

曲克利弗爾周邊血管支架  
 (“COOK” Zilver PTX Drug Eluting Peripheral Stent  
 曲克利弗爾周邊血管支架)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-特材專用」資料摘要

特材名稱	“曲克”利弗爾周邊血管支架 COOK Zilver Drug Eluting Peripheral Stent		
建議者	台灣曲克股份有限公司		
廠牌	COOK	產地國別	愛爾蘭
材質	<u>塗藥支架</u> 1. 支架：Nitinol 2. 黃金標記：24K 黃金 3. 藥物塗層：Paclitaxel <u>輸送系統</u> 1. 握把：ABS Cicolac 2. 導管：Nylon 3. 導線：Stainless Steel 4. 導管頭：Vinyl radiopaque		
規格	1. 導入鞘尺寸：6 FR 2. 導線直徑：0.035 inch 3. 引導器長度：125;80 cm 4. 支架直徑：5;10 mm 5. 支架長度： 20;30;40;60;80;100;120mm	單位	SET
型號	ZIV6-35-125; 80-5:10-20; 30; 40; 60; 80; 100; 120-PTX		
組件	塗藥支架、輸送系統		
使用科別	心臟內科、心臟血管科、放射科		
主管機關許可適應症/效能/用途	Zilver PTX 周邊血管支架適用於治療膝上股動脈的症狀性血管病變，但該動脈需有 4 至 9mm 的參考血管直徑。為避免累及股總動脈，支架的近端必須置於股淺動脈起始部位以下至少 1cm 處。為避免累及膝下動脈，支架的遠端必須置於股骨上髌平面以上位置。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
臨床使用方式	1. 穿刺針穿刺，導入導線，移除穿刺針；藉由導線導入擴張		

	器材。 2. 在透視檢查下以輸送導引系統導入支架，展開支架後退出系統。 3. 進行動脈造影以確認支架完全展開。取出導線和導入鞘。
此次案件類別	<input checked="" type="checkbox"/> 新功能類別 <input type="checkbox"/> 申請自付差額

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、 主要醫療科技評估組織：查無相關給付建議內容可供參考。
- 二、 英國國家衛生健康研究院 (National Institute for Health Research, NIHR)於 2014 年 2 月公告一份《Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis》醫療科技評估報告。
  - 該 HTA 報告評估使用塗藥支架(drug-eluting stent, DES)、可自展的支架(self-expanding stents, SES)、血管內近接治療 (endovascular brachytherapy, EVBT)、及塗藥球囊導管術(drug-coated balloons, DCBs)，與經皮血管腔內血管成形術 (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) 相比較，於週邊動脈血管阻塞性疾病目前的臨床效果與成本效益。共有 40 個隨機對照試驗被納入統合分析。
  - 統合分析顯示：相較 PTA，可自展的支架(SES; RR 為 0.67 [95% 信賴區間(CI) 0.52 to 0.87])、血管內近接治療後第 12 個月 (EVBT; RR 為 0.63 [95% CI 0.48 to 0.83])、塗藥球囊導管術(DCBs)後第 6 個月(DCBs; RR 為 0.40 [95% CI 0.23 to 0.69]) 及塗藥支架(DES)，均可顯著降低再狹窄率。
  - PTX 塗藥支架組(DES)和 PTA 相比較的試驗，於 suboptimal PTA 的病人再進行塗藥支架組與裸金屬支架組的隨機分派，試驗結果於第 12 個月時兩組病人的血管再狹窄率分別為 PTX 塗藥支架組的 16.9%比 PTA 組的 67.2%，具統計顯著的差異。
- 三、 相對療效與安全性：

相對療效實證資料係來自一項隨機分派、公開標籤、多國多中心臨床試驗結果，比較 Zilver PTX 塗藥支架和 PTA 治療的臨床效果與成本效益。試驗共納入 479 人，具有新發或再次狹窄之膝上股腘動脈病變病人，以 1:1 的比例隨機分派至兩組，而在 PTA 組未成功(suboptimal PTA)的病人將會接受再次的隨機分派，以 1:1 的比例分至 Zilver



PTX 塗藥支架組或 Zilver 裸金屬支架組。術後追蹤 6、12、24 個月，主要分析試驗追蹤至第 12 個月時，Zilver PTX 塗藥支架組與 PTA 組病人的無事件存活率(event-free survival, EFS)與第一次血管通暢率(primary patency)，以及 Zilver PTX 塗藥支架組與裸金屬支架組的療效差異。

- 療效結果：在試驗第 12 個月時，Zilver PTX 塗藥支架組的主要療效指標表現優於 PTA 組病人，即 Zilver PTX 塗藥支架組病人病灶的血管通暢程度表現較好(82.7% 比 32.7%)。針對 suboptimal PTA 的病人，進行 Zilver PTX 塗藥支架組與 Zilver 裸金屬支架組的比較，結果顯示試驗第 12 個月時，PTX 塗藥支架組病人的血管通暢率(primary patency)較高(90.2% 比 72.9%)
- 安全性結果：試驗第 12 個月時，Zilver PTX 塗藥支架組病人的無事件存活(EFS)表現不劣於 PTA 組病人(90.4% 比 83.9%)。最常見的主要不良事件為目標病灶血管再手術(TLR)，Zilver PTX 塗藥支架組與 PTA 組的比例分別為 9.5%與 16.1%。

四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。

五、 成本效益：並無具本土決策情境之成本效益分析證據可供參考。

六、 健保財務影響：廠商認為若將本品收載於健保，五年內約有 360~530 位病人使用 800~1,200 個本品，特材部份總費用約為 6,300 萬~9,200 萬元。查驗中心認為廠商整體費用估算仰賴法國情境，無法完全反應本土臨床實踐以及族群特性，使得分析結果具有不確定性。查驗中心佐以健保署所提供目前淺骨動脈裸金屬支架以及覆膜支架之申報量推估，若本品納入健保給付，在給付規範與淺骨動脈裸金屬之現行規範相同 (A220-4)、全額給付並以廠商建議價計算的情況下，廠商估算之特材使用量尚可做為決策參考依據，依據廠商申請價格計算其預算影響約為 3,300 萬~4,800 萬元；若為差額負擔，依據冠狀動脈裸金屬支架以及塗藥支架過去市佔率分佈經驗，推測廠商估算之特材使用量可能略微高估。

## 【“曲克利弗爾周邊血管支架”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 103 年 9 月 23 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，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特材給付時之參考，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特材之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案特材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

#### 1. 疾病治療現況[1-5]

周邊動脈阻塞疾病(peripheral arterial disease, PAD)、腦血管疾病(cerebrovascular disease)以及冠狀動脈疾病(coronary artery disease, CAD)是粥狀動脈栓塞(atherothrombosis)的三大主要症候群。此類進展性疾病晚期的臨床表現包括血管管腔狹窄(或閉塞)與器官缺血(end-organ ischemia)[1]。其中，周邊動脈阻塞疾病係指除主動脈(aorta)之外其他的血管阻塞，包括頸動脈、脊椎、上肢、腸繫膜、腎臟與下肢等處的血管阻塞。而下肢週邊動脈疾病主要發生於自主動脈腸骨動脈(aortoiliac artery)及其往下的分枝，包括髌骨動脈、股動脈、股腘動脈(femoral-popliteal artery)及膝腘動脈等下肢週邊動脈阻塞的疾病。由於本案申請醫材「Zilver PTX 周邊血管支架」適用於治療膝上股腘動脈的症狀性血管病變，所以，以下主要依據歐洲心臟科學會(European Society of Cardiology, ESC)公布之臨床診療指引[2]、美國心臟科學會[3](American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA)發表之期刊、英國國家健康暨照護卓越研究院[4](National

Institute for Health and Care Excellence, NICE)以及泛大西洋學會聯盟[5](Trans-Atlantic Inter-Society Consensus, TASC)發表的治療指引內容，簡要介紹下肢動脈疾病(lower extremity artery disease, LEAD)。

下肢動脈疾病依據 Fontaine 或 Rutherford 分類法(Fontaine or Rutherford classifications)，可以歸為以下幾種類型。值得注意之處是，不同病人雖然有著相似的疾病進展，但是，他們的臨床症狀和疾病嚴重度卻可能不同。

表一、下肢動脈疾病的臨床分級[2]

Fontaine 分類法			Rutherford 分類法		
等級 Stage	症狀	↔	等級 Grade	類別 Category	症狀
I	沒有症狀	↔	0	0	沒有症狀
II	間歇跛行	↔	I	1	輕度跛行
			I	2	中度跛行
			I	3	重度跛行
III	缺血性休息痛	↔	II	4	缺血性休息痛
IV	潰瘍或壞疽	↔	III	5	輕度組織損傷
			III	6	主要組織損傷

下肢動脈疾病最典型的症狀為間歇跛行(intermittent claudication)，即小腿疼痛並隨著步行疼痛程度加重，這樣的狀況通常會在休息後緩解。如果病人動脈阻塞的位置屬於更近端的動脈，例如主動脈腸骨動脈(aortoiliac artery)，則其疼痛範圍會延伸至大腿以及臀部。病情進展之後，此類疼痛會在休息時出現，部位多為腳部，即腳部持續感覺寒冷。如果病人趾部或下肢遠端有潰瘍或壞疽等症狀產生，代表其血管缺血嚴重，是下肢動脈疾病最嚴重的臨床症狀。此類潰瘍通常極度疼痛，並可能發展至局部創傷。相關風險因素與冠狀動脈疾病的重要病因相近，包括吸菸、血脂異常、糖尿病、高血壓等。根據流行病學研究顯示，吸菸是造成下肢動脈疾病的一項重要風險因素，而且與吸菸數量呈正相關，戒菸將使得病人間歇跛行的發生率快速下降。

相關的疾病診斷項目包括踝肱血壓指數<sup>1</sup>(ankle-brachial index, ABI)、運動心電圖(treadmill test)、都卜勒超音波、電腦斷層血管攝影(computed tomography angiography)、核磁共振血管攝影(magnetic resonance angiography)、數位化分層血管攝影(digital subtraction angiography)等。針對有臨床症狀的下肢動脈疾病病人，可行的治療方案如下[2]：

<sup>1</sup> 踝肱血壓指數是指將小腿測得的血壓數值與上臂測得的血壓數值相比，做為篩檢周邊血管疾病的工具[2]。ABI 數值小於 0.9 代表周邊血管病變。

- (1). 保守治療：保守治療的目的，是為了改善病人間歇跛行的症狀，即增加病人步行的距離和舒適感，具體方案包括運動療法和藥物療法。

■ 運動療法：

下肢動脈疾病病人應接受運動治療，治療完成後，亦應常規運動，即每天步行、重複提高腳跟或彎曲膝蓋<sup>2</sup>。

■ 藥物療法：

可使用的藥物包括 cilostazol<sup>3</sup>、naftidrofuryl<sup>4</sup>、pentoxifyline、carnitine and propionyl-L-carnitine、bufloxedil、抗高血壓藥物、降血脂藥物、抗血小板藥物等，宜遵從臨床醫師指示使用。

(2). 血管內治療(endovascular treatment)

如何選擇最適宜的病人接受血管重建術(revascularization)，應依照個別病人病況而定，需要考量之處包括病灶解剖分類<sup>5</sup>、其他共病、醫療設備與專業人員、病人喜好等。與外科手術相比，血管內治療最主要的缺點是長期血管管腔通暢率(patency)較低。除了支架置放的處置外，目前置放塗藥氣球或塗藥支架似乎可以改善血管重建術(revascularization)的通暢率。針對股腘動脈病灶的處置建議如下表：

表二、股腘動脈病灶的血管重建術(revascularization)建議[2]

建議內容	證據強度 <sup>7</sup>	證據等級 <sup>8</sup>
當病人適合進行血管重建術時，建議首先給予所有股腘動脈病灶分類屬 TASC 分類 A-C 級病人血管內治療。	I	C

