

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Tonvasca

學名：pitavastatin 2 mg/ezetimibe 10 mg

事由：

有關友霖生技醫藥股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將符合「全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 17-1 條」之降血脂新複方新藥 Tonvasca Capsule 2/10mg（成分為 pitavastatin/ezetimibe，以下簡稱本品）納入健保給付一案，衛生福利部中央健康保險署委請財團法人醫藥品查驗中心，於 21 天內就其相對療效及財務衝擊提供評估意見。

完成時間：民國 112 年 06 月 02 日

### 評估結論

- 一、參考品：經綜合考量臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、相對療效實證資料後，本報告認為本案參考品可為其他我國已收載之複方 statin/ezetimibe，並須考量臨床上併用 pitavastatin, ezetimibe 及其他 statin 類藥物併用 ezetimibe 的情形。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：至民國 112 年 5 月 17 日止，查無相關資訊。
- 三、相對療效及安全性：於法規審查階段，應已證實固定比例組合之複方製劑於療效、安全及病人順從性優於分別處方單一製劑，故本案複方 pitavastatin/ezetimibe 之相對療效優於單獨使用 pitavastatin 或 ezetimibe 為可預期，而建議者提供之臨床試驗證據結果顯示相同趨勢。
- 四、醫療倫理：本案藥品無系統性收集之相關資訊。
- 五、財務影響
  1. 建議者認為本品納入健保給付後可取代「pitavastatin 2mg 併用 ezetimibe 10 mg」及相近療效之「atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 複方」之部分市場，其依據健保署公告之藥品使用量以及自行設定之置換率推估本品使用量，再依建議支付價推估本品藥費。
  2. 本報告認為建議者採用使用量推估法係為合理，惟考量「simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg」亦為與本品具相近療效之複方藥品，且由其使用量可知目前仍具一定之市場規模，故本報告亦將其納為被取代藥品；另外，考量自現有市場置換為本品之比例具不確定性，本報告針對置換率進行敏感度分析。建議者與本報告之未來五年（113 至 117 年）推估結果彙整如後表。

| 項目    | 建議者推估                    | 本報告推估                    |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| 本品使用量 | 第一年 12 萬顆至<br>第五年 191 萬顆 | 第一年 30 萬顆至<br>第五年 246 萬顆 |

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

|                           |                             |                             |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 本品年度藥費                    | 第一年 362 萬元至<br>第五年 5,736 萬元 | 第一年 892 萬元至<br>第五年 7,393 萬元 |
| 財務影響                      | 第一年 123 萬元至<br>第五年 1,907 萬元 | 第一年 458 萬元至<br>第五年 2,943 萬元 |
| 敏感度分析之財務影響<br>(置換率之高推估結果) | 第一年 135 萬元至<br>第五年 2,098 萬元 | 第一年 687 萬元至<br>第五年 4,415 萬元 |

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、 背景

本案藥品為同抑脂膠囊 2/10 毫克 (Tonvasca Capsules 2/10 mg) 為 pitavastatin calcium 與 ezetimibe 之固定劑量複方 (每錠分別含有 2 mg 與 10 mg)，許可適應症為「原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常」。今建議者友霖生技醫藥股份有限公司向衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 建議納入全民健康保險給付。健保署於 112 年 5 月來函委託醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 於三周內完成相對療效與財務衝擊評估。

複方藥品 (Combination products；以下簡稱複方) [1]，也為所知的固定劑量藥物組合 (fixed dose drug combination, FDCs)，是結合兩種或兩種以上的活性藥物在單一個劑型內 (single dosage form)。根據美國 FDA 的定義，複方藥物為「一個藥品包含任何組合，無論是藥物與醫療器材 (device)，或生物製劑 (biological product) 與醫療器材，或藥物與生物製劑，或藥物、醫療器材，與生物製劑等」。固定比例組合製劑 (fixed ratio combination products) 只有在所包含的成分與劑量符合定義族群之所需，以及當組合可以證實具有療效 (therapeutically effect)、安全，以及病人遵醫囑性 (adherence) 優於分別處方單一製劑 (free combination of single compound；底下簡稱單方) 的情況[2, 3]。

本案相對療效評估方向為提供相關指引對於羥甲基戊二醯輔酶 A 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitors, 又稱 statin) 和 ezetimibe 複方製劑 (如本品) 與單一成分製劑合併使用 (free combination) 的建議，以及相關臨床試驗證據。

### 二、 相對療效評估

#### (一) 相關治療指引建議

中華民國血脂及動脈硬化學會、中華民國心臟學會、台灣介入性心臟醫學會於 2022 年[4]補充以及更新原於 2017 年發表，針對於高風險族群病人之血脂指引[5] (包含了對於冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD)、急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS)、週邊動脈疾病 (peripheral artery disease, PAD)、缺血性中風、糖尿病、慢性腎衰竭，以及家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 病人的血脂控制目標以及治療策略)，另外也於同年出版了 2022 年台灣血脂初級預防 (primary prevention) 的指引[6]。因應更多新科學證據，針對於高風險族群病人之血脂指引重點聚焦於冠狀動脈疾病、週邊動脈

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

疾病，以及缺血性中風。在這一份更新指引中，有關動脈粥狀硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）治療目標（treatment target）做了調整，另外也修訂降低 LDL-C 之治療方案的流程。

當診斷為 CAD/ACS、PAD，或缺血性中風〔包含暫時性腦缺血發作（transient ischemic attack, TIA）〕，指引建議應依照基期 LDL-C 以及臨床狀況，第一線治療給予中等強度或高強度 statin 或中等強度 statin 合併 ezetimibe；之後持續監控 LDL-C 是否降低至低於 70 mg/dL，再確認是否繼續當前治療。如果達標，則繼續當前治療，再評估 CAD/ACS/PAD 風險狀況，高風險者<sup>a</sup>則將治療目標 LDL-C 進一步降低至低於 55 mg/dL；非高風險者繼續當前治療。若未達 < 70 mg/dL，則改以高強度，或最大可耐受劑量之 statin 合併 ezetimibe 治療；若仍未達標，再加上 PCSK9 抑制劑；反之若達標，則繼續當前治療並評估風險狀況以確認是否應將 LDL-C 標準進一步降低至低於 55 mg/dL。

對於 statin 合併 ezetimibe 治療，台灣之治療指引並未進一步對於單方合併使用或複方製劑（即 FDCs）有所建議，僅為概括性的說明在上述情形下，應加入 ezetimibe 於 statin 治療中[4, 5]。綜合 2022 年更新版與 2017 年版本中相關建議，主要有以下四點：

