



# 抑凝安膜衣錠 3.75 及 5 毫克 (Efient F.C.Tablets 3.75mg / 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	Efient F.C.Tablets 3.75mg / 5mg	成分	Prasugrel Hydrochloride
建議者	台灣第一三共股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣第一三共股份有限公司		
含量規格劑型	Efient F.C.Tablets 3.75mg / 5mg		
主管機關許可適應症	Efient 適用於需要冠狀動脈介入性治療(PCI)的急性冠狀動脈症候群(ACS；不穩定型心絞痛[UA]、非 ST 段上升之心肌梗塞[NSTEMI]或 ST 波上升之心肌梗塞[STEMI])		
建議健保給付之適應症內容	Efient 適用於需要冠狀動脈介入性治療(PCI)的急性冠狀動脈症候群(ACS；不穩定型心絞痛[UA]、非 ST 段上升之心肌梗塞[NSTEMI]或 ST 波上升之心肌梗塞[STEMI])		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	Efient 的起始劑量(loading dose)為單次使用 20mg 口服劑量，隨後的維持劑量則採用每日一次 3.75mg 口服劑量。		
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：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較試驗及間接比較試驗等，建議可能的療效參考品為 ticagrelor (B01AC24)、clopidogrel (B01AC04)及其複方藥品(Clopidogrel/Acetylsalicylic acid, CoPlavix [B01AC30])；其中，本品與 clopidogrel 具直接比較試驗。
- 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）：

#### Prasugrel 20/3.75mg 與 clopidogrel 之直接比較試驗

PRASFIT-ACS 試驗為 Shigeru Saito 等人於 2014 年發表於 *Circulation Journal* 之日本多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗，共收納 1,363 人，主要療效指標為嚴重心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)發生率，在接受 24 週治療，clopidogrel 及 prasugrel 發生 MACE 比率分別為 11.8% 及 9.4%，risk reduction 為 23%，hazard ratio 為 0.77，95% CI 為 0.56 至 1.07。

而在安全性指標，至接受最後一次藥品後兩週內，在發生非 CABG 相關之嚴重出血事件兩組發生率為相似(prasugrel 1.9% vs. clopidogrel 2.2%)，hazard ratio 為 0.82，95% CI 為 0.39 至 1.73。而在整體出血事件及其他出血事件發生比率，prasugrel 皆高於 clopidogrel，詳細結果如內文表五。

### 四、醫療倫理：無系統性之資料可供參考。

### 五、成本效益：

建議者此次並未提出國內藥物經濟學研究。

於民國 101 年 6 月，CADTH 認為在廠商重新送件的過程中，clopidogrel 的學名藥已可取得，使得 clopidogrel 每日藥費由 \$2.63 加幣降至 \$0.66 加幣，當將學名藥的藥價納入考量後，針對 ACS 的病人，prasugrel 的每一經健康生活品質校正生命年 (QALY) 的遞增成本將增加至 \$21,546 加幣，對於 ST 上升型心肌梗塞 (STEMI) 的次族群，其遞增成本為 \$10,212 加幣。

依澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2009 年 7 月的會議結論，建議收載 Prasugrel 5 毫克和 10 毫克的錠劑，限制與 aspirin 併用於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症 (心肌梗塞或不穩定型心絞痛) 病人；廠商提出以臨床試驗為基礎的經濟研究中，prasugrel 相較於 clopidogrel，於試驗時間 15 個月，避免額外一件心血管死亡/心肌梗塞/中風事件所需的遞增成本預估少於 \$15,000 澳幣。在評估區間於 40 年的經濟評估模型中，prasugrel 相較於 clopidogrel，試驗中的意圖治療群體 (ITT population) 及其他不同的病人族群其每一經健康生活品質校正生命年 (QALY) 的遞增成本也預估少於 \$15,000 澳幣。

英國 NICE 在民國 103 年 7 月發布的 NICE 單一科技評值指引 (technology appraisal guidance 317)，建議 prasugrel 10 毫克併用 aspirin 於其上市許可證內，作為用於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人，以預防動脈粥樣血栓性事件的治療選項之一。廠商提交一份分兩階段進行之馬可夫模型，第一階段橫跨 TRITON-TIMI 38 試驗的區間，第二階段則外推試驗結果及成本至死亡或模型的評估區間，40 年。NICE 科技評議委員會推斷最有可能的成本效益估計值於 ST 波段上升的心肌梗塞 (STEMI) 且罹患糖尿病病人，其每增加一 QALY 的花費為為 £1,600 鎊，在沒有糖尿病的 ST 波段上升的心肌梗塞 (STEMI) 病人，其每增加一 QALY 的花費為

£6,600 鎊，在沒有糖尿病的不穩定型心絞痛（UA）/非 ST 波段上升的心肌梗塞（NSTEMI）病人，其每增加一 QALY 的花費為為 £4,700 鎊，而在有糖尿病的不穩定型心絞痛（UA）/非 ST 波段上升的心肌梗塞（NSTEMI）病人族群，prasugrel 相較於 clopidogrel 有較少的花費且較有效。

六、財務衝擊：若以建議者推估之市場滲透率計算，未來本品納入給付後，第一年的使用本品的人數約為 3,396 人至第五年約為 13,569 人，本品年度藥費第一年約為 3,900 萬元至第五年約為 1.58 億元，被取代藥品的年度藥費第一年約為 3,900 萬至第五年約為 1.59 億元，合併 aspirin 的藥費後，第一年的總藥費約為 4,000 萬元至第五年約為 1.63 億元；財務影響第一年將增加約 100 萬元至第五年約為增加 300 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
商品名	Efient F.C.Tablets	Plavix F.C.Tablets
主成分/含量	Prasugrel 3.75m 及 5mg	Clopidogrel 75mg
劑型/包裝	3.75mg/tablet 及 5mg/tablet	75mg/tablet
WHO/ATC 碼	B01AC22	B01AC04
主管機關許可適應症	Efient 適用於需要冠狀動脈介入性治療(PCI)的急性冠狀動脈症候群(ACS；不穩定型心絞痛[UA]、非 ST 段上升之心肌梗塞[NSTEMI]或 ST 波上升之心肌梗塞[STEMI])	降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如：心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與 ASPIRIN 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)病人（包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者）之粥狀動脈栓塞事件。與 ASPIRIN 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。不適合接受 Vitamin K antagonists 的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者，可與 ASPIRIN 併用以預防粥

		狀動脈栓塞及血栓栓塞事件，包括中風。
健保給付條件	擬訂中	如附錄一
健保給付價	擬訂中	\$38.5/顆
仿單建議劑量與用法	Efient 的起始劑量為單次使用 20mg 口服劑量，隨後的維持劑量則採用每日一次 3.75mg 口服劑量。	有急性冠心症的患者：非ST段上升的急性冠心症(不穩定性心絞痛或非Q波型心肌梗塞)：Clopidogrel 治療應從單一預載劑量 (loading dose) 300mg 開始，之後每天給藥 75mg，並同時服用乙醯水楊酸(aspirin) 75mg -325mg，一天一次。由於高劑量的 aspirin 可能引起出血的危險，建議 aspirin 的劑量不可超過 100mg。目前 clopidogrel 最適當的治療期尚未確立，臨床試驗數據可支持使用至 12 個月，最大效益約在服藥後第三個月出現。ST段上升之急性心肌梗塞：不論是否使用血栓溶解劑，clopidogrel 應給予每日單一劑量 75mg，開始時可給予或不給予預載劑量 (loading dose)，同時併用 aspirin。超過 75 歲的病患開始治療時，不應給予預載劑量。症狀發生後應儘早開始合併療法且應持續使用至少四個星期。併用 clopidogrel 與 aspirin 超過四個星期的效益尚未確立。
療程	-	9 個月
每療程花費	擬訂中	\$10,511 元
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：	ATC code 前 5 碼同為 B01AC；同藥理作用機轉。

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)	<p>於民國 100 年 2 月 16 日及民國 101 年 6 月 14 日公告 prasugrel 60/10mg 評估報告。</p> <p>CADTH 不建議收載「prasugrel 合併 aspirin 用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人，二級預防短期或長期粥狀動脈硬化血栓(atherothrombosis)事件發生」，包含下列兩族群：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 不穩定心絞痛或無 ST 波上升型心肌梗塞需接受冠狀動脈介入性治療</li> <li>2. ST 波上升型心肌梗塞需接受初次冠狀動脈介入性治療(primary PCI)或延遲冠狀動脈介入性治療(delayed PCI)</li> </ol>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 98 年 7 月公告 prasugrel 60/10mg 評估報告。委員會建議以簡化式事前申請(Authority required [streamlined])收載「Prasugrel 合併 aspirin 用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群(包含心肌梗塞或不穩定心絞痛)病人」；可作為曾接受過 thienopyridine 合併 aspirin 治療的冠狀動脈症候群且接受冠狀動脈介入治療的病人之持續治療方式。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 103 年 7 月 23 日公告 Prasugrel 60/10mg 評估報告。</p> <p>NICE 建議收載「10mg Prasugrel 併用 aspirin 在上市許可範圍內用於需接受初次或延遲冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人(包含不穩定心絞痛、無 ST 波上升型心肌梗塞及 ST 波上升型心肌梗塞)，用於預防動脈血栓(atherothrombotic events)事件發生之治療選擇」；NICE 同時建議僅限用於下列病人治療選項之一：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 必要接受即時初次冠狀動脈介入性治療之 ST 波上升型心肌</li> </ol>

	<p>梗塞病人</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2. 接受 clopidogrel 治療期間仍發生支架栓塞(stent thrombosis)</li><li>3. 糖尿病病人</li></ol>
--	--

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。

## 【抑凝安膜衣錠 3.75 及 5 毫克】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 107 年 5 月 23 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，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，並於健保署網站公開。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、疾病治療現況

急性冠狀動脈症候群(Acute coronary syndrome, ACS)分成 ST 波上升型心肌梗塞 (ST-elevated myocardial infarction, STEMI)、無 ST 波上升型心肌梗塞 (non-ST elevated myocardial infarction, NSTEMI)及不穩定型心絞痛(unstable angina, UA)；通常和動脈粥樣硬化斑塊破裂及部分/完全動脈梗塞有關連[1, 2]。急性冠狀動脈症候群的診斷是透過臨床病人表現症狀、心電圖(electrocardiogram)及心肌釋放的 troponin 濃度以及過去病史評估[2]。

急性冠狀動脈症候群初始治療管理包含即早管理(Early Management)<sup>a</sup>、冠狀動脈血管成形手術(Coronary revascularization)、抗血栓(Antithrombotic Agents)<sup>b</sup>、抗凝劑(Anticoagulants)、輔助療法( $\beta$ -blockers)、腎素-血管收縮素系統抑制劑(Inhibitors of the Renin-Angiotensin System)及HMG-CoA還原酶抑制劑(HMG-coenzyme A Reductase Inhibitors)；其中抗血小板治療包含 aspirin、腺嘌呤核苷二磷酸受體拮抗劑/P2Y<sub>12</sub>受體抑制劑(adenosine diphosphate[ADP] receptor

<sup>a</sup>立即評估可疑的急性冠狀動脈症候群病人，可預防致命的臨床後果，並緩解持續性缺血。

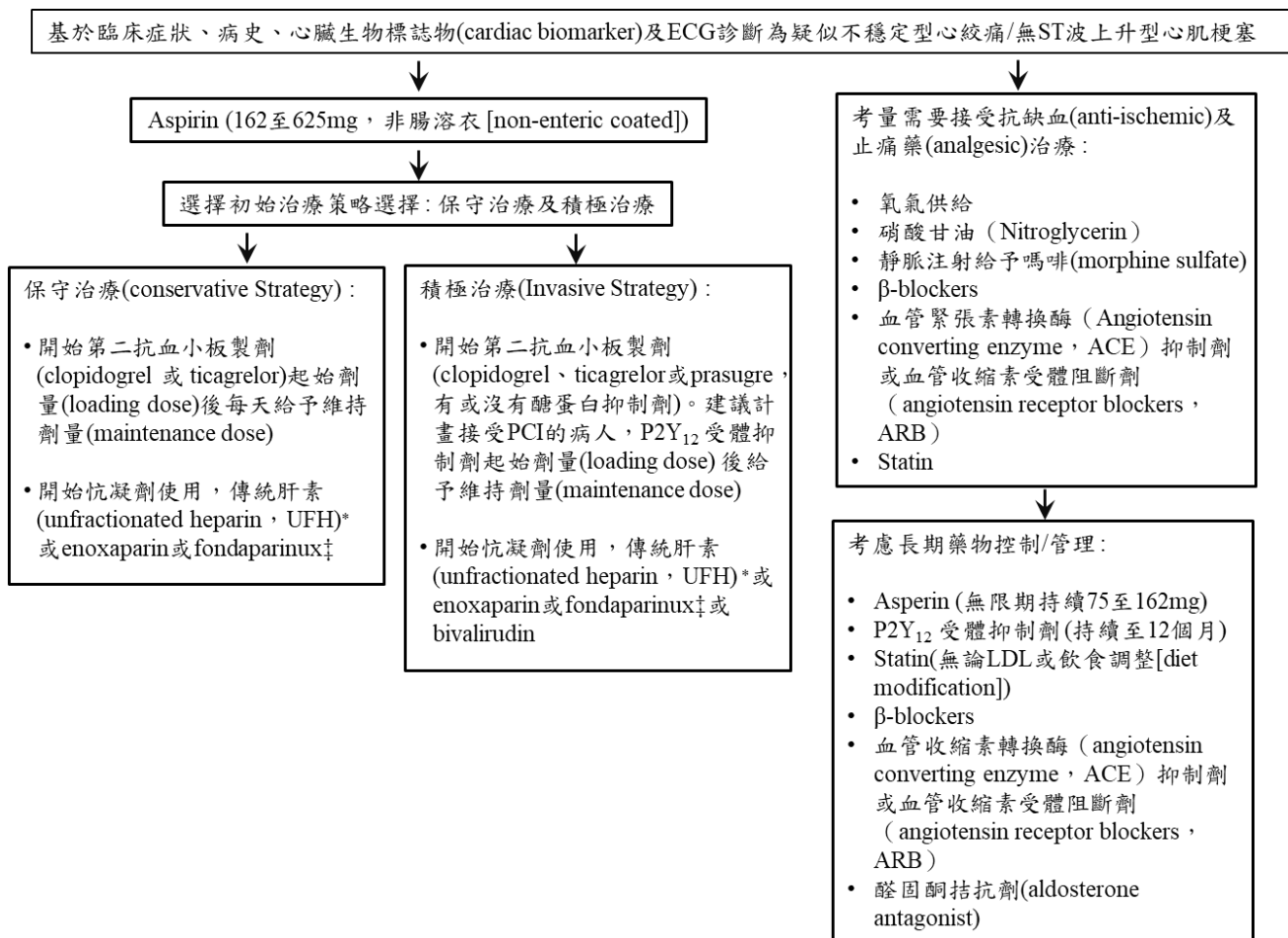
<sup>b</sup>已被大家接受之急性冠狀動脈症候群相關之抗血小板治療包含 aspirin、腺嘌呤核苷二磷酸受體拮抗劑/P2Y<sub>12</sub>受體抑制劑(包括 clopidogrel、prasugrel and ticagrelor)及醣蛋白 IIb/IIIa 受體抑制劑。

antagonists/P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors)、醣蛋白 IIb/IIIa 受體抑制劑 (glycoprotein [GP] IIb/IIIa inhibitors)[2] 三類。

### 臨床治療指引

目前急性冠狀動脈症候群(ACS)及急性心肌梗塞(AMI)的緊急治療為冠狀動脈攝影 coronary angiography (CAG)及冠狀動脈介入性治療(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)<sup>c</sup> [3]; 針對 UA、STEMI 及 NSTEMI 相關治療如圖一及圖二[2]。

圖一、不穩定心絞痛(unstable angina, UA)及無 ST 波上升型心肌梗塞(NSTEMI) 相關藥理類別控制/管理(Pharmacologic management)

