

耐比洛錠 5 毫克 (Nebilet 5mg)

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	Nebilet 5mg	成分	nebivolol
建議者	新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	5mg 口服錠劑 (錫箔盒裝/包裝數量 28 錠)		
主管機關許可適應症	治療原發性高血壓		
建議健保給付之適應症內容	高血壓 相關 ICD code：依建議者提供之資料 ICD-9-CM: 401 ICD-10-CM: I10		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日劑量：一般劑量：5mg/day；最大劑量：5mg/day		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

針對本案申請藥品 Nebilet (nebivolol) 之目標病人群「高血壓患者」，綜合考量 WHO/ATC 碼、國際最新相關臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定與相關臨床試驗文獻，本報告認為目前於我國已獲許可證之最適合療效參考品可為 metoprolol 或 bisoprolol。其臨床治療地位應與其他用於高血壓治療之乙型阻斷劑相當。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證文獻所得之結果顯示與安慰劑相比，nebivolol 可顯著降低輕度至中

度高血壓患者之收縮壓與舒張壓，且無顯著增加之安全性事件，耐受性良好。與其他乙型阻斷劑比較之長期(六個月以上)隨機分派臨床試驗較少，唯與 metoprolol 比較之較長期臨床試驗顯示兩者之降血壓效果相當；而統合分析文獻中顯示與其他乙型阻斷劑相比(atenolol、metoprolol、bisoprolol)，nebivolol 之降壓效果相近，而不良事件發生率部分則較 atenolol 與 metoprolol 少。

四、 醫療倫理：本報告未查獲與本案藥品相關之特殊醫療倫理議題文獻。

五、 成本效益：

建議者並未提出國內藥物經濟學研究。加拿大和澳洲的醫療科技評估報告中，廠商檢送的是最低成本分析，SMC 在 2007 年的報告中，廠商的報告中，廠商提出一份成本效用分析 (cost utility analysis) 比較 Nebivolol 與 Carvedilol 用於 70 歲以上心衰竭病人，和此次申請的給付條件並不相同。

六、 財務衝擊：

建議者預估本品若納入健保給付後的年度藥費為第一年的 3,000 萬元至第五年的 1.7 億元，由於本品可能取代部分現有高血壓治療藥物，因此預估會增加健保財務支出由第一年 700 萬元至第五年 4,000 萬元。

本報告認為建議者選擇之取代藥品及推算方式大致合理，但造成財務影響估算差距的主要關鍵在於目前 β 受體阻斷劑使用量最高的 Bisoprolol 之臨床使用方式。本報告在比較目前臨床使用方式及試驗結果後，建議以 Bisoprolol 5 mg 每日一顆作為核價參考較為合理。推估 Nebivolol 給付後 1~5 年的年度藥費約為第一年的 4,000 萬元至第五年的 2.1 億元，由於本品可取代部分現有的治療藥品，因此預估會增加健保財務支出由第一年 1,900 萬元至第五年 9,500 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	Nebilet	-	-
主成分/含量	Nebivolol	Bisoprolol	-
劑型/包裝	5mg 口服錠劑	膜衣錠	-
WHO/ATC 碼	C07AB12	C07AB07	-
主管機關許可適應症	治療原發性高血壓	狹心症、高血壓、穩定型慢性中度至重度 (NYHA class III、IV)	-

		心衰竭	
健保給付條件	擬訂中	-	-
健保給付價	擬訂中 廠商申請價：	5mg:2.98~3.25 元/顆 10mg:5.8~6.6 元/顆	-
仿單建議劑量與用法		<p>治療高血壓或狹心症用法用量：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般的起始劑量為 5 毫克，每日一次。 2. 必要時可以增加至 10 毫克，每日一次。 3. 最大建議劑量為 20 毫克，每日一次。 <p>療穩定型慢性中度至重度心衰竭：</p> <p>剛開始治療穩定性慢性心衰竭時，可先給予較低的治療劑量。，患者的劑量必須視個人的耐受程度來加以調整，最大建議劑量為 10 毫克，每日一次。除非有不良反應，否則患者應逐漸增加至此劑量，並維持服用該劑量。</p>	-
療程	符合給付條件下長期使用	符合給付條件下長期使用	-
每療程花費	擬訂中	每日: 2.98~13.2 元 (視病人用量)	-
參考品建議理由 (請打勾"✓")			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓	

具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	√	
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	CADTH/CDEC 民國 102 年 (2013) 2 月 4 日 (2013) 發布一關於 nebivolol 之評估報告，不建議以申請者建議價收載 nebivolol 用於輕度至中度之高血壓適應症。
PBAC (澳洲)	至於民國 107 年 03 月止，查無 nebivolol 用於治療「高血壓」之相關評估報告。 PBAC 於民國 98 年(2009) 11 月發布評估報告建議收載 nebivolol，然而其適應症為用於心臟衰退之患者，而非高血壓，且應基於患者已使用 ACE-I 類藥品之基礎上。
NICE (英國)	至 2017 年 3 月 24 日止，查無 nebivolol 用於治療「高血壓」之相關評估報告。

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

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

【耐比洛錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 106 年 3 月 31 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

新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司建議新增藥品 Nebivolol (商品名 Nebilet)用於治療高血壓患者適應症之給付範圍。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。

(一) 疾病與治療現況簡介

全世界約有 54% 的中風跟 47% 的冠心病是高血壓引起，高血壓的定義跟分類是以門診測量的血壓為主，依其原因可分為原發性高血壓與續發性高血壓，大部分患者屬於原發性高血壓，由其他疾病引起之續發性高血壓原因包括腎臟及腎上腺疾病、甲狀腺疾病、主動脈疾病、懷孕相關高血壓、神經性疾病等。相較於舒張壓(diastolic blood pressure, DBP)偏高，收縮壓(systolic blood pressure, SBP)偏高與心血管疾病之發生更為相關。根據台灣的調查報告指出，全國高血壓的盛行率男性為 25%，女性為 18%，與西方國家相近，然而高血壓的控制率在台灣男性只有 21%，女性有 29%。東亞國家(中國、日本、韓國)因中風而死亡的機率比冠心病還多，而高血壓是中風最重要的危險因子。

高血壓依照血壓高低還可區分嚴重程度，於各治療指引間略有不同，依照 2015 年發布之台灣高血壓治療指引，正常血壓之定義為收縮壓低於 120mmHg，舒張壓低於 80mmHg；高血壓前期之定義則為收縮壓介於 120-139mmHg 之間或舒張壓介於 80-89mmHg 之間；第一期高血壓為收縮壓介於 140-159mmHg 之間或舒張壓介於 90-99mmHg 之間；第二期高血壓為收縮壓介於 160-179mmHg 之間或舒張壓介於 100-109mmHg 之間；第三期高血壓為收縮壓為 180mmHg 以上或舒張壓為 110mmHg 以上。高血壓若未控制，易引起其他器官之損害，常見目標的器官損害(target organ damage)包括心血管疾病(含冠心症、中風)，心臟衰竭、腎臟病變、視網膜病變、週邊血管硬化等。

目前國際間關於高血壓之治療指引主要有 2014 年發布之 JNC8 指引與 2013 年由歐洲心臟學會與歐洲高血壓學會發布之 ESC/ESH 指引。我國則有 2015 年發布之台灣高血壓治療指引。三份指引皆強調非藥品治療之重要性，包括限制鹽分與酒精攝取、減重、戒菸、飲食控制(如 DASH diet 得舒飲食)與運動((S-ABCDE)。台灣指引與 ESC 指引亦強調移動式血壓計測量血壓(ABPM)對於診斷高血壓之重要性，而台灣指引另提到居家血壓監測(HBPM)對於診斷之重要性。關於治療目標與藥品選擇摘要如下：

1. JNC8[1]：對於 60 歲以下高血壓患者治療目標為 SBP/DBP=140/90mmHg，60 歲以上患者目標為 150/90mmHg。有糖尿病或慢性腎臟病之高血壓患者治療目標皆為 140/90mmHg。藥品首選為 ACE-I、ARB 類藥品或鈣離子阻斷劑 (calcium channel blocker, CCB)或 thiazide 類利尿劑。乙型阻斷劑(含 nebivolol)則因在有些臨床試驗中顯示與 ARB 類藥品相比，使用乙型阻斷劑藥品之高血壓患者心血管疾病比例較高，因此不建議作為治療首選藥品，但若患者已使用過首選藥品或首選藥品之任意組合皆無法達到治療目標時，或有禁忌症無法適用首選藥品時，乙型阻斷劑可考慮使用。
2. 2013 ESC/ESH 指引[2]：簡化治療策略建議對所有患者控制 SBP 小於 140 mmHg，對於有糖尿病患者建議 DBP 需小於 85mmHg，對於 80 歲以上族群 SBP 目標為小於 150mmHg。ACE-I、ARB、CCB、乙型阻斷劑或 thiazide 類利尿劑皆可考慮作為治療之首選藥品。指引中提到在乙型阻斷劑之類型中，具血管擴張效果之乙型阻斷劑如 celiprolol、carvedilol、nebivolol 與 atenolol 或 metoprolol 相比，其減少中心脈搏血壓(central pulse pressure)與動脈硬化程度(aortic stiffness)之效果較好，且對於胰島素敏感性之影響較 metoprolol 為低。其中又提到 nebivolol 與 hydrochlorothiazide 合併使用時，相較於安慰劑合併 hydrochlorothiazide 使用，患者之葡萄糖耐受性(glucose tolerance)並未降低。
3. 2015 年台灣高血壓治療指引[3]：建議治療目標於 80 歲以下高血壓患者為低於 140/90mmHg，80 歲以上患者為低於 150/90mmHg，糖尿病、冠心病、慢性腎臟病合併蛋白尿、以及接受抗血栓治療預防中風的病人，血壓治療標準為低於 130/80 mmHg。治療藥品之選擇部分，ACE-I、ARB、CCB、乙型阻