<sup>2</sup> Fontaine 分類第IV級的病人，不應常規進行運動訓練。

<sup>3</sup> Cilostazol 為磷酸雙脂酶-3 抑制劑(phosphodiesterase-3 inhibitor)。

<sup>4</sup> Cilostazol 為磷酸雙脂酶-3 抑制劑(phosphodiesterase-3 inhibitor)。

<sup>5</sup> 根據 TransAtlantic Inter-Society Consensus 的共識，將周邊血管疾病的處置依病灶不同給予分類，其中，股腘動脈部分分為 A、B、C、D 四類。A 類病灶指「(1)單一病灶，病灶長度≤10 公分，或者，(2)單一阻塞，病灶長度≤5 公分」；B 類病灶指「(1)多處病灶(狹窄或阻塞)、每一病灶長度≤5 公分，或者，(2)單一狹窄或阻塞，病灶長度≤15 公分且沒有涉及膝下動脈(infra geniculate popliteal artery)，或者，(3)單一或多處病灶，但是缺乏通暢的脛骨血管進行遠端繞道手術，或者，(4)嚴重鈣化阻塞、病灶長度≤5 公分，或者，(5)單一腘動脈狹窄(single popliteal stenosis)」；C 類病灶指「(1)多處狹窄或阻塞、總病灶長度>15 公分、有或無伴隨鈣化，或者，(2)經過兩次血管內治療後仍再次發生狹窄或阻塞」；D 類病灶指「(1)總股動脈或淺股動脈慢性阻塞(病灶長度>20 公分且涉及腘動脈)，或者，(2)慢性腘動脈與近端三叉血管(proximal trifurcation vessels)阻塞」[2]。

<sup>7</sup> 依照實證資料或專家共識，將建議內容分為五個等級，其中，等級 I 係指給予建議中的處置是對病人有療效和效益；等級 II a 係指建議內容傾向其具有效益，應考量使用(should be considered)；等級 II b 係指建議內容較不具有良好的實證資料支持，可能可以考量使用(may be considered)[2]。

<sup>8</sup> 依照實證資料來源，將指引之建議內容分類為三個等級，其中，等級 A 係指實證資料源自於數個隨機分派試驗或統合分析；等級 C 係指建議內容源自於專家共識，或者，小型研究、回溯性研究、登錄資料[2]。

首次支架置放 <sup>9</sup> (primary stent implantation)應考量給予股腘動脈病灶分類屬 TASC 分類 B 級的病人。	II a	A
在有臨床專業人員可以進行血管內治療的情況下，首次的血管內處置可能也可以考慮給予病灶分類屬 TASC 分類 D 級且有嚴重共病的病人。	II b	C

### (3). 外科手術治療

血管手術提供下肢缺血病人另外一種血管重建術的選擇，ESC 指引的建議內容如下表。

表三、下肢動脈疾病病人的外科手術建議

建議內容	證據強度 <sup>10</sup>	證據等級 <sup>11</sup>
當考慮給予病人的髂骨下病灶(infrailiac lesions)進行外科手術治療時，自體隱靜脈(autologous saphenous vein)是繞道手術(bypass graft)的選擇。	I	A

### (4). 間歇跛行的治療

病人間歇跛行的治療建議包含醫事人員監督下進行的運動療法(證據等級 IA)、非醫事人員監督下進行的運動療法(證據等級 IC)、當間歇跛行影響病人日常生活時給予藥物治療(證據等級 II bA)、保守治療改善間歇跛行效果不佳時應考慮血管重建術(證據等級 II aC)等。

### (5). 嚴重肢體缺血(critical limb ischemia, CLI)的治療

嚴重的肢體缺血是下肢動脈疾病最嚴重的臨床症狀，定義為病人肢體出現缺血性休息疼痛、缺血性病灶或壞疽。與急性肢體缺血(acute limb ischemia, ALI)相比，此類症狀為一慢性的病況。治療建議包含血管重建術(證據等級 IA)、當技術可以獲得時可以考慮血管內治療為第一線治療(證據等級 II bB)、當無法進行血管重建術時可以考慮給予前列腺素(prostanoids)(證據等級 II bB)。

<sup>9</sup> 通常支架治療有兩種不同的使用時機，其一為「做為血管成形術的輔助治療」，即初次血管成形術治療結果不理想時進行的支架置放，又被稱為「選擇性支架置放(selective stenting)」或「救援支架置放(bailout stenting)」。另外一種時機則「做為血管成形術過程的一部分」，又被稱為「首次支架置放(primary stenting)」[6]。

<sup>10</sup> 依照實證資料或專家共識，將建議內容分為五個等級，其中，等級 I 係指給予建議中的處置是對病人有療效和效益[2]。

<sup>11</sup> 依照實證資料來源，將指引之建議內容分類為三個等級，其中，等級 A 係指實證資料源自於數個隨機分派試驗或統合分析[2]。

## (6). 急性肢體缺血(ALI)的治療

急性肢體缺血是指肢體動脈灌流突然降低的情況，可能原因包括血栓(thrombotic causes)或栓塞因素(embolic causes)，例如脛動脈瘤(popliteal aneurysm)血栓、動脈栓塞(aortic embolization)等。治療建議包含第二級<sup>12</sup>之急性肢體缺血應給予緊急的血管重建術治療(證據等級 IA)、如果病人有運動或嚴重的感覺喪失應給予外科手術治療(證據等級 IB)等。

## 2. 疾病治療醫材於我國之收載現況[7]

## (1). 健保給付規定[7]

根據健保署公告之「特材品名適應症及使用規範(103年8月版)」，與本案醫材治療疾病「下肢動脈疾病」相關內容如下表所示。

表四、特材品名適應症及使用規範[7]

給付規定分類碼	大小類碼	品名	給付規定
A220-4	C-B-	淺骨動脈血管支架	(100.4.1 生效)淺股動脈給付規定訂定如下： 經 1:1 氣球擴張術治療後，殘餘狹窄達 50% 以上，且該長度超過 30mm 或合併前向血流未達正常(即 TIMI FLOW ≤ II) 並符合下列條件之一：一、藥物無法改善之間歇性跛行(ABI < 0.7)：影像檢查顯示為狹窄程度大於 75%且長度小於 16 公分內之 SFA 病灶，且遠端無有效之側枝循環時。二、危急性肢體缺血 Critical Limb Ischemia(ABI < 0.4 併有 resting pain or poor wound healing)：為保留肢體免於截肢，SFA 病灶長度可不限於 16 公分內，但必須於血管攝影下至少有一條通往足部之血管或合併進行膝下血管整形術。
A220-5	C-B-	血管治療導管(下肢)	(100.7.1 起)血管治療導管(下肢)之給付規定訂定如下： 為治療股動脈及其下肢動脈狹窄或堵塞，而進行經皮動脈血管成型術時，除須符合直徑大於或等於所選球囊之直徑，並符合以下所列條件之一： 1. 進行經皮動脈血管成型術之血管需有至少一處，其直徑堵塞達 ≥ 50%，且病人有符合以下嚴重程度之症狀之一：(1) 中度以上間歇性跛行 (Fontaine Stage II b)。(2) 下肢在休息狀況下有缺血性疼痛 (Fontaine Stage III)，及/或(3) 缺血性潰瘍或壞死 (Fontaine Stage IV)。

<sup>12</sup> 依據病人臨床症狀，將急性肢體缺血分為三級(Grade I, II, III)，其中，第二級又細分為 II A 和 II B 兩級。II A 級係指病人腳只感覺稍微有喪失，僅有小部份威脅性；而 II B 級則指有多個腳趾喪失感覺，有立即的威脅性[2]。



			<p>2.膝下動脈狹窄，大小腿間階段壓差(segmental pressure)&gt;20mmHg，並經影像檢查（超音波、電腦斷層、核磁共振及血管攝影等）有大於 80 %以上及幾乎完全阻塞病灶。</p> <p>3.膝下血管動脈剝離後所引起之血管狹窄。</p> <p>4.當膝下血管狹窄處在 0.018” 氣球導管下無法穿透進行治療時。</p>
A220-9	C-B-	周邊血管支架(含人工血管)	<p>(自 101.10.1 起)周邊血管支架(含人工血管)之給付規定:</p> <p>1.周邊血管動脈瘤。</p> <p>2.周邊血管非典型動脈瘤，包括偽動脈瘤、動脈瘤合併感染、動靜脈瘻管。</p> <p>3.周邊血管先天性或創傷性動靜脈異常交通。</p> <p>4.主動脈人工血管支架手術中用以維持重要分枝血管暢通。</p> <p>5.洗腎用人工血管動靜脈瘻管之人工血管與靜脈接合處狹窄，經氣球擴張後，回縮性病灶在三個月內須作兩次以上之氣球擴張者。</p> <p>6.下肢動脈阻塞性疾病，符合下列二者之一：</p> <p>(1)藥物無法改善之間歇性跛行(ABI&lt;0.7)：影像檢查顯示為狹窄程度大於 75%且長度大於 16cm 之淺股動脈(SFA)病灶，且必須於血管攝影下至少有一條通往足部之血管或合併進行膝下血管整形術。</p> <p>(2)危急性肢體缺血(ABI&lt;0.4,resting pain or poor wound healing)：為保留肢體免於截肢，但必須於血管攝影下至少有一條通往足部之血管或合併進行膝下血管整形術。</p>

## (2). 健保給付品項

根據與本案醫材治療疾病「下肢動脈疾病」相關之給付規定，目前健保已給付品項如下表。

表五、特材品名與已給付品項數

給付規定分類碼	品名	已給付之品項數 <sup>13</sup>
A220-4	淺骨動脈血管支架	16 項
A220-9	周邊血管支架(含人工血管)	3 項

<sup>13</sup> 此欄之數據係由健保署提供。

## 二、療效評估

### (一)、醫療科技評估報告

#### (1). CADTH/pCODR(加拿大)[1, 2]

在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“paclitaxel”後，共獲得 15 筆資料。經過逐筆閱讀，與本案研究主題相近者僅有一份文獻[1]，係於 2013 年 5 月 Health Technology Update 期刊發表之「塗藥支架在周邊血管疾病的應用<sup>14</sup>」，針對 Zilver PTX 用於周邊血管疾病的療效與成本進行評估。相關 Zilver PTX 樞紐試驗於療效章節之「美國食品藥物管理局審查報告」段落具較完整陳述。

此份報導之參考目錄中，有一份安大略省醫療科技評估委員會於 2010 年 9 月公告文獻[2]，主題為「安大略省對於下肢周邊血管病使用支架治療的建議<sup>15</sup>」。分析結果係源自於文獻搜尋到的 20 篇已發表文獻，包括 5 篇針對隨機分派試驗進行的系統性文獻回顧或統合分析研究以及 5 篇隨機分派研究。根據納入分析文獻的研究主題，分為四個子題進行統合分析，即「氣球擴張支架(balloon expandable stents)與經皮氣球擴張術(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)在治療淺骨動脈疾病(superficial femoral artery disease)的療效比較」、「自體擴張支架(self-expandable stents)與經皮氣球擴張術在治療淺骨動脈疾病的療效比較」、「氣球擴張支架與經皮氣球擴張術在治療髂動脈阻塞性疾病(iliac artery occlusive disease)的療效比較」、「塗藥支架與氣球擴張裸金屬支架在治療小腿動脈(crural arteries)的療效比較」等子題。最終，根據分析結果做出以下兩點結論：

- 基於中等程度的實證資料，OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee)建議使用自體擴張支架用於淺骨動脈疾病的治療<sup>16</sup>。
- 由於使用塗藥支架治療周邊動脈血管疾病(在當時)尚未取得加拿大衛生部之適應症，因此，OHTAC 無法對此一適應症給予任何建議，在塗藥支架已經取得衛生部適應症的部份，由於可以獲得的實證資料品質非常低，所以在沒有進一步研究發表前，建議先避免使用<sup>17</sup>。

<sup>14</sup> 原文為“Drug-eluting stents for peripheral artery disease”。

<sup>15</sup> 原文為“OHTAC Recommendation – Stenting for peripheral artery disease of the lower extremities”。

<sup>16</sup> 根據報告內容，其所謂自體擴張支架係指自體擴張之裸金屬支架。

<sup>17</sup> 根據報告內容，塗藥支架係指 sirolimus 塗藥支架。

(2). MSAC/PLAC<sup>18</sup> : Prostheses List (澳洲)[3-5]

在澳洲政府衛生部(Australian Government Department of Health)網頁鍵入關鍵字“paclitaxel”後，共獲得 179 筆資料。如果將關鍵字修改為“paclitaxel stent”，可以獲得 422 筆資料。如果進一步將關鍵字修改為“paclitaxel drug eluting peripheral stent”後，則可以獲得 18 筆資料。經過標題逐筆閱讀，皆為 paclitaxel 支架用於冠狀動脈疾病的資訊，查無與本案研究主題相關之評估報告可供參考。