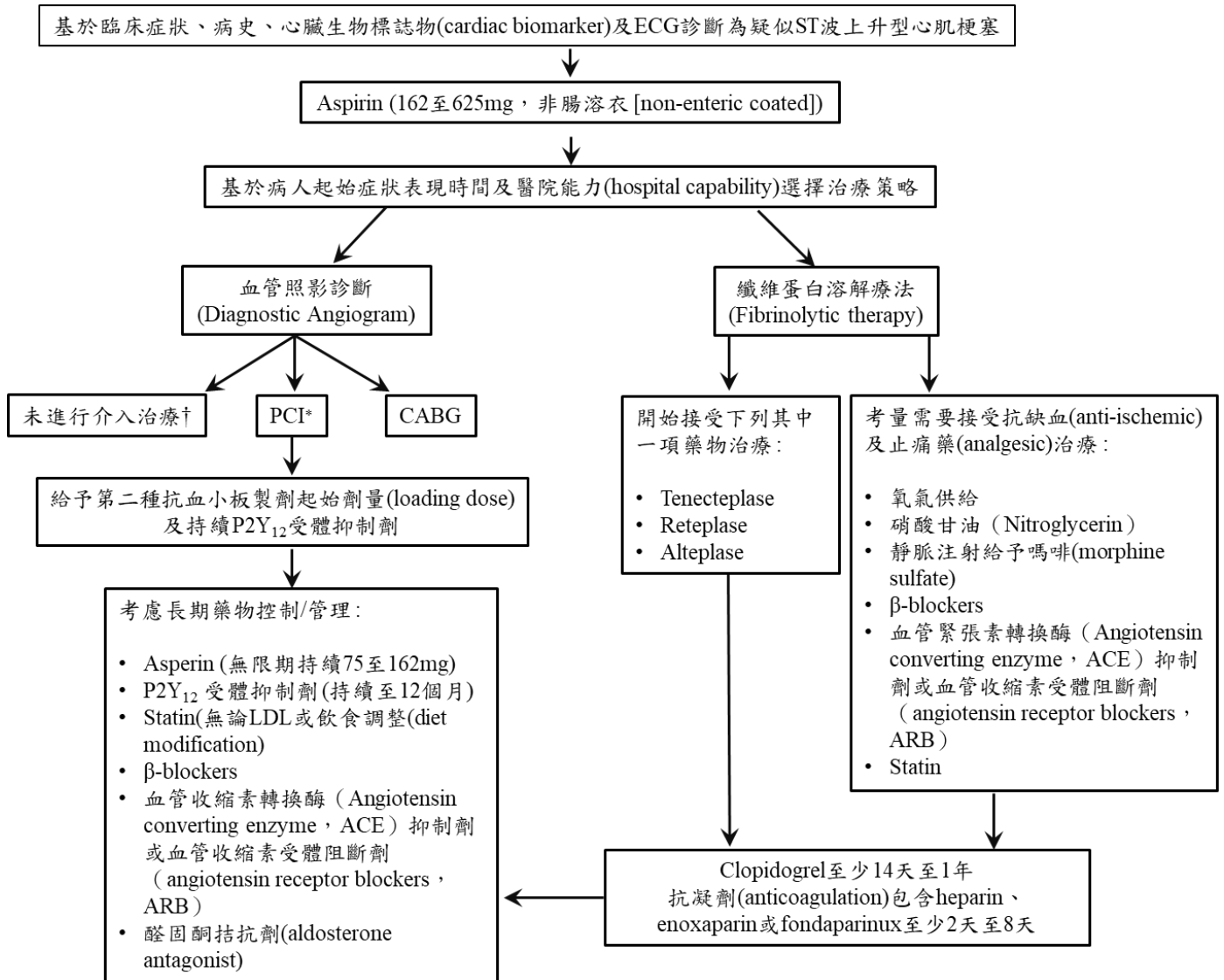


註\* 持續使用至 48 小時接著中斷; ‡ 住院期間持續使用或持續使用至 8 天接著中斷

<sup>c</sup> 包含插入藥物支架 (drug eluting stent, DES)、裸金屬支架 (Bare Metal Stent, BMS) 或氣球擴張術 (balloon angioplasty)。



圖二、ST波上升型心肌梗塞(STEMI)相關藥理類別控制/管理(Pharmacologic management)



註 †保守治療(conservative Strategy), 如圖一保守治療策略; \*包含金屬支架(bare metal stent)或塗藥支架(drug eluting stent)或氣球擴張術(balloon angioplasty)。

有關急性冠狀動脈症候群相關治療指引, 美國及歐洲皆有更新相關臨床治療指引, 同時美國心臟協會(American Heart Association, AHA)和美國心臟學院(American College of Cardiology, ACC)於2016年針對aspirin併用P2Y<sub>12</sub>受體抑制劑的雙重抗血小板藥物治療(Dual antiplatelet therapy, DAPT)持續時間提出新版指引[4]; 以下就STEMI及NSTEMI臨床指引建議彙整:

## 1. ST波上升型心肌梗塞 (ST-elevated myocardial infarction, STEMI)

歐洲心臟學會(European Society of Cardiology, ESC)在2017年公布ST波上升型心肌梗塞的處置指引[5]，針對接受初次冠狀動脈介入性治療(primary PCI)的病人，手術全期(periprocedural)及術後(post-procedural)抗血栓治療(antithrombotic therapy)指引如附錄表一；對於接受冠狀動脈介入性治療的病人，應優先考慮給予prasugrel或ticagrelor，未接受冠狀動脈介入性治療則可給予clopidogrel；除非有其他禁忌(如嚴重出血風險)，建議接受冠狀動脈介入性治療後，接受合併aspirin及prasugrel或ticagrelor(若無法取得或是有禁忌，可給予clopidogrel)12個月<sup>d</sup>(Class I, level A)<sup>e</sup>[6, 7]；prasugrel或ticagrelor不建議和aspirin及口服抗凝劑作為三種抗血栓治療(triple antithrombotic therapy)的一部分(Class III, level C)<sup>f</sup>[5]；除此之外，prasugrel禁用於先前發生過中風(stroke)/短暫性腦缺血發作(Transient ischemic attack, TIA)，普遍皆不建議用於年紀 $\geq 75$ 歲或體重 $< 60$ 公斤，若這些族群仍須使用，建議降低5mg的劑量。

美國心臟學院基金會(American College of Cardiology Foundation, ACCF)和美國心臟協會(AHA)在2013年發布STEMI的處置指引[8]；P2Y<sub>12</sub>受體抑制劑<sup>g</sup>起始劑量(loading dose)應盡早給予或在接受初次冠狀動脈介入性治療同時給予；針對接受支架(金屬支架[BMS]或塗藥支架[DES])的病人，P2Y<sub>12</sub>受體抑制劑應持續給予1年維持劑量(maintenance doses)；接受初次冠狀動脈介入性治療輔助抗血栓治療(antithrombotic therapy)指引如附錄表二。

## 2. 無ST波上升型心肌梗塞(non-ST elevated myocardial infarction, NSTEMI)

美國心臟協會(AHA)和美國心臟學院(ACC)於2014年公告無ST波上升型急性冠狀動脈症候群(NSTE-ACS)指引，針對疑似或確診NSTE-ACS建議及接受冠狀動脈介入性治療的病人，在接受冠狀動脈支架治療後，P2Y<sub>12</sub>受體抑制劑治療(包含clopidogrel、prasugrel或ticagrelor)應持續治療至少12個月；對於不是高風險出血併發症的NSTE-ACS病人，在接受冠狀動脈介入性治療時選擇給予prasugrel優於clopidogrel是合理的(Class II a, level B)<sup>h</sup>；無ST波上升型急性冠狀動脈症候群(NSTE-ACS)病人治療及處置指引附錄圖一[9]。

<sup>d</sup>原文為 DAPT in the form of aspirin plus ticagrelor or prasugrel (or clopidogrel if ticagrelor or prasugrel are not available or are contraindicated), is recommended for 12 months after PCI, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.

<sup>e</sup>建議等級 I；證據強度 A: is recommended/is indicated；data derived from multiple randomized clinical trial or large non-randomized studies.

<sup>f</sup>建議等級 III；證據強度 C: is not recommended；consensus of opinion of experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

<sup>g</sup>選擇包括 Clopidogrel、Prasugrel 及 Ticagrelor。

<sup>h</sup>建議等級 II a；證據強度 B: recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective；only diverging expert opinion, case studies, or standard of care.

而在 2015 年 ESC 公告相關無 ST 波上升型急性冠狀動脈症候群(NSTE-ACS) 指引[10]則提及，除非有其他禁忌(如嚴重出血風險)，除了 aspirin，應同時接受 P2Y<sub>12</sub> 受體抑制劑 12 個月(Class I，level A)<sup>i</sup>；對於接受藥物支架(DES)植入被視為高風險出血的病人，給予短期 3 至 6 個月 P2Y<sub>12</sub> 受體抑制劑(Class II b，level A)<sup>j</sup>；對於接受冠狀動脈介入性治療治療的病人，除了接受單一抗血小板製劑(aspirin)，建議應外加 P2Y<sub>12</sub> 受體抑制劑(prasugrel 或 ticagrelor 優於 clopidogrel)。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Efient Film-coated Tablets 3.75 mg 及 5mg 的主成分為 prasugrel，其活性代謝物透過不可逆性的結合至血小板 ADP 接受器 P2Y<sub>12</sub> 受體上，抑制血小板活化和聚集[11]。Prasugrel 的 ATC 分類碼為 B01AC22，屬 blood and blood forming organs/ antithrombotic agents/ antithrombotic agents/ platelet aggregation inhibitors excl. heparin 類別，同屬 B01AC 者尚有其他 23 種成分[12]，其中 13 個成分於我國未上市<sup>k</sup>，有 2 個成分的許可適應症為原發性肺動脈高血壓<sup>l</sup>，其餘 8 個成分與本案相關，其中 acetylsalicylic acid (B01AC06)即為 aspirin 成分名，tirofiban (B01AC17)為醣蛋白 IIb/IIIa 受體抑制劑類的注射劑，dipyridamole (B01AC07)和 cilostazol (B01AC23)為磷酸二脂酶抑制劑(PDE-I)類的口服劑型，dipyridamole 主要針對「慢性狹心症之治療」，而 cilostazol 僅能用於「無法耐受 aspirin 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發」；而與本案 prasugrel 同屬 P2Y<sub>12</sub> 受體抑制劑的 ticlopidine (B01AC05)，僅能用於「曾發生完成性栓塞型中風(Completed Thrombotic Stroke) 及有中風前兆(Stroke Precursors)且不適用於使用 Aspirin 之患者」；僅有 ticagrelor (B01AC24)、clopidogrel (B01AC04)及其複方藥品(Clopidogrel/Acetylsalicylic acid，CoPlavix [B01AC30])與本品具相近的許可適應症和給付規定。表三擷錄 clopidogrel (B01AC04)、ticagrelor (B01AC24)、Clopidogrel/Acetylsalicylic acid (B01AC30)及本案 prasugrel 的許可適應症[13]和健保給付條件[14]。

本藥品的使用劑量會因種族差異有所調整，基於亞洲族群考量，由 David S. Small 等人於 2010 年發表於 *European journal of clinical pharmacology* 文獻提及

<sup>i</sup>建議等級 I；證據強度 A: is recommended/is indicated；data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analysis.

<sup>j</sup>建議等級 II b；證據強度 A: May be considered；data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analysis.

<sup>k</sup>B01AC01(ditazole)、B01AC02(cloricromen)、B01AC03(picotamide)、B01AC08(carbasalate calcium)、B01AC10(indobufen)、B01AC13(abciximab)、B01AC15(aloxiprin)、B01AC16(eptifibatide)、B01AC18(triflusal)、B01AC19(beraprost)、B01AC25(cangrelor)、B01AC26(vorapaxar) 及 B01AC27(selexipag)。

<sup>l</sup>B01AC09(epoprostenol)及 B01AC11(iloprost)。

[15]<sup>m</sup>，在接受 60mg 起始劑量，及每日 10mg 或 5mg 維持劑量後，亞洲族群 prasugrel 活性代謝物平均暴露量皆高於高加索人，具更高的血小板抑制效果。而 2015 年由 Takeshi Kimura 等人發表於 *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 文獻<sup>o</sup>[16]，主要目的為決定在接受選擇性接受冠狀動脈介入性治療日本病人族群，在出血事件及血小板抑制發生率方面，prasugrel 的最佳劑量(optimal prasugrel dose)；在主要指標 TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction)嚴重或輕微出血率各組皆為相似<sup>q</sup>；而利用 VerifyNow 分析，不論是標準組的 prasugrel 組及高風險組的 20/3.75 mg prasugrel 組，在第 4 週及第 12 週皆顯著的達到血小板抑制；結果指出，在接受 PCI 的日本族群，20/3.75 mg 的 prasugrel 劑量具有最好的血小板抑制效果，且較低的出血事件發生。

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	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
B01AC04 Clopidogrel	降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如:心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與 ASPIRIN 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之	116 膜衣錠	75mg ; 300mg	如附錄一

<sup>m</sup>The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Chinese, Japanese, and Korean subjects compared with healthy Caucasian subjects.

<sup>n</sup>開放性、單一中心、平行試驗(parallel-design study)，共納入 89 位健康受試者(25 位中國人、20 位日本人、22 位韓國人及 22 位高加索人)，年齡分布為 20 至 65 歲，接受 prasugrel 60mg 起始劑量(loading dose)，接著每天 10mg 維持劑量(maintenance doses)持續 7 天，爾後 5mg 維持劑量持續 10 天；主要目的為判定 prasugrel 活性代謝物及 ADP 誘導血小板凝集(induce platelet aggregation, IPA)抑制的血中濃度。

<sup>o</sup>Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention.

<sup>p</sup>共納入 422 位病人，在兩個分層中(標準組<75 歲且體重>50kg, n=312；高風險組為≥75 歲且/或體重≤50 公斤, n=110)隨機分派至接受 clopidogrel 或 prasugrel；標準組為接受 prasugrel 20/3.75mg 或 20/5 mg 或 300/75 mg 的 clopidogrel，高風險組為接受 20/2.5 mg 或 20/3.75 mg 的 prasugrel 或 300/75mg 的 clopidogrel(起始劑量/維持劑量接受 3 個月治療期，14 天追蹤期)，皆同時併用 aspirin。

<sup>q</sup>標準組 (20/5 mg prasugrel: 0%；20/3.75 mg prasugrel: 3.8%；300/75 mg clopidogrel: 2.9%)及高風險組 (20/3.75 mg prasugrel: 2.7%；20/2.5 mg prasugrel: 0%；300/75 mg clopidogrel: 2.8%)。

	<p>粥狀動脈栓塞事件。與 ASPIRIN 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。不適合接受 Vitamin K antagonists 的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者，可與 ASPIRIN 併用以預防粥狀動脈栓塞及血栓栓塞事件，包括中風。</p>			
<p>B01AC24 Ticagrelor</p>	<p>Brilinta 與 Aspirin 併用，可減少急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）患者之栓塞性心血管事件的發生率。與 Clopidogrel 相比，Brilinta 可以降低心血管死亡、心肌梗塞發生率。於中風事件上，兩者並無差異。對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，Brilinta 亦可減少支架栓塞的發生。Brilinta 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持劑量應避免每天超過 100 mg。</p>	<p>116 膜衣錠</p>	<p>60mg/tablet ; 90 mg/tablet</p>	<p>如附錄一</p>
<p>B01AC30 Clopidogrel, Acetylsalicylic acid</p>	<p>目前正接受 Clopidogrel 及乙醯水楊酸（ASA）治療以預防粥狀動脈栓塞事件的成人病患可給予 CoPlavix。CoPlavix 是一種固定劑量的組合藥物，它可作為下列病患之持續治療藥物：1.非 ST 段上升之急性冠心症（不穩定性</p>	<p>116 膜衣錠</p>	<p>Clopidogrel 75mg/tablets ; Acetylsalicylic acid 100mg/tablets</p>	<p>如附錄一</p>

	心絞痛或非 Q 波型心肌梗塞), 包括接受經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者。2. 可接受血栓溶解劑治療之 ST 段上升的急性心肌梗塞病人。			
Prasugrel B01AC22 (本案藥品)	Efient 適用於需要冠狀動脈介入性治療(PCI)的急性冠狀動脈症候群(ACS; 不穩定型心絞痛[UA]、非 ST 段上升之心肌梗塞[NSTEMI]或 ST 波上升之心肌梗塞[STEMI])	116 膜衣錠	3.75mg/tablet ; 5mg/tablet	建議收載中

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；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)	於 2011 年 2 月 16 日及 2012 年 6 月 14 日公告 Prasugrel 60/10mg 醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2009 年 7 月公告 Prasugrel 60/10mg 醫療科技評估報告。
NICE (英國)	於 2014 年 7 月 23 日公告 Prasugrel 60/10mg 醫療科技評估報告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)於 2009 年 9 月 7 日公告 Prasugrel 60/10mg 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2018 年 3 月 21 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫；60/10mg=60mg 起始劑量/10 維持劑量。

本報告在摘要主要醫療科技評估報告時，發現加拿大 CADTH/pCODR (2011 及 2012)、PBAC(2009)、NICE(2014)及 SMC(2009)之評估報告所依據之試驗 TRITON-TIMI 38，使用起始劑量為 60mg (loading dose)，維持劑量為 10mg，而本案申請藥品之規格為 3.75mg/tablet 及 5mg/tablet，且仿單建議國人使用起始劑量為單次使用 20mg，維持劑量為 3.75mg 與加拿大、澳洲及英國評估報告內容所探討的使用劑量不同。

### (一) CADTH/pCODR (加拿大) [17, 18]

2018 年 3 月 26 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字 “prasugrel”，尋獲 1 份 CADTH 公告之評估報告與本案有關；加拿大藥物專家委員會(Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC)於 2011 年 2 月公告[17]，不建議收載「prasugrel 合併 aspirin 用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人，二級預防短期或長期粥狀動脈硬化血栓(atherothrombosis)事件發生」，包含下列兩族群：

1. 不穩定心絞痛或無 ST 波上升型心肌梗塞需接受冠狀動脈介入性治療
2. ST 波上升型心肌梗塞需接受初次冠狀動脈介入性治療(primary PCI)或延遲冠狀動脈介入性治療(delayed PCI)

此決議委員會基於因 TRITON-TIMI 38 試驗設計，prasugrel 和 clopidogrel 相對療效具不確定性；相較於 clopidogrel，prasugrel 具統計上顯著性增加嚴重出血事件的發生比率。除此之外，CADTH 列了下列兩項相關註釋(Of Note)：

1. 儘管 prasugrel 對於已接受 clopidogrel 和 acetylsalicylic acid(ASA)而發生支架栓塞的病人可能具備一些益處；然而，並未有直接數據支持此建議。
2. 委員會表示相較於 clopidogrel，prasugrel 潛在性增加惡性腫瘤(malignancy)的發生頻率，同時委員會認為需要前瞻性(prospectively)收集相關數據；法規主管機關(regulatory authorities)要求，腫瘤數據將在正進行之 TRILOGY-ACS 試驗進行前瞻性收集及分析。

經廠商再次重新提交後<sup>w</sup>，加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2012 年 6 月公告[18]，基於廠商所提交的經濟評估受到加拿大族群不確定性的限制；特別是 TRITON-TIMI 38 試驗計畫要求(protocol requirements)，關於接受 clopidogrel 相關的冠狀動脈介入性治療，可能誇大加拿

<sup>w</sup>This resubmission is based on a new price (reduced price compared to the original submission). In addition, the manufacturer provided information related to the main concerns raised in the original CDR review; that is, regarding that the TRITON-TIMI 38 trial may have overestimated the benefit of prasugrel compared with clopidogrel due to the lack of pre-treatment for most patients, and regarding the use of a clopidogrel 300 mg loading dose instead of 600 mg.