斷劑或 thiazide 類利尿劑皆可考慮作為治療之首選藥品。指引中另提到有研究顯示大於 60 歲的病人使用 atenolol 會有較高的中風機率與總死亡率，故超過 60 歲的病人盡量不要使用 atenolol。如果是冠心病、有心肌梗塞病史及心率較快(>80 beats/min)的病人，可使用較新一代的 beta-blocker 如 carvedilol 或 nebivolol。

(二) 評估之新醫療科技簡介

本案藥品 Nebilet (Nebivolol) 為新一代之乙型阻斷劑，與其他乙型阻斷劑略有不同之藥效學為其降血壓性除選擇性阻斷 β_1 受體外，尚能促進一氧化氮(NO) 調控的血管擴張作用，主要作用於微血管上。

衛生福利部核准 Nebilet 之適應症為「治療原發性高血壓」，許可證字號為衛部藥輸字第 026700 號。

二、疾病治療藥品於我國之上市及健保收載現況

在世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 頁面下，本案申請藥品 nebivolol 之 ATC 碼為 C07AB12。於 ATC 分類碼中與其他 ATC 前五碼相同之藥品尚有 14 種，同屬 C07AB 之分類碼(Beta blocking agents, selective)。經比對我國 TFDA 藥品許可證資料庫後，其中於我國有許可證且未註銷之品項有 metoprolol (C07AB02)、atenolol (C07AB03)、acebutolol (C07AB04)、betaxolol (C07AB05)、bisoprolol (C07AB07)、esmolol (C07AB09)、nebivolol (C07AB12，即本案藥品)等共 7 種。其中除本品 nebivolol 申請健保收載中，其他尚有 metoprolol、atenolol、acebutolol、bisoprolol 等 4 種成份有健保收載。

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，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。

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
C07AB02 (metoprolol)	高血壓、狹心症	膜衣錠	無
C07AB03 (atenolol)	高血壓、狹心症	膜衣錠	無

C07AB04 (acebutolol)	高血壓、狹心症、心律不整、(心室性心律不整、上心室性心律不整)	膜衣錠	無
C07AB07 (bisoprolol)	狹心症、高血壓、穩定型慢性中度至重度(NYHA class III、IV)心衰竭	膜衣錠	無
C07AB12 (本案藥品 nebivolol)	治療原發性高血壓	錠劑	高血壓治療之給付建議收載中

三、相對療效與安全性(人體健康)

(一) 系統性文獻回顧：電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 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	高血壓患者(hypertension)
Intervention	Nebivolol
Comparator	其他同為乙型阻斷劑之藥品
Outcome	無設限
Study design	第三期以上隨機分派臨床試驗(randomized controlled trial)、系統性文獻回顧(systematic review)或統合分析(meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，以 nebivolol 合併 hypertension 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

2. 系統性文獻回顧實證搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，進一步限制文獻類型為

randomized controlled trial、systemic review、meta-analysis 或第 3 期以上臨床試驗，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，共納入 篇文獻。搜尋過程見附錄二。本報告另於 Cochrane Library 中搜尋是關於 nebivolol 之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型共有 1 篇於 2017 年發表，關於乙型阻斷劑用於高血壓患者之系統性文獻回顧[4]，唯詳閱該篇系統性文獻回顧後，發現該文獻中說明因搜尋到 nebivolol 相關之隨機分派試驗文獻因適應症或試驗納入之受試者皆非針對高血壓患者，較為針對心臟衰竭之患者，因此該系統性文獻回顧之內容並未評估 nebivolol，故在此不予節錄其內容。

根據歐洲藥品管理局(EMA)於 2016 年公布之高血壓藥品臨床試驗指引[5]，其中建議若該藥品試驗採用之對照組為其他藥品，則治療時間與評估時間應較 6 個月為長，以比較藥品相關不良事件之發生情形。評估之療效指標最主要應為收縮壓(SBP)治療前後降低之程度，而 DBP 降低程度則為重要的次要療效指標。另外應評估血壓降到目標值以下之受試者百分比或 SBP 降低 20mmHg 以上或 DBP 降低 10mmHg 以上之百分比。主要作為療效指標之血壓監測時間應為接近下一次投藥前測量(即 at the end of the dose interval)。測量血壓之方式主要應為水銀血壓劑，指引中提到其他方式如近年來增加之 central blood pressure with augmentation index 雖也可作為參考，但不能作為唯一之評估方式。關於藥品之長期效果，指引中指出需評估總死因死亡率與心血管相關死亡情形與心血管疾病發生情形，而在尚未有明確之長期死亡率結果之前，相關報告需註明“死亡率與心血管疾病發生情形之結果尚未有明確結論”等說明。而關於標的器官損害之評估項目則包括左心室肥大(LVH)情形、腎功能變化(一般為有無蛋白尿與 eGFR 估算)、視網膜病變、動脈硬化程度(可以 ankle brachial pressure index，即 ABI 或血管超音波等方式評估)。

本報告依上述原則篩選搜尋結果、並去除年代過於久遠、受試者人數過少或評估族群與主要療效指標並非血壓變化之文獻與無法取得全文之文獻後，共納入 1 篇文獻，其結果報告摘要如下表。

名稱	試驗設計	試驗結果
Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness[6]	*一雙盲隨機對照臨床試驗，比較 nebivolol 與 metoprolol 用於輕度至中度高血壓患者(血壓值為 140~179/90~109mmHg)之降壓效果與安全性。患者年齡為 30 至 65 歲。從未接受過高血	*Nebivolol 組與 metoprolol 組各有 40 人納入試驗(共 80 人)；各有 30 人與 33 人完成試驗；受試者平均年齡分別為 48.6 歲與 44.4 歲，兩組間無統計上顯著差異。性別比例上兩組相近，共約有 50%左右之受試者為男性。其他血液生化檢查與 BMI 數值兩組無統計上顯著之差異。兩

(NCT01248338)	<p>壓之治療，若患者有糖尿病、冠狀動脈心臟病、心臟衰竭等疾病則排除於試驗之外。</p> <p>*Nebivolol 組 每日口服劑量為 5mg，metoprolol 組每日劑量為 50mg 至 100mg。若患者在隨機分派後四週之血壓尚未降到 140/90mmHg 以下，則試驗主持人可處方給受試者 hydrochlorothiazide 每日 12.5mg 或 25mg。</p> <p>*患者受追蹤上臂血壓 (brachial pressure)、中心血壓與增強指數 (Central Pressure and Augmentation Index) 與頸動脈股動脈波速 (carotid-femoral pulse wave velocity, PWV，用以評估動脈硬化程度) 達 52 週，唯中心血壓與增強指數是由橈動脈壓與波型經計算後轉換而來。</p>	<p>組之血壓基礎值也無顯著之差異。</p> <p>*此試驗結果對於兩組接受治療後一年(52 週)之血壓改變情形。兩組之肱舒張壓、肱收縮壓與平均動脈壓皆顯著下降且下降程度兩組無顯著之差異。肱舒張壓 neбивolol 組為 90mmHg→78.2mmHg，metoprolol 組為 90.6mmHg→79.7mmHg；肱收縮壓 neбивolol 組為 146.3mmHg→129.3mmHg，metoprolol 組為 144.6mmHg→134.1mmHg。</p> <p>*此文獻並未報告兩組之不良事件發生情形。也未報告其他死亡率或心血管疾病發生情形。</p>
---------------	--	--

3. 臨床試驗登錄資料

本報告於 clinicaltrials.gov 網站搜尋本案藥品(neбивolol)之臨床試驗，篩選第三期以上臨床試驗且其主要評估對象為高血壓患者，療效指標包括患者血壓變化或安全性指標者，已結束且登錄已有結果者共有 9 個，本報告對於結果部分未作統計分析，因而無法比較兩組結果者，不予摘要其結果。

