

偉卡沃膜衣錠 (Verquvo®)

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	Verquvo®	成分	Vericiguat
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；每錠 2.5、5 和 10 毫克		
主管機關許可適應症	適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且射出分率小於 45%之症狀慢性心衰竭成年病人。心衰竭惡化事件係指需住院或門診靜脈利尿劑治療。		
建議健保給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> 適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率 (LVEF) $\leq 40\%$之症狀慢性心衰竭成年病人。 經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 β-阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β-阻斷劑有禁忌而無法使用，仍有心衰竭症狀者。 		
建議健保給付條件	<p><input type="checkbox"/>無 <input checked="" type="checkbox"/>有，</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Verquvo 適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率(LVEF) $\leq 40\%$之症狀慢性心衰竭成年病人：</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>在發生心衰竭惡化事件前，依照紐約心臟協會(NYHA) 心衰竭功能分級為第二級至第四級。</u> <u>左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF) $\leq 40\%$ (初次使用者以一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果為參考依據，如果是急性心肌梗塞、急性心肌炎或初次裝置左心室再同步心律調節器或左心室再同步去顫復律器者，以半年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果為參考依據)。</u> <u>病人發生心衰竭惡化事件，符合下列任一狀況：</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>在 6 個月內因心衰竭住院，在病情穩定後 24 小時以上沒有使用靜脈注射強心劑、血壓收縮壓 ≥ 100 毫米汞柱 6 小時以上、沒有低血壓症狀、沒有增加靜脈注射利尿劑劑量且沒有使用靜脈注射血管擴張劑，仍有心衰竭症狀為 NYHA 第二級至第四級者。</u> 		

	ii. <u>病人曾發生心衰竭住院且再次於門診或急診接受靜脈注射利尿劑治療。</u> 2. <u>病人經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 β-阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β-阻斷劑有禁忌而無法使用，仍有心衰竭症狀者。</u> 3. <u>每日限用 1 錠。</u>
建議療程	VERQUVO 的建議起始劑量為搭配食物每日口服一次 2.5mg。約每 2 週加倍 VERQUVO 劑量，在病人可耐受的情形下達到每日一次 10mg 的目標維持劑量。
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 checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本報告綜合參考我國藥品許可證適應症、健保收載情形、全民健康保險藥物給付項目及支付標準、相對療效資料，及臨床專家諮詢意見後，本報告認為sacubitril/valsartan為可能的參考品^a。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二（尚無相關資料可供參考）。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告主要參考一項VICTORIA第三期隨機分配、安慰劑對照、雙盲的多國多中心試驗，旨在比較Vericiguat與安慰劑用於治療症狀性慢性心衰竭(NYHA分類第II至IV級)和發生心衰竭惡化^b事件後左心室射出分率(LVEF) $\leq 45\%$ 的成年病人之相對療效及安全性。2組病人族群之基期特徵相似，平均年齡為67歲，LVEF $< 40\%$ 的病人比例約佔85%；試驗族群約包含22%的亞裔。

於追蹤時間中位數10.8個月時的試驗結果指出，Vericiguat相較於安慰劑^c，統計上

^a Sacubitril/valsartan 雖與本案建議之給付規定相似，但二者之治療線別及著重族群仍略有差異。

^b 心衰竭惡化之定義為隨機分配前6個月內曾因心衰竭住院，或在隨機分配前3個月內曾在門診接受靜脈注射利尿劑治療心衰竭。

^c 安慰劑組將接受標準治療。此外，根據計畫書，所有病人都應接受標準的 HF 治療，並由研究人員依據病人耐受性決定治療；包含 β -blockers、ACEI、ARBs，及 MRAs 及心臟除顫器(ICDs)及雙心室節律器(biventricular pacemakers)。

顯著減少主要療效指標「心血管死亡或首次因HF住院的複合指標」的發生率(35.5% vs 38.5%，HR = 0.90，95%CI = 0.82至0.98，p = 0.02)。療效結果詳如內文表十三整理。

本報告另納入一項Vericiguat與sacubitril/valsartan之間接比較研究，惟此研究存在些許限制，故仍需謹慎小心解讀，詳如內文表十六。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：主要醫療科技評估組織查無與本次申請適應症相關之經濟評估報告。

六、財務衝擊：

- (一)建議者認為本品若納入健保給付，臨床地位為新增關係，建議者預估未來五年本品使用人數約為 7,200 人至 1 萬 6,900 人，本品年度藥費約為 1 億 6,500 萬元至 3 億 9,000 萬元，本品藥費即為健保藥費財務影響；若考量因減少住院費用的其他醫療費用節省，對健保總額財務影響約為 1 億 2,000 萬元至 2 億 8,900 萬元。
- (二)本報告認為建議者所提供之財務影響分析之說明清晰完整，惟在病人數推估上有部分族群並不符合建議給付規定範圍，且在其他醫療費用節省的部分，相關文獻的引用本報告有所疑慮，故認為該分析結果具有不確定性。
- (三)本報告根據健保資料庫分析結果進行目標族群推估，排除未符合本次建議給付範圍之族群以及其他醫療費用的估計，預估未來五年本品使用人數約第 1 年 6,300 人至 1 萬 5,800 人，本品年度藥費約為 1 億 4,500 萬元至 3 億 6,300 萬元，對健保的財務影響等同本品年度藥費。
- (四)本報告針對四項不確定之參數進行敏感度分析，包括 LVEF \leq 40%比例、ACEi/ARB 的使用比例、有住院病史但當年度未住院僅於門急診使用利尿劑之比例以及處方持有率等，分析結果顯示調整處方持有率至 100%的最具敏感性，未來五年的財務影響約 2 億 700 萬元至 5 億 1,800 萬元。

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	Verquvo	Entresto
主成分/含量	Vericiguat； 每錠 2.5、5 和 10 毫克	Sacubitril/valsartan； 每錠 50、100 和 200 毫克
劑型/包裝	膜衣錠；Al/PVC/PVDC 或 PP/Al 鋁箔盒裝	膜衣錠；鋁箔盒裝

WHO/ATC 碼	C01DX22	C09DX04
主管機關許可適應症	適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且射出分率小於 45%之症狀性慢性心衰竭成年病人。心衰竭惡化事件係指需住院或門診靜脈利尿劑治療。	治療慢性心臟衰竭(紐約心臟學會[NYHA]第二級至第四級)且心室射出分率降低的患者，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。說明：ENTRESTO 可以和其他心臟衰竭療法併用，用於取代血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)。
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 1. 限符合下列各項條件之慢性收縮性心衰竭患者使用： <ol style="list-style-type: none"> (1) 依紐約心臟協會(NYHA)心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF)≤40%(初次使用者以一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果為參考依據，如果是急性心肌梗塞、急性心肌炎或初次裝置左心室再同步心律調節器或左心室再同步去顫復律器者，以半年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果為參考依據)。 (2) 經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 β-阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β-阻斷劑有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者。 (3) 慢性收縮性心衰竭患者，半年內心臟超音波左心室射出分率(LVEF)≤40%，在急性心衰竭住院病情穩定後 24 小時以上沒有使用靜脈注射強心劑、血壓收縮壓 ≥100 毫米汞柱 6 小時以上、沒有低血壓症狀、沒有增加靜脈注射利尿劑劑量且沒有使用靜脈注射血管擴張劑，仍有心衰竭症狀為 NYHA 第二級至第四級者。 2. 不應與 ACEI 或 ARB 合併使用，開始使用本藥，至少要和 ACEI 間隔 36 小時。(109/6/1) 3. 曾有血管性水腫(angioedema)病史者，禁止使用。 4. 每日限最多使用 2 粒。

健保給付價	擬訂中	59 元/錠
仿單建議劑量與用法	建議起始劑量為搭配食物每日口服一次 2.5 mg。約每 2 週加倍劑量，在病人可耐受的情形下達到每日一次 10 mg 的目標維持劑量。	建議起始劑量為每日兩次 100 毫克。依據患者耐受情況於 2 至 4 週後加倍劑量，達到每日兩次 200 毫克的目標維持劑量。
療程	持續使用	持續使用
每療程花費	擬訂中	每人每日：118 元 每人每年：43,070 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		
具間接比較 （indirect comparison）		✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	至民國 110 年 8 月 23 日止，查無相關資料。
PBAC（澳洲）	至民國 110 年 8 月 23 日止，查無相關資料。
NICE（英國）	至民國 110 年 8 月 23 日止，查無相關資料。

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 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。

【偉卡沃膜衣錠】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 110 年 09 月 28 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

心衰竭(heart failure, HF)為一項進展緩慢的心血管疾病。文獻指出，心衰竭人數逐年攀升，目前全球約有 6400 萬人受心衰竭之苦，而已開發國家盛行率約為 1 至 2% [1]；鄰近亞洲國家如中國、日本及新加坡，盛行率分別為 1.3%、1% 及 4.5% [2]。根據衛生福利部統計處公告之 108 年門、住診(包含急診)就診率顯示我國心衰竭病人約佔整體就診人數的 1.1% [3]。

2021 年美國心衰竭學會(Heart Failure Society of America, HFSA)、歐洲心臟病學會的心衰竭協會(Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, HFA/ESC)及日本心衰竭學會(Japanese Heart Failure Society, JHFS)共識針對心衰竭提出了通用定義及分類標準。該共識之心衰竭定義為臨床症狀和/或徵象(signs)是由於心臟結構和/或功能異常所引起^a，並伴隨利鈉肽(natriuretic peptide, BNP)^b濃度升高和/或肺部或全身充血的客觀證據^c[4]。

^a 異常包含射出分率(ejection fraction, EF) < 50%、心腔異常擴大、E/E' > 15、中/重度心室肥厚、或中/重度瓣膜阻塞或逆流。

^b B-type natriuretic peptide 亦稱為腦排鈉利尿肽(brain-type natriuretic peptide, BNP)。

此版共識中，依據左心室射出分率(left ventricular ejection fraction, LVEF)提出分類如表三 [4]，其中，本案申請給付族群為 HF 惡化事件後病情穩定且左 LVEF $\leq 40\%$ 之症狀性慢性心衰竭成年病人，於分類中屬於 HF_rEF。

表三 心衰竭 LVEF 分類

心衰竭分類	LVEF
心衰竭合併射出分率減少 (HF with reduced EF, HF _r EF)	LVEF $\leq 40\%$
心衰竭合併射出分率輕微減少 (HF with mildly reduced EF, HF _{mr} EF)	LVEF 介於 41 至 49%
心衰竭合併保留射出分率 (HF with preserved EF, HF _p EF)	LVEF $\geq 50\%$
心衰竭合併射出分率改善 (HF with improved EF, HF _{imp} EF)	心衰竭基期時 LVEF $\leq 40\%$ ，第二次測量時比基線增加提升 $\geq 10\%$ ，且 $> 40\%$

另外，紐約心臟學會(New York Heart Association, NYHA)依功能性將 HF 分為四級(如表四)，而本案申請條件限於二至四級病人[4]。

表四 心衰竭功能分級

分級	定義
Class I	不限制生理活動。常規生理活動不會引起 HF 的症狀。
Class II	生理活動輕度受限。休息時舒適，但常規生理活動會導致 HF 症狀。
Class III	生理活動明顯受限。休息時舒適，但比常規活動少也會導致 HF 症狀。
Class IV	不能在沒有或休息時出現 HF 症狀的情況下進行任何生理活動。

有關「心衰竭合併射出分率減少(HF_rEF)成人病人」的治療建議，本報告摘要目前國際相關臨床診療指引之治療建議於後。

(一) 歐洲心臟協會(European Society of Cardiology, ESC)

2021 年歐洲 ESC 急性與慢性心衰竭診療指引，提及 HF 治療目標為改善臨床狀態、功能和生活品質，防止因 HF 反覆住院及降低死亡率，其中，針對 HF_rEF 相關治療建議彙整於表五和表六[5]。

其中，關於 vericiguat 指引中提及可用於「雖然接受 ACEI (或 ARNI)、 β -blocker 和 MRA 但出現心衰竭惡化的 NYHA II 至 IV 級病人，以降低 CV 相關死亡或因 HF 住院風險」^d(建議等級 IIb；證據等級 B)。

^c 客觀證據包含影像學或靜態/運動(provocation)狀態時的血液動力學測量。

^d ACEI = Angiotensin-converting enzyme inhibitor；ARNI = Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor；

表五 2021 年 ESC 指引針對 HFrEF 之治療建議

<ul style="list-style-type: none"> ■ ACEI/ARNI(用以替代 ACEI) ■ β-blocker ■ MRA ■ Dapagliflozin/empagliflozin ■ 體液積聚時使用環利尿劑 					
↓		↓		↓	
LVEF \leq 35%且 QRS < 130 毫秒時，使用植入式心律轉復除顫器 (implantable cardioverter-defibrillator, ICD)		LVEF > 35%或不適合儀器治療者		竇性心律且 LVEF \leq 35% 且 QRS \geq 130 毫秒時，使用心臟再同步化治療 (cardiac resynchronization therapy, CRT)配合除顫器或起搏器	
非缺血性者 搭配 class IIa 治療	缺血性者搭 配 class I 治 療			QRS 130 至 149 毫秒者 搭配 class IIa 治療	QRS > 150 毫秒者搭 配 class I 治 療
↓					
如果症狀持續考慮使用 class II 治療					

註：建議等級請參見表六。

表六 2021 年 ESC 指引針對 HF 藥品之分級建議

藥品	說明	建議 等級	證據 等級
ACEI	降低 HFrEF 病人因 HF 住院和死亡的風險	I	A
β -blocker	降低穩定的 HFrEF 病人因 HF 住院和死亡的風險	I	A
MRA	降低 HFrEF 病人因 HF 住院和死亡的風險	I	A
Dapagliflozin 或 empagliflozin	降低 HFrEF 病人因 HF 住院和死亡的風險	I	A
Sacubitril /valsartan	做為 ACEI 的取代品以降低 HFrEF 病人因 HF 住院和死亡的風險	I	B
環利尿劑	用於有鬱血(congestion)表徵和/或症狀的 HFrEF 病人，以緩解心衰症狀、改善運動容量，並減少因 HF 住院	I	C
ARB	用於無法耐受 ACEI 或 ARNI 的症狀性病人，以減少因 HF 住院和 CV 相關死亡風險(此類型病人也應	I	B