大病人族群 prasugrel 相對臨床效益；委員會不建議以廠商提交價格(price)收載<sup>x</sup>[18]。除此之外，CADTH 亦註釋(Of Note)，基於臨床證據及成本(cost)，委員會提及降低費用將可增加列入(list)或列入合併準則(list with criteria)的可能性。

## (二)PBAC (澳洲) [19]

2018 年 4 月 09 日於 PBAC 網頁鍵入關鍵字 “prasugrel”，尋獲 1 份 CADTH 公告之評估報告與本案有關；PBAC 於 2009 年 7 月公告之評估報告，委員會建議以簡化式事前申請(Authority required [streamlined])收載「prasugrel 合併 aspirin 用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群(包含心肌梗塞或不穩定心絞痛)病人」；可作為曾接受過 thienopyridine 合併 aspirin 治療的冠狀動脈症候群且接受冠狀動脈介入治療的病人之持續治療方式。

此決議是基於 PBAC 認為相較於 clopidogrel，prasugrel 更具成本效益(cost effectiveness)；PBAC 認同 prasugrel 更具療效，但 prasugrel 導致不良出血事件的發生比率高於 clopidogrel；然而 PBAC 認為，prasugrel 相對臨床益處，在於較優勢的具備減少非致命性心肌梗塞事件，略微抵銷其安全性資料(safety profile)。

## (三)NICE (英國) [20]

2018 年 4 月 09 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字 “prasugrel”，尋獲 1 份 NICE 於 2014 年 7 月 23 日公告之單一科技評議指引(Technology appraisal guidance 317)與本案有關；NICE 建議收載「10mg prasugrel 併用 aspirin 在上市許可範圍內用於需接受初次或延遲性冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人(包含不穩定心絞痛、無 ST 波上升型心肌梗塞及 ST 波上升型心肌梗塞)，用於預防動脈血栓(atherothrombotic events)事件發生之治療選擇」<sup>y</sup>；NICE 同時建議僅用於下列病人治療選項之一：

1. 必要接受即時初次冠狀動脈介入性治療之 ST 波上升型心肌梗塞病人
2. 接受 clopidogrel 治療期間仍發生支架栓塞(stent thrombosis)
3. 糖尿病病人

委員會同意針對 STEMI、支架栓塞、UA、NSTEMI 或無論是否有 STEMI

<sup>x</sup>Prasugrel 每日成本為 10 mg \$2.66)相當於學名藥 clopidogrel 4 倍以上的價格(75 mg, \$0.66)。

<sup>y</sup>原文為 Prasugrel 10 mg in combination with aspirin is recommended as an option within its marketing authorisation, that is, for preventing atherothrombotic events in adults with acute coronary syndrome (unstable angina [UA], non-ST segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) having primary or delayed percutaneous coronary intervention.



的糖尿病病人族群，prasugrel 皆優於 clopidogrel；而對於 UA 或 NSTEMI 病人族群，因為在 TRITON-TIMI 38 試驗到英國實際臨床執行上缺乏普遍性，prasugrel 不確定是否優於 clopidogrel。而 prasugrel 和 ticagrelor 之間的臨床效益，不論是 STEMI、UA 或 NSTEMI，並無法區分兩者之間的臨床效益；然而僅針對 STEMI，仍有部分支持 prasugrel 具備臨床相等性(clinical equivalence)的可能性。

委員會從病人及臨床專家得知，除了現有之藥品，prasugrel 為一具效用之治療選擇；其潛在的優勢在於，相較於 clopidogrel，prasugrel 可能具備最佳的抗血小板作用；儘管，委員會認為，prasugrel 更易增加出血的機會；但，最終仍認定，prasugrel 優於 clopidogrel，因其具更佳之抗血小板作用且更有效的吸收效果。

同時委員會也提到，對於 NSTEMI 及糖尿病病人，prasugrel 可作為 clopidogrel 或 ticagrelor 的替代治療選擇；相較於 clopidogrel，不論是否為糖尿病病人，prasugrel 可降低非致命性心肌梗塞、非致命性中風或因心血管導致死亡的發生率，因此委員會認為 prasugrel 可作為接受冠狀動脈介入性治療之糖尿病病人的治療選擇；同時委員會意識到專家的意見，認為 TRITON-TIMI 38 試驗在 UA 或 NSTEMI 次族群缺乏 preloading dose，可能會低估(underestimated) clopidogrel 的效果(effectiveness)，因此委員會認為，prasugrel 在這兩次族群 prasugrel 是否優於 clopidogrel 具不確定性。

## 相對效果

### 1. Prasugrel compared with clopidogrel

在實證部分，主要納入 1 篇雙盲、隨機分派試驗 TRITON-TIMI 38 及 1 篇 TRITON-TIMI 38 試驗之 core clinical cohort 文獻。

TRITON-TIMI 38 試驗共納入 13,608 位預計執行冠狀動脈介入性治療之中度至重度急性冠狀動脈症候群病人；病人將隨機分派至接受 60mg prasugrel 起始劑量接著轉換至每日 10mg prasugrel 維持劑量或 300 mg clopidogrel 起始劑量接著轉換至每日 75 mg clopidogrel 維持劑量至(up to)15 個月<sup>z</sup>，治療期間皆需併用 aspirin<sup>aa</sup>。

TRITON-TIMI 38 試驗之 core clinical cohort 研究共納入 10,084 位病人，包含年紀小於 75 歲、體重 ≥ 60 公斤且沒有任何中風或短暫性腦缺血發作(Transient ischemic attack)病史。

主要療效指標為非致命性心肌梗塞(non-fatal myocardial infarction)、非致命

<sup>z</sup>中位治療期(median treatment period)為 14.5 個月。

<sup>aa</sup>Aspirin 建議劑量為每日 75mg 至 162mg。

性中風(non-fatal stroke)及因心血管因素導致死亡之發生率；主要安全性指標包含非冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG)相關之TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI)嚴重出血(major bleeding)、非CABG相關之TIMI危及性命之出血(non-CABG-related TIMI life-threatening Bleeding)及TIMI嚴重出血<sup>bb</sup>或輕微出血(minor bleeding)<sup>cc</sup>。

在廠商所提交的TRITON-TIMI 38試驗指出，overall cohort在接受治療後15個月主要療效指標<sup>dd</sup>結果顯示，clopidogrel發生頻率高於prasugrel (clopidogrel 共781人(n=6795)[12.1%]，prasugrel 共643人(n=6813)[9.9%]；hazard ratio為0.81 [95% CI為0.73至0.90]，p<0.001)，詳如附錄表三。

Overall cohort在15個月追蹤期間，clopidogrel主要安全性指標<sup>ee</sup>發生人數統計上顯著少於prasugrel，clopidogrel為1.8%、prasugrel為2.4%，hazard ratio為1.32(95% CI 1.03至1.68，p=0.03)；而在淨臨床效益(net clinical benefit)<sup>ff</sup>達統計上之差異，結果傾向於prasugrel，clopidogrel發生率為13.9%、prasugrel為12.2%，hazard ratio為0.87 [95% CI為0.79至0.95，p=0.004]。

## 2. Prasugrel compared with ticagrelor

針對prasugrel和ticagrelor之間並無直接比較試驗；間接比較試驗則納入TRITON-TIMI 38及PLATO兩項試驗。

委員會認會將這兩項試驗進行比較是不適當的，儘管這兩項試驗具有許多相似的地方<sup>gg</sup>，然而，仍有許多不相似之處<sup>hh</sup>；儘管如此，相關間接比較的文獻結果皆指出，兩者之間在整體死亡(overall death)、非致命心肌梗塞、非致命性中風或上述複合事件，在prasugrel和ticagrelor之間並無統計上之差異；prasugrel具統計性降低支架栓塞風險。

<sup>bb</sup>血紅素下降5g/100mL或更多。

<sup>cc</sup>血紅素下降3g/100mL或少於5g/100mL。

<sup>dd</sup>主要療效指標為追蹤期非致命性心肌梗塞(non-fatal myocardial infarction)、非致命性中風(non-fatal stroke)及因心血管因素導致死亡組合之發生率。

<sup>ee</sup>非CABG相關之TIMI嚴重出血 non-CABG-related TIMI major bleeding

<sup>ff</sup>包含因任何因素導致死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風及非CABG相關非致命性TIMI嚴重出血。

<sup>gg</sup>相似處為：兩項試驗族群為急性冠狀動脈症候群，以clopidogrel作為比較品，且主要療效指標組合皆為於追蹤期因心血管導致死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風。

<sup>hh</sup>TRITON-TIMI 38試驗包括急性冠狀動脈症候群的病人，於症狀發作72小時內進行積極管理且接受冠狀動脈介入性治療；而PLATO試驗納入症狀發作24小時內之廣泛性急性冠狀動脈症候群的病人；TRITON-TIMI 38僅接受300mg clopidogrel起始劑量，而PLATO試驗clopidogrel起始劑量為300mg或600mg；TRITON-TIMI 38試驗追蹤期為15個月，而PLATO試驗追蹤期為12個月。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### SMC (蘇格蘭) [21]

2018年4月09日於SMC網頁鍵入關鍵字”prasugrel”，尋獲1份SMC於2009年9月公告之評估報告與本案有關；SMC建議在蘇格蘭NHS下收載，「prasugrel合併 aspirin 用於需接受初次或延遲冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群的病人，預防粥狀動脈硬化血栓(atherothrombosis)事件發生；限制用於符合接受10mg prasugrel 的病人」<sup>ii</sup>。

此決議是基於，針對需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群的病人，相較於其他替代抗血小板製劑，prasugrel 顯著性降低缺血事件，主要為非致命性心肌梗塞事件的發生，儘管 prasugrel 顯著增加臨床出血事件的風險<sup>jj</sup>；替代治療可取得較低的購入價格(acquisition cost)。

##### 2. 電子資料庫相關文獻

###### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：急性冠狀動脈症候群(ACS)及接受冠狀動脈介入治療(PCI) 排除條件：無
<b>Intervention</b>	20/3.75mg Prasugrel 或 20/3.75mg Efient
<b>Comparator</b>	不設限

<sup>ii</sup>原文為 prasugrel (Efient®) co-administered with aspirin is accepted for restricted use within NHS Scotland for the prevention of atherothrombotic events in patients with acute coronary syndrome undergoing primary or delayed percutaneous coronary intervention. Use is restricted to patients who are eligible to receive the 10mg dose of prasugrel.

<sup>jj</sup>儘管 prasugrel 出血發生率較高，在試驗族群的淨臨床效益分析(定義組成因任何因素導致死亡、分致命性心肌梗塞、非致命性中風及非 CABG 相關 TIMI 嚴重出血)則傾向於 prasugrel(12% vs 14%；Hazard ratio 為 0.87 [95% CI 為 0.79 to 0.95])；在三組(年齡≥75 歲、體重<60 公斤或有 TIA/中風病史)經事後檢定並未具備好的淨臨床效益。

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/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 4 月 13 日，以”急性冠狀動脈症候群(ACS)及接受冠狀動脈介入治療(PCI)、Prasugrel 或 Efient”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表四。

## (2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無相關、研討會摘要之文獻；針對需接受冠狀動脈介入治療的急性冠狀動脈症候群病人，僅納入 1 篇 prasugrel 20/3.75mg(20mg 起始劑量/3.75mg 維持劑量)相關之直接比較試驗，此試驗來至於 PRASFIT-ACS 臨床試驗[22]<sup>kk</sup>；系統性回顧及統合分析並未尋獲 20/3.75mg prasugrel 相關之文獻，因此僅摘錄 2 篇與本案適應症相關之 60/10mg prasugrel 文獻共 2 篇供參考[23, 24]。值得一提的是，PRASFIT-ACS 試驗由第一三共股份有限公司(Daiichi Sankyo Co, Ltd [Tokyo, Japan])贊助；2 篇系統性文獻回顧及統合分析，1 篇由中國國家自然科學委員會(National Natural Science Foundation of China)等單位贊助<sup>ll</sup>[23]，1 篇則無接受贊助[24]。

### A. 隨機對照試驗

PRASFIT-ACS 試驗由 Shigeru Saito 等人於 2014 年發表於 *Circulation Journal* 之日本多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗[22]；受試者被隨機分派至 20/3.75mg prasugrel 組及 300/75mg clopidogrel 組，2 組皆同時併用 aspirin (首次劑量為 81 至 330 mg，爾後為 81 至 100mg/天)治療 24 至 48 週並追蹤 14 天；主要目的為針對需接受冠狀動脈支架(coronary artery stenting)的急性冠狀動脈症候群日本病人，比較調整劑量之 prasugrel 和 clopidogrel 相對療效及安全性評估。

主要療效指標為，在接受 24 週治療後，嚴重心血管不良事件(major adverse

<sup>kk</sup>Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study[22].

<sup>ll</sup>此研究經由中國國家自然科學委員會(National Natural Science Foundation of China；No. 81560046)，廣西自然科學基金(Guangxi Natural Science Foundation；No. 2016GXNSFAA380002)，廣西高等教育科學研究計畫 (Scientific Project of Guangxi Higher Education；No. KY2015ZD028)，南寧市青秀區科學研究與技術開發計畫(Science Research and Technology Development Project of Qingxiu District of Nanning；No. 2016058)及利生健康基金會北京引航基金(Lisheng Health Foundation pilotage fund of Peking；No. LHJJ20158126)贊助。

cardiovascular events, MACE)發生率，其定義為複合性心血管死亡、非致命心肌梗塞(non-fatal myocardial infarction)、非致命性缺血性中風(nonfatal ischemic stroke)；安全性指標為至接受最後一次藥物後兩週內，發生非 CABG 相關之出血事件<sup>mm</sup>；試驗相關病人處置(patient disposition)如附錄圖二。

關於此試驗臨床試驗之設計與病人條件比較請參閱表四，病人/臨床基本特徵比較請參閱附錄表五；療效及安全性評估比較請參閱表五。

### 3. 主要療效指標[22]

在接受 24 週治療，clopidogrel 及 prasugrel 發生 MACE 比率分別為 11.8% 及 9.4%，風險比率差(risk reduction)為 23%，hazard ratio 為 0.77，95% CI 為 0.56 至 1.07。

### 4. 安全性指標[22]

至接受最後一次藥物後兩週內，在發生非 CABG 相關之嚴重出血事件兩組發生率為相似(prasugrel 1.9% vs clopidogrel 2.2%)，hazard ratio 為 0.82，95% CI 為 0.39 至 1.73。

而在整體出血事件及其他出血事件發生比率，prasugrel 皆高於 clopidogrel，詳細結果請參閱表五。

作者小結，Prasugrel 20/3.75mg 與低缺血事件具關聯性，其結果相似於 TRITON-TIMI 38 試驗，且在日本族群有較低風險的臨床嚴重出血發生。

表四 PRASFIT-ACS 臨床試驗之設計與病人資訊比較

試驗/作者 年代	試驗設 計	收納病人分組治療與人數		病人條件		
		收納病 人 總數	試驗組治療	完成治療 /收納	納入	排除
			對照組治療	完成治療 /收納		

<sup>mm</sup> 出血事件可分為(1)非 CABG 相關 TIMI 嚴重出血(嚴重出血: 顱內出血或臨床意義性出血伴隨血紅素降低 >5g/dl 的臨床顯著出血); (2) 非 CABG 相關 TIMI 輕微出血(輕微出血: 臨床意義性出血伴隨血紅素降低 3 至 <5 g/dl); (3) 臨床相關非嚴重或輕微出血: 出血來至於關鍵部位(包括腹膜後、心包內、玻璃體內/視網膜、脊柱內和關節內出血); 消化道出血伴隨血紅素下降; 和外部因素無關之內眼看出血尿(gross hematuria); 需要耳鼻喉科需求治療之鼻出血; 需要牙科治療的牙齦出血; 根據研究人員的判斷, 出血需要停止接受試驗用藥; 這些出血事件伴隨著血紅素 <3 g/dl 的減少; (4) 其他出血: 除嚴重出血、輕微出血或臨床相關的非嚴重或輕微出血事件外的所有出血。