登錄號碼及試驗	試驗設計	試驗結果
---------	------	------

名稱		
<p>NCT00673075</p> <p>(The Effect of Nebivolol in Hypertensive Patients With Coronary Artery Disease)</p>	<p>*一雙盲隨機對照第四期臨床試驗，比較 nebivolol 與 carvedilol 用於具冠狀動脈心臟病的第一期與第二期高血壓患者之降壓效果與對左心室射出分率 (LVEF) 之影響。患者年齡為 18 至 80 歲。</p> <p>*Nebivolol 組口服 nebivolol 每日一次，每日劑量為 5mg 或 10mg 或 20mg 或 40 mg。Carvedilol 組口服 carvedilol 每日兩次，每日劑量為 12.5mg 或 25mg 或 50mg。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後第 18 週之週邊舒張壓 (DBP) 與用藥前之比較，次要療效指標為隨機分派後第 18 週之週邊收縮壓 (SBP) 與用藥前之比較。</p>	<p>*共有 39 人納入試驗(nebivolol 組 21 人，carvedilol 組 18 人)，完成試驗者 nebivolol 組僅 12 人，carvedilol 組僅 11 人。受試者平均年齡兩組分別為 60.6 歲及 66.6 歲。性別比例上兩組差異明顯，nebivolol 組僅有 1 人為女性，carvedilol 組有 6 人。</p> <p>*此試驗結果對於兩組之第 18 週 DBP、SBP 平均值、血壓值於第 18 週達 140/90mmHg 以下之患者比例、LVEF 之比較皆未進行統計分析之比較亦未列出其改變量情形。本報告在此不摘要其結果。</p> <p>*在不良事件發生部分，39 位受試者中有 1 位於 nebivolol 之患者發生嚴重不良事件(SAE)，為中風事件，但並無報告說明是否與藥品有關。而總不良事件部分，兩組各有 9 人與 10 人發生不良事件。</p>
<p>NCT01415531</p> <p>(Study of the Efficacy and Safety of Nebivolol in</p>	<p>*一雙盲隨機對照第四期臨床試驗，比較 nebivolol 與安慰劑用於第一期與第二期高血壓患者之降壓效果與安全</p>	<p>*Nebivolol 組與安慰劑組各有 427 人及 214 人納入試驗；各有 390 人及 189 人完成試驗。受試者平均年齡兩組分別為 44.9 歲及 46 歲。性別比例上兩組相近，皆約有 55% 左右之受試者為男性。</p>

<p>Younger Patients (18 - 54 Years))</p>	<p>性。患者年齡為 18 至 54 歲。</p> <p>*Nebivolol 組口服 nebivolol 每日一次，每日劑量為 5mg 或 10mg 或 20mg。安慰劑組口服安慰劑每日一次。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後第 8 週以一 Omron 血壓劑測得之藥品谷底濃度坐姿舒張壓 (trough DBP) 與用藥前之比較，次要療效指標為隨機分派後第 8 週以一 Omron 血壓劑測得之藥品谷底濃度坐姿收縮壓 (trough SBP) 與用藥前之比較。</p>	<p>*此試驗結果對於兩組之第 8 週 trough DBP 改變量平均值分別為 nebivolol 減少 11.8mmHg，安慰劑組減少 5.5mmHg，兩組差異達統計上顯著之水準，最小乘方平均差異(least squares mean difference) 為 6.3mmHg，$p < 0.0001$。兩組之第 8 週 trough SBP 改變量平均值則分別為 nebivolol 減少 13.7mmHg，安慰劑組減少 5.5mmHg，然此結果未進行統計分析。</p> <p>*在不良事件發生部分，兩組各有中 4 位受試者發生嚴重不良事件(SAE)，於 nebivolol 組發生之事件為急性心肌梗塞一件、陰道出血一件、過敏反應一件與其他中毒事件一件，但並無報告說明是否與藥品有關。而總不良事件部分 nebivolol 組與安慰劑組各有 8.67% 與 9.61% 發生不良事件，主要為上呼吸道感染與頭痛。</p>
<p>NCT01218100 (Efficacy and Safety Study to Evaluate Combination Therapy With Nebivolol and Lisinopril vs. Placebo and Monotherapy in Patients With Stage 2 Diastolic Hypertension)</p>	<p>*一雙盲隨機對照第四期臨床試驗，比較 nebivolol 與 lisinopril 合併或單方使用並與安慰劑比較，用於第二期舒張性高血壓患者 (DBP \geq 100mmHg) 之降壓效果與安全性。患者年齡為 18 至 64 歲。</p> <p>*此試驗共分為 4 組，nebivolol 每日</p>	<p>*合併治療組、nebivolol 組、lisinopril 組與安慰劑組各有 190 人、189 人、190 人與 95 人納入試驗；各有 165 人及 162 人、156 人與 71 人完成試驗。受試者平均年齡為 49.2 歲，四組間皆相近。性別比例上四組相近，共約有 58% 左右之受試者為男性。</p> <p>*此試驗結果對於四組之第 6 週 trough DBP 改變量平均值分別為合併治療組減少 17.2mmHg、nebivolol 組減少 13.3mmHg、lisinopril 組減少 12.0mmHg 與安慰劑組減少 8mmHg，然此結果未進行統計分析。此試驗結</p>

	<p>5mg 至 20mg 合併 lisinopril 口服每日 10mg 至 40mg (free combination) ； neбивolol 單方使用每日一次口服 5mg 至 20mg ； lisinopril 單方使用每日一次口服 10mg 至 40mg ； 或安慰劑口服。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後第 6 週之藥品谷底濃度坐姿舒張壓 (trough DBP) 與用藥前之比較，次要療效指標為隨機分派後第 6 週之藥品谷底濃度坐姿收縮壓 (trough SBP) 與用藥前之比較。</p>	<p>果對於四組之第 6 週 trough SBP 改變量平均值分別為合併治療組減少 19.2mmHg 、 neбивolol 組減少 14.4mmHg 、 lisinopril 組減少 16.1mmHg 與安慰劑組減少 9.9mmHg，然此結果未進行統計分析。</p> <p>*在不良事件發生部分，四組各有約 1.06% 至 2.12% 之受試者發生嚴重不良事件 (SAE)，於合併治療組發生之事件為十二指腸穿孔出血、交通意外事故與泌尿道感染共發生於 2 位受試者。Nebivolol 組發生之事件為發燒、交通意外事故、尿路結石與肺炎共發生於 3 位受試者，但並無報告說明是否與藥品有關。而總不良事件部分四組各有 12.7% 至 17.2% 發生不良事件，主要為上呼吸道感染與頭痛。</p>
<p>NCT00770861 (A Study on the Efficacy and Safety of Nebivolol Monotherapy in Hispanic Hypertensive Patients)</p>	<p>*一雙盲隨機對照第四期臨床試驗，比較 neбивolol 與安慰劑用於西班牙裔之高血壓患者之降壓效果與安全性。患者年齡為 18 至 80 歲。</p> <p>*Nebivolol 組口服 neбивolol 每日一次，每日劑量為 5mg 或 10mg 或 20mg 或 40mg。安慰劑組口服安慰劑</p>	<p>*Nebivolol 組與安慰劑組各有 141 人及 136 人納入試驗；各有 131 人及 120 人完成試驗。受試者平均年齡兩組皆為 50.4 歲。性別比例上兩組相近，皆約有 60% 左右之受試者為男性。</p> <p>*此試驗結果對於兩組之第 8 週 trough DBP 改變量平均值分別為 neбивolol 減少 11.1mmHg，安慰劑組減少 7.3mmHg，兩組差異達統計上顯著之水準，$p < 0.0001$。兩組之第 8 週 trough SBP 改變量平均值則分別為 neбивolol 減少 14.4mmHg，安慰劑組減少 9.3mmHg，兩組差異達統計上顯著之水準，$p = 0.001$。</p>

	<p>每日一次。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後第8週之藥品谷底濃度坐姿舒張壓 (trough DBP) 與用藥前之比較，次要療效指標為隨機分派後第8週之藥品谷底濃度坐姿收縮壓 (trough SBP) 與用藥前之比較。</p>	<p>*在不良事件發生部分，僅安慰劑組中有1位受試者發生嚴重不良事件 (SAE)，為肝功能異常，但並無報告說明是否與藥品有關。而總不良事件部分 neбиволol 組與安慰劑組各有 3.55% 與 5.88% 發生不良事件，主要為頭痛。</p>
<p>NCT01157234</p> <p>(Nebivolol Effect on Nitric Oxide Levels, Blood Pressure, and Renal Function in Kidney Transplant Patients)</p>	<p>*一開放性隨機對照第四期臨床試驗，比較 neбиволol 與 metoprolol 用於腎臟移植後之高血壓患者，患者之血中一氧化氮濃度改變情形、降壓效果與安全性。患者年齡為 18 歲以上。</p> <p>*Nebivolol 組口服 neбиволol 每日一次，每日劑量為 5mg 至 40mg。Metoprolol 組口服 metoprolol 每日兩次，每日劑量為 50mg 至 400mg。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後自試驗納入時至第 12 個月之血中一氧化氮變化情形。次要療效指標則包括自試</p>	<p>*Nebivolol 組與 metoprolol 組各有 15 人納入試驗；各有 14 人及 15 人完成試驗。受試者平均年齡兩組分別為 53 歲及 46.4 歲。性別比例上兩組相近，皆約有 70% 左右之受試者為男性。兩組受試者於試驗開始時之血壓、腎功能狀況皆相近。</p> <p>*此試驗結果對於兩組之第 12 個月之血中一氧化氮變化情形為 neбиволol 較基礎值增加 11.47%，metoprolol 組減少 17.27%，最小乘方平均差異 (least squares mean difference) 為 28.73% (95% 信賴區間為 1.93% 至 55.93%)。兩組之第 12 個月 trough DBP 改變量平均值則分別為 neбиволol 減少 0.66mmHg，metoprolol 組減少 2.35mmHg，然此結果未進行統計分析。兩組之第 12 個月 trough SBP 改變量平均值則分別為 neбиволol 減少 2.65mmHg，metoprolol 組減少 3.88mmHg，最小乘方平均差異 (least squares mean difference) 為 1.23mmHg (95% 信賴區間為 -6.74mmHg 至 9.20mmHg)。兩組之腎功能 (eGFR) 改變量於第 12 個月分別為 neбиволol 組上</p>