MRA=Mineralocorticoid receptor antagonist。

藥品	說明	建議等級	證據等級
	接受 β -blocker 和 MRA 治療)		
I _f -channel inhibitor (ivabradine)	用於雖然接受證據劑量的 β -blocker (或低於該劑量的最大耐受劑量)、ACEI (或 ARNI) 和 MRA 但 LVEF $\leq 35\%$ ，處於竇性心律且每分鐘靜止心跳 70 下的症狀性病人，以降低 CV 相關死亡或因 HF 住院風險	IIa	B
	用於 LVEF $\leq 35\%$ ，處於竇性心律且每分鐘靜止心跳 70 下但無法耐受或對 β -blocker 有禁忌的症狀性病人，以降低 CV 相關死亡或因 HF 住院風險。病人應接受 ACEI (或 ARNI) 和 MRA。	IIa	C
可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑 (vericiguat)	用於雖然接受 ACEI (或 ARNI)、 β -blocker 和 MRA 但出現心衰竭惡化的 NYHA II 至 IV 級病人，以降低 CV 相關死亡或因 HF 住院風險	IIb	B
Hydralazine 和 isosorbide dinitrate	用於雖然接受 ACEI (或 ARNI)、 β -blocker 和 MRA 治療但 LVEF $\leq 35\%$ 或 LVEF $< 45\%$ 合併有 NYHA III 至 IV 級左心室擴張的自我認定(self-identified)黑人病人，以減少因 HF 住院和死亡的風險	IIa	B
	用於症狀性 HFrEF 且無法耐受任何 ACEI、ARB 或 ARNI (或為禁忌) 的病人，以減少死亡風險	IIb	B
Digoxin	用於雖然接受 ACEI (或 ARNI)、 β -blocker 和 MRA 治療但仍有竇性心律的症狀性 HFrEF 病人，以減少住院風險(全因和因 HF 住院)	IIb	B

註：

建議等級

- Class I：有證據建議和/或大部分意見同意此治療或處置是有益/有幫助/有效的。(建議或指示(indicated))
- Class II：認為此治療或處置有益/有幫助/有效的證據和/或意見有衝突或分歧。
- Class IIa：證據/意見較傾向有幫助/有效。(應該被考慮)
- Class IIb：證據/意見較不足以證明有幫助/有效。(可能可以考慮)
- Class III：有證據建議和/或大部分意見同意此治療或處置是無幫助/無效的，且在某些情況下可能有害。(不建議)

證據等級

- Level of Evidence A：數據來自多項 RCTs 或統合分析
- Level of Evidence B：數據來自單項 RCT 或大型非 RCT
- Level of Evidence C：共識來源於專家意見和/或小型試驗、回顧性研究、註冊的研究

(二) 美國心臟病學學院(American College of Cardiology, ACC) / 美國心臟協會(American Heart Association, AHA)

2021 年美國 ACC/AHA 更新 2017 年 ACC 專家共識之心衰竭最佳治療建議，

其中提及本案藥品的描述僅有「vericiguat 已證明對心血管問題導致的死亡或因 HF 首次住院的複合指標具治療效益」，尚未將本案藥品列入治療建議流程。針對新發作的 HFrEF 治療建議如表七 [6]。

表七 2021 年 ACC/AHA 指引針對 HFrEF 之治療建議

HFrEF stage C ^{#1} 治療					
↓	ARNI (建議) / ACEI / ARB 或基於實證建議之 β -blocker (carvedilol、metoprolol succinate、bisoprolol)，並在需要時加上利尿劑				
↓	eGFR \geq 30 mL / min / 1.73m ² 或肌酸酐 \leq 2.5 mg / dL (男性) / 或 \leq 2.0 mg / dL (女性) 或 K ⁺ < 5.0 mEq / L，NYHA 為 II 至 IV 級	eGFR 符合標準，NYHA 為 II 至 IV 級	持續性容積過度負荷，NYHA 為 II 至 IV 級	症狀持續的 黑人病人無論是否已使用 ARNI / β -blocker / aldosterone 拮抗劑 / SGLT-2 抑制劑，NYHA 為 III 至 IV 級	每分鐘靜止心跳 \geq 70 下，竇性心律下使用最大耐受劑量的 β -blocker，NYHA 為 II 至 III 級
↓	加 aldosterone 拮抗劑	加 SGLT-2 抑制劑	調整利尿劑劑量	加 <u>hydralazine</u> 、 <u>isosorbide dinitrate</u>	加 ivabradine

eGFR = estimated glomerular filtration rate

註 1：目前或先前沒有 HF 症狀的結構性心臟疾病。

(三) 加拿大心臟學會(Canadian Cardiovascular Society, CCS)/ 加拿大心衰竭學會(Canadian Heart Failure Society, CHFS)

2021 年加拿大 CCS/CHFS 更新關於 HFrEF 的藥物治療指引，文中提及 HFrEF 病人標準治療大致分為四項：ARNI 或 ACEI/ARB 再轉換為 ARNI、 β -blocker、MRA 及 SGLT2 抑制劑，相關治療流程彙整於表八[7]。

表八 2021 年 CCS/CHFS 更新關於 HFrEF (LVEF \leq 40%且伴隨症狀)之治療建議

起始標準治療	<ul style="list-style-type: none"> ■ ARNI 或 ACEI/ARB 再轉換為 ARNI ■ β-blocker ■ MRA ■ SGLT2 抑制劑
進行臨床評估	<ul style="list-style-type: none"> ■ HR > 70 bpm 及竇性心律：考慮使用 ivabradine ■ 近期 HF 住院：考慮使用 vericiguat

已決定是否加上其他介入治療	<ul style="list-style-type: none"> ■ 黑人病人最佳指引建議治療 (guideline-directed medical therapy, GDMT) 或病人無法耐受 ARNI / ACEI / ARB : 考慮使用 hydralazine-nitrates ■ AF 最佳的速率控制或雖然使用最佳指引建議治療但症狀仍持續 : 考慮使用 digoxin
重新評估 LVEF、症狀、臨床風險	<ul style="list-style-type: none"> ■ NYHA III / IV、晚期 HF 或有高風險指標者 : 考慮(1)轉用晚期 HF 療法(機器循環支持、移植); (2)轉用支持/緩和醫療 ■ LVEF ≤ 35%且 NYHA I 至 IV (可行走的): 轉用心臟再同步治療 (CRT)或植入式心臟整流去顫器(ICD) ■ LVEF > 35%、NYHA I 且為低風險者 : 持續使用當前治療, 直到需要再評估為止

CRT=cardiac resynchronization therapy; ICD =implantable cardioverter defibrillator

註：(1)證據還支持用於治療共病症，包含缺鐵、心房顫動、功能性二尖瓣閉鎖不全、慢性腎臟病、糖尿病；(2)給予利尿劑以緩解鬱血症狀(逐漸調降至最低有效劑量以維持血容量正常)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Verquvo 之主成分為 vericiguat，是一種可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 刺激劑，為一氧化氮(NO)訊息傳遞途徑的重要酵素。NO 與 sGC 結合時，此酵素會催化細胞內環單磷酸鳥苷(cGMP)合成作用，cGMP 為次級訊息傳遞者，扮演著調節血管張力、心臟收縮、和心臟重塑的角色。心臟衰竭與 NO 合成受損及 sGC 活性降低有關，可能會導致心肌和血管功能障礙。Vericiguat 可透過直接刺激 sGC (可獨立作用或與 NO 協同作用) 來提高細胞內 cGMP 的濃度，進而導致平滑肌鬆弛與血管舒張作用[8]。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之網頁，查得 vericiguat 之 ATC 分類碼為 C01DX22。ATC 分類碼前五碼同為「C01DX」(用於心臟疾病的其他血管擴張劑[Other vasodilators used in cardiac diseases])之藥品成分共有 24 項⁶ [9]。

以「C01DX」作為藥理治療分類(ATC 碼)關鍵字，於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁搜索，目前取得我國藥品許可適應症核准用於「心衰竭」且註銷狀態為「未註銷」之藥品成分僅有 1 種，為本案藥品。另未設限藥理治療分類碼，僅以「心衰竭」為關鍵字查獲 18 項「未註銷」成分與 HF 相關，包含 bisoprolol、candesartan、dapagliflozin、ubidecarenone、

⁶ 除本案藥品 vericiguat 外，另外 23 項成分為 itramin tosilate、prenylamine、oxyfedrine、benziodarone、carbocromen、hexobendine、etafenone、heptaminol、imolamine、dilazep、trapidil、molsidomine、efloxate、cinepazet、cloridarol、nicorandil、linsidomine、nesiritide、serelaxin、itramin tosilate、combinations、prenylamine、combinations、oxyfedrine、combinations 及 benziodarone、combinations。

lisinopril、fosinopril、ramipril、valsartan、nitroglycerin、enalapril、metoprolol、milrinone、quinapril、dobutamine、eplerenone、levosimendan、carvedilol、ivabradine；以「心臟衰竭」為關鍵字查獲 11 項「未註銷」成分與 HF 相關，包含 sacubitril/valsartan、dopamine、digitoxin、captopril、carvedilol、perindopril、ouabain、candesartan、empagliflozin、lisinopril、enalapril [10]。

依據健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第二節心臟血管及腎臟藥物》內容，針對「心衰竭」相關治療，查獲四項藥品成分，包含 metoprolol succinate、eplerenone、ivabradine 及 sacubitril/valsartan；其中 metoprolol 限用於慢性心衰竭；eplerenone 限用於對 spironolactone 無法耐受之心肌梗塞的心衰竭，NYHA 為 II 級以上的慢性心衰竭及 LVEF \leq 30%；ivabradine 則限用於 NYHA 為第 II 級至第 IV 級，心臟收縮性功能不全且 ejection fraction \leq 35%，竇性心率且心跳每分鐘 \geq 75，且使用 β -阻斷劑為禁忌症或使用最大可耐受劑量之 β -阻斷劑已達 4 週(含)；而 sacubitril/valsartan (Entresto) 之給付條件，為「限用於 NYHA 第 II 級至第 IV 級，LVEF \leq 40%，且經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 β -阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β -阻斷劑有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者」，與本案藥品之建議健保給付規定相同，惟 Entresto 不應與 ACEI 或 ARB 合併使用，但本案藥品並無此限制^f[11]。

另於「健保用藥品項查詢」網頁輸入成分「metoprolol」可得 7 筆資料，包含一般錠劑膠囊(100 毫克)和緩釋錠劑膠囊(100 毫克及 25 毫克)；輸入成分「eplerenone」可得 3 筆資料，包含一般錠劑膠囊(100 毫克及 25 毫克)；輸入成分「ivabradine」則可得 3 筆，包含一般錠劑膠囊(5 毫克及 7.5 毫克)；輸入成分「sacubitril/valsartan」則可得 3 筆，包含一般錠劑膠囊(50 毫克、100 毫克及 200 毫克) [12]。

本報告綜合考量我國核發之藥品許可證、我國健保收載情況，以及臨床專家意見，以 sacubitril/valsartan (如 Entresto) 與本次建議者申請建議擴增給付範圍具有較相近治療地位，然 2 者之治療線別及著重族群仍略有差異，相關資訊彙整於表九。

表九 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
C01DX22 Vericiguat (本案藥品)	適用於心衰竭惡化 事件後病情穩定且 射出分率小於 45%	膜衣錠	每錠 2.5、5 和 10 毫克	建議收載中

^f 詳如藥品給付規定「第 2 節 心臟血管及腎藥物 Cardiovascular-renal drugs」段落：
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=DA78686CC13F4EE2&topn=5FE8C9FEAE863B46。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	之症狀性慢性心衰 竭成年病人。心衰竭 惡化事件係指需住 院或門診靜脈利尿 劑治療。			
C09DX04 Sacubitril/ Valsartan	治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會 [NYHA] 第二級至 第四級)且心室射出 分率降低的患者,減 少心血管死亡和心 臟衰竭住院風險。 說明: ENTRESTO 可以和其他心臟衰 竭療法併用,用於取 代血管收縮素轉化 酶抑制劑(ACEI)或 血管收縮素受體阻 斷劑(ARB)。	膜衣錠	每錠 50 毫 克、100 毫 克及 200 毫 克	1. 限符合下列各項 條件之慢性收縮 性心衰竭患者使 用: (1)依紐約心臟協會 (NYHA)心衰竭 功能分級為第二 級至第四級。左 心室收縮功能不 全,左心室射出 分率 (LVEF) \leq 40% (初次使用 者以一年內心臟 超音波、心導管 左心室造影、核 醫、電腦斷層或 磁共振造影等標 準心臟功能檢查 的左心室射出分 率數值結果為參 考依據,如果是 急性心肌梗塞、 急性心肌炎或初 次裝置左心室再 同步心律調節器 或左心室再同步 去顫復律器者,以 半年內心臟超音 波、心導管左心 室造影、核醫、 電腦斷層或磁 共振造影等標準 心臟功能檢查的 左心室射出分率 數值結果為參考 依據)。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
				<p>(2)經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 β-阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β-阻斷劑有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者。</p> <p>(3)慢性收縮性心衰竭患者，半年內心臟超音波左心室射出分率 (LVEF) $\leq 40\%$，在急性心衰竭住院病情穩定後 24 小時以上沒有使用靜脈注射強心劑、血壓收縮壓 ≥ 100 毫米汞柱 6 小時以上、沒有低血壓症狀、沒有增加靜脈注射利尿劑劑量且沒有使用靜脈注射血管擴張劑，仍有心衰竭症狀為 NYHA 第二級至第四級者。</p> <p>2. 不應與 ACEI 或 ARB 合併使用，開始使用本藥，至少要和 ACEI 間隔 36 小時。</p> <p>3. 曾有血管性水腫 (angioedema) 病史者，禁止使用。</p> <p>4. 每日限最多使用 2 粒。</p>

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)	至 2021 年 8 月 23 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 8 月 23 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2021 年 8 月 23 日止，查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2021 年 8 月 23 日止，查無相關資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2021 年 8 月 17 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [13]