惟根據澳洲政府提供之“Prostheses List”<sup>19</sup>給付申請表格，在“Vascular Prostheses Grouping and Benefits”章節，塗藥支架的給付價格皆為 2400 澳幣。而本案申請醫材 Zilver PTX 亦名列 Prostheses List(2014 年版)中[5]。

(3). NICE/NHS<sup>20</sup> (英國)[6, 7]

- A. 在 NICE 網頁鍵入關鍵字“paclitaxel”後，共獲得 65 筆資料。如果將關鍵字修改為“paclitaxel stent”，則獲得 4 筆資料，其中包括三份指引(為塗藥支架在冠狀動脈心臟病的應用相關)，另外一份為廠商申訴的議題與 NICE 的決議文件，並無任何與本案研究主題相關之評估報告可供參考。如果將關鍵字修改為“lower limb peripheral arterial disease”，可以獲得 35 筆資料，其中，與本案研究主題相關者，為發表於 2012 年 8 月份的一份治療指引[7]。指引中，在「間歇跛行治療」此一章節，對於血管重建術(revascularization)或支架置放的建議如下表(僅節錄支架相關內容)。

1.5.4	不要將首次支架置放術(primary stent placement)給予因主動脈腸骨動脈(除非管腔完全閉塞)或股腘動脈疾病造成間歇跛行的病人。
1.5.5	因為主動脈腸骨動脈完全閉塞(並非狹窄)造成間歇跛行的病人，應考量給予首次支架置放處置。
1.5.6	當進行支架置放術以治療間歇跛行時，應使用裸金屬支架。

- B. 此外，英國國家衛生健康研究院 (National Institute for Health Research, NIHR)於 2014 年 2 月公告一份《Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis》醫療科技評估報告[45]。

<sup>18</sup> MSAC 為澳洲政府之 Medical Service Advisory Committee; PLAC 為澳洲政府之 Prostheses List Advisory Committee。

<sup>19</sup> “Prostheses List”所表列之項目為澳洲私人健康保險(Private Health Insurance)給付之品項。

<sup>20</sup> NIHR 為英國國家衛生健康研究院(National Institute for Health Research)

- 該報告評估使用塗藥支架(drug-eluting stent, DES)、可自展的支架(self-expanding stents, SES)、血管內近接治療(endovascular brachytherapy, EVBT)及塗藥球囊導管術(drug-coated balloons, DCBs),與經皮血管腔內血管成形術(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)相比較,於週邊動脈血管阻塞性疾病(PAD)之目前的臨床效果與成本效益。評估報告中系統性收集MEDLINE、EMBASE及Cochrane Library等資料庫中至2011年10月為止之相關文獻,並以NHS觀點及離散事件模擬(discrete-event simulation model)分析,對於間歇性跛行(intermittent claudication, IC)病患及嚴重肢體缺血(critical limb ischemia; CLI)病患兩個群體,分別進行檢視與成本效益分析。
- 報告中共有40個隨機對照試驗被納入分析,其中許多試驗的樣本數很小。統合分析顯示:相較於經皮血管腔內血管成形術(PTA),可自展的支架(SES; RR為0.67 [95%信賴區間(CI)0.52 to 0.87])、血管內近接治療後第12個月(EVBT; RR為0.63 [95% CI 0.48 to 0.83])、塗藥球囊導管術(DCBs)後第6個月(DCBs; RR為0.40 [95% CI 0.23 to 0.69])及塗藥支架(DES),均可顯著降低再狹窄率。
- PTX塗藥支架組(DES)和PTA相比較的試驗,於suboptimal PTA的病人再進行塗藥支架組與裸金屬支架組的隨機分派,試驗結果於第12個月時兩組病人的血管再狹窄率分別為PTX塗藥支架組的16.9%比PTA組的67.2%,具統計顯著的差異( $p=0.01$ )。

## (二)、美國食品藥物管理局審查報告[8]

2011年11月14日美國食品藥物管理局(U.S. FDA)核准Zilver PTX塗藥周邊血管支架於美國上市。以下將重點摘要FDA針對此一產品在療效與安全性方面的評估意見。

### (1). 廠商申請適應症

Zilver PTX塗藥支架是一種表面附有paclitaxel藥物塗層,且可以自行膨脹的鎳鈦合金支架。廠商申請之適應症為「用以治療自體新發或再次狹窄且具有症狀的膝上股動脈血管病變,以改善病灶的管腔直徑,該動脈需有4至9mm的參考血管直徑,而且病灶總長度最多140mm/肢、280mm/人。<sup>21</sup>」

### (2). 臨床資料

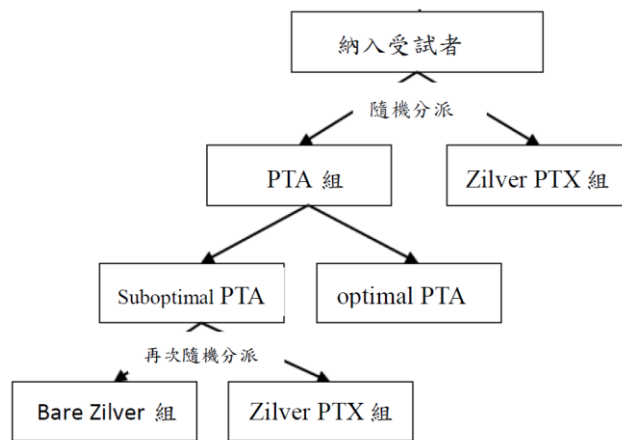
<sup>21</sup> 原文為“The Zilver PTX Drug-Eluting Stent is indicated for improving luminal diameter for the treatment of de novo or restenotic symptomatic lesions in native vascular disease of the above-the-knee femoropopliteal arteries having reference vessel diameter from 4 mm to 9 mm and total lesion lengths up to 140 mm per limb and 280 mm per patient.”。

用以證明 Zilver PTX 支架療效和安全性的臨床資料源自於兩項研究，即一項隨機分派試驗(NCT00120406)以及一項全球資料登錄(global registry)的單組研究(NCT01094678)。

## ■ 隨機分派試驗

### A. 試驗設計

本試驗為一前瞻性、隨機分派、公開標籤、多國多中心之臨床試驗，共有 479 位來自於美國、日本、德國 55 個臨床試驗中心的病人被納入試驗。這些病人具有新發或再次狹窄的膝上股動脈病變，以 1:1 的比例隨機分派至 Zilver PTX 支架組(治療組)或經皮氣球擴張術 PTA 組(對照組)。基於經皮氣球擴張術不一定能在緊急的情況下準確執行，所以，試驗設計要求氣球置放失敗後立刻進行支架置放，而非等到急性 PTA 手術失敗<sup>22</sup>後，才進行支架置放。PTA 手術未成功(suboptimal PTA)的病人將會接受再次的隨機分派(如圖示)，即以 1:1 的比例分至 Zilver PTX 支架組或 Zilver 裸金屬(Bare Zilver)支架組。所有病人在出院時、術後 6 個月、術後 12 個月、每年需持續追蹤檢查。



### B. 受試者納入/排除標準

#### 主要納入標準

- (A) 每位病人最多有兩個膝上股動脈的狹窄或閉塞(occlusion)的動脈粥樣硬化病灶、每肢最多有一個病灶，需符合所有的納入條件並且不具有任何排除條件。(前 60 位納入的病人其病灶大小，長

<sup>22</sup> 根據試驗的定義，急性 PTA 手術失敗(PTA failure, acute)指在手術期間發生一或多項後述事件：(1)不良的血管造影和/或血液動力學結果，定義為一個 30% 或以上的殘餘狹窄(residual stenosis)、回彈病灶(lesion recoil)或剝離內膜(intimal flaps)；(2)殘餘管腔血流量受限(flow-limiting residual dissections)；(3)有大於 5 毫米乘柱的跨狹窄處壓力梯度(trans-stenotic pressure gradient)；或(4)血管的急性閉塞。

度需小於等於 14 公分或 7 公分)

- (B) 具有病灶的動脈需有 4 至 9mm 的參考血管直徑。
- (C) 無論病人屬於新發個案或再次狹窄，血管攝影檢查結果須顯示有大於 50% 的狹窄，而且目標病灶之前沒有置放過支架。
- (D) 出現症狀的周邊動脈疾病病人，依據 Rutherford 分類法 (Rutherford Category)，其疾病嚴重等級屬第二級或以上者。
- (E) 病人休息時的踝肱血壓指數<sup>1</sup> (Ankle-brachial index, ABI) 小於 0.9，或者，休息 ABI 正常但運動 ABI 異常。如果病人的 ABI 值大於 1.2，則其 TBI<sup>23</sup> 值需小於 0.8。

主要排除標準(共有 10 項條件，此處僅摘要其中 5 項)

(病人若具有下列任何一項條件，即無法進入試驗)

- (A) 病人同側近端之髂股或主動脈(inflow tract)具有顯著狹窄(>50%) 或閉塞病灶，先前治療沒有成功(手術成功的定義為<30%的殘餘狹窄)。
- (B) 在進入試驗前 30 天，曾經歷不成功的腿部動脈介入治療(即病灶在處置後仍有大於 30% 的殘餘狹窄)。
- (C) 在進入試驗前 30 天，曾經歷腿部動脈介入處置部位 (arterial access site) 的併發症。
- (D) 在進入試驗後 30 天內，或者，在試驗 12 個月的追蹤期間，有針對病灶事先規劃好的手術或介入治療。
- (E) 目標血管先前接受過支架治療。

### C. 療效指標

#### 主要指標

- (A) 主要安全性指標：

試驗追蹤至第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的無事件存活 (event-free survival, EFS) 表現將不劣於(non-inferior) PTA 組病人<sup>24</sup>。

- (B) 主要療效指標：

<sup>23</sup> 趾肱血壓指數(Toe Brachial Index, TBI)是指將測得的腳趾血壓數值與上臂測得的血壓數值相比，用於踝肱血壓指數過高時[10]。

<sup>24</sup> 定義為經過臨床試驗委員會裁定，病人沒有經歷主要的不良事件，包括死亡、目標病灶血管再手術(target lesion revascularization, TLR)、目標肢體缺血需要手術處置或手術修復目標血管、Rutherford 分類降級兩級或疾病進展至第五、第六類。

試驗追蹤至第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率(primary patency)表現將優於(superior)PTA 組病人<sup>25</sup>。另外一項指標是評估 Zilver PTX 支架與裸金屬支架的療效差異。

本試驗主要目的是證明 Zilver PTX 支架在治療膝上股動脈新發或再狹窄病灶時，其安全性不劣於經皮氣球擴張術(PTA)，療效部分優於經皮氣球擴張術。PTA 組病人包括一開始即被分配接受 PTA 術式的病人，以及 PTA 未成功(suboptimal PTA)立刻改為支架置放的病人(隨機分配接受 Zilver PTX 支架或 Zilver 裸金屬支架)。

#### D. 試驗結果

在進入試驗的 479 位受試者中，236 位被分派至 Zilver PTX 支架組、238 位被分派至 PTA 組。整體來說，超過 90%的受試者完成 12 個月的追蹤、超過 80%的受試者完成 2 年的追蹤檢驗。兩組受試者的基礎資料大致相當，唯一顯著的差異是 Zilver PTX 支架組較多受試者有高血壓病史(p=0.02)。所有受試者平均年齡約 68 歲、男性約占 65%、約 70%為白種人(亞裔約占 15%)。另一方面，兩組受試者病灶的各項實驗室檢測數據大致相當，唯一顯著的差異是 Zilver PTX 支架組受試者病灶(inflow tract)有較嚴重的鈣化和閉塞。這些差異可能並未反應為臨床表現的顯著差異，但是，如果有的話，即代表 Zilver PTX 支架組納入病情較為嚴重的病人。

#### 安全性結果

試驗結果顯示，在試驗第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的無事件存活(EFS)表現不劣於 PTA 組病人(90.4% vs. 83.9%，p=0.01)。最常見的主要不良事件為目標病灶血管再手術(target lesion revascularization, TLR)，Zilver PTX 支架組與 PTA 組的比例分別為 9.5%與 16.1%(p=0.04)。試驗期間並沒有因為器材或手術本身的問題而導致病人死亡的案例通報。Zilver PTX 支架展現的療效也持續至 24 個月。總結來說，試驗結果讓我們瞭解到，與 PTA 組相比(即使此組亦納入轉而接受 PTA/裸金屬支架的病人)，Zilver PTX 支架在安全性方面的表現與 PTA 相當或更安全。相關試驗數據請參見附錄表一。