- 在缺血性中風、短暫性腦缺血發作、腦血管或心血管粥狀動脈硬化、CAD 病人中，為了使 LDL-C 達到 70 mg/dL，建議可合併使用 statin, ezetimibe（建議等級 II a，證據等級 B<sup>b</sup>）。
- 當高風險病人對於高強度 statin 單一治療不耐受或無反應（unresponsive）時，低強度 statin 與非 statin 藥物合併使用可以做為替代治療（建議等級 II a，證據等級 B）。
- 當在最大耐受 statin 劑量使用之下仍無法達成治療目標設定，ezetimibe 可與 statins 合併使用。（建議等級 II a，證據等級 B）
- 對帶有急性冠心病的病人，規律使用（routine use）中等強度 statin 合併 ezetimibe 可能是一個替代方案。（建議等級 II a，證據等級 B）

2021 年歐洲粥狀動脈硬化協會工作小組（European Atherosclerosis Society

<sup>a</sup> CAD/ACS 的高風險狀況所指的是，ACS 加上糖尿病，最近有心肌梗塞（myocardial infarction, MI），之前發生過 MIs，多血管 CAD，或伴隨的 PAD。[High risk conditions of CAD/ACS indicate ACS plus diabetes, recent MI, 2 prior MIs, multivessel CAD, or concomitant PAD]. 高風險 PAD 狀況所指的是，PAD 合併 CAD 或頸動脈狹窄（carotid stenosis）。

<sup>b</sup> 建議等級表示證據或意見尚有分歧，經衡量之後認為較為偏向建議治療；證據等級 B 代表證據來自單一隨機對照試驗、統合分析、或大型非隨機對照研究。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Task Force) 對於高風險以及極高風險病人<sup>c</sup>之合併降血脂藥物 (combination lipid-modifying therapy) 的指引[7]，建議對於極高風險的病人，合併 statin 與 ezetimibe 治療是對於控制 LDL-C 升高的第一線選擇 (first-choice)；並且應該對只接受 statin 治療不太可能達到 LDL-C 控制目標的極高風險病人，在治療開始即以合併 statin 與 ezetimibe 治療。此外，帶有家族性高膽固醇血症病人，亦應以合併 statin 與 ezetimibe 做為預防性治療 (primary prevention)。指引中強調，越早使用合併治療來達到控制 LDL-C 目標越好。真實世界數據顯示，高風險以及極高風險病人之 LDL-C 控制目標達成率不佳。造成控制不佳的可能原因包含未使用高強度 statin 治療、未加入 ezetimibe 治療 (underuse) 或因為副作用 (無論是病人自身認為或實際發生) 與醫師的處方習慣導致治療遵醫囑性不佳。

歐洲指引中同樣也未提及複方與單方合併使用之差異。然而，指引提到 statin/ezetimibe 固定劑量複方以及高劑量更有療效的 statin 將可能可以改善病人的遵醫囑性。此外，指引指出固定劑量藥物組合 (a fixed-dose combination) 的可獲性 (availability) 具有實務的優點，如文獻中提及病人無法耐受 statin 且 LDL-C 升高，開始治療即合併使用 ezetimibe 以及 bempedoic acid，可以降低 LDL-C 達 40% [8]。

### (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Tonvasca 含有 pitavastatin (HMG-CoA 還原酶抑制劑) 及 ezetimibe (抑制腸道膽固醇吸收之選擇性抑制劑) 兩種成分之複方製劑。其中，HMG-CoA 還原酶為合成膽固醇相關的速率決定酵素，pitavastatin 可競爭性抑制該還原酶，經由對受體的競爭性而能抑制在肝臟的膽固醇合成作用，並因 LDL-受體之表現增加，進一步降低了極低密度脂蛋白的濃度。Ezetimibe 主要作用於小腸的刷狀邊緣而抑制膽固醇的吸收，進而降低腸內膽固醇輸送至肝臟，其作用的分子目標為固醇載體 (sterol transporter) Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)，該載體負責膽固醇及植物固醇在小腸的吸收，機轉不同於其他類型降膽固醇藥物，這種獨特的作用機制可與 statin 類藥物的作用機制互補[9]。

基於本案藥品為 statin/ezetimibe 固定劑量複方製劑，本報告以各 statin 成分

<sup>c</sup> 極高風險的定義為：有臨床紀錄 ASCVD，或以造影確認；10 年 CVD 致命風險所計算的 SCORE 分數  $\geq 10\%$ ；FH 帶有 ASCVD 或其他主要風險因子；嚴重的慢性腎臟病 (eGFR  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)；糖尿病帶有器官損傷 (微量白蛋白尿、視網膜病變、神經病變)，具有  $\geq 3$  種主要風險因子或早發長期 ( $> 20$  年) 型一糖尿病。高風險的定義為：顯著升高單一風險因子，特別是總膽固醇  $> 8$  mmol/L ( $> 310$  mg/dL)，LDL-C  $> 4.9$  mmol/L ( $> 190$  mg/dL)，或血壓  $\geq 180/110$  mmHg；10 年 CVD 致命風險所計算的 SCORE 分數  $\geq 5\%$  以及  $< 10\%$ ；帶有 FH 病人並沒有其他的主要風險因子；帶有 DM 病人並沒有目標器官損傷 (微量白蛋白尿、視網膜病變、神經病變)，DM 病史  $\geq 10$  年或帶有其他額外風險因子；中度慢性腎臟病 (eGFR  $< 35-59$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

與 ezetimibe 在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁[10]與健保用藥品項查詢網頁查詢複方製劑整理如後表。

| ATC 分類碼<br>成分名                                    | 我國許可適應症  | 劑型  | 單位<br>含量       | 健保現行給付<br>條件  |
|---|--|-----|----------------|---|
| pitavastatin<br>/ezetimibe<br>Tonvasca®<br>(本案藥品) | 原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常  | 膠囊劑 | 2/10<br>mg     | 建議收載中   |
| C10AA08<br>Pitavastatin<br>Livalo®                | 原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常  | 膜衣錠 | 2 mg ; 4<br>mg | 請參考附錄詳細健保規定內容：全民健康保險降血脂藥物給付規定表  |
|   | 原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常與 10 歲以上兒童家族性高膽固醇血症   | 口溶錠 | 2 mg           |   |
| C10AX09<br>Ezetimibe<br>Ezetrol®                  | 高膽固醇血症、同型接合子性麥硬脂醇血症（植物脂醇血症）、「Ezetimibe 和 Simvastatin 40mg 併用於近 10 日之內因急性冠心症候群 (acute coronary syndrome) 而住院的患者，可減少主要心血管事件 (major cardiovascular events) 之發生」 | 錠劑  | 10 mg          | 原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症(植物脂醇血症)患者並符合下列條件之一者：<br>1. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表且對 Statins 類藥品發生無法耐受藥物不良反應（如 Severe myalgia、Myositis）者。<br>2. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定 |