至 2021 年 8 月 23 日止，於 CADTH 公開網頁查詢 vericiguat (Verquvo)，尚查無相關醫療科技評估資料。

(二) PBAC (澳洲) [14]

至 2021 年 8 月 23 日止，於 PBAC 網頁查詢 vericiguat (Verquvo)，尚查無與本案相關之公開摘要文件(public summary document)。

(三) NICE (英國) [15]

於 2021 年 8 月 23 日查詢 NICE 公開網頁查詢 vericiguat (Verquvo)，尚查無相關醫療科技評估資料。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

至 2021 年 8 月 23 日止，於 SMC 公開網頁查詢 vericiguat (Verquvo)，尚查無相關醫療科技評估資料。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：心衰竭合併射出分率減少 排除條件：無
Intervention	Vericiguat
Comparator	未設限
Outcome	相對療效與安全性指標
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、臨床試驗(clinical trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 9 月 1 日，以「vericiguat」、「heart failure」、「HF」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

透過上述搜索策略，於 PubMed 共尋獲 31 筆資料，於 Embase 共尋獲得 42 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 43 筆試驗資料；經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複或不符合本案主題，或查無試驗結果者，本報告查獲 1 筆網絡統合分析類型之文獻資料[17]、2 筆與第 III 期臨床試驗 VICTORIA 相關文獻彙整於表

十)。另摘錄 1 筆與 vericiguat 相關之第 II 期臨床試驗 SOCRATES-REDUCED 於附錄二[18]。

表十 符合搜索策略及本案主題之 VICTORIA 相關發表文獻

作者/年份	文獻標題	著重內容
Armstrong, et al./ 2020 [19]	Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction	VICTORIA 主要文獻
Lam, et al./ 2021 ^{註1} [20]	Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event : Insights From the VICTORIA Trial	比較 VICTORIA 試驗次族群結果(因 HF 住院 3 個月內、因 HF 住院 3 至 6 個月及門診靜脈注射利尿劑)

註 1：目前尚無法取得完整文獻資料，僅有摘要結果。

A. VICTORIA [19, 20]

(a) 目的

評估 vericiguat 在射出分率減少、慢性心衰竭及近期有失償性心衰竭 (decompensated HF) 病人的療效和安全性。

(b) 研究設計

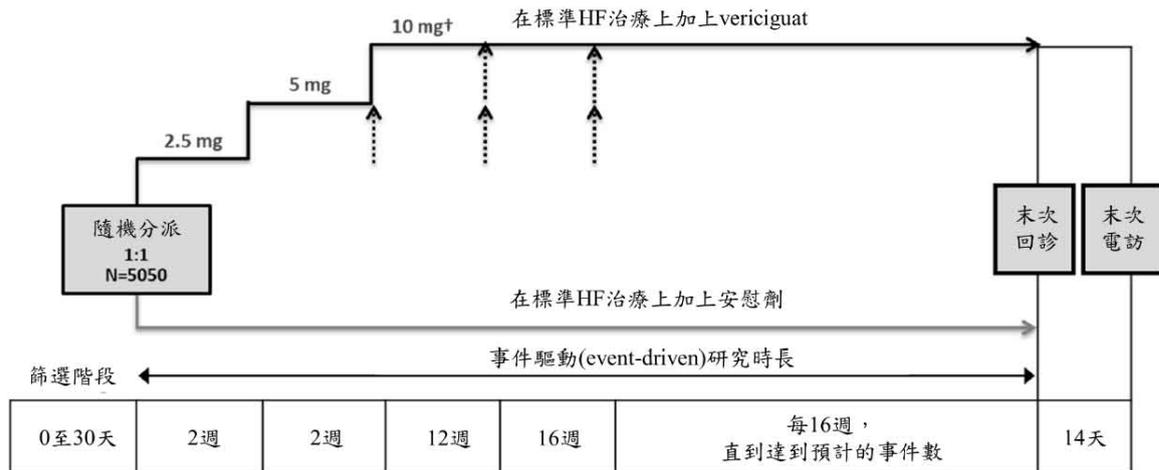
VICTORIA 試驗(又稱 MK-1242-001、NCT02861534)為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第 III 期試驗，符合納入與排除條件(表十一)的病人以 1:1 隨機分派到 vericiguat 組或安慰劑組[§]，從 2.5mg 逐漸調升至目標劑量 10mg，相關試驗設計呈現於圖一。

表十一 VICTORIA 試驗病人納入及排除條件

納入條件	排除條件
<ul style="list-style-type: none"> ● 在確診為 HF 失償前，有接受標準治療的慢性 HF 病史(NYHA II 至 IV 級) ● HF 失償定義:隨機分派前 6 個月內有因 HF 住院， 	<ul style="list-style-type: none"> ● 隨機分派時臨床狀況不穩定，定義為隨機分派前 24 小時內接受任何靜脈治療，和/或收縮壓<100 mmHg 或有症狀低血壓 ● 目前或預期使用長效硝酸鹽或一氧化氮供體，包括 isosorbide dinitrate、isosorbide 5-mononitrate、pentaerythritol tetranitrate、nicorandil 或經皮 nitroglycerin 貼片和 molsidomine ● 目前或預期使用 PDE5 抑制劑，如 vardenafil、tadalafil

[§] 安慰劑組將接受標準治療。此外，根據計畫書，所有病人都應接受標準的 HF 治療，並由研究人員依據病人耐受性決定治療；包含 β -blockers、ACEI、ARBs，及 MRAs 及心臟除顫器(ICDs)及雙心室節律器(biventricular pacemakers)。

納入條件	排除條件
<p>或隨機分派前 3 個月內有靜脈輸注利尿劑治療 HF(未住院)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 隨機分派前 30 天內，BNP 濃度：竇性心律 $\geq 300\text{pg/mL}$；心房顫動 $\geq 500\text{pg/mL}$ 及 N-端腦排鈉利尿胜肽 (NT-proBNP) 濃度：竇性心律 $\geq 1000\text{pg/mL}$；心房顫動 $\geq 1600\text{pg/mL}$ ● 隨機分派前 12 個月內，通過任何方法評估 LVEF $< 45\%$ ● 如果是女性，不具有生殖潛能或同意在接受研究藥品治療期間以及在最後一劑研究藥品治療後 14 天內遵守以下其中一項避孕措施：避免性行為或使用(自己或伴侶)可接受的避孕措施 	<p>和 sildenafil</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 目前或預期使用 sGC 促進劑，如 riociguat ● 已知對任何 sGC 促進劑過敏或具敏感性 ● 等待心臟移植(United Network for Organ Sharing Class 1A/1B 或同等級別)，接受持續性靜脈輸注強心劑(inotrope)，或已經/預期接受植入的心室輔助裝置 ● 需手術或介入治療的原發性心臟瓣膜疾病，或接受瓣膜手術或介入治療後 3 個月內 ● 肥厚性梗阻性心肌病變 ● 急性心肌炎、澱粉樣變性、結節病(sarcoidosis)、章魚壺心肌症(Takotsubo Cardiomyopathy) ● 心臟移植術後心肌病變 ● 心搏過速誘發的心肌病變和/或無法控制的心搏過速 ● 隨機分派前 60 天內發生急性冠狀動脈綜合徵(不穩定型心絞痛、非 ST 上升型急性心肌梗塞[NSTEMI]或 ST 上升型急性心肌梗塞[STEMI])或接受冠狀動脈血管重建(冠狀動脈旁路移植術[CABG]或經皮冠狀動脈介入治療 [PCI])，或隨機分派時接受冠狀動脈血管重建 ● 隨機分派前 60 天內有症狀的頸動脈狹窄、短暫性腦缺血發作(TIA)或中風 ● 複雜先天性心臟病 ● 活動性心內膜炎或縮窄性心包炎(constrictive pericarditis) ● 估計腎絲球過濾率(eGFR) $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或慢性透析 ● 嚴重肝功能不全，如肝性腦病 ● 惡性腫瘤或其他非心臟疾病，預期壽命 < 3 年 ● 嚴重肺部疾病需要居家的氧氣持續供給 ● 目前酗酒和/或藥物濫用 ● 隨機分派前 ≤ 30 天參與另一項介入性臨床試驗和使用另一項試驗產品進行治療，或計劃在本試驗期間參與其他試驗/研究 ● 精神或法律上無行為能力，無法提供知情同意 ● 參與本試驗的直系親屬(例如配偶、父母/法定監護人、兄弟姐妹或孩子) ● 間質性肺病 ● 在研究過程中懷孕或哺乳或計畫懷孕或哺乳



圖一 VICTORIA 試驗流程

(c) 病人族群特性

自 2016 年 9 月 25 日至 2018 年 12 月 21 日共納入 5050 位病人(42 個國家、616 個中心)，並且隨機分派至 vericiguat 組(2526 人)和安慰劑組(2524 人)，平均年齡為 67 歲，男性占約 76%，病人相關基期資訊彙整於表十二。

(d) 療效指標

主要療效指標為心血管死亡或首次因 HF 住院的複合指標。次要指標為主要療效指標的組成「首次及隨後因 HF 住院」，因任何原因死亡或首次因 HF 住院的複合指標，及因任何原因死亡。截至試驗追蹤時間中位數 10.8 個月時，共有 195 人終止使用 vericiguat，190 人終止使用安慰劑；vericiguat 組共有 9 人失去追蹤，而安慰劑組則有 11 人。

試驗結果指出，在主要療效指標「心血管死亡或首次因 HF 住院的複合指標」，vericiguat 組發生率統計上顯著低於安慰劑組(35.5% vs 38.5%，HR = 0.90，95% CI = 0.82 至 0.98，p = 0.02)。此外，vericiguat 組相較於安慰劑組，有較低的心血管死亡(16.4%及 17.5%)及因 HF 住院的發生率(27.4%及 29.6%)；但 2 組因任何原因死亡的發生率並未達顯著差異。療效指標結果彙整於表十三。

在次族群部分，除了年齡及不同 NT-proBNP 濃度的次族群外，在大多數預先設定的次族群皆具一致性的主要療效指標之治療效益(包含接受 sacubitril-valsartan 治療的病人)。次族群分析結果彙整於表十四。

另針對 VICTORIA 試驗次族群發表的分析結果指出^h，因 HF 住院 3 個月內

^h 惟此結果目前尚無完整的發表文獻，僅重點摘要自文獻摘要。數據分析時間為 2020 年 5 月 2

(n = 3378)、因 HF 住院 3 至 6 個月(n = 871)，及過去 3 個月內因 HF 惡化須於門診接受靜脈注射利尿劑(n = 801)，其主要療效指標發生率分別為 40.9/每 100 人-年、29.6/每 100 人-年及 23.4/每 100 人-年。因 HF 住院 3 個月內相較於門診惡化的病人，有較高的主要指標多變相校正相對風險(multivariable-adjusted relative risk)。不論是整體病人族群或是所有次族群，vericiguat 與降低主要指標的發生風險具關連性，且沒有治療異質性的證據。相似的結果在全死因死亡及因 HF 住院也很顯著。

(e) 安全性指標

安全性方面， vericiguat 組和安慰劑組不良事件發生率ⁱ分別為 80.5% 及 81%；其中，嚴重(serious)不良事件在 vericiguat 組的發生率為 32.8%，而安慰劑組則為 34.8%。事先指定的臨床關注安全性指標分別為症狀性低血壓和昏厥(syncope)，在 vericiguat 組分別為 9.1%和 4.0%，而安慰劑組則分別為 7.9%和 3.5%。另外，可觀察到貧血事件在 vericiguat 組中有較高的發生率(7.6% vs 5.7%)。而症狀性低血壓的安全性事件，在所有次族群皆不常見，且治療組間並未存在差異性。相關安全性指標彙整於表十五。

(f) 文獻結論

此為一項涉及有臨床惡化證據的慢性心衰竭跨國臨床試驗。在中位數為 10.8 個月時，主要指標(心血管死亡或首次因 HF 住院)發生率，vericiguat 統計上顯著低於安慰劑。此外，在慢性 HF 惡化的病人中，心衰竭住院指數越接近的病人，心血管死亡或心衰竭住院的發生風險最高，無論年齡或臨床風險因子為何。

表十二 VICTORIA 試驗之病人基期特徵

	Vericiguat (n = 2526)	安慰劑 (n = 2524)
年齡，歲	67.5±12.2	67.2±12.2
性別，男(%)	1921 (76.0)	1921 (76.1)
射出分率< 40%，人(%)	2158 (85.8)	2158 (85.6)
診斷為心衰竭合併射出分率減少至隨機分派的平均時間，年	4.7±5.5	4.8±5.4
種族，人(%)		
白人	1621 (64.2)	1618 (64.1)
黑人	123 (4.9)	126 (5.0)
亞洲人	571 (22.6)	561 (22.2)

日至 2020 年 5 月 9 日。

ⁱ 包含嚴重及非嚴重不良事件發生率。

	Vericiguat (n = 2526)	安慰劑 (n = 2524)
其它	211 (8.4)	219 (8.7)
指標事件，人(%)		
過去 3 個月內因 HF 住院	1673 (66.2)	1705(67.6)
過去 3 至 6 個月內因 HF 住院	454 (18.0)	417 (16.5)
過去 3 個月內因 HF 靜脈注射利尿劑(未住院)	399 (15.8)	402 (15.9)
NYHA 分級，人(%)		
I	0	2 (0.1)
II	1478 (58.6)	1497 (59.3)
III	1010 (40.0)	993 (39.4)
IV	35 (1.4)	31 (1.2)
標準治療，人(%)		
ACEI 或 ARB	1847 (73.3)	1853 (73.6)
β -blocker	2349 (93.2)	2342 (93.0)
MRA	1747 (69.3)	1798 (71.4)
ARNI (sacubitril/valsartan)	360 (14.3)	371 (14.7)
三種組合治療	1480 (58.7)	1529 (60.7)

