

“英泰克”愛德米羅紫杉醇塗藥周邊球囊導管  
 (“INVATEC”IN.PACT ADMIRAL Paclitaxel-eluting PTA  
 Balloon Catheter)

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	“英泰克”愛德米羅紫杉醇塗藥周邊球囊導管 (“INVATEC”IN.PACT ADMIRAL Paclitaxel-eluting PTA Balloon Catheter)		
建議者	美敦力醫療產品股份有限公司		
廠牌	英泰克	產地國別	瑞士
材質	Nylon. Pebax, Paclitaxel		
規格	Diameter: 4-7 mm Length: 40-120 mm	單位	EA
型號	SBI040:060-040; 060;080;120;150-08;13-P SBI070-040; 060; 080-08; 13-P		
組件	N/A		
使用科別	心臟內科、心臟外科、放射科		
主管機關許可適應症/效能/用途	IN.PACT ADMIRAL 適用於周邊動脈狹窄患者的經皮腔內血管成形術(PTA)		
建議健保給付之適應症內容	同上		
臨床使用方式	針對周邊動脈狹窄的患者，在病灶處使用塗有紫杉醇的球囊導管擴張，可使藥物進入血管內層及中層，有效減少不正常的增生以及病灶再阻塞率。		
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：

1. 加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC/MSAC 均查無與本案相關之塗藥球囊導管用於周邊動脈阻塞的相對療效評估報告。



2. 英國 NHS 於 2014 年 2 月公告之《Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis》技術評估報告中結論，相較於經皮血管腔內血管成形術(PTA)，塗藥球囊導管術後第 6 個月可顯著降低再狹窄率(RR 為 0.40 [95% CI 0.23 to 0.69])，且認為塗藥球囊導管優於緊急情況使用之裸金屬支架及其他介入措施，因其降低生命週期成本和提高生活品質。

二、紫杉醇塗藥球囊導管之安全性及療效，經電子資料庫查獲 8 篇文獻，其使用部位均於股腘動脈及膝下動脈等下肢動脈。

1. Katsanos 等人(2014)研究結果，相較於一般球囊導管 PTA，覆膜支架的技術成功率為最高，而紫杉醇塗藥支架及紫杉醇塗藥球囊導管在股腘動脈有最佳長期結果。
2. Fusaro 等人(2013)研究結果，紫杉醇塗藥球囊導管相較於未塗藥球囊血管成形術之降低病變處因再狹窄而需接受血管重建率(TLR)風險的勝算比(OR)為 0.29 (95% 信賴區間 [CI] 0.15-0.56)，在降低血管再狹窄風險的勝算比為 0.31(95% CI 0.19-0.51)；而在死亡或截肢二方面沒有影響。
3. Micari 等人(2012, 2013)研究結果，paclitaxel 塗藥球囊導管(PEBs)在股腘動脈疾病，需經皮血管重建的病患，術後二年仍可維持良好的功能和臨床療效。
4. Werk 等人(2012)研究結果，塗藥球囊導管組相較於未塗藥球囊導管組，六個月時之管腔狹窄評估，在塗藥球囊導管組顯著較低(-0.01mm [95% CI, -0.29; 0.26] 比 0.65mm [0.37; 0.93])，且塗藥球囊導管組也有顯著較低的再阻塞發生率(3 例 [8.6%] 比 11 例 [32.4%])。
5. Fanelli 等人(2012)研究結果，6 個月時之管腔狹窄情況，paclitaxel 塗藥球囊組低於傳統球囊組(0.5±1.4 mm 比 1.6±1.7 mm)。病變處因再狹窄而需要再接受介入性治療的比例在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 6.1%與 23.6%。
6. Wöhrle 等人(2012)研究結果，紫杉醇塗藥球囊導管 PTA 使用於紫杉醇塗藥支架及非紫杉醇塗藥支架所發生的再狹窄，9 個月時目標病灶再阻塞率無差異(8.3%比 10.8%)。
7. Schmidt 等人(2012)研究結果，使用紫杉醇塗藥球囊治療長段膝下動脈病變之短期再狹窄率 and 中期效果評估，於術後 3 個月完成追蹤的 94 位病患中，有 75.8%接受治療的血管達到臨床改善，22.2%持平，2.0%惡化，再狹窄率為 27.4%。在 378±65 天的中期追蹤，完成追蹤之 91 條血管中，有 83 條血管 (91.2%) 達到臨床改善，其中 74.2%的傷口完全癒合。相較於傳統球囊，塗藥球囊治療膝下動脈病變之早期再狹窄率顯著降低。

三、財務影響：廠商預估本產品納入健保給付後，每年本產品年度費用將介於 3,500 萬元-7,500 萬元之間；並認為其產品(併用傳統球囊)將取代傳統支架(併用傳統球囊)，故對於健保財務的淨衝擊僅 800 萬元。查驗中心認為本產品納入健保造成之預



算衝擊主要來自本產品與現有治療選項之價差，並易受給付限制影響。查驗中心注意到廠商的預算衝擊評估方式，未將本產品併用傳統支架的病人數納入估算，推測廠商估算情境可能為本產品的給付規定類似現有淺股動脈支架，且規定病人不能同時使用本產品與傳統支架，查驗中心預估此情境下，本產品每年的使用量約為450-960條，每年本產品的特材費用約2,600萬元-5,500萬元，由於可節省部分現有治療選項之花費，將本產品納入健保給付對特材預算造成的財務衝擊約為每年1,000萬元-3,600萬元。

## 【“英泰克”愛德米羅紫杉醇塗藥周邊球囊導管】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 19 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。唯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依據，病人仍應與臨床醫師討論合適治療方案。

## 一、背景說明

### （一）、疾病治療現況

周邊動脈疾病(peripheral artery disease, PAD)泛指非冠狀動脈的動脈疾病，因系統性的動脈粥狀硬化改變動脈的結構及功能，使得全身性動脈窄縮，進而影響大腦、內臟和四肢血流供應。周邊動脈疾病患者發生心肌梗塞、中風或心血管疾病死亡的機率為同年齡族群的三倍以上[1,2]。且由於動脈粥狀硬化是一漸進且持續的過程，症狀常在晚期才會出現，因而對老年患者有更顯著的影響[1,3]。下肢周邊動脈疾病危險因子包括：1.年齡大於五十歲的糖尿病患者且合併一個以上粥狀動脈硬化的危險因子(吸菸、高血脂、高血壓或高類半胱胺酸血症[hyperhomocysteinemia])；2.年齡介於五十歲以上且/或有吸菸及糖尿病病史；3.年齡七十歲以上；4.活動性足部不適症狀(跛行)或靜止缺血性疼痛；5.身體檢查足部脈搏異常；6.具有冠狀動脈、頸動脈或腎動脈粥狀硬化。[4]

周邊血管病變在臨床上主要分急性動脈阻塞與慢性動脈阻塞兩大類。二者的造成原因不盡相同[5]：

## 1、急性動脈阻塞：

會在數小時內造成肢體嚴重壞死。發生原因主要是栓塞或是血栓形成，使血流中斷，引起組織缺氧傷害。急性動脈阻塞會出現 5P 症狀：疼痛(Pain)、脈搏喪失(Pulselessness)、蒼白(Pallor)、感覺異常(Paresthesia)、麻痺(Paralysis)。

## 2、慢性動脈阻塞：

發生在週邊動脈自 aortoiliac 動脈及其往下的分枝，包括髖骨動脈、股動脈、股腘動脈及膝腘動脈等下肢週邊動脈的慢性動脈阻塞常是慢慢產生的，但也可能在血管快完全阻塞時，發生血栓，造成緊急阻塞症狀。百分之九十五以上的病變原因是由於動脈粥狀硬化。慢性動脈阻塞常見於五十歲以後的中老年人，九成以上的患者有吸菸的習慣。

