

安喘心膜衣錠 (Entresto 50mg,100mg,200mg film-coated tablets)

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	安喘心膜衣錠 50 毫克/100 毫克/200 毫克(Entresto)	成分	Sacubitril/Valsartan
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	50 毫克/100 毫克/200 毫克		
主管機關許可適應症	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)		
目前健保已給付之適應症內容	無		
此次建議健保給付之適應症內容	紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分類第 II 級-第 III 級且左心室收縮功能不全(LVEF \leq 35%)的慢性之衰竭病患，使用過 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療 心臟衰竭相關 ICD code：(依建議者提供) ICD-9-CM: 428.22 ICD-10-CM/PCS: I50.22		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，使用過 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療藥物		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：針對療效參考品部分，針對本案申請藥品 sacubitril/valsartan 之目標病人群「左心室射出分率降低之 NYHA 功能分級 II、III、IV 之心臟衰竭患者，已

使用 ACEI/ARB 類藥品後仍有症狀者」，綜合考量國際最新相關臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、與健保署給付規定，本報告認為目前於我國並無屬第二線用藥之相同臨床治療地位之療效參考品。唯考量具有直接比較結果、相近藥物機轉、臨床使用情形之條件下，由於本案藥品作用途徑主要仍為腎素血管張力素皮質醛酮途徑與其相關系統之調節，目標為減少心臟之重塑(remodling)，因此與本案藥品在臨床治療中具相近治療角色之藥物為 ACEI/ARB 類之藥物。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：見表二

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

3.1 本案藥品與現有心衰竭患者的標準治療 ACE-I 與 ARB 類藥物相比，在直接比較或間接比較中顯示使用本案藥品的患者其心血管事件相關之死亡率較低。

3.2 在本案藥品之臨床試驗 PARADIGM-HF 中，對於已使用穩定劑量 ACEI 或 ARB 藥物之左心室射出分率(LVEF)35%以下且 NYHA 心臟功能分級為 II、III、IV 級的心臟衰竭患者，使用 sacubitril/valsartan 200mg 每日兩次與使用 enalapril 10mg 每日兩次相比，患有有較低的比例發生因心血管疾病死亡或是因心臟衰竭住院之機率(兩組相比之相對風險，sacubitril/valsartan 一組之風險較 enalapril 組之風險低約 20%)，總死因死亡率亦較低。

3.3 在安全性部分，使用 sacubitril/valsartan 之組別最常出現的不良反應為低血壓、高血鉀、腎功能異常，與其他 RAAS 類藥物之不良反應相似。

四、 醫療倫理：本案無醫療倫理議題。

五、 成本效益：建議者提供出一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，以全球性藥物經濟學模型結合國內相關數據，使用安喘心 50 毫克膜衣錠治療心臟衰竭（NYHA 第二至四級）合併射出分率減少（ $\leq 40\%$ ）之患者相較於 enalapril 的遞增成本效果比值(ICER)為 96 萬/QALY(patient level analysis)和 89 萬/QALY(mean patient analysis)。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與申請給付範圍大致符合，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有詳細說明，對於參數的不確定性也有清楚的探討，整體而言其提供資訊之參考程度尚稱充分，惟因該報告的假設參數均來自 PARADIGM-HF 試驗結果及統合分析結果，然有部份試驗族群非本品所主張之適應症對象，且當考量國情及疾病特性時，仍需更充份說明其他療效指標在臺灣族群及試驗族群間可能的差異，才能足以適當反應國情。另外，該報告指出由於台灣並無 EQ-5D 量表之效用轉譯標準，故並未進行該量表數據收集，故分析中直接引用試驗全體病人效用數值探討台灣情形，但並未說明於我國的適用性。

六、 財務衝擊：建議者預估在第一年至第五年（2016~2020 年）將有約 3,000 名至 22,000 名病人接受本品治療，本品藥費為 1 億 4 千萬-9 億 4 千萬，若考量取代現有治療藥物以及節省住院費用等考量，則每年對健保可省下 4 千萬到 2 億 7 千萬，淨影響為 1 億到 6 億 7 千萬；若僅考量使用本品減少之因心臟疾病住院機率，則淨

影響為 1 億 1 千萬到 7 億 3 千萬。查驗中心認為建議者的財務影響分析架構清楚，但部份參數及假設具有不確定性，經修訂心臟衰竭門診醫療利用率，重新推估心臟衰竭病人數，並更新比較品之藥費，預估第一年至第五年約有近 4 千至 2 萬 4 千人使用本品，而逐年本品藥費為 1 億 5 千萬至 9 億 9 千萬，考量可能取代現有治療，並減少心血管相關住院花費，預估本品納入給付後，逐年帶來之淨健保財務影響為 1 億 2 千萬至 7 億 9 千多萬元。

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	參考品 2
商品名	Entresto	因學名藥過多不予贅述	例:Diovan
主成分/含量	Sacubitril/Valsartan	Enalapril	Valsartan
劑型/包裝	50mg 膜衣錠/100mg 膜衣錠/200mg 膜衣錠	5mg、10mg、20mg 口服錠劑、膜衣錠	40mg、80mg、160mg、320mg 膜衣錠
WHO/ATC 碼	C09DX04	C09AA02	C09CA03
主管機關許可適應症	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)	高血壓、充血性心臟衰竭	高血壓、6-18 歲的兒童或青少年高血壓(僅 40mg 劑型有此適應症)、心衰竭(NYHA 二到四級)、心肌梗塞後左心室功能異常
健保給付條件	擬訂中	無	無
健保給付價	擬訂中	5mg/tb: 1.53-2.0 元; 10mg/tb: 1.53-2.0 元; 20mg/tb: 1.67-2.0 元	40mg/tb: 6.9 元; 80mg/tb: 9.6 元; 160mg/tb: 12.1 元;

			320mg/tb: 30.5 元
仿單建議劑量與用法	Entresto 的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。	罹患充血性心臟衰竭，尤其是伴有腎功能障礙或鹽分體液大量流失的病患，其起始劑量應為 5mg 或者更少，而且必須密切觀察其初期降低血壓的效果，儘可能在開始使用本劑治療前，先減少利尿劑的劑量。剛開始使用本劑時，如果發生低血壓的現象，並不表示日後的長期治療過程中，會再出現此症狀，故不須因此停藥。如果沒有症狀性低血壓的現象發生，即可逐漸增加本劑的劑量，但須依病人的反應而調整之，通常其維持劑量為 10~20mg，一次或分次服用皆可。可以在開始治療後的 2~4 週內調整其劑量，但如果心臟衰竭的症狀及體徵沒什麼改善時，就必須及早將其起始劑量調整到維持劑量。	建議起始劑量是一天兩次，每次 40mg。在病患所能容許的範圍內，劑量可增高至每次 80mg，最高可達 160mg，一天兩次。但在併用利尿劑的情況下，須考量減少 valsartan 的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達 320mg。針對心衰竭病患所作的評估應包括腎功能檢測。
療程	持續使用	持續使用	持續使用
每療程花費	擬訂中	持續使用	持續使用
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		V	
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		V
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		因本案藥品有同成份 valsartan，其部分作用機轉相較於其他 RAAS 類藥品，應與 valsartan 最為接近

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH(加拿大)	CADTH 於 2016 年 3 月 18 日公告建議收載 Entresto (Sacubitril/Valsartan)用於治療先前經 ACEI 或 ARB 藥品合併乙型阻斷劑及其他必須藥品治療至少 4 週後仍持續有症狀之慢性左心室射出分率下降心臟衰竭患者。患者之左心室射出分率需為 40% 以下，紐約心臟功能分級(NYHA)需為第 2 級(分級為 II)或第 3 級(分級為 III)，且血液中 BNP 或 NT-pro-BNP 數值需達特定條件。
PBAC(澳洲)	至 2016 年 5 月 3 日止，查無相關評估報告。
NICE(英國)	NICE 於 2016 年 4 月 27 日公布關於 sacubitril/valsartan 用於左心室射出分率下降慢性心臟衰竭患者之使用指引。其中建議收載 sacubitril/valsartan，但僅建議用於左心室射出分率(LVEF)35% 以下之 NYHA 心臟功能分級 II、III、IV 級的心臟衰竭患者，且患者需已有服用穩定劑量之 ACEI 或 ARB 類藥物。其建議起始劑型為 100mg 每日兩次，於 2 到 4 週後提升至 200mg 每日兩次之目標劑量。NICE 指引中並不建議本案藥品用於未經 ACEI/ARB 類藥品治療的心臟衰竭患者。

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；

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。

【安喘心膜衣錠 50 毫克/100 毫克/200 毫克(Entresto)】

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 105 年 5 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，並於健保局網站公開。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、背景說明

台灣諾華股份有限公司建議健保新收載藥品 sacubitril/valsartan (商品名 Entresto)用於「紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分類第 II 級-第 III 級且左心室收縮功能不全(LVEF \leq 35%)的慢性之衰竭病患，使用過 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療」之適應症。建議收載劑量為 50 毫克、100 毫克與 200 毫克三種劑量。經衛生福利部中央健康保險署函文，委託醫藥品查驗中心協助提供醫療科技評估資料，俾供參考。

本案藥品先前並未收載於健保給付藥品中，Entresto 獲衛生福利部核可之藥品許可證字號為「衛部藥輸字第 026670 號」(50mg)、「衛部藥輸字第 026672 號」(100mg)與「衛部藥輸字第 026671 號」(200mg)，許可之適應症為「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)」。

本案藥品 sacubitril/valsartan 為兩種作用機轉之藥品以特殊結構結合之複合物，屬血管張力素受體中性酶抑制劑(ARNI)類之藥品。其中之 valsartan 為第二型血管收縮素受體的阻斷劑(ARB)，作用同其他 ARB 類藥品作用於腎素血管收縮素皮質醛酮途徑(RAAS)，以延緩心臟結構不可逆的改變，減少心臟之重塑(remodling)。而 sacubitril 為一中性酶抑制劑(neprilysin inhibitor)，其抑制 neprilysin，因而可減少腦排鈉利尿胜肽(BNP)被分解，以期可達血管擴張、降低血壓、降低交感神經活性及利尿等效果，以拮抗 RAAS 系統之活化造成的損害。

二、疾病治療現況

<心臟衰竭之分類與診斷>

心臟衰竭為心臟功能受損，導致患者之心室無法有效射出血液或是無法有效擴張以容納迴流之血液，使血行動力學變化無法維持患者機能所需，而導致種種其他器官之損害，及產生讓患者不適的症狀與表現。常見的症狀與表徵包括體液滯留導致下肢水腫、肺水腫、疲倦與呼吸急促與困難。疲倦與呼吸困難不適的症狀在活動量增加時會更為明顯。心臟衰竭嚴重的患者可能因腎臟、腦部、肺部血流異常造成器官損害而出現腎功能、認知功能、呼吸功能等的異常。心臟衰竭的病程許多時候為不可逆，因此患者的功能狀態會逐步的惡化。末期的心臟衰竭患者會有許多不適的症狀，能從事的活動也極其有限，甚至是即使臥床休息也仍有不適症狀。我國有健保給付安寧療護之非癌症疾病中，即包含心臟衰竭末期病人，其給付條件為符合下列條件的任二個指標：(1)紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分級第三級或第四級，休息或輕度活動時會喘；(2)原心臟照顧團隊認為病人很可能在近期內死亡；(3)經常因嚴重心臟衰竭症狀住院；(4)雖經最大的醫療處置但仍有極不容易控制的生理或心理症狀。可見心臟衰竭若無法控制使其不進展，會對患者、家庭及社會都造成很大的負擔。

會造成心臟結構受損的任何一種結構性或功能性的心臟疾病都可能造成心臟衰竭，包括心包膜、心肌、心內膜、冠狀動脈、主要血管等部位的疾病皆有可能。在主要相關之醫學會指引中，心臟衰竭種類可大致依左心室射出分率是否下降致一定程度分為左心室射出分率下降之心臟衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF，類似舊稱收縮性心臟衰竭，systolic heart failure 之概念)，與心臟射出分率未下降之心臟衰竭患者(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF，但與舊稱舒張性心臟衰竭，diastolic heart failure 是不同的概念)，會將分類方式修改為 HFrEF 與 HFpEF 的原因是許多心臟衰竭患者同時有心室收縮與舒張的問題，並非舊稱之收縮性心臟衰竭或舒張性心臟衰竭之分類可處理。

心臟衰竭之嚴重程度有兩類分級系統，一為美國心臟協會/美國心臟病學院基金會(AHA/ACCF)之分級系統，一為紐約心臟學會(NYHA)之分級系統，臨床上過往較常使用之系統為 NYHA 分級之系統。兩者之分級內容如下所示：

◆AHA/ACCF

Stage A：病人有發生心臟衰竭的危險因子(如高血壓、糖尿病、冠狀動脈心臟病等)

Stage B：病人有結構性之心臟血管疾病，但沒有心臟衰竭之症狀(如有發生過心肌梗塞，左心室肥大之患者)

Stage C：病人有結構性之心臟動脈疾病，且有心臟衰竭之症狀(如呼吸困難、水腫、疲倦等)

Stage D：病人已經接受適當之心臟衰竭治療但即使在休息狀態仍有症狀且需特殊治療

◆NYHA

Class I：正常勞動時不會呼吸急促

Class II：正常的活動感覺呼吸急促

Class III：輕度活動就呼吸急促

Class IV：休息時也會覺得呼吸急促

在 AHA/ACCF 之系統中，stage A 於 NYHA 系統並無對應分級，stage B 之患者通常為 NYHA 之 class I，stage C 則可包括 NYHA class I、II、III、IV 之患者，而 stage D 則多為 class IV 之患者。

心臟衰竭之診斷主要是依據患者之症狀與表現再加上客觀檢查而得，主要之症狀與表現包括呼吸困難、水腫、疲倦、運動不耐(exercise intolerance)、頸靜脈壓上升、心跳加速、第三心音、肝腫大、腹水與呼吸音有鑼音。相關的檢查包括心電圖、胸部 X 光檢查、血中 BNP 數值、心臟超音波與核子醫學檢查等。當臨床上因症狀或表徵懷疑病人有心臟衰竭時，必須進行心電圖與胸部 X 光檢查，接著可以以血中 BNP 數值約略對於心臟衰竭的可能性作評估。若 BNP 數值為 100pg/ml 以下，或 NT-pro-BNP 數值為 400pg/ml 以下，則患者較不可能有慢性心臟衰竭。若患者之血中 BNP 數值大於 400pg/ml，或 NT-pro-BNP 超過 2000pg/ml，則病人很有可能有心臟衰竭。在評估心室功能時，心臟超音波是能提供許多必要訊息的檢查。

<左心室射出分率下降之心臟衰竭患者之治療>

各主要之治療指引中都有建議心臟衰竭患者之非藥物治療方式，例如控制水分、限制鹽分、控制體重、規律運動、戒煙戒酒等。然許多情形藥物治療仍是必須的。各大心臟醫學會對於左心室射出分率下降之心臟衰竭(HFrEF)患者建議之藥物治療如下：

◆美國心臟協會/美國心臟病學院基金會(AHA/ACCF)[1]

美國心臟協會與美國心臟病學院基金會於 2013 年發布的床指引中，建議對

於心臟衰竭嚴重程度為 stage C，NYHA 功能分級 I 至 IV 的 HFrEF 患者建議第一線應使用 ACEI 或 ARB 類藥物合併乙型阻斷劑治療(建議等級 class I，證據等級 A)。對於有水份儲積過多的 NYHA 分級 II 至 IV 的患者，可加上環管利尿劑(loop diuretics)(建議等級 class I，證據等級 C)。對於 NYHA 分級 II 至 IV 級之患者，若患者的腎絲球過濾率預估值大於 30 ml/min 且血鉀值小於 5.0 mEq/dL，則建議加上皮質醛酮抑制劑(aldosterone antagonist)(建議等級 I，證據等級 A)。與其他指引較不同的是，在此指引中，皮質醛酮抑制劑並非第二線用藥，而是建議對於腎功能與血鉀值可接受的患者即可添加此藥物。另對於 NYHA 分級為 III 或 IV 且經第一線治療仍有症狀之非裔美國人，則建議加上 hydralazine 及 nitrates 之藥物(建議等級 I，證據等級 A)。

◆歐洲心臟學會(ESC)[2]