表十三 VICTORIA 試驗之療效指標結果(治療意向分析法[Intention to treat analysis, ITT])^{註1}

事件，人(%)	Vericiguat (n = 2526)	事件數/每 100 人-年	安慰劑 (n = 2524)	事件數/每 100 人-年	風險比註 2(95% CI)
主要複合指標及其分項，人(%)					
心血管死亡/首次因 HF 住院	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82 至 0.98)
心血管死亡 ^{註3}	206 (8.2)	-	225 (8.9)	-	-
因 HF 住院	691 (27.4)	-	747 (29.6)	-	-
次要療效指標，人(%)					
心血管死亡	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81 至 1.06)
因 HF 住院	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81 至 1.00)
因 HF 住院總數 ^{註4}	1223	38.3	1336	42.4	0.91 (0.84 至 0.99)
次要複合指標及其分項					
因任何原因死亡/首次因 HF 住院	957 (37.9)	35.9	1032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83 至 0.98)
因任何原因死亡 ^{註2}	266 (10.5)	-	285 (11.3)	-	-
首次因 HF 住院	691 (27.4)	-	747 (29.6)	-	-
因任何原因死亡	512 (20.3)	16.0	534 (21.2)	16.9	0.95 (0.84 至 1.07)

註 1：截至 2019 年 6 月的主要分析。

註 2：風險比大於 1 表示安慰劑效果較好，風險比小於 1 表示 vericiguat 效果較好。

註 3：主要和次要複合指標中的死亡沒有之前因 HF 住院。

註 4：一個病人可能有大大於一次住院。

表十四 VICTORIA 試驗次族群之主要複合指標分析結果

主要複合指標-心血管死亡或首次因 HF 住院事件數分布	Vericiguat (n = 2526)	安慰劑 (n = 2524)	風險比 [§] (95% CI)
整體病人族群	897 人	972 人	0.90 (0.82 至 0.98)
性別			
男	704 人	762 人	0.90 (0.81 至 1.00)
女	193 人	210 人	0.88 (0.73 至 1.08)
年紀			
<65 歲	290 人	348 人	0.81 (0.70 至 0.95)
≥65 歲	607 人	624 人	0.94 (0.84 至 1.06)
<75 歲	579 人	669 人	0.84 (0.75 至 0.94)
≥75 歲	318 人	303 人	1.04 (0.88 至 1.21)
種族			
白人	593 人	635 人	0.91 (0.81 至 1.02)
黑人	42 人	50 人	0.85 (0.56 至 1.28)
亞洲人	199 人	207 人	0.91 (0.81 至 1.02)
其它	64 人	80 人	0.80 (0.57 至 1.11)
指標事件，人(%)			
過去 3 個月內因 HF 住院	660 人	701 人	0.93 (0.84 至 1.04)
過去 3 至 6 個月內因 HF 住院	141 人	151 人	0.85 (0.67 至 1.07)
過去 3 個月內因 HF 靜脈注射利尿劑(未住院)	96 人	120 人	0.78 (0.60 至 1.02)
NYHA 分級			
I 或 II	445 人	484 人	0.91 (0.80 至 1.04)
III 或 IV	451 人	487 人	0.87 (0.77 至 0.99)
使用 sacubitril/valsartan 情形			
是	134 人	153 人	0.88 (0.70 至 1.11)
否	760 人	818 人	0.90 (0.81 至 0.99)
射出分率			
<35%	637 人	703 人	0.88 (0.79 至 0.97)
≥35%	255 人	265 人	0.96 (0.81 至 1.14)
<40%	773 人	841 人	0.88 (0.80 至 0.97)
≥40%	119 人	117 人	1.05 (0.81 至 1.36)

註：風險比大於 1 表示安慰劑效果較好，風險比小於 1 表示 vericiguat 效果較好。

表十五 VICTORIA 試驗之不良事件發生情形

不良事件，人(%)	Vericiguat (n = 2519)	安慰劑(n = 2515)
發生一件(含)以上 AE	2027 (80.5)	2036 (81.0)
發生一件(含)以上嚴重(serious) AE	826 (32.8)	876 (34.8)
發生率≥2%的嚴重 AE，人(%)		
血液和淋巴系統疾病	53 (2.1)	29 (1.2)
心血管疾病	203 (8.1)	269 (10.7)
心衰竭	80 (3.2)	110 (4.4)
胃腸道疾病	100 (4.0)	92 (3.7)
感染	269 (10.7)	270 (10.7)
肺炎	101 (4.0)	112 (4.5)
損傷、中毒及手術併發症	65 (2.6)	78 (3.1)
代謝和營養疾病	74 (2.9)	89 (3.5)
神經系統疾病	82 (3.3)	83 (3.3)
腎臟和尿道疾病	141 (5.6)	133 (5.3)
急性腎損傷	64 (2.5)	51 (2.0)
呼吸、胸腔和橫膈疾病	88 (3.5)	90 (3.6)
血管疾病	81 (3.2)	86 (3.4)
臨床感興趣的 AE，人(%)		
症狀性低血壓	229 (9.1)	198 (7.9)
昏厥	101 (4.0)	87 (3.5)

B. 網絡統合分析研究：Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis [17]

(a) 目的

間接比較 sacubitril/valsartan、vericiguat、dapagliflozin、empagliflozin 於 HFrEF 病人的相對療效。

(b) 搜尋方法及納入條件

於 2020 年 9 月 25 日，以關鍵字^j搜索 PubMed 和 EMBASE 資料庫，並另外針對進行中(ongoing)、未發表之 HFrEF 治療試驗搜尋 clinicaltrials.gov。作者群

^j 關鍵字如下：“sacubitril valsartan” OR “sacubitril/valsartan” OR “LCZ696” OR “LCZ” OR “vericiguat” OR “dapagliflozin” OR “empagliflozin” OR “SGLT2” AND “heart failure” OR “heart failure with reduced ejection fraction”。

亦手動檢索和進一步審查符合納入標準的 HF 相關參考文獻和系統性文獻回顧。

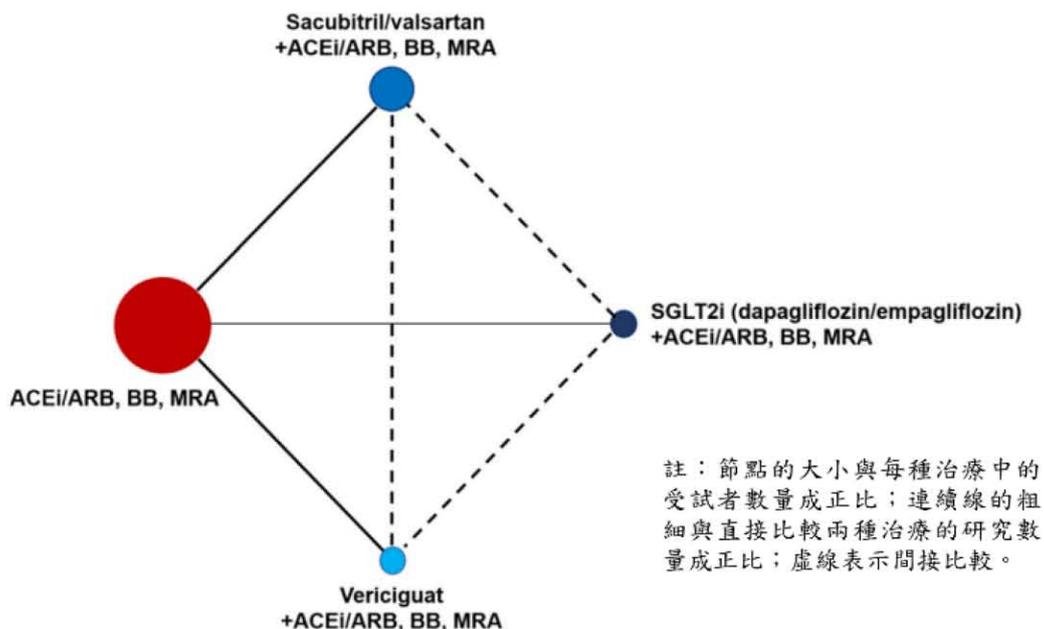
納入網絡統合分析試驗族群包含在隨機分派對照試驗或隨機分派對照試驗次族群中被評估為慢性 HF (不包括失償性心衰竭) 和 HFrEF (由研究者定義)。所有試驗都必須包含 HFrEF 病人的基期特徵和至少下列一項結果：因心血管死亡或因 HF 住院(主要指標)、因心血管死亡(次要指標)及因 HF 住院(次要指標)。

(c) 搜尋結果

最終共納入 6 項試驗納入分析，包含第 III 期臨床試驗 PARADIGM-HF (sacubitril/valsartan)、VICTORIA (vericiguat)、DAPA-HF (dapagliflozin)、DECLARE-TIMI 58 中 HFrEF 之次族群(dapagliflozin)、EMPEROR-Reduced (empagliflozin)，和第 II 期臨床試驗 SOCRATES-REDUCED (vericiguat)。此六項試驗組成 4 個節點(nodes)的網絡，如圖三。

(d) NMA 結果

研究中分析之指標包含三項：(1) 心血管死亡或因 HF 首次住院；(2) 心血管死亡；(3) 因 HF 住院。Vericiguat 與 sacubitril/valsartan 缺乏來自直接比較，但由網路統合分析的結果顯示，sacubitril/valsartan 在三項指標均無統計上的顯著差異，於表十六摘述與 vericiguat 相關結果。



圖三 統合分析之直接/間接比較網絡

表十六 Vericiguat vs 標準治療、sacubitril/valsartan 和 SGLT-2 抑制劑之風險比(來

自網絡統合分析的 pooled 效應估計)*

指標	與標準治療相比	與 sacubitril/valsartan 相比	與 SGLT-2 抑制劑相比
(1)	0.89 (0.82 to 0.98)	1.12 (0.98 to 1.27)	1.21 (1.06 to 1.38)
(2)	0.93 (0.81 to 1.06)	1.16 (0.98 to 1.39)	1.11 (0.92 to 1.34)
(3)	0.90 (0.81 to 1.00)	1.14 (0.98 to 1.33)	-

註：數據以風險比(95% CI)呈現。

*Vericiguat、標準治療、sacubitril/valsartan 和 SGLT-2 抑制劑皆合併標準治療。

(e) 研究限制

該研究提及之研究限制如下：

- I. 沒有評估間接證據和直接證據間的不一致程度，因為沒有直接比較這些療法的試驗。此外，該分析不僅限於第 III 期隨機分派對照試驗，還包含 1 項隨機分派對照試驗的次族群分析和 1 項第 II 期試驗。
- II. 各項試驗納入標準不同且納入不同的病人人群，PARADIGM-HF、DAPA-HF 和 EMPEROR-Reduced 的臨床穩定性比 VICTORIA 更高，且接受 ACEI/ARB、 β -blocker 及 MRA 的病人比例不同。
- III. 納入網絡統合分析的試驗有限，每項比較最多包含 2 個 RCT。若有更多試驗將可以進行統合回歸分析，可調整病人基期特徵，如 NYHA 分級和糖尿病。
- IV. 雖然所有研究性治療都是在標準治療的背景下評估的，但 DAPA-HF 和 VICTORIA 試驗中有一小部分病人使用了 sacubitril/valsartan。儘管如此，當排除這些病人時，主要結果仍能得到證實。
- V. 每年事件發生率僅適用於 3 項研究，每種治療只有一個估計值。因此，治療之間的比較僅限於結果的探索性。

(五) 建議者提供之資料

台灣拜耳股份有限公司建議將 Verquvo (vericiguat) 納入健保給付，其建議給付的適應症範圍包含「心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率(LVEF) \leq 40%之症狀性慢性心衰竭成年病人」，並且病人須「經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 β -阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β -阻斷劑有禁忌而無法使用，仍有心衰竭症狀」，相關給付規定參見「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要。

建議者於送審資料提及與本報告主題相關之療效證據包含臨床療效文獻 1 筆(第 III 期臨床試驗 VICTORIA)，該試驗之療效及安全性數據皆已彙整於本報

告「四、療效評估報告章節之（四）其他實證資料的 2.電子資料庫相關文獻」，於此不再贅述。另外，建議者亦檢附 VICTORIA 試驗關於我國次族群的內部資料 1 份，基於資料的機密性於此報告中不另加闡述。

四、療效評估結論

（一）療效參考品

本案申請藥品 vericiguat 目前於我國主管機關取得的許可適應症為「適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且射出分率小於 45%之症狀性慢性心衰竭成年病人。心衰竭惡化事件係指需住院或門診靜脈利尿劑治療」，本次建議給付條件設定在 LVEF \leq 40%的病人，並針對惡化事件進行描述，主要考量要點為是否有因 HF 住院或接受靜脈注射利尿劑，詳細內容參見「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要。

依據臨床治療指引，對於射出分率減少的心衰竭治療選擇目前一線首選為 ARNI/ACEI/ARB，後續再依照不同臨床特徵決定要合併使用的藥物。其中，關於本品於歐洲 ESC 及加拿大 CCS/CHFS 2021 年指引將其列入治療建議流程選項，其中，ESC 將 vericiguat 建議用於「雖然接受 ACEI (或 ARNI)、 β -blocker 和 MRA 但仍出現心衰竭惡化的 NYHA II 至 IV 級病人」，而 CCS/CHFS 則建議將 vericiguat 用於「近期因 HF 住院」，兩項指引考量之證據皆來自 VICTORIA 試驗。依據臨床醫師觀點，我國臨床上目前針對「具心衰竭惡化事件：因 HF 住院」的心衰竭病人仍以依症狀進行標準治療(ACEI/ARB、beta blocker、MRA、ARNI)居多。另外，我國健保目前心衰竭藥品收載情形，僅有 sacubitril/valsartan (ARNI)與本案藥品成分具相似給付條件。

本報告綜合參考國內許可適應症、健保收載情形、相對療效證據及臨床專家建議，ARNI (sacubitril/valsartan [Entresto])為可能的療效參考品，但仍需注意其治療著重族群及線位與本品 vericiguat 略有差異。

（二）主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2021 年 08 月 23 日，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 公開網頁皆尚查無與本案相關之醫療科技評估報告結果可供參考。