慢性下肢周邊動脈疾病最常見症狀是間歇性跛行(intermittent claudication)，病患於運動中感受到腿部肌肉抽痛，並在短暫休息後得以緩解，臨床症狀可能包括夜間腿部疼痛、慢性傷口癒合不良、皮膚顏色改變等。其中高齡患者常因年齡增長、糖尿病病變，或血管側支循環之形成而有非典型症狀表現[6,7]。據統計，下肢周邊動脈疾病的病患中，10%的患者有典型的間歇性跛行、40%的病患沒有症狀表現(asymptomatic)，而 50%有非典型的下肢疼痛(atypical leg pain) [8]。

診斷方面，除病患的自覺症狀(subjective symptoms)外，醫院的診察除了完整的病史、危險因子評估及理學檢查，有許多檢查可輔助診斷，包括踝肱血壓指數(ankle-brachial pressure index)、踏車運動試驗(exercise treadmill test)、節段血壓測量(segmental limb pressures)、搏動容積記錄檢查 (pulse volume recordings)、及 segmental volume plethysmography 等。[9]其中，測量雙側腳踝和手臂收縮壓的踝肱指數(ankle-brachial index, ABI)是被最廣泛使用的診斷及療效評估工具，對阻塞程度大於 50%的患者，具有 91%的高敏感度及 86%的高特異度 [10]。2011 年 ACC/AHA 的臨床指引建議針對年齡超過 65 歲或大於 50 歲的糖尿病患者、吸菸者，若有運動性腳步疼痛(exertional leg symptoms)與癒合不良的傷口時，可使用 ABI 做為下肢周邊動脈疾病診斷的工具[11]。小於 0.9 即代表有周邊動脈疾病 [12]。ABI 數值判讀標準如下表：

ABI 數值	臨床意義
>1.40	無法壓縮(Noncompressible)
1.00-1.40	正常(Normal)
0.91-0.99	邊緣(Borderline)
≤0.90	異常(Abnormal)

而參考踝肱血壓指數(ABI)，周邊動脈疾病(PAD)可依 Fountain Classification 再分

為四等級[13]：

等級	踝肱血壓指數
Stage I	無症狀 0.7~0.89(Asymptomatic)
Stage II a	輕度間歇性跛行 0.5~0.69 (Mild Intermittent claudication)
Stage II b	中度至重度間歇性跛行 (Moderate to severe Intermittent claudication)
Stage III	休息狀況下有缺血性疼痛0.3~0.49 (Daily rest pain, Ischemic rest pain)
Stage IV	組織壞死潰爛壞疽< 0.3 (Focal tissue necrosis, Ulceration or gangrene)

周邊動脈疾病(PAD)缺血的嚴重程度除 Fountain Classification 分級方法外，Rutherford Category 也是常用的評量方法[14]：

等級	症狀
Category 0	無症狀 (Asymptomatic)
Category 1	輕微跛行 (Mild claudication)
Category 2	中度跛行 (Moderate claudication)
Category 3	嚴重跛行 (Severe claudication)
Category 4	休息狀況下有缺血性疼痛 (Ischemic rest pain)
Category 5	次要組織壞死 (Minor tissue loss)
Category 6	主要組織壞死 (Major tissue loss)

## 治療

由於動脈粥狀硬化是下肢周邊動脈疾病的主要成因，而動脈粥狀硬化主要危險因子有吸菸、糖尿病、高血脂症及高血壓等。2012年NICE下肢周邊動脈疾病之診斷及管理臨床指引強調需改善相關危險因子(risk-factor modification)，預防次級心血管疾病[13]。2005年及2011年ACC/AHA的臨床指引中建議：戒菸為絕對必要，且下肢周邊疾病應有效控制相關共病症之治療。其他治療包括藥物治療(抗血小板藥物、抗血栓藥物、抗凝血藥物等)及運動復健治療[4, 11]。

經運動、藥物治療仍未有改善經臨床醫師評估需要進一步治療之病患則進行包括氣球擴張術(balloon angioplasty)、支架置放(stenting)等血管內介入性治療

(endovascular therapy)或進行血管繞道手術(bypass surgery)，2011年ACC/AHA臨床指引中表示這兩種治療方式在病人保護患肢時間(amputation-free survival)或整體存活率上並沒有統計學上的差異，建議臨床醫師依病人個別的病況而決定治療的方式。[11,13]

## (二)、治療特材於我國之收載現況

經檢視中央健保署提供之健保已給付之淺股動脈支架(裸支架)、下肢血管治療導管及氣球導管(PTA)品項表，及於中央健保署特材給付規定及使用規範網頁下，查詢103年8月特材品名適應症及使用規範相關文件[15]，並無本案用於周邊動脈阻塞之塗藥球囊導管。

## 二、療效評估

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	至2014年9月1日止查無資料。
PBAC/MSAC(澳洲)	至2014年9月1日止查無資料。
NICE(英國)	2014年2月；2012年8月
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)至2014年9月1日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

### (一) CADTH/pCODR(加拿大)

以「paclitaxel-eluting balloon catheter」或「eluting PTA balloon catheter」或「eluting PTA」等字詞作為關鍵字於CADTH網頁中查詢，共查獲39筆資料，但均為針對冠狀動脈疾病引發之病變或塗藥支架發生支架內再狹窄等狀況進行探討與評估，並無與本案相關之塗藥球囊導管用於周邊動脈阻塞的相關評估報告。

## (二) PBAC/MSAC (澳洲)

以「paclitaxel-eluting balloon catheter」或「eluting PTA balloon catheter」或「eluting PTA」等字詞作為關鍵字於 PBAC 及 MSAC 網頁中查詢，查無與本案相關之塗藥球囊導管用於周邊動脈阻塞的相關評估報告。

## (三) NICE (英國) [16,17]

英國 NHS 於 2014 年 2 月公告《Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis》技術評估報告[16]。評估使用球囊導管之經皮血管腔內血管成形術 (percutaneous transluminal balloon angioplasty, PTA) 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，並確定未來所需之進一步研究。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 觀點及不連續事件模擬 (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 (self-expanding stents, SES)、血管內近接治療 (endovascular brachytherapy, EVBT) 後第 12 個月、及塗藥球囊導管術 (drug-coated balloons, DCBs) 後第 6 個月，均可顯著降低再狹窄率 (自行展開的支架之 RR 為 0.67 [95% confidence interval (CI) 0.52 to 0.87]，血管內近接治療後第 12 個月之 RR 為 0.63 (95% CI 0.48 to 0.83)，塗藥球囊導管術後第 6 個月之 RR 為 0.40 [95% CI 0.23 to 0.69])。相較於 PTA，患者行走能力並未因接受不同特材處置如切割球囊 (cutting balloon)、擴張型球囊支架 (balloon-expandable stents)、或血管內近接治療 (EVBT) 等不同的處置而有顯著的影響；在可自行展開的支架 (SES)，行走能力的改善最多僅有 12 個月的證據。塗藥球囊導管 (DCBs) 優於緊急情況使用之裸金屬支架及其他介入措施，因其降低生命週期成本和提高生活品質。此結果在間歇性跛行 (intermittent claudication, IC) 病患及嚴重肢體缺血 (critical limb ischemia; CLI) 病患二個群體中均觀察到。

評估限制：報告中提及，由於各試驗對於再狹窄的定義不同，因此難以跨試驗進行直接比較。此外，在行走能力和生活品質方面幾乎沒有任何可用數據。

NICE 稍早曾於 2012 年 8 月公告《Lower limb peripheral arterial disease:



diagnosis and management》臨床指引(NICE clinical guideline 147)。指引中建議提供血管成形術或繞道手術於需血管重建(revascularisation)的病患時，需考慮共病症、疾病模式、血管的可用性及病患偏好等因素。該份指引針對血管成形術(angioplasty)和支架置入術的使用給予相關建議，但尚未針對塗藥球囊導管之相對療效比較提出評估資料。

:

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1). SMC (蘇格蘭)

