0.74 至 1.28, p=0.42)。
  - 相較於安慰劑組，selexipag 組顯著改善 6 分鐘行走距離 (次要指標)。但研究採用 imputation 方式插補遺失值，增加了結果的不確定性。
  - Selexipag 組與安慰劑組，於 WHO FC 分級惡化無統計顯著差異，且研究採用 imputation 方式插補遺失值。
  - 相較於安慰劑組，selexipag 組顯著降低 NTpro-BNP。
- b. Simonneau et al. 2012 之隨機對照試驗與 Tanabe et al. 2017 之開放式非對照試驗的主要指標皆為肺血管阻力。兩個試驗結果顯示，接受 selexipag 治療顯著改善肺血管阻力。

## B. 相對安全性

### a. GRIPHON 試驗

- Selexipag 組中，最常導致中斷治療的不良反應為頭痛、腹瀉以及噁心。
  - Selexipag 組 (14.3%) 與安慰劑組 (7.1%) 因為不良反應中斷治療的比例有統計顯著差異。
- b. Simonneau et al. 2012 之隨機對照試驗與 Tanabe et al. 2017 之開放式非對照試驗
- 兩個試驗中最常回報的不良反應為頭痛、腹瀉、顎關節疼痛、噁心以及潮紅。

## 3. 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	結締組織病變導致之肺動脈高血壓
Intervention	selexipag
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機分派試驗、系統性文獻回顧或統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 9 月 20 日止，以“selexipag”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，於 PubMed 查獲 34 筆資料、Embase 查獲 94 筆資料以及 Cochrane Library 查獲 113 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案目標族群「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」之文獻，並未獲得符合 PICOS 之研究。本報告另放寬目標族群條件至「肺動脈高壓」，最終獲得 2 篇文獻來自隨機對照樞紐試驗 GRIPHON[15]，其納入試驗之受試者包含「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」，且有對其進行事後次族群分析，提供有關「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群之相對療效與安全性分析結果[16]。

在搜尋過程中，本報告另外檢視 2 篇文獻，分別為 GRIPHON 開放性長期追蹤試驗（GRIPHON Open-Label Extension），提供 PAH 病人長期追蹤安全性、耐受性以及存活率的證據[17]以及 Simonneau et al.之隨機分派第 2 期臨床試驗<sup>o</sup>，提供 selexipag 在 PAH 病人的治療效果以及耐受性的初步證據[18]。由於 2 篇文獻皆未能提供「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」病人加入 selexipag 治療與否的差異，本報告不另摘錄其內容。

納入文獻之重點摘要如下：

### A. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension（GRIPHON 試驗）[15]

GRIPHON 試驗設計摘要整理如表八。此試驗由 Actelion Pharmaceuticals 出資進行。

<sup>o</sup> Simonneau et al., 為隨機分派、安慰劑對照之第 2 期臨床試驗。43 位 PAH 受試者中，共有 6 位受試者為「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」。Selexipag 組與安慰劑組的治療時間中位數分別為 149 天 vs.146 天。與基線期相比，治療第 17 週的肺血管阻力的改變為主要療效指標。（Clinicaltrials.gov ID：NCT00993408）

表八、GRIPHON 試驗設計摘要

GRIPHON 試驗設計摘要 (Clinicaltrials.gov ID : NCT01106014)		
設計與病人	試驗設計	多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照、平行分組、事件驅動的第三期臨床試驗
	主要收納標準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 – 75 歲</li> <li>• 經右側心導管檢查確診之原發性 PAH、遺傳性 PAH、人類免疫不全病毒感染引起的 PAH、藥物或毒素引起的 PAH、結締組織疾病引起的 PAH 或先天性心臟病引起的 PAH</li> <li>• 肺部血管阻力 <math>\geq 5</math> 伍氏單位 (Wood units)</li> <li>• 6 分鐘行走距離介於 50 – 450 公尺</li> <li>• 背景治療：進入試驗前未接受過 PAH 治療或持續使用 PAH 特定治療，包括單一 ERA 治療、單一 PDE-5i 治療、<u>ERA, PDE-5i</u> 兩者併用的治療，且症狀穩定至少 3 個月以上</li> </ul>
	主要排除標準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 接受過前列腺環素類藥物 (prostacyclin analogues) 治療</li> </ul>
	病人數目	1,156 位
藥品		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 以 1 : 1 比例將受試者隨機分派至 selexipag 組或安慰劑組</li> <li>• 受試者持續接受 selexipag 或安慰劑直至：發生主要指標事件選擇中斷治療、其它原因中斷治療或試驗結束<sup>P</sup></li> <li>• 若受試者發生非致命主要指標事件而中斷治療，可以選擇加入另一個開放式 selexipag 試驗或是使用其它當地可得藥品</li> </ul>
	Selexipag 組	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selexipag 作為背景治療之 add-on 藥品</li> <li>• 在 12 週的劑量調整期間，selexipag 劑量以口服一天兩次，每次 200 微克的起始劑量開始，每週增加 200 微克直至不良事件發生（如頭痛或是下顎痛）或是病人無法耐受為止，如發生無法耐受，則降回前次劑量。最高可接受劑量為口服一天兩次，每次 1,600 微克。在治療 12 週後進入維持期，從 26 週起，可以開始調升劑量，但隨時都可調降劑量。</li> </ul>
	安慰劑組	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安慰劑作為背景治療之 add-on 藥品</li> </ul>
療效指標	主要指標（複合型）	<p>主要指標為截至最後一次用藥 7 天內發生任何原因死亡或第一次發生 PAH 相關併發症的時間。PAH 相關併發症之定義為疾病惡化或疾病進展：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 疾病惡化 (worsening)：因 PAH 惡化而住院、需要開始接受注射前列腺環素類藥物或長期氧氣治療、進行肺臟移植或氣球心房中膈造口術</li> <li>• 疾病進展 (progression)： <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 基線期為 WHO FC 第 II 或 III 級病人其 6 分鐘行走距離相較於基線期減少 15% 以上且 WHO FC 惡</li> </ul> </li> </ul>

<sup>P</sup> 試驗追蹤至發生 331 件主要指標事件為止。

GRIPHON 試驗設計摘要 (Clinicaltrials.gov ID : NCT01106014)		
		化； ■ 基線期為 WHO FC 第III或IV級病人其 6 分鐘行走距離相較於基線期減少 15% 以上且需要額外的 PAH 特定治療。
	次要指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>與基線期相比，治療第 26 週的 6 分鐘行走距離</li> <li>與基線期相比，治療第 26 週時 WHO FC 分級惡化與否</li> <li>至最後一次用藥 7 天內，因 PAH 死亡或因 PAH 惡化住院</li> <li>直至試驗結束的全死因死亡</li> </ul>
	探索性指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>與基線期相比，治療第 26 週的 NT-proBNP<sup>q</sup>值</li> </ul>
統計分析方法		<ul style="list-style-type: none"> <li>主要與次要指標分析群體皆為所有接受隨機分派之受試者 (full analysis set)。</li> <li>主要指標：分析區間為接受治療期間，利用 Kaplan-Meier 估計第 36 個月無發生主要指標事件病人 [%，100× (1-Kaplan-Meier 估計值)]；設限 (censor) 追蹤時間至中斷 selexipag 或安慰劑治療為止；。另使用 Cox 比例風險模型估算風險比 (hazard ration, HR) 及 99% 信賴區間。未分層單尾對數等級 (one-sided log-rank test) 檢定 p 值 (0.00499) [6]、99% 信賴區間</li> <li>當主要指標療效獲得證實，才會依序檢視次要指標 (one-sided alpha 0.005)；未能進行統計檢定的次要指標與探索性次要指標則以 95% 信賴間呈現。</li> <li>6MWD 與 WHO FC 惡化與否是使用無母數共變數分析方式檢定，皆有校正基礎期數值。</li> <li>次族群分析利用交互作用檢定 (interaction test) 兩組的效果是否具有顯著差異。</li> <li>6MWD 與 WHO FC 分級若有遺漏值時，使用最差情境補值 (worst-case scenario)：當無法行走時，6WMD 數值為 0；其他情形則為 10 公尺。</li> </ul>

GRIPHON 受試者以女性、高加索人、原發型 PAH、WHO FC 第 II、III 級居多。常見背景治療為單一 PDE-5i 治療和 ERA, PDE-5i 合併治療。基期特徵整理如表九。

表九、GRIPHON 受試者基期特徵

基期特徵	安慰劑組 N=582	selexipag 組 N=574
女性 (%)	466 (80.1)	457 (79.6)

<sup>q</sup> N 端前 B 型利鈉肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)：BNP 為心室心肌細胞受壓力時分泌的產物，經修飾後的 NT-pro-BNP 可以判斷心臟衰竭的嚴重程度，數值越高越嚴重。

平均年齡±標準差	47.9±15.55	48.2±15.19
平均確診 PAH 年數±標準差	2.5±3.75	2.3±3.49
6 分鐘行走距離±標準差	348.0±83.23	358.5±76.31
地理區域 (n, %)		
• 亞洲	113 (19.4)	115 (20.0)
• 東歐	155 (26.6)	149 (26.0)
• 拉丁美洲	56 (9.6)	54 (9.4)
• 北美洲	98 (16.8)	95 (16.6)
• 西歐和澳大利亞	160 (27.5)	161 (28.0)
PAH 類型 (n, %)		
• 原發型 PAH	337 (57.9)	312 (54.4)
• 遺傳型 PAH	13 (2.2)	13 (2.3)
• 結締組織疾病引起的 PAH	167 (28.7)	167 (29.1)
• 先天性心臟病引起的 PAH	50 (8.6)	60 (10.5)
• 人類免疫不全病毒感染引起的 PAH	5 (0.9)	5 (0.9)
• 藥物或毒素引起的 PAH	10 (1.7)	17 (3.0)
WHO FC 分級 (n, %)		
• I	5 (0.9)	4 (0.7)
• II	255 (43.8)	274 (47.7)
• III	314 (54.0)	293 (51.0)
• IV	8 (1.4)	3 (0.5)
背景治療 (n, %)		
• 從未接受過 PAH 治療	124 (21.3)	112 (19.5)
• 接受單一 ERA 治療	76 (13.1)	94 (16.4)
• 接受單一 PDE-5i 治療	185 (31.8)	189 (32.9)
• 接受 ERA, PDE-5i 合併治療	197 (33.8)	179 (31.2)
ERA, endothelin-receptor antagonist; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor; WHO FC, WHO PAH 活動功能分級		

於 2009 年 12 月至 2013 年 5 月，共有 1,156 位受試者納入隨機分派，selexipag 組有 574 位受試者，安慰劑組有 582 位受試者。Selexipag 組相對安慰劑組的治療時間中位數較長（70.7 週 vs. 63.7 週）。Selexipag 組和安慰劑組分別有 285 位（49.7%）、330 位（56.7%）受試者因發生主要指標事件或其他原因中斷治療。主要療效指標分析顯示，selexipag 組降低 40% 的主要指標發生風險（HR 0.60，99% CI 0.46 至 0.78， $p < 0.001$ ）。表十摘錄 selexipag 組與安慰劑組主要指標事件發生率和危險比。

在次要療效指標方面，有 21.6%、18.3% 受試者遺失 6 分鐘行走距離、WHO FC 分級數據，因此以插補值取代遺失值<sup>r</sup>。結果顯示，selexipag 組第 26 週 6 分

<sup>r</sup> 補值方式為以最差數值插補：若病人無法走或是已死亡，則為 0 公尺；若是其他原因，則是以

鐘行走距離之中位數相較於基期值變化增加 4 公尺，安慰劑組則是減短了 9 公尺（treatment effect 12.0 公尺，99% CI 1 至 24 公尺，P = 0.003）。兩組於 WHO FC 分級惡化無統計顯著差異，故後續次要指標應視為探索性指標而不具統計意義。