	<p>驗納入時至第 12 個月之藥品谷底濃度坐姿舒張壓 (trough DBP) 及藥品谷底濃度坐姿收縮壓 (trough SBP) 與用藥前之比較、腎功能與控制血壓之藥品之種類變化。</p>	<p>升 2.16ml/Minute，metoprolol 組上升 10.43 ml/Minute，最小乘方平均差異 (least squares mean difference) 為 8.27 ml/Minute (95% 信賴區間為 -12.58 至 29.12 ml/Minute)。</p> <p>*在不良事件發生部分，兩組各有中 4 位與 5 位受試者發生嚴重不良事件 (SAE)，於 nebivolol 組發生之事件為泌尿道感染一件、腹部出血一件、腎功能變差 2 件，但並無報告說明是否與藥品有關。而總不良事件部分 nebivolol 組與 metoprolol 組各有 60% 與 86.67% 發生不良事件，以 metoprolol 組較多。</p>
<p>NCT00785512 (A Study on the Long-term Efficacy of Nebivolol After Withdrawal of Therapy)</p>	<p>此試驗所提供之資料無法判斷其試驗設計為使用何種藥品後多久再測量停藥後之血壓，雖其主要療效指標為試驗開始後第 4 週之 SBP 與 DBP，但無足夠資訊可判斷其設計，故在此不摘要其內容。</p>	
<p>NCT01057251 (Nebivolol in Patients With Systolic Stage 2 Hypertension (NEB-MD-20))</p>	<p>*一雙盲隨機對照第四期臨床試驗，比較 nebivolol 與安慰劑用於第二期高血壓患者之降壓效果與安全性。患者年齡為 18 至 64 歲。</p> <p>*Nebivolol 組口服 nebivolol 每日一次，每日劑量為 5mg 至 20mg。安慰劑組口服安慰劑</p>	<p>*Nebivolol 組與安慰劑組各有 290 人及 143 人納入試驗；各有 262 人及 114 人完成試驗。受試者總平均年齡為 50.6 歲，兩組相近。性別比例上兩組相近，男性受試者比例分別為 51.3% 與 57%。</p> <p>*此試驗結果對於兩組之第 6 週 trough DBP 改變量平均值分別為 nebivolol 減少 12.3mmHg，安慰劑組減少 5.7mmHg，然此結果未進行統計分析。兩組之第 6 週 trough SBP 改變量平均值則分別為 nebivolol 減少 18.2mmHg，安慰劑組減少</p>

	<p>每日一次。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後第 6 週之藥品谷底濃度坐姿舒張壓 (trough DBP) 與用藥前之比較，及隨機分派後第 6 週之藥品谷底濃度坐姿收縮壓 (trough SBP) 與用藥前之比較。使用之血壓測量方式為振盪法示波之血壓計 (oscillometric)。</p>	<p>12.3mmHg，然此結果未進行統計分析。</p> <p>*在不良事件發生部分，nebivolol 組與安慰劑組各有 1 位及 3 位受試者發生嚴重不良事件 (SAE)，nebivolol 組之事件為貧血，但並無報告說明是否與藥品有關。而總不良事件部分該結果報告 nebivolol 組與安慰劑組無人發生其他不良事件。</p>
<p>NCT00744237 (Study of the Glycemic Effects of Nebivolol Compared With Metoprolol and HCTZ in Diabetic Hypertensive Patients)</p>	<p>*一雙盲隨機對照第四期臨床試驗，比較 nebivolol、metoprolol 與 hydrochlorothiazide 用於有第二型糖尿病之高血壓患者之胰島素與血糖影響。患者年齡為 18 至 85 歲。</p> <p>*Nebivolol 組口服 nebivolol 每日一次，每日劑量為 5mg 至 40mg。metoprolol 組口服 metoprolol ER 劑型每日一次，每日劑量為 50mg 至 400mg。hydrochlorothiazide 組口服 hydrochlorothiazide 每日一次，每日劑</p>	<p>*Nebivolol、metoprolol 與 hydrochlorothiazide 組各有 83 人、73 及 74 人納入試驗；各有 56 人、46 人及 59 人完成試驗。受試者總平均年齡為 58.9 歲，三組相近。性別比例上三組相近，全部之男性受試者比例為 61.3%。</p> <p>*此試驗結果對於三組之第 26 週 HbA1c 改變量平均值分別為 nebivolol 增加 0.12%、metoprolol 組無變化、hydrochlorothiazide 組增加 0.40%，然此結果未進行統計分析。三組隨機分派後第 26 週之胰島素阻抗情形 (HOMA-IR) 分別為 nebivolol 增加 0.011 單位、metoprolol 組增加 1.156 單位、hydrochlorothiazide 組減少 0.662 單位，然此結果並未作進一步之統計分析。</p> <p>*在不良事件發生部分，三組各約有 2.41% 至 4.11% 之受試者發生嚴重不良事件 (SAE)，nebivolol 組之事件為心律不整與大腸憩室炎，但並無報告說明</p>

	<p>量為 12.5mg 至 25mg。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後第 26 週之糖化血色素 (HbA1c) 變化情形，次要療效指標為隨機分派後第 26 週之胰島素抵抗情形 (以 HOMA-IR 評估)。</p>	<p>是否與藥品有關。而總不良事件部分三組各有 22.89% 至 23.29% 發生不良事件發生，neбивolol 組與 metoprolol 組之發生情形相近，各約有 7.23% 與 10.96% 之受試者發生心搏過緩之情形。</p>
<p>NCT00734630</p> <p>(Efficacy and Safety of Nebivolol (Added to Lisinopril or Losartan) in Hypertensive Patients)</p>	<p>*一雙盲隨機對照第四期臨床試驗，比較 neбивolol 與安慰劑用於已服用 lisinopril 或 losartan 之高血壓患者之降壓效果與安全性 (add on)。患者年齡為 18 至 85 歲。</p> <p>*Nebivolol 組口服 neбивolol 每日一次，每日劑量為 5mg 至 40mg，合併口服 lisinopril 每日 10mg 至 20mg 或 losartan 每日 50mg 至 100mg。安慰劑組口服安慰劑每日一次合併口服 lisinopril 每日 10mg 至 20mg 或 losartan 每日 50mg 至 100mg。</p> <p>*主要療效指標為隨機分派後第 12</p>	<p>*Nebivolol 組與安慰劑組各有 258 人及 233 人納入試驗；各有 229 人及 200 人完成試驗。受試者總平均年齡為 52.9 歲，兩組相近。性別比例上兩組相近，所有男性受試者比例佔 60%。</p> <p>*此試驗結果對於兩組之第 12 週 trough SBP 改變量平均值分別為 neбивolol 減少 10.1mmHg，安慰劑組減少 7.3mmHg，然此結果未進行統計分析。兩組之第 12 週 trough DBP 改變量平均值則分別為 neбивolol 減少 7.8mmHg，安慰劑組減少 3.5mmHg，然此結果未進行統計分析。</p> <p>*在不良事件發生部分，neбивolol 組與安慰劑組各有 1 位及 3 位受試者發生嚴重不良事件(SAE)，neбивolol 組之事件為蜂窩性組織炎，但並無報告說明是否與藥品有關。而總不良事件部分該結果報告 neбивolol 組與安慰劑組無人發生其他不良事件。</p>

	週之藥品谷底濃度 坐姿收縮壓(trough SBP)與用藥前之 比較。次要療效指 標為隨機分派後第 12 週之藥品谷底 濃度坐姿舒張壓 (trough DBP)與用 藥前之比較。	
--	---	--

摘要上述臨床試驗結果，與安慰劑比較時，nebivolol 組於 trough DBP 與 SBP 之降壓程度皆較安慰劑組來的多，然不少試驗皆無正式之統計分析結果，不良事件發生則與安慰劑相比無顯著差異。而與其他乙型阻斷劑或其他降血壓藥品比較時試驗結果皆未回報統計分析結果，因此無足夠資料可判斷其比較情形。

(二) 國外主要醫療科技評估組織之報告或給付建議

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；輔以其他醫療科技評估組織報告，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/CDEC 於 2013 年 2 月 4 日有發布一關於 nebivolol 之評估報告，其中不建議以申請者建議價收載 nebivolol 用於輕度至中度之高血壓適應症。
PBAC(澳洲)	PBAC 雖於 2009 年 11 月有發布評估報告建議收載 nebivolol，然而其適應症為用於心臟衰退之患者，而非高血壓，且應基於患者已使用 ACE-I 類藥品之基礎上。
NICE(英國)	至 2017 年 3 月 24 日止，查無 nebivolol 之相關評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭)於 2007 年 8 月 13 日有發布評估報告建議收載 nebivolol，然而其適應症為用於 70 歲以上之慢性輕度至中度心臟衰退之患者，而非高血壓，且應基於患者已使用標準治療之基礎上。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：CDEC 為 Canadian drug expert committee 加拿大藥品專家委員會的縮寫。

SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥品委員會的縮寫。

1. CADTH(加拿大)

CADTH/CDEC 於 2013 年 2 月 4 日有發布一關於 nebivolol 之評估報告[7]，其中不建議以申請者建議價收載 nebivolol 用於輕度至中度之高血壓適應症。原因有兩點，一為 CDEC 認為 nebivolol 之建議價格較其他用於高血壓之乙型阻斷劑來的貴，二為 CDEC 認為當時關於 nebivolol 之證據不足以支持該藥品用於輕度至中度高血壓患者之療效與安全性優於其他較便宜的藥品。唯該報告註明在降價的情形下，可以考慮收載或有條件收載 nebivolol。

CDEC 根據 CDR(共同藥品審查，common drug review)準備之資料，包括一關於 nebivolol 之隨機分派臨床試驗(RCT)之系統性文獻回顧、根據建議者提供之藥品經濟學評估報告作出之評論、一病友團體之意見書作評估。

該病友團體之意見書中指出高血壓是中風之危險因子，亦為心臟病之重要危險因子，若高血壓能被妥善診斷與治療，則患者之心臟病與中風之風險可降低。其中又指出對於處方的低服藥配合度是造成高血壓控制不良與心血管疾病發生的重要因素之一。

CDR 準備之系統性文獻回顧共包括 4 個雙盲隨機分派與安慰劑對照之臨床試驗結果與 5 個與其他乙型阻斷劑比較之臨床試驗，受試者皆為成人之輕度至中度高血壓患者。有三個安慰劑對照之 RCT 是比較安慰劑與每日一次使用 nebivolol 1.25mg 至 40mg 劑量之療效，分別為 NEB-202 試驗(301 人)、NEB-302 (913 人)、NEB-305 (811 人)，而 NEB-CAN-3 試驗(240 人)則為一 12 組對照之臨床試驗，比較 nebivolol 1mg、5mg、10mg 單方使用、hydrochlorothiazide 12.5mg、25mg 單方使用、nebivolol 合併 hydrochlorothiazide 使用與安慰劑之療效。另有 3 個臨床試驗分別是比較 nebivolol 每日一次 5mg 與 metoprolol 100mg 每日兩次(共 155 人)、100mg 每日一次(共 80 人)與 metoprolol 50mg 至 100mg 每日一次(共 80 人)之療效。另外 2 個臨床試驗分別是比較 nebivolol 每日一次 5mg 與 atenolol 100mg 每日一次(共 225 人)與 50mg 至 100mg 每日一次(共 131 人)之療效。

CDEC 主要考慮的藥品劑量為 nebivolol 每日 5mg 至 20mg 之療效。考量之主要療效指標為試驗開始之結束於藥品血中濃度於谷底(trough)及高峰值(peak)之平均坐姿舒張壓(SiDBP, sitting diastolic blood pressure)與平均坐姿收縮壓(SiSBP, sitting systolic blood pressure)，另外亦考量嚴重不良事件、總不良事件以及因不良事件退出試驗之發生情形。在與其他乙型阻斷劑比較之臨床試驗中，除血壓相關指標外，試驗之評估指標尚包括性功能之影響、血小板活化情形之影響與血管內皮之功能。

系統性文獻回顧的結果發現在三項與安慰劑比較之臨床試驗中，trough level 之 SiDBP 於使用 nebivolol 之組別皆顯著較安慰劑組為低。nebivolol 5mg 之組別相較於安慰劑，trough SiDBP 平均少了 3.2mmHg 至 5.5mmHg 而 trough SiSBP 少了 2.6 mmHg 至 8.1 mmHg；10mg nebivolol 之組別 trough SiDBP 平均較安慰劑組少了 3.9 mmHg 至 6.3 mmHg 而 trough SiSBP 少了 3.1 mmHg 至 9.2 mmHg；20mg nebivolol 之組別 trough SiDBP 平均較安慰劑組少了 4.5 mmHg 至 6.9 mmHg 而 trough SiSBP 少了 6.3 mmHg 至 8.6 mmHg。在 NEB-CAN-3 試驗中，nebivolol 合併 hydrochlorothiazide 使用使 SiDBP 與 SiSBP 下降之程度優於安慰劑或 hydrochlorothiazide 單方使用，然合併使用相較於 nebivolol 單方使用，SiDBP 與 SiSBP 下降之程度則無一致之結果且無基於統計分析之比較結果。在與其他乙型阻斷劑比較之臨床試驗中，除了一個比較 nebivolol 每日 5mg 至 10mg 與 atenolol 每日 50mg 至 100mg 之臨床試驗中可發現 SiDBP 於 nebivolol 組別(降低 11.1mmHg)顯著較 atenolol 組別(降低 8.5 mmHg)之外(p=0.003)，nebivolol 在其他臨床試驗中與其他乙型阻斷劑比較之結果，SiDBP 下降程度並無顯著之差異。

關於安全性的評估，該系統性文獻回顧發現與安慰劑相比，nebivolol 組別之不良事件較多，例如頭痛與疲倦，然嚴重不良事件發生之情形相當少。另外，因不良事件退出試驗之比例於 nebivolol 5mg 之組別為 0 至 2.0%、10mg 之組別為 0 至 4.2%、20mg 之組別為 2.0% 至 4.2%，而安慰劑組則為 0 至 5.3%。而對於與其他乙型阻斷劑比較之臨床試驗中，關於安全性、不良事件發生之資料則不齊全。

2. PBAC(澳洲)

PBAC 雖於 2009 年 11 月有發布評估報告建議收載 nebivolol，然而其適應症為用於心臟衰退之患者，而非高血壓，且應基於患者已使用 ACE-I 類藥品之基礎上，故本報告在此不摘要其評估結果。

3. NICE(英國)

至 2017 年 3 月 24 日止，查無 nebivolol 之相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) Scottish Medicines Consortium, SMC(蘇格蘭)

SMC (蘇格蘭)於 2007 年 8 月 13 日有發布評估報告建議收載 nebivolol，然而其適應症為用於 70 歲以上之慢性輕度至中度心臟衰退之患者，而非高血壓，且應基於患者已使用標準治療之基礎上，故本報告在此不摘要其評估結果。。

(三) 建議者(廠商)提供之療效資料

查驗中心在 2017 年 1 月 12 日收到本案建議者《藥品納入全民健康保險給付建議書—新成份新藥》資料，其中，主要為藥品 Nebilet 之仿單及相關療效、安全性分析之文獻，除前述本報告搜尋所得之一與 metoprolol 比較之長期試驗[6]，尚有一與 metoprolol 比較達 6 個月之臨床試驗[8]與 NEBIS 試驗(與 bisoprolol 比較)之已發表文獻[9]，唯 NSBIS 試驗之追蹤期僅有 3 個月，其他文獻雖有與其他乙型阻斷劑比較之結果，然其追蹤期皆較短(3 個月或以下)或受試者人數甚少，故本報告在此不摘要其結果。另有兩篇關於 nebivolol 與其他乙型阻斷劑比較用於高血壓患者之統合分析文獻。建議者並未提供台灣次族群結果分析或種族特異性之資料。本報告摘要兩篇系統性文獻回顧之結果與另一較長期與 metoprolol 比較之試驗如下。

一篇統合分析文獻比較 nebivolol 與其他降血壓藥品(含其他乙型阻斷劑)之療效與安全性[10]，共納入 12 篇隨機分派臨床試驗，其中與其他乙型阻斷劑比較之文獻有 4 篇，對照組藥品分別為 atenolol、metoprolol 與 misoprolol，評估時間為 4 週至 12 週，nebivolol 之劑量皆為每日 5mg。其比較結果顯示與其他乙型阻斷劑相比，血壓達目標值之受試者比例於 nebivolol 組與其他乙型阻斷劑相比無統計上顯著之差異(OR=1.29, 95% CI=0.81-1.65, p=0.473)；在不良事件發生方面，與其他乙型阻斷劑相比，nebivolol 之不良事件發生情形較少(OR=0.56, 95% CI=0.36-0.85, p=0.007)。

另一統合分析文獻比較 nebivolol 與其他具心臟選擇性之乙型阻斷劑比較用於輕度至中度高血壓患者之耐受性比較[11]。其納入 10 個臨床試驗的結果，其中 3 個為高品質研究(atenolol 與 metoprolol 之研究)，7 個為低品質，對照藥品種類為 atenolol、metoprolol 與 bisoprolol，其結果顯示於高品質的三個研究結果合併分析後，與其他具心臟選擇性之乙型阻斷劑(atenolol 與 metoprolol)相比，nebivolol 組之不良事件發生率較低，OR=0.63, 95% CI=0.44-0.91；而降壓效果則無顯著的差異。