PRASFIT-ACS/ Saito, S/ 2014[22]	隨機分派、雙盲、活性對照、第三期試驗	1363	Prasugrel	502/685	<p>1. 男性/女性年齡<math>\geq</math>20歲</p> <p>2. 隨機分派前72小時內有胸部不適(chest discomfort)或缺血症狀持續<math>\geq</math>10分鐘</p> <p>3. ST-segment deviation <math>\geq</math>1mm 或 T-wave inversion <math>\geq</math>3mm 或心臟壞死標記濃度升高</p>	<p>1. 難治型危及生命的心室性心律不整</p> <p>2. 目前診斷血小板減少性紫斑(thrombocytopenia purpura)或粒細胞缺乏症(agranulocytosis)或具有相關病史</p> <p>3. 全血細胞減少(pancytopenia)或再生不良貧血(aplastic anemia)</p> <p>4. 顱內出血(intracranial bleeding)病史</p> <p>5. 缺血性中風/暫時性腦缺血發作(ischemic stroke / TIA)病史</p> <p>6. 出血疾病病史或傾向出血疾病</p> <p>7. 控制不當的高血壓</p> <p>8. 嚴重肝或腎損傷</p> <p>9. 紐約心臟協會(New York Heart Association, NYHA)定義之心衰竭 grade IV</p> <p>10. 開始接受試驗用藥5天內接受過thienopyridine治療或24小時內接受血栓栓溶解治療(thrombolytic)</p>
---------------------------------	--------------------	------	-----------	---------	---	--

表五 PRASFIT-ACS 臨床試驗療效及安全性評估比較

療效評估				
主要療效指標	指標評估終點	Prasugrel (n=685) ; n (%)*	Clopidogrel (n=678) ; n (%)*	Hazard ratio (95% CI)
嚴重心血管不良事件(MACE)發生率	24 週	64 (9.4)	80 (11.8)	0.77 (0.56 至 1.07)
• 心血管因素導致死亡		9 (1.3)	6 (0.9)	1.45 (0.51 至 4.07)
• 非致命心肌梗塞		52 (7.6)	68 (10.1)	0.74 (0.52 至 1.06)
• 非致命性缺血性中風		3 (0.4)	7 (1.0)	0.43 (0.11 至 1.68)
安全性評估				
非 CABG 相關出血事件(Non-CABG-Related Bleeding Events)				
整體出血事件	接受最後一次藥物後兩週內	341 (49.8)	247 (36.4)	1.48 (1.25 至 1.74)
TIMI 嚴重出血事件	週內	13 (1.9)	15 (2.2)	0.82 (0.39 至 1.73)

TIMI 輕微出血事件		27 (3.9)	15 (2.2)	1.76 (0.94 至 3.31)
臨床相關出血事件		29 (4.2)	39 (5.8)	0.72 (0.44 至 1.16)
其他出血事件		298 (43.5)	209 (30.8)	1.51 (1.26 至 1.80)

註 MACE= major adverse cardiovascular events ; HR= hazard ratio ; CABG= Coronary artery bypass graft ; TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction ; \*累積發生率(Cumulative incidence)。

## B. 系統性文獻回顧及統合分析

- a. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[23]

2017 年由 Pravesh Kumar Bundhun 等人發表於 *BMC Pharmacology and Toxicology* 的系統性文獻回顧及統合分析，主要目的為藉由直接比較試驗進行系統性評估，比較抗血小板藥物 prasugrel 及 ticagrelor 用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人之不良臨床指標(adverse clinical outcomes)；共納入 4 篇發表於 MEDLINE/PubMed、EMBASE 及 Cochrane 資料庫 prasugrel 及 ticagrelor 之直接比較試驗 (head to head comparison)，563 位病人納入分析(2012 年至 2016 年)，其中 prasugrel 共納入 282 位病人，ticagrelor 共納入 281 位病人，納入/排除文獻條件如附錄二。

在結果部分，主要評估指標為不良心血管事件發生率<sup>nn</sup>，prasugrel 及 ticagrelor 並未達統計上之差異；而在次要指標則為出血相關事件的發生<sup>oo</sup>，prasugrel 及 ticagrelor 兩項藥品亦未達統計上差異；結果如表六。

作者小結，在接受 prasugrel 及 ticagrelor 之急性冠狀動脈症候群病人，兩項藥品在不良心血管事件發生率及出血事件發生皆為相似；兩項抗血小板藥品之直接比較試驗並未有顯著上之差異。

表六 Pravesh Kumar Bundhun 等人統合分析主要及次要評估指標比較

	prasugrel 及 ticagrelor odds ratios (95% CI)	P 值	I <sup>2</sup> (%)
<b>主要評估指標</b>			

<sup>nn</sup>主要評估指標包含 1. MACEs(包含死亡、心肌梗塞及中風或任一下列所提及之指標)、2. 死亡率(因心因性或非心因性導致死亡)、3. cardiac death、4. 支架栓塞、5. 中風及 6. 心肌梗塞。

<sup>oo</sup>次要評估指標包含 1. 任何出血(嚴重[major]、輕微[minor]或最小[minimal])、2. TIMI 定義之輕微出血、3. TIMI 定義之嚴重出血、4. TIMI 定義之最小出血及 5. 由 academic research consortium 定義之出血(BARC)。

死亡率	1.52 [0.42 至 5.45]	0.52	0
心肌梗塞	0.59 [0.08 至 4.58]	0.62	0
MACE	0.91 [0.37 至 2.21]	0.83	0
中風	0.60 [0.08 至 4.58]	0.62	0
支架栓塞	0.59 [0.08 至 4.58]	0.62	0
<b>次要評估指標</b>			
任何出血	1.30 [0.64 至 2.64]	0.47	37
TIMI 輕微出血	3.11 [0.48 至 19.94]	0.23	1
TIMI 最小出血	2.39 [0.35 至 16.42]	0.38	0
BARC 定義之出血	0.92 [0.39 至 2.13]	0.84	0

註 MACEs=major adverse cardiac events ; TIMI=thrombolysis in myocardial infarction ; BARC=bleeding defined by the academic research consortium.

- b. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies[24]

2017 年由 Hussam Watti 等人發表於 *International Journal of Cardiology* 的系統性文獻回顧及統合分析，主要目的為藉由隨機分派及非隨機分派試驗，比較口服 P2Y<sub>12</sub> 受體拮抗劑(如 prasugrel 及 ticagrelor)用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人之相對療效及安全性；共納入 9 篇<sup>PP</sup>發表於 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register of Clinical Trial 及 CINAHL 資料庫之文獻，21,360 位病人納入分析(15,666 位接受 prasugrel，5,694 位接受 ticagrelor)，追蹤持續時間為 7 天至 1 年，但為了減少異質性，此文獻統合分析僅評估追蹤後第 30 天指標；主要評估指標包括死亡率、心肌梗塞、中風、重複血管重建術(repeat revascularization)、支架栓塞及 BARC 出血等級 $\geq 2$ 。

在結果部分，相較於 ticagrelor，prasugrel 具較低心肌梗塞發生率(1.9% vs. 0.8%)，odds ratio 為 0.54 (95% CI 為 0.29 至 0.99)， $P=0.05$ ， $I^2=43\%$ ；除此之外，相較於 ticagrelor，prasugrel 具較低 BARC 出血等級 $\geq 2$  及支架栓塞發生風險的趨勢；而死亡率、重複血管重建術及中風，兩藥品並未具差異；結果如表七。

作者小結，基於觀察性及隨機分派試驗的統合分析結果指出，針對接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人，在追蹤 30 天指標顯示，prasugrel 相當於或優於 ticagrelor；儘管如此，仍需藉由大型隨機分派試驗合併長期追蹤試驗，評估最具優勢之 P2Y<sub>12</sub> 受體拮抗劑藥品。

<sup>PP</sup>包含 4 篇隨機分派試驗及 5 篇觀察性研究。



表七 HussamWatti 等人統合分析主要評估指標比較

	Prasugrel vs ticagrelor (%)	Prasugrel vs ticagrelor odds ratios (95% CI)	P 值	I <sup>2</sup> (%)
死亡率	2.1 vs. 2.4	0.84 (0.64–1.09)	0.19	0
心肌梗塞	0.8 vs. 1.9	0.54 (0.29 至 0.9)	0.05	43
重複血管重建術 (repeat revascularization)	1.6 vs. 2.1	0.82 (0.61–1.10)	0.19	0
支架栓塞	0.3 vs. 0.6	0.55 (0.28–1.07)	0.08	0
中風	0.2 vs 0.3	0.68 (0.25–1.83)	0.44	0
BARC 出血等級 ≥2	2.5 vs. 3.8	0.75 (0.59–0.95)	0.02	0

## (五)建議者提供之資料

建議者共提供 6 篇相關文獻作為參考，如表八。

表八 建議者提供之文獻彙整

文件	標題	文獻類型
文獻一	Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes[7]	TRITON-TIMI 38 隨機對照試驗 (Prasugrel 60mg/10mg)
文獻二	The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Chinese, Japanese, and Korean subjects compared with healthy Caucasian subjects[15]	藥物動力學 (pharmacokinetics) / 藥效動力學試驗 (pharmacodynamics)
文獻三	Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention[16]	隨機對照試驗
文獻四	Efficacy and Safety of Adjusted-Dose Prasugrel Compared With Clopidogrel in Japanese Patients With Acute Coronary Syndrome – The PRASFIT-ACS Study –[22]	隨機對照試驗
文獻五	Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study[25]	PRASFIT-ACS 基因分析
文獻六	CYP2C19 基因多型性在臨床藥物基因體篩檢的重要性	一般文獻

(1) 文獻一已摘錄於 NICE 評估報告，在此不多做贅述。

(2) 文獻二至三皆已於「二、疾病治療藥品於我國之收載現況」部分摘錄，在此

不多做贅述。

- (3) 文獻四已於(四)其他實證摘錄，在此不再多做贅述。
- (4) 文獻五主要利用事後檢定(post hoc analysis)評估細胞色素 P450 2C19(CYP2C19)多型性(polymorphisms)對於 Prasugrel 及 Clopidogrel 之間療效和安全性的影響。

結果指出，兩組間各基因型(快速代謝型[extensive metabolizers, EM]及中度代謝型[intermediate metabolizers, IM]+代謝功能不佳[poor metabolizers, PM])之嚴重、輕微及臨床相關出血的發生率均為相似。

- (5) 文獻六主要結論為針對東方國家，CYP2C9 基因檢測型對臨床藥物基因體篩檢的重要性。

#### 四、療效評估結論

##### (一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

基於亞洲族群考量，本案建議起始劑量為 20mg，維持劑量為 3.75mg；而 CADTH/pCODR(2011 及 2012)、PBAC(2009)、NICE(2014)及 SMC(2009)之醫療科技評估報告起始劑量皆為 60mg，維持劑量皆為 10mg；以下摘錄之評估報告結論供收載參考。

##### CADTH/pCODR (加拿大)

2018 年 3 月 26 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字"prasugrel"，尋獲 1 份 CADTH 公告之評估報告與本案有關；加拿大藥物專家委員會(Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC)於 2011 年 2 月公告，不建議收載「prasugrel 合併 aspirin 用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人，二級預防短期或長期粥狀動脈硬化血栓(atherothrombosis)事件發生」，包含下列兩族群：

1. 不穩定心絞痛或無 ST 波上升型心肌梗塞需接受冠狀動脈介入性治療
2. ST 波上升型心肌梗塞需接受初次冠狀動脈介入性治療(primary PCI)或延遲性冠狀動脈介入性治療(delayed PCI)

此決議委員會基於因 TRITON-TIMI 38 試驗設計，prasugrel 和 clopidogrel 相對療效具不確定性；相較於 clopidogrel，prasugrel 具統計上顯著性增加主要出血事件的發生比率。除此之外，CADTH 列了下列兩項相關註釋(Of Note)：

1. 儘管 prasugrel 對於已接受 clopidogrel 和 acetylsalicylic acid(ASA)而發生支架栓塞的病人可能具備一些益處；然而，並未有直接數據支持此建議。
2. 委員會表示相較於 clopidogrel，prasugrel 潛在性增加惡性腫瘤(malignancy)的發生頻率，同時委員會認為需要前瞻性(prospectively)收集相關數據；法規主管機關(regulatory authorities)要求，腫瘤數據將在正進行之 TRILOGY-ACS 試驗進行前瞻性收集及分析。

經廠商再次重新提交後，加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2012 年 6 月公告，基於廠商所提交的經濟評估受到加拿大族群不確定性的限制；特別是 TRITON-TIMI 38 試驗計畫要求(protocol requirements)，關於接受 clopidogrel 相關的冠狀動脈介入性治療，可能誇大加拿大病人族群 prasugrel 相對臨床效益；委員會不建議以廠商提交價格(price)收載。除此之外，CADTH 亦註釋(Of Note)，基於臨床證據及成本(cost)回顧，委員會提及降低費用將可增加列入(list)或列入合併準則(list with criteria)的可能性。

## PBAC (澳洲)

2018 年 4 月 09 日於 PBAC 網頁鍵入關鍵字"prasugrel"，尋獲 1 份 CADTH 公告之評估報告與本案有關；PBAC 於 2009 年 7 月公告之評估報告，委員會建議以簡化式事前申請(Authority required [streamlined])收載「prasugrel 合併 aspirin 用於需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群(包含心肌梗塞或不穩定心絞痛)病人」；可作為曾接受過 thienopyridine 合併 aspirin 治療的冠狀動脈症候群且接受冠狀動脈介入治療的病人之持續治療方式。

此決議是基於 PBAC 認為相較於 clopidogrel，prasugrel 更具成本效益(cost effectiveness)；PBAC 認同 prasugrel 更具療效，但 prasugrel 導致不良出血事件的發生比率高於 clopidogrel；然而 PBAC 認為，prasugrel 相對臨床益處，在於較優勢的具備減少非致命性心肌梗塞事件，略微抵銷其安全性資料(safety profile)。

## NICE (英國)

2018 年 4 月 09 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字"prasugrel"，尋獲 1 份 NICE 於 2014 年 7 月 23 日公告之單一科技評議指引(Technology appraisal guidance 317)與本案有關；NICE 建議收載「10mg prasugrel 併用 aspirin 在上市許可範圍內用於需接受初次或延遲冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人(包含不穩定心絞痛、無 ST 波上升型心肌梗塞及 ST 波上升型心肌梗塞)，用於預防動脈血栓

(atherothrombotic events)事件發生之治療選擇」<sup>99</sup>；NICE 同時建議僅用於下列病人治療選項之一：

1. 必要接受即時初次冠狀動脈介入性治療之 ST 波上升型心肌梗塞病人
2. 接受 clopidogrel 治療期間仍發生支架栓塞(stent thrombosis)
3. 糖尿病病人

委員會同意針對 STEMI、支架栓塞、UA、NSTEMI 或無論是否有 STEMI 的糖尿病病人族群，prasugrel 皆優於 clopidogrel；而對於 UA 或 NSTEMI 病人族群，因為在 TRITON-TIMI 38 試驗到英國實際臨床執行上缺乏普遍性，prasugrel 不確定是否優於 clopidogrel。而 prasugrel 和 ticagrelor 之間的臨床效益，不論是 STEMI、UA 或 NSTEMI，並無法區分兩者之間的臨床效益；然而僅針對 STEMI，仍有部分支持 prasugrel 具備臨床相等性(clinical equivalence)的可能性。

## (二) 療效參考品

Efient Film-coated Tablets 3.75 mg 及 5mg 的主成分為 prasugrel，prasugrel 的 ATC 分類碼為 B01AC22，同屬 B01AC 者尚有其他 23 種成分；在綜合考量 prasugrel 之 ATC 碼、國際最新之治療指引建議、我國健保已給付藥品、健保給付規定，以及目前可以獲得的實證資料，本案較合適的療效參考品應為 ticagrelor (B01AC24)、clopidogrel (B01AC04)及其複方藥品(Clopidogrel/Acetylsalicylic acid, CoPlavix [B01AC30])；其中 clopidogrel 具直接比較試驗。

## (三) 臨床相對療效實證與安全性

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無相關、研討會摘要之文獻；針對需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群病人，僅納入 1 篇 20/3.75mg prasugrel 直接比較試驗，此試驗來至於 PRASFIT-ACS；系統性回顧及統合分析並未尋獲 20/3.75mg prasugrel 相關之文獻。

### **PRASFIT-ACS 試驗**

PRASFIT-ACS 試驗由 Shigeru Saito 等人於 2014 年發表於 *Circulation Journal* 之日本多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗；受試者被隨機分派至 20/3.75mg prasugrel 組及 300/75mg clopidogrel 組，2 組皆同時併用 aspirin (首次劑量為 81

<sup>99</sup>原文為 Prasugrel 10 mg in combination with aspirin is recommended as an option within its marketing authorisation, that is, for preventing atherothrombotic events in adults with acute coronary syndrome (unstable angina [UA], non-ST segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) having primary or delayed percutaneous coronary intervention.