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

| ATC 分類碼<br>成分名                                   | 我國許可適應症  | 劑型  | 單位<br>含量  | 健保現行給付<br>條件  |
|--|--|-----|---|---|
|  |  |     |   | 表經使用 Statins 類藥品單一治療3個月未達治療目標者，得合併使用本案藥品與 Statins 類藥品。  |
| C10BA02<br>simvastatin<br>/ezetimibe<br>Vytorin® | <ol style="list-style-type: none"> <li>Ezetimibe/Simvastatin 複方 (ezetimibe 10 mg 合併 simvastatin 40 mg)適用於近十日之內因急性冠心症候群 (acute coronary syndrome) 而住院的病人，可減少主要心血管事件 (major cardiovascular events) 之發生。</li> <li>原發性高膽固醇血症<sup>d</sup></li> <li>同型接合子家族性高膽固醇血症 (HoFH)<sup>e</sup></li> </ol> | 錠劑  | 10 mg/10 mg ;<br>20 mg / 10 mg ;<br>40 mg/ 10mg | <ol style="list-style-type: none"> <li>限用於原發性高膽固醇血症、同型接合子家族 (HOFH) 病患並符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表，經使用 statin 類藥品單一治療3個月未達治療目標者 (106/8/1)。</li> </ol> |
| C10BA05<br>atorvastatin                          | 高膽固醇血症 <sup>f</sup>  | 膜衣錠 | 10 mg / 10 mg ;                                 |   |

<sup>d</sup> 此處原發性高膽固醇血症仿單說明如後：適用於「原發性(異型接合子家族性及非家族性)高膽固醇血症或混合性高血脂症病人」飲食控制外的輔助治療，可以降低已升高的血中總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、apolipoprotein B、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇濃度，並增加高密度脂蛋白膽固醇。

<sup>e</sup> 此處同型接合子家族性高膽固醇血症(HoFH) 仿單說明如後：可降低此類病人已升高的血中總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇濃度，此類病人也可同時接受輔助療法(如：LDL 血漿分離術)。

<sup>f</sup> 此處高膽固醇血症仿單說明如後：對於患有原發性(異型接合子家族性及非家族性)高膽固醇血症或混合型高血脂症的患者，ATOZET®可作為飲食之外的輔助治療，以降低升高的總膽固醇(total C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDLC)、載脂蛋白 B(Apo B)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDLC)，並增加高密度脂蛋白膽固醇(HDLC)。另提及使用限制為在心血管罹病率及死亡率方面，除了 atorvastatin 已證實的效益之外，ATOZET 尚未確定可提供更多的效益。目前尚未針對 Fredrickson 第 I、III、IV 及第 V 型血脂異常進行過 ATOZET 的研究。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

| ATC 分類碼<br>成分名  | 我國許可適應症   | 劑型  | 單位<br>含量                               | 健保現行給付<br>條件   |
|---|-----------|-----|--|--|
| /ezetimibe<br>Atozet <sup>®</sup>                             |           |     | 20 mg /<br>10 mg                       | 2. 本品不得<br>與<br>gemfibrozil<br>併用。<br>完整給付規定<br>詳見附錄一。 |
| C10BA06<br>rosuvastatin<br>/ezetimibe<br>Cretrol <sup>®</sup> | 原發性高膽固醇血症 | 著衣錠 | 10 mg /<br>10 mg ;<br>20 mg /<br>10 mg |  |

### (三) 主要醫療科技評估組織建議

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告，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。

| 來源                   | 報告日期  |
|----------------------|---|
| CADTH/pCODR<br>(加拿大) | 至 2023 年 5 月 17 日止，查無相關報告。                    |
| PBAC (澳洲)            | 至 2023 年 5 月 17 日止，查無相關報告。                    |
| NICE (英國)            | 至 2023 年 5 月 17 日止，查無相關報告。                    |
| 其他實證資料               | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2023 年 5 月 17 日止，查無相關報告。 |
|                      | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。                 |
| 建議者提供之資料             | 於 2023 年 5 月收訖。                               |

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

於上表之醫藥科技評估組織網站分別以本品藥物商品名 (Tonvasca<sup>®</sup>)，或所含之兩主要活性成分 (pitavastatin 及 ezetimibe) 搜尋，又輔以適應症 (primary hyperlipidemia 以及 mixed dyslipidemia) 配合查找，皆未尋獲本案藥品相關之醫療科技評估報告。

### (四) 電子資料庫相關文獻

#### 1. 搜尋方法

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

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：Primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia (原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常)<br>排除條件：無  |
| Intervention | 複方 pitavastatin/ezetimibe   |
| Comparator   | 併用 <u>pitavastatin, ezetimibe</u> 、複方 simvastatin/ezetimibe、複方 atorvastatin/ezetimibe 及 rosuvastatin/ezetimibe、併用 <u>各項 statin, ezetimibe</u> |
| Outcome      | 不設限   |
| Study design | 隨機對照試驗(randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析(meta-analysis)   |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 5 月 23 日止，以「pitavastatin」以及「ezetimibe」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略詳見附錄二。

## 2. 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，於 Cochrane Library 得到 60 筆資料；PubMed 得到 68 筆資料；Embase 得到 635 筆資料。排除掉重複之文獻，且經過逐筆文獻標題及摘要閱讀後，排除與 PICOS 不符的文獻、研討會摘要、登錄於臨床試驗相關平台之資訊，查無符合 PICO 設定之文獻結果。

搜尋結果沒有符合我們 PICOS 設定的文獻，但我們另有輔以僅用關鍵字『pitavastatin』以及『ezetimibe』聯集且篩選隨機分派臨床試驗設計，所獲得之搜尋結果，除建議者提供本品之主要臨床試驗一篇(比較本品複方以及單方治療)，其餘研究包含 the HIJ-PROPER study (比較單方合併使用以及單方治療) [11]及其相關延伸次族群分析發表[12-16]，或其他單方合併治療與單方治療之比較性試

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

驗[17-19]。

### 三、 建議者提供之資料

建議者所提供的資料與療效相關者包含：藥物納入全民健康保險給付建議書一藥品專用（新藥案件）乙份、致健保署申請給付公文乙份、食品藥物管理署致建議者公函、藥品許可證、仿單、專利證書（固態口服醫藥組成物）、本案藥品主臨床試驗發表文獻、執行系統文獻回顧整理一份，以及相關參考發表文獻共 6 篇[11, 13, 17-20]等。

其中，有關建議者所提供之文獻回顧搜尋，雖有 PICOS 之設定，但治療方法(I)設定為複方製劑或單方合併治療，而療效對照品(C)為單方治療（monotherapy），兩者相比結果顯現兩個藥物成分的複方效果優越過於單方藥物使用，相關結果已於法規審查階段獲證，且無論是複方或單方合併使用，很難預期會發現不一樣的結果（結果一定優於單方治療使用）。故經審視建議者提供之 PICOS 策略及相關文獻後，對於(1)本品與併用 pitavastatin, ezetimibe 治療、(2)本品與其他相似機轉複方製劑或(3) 本品與併用 其他 statin, ezetimibe 之相對療效仍無法取得進一步資訊。