以「paclitaxel-eluting balloon catheter」或「eluting PTA balloon catheter」或「eluting PTA」等字詞作為關鍵字於 SMC 網頁中查詢，查無與本案相關之塗藥球囊導管用於周邊動脈阻塞的相關評估報告。

##### 2. 電子資料庫相關文獻

###### 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：peripheral occlusive artery disease 排除條件：未設限
Intervention	paclitaxel-eluting balloon catheter
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，Embase 及 Pubmed 資料庫之搜尋策略如下：

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

(paclitaxel-eluting[All Fields] AND balloon[All Fields] AND ("catheters"[MeSH Terms] OR "catheters"[All Fields] OR "catheter"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]

Embase 資料庫之搜尋策略：

#2	#1 AND 'balloon catheter'/de AND 'peripheral occlusive artery disease'/de AND 'paclitaxel'/de
#1	'paclitaxel eluting' AND ('balloon'/exp OR balloon) AND ('catheter'/exp OR catheter)

搜尋結果

#### ■ Cochrane 資料庫

以「paclitaxel-eluting balloon catheter」或「eluting PTA balloon catheter」或「eluting PTA」作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2014 年 8 月 21 日止查無與本案相關之塗藥球囊導管用於周邊動脈阻塞的系統性文獻回顧報告。

#### ■ Embase 暨 Pubmed 資料庫

Embase 暨 PubMed 資料庫中，2012 年至今之有關塗藥球囊導管用於周邊動脈阻塞的文獻，排除於重複、無摘要及使用於冠狀動脈者，共查獲 13 篇。其中有二篇文獻分別為使用紫杉醇塗藥球囊導管(drug-eluting balloons, DEBs) 發生血管炎性皮炎之一個案例報告[18]及使用 SeQuent Please paclitaxel-eluting balloon (B. Braun, Germany)擴張橈動脈的二個案例報告文獻[19]。另有一篇為預計納入 176 位 Rutherford class 2 ~ class 6 症狀的成人病患，隨機分配使用 Legflow(®) paclitaxel 塗藥球囊導管或塗藥支架，相較於標準經皮血管成形術，於淺股動脈之中度至長度損傷(intermediate and long lesions)的隨機對照試驗計畫書，主要療效指標是淺股動脈再狹窄率；次要療效指標為損傷部位再次血管重建率 (target lesion revascularization, TLR)，臨床和血流動力學結果，截肢率、死亡率、不良事件及與特材相關之不良事件，但此研究尚未完成[20]。其餘 10 篇文獻摘要整理如下述：

#1 Katsanos 等人研究，2014 年。 [21].

本研究針對用於股腘動脈(femoropopliteal artery)之鎳鈦合金支架，覆膜鎳鈦合金支架，紫杉醇或 sirolimus 塗藥支架及紫杉醇塗藥球囊導管，相較於一般球囊導管 PTA 進行網絡統合分析。

研究中納入了十六個隨機對照試驗，包括 2532 位病患共 4227 人年之追蹤，在 intention-to-treat 的基礎上進行分析。臨床異質性是將試驗中特別的基礎值風險以統合回歸模型統合計算。療效評估指標包括技術的成功(technical success)，血管再狹窄(vascular restenosis)發生率，損傷部位血管重建(target lesion revascularization)及截肢(amputations)。

研究結果：相較於一般球囊導管血管成形術，覆膜支架的技術成功率為最高(pooled OR, 13.6; 95% CI, 3.3-31.1, probability best 82%)，其次是裸露支架(pooled OR, 7.0; 95% CI, 2.6-129, probability best 18%)；血管再狹窄率在 PES (paclitaxel-eluting stents)為最低(RR, 0.43; 95% CI, 0.16-1.18, probability best 45%)，其次為 PCB (paclitaxel-coated balloons) (RR, 0.43; 95% CI, 0.26-0.67, probability best 42%)；損傷部位血管重建率最低為 PCB (RR, 0.36; 95% CI, 0.23-0.55, probability best 56%)，其次為 PES (RR, 0.42; 95% CI, 0.16-1.06, probability best 33%)；在所有治療組和對照組中，截肢的發生很罕見(pooled amputation rate of 0.7 events per 100 person-years)。研究結論認為：覆膜支架的技術成功率較佳，而紫杉醇塗藥支架及紫杉醇塗藥球囊導管在股腘動脈有最佳的長期結果。

#2 Fusaro 等人研究，2013 年。 [22]

本研究為紫杉醇塗藥球囊導管 (PCB) 或裸鎳鈦合金支架 (BNS) 相較於未塗藥球囊血管成形術 (UCB)，於股腘動脈疾病之相對有效性與安全性統合分析。主要療效指標為病變處因再狹窄而需接受血管重建率 (TLR)；次要療效指標為再狹窄率，死亡及截肢。總評估病患數為 1464 名進行血管重建的病患，紫杉醇塗藥球囊導管相較於未塗藥球囊血管成形術(PCB versus UCB)之病患數為 441 人，裸鎳鈦合金支架相較於未塗藥球囊血管成形術 (BNS versus UCB)之病患數為 1023 人。

研究結果：

紫杉醇塗藥球囊導管相較於未塗藥球囊血管成形術之降低病變處因再狹窄而需接受血管重建率(TLR)風險的勝算比為 0.29(odds ratio [95% confidence interval] = 0.29 [0.15-0.56],  $p < 0.001$ )，在降低血管再狹窄風險的勝算比為 0.31[0.19-0.51]( $P < 0.001$ )；而在死亡或截肢二方面沒有影響(mortality: 1.05

[0.41-2.71],  $p = 0.92$ ; amputation: 0.68 [0.04-10.31],  $p = 0.78$ )。

裸鎳鈦合金支架相較於未塗藥球囊血管成形術之降低病變處因再狹窄而需接受血管重建率 (TLR) 風險的勝算比為 0.46 [0.27-0.80] ( $p = 0.006$ )，在降低血管再狹窄風險的勝算比為 0.51 [0.34-0.77] ( $p = 0.02$ )；而在死亡或截肢二方面沒有影響 (mortality: 2.08 [0.93-4.66],  $p = 0.07$ ; amputation: 0.84 [0.30-2.35],  $p = 0.74$ )。

紫杉醇塗藥球囊導管相較於裸鎳鈦合金支架之間接比較顯示在降低 TLR 風險 (0.63 [0.26-1.48]  $p = 0.29$ )、血管再狹窄風險 (0.60 [0.32-1.15],  $p = 0.13$ )、死亡 (0.50 [0.05-4.82],  $p = 0.55$ ) 及截肢 (0.80 [0.04-15.63],  $p = 0.66$ ) 等方面，二者無顯著差異。

#3#4 Micari 等人分別於 2012 年及 2013 年所發表之 paclitaxel 塗藥球囊導管用於股腘動脈疾病之 1 年期及 2 年期的研究結果。[23, 24]

此為一項多中心研究。主要療效指標包括病變血管的初通透率 (primary patency) 及主要不良事件 (死亡，截肢或目標病變處之血管重建)，其他療效指標包括 Rutherford class 的改變，ankle-brachial 指數，絕對的跛行距離，24 個月以上的生活品質。

試驗共納入以 paclitaxel 塗藥球囊導管 (In.Pact Admiral PEB) 及臨時支架治療，並且手術成功之 105 位病患 (114 個病變) (Rutherford class 2~4，股腘動脈病變  $\leq 15$  mm，血管直徑 3~7mm)，有 98 位病患 (93.3%) 於術後追蹤  $27 \pm 3$  個月。追蹤結果顯示病變血管於術後維持通暢者有 71 位 (72.4%)，發生主要不良事件者有 17 位 (17.5%)，其他包括 Rutherford class 的改變，ankle-brachial 指數，絕對的跛行距離，24 個月以上的生活品質等其他評估指標也達到顯著改善 ( $p$  均  $< 0.001$ )。再次通透率 (secondary patency rate) 為 84.7%。研究結論認為 paclitaxel 塗藥球囊導管 (PEBs) 在股腘動脈疾病，需經皮血管重建的病患，術後二年仍可維持良好的功能和臨床療效。