另一與 metoprolol 比較達 6 個月追蹤之臨床試驗[8]為一具盲性設計之隨機分派臨床試驗，比較 nebivolol 與 metoprolol 用於第一期高血壓患者之療效與胰島素阻抗情形。共納入 80 人，最終 nebivolol 組有 37 人完成試驗，metoprolol 組有 35 人完成試驗，兩組之平均年齡與性別比例、BMI 與基礎血壓值與心跳值無統計上顯著之差異。患者接受試驗藥品治療(nebivolol 每日 5mg 或 metoprolol 每日 100mg)六個月後，兩組患者的舒張壓與收縮壓皆顯著下降(nebivolol 組 153.37/92.16mmHg→130.67/79.18mmHg；metoprolol 組 155/94.85mmHg→128.85/81.85mmHg)，然兩組之降壓情形相比無統計上顯著之差異。兩組患者之心搏速度也顯著降低，唯 metoprolol 組降低程度較 nebivolol 組更顯著。在血糖代謝之評估方面，兩組患者之胰島素阻抗情形以 HOMA-IR 評估，治療前基礎值無顯著值差異，而治療六個月後，nebivolol 組之阻抗情形較基

礎值降低且達統計上顯著之水準(2.79→2.29 單位, $p=0.008$)，metoprolol 組與基礎值相比則無顯著之變化。

四、療效評估結論

(一) 臨床治療地位與療效參考品

針對本案申請藥品 Nebilet (nebivolol) 之目標病人群「高血壓患者」，綜合考量藥品性質、國際最新相關臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定與相關臨床試驗文獻，本報告認為目前於我國已獲許可證之最適合療效參考品可為 metoprolol 或 bisoprolol。其臨床治療地位應與其他用於高血壓治療之乙型阻斷劑相當。

(二) 臨床相對療效實證與安全性

相對療效實證文獻所得之結果顯示與安慰劑相比，nebivolol 可顯著降低輕度至中度高血壓患者之收縮壓與舒張壓，且無顯著增加之安全性事件，耐受性良好。與其他乙型阻斷劑比較之長期(六個月以上)隨機分派臨床試驗較少，唯與 metoprolol 比較之較長期臨床試驗顯示兩者之降血壓效果相當。而統合分析文獻中顯示與其他乙型阻斷劑相比(atenolol、metoprolol、bisoprolol)，nebivolol 之降壓效果相近，而不良事件發生則較 atenolol 與 metoprolol 少。

(三) 醫療倫理

本報告未查獲與本案藥品相關之特殊醫療倫理議題文獻。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2013 年 7 月 18 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2009 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2017 年 1 月 23 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2006 年 8 月 4 日及 2007 年 7 月 6 公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大專家藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee, 以下簡稱 CEDAC) 在 2013 年醫療科技評估報告[12]中，不建議收載 Nebivolol (Bystolic®) 2.5mg、5mg、10mg 及 20mg 用於「原發性高血壓 (essential hypertension)」。主要原因有 2 點，1) 沒有足夠的證據支持相同療效劑量下 Nebivolol 較其他藥品對治療中至重度原發性高血壓病人有較佳的臨床療效、安全性及較低的成本。2) 在廠商提出的價格之下，Nebivolol 每日費用為 \$1.2 加幣較其他已給付治療原發性高血壓之 β 受體阻斷劑 (beta-blocker) 高，每人每年多增加 \$71 ~ \$403 加幣。

廠商在經濟評估方面提出一則最低成本分析 (cost minimization analysis, 以下簡稱 CMA)，比較 Nebivolol 與加拿大目前已給付之原發性高血壓治療藥品，

Lisinopril® (血管張力素轉化酶抑制劑 Angiotensin-converting enzyme inhibitors, 以下簡稱 ACEIs)、Losartan® (血管張力素受體阻斷劑 Angiotensin receptor blockers, 以下簡稱 ARBs)、Amlodipine® (鈣離子通道阻斷劑 calcium channel blocker) 及各種 β 受體阻斷劑之治療成本(包括藥品費用及門診費用), Nebivolol 每年費每人用為 \$483.90 加幣 (2.5 mg ~20.0 mg 每日使用, \$1.20 加幣/天), 較上述所有的比較品昂貴, 每人每年約多增加\$30 ~ \$403 加幣。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2009 年 11 月發布一則醫療科技評估報告[13], 建議收載 Nebivolol (Nebilet®) 1.25 mg、5 mg 及 10 mg 用於「穩定型慢性中度至重度心衰竭 (chronic heart failure), 已接受常規治療 (conventional therapy) 且須包含為對血管張力素轉化酶抑制劑 (ACEIs) 或血管張力素 II 型拮抗劑 (ARBs) 治療有耐受性者 (tolerated)」。申請報告中, 廠商檢附一則最低成本分析, 在對等療效劑量的假設下, Nebivolol 7.59 mg 與 Carvedilol 37 mg、Bisoprolol 7.4 mg 及 Metoprolol 138 mg 比較, 左心室射出率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 及 6 分鐘步行距離測試 (six minute walk test, 6MWT) 作為替代結果指標 (surrogate outcome), 住院率及死亡率作為臨床結果指標, 主要結果參數來自 2007 年 Marazzi 的臨床試驗。PBAC 雖接受這樣的估算方式, 但認為廠商在年度使用量上有低估的可能, 且對財務的節省部分亦有高估。

同時 PBAC 認為廠商原本申請使用在「穩定型慢性中度至重度心衰竭, 已接受常規治療 (conventional therapy) 且須包含為對 ACEIs 治療有耐受性者之 70 歲以上病人」, 但並無臨床試驗證據顯示用於 70 歲以上病人有較佳療效, 認為有推銷某年齡層病人之嫌, 因此不限定使用年齡; 另常規治療病人除對 ACEIs 治療有耐受性者應再加上 ARBs。

最後 PBAC 認為雖然在 ECS 的評估報告中 Nebivolol 相對於比較品不具成本效益, 但在整體療效及安全性上仍表現出不劣性 (non-inferiority), 且 PBAC 注意到在最低成本分析中 Nebivolol 較其他比較品便宜, 因此建議收載。

3. NICE (英國)

截至 2017 年 2 月 3 日止, 未尋獲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) 對 Nebivolol 之醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 就 Nebivolol (Nebilet®), 先後執行過兩次醫療科技評估, 其中 2006 年 8 月第一次評估報告[14]中, 因廠商未提出與其他常用於慢性心衰竭病人之 β 受體阻斷劑比較之成本效益評估, 故最終未建議給付。2007 年 7 月 SMC 再次公告對廠商重新提出申請之醫療科技評估報告 (No.214/05) [15], SMC 認為在標準治療情境下, 增加 Nebivolol 相較於安慰劑組對老年慢性心衰竭病人有改善左心室射出率、減少因心血管疾病住院率及死亡率, 因此建議收載「在標準治療下增加 Nebivolol 用於治療 >70 歲之穩定慢性中至重度慢性心衰竭病人」。

在 2007 年 No.214/05 的報告中, 廠商提出一份成本效用分析 (cost utility analysis, 以下簡稱 CUA) 比較 Nebivolol 與 Carvedilol 用於 70 歲以上心衰竭病人, 在模式中病人的健康狀態分為疾病改善、疾病穩定、因心血管疾病住院或死亡等, 其相關參數來自兩個非直接比較之試驗。遞增成本效果比值估算結果 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER 值) Nebivolol 相較於 Carvedilol 每增加一個 QALY (quality-adjusted life-year, 經健康生活品質校正存活人年數) 約增加 £398 元; 在模式中若年齡以 75 歲為基線值, 其 ICER 值將增加為 £612 元/QALY。

SMC 認為廠商在成本效用分析時有幾點需要注意: 1) 比較品 Carvedilol 是相對於其他兩種蘇格蘭已給付之 β 受體阻斷劑昂貴的藥物, 廠商應將其他已給付之 β 受體阻斷劑放入分析模式比較。2) Nebivolol 與 Bisoprolol 之成本效益評估結果並未呈現。3) 年齡在 ICER 值分析模式中為重要參數, 然而模式中以平均 70 歲做為基線值, 較臨床試驗中的平均年齡小了 6 歲, 這可能會高估增加之人年數。4) 模式中若年齡基線值僅增加 5 歲時 ICER 值卻多增加了 50%。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件: Essential hypertension
------------	------------------------------

	排除條件：Non-essential hypertension, heart failure
Intervention	Nebivolol, Nebilet
Comparator	beta blockers
Outcome	cost estimates, cost-effectiveness, cost analysis, incremental cost-effectiveness ratio, ICER, quality of life year, quality adjusted life year, QALY
Study design	未設限

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 1 月 20 日，以（關鍵字）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

根據搜尋策略在 Cochrane 找到 3 篇、PubMed 8 篇及 Embase 23 篇相關的文獻，經標題及摘要逐篇篩選後，排除重覆、研究族群非高血壓病人（如：心衰竭病人）與本品經濟分析無相關性之研究後，有 4 篇文獻有比較 Nebivolol 與其他 β 受體阻斷劑經濟分析相關之研究。