#### 療效結果

<sup>25</sup> 定義為首次治療後，接受治療管腔的直徑狹窄<50%。

試驗結果顯示，在試驗第 12 個月時，Zilver PTX 支架的主要療效指標表現優於 PTA 組病人，即 Zilver PTX 支架組病人病灶的血管通暢程度表現較好(82.7% vs. 32.7%， $p<0.01$ )。治療組的療效亦維持至術後第 24 個月。相關試驗數據請參見附錄表二。另一方面，對於 suboptimal PTA 的病人，進行 Zilver PTX 支架組與 Zilver 裸金屬支架組的比較，係針對急性 PTA 失敗且接受隨機分派的病人，使用相同的支架平台(stent platform)，唯一的差異為該支架是否附有 paclitaxel 之藥物塗層，用以比較此藥物的療效。試驗結果顯示，兩組病人的血管通暢率有具統計顯著的差異，即試驗第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率(primary patency)較高(90.2% vs. 72.9%； $p<0.01$ )，且此一療效持續至試驗第 24 個月。相關試驗數據請參見附錄表二。

### 次族群分析

#### ■ 性別分析

Zilver PTX 支架對於男性與女性病人的治療表現，是經由事後分析(post-hoc analysis)結果呈現，即比較 167/474 (35%)位女性患者和 307/474(65%)男性患者在療效與安全性相關指標方面的表現差異。首先，在安全性部分的分析並未獲得具統計顯著差異的結果，即在治療組與對照組之間，男性和女性病人的無事件存活比例相當，數據如下表所示。運用迴歸模型進行的共變異數分析(covariate analysis)，校正治療效果、性別、性別/治療交互影響等變數對試驗結果的影響。分析結果顯示，性別以及性別/治療交互影響等變數對安全性分析結果的影響不具統計顯著( $p=0.74$  &  $0.58$ )。

無事件存活比例(event-free survival rates)		
	Zilver PTX 組	PTA 組
女性	88.9%	78.8%
男性	90.5%	84.5%

在療效部分的試驗結果顯示，治療組的男性與女性病人都顯現明確的治療成效，數據如下表所示。但是，值得注意之處是，共變異數分析在考量性別、高血脂、抽菸狀態、血管完全閉塞(total occlusion)、病灶長度、性別/治療交互影響等變數對試驗結果的影響後，分析結果顯示，性別/治療交互影響此一變數對於試驗結果影響的 p 值為 0.052。這項具統計顯著臨界點的交互影響結



果，讓我們瞭解到，Zilver PTX 支架對於男性病人的治療成效，是有可能較女性病人為佳。

第一次血管通暢率(primary patency)		
	Zilver PTX 組	PTA 組
女性	79.1%	38.1%
男性	84.5%	29.7%

#### ■ 支架完整性(stent integrity)分析

Zilver 支架完整性分析的對象包括 Zilver PTX 支架與裸 Zilver 支架，評估的時間點為出院和術後第 12 個月，評估方法為運用高解析度的支架 X 光攝影(stent x-rays)，提供個別支架空隙處(stent struts)的視覺影像。分析結果顯示，手術完成時，沒有觀察到任何支架斷裂(stent fracture)，在試驗 12 個月時，則觀察到 4 個(4/457) 支架斷裂案例，即 12 個月的支架斷裂率為 0.9%，數據如下表所示。這 4 個斷裂的支架都位於股淺動脈(superficial femoral artery, SFA)遠端，其中兩例屬於第一型斷裂(Type I fractures)，另外兩例則屬於第三型斷裂(Type III fractures)<sup>26</sup>。兩例第三型斷裂是在置放術中進行支架伸長的步驟時發生的，即所謂的支架斷裂的傾向(predisposition to stent fracture)。這 4 位出現支架斷裂的病人，第一次血管通暢率和沒有出現目標病灶血管再手術(TLR)的結果一直維持至試驗第 12 個月，即支架斷裂的狀況並未負面地影響 Zilver PTX 支架在安全性以及療效方面的表現。

觀察時間點	經 X 光攝影可以看見支架的人數	出現支架斷裂的人數	支架斷裂比例
出院前	528	0	0%
試驗第 12 個月	457	4	0.9%

#### E. 試驗結果總結

試驗第 12 個月時，Zilver PTX 組與 PTA 組病人的無事件存活率分別為 90.4% 比上 83.9%，最常見的主要不良事件為目標病灶血管再手術(TLR)，以 PTA 組病人表現較差(16.1% vs. 9.5%)。試驗第 12 個月時，第一次血管通暢率的表現 Zilver PTX 組表現較佳(82.7% vs. 32.7%)。總結來說，試驗結果顯示，Zilver PTX 支架治療在安全性方面的表現

<sup>26</sup> 第一型斷裂係指支架僅有一處發生分離(separation)，而第三型斷裂則指支架有多處分離並導致支架出現斷面(complete transection)，但是沒有出現支架移位(displacement of the stent segments)的現象。

和 PTA 治療相當或較佳( $p < 0.01$ )，在療效部份，接受 Zilver PTX 支架治療的病人，有顯著較高的第一次血管通暢率表現( $p < 0.01$ )，亦即，這些結果支持 Zilver PTX 支架在治療具有症狀的膝上股動脈病變病人的療效以及安全性。

除此之外，paclitaxel 塗藥支架(Zilver PTX 支架)在維持病人第一次血管通暢率的表現亦顯著較裸金屬 Zilver 支架為佳( $p < 0.01$ )，亦即 paclitaxel 的藥物塗層是有顯著療效，並進一步支持 Zilver PTX 支架的治療成效。

另一方面，支架斷裂率低(0.9%)。出現支架斷裂的病人在安全性和療效的表現並未受到影響，亦即這樣的結果進一步支持 Zilver PTX 支架的安全性。

## ■ 全球資料登錄之單組研究(single arm study)

### A. 試驗設計

本試驗為一前瞻性、非隨機分派、公開標籤、多國多中心的臨床研究。共納入來自歐洲、加拿大、韓國等 30 個臨床試驗中心的 787 位新發或再次閉塞的膝上股動脈病變的病人。所有病人都接受 Zilver PTX 支架治療。這個試驗是為了搜集安全性和療效部分的量化數據，即藉由合併本試驗以及隨機分派試驗的安全性數據，獲得一項病人數大於 1000 人的研究結果，以瞭解是否可能有罕見的醫材相關或藥物相關的不良事件。

### B. 受試者納入/排除標準

本試驗受試者的納入標準與隨機分派試驗相近，唯一的差別在於，本試驗並未限制每位病人的病灶長度或病灶數量(每位病人最多可以置放 4 個 Zilver PTX 支架)。

### C. 試驗結果

病人的病史顯示，有很高比例的糖尿病(285/787；36%)、高血脂(458/787；58%)、高血壓(627/787；80%)、吸菸(632/787；80%)罹患率。共有 900 個病灶處之 1722 個支架置放被納入分析，其中，60% 的病人使用至少 2 個支架。這些病灶的平均長度為  $100 \pm 82$ mm，25%(224/900)的病灶長度大於 14cm、38%(345/900)為完全閉塞(total occlusion)血管、24%(219/900)先前接受過治療(包括 130 處病灶曾經

置放過支架)<sup>27</sup>。

試驗 6 個月 Zilver PTX 支架組病人的無事件存活率為 97.4%，這個結果高於前瞻性定義的標準(75%的無事件存活率)， $p < 0.01$ 。試驗 12 個月的無事件存活率為 89.0%、24 個月為 79.3%。這些結果也與隨機分派試驗的結果方向一致<sup>28</sup>，並進一步支持 Zilver PTX 支架在安全性和療效的表現。病人沒有出現目標病灶血管再手術(TLR)的表現亦與前述指標相近，即試驗 12 個月的 TLR 為 89.3%、試驗 24 個月為 80.5%。相關試驗數據請參見附錄表三(表 3.1 & 3.2)。

試驗 12 個月 Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率為 83.0%，與隨機分派試驗的結果方向一致<sup>29</sup>，並進一步支持 Zilver PTX 支架在療效的表現<sup>30</sup>。相關試驗數據請參見附錄表三(表 3.3)。

試驗第 12 個月時，觀察到 1.5%(22/1432)的支架斷裂(stent fractures)，病人臨床與功能性評估都有具統計顯著的改善<sup>31</sup>。

#### D. 試驗結果總結

這項觀察 Zilver PTX 支架組的單組試驗結果，提供了支持性的數據，確認 Zilver PTX 支架在治療具有症狀的膝上股動脈病變病人的安全性。

#### ■ 隨機分派研究與單組研究的合併分析

這項合併分析共納入超過 1000 名病人，置放的 Zilver PTX 支架數目超過 2000 個，主要目的為評估支架完整性(stent integrity)和可能的罕見不良事件。值得注意之處是，一定數目的病人在進入試驗前，即已存在支架內狹窄和重複置放多根支架治療較長病灶。

Zilver PTX 支架組在兩項研究中的無事件存活率以及第一次血管通暢率等指標的表現相近，即這兩篇研究的結果可以互補整體研究結果。但是，值得注意之處是，隨機分派研究為樞紐試驗，它納入病灶長度中等的病人，並顯現 Zilver PTX 支架的療效和安全性表現，而單組研究則提供額外的臨床實證數據，顯現 Zilver PTX 支架不良事件發生率低的情況。

<sup>27</sup> 此處值得注意的是，病灶長度大於 14mm 以及病灶先前接受過支架置放處置，都不屬於核可適應症範圍。

<sup>28</sup> 隨機分派試驗 Zilver PTX 支架組病人的無事件存活率，在試驗第 6 個月為 97.0%、試驗第 12 個月為 90.4%。

<sup>29</sup> 隨機分派試驗 Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率在試驗第 12 個月為 82.7%。

<sup>30</sup> 這些結果包括長度達到 300mm 的病灶。

<sup>31</sup> 這項評估係觀察病人接受手術前至試驗第 12 個月，在 Rutherford 分類、ABI、步行、生活品質等評估的結果。

- 支架完整性

經由高解析度的影像學檢測結果顯示，試驗 12 個月時，仍有 98.6%(1863/1889)的支架沒有出現支架斷裂(stent fractures)情形，支架斷裂比例為 1.4%。

- 罕見不良事件

試驗期間並沒有與 paclitaxel 藥物塗層或鎳鈦合金支架相關的不良事件被通報，也沒有與 paclitaxel 藥物塗層相關的嗜中性白血球低下 (neutropenia) 案例被通報。Zilver 支架組病人(包括 PTX 支架和裸金屬支架)在目標血管遠端栓塞或藍趾症<sup>32</sup>(blue toe syndrome)等特定不良事件的發生率低，PTX 支架組的病人在這些不良事件發生率上亦未見增加。

- 栓塞

依據 Kaplan-Meier 統計分析法，Zilver PTX 支架組病人在試驗第 12 與 24 個月時，沒有出現栓塞的比例分別為 97.2%以及 96.5%，這項結果也沒有因為支架是否有 paclitaxel 藥物塗層而有差異，並與其他已經發表的文獻結果相近。

### (三)、電子資料庫相關文獻

#### (1). 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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：罹患周邊動脈疾病(PAD)之患者 排除條件：病灶位於膝上股膕動脈以外之患者
Intervention	paclitaxel drug eluting peripheral stent
Comparator	未設限

<sup>32</sup> 藍趾症是指一或數個腳趾突然出現紫紺型變色，主要原因通常是遠端動脈的栓塞性動脈粥樣硬化碎片造成[9]。

Outcome	未設限
Study design	(1)系統性文獻回顧(或統合分析)類 (2)臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 8 月 19~20 日，以“paclitaxel drug eluting peripheral stent”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表四。除此之外，我們亦針對 Google 網頁與美國心臟科學會期刊之心血管介入治療 (Journal of the American College of Cardiology – cardiovascular interventions)進行文獻搜尋步驟，以期獲得更完整的資訊。