#5 Fanelli 等人研究，2012 年。[25]

本研究為評估使用 paclitaxel 塗藥球囊治療下肢缺血疾病，相較於傳統球囊之降低術後再狹窄率的 6 個月研究結果。

試驗期間為 2010 年 9 月—2011 年 3 月，50 位病患 (37 位男性；平均年齡  $66 \pm 4$  歲)，共 122 病變處 (96 為狹窄，26 為阻塞)，病變處在股腘動脈者有 92 處 (75.4%)，在膝下動脈者有 30 處 (24.6%)。隨機分配至 paclitaxel 塗藥球囊組 (25 位病患，57 處病變) 及傳統球囊組 (25 位病患，65 處病變)。

其中 20 位病患為多節段病變。平均病變長度為  $7.5 \pm 3.5$  公分。31 位病患 (62%) 為 Fontaine stage IIb, 19 (38%) 位病患為 III 或 IV 期。主要療效指標為 6 個月時之管腔狹窄 (late lumen loss) 情況, 次要療效指標為病變處因為再狹窄而需要再接受介入性治療的比例 (target lesion revascularization, TLR)、截肢和血栓。

試驗結果: 6 個月時之管腔狹窄 (late lumen loss) 情況, paclitaxel 塗藥球囊組低於傳統球囊組 ( $0.5 \pm 1.4$  vs.  $1.6 \pm 1.7$  mm,  $p < 0.01$ )。病變處因為再狹窄而需要再接受介入性治療的比例在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 6.1% 與 23.6% ( $p = 0.02$ )。血栓發生率在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 3.0% 與 5.2% ( $p = 0.6$ )。截肢率在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 3.0% 及 7.9% ( $p = 0.36$ )。再狹窄率在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 9.1% (3/33 limbs) 與 28.9% (11/38 limbs) ( $p = 0.03$ )。試驗結論認為: 治療下肢缺血病患時, paclitaxel 塗藥球囊導管相較於傳統球囊導管, 在股腘動脈 (femoropopliteal) 或膝下動脈 (below-the-knee arteries) 都可以降低術後 6 個月的再狹窄率。無論支架放置與否, paclitaxel 藥物球囊都可以獲得更低的目標病變血管重建率和更滿意的臨床結果。

但此篇研究未註明研究中所使用的 paclitaxel 塗藥球囊廠牌。

#### #6 Wöhrle 等人研究, 2012 年。 [26]

本研究為使用 SeQuentPlease 紫杉醇塗藥球囊導管治療之安全性與有效性的多國多中心大規模查驗登記研究。主要療效評估指標為 9 個月時之目標病灶再阻塞情形。

試驗共納入來自 75 個中心, 共 2095 位病患 (總病變 2,234 處)。9.4 個月時之目標病灶再阻塞率為 5.2%。有明確血管血栓形成之發生率為 0.1%。1,523 位病患 (72.7%) 為曾經置入塗藥支架 (DES) 或裸金屬支架 (BMS) 後發生再狹窄, 再使用本研究之紫杉醇塗藥球囊導管, 另 572 位病患 (27.3%) 則為於原發性病灶 (de novo lesions) 進行紫杉醇塗藥球囊導管血管成形術。血管成形術於使用裸金屬支架後再狹窄的病患, 相較於塗藥支架後再狹窄病患之目標病灶再阻塞率顯著較低 (3.8% vs. 9.6%,  $p < 0.001$ ), 而紫杉醇塗藥球囊導管血管成形術於紫杉醇塗藥支架及非紫杉醇塗藥支架所發生的再狹窄, 目標病灶再阻塞率無差異 (8.3% vs. 10.8%,  $p = 0.46$ ); 至於在原發性病灶中, 目標病灶再阻塞發生率低且與有無其他裸金屬支架植入無顯著差異。試驗結論認為: 相較於置入塗藥支架後再狹窄病患, 紫杉醇塗藥球囊導管血管成形術使用於裸金屬支架後再狹窄的病患更為有效, 至於使用的 DES 類型則無差異。

## #7 Werk 等人研究，2012 年。[27]

本研究為塗藥球囊導管 (paclitaxel-coated IN.PACT Pacific) 相較於未塗藥球囊導管於 85 位病患 (91 個介入手術) 進行股腘動脈 PTA 之比較。主要療效指標是 6 個月時之管腔狹窄評估。次要療效指標為 6 個月時再狹窄、Rutherford 分級的變化、病變處因在狹窄而需接受血管重建率，及於 6 與 12 個月時之主要不良事件 (死亡、截肢、病變處因再狹窄而需接受血管重建)。

試驗結果：隨機分配至塗藥球囊導管組有 44 個介入手術，未塗藥球囊導管組有 47 個介入手術。在塗藥球囊導管組及未塗藥球囊導管組之平均病變長度分別為  $7.0 \pm 5.3$  和  $6.6 \pm 5.5$  公分。所有手術均成功。六個月時之管腔狹窄評估在塗藥球囊導管組顯著較低 ( $-0.01\text{mm}$  [95% CI,  $-0.29$ ;  $0.26$ ] versus  $0.65\text{mm}$  [0.37; 0.93],  $P=0.001$ )，塗藥球囊導管組也有顯著較低的再阻塞發生率 (3 [8.6%] versus 11 [32.4%],  $p=0.01$ )。

## #8 Schmidt 等人研究，2011 年。[28]

本研究為使用紫杉醇塗藥球囊 (In. Pact Amphirion, Medtronic, Minneapolis, Minnesota) 治療長段膝下動脈病變，進行膝下血管成形術 (Infrapopliteal angioplasty) 之短期再狹窄率和中期效果評估 (術後 3 個月進行臨床觀察和動脈造影追蹤以確定是否發生再狹窄事件，並於術後 12 個月再次進行評估)。

試驗結果：104 位病患，共 109 條血管接受嚴重缺血 (82.6%) 或嚴重間歇性跛行 (17.4%) 治療。平均動脈病變長度為  $17.6 \pm 8.8$  公分 ( $176 \pm 88$  mm)。術後 3 個月，完成追蹤的 94 位病患中，有 75.8% 接受治療的血管達到臨床改善，22.2% 持平，2.0% 惡化；再狹窄率 27.4% (其中 19.1% 為  $>50\%$  的嚴重狹窄，8.3% 完全閉塞) 且多數較局限。所有動脈造影的追蹤中有 9.5% 出現治療段全程再狹窄或再閉塞。在  $378 \pm 65$  天的中期追蹤，1 位病患失去追蹤，17 位病患死亡。在完成追蹤之 86 位病患 (91 條血管) 中，有 83 條血管 (91.2%) 達到臨床改善，其中 74.2% 的傷口完全癒合。4 位病患者截肢，統計嚴重缺血病患的保肢率為 95.6%。試驗結論認為：相較於傳統球囊，塗藥球囊治療膝下動脈病變之早期再狹窄率顯著降低。

## #9 Bausback 等人研究，2012 年。[29]

本文為回顧塗藥技術 (包括) 用於腹股溝下動脈阻塞性疾病的血管內介入治療發展現況，總結目前已發表的臨床試驗，並說明正在進行的研究。但本文刊載於義大利期刊，非以英文發表。

#10 Diehm 等人研究，2012 年。[30]

本文為檢視以 Cotavance® 紫杉醇塗藥球囊導管進行下肢動脈粥樣硬化性疾病血管內治療之臨床前及和臨床數據。但無法查獲全文。

### 3. 其他國際臨床指引

#### ■ ACCF/AHA「Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic)」(Adapted from the 2005 ACCF/AHA Guideline) November 2011[11]

2011 年 11 月公告之 ACCF/AHA《Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic)》指引中，對於跛行的血管內治療(Endovascular Treatment of Claudication)建議如下：