一篇 2005 年在德國所做的上市後調查研究[16]招募了 8,682 名中度高血壓病人，將病人過去 6 個星期使用 Nebivolol 的結果作為佛萊明漢風險預測模式（Framingham risk model）的參數，預測未來 10 年可減少多少心血管疾病的發生。研究發現使用 Nebivolol 病人 6 個星期後平均舒張壓降低 13.7 mm Hg、平均收縮壓降低 26.1 mm Hg，根據佛萊明漢風險預測模式的結果，使用 Nebivolol 在 10 年期間可減少 313 個死亡、94 個冠心疾病、150 個中風，而減少的 244 個心血管疾病發生可節省 €25 萬~ €250 萬元。

另外 2 篇 Chen 等利用不同資料庫所做的研究中，一篇利用 2008~2012 年 MarketScan 的資料庫，納入 587,424 名高血壓病人，比較病人持續使用（persistence，定義為持續服用該藥品且中斷服藥天數小於 60 天） β 受體阻斷劑如：Nebivolol、Atenolol、Carvedilol、Metoprolol 及其他同類藥品對於醫療費用的影響[17]。研究發現持續使用各種 β 受體阻斷劑，每持續增加一個月每人將減少 \$152.51 美元的醫療費用，每持續使用增加一年每人將減少 \$1585.98 美元的醫療費用。病人持續使用 Nebivolol 天數的中位數為 315 天，較其他 β 受體阻斷劑中位數為 156~292 天長，病人持續使用 Nebivolol 天數較長情況下換算其相對節省的醫療費用約為 \$305.74 美元。

另一篇利用 2007 年 7 月~2013 年 6 月 HealthCore Integrated Research Database 資料庫，擷取 765 位年齡大於 18 歲高血壓病人，比較接受 Metoprolol 超過 6 個月的病人轉換使用 Nebivolol 超過 6 個月後，其相關醫療資源利用及費用之比較 [18]。結果發現病人轉換使用 Nebivolol 後有較低心血管相關疾病的急診及門診使用，住院部分則是沒有差異。病人轉換 Nebivolol 後每人每月心血管相關疾病的急診費用減少 \$5 美元、門診減少 \$40 美元。

一篇在印度所做的前瞻性、隨機、開放標籤的觀察研究中 [19]，納入 60 名新診斷且未使用過高血壓藥物的病人，30 名使用 Nebivolol (2.5 mg、5 mg、10 mg)，另 30 名使用與 Metoprolol (25mg、50 mg、100 mg) 比較其安全性及成本效果分析。在相對等劑量下血壓每降低 1 mmHg 其 Nebivolol 每日費用為 0.6 盧比、0.7 盧比、1.06 盧比，Metoprolol 為 0.93 盧比、1.18 盧比、1.25 盧比。顯示使用 Nebivolol 較 Metoprolol 在降低血壓的每日藥費較具成本效果。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 WHO 的定義正常人之理想血壓值為收縮壓 120mm Hg 或/及舒張壓 80mm Hg，若連續 2 次測量收縮壓大於/等於 140mm Hg 或/及舒張壓大於/等於 90mm Hg，即定義為高血壓 [20]。高血壓是造成全球疾病負擔的重要危險因子，全世界約有 54% 的中風及 47% 的冠心疾病是高血壓引起的 [21]。一項 2002 年台灣調查研究中 [22] 全國大約有 35% 男性及 25% 女性屬於高血壓前期 (prehypertension) 即收縮壓 120~139 mm Hg 或/及舒張壓 80~89 mm Hg，而有 21% 男性及 13% 女性即使有服用抗高血壓藥物其血壓值仍高於 140/90 mm Hg。年齡校正後的高血壓盛行率男性約為 27.1%，女性約為 20.2%，超過 65 歲以上其高血壓盛行率男性將高於 57.9%、女性高於 58.4%，而高血壓的控制率男性僅有 21%，女性則只有 29%。

根據 104 年度全民健康保險醫療統計年報資料 [23]，104 年高血壓門診人數為 355 萬人，其中男性佔 50.9%、女性佔 49.1%；高血壓門診人次約為 1,170 萬人次，其中男性佔 48.7%、女性佔 51.3%；高血壓門診醫療費用約 161 億點，其中男性佔 50.2%、女性佔 49.8%，整體門診醫療費用略低於糖尿病門診醫療費用的 181 億點，佔總 104 年度門診總醫療費用 3,250 億點的 5%。

而高血壓藥品使用量部分，根據 104 年健保署公告之藥品使用量資料[24]來看，與 Nebivolol 同屬於 β 受體阻斷劑的藥品中，以 Bisoprolol 5mg 申報量最高約為 1.43 億顆、其次為 Carvedilol 25mg 約為 3,260 萬顆、Atenolol 100 mg 約為 2,700 萬顆及 Atenolol 50 mg 約為 2,080 萬顆，而 Bisoprolol 10mg 申報量僅 37 萬顆。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 編碼為 C07AB，屬「C07： β 受體阻斷劑」中的「選擇性 β 受體阻斷劑 (Beta blocking agents, selective)」，而同屬 β 受體阻斷劑類的藥品共有 3 項，還包括：C07AA 非選擇性 β 受體阻斷劑 (Beta blocking agents, non-selective) 及 C07AG α 和 β 受體阻斷劑 (Alpha and beta blocking agents)。

若考慮本品之申請適應症，目前我國健保收載用於治療高血壓之 β 受體阻斷劑藥物包括 C07AB 的 Bisoprolol、Atenolol、Metoprolol、Acebutolol、Betaxolol；C07AG 的 Carvedilol、Labetalol 及 C07AA 的 Propranolol、Pindolol、Carteolol 等。而目前健保有給付且臨床使用量較高的 Bisoprolol 5mg 與本品 Nebivolol 同屬於 C07AB 類，其核准之適應症為「治療狹心症、高血壓、穩定型慢性中度至重度心衰竭」，與本品許可證所核准之適應症為「治療原發性高血壓」相似，且治療地位相近。因此，查驗中心建議以 Bisoprolol 5mg 做為核價參考品。

(三)財務影響

建議者預估本品若納入健保給付後的年度藥費為第一年的 3,000 萬元至第五年的 1.7 億元，由於本品可能取代部分現有高血壓治療藥物，因此預估會增加健保財務支出由第一年 700 萬元至第五年 4,000 萬元。建議者估算方式如下：

1. 本品臨床地位：建議者預估本品未來將取代市場上現有同屬於 β 受體阻斷劑 (beta-blocker) 用於治療高血壓之藥物，如 Bisoprolol、Atenolol、Metoprolol、Acebutolol、Betaxolol、Carvedilol、Labetalol、Propranolol 等。
2. 核價參考品：以目前 β 受體阻斷劑使用量最高的 Bisoprolol 做為核價參考品，根據 WHO ATC/DDD Index 建議之每日量為 10mg，因此將 Bisoprolol 5mg 每日使用兩顆之費用做為參考價格。
3. 使用量及藥費預估：建議者以 2011 年~2015 年之健保署公告之藥品使用量資料，以 2016 年 WHO ATC/DDD Index 建議之每日用量，換算各成份藥品人日數、百分比及藥品組合的加權平均價格，利用複合成長率推估未來五年 Nebivolol 使用量，並以預估未來之市佔率推算 Nebivolol 5mg 給付後，將取

代現有市場藥品組合之百分比，計算出未來五年 Nebivolol 年度使用量及預估藥費為第一年的 3,000 萬元至第五年的 1.7 億元。

4. 財務影響：由於建議者提出的 Nebivolol 建議價格較高於目前 β 受體阻斷劑用於治療高血壓藥物之加權平均價格，根據上述方式估算每年使用本品的費用與被取代藥品費用之差異後，預估本品納入健保給付後 1~5 年，將會增加健保財務支出由第一年的 700 萬元至第五年的 4,000 萬元。

本報告就建議者提供之財務影響推估提出下列意見：

1. 建議者所提供之財務推算架構清楚，亦有提供各項文獻及參考資料來源做為佐證，所選取之取代藥品亦有考量同為 β 受體阻斷劑用於高血壓治療之適應症劑量藥品及臨床常使用藥品等，推算方式尚為合理。然而部分敘述與推算表格有所落差，如：申請資料中敘述選定 11 項適應症及劑量符合之藥品作為財務影響分析，然而在計算藥品加權費用時僅使用其中 8 項，將影響藥品之加權平均費用及使用量推估。另外對於部分使用量逐年呈現負成長之藥品，建議者假設給付後五年這些藥品使用量會持平(同 2016 年)，這樣的假設下將高估此類藥品之使用量。
2. 在核價參考品部分，目前健保給付的 Bisoprolol 有 5mg 及 10mg 兩種劑型，以 104 年健保署公布之藥品使用量來看 10mg 僅為 5mg 使用量的 0.25%，建議者認為醫療院所進藥方式會以小劑量為主，由醫師根據病人狀況調整劑量，因此以每人每日服用 2 顆計算年度藥品費用及人日量，然而本報告根據 2011~2013 年國家衛生研究院健保門診抽樣檔分析發現，歷年 Bisoprolol 5mg 門診申報醫令中有 92.6%~92.8% 之申報使用方式為每日一次(QD)，僅 5.0%~4.8% 為每日兩次(BID)，而 10 mg 每日一次(QD)約為 98.11%~99.4%，顯示雖然 WHO ATC/DDD Index 建議量為每日 10 mg，但國人臨床使用上仍是依照仿單 5mg 或 10mg 每日一次，因此建議者推算方式可能低估其使用人日量及高估 Bisoprolol 每日使用之成本。
3. 財務影響：由於慢性病患者所需服用藥物種類繁多，為增加病人服藥之順從性，多數藥品會提供多種劑量以每日服用一顆為主，建議者所提出的 11 項比較藥品之仿單多數亦建議每日服用一顆。因此本報告依據仿單建議之使用方式換算使用人日量、人日費用及加權平均費用後，推估 Nebivolol 給付後 1~5 年的年度藥費為第一年的 4,000 萬元至第五年的 2.13 億元。由於本品可取代部分現有的治療藥品，因此預估會增加健保財務支出由第一年 1,900 萬元至第五年 9,500 萬元。
4. 敏感度分析：依據建議者所提供市佔率之上限及下限進行敏感度分析，調整後年度藥費之下限及上限為第一年的 1600 萬元~6400 萬元至第五年的 1.79 億元~2.47 億元。取代部分現有的治療藥品，預估會增加健保財務支出之上限及下限由第一年 835 萬元~2,970 萬元至第五年 8,000 萬元~1.1 億元。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估機構的建議：