## (2). 搜尋結果

### A. The Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁鍵入關鍵字“paclitaxel drug eluting peripheral stent”，共獲得 11 筆[11-21]隨機分派試驗類文獻。經過標題與摘要閱讀後，僅有一篇研究與本案主題相關，所排除者係 paclitaxel 塗層之氣球(balloons)用於周邊血管疾病治療以及 paclitaxel 塗藥支架用於冠狀動脈心臟病治療的研究。

一篇[16]與本案研究主題完全相符之研究，即本案的樞紐試驗。相關 Zilver PTX 樞紐試驗已於療效章節之「美國食品藥物管理局審查報告」段落詳盡陳述。

### B. PubMed

在 PubMed 網頁鍵入關鍵字“paclitaxel drug eluting peripheral stent”，共獲得 59 筆資料，其中，包括隨機分派試驗類文獻 7 篇 [13-16, 18, 21, 22]以及系統性文獻回顧類文獻 8 篇[23-30]。經過標題與摘要閱讀後，僅有一篇[16]隨機分派試驗類文獻之研究主題與本案完全相符。所排除者係研究 paclitaxel 塗層之氣球(balloons)用於周邊血管疾病治療、paclitaxel 塗藥支架用於冠狀動脈心臟病治療，或者，單一作者對於藥物塗層支架在股動脈疾病的應用提出的意見等。

由於納入分析之隨機分派試驗與 Cochrane Library 的搜尋結果重複，故此略述。

### C. Embase

在 Embase 網頁鍵入 “paclitaxel drug eluting peripheral stent” 、 “femoropopliteal peripheral artery disease” 等關鍵字，並限制研究對象為人類、以英文發表者，共獲得 46 筆資料，其中，包括隨機分派試驗類文獻 6 篇[16, 31-35]以及系統性文獻回顧類文獻 2 篇[36, 37]。經過標題與摘要閱讀後，僅有兩篇[16, 33]隨機分派試驗類文獻之研究主題與本案完全相符。所排除者係研究 paclitaxel 塗層之氣球(balloon)用於周邊血管疾病治療，或者，其他相關治療方法的研發等文獻。

由於納入分析之兩篇隨機分派試驗，其中一篇[16]與 Cochrane Library 搜尋結果重複，另外一篇研究[33]即美國食品藥物管理局審查報告中之一項隨機分派試驗(NCT00120406)以及一項全球資料登錄(global registry)的單組研究(NCT01094678)，已於療效章節之「美國食品藥物管理局審查報告」段落詳盡陳述。

### D. JACC – cardiovascular interventions 期刊

在美國心臟科學會期刊之心血管介入治療網頁，鍵入關鍵字 “paclitaxel peripheral stent” 後，共獲得 62 筆資料。經過逐筆標題閱讀後，僅發現一篇[38]研究與本案主題相符。所排除者多為研究 paclitaxel 塗層之氣球(balloons)用於周邊血管疾病治療，或者，paclitaxel 塗藥支架用於冠狀動脈心臟病治療的文獻。

Zeller 等人在 2013 年發表的研究，主題為「以 paclitaxel 塗藥支架治療股腘動脈的支架內再狹窄率<sup>33</sup>」。內容係以一項全球資料登錄的單組研究(NCT01094678)數據，分析病人的支架內再狹窄情況。由於分析指標與結果和美國食品藥物管理局之審查報告相同，故此略述。

### E. 其他實證資料

在 Google 網頁，經鍵入關鍵字 “peripheral arterial disease” 後，搜尋到由比利時健康照護知識中心(Belgian Health Care Knowledge Centre, KCE<sup>34</sup>)於 2014 年 5 月公告之評估報告一份[39, 40]，主題為「下肢周邊血管疾病之血管重建術<sup>35</sup>」。由於報告中部分分析與本

<sup>33</sup> 原文為“Treatment of femoropopliteal in-stent restenosis with paclitaxel-eluting stents”。

<sup>34</sup> 比利時健康照護知識中心為一由國家經費支持之研究機構，所有參與報告之醫師與研究人員皆揭露其利益衝突資訊。

<sup>35</sup> 原文為“Revascularization for lower limb peripheral arterial disease.”。

案研究主題相同，所以，將重點摘要相關內容以供參考。

本報告係以系統性文獻回顧方式進行，針對「診斷方法」與「血管重建術(revascularization)」兩大方向，分別訂定出研究問題。在血管重建術部分，主要探討血管內治療、外科手術治療、血管成形術(angioplasty)、繞道手術、運動治療等方法，用於治療病人間歇跛行與嚴重肢體缺血(critical limb ischemia)的療效差異。研究人員在Medline、Embase、Cochrane Library 搜尋以荷蘭文、英文、法文發表的文獻。納入分析之研究將進行品質評估步驟，並給予證據等級，最終做出之建議內容亦有建議強度的分類。

建議內容：(僅摘錄與本案主題相同者)

(a) 整體治療流程

■ 間歇跛行 (Intermittent Claudication, IC)：

經確診為周邊動脈疾病且有間歇跛行症狀者，首先，給予 3 個月的藥物與運動治療，之後，經由影像學檢查，可以視個別病人病灶嚴重情況，給予血管成形術或自體靜脈繞道手術。其中，血管成形術部分，針對股腘動脈病灶建議給予裸金屬支架之首次支架置放術(primary stenting with bare metal stent)，或者，塗藥氣球置放術。

■ 嚴重肢體缺血 (Critical Limb Ischemia, CLI)：

嚴重肢體缺血病人經過影像學檢查後，可以視個別病人病灶嚴重情況，給予血管成形術或自體靜脈繞道手術。其中，血管成形術部分，針對股腘動脈病灶建議給予裸金屬支架之首次支架置放術，或者，塗藥氣球置放術。

(b) 間歇性跛行和嚴重肢體缺血的處置

詳細的建議內容請參見附錄表五。總結來說，可以獲得的實證資料證據等級不高(非常低~中等等級)，可以得出結論之指標僅有「目標手術再手術比例」一項，即與裸金屬支架相比，使用塗藥支架的病人有顯著較低之目標血管再手術比例(術後 24 個月)。

建議	建議強度	證據等級
----	------	------

IC: 當進行血管成型術與支架置放治療，使用裸金屬支架治療因股腘動脈疾病出現間歇跛行的病人。	弱	非常低
CLI: 當進行血管成型術與支架置放治療，考慮使用裸金屬支架治療因股腘動脈疾病出現嚴重肢體缺血的病人。	弱	非常低

### (3). 電子資料庫搜尋總結

依照預先設定之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 8 月 19~20 日，以“paclitaxel drug eluting peripheral stent”做為關鍵字進行搜尋。除此之外，我們亦從 Google 網頁與美國心臟科學會期刊之心血管介入治療(Journal of the American College of Cardiology – cardiovascular interventions)進行文獻搜尋步驟，以期獲得更完整的資訊。

在搜尋到的 179 篇文獻中，經過標題與摘要閱讀，共有 6 篇文獻與本案研究主題相關，惟其中 5 篇皆為樞紐試驗，僅有 1 篇由比利時健康照護知識中心(Belgian Health Care Knowledge Centre, KCE)於 2014 年 5 月公告之評估報告，與本案研究主題相近。

比利時健康照護知識中心為一由國家經費支持之研究機構，所有參與本報告之醫師與研究人員皆揭露其利益衝突資訊。報告係以系統性文獻回顧方式進行，針對「診斷方法」與「血管重建術(revascularization)」兩大方向，分別訂定出研究問題。在血管重建術部分，主要探討血管內治療、外科手術治療、血管成形術、繞道手術、運動治療等方法，用於治療病人間歇跛行與嚴重肢體缺血(critical limb ischemia)的療效差異。研究人員在 Medline、Embase、Cochrane Library 搜尋以荷蘭文、英文、法文發表的文獻。納入分析之研究將進行品質評估步驟、給予證據等級，建議內容亦有建議強度的分類。下表為針對股腘動脈疾病造成間歇跛行或嚴重肢體缺血的治療建議內容(僅摘錄裸金屬支架與塗藥支架比較部份)。

建議	建議強度	證據等級
IC: 當進行血管成型術與支架置放治療，使用裸金屬支架治療因股腘動脈疾病出現間歇跛行的病人。	弱	非常低



CLI: 當進行血管成型術與支架置放治療，考慮使用裸金屬支架治療因股動脈疾病出現嚴重肢體缺血的病人。	弱	非常低
--	---	-----

#### (四)、ClinicalTrials.gov[41]

在 ClinicalTrials.gov 網頁，經鍵入關鍵字“paclitaxel stent”，共獲得 194 筆資料，如果將關鍵字修改為“paclitaxel peripheral stent”，則獲得 29 筆資料。經過逐筆閱讀，排除研究主題非屬下肢動脈疾病與非屬支架置放者，共有 6 篇與本案研究主題相關。其中，包括試驗已完成者 1 筆、正在進行試驗者 1 筆、仍在收納試驗病人者 4 筆。

這些試驗目前都尚未有研究結果可供參考，預估試驗完成時間在 2015~2018 年間。各項研究主題所比較者包括「paclitaxel 塗藥支架 vs. 裸金屬支架」、「paclitaxel 塗藥支架 vs. paclitaxel 塗藥氣球」、「paclitaxel 塗藥支架 vs. 繞道手術」。

#### (五)、建議者提供之資料

廠商於送審資料中共提出五篇文獻，用以呈現“曲克”利弗爾周邊血管支架在治療膝上股動脈症狀性血管病變的療效。排除經濟分析之一篇文獻，其餘 4 篇文獻包括美國食品藥物管理局審查之兩項試驗(即一項隨機分派試驗與一項全球資料登錄的單組研究)、根據隨機分派試驗進行的次族群分析(糖尿病與非糖尿病病人)、根據全球資料登錄的單組研究的次族群分析(針對病灶屬 TASC C/D 級的病人)。廠商對於納入分析之文獻未能提供文獻搜尋、篩選策略等供參。

#### (六)、療效評估結論

##### (1). 相對療效與安全性

試驗編號	NCT00120406	NCT01094678
試驗設計	前瞻、隨機分派、公開標籤、多國多中心之臨床試驗	前瞻、非隨機分派、公開標籤、多國多中心之全球資料登錄單組臨床試驗
試驗地點	美國、德國、日本等 55 個試驗中心	歐洲、加拿大、韓國等 30 個試驗中心
比較品	Zilver PTX 組 vs. PTA 組	Zilver PTX 組
受試人數	479 人 (236 人 vs. 238 人)	787 人
試驗方法	具有新發或再次狹窄之膝上股動脈病變病人，以 1:1 的比例隨機分派至兩組。基於	具有新發或再次閉塞的膝上股動脈病變的病人，所有病人都接受 Zilver PTX 支架治療。

試驗編號	NCT00120406	NCT01094678
	經皮氣球擴張術不一定能在緊急地情況下準確執行，所以，試驗設計要求氣球置放失敗後立刻進行支架置放，而非等到急性 PTA 手術失敗 <sup>36</sup> 後，才進行支架置放。PTA 手術未成功(suboptimal PTA)的病人將會接受再次的隨機分派，即以 1:1 的比例分至 Zilver PTX 支架組或 Zilver 裸金屬支架組。	這個試驗是為了搜集安全性和療效部分的量化數據，即藉由合併本試驗以及隨機分派試驗的安全性數據，獲得一項病人數大於 1000 人的研究結果，以瞭解是否可能有罕見的醫材相關或藥物相關的不良事件。
追蹤期	術後 6、12、24 個月	術後 6、12、24 個月
主要評估指標	<p><u>主要安全性指標：</u></p> <p>在試驗追蹤至第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的無事件存活(event-free survival, EFS)表現將不劣於 PTA 組病人<sup>37</sup>。</p> <p><u>主要療效指標：</u></p> <p>在試驗追蹤至第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率(primary patency)表現將優於 PTA 組病人<sup>38</sup>。另外一項指標是評估 Zilver PTX 支架與裸金屬支架的療效差異。</p>	同左
試驗結果	<p>整體來說，超過 90%的受試者完成 12 個月的追蹤、超過 80%的受試者完成 2 年的追蹤檢驗。兩組受試者的基礎資料大致相當，唯一顯著的差異是 Zilver PTX 支架組較多受試者有高血壓病史(p=0.02)。所有受試者平均年齡約 68 歲、男性約占 65%、約 70% 為白種人(亞裔約占 15%)。兩組受試者病灶的實驗室各項檢測數據大致相當，唯一顯著的差異是 Zilver PTX 支架組受試者病灶(inflow tract)有較嚴重的鈣化和閉塞。</p> <p><u>安全性結果：</u></p> <p>試驗結果顯示，在試驗第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的無事件存活(EFS)表現不</p>	<p>病人的病史顯示，有很高比例的糖尿病(285/787；36%)、高血脂(458/787；58%)、高血壓(627/787；80%)、吸菸(632/787；80%)罹患率。共有 900 個病灶處之 1722 個支架置放被納入分析，其中，60%的病人使用至少 2 個支架。這些病灶的平均長度為 100±82mm，25%(224/900)的病灶長度大於 14cm、38%(345/900)為完全閉塞(total occlusion)血管、24%(219/900)先前接受過治療(包括 130 處病灶曾經置放過支架)<sup>39</sup>。</p> <p>試驗 6 個月 Zilver PTX 支架組病人的無事件存活率為 97.4%，這個結果高於前瞻性定義的標準(75%的無事件存活率)，p&lt;0.01。試驗 12</p>