表十、Selexipag 組與安慰劑組主要指標事件發生率和危險比

	安慰劑組 (N=582) n, %	selexipag 組(N=574) n, %	HR (99% 或 95% CI) <sup>s</sup>	P value <sup>t</sup>
主要指標（複合型）：截至最後一次用藥 7 天內，發生任何原因死亡或第一次發生 PAH 相關併發症的時間				
所有事件	242 (41.6)	155 (27.0)	0.60 (0.46 至 0.78)	<0.001
• 因 PAH 惡化而住院	109 (18.7)	78 (13.6)	—	
• 疾病進展	100 (17.2)	38 (6.6)	—	
• 全死因死亡	18 (3.1)	28 (4.9)	—	
• 因 PAH 惡化而需要開始接受注射前列腺環素類藥物或長期氧氣治療	13 (2.2)	10 (1.7)	—	
• 進行肺臟移植或氣球心房中膈造口術	2 (0.3)	1 (0.2)	—	
次要指標（複合型）：截至最後一次用藥 7 天內，發生因 PAH 死亡或因 PAH 惡化而住院				
所有事件	137 (23.5)	102 (17.8)	0.70 (0.54 至 0.91)	0.003
• 因 PAH 惡化而住院	123 (21.1)	86 (15.0)	—	
• 因 PAH 死亡	14 (2.4)	16 (2.8)	—	
次要指標 <sup>uv</sup> ：直至試驗結束，發生因 PAH 死亡或全死因死亡				
• 因 PAH 死亡	83 (14.3)	70 (12.2)	0.86 (0.63 至 1.18)	0.18
• 全死因死亡	105 (18.0)	100 (17.4)	0.97 (0.74 至 1.28)	0.42
CI, confidence interval; ERA, endothelin-receptor antagonist; HR, hazard ratio; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor				

在相對安全性方面，selexipag 組和安慰劑組分別有 82 位(14.3%)、41 位(7.1%)

全體病人中 26 週時次低值插補，在此試驗中為 10 公尺。

<sup>s</sup> 主要指標採用 99% 信賴區間、探索性次要指標採用 95% 信賴區間。

<sup>t</sup> 利用 one-sided log-rank test 檢定 p 值。

<sup>u</sup> 以階層的方式進行檢定；若主要指標的優越性獲得驗證，次要指標才會依序逐一檢定，若任一未達顯著差異則停止檢定，接續的分析被視為探索性結果

<sup>v</sup> GRIPHON 受試者發生非致命主要指標事件後，可以退出 GRIPHON 試驗，選擇加入另一個開放式非對照 selexipag 試驗或是接受靜脈注射前列腺環素類似物，其死亡事件亦納入分析。

受試者因為不良事件中斷治療。Selexipag 組中，最常導致中斷治療的不良反應為頭痛（3.3%）、腹瀉（2.3%）以及噁心（1.7%）。Selexipag 組中有 8 位病人呈現甲狀腺亢進，且有 1 位病人因此中斷治療。與安慰劑組相比，selexipag 組沒有更頻繁地報告嚴重不良事件。不良事件最常發生於劑量調整階段。

整體而言，selexipag 組發生死亡或 PAH 相關併發症（主要複合型指標）的風險顯著低於安慰劑組。但兩組在試驗追蹤期間之死亡率並無統計顯著差異。作者提到的研究限制包含：18.9%受試者因不同原因過早中斷 selexipag 或安慰劑治療，可能會影響評估的敏感度、主要指標組合多個指標而成，帶有主觀成分。

#### B. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension( GRIPHON 試驗之「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群分析) [16]

Selexipag 相對於安慰劑於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群之相對療效與安全性之分析結果為 GRIPHON 試驗的事後分析。有關 GRIPHON 試驗設計摘要已於前摘述（詳見表八），於此不再贅述。

GRIPHON 試驗納入的 1,156 位受試者中，有 334 位屬於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」(PAH-CTD)，其中 170 位的病因為全身性硬化症、82 位為全身性紅斑性狼瘡、82 位為混合型結締組織疾病以及其他病因。334 位 PAH-CTD 受試者，隨機分配至 selexipag 組有 167 位、安慰劑組有 167 位。GRIPHON 「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群受試者以女性、WHO FC 第II、III級居多，且有區域差異：全身性硬化症導致之 PAH 受試者多來自於西方國家，而全身性紅斑性狼瘡導致之 PAH 受試者多來自於亞洲。關於背景治療方面，全身性紅斑性狼瘡導致之 PAH 受試者中，從未接受過任何 PAH 治療的比例略高，而全身性硬化症導致之 PAH 受試者中，以接受 ERA, PDE-5i 合併治療的比例最高。334 位 PAH-CTD 受試者基期特徵整理如表十一。

表十一、GRIPHON 試驗「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群之基期特徵

基期特徵	「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」		全身性硬化症導致之 PAH		全身性紅斑性狼瘡導致之 PAH		混合型結締組織疾病以及其他病因導致之 PAH	
	安慰劑組 N=167	selexipag 組 N=167	安慰劑組 N=93	selexipag 組 N=77	安慰劑組 N=37	selexipag 組 N=45	安慰劑組 N=37	selexipag 組 N=45
女性 (%)	146 (87.4)	155 (92.8)	76 (81.7)	67 (87.0)	36 (97.3)	45 (100.0)	34 (91.9)	43 (95.6)
平均年齡±標準差	52.8±15.0	51.8±14.1	61.2±9.9	58.6±11.2	38.6±11.3	39.3±11.4	46.1±15.0	52.5±12.6
平均確診 PAH 年數±標準差	1.7±2.3	1.6±2.3	1.6±2.1	1.5±2.2	1.7±2.2	1.4±1.9	2.1±2.8	2.0±2.8
6 分鐘行走距離±標準差	334.0±84.9	354.5±72.7	319.7±84.0	339.1±81.9	365.2±79.7	378.6±53.3	339.1±85.5	356.6±67.1
地理區域 (n, %)								
• 亞洲	39 (23.4)	48 (28.7)	3 (3.2)	7 (9.1)	22 (59.5)	26 (57.8)	14 (37.8)	15 (33.3)
• 東歐	30 (18.0)	28 (16.8)	25 (26.9)	16 (20.8)	2 (5.4)	4 (8.9)	3 (8.1)	8 (17.8)
• 拉丁美洲	12 (7.2)	13 (7.8)	6 (6.5)	3 (3.9)	3 (8.1)	3 (6.7)	3 (8.1)	7 (15.6)
• 北美洲	28 (16.8)	33 (19.8)	14 (15.1)	21 (27.3)	6 (16.2)	6 (13.3)	8 (21.6)	6 (13.3)
• 西歐和澳大利亞	58 (34.7)	45 (26.9)	45 (48.4)	30 (39.0)	4 (10.8)	6 (13.3)	9 (24.3)	9 (20.0)
WHO FC 分級 (n, %)								
• I	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)	2 (2.6)	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
• II	74 (44.3)	80 (47.9)	35 (37.6)	22 (28.6)	24 (64.9)	30 (66.7)	15 (40.5)	28 (62.2)
• III	92 (55.1)	84 (50.3)	57 (61.3)	53 (68.8)	13 (35.1)	14 (31.1)	22 (59.5)	17 (37.8)
• IV	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背景治療 (n, %)								
• 從未接受過 PAH 治	42 (25.1)	36 (21.6)	25 (26.9)	13 (16.9)	10 (27.0)	15 (33.3)	7 (18.9)	8 (17.8)

療	「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」		全身性硬化症導致之 PAH		全身性紅斑性狼瘡導致之 PAH		混合型結締組織疾病以及其他病因導致之 PAH	
• 接受單一 ERA 治療	26 (15.6)	40 (24.0)	12 (12.9)	19 (24.7)	8 (21.6)	12 (26.7)	6 (16.2)	9 (20.0)
• 接受單一 PDE-5i 治療	43 (25.7)	51 (30.5)	19 (20.4)	20 (26.0)	13 (35.1)	9 (20.0)	11 (29.7)	22 (48.9)
• 接受 ERA, PDE-5i 合併治療	56 (33.5)	40 (24.0)	37 (39.8)	25 (32.5)	6 (16.2)	9 (20.0)	13 (35.1)	6 (13.3)

ERA, endothelin-receptor antagonist; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor; WHO FC, 世界衛生組織 PAH 活動功能分級

PAH-CTD 次族群中，selexipag 組相對安慰劑組的治療時間中位數較長（67.1 週 vs. 62.0 週）。主要療效指標分析顯示，selexipag 組降低 41% 的主要指標發生風險（HR 0.59，95% CI 0.41 至 0.85），此結果與 GRIPHON 整體試驗結果一致。PAH-CTD 次族群中，selexipag 組治療效果，在進入試驗前未接受過 PAH 治療或持續使用 PAH 特定治療並無明顯不同（interaction p=0.87）；在不同病因的 PAH-CTD 子群分類的治療效果亦無明顯不同（interaction p=0.89）（詳見表十二）。

PAH-CTD 次族群在次要療效指標方面，直至試驗結束，selexipag 組與安慰劑組受試者死亡人數分別為 33 人與 34 人（HR 0.98，95% CI 0.61 至 1.59），顯示兩組之間並沒有統計顯著差異（詳見表十三）。最常引起死亡的原因為肺動脈高血壓、疾病進展以及右心室衰竭。PAH-CTD 受試者中最常發生的主要指標事件為因 PAH 惡化住院以及疾病進展（80.2%）。Selexipag 組第 26 週 6 分鐘行走距離之中位數相較於基期值變化減短 2 公尺，安慰劑組則是減短 10 公尺（treatment effect 12.0 公尺，95% CI -4 至 27 公尺）。Selexipag 組第 26 週 NT-proBNP 之中位數改變降低 55.5 ng/L，安慰劑組則是增加 13 ng/L（treatment effect -140.0，95% CI -265 至 -51）。

表十二、selexipag 於 GRIPHON 試驗整體族群、PAH-CTD 次族群及其背景治療分群、疾病子群之治療效果

	安慰劑組	selexipag 組	HR (95% CI)	p 值 for interaction
	受試者 N/事件 n			
主要（複合型）指標：截至最後一次用藥 7 天內，發生任何原因死亡或第一次發生 PAH 相關併發症的時間				
GRIPHON 試驗整體族群	582/242	574/155	0.60 (0.49 至 0.73)	
GRIPHON 試驗之 PAH-CTD 次族群	167/73	167/48	0.59 (0.41 至 0.85)	
背景治療				0.8745
• 單一接受 ERA	26/14	40/14	0.78 (0.37 至 1.67)	
• 單一接受 PDE-5i	43/18	51/14	0.64 (0.32 至 1.29)	
• 接受 ERA, PDE-5i 合併治療	56/25	40/10	0.46 (0.21 至 0.98)	
• 從未接受 PAH 治療	42/16	36/10	0.59 (0.27 至 1.30)	
PAH-CTD 子群分類				0.8926
• 全身性硬化症引起之 PAH	93/46	77/25	0.56 (0.34 至 0.91)	
• 全身性紅斑性狼	37/13	45/11	0.66	

	安慰劑組	selexipag 組	HR (95% CI)	p 值 for interaction
	受試者 N/事件 n			
瘡引起之 PAH			(0.66 至 1.48)	
• 混合型結締組織 疾病以及其他病 因引起之 PAH	37/14	45/12	0.68 (0.31 至 1.47)	

CI, confidence interval; ERA, endothelin-receptor antagonist; HR, hazard ratio; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor

表十三、GRIPHON 試驗「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群之主要療效指標、次要療效指標分析結果

	安慰劑組 N=167	selexipag 組 N=167	HR (95% CI)
主要（複合型）指標：截至最後一次用藥 7 天內，發生任何原因死亡或第一次發生 PAH 相關併發症的時間			
所有事件	73 (43.7)	48 (28.7)	0.59 (0.41 至 0.85)
• 因 PAH 惡化而住院	36 (21.6)	21 (12.6)	
• 疾病進展	29 (17.4)	11 (6.6)	
• 全死因死亡	3 (1.8)	12 (7.2)	
• 因 PAH 惡化而需要開始 接受注射前列腺環素類 藥物或長期氧氣治療	5 (3.0)	3 (1.8)	
• 進行肺臟移植或氣球心 房中膈造口術	0 (0)	1 (0.6)	
次要指標：直至試驗結束，發生全死因死亡			
• 全死因死亡	34 (20.4)	33 (19.8)	0.98 (0.61 至 1.59)