至 330 mg，爾後為 81 至 100mg/天)治療 24 至 48 週並追蹤 14 天；主要目的為針對需接受冠狀動脈支架(coronary artery stenting)的急性冠狀動脈症候群日本病人，比較調整劑量之 prasugrel 和 clopidogrel 相對療效及安全性評估。

主要療效指標為，在接受 24 週治療後，嚴重心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)發生率，其定義為複合性心血管死亡、非致命心肌梗塞(non-fatal myocardial infarction)、非致命性缺血性中風(nonfatal ischemic stroke)；安全性指標為至接受最後一次藥物後兩週內，發生非 CABG 相關之出血事。

#### 1. 主要療效指標

在接受 24 週治療，clopidogrel 及 prasugrel 發生 MACE 比率分別為 11.8% 及 9.4%，風險比率差(risk reduction)為 23%，hazard ratio 為 0.77，95% CI 為 0.56 至 1.07。

#### 2. 安全性指標

至接受最後一次藥物後兩週內，在發生非 CABG 相關之嚴重出血事件兩組發生率為相似(prasugrel 1.9% vs clopidogrel 2.2%)，hazard ratio 為 0.82，95% CI 為 0.39 至 1.73。

而在整體出血事件及其他出血事件發生比率，prasugrel 皆高於 clopidogrel，詳細結果請參閱表五。

作者小結，Prasugrel 20/3.75mg 與低缺血事件具關聯性，其結果相似於 TRITON-TIMI 38 試驗，且在日本族群有較低風險的臨床嚴重出血發生。

### (四) 醫療倫理

無系統性之資料可供參考。

## 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)	分別於 2011 年 2 月及 2012 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2009 年 10 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 7 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2009 年 9 月公告醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 分別於 2011 年 2 月[17]及 2012 年 6 月[18]公告 prasugrel 的共同藥物審查報告，於 2011 年 2 月的評估結果 Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 為不建議收載，於 2012 年 6 月加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 的評估結果為不建議於建議給付價下收載 prasugrel。

廠商提出一份評估區間為 40 年的成本效用分析報告比較 prasugrel 與

clopidogrel 在接受 PCI 治療的 ACS 病人的成本與臨床效果。該分析為採用馬可夫模型，前 15 個月的數據是依據 Triton-TIMI 38 試驗，在超過 15 個月的部份，則採用心血管死亡與非心血管死亡的事件發生率。據廠商提供的資料相較於 clopidogrel，由於在心血管死亡及心肌梗塞事件的下，prasugrel 與存活期 (0.04) 及經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY) (0.03) 的些微改善相關。在評估區間內的 prasugrel 的總費費相較於 clopidogrel 高 (\$129 加幣)，主要是由於前 15 個月藥費的藥費較高。廠商預估每一經健康生活品質校正生命年 (QALY) 的花費為 \$4,431 加幣及 prasugrel 相較於 clopidogrel 每一生命年的遞增成本為 \$3,003 加幣。

由於該分析主要受限於缺乏 Triton-TIMI 38 試驗的可推論性，因此委員會認為在 prasugrel 的成本效益在加拿大的臨床環境下具不確定性。

Prasugrel 的每日藥費 (\$3.14 加幣) 高於 clopidogrel (\$2.58 加幣)。

於 2012 年 6 月，CADTH 公告的藥物共同審查提到數點廠商提交的模型之限制：之前委員會關切的經濟評估推論性的議題依舊；clopidogrel 的藥費是採原廠藥之藥價計算。在廠商重新送件的過程中，clopidogrel 的學名藥已可取得，使得 clopidogrel 每日藥費由 \$2.63 加幣降至 \$0.66 加幣，當將學名藥的藥價納入考量後，針對 ACS 的病人，prasugrel 的每一經健康生活品質校正生命年 (QALY) 的遞增成本將增加至 \$21,546 加幣，對於 ST 上升型心肌梗塞 (STEMI) 的次族群，其遞增成本為 \$10,212 加幣。

Prasugrel 的每日藥費 (10mg, \$2.66 加幣) 約為 clopidogrel 每日藥費 (75mg, \$0.66 加幣) 的四倍。

## 2. PBAC (澳洲)

依澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2009 年 7 月的會議結論，建議收載 Prasugrel 5 毫克和 10 毫克的錠劑，限制與 aspirin 併用於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症 (心肌梗塞或不穩定型心絞痛) 病人；廠商提出以臨床試驗為基礎的經濟研究中，prasugrel 相較於 clopidogrel，於試驗時間 15 個月，避免額外一件心血管死亡/心肌梗塞/中風事件所需的遞增成本預估少於 \$15,000 澳幣。在評估區間於 40 年的經濟評估模型中，prasugrel 相較於 clopidogrel，試驗中的意圖治療群體 (ITT population) 及其他不同的病人族群其每一經健康生活品質校正生命年 (QALY) 的遞增成本也預估少於 \$15,000 澳幣 [19]。

由於 PBAC 評估的品項與此次申請之建議者建議之品項的成份含量及使用劑量不符，故不針對其經濟評估報告加以詳述。

### 3. NICE (英國)

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) 在 2014 年 7 月發布的 NICE 單一科技評值指引 (technology appraisal guidance 317), 建議 prasugrel 10 毫克併用 aspirin 於其上市許可證內, 作為用於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人, 以預防動脈粥樣血栓性事件的治療選項之一[20]。由於 NICE 評估的品項與此次申請之建議者建議之品項的成份含量及使用劑量不符, 故僅於下列簡述其結果。

廠商提交一份分兩階段進行之馬可夫模型, 第一階段橫跨 TRITON-TIMI 38 試驗的區間, 第二階段則外推試驗結果及成本至死亡或模型的評估區間, 40 年。NICE 科技評議委員會推斷最有可能的成本效益估計值於 ST 波段上升的心肌梗塞 (STEMI) 且罹患糖尿病病人, 其每增加一 QALY 的花費為為 £1,600 鎊, 在沒有糖尿病的 ST 波段上升的心肌梗塞 (STEMI) 病人, 其每增加一 QALY 的花費為為 £6,600 鎊, 在沒有糖尿病的不穩定型心絞痛 (UA) /非 ST 波段上升的心肌梗塞 (NSTEMI) 病人, 其每增加一 QALY 的花費為為 £4,700 鎊, 而在有糖尿病的不穩定型心絞痛 (UA) /非 ST 波段上升的心肌梗塞 (NSTEMI) 病人族群, prasugrel 相較於 clopidogrel 有較少的花費且較有效。

### 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) 於 2009 年 9 月發布的第 562/09 號建議, 接受收載 prasugrel 和 aspirin 共同投予於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人, 用以預防動脈粥樣血栓性事件, 限制使用於蘇格蘭國民健康服務 (National Health Service, NHS) 和適合接受劑量 10 毫克劑量的 prasugrel 的病人[21]。由於 SMC 評估的品項與此次申請之建議者建議之品項的成份含量及使用劑量不符, 故僅於下列簡述其結果。

廠商提交一份以第三期樞紐試驗的個別病人數據外推及採用馬可夫模型進行 prasugrel (速效劑量為 60 毫克和每日 10 毫克的維持劑量) 併用 aspirin 的成本效用分析, 比較策略為 clopidogrel (速效劑量為 300 毫克和每日 75 毫克的維持劑量) 併用 aspirin, 其評估區間為 40 年。SMC 認為廠商的模型分析結果過於樂觀並要求針對委員會提出的議題進行額外分析, 其修正後的分析結果為每增加一 QALY 的花費為 £11,262 鎊; 在次族群分析中, 針對 ST 波段上升的心肌梗塞 (STEMI) 病人, 每增加一 QALY 的花費為 £5,414 鎊, 對於不穩定型心絞痛 (UA) /非 ST 波段上升的心肌梗塞 (NSTEMI) 病人, 每增加一 QALY 的花費為 £19,220 鎊。



## 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：

<b>Population</b>	納入條件：acute coronary syndrome 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	Prasugrel
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	Quality of life estimate, cost estimate
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 4 月 20 日及 2018 年 4 月 23 日，以（prasugrel）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表六。

### (2) 搜尋結果

以 prasugrel 作為關鍵搜索字，於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 資料庫中搜尋，至 2018 年 4 月 23 日止，排除排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，共尋獲 14 篇文獻，其中 4 篇為回溯性的觀察性研究、另外 10 篇為成本效果分析或成本效用分析，其中一篇為英國國家衛生研究院（National Institute for Health Research）進行的研究，已於 NICE 報告中簡述。

4 篇回溯性的觀察性研究分別為不同廠商贊助之比較不同治療策略之醫療照護資源使用及花費的成本分析研究（cost analysis），全部使用美國的資料庫，其中 2 篇分別為不同廠商進行之比較 clopidogrel 和 prasugrel 在當次住院期間的平均住院時間和住院花費[26]及比較使用 clopidogrel 或 prasugrel 的病人，出院後

30 日和 365 日的醫療照護花費差異[27]，另外兩篇為同一廠商贊助之比較 prasugrel 和 ticagrelor 的回溯性研究[28, 29]：第一篇分析的資料庫為美國以醫院為基礎的資料庫，納入族群為 2009 年 7 月至 2011 年 6 月出院之主診斷為急性冠心症病人且於當次住院有進行經皮冠狀動脈介入性治療及使用 clopidogrel 或 prasugrel 藥物，其結果發現經傾向分數分層調整後，當次住院使用 clopidogrel 組的病人及使用 prasugrel 組的病人在出血事件的比率不具顯著性地差異，但使用 prasugrel 治療之組別的病人於平均住院時間及住院花費皆較 clopidogrel 組的病人的少，分別少 0.22 天及美金\$375 元[26]；第二篇分析的數據包括醫療保險註冊記錄、納入族群的人口統計變項、住院及門診醫療服務和門診病人的處方調劑記錄，納入族群為於觀察期間 2009 年 1 月 1 日至 2012 年 7 月 31 日因急性冠心症住院或急診的病人，其分析結果能強力證明在使用 clopidogrel 組的病人，於出院後 30 日的全因和急性冠心症相關之住院及門診費用皆低於使用 prasugrel 組的病人；雖然於 365 天使用 clopidogrel 組的病入之全因和急性冠心症相關之門診費用也低於使用 prasugrel 組的病人，但證據不足以顯示其差異具意義；在 30 天和 365 天兩組之全因及急性冠心症相關之急診就診費用的點估計相似，但由於該結果變量的變異性大，使得其統計結果具不確定性[27]。

在兩篇廠商贊助之比較 prasugrel 和 ticagrelor 的回溯性研究中，Molife 等人利用以醫院收費為主的資料庫比較使用 prasugrel 或 ticagrelor 治療的經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人，出院後 30 天及 90 天之醫療照護資源使用及花費。納入的病人族群為 2011 年 8 月 1 日至 2013 年 4 月 30 日因經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症住院且使用 prasugrel 或 ticagrelor 治療的病人。研究結果顯示經傾向分數配對 (propensity-matched) 後，prasugrel 組和 ticagrelor 組兩組在當次住院時間、全因及心血管相關再住院皆的相對風險皆無顯著的差異；在因心肌梗塞的再住院風險及因呼吸困難而門診的風險，使用 prasugrel 組的病人顯著地較使用 ticagrelor 組的病人低；在整體醫療照護花費上，包括當次住院期間、出院後 30 日、出院後 90 日等兩組皆不具顯著性的差異[28]。Simeone 等人則比較兩藥物一年實際醫療照護資源的利用及藥物使用方式，使用的資料庫為病人級別的綜合數據資料庫，包含不同醫療保險和付費者的醫療和藥事給付，納入的病人族群為 2011 年 8 月 1 日至 2013 年 5 月 31 日住院病人，該次住院的出院日作為此次研究的首日。Simeone 等人的研究結果顯示經傾向分數配對 (propensity-matched) 後使用 ticagrelor 組的病人每月有較高之醫療資源使用次數和較高之心血管相關之再住院比例，但兩組病人在全因的費用上並無顯著性地差異；此外，使用 ticagrelor 的病人有較高的轉換藥物比例，因此平均的使用天數上，prasugrel 組的病人較 ticagrelor 組的病人長，但兩組在平均的配合度並無顯著性地差異[29]。

在成本效果或成本效用中，分別有一篇加拿大的研究[30]、三篇美國研究[31-33]、五篇歐洲研究[34-38]和一篇新加坡的研究[39]。加拿大 Abdel-Qadir 等

人以安大略省健康暨長期照護部（Ontario Ministry of Health and Long-Term Care）的觀點進行於急性冠心症後以 clopidogrel、prasugrel 或 ticagrelor 治療 12 個月的經濟效益評估，採馬可夫模型，評估期間為終身，並依據加拿大的指引的定義如果遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio，ICER）低於 \$50,000 加幣/QALY，可視為高價值的替代治療，並且針對效用值和花費採 5% 的折現率。研究結果顯示 ticagrelor 相較於 clopidogrel 的 ICER 值為每增加一經健康生活品質校正生命年（Quality-adjusted life year，QALY）需花費 \$12,205 加幣，而 prasugrel 相較於 clopidogrel 的 ICER 值為每增加一 QALY 需花費 \$57,630 加幣，以願付價格閾值（willingness-to-pay）為 \$50,000 加幣/QALY 進行模擬時，ticagrelor 為首選治療的機率約為 90% [30]。

在三篇美國的研究中，採用的觀點皆不同，分別有美國社會觀點 [31]、美國健康照護系統的觀點 [32] 及管理照護機構的觀點 [33]；後兩篇廠商贊助之研究，採用成本效果分析方法（cost-effectiveness analysis）。以美國社會觀點的研究為利用馬可夫模型比較在經皮冠狀動脈介入性治療或心肌梗塞後，5 種的不同治療選項合併使用 aspirin 治療 12 個月的成本效益，5 種不同治療選項包含：clopidogrel 學名藥、prasugrel、ticagrelor、經基因檢測具有 CYP2C19 才接受 ticagrelor、經基因檢測具有 CYP2C19 才接受 prasugrel；雖評估角度為社會觀點，但在納入的成本僅包含直接及後續引發之醫療成本，模型的評估區間為終身，成本及效用值每年皆會進行 3% 的折現。模擬結果顯示，在只考量藥物的策略下，prasugrel 相對較昂貴，相較於 clopidogrel，其 ICER 值為美金 \$124,400 元/QALY 而 ticagrelor 相較於 prasugrel 的 ICER 值為 \$22,800 美元/QALY。Prasugrel 因 extended dominance 被排除後，ticagrelor 相較於 clopidogrel 的 ICER 值為 \$40,300 美元 [31]。

在美國照護系統為觀點的研究，Mahoney 等人利用 prasugrel 的臨床試驗 TRITON-TIMI 38 的數據和 Saskatchewan Health Database 中相似族群的長期存活率統計模型，進行 prasugrel 和 clopidogrel 的成本效益評估。詳細的資源使用是利用來自 8 個國家的收案病人群進行前瞻性的研究蒐集而得，住院成本為以診斷關聯群和住院期間的併發症的基礎上進行推估，心血管藥物的費用則採藥品之批發價（clopidogrel 每日藥費 \$4.62 美元；prasugrel 每日藥費 \$5.45 美元）。整體的追蹤期間的中位數為 14.7 個月，在使用 prasugrel 組的病人，由於涉及經皮冠狀動脈介入性治療的再住院較低，整體平均費用每位病人少 \$221 美元（95% confidence interval :-759—299）。因為降低非致命性心肌梗塞發生率，prasugrel 組的平均餘命增加 0.102 年。在假設 clopidogrel 的學名藥藥費為每日 \$1 美元，prasugrel 遞增的淨成本為每位病人 \$966 美元，遞增成本效益比值為每增加一生命年需 \$9,727 美元。在經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人，以 prasugrel 治療達 15 個月，相較於 clopidogrel，為經濟上佔優勢的治療策略 [32]。

另一篇美國研究主要為探討運用臨床試驗族群之數據至一般臨床族群的成

本效益之適用性，以管理照護機構的觀點建構比較併用 aspirin 的 prasugrel 治療相較於併用 aspirin 的 clopidogrel 治療於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人的成本效益模型，該模型評估區間為在經皮冠狀動脈介入性治療期間或後接受 thienopyridine 治療的病人 15 個月的心血管事件之發生率、或出血相關效果、平均餘命和成本。在以 clopidogrel 治療組的急性冠心症後事件發生率數據來自於管理照護機構；prasugrel 相對於 clopidogrel 的事件相對風險依據兩個藥品之藥品－藥品直接比較臨床試驗。模型之基礎值分析結果顯示在管理照護機構的病人群，相較於使用 clopidogrel 治療，使用 prasugrel 治療較為省錢且較少臨床事件發生。在可能取得價格較低之 clopidogrel 學名藥情境下，prasugrel 相較於 clopidogrel 的成本效益比值介於每增加一生命年需花費\$6,643 美元至\$13,906 美元[33]。

五篇歐洲研究中包含英國國家衛生研究院（National Institute for Health Research）進行的以英國國民健康服務（National Health Service, NHS）為分析觀點的研究[38]、以西班牙健康照護體系為分析觀點的研究[35]、挪威健康照護部門為分析觀點的研究[36]、和另外兩篇則涵蓋多個國家成本效益分析研究[34, 37]；除挪威及英國進行的研究外，另三篇研究皆為廠商贊助之研究且只比較 clopidogrel 和 prasugrel 兩治療策略[34, 35, 37]；英國的研究，已於 NICE 報告中簡述。

Davies 等人進行的以西班牙健康照護體系為分析觀點，採馬可夫模型評估病人終身的健康成效（health outcome）、QALYs、生命年和花費並每年針對成本和成效進行 3% 的折現。分析結果 prasugrel 和 clopidogrel 的總治療費用分別為 €11,427 歐元和 €10,910 歐元，研究藥物的平均費用 prasugrel 較 clopidogrel 多 €538 歐元；12 個月再住院的費用，因 prasugrel 組血管重新灌流（revascularisation）的比率較低，故較 clopidogrel 組的費用低 €79 歐元；由於 prasugrel 組的平均餘命較長（增加 0.071 生命年和 0.054 QALYs），故在超過 12 個月的住院費用較 clopidogrel 組的費用多 €55 歐元；每增加一生命年和每增加一經健康生活品質校正生命年的遞增成本分別為 €7,198 歐元和 €9,489 歐元。在每增加一經健康生活品質校正生命年的願給付價格閾值為 €30,000 歐元之情境下，相較於 clopidogrel，使用 prasugrel 於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人為符合成本效益的治療策略[35]。另一篇 Davies 等人的研究，採用的模型和前一篇文章的模型架構相同，以四個不同國家的健康照護系統為觀點進行成本效益分析，包括德國、瑞典、荷蘭和土耳其。除荷蘭的成效和費用採不同的折現率（1.5% 和 4%）外，其於國家的折現率皆採 3%。分析結果德國、瑞典、荷蘭和土耳其的每增加一經健康生活品質校正生命年的遞增成本分別為 €14,350 歐元、€6,520 歐元、€7,369 歐元、€7,249 歐元[34]。