<sup>36</sup> 根據試驗的定義，急性 PTA 手術失敗(PTA failure, acute)指在手術期間發生一或多項後述事件：(1)不良的血管造影和/或血液動力學結果，定義為一個 30%或以上的殘餘狹窄(residual stenosis)、回彈病灶(lesion recoil)或剝離內膜(intimal flaps)；(2)殘餘管腔血流量受限(flow-limiting residual dissections)；(3)有大於 5 毫米汞柱的跨狹窄處壓力梯度(trans-stenotic pressure gradient)；或(4)血管的急性閉塞。

<sup>37</sup> 定義為經過臨床試驗委員會裁定，病人沒有經歷主要的不良事件，包括死亡、目標病灶血管再手術(target lesion revascularization, TLR)、目標肢體缺血需要手術處置或手術修復目標血管、Rutherford 分類降級兩級或疾病進展至第五、第六類。

<sup>38</sup> 定義為首次治療後，接受治療管腔的直徑狹窄<50%。

<sup>39</sup> 此處值得注意的是，病灶長度大於 14mm 以及病灶先前接受過支架置放處置，都不屬於核可適應症範圍。

試驗編號	NCT00120406	NCT01094678
	<p>劣於 PTA 組病人 (90.4% vs. 83.9%, p=0.01)。最常見的主要不良事件為目標病灶血管再手術(target lesion revascularization, TLR), Zilver PTX 支架組與 PTA 組的比例分別為 9.5%與 16.1%(p=0.04)。試驗期間並沒有因為器材或手術本身的問題而導致病人死亡的案例通報。Zilver PTX 支架展現的療效也持續至 24 個月。</p> <p><u>療效結果：</u></p> <p>試驗結果顯示，在試驗第 12 個月時，Zilver PTX 支架的主要療效指標表現優於 PTA 組病人，即 Zilver PTX 支架組病人病灶的血管通暢程度表現較好(82.7% vs. 32.7%, p&lt;0.01)。治療組的療效亦維持至術後第 24 個月。(相關試驗數據請參見附錄表二。)另一方面，對於 suboptimal PTA 的病人，進行 Zilver PTX 支架組與 Zilver 裸金屬支架組的比較，係針對急性 PTA 失敗且接受隨機分派的病人，使用相同的支架平台(stent platform)，唯一的差異為該支架是否附有 paclitaxel 之藥物塗層，用以比較此藥物的療效。試驗結果顯示，兩組病人的血管通暢率有具統計顯著的差異，即試驗第 12 個月時，Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率(primary patency)較高(90.2% vs. 72.9%; p&lt;0.01)，且此一療效持續至試驗第 24 個月。(相關試驗數據請參見附錄表二。)</p>	<p>個月的無事件存活率為 89.0%、24 個月為 79.3%。這些結果也與隨機分派試驗的結果方向一致<sup>40</sup>，並進一步支持 Zilver PTX 支架在安全性和療效的表現。病人沒有出現目標病灶血管再手術(TLR)的表現亦與前述指標相近，即試驗 12 個月的 TLR 為 89.3%、試驗 24 個月為 80.5%。相關試驗數據請參見附錄表三(表 3.1 &amp; 3.2)。</p> <p>試驗 12 個月 Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率為 83.0%，與隨機分派試驗的結果方向一致<sup>41</sup>，並進一步支持 Zilver PTX 支架在療效的表現<sup>42</sup>。相關試驗數據請參見附錄表三(表 3.3)。</p> <p>試驗第 12 個月時，觀察到 1.5%(22/1432)的支架斷裂(stent fractures)，病人臨床與功能性評估都有具統計顯著的改善<sup>43</sup>。</p>

## (2). 主要醫療科技評估組織之給付建議

查無相關給付建議內容可供參考。

## (3). 電子資料庫文獻搜尋結果

依照事先定義之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等

<sup>40</sup> 隨機分派試驗 Zilver PTX 支架組病人的無事件存活率，在試驗第 6 個月為 97.0%、試驗第 12 個月為 90.4%。

<sup>41</sup> 隨機分派試驗 Zilver PTX 支架組病人的第一次血管通暢率在試驗第 12 個月為 82.7%。

<sup>42</sup> 這些結果包括長度達到 300mm 的病灶。

<sup>43</sup> 這項評估係觀察病人接受手術前至試驗第 12 個月，在 Rutherford 分類、ABI、步行、生活品質等評估的結果。

文獻資料庫，於 2014 年 8 月 19~20 日，以 (paclitaxel drug eluting peripheral stent) 做為關鍵字進行搜尋。除此之外，我們亦從 Google 網頁與美國心臟科學會期刊之心血管介入治療(Journal of the American College of Cardiology – cardiovascular interventions)進行文獻搜尋步驟，以期獲得更完整的資訊。

在搜尋到的 179 篇文獻中，經過標題與摘要閱讀，共有 6 篇文獻與本案研究主題相關，惟其中 5 篇皆為樞紐試驗，僅有 1 篇由比利時健康照護知識中心(Belgian Health Care Knowledge Centre, KCE)於 2014 年 5 月公告之評估報告，與本案研究主題相近可供參考。

比利時健康照護知識中心為一由國家經費支持之研究機構，所有參與本報告之醫師與研究人員皆揭露其利益衝突資訊。報告係以系統性文獻回顧方式進行，針對「診斷方法」與「血管重建術(revascularization)」兩大方向，分別訂定出研究問題。在血管重建術部分，主要探討血管內治療、外科手術治療、血管成形術、繞道手術、運動治療等方法，用於治療病人間歇跛行與嚴重肢體缺血(critical limb ischemia)的療效差異。研究人員在 Medline、Embase、Cochrane Library 搜尋以荷蘭文、英文、法文發表的文獻。納入分析之研究將進行品質評估步驟、給予證據等級，建議內容亦有建議強度的分類。下表為針對股腘動脈疾病造成間歇跛行或嚴重肢體缺血的治療建議內容(僅摘錄裸金屬支架與塗藥支架比較部份)。

建議	建議強度	證據等級
IC: 當進行血管成型術與支架置放治療，使用裸金屬支架治療因股腘動脈疾病出現間歇跛行的病人。	弱	非常低
CLI: 當進行血管成型術與支架置放治療，考慮使用裸金屬支架治療因股腘動脈疾病出現嚴重肢體缺血的病人。	弱	非常低

### 三、經濟評估

#### (一)、 三國 HTA 組織經濟評估報告

本報告於2014年9月2日以drug-eluting stent、paclitaxel-eluting stent、Zilver PTX等關鍵字搜尋(1)英國：國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、(2)澳洲：聯邦衛生暨老年部(Department of Health and Ageing)、醫療服務諮詢委員會(Medical Services Advisory Committee, MSAC)、醫療補助明細表(Medicare Benefits Schedule, MBS)與植體清單(Prostheses List)、(3)加拿大：加拿大藥物與醫療科技處(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)等主要醫療科技評估組織所發佈之醫療科技評估報告，以瞭解各國給付建議及目前成本效益研究結果，結果皆未獲得與本品相關之經濟評估報告。

#### (二)、 電子資料庫相關文獻

##### 1. 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	Peripheral vascular diseases
<b>Intervention</b>	Paclitaxel-eluting stents
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only) .
<b>Study design</b>	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Cochrane/CRD 等文獻資料庫，於 2014 年 9 月 2 日，以 peripheral、stent、drug-eluting、cost/costs 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表六。

## 2. 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終尋獲與本案相關的經濟評估文獻 1 篇，內容摘要如下：

由英國國家衛生研究院（National Institute for Health Research）於 2014 年所發表之醫療科技評估報告（Health Technology Assessment, HTA），研究主題主要利用系統性文獻回顧、成本效益分析以及資訊價值的期望值分析（expected value of information analysis）探討以血管成形術（PTA）合併使用不同治療方法治療周邊動脈阻塞性疾病的療效及成本效益[45]。經濟評估相關內容摘要如下：

### (1) 系統性文獻回顧：

並未尋獲任何與此篇報告研究主題完全相符之經濟評估文獻。

### (2) 經濟評估：

經濟評估利用離散事件模擬模型（discrete-event simulation），針對罹患周邊動脈疾病的病人，比較單獨以傳統血管成形術治療，以及 PTA 合併/單獨使用不同治療之成本效益，比較策略包括了 PTA 合併緊急植入（bail-out）裸金屬支架之基礎方案，以及(A)PTA 未合併緊急植入(bail-out)支架、(B)PTA 合併緊急植入（bail-out）paclitaxel 支架（本品）、(C)僅使用 paclitaxel 塗藥氣球、(D)僅使用裸金屬支架、(E)僅使用 paclitaxel 支架（本品）、(F)血管內近接治療（Endovascular brachytherapy, EVBT）、(G)覆膜支架（stent-grafts）以及(H)冷凍療法（cryoplasty）。採用英國國家醫療服務體系（National Health Service, NHS）評估觀點，評估時間為模擬病人終身。

成本效益分析結果顯示，相較於 PTA 合併緊急植入（bail-out）裸金屬支架之基礎方案，(C)僅使用 paclitaxel 塗藥氣球、(B)PTA，合併緊急植入（bail-out）paclitaxel 支架（本品）、(D) 僅使用裸金屬支架、(E) 僅使用 paclitaxel 支架（本品）的終生醫療費用較低，並可得到較多生活品質校正人年，為一節省方案（cost saving）。次族群分析部分，作者依據病人之疾病狀態，將病人分為罹患間歇性跛行（Intermittent Claudication, IC）以及危急性肢體缺血（Critical Limb Ischaemia, CLI）兩組，在兩病人族群，相較於基礎方案，(B)PTA，合併緊急植入（bail-out）paclitaxel 支架（本品）為一節省方案；(E)僅使用 paclitaxel 支架（本品）部分，終生醫療成本較高，所獲得的生活品質校正年齡也較高。

### (三)、 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

#### (四)、 預算影響分析

廠商預估本品納入健保五年內，約有 360~530 位病人使用 800~1,200 個本品，特材部份總費用約為 6,300 萬~9,200 萬元。廠商估算方式如下：

1. 本品使用量：依據「A budget Impact Model for Paclitaxel-eluting Stent in Femoropopliteal Disease in France」已發表文獻中所推估法國本品用於治療膝上股動脈病變之使用量[46]，並配合法國與台灣人口比（2.8）以及廠商假設之市佔率（15%），估算出本品於台灣可能的使用量為 800~1,200 個支架。
2. 本品使用人數：依據本品 12 月安全性與療效之無對照臨床試驗(single-arm)顯示每病人約使用 2.2 個支架，以推估上述使用量約為 360~530 位病人使用。
3. 特材部分總費用：以廠商申請價格配合使用量，估算出本品納入健保五年內費用約為 6,300 萬~9,200 萬元。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

廠商預算分析架構大致清楚，然而整體費用估算仰賴法國情境，無法完全反應本土臨床實踐以及族群特性，使得分析結果具有不確定性。查驗中心瞭解用於治療膝上股動脈血管病變支架之使用情形，亦受到病人實際病情和醫師判斷而不易準確預測未來趨勢，然為助於政策制定者瞭解預測值的不確定性，查驗中心彙整健保已給付特材資訊，並探討相關假設，並陳供參。