（三）相對療效與安全性

在直接比較方面，本案藥品主要參考一項第 III 期隨機分派對照的 VICTORIA 試驗^k，此試驗主要是與安慰劑進行相比，缺乏與本報告設定之參考品 sacubitril/valsartan 或是其他 HF 治療藥品的直接比較證據。在間接比較方面，一項統合分析探討 sacubitril/valsartan、vericiguat、dapagliflozin 及 empagliflozin 於 HFrEF 病人的相對療效，其中，本案藥品與參考品 sacubitril/valsartan 之間缺乏來自直接比較的估計值，而由網路統合分析的估計值可以看出，在三項指標：(1) CV 相關死亡或因 HF 住院，(2) CV 相關死亡，及(3)因 HF 住院，sacubitril/valsartan 與本案藥品均無統計上顯著差異，值得注意的是該網絡統合分析中存在些許限制，故解讀時仍需保留其不確定性。

在療效證據方面，主要根據一項納入具有症狀性慢性 HF (NYHA 為 II 至 IV 級)，且射出分率減少之 HF 惡化病人的第三期隨機分派對照試驗「VICTORIA」。結果指出，在中位數追蹤 10.8 個月時的主要複合指標(心血管死亡或首次因 HF 住院)，vericiguat 組發生發生率統計上顯著低於安慰劑組(35.5% vs 38.5%，HR = 0.90，95% CI = 0.82 至 0.98，p = 0.02)。相關結果請參閱本報告表十三。

在安全性方面，從 VICTORIA 試驗結果可看出整體 vericiguat 組和安慰劑組，嚴重不良事件發生率(32.8% vs 34.8%)在兩組間相似。感興趣的安全性指標為症狀性低血壓和暈厥，在 vericiguat 組低血壓發生率為 9.1%，而安慰劑組為 7.9%，暈厥在兩組間發生率分別為 4.0%和 3.5%。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之相關資訊可供參考。

^k 由廠商資助的試驗。

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/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)	至 2021 年 8 月 31 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 8 月 31 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2021 年 8 月 31 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2021 年 8 月 31 日止查無 SMC (蘇格蘭) 公告相關之 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [13]

至 2021 年 8 月 31 日止，查無加拿大藥物及醫療科技評估機構 (Canadian agency for drugs and technologies in health, CADTH) 公告任何關於 Verquvo[®] 用於治療心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率 ≤ 40% 之症狀性慢性心衰竭成年人相關評估資料。

2. PBAC (澳洲) [14]

至 2021 年 8 月 31 日止，查無澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 公告任何關於 Verquvo[®] 用於治療心衰竭惡化

事件後病情穩定且左心室射出分率 $\leq 40\%$ 之症狀性慢性心衰竭成年病人相關評估資料。

3. NICE (英國) [15]

至 2021 年 8 月 31 日止，查無英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公告任何關於 Verquvo[®] 用於治療心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率 $\leq 40\%$ 之症狀性慢性心衰竭成年病人相關評估資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

至 2021 年 8 月 31 日止，查無蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公告任何關於 Verquvo[®] 用於治療心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率 $\leq 40\%$ 之症狀性慢性心衰竭成年病人相關評估資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/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：

Population	納入條件：patients with chronic heart failure (NYHA class II、III or IV) and a reduced ejection fraction of less than 40% 排除條件：無
Intervention	vericiguat
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 9 月 1 日，以 vericiguat 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，未搜尋到任何一篇成本效益評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供與 Verquvo[®]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

根據衛生福利部統計處所公告之 2019 年全民健康保險醫療統計[21]，該年度因心衰竭 (ICD-10-CM: I50) 而至門、住診或急診就醫者，總計 243,978 位，若以 2019 年我國人口總數為基礎，所計算出的粗盛行率約每十萬人有 1,034 位心衰竭盛行病人；若單看因心衰竭住院者，總計 79,994 位。

根據一篇 2020 年 Wang 等人發表的文獻[22]，分析 2010 年至 2015 年我國健保資料庫中因心臟衰竭住院的成年病人，將首次心衰竭住院個案定義為當年度首次發生因心臟衰竭住院，且過去一年內未有心衰竭相關的住院或門診紀錄。分析結果顯示在經年齡標準化後，自 2010 年每十萬人有 204.1 位首次因心衰竭住院病人，下降到 2015 年每十萬人有 177 位；此外，在死亡率的推估部分，建議者以 2010 年至 2012 年首次心衰竭住院個案為基礎 (n=124,816)，分析住院期間死亡之死亡率約為 8.5%；若以首次心衰竭住院個案出院數為基礎 (n=114,253)，並持續追蹤至 2015 年，分析出院後 30 天、90 天、180 天、1 年、2 年以及 3 年的累積死亡率，分別為 3.5%、8.9%、14.4%、22.5%、33.9%、42.8%。

(二) 核價參考品之建議

本報告按全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的選擇範圍如下說明：

Verquvo[®](以下簡稱本品)之成分為 vericiguat，在 WHO ATC/DDD Index 2021 編碼為 C01DX22[9]，屬「C01D VASODILATORS USED IN CARDIAC DISEASES」

的「C01DX Other vasodilators used in cardiac diseases」類，而同屬 Other vasodilators used in cardiac diseases 類的藥品成分共有 24 項。經查衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證網路查詢服務[10]，以及中央健康保險署之健保用藥品項網路查詢服務[11]，上述品項中未有與本品臨床地位相近且於我國核准上市並給付之品項。

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為基準，設定「心(臟)衰竭」、「慢性心(臟)衰竭」為適應症關鍵字進行查詢，並比對本品之建議給付條件，僅有 sacubitril/valsartan (Entresto[®]) 與本品臨床地位相近且獲健保給付。

綜上所述，本報告認為 sacubitril/valsartan (Entresto[®]) 為本品可能的核價參考品。

(三) 財務影響

依建議者所提供之財務影響分析，係設定本品作為心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 40\%$ ，已使用血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 或血管收縮素受體阻斷劑 (Angiotensin receptor blocker, ARB) 穩定劑量治療，及合併使用 β -阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週 (含) 以上或使用 β -阻斷劑有禁忌而無法使用，仍有心衰竭症狀者之治療。建議者認為本品若納入給付，對健保而言應屬新增關係，並推估未來五年 (自 2022 年至 2026 年) 本品使用人數約為 7,200 人至 1 萬 6,900 人，本品年度藥費約為 1 億 6,500 萬元至 3 億 9,000 萬元，本品藥費即為健保藥費之財務影響；若考量其他醫療費用之改變，建議者認為使用本品應可減少住院的費用，對健保總額財務影響約為 1 億 2,000 萬元至 2 億 8,900 萬元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數，說明如後：

1. 臨床地位

按建議之給付條件，建議者認為 Verquvo[®] (以下簡稱本品) 預期用於已接受 ACEi/ARB (或併有 β -阻斷劑治療)、有住院經驗、並再次發生心衰竭惡化事件之 LVEF $\leq 40\%$ 之病人，對於健保財務而言屬新增關係。

2. 目標族群推估

建議者透過我國 2016 年至 2019 年衛生福利部全民健康保險統計年報 (以下

簡稱統計年報)中門、住、急診之心衰竭就診人數為基礎(ICD-10-CM: I50), 以線性回歸推估未來五年心衰竭盛行病人數約為25萬1,000人至25萬9,800人。

建議者再以推估之心衰竭盛行病人數為基礎, 依給付條件之限制, 分為「當年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件或當次為第二次住院」, 以及「曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院之心衰竭惡化事件」兩部分進行病人數推估, 估計未來五年符合本品建議給付條件的目標族群約為2萬3,000人至2萬3,800人, 相關推估細節如後說明。

- 當年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件或當次為第二次住院

建議者根據2019年統計年報中心衰竭病人之住院比例(32.8%)、本土文獻之心衰竭病人當次住院死亡率(8.5%)、LVEF \leq 40%比例(34.9%)、第一年使用ACEi/ARB比例(72.3%)等參數, 推估未來各年度使用ACEi/ARB、LVEF \leq 40%、住院後之出院病人數。

接續, 建議者透過本土文獻中出院後一年內使用環形利尿劑之比例(71%), 結合前段估計之心衰竭出院病人數, 推估未來五年各年度心衰竭病人出院後於門、急診再使用利尿劑, 或再次入院之病人數約1萬3,500人至1萬4,000人。

另外, 建議者認為該年度僅住院一次之心衰竭病人, 若過去曾有心衰竭住院史, 則該次住院應也符合發生第二次心衰竭惡化事件之定義, 經諮詢臨床專家意見, 設定出院後之心衰竭病人約有15%將再次入院。建議者結合前段估計之心衰竭出院病人數, 推估未來五年曾有住院經驗, 且當年度住院一次之病人數約2,800人至2,900人。

綜上所述, 建議者推估未來五年「當年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件或當次為第二次住院」之病人數約1萬6,300人至1萬6,800人。

- 曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院之心衰竭惡化事件

建議者以2019年統計年報中心衰竭病人之住院比例, 推估未住院比例(67.2%)、自行假設LVEF \leq 40%比例(34.9%)、引用本土文獻之第二年使用ACEi/ARB比例(57.2%)等參數, 推估未來各年度使用ACEi/ARB、LVEF \leq 40%、當年度未住院之心衰竭病人數。

建議者經諮詢臨床醫師, 醫師表示具心衰竭住院史之病人, 通常出院後不到一年就會發生心衰竭惡化事件, 因此認為有心衰竭住院史、且當年度未住院僅於門、急診使用利尿劑之比例約20%。建議者按此比例, 結合前段推估之當年度未住院心衰竭病人數, 估計未來五年「曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院

之心衰竭惡化事件」之病人數約為 6,700 人至 7,000 人。

3. 使用人數推估

建議者針對目標族群所估計的兩個次族群，分別設定本品的市占率，在「當年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件或當次為第二次住院」部分，未來五年之本品使用人數約為 6,500 人至 1 萬 3,500 人；在「曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院之心衰竭惡化事件」部分，未來五年之本品使用人數約為 700 人至 3,500 人；兩部分合計之本品使用人數則約為 7,200 人至 1 萬 6,900 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者透過推估之使用人數、本品建議給付價以及仿單建議用法用量，進行本品年度藥費的推估，此外，建議者另外參考 2016 年 Entresto[®] 醫療科技評估報告中廠商設定的處方持有率數值，設定本品的處方持有率為 70% 進行後續推估。建議者估計未來五年本品年度藥費約為 1 億 6,500 萬元至 3 億 9,000 萬元。

5. 其他醫療費用的節省

建議者引用本土文獻，設定心衰竭病人出院後第一年、第二年的再住院率分別為 38.5%、20.4%，推估各年度再住院病人數後，另參考本品臨床試驗中台灣次族群分析結果，認為相較於安慰劑本品可降低相對住院風險 20.6%，從而估計未來五年因使用本品而減少之再住院病人數約 500 人至 1,200 人；另外，建議者根據 2021 年 4 月藥品共擬會議之相關資料，設定每位心衰竭病人住院費用為 83,000 元，以此估算所對應的其他醫療費用之節省約為 4,500 萬元至 1 億 100 萬元。

6. 財務影響

綜上所述，若單純就藥費觀點而言，由於建議者認為本品的給付對健保財務而言屬新增關係，因此本品年度藥費即為財務影響，故未來五年的財務影響約為 1 億 6,500 萬元至 3 億 9,000 萬元；然若納入其他醫療費用的節省，就總額觀點而言，財務影響結果則約為 1 億 1,200 萬元至 2 億 8,900 萬元。

7. 敏感度分析

- 單因子敏感度分析

建議者針對住院費用部分進行單因子敏感度分析，並以 2019 年統計年報為基礎，推估每位病人每次住院平均約申報 144,000 點費用，建議者假設一點 1 元。

建議者分析結果顯示，就總額觀點而言，本品給付後未來五年的財務影響約為 4,000 萬元至 1 億 1,000 萬元。

- 雙因子敏感度分析

建議者自陳在「曾有住院經驗，當年度住院一次」以及「有住院病史未再住院僅於門、急診接受 IV 利尿劑治療」的部分，在基礎值分析中均以專家意見的高推估值進行估計，在雙因子敏感度分析時改以低推估值進行呈現。建議者分析結果顯示，就藥費觀點而言，未來五年的財務影響約為 1 億 4,500 萬元至 3 億 1,300 萬元；就總額觀點而言，未來五年的財務影響約為 1 億 400 萬元至 2 億 2,600 萬元，相關調整細節如表十七所示。

表十七、建議者雙因子敏感度分析結果

調整因子	財務影響（2022 年至 2026 年）
<ul style="list-style-type: none"> • 曾有住院經驗，當年度住院一次：自 15%調降為 10% • 有住院病史未再住院僅於門、急診接受 IV 利尿劑治療：自 20%調降為 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • 藥費觀點：1 億 4,500 萬元至 3 億 1,300 萬元 • 總額觀點：1 億 400 萬元至 2 億 2,600 萬元

本報告認為建議者所提供之財務影響分析之說明清晰完整，惟在病人數推估上有部分族群並不符合建議給付規定範圍，且在其他醫療費用節省的部分，相關文獻的引用本報告有所疑慮，故認為該分析結果具有不確定性。

本報告對建議者財務影響分析之評論如後：

1. 臨床地位

按建議之給付條件，經與現行健保給付規定比對，並與臨床醫師討論過後，臨床醫師表示本品的療效證據未比血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI）為佳，故在療效與給付價的綜合考量下，臨床上應會在 ACEi/ARB 使用無效後，先加上第二型鈉-葡萄糖轉運蛋白抑制劑（SGLT2 inhibitors, SGLT2）或改用 ARNI 進行後續治療，若又治療無效，最後才會考量使用本品。本報告考量本品的使用方式是基於現有治療下，再加上本品的合併治療，因此對健保財務而言應屬合併關係。

2. 目標族群推估

本報告透過 2015 年至 2019 年健保資料庫之門診、住院以及藥局檔，分析 18 歲以上之心衰竭病人數（ICD-9-CM：428 或 ICD-10-CM：I50），並以線性回

歸的方式推估未來五年（2022年至2026年）的心衰竭盛行病人數約28萬7,400人至29萬5,400人。

本報告按建議者之分析架構，在以前段推估之心衰竭盛行病人數為基礎下，依給付條件之限制，分為「當年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件或當次為第二次住院」以及「曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院之心衰竭惡化事件」兩部分進行病人數推估，估計未來五年符合本品建議給付條件的目標族群約為2萬1,800人至2萬2,800人，相關推估細節，如下說明。