歐洲心臟學會於 2012 年發布急性與慢性心臟衰竭之診斷與治療指引，其中建議為了降低心臟衰竭病人住院與死亡的風險，對於收縮性心臟衰竭之患者，若患者之 NYHA 心臟功能分級為 II 至 IV 級且 LVEF 為 40% 以下，應考慮使用 ACEI 合併乙型阻斷劑治療，若患者無法耐受 ACEI，則應以 ARB 類藥物取代。若患者仍有症狀，則對於 LVEF 為 35% 以下且 NYHA 分級為 II 至 IV 的患者，在第二線治療可加上皮質醛酮抑制劑(如 aldactone 與 eplerenone)。指引中也提及一些其他的藥物如 ivabradine、digoxin、hydralazine 與 isosorbide dinitrate，然這些藥品並非標準之第一線與第二線治療。

◆英國 NICE 指引[3]

英國 NICE 於 2010 發布臨床指引第 108 號，關於「慢性心臟衰竭」之臨床處置。其中建議對於所有左心室射出分率下降的慢性心臟衰竭患者都應給予 ACEI 與乙型阻斷劑合併之第一線治療。而對於經 ACEI 合併乙型阻斷劑治療後仍有症狀的患者，可考慮以增加藥品的方式進行第二線治療，可再增加皮質醛酮拮抗劑(尤其對於 NYHA 心臟功能分級 III 或 IV 者，或是過去一個月中有發生心肌梗塞者);或是加入 ARB(對於 NYHA 心臟功能分級為 II 或 III 者);或是加入 hydralazine 合併亞硝酸鹽類(nitrite)藥物治療(尤其是對於非洲裔或加拉比海裔且 NYHA 心臟功能分級為 III 或 IV 的患者)。對於無法耐受 ACEI 的患者，可以改用 ARB 取代 ACEI，但若是無法耐受 ACEI 及 ARB 的患者，則可採用 hydralazine 合併 nitrite 類藥物作為第一線治療。若是左心室射出分率下降的慢性心臟衰竭患者經第二線治療後仍有嚴重心臟衰竭之表現或是心臟衰竭惡化，則建議可加上毛地黃類強心劑(digoxin)。其他依病人個別表現可考慮合併使用的藥物有利尿劑、鈣離子阻斷劑、抗凝血劑、阿斯匹靈、amiodarone、與如 dobutamine 之其他強心劑等。

◆中華民國心臟學會(TSOC)[4]

我國「中華民國心臟學會」於 2012 年有公布關於心臟衰竭之診斷與治療指

引。其中建議對於左心室射出分率(LVEF)下降至 40%以下的心臟衰竭患者，應以 ACEI 合併乙型阻斷劑作為第一線治療，以延緩心臟功能的惡化與改善存活率。而 ACEI 與乙型阻斷劑的劑量都應慢慢調整至相關臨床試驗中使用之有效劑量。若患者對 ACEI 無法耐受，則建議以 ARB 取代 ACEI。若患者仍法耐受 ARB，或患者在使用 ACEI 時發生高血鉀或腎功能異常，則建議使用 hydralazine 合併 nitrite 類藥物。關於添加皮質醛酮拮抗劑的建議，指引中建議用於有中至重度症狀的 HFrEF 患者(NYHA 分級 II 至 IV)，尤其是有心肌梗塞發作後的患者，且應小心監測患者的腎功能與血鉀。若臨床情境中無適當檢測可監測腎功能或血鉀，則添加皮質醛酮拮抗劑的風險可能大過好處。而對於有體液儲積過多的患者，則可使用其他種類的利尿劑。

指引中另提到根據 2010 年加拿大心臟醫學會的心臟衰竭指引，華人患者常缺乏對於中風與心肌梗塞症狀的認識，亦對於心臟疾病的風險因子認識不多，這會影響到心臟衰竭的華裔患者的治療計畫。

TSOC 的指引中也提到目前對於心臟衰竭的華裔患者的建議處置方式與西方國家患者的處置方式是相似的。而對於台灣現況的分析，指引中提到台灣患者使用乙型阻斷劑的比例偏低，另根據 Hu 等人的研究，台灣患者使用乙型阻斷劑的穩定劑量似乎比其他文獻中報告的穩定劑量來的低，以 carvedilol 為，作者文獻中取樣的醫學中心中，患者使用的劑量為每日 12±8mg。

下表為指引中建議之 RAAS 類藥物使用劑量：

藥品類別	每日起使劑量(毫克)	目標劑量(毫克)
ACEI 類藥物		
Captopril	6.25mg 每日三次	50mg 每日三次
Enalapril	2.5mg 每日二次	10mg 每日二次
Fosinopril	5-10mg 每日一次	80mg 每日一次
Lisinopril	2.5-5.0mg 每日一次	20mg 每日一次
Quinapril	5mg 每日二次	80mg 每日一次
Ramipril	1.25-2.5mg 每日一次	10mg 每日一次
ARB 類藥物		
Candesartan	4-8mg 每日一次	32mg 每日一次
Losartan	12.5-25mg 每日一次	150mg 每日一次
Valsartan	40mg 每日兩次	160mg 每日兩次
皮質醛酮拮抗劑(Aldosterone antagonist)		
Spironolactone	12.5-25mg 每日一次	25mg 每日一次
Eplerenone	25mg 每日一次	50mg 每日一次

<臨床治療現況>

諮詢兩位心臟專科醫師，兩位醫師皆表示對於心室射出分率下降之心臟衰竭患者，會先使用 ACEI 或 ARB 類藥物治療，並觀察 3 至 6 個月患者是否仍有症

狀再決定是否停藥或是加藥。然實際上並非所有 HFrEF 的患者皆會使用 ACEI/ARB 類藥物，因除了患者對於不良反應無法耐受之外，有些心臟衰竭患者並沒有高血壓，而由於 ACEI/ARB 類藥物有降血壓效果，因此這些無高血壓的患者可能反而出現低血壓的情形。關於 ACEI/ARB 類藥物對於患者功能狀態的療效，醫師表示雖然 ACEI/ARB 類藥物是作為第一線治療，患者的 NYHA 分級通常不會因為使用 ACEI/ARB 類藥品而改善，其作用為延緩心臟功能之惡化。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 頁面下[5]，查詢到本案申請藥品 sacubitril/valsartan 之 ATC 碼為 C09DX04，屬心血管藥物中之血管張力素 II 接受體阻斷劑與相關複方類之藥物(C09DX，Angiotensin II antagonists, other combinations)。ATC 前五碼相同之藥品於 C09DX 層級下，共有 4 項不同的藥品，皆含兩種以上藥物成分^a。經逐一查核，除本案申請藥品外，目前已經獲得我國上市許可且未註銷者共有 valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (商品名 Exforge HCT Film Coated Tablets)、olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide (商品名 Sevikar HCT)、sacubitril/valsartan (商品名 Entresto，本案申請藥品)等 3 項。其中僅本案藥品於我國有獲得用於心臟衰竭治療之相關適應症。

為了解我國現有心臟衰竭相關之治療藥品，以下列關鍵字查詢我國食品藥物管理署(TFDA)藥品許可證資料庫：以「衰竭」為關鍵字查詢並限制許可證類型為未註銷且類別為藥品許可證[6]，進一步篩選適應症為心臟衰竭相關而排除腎臟衰竭或其他疾病，並選取藥物作用機轉為腎素血管收縮素皮質醛酮系統(RAAS)者：共得 11 種不同成份之藥品：enalapril、ramipril、perindopril、lisinopril、fosinopril、quinapril、valsartan、candesartan、eplerenone、sacubitril/valsartan。由於有許多成份有許多學名藥，同成份之不同品項非常多，在此不予一一列出贅述。唯治療指引中列為第二線可添加用藥之皮質醛酮拮抗劑之一之 spironolactone，於我國許可適應症中並未列出心臟衰竭之適應症，而為「利尿、高血壓、原發性醛類脂醇過多症」。而臨床指引中也有列為建議用藥之 losartan 於我國我國許可適應症中並未列出心臟衰竭之適應症，而為「高血壓、治療第 II 型糖尿病腎病變。」。指引中也有列為建議用藥之 captopril 及 trandolapril 於我國我國許可適應症中也未列出心臟衰竭之適應症，而分別為「嚴重高血壓、腎血管性高血壓以及傳統療法無理想效果或發生不良副作用之高血壓症」(captopril)及「高血壓」(trandolapril)。乙型阻斷劑與 ivabradine 等藥物因作用機轉與於疾病治

^a valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide (C09DX01)、valsartan and aliskiren (C09DX02)、olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide (C09DX03)、valsartan and sacubitril (C09DX04)

療中之使用目的與 RAAS 途徑之藥物不同，故在此不予列出。

關於其健保收載狀態為，依據衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民藥品給付規定」查詢[7]，與本案申請藥品具有相近治療地位，於我國已上市且有獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如下表。所謂“相近治療地位”，指主要與治療左心室射出分率下降之心臟衰竭患者有關之治療指引(如 AHA、ESC、TSOC 指引)中有提及可用於本案建議者建議給付族群之藥品類別，然不一定於我國有獲得心臟衰竭治療之適應症。其中由於 spironolactone 與 eplerenone 屬第二線再加入原治療(add-on therapy)之藥物，因此雖亦屬 RAAS 途徑類藥品，然與本案藥品之治療地位不盡相同，在此不予列出。而本案藥品之治療機轉雖除 RAAS 途徑之外尚包括中性溶酶抑制劑(neprilysin inhibitor)，以抑制 neprilysin 而減少可以擴張血管的 BNP 被分解，以降低血壓、降低交感神經活性及利尿，然因目前尚無其他中性溶酶抑制劑途徑的藥物，且本案藥品之一主要成份為一 ARB 類藥物。考量本案藥品作用機轉與可能使用位階，本報告考量與本案藥品有相近治療地位之藥品為其他有心臟衰竭適應症且可用於第一線用藥之 RAAS 類藥品。

表三 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	獲健保收載之劑型	健保現行給付條件
C09AA02 Enalapril	高血壓、充血性心臟衰竭	5mg、10mg、20mg 口服錠劑、膜衣錠	無
C09AA01 Captopril	嚴重高血壓、腎血管性高血壓以及傳統療法無理想效果或發生不良副作用之高血壓症	12.5mg、25mg、50mg、100mg 口服錠劑	無
C09AA03 Lisinopril	高血壓、鬱血性心衰竭、急性心肌梗塞、糖尿病、早期腎病變	5mg、10mg、20mg 口服錠劑	無
C09AA04 Perindopril	高血壓、充血性心臟衰竭。對於有心肌梗塞及/或血管重建病史得病人，併用傳統心絞痛治療藥物，可以降低心臟事件的危險	4mg、8mg 口服錠劑、5mg、10mg 膜衣錠	無
C09AA05 Ramipril	高血壓、心肌梗塞後的心衰竭、降低因心血管疾病導致之心肌梗塞、中風及死亡的危險	2.5mg、5mg、10mg 口服錠劑、膜衣錠	無

C09AA06 Quinapril	高血壓及充血性心衰竭	10mg、20mg 膜衣錠	無
C09AA09 Fosinopril	高血壓、心衰竭	10mg、20mg 口服錠劑	無
C09AA10 Trandolapril	高血壓	原料藥	無
C09CA03 Valsartan	高血壓、6-18 歲的兒童或青少年高血壓(僅 40mg 劑型有此適應症)、心衰竭(NYHA 二到四級)、心肌梗塞後左心室功能異常	40mg、 80mg、 160mg、 320mg 膜衣錠	無
C09CA06 Candesartan	本態性高血壓。治療左心室射出分率 $\leq 40\%$ 之心臟衰竭病患，作為血管加壓素轉化酶抑制劑(ACE-inhibitors)的輔助療法，或使用於無法耐受血管加壓素轉化酶抑制劑(ACE-inhibitors)的病人，以減少心臟血管死亡率或心衰竭導致之住院	8mg、16mg 口服錠劑	無
C09CA01 Losartan	高血壓、治療第 II 型糖尿病腎病變。	50mg、100mg 膜衣錠	無
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)	50mg、 100mg、 200mg 膜衣錠	用於「紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分類第 II 級-第 III 級且左心室收縮功能不全(LVEF $\leq 35\%$)的慢性之衰竭病患，使用過 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療」之治療給付建議收載中

四、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；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/CDEC (加拿大)	CADTH 於 2016 年 3 月 18 日公告建議收載 Entresto (Sacubitril/Valsartan) 用於治療先前經 ACEI 或 ARB 藥品合併乙型阻斷劑及其他必須藥品治療至少 4 週後仍持續有症狀之慢性左心室射出分率下降心臟衰竭患者。患者之左心室射出分率需為 40% 以下，紐約心臟功能分級 (NYHA) 需為第 2 級(分級為 II) 或第 3 級(分級為 III)，且血液中 BNP 或 NT-pro-BNP 數值需達特定條件。
PBAC	至 2016 年 5 月 3 日止，查無相關評估報告。
NICE(英國)	NICE 於 2016 年 4 月 27 日公布關於 sacubitril/valsartan 用於左心室射出分率下降慢性心臟衰竭患者之使用指引。其中建議收載 sacubitril/valsartan，但僅建議用於左心室射出分率(LVEF)35% 以下之 NYHA 心臟功能分級 II、III、IV 級的心臟衰竭患者，且患者需已有服用穩定劑量之 ACEI 或 ARB 類藥物。其建議起始劑型為 100mg 每日兩次，於 2 到 4 週後提升至 200mg 每日兩次之目標劑量。NICE 指引中並不建議本案藥品用於未經 ACEI/ARB 類藥品治療的心臟衰竭患者。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 3 月 7 日公告之評估報告中說明 SMC 可接受 NHS Scotland 收載 Entresto 「用於有症狀之心室射出分率減少之慢性心臟衰竭患者」
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	

註：CDEC 為加拿大藥物專家委員會 Canadian Drug Expert Committee 的縮寫。

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

(一)CADTH/CDEC(加拿大)[8]

CADTH 於 2016 年 3 月 18 日公告建議收載 Entresto (Sacubitril/Valsartan) 用於

治療先前經 ACEI 或 ARB 藥品合併乙型阻斷劑及其他必須藥品(如皮質醛酮拮抗劑)治療至少 4 週後仍持續有症狀之慢性左心室射出分率下降心臟衰竭患者。患者之左心室射出分率需為 40% 以下，紐約心臟功能分級(NYHA)需為 II 或 III，且血中腦排鈉利尿胜肽(plasma B-type natriuretic peptide, BNP)需為 150 pg/ml 以上，或原生腦排鈉利尿胜肽(N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide, NT-pro-BNP)需為 600 pg/ml 以上。若患者過去 12 個月曾因心臟衰竭住院，則血中 BNP 需達 100 pg/ml 以上，或 NT-pro-BNP 達 400 pg/ml 以上。

委員會主要是基於本案藥品之臨床試驗 PARADIGM-HF 試驗之結果，認為本案藥品與 enalapril 相比，可減少患者之心血管疾病相關死亡風險與因心臟衰竭住院之風險約 20%。而 PARADIGM-HF 試驗的受試者在試驗開始前已接受過穩定劑量的 ACEI/ARB 類藥品合併乙型阻斷劑治療，且常再合併皮質醛酮拮抗劑。

然 CDEC 認為 PARADIGM-HF 試驗中的受試者與加拿大臨床可見之心臟衰竭患者基本特性不同，因此在加拿大的情境下使用本案藥品，可能本案藥品相對於 ACEI/ARB 藥品之相對療效優勢不會如臨床試驗中顯著。CDEC 也認為 PARADIGM-HF 試驗的試驗設計可能造成不良反應的低估。此外，CDEC 也留意到雖然使用 sacubitril/valsartan 之受試者的總死因死亡率與心血管疾病死亡率較低，但在心肌梗塞、中風、新發生心房顫動的比例並無差異，且 NYHA 功能分級雖時間進展的程度亦無差異。

CDEC 在考量給付建議時除了 PARADIGM-HF 的結果，還考量了病人團體的意見，系統性文獻回顧的結果與藥物經濟學分析的結果。病人團體表示心臟衰竭這種漸進性的疾病會影響到病人的生活品質，也對他們的生活造成很大的限制，而患者與照顧者很常處在持續的情緒、心理與經濟壓力之下。雖然心臟衰竭已有許多藥品，然而有許多患者的治療仍未盡理想，且有些人對不良反應無法耐受。

(二)PBAC(澳洲)

至 2016 年 5 月 3 日止，於 PBAC 網頁查無 sacubitril/valsartan 相關評估報告。

(三)NICE(英國)[9]

NICE 於 2016 年 4 月 27 日公布關於 sacubitril/valsartan 用於左心室射出分率下降慢性心臟衰竭患者之使用指引。其中建議收載 sacubitril/valsartan，但僅建議用於左心室射出分率(LVEF)35% 以下之 NYHA 心臟功能分級 II、III、IV 級的心臟衰竭患者，且患者需已有服用穩定劑量之 ACEI 或 ARB 類藥物。其建議起始劑型為 100mg 每日兩次，於 2 到 4 週後提升至 200mg 每日兩次之目標劑量。NICE 指引中並不建議本案藥品用於未經 ACEI/ARB 類藥品治療的心臟衰竭患者。