1. 臨床地位：
  - (1) 專家諮詢：經諮詢臨床醫師，了解本品尚未納入健保前之現行相似治療地位特材除了淺骨動脈裸金屬支架（給付規定分類碼為 A220-4）外，另有覆膜支架（給付規定分類碼為 A220-9），因此本品納入給付後應會取代上述兩種類型產品。在考量給付規定以及臨床實踐下，又以前者更容易被取代，但仍應考量病人實際病情和醫師判斷。然而廠商所提供文獻僅針對裸金屬支架進行分析與討論，可能會忽略使用覆膜支架族群，使得目標族群有低估之虞。
  - (2) 健保給付現況：目前健保已給付淺骨動脈裸金屬支架共有 16 項，103 年 10 月 1 日起給付價為 31,500 元（長度<120mm）~44,662 元（長度為 150mm）；覆膜支架共 3 項，給付價格依據長度分別為 62,370 元、76,050 元和 91,800 元。
2. 給付規定：廠商引用本品於法國用於治療股動脈疾病之預算衝擊模型文獻，此模型利用法國國家住院統計資料獲得下肢周邊血管支架術式使用量，並抓取符合法國給付規定者進而推估本品使用量，然而國外臨床實踐無法完全反

應我國臨床情境，例如本品於法國的給付規定為「侷限使用於 PTA 失敗後之股腠動脈病變的下肢動脈粥狀硬化阻塞性疾病病患(病灶長度<14 公分)，且膝上必須要有一條血管直徑達 4mm 至 9mm 能使手術進行」，與我國針對淺骨動脈裸金屬支架之給付規範 (A220-4) 略有不同。

### 3. 市場規模：

- (1) 廠商利用文獻所推估使用量，並配合法國與台灣人口比 (2.8) 直接換算以估算台灣膝上股腠動脈血管病變支架之市場規模，然而兩國族群特性不同，此推算方法具有不確定性。
- (2) 市佔率：廠商假設本品佔裸金屬支架市場的 15%，然而若依據健保署所提供目前淺骨動脈裸金屬支架以及覆膜支架之申報量進行換算，廠商所估算出的使用量之市佔率高於 15%，且為一增長趨勢。

### 4. 查驗中心推算：

- (1) 特材本身費用：查驗中心佐以健保署所提供目前淺骨動脈裸金屬支架以及覆膜支架之申報量推估，若本品納入健保給付，在給付規範與淺骨動脈裸金屬之現行規範相同 (A220-4)，且全額給付的情況下，廠商估算 800~1,200 個支架使用量 (健保花費約為 6,300 萬~9,200 萬元) 尚可做為決策參考依據；然而若為差額負擔，依據冠狀動脈裸金屬支架以及塗藥支架過去市佔率分佈之經驗，推測廠商估算數量可能略微高估。
- (2) 預算影響：在假設本品全額給付、並以廠商建議價計算的情況下，若以取代淺骨動脈裸金屬支架為主，所造成的預算影響約為 3,300 萬~4,800 萬元；若取代覆膜支架，則因兩者價格相近則不會造成額外的預算影響。
- (3) 其他醫療費用：塗藥支架與裸金屬支架置放所需手術方式和術後照護相同，因此查驗中心推估其他醫療費用對於預算影響不大。

綜合上述，查驗中心認為廠商整體費用估算仰賴法國情境，無法完全反應本土臨床實踐以及族群特性，使得分析結果具有不確定性。查驗中心佐以健保署所提供目前淺骨動脈裸金屬支架以及覆膜支架之申報量推估，若本品納入健保給付後，在給付規範與淺骨動脈裸金屬之現行規範相同 (A220-4)，且全額給付的情況下，廠商估算 800~1,200 個支架使用量 (特材費用約為 6,300 萬~9,200 萬元，預算影響約為 3,300 萬~4,800 萬元) 尚可做為決策參考依據；然而若為差額負擔，依據冠狀動脈裸金屬支架以及塗藥支架過去市佔率分佈經驗，推測廠商估算數量可能略微高估。

## (五)、 經濟部分結論

1. 至 103 年 9 月 1 日止，於加拿大、英國、澳洲等醫療科技評估機構以及 CRD、Cochrane、PubMed 等電子資料庫皆未查獲本品經濟評估文獻。
2. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保，五年內約有



360~530位病人使用800~1,200個本品，特材部份總費用約為6,300萬~9,200萬元。查驗中心認為廠商整體費用估算仰賴法國情境，無法完全反應本土臨床實踐以及族群特性，使得分析結果具有不確定性。查驗中心佐以健保署所提供目前淺骨動脈裸金屬支架以及覆膜支架之申報量推估，若本品納入健保給付，在給付規範與淺骨動脈裸金屬之現行規範相同（A220-4）、全額給付並以廠商建議價計算的情況下，廠商估算之特材使用量尚可做為決策參考依據，依據廠商申請價格計算其預算影響約為3,300萬~4,800萬元；若為差額負擔，依據冠狀動脈裸金屬支架以及塗藥支架過去市佔率分佈經驗，推測廠商估算之特材使用量可能略微高估。

## 參考資料

1. Amjad Al Mahameed. Peripheral Arterial Disease. Cleveland Clinic. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/peripheral-arterial-disease/>. Published 2009. Accessed Aug. 26th, 2014.
2. Michal Tendera, Victor Aboyans, Marie-Louise Bartelink, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* 2011; 32: 2851-2906.
3. Thom W. Rooke, Alan T. Hirsch, Sanjay Misra, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *Circulation* 2011; 124: 2020-2045.
4. NICE clinical guideline 147 - Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG147/chapter/introduction>. Published 2012. Accessed Aug. 20th, 2014.
5. L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* 2007; 45: Suppl S:S5-67.
6. Revascularization for Lower Limb Peripheral Arterial Disease. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). <https://kce.fgov.be/publication/report/revascularization-for-lower-limb-peripheral-arterial-disease>. Published 2014. Accessed Aug. 21th, 2014.
7. 特材品名適應症及使用規範(103 年版). 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=850&webdata\\_id=2281](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=850&webdata_id=2281). Published 2014. Accessed Sep. 3rd., 2014.
8. Drug-Eluting Stents for Peripheral Artery Disease. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca/en/products/environmental-scanning/health-technology-update/htupdate-issue-14/pad>. Published 2005. Accessed Aug. 19th 2014.
9. OHTAC Recommendation - Stenting for Peripheral Artery Disease of the Lower Extremities. Ontario Health Technology Advisory Committee. [www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec\\_pad\\_stenting\\_20100902.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec_pad_stenting_20100902.pdf). Published 2010. Accessed Aug. 19th, 2014.
10. Public Summary Document. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>. Accessed Aug. 19th 2014.
11. Prostheses List - Application to list a prosthesis. Australian Government

- Department of Health.  
[www.health.gov.au/in...art%20B%20-%20VPCAG%20-%20Nov%202012.docx](http://www.health.gov.au/in...art%20B%20-%20VPCAG%20-%20Nov%202012.docx) - 57k docx Published 2013. Accessed Sep. 15th, 2014.
12. Prostheses List Part A. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/prostheses-list-pdf.htm>. Published 2014. Accessed Sep. 15th, 2014.
  13. Technology Appraisals. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/>. Accessed Aug. 19th, 2014.
  14. Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED). U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cftopic/pma/pma.cfm?num=p100022>. Published 2011. Accessed Aug. 25th, 2014.
  15. Liistro F, Angioli P, Porto I, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs. standard angioplasty to reduce recurrent restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: The DEBATE-ISR study. *Journal of endovascular therapy* 2014; 21(1): 1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1583/13-4420R.1>. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/496/CN-00982496/frame.html>.
  16. Batchelor WB, Ellis SG, Ormiston JA, et al. Racial differences in long-term outcomes after percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting coronary stents. *Journal of interventional cardiology* 2013; 26(1): 49-57. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2012.00760.x. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/859/CN-00908859/frame.html>.
  17. Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2013; 128(6): 615-621.
  18. Kang HJ, Kim YS, Koo BK, et al. Effects of stem cell therapy with G-CSF on coronary artery after drug-eluting stent implantation in patients with acute myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)* 2008; 94(5): 604-609.
  19. Fischer D, Scheller B, Schafer A, et al. Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012; 8(4): 450-455.
  20. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Paclitaxel-eluting stents show

- superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circulation Cardiovascular interventions* 2011; 4(5): 495-504.
21. Scheinert D, Duda S, Zeller T, et al. The LEVANT i (lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: First-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014; 7(1): 10-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.022>. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/929/CN-00983929/frame.html>.
  22. Li JJ, Yan HB, Xiang XP, Qin XW, Zhang CY. Comparison of changes in early inflammatory markers between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2009; 23(2): 137-143.
  23. Jorgensen E, Baldazzi F, Ripa RS, et al. Instent neointimal hyperplasia after percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction and treatment with granulocyte-colony stimulating factor. Results from the stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *International journal of cardiology* 2010; 139(3): 269-275. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.10.029. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/978/CN-00895978/frame.html>.
  24. Farooq V, Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381(9867): 639-650. DOI: 10.1016/S0140-6736%2813%2960108-7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/738/CN-00908738/frame.html>.
  25. Karimi A, de Boer SW, van den Heuvel DA, et al. Randomized trial of Legflow((R)) paclitaxel eluting balloon and stenting versus standard percutaneous transluminal angioplasty and stenting for the treatment of intermediate and long lesions of the superficial femoral artery (RAPID trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 87.
  26. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *The New England journal of medicine*

- 2008; 358(7): 689-699.
27. Speck U, Scheller B, Hamm B. Drug-coated balloons for restenosis prophylaxis. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2014; 186(4): 348-358.
  28. Dvir D, Torguson R, Waksman R. Overview of the 2011 food and drug administration's circulatory system devices panel of the medical devices advisory committee meeting on the Zilver(R) PTX(R) drug-eluting peripheral stent. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 2012; 13(5): 281-285.
  29. Cassese S, Byrne RA, Ott I, et al. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation Cardiovascular interventions* 2012; 5(4): 582-589.
  30. Bonaventura K, Sonntag S, Kleber FX. Antiplatelet therapy in the era of percutaneous coronary intervention with drug-eluting balloons. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2011; 7 Suppl K: K106-111.
  31. Zeller T, Schmitmeier S, Tepe G, Rastan A. Drug-coated balloons in the lower limb. *The Journal of cardiovascular surgery* 2011; 52(2): 235-243.
  32. Minar E. Drug-eluting stents above the knee. *The Journal of cardiovascular surgery* 2011; 52(2): 225-229.
  33. Manzi M, Cester G, Palena LM. Paclitaxel-coated balloon angioplasty for lower extremity revascularization: a new way to fight in-stent restenosis. *The Journal of cardiovascular surgery* 2010; 51(4): 567-571.
  34. Tepe G, Schmitmeier S, Speck U, Schnorr B, Kelsch B, Scheller B. Advances on drug-coated balloons. *The Journal of cardiovascular surgery* 2010; 51(1): 125-143.
  35. Liistro F, Grotti S, Porto I, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: The DEBATE-SFA randomized trial (Drug Eluting Balloon in Peripheral Intervention for the Superficial Femoral Artery). *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013; 6(12): 1295-1302.
  36. Schoder M. Stent-grafts. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2013; 36: S127-S128.
  37. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *Journal of the*

- American College of Cardiology* 2013; 61(24): 2417-2427.
38. Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-Eluting balloons: 6-Month results from the DEBELLUM randomized trial. *Journal of Endovascular Therapy* 2012; 19(5): 571-580.
  39. Ansel GM, Lumsden AB. Evolving modalities for femoropopliteal interventions. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* 2009; 16(2 Suppl 2): II82-97.
  40. Canaud L, Ozdemir BA, Belli AM, Loftus IM, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Infrainguinal angioplasty with drug-eluting stents and balloons. *Journal of Vascular Surgery* 2014; 59(6): 1721-1736.
  41. Katsanos KN. Outcomes of drug eluting balloons and stents. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2011; 34: 437-438.
  42. Thomas Zeller, Michael D. Dake, Gunnar Tepe, et al. Treatment of Femoropopliteal In-Stent Restenosis With Paclitaxel-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013; 6(3): 274-281.
  43. Appendix - Revascularilation for lower limb peripheral arterial disease. Belgian Health Care knowledge Centre - KCE. <https://kce.fgov.be/publication/report/revascularization-for-lower-limb-peripheral-arterial-disease>. Published 2014. Accessed Aug. 25th, 2014.
  44. Search for Studies. U.S. National Institutes of Health. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/home>. Accessed Sep. 15th 2014.
  45. Simpson EL, Kearns B, Stevenson MD, Cantrell AJ, Littlewood C, Michaels JA. Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis. *Health Technol Assess* 2014; 18(10): 1-252.
  46. De Cock E, Sapoval M, Julia P, de Lissovoy G, Lopes S. A budget impact model for paclitaxel-eluting stent in femoropopliteal disease in France. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(2): 362-370.