- 當年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件或當次為第二次住院

經文獻搜尋，本報告認為建議者所引用之部分參數，如LVEF \leq 40%之比例、使用ACEi/ARB進行治療之比例[22-25]，雖在文獻之間略有差異，但因建議者所使用的參數來源均為較近期的本土文獻，且大多是以高推估的方式進行，故對健保財務而言應屬保守推估，在此本報告認為相關推估應屬合宜，後續暫依建議者之設定進行，並會針對相關參數執行敏感度分析。另外，於納入當年度住院一次且先前有住院病史的病人數部分，經與臨床專家討論後，認為該部分的病人並未包括在本次所建議之給付條件中，故本報告將排除該部分的病人數進行後續分析。

本報告透過2015年至2019年之健保資料庫，分析各年度因心衰竭而住院之病人數，並以線性回歸的方式進行未來五年因心衰竭住院的病人數推估，在其餘參數均按建議者設定之前提下，本報告推估未來五年各年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件或當次為第二次住院之病人數約為1萬3,700人至1萬4,600人。

- 曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院之心衰竭惡化事件

經相關文獻搜尋，本報告同意建議者所述，相關參數如：LVEF \leq 40%、當年度未住院僅於門、急診進行靜脈注射利尿劑之病人比例，確實較難取得，本報告後續分析暫按建議者之設定進行，並針對相關參數執行敏感度分析。本報告透過年度心衰竭盛行病人總數，扣除其中之住院病人數，做為年度未住院心衰竭病人數之代表，在其餘參數均按建議者設定之前提下，本報告推估未來五年曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院之心衰竭惡化事件之病人數約為8,100人至8,200人。

3. 使用人數推估

本報告按建議者設定之市占率以及分析邏輯，分別推估上述兩次族群未來五年的本品使用人數，在「當年度因心衰竭住院後再發生至少一次心衰竭惡化事件

或當次為第二次住院」部分，未來五年之本品使用人數約為 5,500 人至 1 萬 1,700 人；而在「曾有心衰竭住院病史且於當年度發生非住院之心衰竭惡化事件」部分，未來五年之本品使用人數約為 800 人至 4,100 人；兩部分合計之本品使用人數約為 6,300 人至 1 萬 5,800 人。

4. 本品年度藥費推估

本報告認為建議者在本品年度藥費推估部分，其處方持有率為參考過去醫療科技評估報告中廠商所假設之參數進行設定，考量相關參數具有不確定性，因此本報告透過健保資料庫檢視過去慢性心衰竭藥物的治療情況，認為建議者之設定應屬合理範圍，故暫按建議者處方持有率的參數設定以及本品建議給付價進行藥費估算，後續再參考仿單用法用量進行敏感度分析（即每日使用處方持有率設定為 100% 的狀況）；本報告估計本品給付後未來五年之年度藥費約為 1 億 4,500 萬元至 3 億 6,300 萬元。

5. 其他醫療費用的節省

在參考建議者所提供之 VICTORIA 試驗中，關於我國次族群分析內部資料（未公開）以及前段療效評估之內容，本報告認為使用本品所降低的住院風險是相較於安慰劑且效果並非顯著，考量相關估算具有不確定性且影響較大，故暫不進行後續其他醫療費用節省的推估。

6. 財務影響

綜上所述，由於本品的給付對於健保財務而言屬合併關係，故年度藥費即為財務影響，本報告推估未來五年本品的財務影響約 1 億 4,500 萬元至 3 億 6,300 萬元。

7. 敏感度分析

本報告針對 LVEF \leq 40% 比例、ACEi/ARB 的使用比例、有住院病史但當年度未住院僅於門急診使用利尿劑之比例以及處方持有率等四項不確定因素進行敏感度分析，分析結果發現以調整處方持有率對於結果的影響最大，相關調整細節如表十八所示。

表十八、本報告敏感度分析結果

調整因子	未來五年財務影響（2022 年至 2026 年）
LVEF \leq 40%：參考建議者及相關文獻，調整至 44%	約增加 1 億 8,300 萬元至 4 億 5,700 萬元
使用 ACEi/ARB 比例：調整至 62.1%	約增加 1 億 2,700 萬元至 3 億 2,600 萬元

有住院病史但當年度未住院僅於門急診使用利尿劑之比例：調整至 25%	約增加 1 億 4,900 萬元至 3 億 8,700 萬元
處方持有率：設定為 100%，全年使用	約增加 2 億 700 萬元至 5 億 1,800 萬元

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境提供 Verquvo[®]（以下簡稱本品）的藥物經濟學研究。
2. 至 2021 年 8 月 31 日止，查無加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 等 HTA 組織，針對本品用於治療心衰竭惡化事件後病情穩定且左心室射出分率 $\leq 40\%$ 之症狀性慢性心衰竭成年病人之相關評估資料。
3. 整體而言，本報告認為建議者所提供之財務影響分析之說明清晰完整，惟在病人數推估上有部分族群並不符合建議給付規定範圍，且在其他醫療費用節省的部分，相關文獻的引用本報告有所疑慮，因此認為該分析結果具不確定性。
4. 本報告以健保資料庫分析的心衰竭住院病人數為基礎，排除未符合本次建議給付範圍之族群以及其他醫療費用的節省估計，重新進行財務影響分析，估計在本品給付後未來五年（自 2022 年至 2026 年）本品的年度藥費約 1 億 4,500 萬元至 3 億 6,300 萬元，因本品的給付對健保財務而言屬新增關係，故年度藥費即為財務影響。
5. 本報告另外針對 LVEF $\leq 40\%$ 比例、ACEi/ARB 的使用比例、有住院病史但當年度未住院僅於門急診使用利尿劑之比例以及處方持有率等進行敏感度分析，其中以調整處方持有率至 100%最具敏感性，未來五年的財務影響約 2 億 700 萬元至 5 億 1,800 萬元。

參考資料

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure* 2020; 22(8): 1342-1356.
2. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac failure review* 2017; 3(1): 7.
3. 108 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed Aug 26, 2021.
4. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(3): 352-380.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2021; 42(36): 3599-3726.
6. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(6): 772-810.
7. McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Canadian Journal of Cardiology* 2021; 37(4): 531-546.
8. 中文仿單：偉卡沃膜衣錠 2.5 毫克 ,5 毫克 ,10 毫克(衛部藥輸字第 028107 號、衛部藥輸字第 028108 號、衛部藥輸字第 028109 號). <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52028107>. Accessed Aug 30, 2021.
9. ATC/DDD Index 2021. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Aug 30, 2021.
10. 西藥、醫療器材、特用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部中央健康保險

- 署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed Aug 30, 2021.
11. 藥品給付規定-第二節 心臟血管及腎臟藥物(110.06.25 更新). 衛生福利部 中央 健康 保險 署 . https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Aug 30, 2021.
 12. 健保用藥品項查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed Aug 30, 2021.
 13. Reports. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/search?s=Vericiguat>. Accessed Aug 23, 2021.
 14. Public Summary Documents by Product. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed Aug 23, 2021.
 15. Technology appraisal guidance - Vericiguat for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10595>. Accessed Aug 23, 2021.
 16. Search results. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=Vericiguat>. Accessed Aug 23, 2021.
 17. Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2020: 1-10.
 18. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015; 314(21): 2251-2262.
 19. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(20): 1883-1893.
 20. Lam CS, Giczewska A, Sliwa K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: insights from the VICTORIA trial. *JAMA cardiology* 2021; 6(6): 706-712.
 21. 衛生福利部統計處 . 108 年度全民健康保險醫療統計 . <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed Sep 3rd, 2021.
 22. Wang TD, Huang ST, Wang CY, Lin FJ, Chen HM, Hsiao FY. Nationwide trends in incidence, healthcare utilization, and mortality in hospitalized heart

- failure patients in Taiwan. *ESC heart failure* 2020; 7(6): 3653-3666.
23. Rajadurai J, Tse H-F, Wang C-H, Yang N-I, Zhou J, Sim D. Understanding the epidemiology of heart failure to improve management practices: an Asia-Pacific perspective. *Journal of cardiac failure* 2017; 23(4): 327-339.
 24. Teng T-HK, Tromp J, Tay WT, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *The Lancet Global Health* 2018; 6(9): e1008-e1018.
 25. Wang C-C, Wu C-K, Tsai M-L, et al. 2019 focused update of the guidelines of the Taiwan society of cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure. *Acta Cardiologica Sinica* 2019; 35(3): 244.

附錄

附錄一 療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2021年9月1日)		
#1	heart failure OR "HF"	310224
#2	"vericiguat"[All Fields] OR "Verquvo"[All Fields] OR "BAY1021189"[All Fields]	93
#3	#1 AND #2	86
#4	#3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (systematic review))	3
#5	#3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta analysis))	5
#6	#3 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR (allocation, random) OR (randomization) OR (randomized) OR (randomised))	29
#7	#3 AND ((clinicaltrial[Filter]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (clinicalstudy[Filter]) OR (comparativestudy[Filter]) OR ("Comparative Study" [Publication Type]) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]) OR "case control")	12
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	31
EMBASE (搜尋日期：2021年9月1日)		
#1	'heart failure'/exp OR 'heart failure' OR 'hf'/exp OR 'hf'	666858
#2	'vericiguat'	222
#3	#1 AND #2	210
#4	#3 AND [systematic review]/lim	10
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	5
#6	#3 AND [controlled clinical trial]/lim	32
#7	#3 AND [clinical trial]/lim	16
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	42
Cochrane Library (搜尋日期：2021年9月1日)		
#1	heart failure OR "HF"	46817
#2	"vericiguat" OR "Verquvo" OR "BAY1021189"	44
#3	#1 AND #2	43

附錄二 SOCRATES-REDUCED 試驗資訊及結果

(a) 目的

確定 vericiguat (一種可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑)在慢性 HF 惡化和低左心室射出分率(LVEF)的病人之最佳劑量和耐受性。

(b) 研究設計

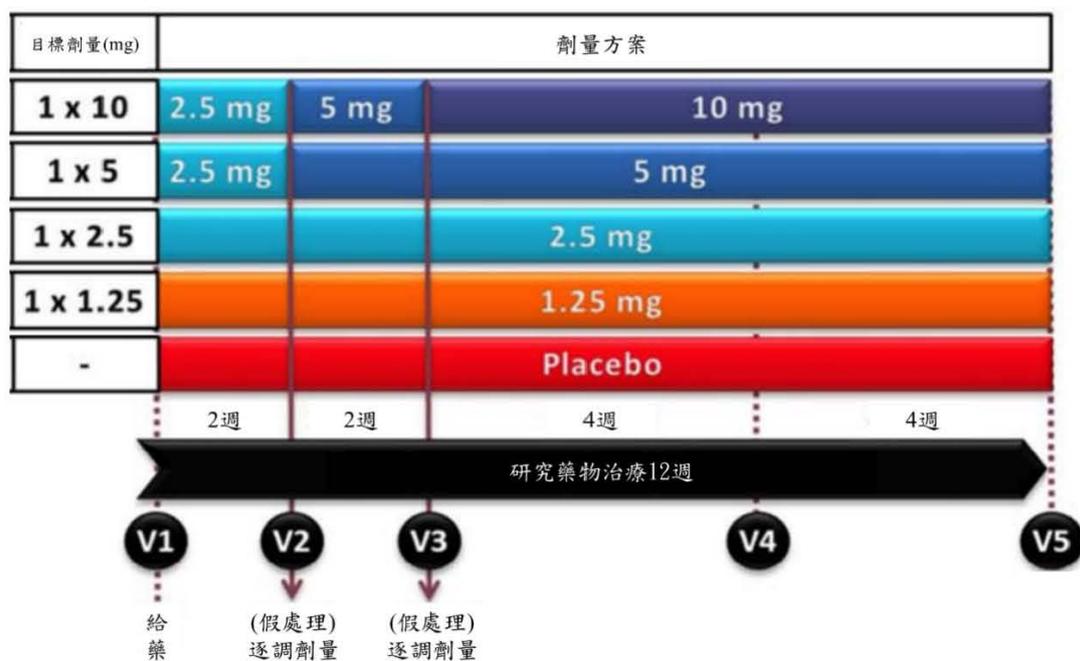
SOCRATES-REDUCED 試驗(NCT01951625)為一項多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的劑量探索第 IIb 期臨床試驗，主要納入臨床穩定後慢性 HF 惡化的病人，符合納入與排除條件(表十九)的病人以 1:1:1:1:1 隨機分派到四個不同劑量的 vericiguat 組或安慰組，如圖二，總治療期間約 12 週，並在隨機分派 16 週後進行安全性評估。

表十九 SOCRATES-REDUCED 病人納入及排除條件

納入條件	排除條件
<p>在臨床穩定後開始研究治療且需要住院治療^{註 1}的慢性心衰竭惡化</p> <p>1. 慢性 HF 病史：NYHA II-IV 級且住院前^{註 1} 30 天以上接受標準治療</p> <p>2. 住院時心衰竭惡化^{註 1}</p> <p>a. 常規實驗室測得竇性心律 NT-proBNP ≥ 1000 或 BNP ≥ 300，或心房顫動時 NT-proBNP ≥ 1600 或 BNP ≥ 500 pg/mL，且</p> <p>b. 鬱血的症狀和徵象(常規胸部 X 光線檢查，臨床或放射學徵象顯示胸腔積液、肺充血或心臟肥大)</p> <p>3. 臨床穩定，定義為：</p> <p>a. 隨機分派前 >24 小時，未接受靜脈注射血管擴張劑，且 >12</p>	<p>1. 在住院和隨機分派之間的任何時間接受靜脈注射強心劑</p> <p>2. 同時或預期使用硝酸鹽(所有途徑，包括 prn)來治療缺血性心臟病或 HFrEF</p> <p>3. 以下任一項心臟共病</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 特定的 HF 病因，包含阻塞性肥厚心肌症、心包疾病、浸潤性或發炎性心肌疾病、伴有嚴重主動脈瓣或原發性二尖瓣閉鎖不全、瓣膜性心臟疾病(中度或重度主動脈瓣狹窄、任何需要手術修復的二尖瓣狹窄或活動性心內膜炎)；或 ● 隨機分派前 60 天內急性冠狀動脈綜合徵(ACS)，包括不穩定型心絞痛、非 ST 上升型急性心肌梗塞(NSTEMI)或 ST 上升型急性心肌梗塞(STEMI)或冠狀動脈旁路移植術(CABG)；或 ● 目前適應症關於經皮冠狀動脈介入治療(PCI)或 CABG (隨機分派時)；或 ● 納入前一年內沒有接受血管重建，而壓力測試顯著心臟缺血；或 ● 隨機分派前 30 天內有症狀性頸動脈狹窄、TIA 或中風；或 ● 隨機分派前 60 天內新開始心臟再同步治療(CRT)；或 ● 等待心臟移植和/或預期/植入的心室輔助裝置；或 ● 複雜先天性心臟病 <p>4. 隨機分派時有以下任一項非心臟共病</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 由 MDRD 計算腎絲球濾過率 < 30 mL/min/1.73 m²；或