CI, confidence interval; ERA, endothelin-receptor antagonist; HR, hazard ratio; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor

在相對安全性方面，selexipag 組和安慰劑組分別有 32 位(19.2%)、15 位(9.1%) PAH-CTD 受試者因為不良事件中斷治療。Selexipag 組因為不良反應提前中斷治療的比例為 19.2%，略高於 GRIPHON 整體試驗結果(14.3%)。Selexipag 組常見且發生率高於安慰劑組的不良事件包括頭痛、腹瀉、噁心、嘔吐、四肢疼痛等。表十四摘錄 GRIPHON 試驗之結締組織病變次族群安全性追蹤結果。在劑量調整期中，selexipag 組與安慰劑組分別有 143 人(85.6%)與 107 人(64.8%)發生與前列腺環素相關之不良反應，劑量維持期時則為 103 人(72.5%)與 73 人(51.4%)。

表十四、GRIPHON 試驗「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群之安全性追蹤結果

	安慰劑組 N=165 <sup>w</sup>	selexipag 組 N=167
至少一次不良事件	160 (97.0)	164 (98.2)
至少一次嚴重不良事件	85 (51.5)	80 (47.9)
因不良事件終止治療	15 (9.1)	32 (19.2)
常見不良事件		
• 頭痛	60 (36.4)	104 (62.3)
• 腹瀉	42 (25.5)	67 (40.1)
• 噁心	41 (24.8)	62 (37.1)
• 因 PAH 惡化	62 (37.6)	39 (23.4)
• 暈眩	30 (18.2)	35 (21.0)
• 嘔吐	10 (6.1)	34 (20.4)
• 上呼吸道感染	31 (18.8)	33 (19.8)
• 周邊水腫	31 (18.8)	32 (19.2)
• 四肢疼痛	8 (4.8)	31 (18.6)
• 呼吸困難	37 (22.4)	30 (18.0)
PAH, pulmonary arterial hypertension;		

整體而言，次族群分析顯示針對「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」病人，結果與 GRIPHON 試驗整體受試者相似，相較於安慰劑，selexipag 顯著延緩 41% 發生全死因死亡或發病（主要複合型指標）的風險。然而，安慰劑組與 selexipag 組對於全死因死亡（次要指標）並無統計顯著差異；但全死因死亡分析是使用意向分析（intention-to-treat）並持續追蹤至試驗結束之全死因死亡<sup>x</sup>，因此，於解讀上需注意 selexipag 對於減少死亡率的效果會受到兩組受試者後續接受不同治療的影響。PAH-CTD 受試者對於 selexipag 的耐受性與 GRIPHON 試驗整體族群大致相同。

由於此篇文獻為 GRIPHON 試驗的事後分析。次族群分析和交互作用分析都是探索性的，因此，本報告認為應謹慎解讀 selexipag 相對於安慰劑於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」的治療有效性和安全性。

#### (五)建議者提供之資料

建議者並未進行系統性文獻回顧，但於實證資料部分，建議者提供本案藥品

<sup>w</sup> 安全性分析群體為至少有接受一劑試驗藥品之受試者。有兩位隨機分配受試者並未接受安慰劑治療，故未納入安全性分析群體。

<sup>x</sup> 包含最後一次用藥 7 天之內之死亡以及其他死亡（意即退出 GRIPHON 試驗後，加入另一個開放式 selexipag 試驗或是接受靜脈注射前列腺環素類似物之死亡）

的 GRIPHON 試驗群體分析結果以及 GRIPHON 試驗之「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群分析結果，詳細資料已於前摘述，於此不再贅述。建議者亦提供一篇文獻，係利用 GRIPHON 試驗以及 SERAPHIN 試驗數據，探討第 3、6 與 12 個月的發病事件對於 PAH 病人死亡風險的影響[19]，未能提供 PAH-CTD 病人加入 selexipag 治療與否的差異。

#### 四、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

建議者此次申請將本案藥品 selexipag (Upravi (CM)film-coated tablets 200、600、800 微克) 納入健保給付用於治療「結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者，使用 PDE-5i 和 ERA 兩種藥物（如：sildenafil 合併 macitentan）治療 3 個月後尚未達治療目標者」。

經查詢《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》、罕藥相關公告之罕藥名單以及健康保險藥物給付項目及支付標準，目前僅 sildenafil 和 macitentan 具有適應症且獲健保收載給付用於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」，但 macitentan 限用於對現有藥物（如：sildenafil）治療 3 個月後成效不佳之病人使用。考量 sildenafil 於我國健保給付 PAH-CTD 治療中為第一線治療，因此本報告認為在現有的健保給付藥品中，並無與本案藥品 selexipag 具相近治療地位之療效參考品。

##### (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2023 年 9 月 19 日止，未尋獲主要醫療科技評估組織針對 selexipag 用於治療「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」發布評估報告。然而，本報告尋獲加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 以及蘇格蘭 SMC 針對 selexipag 用於治療「WHO Group 1 肺動脈高血壓」的評估結果。此外，本報告另尋獲英國 NHS England 的給付政策。

1. CADTH 於 2016 年 10 月公告建議將 selexipag 納入給付用於長期治療原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓以及先天性心臟病導致之肺動脈高血壓，且 WHO FC 第 II 至 III 級成人病人，以延緩疾病進展，且須滿足以下條件：(1) 病人已接受第一線與第二線肺動脈高血壓治療仍無法有效控制病情、(2) 須由具有肺動脈高血壓診斷與治療經驗的醫師開立處方以及 (3) 需降低價格。
2. PBAC 於 2020 年 7 月公告有條件建議將 selexipag 納入給付用於治療 WHO

FC 第III或IV級之 PAH 病人，且須滿足以下條件 (1) 肺動脈高血壓 (WHO 分類第 1 類肺高壓)，包含原發性肺動脈高壓、遺傳性肺動脈高壓，以及因毒素/藥品暴露、結締組織病變、人類免疫不全病毒感染、肝門脈高壓、先天性心臟病或吸血蟲病導致之肺動脈高壓；(2) 不得使用於治療與結締組織疾病有關的間質性肺病 (interstitial lung disease) 引起的肺高壓且肺容積小於 70% 預估值時；(3) selexipag 需和 ERA 以及 PDE-5i 三種藥物合併使用 (triple therapy)；若病人對 ERA 或 PDE-5i 無法耐受或具禁忌症，方可將 selexipag 和 ERA 或 selexipag 和 PDE-5i 兩種藥物合併使用；以及 (4) 給付至病人發生疾病惡化為止。

3. 於 NICE 未尋獲相關報告。另於 NHS England 查獲一份 Clinical Commissioning Policy。2018 年 12 月公告的評估結果：NHS England 有條件將 selexipag 納入給付用於治療確診為 WHO FC 第III級之肺動脈高血壓、原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、先天性心臟病導致之肺動脈高血壓或結締組織病變導致之肺動脈高血壓病人，且須滿足以下臨床條件：(1) 18 歲以上病人、(2) 病人已接受合併 ERA, PDE-5i 治療仍無法有效控制病情、(3) selexipag 需和 ERA 以及 PDE-5i 三種藥物合併使用 以作為第三線治療藥物、(4) 使用 selexipag 後，每 6 個月須重新評估一次療效。

### (三) 相對療效與安全性

本報告於電子資料庫搜尋結果中獲得本案藥品的主要臨床試驗 GRIPHON 試驗以及 GRIPHON 試驗的事後分析，分別評估 selexipag 相對於安慰劑於治療肺動脈高血壓以及「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」次族群之相對療效與安全性分析結果。

根據 GRIPHON 試驗的事後分析顯示，selexipag 於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」病人，觀察到與主要分析以及其他次族群分析一致的結果，可減緩死亡與發病之複合型發生風險 (HR 0.59, 95% CI 0.41 至 0.85)，且在不同病因 (多發性硬化症或紅斑性狼瘡) 或與不同藥品 (ERA 單獨治療、PDE5i 單獨治療、併用 ERA, PDE5i) 併用點估計結果皆為類似；但對直至試驗結束前之全死因死亡，亦與試驗全體受試者分析結果相似，統計上未達差異。

在相對安全性方面，根據 GRIPHON 試驗的事後分析顯示，直至試驗結束，selexipag 組與安慰劑組受試者死亡人數分別為 33 人與 34 人，最常引起死亡的原因為肺動脈高血壓、疾病進展以及右心室衰竭。Selexipag 組和安慰劑組分別有 32 位 (19.2%)、15 位 (9.1%) 受試者因為不良事件中斷治療。Selexipag 組因為不良反應提前中斷治療的比例為 19.2%，略高於 GRIPHON 整體試驗結果 (14.3%)。Selexipag 組常見且發生率高於安慰劑組的不良事件包括頭痛、腹瀉、噁心、嘔吐、四肢疼痛等。

#### (四) 醫療倫理

本案目標族群「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」無系統性蒐集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此處彙整加拿大 CADTH 以及蘇格蘭 SMC 於評估報告呈現之肺動脈高血壓病友意見及臨床需求訊息。

1. 疾病對病人影響：肺動脈高血壓為可能危及生命之疾病，在無治療下，病人可能急速惡化，且因為無法呼吸以及疲倦影響生活品質。這樣的病人常無法工作而需家人長期照顧。
2. 現行治療未滿足的部分：現有的治療，如吸入型 iloprost 或靜脈注射 epoprostenol，由於治療複雜度導致病人及其照顧者接受度較低。
3. 本案藥品可改善的部分：口服使用 selexipag 的方式對於不管是病患或是照顧者而言，都比較方便。如可使用口服藥物控制病情，病人以及照顧者也能重返職場/就學。與注射型藥品相比，如果口服 selexipag 有優勢的話，可以接受由口服 selexipag 帶來的不良事件。

## 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；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/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/pCODR (加拿大)	於 2016 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2023 年 10 月 6 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告:於 2018 年 5 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供經濟評估文獻。

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

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [10]

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2016 年 10 月公告評估報告，建議給付 selexipag 作為世界衛生組織 (World Health organization, WHO) 肺動脈高壓功能分級 (functional class, FC) 第 II 級至第 III 級之原發性肺動脈高血壓、遺傳性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓，及先天性心臟病續發肺動脈高血壓成人病人的長期治療，以延緩疾病惡化。惟須符合以下條件：(1) 病人已接受第一線與第二線肺動脈高血壓治療仍無法有效控制病情；(2) 須由具有肺動脈高血壓診斷與治療經驗的醫師開立處方；(3) 需降低價格。

CDEC 建議的理由為，GRIPHON 臨床試驗顯示針對未曾接受過 PAH 治療或經多種 PAH 治療病人，selexipag 相較於安慰劑能顯著延長 PAH 病人至發生首次發病或發生死亡事件的時間，然由於 GRIPHON 臨床試驗中 selexipag 僅與安慰劑比較，selexipag 與其他肺動脈高血壓替代藥品治療的相對臨床效益及風險未知。根據每錠 64.1667 加幣的市場價格，共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 預估針對 WHO FC 第 II 級至第 III 級成人病人，selexipag 與現有治療合併 (add-on) 相較單獨使用現有治療的遞增成本效用比值 (cost-utility ratio, ICUR) 為 485,000 加幣/經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY)，因此根據提交的價格 selexipag 不具有成本效益。

廠商提交一份以微觀模擬模型 (micro-simulation modeling approach) 的成本效用分析 (cost-utility analysis)，目標族群為肺動脈高血壓成年病人，介入策略為 selexipag 合併現有治療 (ERA、PDE-5i、ERA 合併 PDE-5i，或無任何治療)，比較策略為單獨使用現有治療。廠商評估觀點採用加拿大公共付費者觀點，評估期間為終生 (30 年)。模型以 GRIPHON 臨床試驗數據模擬個別病人的疾病進展，且設定病人進入模型時根據 WHO FC 和接受過的治療分為八個次族群，病人的 WHO 功能分級健康狀態取自 GRIPHON 臨床試驗的發病及死亡事件。廠商根據 10 位病人模擬之基礎分析結果顯示，selexipag 合併現有治療相較單獨使用現有治療的 ICUR 值為 187,418 加幣/QALY gained。