考量相關試驗類型之稀缺，本報告於建議者所提供之 6 篇文獻中擇取唯一 1 篇屬於複方治療 vs 單方治療文獻<sup>g</sup>進行進一步描述，該研究為建議者執行之本案藥品相關第 III 期、多中心(含台灣)、雙盲、隨機對照試驗資訊(NCT04643093)[20]<sup>h</sup>：

本臨床試驗研究旨在比較 1PC111（即本案藥品 pitavastatin 2 mg /ezetimibe 10 mg 固定劑量複方製劑）治療高膽固醇血症時，療效是否優越於單獨使用 ezetimibe 或 pitavastatin 單一治療。

介入方式為高膽固醇血症或混合型血脂異常的病人隨機分派服用 1PC111、pitavastatin 2 mg 或 ezetimibe 10 mg，雙盲治療 12 個星期。主要指標（primary end point）為 LDL-C 在第 12 週與基期（baseline）差異的百分比；次要指標（secondary end points）為其他血脂數據每次回診與基期相比的改變量百分比。詳細試驗設計參見附錄三。

該研究結果顯示總共收錄 388 位病人，隨機分派服用 1PC111（n = 128）、

<sup>g</sup> 其餘 5 篇皆為單方併用治療 vs 單方治療。

<sup>h</sup> 文獻標題為 Effect of 1PC111, a Fixed-dose Combination of Pitavastatin and Ezetimibe, Versus Pitavastatin or Ezetimibe Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

pitavastatin (n = 132)，或 ezetimibe (n = 128) 三組。整體而言，基期特性在三組皆為相似。

療效方面，IPC111 組在第十二週的 LDL-C 有統計顯著差異的下降 (-50.50% [14.9%])，與 pitavastatin 組 (-36.1% [11.4%];  $p < 0.001$ ) 或 ezetimibe 組 (-19.85% [12.4%];  $p < 0.001$ ) 比較。同樣的，IPC111 組，對比於其他兩組，於總膽固醇 (-34.59% vs -24.38 vs -12.63;  $p < 0.001$ )、非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL-C; -45.14% vs -31.82 vs -15.72;  $p < 0.01$ )，以及載脂蛋白 B (apolipoprotein B; -57.46% vs -43.17 vs -23.63;  $p < 0.01$ ) 等，皆發現具統計上顯著的改變差異。

次族群分析中，IPC111 組在老年病人 (年齡  $\geq 65$  歲; n = 102) 相對於較年輕病人 (年齡  $< 65$  歲; n = 26)，於用藥第四週(W4)和第十二週(W12)有發現較為有效率的降低 LDL-C 趨勢(W4: -54.33 vs -50.03; W12: -53.96 vs -49.56; 皆未達統計顯著)，而相關趨勢在單方組別沒有觀察到。對於歸類於 Class I 防止動脈粥狀硬化心血管疾病 (class I recommendation for atherosclerotic cardiovascular disease prevention) 的病人，在 IPC111 組對 (n = 25) 比於其他組 (n = 31; n = 31)，於第十二週時達成 LDL-C 目標 ( $< 100$  mg/dL) 的比例統計上顯著地高 ( $p < 0.001$ )。

安全性方面，在三組中所發生的不良事件 (adverse event) 的發生率相似，相關結果參見附錄三。

#### 四、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

本案申請藥品 Tonvasca Capsules 2/10 mg (pitavastatin calcium/ezetimibe 固定劑量複方) 為目前台灣唯一通過含有這兩種成分的複方製劑，目前取得我國主管機關許可適應症為「原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常」，同本次申請建議給付之範圍。

依據臨床指引建議，合併 statin 與 ezetimibe 於高風險<sup>i</sup>病人為治療首選，且能有效降低 LDL-C。如果以同為複方之藥品，查找健保署給付複方藥物 (含有 ezetimibe 者) 尚有 simvastatin / ezetimibe 複方、atorvastatin / ezetimibe 複方，以及 rosuvastatin / ezetimibe 複方，或可為療效參考品，另外，亦須考慮臨床上單方

<sup>i</sup> 高風險定義於各指引中略有不同，然多考量心血管事件，詳細定義參見《二、(一) 相關治療指引建議》章節。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

pitavastatin 併用單方 ezetimibe 的情形。而其他單方降血脂藥物為數眾多，在此不另加詳述，亦不作為本報告考量之療效參考品。

### (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2023 年 5 月 17 日止，本案藥品於主要醫藥科技評估組織網站皆未查有 pitavastatin / ezetimibe 複方之醫療科技評估報告可供參考。

### (三) 相對臨床療效與安全性

本案藥品討論主題原欲探討(1)對比本案複方與併用 pitavastatin, ezetimibe、(2)對比本案複方與其他相似機轉複方或(3)對比本案複方與併用其他 statin, ezetimibe之相對療效及安全性，然經快速文獻回顧(rapid review)，未查有相關文獻證據。

於法規審查階段，固定比例組合之複方製劑需證實具有療效、安全及病人遵醫囑性優於分別處方單一製劑的情況，故可以預期本案複方藥品 pitavastatin /ezetimibe 之相對療效優於單方藥物(pitavastatin 或 ezetimibe)使用。而於建議者提供之臨床試驗證據[20]亦顯示，相較於單方 pitavastatin 或單方 ezetimibe 治療，本案藥品複方製劑統計上顯著改善 LDL-C 及相關血脂肪數據且三個治療組別不良事件反應發生相似。

### (四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### 1. 建議者推估

建議者利用使用量推估法估計 Tonvasca® (pitavastatin 2mg/ezetimibe 10 mg) 納入給付後未來五年(2024 至 2028 年)年度藥費約第一年 362 萬元至第五年 5,736 萬元，部分取代「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」及「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方」市場後，財務影響約為第一年 123 萬元至第五年 1,907 萬元。以下針對建議者之推估邏輯進行說明：

##### (1) 臨床地位

建議者認為本品納入健保給付後，將取代「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」及「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方」的部分市場；其中，建議者表示本品於現有 statin/ezetimibe 複方品項中僅會取代 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg。

##### (2) 本品使用數量

建議者利用健保署公告之 2016 至 2021 年藥品使用量資料[21]，就其所設定之取代族群：「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」及「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方：atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg」，分別估算本品未來使用數量後再進行加總，推算本品未來五年使用量約為第一年 12 萬顆至第五年 191 萬顆，相關細項如下說明：

##### (a) 取代「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」

建議者以 pitavastatin 2mg 於 2021 年之使用數量及成長率 13.8% 為基礎，認為由於市場漸趨穩定<sup>j</sup>，pitavastatin 2mg 於後續年度使用數量之成長率將逐年遞減為前一年度之 90%，成長率約為第一年 10% 至第五年 6.6%，進而估計出未來 pitavastatin 2mg 使用數量。接著，依據 2021 年健保藥品使用量資料，計算出所有 statin/ezetimibe 複方佔所有 statin 總量的 6.3%，並以此假設未來本品之最大使用數量將佔 pitavastatin 2mg 使用數量的 6.3%；再經考量醫院進藥時程及處方置換速度後，設定本品對「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」之置換率（即取代率）為 1.2% 至 15%，推估出未來五年本品使用數量為第一年 11 萬顆至第五年 187 萬顆。