<p>小時未接受靜脈注射利尿劑，且</p> <p>b. 隨機分派時收縮壓 ≥ 110 且 < 160 mmHg，且靜止心率 ≥ 50 且 < 100 次/分鐘 (bpm)</p> <p>4. 隨機分派時心臟超音波 LVEF $< 45\%$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝功能不全 Child-Pugh B 或 C；或 ● BMI > 45 kg/m²；或 ● 預期壽命為 < 1 年的惡性腫瘤或其他非心臟疾病；或 ● 嚴重肺部疾病具需要連續居家吸氧或經導管支氣管動脈栓塞治療大量咳血 <p>5. 先前(隨機分派 30 天內)或同時參與其他臨床試驗並使用藥物</p> <p>6. 與研究單位有密切聯繫；例如，研究員的近親、受撫養人(例如，研究地點的員工或學生)</p> <p>7. 本研究前已接受指定治療</p>
--	---

註 1：或靜脈注射利尿劑治療 HF，無需住院。



圖二 SOCRATES-REDUCED 試驗流程

(c) 病人族群特性

自 2013 年 11 月至 2015 年 1 月共納入 456 位病人(歐洲、北美洲和亞洲，共 144 個中心)，並且隨機分派至 vericiguat 組(4 種劑量各 91 人)和安慰劑組(92 人)，平均臨床穩定至隨機分派時間為 14.4 ± 9.8 天，病人平均年齡為 68 歲，男性占約八成，相關病人基期資訊彙整於表二十。

(d) 療效指標

主要療效指標為從基期到第 12 週的對數轉換 NT-proBNP 濃度變化；其他指標均為探索性或與安全性相關。研究顯示，在主要療效指標方面 vericiguat 組

(pooled)和安慰劑組並無顯著差異，然而以線性迴歸模型對主要療效指標再分析，則發現劑量和反應有關($p < 0.02$)，相關數據彙整於表二十一。臨床探索性指標包含全死因死亡、心血管死亡、HF 住院、心血管死亡或因 HF 住院等，相關數據彙整於表二十二。

(e) 安全性指標

安全性評估之病人族群為至少接受 1 劑試驗藥品($n = 455$)。試驗結果指出，在各組間不良事件發生率類似，以 2.5mg vericiguat 組的不良事件發生率最高(78.9%)，而安慰劑組的嚴重不良事件發生率最高(39.1%)，相關數據彙整於表二十三。

(f) 文獻結論

在慢性 HF 惡化和低 LVEF 的病人中，vericiguat 組相較於安慰劑組，12 週時的 NT-proBNP 濃度變化並沒有統計學意義的影響，但耐受性良好。後續需根據試驗中的劑量-反應關係進行進一步的臨床試驗，以確定 vericiguat 對慢性 HF 惡化病人的潛在作用。

表二十 SOCRATES-REDUCED 試驗之病人特性

	安慰劑 (n = 92)	Vericiguat (mg)			
		1.25 (n = 91)	2.5 (n = 91)	2.5 至 5 (n = 91)	2.5 至 10 (n = 91)
平均年齡，歲±SD	67±13	68±13	68±12	67±12	69±12
男性，人(%)	73 (79.3)	70 (76.9)	72 (79.1)	74 (81.3)	77 (84.6)
穩定至隨機分配的時間，天±SD	15.0±9.9	14.8±9.7	15.0±9.5	14.3±8.9	13.0±10.8
缺血性心衰竭，人(%)	51 (55.4)	46 (50.5)	57 (62.6)	42 (46.2)	46 (50.5)
心臟超音波-LVEF，%	28.6±8.5	29.5±8.6	29.2±8.2	31.5±8.5	29.3±8.3
種族					
白人	69 (75.0)	68 (74.7)	73 (80.2)	75 (82.4)	76 (83.5)
黑人	7 (7.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.5)	1 (1.1)
亞洲人	16 (17.4)	20 (22.0)	16 (17.6)	11 (12.1)	14 (15.4)
其他	0	1 (1.1)	0	0	0
起始慢性 HF 惡化表徵，人(%)					
住院	71 (77.2)	72 (79.1)	76 (83.5)	68 (74.7)	68 (74.7)
靜脈輸注利尿劑	21 (22.8)	19 (20.9)	15 (16.5)	23 (25.3)	23 (25.3)
基期 NYHA 分級，人(%)					
I/II	54 (58.7)	44 (48.4)	47 (51.7)	44 (48.4)	51 (56.0)

	安慰劑 (n = 92)	Vericiguat (mg)			
		1.25 (n = 91)	2.5 (n = 91)	2.5 至 5 (n = 91)	2.5 至 10 (n = 91)
III/IV	38 (41.3)	47 (51.6)	44 (48.4)	47 (51.7)	40 (44.0)
基期藥品使用情形，人(%)					
利尿劑	86 (93.5)	82 (90.1)	87 (95.6)	84 (92.3)	91 (100)
β -blocker	83 (90.2)	77 (84.6)	79 (86.8)	86 (94.5)	86 (94.5)
ACEI	52 (56.5)	59 (64.8)	60 (65.9)	53 (58.2)	56 (61.5)
ARB	21 (22.8)	17 (18.7)	18 (19.8)	29 (31.9)	19 (20.9)
MRA	50 (54.3)	51 (56.0)	61 (67.0)	58 (63.7)	64 (70.3)

表二十一 SOCRATES-REDUCED 試驗之主要療效指標結果

	基期 NT-proBNP 濃度 (log 轉換±SD)	12 週後 NT-proBNP 濃度 (log 轉換±SD)	基期至 12 週幾何 平均改變比率 (逆向轉換)	平均 vericiguat 組-安慰劑組差 異 (log 轉換)	幾何平均改變比率 (vericiguat 組改變量/ 安慰劑組改變量) (逆向轉換)	P 值
首次分析主要指標						
vericiguat 組(pooled)	7.969±0.989	7.567±1.275		-0.122	0.885	0.15
幾何平均(log 回推), pg/mL	2890	1932	0.669			
安慰劑組	8.283±0.983	8.002±1.029				
幾何平均(log 回推), pg/mL	3955	2988	0.755			
二次分析主要指標						
2.5 至 10mg vericiguat 組	8.131±1.061	7.602±1.534		-0.250	0.779	0.048
幾何平均(log 回推), pg/mL	3400	2001	0.589			
2.5 至 5mg vericiguat 組	7.761±0.804	7.407±1.156		-0.073	0.930	0.30
幾何平均(log 回推), pg/mL	2346	1647	0.702			
2.5mg vericiguat 組	7.998±1.046	7.678±1.081		-0.040	0.961	0.38
幾何平均(log 回推), pg/mL	2976	2160	0.726			
1.25mg vericiguat 組	7.962±1.188	7.696±1.338		0.015	1.015	0.54
幾何平均(log 回推), pg/mL	2869	2201	0.767			
二次分析主要指標(線性迴歸)				截距	斜率	P 值
				-0.252	-0.026	0.02

表二十二 SOCRATES-REDUCED 試驗之探索性療效指標結果

臨床指標	安慰劑 (n = 92)	Vericiguat (mg)			
		1.25 (n = 91)	2.5 (n = 91)	2.5 至 5 (n = 91)	2.5 至 10 (n = 91)
12 週時，人(%)					
全死因死亡	3 (3.3)	4 (4.4)	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)
心血管相關死亡	3 (3.3)	4 (4.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
因 HF 住院	16 (17.4)	16 (17.6)	16 (17.6)	9 (9.9)	9 (9.9)
心血管相關死亡或因 HF 住院	18 (19.6)	17 (18.7)	18 (19.8)	11 (12.1)	10 (11.0)
16 週時，人(%)					
全死因死亡	6 (6.5)	6 (6.6)	5 (5.5)	3 (3.3)	4 (4.4)
心血管相關死亡	6 (6.5)	5 (5.5)	4 (4.4)	2 (2.2)	4 (4.4)
LVEF 12 週改變量，%	1.52	2.84	2.74	2.07	3.68
平均 vericiguat 組-安慰劑組差異	-	1.33	1.23	0.56	2.17
P 值	-	0.07	0.12	0.50	0.02

表二十三 SOCRATES-REDUCED 試驗之安全性指標結果

安全性指標，人(%)	安慰劑 (n = 92)	Vericiguat (mg)			
		1.25 (n = 91)	2.5 (n = 90)	2.5 至 5 (n = 91)	2.5 至 10 (n = 91)
任何 AE	71 (77.2)	64 (70.3)	71 (78.9)	67 (73.6)	65 (71.4)
與試驗藥物相關 AE	13 (14.1)	10 (11.0)	13 (14.4)	12 (13.2)	15 (16.5)
死亡	5 (5.4)	6 (6.6)	4 (4.4)	2 (2.2)	4 (4.4)
因 AE 停用試驗藥物	7 (7.6)	10 (11.0)	9 (10.0)	8 (8.8)	8 (8.8)
任何 SAE	36 (39.1)	31 (34.1)	35 (38.9)	24 (26.4)	29 (31.9)
與試驗藥物相關 SAE	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.4)
因 SAE 停用試驗藥物	5 (5.4)	6 (6.6)	2 (2.2)	5 (5.5)	7 (7.7)
感興趣的 AE					
低血壓	6 (6.5)	5 (5.5)	6 (6.7)	4 (4.4)	14 (15.4)
非症狀性	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (5.5)
症狀性	5 (5.4)	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)	10 (11.0)
暈厥	1 (1.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (4.4)
急性腎損傷	3 (3.3)	5 (5.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (3.3)

附錄三 經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2021.09.01	1	"vericigat"[Supplementary Concept] OR "vericigat"[All Fields] Translations vericigat: "vericigat"[Supplementary Concept] OR "vericigat"[All Fields]	93
		2	#1 AND cost utility	1
		3	#1 AND cost-consequence	0
		4	#1 AND cost-effectiveness	0
		5	#1 AND cost-benefit	0
		6	#1 AND #2 AND #3 AND cost minimization	0
		7	#1 AND cost	3
Cochrane Library	2021.09.01	1	vericigat in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1
CRD	2021.09.01	1	Results for: ((vericigat):TI AND (cost):TI) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	0
Embase	2021.09.01	1	vericigat:ab,ti AND cost:ab,ti	2

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：Verquvo[®] 2.5mg、5mg 及 10mg film-coated tablets

學名：Vericiguat

事由：

1. 本案為台灣拜耳股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將新成分新藥 Verquvo[®]（vericiguat）納入健保給付，做為成人之心衰竭惡化事件後病情穩定且射出分率小於 45% 之症狀性慢性心衰竭的治療；本案藥品業經 110 年 12 月藥品專家諮詢會議討論，並請建議者依專家諮詢會議擬訂之新給付範圍，重新進行財務影響推估。
2. 建議者於 111 年 1 月提出相關財務影響推估資料，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心協助更新財務影響評估。

完成時間：民國 111 年 07 月 17 日

評估結論

1. 建議者依據藥品專家諮詢會議之初核條件，再次建議給付適應症之內容，並提供不同給付條件及不同藥品價格下之未來五年財務影響分析，結果分述如下：
 - (1) 初核給付條件（NYHA 第三級至第四級）及原建議價格
本品使用人數約 1,800 人至 3,700 人，本品年度藥費約 4,100 萬元至 8,400 萬元，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響；考量使用本品可減少住院醫療費用，對健保總額財務影響約 2,900 萬元至 6,000 萬元。
 - (2) 本次建議給付條件（NYHA 第二級至第四級）及調降價格
本品使用人數約 5,500 人至 1 萬 1,300 人，本品年度藥費約 9,300 萬元至 1 億 9,600 萬元，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響；考量使用本品可減少住院醫療費用，對健保總額財務影響約 5,600 萬元至 1 億 2,100 萬元。
2. 本報告認為建議者病人數推估所使用的部分參數具有不確定性，且對於其醫療費用節省估算的文獻引用有所疑慮。本報告透過健保資料庫，分析各年度因心衰竭住院之病人數及其追蹤情形，並諮詢臨床醫師進行相關參數的驗證。
3. 本報告根據上述給付條件及藥品價格進行財務影響分析，結果分述如下：
 - (1) 初核給付條件（NYHA 第三級至第四級）及原建議支付價
本品使用人數約 500 人至 1,200 人，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響，約 1,300 萬元至 2,700 萬元。
 - (2) 本次建議給付條件（NYHA 第二級至第四級）及調降支付價

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品使用人數約 1,700 人至 3,600 人，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響，約 2,900 萬元至 6,200 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本報告依據111年5月份健保署藥品專家諮詢會議建議之給付規定及初核價格，調整財務影響評估架構，本報告預估未來五年本品使用人數約600人至1,000人，本品年度藥費約1,000萬元至1,750萬元；由於給付本品對健保財務而言屬合併關係，因此本品年度藥費等同對健保藥費財務影響。

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

台灣拜耳股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將新成分新藥 Verquvo[®]（vericiguat）（以下簡稱本品）納入健保給付，衛生福利部食品藥物管理署核定本品之適應症如下表一所示。

表一、主管機關核定本品之適應症範圍

適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且射出分率小於 45% 之症狀性慢性心衰竭成年病人。心衰竭惡化事件係指需住院或門診靜脈利尿劑治療。