CDR 認為廠商提交的經濟分析有四個主要限制：(1) 將 GRIPHON 臨床試驗數據外推至加拿大臨床使用 selexipag 現況具有很大的不確定性；(2) 模型中應考量 selexipag 與 ERA，和/或 PDE-5i，或 riociguat 藥品的直接比較結果；(3) 模型結果是根據 10 位病人的模擬，其樣本數不足以確保結果的穩定性，CDR 指出模型結果須模擬 2,500 位病人才穩定；(4) 模型採用的方法顯示使用 selexipag 對死亡率有好處，然而其效益在 GRIPHON 試驗中並沒有得到證實。

CDR 校正了病人的基礎條件 (baseline)、背景治療特性 (background treatment characteristics) 和以試驗為基礎的死亡率結果，考量了中斷治療率 (discontinuation rate) 及納入病人接受心臟或肺移植的選擇，並修正給藥相關的負效用值。經模擬 2,500 位病人的資料，CDR 重新分析的結果顯示 selexipag 合併現有治療相較單獨使用現有治療的 ICUR 值為 485,000 加幣/QALY gained，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時 selexipag 至少需要降價 42% 以達到成本效益。由於缺乏次族群相關的數據，CDR 無法透過病人肺動脈高血壓的功能分級及接受過的治療適當地評估病人次族群；且由於缺乏臨床數據，無法進行 selexipag 跟 ERA 和/或 PDE-5i 及 riociguat 的直接比較分析。

## 2. PBAC (澳洲) [12]

PBAC 於 2016 年 3 月、2017 年 2 月及 2020 年 7 月公告評估報告，於 2020 年 7 月的評估報告建議將 selexipag 納入給付作為三合一治療 (triple therapy)，即合併 (add-on) ERA 和 PDE-5i 藥品治療 WHO 肺動脈高血壓功能分級為第 III 級至第 IV 級的 PAH 病人。

在重新提交之資料中，廠商除了提出將 selexipag 作為三合一治療外，亦建議 PBAC 考量 ERA 或 PDE-5i 不耐受或具有禁忌症的病人的未滿足臨床需求，將 selexipag 納入與 ERA 或 PDE-5i 合併作為二合一治療 (dual therapy)。由於該群病人數較少，即使 GRIPHON 臨床試驗包含 selexipag 合併 ERA 或 PDE-5i 之二合一療法，然無法得知臨床試驗的病人是否為 ERA 或 PDE-5i 不耐受或具有禁忌症。在次委員會會議前的廠商回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 指出試驗中未有對於此族群的可用數據，因此儘管經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 同意該族群人數應很少，但 ESC 指出廠商並沒有提交相關給付限制條件或針對該族群的臨床證據。

相關經濟評估內容如下：

廠商重新提出一個階梯式的經濟評估，以基於試驗的每一無疾病惡化年之遞增成本為開始，後續則為所模擬的成本效用分析。基礎分析以 GRIPHON 試驗中 WHO FC 為第 III 級 PAH 且接受過雙重藥物治療 (dual background therapy) 的次族群病人，比較 selexipag 與安慰劑 (placebo) 作為合併 (add-on) 治療的成本效益。以馬可夫狀態轉移模型 (Markov state transition model) 進行分析，模型中分為 4 個健康狀態，包含 PAH 獲得改善、PAH 穩定、PAH 惡化及死亡；評估期間為 20 年，每 3 個月為一個週期。基礎分析結果顯示 ICER 值為 45,000 澳幣至 75,000 澳幣/QALY gained。若根據 PBAC 會議前的廠商回應 (pre-PBAC response) 以降價後的 selexipag 價格估算，ICER 值將降低到 15,000 澳幣至 45,000 澳幣/QALY gained。

ESC 對於廠商所提交的成本效益分析提出以下評論：

- 其臨床數據因缺乏 WHO FC 第 IV 級 PAH 的病人數據，具有侷限性；WHO FC 為第 III 級的 PAH 病人得到治療益處的程度具有不確定性；疾病惡化率應用於模型有結構上的問題。
- 重要的模型參數有高度不確定性，包含病人在疾病惡化時接受注射劑型 epoprostenol 藥品的病人比例、接受注射劑型 epoprostenol 藥品造成負效用，及假設與 PAH 相關住院的次數。

考量上述議題造成 ICER 值的不確定性，PBAC 認為模型中重要參數應採保守估計：(1) 在疾病惡化時接受注射劑型 epoprostenol 藥品的病人比例從 80% 降低至 50%；(2) 接受注射劑型 epoprostenol 藥品所降低的效用值從 0.307 減少

至 0.1535；(3) 與 PAH 相關之住院次數由每年 2 次降低至 0.375 次。根據重新分析結果顯示 ICER 值從 15,000 澳幣至 45,000 澳幣/QALY gained，增加到 75,000 澳幣至 105,000 澳幣/QALY gained。PBAC 認為使用重新指定模型推估，可接受的 ICER 值應低於 80,000 澳幣/QALY gained。

關於財務估算，PBAC 注意到 ESC 擔心 ERA 和 PDE-5i 市場的成長率，及在雙重藥物治療加上 selexipag 的比例，為解決 selexipag 整體臨床效益和財務的不確定性，在 PBAC 會議前的廠商回應中提出了風險分攤協議 (Risk Sharing Arrangement, RSA)。

PBAC 建議 selexipag 依國家衛生法案第 85 條 (一般清單) 收載，同於治療 WHO 肺高壓功能性評估分級為第 III 級至第 IV 級的 PAH 病人，且建議 selexipag 須與 ERAs 和 PDE-5i 合併使用作為三合一治療，但對這些療法中，若病人對任一種藥品具不耐受或禁忌症，將允許這些病人接受 selexipag 與 ERA 或 PDE-5i 合併使用做為雙重藥物治療 (dual therapy)。

### 3. NICE (英國)

至 2023 年 10 月 6 日止查無 selexipag 相關評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines consortium, SMC) 於 2018 年 5 月公告評估報告，建議給付 selexipag 作為合併治療，用於接受 ERA 及 PDE-5i 治療後仍無法有效控制且考慮使用吸入型 iloprost 治療之 WHO 肺動脈高血壓功能分級為第 III 級的 PAH 病人。

此建議理由為，針對 PAH 病人的三期臨床試驗顯示，selexipag 主要結果指標 (由併發症和死亡事件組成的複合指標) 顯著優於安慰劑，且在病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 下 selexipag 的成本效益可有改善，並在參考病人與臨床專業共同參與 (Patient and clinician engagement, PACE) 意見後同意收載 selexipag；惟此建議須基於 PAS 於蘇格蘭國民健康服務 (NHS Scotland) 持續有效或提供相同或更低支付價的條件下。

廠商提供一份比較 selexipag 與吸入型 iloprost 用於治療 WHO FC 為第 III 級且經 ERA 及 PDE-5i 治療後仍無法有效控制之病人的成本效用分析。廠商使用病人層級的微觀模擬馬可夫模型，評估期間超過 30 年，以 3 個月為一個週期 (cycle) 並進行半週期校正 (half-cycle correction)。模型設定所有病人皆以 WHO FC 第 III 級的健康狀態進入模型，並開始使用 selexipag 或合併吸入型 iloprost, ERA,

PDE-5i。病人在 FC 第 II 級、第 III 級和第 IV 級之間的病情可能會惡化或改善，然僅有在開始新治療的第一個週期病人的病情才可能改善，並假設若病人發生非致命性的發病事件會惡化至下一個 FC 分級並開始新的治療，所有健康狀態皆可能因不良事件和死亡而停藥。發病率和死亡率皆來自 selexipag 臨床試驗結果，以指數函數 (exponential function) 外推數據，並以 Bucher 間接比較假設吸入型 iloprost 發生臨床事件率與 selexipag 相同；健康狀態及不良事件的效用值取自文獻，並根據吸入型、皮下注射及靜脈注射藥品設定不同的效用遞減 (utility decrement)；成本估算納入藥物成本、不良反應處理成本和起始治療成本。

廠商同時提交一份病人用藥可近性方案，並且經由病人用藥可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估後，認為可實行於 NHS Scotland。在病人用藥可近性方案下，基礎分析及次族群分析 (假設病人接受 ERA 和 PDE5i 的二合一療法) 結果均顯示 selexipag 相較於吸入型 iloprost 是具有成本效益絕對優勢；將 iloprost 藥品吸入次數減少的敏感度分析顯示，selexipag 相較吸入型 iloprost 的 ICER 值為 46,538 英鎊/QALY gained。

針對廠商所提出的經濟模型，SMC 評論如下：

- 由於缺乏 selexipag 與吸入型 iloprost 的比較性數據，且假設兩種治療的療效相同，故藥品的長期相對療效具有很大的不確定性。雖然廠商本次提供額外的數據支持兩種治療整體存活期 (overall survival, OS) 相近，但 SMC 認為該數據取自於簡單間接比較分析 (naïve indirect comparison)，其結果具有很多限制。
- 廠商提供最低成本分析 (cost minimization analysis) 顯示根據 PAS 之基礎分析和次族群分析，selexipag 相較於吸入型 iloprost 為具有成本效益的治療選則。然而由於相對療效的假設有其限制，應小心解讀結果。
- 病人對於口服藥品偏好的程度具不確定性，廠商本次提供不同給藥途徑相關的負效用，其假設為影響遞增效用值最主要的因素，該篇研究具有以在英國進行及參與者使用 EQ-5D-5L 等優點，但由於其研究結果未經獨立驗證，其結果具有侷限性。
- 廠商於次族群分析的結果較符合廠商設定的臨床地位 (病人接受 ERA 和 PDE5i 的二合一療法)，值得注意的是此結果受到許多與基礎分析相似的限制，如缺乏穩健 (robust) 的比較數據，因此應小心解讀結果。

委員會考量在 ICER 值較高的情況下，可採用 SMC 決策修飾因子 (SMC decision modifiers)，並同意將 selexipag 視為孤兒藥，因此接受 selexipag 之經濟評估有較高的不確定性。考量所有相關證據、PACE 的意見及採用 SMC 決策修飾因子後，SMC 委員會同意收載 selexipag 於 NHS Scotland。

## 5. 電子資料庫相關文獻

## (1) 搜尋方法

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

<b>Population</b>	納入條件：patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	selexipag
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 10 月 6 日止，以“selexipag”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、Embase、CRD 等電子資料庫進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，未搜尋至以 selexipag 為介入策略之經濟研究。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供與本案相關之成本效益研究資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 Lin 等人於 2020 年所發表之研究[3]，分析 2002 年至 2013 年健保資料

庫中不同結締組織病變導致肺動脈高壓（CTD-PAH）之發生率及存活率，其結果顯示全身性硬化症（systemic sclerosis, SSc）、全身性紅斑狼瘡（Systemic lupus erythematosus, SLE）、修格蘭氏症候群（primary Sjögren's syndrome, pSS）、多發性肌炎與皮肌炎（polymyositis/dermatomyositis, PM/DM）及類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis, RA）導致 PAH 之發生率分別為 7.68%、2.06%、0.22%、0.33% 與 0.04%。主要導致 CTD-PAH 之結締組織病變疾病為全身性紅斑狼瘡（約佔 57%），其次為全身性硬化症（約佔 30%）。在存活率部份，全身性紅斑狼瘡導致肺動脈高壓之病人於 1 年、3 年及 5 年存活率，分別為 87.6%、75.8% 及 69.4%；全身性硬化症導致肺動脈高壓之病人於 1 年、3 年及 5 年存活率，分別為 88.3%、72.1% 及 61.9%。

## (二) 核價參考品之建議

本品藥品成分為 selexipag（Upravi®），經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為 B01AC27[7]，屬「B01A: ANTITHROMBOTIC AGENTS」的「B01AC: Platelet aggregation inhibitors excl. heparin」類。同屬此分類的藥品成分共 26 項，其中於我國取得上市許可且與本品核准適應症相同的成分包括 epoprostenol、treprostinil 及 iloprost 等 3 種，其中僅 epoprostenol 核准適應症包含本次建議給付條件「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「肺動脈高血壓」及「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」的藥品有 riociguat、epoprostenol、macitentan、sildenafil、ambriksentan 等 5 種，上述藥品中僅 macitentan 及 sildenafil 已納入健保給付。