NICE 於指引中建議使用 sacubitril/valsartan 的原因主要是基於該藥品之的樞紐試驗 PARADIGM-HF 之結果，顯示對於已使用穩定劑量 ACEI 或 ARB 藥物之左心室射出分率(LVEF)35%以下且 NYHA 心臟功能分級為 II、III、IV 級的心臟衰竭患者，使用 sacubitril/valsartan 200mg 每日兩次與使用 enalapril 10mg 每日兩次相比，患有有較低的比例發生因心血管疾病死亡或是因心臟衰竭住院之機率，總死因死亡率因較低。然 NICE 認為由於建議者檢送之資料中對於 sacubitril/valsartan 用於未曾使用過 ACEI 或 ARB 的患者的證據不夠充份，因此僅建議用於已使用過 ACEI 或 ARB 的 HFrEF 患者。文獻回顧小組(evidence review group, ERG)認為由於受試者的納入條件是已使用過穩定劑量之 ACEI 或 ARB 類藥品患者而進入試驗時仍有症狀，代表患者原本對於 ACEI 或 ARB 類藥品的反應較差，因此在此情境下推測 sacubitril/valsartan 的效果在未經治療者身上使用時優於 ACEI 類藥品，會有高估療效的可能性。

除了 PARADIGM-HF 試驗，建議者也提交 TITRATION 試驗之結果與一比較不同 RAAS 類藥品(含 ACEI、ARB 類藥品、與本案藥品)用於左心室射出分率減少之心臟衰竭患者之統合分析報告。TITRATION 試驗為一第二期之臨床試驗，主要是用於比較門診或住院中之穩定患者對於 sacubitril/valsartan 不同劑量之安全性與耐受性。而統合分析中主要比較的目標結果為使用不同藥品患者之總死因死亡率、因心血管疾病死亡的死亡率和因各種原因住院之住院率。該網絡統合分析報告中顯示 ACEI 類藥品與 ARB 類藥品的療效相近。另外，sacubitril/valsartan 與 ARB 類藥品相比，使用 sacubitril/valsartan 之受試者之總死因死亡率與心血管事件之死亡率較低，而總病因住院率則與使用 ARB 之患者相近。而 sacubitril/valsartan 與 ACEI 類藥品相比，使用 sacubitril/valsartan 之受試者之總死因死亡率、心血管事件之死亡率與總病因住院率皆較低。

為了支持其統合分析中之設計，建議者的設定為不同 ACEI 類藥物之間對於 HFrEF 的患者的療效相近，而不同的 ARB 類藥物間也有相近的療效。建議者引用 Chatterjee 等人於 2013 年發表的網絡統合分析文獻說明 ACEI 類藥物具有相似療效(class effect)；另引用 Heran 等人於 2012 年在 Cochrane Library 發表之統合分析報告說明 ARB 類藥物用於 HFrEF 患者之療效相近。對於此假設，NICE 的文獻回顧小組基本上同意。然由於該統合分析中納入的文獻所使用的藥品劑量差異顯著，且患者之 NYHA 分級亦具有相當之異質性，因此文獻回顧小組認為該網絡統合分析之結果具有相當程度之不確定性。此外，文獻回顧小組亦認為對於新診斷，未曾使用過 RAAS 類藥品的心臟衰竭患者，sacubitril/valsartan 與 ARB 的療效相比，無法確定何者較好。

文獻回顧小組也考慮了病人與臨床專家的意見。文獻回顧小組從臨床專家的意見了解到目前在英國，最常被使用於 HFrEF 患者的 ACEI 類藥品是 ramipril 而非 enalapril，又 PARADIGM-HF 的受試者平均年齡較英國最常見之慢性心臟衰竭

患者年齡為低(PARADIGM-HF 中僅 49%受試者年齡為 65 歲以上，而英國的臨床情境中患者平均年齡為男性 76 歲、女性 80 歲)，且男性患者比例較現實世界為多(男性 78%)，文獻回顧小組也認為 PARADIGM-HF 的受試者可耐受的藥物劑量比一般臨床情境下的患者可耐受的劑量為高(受試者需可耐受相當於 valsartan 每日 320mg 的劑量)。因此文獻回顧小組認為以上情況可能導致 PARADIGM-HF 試驗的受試者有較好的療效反應，且 PARADIGM-HF 試驗並未反應英國的臨床實際情境。文獻回顧小組認為在實際臨床應用此藥品時，可能會有比試驗中更高比例的患者無法耐受目標劑量的藥品而停止治療。

在以上文獻回顧小組的考量之下，在評議回顧結果時，評議委員會(appraisal committee)另外參考了臨床醫師對於心臟衰竭患者的看法，臨床醫師認為慢性心臟衰竭患者的生活品質很差，心臟衰竭的症狀會影響患者每天的活動與生活方式，造成很大的疾病負擔。而臨床醫師也認為 ACEI 類藥品作為心臟衰竭患者的標準治療已有 25 年，他們認為出現新的治療方式是相當具有正面意義的。評議委員會認為慢性心臟衰竭的確相當影響患者的生活品質，而 sacubitril/valsartan 用於其主關機關適應症內的患者群的確有其治療價值。然由於評議委員會也認為基於 PARADIGM-HF 試驗的設計與受試者條件，sacubitril/valsartan 用於先前未經 ACEI/ARB 藥品治療的心臟衰竭患者的證據不夠充份，因此委員會仍認為 sacubitril/valsartan 僅建議用於已有服用穩定劑量之 ACEI 或 ARB 類藥品且仍有症狀之 HFrEF 心臟衰竭患者。

關於 PARADIGM-HF 試驗之受試者條件與英國臨床情境中之患者條件有差異，產生關於 sacubitril/valsartan 實際應用時療效與試驗結果的差異，評議委員會諮詢臨床專家的意見，臨床專家認為雖然受試者條件與實際患者之條件有差異，但是此試驗的受試者條件與其他類似的臨床試驗之受試者條件相近。又雖然此試驗中所使用的 sacubitril/valsartan 劑量換算為 valsartan 之劑量甚高，高於臨床常用劑量，但由於此試驗中所使用之 enalapril 劑量也較臨床常用劑量為高，因此劑量高低所造成的療效差異應在兩相比較時消去，因此試驗結果所得之 sacubitril/valsartan 與 enalapril 相對療效能反應臨床情境中 sacubitril/valsartan 與 enalapril 相比之相對療效。關於比較品之選擇，評議委員會同意建議者引用文獻說明 ACEI 類藥物之療效相近，雖然 enalapril 有最多的臨床證據，而實際使用最多的是 ramipril，然比較品選擇 enalapril 或是 ramipril 的差異應只在於經濟評估時會有價格上的差異。整體而言評議委員會認為 PARADIGM-HF 試驗之結果應能提供未來英國臨床運用藥物時之參考。唯受諮詢之臨床專家認為由於劑量耐受的問題，臨床上藥品之效果應會低於臨床試驗中看到的效果。

而關於建議者提供之統合分析報告說明 sacubitril/valsartan 與 ARB 類藥物相比之相對療效，評議委員會為雖然建議者之統合分析報告中納入的文獻具有相當之異質性，然由於其報告之結果與 Heran 等人之統合分析報告結果基本上一致，

因此仍可作為比較本案藥品與 ARB 類藥品相對療效之參考。

整體而言，評議委員會建議 sacubitril/valsartan 用於 NYHA 心臟功能分級第 II、III、IV 級之心臟衰竭且 LVEF 為 35% 以下，且已使用過穩定劑量之 ACEI/ARB 類藥品之患者。委員會認為本案藥品之不良反應應為臨床上可處理且可接受的。此外，委員會認為在此給付族群下，給付條件中不須另外限定 BNP 或 NT-pro-BNP 的數值，而委員會也認為此藥品之劑量調整與監測應由心臟衰竭之專家或是基層照護團隊中最適當的成員執行。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2016 年 3 月 7 日公告之評估報告中說明 SMC 可接受 NHS Scotland 收載 Entresto 「用於有症狀之心室射出分率減少之慢性心臟衰竭患者」，主要是基於 PARADIGM-HF 的試驗結果，顯示 sacubitril/valsartan 與 enalapril 相比，可以減少受試者發生目標事之機率(心血管疾病相關亡事件與心衰竭相關住院事件之總合)，以及降低總死因死亡率。然委員會認為本案藥品的長期療效尚具有不確定性，主要是因為本案藥品的臨床試驗提前終止的關係。委員會同時也考量了本案藥品之相對安全性與和其他 ACEI/ARB 類藥品的相對療效，主要是基於建議者檢送之網絡統合分析文獻報告結果，然委員會認為由於納入之文獻具有異質性，因此統合分析之結果具有不確定性。

委員會另外也考慮了病人的意見與關於心臟衰竭的臨床指引。在臨床指引的部分委員會考慮了歐洲心臟醫學會(European Society of Cardiology, ESC)於 2012 年發布的心臟衰竭指引與蘇格蘭聯合學會指引(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)於 2007 年發布關於慢性心臟衰竭之指引。而病人意見部分，委員會有收集到病人與病人家屬的意見，顯示他們對於能降低死亡率的新藥品相當期待。病人非常在意治療是否能改善症狀，能否改善生活品質，因為心臟衰竭的症狀，如呼吸困難，會造成社交生活的退縮，造成從事許多重要日常生活活動的困難，他們也擔心因疾病症狀會成為他人的負擔。然而病人也擔心將原本已服用好幾年的藥品改為新藥藥品，他們認為他們在選擇是否要改變治療方式前，應要能了解更多資訊。

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	左心室射出分率下降之心臟衰竭患者(HFrEF)、收縮性心臟衰竭患者(systolic heart failure)
Intervention	使用本案藥品 sacubitril/valsartan 治療，本案藥品所屬之 ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor)類藥品治療
Comparator	安慰劑(placebo)、其他藥物、或無對照組
Outcome	總死因或心血管疾病相關死亡率、總病因或心臟衰竭相關住院率、其他心臟功能相關指標
Study design	Randomized controlled trial、phase 3 以上之臨床試驗、systematic review AND/OR meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 28 日與 2016 年 4 月 27 日，以“sacubitril/valsartan”、“ARNI”、“heart failure”、“HFrEF”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，以“sacubitril”合併“valsartan”搜尋得到 55 篇文獻，以“ARNI”合併 heart failure 搜尋共得到 43 篇文獻。再將前兩項結果取聯集後得到 84 篇文獻，進一步從中篩選其中為 randomized controlled trial、phase 3 trial、systemic review、meta-analysis 相關之文獻。於 Embase 資料庫中以“sacubitril”合併“valsartan”與“heart failure”搜尋得到 345 篇文獻，以“ARNI”合併 heart failure 搜尋共得到 88 篇文獻。限縮文獻類型為 cochrane review、systematic review、randomized controlled trial、controlled clinical meta analysis 共找到 31 篇文獻。再對以上兩資料庫之搜尋結果經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者(如受試者為 HFpEF 心室射出率未下降的患者)，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後共納入 9 篇文獻。

於 cochrane library 以上策略搜尋相關之 cochrane review 或是 technology

assessment report，並未找到相關文獻。

以下為最終納入之文獻之內容，主要為關於本案藥品臨床試驗 PARADIGM-HF 之相關文獻 8 篇與包括本案藥品之心臟衰竭藥品統合分析報告 1 篇：

A. 臨床試驗 PARADIGM-HF[10-17]

此試驗為本案藥品 Sacubitril/Valsartan 與 enalapril 相比用於左心室射出分率降低之心衰竭患者之療效與安全性之臨床試驗。為一多國多中心之雙盲隨機分派對照之臨床試驗。共納入 8442 名患者，台灣共有 86 名受試者。

本試驗納入 NYHA (紐約心臟學會心臟功能分級) 第二級至第四級的左心室射出分率(left ventricular ejection fraction, LVEF) 下降達 35% 以下或 40% 以下之心衰竭患者(HFrEF)，且患者需已服用穩定劑量之乙型阻斷劑(beta blocker) 合併相當於 10mg enalapril 之 ACEI 或 ARB 類藥物至少四週。試驗設計使經過篩選的患者進入一先導階段(run-in period)，接受 enalapril 10mg 每日兩次的治療之後再經過 sacubitril/valsartan 100mg 每日兩次之治療之後提升劑量為 200mg 每日兩次，此為本案藥物之目標劑量。經先導階段仍能耐受藥物之患者才進入隨機分派對照試驗之階段。原共有 10513 人進入先導階段，然有 591 人因於 enalapril 先導階段產生不良反應而退出試驗，有 547 人於 sacubitril/valsartan 階段產生不良反應而退出試驗，加上因其他原因退出試驗之患者，後來共有 8442 人進入隨機分派對照試驗之階段以 1:1 之比例隨機分派受試者至 enalapril 10mg 每日兩次之組別或是 sacubitril/valsartan 200mg 每日兩次之組別，在試驗期間，患者原服用之其他非 ACEI 或 ARB 類藥物的心衰竭治療藥物會持續服用(如乙型阻斷劑與 aldosterone antagonist，但於試驗開始前需已達穩度劑量，試驗期間不降低劑量)，亦會接受其他心衰竭之標準治療照護。於先導試驗期，共有 12% 患者因不良反應退出試驗。

受試者納入條件除 LVEF 需下降外，還需有血漿中 BNP ≥ 150 pg/ml 或 NT-pro-BNP ≥ 600 pg/ml 之條件或過去一年因心衰竭住院過之情形下 BNP ≥ 100 pg/ml 或 NT-pro-BNP ≥ 400 pg/ml。患者不能有收縮壓低於 95mmHg，或是有預估腎絲球過濾率小於 30ml/min 之情形，血鉀濃度也不能高於 5.2mmol/L。患者若無法耐受 ACEI 或 ARB 類藥物也不能接受試驗。於隨機分派階段，統計結果顯示兩組患者之特性在年齡、比例、種族、血壓、BMI、LVEF 平均值、BNP 中位數值與 NYHA 心臟功能分級與其他慢性病史與藥物史的特性方面都很接近。唯此試驗整體受試者以白人男性為多數，男性受試者約佔所有受試者之 80%，受試者平均年齡約為 63.8 歲，而白種人約佔所有受試者之 66%，亞洲人約佔 18%。而患者被診斷出有心臟衰竭的時間有 30% 為在試驗前 1 年內被診斷，有 38% 為試驗前 1 至 5 年被診斷，有 32% 為被診斷出有心臟衰竭 5 年以上。而患者的用藥

史，有 93% 的患者在試驗前有使用乙型阻斷劑、56% 的患者有使用皮質醛酮拮抗劑，有 78% 的患者先前使用過 ACEI，有 23% 的患者先前使用過 ARB。

試驗設計為依目標事件發生之數量來決定是否終止試驗(event driven design)。目標事件為一複合指標(composite endpoint)，為心血管疾病之死亡事件與因心衰竭住院事件之集合。試驗之統計假設為若有 2410 人發生心血管疾病相關之死亡或因心衰竭在試驗期間首次住院之事件，則當結果呈現 sacubitril/valsartan 組發生事件之相對風險較 enalapril 組降低 15% (relative risk reduction)時，其檢定力(power)可高於 97%。因此，試驗開始後，當已約有 2410 人發生心血管疾病相關之死亡或因心衰竭住院之事件時，資料與安全監督委員會投票決定提早結束試驗，約為當第一位受試者接受隨機分派後的 50 個月時，此時所有患者接受隨機分派治療期間長度的中位數約為 27 個月，在 enalapril 組與 sacubitril/valsartan 組之治療期間長度並無顯著差異。

試驗的主要療效指標即為兩組受試者發生心血管疾病之死亡事件與因心衰竭在試驗期間首次住院事件之發生情形。其他次要療效指標包括試驗開始後 8 個月心衰竭相關症狀與功能問卷之分數(堪薩斯市心肌病變問卷，KCCQ)、發生任何死因導致之死亡發生情形、發生初次心房顫動(atrial fibrillation)的發生情形、腎功能惡化的發生情形(含預估腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降 30ml/min 以上使預估值低於 60ml/min、或進展至末期腎臟病，或 eGFR 較隨機分派前下降 50% 以上)。