經查詢加拿大、英國及澳洲等主要醫療科技評估機構的建議後，除澳洲目前有建議收載 Nebivolol (Nebilet®) 1.25 mg、5 mg 及 10 mg 用於治療「穩定型慢性中度至重度心衰竭，已接受常規治療且須包含為對 ACEIs 或 ARBs 治療有耐受性者」外，其他國家並無建議收載任何劑量 Nebivolol 用於治療高血壓病人。

(二) 財務影響

1. 雖然建議者選擇之取代藥品及推算方式大致合理，但造成財務影響估算差距的主要關鍵在於目前 β 受體阻斷劑使用量最高的 Bisoprolol 之臨床使用方式，建議者提出 WHO ATC/DDD Index 建議量為每日 10 mg 雖然合理，但根據健保資料庫分析結果，臨床上實際使用 Bisoprolol 仍以 5 mg 每日一顆為主，因此病人每日藥費只有建議者預估的一半，建議者之報告可能高估目前高血壓病人每日用藥之成本，若依照其建議價格計算，給付後財務影響亦將高於建議者所預估。
2. 建議者所提供 2 篇比較 Nebivolol 5 mg 與 Bisoprolol 5 mg 用於輕度到中度原發性高血壓病人之臨床試驗[25, 26]，結果皆顯示兩者在舒張壓/收縮壓降低、回應率並無差異。比較目前臨床使用方式及試驗結果，建議以 Bisoprolol 5 mg 每日一顆作為核價參考較為合理。
3. 本報告推估 Nebivolol 給付後 1~5 年的年度藥費約為第一年的 4,000 萬元至第五年的 2.1 億元，由於本品可取代部分現有的治療藥品，因此預估會增加健保財務支出由第一年 1,900 萬元至第五年 9,500 萬元。

參考資料

1. Evidence-Based JNC 8 Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Eighth Joint National Committee (JNC 8).
<http://sites.jamanetwork.com/jnc8/>. Accessed 2017/3/24.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2013; 34(28): 2159-2219.
3. Chiang C-E, Wang T-D, Ueng K-C, et al. 2015 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Journal of the Chinese Medical Association* 2015; 78(1): 1-47.
4. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: Cd002003.
5. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209943.pdf. Published 2016. Accessed 2017/3/24.
6. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2011; 57(6): 1122-1128.
7. Common Drug Review--Nebivolol. CADTH.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/CDR_complete_Bystolic_July-22-13_e.pdf. Published 2013. Accessed 2017/3/24.
8. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2006; 24(3): 591-596.
9. Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovascular drugs and therapy* 2003; 17(3): 257-263.
10. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2008; 8(1): 35-44.

11. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of Nebivolol in Head-To-Head Clinical Trials Versus Other Cardioselective β -Blockers in the Treatment of Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2005; 12(1): 27-35.
12. Nebivolol (Bystolic) indication: Mild to Moderate Essential Hypertension. The Canadian Drug Exoert Committee. <https://www.cadth.ca/nebivolol-6>. Published 2013. Accessed 17 Jaunary, 2017.
13. Nebivolol hydrochloride, tablets, titration pack containing 42 tablets 1.25mg and 14 tablets 5 mg, 1.25 mg, 5 mg and 10 mg (base), Nebilet® , November 2009. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/pbac-psd-Nebivolol-nov09>. Published 2009. Accessed January 17, 2017.
14. Nebivolol tablets 5mg (Nebilet)No. (214/05). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/nebivolol_tablets_5mg_Nebilet_/nebivolol_tablets_5mg_Nebilet_. Published 2006. Accessed 17 Jaunary, 2017.
15. nebivolol tablets 5mg (Nebilet®) Re-Submission Scottish Medicines Consortium http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/nebivolol_tablets_5mg_Nebilet_/nebivolol_tablets_5mg_Nebilet_1. Published 2007. Accessed 17 January, 2017.
16. Kaltwasser MT. Economic evaluation of nebivolol in the treatment of hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2005; 5(5): 319-324.
17. Chen S, Swallow E, Li N, et al. Economic benefits associated with beta blocker persistence in the treatment of hypertension: a retrospective database analysis. *Current medical research and opinion* 2015; 31(4): 615-622.
18. Chen S, Fu AC, Jain R, Tan H. Cardiovascular-related healthcare resource utilization and costs in patients with hypertension switching from metoprolol to nebivolol. *American health & drug benefits* 2015; 8(2): 71-80.
19. Patel RS, Sharma KH, Kamath NA, Patel NH, Thakkar AM. Cost-effectiveness analysis of nebivolol and metoprolol in essential hypertension: a pharmaco-economic comparison of antihypertensive efficacy of beta blockers. *Indian journal of pharmacology* 2014; 46(5): 485-489.
20. A global brief on Hypertension. WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1. Published 2013. Accessed 2 Febuary, 2017.
21. Lawes CMM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related

- disease, 2001. *The Lancet*; 371(9623): 1513-1518.
22. Su TC, Bai CH, Chang HY, et al. Evidence for improved control of hypertension in Taiwan: 1993-2002. *Journal of hypertension* 2008; 26(3): 600-606.
23. 104 年度全民健康保險醫療統計年報-104 年醫療統計年報.衛生福利部統計處.
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic_P.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=6419&doc_no=59364. Published 2017. Accessed 2 February, 2017.
24. 藥品使用量分析. 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&webdata_id=2922. Published 2004. Published 2016. Accessed 2 February, 2017.
25. Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovascular drugs and therapy* 2003; 17(3): 257-263.
26. Simova, II, Todorova-Konstantinova RR, Denchev SV. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Experimental and clinical cardiology* 2009; 14(4): 45-49.

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	2017/2/24	("nebivolol"[MeSH Terms] OR "nebivolol"[All Fields]) AND (("propranolol"[MeSH Terms] OR "propranolol"[All Fields]) OR ("metoprolol"[MeSH Terms] OR "metoprolol"[All Fields]) OR ("atenolol"[MeSH Terms] OR "atenolol"[All Fields]) OR ("acebutolol"[MeSH Terms] OR "acebutolol"[All Fields]) OR ("betaxolol"[MeSH Terms] OR "betaxolol"[All Fields]) OR ("bisoprolol"[MeSH Terms] OR "bisoprolol"[All Fields]) OR ("labetalol"[MeSH Terms] OR "labetalol"[All Fields]) OR ("carvedilol"[Supplementary Concept] OR "carvedilol"[All Fields])) AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields])	193
#2	2017/2/24	nebivolol[Title] AND (("propranolol"[MeSH Terms] OR "propranolol"[All Fields]) OR ("metoprolol"[MeSH Terms] OR "metoprolol"[All Fields]) OR ("atenolol"[MeSH Terms] OR "atenolol"[All Fields]) OR ("acebutolol"[MeSH Terms] OR "acebutolol"[All Fields]) OR ("betaxolol"[MeSH Terms] OR "betaxolol"[All Fields]) OR ("bisoprolol"[MeSH Terms] OR "bisoprolol"[All Fields]) OR ("labetalol"[MeSH Terms] OR "labetalol"[All Fields]) OR ("carvedilol"[Supplementary Concept] OR "carvedilol"[All Fields])) AND ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	83

2. 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	2017/1/11	'Efmoroctocog、Efraloctocog、Eloctate、Elocta、rFVIII Fc in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	0
#2	2017/1/11	'Efmoroctocog、Efraloctocog、Eloctate、Elocta、rFVIII Fc in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'	1

附錄二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	20170120	1	'Hypertension'	437,294
		2	'nebivolol' OR 'nebilet'	909
		3	'beta blocker'	88,698
		4	costs OR cost analysis OR cost effectiveness OR 'ICER' OR 'QALY'	377,832
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	8
Embase	20170123	1	'Hypertension'	813,321
		2	'nebivolol' OR 'nebilet'	3,231
		3	costs OR cost analysis OR cost effectiveness OR 'ICER' OR 'QALY'	165,807
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	23
Cochrane Library	20170123	1	nebivolol	401
		2	nebivolol AND cost analysis	3