##### (b) 取代「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方」：僅會取代 atorvastatin

<sup>j</sup> 2018 至 2021 年 pitavastatin 2mg 之使用數量成長率分別為 17.2%、15.2%、13.8%。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 10mg/ezetimibe 10mg

建議者參考 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 於 2017 至 2021 年之使用數量及成長率，認為由於成長率漸趨平穩<sup>k</sup>，而以 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 於 2021 年之使用數量為基礎並假設後續年度之逐年成長率皆為 9%，估計出未來 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 使用數量。接著，依據 Seo 等人於 2022 年發表的研究結果顯示 pitavastatin 相較於 atorvastatin 發生新生糖尿病的風險比為 0.69[22]，假設使用 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 的病人最高將有 30% 會因發生血糖相關副作用而轉用本品，經考量醫院進藥時程及處方置換速度後，設定本品對「atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg」之置換率為 2% 至 6%。整體而言，建議者假設本品對「atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg」之取代率為 0.6% 至 1.8%，推估未來五年本品使用數量為第一年 1 萬顆至第五年 4 萬顆。

#### (3) 本品年度藥費

建議者依據前述計算的本品使用數量及建議價格，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 362 萬元至第五年 5,736 萬元。

#### (4) 被取代品年度藥費

建議者認為本品於取代「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」，被取代的 pitavastatin 2mg 及 ezetimibe 10 mg 數量皆為第一年 11 萬顆至第五年 187 萬顆；於取代「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方」，被取代的 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 為第一年 1 萬顆至第五年 4 萬顆。經以個別藥品現行健保支付價計算後，估計被取代品年度藥費約為第一年 239 萬元至第五年 3,829 萬元。

#### (5) 財務影響

建議者依據前述計算的本品及被取代品年度藥費，推估本品納入健保給付後未來五年(2024 至 2028 年)財務影響約為第一年 123 萬元至第五年 1,907 萬元。

#### (6) 敏感度分析

建議者另以本品使用數量之 10% 增減幅進行敏感度分析，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 326 萬元至 398 萬元，至第五年為 5,163 萬元至 6,310 萬元，財務影響約為第一年 110 萬元至 135 萬元，至第五年為 1,716 萬元至 2,098 萬元。

<sup>k</sup> 2017 至 2021 年 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 之使用數量成長率分別為 315%、134%、67%、9%。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 查驗中心推估

#### (1) 臨床地位

本報告認為建議者對本品將取代「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10mg」及「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方」的設定應屬合理，惟建議者表示本品於現有 statin/ezetimibe 複方品項中僅會取代 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg；本報告檢視近年已納入給付的 statin/ezetimibe 複方製劑中<sup>1</sup>，其 statin 成分與本品之 pitavastatin 2mg 同屬中強度(moderate intensity)之下界者除 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 外，尚包含 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg[23, 24]；因此，雖然建議者表示由於 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 主要被 atorvastatin 20mg/ezetimibe 10mg 取代而忽略本品對其之取代影響，但考量 simvastatin 20 mg 和本品所含之 pitavastatin 2mg 具相同的 statin 效價，加上本報告經參考 2016 至 2021 年 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 之歷年使用量為 2,384 萬顆至 2,519 萬顆，認為 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 目前仍具一定市場規模，且其是否主要僅被 atorvastatin 20mg/ezetimibe 10mg 取代仍具不確定性，故應考量本品對 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 之取代影響。

綜上，本報告認為本品納入給付後將取代「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10mg」及「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方」；其中，含相近療效之 statin/ezetimibe 複方除 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 外，亦包括 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg。

#### (2) 本品使用數量

本報告認為建議者利用使用量推估法，以 statin/ezetimibe 複方於所有 statin 總量之佔比回推本品使用量之估算方式為可接受，除建議者之取代設定外，本報告亦納入本品對 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 之取代影響<sup>m</sup>。

針對本品於現有品項之取代數量，建議者表示由於本品為第四個進入市場之 statin/ezetimibe 複方製劑，預期後續將於醫院進藥時面臨不小的競爭，而設定本品對「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」之置換率為 1.2%至 15%、

---

<sup>1</sup> 與本品同屬於 statin 合併 ezetimibe 的已給付複方，共有 3 種成分品項，依給付順序為 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg(於 2006 年 12 月 1 日納入給付)、atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg(於 2017 年 8 月 1 日納入給付)、atorvastatin 20mg/ezetimibe 10mg(於 2019 年 2 月 1 日納入給付)、rosuvastatin 10mg/ezetimibe 10mg(於 2022 年 11 月 1 日納入給付)、rosuvastatin 20mg/ezetimibe 10mg(於 2022 年 11 月 1 日納入給付)。

<sup>m</sup> 以健保署公告之 2016 至 2021 年 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 使用數量進行線性外推，並比照建議者設定之本品對 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 取代率估算本品對 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 之取代數量。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

對「atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg」之置換率為 2%至 6%，本報告考量本品所含之 pitavastatin 成分具較低的血糖相關副作用風險，認為本品對於現有品項之置換率有待商榷。本報告另以增加 50%建議者設定之置換率進行敏感度分析。

最終，本報告經納入本品對 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 之取代影響後，推估本品未來五年使用數量約為第一年 30 萬顆至第五年 246 萬顆。其中，本品對「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」之取代數量為第一年 11 萬顆至第五年 188 萬顆；本品對 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 之取代數量為第一年 1 萬顆至第五年 4 萬顆；本品對 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 之取代數量為第一年 18 萬顆至第五年 54 萬顆。

### (3) 本品年度藥費

依據前述計算的本品使用數量及建議者之建議價格，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 892 萬元至第五年 7,393 萬元。

### (4) 被取代品年度藥費

本報告估算本品於取代「同時處方 pitavastatin 2mg 與 ezetimibe 10 mg」，被取代的 pitavastatin 2mg 及 ezetimibe 10 mg 數量皆為第一年 11 萬顆至第五年 188 萬顆；於取代「其他相近療效之 statin/ezetimibe 複方」，被取代的 atorvastatin 10mg/ezetimibe 10mg 為第一年 1 萬顆至第五年 4 萬顆、被取代的 simvastatin 20 mg/ezetimibe 10mg 為第一年 18 萬顆至第五年 54 萬顆。經以個別藥品現行健保支付價計算後，估計被取代品年度藥費約為第一年 434 萬元至第五年 4,450 萬元。