支架及諸如雷射，刀片汽球導管(Cutting Balloon)，經皮腔內斑塊旋切術醫材(atherectomy devices)與熱療(thermal devices)等輔助手段可用於股動脈(femoral arteries)、腘窩動脈(popliteal tibial arteries)及脛骨動脈(tibial arteries)等處病變，使用球囊擴張術治療，但療效不佳或失敗時之救援治療。(證據級別：C)

但支架及諸如雷射，刀片汽球導管(Cutting Balloon)，經皮腔內斑塊旋切術醫材(atherectomy devices)與熱療(thermal devices)等技術在治療股動脈及腘窩動脈病變的療效尚未被建立(證據級別：A)。雷射、非包覆式支架及非塗藥式支架，經皮腔內斑塊旋切術醫材與熱裝置在膝下動脈(infrapopliteal arteries)病變之治療的療效亦尚未被建立(證據級別：C)。

而對於慢性肢體缺血(chronic limb ischemia, CLI)的血管內治療，指引建議如下：

面臨截肢危險的下肢缺血患者，如果其預期壽命少於 2 年或無法使用自體靜脈導管，可採用球囊血管成形術(balloon angioplasty)作為改善遠端供血的初始治療。(證據級別：B)

至於面臨截肢危險的下肢缺血患者，但其預期壽命大於 2 年且可使用自體靜脈導管，則繞道手術(bypass surgery)可作為初始處理，以改善末梢血流量。(證據級別：B)

另對於腎動脈狹窄病變中以導管為基礎的介入治療(Catheter-Based Interventions for RAS (renal artery stenosis))，指引建議如下：

若有必要使用球囊擴張術，建議用於肌纖維發育不良病變(fibromuscular dysplasia lesions)。(證據級別：B)

但本份指引中未提及塗藥球囊擴張術的使用時機及證據級別。

■ **ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases - Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. 2011 [31]**

2011 年公告之 ESC 周邊動脈疾病的診斷和治療指引，涵蓋顱外頸動脈和椎、腸系膜、腎、上下肢等動脈之粥樣硬化性疾病。有關於血管內介入處置之療效證據，指引中敘述如下：

腸系膜動脈疾病(mesenteric artery disease)在血管重建後的症狀緩解率高達 100%，但血管內治療後出現再狹窄的頻率高達 29-40%。塗藥支架、喇叭口支架器材(flared stent devices)及塗藥球囊配合裸金屬支架使用，目前尚未有研究進行相關的評估。

在下肢動脈疾病(lower extremity artery disease)：與手術相較，血管內介入的主要缺點，是血管的長期通透率(long-term patency)較低。總髂動脈(common iliac artery)和肢端的病變處於血管成形術後的第一次通透率(primary patency)最大，之後逐漸降低，隨著多發性和瀰漫性病變，血流品質差，容易發生再狹窄，而且術中使用的顯影劑可能使腎功能惡化造成腎功能衰竭。目前還沒有確定的方法能改善血管成形術至少達到中期通暢。使用塗藥球囊導管似乎是可行方式；然而，目前有限的數據尚不足以作出通用建議。

在股腘動脈段(femoropopliteal segment)：支架內再狹窄是支架置入術的主要缺點。迄今為止沒有支架設計對再狹窄率產生任何影響的證據。單純球囊導管血管成形術(isolated balloon angioplasty)對於病變血管再狹窄的失敗率很高。其他研究中的治療方法，沒有直接比較一種技術相較於其他技術，證明用於支架內再狹窄具優越性之隨機對照試驗。塗藥支架在淺股動脈已經有了一些研究，但至今並未顯示較鎳鈦合金支架具任何優勢的證據，塗藥球囊導管在少數研究中顯示較一般球囊導管在股腘動脈可改善短期通暢率。



### (五) 建議者提供之資料

建議者提供英國 NHS 於 2014 年 2 月公告之《Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis》技術評估報告[16]，及 Micari 等人於 2012 年及 2013 年所發表之 paclitaxel 塗藥球囊導管用於股腘動脈疾病之 1 年期及 2 年期的研究結果 [22, 23]與 DEBELLUM 試驗之 6 個月報告[24]。相關內容已於前述章節中報告，此處不再贅述。

另有二篇文獻，摘述於下：

Chang 等人 (2011) 探討應用於韓國病患之腘動脈血管成形術中，植入支架的第一次通透率(primary patency)與斷裂率，特別是在 P2 和 P3 段的斷裂率[32]。研究回顧分析 189 位於 2003 年 7 月~2009 年 3 月期間進行股腘動脈血管內介入治療的病患(Rutherford category 2-6)，其中 18 位病患的支架放置位置在腘動脈 P2 和 P3 段。使用的支架種類包括球囊導管(UT: Boston Scientific, Natick, MA; Powerflex: Cordis, Miami, FL; Rider: Bolton, Barcelona, Spain)及可自展之鎳鈦合金支架 (SMART: Cordis, Miami, FL)。通透率以超音波或電腦斷層血管攝影(CT)進行評估，支架斷裂的評估方法由普通 X 射線分別於 1、3、6 及 12 個月，與之後每年度進行評估。研究結果：在 1 個月的追蹤中，有一個支架斷裂(up to P3) (支架斷裂類型為 Type 2)；在 3 個月的追蹤中，有七個支架斷裂(n = 1: up to P2; n = 6: P3) (支架斷裂類型包括 Type 2, Type 3, Type 4)；在 6 個月的追蹤中，再發現一個支架斷裂(up to P3) (支架斷裂類型為 Type 1)；在 1 年的追蹤中，則無其他的支架斷裂。第一次通透率在 1, 3 及 6 個月分別為 94%、61%及 44%。研究結論建議在亞洲族群，若支架置入於腘動脈的 P2 和 P3 段，可能會由於支架斷裂而影響病變處的通暢度。有必要開發可抵抗膝關節彎曲力之支架設計和結構。但此研究所使用之球囊導管未註明是否為紫杉醇塗藥球囊導管。

Bosiers 等人 (2009) 探討淺股動脈病變置入鎳鈦合金支架之 DURABILITY 試驗的 12 個月研究結果[33]。試驗共納入 151 位於 2006 年 8 月~2007 年 6 月期間歷經淺股動脈阻塞之經皮血管內介入治療的病患 (111 名男性，平均年齡 67.8 歲，範圍 42-93 歲)。病變的平均長度為 96.4 mm (range 10-150)。151 位病患的病變處共植入 161 支 PROTEGE EverFlex 支架，植入一支支架的病患比例為 93.4%(141/151)，植入第二支支架者有 6.6%(10/151)。研究參與者完成一年期追蹤的比率為 88.7%(134/151)；未完成追蹤之 17 位病患，有 6 位退出研究，2 位失去追蹤，9 位死亡。第 12 個月時，平均 Rutherford classification 自基礎值 2.8+/-0.8 (range 1-5)降至 0.6+/-1.1 (range 0-5)。平均踝肱指數(ankle-brachial index)自基礎值 0.6+/-0.2 (range 0-1.4)提升至 0.9+/-0.2 (range 0-1.2)。目標病變處在第 12 個月時無須血管重件的比率為 79.1%(95% CI 71.2% to 85.6%)。1 年的支架斷裂率為 8.1%

(95% CI 4.0% to 14.4%)。試驗結論表示 PROTEGE EverFlex 支架在 PAD 病患於 SFA 病變處提供一種有效及安全的治療方式。但此試驗所使用之球囊導管未註明是否為紫杉醇塗藥球囊導管。

### 三、療效評估結論

#### 1. 三國醫療科技評估組織之評估報告

加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC/MSAC 及蘇格蘭 SMC 均查無與本案相關之塗藥球囊導管用於周邊動脈阻塞的相關評估報告。