考量本次建議給付條件為結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者，使用 PDE-5i 和 ERA 兩種藥物（如：sildenafil 合併 macitentan）治療 3 個月後尚未達治療目標者，因此 macitentan 及 sildenafil 兩項藥品非為合適之參考品。綜上所述，本報告認為本品無合適之核價參考品。

## (三) 財務影響

### 1. 建議者推估

建議者提供 Upravi® (CM) film-coated tablets（成分 Selexipag，以下簡稱本品）於納入給付後之財務影響推估，建議者認為本品給付後之臨床地位為新增關

係，推估未來五年（2024 年至 2028 年）本品新增使用人數約為第一年 33 人至第五年 68 人，本品年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.96 億元，由於本品臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即財務影響。建議者採用假設及數據說明如後：

#### (1) 臨床使用地位

建議者參考歐洲心臟學會（European Society of Cardiology, ESC）及歐洲呼吸學會（European Respiratory Society, ERS）發表的肺動脈高血壓治療指引，建議低度/中度風險之肺動脈高血壓患者應先以兩類口服藥物作為起始治療，若仍未達治療目標，應加上第三類藥物合併治療。由於目前我國針對 CTD-PAH 病人僅給付第一線 sildenafil（Revatio）及第二線 macitentan（Opsumit）藥品，建議者認為本品給付於使用 sildenafil 及 macitentan 治療三個月後尚未達治療目標之病人，對健保財務而言屬新增關係。

#### (2) 目標族群推估

建議者參考先前查驗中心完成與本案相關之醫療科技評估報告估算方式，根據 2019 年至 2020 年健保資料庫中具有結締組織相關疾病及 PAH 診斷且合併使用 sildenafil 及 macitentan 藥物超過 3 個月之病人數，以複合成長率推估未來五年人數，並假設 50% 病人經二線治療後未達治療目標。建議者認為 2019 年至 2020 年為上市初期，其複合成長率較高（4.4%），考量給付時間拉長其複合成長率應較低，故自行假設將複合成長率調整為 3%，最終建議者以先前查驗中心推估 2023 年病人數 160 人為基礎，根據複合成長率及未達治療目標比例推估未來五年符合建議給付條件人數約為第一年 83 人至第五年 93 人。

#### (3) 本品使用人數推估

建議者考量 CTD-PAH 病人需跨科共同照護，預期本品初期之市占率較低，假設本品市占率第一年為 40%；另考量目前二線藥品 macitentan 市占率未達 100%，預估本品於第三線之成長幅度較二線藥品低，因此假設本品未來五年市占率為 40% 至 73%，推估未來五年本品使用人數約為第一年 33 人至第五年 68 人。

#### (4) 本品年度藥費推估

建議者根據查驗中心先前假設病人個人化劑量調整時間約 3 個月，其餘時間依本品仿單建議最大劑量估算。建議者設定病人於個人化劑量調整期間每人每日使用 2 錠，其餘時間每日 4 錠，另參考 GRIPHON 臨床試驗 CTD-PAH 次族群的維持劑量資料[16]，推估 200mcg、600mcg 及 800mcg 佔總用量的比例分別為 27%、19.9% 及 53.1%。建議者依照本品建議支付價及推估之藥品使用量，預估未來五

年本品年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.96 億元。

## (5) 財務影響

由於本品之臨床地位屬於新增關係，故本品年度藥費即為財務影響，約為第一年增加 0.47 億元至第五年增加 0.96 億元。

## 2. 查驗中心推估

有關建議者提供之財務影響分析，其於估算目標族群時參考先前查驗中心醫療科技評估報告估算方式，故本報告大致認同建議者之推估架構，惟認為建議者在估算藥品劑量上有部分疑慮，使本品年度藥費有低估的可能性。本報告針對建議者估算之評論如下：

### (1) 臨床使用地位

建議者本次提出之建議給付條件為「使用 PDE-5i 和 ERA 兩種藥物治療後未達目標者」，本報告經檢視現行給付規範並諮詢臨床專家，認為目前以上述兩種藥品治療後仍控制不佳者，臨床上沒有藥品可供治療，若本品納入給付專家指出本品將合併 (add-on) sildenafil 及 macitentan 作為三合一治療 (triple therapy)，因此本報告認為本品之臨床地位為新增關係應屬合理。

### (2) 目標族群推估

建議者參考查驗中心先前完成之醫療科技評估報告分析 2019 年至 2020 年健保資料庫的人數，調降複合成長率以推估 CTD-PAH 之病人數。考量前一份醫療科技評估報告分析健保資料庫時 macitentan 可供分析資料年度較短，且上市初期之使用人數之不確定較高。本報告考量健保資料庫可供分析之資料年度已有更新，故調整以 2020 年至 2022 年健保資料庫分析具有結締組織相關疾病及 PAH 診斷且合併使用 sildenafil 及 macitentan 藥物超過 3 個月之病人數，並根據線性回歸推估未來五年因 CTD-PAH 接受 sildenafil 與 macitentan 合併治療的病人數約為第一年 238 人至第五年 358 人。

針對病人經二線治療後尚未達治療目標比例，本報告認為該比例為先前報告參考建議者所提供 5 位專家意見之中位數和眾數的結果 (50%)，本報告受限於沒有客觀指標測量治療目標下，暫以建議者提供之專家意見進行推估，預估未來五年目標病人數約為第一年 119 人至第五年 179 人。

由於先前建議者送件資料顯示 5 位專家對「CTD-PAH 病人經二線治療後尚未達治療目標比例」預估範圍從 10% 至 80%，顯示此參數變異相當大且有操作空間，具有高度不確定性，因此本報告將於後續針對該參數進行敏感度分析。

## (3) 本品使用人數推估

建議者指出 CTD-PAH 病人需跨科共同照護而預期本品初期之市占率較低，但本報告認為本案目標族群已接受過二線治療，且本品為合併使用 sildenafil 及 macitentan 後未達治療目標的唯一用藥選擇，故市占率應相當高。然而本品市占率難以推估，且易受市場因素影響，故本報告暫依建議者之假設進行計算，預估未來五年本品使用人數約為第一年 48 人至第五年 131 人。

## (4) 本品年度藥費推估

建議者參考查驗中心先前醫療科技評估報告對於病人個人化劑量調整時間及最大劑量時間之假設，用以推估本品年度藥費。建議者假設所有使用本品的病人，皆會有 3 個月的「個人化劑量調整時間」及其餘 9 個月的「仿單建議最大劑量」，並分別假設期間的用量分別為一日 2 錠及一日 4 錠。然而，先前醫療科技評估報告係考量建議者認為臨床試驗中有部分（19.2%）病人因不良事件而提前結束試驗，故查驗中心設定「因不良事件提前結束試驗」的病人使用本品時間會較短，推估「個人化劑量調整時間」為 3 個月；而其他未中斷用藥的病人，用藥期間應為 365 天。而本品使用劑量上，皆以本品仿單建議最大劑量每人每次使用 1,600mg，使用頻率為每日 2 次進行估算。

綜合以上推估方式，本報告預估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.67 億元至第五年 1.81 億元。

## (5) 財務影響

由於本品臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即為本品財務影響，約為第一年 0.67 億元至第五年 1.81 億元。

## (6) 敏感度分析

參考建議者之前提供的專家意見資料，CTD-PAH 病人經二線治療仍未達治療目標之比例可能達 80%，故據此進行敏感度分析，結果如後表。

項目	基礎分析	高推估
二線未達治療目標比例	50%	80%
本品使用人數	第一年 48 人至 第五年 131 人	第一年 76 人至 第五年 209 人
財務影響	為第一年 0.67 億元至 第五年 1.81 億元	為第一年 1.04 億元至 第五年 2.89 億元

## 七、經濟評估結論

(一) 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。

(二) 主要醫療科技評估組織報告綜整如後：

由於建議者申請 selexipag 用於 CTD-PAH 病人，而各主要醫療科技評估組織之報告主要對於整體 PAH 病人進行評估，皆未針對本案目標族群進行說明，因此解讀上需謹慎，結果可能無法完全反應此次申請之目標病人群。

1. 加拿大 CADTH 建議給付 selexipag 於治療 WHO FC 第II級至第III級的 PAH 成人病人，並限用於已接受第一線和第二線 PAH 治療仍無法得到適當控制者。CDR 經重新分析結果顯示 selexipag 合併現有治療，相較於單獨使用現有治療的 ICUR 為 485,000 加幣/QALY gained，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，selexipag 至少需要降價 42% 以達到成本效益。
2. 澳洲 PBAC 建議將 selexipag 納入給付作為三合一治療，即 selexipag 以附加 (add-on) 方式同時合併 ERA 和 PDE-5i 藥品，用於治療 WHO FC 為第III級至第IV級的 PAH 病人。PBAC 認為重新分析推估之 ICER 值為 75,000 澳幣至 105,000 澳幣/QALY gained，PBAC 認為可接受的 ICER 值應低於 80,000 澳幣/QALY gained。
3. 蘇格蘭 SMC 考量在 ICER 值較高的情況下，可採用 SMC 決策修飾因子 (SMC decision modifiers)，並同意將 selexipag 視為孤兒藥，因此接受 selexipag 之經濟評估有較高的不確定性。考量所有相關證據、PACE 的意見及採用 SMC 決策修飾因子後，SMC 委員會同意收載 selexipag 於 NHS Scotland，建議給付 selexipag 作為合併治療，用於接受 ERA 及 PDE-5i 治療後仍無法有效控制且考慮使用吸入型 iloprost 治療之 WHO 肺動脈高血壓功能分級為第III級的 PAH 病人。

(三) 財務影響推估

1. 建議者認為本品納入給付後的臨床地位為新增關係，推估 2024 年至 2028 年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 68 人，本品年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.96 億元，由於本品臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即財務影響。
2. 本報告大致認同建議者之推估架構，惟認為建議者在估算藥品劑量上有部分疑慮，使本品年度藥費有低估的可能性，另本報告考量有較新年度之健保資料庫可供分析，故以較新資料推估病人數。本報告估計本品給付後，未來五年本品使用人數為第一年 48 人至第五年 131 人，本品年度藥費約為第一年 0.67 億元至第五年 1.81 億元，本品年度藥費即財務影響。

## 參考資料

1. Huang WC, Hsieh SC, Wu YW, et al. 2023 Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and Taiwan College of Rheumatology (TCR) Joint Consensus on Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2023; 39(2): 213-241.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43(38): 3618-3731.
3. Lin CY, Ko CH, Hsu CY, Chen HA. Epidemiology and mortality of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A national cohort study in taiwan. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2020; 50(5): 957-962.
4. 罕病基金會醫療服務組. 原發性肺動脈高壓照護手冊: 財團法人罕見疾病基金會; 2017.
5. Association AH. Classes and Stages of Heart Failure: NYHA Functional Classification. editor. American Heart Association. American Heart Association.  
<https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>. Published 2023. Accessed Sep 22, 2023.
6. 優拓比 200/400/600/800/1000/1200/1400/1600 微克 膜衣錠 [仿單]. editor. 嬌生股份有限公司. Published 2020. Accessed Sep 22, 2023.
7. ATC/DDD Index 2023. editor. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2023. Accessed Sep 12, 2023.
8. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. editor. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Sep 12, 2023.
9. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. In: 衛生福利部中央健康保險署 editor.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2023. Accessed Sep 13, 2023.
10. Pharmacoeconomic Review Report: Selexipag (Uptravi) In: CADTH Common Drug Reviews. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2017 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2016.
11. Aguirre-Camacho A, Stepanous J, Blanco-Donoso LM, et al. Adaptation and Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for Use in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(6):

- 467-473.
12. Public Summary Document - selexipag (Upravi®) - July 2020. editor. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee  
<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/383.html>. Accessed Sep 13, 2023.
  13. selexipag, 200 microgram, 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1,000 microgram, 1,200 microgram, 1,400 microgram, 1,600 microgram film-coated tablets (Upravi®) [SMC No. 1235/17]. editor. Scottish Medicines Consortium.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selexipag-upravi-resubmission-123517/>. Published 2018. Accessed Sep 19, 2023.
  14. Clinical Commissioning Policy: Selexipag for treating pulmonary arterial hypertension (adults). editor. NHS England. NHS England.  
<https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-selexipag-for-treating-pulmonary-arterial-hypertension-all-ages/>. Accessed Sep 19, 2023.
  15. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine* 2015; 373(26): 2522-2533.
  16. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2017; 50(2).
  17. Galiè N, Gaine S, Channick R, et al. Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from GRIPHON and its Open-Label Extension. *Advances in therapy* 2022; 39(1): 796-810.
  18. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2012; 40(4): 874-880.
  19. McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(7): 752-763.