### (5) 財務影響

依據前述計算的本品及被取代品年度藥費，推估本品納入健保給付後未來五年（2024 至 2028 年）財務影響約為第一年 458 萬元至第五年 2,943 萬元。

### (6) 敏感度分析

本報告另以增加 50%建議者設定之置換率進行敏感度分析，推估未來五年（2024 至 2028 年）本品使用數量約為第一年 45 萬顆至第五年 370 萬顆，本品年度藥費約為第一年 1,339 萬元至第五年 1 億 1,089 萬元，財務影響約為第一年 687 萬元至第五年 4,415 萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Gautam CS, Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(5): 795-796.
2. 徐麗娟. 固定複方藥物與法規科學考量. 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/0262975f-bf18-4190-9688-2eb947cce1d9.pdf>. Published 2012. Accessed May 17, 2023.
3. 湯依寧. 新複方新藥查驗登記臨床審查重點與考量. 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/4c9fef60-9181-4975-bb47-cdb0a0b9a958.pdf>. Published 2020. Accessed May 17, 2023.
4. Chen PS, Lee M, Tang SC, et al. 2022 focused update of the 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients: Coronary artery disease, peripheral artery disease and ischemic stroke. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(8): 1363-1370.
5. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(4): 217-248.
6. Huang P-H, Lu Y-W, Tsai Y-L, et al. 2022 Taiwan lipid guidelines for primary prevention. *Journal of the Formosan Medical Association* 2022; 121(12): 2393-2407.
7. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 2021; 325: 99-109.
8. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(6): 593-603.
9. 仿單一同抑脂膠囊 2/10 毫克 [Tonvasca Capsules 2/10 mg]. [https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC061165%E8%99%9F](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC061165%E8%99%9F). Accessed June 2, 2023.
10. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed Apr 17, 2023.
11. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38(29): 2264-2276.
12. Kawada-Watanabe E, Ogawa H, Koyanagi R, et al. Rationale, design features, and baseline characteristics: The Heart Institute of Japan-PROper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome (HIJ-PROPER). *J Cardiol* 2017; 69(3): 536-541.
  13. Otsuki H, Arashi H, Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, Ogawa H, Hagiwara N. Effect of Ezetimibe + Pitavastatin on Cardiovascular Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the HIJ-PROPER Study). *Am J Cardiol* 2020; 132: 15-21.
  14. Arashi H, Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, et al. Polyunsaturated Fatty Acid Impact on Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients With Dyslipidemia: Subanalysis of HIJ-PROPER. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(16): e012953.
  15. Nakazawa M, Arashi H, Yamaguchi J, Ogawa H, Hagiwara N. Lower levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with increased cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2020; 303: 21-28.
  16. Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, Sekiguchi H, Arashi H, Ogawa H, Hagiwara N. Targeting high-sensitivity C-reactive protein levels in acute coronary syndrome patients undergoing contemporary lipid-lowering therapy: a sub-analysis of the HIJ-PROPER trial. *J Cardiol* 2020; 75(5): 500-506.
  17. Jeong HS, Hong SJ, Cho JM, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Factorial Design, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy of Pitavastatin and Ezetimibe Versus Monotherapy of Pitavastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2022; 44(10): 1310-1325.
  18. Hibi K, Sonoda S, Kawasaki M, et al. Effects of Ezetimibe-Statin Combination Therapy on Coronary Atherosclerosis in Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2018; 82(3): 757-766.
  19. Im J, Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol predicts the benefit of adding ezetimibe on statin in statin-naïve acute coronary syndrome. *Sci Rep* 2021; 11(1): 7480.
  20. Chou MT, McGirr A, Jong GP, et al. Effect of IPC111, a Fixed-dose Combination of Pitavastatin and Ezetimibe, Versus Pitavastatin or Ezetimibe Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia or

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study. *Clin Ther* 2022; 44(10): 1272-1281.
21. 藥品使用量分析 . 衛生福利部中央健康保險署 . [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979). Accessed May 25, 2023.
  22. Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 82.
  23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082-e1143.
  24. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* 2014; 129(25\_suppl\_2): S1-S45.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄一、Statin 與 ezetimibe 健保給付規定（查詢時間：2023 年 5 月 29 日止）

2.6.1.全民健康保險降血脂藥物給付規定表（86/1/1、87/4/1、87/7/1、91/9/1、93/9/1、97/7/1、102/8/1、108/2/1）

全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表

|   | 非藥物治療             | 起始藥物治療血脂值                                  | 血脂目標值                        | 處方規定   |
|---|-------------------|--|------------------------------|--|
| 1. 有急性冠狀動脈症候群病史<br>2. 曾接受心導管介入治療或外科冠狀動脈搭橋手術之冠狀動脈粥狀硬化患者<br>(108/2/1) | 與藥物治療可並行          | LDL-C $\geq$ 70mg/dL                       | LDL-C<70mg/dL                | 第一年應每 3-6 個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每 6-12 個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。 |
| 心血管疾病或糖尿病患者   | 與藥物治療可並行          | TC $\geq$ 160mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 100mg/dL | TC<160mg/dL 或 LDL-C<100mg/dL |  |
| 2 個危險因子或以上  | 給藥前應有 3-6 個月非藥物治療 | TC $\geq$ 200mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 130mg/dL | TC<200mg/dL 或 LDL-C<130mg/dL |  |
| 1 個危險因子   | 給藥前應有 3-6 個月非藥物治療 | TC $\geq$ 240mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 160mg/dL | TC<240mg/dL 或 LDL-C<160mg/dL |  |
| 0 個危險因子   | 給藥前應有 3-6 個月非藥物治療 | LDL-C $\geq$ 190mg/dL                      | LDL-C<190mg/dL               |  |

- 心血管疾病定義：
  - (一) 冠狀動脈粥狀硬化患者包含：心絞痛病人，有心導管證實或缺氧性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者(附檢查報告)
  - (二) 缺血型腦血管疾病病人包含：
    1. 腦梗塞。
    2. 暫時性腦缺血患者(TIA)。(診斷須由神經科醫師確立)
    3. 有症狀之頸動脈狹窄。(診斷須由神經科醫師確立)
- 危險因子定義：
  1. 高血壓
  2. 男性 $\geq$ 45 歲，女性 $\geq$ 55 歲或停經者
  3. 有早發性冠心病家族史(男性 $\leq$ 55 歲，女性 $\leq$ 65 歲)
  4. HDL-C<40mg/dL
  5. 吸菸(因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療)。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

全民健康保險降三酸甘油酯藥物給付規定表

|             | 非藥物治療             | 起始藥物治療三酸甘油酯值  | 三酸甘油酯目標值        | 處方規定   |
|-------------|-------------------|---|-----------------|--|
| 心血管疾病或糖尿病病人 | 與藥物治療可並行          | TG $\geq$ 200mg/dL 且 (TC/HDL-C $>$ 5 或 HDL-C $<$ 40mg/dL) | TG $<$ 200mg/dL | 第一年應每 3-6 個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每 6-12 個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。 |
| 無心血管疾病病人    | 給藥前應有 3-6 個月非藥物治療 | TG $\geq$ 200mg/dL 且 (TC/HDL-C $>$ 5 或 HDL-C $<$ 40mg/dL) | TG $<$ 200mg/dL |  |
| 無心血管疾病病人    | 與藥物治療可並行          | TG $\geq$ 500mg/dL  | TG $<$ 500mg/dL |  |