英國 NHS 於 2014 年 2 月公告之《Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis》技術評估報告中結論，相較於經皮血管腔內血管成形術(PTA)，塗藥球囊導管術後第 6 個月可顯著降低再狹窄率(RR 為 0.40 [95% CI 0.23 to 0.69])，且認為塗藥球囊導管優於緊急情況使用之裸金屬支架及其他介入措施，因其降低生命週期成本和提高生活品質。但報告中也說明此評估有其限制，包括納入分析的許多試驗其樣本數很小，且由於各試驗對於再狹窄的定義不同，因此難以跨試驗進行直接比較。此外，在行走能力和生活品質方面幾乎沒有任何可用數據。

#### 2. 療效證據

- 2011 年 ACCF/AHA 《Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic)》指引，對於球囊擴張術用於跛行及慢性肢體缺血(chronic limb ischemia, CLI)的血管內治療有建議使用時機及證據級別，但未提及塗藥球囊擴張術的使用時機及證據級別。
- 2011 年 ESC 周邊動脈疾病的診斷和治療指引表示：腸繫膜動脈疾病(mesenteric artery disease)的血管內治療後出現再狹窄的頻率高達 29-40%。塗藥支架、喇叭口支架器材(flared stent devices)及塗藥球囊配合裸金屬支架使用，目前尚未有研究進行相關的評估。至於下肢動脈疾病(lower extremity artery disease)，血管內介入術後發生再狹窄，目前還沒有確定的方法能改善血管成形術至少達到中期通暢。使用塗藥球囊導管似乎是可行方式，然而目前有限的數據尚不足以作出通用建議。而在股腘動脈段(femoropopliteal segment)，迄今為止沒有支架設計對再狹窄率產生任何影響的證據。研究中的治療方法，沒有直接比較一種技術相較於其他技術，證明用於支架內再狹窄具優越性的隨機對照試驗。塗藥支架在淺股動脈已經有了一些研究，但至

今並未顯示較鎳鈦合金支架具任何優勢的證據，塗藥球囊導管則在少數研究中顯示較一般球囊導管在股腘動脈可改善短期通暢率。

- Embase 暨 Pubmed 資料庫查獲之 8 篇有關紫杉醇塗藥球囊導管之安全性及療效文獻，使用部位均於股腘動脈及膝下動脈等下肢動脈。主要研究結果摘錄於下表：

作者/發表時間	研究內容	主要研究結果
Katsanos K, et al. 2014	納入了十六個隨機對照試驗，包括 2532 位病患共 4227 人年之追蹤，針對用於股腘動脈 (femoropopliteal artery) 之鎳鈦合金支架，覆膜鎳鈦合金支架，紫杉醇或 sirolimus 塗藥支架及紫杉醇塗藥球囊導管，相較於一般球囊導管 PTA 進行網絡統合分析。 療效評估指標：技術的成功、血管再狹窄發生率、損傷部位血管重建及截肢。	相較於一般球囊導管 PTA，覆膜支架的技術成功率為最高(pooled OR, 13.6; 95% CI, 3.3-31.1, probability best 82%); 血管再狹窄率在 PES (paclitaxel-eluting stents) 為最低(RR, 0.43; 95% CI, 0.16-1.18, probability best 45%)，其次為 PCB (paclitaxel-coated balloons) (RR, 0.43; 95% CI, 0.26-0.67, probability best 42%); 損傷部位血管重建率最低為 PCB (RR, 0.36; 95% CI, 0.23-0.55, probability best 56%)，其次為 PES (RR, 0.42; 95% CI, 0.16-1.06, probability best 33%)。研究結論：覆膜支架的技術成功率較佳，而紫杉醇塗藥支架及紫杉醇塗藥球囊導管在股腘動脈有最佳長期結果。
Fusaro M, et al. 2013	紫杉醇塗藥球囊導管或裸鎳鈦合金支架相較於未塗藥球囊血管成形術於股腘動脈疾病之相對有效性與安全性統合分析。 主要療效指標為病變處因再狹窄而需接受血管重建率 (TLR); 次要療效指標為再狹窄率，死亡及截肢。	紫杉醇塗藥球囊導管相較於未塗藥球囊血管成形術之降低病變處因再狹窄而需接受血管重建率 (TLR) 風險的勝算比為 0.29(odds ratio [95% confidence interval] = 0.29 [0.15-0.56], p < 0.001)，在降低血管再狹窄風險的勝算比為 0.31[0.19-0.51](p < 0.001); 而在死亡或截肢二方面沒有影響 (mortality: 1.05 [0.41-2.71], p = 0.92; amputation: 0.68 [0.04-10.31], p = 0.78)。 裸鎳鈦合金支架相較於未塗藥球囊血管成形術之降低病變處因再狹窄而需接受血管重建率 (TLR) 風險的勝算

		<p>比為 0.46 [0.27-0.80] (p = 0.006)，在降低血管再狹窄風險的勝算比為 0.51 [0.34-0.77] (p = 0.02)；而在死亡或截肢二方面沒有影響 (mortality: 2.08 [0.93-4.66], p = 0.07; amputation: 0.84 [0.30-2.35], p = 0.74)。</p> <p>紫杉醇塗藥球囊導管相較於裸鎳鈦合金支架之間接比較顯示在降低 TLR 風險(0.63 [0.26-1.48] p = 0.29)、血管再狹窄風險(0.60 [0.32-1.15], p = 0.13)、死亡(0.50 [0.05-4.82], p = 0.55)及截肢(0.80 [0.04-15.63], p = 0.66)等方面，二者無顯著差異。</p>
<p>Micari A, et al. 2012, 2013</p>	<p>paclitaxel 塗藥球囊導管用於股腘動脈疾病之 1 年期及 2 年期的研究結果。</p> <p>主要療效指標：病變血管的初通透率及主要不良事件(死亡，截肢或目標病變處之血管重建)，其他療效指標包括 Rutherford class 的改變，ankle-brachial 指數，絕對的跛行距離及 24 個月以上的生活品質。</p>	<p>以 paclitaxel 塗藥球囊導管治療，並且手術成功之 105 位病患 (114 個病變) (Rutherford class 2~4，股腘動脈病變 ≤15 mm，血管直徑 3~7mm)，有 98 位病患 (93.3%) 於術後追蹤 27±3 個月。追蹤結果顯示病變血管於術後維持通暢者有 71 位 (72.4%)，發生主要不良事件者有 17 位 (17.5%)，其他包括 Rutherford class 的改變，ankle-brachial 指數，絕對的跛行距離，24 個月以上的生活品質等其他評估指標也達到顯著改善(p 均 &lt; 0.001)。再次通透率(secondary patency rate)為 84.7%。研究結論認為 paclitaxel 塗藥球囊導管(PEBs)在股腘動脈疾病，需經皮血管重建的病患，術後二年仍可維持良好的功能和臨床療效。</p>
<p>Werk M, et al. 2012</p>	<p>塗藥球囊導管 (paclitaxel-coated IN. PACT Pacific) 相較於未塗藥球囊導管於 85 位病患進行股腘動脈 PTA 之比較。主要療效指標為 6 個月時之管腔狹窄評</p>	<p>在塗藥球囊導管組及未塗藥球囊導管組之平均病變長度分別為 7.0±5.3 和 6.6±5.5 公分。所有手術均成功。六個月時之管腔狹窄評估在塗藥球囊導管組顯著較低(-0.01mm [95% CI, -0.29; 0.26] versus 0.65mm [0.37; 0.93], p=0.001)，塗藥球囊導管組也有顯著較低的再阻塞發生率 (3 [8.6%] versus 11</p>