前述兩篇 Davies 的研究，模型中的臨床參數皆採 TRITON-TIMI 38 試驗所

得之數據，而在 Wein 等人的研究中，納入的臨床參數則引用於以西歐人為主的 BASKET-PROVE (BP) I 和 II 試驗，分別使用的藥物為 clopidogrel 和 prasugrel，由丹麥、德國、及瑞士的健康照護系統觀點評估兩藥物的成本效益。兩試驗收納的病人分別為 1,012 人和 985 人，追蹤的時間為 2 年，因此不採用折現。分析結果顯示在 prasugrel 組的病人有較高的總費用支出、分別為 €1,116.3 歐元 (丹麥)、€1,063.5 歐元 (德國) 及 €880.8 (瑞士) 歐元；遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為負值，每增加一經健康生活品質校正生命年的遞增成本分別為 €-45,907 歐元 (丹麥)、€-39,909 歐元 (德國) 及 €-33,435 (瑞士) 歐元。Wein 等人發現在西歐的急性冠心症病人相較於 TRITON-TIMI 有顯著較低的心臟事件比率且兩組在兩年的經健康生活品質校正生命年並無顯著性的差異，因此認為在目前的藥物價格下，對於西歐的病人，clopidogrel 為符合經濟效益的治療策略[37]。

在以挪威健康照護部門為觀點的研究，Wisløff and Atar 採馬可夫模型進行 clopidogrel、prasugrel 和 ticagrelor 的成本效益分析；模型中療效數據以 prasugrel 和 ticagrelor 之第三期隨機分派臨床試驗為主，評估區間為終身，費用和健康效益的折現率皆為 4%，並以 Norwegian Directorate of Health 建議之每增加一生命年和每增加一經健康生活品質校正生命年的遞增成本 €70,000 歐元下視為符合成本效益。Wisløff and Atar 的基礎值 (base case) 分析結果顯示依成本效益可接受前緣 (cost effectiveness acceptability frontier, 以下簡稱 CEAF)，當成本效益閾值低於 €7,505 歐元/每一生命年時，clopidogrel 為符合成本效益的治療，當成本效益閾值介於 €7,505 歐元/每一生命年和 €7,820 歐元/每一生命年時，prasugrel 為符合成本效益的治療，當成本效益閾值高於 €7,802 歐元/每一生命年時，ticagrelor 為符合成本效益的治療；成本效用分析的結果顯示相較於 clopidogrel，prasugrel 每增加一經健康生活品質校正生命年的遞增成本為 €9,531 歐元，ticagrelor 相較於 prasugrel 每增加一經健康生活品質校正生命年的遞增成本為 €9,987 歐元。在挪威的成本效益閾值為 €70,000 歐元下，使用 ticagrelor，相較於 clopidogrel 和 prasugrel，是符合成本效益的治療[36]。

在搜尋到的成本效用和成本效果分析中，僅有一篇為亞洲的研究[39]。Zhao 等人以馬可夫模型，採新加坡的急性冠心症病人的觀點，評估 ticagrelor 和 prasugrel 相較於 clopidogrel 學名藥的成本效益分析，評估區間為終身，每年以 3% 分別對成本和健康成效做折現。主要成效指標除遞增的生命年外，QALYs 也會納入為評估指標。雖模擬的族群為亞洲病人，但模型中的轉換機率參數採用自 TRITON-TIMI 38 和 PLATO 兩試驗。基礎值分析結果為 prasugrel 和 ticagrelor 分別相較於 clopidogrel，每增加一經健康生活品質校正生命年的遞增成本為 18,921 和 \$18,647 新加坡幣，每增加一生命年的遞增成本為 38,809 和 13,276 新加坡幣；以新加坡平均每人國內生產毛額 (gross domestic product per capita) 為願付價格閾值 (65,000 新加坡幣) 進行機率敏感度分析，prasugrel 和 ticagrelor 相較於

clopidogrel 有 87.1% 和 88.3% 的機率，成為符合成本效益的治療策略。Zhao 等人認為在降低急性冠心症病人的全因死亡率方面，ticagrelor 相較於 prasugrel 是較符合成本效益，但將呼吸困難對 QALYs 的影響納入考量後，兩者對於 clopidogrel 的 ICER 值相似[39]。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

表九、電子資料庫搜尋而得之藥物經濟學研究統整

Author	Population	Perspective; Country	Analytical technique	Time horizon	Source of efficacy	Agent Comparison	Cost items	Results
Kazi et al., 2014 [31]	ACS	Societal; USA	Markov model; CUA	lifetime	TRITON-TIMI 38 trial and PLATO trial	Generic C; Prasugrel; Ticagrelor	Direct medical costs, induced costs; no indirect cost	P vs C: \$124,400/QALY; T vs P: \$22,800/QALY; T vs C: \$40,300/QALY
Abdel-Qadir, Roifman and Wijeysundera, 2015 [30]	ACS	Ontario Ministry of Health and Long-Term Care; Canada	Markov model; CUA	lifetime	TRITON-TIMI 38 trial and PLATO trial	Clopidogrel (C), Ticagrelor (T), prasugrel (P)	Medication, physician costs, hospitalization cost	T vs C: \$12,205/QALY; P vs C: \$57,630/QALY
Wisløff and Atar, 2016 [36]	ACS with planned PCI	Norwegian healthcare sector perspective/ Norway	Markov model; CUA and CEA	Until 100 years old or death	TRITON-TIMI 38 trial and PLATO trial	Clopidogrel, Ticagrelor , prasugrel	Costs of antiplatelet drugs, costs of treatment ( AMI, revascularization, and bleeding )	P vs C €7,505/LYG and €9,531/QALY; T vs P €7,800/LYG and €9,987/QALY
Zhao et al., 2016 [39]	ACS	Patient's perspective/ Singapore	Markov model; CUA	lifetime	TRITON-TIMI 38 trial and PLATO trial	Clopidogrel , Ticagrelor , prasugrel	Costs of antiplatelet drugs, management of ACS, episode of MI and episode of non-CABG-related major bleeding	P vs C \$38,809/LYG and \$18,921/QALY; T vs C \$13,276/LYG and \$18,647/QALY

Author	Population	Perspective; Country	Analytical technique	Time horizon	Source of efficacy	Agent Comparison	Cost items	Results
Mahoney et al., 2010 [32]	ACS with planned PCI	US health care system	Trial-based ;CUA and CEA	lifetime	TRITON-TIMI 38 trial	Prasugrel vs Clopidogrel	Hospitalization, physician service, procedures, Medications,	\$9,727/ life-year gained (LYG) ( if clopidogrel \$1/day )
Mauskopf et al., 2012 [33]	ACS with planned PCI	Managed care organization ( MCO ) ; USA	Model-based; CEA	15 months	TRITON-TIMI 38 trial and MCO database	Prasugrel vs Clopidogrel	Health utilization ( hospitalization, medications, and ER visit )	\$6,643~\$13,906/LYG
Davies et al., 2013 [35]	ACS with planned PCI	Spanish health care system	Markov model; CUA	lifetime	TRITON-TIMI 38 trial	Prasugrel vs Clopidogrel	Medication, hospitalization	€7,198/LYG; €9,489/QALYs
Davies et al., 2013 [34]	ACS with planned PCI	European health care system; Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey	Markov model; CUA	lifetime	TRITON-TIMI 38 trial	Prasugrel vs Clopidogrel	Medication, hospitalization	Germany €14,350/QALYs; Sweden €6,520/QALYs; the Netherlands €7,369/QALYs; Turkey €7,294/QALYs
Greenhalgh et al., 2015 [38]	ACS with planned PCI	NHS/ UK	Markov model; CUA	40 years	NICE guidance TA 210 and CAPRIE trial	Clopidogrel, prasugrel; 12 months	Costs of antiplatelet drugs, Health-care costs (MI, stroke and	STEMI w/ diabetes £ 1,640/QALY; STEMI w/o diabetes



Author	Population	Perspective; Country	Analytical technique	Time horizon	Source of efficacy	Agent Comparison	Cost items	Results
							death)	£ 6,626/QALY; UA/NSTEMI w/ diabetes, prasugrel is dominant ; UA/NSTEMI w/o diabetes £ 4,667/QALY
Wein et al., 2017 [37]	ACS underwent PCI with DES implantation	Danish, German and Swiss health care system	Trial-based ;CUA and CEA	2 years	BASKET-PROVE (BP) I and BPII	Prasugrel vs Clopidogrel	Medications, Cardiac events and bleeding events	Denmark €-45,907/QALYs; Germany €-39,909/QALYs; Switzerland €-33,435/QALY
ACS: acute coronary syndrome; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; CEA: Cost-effectiveness analysis; CUA: Cost-utility analysis; DES: drug eluting stent; AMI: acute myocardial infarction; MI: myocardial infarction; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; UA : unstable angina; CABG: coronary artery bypass graft								

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

在國內的觀察性研究中，Shyu 等人於 2011 年發表台灣急性冠心症病人臨床特徵、處置及院內的成效之前瞻性觀察性研究，收納的病人為 2008 年至 2010 年 20 歲以上因急性冠心症且於 24 小時就醫的病人，追蹤時間為出院後 12 個月，該研究共收納 3,183 名病人，ST 段上升型和非 ST 段上升型心肌梗塞及不穩定型心絞痛病人所佔的比例分別為 52.3%、33.9%及 12.2%；在所有收案的病人中，平均年齡為 63 歲，男性約佔 78%，其中在 ST 段上升型心肌梗塞的病人組別男性比例較高（84%），且年齡較低（61 歲）；在該群病人的出院帶藥中，有使用 clopidogrel 藥物的病人約佔 84.6%，同時使用 clopidogrel 和 aspirin 合併治療的病人約佔 74.8%[40]。以同一收案的族群進行的另一篇分析中，出院後 12 個月使用 clopidogrel 和 aspirin 合併治療的病人約佔所有收案病人的 24.9%[41]。

在另一篇 Cheng 等人的國內前瞻性觀察研究中，納入的病人族群為 2004 年至 2006 年間出院診斷含不穩定型心絞痛或非 ST 段上升型心肌梗塞之成年人，追蹤時間為 12 個月，並依出院帶藥中抗血小板藥物之處方型態分為三族群：僅使用 aspirin、僅使用 clopidogrel 和合併兩種抗血小板藥物。在收案的 1,331 名病人中，出院帶藥含 clopidogrel 成份的病人約佔 83%，使用 clopidogrel 和 aspirin 合併治療的病人約佔 61.8%，出院後 12 個月使用 clopidogrel 和 aspirin 合併治療的病人約佔所有收案病人的 12.6%。在使用 clopidogrel 和 aspirin 合併治療的病人組別中，約有 25 至 30%的病人使用合併治療處方至出院後 9 個月[42]。

依衛生福利部公布之全民健康保險醫療統計年報，國內 2012 年至 2016 年因心肌梗塞住院之人數為 21,150 人至 24,671 人，依性別分別為男性為 14,843 人至 17,297 人，女性為 6,307 人至 7,374 人。2012 年至 2015 年因其他缺血性心臟病住院之人數為 115,242 人至 126,760 人，依性別分別為男性為 73,656 人至 82,612 人，女性為 41,586 人至 44,148 人。另外，2016 年因心絞痛住院的人數為 9,512 人，男女性分別為 5,602 人及 3,910 人，因其他缺血性心臟病住院之人數為 122,307 人，男女性分別為 81,491 人及 40,816 人[43]。

依據健保署公布之藥品使用量分析，給付規定包含急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、心肌梗塞）住院病人治療之藥品有 clopidogrel（如 Plavix）、clopidogrel-acetylsalicylic acid（如 CoPlavix）及 Ticagrelor（如 Brilinta），其 2016 年藥品申報數量 clopidogrel 75mg-acetylsalicylic acid 0-100mg 一般錠劑膠囊劑為 51,143,824 顆，ticagrelor 的數量為 5,110,750 顆。2012 年至 2015 年的申報數量如下表，其中 ticagrelor 於 2013 年 7 月納入給付[44]。

## (二)核價參考品之建議

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 B01AC22，屬「B01A：antithrombotic agents」中的「B01AC：platelet aggregation inhibitors excl. heparin」，而同屬 B01AC 類的藥品共有 24 項（排除複方劑型）[12]。考量到本品申請之適應症及目前健保已收載之品項，與本品適應症最為相近的藥品為 clopidogrel (ATC 分類碼為 B01AC04) 和 ticagrelor (ATC 分類碼為 B01AC24)。Clopidogrel 於民國 90 年納入給付[45]，其適應症包括「與 ASPIRIN 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。」及「與 ASPIRIN 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。」[13]。Ticagrelor 於民國 102 年納入給付[45]，其適應症為「與 Aspirin 併用，可減少急性冠心症(ACS)患者或有心肌梗塞(MI)病史合併有高風險發生動脈血栓事件患者之栓塞性心血管事件的發生率。對於 ACS 患者的治療，與 Clopidogrel 相比，Brilinta 可以降低心血管死亡、心肌梗塞發生率，於中風事件上，兩者並無差異；對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，Brilinta 亦可減少支架栓塞的發生。」[13]。其中，本品與 clopidogrel 具有符合本次申請適應症的直接比較(head-to-head comparison)隨機對照臨床試驗，且同為選擇性且不可逆抑制 adenosine diphosphate (ADP) 結合至血小板 P2Y12 受體，使用頻率也同為一天一次。據此本報告建議以 clopidogrel 作為核價參考品。

## (三)財務影響

依據本案建議者提供之財務影響分析，推估未來本品納入給付後將取代部份 clopidogrel 和 ticagrelor，第一年使用本品 Efient 治療的人數約為 5,000 人至第五年的人數約為 26,000 人，年度藥費第一年約為 6,000 萬元至第五年約為 3.08 億元，財務影響第一年約為節省 400 萬元至第五年約為節省 2,600 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：建議者預期本品將取代 clopidogrel 和 ticagrelor 的部份市場。
2. 目標族群：建議者推估未來第一年適合使用抗血小板藥物的病人約為 56,000 人至第五年約為 80,000 人。建議者於報告中提到之推估流程及參採參數分別為衛生福利部公告之 2013 年至 2015 年急性心肌梗塞人數、民間健保資料庫 2007 年至 2012 年不穩定心絞痛人數比例、WHO 2011 年報告中，中等收入國家心肌梗塞平均死亡率、假設之成長率、急性冠心症病人接受經皮冠狀動脈

介入治療之比例。

3. 可能使用本品的人數：依建議者推估之逐年上升的市場滲透率計算，未來本品納入給付後，第一年可能使用本品的人數約為 5,000 人至第五年的人數約為 26,000 人。
4. 被取代藥品年度藥費：clopidogrel 以每顆 42.4 元 (75mg)，起始劑量 (loading dose) 為 4 顆，之後每日使用 1 顆計算，在假設每年平均處方天數為 270 天天下的療程費用為 11,618 元；ticagrelor 以每顆 30.4 元 (90mg)，起始劑量 (loading dose) 為 2 顆，之後每日使用 2 顆計算，在假設每年平均處方天數為 270 天天下的療程費用為 16,477 元。建議者推估之未來第一年被取代藥品費用約為 6,600 萬元至第五年約為 3.35 億元。
5. 本品年度藥費：依建議者提出之建議給付價，起始劑量 (loading dose) 為 20mg，之後每日一次 3.75mg 口服劑量計算，在假設每年平均處方天數為 270 天天下的療程費用為 11,652 元。本品納入給付後，本品的年度藥費第一年約為 6,000 萬元至第五年約為 3.08 億元。
6. 財務影響：本品納入給付後，第一年的藥費約節省 400 萬元至第五年約為節省 2,600 萬元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 建議者雖有提供其財務影響分析中引用參數及假設的來源及說明，但因提供之試算表格過於簡略及仍有部份參數出處說明不足，故無法瞭解其參數如何運用於推算過程並給予評論。
2. 本報告依百無凝膜衣錠之醫療科技評估報告中，查驗中心使用之模型推估未來符合適應症病人數，該報告以健保署提供之 2013 年至 2015 年因急性冠心症住院之人數、3.29% 的複合成長率，推估未來第一年之急性冠心症住院病人數約為 43,897 人至第五年約有 49,495 人。
3. 依據 Shyu 等人之台灣 ACS 登錄計畫 (Taiwan Acute Coronary Syndrome Full Spectrum Registry) 於 2011 年發表之研究結果，3,131 位 ACS 住院病人中，院內死亡的比例約為 1.8% [40]，推估未來第一年之出院之急性冠心症病人數約為 42,704 人至第五年約有 48,604 人。
4. 再參考同一研究中，急性冠心症病人出院帶藥包含 clopidogrel 之比例 84.6%，和同時包含 clopidogrel 及 aspirin 之比例 74.8% [40]。以出院帶藥包含 clopidogrel 之比例，未來第一年出院帶藥可能包含抗血小板藥物之病人數約為 36,128 人至第五年約為 41,119 人。
5. 依建議者預估之本品未來第一年市場滲透率 9.4% 至第五年市場滲透率 33%，本報告以複合成長率方式推估中間各年度市佔率，預估未來本品納入給付後，第一年的使用人數約為 3,396 人至第五年約為 13,569 人。
6. 本品年度藥費依其建議給付價格及仿單之建議用法用量，以 clodidpgrel 和 ticagrelor 之藥品給付規定中，「限用於已發作之急性冠心症 (包括不穩定型心

絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月」[14]，估算本品之每人每年可能之藥費約為 11,610 元，未來本品納入給付後，第一年的本品藥費約為 3,900 萬元至第五年約為 1.58 億元；假設約有 74.8% 的病人會合併使用 aspirin (\$1.5-\$2 元/顆，以 \$2/顆計算)，合併 aspirin 的藥費後，第一年的總藥費約為 4,000 萬元至第五年約為 1.63 億元。

7. 以建議者推估之被取代藥品之藥費回推 clopidogrel 和 ticagrelor 於預估之被取代藥品使用人數 (使用本品之人數) 中所佔的比例，clopidogrel 可能的比例為 79% 至 82%，Ticagrelor 可能之比例為 19% 至 21%。預估未來使用本品的人，在未納入給付下的情境，第一年使用 clopidogrel 或 ticagrelor 的人數分別為 2,795 人和 601 人至第五年的人數分別為 10,721 人和 2,849 人。
8. 被取代藥品之年度藥費計算則依 clopidogrel 和 ticagrelor 之健保給付價格，分別為每顆 38.5 元和 29.8 元及仿單建議之用法用量計算，未來在被取代人數為 3,396 人至 13,569 人的情境下，clopidogrel 第一年的藥費約為 2,900 萬元至第五年的藥費約為 1.13 億元，假設使用 ticagrelor 的病人約有 74.8% 會合併使用 aspirin (\$1.5-\$2 元/顆，以 \$2/顆計算)，ticagrelor 合併使用 aspirin 第一年的藥費約為 1,000 萬元至第五年的藥費約為 4,700 萬元。被取代藥品的總藥費第一年約為 3,900 萬元至第五年約為 1.6 億元。
9. 財務影響第一年約增加 100 萬元至第五年約增加 300 萬元。
10. 本報告的推估是採抗血小板藥物用藥時間為 9 個月和可能之 clopidogrel 及 ticagrelor 於被取代藥品中的比例推估財務影響可能的結果。
  - (1) 參考 Chiang 等人的研究[41]，約有 57.4% 的病人會使用至 6 個月，使用至 9 個月的病人約佔 42%，因此財務影響可能會受兩參數影響而具不確定性，在假設用藥時間為 6 個月的情境下，財務影響第一年可能增加約 100 萬元至第五年約 200 萬元。
  - (2) 若被取代藥品 ticagrelor 於使用人數中的佔率增加至 25% 以上，其財務影響則可能呈現節省，因此本報告之財務影響可能會受上述參數影響而具不確定性。

綜合上述，本報告推估之本品使用人數較建議者推估之人數少，未來第一年使用本品的人數約為 3,396 人至第五年約為 13,569 人，故本品及被取代藥品的年度藥費皆會低於建議者所推估；於推估之未來使用本品之人數的情境下，本品的年度藥費第一年約為 3,900 萬元至第五年約為 1.58 億元，合併 aspirin 的藥費後，第一年的總藥費約為 4,000 萬元至第五年約為 1.63 億元；被取代藥品年度總藥費第一年約為 3,900 萬元至第五年約為 1.6 億元；財務影響第一年約增加 100 萬元至第五年約增加 300 萬元。由於本品的每日藥費介於被取代藥品 clopidogrel 和 ticagrelor 間，故會隨使用被取代藥品人數比例改變及用藥時間的長短而造成財務影響的不確定性。

## 七、經濟評估結論

1. 目前加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 皆有相關同成份不同劑量的醫療科技評估報告，其中只有加拿大 CADTH 因其藥物經濟學研究的推論性具疑義且具不確定性，因此不建議於廠商提出之建議給付價下收載 prasugrel；澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 皆建議收載 prasugrel 同成份不同劑量的品項於經皮冠狀動脈介入性治療的急性冠心症病人。
2. 核價參考品的選擇上，clopidogrel (ATC 分類碼為 B01AC04) 和 ticagrelor (ATC 分類碼為 B01AC24) 與本品申請之給付適應症上相近，故可作為核價參考品項，但考量本品與 clopidogrel 具有符合本次申請適應症之直接比較 (head-to-head comparison) 隨機對照臨床試驗，且同為選擇性且不可逆抑制 adenosine diphosphate (ADP) 結合至血小板 P2Y12 受體，使用頻率也同為一天一次。據此本報告建議以 clopidogrel 作為核價參考品。
3. 在建議者提出之財務影響部份，預估未來本品納入給付後將取代部份 clopidogrel 和 ticagrelor，第一年使用本品 Efient 治療的人數約為 5,000 人至第五年的人數約為 26,000 人，年度藥費第一年約為 6,000 萬元至第五年約為 3.08 億元，財務影響第一年約為節省 400 萬元至第五年約為節省 2,600 萬元。
4. 本報告認為建議者雖有提供其財務影響分析中引用之參數與假設的來源及說明，因提供之試算表格過於簡略及仍有部份參數出處說明不足，故無法瞭解其參數如何運用於推算過程並給予評論。
5. 本報告以 105 年百無凝 90 毫克醫療科技評估報告中，推估急性冠心症住院病人數之模型推估未來第一年之急性冠心症住院病人數約為 43,897 人至第五年約有 49,495 人，再參考文獻中院內死亡的比例與出院帶藥含 clopidogrel 之比例，估算未來第一年出院帶藥可能包含抗血小板藥物之病人數約為 36,128 人至第五年約為 41,119 人。以建議者推估之市場滲透率計算，未來本品納入給付後，第一年的使用本品的人數約為 3,396 人至第五年約為 13,569 人，本品年度藥費第一年約為 3,900 萬元至第五年約為 1.58 億元，被取代藥品的年度藥費第一年約為 3,900 萬至第五年約為 1.59 億元，合併 aspirin 的藥費後，第一年的總藥費約為 4,000 萬元至第五年約為 1.63 億元；財務影響第一年將增加約 100 萬元至第五年約為增加 300 萬元。
6. 本報告的推估是採用藥時間為 9 個月推估和可能之 clopidogrel 及 ticagrelor 於被取代藥品中的比例推估財務影響可能的結果，在用藥時間不及 9 個月、可能取代 clopidogrel 複方藥品及取代藥品 ticagrelor 於使用人數中的佔率增加至 25% 等因素下，本報告之財務影響可能會受上述參數影響而具不確定性。

## 參考資料

1. Acute Coronary Syndrome.  
<https://emedicine.medscape.com/article/1910735-overview>. Accessed March 27, 2018.
2. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2015; 28(2): 283-293.
3. Zhou BD, Zu LY, Mi L, Wang GS, Guo LJ, Gao W. An analysis of patients receiving emergency CAG without PCI and the value of GRACE score in predicting PCI possibilities in NSTEMI-ACS patients. *Journal of geriatric cardiology : JGC* 2015; 12(3): 246-250.
4. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016; 134(10): e123-155.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2018; 39(2): 119-177.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2009; 361(11): 1045-1057.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2007; 357(20): 2001-2015.
8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for

- the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(4): e362-425.
9. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(24): e139-e228.
  10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016; 37(3): 267-315.
  11. European Medicines Agency. Efient(prasugrel). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000984/human\\_med\\_000756.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000984/human_med_000756.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed March 27, 2018.
  12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed March 27, 2018.
  13. 衛生福利部食品藥物管理署.西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. [https://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24\)\)/H0001.aspx](https://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24))/H0001.aspx). Accessed March 27, 2018.
  14. 衛生福利部中央健康保險署.藥物給付規定.第二節 心臟血管及腎臟藥物. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed March 27, 2018.
  15. Small DS, Kothare P, Yuen E, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Chinese, Japanese, and Korean subjects compared with healthy Caucasian subjects. *European journal of clinical pharmacology* 2010; 66(2): 127-135.
  16. Kimura T, Isshiki T, Ogawa H, Yokoi H, Yamaguchi T, Ikeda Y. Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2015; 22(6): 557-569.
  17. Canadian Agency for Drugs and Health Technologies in Health. PRASUGREL HYDROCHLORIDE. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Efient-Fe](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Efient-Fe)



- [b-18-2011.pdf](#). Published 2011. Accessed March 26, 2018.
18. Canadian Agency for Drugs and Health Technologies in Health. PRASUGREL HYDROCHLORIDE RESUBMISSION.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Effient-Resubmission\\_June-18-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Effient-Resubmission_June-18-12.pdf). Published 2012. Accessed April 09, 2018.
  19. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Prasugrel hydrochloride, tablets, 5 mg (base) and 10 mg (base), Effient® .  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/pbac-psd-Prasugrel-jul09>. Published 2009. Accessed April 09, 2018.
  20. The National Institute for Health and Care. Excellence(NICE). Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta317>. Accessed April 09, 2018.
  21. Scottish Medicines Consortium. prasugrel 5 and 10mg tablets (Efient).  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/prasugrel-efient-fullsubmission-56209/>. Published 2009. Accessed April 09., 2018.
  22. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2014; 78(7): 1684-1692.
  23. Bundhun PK, Shi JX, Huang F. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. 2017; 18(1): 80.
  24. Watti H, Dahal K, Zabher HG, Katikaneni P, Modi K, Abdalbaki A. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International journal of cardiology* 2017; 249: 66-72.
  25. Ogawa H, Isshiki T, Kimura T, et al. Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *Journal of cardiology* 2016; 68(1): 29-36.
  26. Bae JP, Faries DE, Ernst FR, et al. Comparative resource utilization and costs for patients with acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and treated with clopidogrel or prasugrel. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2016; 73(6): 395-403.
  27. Olson WH, Ma YW, Crivera C, et al. Economic outcomes with prasugrel versus clopidogrel in acute coronary syndrome patients: observations from

- prasugrel users and matched clopidogrel users. *Journal of medical economics* 2015; 18(12): 1074-1084.
28. Molife C, Frech-Tamas F, DeKoven M, et al. Comparison of healthcare resource utilization and costs in patients hospitalized for acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and receiving prasugrel or ticagrelor. *Journal of medical economics* 2015; 18(11): 898-908.
  29. Simeone JC, Molife C, Marrett E, et al. One-year post-discharge resource utilization and treatment patterns of patients with acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and treated with ticagrelor or prasugrel. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2015; 15(5): 337-350.
  30. Abdel-Qadir H, Roifman I, Wijeyesundera HC. Cost-effectiveness of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor for dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a decision-analytic model. *CMAJ open* 2015; 3(4): E438-446.
  31. Kazi DS, Garber AM, Shah RU, et al. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Annals of internal medicine* 2014; 160(4): 221-232.
  32. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010; 121(1): 71-79.
  33. Mauskopf JA, Graham JB, Bae JP, et al. Cost-effectiveness of prasugrel in a US managed care population. *Journal of medical economics* 2012; 15(1): 166-174.
  34. Davies A, Bakhai A, Schmitt C, Barrett A, Graham-Clarke P, Sculpher M. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a model-based cost-effectiveness analysis for Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey (Provisional abstract). *Journal of Medical Economics* 2013; 16(4): 510-521. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/cleed/articles/NHSEED-22013027290/frame.html>.
  35. Davies A, Sculpher M, Barrett A, Huete T, Sacristan JA, Dilla T. Prasugrel compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a Spanish model-based cost effectiveness analysis. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la*

- Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria* 2013; 37(4): 307-316.
36. Wisloff T, Atar D. Cost-effectiveness of antiplatelet drugs after percutaneous coronary intervention. *European heart journal Quality of care & clinical outcomes* 2016; 2(1): 52-57.
  37. Wein B, Coslovsky M, Jabbari R, Galatius S, Pfisterer M, Kaiser C. Prasugrel vs. clopidogrel in contemporary Western European patients with acute coronary syndromes receiving drug-eluting stents: Comparative cost-effectiveness analysis from the BASKET-PROVE cohorts. *International journal of cardiology* 2017; 248: 20-27.
  38. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Prasugrel (Efient(R)) with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of TA182): systematic review and economic analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2015; 19(29): 1-130.
  39. Zhao YJ, Khoo AL, Lin L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ticagrelor and Prasugrel for the Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Value in health regional issues* 2016; 9: 22-27.
  40. Shyu K-G, Wu C-J, Mar G-Y, et al. Clinical characteristics, management and in-hospital outcomes of patients with acute coronary syndrome-observations from the Taiwan ACS Full Spectrum Registry. *Acta Cardiologica Sinica* 2011; 27(3): 135-144.
  41. Chiang F-T, Shyu K-G, Wu C-J, et al. Predictors of 1-year outcomes in the Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *Journal of the Formosan Medical Association* 2014; 113(11): 794-802.
  42. Cheng CI, Chen CP, Kuan PL, et al. The Causes and Outcomes of Inadequate Implementation of Existing Guidelines for Antiplatelet Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Experience From Taiwan Acute Coronary Syndrome Descriptive Registry (T-ACCORD Registry). *Clinical cardiology* 2010; 33(6).
  43. 衛生福利部統計處. 全民健康保險醫療統計.  
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1918-113.html>. Accessed May 17, 2018.
  44. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品使用量分析.  
[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 17, 2018.
  45. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.  
<https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed May 17, 2018.

## 附錄

附錄表一 2017 年 ESC 對 STEMI 接受立即性血管介入性治療(primary PCI)手術全期(peri-procedural)及術後(post-procedural)抗血栓治療指引

建議事項	建議類別 (Class)	證據等級 (Level)
抗血小板治療(Antiplatelet therapy)		
建議PCI前(或至少同時)給予有效力的P2Y <sub>12</sub> 受體抑制劑(prasugrel及ticagrelor)，若無法獲得或是有禁忌，可給予clopidogrel；建議維持超過12個月，除非有其他禁忌如嚴重出血的風險	I <sup>a</sup>	A
對於沒禁忌的病人，建議盡早給予aspirin	I <sup>b</sup>	B
如果證據表示沒有回流(no-reflow)或血栓併發症，醣蛋白IIb/IIIa受體抑制劑(GP IIb/IIIa inhibitors)應被作為救援(bailout)考慮	II a <sup>c</sup>	C
對於沒接受 P2Y <sub>12</sub> 受體抑制劑的病人可以考慮 Cangrelor	II b <sup>d</sup>	A
抗凝血治療(Anticoagulant therapy)		
接受primary PCI期間，除了抗血小板治療，建議應加上抗凝血治療	I <sup>e</sup>	C
建議常規使用傳統肝素(unfractionated heparin, UFH)	I	C
接受 primary PCI 期間，病人接受 heparin 導致血小板減少症(thrombocytopenia)，建議 bivalirudin 作為抗凝劑	I	C
應考慮常規靜脈使用enoxaparin	II a <sup>f</sup>	A
應考慮常規使用bivalirudin	II a	A
接受primary PCI不建議給予fondaparinux	III <sup>g</sup>	B

<sup>a</sup>建議等級 I；證據強度 A: is recommended/is indicated；data derived from multiple randomized clinical trial or large non-randomized studies.

<sup>b</sup>建議等級 I；證據強度 B: is recommended/is indicated；data derived from single randomized clinical trial or large non-randomized studies.

<sup>c</sup>建議等級 II a；證據強度 C: should be consider；consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

<sup>d</sup>建議等級 II b；證據強度 A: may be considered；data derived from multiple randomized clinical trial or large non-randomized studies.

<sup>e</sup>建議等級 I；證據強度 C: is recommended/is indicated；consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

<sup>f</sup>建議等級 II a；證據強度 A: should be consider；data derived from multiple randomized clinical trial or large non-randomized studies.

<sup>g</sup>建議等級 III；證據強度 B: is not recommended；data derived from single randomized clinical trial or large non-randomized studies.

**附錄表二 2013年ACCF/AHA對STEMI接受初次冠狀動脈介入性治療(primary PCI)輔助抗血栓治療(antithrombotic therapy)建議指引**

建議事項	劑量	建議類別 (Class)	證據等級 (Level)
<b>抗血小板治療(Antiplatelet therapy)</b>			
<b>Aspirin</b>			
接受PCI前給予aspirin	162mg至325mg	I <sup>h</sup>	B
PCI後，無限期接受維持劑量的aspirin	81至325mg/天	I <sup>i</sup>	A
PCI後，每日接受81mg的維持劑量為合理的	81 mg/天	II a <sup>j</sup>	B
<b>P2Y<sub>12</sub>受體抑制劑(P2Y<sub>12</sub> inhibitors)</b>			
P2Y <sub>12</sub> 受體抑制劑起始劑量(loading dose)應盡早給予或在接受primary PCI同時給予			
• Clopidogrel	600 mg	I	B
• Prasugrel	60 mg	I	B
• Ticagrelor	180 mg	I	B
針對接受支架(金屬支架[BMS]或塗藥支架[DES])的病人，P2Y <sub>12</sub> 受體抑制劑應持續給予1年維持劑量(maintenance doses)；例如			
• Clopidogrel	75mg/天	I	B
• Prasugrel	10mg/天	I	B
• Ticagrelor	90mg/一天兩次	I	B
對於植入塗藥支架者，clopidogrel、prasugrel或ticagrelor可考慮持續使用超過(beyond)1年		II b <sup>k</sup>	C
Prasugrel 不可用於先前有中風或暫時性腦缺血病史者		III <sup>l</sup>	B
<b>糖蛋白 IIb/IIIa 受體抑制劑</b>			
對於一些選擇性正接受傳統肝素(unfractionated heparin, UFH)或bivalirudin治療的選擇性病人，在primary PCI同時(無論有無植入支架或之前以clopidogrel治療)給予靜脈注射糖蛋白IIb/IIIa受體抑制劑是合理的；例如			
• Abciximab	0.25 mg/kg靜脈內	II a <sup>m</sup>	A

<sup>h</sup>建議等級I；證據強度B：recommendation that procedure or treatment is useful/effective; evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

<sup>i</sup>建議等級I；證據強度A：recommendation that procedure or treatment is useful/effective; sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses.