此試驗之療效指標結果如下表。於試驗中止時，sacubitril/valsartan 一組發生心血管疾病相關之死亡事件之比例，或是因心衰竭在試驗期間造成任何一次住院之比例，或是發生前述兩事件之任一事件之比例，或是任何死因之死亡率，皆以 sacubitril/valsartan 一組較低且達統計上顯著之意義。KCCQ 問卷分數下降之程度亦以 sacubitril/valsartan 一組較少。而新發生心房顫動或腎功能惡化之情形則兩組差異未達統計上顯著之水準。

	sacubitril/valsartan (LCZ696) (共 4187 人)	Enalapril (共 4212 人)	危害風險比值 (Hazard Ratio) (95% CI)	p value
主要複合療效指標--人數(%)				
心血管疾病 相關之死亡 或因心衰竭 在試驗期間 造成住院之 事件集合	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73-0.87)	<0.001

心血管疾病 相關之死亡	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71-0.89)	<0.001
因心衰竭在 試驗期間造 成住院	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71-0.89)	<0.001
次要複合療效指標--人數(%)				
因任何死因 死亡	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76-0.93)	<0.001
試驗八個月 後之 KCCQ 分數	-2.99±0.36	-4.63±0.36	1.64 (0.63-2.65)	0.001
新發生心房 顫動之情形	84 (3.1)	83 (3.1)	0.97 (0.72-1.31)	0.83
腎功能惡化 之情形	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65-1.13)	0.28

在次族群分析時，次族群分析之條件包括不同年齡層(以 65 歲或 75 歲為切分點)、不同性別、種族、NYHA 分級、腎功能、是否有糖尿病、是否有心房顫動、是否有高血壓、NT-proBNP 數值高低、先前有無用過 ACEI、aldosterone 拮抗劑、先前是否有因心衰竭住院過、與病人受診斷出有心衰竭的疾病史長短(已診斷有心衰竭 5 年以上，或 1 至 5 年，或 1 年以內)等。在各條件下的次族群間發生目標事件(心血管疾病之死亡事件或因心衰竭在試驗期間有任一次住院)之比例在點估計值上皆以 sacubitril/valsartan 一組較低，也就是在各次族群間呈現一致性的結果。唯在一些人較少的次族群中，如非白種人的各族群(含亞洲人)、NYHA 分級為 III 或 IV 的患者、LVEF 超過 35% 的患者、先前未使用過 ACEI 的患者(但大部分為使用過 ARB)，這些次族群的分析結果其風險比值的 95% 信賴區間有跨過 1，其結果具有一定程度的不確定性，但其點估計值仍以 sacubitril/valsartan 一組的風險較低，與其他次族群的分析結果具一致性。

較可能影響本案藥品療效的先決因素為患者 NYHA 的分級，於 NYHA 分級為 III 或 IV 的患者使用本案藥品相較於使用 enalapril 其發生目標事件的風險比值雖小於 1，但其 95% 信賴區間有跨過 1，且檢定此因素之影響力時其 p 值達統計上顯著之水準，也就是當目標事件為心血管疾病之死亡事件或因心衰竭在試驗期間有任一次住院之集合時，本案藥品用於 NYHA III 或 IV 的患者其效果不如分級為 I 或 II 的患者顯著。唯當將目標事件限縮為心血管疾病之相關死亡，而不計住院事件時，NYHA 分級的高低對本案藥品的療效就看不出有影響性。

另有文獻分別報告 PARADIGM-HF 試驗中關於患者之年齡、糖尿病狀態與血糖程度、患者 LVEF 的高低與心血管疾病風險高低對於 sacubitril/valsartan 相對

enalapril 療效之分層分析結果[14-17]。其顯示不論患者是否具有糖尿病、患者年齡高低或患者之心血管疾病風險高低(依 MAGGIC 或 EMPHASIS-HF 風險量表評估)及 LVEF 的數值高低，使用 sacubitril/valsartan 之受試者相較於 enalapril，其發生目標事件(心血管疾病之死亡事件或因心衰竭在試驗期間有任一次住院)之比例皆較低。

有文獻分析 PARADIGM-HF 試驗中患者之死因與死亡之受試者的特性 [13]。相較於試驗結束時仍存活的受試者，死亡的受試者年紀較大、較高比例為為男性、BMI 值較低、心跳較快、血中肌酸酐值較高、NYHA 心臟功能分級較差、血中腦排鈉利尿肽的值較高，同時患有其他疾病的比例也較高。心臟之射出分率的數值較低。心血管疾病相關的死亡事件中，有 44.8% 為猝死(其中約有三分之二的死者在被發現死亡的一小時還被人看到有活著)、26.5% 為心臟衰竭導致之死亡(其中約有 3 成在死亡前有住院)。在治療藥品對死因的影響上，不論在猝死死亡率或是因心臟衰竭惡化死亡的死亡率都是以 sacubitril/valsartan 一組較低(猝死的風險比值為 0.80，95% CI 0.68 至 0.94，sacubitril/valsartan 相對於 enalapril；而因心臟衰竭惡化死亡之風險比值為 0.79，95% CI 0.64 至 0.98)。Kaplan-Miere 存活曲線圖也顯示不管在試驗進行之早期或晚期，皆有 sacubitril/valsartan 一組之猝死率與心臟衰竭惡化死亡率較低之現象。

Packer 等人對於 PARADIGM-HF 試驗另有執行關於患者心臟衰竭惡化之進展程度之比較分析[11]。作為患者心臟衰竭惡化之指標包括加強藥物治療之比例、因心臟衰竭至急診就醫之比例、因心臟衰竭住院之比例、需要加護病房住院之比例、需要靜脈注射強心劑的比例、需要手術植入心臟衰竭相關醫材或心臟移植之比例、症狀量表之分數惡化之程度、及心肌受損相關生化檢測的結果(troponin 與 NT-proBNP)。這些死亡率之外的臨床指標的收集計畫在試驗執行前即已於試驗設計中說明，而非事後定義。

分析結果顯示使用 sacubitril/valsartan 之受試者與使用 enalapril 之受試者相比，其加強藥物治療之比例、因心臟衰竭至急診就醫之比例、因心臟衰竭住院之比例、需要加護病房住院之比例、需要靜脈注射強心劑的比例皆較少且差異達統計上顯著之水準。需要手術植入心臟衰竭相關醫材或心臟移植之比例也較少，唯差異未達統計上顯著之水準。患者之心肌受損相關生化檢測的結果(troponin 與 NT-proBNP)以使用 sacubitril/valsartan 一組較快改善，而患者症狀量表之分數惡化(KCCQ 分數減少 5 分以上)之人數以 sacubitril/valsartan 一組較少，sacubitril/valsartan 一組之 KCCQ 分數惡化之程度平均較 enalapril 一組為少，此差異在治療持續 4 個月、8 個月與 12 個月時皆可觀察到且皆有統計上顯著之差異。以上各指標之結果比較如下表：

指標	Enalapril (總人數)	sacubitril/valsartan	風險比值(95% CI)
----	-----------------	----------------------	--------------

	4212 人)	(總人數 4187 人)	或 p 值
因心臟衰竭惡化 需加強藥物治療 之人數(%)	604 (14.3)	520 (12.4)	0.84 (0.74–0.94)
患者 NYHA 分級 惡化 1 級以上之人 數(%)			
4 個月時	218 (5.5)	186 (4.7)	0.113
8 個月時	266 (7.0)	205 (5.4)	0.004
12 個月時	271 (7.4)	225 (6.1)	0.023
因心臟衰竭至急 診就醫之人數(%)	150 (3.6)	102 (2.4)	0.66 (0.52–0.85)
總病因住院之人 數(%)	1827 (43.4)	1660 (39.7)	0.88 (0.82–0.94)
因心臟衰竭住院 之人數(%)	658 (15.6)	537 (12.8)	0.79 (0.71–0.89)
因心血管疾病住 院之人數(%)	1344 (31.9)	1210 (28.9)	0.88 (0.81–0.95)
需要加護病房住 院之人數(%)	879	768	0.82 (0.72–0.94)
需要靜脈注射強 心劑的人數(%)	229 (5.4)	161 (3.9)	0.69 (0.57–0.85)
需要手術植入心 臟衰竭相關醫材 或心臟移植之人 數	119 (2.8)	94 (2.3)	0.78 (0.60–1.02)

另有一根據 PARADIGM-HF 試驗之結果預測受試者存活期的文獻分析 [12]，其預測對一 55 歲的受試者，接受 enalapril 10mg 每日兩次之治療可能會有 11.6 年之預期餘命，而接受 sacubitril/valsartan 治療之預期餘命為 12.9 年，長了 1.4 年，餘命差異值的 95% 信賴區間為 -0.1 年至 2.8 年；此外，受試者發生因心血管疾病死亡或因心臟衰竭住院兩者任一事件的時間在 sacubitril/valsartan 一組可能延緩之時間為 2.1 年，其差異值 95% 信賴區間為 1.0 年至 3.3 年。若針對試驗中接受治療的起始年齡為 65 歲之受試者族群，則接受 enalapril 10mg 每日兩次之治療可能會有 10.0 年之預期餘命，而接受 sacubitril/valsartan 治療之預期餘命為 11.4 年，長了 1.3 年，餘命差異值的 95% 信賴區間為 0.3 年至 2.4 年；此外，

受試者發生因心血管疾病死亡或因心臟衰竭住院兩者任一事件的時間在 sacubitril/valsartan 一組可能延緩之時間為 1.6 年，其差異值 95% 信賴區間為 0.7 年至 2.5 年。在不同年齡層的患者中，sacubitril/valsartan 一組受試者較 enalapril 組預期餘命延長，與延緩發生因心血管疾病死亡或因心臟衰竭住院的時間點的趨勢是一致的。然由於此文獻用以預測的方法為一根據短期資料，利用不同年齡層存活機率與住院機率予以相乘的方法進行預測，因此結果存在相當程度之不確定性，僅能作為謹慎參考使用。

在安全性上，使用 sacubitril/valsartan 之組別最常出現的不良反應為低血壓、高血鉀、腎功能異常，與其他 RAAS 類藥物之不良反應相似。然 sacubitril/valsartan 的受試者發生低血壓的比例較 enalapril 組為高，而發生高血鉀與腎功能異常的患者則以 enalapril 組較高。然因不良事件停止治療的患者以 sacubitril/valsartan 一組較少(sacubitril/valsartan 10.7%：enalapril 12.3%， $p=0.03$)，因腎功能異常需停止治療的患者也以 sacubitril/valsartan 一組較少(sacubitril/valsartan 0.7%：enalapril 1.4%， $p=0.002$)。不良反應中發生血管水腫(angioedema)的人以 sacubitril/valsartan 一組較多，但其發生比例與 enalapril 一組相比未達統計上顯著之水準。而大部分發生血管水腫的人皆不需治療或是僅需抗組織胺治療。需要使用類固醇或兒茶酚胺激素(catecholamine)治療，或是需住院的患者比例兩組沒有顯著的差異，而試驗中不管哪一組，無人因此發生呼吸道壓迫的現象。

B. 腎素血管張力素皮質醛酮途徑類藥物用於左心室射出分率下降之心臟衰竭之療效統合分析(含 ARNI 類藥物如本案藥品)[18]

於 2016 年有一由 Xie 等人發表關於腎素血管張力素皮質醛酮(RAAS)途徑類藥物用於左心室射出分率下降之心臟衰竭患者(HFrEF)之網絡統合分析報告。其中納入 21 篇隨機對照試驗文獻，總受試者數為 69229 人。其中以接受安慰劑、血管張力素抑制劑(ACEI)與血管張力素受體拮抗劑(ARB)的人數為最多。另外還包括併用 ACEI 與 ARB 的組別、使用皮質醛酮拮抗劑(ARA，如 spironolactone)、使用血管張力素受體中性酶抑制劑(ARNI，如本案藥品 sacubitril/valsartan)與使用直接腎素抑制劑(DRI，如 aliskiren)之組別。

納入文獻的條件為雙盲隨機分派且治療期間較 6 個月為長的臨床試驗文獻，比較之治療為 RAAS 類單方藥品與安慰劑比較，或是 RAAS 類單方藥品相互比較，或是不同之 RAAS 類藥品兩者共用與單方藥品比較。若文獻中有含左心室射出分率未下降(HFpEF)之心衰患者，則不納入回顧。其分析的指標包括治療後患者之總死因死亡率、因心臟衰竭之住院率與因不良反應導致終止治療之比例。本文獻中除網絡統合分析外也同時對於有資料可供評估的比較組別進行藥品一對一之配對統合分析，並將網絡統合分析之結果與配對統合分析進行比較並計算不一致程度(inconsistency factor)，文獻中說明並沒有出現顯著的不一致情

形。以下表列網絡統合分析之比較結果，若有特別作配對統合分析之組別則在該組別欄位中另外標示。在結果中可發現網絡統合分析所得結果之 95% 信賴區間會比配對統合分析來的寬，這是由於網絡統合分析中間接比較的結果，同時，用於比較的總樣本數也比一對一配對時來的多。

此統合分析中納入文獻所使用的比較藥品在 ACEI 部分包括 ramipril、enalapril、captopril 及 trandolapril，以使用 Enalapril 之人數最多(僅就試驗目標之比較藥物來看，不討論試驗前就已使用之 ACEI 藥品)。在 ARB 部分包括 valsartan、candesartan、losartan，以使用 valsartan 之人數最多。在 ARA 部分則包括 spironolactone、canrenone、eplerenone，以使用 eplerenone 的人數最多。

在總死因死亡率之比較中，可發現 ACEI、ARB、ARA、與 ARNI 類藥物與安慰劑相比，皆可顯著降低總死因死亡率，而在藥品與藥品間比對時，ARNI 類藥物與 ACEI 類藥物相比亦可顯著降低總死因死亡率。而合併使用 ARB 與 ACEI 或單獨使用 DRI 類藥物在這方面的效果不顯著。ARB 類藥物與安慰劑相比降低總死因死亡率的結果只在網絡統合分析中達統計上顯著意義，在配對統合分析中不顯著，唯在異質性檢定時，ARB 與安慰劑的配對統合分析中，採用的四個試驗彼此具有顯著的異質性($I^2=62.1\%$ ， $p=0.048$)，有些試驗進行時受試者除試驗之 ARB 藥品及安慰劑外仍使用其原有之 ACEI 類藥物，但有些試驗之組別則包括僅有 ARB 類藥物單獨使用之治療方式，試驗間之試驗設計有相當程度之差異。作者對於降低總死因死亡率的效果採用一累積排序概率圖下面積(surface under the cumulative ranking, SUCRA)的方法來比較各治療實際上為最佳治療的“機率”大小。結果發現實際上為最佳治療的機率以 ARNI 最高，第二是 ARA 類藥物，第三是 ACEI 類藥物，第四是 ACEI 合併 ARB 使用，第五是 ARB，最後是 DRI 類藥物(安慰劑不算)。

在因心臟衰竭之住院率比較中，可發現 ACEI、ARB、ARA、與 ARNI 類藥物及合併使用 ACEI 及 ARB 藥物與安慰劑相比，皆可顯著降低因心臟衰竭的住院率，而在藥物與藥品間比對時，ARNI 類藥物不管是與 ACEI 類藥物、ARB 類藥物或 DRI 類藥物相比皆可顯著降低因心臟衰竭的住院率。而單獨使用 DRI 類藥物在這方面的效果不顯著。然 ARNI 類藥物與 ARA 藥物或是 ACEI 合併 ARB 使用之比較並無統計上顯著之差異。在此項指標的異質性檢定中，試驗間具有顯著異質性的項目為 ARA 類藥物與安慰劑的配對統合分析($I^2=74.3\%$ ， $p=0.009$)。在減少因心臟衰竭住院的效果比較上採用累積排序概率圖下面積(SUCRA)的方法來比較各治療實際上為最佳治療的“機率”大小時，結果發現實際上為最佳治療的機率以 ARNI 最高，第二是合併使用 ACEI 與 ARB 藥物，第三是 ACEI 類藥物，第四是 ARA 類藥物，第五是 ARB，最後是 DRI 類藥物(安慰劑不算)。

在因不良反應終止治療的比例方面，可發現 ACEI、ARB、ARNI 類藥物及

合併使用 ACEI 及 ARB 藥物與安慰劑相比，皆顯著增加因不良反應終止治療的比例。然 ARA 類藥物與 DRI 類藥物則無此現象。而在藥品與藥品間比對時，合併使用 ACEI 與 ARB 藥品，與單獨使用 ACEI 類藥品相較於 ARB、ARA 與 DRI 類藥品有較高因不良反應停止治療的機會。ARNI 類藥品與其他藥品相比，其增加因不良反應停止治療之機會差異並未達統計上顯著之水準。在比較增加因不良反應停止治療的影響時採用累積排序概率圖下面積(SUCRA)的方法來比較最可能因不良反應造成治療停止的“機率”大小時，結果發現此機率以合併使用 ACEI 與 ARB 藥物最高，第二是 ACEI 類藥物，第三是 ARNI 類藥物，第四是 ARB，第五是 ARA 類藥物，最後是 DRI 類藥物(安慰劑不算)。