	<p>估。次要療效指標為 6 個月時再狹窄、Rutherford 分級的變化、病變處因在狹窄而需接受血管重建率，及於 6 與 12 個月時之主要不良事件（死亡、截肢、病變處因再狹窄而需接受血管重建）。</p>
<p>Fanelli F, et al. 2012</p>	<p>使用 paclitaxel 塗藥球囊治療下肢缺血疾病，相較於傳統球囊之降低術後再狹窄率的 6 個月研究結果。主要療效指標為 6 個月時之管腔狹窄情況，次要療效指標為病變處因再狹窄而需要再接受介入治療的比例(TLR)、截肢和血栓。</p> <p>50 位病患(37 位男性；平均年齡 66±4 歲)，共 122 病變處(96 為狹窄，26 為阻塞)，病變處在股腘動脈者有 92 處 (75.4%)，在膝下動脈者有 30 處 (24.6%)。隨機分配至 paclitaxel 塗藥球囊組 (25 位病患，57 處病變) 及傳統球囊組 (25 位病患，65 處病變)。6 個月時之管腔狹窄情況，paclitaxel 塗藥球囊組低於傳統球囊組 (0.5±1.4 vs. 1.6±1.7 mm, p&lt;0.01)。病變處因再狹窄而需要再接受介入性治療的比例在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 6.1% 與 23.6% (p=0.02)。血栓發生率在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 3.0% 與 5.2% (p=0.6)，截肢率在 paclitaxel 塗藥球囊組及傳統球囊組分別為 3.0% 及 7.9% (p=0.36)。</p>
<p>Wöhrle J, et al. 2012</p>	<p>使用 SeQuentPlease 紫杉醇塗藥球囊導管治療之安全性與有效性。主要療效評估指標為 9 個月時之目標病灶再阻塞情形。</p> <p>試驗共納入來自 75 個中心，共 2095 位病患(總病變 2,234 處)。9.4 個月時之目標病灶再阻塞率為 5.2%。有明確血管血栓形成之發生率為 0.1%。1,523 位病患(72.7%) 為曾經置入塗藥支架 (DES) 或裸金屬支架 (BMS) 後發生再狹窄，再使用本研究之紫杉醇塗藥球囊導管，另 572 位病患(27.3%) 則為於原發性病灶 (de novo lesions) 進行紫杉醇塗藥球囊導管血管成形術。紫杉醇塗藥球囊導管 PTA 使用於紫杉醇塗藥支</p>

---

	<p>架及非紫杉醇塗藥支架所發生的再狹窄，目標病灶再阻塞率無差異(8.3% vs. 10.8%, <math>p = 0.46</math>)；至於在原發性病灶中，目標病灶再阻塞發生率低且與有無其他裸金屬支架植入無顯著差異。</p>
<p>Schmidt A, et al. 2011</p>	<p>使用紫杉醇塗藥球囊 (In. Pact Amphirion, Medtronic, Minnesota, Minneapolis) 治療長段膝下動脈病變之短期再狹窄率和中期效果評估(術後3個月及術後12個月評估)。</p> <p>104位病患，共109條血管接受嚴重缺血(82.6%)或嚴重間歇性跛行(17.4%)治療。平均動脈病變長度為<math>17.6 \pm 8.8</math>公分。術後3個月，完成追蹤的94位病患中，有75.8%接受治療的血管達到臨床改善，22.2%持平，2.0%惡化；再狹窄率27.4% (其中19.1%為&gt;50%的嚴重狹窄，8.3%完全閉塞)。在<math>378 \pm 65</math>天的中期追蹤，完成追蹤之91條血管中，有83條血管(91.2%)達到臨床改善，其中74.2%的傷口完全癒合。4位病患者截肢，統計嚴重缺血病患的保肢率為95.6%。試驗結論認為：相較於傳統球囊，塗藥球囊治療膝下動脈病變之早期再狹窄率顯著降低。</p>

---

### 三、經濟評估

#### (一) 三國 HTA 組織經濟評估報告

搜尋加拿大藥物與醫療科技處 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、澳洲醫療服務諮詢委員會(Medical Services Advisory Committee, MSAC)、英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)所發佈之醫療科技評估報告，以了解主要醫療科技評估組織探討本品是否納入保險給付時，有關經濟部分的考量要點。

##### 1. 加拿大

於 CADTH 網站並未尋獲無相關報告(搜尋日期民國 103 年 8 月 26 日)。

##### 2. 澳洲

於 MSAC 網站並未尋獲無相關報告(搜尋日期民國 103 年 8 月 26 日)。

##### 3. 英國

於 NICE 網站並未尋獲無相關報告(搜尋日期民國 103 年 8 月 26 日)。

#### (二) 電子資料庫相關文獻

##### 1. 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	Peripheral arterial disease
<b>Intervention</b>	Drug-coated balloon or drug eluting balloon
<b>Comparator</b>	不限
<b>Outcome</b>	ICER
<b>Study design</b>	Cost-effective analysis, Cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Cochrane/CRD 文獻資料庫，於 2014 年 8 月 26 日、27 日，以 (Peripheral arterial disease、drug balloon、cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見下表。

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2014	20140826	#1 peripheral arterial disease #2 drug balloon #3 cost #4 #1 and #2 and #3	15
Cochrane Library 1800-2014	20140826	peripheral arterial disease (economic evaluation)	23
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140827	drug coated balloon or drug eluting balloon	0

## 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 Simpson 等人於 2014 年完成之醫療科技評估報告(Health Technology Assessment, HTA)，研究主題主要針對治療周邊動脈阻塞性疾病進行血管成形術的病人，為求了解血管成形術(PTA)合併使用不同治療方法的療效及成效差異。經濟評估相關內容摘要如下：

作者們經系統性文獻回顧，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。

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、(C)僅使用 paclitaxel 塗藥氣球(本產品)、(D)僅使用裸金屬支架、(E)僅使用 paclitaxel 支架、(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 (本產品)、(B)PTA，合併緊急植入 (bail-out) paclitaxel 支架、(D) 僅使用裸金屬支架、(E) 僅使用 paclitaxel 支架 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，經濟評估分析結果皆是以病人使用塗藥氣球的成本效益最佳。

### 3. 廠商檢附之經濟評估資料

廠商提供與查驗中心文查獲相同之成本效益文獻，另外，廠商提一份簡報資料，內容提及一篇採取美國 Medicare 觀點，研究對象使用包括：藥物釋放氣球導管(DEB)、血管成形術(PTA)、藥物釋放支架(DES)、或裸金屬支架(BMS)四種治療方式，研究分析 24 個月內的總醫療費用，其中藥物釋放氣球導管(DEB)組平均耗用 6,317 美元、血管成形術(PTA)組平均耗用 9,241 美元、藥物釋放支架(DES)組平均耗用 9,700 美元、裸金屬支架(BMS)平均耗用 10,006 美元。查驗中心考量此篇文獻係分析美國的醫療費用，而廠商未針對我國情境重新執行經濟評估，因此查驗中心認為直接應用此文獻作為我國決策制定參考尚有局限。

#### (三) 財務負擔

廠商本次建議書提供的預算衝擊分析係依臨床專家意見，預估每年可能淺股動脈狹窄病人數約 1,400 人，其中七成(1,000 人)可能接受本產品治療，廠商假設每位病人將使用 1.25 條本產品，總用量共 1,250 條/每年。廠商假設本產品納入健保後第一年市佔率為 50%，之後逐年提高，預估本產品納入健保給付後，每年本產品年度費用將介於 3,500 萬元-7,500 萬元之間。

接著，廠商評估原本淺股動脈狹窄病人可接受傳統球囊或傳統裸金屬支架(併用球囊)治療的費用，每年 1,400 位病人中，廠商假設使用傳統支架(併用球囊)治療與單用傳統球囊治療的比例分別為 64%、36%，評估健保每年因此支出一億六千萬元。