<sup>j</sup>建議等級IIa；證據強度B：recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective; some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

<sup>k</sup>建議等級IIb；證據強度C：recommendation's usefulness/efficacy less well established; only diverging expert opinion, case studies, or standard of care.

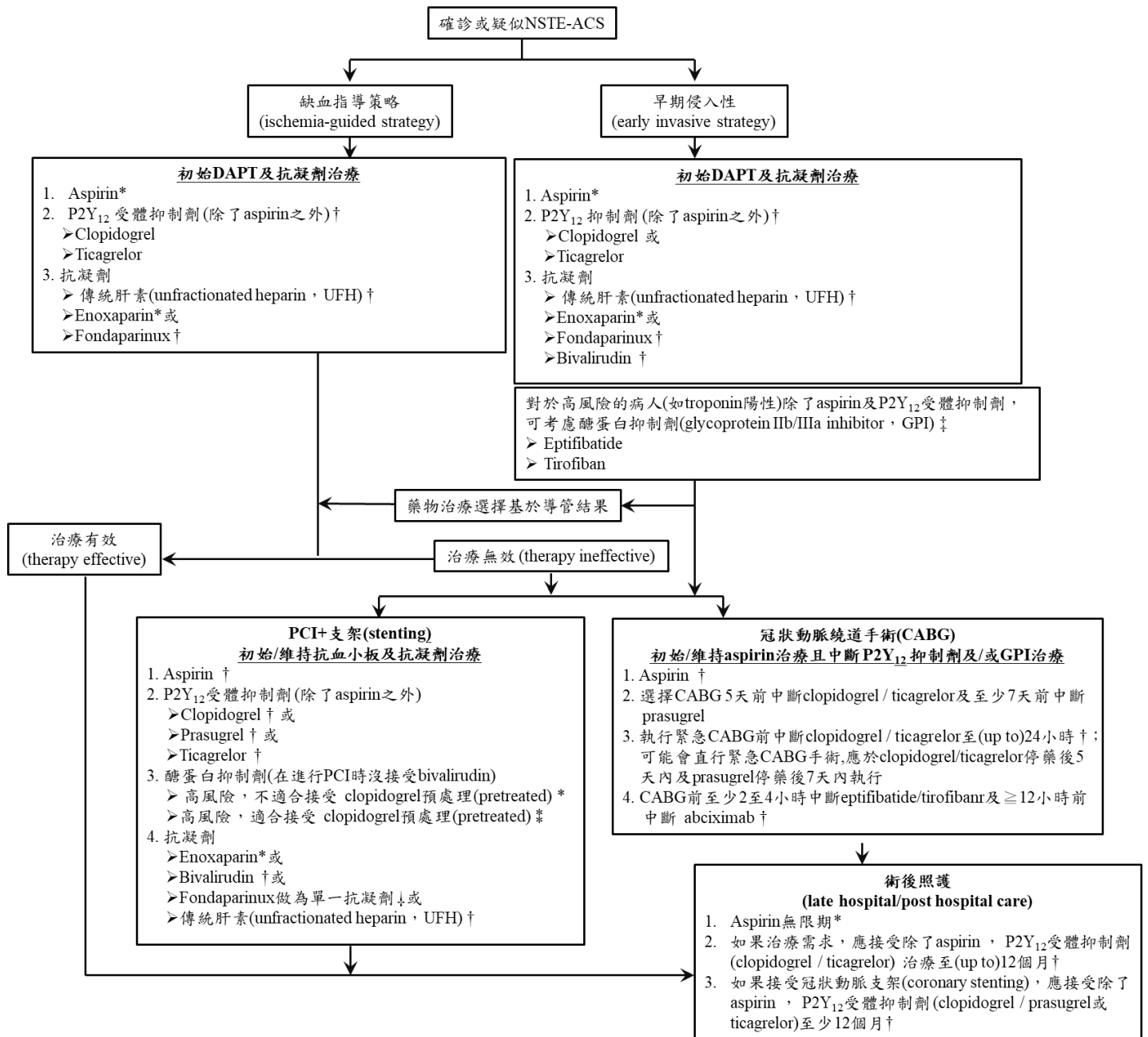
<sup>l</sup>建議等級III；證據強度B：recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful; some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

	快速給予(bolus)， 然後 0.125mcg/kg/min (最大量為 10mcg/min)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirofiban:高劑量快速給予</li> <li>• 若病人肌酸酐清除率&lt;30mL/min，降低50%的灌注</li> </ul>	25mcg/kg靜脈快速 給予，接著 0.15mcg/kg/min	II a	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eptifibatide:兩倍劑量快速給予</li> <li>• 若肌酸酐清除率&lt; 50 mL/min，則減量50%</li> <li>• 避免在血液透析時使用</li> </ul>	180-mcg/kg靜脈快 速給予，接著2 mcg/kg/min；第二 次180mcg/kg 應注 射10 min	II a	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在進導管室前給予醣蛋白IIb/IIIa受體抑制劑是合理的</li> </ul>		II b <sup>m</sup>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 冠狀動脈(intracoronary)快速給予abciximab是合理的</li> </ul>	0.25 mg/kg	II b	B

<sup>m</sup>建議等級IIa；證據強度A：recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective; some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses.

<sup>n</sup>建議等級IIb；強度B：recommendation's usefulness/efficacy has well established; greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

## 附錄圖一 2014 年 AHA/ACC 確診或疑似無 ST 波上升型急性冠狀動脈症候群 (NSTE-ACS)病人治療及處置指引



註\* (建議等級 I; 證據強度 A)<sup>o</sup>; † (建議等級 I; 證據強度 B)<sup>p</sup>; ‡ (建議等級 IIb; 證據強度 B); ‡ (建議等級 IIa; 證據強度 B)<sup>q</sup>; □ (建議等級 III; Harm; 證據強度 B)<sup>r</sup>.

<sup>o</sup> 建議等級 I; 證據強度 A: recommendation that procedure or treatment is useful/effective; sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses.

<sup>p</sup> 建議等級 I; 證據強度 B: recommendation that procedure or treatment is useful/effective; evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

<sup>q</sup> 建議等級 IIa; 證據強度 B: recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective; some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

<sup>r</sup> 建議等級 III; 證據強度 B: recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful; some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

## 附錄一 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

### 第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

#### 2.1.1. 血小板凝集抑制劑 Platelet aggregation inhibitors (100/7/1)

#### 2.1. 抗血栓劑 Antithrombotic agents

#### 2.1.1.6 Clopidogrel (如 Plavix): (90/1/1、93/4/1、94/8/1、96/10/1、100/7/1、101/12/1)

1. 限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。(90/1/1、94/8/1、96/10/1)

(1) 對 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 過敏。

(2) 臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。需於病歷註明發生時間。

(3) 最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。

(4) 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。但對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者（如 75 歲(含)以上罹有中風、心肌梗塞、週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化或長期卧床者）不在此限。(101/12/1)

2. 置放金屬支架 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用；置放塗藥支架 6 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用。需於病歷註明支架置放手術之日期。(90/1/1、94/8/1、101/12/1)

3. 置放金屬支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，1 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用；置放塗藥支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用期間可再延長 1 個月。(101/12/1)

4. 用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(93/4/1、94/8/1、96/10/1)

#### 2.1.1.8. Clopidogrel-acetylsalicylic acid (如 CoPlavix): (100/9/1、101/12/1)

1. 置放金屬支架 3 個月內得使用；置放塗藥支架 6 個月內得使用。需於病歷註明支架置放手術之日期。(100/9/1、101/12/1)

2. 置放金屬支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，1 個月內得使用；置放塗藥支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，使用期間可再延長 1 個月。(101/12/1)

3. 用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(100/9/1)

#### 2.1.1.9. Ticagrelor (如 Brilinta): (102/7/1)

限用於已發作之急性冠心症(包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或



ST 段上升型心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。

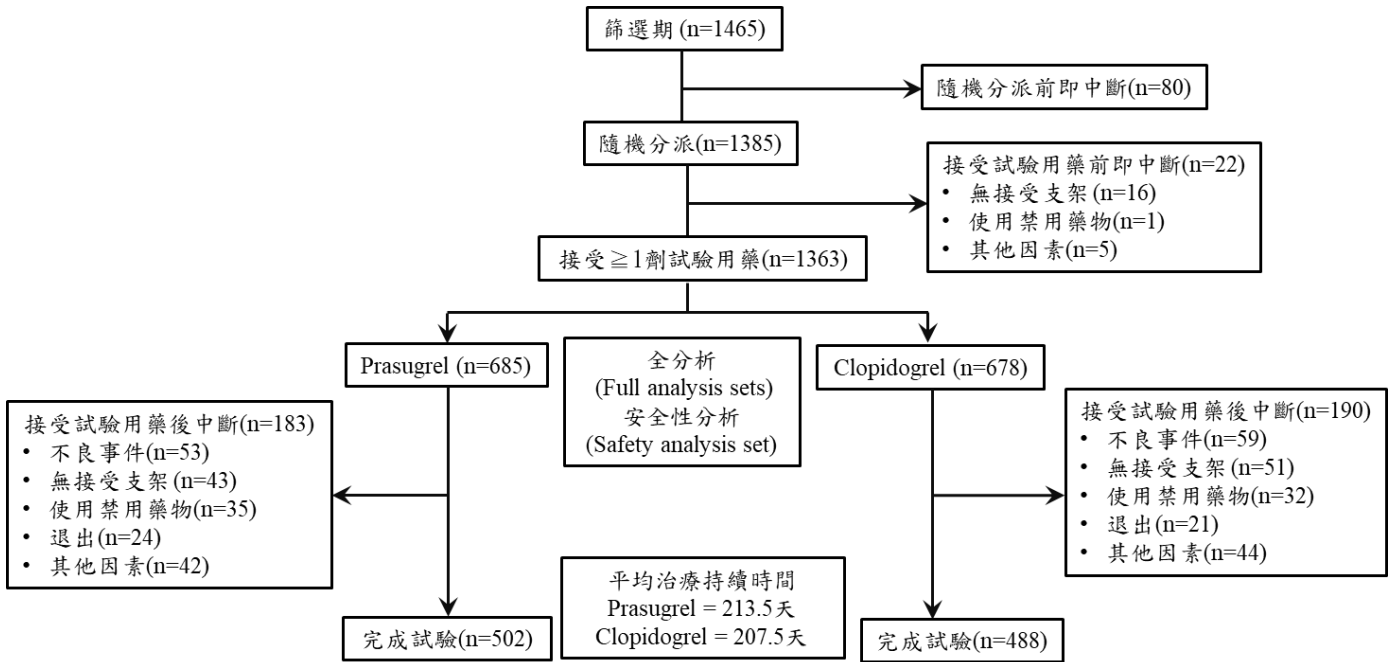
附錄表三、TRITON-TIMI 38 試驗主要療效指標彙整

	Clopidogrel	Prasugrel
	Non-fatal myocardial infarctions	
N (%)	620/6795 (9.5%)	475 of 6813 patients [7.3%]
Hazard ratio	0.76	
95% CI ; p 值	0.67 to 0.85 ; p<0.001	
	Deaths from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarctions or urgent target vessel revascularisation	
N (%)	798/6795(12.3%)	652/6813 (10.0%)
Hazard ratio	0.81	
95% CI ; p 值	0.73 to 0.89], p<0.001	
	Stent thromboses	
N (%)	142/6795(2.4%)	68/6813(1.1%)
Hazard ratio	0.48	
95% CI ; p 值	0.36 to 0.64 ; p<0.001	
	Deaths from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarctions, non-fatal stroke or rehospitalisations for ischaemia	
N (%)	938/6795 (14.6%)	797/6813(12.3%)
Hazard ratio	0.84	
95% CI ; p 值	0.76 to 0.92 ; p<0.001	
	Deaths from cardiovascular causes	
N (%)	150/6795(2.4%)	133/6813(2.1%)
Hazard ratio	0.89	
95% CI ; p 值	0.70 to 1.12 ; p=0.31	
	Non-fatal strokes	
N (%)	60/6795(1.0%)	61/6813(1.0%)
Hazard ratio	1.02	
95% CI ; p 值	0.71 to 1.45 ; p= 0.93	
	Deaths from any cause	
N (%)	197/6795(3.2%)	188/6813(3.0%)
Hazard ratio	0.95	
95% CI ; p 值	0.78 to 1.16 ; p=0.64	

附錄表四 療效評估文獻搜尋記錄

PubMed		
#	Search Details	Results
1	("prasugrel hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("prasugrel"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "prasugrel hydrochloride"[All Fields] OR "prasugrel"[All Fields]) AND ("acute coronary syndrome"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acute coronary syndrome"[All Fields])	866
2	((("prasugrel hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("prasugrel"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "prasugrel hydrochloride"[All Fields] OR "prasugrel"[All Fields]) AND ("acute coronary syndrome"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acute coronary syndrome"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR systematic[sb]))	540
3	((("prasugrel hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("prasugrel"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "prasugrel hydrochloride"[All Fields] OR "prasugrel"[All Fields]) AND ("percutaneous coronary intervention"[MeSH Terms] OR ("percutaneous"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "intervention"[All Fields]) OR "percutaneous coronary intervention"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp])	146
4	((("prasugrel hydrochloride"[MeSH Terms] OR ("prasugrel"[All Fields] AND "hydrochloride"[All Fields]) OR "prasugrel hydrochloride"[All Fields] OR "prasugrel"[All Fields]) AND ("acute coronary syndrome"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acute coronary syndrome"[All Fields])) AND systematic[sb] AND ("2013/04/17"[PDat] : "2018/04/15"[PDat]))	56
Cochrane (review)		
1	prasugrel	3
2	prasugrel, percutaneous coronary intervention	1
Embase		
1	prasugrel, AND acute AND coronary AND syndrome	3,316
2	prasugrel, AND percutaneous AND coronary AND intervention	3,410
3	prasugrel, AND percutaneous AND coronary AND intervention AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND [in process]/lim	2
4	prasugrel, AND percutaneous AND coronary AND intervention AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [17-4-2013]/sd NOT [16-4-2018]/sd	46

附錄圖二 PRASFIT-ACS 臨床試驗病人處置(Patient disposition)



附錄表五 PRASFIT-ACS 臨床試驗病人/臨床基本特徵比較

	Prasugrel (n=685) ; n (%)	Clopidogrel (n=678) ; n(%)
女性	149 (21.8)	140 (20.6)
年齡		
平均值±SD	65.4±11.4	65.1±11.3
中位數(範圍)	65 (32 至 95)	66 (32 至 93)
≥75 歲	165 (24.1)	148 (21.8)
體重(kg)		
≤50	85 (12.4)	72 (10.6)
≤60	266 (38.9)	240 (35.4)
BMI	24.2±3.6	24.2±3.3
ACS 類別		
UA/NSTEMI	343 (50.1)	337 (49.7)
UA	156 (22.8)	124 (18.3)
NSTEMI	187 (27.3)	213 (31.4)
STEMI	340 (49.6)	341 (50.3)
治療損傷部位治療藥品數(first PCI)		
1	470 (68.6)	455 (67.1)
>1	181 (26.4)	182 (26.8)
No first PCI	34 (5.0)	41 (6.0)
高血壓	495 (72.3)	491 (72.4)
高血脂	516 (75.3)	500 (73.7)
糖尿病	250 (36.5)	237 (35.0)
先前罹患心肌梗塞	34 (5.0)	35 (5.2)
曾接受血管重建(revascularizations)	40 (5.8)	45 (6.6)
曾接受 CABG	6 (0.9)	4 (0.6)
曾接受病灶再重建(target lesion Revascularization , TLR)	15 (2.2)	13 (1.9)
肌酸酐清除率 CrCl (ml/min)		
>60	486 (78.1)	507 (81.1)
≤60	136 (21.9)	118 (18.9)
併用治療(concomitant therapy)		
Proton-pump inhibitor	282 (41.2)	287 (42.3)
Statin	346 (50.5)	328 (48.4)
Ca-blocker	184 (26.9)	159 (23.5)
β-blocker	122 (17.8)	114 (16.8)
支架類別		

金屬支架(Bare metal)	353 (51.5)	353 (52.1)
塗藥支架(Drug-eluting)	291 (42.5)	278 (41.0)

## 附錄二 納入/排除系統性文獻回顧及統合分析條件

### 納入條件

1. Prasugrel 及 ticagrelor 隨機分派、直接比較試驗
2. 至少一項不良臨床指標(adverse clinical endpoint)作為指標之一
3. 需接受冠狀動脈介入性治療的急性冠狀動脈症候群的病人

### 排除條件

1. 統合分析、個案研究(case studies)或 prasugrel 及 ticagrelor 之間接比較隨機分派試驗/觀察性研究(非直接比較試驗)
2. 僅摘錄血小板活性並無不良臨床指標相關結果
3. 重複或納入相同試驗

附錄表六 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
CRD	20180420	(prasugrel) IN NHSEED	10
Cochrane Library	20180420	#1 prasugrel in Title, Abstract, Keywords in Economic Evaluations	5
PubMed	20180420	#1 " prasugrel " [All Fields] #2 "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	2,000 753,175
		#3 #1 AND #2	119
Embase	20180423	#1 'prasugrel'/exp OR prasugrel #2 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)	7,047 66,397
		#3 #1 AND #2	37