## 附錄

附錄一、2022 年歐洲心臟學會/歐洲呼吸學會診斷與治療 PH 指引中提出的全面性肺動脈高血壓風險評估

(1 年內的死亡率)	低風險 (<5%)	中風險 (5 - 20%)	高風險 (>20%)
右心衰竭病徵	無	無	有
症狀的進展	無	緩慢	快速
昏厥頻率	無	偶發	反覆發生
WHO 活動功能分級	I, II	III	IV
6 分鐘行走距離	>440 公尺	165 - 400 公尺	<165 公尺
心肺運動測試	VO <sub>2</sub> <sup>a</sup> 峰值>15 mL/min/kg VE/VCO <sub>2</sub> <sup>b</sup> 曲線小<36	VO <sub>2</sub> 峰值 11 - 15 mL/min/kg、 VE/VCO <sub>2</sub> 曲線 36 - 44	VO <sub>2</sub> 峰值<11 mL/min/kg VE/VCO <sub>2</sub> 曲線>44
BNP 或 NT-proBNP 血清值	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50-800 ng/L NT-proBNP 300 - 1100 ng/L	BNP>800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
心臟超音波	RA area <18 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg 無心包膜積水	RA area 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/Spap 0.19 – 0.32 mm/mmHg 極少心包膜積水	RA area >26 cm <sup>2</sup> TAPSE/Spap < 0.19 mm/mmHg 中等或大量心包膜積水
血液動力學	右心房壓力<8 mmHg 心臟指數≥2.5L/min/m <sup>2</sup> 心搏輸出量指數>38 mL/m <sup>2</sup> 混合血氧濃度>65%	右心房壓力 8 – 14 mmHg 心臟指數≥2.0 – 2.4 L/min/m <sup>2</sup> 心搏輸出量指數 31 - 38 mL/m <sup>2</sup> 混合血氧濃度 60 - 65%	右心房壓力>14 mmHg 心臟指數<2.0 L/min/m <sup>2</sup> 心搏輸出量指數<31 mL/m <sup>2</sup> 混合血氧濃度<60%

<sup>a</sup> VO<sub>2</sub>：攝氧量 (oxygen uptake)

<sup>b</sup> VE/VCO<sub>2</sub>：二氧化碳換氣當量 (ventilatory equivalents for carbon dioxide)

## 2022 年歐洲心臟學會/歐洲呼吸學會診斷與治療 PH 指引中提出的簡化版肺動脈高血壓風險評估

預後的決定因素	低風險	低 - 中風險	中 - 高風險	高風險
WHO 肺高壓活動功能分級	I 或 II	-	III	IV
6 分鐘行走距離	>440 公尺	320 - 440 公尺	165 - 319 公尺	<165 公尺
BNP 或 NT-proBNP 血清值	<50 ng/L <300 ng/L	50 - 199 ng/L 300 - 649 ng/L	200 - 800 ng/L 650 - 1100 ng/L	>800 ng/L >1100 ng/L

附錄二、健保現行給付條件（2023 年 09 月 01 日更新）

2.8.2.肺動脈高血壓治療劑（95/1/1、97/6/1、98/12/1、99/11/1、100/4/1、103/7/1、104/6/1、104/8/1、108/5/1）：

此類藥物原則上不得併用，惟符合下列之一情況者，得經事前審查核准通過接受合併治療：

- 1.WHO Functional Class III 及 IV 嚴重且危及生命之原發性肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療成效不佳時。
- 2.WHO Functional Class III 之先天性心臟病續發肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療三個月後成效不佳時。（104/8/1）

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

- 1.用於原發性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓或先天性心臟病併發之肺動脈高血壓（Eisenmenger 症候群）運動能力差（WHO Functional Class III 及 IV）患者。（102/8/1）。
- 2.不得與任何有機硝酸鹽藥物合併使用。

2.8.2.6. Macitentan（如 Opsumit）（107/12/1）：

- 1.用於原發性肺動脈高血壓：

- （1）需經事前審查核准使用。
- （2）每日限用 1 粒。

- 2.用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓：

- （1）限符合下列各項條件之病患使用：

I.經右心導管檢查，證實確實符合肺動脈高血壓之診斷。

II.結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者（須經肺動脈高血壓相關檢查，如肺功能、高解析胸部電腦斷層、肺部通氣及灌注核醫掃瞄、血液檢查、心臟超音波檢查、或六分鐘走路測試等排除其他病因），且使用現有藥物（如：sildenafil）治療 3 個月後成效仍不佳，且無其他藥物可供選擇者。

III.經風濕免疫專科醫師會診，確認有需使用者。

(2) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限。申請時須檢附 NYHA Functional class、六分鐘步行測試、心臟超音波或心電圖、心房衰竭指數 (Pro-BNP or NT Pro-BNP) 等檢查結果，專科醫師會診意見等病歷紀錄。

(3) 使用後每 6 個月需重新評估一次治療之療效，前述檢查結果皆無較使用前改善者，應暫停使用並加強結締組織病本身疾病之控制。必要時得於 3 個月後再行申請使用 1 次，惟若再行使用 6 個月後狀況仍無進步者，則不得再使用。

(4) 每日限用 1 粒。

#### 2.8.2.7. Selexipag (如 UPTRAVI) : (108/5/1)

1. 限用於 WHO Functional Class III 之原發性肺動脈高壓患者，經 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) 和/或 ERA (endothelin-receptor antagonist) 治療療效不佳者，合併 PDE-5i 或 ERA 使用。

2. 需經事前審查核准使用。

3. 每日限最多使用 4 粒。

## 附錄三、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 9 月 20 日)		
#1	pulmonary arterial hypertension	26,824
#2	selexipag	255
#3	connective tissue disease	371,699
#4	#2 AND #3	19
#5	#2 AND #3 Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	3
#6	#1 AND #2	192
#7	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	34
EMBASE (搜尋日期：2023 年 9 月 20 日)		
#1	pulmonary AND arterial AND hypertension	52,814
#2	'selexipag'	1,002
#3	'connective tissue disease'	33,253
#4	#2 AND #3	94
#5	#4 AND ( 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de )	10
#6	#1 AND #2	750
#7	#6 AND ( 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de )	94
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 9 月 20 日)		
#1	pulmonary arterial hypertension	3,085
#2	selexipag	144
#3	connective tissue disease	2,672
#4	#2 AND #3	13
#5	#1 AND #2	113

## 附錄四、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後 篇數
PubMed	2023.10.6	#1 pulmonary arterial hypertension #2 selexipag #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2 AND #3	12	0
EMBASE	2023.10.6	#1 pulmonary arterial hypertension #2 selexipag #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2 AND #3	41	0
Cochrane Library	2023.10.6	#1 pulmonary arterial hypertension #2 selexipag #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2 AND #3	1	0

# 優拓比膜衣錠 (Uptravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、800mcg)

## 藥品給付協議評估報告

### 藥品資料摘要

藥品名稱	Uptravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、 800mcg	成分	Selexipag
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；200、600、800 微克/錠		
主管機關許可適應症	用於肺動脈高血壓 (WHO group I) 且 WHO 功能分級第 II 至 III 級 (WHO functional class II - III) 之成人患者。本品應與內皮素受體拮抗劑 (endothelin receptor antagonist, ERA) 及 / 或第五型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type 5, PDE 5) 抑制劑合併使用；或單獨使用於病患無法適用內皮素受體拮抗劑且無法適用第五型磷酸二酯酶抑制劑時。		
建議健保給付之適應症內容	用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， (1) <u>限符合下列各項條件之病患使用：</u> I. <u>結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者，使用 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) 和 ERA (endothelin- receptor antagonist) 兩種藥物 (如：sildenafil 合併 macitentan) 治療 3 個月後尚未達治療目標者。</u> II. <u>經風濕免疫專科醫師會診，確認有需使用者。</u> (2) <u>需經事前審查核准後使用，每次申請流程以 6 個月為限。申請時須檢附 NYHA Functional class、六分鐘步行測試、心臟超音波或心電圖、心房衰竭指數 (BNP or NT-proBNP) 等檢查結果，專科醫師會診意見等病歷紀錄。</u> (3) <u>使用後每 6 個月需重新評估一次治療之療效，若前述</u>		

本報告涉及建議者商業機密，請勿外流。

	<u>檢查結果皆無較使用前改善者，或出現無法耐受之副作用，應暫停使用並加強結締組織病本身疾病之控制。必要時得於3個月後再行申請使用1次，惟若再行使用6個月後狀況仍無進步者，則不得再使用。</u>	
藥品給付協議方案類型 (可複選)	<input type="checkbox"/> 1.改善整體存活確保方案 <input type="checkbox"/> 3.延緩疾病惡化確保方案 <input type="checkbox"/> 5.臨床療效還款方案 <input type="checkbox"/> 7.其他：_____	<input checked="" type="checkbox"/> 2.固定折扣方案 <input type="checkbox"/> 4.藥費輔助方案 <input type="checkbox"/> 6.藥品搭配方案

完成報告日期：民國 112 年 10 月 20 日

## 藥品給付協議評估報告摘要

### 一、藥品給付協議方案

建議者提出藥價固定折扣方案，本案藥品成分含量 200 mcg、600 mcg、800 mcg 品項的建議健保支付價皆為每錠 1,050 元，建議者針對 200 mcg 品項提出還款後目標價為每錠 336 元（約還款 70%），而 600 mcg、800 mcg 品項則未有還款方案。

### 二、財務影響評估

有關建議者及本中心所推估之還款前後的本案藥品年度藥費及財務影響，彙整如後表。

項目		建議者 (113 年至 117 年)	查驗中心 (113 年至 117 年)
還款前 (皆為 1,050 元/錠)	本品年度藥費	0.47 億至 0.96 億	0.67 億至 1.81 億
	藥費財務影響	0.47 億至 0.96 億	0.67 億至 1.81 億
還款金額		0.09 億至 0.18 億	0.1 億至 0.26 億
還款後 (200 mcg 為 336 元/ 錠，600 mcg、800 mcg 為 1,105 元/錠)	本品年度藥費	0.38 億至 0.78 億	0.57 億至 1.55 億
	藥費財務影響	0.38 億至 0.78 億	0.57 億至 1.55 億

本報告涉及建議者商業機密，請勿外流。

## 一、財務影響評估

建議者提出藥價固定折扣方案，本案藥品（以下簡稱本品）建議健保支付價為每錠 1,050 元，建議者針對成分含量 200 mcg 的品項提出之還款後目標價為每錠 336 元（約還款 70%）。

有關建議者及本報告財務影響推估細節，均已於本案藥品醫療科技評估報告中進行詳細說明，故本報告於此不再贅述，僅呈現藥品給付協議後之還款前後財務影響推估結果。

### （一）建議者預估之財務影響

建議者推估本品納入給付後，未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 33 人至第五年 68 人，年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.96 億元，還款後的年度藥費及財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.78 億元，整理如後：

項目		第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
還款前 (皆為 1,105 元/錠)	本品年度藥費	0.47 億	0.61 億	0.75 億	0.86 億	0.96 億
	藥費財務影響	0.47 億	0.61 億	0.75 億	0.86 億	0.96 億
還款金額		0.09 億	0.11 億	0.14 億	0.16 億	0.18 億
還款後 (200mcg：336 元/錠， 600mcg：1,105 元/錠， 800mcg：1,105 元/錠)	本品年度藥費	0.38 億	0.49 億	0.61 億	0.7 億	0.78 億
	藥費財務影響	0.38 億	0.49 億	0.61 億	0.7 億	0.78 億