廠商預估若健保增加給付本產品，若一年使用本產品的人數為 490 位(約佔全部的 35%)，而使用傳統支架(併用球囊)治療與單用傳統球囊治療的比例分別降為 40%、25%。原本單用傳統球囊的病人，於本產品納入給付後，改以本產品併用傳統球囊治療，將增加健保支出；原本使用傳統支架(併用傳統球囊)的病人，轉而使用本產品(併用傳統球囊)，廠商假設每位病人使用 2 條支架或使用 1.25 條本產品，使用本產品之相關費用將較使用傳統支架為低，原來使用傳統支架的病人改用本產品，應可減少健保財務支出。綜合上述，若本產品納入給付，廠商評估本產品(併用傳統球囊)將取代較多傳統支架(併用傳統球囊)，故若健保增加給付本產品，廠商估算每年健保支出用淺股動脈狹窄病人於將增加到一億六千八百萬元，對於健保財務的淨衝擊僅 800 萬元。

最後，廠商依據文獻假設，若病人接受傳統支架(併用傳統球囊)或單用傳統球囊治療回院的比例分別為 21%、40%，若病人使用本產品則回院比例為 7%，藉此廠商評估若將回院治療費用納入估算，則健保增加給付本產品用於治療淺股動脈狹窄病人，應可降低健保財務支出。

針對廠商提供的預算衝擊分析，查驗中心認為分析架構大致清楚，然而查驗中心注意到廠商僅表示各項假設來源係徵詢周邊血管相關學會人員之意見，較難評估其合理性。為此查驗中心諮詢國內臨床專家，認為若本產品的給付限制接近現有淺股動脈支架，並規定本產品與周邊動脈支架不能併用，則廠商提供的預算分析應該合理，相關意見如下：

1. 首先，雖然本產品的適應症涵蓋範圍全部周邊動脈狹窄患者，而廠商的財務分析僅將「淺股動脈」狹窄病人數納入估算，似乎未考慮本品可能用於其他周邊動脈狹窄的病人，但查驗中心注意到本產品(In.Pact Admiral)在試驗中多用於股腘動脈，目前較少證據支持本產品用於其他周邊血管狹窄之療效，若將本產品給付於全部周邊動脈狹窄的病人，可能較不具成本效益，因此本產品可能如同廠商預估給付用於淺股動脈狹窄的病人族群為主。
2. 針對廠商估計目前使用傳統支架(淺股)的病人數，查驗中心委請健保署提供近年來之使用量，並參考查驗中心於民國102年完成之「健保已給付特材醫療科技評估之研究\_周邊血管支架成本效益」報告，認為廠商估計病人數與實際情況相符。
3. 在廠商預估本產品取代現有治療(支架或球囊)的比例，由於廠商未就相關假設提供詳細說明，查驗中心諮詢臨床專家，心臟內科專科醫師表示若本品給付條件類似目前淺股動脈支架之給付限制，且規定病人不能同時使用本產品與血管支架，則廠商估計取代比例，應屬合理。
4. 然而，就廠商所估算每位病人可能使用2條傳統支架的部分，查驗中心考量本產品與傳統支架未有直接比較的臨床試驗，廠商亦未提供其他證據支持，因此查驗中心認為廠商所估算方式具不確定性。查驗中心依據健保署提供近年傳統支架使用量，並援引「健保已給付特材醫療科技評估之研究\_周邊血管支架成本效益」報告之使用人數，換算每位病人約使用1.6條支架，低於廠商預估值(2條)，可能高估了因本產品取代傳統支架而省下的費用。
5. 對於廠商宣稱使用本品相較於傳統球囊或傳統支架(合併球囊)，可以降低病人回院比例，繼而減少健保支出，查驗中心認為此假設具不確定性，因廠商引用文獻的試驗時間僅12個月，尚無法確定這樣的治療效果是否能夠長期維持。

綜合而言，查驗中心認為本產品納入健保造成之預算衝擊主要來自本產品與

現有治療選項之價差，並易受給付限制影響。查驗中心注意到廠商的預算衝擊評估方式，未將本產品併用傳統支架的病人數納入估算，推測廠商估算情境可能為本產品的給付規定類似現有淺股動脈支架，且規定病人不能同時使用本產品與傳統支架，查驗中心預估此情境下，本產品每年的使用量約為450-960條，每年本產品的特材費用約2,600萬元-5,500萬元，由於可節省部分現有治療選項之花費，將本產品納入健保給付對特材預算造成的財務衝擊約為每年1,000萬元-3,600萬元。

## 參考資料

1. 邱玟逸等人，下肢周邊動脈疾病。臺灣老年醫學暨老年學雜誌 2013；8(4)：227-238
2. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial I, Anand S, Yusuf S, et al: Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217-27.
3. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, et al: The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997; 2: 221-6.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines *Circ* 2006; 113: e463-654.
5. 康沛倫. 周邊動脈阻塞疾病. 高雄榮總醫訊. 卷期：第 5 卷 第 1 期
6. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al: Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001; 286: 1599-606.
7. Tseng YY, Hwang LC, Chang WH: Delayed Diagnosis in an Elderly Patient With Atypical Presentation of Peripheral Artery Occlusion Disease. *Int J Gerontology* 2011; 5: 59-61.
8. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
9. 吳俊男，周邊動脈阻塞疾病。臨床藥學 第 25 卷 第 4 期 56-62
10. Guo X, Li J, Pang W, et al: Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J* 2008; 72: 605- 10.
11. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al: 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2020-45.
12. 陳復銓，下肢周邊動脈疾病的外科治療。台灣醫界 2006,2 月,第 49 卷第 2 期
13. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management (NICE clinical guideline 147) August 2012
14. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA (2007). "Inter-Society Consensus for the

- Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)". *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 33 (Suppl 1): S1–75
15. 特材給付規定及使用規範  
[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) (Access on Sep. 01, 2014)
  16. NHS Health Technology Assessment--「Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis」 volume 18 issue 10 February 2014
  17. Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management(NICE clinical guideline 147) August 2012
  18. Thomas SD, McDonald RR, Varcoe RL. Vasculitis resulting from a superficial femoral artery angioplasty with a paclitaxel-eluting balloon. *J Vasc Surg.* 2014 Feb;59(2):520-3
  19. Raja Y, Doshi SN, Townend JN. Kissing drug eluting balloons for in-stent restenosis complicating bifurcations treated with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Feb 15;79(3):392-6.
  20. Karimi A, et al. Randomized trial of Legflow(®) 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 Mar 28;14:87.
  21. Katsanos K, Spiliopoulos S, et al. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *J Vasc Surg.* 2014 Apr;59(4):1123-1133.e8.
  22. Fusaro M, Cassese S, et al. Paclitaxel-coated balloon or primary bare nitinol stent for revascularization of femoropopliteal artery: a meta-analysis of randomized trials versus uncoated balloon and an adjusted indirect comparison. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4002-9.
  23. Micari A, Cioppa A, et al. 2-year results of paclitaxel-eluting balloons for femoropopliteal artery disease: evidence from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Mar;6(3):282-9.
  24. Micari A, Cioppa A, et al. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter Italian registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Mar;5(3):331-8.
  25. Fanelli F, Cannavale A, et al Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther.* 2012 Oct;19(5):571-80.

26. Wöhrle J, Zadura M, et al. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 30;60(18):1733-8.
27. Michael Werk, et al. Paclitaxel-Coated Balloons Reduce Restenosis After Femoro-Popliteal Angioplasty. Evidence From the Randomized PACIFIER Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:831-840.
28. Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11):1105-1109.
29. Bausback Y., Schmidt A., Scheinert D. Drug eluting balloons and stents: The solution to prevent and treat re-stenosis in peripheral artery disease. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2012 19:1(9-20)
30. Diehm N. Cotavance® paclitaxel-eluting balloon: Review of preclinical and clinical study data. *Interventional Cardiology* 2012 4:1(27-32)
31. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases-Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *European Heart Journal* (2011) 32, 2851–2906
32. Chang IS, Chee HK, Park SW, et al. The primary patency and fracture rates of self-expandable nitinol stents placed in the popliteal arteries, especially in the P2 and P3 segments, in Korean patients. *Korean J Radiol*. 2011 Mar-Apr;12(2):203-9.
33. Bosiers M. et al. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. *J Endovasc Ther*. 2009 Jun;16(3):261-9.