### 2.6.2. Ezetimibe (如 Ezetrol Tablets) : (94/6/1)

原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症(植物脂醇血症)患者並符合下列條件之一者：

1. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表且對 Statins 類藥品發生無法耐受藥物不良反應（如 Severe myalgia、Myositis）者。
2. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表經使用 Statins 類藥品單一治療 3 個月未達治療目標者，得合併使用本案藥品與 Statins 類藥品。

### 2.6.3. 含 ezetimibe 及 statin 類之複方製劑(如 Vytorin、Atozet、Cretrol) : (95/12/1、106/8/1、111/11/1) :

1. 限用於原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症(HOFH) 病患並符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表，經使用 statin 類藥品單一治療 3 個月未達治療目標者(106/8/1)。
2. 本品不得與 gemfibrozil 併用。(106/8/1)

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄二、療效文獻搜尋策略

PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 23 日止)

| No. | Query  | Results |
|-----|--|---------|
| #1  | pitavastatin   | 1,171   |
| #2  | ezetimibe  | 4,356   |
| #3  | (pitavastatin) AND (ezetimibe)   | 68      |
| #4  | (pitavastatin) AND (ezetimibe) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) | 15      |
| #5  | (pitavastatin) AND (ezetimibe) AND (meta-analysis[Filter])             | 0       |
| #6  | (pitavastatin) AND (ezetimibe) AND (systematicreview[Filter])          | 0       |

EMBASE (搜尋日期：2023 年 5 月 23 日止)

| No. | Query                                   | Results |
|-----|---|---------|
| #1  | 'pitavastatin'/exp OR pitavastatin      | 4099    |
| #2  | ezetimibe                               | 14376   |
| #3  | #1 AND #2                               | 635     |
| #4  | #3 AND 'randomized controlled trial'/de | 40      |
| #5  | #3 AND 'meta analysis'/de               | 23      |
| #6  | #3 AND 'systematic review'/de           | 41      |

Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 23 日止)

| No. | Query                          | Results |
|-----|--------------------------------|---------|
| #1  | 'pitavastatin' AND 'ezetimibe' | 60      |
| #2  | CT.gov                         | 4       |
| #3  | ICTRP                          | 11      |
| #4  | PubMed                         | 20      |
| #5  | Embase                         | 36      |

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

附錄三、建議者執行臨床試驗：Effect of 1PC111, a Fixed-dose Combination of Pitavastatin and Ezetimibe, Versus Pitavastatin or Ezetimibe Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study

#### 本案藥品臨床試驗設計

|      |  |
|------|--|
| 研究設計 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 是一個多中心 ( multicenter )、多國 ( multinational )、隨機 ( randomized )、對照 ( controlled )、平行分組 ( parallel-group )、雙盲 ( double-blind )、第三期 ( Phase III ) 臨床試驗 [NCT04643093]</li> <li>• 34 個試驗中心分布於三個地區，包含台灣、澳洲，以及紐西蘭</li> <li>• 本試驗分段為：6 週單盲安慰劑導入 ( run-in ; 磨合 ) 區段、12 週雙盲治療區段，以及 2 週追蹤區段</li> <li>• 6 週單盲安慰劑導入區段 ( visit 1 )：試驗對象被指示每天使用一顆安慰劑膠囊劑 ( 非降脂藥物 )</li> <li>• 6 週單盲安慰劑導入區段後，試驗對象再一次確認符合條件 ( visit 2 ; 基期 )，只有符合收錄條件者才給予隨機對照分派 ( 1:1:1 )</li> <li>• 隨機對照分派採用亂數分組碼線上分發管理系統 ( Interactive Web Response System ) 使用分層排列塊狀隨機分派方法 ( stratified permutation block method )</li> <li>• 分層採用糖尿病診斷 ( diagnosis of diabetes mellitus, DM ; DM 或非 DM )，以及基期 LDL-C ( &lt; 160 或 ≥ 160 mg/dL )</li> <li>• 12 週雙盲治療區段：收錄分派病人被指示每天服用一個隨機分派指定之膠囊</li> <li>• 所有試驗病人被要求於第 4 週、第 8 週，以及第 12 週返還以確認評估療效 ( efficacy ) 和安全 ( safety )</li> <li>• 2 週追蹤區段：12 週雙盲治療區段結束後，試驗病人會接到一通電話，追蹤發生的不良事件 ( adverse events, AEs )</li> <li>• 所有的試驗病人都被指導飲食在整個參與試驗期間，採用飲食計畫 - 治療性生活型態改變的飲食建議 ( Therapeutic Lifestyle Changes, TLC Diet ) 或相類似的飲食。TLC 飲食包含(1)降低飽和脂肪 ( saturated fat )、反式脂肪 ( trans fat )，以及膽固醇 ( cholesterol ) 的食用；(2)適度增加適度的體力活動 ( moderately physical activity )；(3)如果過重，降低卡路里 ( calories )</li> </ul> |
| 研究族群 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入條件包含： <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20 歲到 80 歲；</li> <li>■ 被診斷帶有原發性高膽固醇血症 ( hypercholesterolemia ) 及</li> </ul> </li> </ul>  |

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

|      |  |
|------|--|
|      | <p>混合型血脂異常 (mixed dyslipidemia)；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 130 mg/dL ≤ LDL-C ≤ 250 mg/dL (基期)；</li> <li>■ 三酸甘油酯 (triglyceride) ≤ 350 mg/dL (基期)；</li> <li>■ 額外：丙胺酸轉胺酶 (Alanine aminotransferase, ALT) 和天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase, AST) ≤ 2.5 倍正常值上限，且沒有急性肝臟疾病 (acute liver disease)；</li> <li>■ 額外：肌酸激酶 (creatinase) ≤ 1.5 mg/dL；</li> <li>■ 額外：糖化血色素 (glycated hemoglobin; HbA1c) ≤ 8%</li> </ul> <p>• 排除條件包含：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 懷孕 (pregnancy) 或哺乳 (lactation)；</li> <li>■ 規律習慣飲酒 (habitual alcohol use regularly) ≥ 1 年；</li> <li>■ 有紀錄的同合子 (homozygous) 家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia, HoFH)、次發性高膽固醇血症 (secondary hypercholesterolemia)，或感染愛滋病 (HIV)；</li> <li>■ 未受控制的甲狀腺低落 (hypothyroidism)；</li> <li>■ 不穩定的心臟血管疾病 (CVDs)；</li> <li>■ 不穩定的肝或膽異常 (hepatic or biliary disorders)；</li> <li>■ 對 statin、ezetimibe，或任何本臨床研究使用藥物之任何其他成分的藥物過敏 (hypersensitivity)；</li> <li>■ 無法耐受 (intolerant) statin 治療；</li> <li>■ 5 年內之惡性腫瘤 (malignancy)；</li> <li>■ 過去 9 個月內發生的急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS；冠心症)；</li> <li>■ 過去 6 個月內治療型心導管/冠狀動脈攝影檢查 (therapeutic cardiac catheterization)</li> </ul> |
| 試驗組  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 複方製劑 1PC111 (為固定劑量藥物組合 [fixed dose drug combination, FDCs]：pitavastatin 2 mg 以及 ezetimibe 10 mg) 服用 12 個星期。</li> </ul>  |
| 對照組  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 單方治療 pitavastatin 2 mg，服用 12 個星期。</li> <li>• 單方治療 ezetimibe 10 mg，服用 12 個星期。</li> </ul>   |
| 研究指標 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要療效指標 (primary efficacy end point) 為第 12 週與基期相比較之 LDL-C 百分比改變。</li> <li>• 次要療效指標 (secondary efficacy end points) 包含了其他脂肪數據 (如總膽固醇、高密度脂蛋白-膽固醇、三酸甘油酯，非高密度脂蛋白-膽固醇、載脂蛋白 A1，以及載脂蛋白 B，在第 4 週、第 8 週，以及第 12 週時，與基期做比較的，百分比改變。</li> </ul>   |