### （二）本報告校正後之財務影響

針對本品不同成分含量於臨床使用上的分布，本報告諮詢之臨床專家指出本品用於治療原發性肺動脈高壓病人之情形應與用於 CTD-PAH 相近，因此，本報告以健保資料庫 2020 年至 2022 年本品於 200mcg、600mcg、800mcg 之比例佳以平均，計算出本品各成分含量於我國之分布約為 20.9%、15.9% 及 63.2%。綜合以上，本報告推估未來五年本品使用約為第一年 48 人至 131 人，本品年度藥費約為第一年 0.67 億元至 1.81 億元，還款後的藥費及財務影響約為第一年 0.57 億元至第五年 1.55 億元。

本報告涉及建議者商業機密，請勿外流。

項目		第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
還款前	本品年度藥費	0.67 億	0.92 億	1.25 億	1.54 億	1.81 億
(皆為 1,105 元/錠)	藥費財務影響	0.67 億	0.92 億	1.25 億	1.54 億	1.81 億
還款金額		0.1 億	0.13 億	0.18 億	0.22 億	0.26 億
還款後	本品年度藥費	0.57 億	0.79 億	1.06 億	1.32 億	1.55 億
(200mcg：336 元/錠， 600mcg：1,105 元/錠， 800mcg：1,105 元/錠)	藥費財務影響	0.57 億	0.79 億	1.06 億	1.32 億	1.55 億

## 二、結論

建議者本次提出固定折扣之藥品給付協議，推估未來五年（2024 年至 2028 年）本品於給付規定修訂後，還款後本品年度藥費及財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.78 億元。本報告經校正相關參數後，重新預估未來五年本品年度藥費及財務影響約為第一年 0.57 億元至第五年 1.55 億元。

本報告涉及建議者商業機密，請勿外流。

第一次回應  
受理時間：民國 112 年 11 月 3 日

優拓比膜衣錠 200 微克、600 微克、800 微克  
(Upravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、  
800mcg)

醫療科技評估報告「建議者意見之回應說明」

藥品名稱	Upravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、800mcg	成分	Selexipag
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；200、600、800 微克/錠		
主管機關許可適應症	用於肺動脈高血壓（WHO group I）且 WHO 功能分級第 II 至 III 級（WHO functional class II - III）之成人患者。 本品應與內皮素受體拮抗劑（endothelin receptor antagonist, ERA）及/或第五型磷酸二酯酶（phosphodiesterase type 5, PDE 5）抑制劑合併使用；或單獨使用於病患無法適用內皮素受體拮抗劑且無法適用第五型磷酸二酯酶抑制劑時。		
完成時間	民國 112 年 11 月 07 日		

## 一、背景

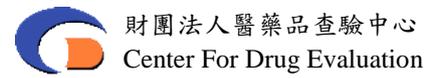
財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)在民國112年11月3日收到嬌生股份有限公司(以下簡稱建議者)來函，希冀本中心就建議者所提供之意見給予回覆。以下為建議者提出之意見摘要及本中心之說明。

## 二、回應說明

針對本中心於民國 112 年 10 月完成之 Upravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、800mcg 醫療科技評估報告，建議者認同本中心推估「因 CTD-PAH 接受 sildenafil 與 macitentan 合併治療」之病人數及本品年度藥費推估方式，建議者據此更新財務影響分析資料，結果呈現如後表。

項目	建議者原送件之推估結果	建議者本次回應之推估結果
本品使用人數	第一年 33 人至第五年 68 人	第一年 48 人至第五年 131 人
本品藥費 (財務影響)	第一年 0.47 億元至 第五年 0.96 億元	第一年 0.66 億元至 第五年 1.81 億元

第一次回應  
受理時間：民國 112 年 11 月 3 日



有關建議者參考本中心報告並更新廠商之財務影響分析結果，經本中心深入瞭解，我方沒有進一步意見。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Uptravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、800mcg

學名：Selexipag

事由：

1. 有關嬌生股份有限公司（以下稱建議者）建議將治療肺動脈高壓之新藥 Uptravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、800mcg（成分為 selexipag，以下稱本品）共 3 品項納入健保給付案，經 113 年 1 月健保署藥品專家諮詢會議討論，結論為暫不納入給付，惟考量臨床需求及財務衝擊，請建議者依相關條件提出建議後再議。
2. 建議者本次依健保藥品專家諮詢會議結論，更新建議給付條件及財務影響分析資料。衛生福利部中央健康保險署委託財團法人醫藥品查驗中心（以下稱查驗中心）進行財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 114 年 04 月 12 日

---

### 評估結論

1. 建議者基於健保藥品專家諮詢會議提出最多同時給付兩類藥品之建議，本次將本品建議給付規定調整為「與 PDE-5i 或 ERA 併用，限使用現有藥物治療半年後療效不佳」。建議者預期本品做為第三線治療，會取代 sildenafil 或 macitentan，其參考前次 HTA 報告之「sildenafil 合併 macitentan 治療超過 3 個月以上人數」，並依臨床試驗設定 24.8% 為療效不佳者，再以本品市占率及續用率推估用藥人數；另外，建議者以各 50% 作為停用 sildenafil 或 macitentan 之設定，進而計算取代藥費。
2. 本報告對於建議者之財務影響推估主要評論如下：
  - (1) 建議者預期本品做為第三線治療將取代 sildenafil 或 macitentan，然 macitentan 給付規定載明，使用 macitentan 療效不佳者即不得再使用，故本報告認為須接受本品第三線治療之族群本就無法再使用 macitentan，並非為本品取代 macitentan，而本品較可能與 sildenafil 併用，臨床地位屬新增關係。
  - (2) 本報告認為建議者在病人數推估之參數引用大致合宜，惟在計算過程係以無條件捨去法計算用藥人數，本報告另以較常用的四捨五入方式計算。
  - (3) 考量給付規定未敘明「現有藥物治療」之定義，故本報告就不同定義進行情境分析，若現有藥物治療係指「sildenafil 及 macitentan」，本品將做為第三線治療；若現有藥物治療係指「現有任一種治療」，則本品為第二線以上治療。
3. 本報告在基礎分析中與建議者同樣設定本品做為三線治療，惟考量 macitentan

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

現行停藥條件後，設定本品臨床地位為新增關係；另於情境分析中假設本品做為第二線以上治療，同時存在取代及新增關係。建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估	
		基礎分析	情境分析
臨床地位	本品為第三線治療，取代 sildenafil 或 macitentan	本品為第三線治療，屬新增關係	本品為第二線以上治療，於二線取代 sildenafil 或 macitentan、於第三線為新增關係
本品使用人數	26 人至 48 人	27 人至 48 人	123 人至 206 人
本品年度藥費	0.42 億至 0.77 億元	0.44 億至 0.77 億元	1.98 億至 3.33 億元
取代藥費	0.13 億至 0.25 億元	-	0.55 億至 1.01 億元
財務影響	0.28 億至 0.53 億元	0.44 億至 0.77 億元	1.43 億至 2.32 億元

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 113 年 10 月健保藥品專家諮詢會議討論，建議給付並合併 PDE-5i（如：sildenafil）或 ERA（如：macitentan）使用。本報告依據健保署提供之建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 27 人至第五年 48 人，本品年度藥費為第一年 0.43 億元至第五年約 0.76 億元，對健保的財務影響為第一年 0.43 億元至第五年約 0.76 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

本案藥品 Uptravi (CM) film-coated tablets 200mcg、600mcg、800mcg (成分為 selexipag, 以下稱本品) 之我國主管機關許可適應症為「用於肺動脈高血壓 (WHO group I) 且 WHO 功能分級第 II 至 III 級 (WHO functional class II-III) 之成人患者。本品應與內皮素受體拮抗劑 (endothelin receptor antagonist, ERA) 及/或第五型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type 5, PDE 5) 抑制劑合併使用; 或單獨使用於病患無法適用內皮素受體拮抗劑且無法適用第五型磷酸二酯酶抑制劑時」。另查有與本品相同成分但取得罕見疾病藥物許可證的藥品 Uptravi film-coated tablets, 其規格含量 200mcg、600mcg、800mcg 之品項已納入健保給付用於「原發性肺動脈高壓」。

嬌生股份有限公司 (以下稱建議者) 於 2023 年 7 月函文衛生福利部中央健康保險署 (以下稱健保署), 建議將本品納入健保給付用於「結締組織病變導致之肺動脈高血壓」。該案經 2024 年 1 月藥品專家諮詢會議討論, 會議結論為本品僅延緩疾病惡化、無法改善病人死亡率, 不符醫療效益, 建議暫不納入給付, 惟考量臨床需求及財務衝擊, 請建議者依相關條件提出給付建議後再議。

本次建議者依據健保藥品專家諮詢會議結論, 檢送更新之建議給付條件及財務影響評估資料, 前次建議與本次建議之給付條件如表一。爰此, 健保署於 2024 年 5 月再次函請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估, 以供後續研議參考。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

表一、建議者提出之建議給付規定

本次建議之給付規定	前次建議之給付規定
<p>與 PDE-5i 或 ERA 併用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓：</p> <p>(1) 限使用現有藥物治療半年後療效不佳，或受藥物影響肝功能之患者使用。</p> <p>(2) 需經事前審查核准後使用：</p> <p style="margin-left: 20px;">I. 初次申請時需檢附心臟超音波報告或心臟磁振造影。</p> <p style="margin-left: 20px;">II. 使用後每 6 個月需重新評估一次治療之療效，出現下列任一情況時需停用：</p> <p style="margin-left: 40px;">i. 因肺動脈高血壓惡化導致住院。</p> <p style="margin-left: 40px;">ii. 六分鐘步行測試(行走距離縮短 15%以上)伴隨 WHO 功能分級惡化或需要額外肺動脈高血壓治療。</p> <p style="margin-left: 40px;">iii. 因肺動脈高血壓惡化需注射型類前列腺藥品治療或長期使用氧氣治療。</p> <p style="margin-left: 40px;">iv. 因肺動脈高血壓惡化需接受肺臟移植或氣球間隔擴散孔術。</p> <p>(3) 每日最多使用 4 粒。</p>	<p>用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓：</p> <p>(1) 限符合下列各項條件之病患使用：</p> <p style="margin-left: 20px;">I. 結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者，使用 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor) 和 ERA (endothelin-receptor antagonist) 兩種藥物 (如：sildenafil 合併 macitentan) 治療 3 個月後尚未達治療目標者。</p> <p style="margin-left: 20px;">II. 經風濕免疫專科醫師會診，確認有需使用者。</p> <p>(2) 需經事前審查核准後使用，每次申請流程以 6 個月為限。申請時須檢附 NYHA Functional class、六分鐘步行測試、心臟超音波或心電圖、心房衰竭指數(BNP or NT-proBNP) 等檢查結果，專科醫師會診意見等病歷紀錄。</p> <p>(3) 使用後每 6 個月需重新評估一次治療之療效，若前述檢查結果皆無較使用前改善者，或出現無法耐受之副作用，應暫停使用並加強結締組織病本身疾病之控制。必要時得於 3 個月後再行申請使用 1 次，惟若再行使用 6 個月後狀況仍無進步者，則不得再使用。</p>

### 二、療效評估

略。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

依據建議者本次提交之財務影響分析，建議者除調整建議給付規定及第二線治療未達治療目標之參數外，亦考量每年本品續用比例推估本品使用人數。建議者預期本品之臨床使用地位為取代關係，推估未來五年（2025 至 2029 年）本品年度藥費第一年約為 0.42 億元至第五年 0.77 億元，財務影響於第一年新增 0.28 億元至第五年新增 0.53 億元。

#### 1. 臨床使用地位

建議者依循 2024 年 1 月藥品專家諮詢會議之建議，將本品建議給付規定從「PDE-5i 和 ERA 兩種藥物治療 3 個月後尚未達治療目標者」調整為「與 PDE-5i 或 ERA 併用，限使用現有藥物治療半年後療效不佳，或受藥物影響肝功能之患者使用」。由於我國目前針對 CTD-PAH 病人為給付第一線 sildenafil (Revatio) 及第二線 macitentan (Opsumit)，建議者基於專家會議提出最多同時給付兩類藥品之建議，認為本品將取代 sildenafil 或 macitentan。