另外，在此統合分析報告中有額外分析受試者在試驗前及試驗中已有使用 ACEI/ARB 類藥品之背景治療之情境下(under background ACEI/ARB therapy)，再加上試驗藥品所得之結果。可發現當患者原本已有使用含 RAAS 途徑之藥品時，若要再加上另一種藥品，以 ARA 類藥品為最佳選擇，因增加 ARA 類藥品可再減少總死因死亡率與因心臟衰竭住院之風險，但不會顯著增加因不良反應導致終止治療之風險。然若是原本已有使用 ACEI，再加上 ARB，雖可降低因心臟衰竭住院之風險，但也會提高因不良反應終止治療的風險。

a. 總死因死亡率之勝算比 (95%信賴區間)	目標治療	安慰劑	ACEI	ARB(血管張力素受體抑制劑，如 valsartan)	ACEI+ARB	ARA (皮質醛酮拮抗劑)	ARNI (血管張力素受體中性酶抑制劑，如本案藥品 sacubitril/valsartan)	DRI (腎素直接抑制劑，如 aliskiren)
對照治療								
安慰劑		1.00	0.80(0.71-0.89) 配對統合分析結果為 0.79(0.71-0.87)	0.86(0.75-0.97) 配對統合分析結果為 0.87(0.73-1.04)	0.85(0.68-1.12)	0.74(0.62-0.88) 配對統合分析結果為 0.74(0.62-0.88)	0.67(0.48-0.86)	0.97(0.67-1.34) 配對統合分析結果為 0.97(0.75-1.24)
ACEI		-	1.00	1.08(0.94-1.21) 配對統合分析結果為 1.07(0.94-1.21)	1.27(0.87-1.87) 配對統合分析結果為 1.34(0.57-3.19)	0.93(0.75-1.14)	0.84(0.71-0.99) 配對統合分析結果為 0.83(0.74-0.92)	1.23(0.83-1.73)
ARB		-	-	1.00	1.00(0.80-1.27) 配對統合分析結果為 1.07(0.74-1.54)	0.87(0.69-1.05)	0.78(0.57-1.02)	1.14(0.76-1.61)
ACEI+ARB		-	-	-	1.00	0.88(0.62-1.14)	0.79(0.54-1.06)	1.16(0.71-1.70)
ARA		-	-	-	-	1.00	0.91(0.64-1.22)	1.33(0.85-1.97)
ARNI		-	-	-	-	-	1.00	1.49(0.92-2.25)
DRI		-	-	-	-	-	-	1.00

b. 因心臟衰竭住院之勝算比(95%信賴區間)	目標治療	安慰劑	ACEI	ARB	ACEI+ARB	ARA	ARNI	DRI
對照治療								
安慰劑		1.00	0.69(0.61-0.74) 配對統合分析 結果為 0.67(0.61-0.74)	0.71(0.63-0.81) 配對統合分析 結果為 0.72(0.64-0.82)	0.61(0.49-0.75)	0.70(0.57-0.82) 配對統合分析 結果為 0.67(0.53-0.86)	0.55(0.40-0.71)	0.94(0.67-1.28) 配對統合分析 結果為 0.93(0.74-1.15)
ACEI		-	1.00	1.04(0.92-1.20) 配對統合分析 結果為 1.03(0.89-1.19)	0.90(0.72-1.10) 配對統合分析 結果為 0.96(0.63-1.48)	1.02(0.81-1.24)	0.80(0.67-0.96) 配對統合分析 結果為 0.79(0.70-0.90)	1.38(0.97-1.93)
ARB		-	-	1.00	0.86(0.69-1.06) 配對統合分析 結果為 0.87(0.74-1.02)	0.98(0.78-1.20)	0.77(0.56-0.99)	1.33(0.91-1.84)
ACEI+ARB		-	-	-	1.00	1.15(0.85-1.50)	0.90(0.64-1.24)	1.55(1.00-2.25)
ARA		-	-	-	-	1.00	0.79(0.55-1.07)	1.37(0.94-1.94)
ARNI		-	-	-	-	-	1.00	1.76(1.13-2.71)
DRI		-	-	-	-	-	-	1.00

c. 因不良反應終止治療之勝算比(95%信賴區間)	目標治療	安慰劑	ACEI	ARB	ACEI+ARB	ARA	ARNI	DRI
對照治療								
安慰劑		1.00	2.08(1.74-2.49) 配對統合分析 結果為 1.96(1.73-2.22)	1.28(1.04-1.55) 配對統合分析 結果為 1.33(1.16-1.52)	2.31(1.48-3.38)	1.11(0.86-1.49) 配對統合分析 結果為 1.18(0.82-1.72)	1.85(1.15-2.90)	1.10(0.67-1.70) 配對統合分析 結果為 1.06(0.83-1.35)
ACEI		-	1.00	0.62(0.50-0.73) 配對統合分析 結果為 0.59(0.48-0.74)	1.11(0.76-1.60) 配對統合分析 結果為 1.19(1.03-1.37)	0.54(0.39-0.75)	0.89(0.58-1.30) 配對統合分析 結果為 0.85(0.75-0.98)	0.53(0.31-0.84)
ARB		-	-	1.00	1.82(1.23-2.59) 配對統合分析 結果為 1.62(1.38-1.89)	0.88(0.63-1.26)	1.45(0.92-2.27)	0.87(0.51-1.42)
ACEI+ARB		-	-	-	1.00	0.50(0.31-0.84)	0.82(0.47-1.38)	0.49(0.26-0.88)
ARA		-	-	-	-	1.00	1.69(0.93-2.82)	1.01(0.55-1.62)
ARNI		-	-	-	-	-	1.00	0.63(0.32-1.12)
DRI		-	-	-	-	-	-	1.00

C. 其他關於 RAAS 類藥品用於心臟衰竭患者之統合分析報告

近五年另有一篇關於 RAAS 類藥品用於左心室射出分率下降之心臟衰竭患者之統合分析報告，為 Heran 等人於 2012 年在 Cochrane Library 發表評估 ARB 類藥品與 ACEI 類藥品相比用於心臟衰竭患者，比較其總死因死亡率、總原因住院率與因不良反應停止治療之比例[19]

Heran 等人之統合分析報告除評估 LVEF \leq 40%之患者族群(HFrEF)外另有評估 LVEF $>$ 40%之患者族群(HFpEF)。針對 HFrEF 之患者族群，統合分析中共涵蓋 17900 例受試者，使用 ARB 類藥品之平均時間為 2.2 年。ARB 類藥品與安慰劑或是 ACEI 類藥品相比，受試者在總病因住院率與總死因死亡率方面皆無統計上顯著之差異。ARB 類藥品與 ACEI 類藥品相比，在 HFrEF 患者群中發生心肌梗塞或是中風的風險也無統計上顯著之差異。然 ARB 類藥品與 ACEI 類藥品相比，受試者因不良反應停止治療之比例較少。而合併使用 ARB 與 ACEI 類藥品與單獨使用 ACEI 類藥品相比，受試者在總病因住院率與總死因死亡率方面也無統計上顯著之差異，然而併用藥品時受試者因不良反應終止試驗的比例較高。

此統合分析中納入之文獻患者使用藥品之治療期間長短具有相當之差異，由數週到數年不等，而其納入之文獻各種藥品之受試者數量也有顯著的差異。若欲以統合分析報告評估使用 RAAS 類藥品長期治療左心室射出分率下降之心臟衰竭患者之療效與安全性，本報告認為應以前述 Xie 等人於 2016 年執行之統合分析結果[18]較為適用。

關於不同 ARB 類藥品間用於心臟衰竭患者之療效比較，雖有 Desai 等人於 2012 年發表一回顧性分析之報告比較使用不同 ARB 類藥品之心臟患者之總病因住院率與總死因死亡率，然其患者混合有 HFrEF 與 HFpEF 之患者，且使用不同種類 ARB 之患者人數差異甚大，因此在此不予摘要此文獻之結果。

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2016 年 3 月 15 日收到本案建議者《藥物納入全民健康保險給付建議書—新藥收載申請書》資料，其中，主要為藥品 sacubitril/valsartan 之仿單及相關療效與安全性分析之資料。本案藥品之臨床療效與安全性資料主要是依據 PARADIGM-HF 試驗之已發表文獻，其相關重點已整理於報告內文在此段落不再贅述。

建議者於資料中另有提供一關於比較本案藥品所屬之 ARNI 類藥品與其他 RAAS 途徑藥品如 ACEI、ARB 用於左心室射出分率下降患者之統合分析文獻。其採用網絡統合分析之方法，納入自 1987 年至 2014 年 9 月之間公布的隨機分派

臨床驗結果作分析，共 107 個研究。其中除對單一藥物的療效作比較，亦有比較兩種以上藥品合併使用之情境。主要的結果顯示使用 ARNI 類藥物之患者與使用 ACEI、ARB 或安慰劑的患者相比，ARNI 使用者其發生總死因死亡事件、心血管疾病相關死亡事件、總病因住院事件的風險皆較低，唯 95% 信賴區間皆跨過 1。其風險下降的程度 ARNI 相對於 ACEI 與 ARB 於總死因死亡率與心血管疾病死亡率皆下降約 20%，而 ARNI 相對於安慰劑下降約 30%。關於總病因住院率方面，ARNI 與 ARB 使用者之總病因住院率甚為接近，而相較於 ACEI，總病因住院率約少 10%，相較於安慰劑約少 25%，唯以上之相對風險其 95% 信賴區間皆跨過 1。然若以“ARNI 比其他類藥物的療效來的好”此一假設有幾多機率为真的角度來看，則在降低總死因死亡率與心血管疾病死亡率部分，ARNI 有約八成五的機會比 ACEI 或 ARB 好，有九成以上的機會比安慰劑好。然此份網絡統合分析報告並沒有針對心血管疾病之住院風險作探討。

建議者另有提供我國心臟衰竭患者收集至今之流行病學資料，然屬建議者之機密資料在此不予贅述。

五、療效評估結論

(一)療效參考品建議

針對本案申請藥品 sacubitril/valsartan 之目標病人群「左心室射出分率降低之 NYHA 功能分級 II、III、IV 之心臟衰竭患者，已使用 ACEI/ARB 類藥品後仍有症狀者」，綜合考量國際最新相關臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、與健保署給付規定，本報告認為目前於我國並無屬第二線用藥之相同臨床治療地位之療效參考品。唯考量具有直接比較結果、相近藥物機轉、臨床使用情形之條件下，由於本案藥品作用途徑主要仍為腎素血管張力素皮質醛酮途徑與其相關系統之調節，目標為減少心臟之重塑(remodling)，因此與本案藥品在臨床治療中具相近治療角色之藥物為 ACEI/ARB 類之藥物。

由於本案藥品作用途徑主要仍為腎素血管張力素皮質醛酮途徑與其相關系統之調節，因此與本案藥品在臨床治療中具相近治療角色之藥物為 ACEI/ARB 類之藥物。皮質醛酮拮抗劑雖然於臨床指引中，建議用於使用過 ACEI/ARB 類藥品但仍有症狀之患者，然其使用方式為合併原有 ACEI/ARB 類藥物治療，而非置換原有藥品，因此與本案藥品之治療地位不同。又乙型阻斷劑與 ivabradine 於臨床使用時之目的為心律控制與心臟電氣活動之調節，與本案藥品及其他 RAAS 途徑類藥品之作用目的不同，因此也不是與本案藥品相同療效地位之比較品。綜上所述，由於 enalapril 與本案藥品有直接比較之臨床試驗，而 valsartan 為本案藥品中之其中一種成分，作用機轉應為 ARB 類藥品中最相近，且 valsartan

亦為國內最常使用之心臟衰竭之 ACEI/ARB 類藥品之一，又由於許多患者即使使用 ACEI/ARB 類藥品之效果不理想，仍會在更改或加上其他藥品或醫材治療的情境下保留 ACEI/ARB 類藥品之使用，因此本報告建議之療效參考品為 enalapril 及 valsartan。

(二)臨床治療地位

本案藥品在直接比較中顯示已使用過 ACEI/ARB 類藥品的患者，再使用本案藥品，與持續使用目前心衰竭標準治療中藥品之一(enalapril)相比，其可能有較低的心血管事件死亡率、心臟衰竭相關住院率、較低的心衰竭相關急診利用率、較少的心臟相關功能惡化，顯示其有較好之療效。而於間接比較中亦呈現與 ARB 類藥品及其他 ACEI 類藥品相比亦有療效較好之可能性。因此對目前我國心臟衰竭患者與臨床醫師來說，對本案藥品之認知可能為或許可減緩心衰竭的惡化，因此應有相當高的意願嘗試使用本案藥品。

本案藥品獲給付後有可能在未來減少心臟衰竭之住院、急診等相關醫療利用，也有可能減少一些治療心衰竭惡化時的藥品使用，唯因目前臨床試驗並無更長期的資料，因此使用本案藥品後患者心衰竭惡化之延緩程度，在長期而言仍具有不確定性。

又本案藥品之成份換算為 valsartan 之相當劑量甚高，因此臨床使用時，應有一定部分之患者無法耐受本案藥品於臨床試驗中之目標劑量 200mg 每日兩次而可能以降低劑量之方式使用，因此臨床試驗中之療效有可能並無法代表降低使用劑量之患者其所得療效與心衰竭惡化延緩之情形。另在建議者之建議給付條件下，何時醫師與患者會決定將患者既有之 ACEI/ARB 類藥物換為本案藥品亦具有不確定性。

(三)相對療效及安全性

本案藥品與現有心衰竭患者的標準治療 ACEI 與 ARB 類藥物相比，在直接比較或間接比較中顯示使用本案藥品的患者其心血管事件相關之死亡率較低。

在本案藥品之臨床試驗 PARADIGM-HF 中，對於已使用穩定劑量 ACEI 或 ARB 藥物之左心室射出分率(LVEF)35%以下且 NYHA 心臟功能分級為 II、III、IV 級的心臟衰竭患者，使用 sacubitril/valsartan 200mg 每日兩次與使用 enalapril 10mg 每日兩次相比，患有有較低的比例發生因心血管疾病死亡或是因心臟衰竭住院之機率(兩組相比之相對風險，sacubitril/valsartan 一組之風險較 enalapril 組之風險低約 20%)，總死因死亡率亦較低。在次族群分析與分層分析時，基本上也呈現一致的結果，顯示發生目標事件(心血管疾病之死亡事件或因心衰竭在試驗期間有任一次住院)之風險大致上皆以 sacubitril/valsartan 一組較低。分層分

析與次族群分析之條件詳見本報告中相關段落之內容。而較可能影響本案藥品療效的先決因素為患者 NYHA 的分級，唯在 HFrEF 的條件下，不論 LVEF 的數值高低，使用 sacubitril/valsartan 之受試者相較於 enalapril，其發生目標事件(心血管疾病之死亡事件或因心衰竭在試驗期間有任一次住院)之風險仍一致較低。

在安全性部分，使用 sacubitril/valsartan 之組別最常出現的不良反應為低血壓、高血鉀、腎功能異常，與其他 RAAS 類藥物之不良反應相似。sacubitril/valsartan 的受試者發生低血壓的比例較 enalapril 組為高，而發生高血鉀與腎功能異常的患者則以 enalapril 組較高。然因不良事件停止治療的患者以 sacubitril/valsartan 一組較少，因腎功能異常需停止治療的患者也以 sacubitril/valsartan 一組較少。不良反應中發生血管水腫(angioedema)的人兩組發生比例的差異未達統計上顯著之水準。而大部分發生血管水腫的人皆不需治療或是僅需抗組織胺治療。需要使用類固醇或兒茶酚胺激素(catecholamine)治療，或是需住院的患者比例兩組沒有顯著的差異，而試驗中不管哪一組，無人因此發生呼吸道壓迫的現象。

(四)主要醫療科技評估組織之建議

1. CADTH/CDEC(加拿大)

CADTH 於 2016 年 3 月 18 日公告建議收載 Entresto (Sacubitril/Valsartan)用於治療先前經 ACEI 或 ARB 藥品合併乙型阻斷劑及其他必須藥品治療至少 4 週後仍持續有症狀之慢性左心室射出分率下降心臟衰竭患者。患者之左心室射出分率需為 40%以下，紐約心臟功能分級(NYHA)需為第 2 級(分級為 II)或第 3 級(分級為 III)，且血液中 BNP 或 NT-pro-BNP 數值需達特定條件。