## 附錄表一 美國食品藥物管理局(U.S. FDA)審查報告 – 安全性部分數據[14]

表 1.1 無事件存活分析 (Kaplan-Meier 統計分析法；比較 Zilver PTX 支架[治療組]與經皮氣球擴張術[PTA；對照組])

手術後的追蹤 時間(月)	無事件存活(EFS)估計		標準誤		累計失敗量		累計設限量(cumulative censored)		持續留在試驗的人數	
	對照組	治療組	對照組	治療組	對照組	治療組	對照組	治療組	對照組	治療組
0	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0	0	0	0	236	235
1	100.0%	99.1%	0.0%	0.6%	0	2	0	0	236	233
6	94.4%	97.0%	1.5%	1.1%	13	7	6	3	217	225
12	83.9%	90.4%	2.4%	1.9%	37	22	15	16	184	197
24	77.9%	86.6%	2.8%	2.3%	50	30	22	33	164	172

表 1.2 試驗 12 個月時主要不良事件比例

主要不良事件	對照組*	治療組*	P 值	差異量(95%信賴區間)
Clinically-driven TLR	16.1% (36/223) <sup>‡</sup>	9.5% (21/220)	0.04	(0.4, 12.79)
Rutherford 分類降級兩級或疾病進展 至第五、第六類	0.9% (2/223) <sup>‡</sup>	0.0% (0/220)	0.49	-
截肢	0.0% (0/223)	0.5% (1/220)	0.49	-

\*分母的數字包括試驗第 12 個月時尚未經歷主要不良事件的病人數，以及在試驗 12 個月前已經經歷主要不良事件或死亡的病人數。

‡有一位病人同時具有 clinically-driven TLR 以及 Rutherford 分類降級兩級或疾病進展至第五、第六類，所以，表格中這兩項不良事件都有納入這位病人於計算之中。

## 附錄表二 美國食品藥物管理局(U.S. FDA)審查報告 - 療效部分數據[14]

表 2.1 病人的第一次血管通暢率 (Kaplan-Meier 統計分析法；比較 Zilver PTX 支架[治療組]與經皮氣球擴張術[PTA；對照組])

手術後的追蹤 時間(月)	第一次血管通暢率估計 (primary patency estimate)		標準誤		累計失敗量		累計設限量 (cumulative censored)		持續留在試驗的人數	
	對照組	治療組	對照組	治療組	對照組	治療組	對照組	治療組	對照組	治療組
0	50.2%	99.6%	3.2%	0.4%	125	1	0	0	126	245
1	50.2%	99.6%	3.2%	0.4%	125	1	0	1	126	244
6	41.6%	95.1%	3.1%	1.4%	146	12	5	4	100	230
12	32.7%	82.7%	3.0%	2.5%	167	41	11	23	73	182
24	26.5%	74.8%	3.1%	2.9%	177	58	41	39	33	149

表 2.1 病人的第一次血管通暢率比較 (Kaplan-Meier 統計分析法；比較 Zilver PTX 支架組與裸 Zilver 支架組)

手術後的追蹤 時間(月)	第一次血管通暢率估計 (primary patency estimate)		標準誤		累計失敗量		累計設限量 (cumulative censored)		持續留在試驗的人數	
	裸 Zilver 組	Zilver PTX 組	裸 Zilver 組	Zilver PTX 組	裸 Zilver 組	Zilver PTX 組	裸 Zilver 組	Zilver PTX 組	裸 Zilver 組	Zilver PTX 組
0	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0	0	0	0	62	63
1	100.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0	0	0	0	62	63
6	88.4%	96.8%	4.1%	2.2%	7	2	2	1	53	60
12	72.9%	90.2%	5.8%	3.8%	16	6	5	3	41	54
24	64.1%	83.4%	6.3%	4.8%	21	10	6	7	35	46



## 附錄表三 美國食品藥物管理局(U.S. FDA)審查報告 – 補充資料數據[14]

表 3.1 無事件存活分析 (Kaplan-Meier 統計分析法；Zilver PTX 支架組)

手術後的追蹤時間(月)	無事件存活(EFS)估計	標準誤	累計失敗量	累計設限量 (cumulative censored)	持續留在試驗的人數
0	100.0%	0%	0	0	780
1	99.2%	0.3%	6	14	767
6	97.4%	0.6%	20	42	725
12	89.0%	1.2%	80	144	563
18	82.2%	1.5%	115	292	380
24	79.3%	1.7%	128	420	239

表 3.2 沒有出現目標病灶血管再手術(TLR)的比例 (Kaplan-Meier 統計分析法；Zilver PTX 支架組)

手術後的追蹤時間(月)	沒有出現 TLR 的估計	標準誤	累計失敗量	累計設限量 (cumulative censored)	持續留在試驗的人數
0	100.0%	0.0%	0	7	778
1	99.6%	0.2%	3	14	768
6	97.7%	0.5%	17	43	725
12	89.3%	1.2%	77	145	563
18	83.2%	1.5%	108	297	380
24	80.5%	1.7%	120	420	245

表 3.3 病人的第一次血管通暢率估計 (Kaplan-Meier 統計分析法；Zilver PTX 支架組)

手術後的追蹤時間(月)	第一次血管通暢率的估計	標準誤	累計失敗量	累計設限量 (cumulative censored)	持續留在試驗的人數
0	99.9%	0.1%	1	0	840
1	99.0%	0.3%	8	2	831
6	96.4%	0.6%	30	18	793
12	83.0%	1.3%	138	50	653

附錄表四 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950~2014	20140819	("paclitaxel"[MeSH Terms] OR "paclitaxel"[All Fields]) AND drug[All Fields] AND eluting[All Fields] AND peripheral[All Fields] AND ("stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields])	59
		((("paclitaxel"[MeSH Terms] OR "paclitaxel"[All Fields]) AND drug[All Fields] AND eluting[All Fields] AND peripheral[All Fields] AND ("stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	7
		((("paclitaxel"[MeSH Terms] OR "paclitaxel"[All Fields]) AND drug[All Fields] AND eluting[All Fields] AND peripheral[All Fields] AND ("stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields])) AND systematic[sb])	8
EMBASE 1950-2014	20140820	#1 'paclitaxel'/exp OR paclitaxel AND ('drug'/exp OR drug) AND eluting AND peripheral AND ('stent'/exp OR stent)	295
		#2 femoropopliteal AND peripheral AND artery AND disease	1280
		#3 #1 AND #2	52
		#4 #1 AND #2 AND [humans]/lim AND [english]/lim	46
		#5 #1 AND #2 AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [randomized controlled trial]/lim	6
		#6 #1 AND #2 AND [humans]/lim AND [english]/lim AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	2
Cochrane Library 1800-2014	20140819	'paclitaxel drug eluting peripheral stent'	11

附錄表五 KCE 報告總結 – 因股腦動脈疾病造成之間歇跛行與嚴重肢體缺血部份[6]

比較項目	結論
間歇跛行的處置	
血管內治療 vs. 血管內治療合併運動治療或最佳藥物治療	
1. 「最佳藥物治療」 vs. 「最佳藥物治療+血管成形術」	(1). 根據證據等級較低之實證資料,「最佳藥物治療加上血管成形術」處置並不會導致併發症(術後 6 個月)。 (2). 根據證據等級較低之實證資料,「最佳藥物治療加上血管成形術」並不會導致需要再次接受治療(術後 6 個月),術後兩年的再治療比例為 3%。 (3). 查無「最佳藥物治療加上血管成形術」與「最佳藥物治療」比較之隨機分派試驗,藉以瞭解兩類處置方法在功能性指標或生活品質表現的差異。
2. 「最佳藥物治療+血管成形術+運動治療」 vs. 「最佳藥物治療+運動治療」	(1). 根據低~中等等級之實證資料,與「最佳藥物治療加上運動治療」相比,「最佳藥物治療加上血管成形術與運動治療」顯著改善病人的步行距離(術後 24 個月)。 (2). 根據證據等級較低之實證資料,在改善病人生活品質此一指標方面,無法得出兩種療法孰優孰劣之結論。 (3). 根據證據等級較低之實證資料,「最佳藥物治療加上血管成形術與運動治療」術後立刻發生併發症的比例為 12.5%。術後 3 個月及 1 年的比例則皆為 0。 (4). 查無隨機分派試驗結果,藉以瞭解接受「最佳藥物治療加上血管成形術與運動治療」病人再治療比例。
3. 「最佳藥物治療+血管成形術+運動治療」 vs. 「最佳藥物治療+血管成形術」	(1). 根據證據等級較低之實證資料,在改善病人生活品質此一指標方面,無法瞭解額外加上運動治療的療效。 (2). 查無隨機分派試驗結果,藉以瞭解接受「最佳藥物治療加上血管成形術與運動治療」病人的再治療比例、術前~術後的併發症比例、功能性表現。
4. 「血管成形術」 vs. 「運動治療」	(1). 根據證據等級較低之實證資料,接受「血管成形術」病人的再治療比例約為 15%(術後 1 年)。 (2). 查無隨機分派試驗結果,藉以瞭解兩類療法病人的生活品質、術前~術後的併發症比例、功能性表現差異。
「血管成形術」 vs. 「繞道手術」	
	(1). 根據證據等級非常低之實證資料,兩類療法病人的再治療比例,無法得出任何結論(比較術後 1 年、2 年、4 年)。 (2). 根據證據等級非常低之實證資料,兩類療法病人術後主要與次要併發症的比較,無法得出任何結論(術後 1 年)。

比較項目	結論
「血管成形術+選擇性支架置放(selective stenting)」 vs. 「首次支架置放(primary stent placement)」	
	<p>(1). 根據低~中等等級之實證資料，接受「首次支架置放」病人有較低之再治療/目標血管再手術比例。此項差異僅在術後 6 個月與術後 1 年時具統計顯著差異，但是，臨床重要性(clinically important)則在所有時間點皆顯現。</p> <p>(2). 根據證據等級非常低之實證資料，兩類療法病人術後主要併發症、術前~術後併發症比例的比較，無法得出任何結論。</p> <p>(3). 根據證據等級較低之實證資料，在改善病人生活品質此一指標方面，無法得出兩種療法孰優孰劣之結論。</p> <p>(4). 根據低~中等等級之實證資料，接受「首次支架置放」病人有較長的步行距離，但是，此項療效並非在各個時間點皆具有統計顯著意義，也不一定總是具有臨床重要性(clinically important)。</p>
「裸金屬支架」 vs. 「塗藥支架」	
	<p>(1). 根據證據等級較低之實證資料，接受「塗藥支架」之病人有顯著較低之目標血管再手術比例(術後 24 個月)。但是，基於證據等級非常低~中等之實證資料，無法得出目標血管再手術在其他時間點的發生比例。</p> <p>(2). 根據證據等級非常低之實證資料，兩類療法病人術後主要併發症、術前~術後併發症比例的比較，無法得出任何結論。</p> <p>(3). 根據證據等級低~中等之實證資料，在改善病人生活品質此一指標方面，無法得出兩種療法孰優孰劣之結論。</p> <p>(4). 查無隨機分派試驗結果，藉以瞭解兩類療法在改善病人步行距離的差異。</p>
嚴重肢體缺血的處置	
「血管成形術」 vs. 「繞道手術」	
「血管成形術+選擇性支架置放(selective stenting)」 vs. 「首次支架置放(primary stent placement)」	
	查無隨機分派試驗結果可供參考。
「裸金屬支架」 vs. 「塗藥支架」	
	此處之結論與「間歇跛行」之結論相同。

附錄表六 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2014	20140902	#1 peripheral #2 stent #3 drug-eluting #4 (cost) OR costs #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	18
Cochrane Library 1800-2014	20140902	drug-eluting stent Limited to 'economic evaluation'	19
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140902	drug-eluting stent limited to 'NHS EED'	15