#### 2. 目標族群人數推估

建議者參考先前查驗中心於 2023 年 10 月完成之醫療科技評估報告內容，以健保資料庫分析之「接受 sildenafil 合併 macitentan 超過 3 個月以上之病人數」為基礎，依線性回歸推估未來五年接受 sildenafil 和 macitentan 合併治療的人數為第一年 268 人至第五年 388 人；並依 macitentan 之第三期臨床試驗 SERAPHIN trial[1]，接受 macitentan 者有 24.4% 發生 PAH 惡化及 0.4% 需接受前列腺環素類似物治療，故假設有 24.8% 病人經合併治療後未達治療目標，建議者據此推估未來五年病人數為第一年 66 人至第五年 96 人。

#### 3. 本品使用人數推估

建議者考量 CTD-PAH 病人需跨科共同照護以及第二線治療 macitentan 之市占率後，進而預估未來五年之本品市占率，並據此推估符合本品治療條件之人數。另外，建議者考量本品設有停藥條件，故將前後年份之人數相減得出每年新治療人數，並參考 GRIPHON 臨床試驗數據[2]，假設病人續用本品至第二至五年之比例分別為 82%、68%、60%、55%，合計每年用藥人數後推估未來五年本品使用人數為第一年 26 人至第五年 48 人。

#### 4. 本品年度藥費

本品仿單建議劑量範圍為從 200mcg、每日兩次，到 1600mcg、每日兩次，

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者以建議規格含量 200mcg、600mcg 和 800mcg 組合，設定每人每日使用本品 4 錠、每年使用 365 天，據此推估本品總使用量；再依本品建議支付價，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.42 億元至第五年 0.77 億元。

### 5. 可取代的年度藥費

建議者認為本品會取代現有健保給付之第一線 sildenafil 或第二線 macitentan 藥物，並以各 50% 作為停用 sildenafil 或 macitentan 之參數設定。建議者以兩藥品之健保支付價以及使用劑量，sildenafil (Revatio) 為每日三次 20mg、macitentan (Opsumit(CM)) 為每日一次 10mg，推估 sildenafil 每人年藥費為 219,000 元、macitentan 每人年藥費為 816,505 元。建議者預估未來五年取代藥費第一年約為 0.13 億元至第五年約為 0.25 億元。

### 6. 財務影響

綜合上述，建議者將本品年度藥費扣除取代藥費，推估未來五年財務影響約為第一年新增 0.28 億元至第五年新增 0.53 億元。

本報告認為建議者之財務影響分析推估架構大致合理，然此次調整之給付規定存在模糊之處，將使本品因情境不同，導致臨床使用地位產生差異，而同時出現新增與取代關係。本報告之評論與估算如下：

#### 1. 臨床使用地位

本次建議者提出之給付規定為「與 PDE-5i 或 ERA 併用，限使用現有藥物治療半年後療效不佳，或受藥物影響肝功能之患者使用」，並設定本品將取代 sildenafil 或 macitentan。本報告認為前述「現有藥物治療」並未明確定義，經綜合考量 sildenafil、macitentan 與本品之給付規定，符合使用本品治療應有以下兩情境：

- 第三線治療情境：現有藥物治療係指 sildenafil 和 macitentan，本品屬第三線治療，適用族群為已使用 sildenafil 和 macitentan 且治療效果不佳者，此為建議者推估之情境。然對於建議者認為本品會取代 sildenafil 或 macitentan，本報告考量 macitentan 給付規定載明「治療六個月療效不佳則不得再使用」，在原情境下病人使用二線 macitentan 效果不佳即需停藥，故應不存在本品取代 macitentan 之情形。因此，本報告認為在本品做為第三線治療之情境，本品納入給付後會與 sildenafil 併用，臨床地位屬新增關係。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 第二線以上治療情境：現有藥物治療係指 sildenafil 或 macitentan，本品屬第二線以上治療，適用族群為使用第一線 sildenafil 且治療效果不佳者，此族群後續治療方案包含：sildenafil 與 macitentan 合併使用、sildenafil 與本品合併使用及 macitentan 與本品合併使用，此時本品將取代 sildenafil 或 macitentan。又考量第二線選擇 sildenafil 與 macitentan 合併使用者，後續亦可能因療效不佳而使用本品，在 macitentan 需停藥之規定下本品屬新增關係。因此若本品做為二線以上治療，應同屬取代與新增關係。

考量建議者之財務影響分析架構較接近第三線治療情境，故本報告將其作為基礎分析，並將第二線以上治療情境納入情境分析。

### 2. 目標族群人數推估

建議者參考查驗中心先前完成之醫療科技評估報告中分析 2020 年至 2022 年健保資料庫的人數，並以線性回歸推估未來人數。本報告同建議者及前次醫療科技評估報告數據，在本品做為第三線治療之前提下，以健保資料庫中具有結締組織相關疾病及 PAH 診斷且使用 sildenafil 與 macitentan 合併治療超過 84 天之人數為基礎，並以線性回歸推估未來五年人數為第一年 268 人至第五年 388 人。另外，考量健保資料庫中有部分病人單用 macitentan，而此族群亦可能適用本品第三線治療，故本報告對此進行敏感度分析。

針對病人經第二線治療後尚未達治療目標比例，建議者使用 SERAPHIN 臨床試驗的參數[1]。本報告經查 SERAPHIN 試驗另有執行 PAH-CTD 次族群分析[3]，然考量樣本數因素及兩族群數值差異微小，故同建議者設定須接受下一線治療比例為 24.8%。然而，建議者在人數計算過程中使用無條件捨去法，考量預估合理性，本報告後續皆採用四捨五入法，據此預估未來五年目標病人數約為第一年 67 人至第五年 96 人。

另有關本品用藥條件亦包含受藥物影響肝功能之患者，本報告經文獻搜尋[4]，認為僅少數個案出現肝臟衰竭症狀且機制仍不明，故暫未估算此族群。

### 3. 本品使用人數推估

建議者考量 PAH-CTD 病人需跨科共同照護及前線藥物之使用情況後預估本品市占率。本報告認為本品調整建議給付規定可能導致市占率變動，然市占率易受市場因素影響故較難準確預估，考量建議者有說明市占率推估理由，故本報告依建議者之假設進行計算。

在本品續用率部分，建議者參考 GRIPHON 試驗數據，其指出試驗中治療

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

組療程中位數為 70.7 個月並以此數據推估第五年續用比例，然本報告經查 GRIPHON 試驗中治療組療程之中位數實為 70.7 週[2]。基於本報告亦查無其他可參考資訊，暫以建議者之假設進行計算。最終，經四捨五入後預估未來五年本品使用人數為第一年 27 人至第五年 48 人。

#### 4. 本品年度藥費

本報告認為建議者參考仿單用法設定之本品劑量為合理，且本品建議給付規定限制每日最多使用 4 粒，故本報告同樣以每人每日使用 4 錠，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.44 億元至第五年 0.77 億元。

#### 5. 可取代的年度藥費

建議者參考歐洲心臟學會/歐洲呼吸學指南[5]，以各 50%假設停用 sildenafil 或 macitentan 之參數。然經考量 macitentan 給付規定，macitentan 療效不佳者便不得再使用，故本品做為第三線治療之臨床地位應屬新增關係，無取代藥費。

#### 6. 財務影響

由於本品地位屬新增關係，故本品年度藥費即為財務影響，約為第一年 0.44 億元至第五年 0.77 億元。

#### 7. 情境分析

本報告考量本品給付規定可能涉及不同情境，又推估族群亦可能包含單用 macitentan 的病人，故進行各種情境分析，結果如表二。

- 情境分析(一)：本品之臨床地位同基礎分析，惟考量有部分病人單用 macitentan，且使用 macitentan 者亦應已使用過 sildenafil，故本報告以「使用 macitentan 之人數」為推估基礎，此族群包含合併使用 sildenafil 與 macitentan 以及單用 macitentan 之人數。後續同基礎分析估算方式，以療效不佳比例與每年續用比例，推估未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 60 人，本品年度藥費及財務影響約為第一年 0.53 億元至第五年 0.96 億元。
- 情境分析(二)：假設本品為第二線以上治療，目標族群為使用第一線 sildenafil 療效不佳者，本報告以 sildenafil 合併 macitentan 超過 84 天之病人數來代表 sildenafil 治療滿半年且療效不佳者。若本品納入給付，則用藥選擇有以下兩種情形：

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (a) 使用第一線 sildenafil 治療後，因療效不佳而第二線使用 sildenafil 合併本品治療或使用 macitentan 合併本品治療。
- (b) 第二線使用 sildenafil 合併 macitentan 治療後，因療效不佳而使用本品治療。

於情形(a)中，本品屬於第二線治療。本報告以 sildenafil 合併 macitentan 超過 84 天之病人數為基礎，不考量使用 macitentan 治療不佳的比率，依據建議者設定之未來五年市占率、本品續用比例，推估本品使用人數約為第一年 107 人至第五年 195 人，本品年度藥費約為第一年 1.73 億元至第五年 3.15 億元。取代藥費參考建議者設定，以各 50%作為停用 sildenafil 或 macitentan 之參數，推估未來五年取代藥費約為第一年 0.55 億元至第五年 1.01 億元。

於情形(b)中，本品屬於第三線治療。將目標族群排除情形(a)之第二線使用本品人數，假設剩餘病人於第二線使用 sildenafil 合併 macitentan；再依序考量 macitentan 治療不佳的比率 24.8%、建議者市占率設定及每年續用比例，預估本品使用人數為第一年 16 人至第五年 11 人，本品年度藥費約為第一年 0.26 億元至第五年 0.18 億元。由於此處本品屬新增關係，故無取代藥費。

綜合上述，情境分析(二)之未來五年本品總用藥人數為第一年 123 人至第五年 206 人，本品藥費約為第一年 1.98 億元至第五年 3.33 億元，取代藥費約為第一年 0.55 億元至第五年 1.01 億元，財務影響為第一年新增約 1.43 億元至第五年新增約 2.32 億元。

表二、本報告之各情境財務影響推估結果

情境	本品臨床地位	目標族群	推估結果
基礎分析	本品為第三線治療，屬新增關係	使用 sildenafil 合併 macitentan 超過 84 天且療效不佳者	本品使用人數：27 至 48 人 財務影響：0.44 億至 0.77 億元
情境分析(一)	本品為第三線治療，屬新增關係	使用第二線 macitentan <sup>1</sup> 療效不佳者	本品使用人數：33 至 60 人 財務影響：0.53 億至 0.96 億元
情境分析(二)	本品為第二線以上治療，屬取代與新增關係	使用第一線 sildenafil 療效不佳者 <sup>2</sup>	本品使用人數：123 至 206 人 財務影響：1.43 億至 2.32 億元

<sup>1</sup> 使用 macitentan 之人數包含合併使用 sildenafil 與 macitentan 與單用 macitentan 之人數。

<sup>2</sup> 此情境直接以合併使用 sildenafil 與 macitentan 滿 84 天之病人數做為推估代表。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 10 月藥品專家諮詢會議討論，建議給付並合併 PDE-5i（如：sildenafil）或 ERA（如：macitentan）使用。本報告依據健保署提供之建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 27 人至第五年 48 人，本品年度藥費為第一年 0.43 億元至第五年約 0.76 億元，對健保的財務影響為第一年 0.43 億元至第五年約 0.76 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(9): 809-818.
2. Skoro-Sajer N, Lang IM. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2014; 15(3): 429-436.
3. PAH associated with connective tissue disease (PAH-CTD). <https://www.opsumithcp.com/efficacy/pah-ctd-subgroup-analysis/>. Accessed June 20, 2024.
4. Graziano S, Montana A, Zaami S, et al. Sildenafil-associated hepatotoxicity: a review of the literature. *European review for medical and pharmacological sciences* 2017; 21(1 Suppl): 17-22.
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European heart journal* 2022; 43(38): 3618-3731.