2. PBAC(澳洲)

至 2016 年 5 月 3 日止，查無相關評估報告。

3. NICE(英國)

NICE 於 2016 年 4 月 27 日公布關於 sacubitril/valsartan 用於左心室射出分率下降慢性心臟衰竭患者之使用指引。其中建議收載 sacubitril/valsartan，但僅建議用於左心室射出分率(LVEF)35%以下之 NYHA 心臟功能分級 II、III、IV 級的心臟衰竭患者，且患者需已有服用穩定劑量之 ACEI 或 ARB 類藥物。其建議起始劑型為 100mg 每日兩次，於 2 到 4 週後提升至 200mg 每日兩次之目標劑量。NICE 指引中並不建議本案藥品用於未經 ACEI/ARB 類藥品治療的心臟衰竭患者。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供出一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，主要以一個全球性藥物經濟學模型結合國內相關數據，執行安喘心 50 毫克膜衣錠（Entresto，sacubitril/valsartan film-coated tablets，以下簡稱本品。）用於治療心臟衰竭（NYHA 第二至四級）合併射出分率減少（ $\leq 40\%$ ）之藥物經濟學分析報告。報告內容及查驗中心的評論如下。

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者委託國外顧問公司建立一個成本效用分析（cost-utility analysis）模型，目標族群為心臟衰竭（NYHA 第 II 至 IV 級）合併射出分率減少且目前已服用穩定劑量的血管張力素轉化酶抑制劑（Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI）或血管張力素 II 受體阻斷劑（Angiotensin II Receptor Blockers, ARB）的患者。模型主要策略如下：

- (1) 介入策略：使用本品（sacubitril/valsartan）併用標準治療，使用本品起始劑量為每日兩次 100 毫克。依據患者耐受情況於 2 至 4 週後加倍達到每日兩次 200 毫克的目標維持劑量；
- (2) 比較策略為：
 - A. 主要分析：使用 enalapril 併用標準治療；
 - B. 次要分析一：使用 ACEI（如 ramipril, perindopril）併用標準治療；
 - C. 次要分析二：使用 ARB（valsartan, candesartan）併用標準治療；

比較策略方面的主要分析中，enalapril 及本品相對療效、不良事件發生以及效用參數等，皆參考本品及 enalapril 相比較之樞紐雙盲隨機臨床試驗 PARADIGM-HF。次要分析方面，建議者透過 2012~2013 年健保資料庫分析，了解台灣 ACEI 及 ARB 的使用情形，並以最常用的 ACEI（enalapril, ramipril, perindopril）和 ARB（valsartan, candesartan）藥品作為比較品。此外，建議者以三篇網絡統合分析說明 ACEI 藥品間療效並無差異，且 ARB 與 ACEI 藥品間療效亦無差異。

建議者建立一個評估期為終身（30 年），分為兩個健康狀態的馬可夫模型，使用一個月作為模型週期，並進行半週期校正。模型成本及效益之折現率為 3.5%。

療效數據方面，建議者 PARADIGM-HF 試驗結果，並以迴歸世代模型（regression-based cohort model）來推估療效數據，建議者主要考慮（1）心血管相關疾病死亡率以及（2）全因住院率，此外，建議者也以試驗中得到之（3）生活品質（health-related quality of life（EQ-5D））數據做為模型效用數據。

成本方面，建議者考量藥物治療（pharmacological therapies）、住院費用、基礎治療費用、不良事件的費用和起始成本（treatment initiation costs）等等。並委託國內學術單位專家，分析健保資料庫心臟衰竭病人特殊需求檔，獲得本土參數。

此模型採用「patients-level simulation」，亦即建議者藉由考量 PARADIGM-HF 試驗不同病人的基礎特性以及使用的治療方式，用以預估病人可能獲得的療效、不良事件發生率以及相關成本支出，得到成本效益之比較結果，此外，亦可觀察出次族群之差異性。建議者同時也使用傳統的「mean patient analysis」方式，比較兩種分析方式之結果差異。

敏感度分析方面，建議者以單因子敏感度分析、情境敏感度分析以及機率敏感度分析，了解具不確定之參數，如 ACEI 及 ARB 與本品之相對療效、不同次族群在療效指標數據上可能的差異等對成本效益比較結果的影響。

基礎案例分析的結果顯示，本品相較於 enalapril 的遞增成本效果比值（Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER）為 96 萬/QALY（patient level analysis）和 89 萬/QALY（mean patient analysis）。而使用本品治療相較於使用 ARB（valsartan, candesartan）治療的 ICER 值分別為 84 萬/QALY（patient level analysis）和 83 萬/QALY（patient level analysis）。從情境分析結果顯示隨著不同的治療期間和評估期長度（time horizon）而使 ICER 值大幅度的改變，當減少評估時間（time horizon），ICER 值將超過 100 萬/QALY。在全因死亡率的情境分析結果顯示將使 ICER 值小幅增加到 100 萬/QALY。機率性敏感度分析結果顯示，相較於使用 ACEI 的病人群，使用本品之 ICER 值落在 90 萬/QALY 或 1,500 萬/QALY 以下的機率各為 50% 和 96%

2. 查驗中心評論

建議者所提出之國內經濟學報告研究主題與研究設計與申請給付範圍大致符合，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有詳細說明，對於參數的不確定性也有清楚的探討，整體而言其提供資訊之參考程度尚稱充分，惟有以下幾點較有疑義：

- (1) 建議者在評估藥品的相對治療療效之目標，基本假設參數均來自 PARADIGM-HF 試驗結果及統合分析結果，雖主張之目標族群占 PARADIGM-HF 試驗族群約有 90%，仍有部份試驗族群非本品所主張之適應

症對象，因此本品在本次申請給付之族群的相對療效分析結果及安全性／不良事件相關參數上尚具有部份的不確定性。

- (2) 建議者針對本品與比較品之對照治療的事件發生率，均取自PARADIGM-HF試驗結果及統合分析結果，雖有將部份參數進行本土化(納入台灣生命表)，建議者也比較試驗族群及台灣病人族群之基本特性，但考量國情及疾病特性，仍需更充份說明其他療效指標在台灣族群及試驗族群間可能的差異，才能足以適當反應國情。
- (3) 效用 (utility)：報告中指出由於台灣並無EQ-5D量表之效用轉譯標準，故並未進行該量表數據收集，故分析中直接引用試驗全體病人效用數值探討台灣情形。由於建議者並未提出說明，故效用結果於我國的適用性，尚具有部份的不確定性。
- (4) 建議者報告部分藥品單價與健保署公告之藥價不符，且查詢健保署資訊之時間有誤，因此在數據引用上尚有部份的不確定性。

(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 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 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 3 月 18 日公告一份評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 3 月 18 日查無相關報告。
NICE (英國)	於 2016 年 4 月 27 日公告一份評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 2 月公告一份醫療科技評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

1. CADTH/pCODR (加拿大) [8]

加拿大藥物專家委員會 (CADTH Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2016 年 3 月 18 日公告一份評估報告。基於臨床證據及符合成本效益等原因，建議有條件收載 sacubitril valsartan (以下稱本品) 用於治療心臟衰竭 (NYHA 第 II 至 IV 級) 合併射出分率減少之患者，主要在降低心血管死亡或心

臟衰竭住院風險。其建議給付適用對象如下：

- (1) 心臟衰竭合併射出分率減少左心室射出分率 ($\leq 40\%$)。
紐約心臟學會 (NYHA) 的心功能分類為 II-IV 的中度至重度心臟衰竭患者，並且最少需接受 4 週以上血管收縮素轉換酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管收縮素 II 接受器拮抗劑 (angiotensin II receptor antagonist, ARB) 穩定劑量的治療，患者可併用 β -阻斷劑和其他治療選項，包含醛固酮受體拮抗劑 (aldosterone antagonist) (若病人可耐受)。
- (2) 如果病人在過去 12 月因心臟衰竭住院，B 型利鈉尿勝肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) ≥ 150 pg/mL 或 N 端前乙型利鈉勝肽 (N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL; 或 plasma BNP ≥ 100 pg/mL 或 NT-proBNP ≥ 400 pg/mL。

CDEC 建議收載的理由如下：

- (1) 一個雙盲隨機對照臨床試驗 (PARADIGM-HF 實驗收納了 8,442 位病患)，隨機分成兩組，使用本品治療相較於使用 enalapril 治療，在心血管死亡風險或心臟衰竭住院風險均降低 20% (風險值 0.80; 95% 信賴區間 0.73-0.87)。
- (2) CADTH 共同藥物審查 (CADTH Common Drug Review, CDR) 評估本品若以建議者提出的價格 (50 mg, 100 mg 或 200 mg 劑量均為每錠 3.62 加幣) 計算，相較於 ramipril (ACEI)，本品用於治療心臟衰竭病患所得到之遞增成本效用比值 (incremental cost utility ratio, ICUR) 為 42,787 加幣/QALY。
- (3) 加入 PARADIGM-HF 實驗的患者為已接受 ACEI 或 ARB 穩定劑量的治療併用 β -阻斷劑，並常接受醛固酮受體拮抗劑 (aldosterone antagonist) 治療。

建議者提出一個成本效用分析 (cost-utility analysis)，比較心臟衰竭 (NYHA 第 II 至 IV 級) 合併射出分率減少之成人患者，使用本品 (每天 2 錠 sacubitril 97.2mg/valsartan 102.8mg) 治療與使用 ACEI 治療的成本效用，二種治療均併用基礎治療。這個分析是從加拿大公費醫療制度 (Canadian publicly funded health care system) 觀點來看，建議者提出一馬可夫模型，模型評估時限為 20 年。模型考慮了五種健康狀態 (health states)：4 種健康狀態是對應 NYHA 的心功能分類 I-IV 級 (依心臟衰竭嚴重程度遞增的順序排列) 和死亡期。全部的受試病人在進入模型時，均為 NYHA 分類 II-IV 級的中度至重度心臟衰竭患者。開始評估第 0-3 年間健康狀態的轉變 (transition) 是以 PARADIGM-HF 臨床試驗結果為基礎；第三年之後則假設病人族群中，不同 NYHA 程度之病人之分布情形恆定。健康狀態之效用 (utility) 數值參考 PARADIGM-HF 試驗中，以 EQ-5D 來評估受試者之生活品質；不同健康狀態之死亡率數據來自加拿大統計局 (Statistics Canada) 的各年齡組的全因死亡率，而評估期間前三年 (第 0-3 年) 之心血管死

亡率（CV mortality）以及全因住院率（all-cause hospitalization）來自 PARADIGM-HF 試驗數據，第 3-20 年則以存活模型以及迴歸模型進行後續推估。藥費（主要和基礎治療）、住院花費、每個月心臟衰竭管理花費及不良事件（adverse events, AEs）的管理費用。建議者指出若合併基礎治療，本品相較於 ACEI 的 ICUR 值為 29,999 加幣/QALY。

CDR 指出建議者的成本效用分析有一些限制：建議者的成本效用分析是使用 PARADIGM-HF 試驗資料分析的結果，是否可以類推到加拿大心臟衰竭病人的結果是不確定的；建議者的模型評估時限為 20 年，將治療效果做長期的推估，其結果也具有相當的不確定性，尤其是加拿大心臟衰竭的病人的平均年齡在 75 歲以上；建議者根據住院率估計 QALY 的損失；在不良事件使用的資源上有高估的情況；除此，在加拿大心臟衰竭的病人更常使用 enalapril 藥品進行治療，在選擇 ACEI 的代表藥品上，選擇 enalapril 作為比較品會比選擇 ramipril 更適合。

CDR 考慮上述的限制後，指出使用本品相較於使用 ACEI 的 ICUR 值為 42,787 加幣/QALY。最後，CDEC 指出建議者有以下 2 點沒有充份的證據：（1）本品要作為心臟衰竭第一線的治療在研究中並沒有被評估；（2）本品長期的安全性仍然具高度不確定性，需要未來持續評估。

2. PBAC（澳洲）

至 2016 年 3 月 18 日止查無相關評估報告和給付建議。

3. NICE（英國）[9]

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE）於 2016 年 4 月 27 日公告與本品相關之醫療科技評估報告（TA388），其建議收載本品作為慢性心臟衰竭合併射出分率減少（HF-REF, heart failure with reduced EF）的治療選項之一，其建議給付適用對象如下：

- （1）紐約心臟學會（NYHA）的心功能分類為 II-IV 的中度至重度心臟衰竭患者
- （2）心臟衰竭合併射出分率減少左心室射出分率 $\leq 35\%$
- （3）已經服用穩定劑量的血管緊張素轉化酶抑制劑（ACEI）或血管張力素 II 接受體阻斷劑（ARB）的患者

在經濟評估方面，建議者建立一個馬可夫模型來評估本品用於慢性心臟衰竭合併射出分率減少病人治療的成本效益。本品或 enalapril（或 candesartan）可併用標準療法（和其他基礎治療）。標準療法指的是進行 β -阻斷劑和拮抗劑（aldosterone）治療。基礎治療（background therapies）指的是接受利尿劑（diuretics）、抗心律不整劑（digoxin）、抗凝血劑（anticoagulants）、阿斯匹靈

(aspirin)、受體拮抗劑 (adenosine diphosphate antagonists) 和降血脂藥 (lipid-lowering drugs) 等藥物的治療。

馬可夫模型共包含兩個健康狀態：生存期 (alive) 和死亡期 (dead)，基本參數包含全因死亡率 (all-cause mortality)、全因住院率 (all-cause-hospitalization rates)、生活品質 (EQ-5D) 和不良事件率 (adverse event rates)。模型評估時限為終生 (30年)，以一個月作為週期的長度。

治療效果及生活品質資料主要參考 PARADIGM-HF 試驗 (納入 8,399 位患者)，在模型中使用的資源和成本包括：介入和療效對照品的成本 (包含基礎治療)、治療起始成本 (treatment initiation costs)、住院成本、心臟衰竭管理成本和不良事件成本。成本及效果之折現率均為 3.5%。

建議者提出的主要基本方案分析結果顯示，本品併用標準療法 (和其他基礎治療)，相較於 ACEI 併用標準療法 (和其他基礎治療)，決定性 ICER 值為 17,939 英鎊/QALY gained，和機率性 ICER 值為 18,818 英鎊/QALY gained。機率性敏感度分析結果呈現，使用本品比使用 ACEI 的病人羣，ICER 值落在 20,000 英鎊/QALY 或 30,000 英鎊/QALY 以下的機率各為 64% 和 93%。

單維決定性敏感度分析結果顯示，全因死亡率對於本品與 ACEI 的成本效益比較結果影響最大--故本品治療對於全因死亡率的影響、全因死亡率的基礎值以及病人年紀等數值變化對 ICER 直接有顯著影響。此外，健康效用數值因接受治療而增加的變化以及住院率降低等因素對成本效益比較結果亦有明顯影響。

另外，次要基本方案，試驗納入的患者是不能使用過 ACEI 治療，分析結果顯示本品併用標準療法 (和其他基礎治療)，相較於 ARB 併用標準療法 (和其他基礎治療)，決定性 ICER 值為 16,481 英鎊/QALY gained，而機率性 ICER 值為 17,599 英鎊/QALY gained。機率性敏感度分析結果呈現，使用本品比使用 ARB 的病人羣，ICER 值落在 20,000 英鎊/QALY 或 30,000 英鎊/QALY 以下的機率各為 60% 和 77%。

建議者也觀察若模型評估時改以心血管疾病死亡率 (cardiovascular mortality) 為療效指標 (而非全因死亡率) 對結果的影響。結果顯示本品和 ACEI 相比較時，確定性 ICERs 值為 16,678 英鎊/QALY gained，本品和 ARB 相比的確定性 ICERs 值為 16,569 英鎊/QALY gained。

NICE 的證據審閱小組 (Evidence Review Group, ERG) 認為建議者提供之經濟分析與模型架構大致可以接受。惟在臨床試驗納入病人的基礎平均年齡，建議納入 64 歲以上或甚至 75 歲以上之患者，較能反應真實臨床病人的年齡及真實的成本效益。除此，ERG 也指出臨床試驗中選擇治療之藥品劑量與實際臨床使用不

一致，在模型中本品使用劑量高於臨床上平均的耐受量，ERG也指出ARB，candesartan等藥品在建議者經濟分析模型中的劑量（每天32 mg）與在英國臨床應用研究資料集連結（Clinical Practice Research Datalink, CPRD）分析報告中平均使用劑量（在追蹤治療期每天使用10mg）及在英國臨床使用上觀察到candesartan每天平均使用劑量是不同的。ERG表示雖然建議者提出將本品視為新診斷病人的第一線治療用藥，在PARADIGM-HF試驗中病人族群卻無法代表新診斷為心臟衰竭之病人。ERG表示建議者在模型中若使用心血管死亡率，成本效益分析結果會較使用全因死亡率（all-cause mortality）更穩健（robust），因為使用全因死亡率可能會有高估的情況。