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

|                   |  |
|-------------------|--|
|                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性指標 (safety end points)，與基期實驗室檢驗數據比較，包含高靈敏度 C 反應蛋白 (high-sensitivity C-creative protein, hs-CRP)、尿液中白蛋白或白蛋白/肌酐酸比值 (spot urine albumin/creatinine ratio, ACR)、腎絲球過濾速率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)，與每一次回診做比較。</li> <li>• 安全性透過監測不良事件 (AEs)、臨床評估 (clinical evaluation)，以及實驗室檢驗數據，從基期知道追蹤期間結束。</li> <li>• 不良事件定義為與試驗使用藥物 (certain、probable、possible、unlikely，或 unrelated) 之相關性 (relationship)、嚴重度 (seriousness; death 或 life-threatening event、required 或 prolonged inpatient hospitalization、disability 或 incapacity，以及 requiring medical 及/或 surgical intervention to prevent permanent impairment 或 damage)，以及強度 (intensity; mild、moderate，或 severe)，由評估者判別 (評估者並不知道治療的隨機分派狀況)</li> </ul>   |
| 統計分析<br>與其他資<br>訊 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 有關療效分析指標，為採用治療意象分析 (intention-to-treat, ITT) 試驗族群</li> <li>• 如果有遺失值，使用最後觀察值推估 (last-observation-carried forward) 方式彌補遺失值，如果試驗對象沒有依照回診時間安排或沒有接受安排的評估</li> <li>• 不良事件以及安全性指標的分析，採用安全性族群，即為包含至少皆受過一個劑量的試驗藥物者。</li> <li>• 資料呈現連續變項以 mean (SD) 呈現，也使用 ANCOVA 方法分析，並以分層因子 (DM 加上 LDL-C) 以及人口學資料，在三個試驗分組比較顯著差異時，當作是共變項以作為控制變項。</li> <li>• 統計分析方法使用 Kolmogorov-Smirnov 常態檢驗 (normality test) 決定；非母數分析方法當常態檢驗未能夠滿足時使用。</li> <li>• 當資料非常態時，採用 Kruskal-Wallis 檢驗。</li> <li>• 所有類別變項皆以計次以及百分比做為呈現方式，且使用 <math>X^2</math> 或 Fisher's exact 方法做檢驗。</li> <li>• 安全性指標，每一個評估的平均改變 (對比於基期；visit 2) 於治療分組中，以 ANCOVA 做比較分析；並以具有顯著差異之基期數據做為共變項以及控制變項使用。</li> <li>• 主要指標的分析採控制單邊顯著為 0.025。</li> <li>• 除非有特別指出，其他的統計評估皆以雙邊且以顯著為 0.05 做檢驗。</li> <li>• 次族群分析 (subgroup analyses)：年長族群 (年齡 <math>\geq 65</math> 歲) 中，與基期比較的 LDL-C 百分比改變也有納入分析。</li> </ul> |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>額外分析 LDL-C 目標 (&lt; 100 mg/dL) 達成率在高風險次族群，以及根據 2019 American College of Cardiology/American Heart Association 指引對於原發 CVD 預防 (對象在基期 LDL-C <math>\geq</math> 190 mg/dL 或帶有 DM，以及年齡介於 40 到 75 歲之間) 被歸類 Class I recommendation 者，也有納入分析。</li> </ul> |
|--|--|

安全性指標 (safety end point)，採用生物標記來為 ASCVD 風險評估，如 hs-CRP、ACR，以及 eGFR。在 eGFR 以及 ACR，在第 4 週以及第 12 週，於各治療分組間具有可比性 (comparable)。雖然 1PC111 治療組的 hs-CRP 從基期後平均改變有下降，對比於 pitavastatin 單一治療組，但在第 12 週時下降之 hs-CRP (-0.06 mg/dL) 並未帶有臨床顯著。

不良事件和與藥物相關之不良事件，分別發生在 171 位 (44%) 以及 28 位 (7%) 身上。且大多數不良事件為 mild 到 moderate 程度。整體而言，在治療群組間不良事件或和藥物相關不良事件發生並未有顯著差異，如後表。

| 不良事件                    | 1PC111 (n=129) | Pitavastatin (n=132) | Ezetimibe (n=128) |
|-------------------------|----------------|----------------------|-------------------|
| 所有不良事件                  | 58(45.3)       | 52(39.4)             | 61(47.7)          |
| 發生率 $\geq$ 2%的不良事件      |                |                      |                   |
| 背痛                      | 7(5.5)         | 2(1.5)               | 5(3.9)            |
| 肌痛                      | 4(3.1)         | 6(4.5)               | 4(3.1)            |
| 上呼吸道感染                  | 1(0.8)         | 5(3.8)               | 5(3.9)            |
| 頭痛                      | 6(4.7)         | 1(0.8)               | 2(1.6)            |
| 腹瀉                      | 3(2.3)         | 1(0.8)               | 4(3.1)            |
| 增加血肌酐磷酸激酶               | 4(3.1)         | 0                    | 3(2.3)            |
| 頭暈                      | 3(2.3)         | 2(1.5)               | 2(1.6)            |
| 藥物相關的不良事件               | 11(8.6)        | 8(6.1)               | 9(7.0)            |
| 發生率 $\geq$ 2%與藥物相關的不良事件 |                |                      |                   |
| 增加血肌酐磷酸激酶               | 4(3.1)         | 0                    | 3(2.3)            |
| 肌痛                      | 3(2.3)         | 3(2.3)               | 2(1.6)            |