財團法人醫藥品查驗中心（簡稱本中心）於 2021 年 9 月完成報告，業經同年 12 月藥品專家諮詢會議討論，初核結果為考量本品在減少心衰竭（HFrEF）病人死亡及住院部分效果並未優於 SGLT2 inhibitor 及 Entresto[®]，為減少財務衝擊，故擬訂新給付範圍（詳見表二），請建議者重新進行財務影響推估。

建議者於 2022 年 1 月回覆相關資料，除依審議結果進行更新外，另提供一份調降本品建議價格之給付條件，建議將初核給付條件 NYHA 第三級至第四級 調整為 NYHA 第二級至第四級（詳見表二）；衛生福利部中央健康保險署於同月再次函請本中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。

表二、專家會議初核給付條件及建議者本次建議之給付條件

初核給付條件	建議者本次建議給付條件 (調降建議價格)
<p>1. 限適用於慢性心衰竭且於近 6 個月內有因心衰竭惡化，再度住院病史且符合下列各項條件者使用：</p> <p>(1) 依紐約心臟協會(NYHA)心衰竭功能分級為<u>第三級至第四級</u>。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF) $\leq 35\%$ (初次使用者須檢附一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果)。</p> <p>(2) 經 ACEI、或 ARB、或 ARNI、或 SGLT2-I 穩定劑量治療，且合併</p>	<p>1. 限適用於慢性心衰竭且於近 6 個月內有因心衰竭惡化，再度住院病史且符合下列各項條件者使用：</p> <p>(1) 依紐約心臟協會(NYHA)心衰竭功能分級為<u>第二級至第四級</u>。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF) $\leq 35\%$ (初次使用者須檢附一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果)。</p> <p>(2) 經 ACEI、或 ARB、或 ARNI、或 SGLT2-I 穩定劑量治療，且合併</p>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

<p>使用 β-阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β-阻斷劑有禁忌而無法使用， 仍有心衰竭症狀者。</p> <p>2. 每日最多處方 1 粒。</p>	<p>使用 β-阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 β-阻斷劑有禁忌而無法使用， 仍有心衰竭症狀者。</p> <p>2. 每日最多處方 1 粒。</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

建議者按 2021 年 12 月藥品專家諮詢會議之初核條件，依照原本建議價格重新進行 Verquvo[®]（以下簡稱本品）的財務影響分析，推估未來五年（自 2022 年至 2026 年）本品使用人數約 1,800 人至 3,700 人，本品年度藥費約 4,100 萬元至 8,400 萬元。由於建議者認為本品納入健保後對健保財務而言應屬新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。若考量其他醫療費用的改變，建議者認為本品的使用可減少住院的費用，對健保總額財務影響約 2,900 萬元至 6,000 萬元。

此外，建議者本次另外提供建議給付條件，並在此給付情境下調降本品部分劑量的建議價格；相關條件是以藥品專家諮詢會議之初核結果為基礎，調整紐約心臟協會（New York Heart Association, NYHA）心衰竭功能等級為第二級至第四級。建議者推估未來五年本品使用人數約 5,500 人至 1 萬 1,300 人，本品年度藥費約 9,300 萬元至 1 億 9,600 萬元，本品年度藥費即為財務影響，另若考量其他醫療費用之改變，對健保總額財務影響約 5,600 萬元至 1 億 2,100 萬元；建議者財務影響之相關分析設定詳如表三。

表三、建議者財務影響分析設定

	基礎分析	情境分析
給付條件	初核給付條件 (NYHA 第三級至第四級)	建議者本次建議給付條件 (NYHA 第二級至第四級)
藥品價格	原建議價格	參考初核價格，並針對部分劑量之價格進行調降

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數，說明如後：

1. 臨床地位

按初核給付條件，建議者認為本品預期用於經 ACEI¹、或 ARB²、或 ARNI³ 或 SGLT2-I⁴ 治療（或併有 β -阻斷劑治療）、有住院經驗，並於 6 個月內再次因心衰竭住院、NYHA 屬第三級至第四級、左心室射出率（left ventricular ejection fraction, LVEF） $\leq 35\%$ 之病人，對於健保財務而言屬新增關係。

¹ 血管收縮素轉化酶抑制劑：angiotensin-converting enzyme inhibitor，ACEI

² 血管張力素受體阻滯劑：angiotensin receptor blockers，ARBs

³ 血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑：angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，ARNI

⁴ 第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑：Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors，SGLT2-I

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 目標族群推估

建議者透過我國 2016 年至 2019 年衛生福利部全民健康統計年報（以下簡稱統計年報）中門、住、急診之心衰竭就診人數（ICD-10-CM：I50），以線性回歸推估未來五年心衰竭之盛行病人數約 25 萬 1,000 人至 25 萬 9,800 人。

建議者根據 2019 年統計年報中心衰竭病人之住院比例（32.8%）、本土文獻之心衰竭病人當次住院死亡率（8.5%）、心臟衰竭合併射出分率減少（heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF）比例（34.9%）、HFrEF 中 LVEF≤35%比例（80.1%）、NYHA 屬第三級至第四級比例為（32.2%）、以及使用 ACEI/ARB 之比例（72.3%）等參數，推估未來各年度曾使用過 ACEI/ARB、LVEF≤35%、NYHA 屬第三級至第四級、住院後又出院之病人數後，另參考專家意見，考量該群病人再住院的比例相當的高，故設定會有 90% 將在 6 個月內再次住院，推估未來五年本品的目標族群約 4,400 人至 4,600 人。

3. 使用人數推估

按建議者自行設定之市占率，建議者估計未來五年本品的使用人數約 1,800 人至 3,700 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者透過推估之使用人數、本品建議價格以及仿單建議用法用量，進行本品年度藥費的推估，此外，建議者另外參考 2016 年 Entresto® 醫療科技評估報告中廠商設定的處方持有率數值，設定本品的處方持有率為 70% 進行後續推估。建議者估計未來五年本品年度藥費約為 4,100 萬元至 8,400 萬元。

5. 其他醫療費用的節省

建議者引用本土文獻，設定心衰竭病人出院後第一年再住院率為 38.5%，推估各年度再住院病人數後，另參考本品臨床試驗中台灣次族群分析結果，認為相較於安慰劑，本品可降低相對住院風險 20.6%，從而估計未來五年因使用本品而減少之再住院病人數約 100 人至 300 人；另外，建議者根據 2021 年 4 月藥品共擬會議之相關資料，設定每位心衰竭病人住院費用為 83,000 元，以此估算其他醫療費用之節省約 1,200 萬元至 2,400 萬元。

6. 財務影響

綜上所述，若單純就藥費觀點而言，建議者認為本品的給付對健保財務而

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

言屬新增關係，因此本品年度藥費即為財務影響，故未來五年的財務影響約增加 4,100 萬元至 8,400 萬元；然若納入其他醫療費用的節省，就總額觀點而言，財務影響約增加 2,900 萬元至 6,000 萬元。

7. 單因子敏感度分析

建議者在其他醫療費用的節省推估部分，改以 VICTORIA 臨床實驗數據為主，設定相較於安慰劑，本品可降低相對住院風險 9.7%，從而估計未來五年因使用本品而減少之再住院病人數每年皆約 100 人，就總額觀點而言，財務影響約增加 3,500 萬元至 7,300 萬元。

8. 情境分析

建議者依其再建議給付條件，調整目標族群為 NYHA 第二級至第四級的病人，並調降本品建議價格，另根據本土文獻設定第 1 年至第 3 年的死亡率，在本品市占率與基礎值分析相同之前提下，計算出各年度初次使用本品之病人數，以計算初始治療額外減省之藥費。建議者估計未來五年本品年度藥費約為 9,300 萬元至 1 億 9,600 萬元，年度藥費即為財務影響。若再考量其他醫療費用之節省，就總額觀點而言，財務影響結果則改變為約增加 5,700 萬元至 1 億 2,100 萬元。

本報告對建議者財務影響分析之評論如後：

1. 本報告認為建議者所提供之財務影響分析之說明清晰完整，惟病人數推估上所使用的部分參數具有不確定性，且在其他醫療費用節省的部分，相關文獻引用本報告有所疑慮，故認為該分析結果具有不確定性。
2. 臨床地位

按初核給付條件，經與現行健保給付規定比對，並與臨床醫師討論過後，考量本品的使用方式是在現有治療下再加上本品的合併治療，因此對於健保財務而言屬合併關係。

3. 目標族群推估

經文獻搜尋，本報告認為建議者所引用之部分參數，如 HFrfEF 之比例、使用 ACEI/ARB 進行治療之比例[1-4]，雖在文獻之間略有差異，但因建議者所使用的參數來源均為較近期的本土文獻，且大多是以高推估的方式進行，故對健保財務而言應屬保守推估，故本報告後續暫依建議者之設定，並針對相關參數執行敏感度分析。此外，在病人 6 個月內再次因心衰竭住院的比例設定，考量

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

是參考臨床醫師意見所設定，故相關參數或具不確定性，本報告將另外透過健保資料庫的分析進行參數驗證。

本報告透過 2015 年至 2019 年健保資料庫，分析各年度 18 歲以上因心衰竭而住院病人數 (ICD-9-CM: 428 或 ICD-10-CM: I50)，並以線性回歸的方式進行未來五年 (2022 年至 2026 年) 因心衰竭住院的病人數推估，估計結果約 8 萬 3,600 人至 8 萬 8,900 人。

本報告透過健保資料庫分析，分析各年度因心衰竭住院之病人數，並追蹤上述病人，撈出 6 個月內再次因心衰竭住院者，計算 2015 年至 2019 年因心衰竭住院病人數中，約有 23% 至 25% 的病人將於 6 個月內再次因心衰竭而住院，經諮詢臨床醫師，臨床醫師表示相關參數與其臨床經驗相符，故本報告參考分析結果與臨床醫師意見進行參數調整，將 6 個月內再次住院比例調整為 25%，其餘參數均按建議者之設定，推估未來五年 LVEF \leq 35%、NYHA 屬第 II 至 IV 級、曾使用 ACEI/ARB、且因心衰竭住院後 6 個月內再次因心衰竭而住院之病人數每年皆約 1,400 人。

4. 使用人數推估

本報告按建議者設定之本品市佔率，推估未來五年本品的使用人數約為 500 人至 1,200 人。

5. 本品年度藥費推估

本報告認為建議者在本品年度藥費推估部分，其處方持有率為參考過去醫療科技評估報告中廠商所假設之參數進行設定，考量相關參數具有不確定性，因此本報告透過健保資料庫檢視過去慢性心衰竭藥物的治療情況，認為建議者之設定應屬合理範圍，故暫按建議者處方持有率的參數設定以及本品建議價格進行藥費估算，後續再參考仿單用法用量進行敏感度分析 (即每日使用處方持有率設定為 100% 的狀況)；本報告估計本品給付後未來五年之年度藥費約為 1,300 萬元至 2,700 萬元。

6. 其他醫療費用的節省

考量建議者提供之文獻內容，不論是 VICTORIA 試驗，或是該試驗中我國次族群分析資料 (未公開)，相關試驗的比較品為安慰劑，故本報告認為所降低之住院風險應保守看待，考量其他醫療費用的相關估算可能具有不確定性且影響較大，故暫不進行後續推估。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

7. 財務影響

綜上所述，由於本品的給付對於健保財務而言屬合併關係，故年度藥費即為財務影響，本報告推估未來五年本品對健保藥費財務影響約增加 1,300 萬元至 2,700 萬元。

8. 單因子敏感度分析

本報告針對 HFrEF 比例、使用 ACEI/ARB 比例以及處方持有率等 3 項不確定性因素進行敏感度分析，分析結果發現以調整處方持有率對於結果的影響最大，相關調整細節如表四所示。

表四、本報告敏感度分析結果

調整因子	未來五年財務影響（2022 年至 2026 年）
HFrEF 比例：參考建議者及相關文獻，調整至 44%	約增加 1,600 萬元至 3,400 萬元
使用 ACEI/ARB 比例：調整至 62.1%	約增加 1,100 萬元至 2,300 萬元
處方持有率：設定為 100%，全年使用	約增加 1,800 萬元至 3,800 萬元

9. 情境分析

本報告按建議者再建議給付條件進行財務影響推估，經檢視建議者估算邏輯，應屬合理，然相關計算過程有誤，故本報告對此進行校正，後續推估將按建議者設定之參數與邏輯進行。本報告估計未來五年本品使用人數約 1,700 人至 3,600 人，本品年度藥費約為 2,900 萬元至 6,200 萬元，年度藥費即為對健保藥費財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本案業經 2022 年 5 月份健保署藥品專家諮詢會議討論後，建議給付本品用於紐約心臟協會（NYHA）心衰竭功能分級為第三級至第四級、LVEF \leq 40%、經 ACEI/ARB 以及 SGLT2-I 治療失敗後，有住院經驗且於 6 個月內再次因心衰竭住院之病人，並核定本品支付價，爰此，本報告進行本品財務影響評估更新。

依據藥品專家諮詢會議之結論及核定支付價，本報告調整財務影響評估架構，估計未來五年的目標族群約 1,200 人至 1,300 人，本品使用人數約 600 人至

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1,000 人，本品年度藥費約 1,000 萬元至 1,750 萬元；因本品的給付對健保財務而言屬合併關係，故年度藥費等同對健保藥費的財務影響。

參考資料

1. Wang TD, Huang ST, Wang CY, Lin FJ, Chen HM, Hsiao FY. Nationwide trends in incidence, healthcare utilization, and mortality in hospitalized heart failure patients in Taiwan. *ESC heart failure* 2020; 7(6): 3653-3666.
2. Rajadurai J, Tse H-F, Wang C-H, Yang N-I, Zhou J, Sim D. Understanding the epidemiology of heart failure to improve management practices: an Asia-Pacific perspective. *Journal of Cardiac Failure* 2017; 23(4): 327-339.
3. Teng T-HK, Tromp J, Tay WT, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *The Lancet Global Health* 2018; 6(9): e1008-e1018.
4. Wang C-C, Wu C-K, Tsai M-L, et al. 2019 focused update of the guidelines of the Taiwan society of cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure. *Acta Cardiologica Sinica* 2019; 35(3): 244.