整體而言，NICE 委員會認為建議者對於本品的成本效益評估是相當穩健（robust）。NICE 委員會同意 ERG 所提出的建議，表示建議者所提出的經濟評估模型確有些不確定的因素存在，如：（1）在 PARADIGM-HF 實驗進入實驗的患者的年齡；（2）ERG 指出它在 PARADIGM-HF 實驗中，使用本品的目標劑量似乎不是一般患者的耐受量（tolerate），在臨床上是屬於高劑量的；（3）經濟模型中針對心臟衰竭合併射出分率減少左心室射出分率 $\leq 35\%$ 患者效益的證據較薄弱；（4）模型中並沒有直接的證據說明患者過去沒有使用過 ACEI 或 ARB 等。

NICE 委員會表示不管主要或次要基本方案分析，本品的治療效果，影響 ICER 值最大的因素皆為死亡率、死亡率基礎風險值和病人年齡。相較於 ACEI，使用本品之 ICER 為 26,000 英鎊/QALY gained。委員會並未計算使用本品治療相較於使用 ARB 治療的 ICER 值，但因本品相較於 ACEI 的 ICER 不會超過 30,000 英鎊/QALY gained，為符合成本效益治療的選項，故建議收載給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[20]

蘇格蘭藥物委員會（SMC）於 2016 年 3 月 7 日公佈評估報告 SMC No. (1132/16)，建議將 sacubitril/valsartan 24mg/26mg, 49mg/51mg and 97mg/103mg film-coated tablets（Entresto®）納入蘇格蘭的國民保健服務（Scotland National Health Service, NHS），用於治療成人慢性心臟衰竭合併射出分率減少（HF-REF, heart failure with reduced EF）。SMC 建議收載的理由主要基於本品相較於 ACEI 顯著降低心血管疾病所造成的死亡和心臟衰竭的住院，同時也會降低心血管死亡或心臟衰竭住院之風險和全因死亡率。

建議者提出一個成本效用分析（cost-utility analysis），主要比較本品與藥品 enalapril（廣泛使用的 ACEI）之成本效用，上述兩治療組除積極治療外，皆可併用標準療法和其他基礎治療。次要分析是比較使用本品治療與 ARBs 治療之成本

效用，兩治療組除積極治療外，亦皆可併用標準療法和其他基礎治療。SMC 臨床專家表示此分析中所包含的比較品是適切的。

建議者提出一個評估期為終身（30 年）之馬可夫模型，模型考慮了二種健康狀態（health states）：存活期（alive）和死亡期。存活期療效參數包含住院率、不良事件和隨著時間生活品質的改變。

模型主要的臨床數據來源來自於兩個 PARADIGM-HF 試驗和貝氏網絡統合分析的結果（Bayesian network meta-analysis，簡稱 NMA）。本品與 ACEI 相比，此模型的資料主要來自 PARADIGM-HF 實驗所測量的存活和住院率，在經濟模型中，在模型中使用全因死亡率取代心血管死亡率，使用全因住院率取代因心臟衰竭住院率。在 ARB 的比較，在這模型使用的臨床資料是來自 NMA。效用（utility）值參數來自 PARADIGM-HF 實驗中，以 EQ-5D 來評估受試者之生活品質。建議者指出受試者的生活品質基礎平均效益值為 0.78 和生活品質每年衰退值為 0.008。在控制住院和不良事件的影響後，本品對生活品質在統計上有顯著的影響。

主要分析結果顯示，本品與 enalapri 相比之 ICER 值為 18,348 英鎊/QALY。次要分析結果顯示，本品與 ARB 相比之 ICER 值為 16,621 英鎊/QALY。多項敏感度分析（sensitivity analyses）結果顯示以本品治療在所有的情境分析中皆佔優勢，當本品與 enalapri 和 ARB 比較時，結果將隨著不同的治療期間和時間區間（time horizon）而使 ICER 值大幅度的改變。效用值的改變對 ICER 值改變的幅度不大，若模型不考慮本品治療所帶來的效用改善時，則 ICER 值只會增加到 22,000 英鎊/QALY。

SMC 指出建議者的經濟評估具有許多不確定性，特別是藉由統計模型所外推之治療效果。敏感度分析結果指出，在治療區間、全因死亡率是敏感的，若治療區間在 5 年停止，則本品與 enalapril 相比 ICER 值增加到 32,000 英鎊/QALY；若使用次要療效指標（全因死亡率）進行分析，結果顯示在 95% 信賴區間 ICER 值為 34,000 英鎊/QALY。而在其他的敏感度分析結果發現，成本效用比較結果對於死亡率和不良事件發生率（adverse event）以及治療中斷率（discontinuation rates）是不敏感的，當降低以本品治療預期的死亡率時，ICER 值變化不大，亦即死亡率對成本效益分析結果無顯著影響；當假設不良事件發生率增加 5 倍和在治療中斷率增加 3 倍時，ICER 會增加到 21,000 英鎊/QALY。本品和 ARB 的次要比較中，NMA 指出本品的治療益處超過 ARB 的結果是不確定的。當不考慮本品降低病人全因住院率的療效時，全因死亡率的風險率（hazard ratio）可能會增加到 0.936（基本案例之全因死亡風險率為 0.81），ICER 值會增加到 30,000 英鎊/QALY。

整體而言，基於顯著的臨床療效以及符合成本效益，SMC 同意給付本品用於治療慢性心臟衰竭合併射出分率減少（HF-REF, heart failure with reduced EF）的成人病人。

財務影響方面，SMC 指出建議者估計治療的第一年約有 30,567 位病人使用本品，到第 5 年會增加到 31,066 位。第 1 年年成長率約 2%（637 位患者），到第 5 年會增加到 38%（11,858 位患者）。建議者估計第一年總醫療成本為 761,000 英鎊，到第 5 年總醫療成本會增加到 1,340,000 英鎊。SMC 臨床專家指出建議者顯著高估了第一年的成長率。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 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：HF-REF（heart failure with reduced EF）
Intervention	Sacubitril valsartan ； Sacubitril-valsartan ； Sacubitril/valsartan ； Entresto
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis, cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 28 日，以（Sacubitril valsartan 和 cost 等）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

針對建議者提出使用本品（Sacubitril/valsartan）治療 HF-REF 方面，依前述搜尋策略於 PubMed、Embase、Cochrane 以及 Airiti 資料庫進行搜尋並經標題與

摘要閱讀後，最終確認有2篇相關文獻針對本品用於治療HF-REF的經濟評估[21, 22]，相關文章並非依我國政策情境所執行之研究，主要內容摘要如下。

第一篇研究是美國臨床與經濟評估研究所（The Institute for Clinical and Economic Review）發展一個實證報告，包含系統的文獻回顧和成本效果分析（cost-effectiveness analysis）和可能的財務影響（budget impact assessment）去支持 2015 年 10 月 29 日加州科技評估論壇（the California Technology Assessment Forum，簡稱 CTAF）中所討論本品對心臟衰竭合併治療的影響 [21]。

A. 文獻回顧：本項研究指出本品對心臟衰竭合併治療的研究主要參考 PARADIGM-HF，一項隨機分配的第三期雙盲臨床試驗。試驗中比較本品和 enalapril 對於 8,442 個罹患有症狀的慢性心臟衰竭（NYHA 第 II 至 IV 級）及收縮功能障礙（左心室射出分率 \leq 35%）成人患者的作用。主要評估指標為發生心血管死亡或心臟衰竭第一次住院等事件。持續追蹤時間中位數為 27 個月。負責監督這項研究的數據監測委員會證實，接受本品治療的患者死於心血管疾病的機率明顯更低，判定此研究已達到研究終點而令期提前終止。

B. 成本效果分析：研究使用 PARADIGM-HF 試驗的資料，建立評估期為終身的成本效果分析模型（the lifetime cost-effectiveness），比較本品與使用 ACEI 治療的成本效果。結果顯示使用 ACEI 組的平均品質校正生活年為 5.5 年並且其總成本為 123,578 美元。使用本品相較於 ACEI 的 ICER 值為 50,951 美元/QALY gained。由敏感度分析結果發現，本品相較於 enalapril 可為病人帶來的效益對成本效果分析有顯著影響，如果本品相較於 enalapril 為病人帶來較佳的效益（benefit）連續達 3.3 年，使用本品相對 ACEI 的 ICER 值會超過 100,000 美元/QALY gained。

C. 財務影響分析：研究者以支付者的觀點，估計 5 年的財務影響。心臟衰竭人口中 NYHA 第 II 至 IV 級的比例約佔 75%，其中，同時具有收縮功能障礙之病人約有 48%，估計可能病人群約有 2.2 萬人。基於病人狀態以及治療情形，估計在五年內約有 75% 符合 FDA 核准適應症之病人群，亦即 1.7 百萬名病人會治療使用 sacubitril/valsartan 治療。評估 5 年內本品的財務影響，在扣除因降低心臟衰竭相關住院率和死亡率所節省之花費（平均治療一年平均抵銷 \$1,462 美元）後，總成本約 150 億美元，平均一年約有 30 億美元成本。研究者指出其計算 5 年的財務影響沒有超過美國新處方每年的閾值（閾值以醫療照護成本的成長率不超過美國整體經濟成長率為標準（\$9.4 億美元））。為使本品納入使用後每年造成的財務影響不超過閾值，本品價格需維持在 \$4,168 美元，故需有適當的藥價折扣。CTAF 評估小組決議，本品有很高或中期的照顧價值，成本效果值為 \$50,000 美元/QALY，儘管短期有高額的財務影響，但 CTAF 評估小組指出目前本品藥價在醫療照護系統是可接受的，並且支付者和採購者會透過談判取得藥價折扣，這將可以控制本品的財務影響，因此當本品具有良好的臨床效果及適當藥價折扣後，本品將可能放在“優先選擇”的藥品選項中。CTAF 評估小組就使用本品提出兩

點建議：(1) 限制心臟專科醫師在病人由其他治療方式過渡到本品治療的期間可開的處方，有效監控和管理不良事件的影響。(2) 將本品優先使用於治療年輕尚未惡化之病患，對於改變治療會有較好的耐受量。

此項研究結論指出本品相對於目前心臟衰竭的標準療法有更穩健的臨床利益、顯著較低的心血管死亡率以及心臟衰竭相關住院率。但本品長期的藥品安全性及其療效的外推性上，仍具有不確定性。CTAF評估小組從成本效果分析的結果指出如果試驗持續多年，本品的成本效果是相當良好的。若有適當的藥價折扣，本品對醫療照護體系的財務將不會有很大的影響。

另外一篇文獻中，King 等人於 2016 年研究使用本品治療治療，相較於使用 enalapri 治療心臟衰竭合併射出分率減少病人的成本效果分析(cost-effectiveness) 和平均品質校正生活年的成本[22]。研究者以第三方支付觀點去建立一個評估期為終身(40年)的馬可夫模型，受試者進入模型的起始年齡為 60 歲。模型成本及效益之折現率為 3%，並以 2015 年美元匯率基礎呈現。模型中的臨床參數主要來自 PARADIGM-HF 實驗的結果。研究結果顯示，使用本品相較於使用 enalapril 治療，更符合成本效果(60,391 美元 VS. 21,758 美元，增加 0.75 QALYs)。本品的成本效果取決於治療期間的長短，評估結果顯示若治療期為 3 年，ICER 值為 249,411 美元/QALY；當治療期為終身時，ICER 值為 50,959 美元/QALY。從結果顯示本品是一個具有成本效果的治療選項，但是否收載，取決於支付意願的閾值。研究者建議未來的調查應該包含本品臨床使用的相關實證，這將有助於作為未來決策制定的資訊。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者並無提供國內外藥物經濟學之文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據我國全民健康保險醫療統計年報，有關心臟衰竭引起的健康資源耗用之統計數據是歸類在「其他肺性循環疾病及其他型態之心臟病」，其中除了心臟衰竭(ICD9-CM 碼：428)外，尚包含了許多其他號際疾病分類碼(ICD9-CM)為 415.0、416-419、423、424、426 及 429 等的肺性循環疾病及其他型態之心臟病，而未將因心衰竭該項疾病而就診的資料獨立作統計，因而無法參考。惟依據健保署公佈資料，2014 年國人每住院者平均住院日前二十大疾病中，心臟衰竭(Clinical Classification System [CCS]分類代碼 108)排名第 11，總住院人數為

22,511 人，平均住院天數為 11.94 天[23]。

搜尋相關資料庫，Huang 等人於 2007 年發表的一篇研究以社區為基礎的前瞻式世代追蹤研究，資料顯示台灣的心臟衰竭的盛行率約 5.5%，並且最常發生的共病症為高血壓和糖尿病，除此研究顯示心臟衰竭合併射出分率減少<40%、<50%和<55%之發生率分別為 1.4%、6.1%和 10.5%，並且指出心臟衰竭合併射出分率減少的病人其 5 年和 10 年內的死亡率分為 14.1%和 48.2%，而心臟衰竭無合併射出分率減少的病人其 5 年和 10 年內的死亡率分為 14.1%和 24.4% [24]。Chen 等人於 2007 年發表的研究指出台灣心臟衰竭（NYHA 第 III 至 IV 級）的病人的死亡率高達 40-50% [25]，Tseng 等人在 2016 年發表一篇利用 2005 年臺灣健保抽樣歸人檔進行分析（主、次診斷任一國際疾病分類碼[ICD9-CM]前三碼為 398.91, 402.11, 402.91, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93 和 428）結果顯示台灣心臟衰竭的盛行率約 3.4%，平均住院率為 3.9%、平均住院天數為 15.8 天及平均總醫療費用（total medical expense）為新台幣 101,116.6 元 [26]。

(二)核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經審議認定其臨床定位及價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，參照全民健康保險新要收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的考量，茲說明如下。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 C09DX04 [5]，屬「C09D：Angiotensin II Antagonists, Combinations」的「C09DX Angiotensin II antagonists, other combinations」類，除本品外，同屬「C09DX Angiotensin II antagonists, other combinations」類尚有另外三種成份，唯僅本品核可用於治療「慢性心臟衰竭」，因此，以 ATC 碼觀點來看，無合適之參考藥品。另就健保給付之適應症作考量，查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[6]，以「慢性心臟衰竭」適應症進行搜尋，並未查獲本藥品外其他藥品。

由於本品與 enalapril（一種 ACEI 藥品）間在治療心臟衰竭（NYHA 第 II 至 IV 級）合併射出分率減少（ $\leq 40\%$ ）之病人具有一項樞紐性第三期雙盲性隨機臨床試驗 PARADIGM-HF，且含 enalapril 成分之藥品已經健保給付於心臟衰竭病人之治療。故綜觀上述，enalapril 部分適應症因與本品具有相同治療類別且具有直接比較臨床試驗，故本報告建議其為重要參考品。

另一方面，由於本品含 sacubitril (nepilysin inhibitor, NEPi) 以及 valsartan (ARB 的一種) 兩成份，若參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準中，複方製劑之核價方式，因 sacubitril 為新成份，無已給付之藥品，valsartan 則為可能的核價參考品。然而，由於本品並非一般複方製劑單純為物理性混和，而實為

sacubitril 以及 valsartan 所形成的超分子複合物 (supramolecular complex)，故若考慮以 valsartan 做為核價參考品需審慎評估。

(三) 財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估若本品收載於健保後，將用於治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會 NYHA 第 II 至 III 級) 且心室射出分率降低 ($LVEF \leq 35\%$)，並已經過穩定劑量 ACEI 或 ARB 治療之病人，取代 ACEI 及 ARB 類藥品之部分市場。預期在第一年至第五年 (2016~2020 年) 將有約 3,000 名至 22,000 名病人接受本品治療，本品藥費為 1 億 4 千萬-9 億 4 千萬，若考量取代現有治療藥物以及節省住院費用 (含因心臟疾病住院及任何其他原因住院) 等考量，則每年對健保可省下 4 千萬到 2 億 7 千萬，淨影響為 1 億到 6 億 7 千萬；若僅考量使用本品減少之因心臟疾病住院機率 (而不考慮其他原因住院情形)，則淨影響為 1 億 1 千萬到 7 億 3 千萬。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位：建議者預估若本品收載於健保後，將用於治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會 NYHA 第 II 至 III 級) 且心室射出分率降低 ($LVEF \leq 35\%$)，並已經使用過穩定劑量 ACEI 或 ARB 治療之病人，取代 ACEI 及 ARB 類藥品之部分市場。
2. 可能病人數：
 - (1) 心臟衰竭病人數：
 - A. 建議者以 2002 年-2013 年全民健康保險特殊需求檔進行分析，定義心臟衰竭病人條件如下：病人需出現三次以上心臟衰竭相關診斷 (ICD9: 428、402.01、402.41、402.91)，同時做過一種以上的心臟衰竭檢查 (EKG 或 X-ray)。建議者進一步分析 2009-2013 年歷年各年齡層 (<18 歲、18-44 歲、45-64 歲以及 65 歲以上) 符合上數定義之心臟衰竭病人，並有申報門診醫療利用之病人數。建議者另參考內政部歷年度各年齡層人口統計數據，計算出每年心臟衰竭病人，並有申報門診醫療利用之病人占各年齡總人口之比例，建議者稱之為「心臟衰竭門診利用率」。
 - B. 建議者以上述估算出之 2009-2013「心臟衰竭門診利用率」，將「平均每年門診利用率變化量」視為「平均年成長率」，假設各年齡層每年年成長率幅度相同，利用行政院經濟建設委員會 103 年人口推計-中推估數據，推估未來五年 (2016~2020) 年每年心臟衰竭，並有申報門診醫療利用之病人數。
 - (2) HFrEF 病人數：由於建議者查無台灣針對 HFrEF 進行之大型研究，建議者參考鄰近日本研究[27]，以 HFrEF ($LVEF \leq 35\%$) 的病人佔 40%，估計我國 HFrEF 病人數每年約 9-10 萬。建議者另以相關研究數據 (機密資料不公開)，

評估 NYHA 第 II 至 III 級有門診治療之 HFrEF 病人比例。

- (3) ACEI 或 ARB 治療病人數：建議者根據 Yin 等人於 2012 年所發表的研究顯示慢性心臟衰竭病人中使用 ACEI 或 ARB 的比例為 67%[28]，推算申請新藥之健保規範的病人數約 3 萬 8 千人~4 萬 5 千人。
3. 新藥市場滲透率：建議者考量新藥納入給付初期，受限醫院進藥程序，市場滲透率不高，爾後才逐年增加。本品治療位階是取代現有之 ACEI 以及 ARB，然而建議者認為本產品無法全面取代 ACEI 或 ARB，主要有兩點原因：(1)部分病人經過第一線 ACEI 或 ARB 治療後，心室射出分率改善；(2)本產品適應症限制於「慢性心臟衰竭」，故當病人急性入院。需暫時停止使用本品。建議者因此推估本品納入給付後第一年至第五年，市場滲透率為 9%-50%。
4. 本品與比較品每日藥費：建議者依據 Entresto® 仿單建議劑量，每日兩次，每次 50-200mg，3 種劑量申請相同的健保給付價；而在取代藥品方面，建議者依據健保資料分析結果，依最常使用 ACEI 或 ARB 藥品進行使用量分析，再依據各藥品之使用量加權後計算平均藥費，再將平均藥費乘以預估之使用量，以此計算整年度藥費。
5. 就醫率（配合度）：建議者根據文獻[29]調查結果顯示台灣高血壓使用 ARB 藥物，第一年的處方持有率為 50%，且逐年減少，因此建議者推估本品之就醫率為 60%。
6. 其他醫療費用：建議者依據 PARADIGM-HF 試驗結果顯示，使用本品可以減少與心臟疾病相關之住院率為 4%，且整體住院率亦減少 7%，並且依據建議者所提供之本土經濟學研究報告結果顯示平均每次心臟衰竭住院費用為 102,100 元，並依此費用基礎去計算可能節省之住院費用。

本報告針對建議者前述假設評論如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品納入給付後，會取代 ACEI 或 ARB 藥品，本報告認為應屬合理。然而，建議者申請之給付範圍中，提及僅已接受穩定劑量 ACEI 或 ARB 治療之病人才可使用本品，然未明確說明怎樣的情形下，病人會在穩定使用 ACEI 或 ARB 時，改以本品治療，故實際取代情形較不明確。
2. 可能病人數：
 - (1) 心臟衰竭病人數：
 - A. 建議者以 2002-2013 年全民健康保險特殊需求檔進行分析，納入條件中所列示之心臟衰竭相關診斷中，然本報告查無 ICD-9-CM 碼：402.41，故分析所得之資料具有不確定性。
 - B. 心臟衰竭門診醫療利用率：建議者在「心臟衰竭門診利用率」的「平均年成長率」計算上缺乏適當說明，且其直接以「平均每年門診利用率變化量」作為「平均年成長率」，與查驗中心公佈之「醫療科技評估方法學指引」中建

議之年成長率估算方式有所差異，若與指引中方法推估之年成長率比較，建議者有低估心臟衰竭病人數之可能性。

- (2) HFrEF 病人數：經諮詢數位臨床醫師以及探討相關文獻，本報告認為應屬合理。
- (3) ACEI 或 ARB 治療病人數：建議者根據 Yin 等人於 2012 年所發表的研究顯示慢性心臟衰竭病人中使用 ACEI 或 ARB 的比例為 67%[28]，本報告認為應屬合理。然而，本報告進一步驗證，Yin 所研究之主要目標族群為慢性心臟衰竭（NYHA 第 II 至 III 級）及收縮功能障礙（左心室射出分率 \leq 50%）的病人，與本品目標族群（NYHA 第 II 至 III 級，左心室射出分率 \leq 35%）有些微差異，故參數可能有不確定性。
3. 新藥市場滲透率：就建議者考量本產品適應症限制於「慢性心臟衰竭」，故當病人急性入院，需暫時停止使用本品一點，經諮詢臨床醫師後，本報告認為此假設與臨床實際狀況可能不相符，建議者應更清楚說明此假設之理由。
4. 比較品每日藥費：經查證「健保署藥品項查詢」顯示藥品於 105 年 4 月 1 日調整價格，為反應目前藥品的財務影響現況，故本報告以目前核定之藥價進行估算。另本報告參考健保署提供之歷年醫令資訊估算藥品使用比例，加權後得到每人每日藥費。將每日藥費乘以預估之使用量，計算整年度藥費。本報告計算出之藥費略高於建議者之數值。
5. 其他醫療費用：建議者計算住院費用時，無論是否因心臟疾病住院，皆以心臟衰竭住院費用考量，本報告認為並不合理。由於本品主要療效為改善病人因心臟疾病而住院或死亡的情形，故本報告在計算財務影響時，僅考慮使用本品前後心臟疾病住院率之改變，而不考慮其他原因之住院。

綜合而言，本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但部份參數及假設具有不確定性。本報告經修訂心臟衰竭門診醫療利用率，重新推估心臟衰竭病人數，並更新比較品之藥費，預估第一年至第五年約有近 4 千至 2 萬 4 千人使用本品，而逐年本品藥費為 1 億 5 千萬至 9 億 9 千萬，考量可能取代現有治療藥費近 2 千萬至近 1 億 4 千萬，並減少心血管相關住院花費 9 百萬至 6 千 2 百萬，預估本品納入給付後，逐年帶來之淨健保財務影響為 1 億 2 千萬至 7 億 9 千多萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者提供一則適用於國內情境之成本效用分析報告，在健保署觀點下，探討安喘心 50 毫克膜衣錠 (Entresto, sacubitril/valsartan film-coated tablets)，相較於使用 ACEI (如 enalapril, ramipril, perindopril) 或 ARB (valsartan, candesartan) 用於治療心臟衰竭 (NYHA 第 II 至 IV 級) 合併射出分率減少且目前已服用穩定劑量的血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs) 或血管張力素 II 受體阻斷劑 (Angiotensin II Receptor Blockers, ARBs) 的患者的成本效益，各策略均同時併用標準治療，主要分析使用 patient level analysis 分析方式，結果顯示，本品相較於 enalapril 的 ICER 為 96 萬/QALY；相較於使用 ARB (valsartan, candesartan) 治療，本品的 ICER 值為 84 萬/QALY。
2. 建議者所提出之國內經濟學報告研究主題與研究設計與申請給付範圍大致符合，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有詳細說明，對於參數的不確定性也有清楚的探討，整體而言其提供資訊之參考程度尚稱充分。
3. 加拿大及英國之 HTA 組織曾就 sacubitril/valsartan 用於治療心臟衰竭 (NYHA 第 II 至 IV 級) 合併射出分率減少之病人提出評估。兩國皆基於臨床證據及符合成本效益等原因，建議有條件收載 sacubitril/valsartan，用於治療心臟衰竭 (NYHA 第 II 至 IV 級) 合併射出分率減少，且已經穩定劑量 ACEI 或 ARB 治療之病人。
4. 蘇格蘭 SMC 在 2016 年 2 月公布之報告中，主要基於本品相較於 ACEI 顯著降低心血管疾病所造成的死亡和心臟衰竭的住院，同時也會降低心血管死亡或心臟衰竭住院之風險和全因死亡率，以及符合成本效益等原因，建議給付本品用於治療心臟衰竭合併射出分率減少 (左心室射出分率 $\leq 40\%$) 之病人。然 SMC 並未要求病人需已經穩定劑量 ACEI 或 ARB 治療。
5. 由於本品與 enalapril (一種 ACEI 藥品) 部分適應症具有相同治療類別且具有直接比較臨床試驗 PARADIGM-HF，故本報告建議其為重要參考品。另一方面，若參照「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」中「複方製劑之核價方式」， valsartan 則為可能的核價參考品。然而，由於本品並非一般複方製劑單純為物理性混和，而實為 sacubitril 以及 valsartan 所形成的超分子複合物 (supramolecular complex)，故若考慮以 valsartan 做為核價參考品需審慎評估。
6. 依據建議者提供之財務影響分析，若本品收載於健保後，將用於治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會 NYHA 第 II 至 III 級) 且心室射出分率降低 (LVEF $\leq 35\%$)，並已經過穩定劑量 ACEI 或 ARB 治療之病人，取代 ACEI 及 ARB 類藥品之部分市場。預期在第一年至第五年 (2016~2020 年) 將有約 3,000 名至 22,000 名病人接受本品治療，本品藥費為 1 億 4 千萬-9 億 4 千萬，若

考量取代現有治療藥物以及節省住院費用（含因心臟疾病或任何原因住院）等考量，則每年對健保可省下4千萬到2億7千萬，淨影響為1億到6億7千萬；若僅考量使用本品減少之因心臟疾病住院機率（而不考慮其他原因住院情形），則淨影響為1億1千萬到7億3千萬。

7. 綜合而言，本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但部份參數及假設具有不確定性。本報告經修訂心臟衰竭門診醫療利用率，重新推估心臟衰竭病人數，並更新比較品之藥費，預估第一年至第五年約有近4千至2萬4千人使用本品，而逐年本品藥費為1億5千萬至9億9千萬，考量可能取代現有治療，並減少心血管相關住院花費，預估本品納入給付後，逐年帶來之淨健保財務影響為1億2千萬至7億9千多萬元。

參考資料

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128(16): 1810-1852.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012; 33(14): 1787-1847.
3. Chronic heart failure in adults: management (NICE guidelines [CG108]). National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg108>. Accessed 2016/4/27.
4. Wang CC, Chen JH, Yu WC, et al. 2012 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the diagnosis and treatment of heart failure. *Acta Cardiologica Sinica* 2012; 28(2): 161-195.
5. ATC/DDD Index 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 2016/1/25.
6. 藥物、醫療器材、含化妝品許可證查詢作業. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 8, 2015.
7. 藥品給付規定內容(最新版). 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed November 8, 2015.
8. Canadian drug expert committee final recommendation--sacubitril/valsartan. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).
<https://www.cadth.ca/sacubitril-valsartan-SR0447>. Accessed 2016/5/3.
9. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction--NICE technology appraisal guidance [TA388]. NICE(National Institute for Health and Care Excellence).
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA388/chapter/3-Evidence>. Accessed 2016/4/27.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine* 2014; 371(11): 993-1004.
11. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in

- surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131(1): 54-61.
12. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *The New England journal of medicine* 2015; 373(23): 2289-2290.
 13. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *European heart journal* 2015; 36(30): 1990-1997.
 14. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *European heart journal* 2015; 36(38): 2576-2584.
 15. Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66(19): 2059-2071.
 16. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circulation Heart failure* 2016; 9(1).
 17. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circulation Heart failure* 2016; 9(3): e002744.
 18. Xie W, Zheng F, Song X, Zhong B, Yan L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis. *International journal of cardiology* 2016; 205: 65-71.
 19. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 4: CD003040.
 20. Scottish Medicines Consortium. sacubitril/valsartan 24mg/26mg, 49mg/51mg and 97mg/103mg film-coated tablets (Entresto®) SMC No. (1132/16) SMC Advice. Glasgow, UK; 2016 2016/3/7. Report No.: SMC No. (1132/16)
 21. Ollendorf DA, Sandhu AT, Pearson SD. Sacubitril-Valsartan for the Treatment of Heart Failure: Effectiveness and Value. *JAMA internal medicine* 2016; 176(2): 249-250.

22. King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2016; 4(5): 11.
23. 衛生福利部中央健康保險署. 國人醫療耗用、疾患就醫次數、就醫時間前二十大疾病統計; 2014 2016/04/20.
24. Huang CH, Chien KL, Chen WJ, et al. Impact of heart failure and left ventricular function on long-term survival—Report of a community-based cohort study in Taiwan. *European journal of heart failure* 2007; 9(6-7): 587-593.
25. Chen S, Chen M, Tang WW. Improving care for patients with heart failure: what can Taiwan accomplish? *Acta Cardiologica Sinica* 2007; 23(4): 211.
26. Tseng CH. Clinical features of heart failure hospitalization in younger and elderly patients in Taiwan. *European journal of clinical investigation* 2011; 41(6): 597-604.
27. Uchino K, Ishigami T, Ohshige K, et al. Left ventricular geometry, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with diastolic heart failure in Japan. *Journal of cardiology* 2009; 54(1): 101-107.
28. Yin W-H, Chen J-W, Jen H-L, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *American heart journal* 2004; 147(5): 931-938.
29. Hsu CI, Hsiao FY, Wu FL, Shen LJ. Adherence and medication utilisation patterns of fixed-dose and free combination of angiotensin receptor blocker/thiazide diuretics among newly diagnosed hypertensive patients: a population-based cohort study. *International journal of clinical practice* 2015; 69(7): 729-737.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋策略 (Literature search via PubMed/Cochrane Library)

1. PubMed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2016/3/28	sacubitril[All Fields] AND ("valsartan"[MeSH Terms] OR "valsartan"[All Fields])	55
#2	2016/3/28	ARNI[All Fields] AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])	43
#3	2016/3/28	Search #1 OR #2	84

2. Embase 電子文獻資料庫過程與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2016/4/27	sacubitril AND valsartan AND heart AND failure	345
#2	2016/4/27	arni AND heart AND failure	88
#3	2015/4/27	#1 OR #2	366
#4	2016/4/27	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim)	31

3. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2016/4/27	'sacubitril AND valsartan in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	0
#2	2016/4/27	'sacubitril AND valsartan in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'	0
#3	2016/4/27	'ARNI AND heart failure in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'	0
#4	2016/4/27	'ARNI AND heart failure in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'	0

附錄二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2016.03.28	1 ((("LCZ 696"[Supplementary Concept] OR "LCZ 696"[All Fields] OR "sacubitril valsartan"[All Fields]) OR sacubitril/valsartan[All Fields]) OR sacubitril[All Fields]) OR ("LCZ 696"[Supplementary Concept] OR "LCZ 696"[All Fields] OR "entresto"[All Fields])	106
		2 (((((cost effectiveness analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost) OR utility) OR effectiveness) OR cost-utility analysis	1050018
		3 #1 AND #2	8
Embase	2016.03.29	1 #1 (sacubitril valsartan) OR sacubitril/valsartan OR sacubitril- valsartan OR Entresto	41
		2 #1 AND cost AND effectiveness AND analysis	2
		3 #1 AND (cost utility) AND analysis	0
		4 #1 AND (cost benefit) AND analysis	0
		5 #1 AND cost minimization AND analysis	0
		6 #1 AND cost	4
Cochrane Library	2016.03.28	1 (sacubitril valsartan) OR sacubitril/valsartan OR sacubitril- valsartan OR Entresto	27
		2 (sacubitril valsartan) OR sacubitril/valsartan OR sacubitril- valsartan OR Entresto and cost effectiveness analysis	7
		3 (sacubitril valsartan) OR sacubitril/valsartan OR sacubitril- valsartan OR Entresto and cost-utility analysis	0
Airiti	2016.03.28	1 sacubitril valsartan	2