

# 利落脂寧緩釋膠囊 135 毫克 (Trilipix® 135 mg modified release capsules)

## 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	Trilipix	成分	Fenofibric acid
建議者	美商亞培公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	135 mg modified release capsules (另有 45 mg modified release capsules)		
主管機關許可適應症	<p>一、與 statin 併用，治療混合型高血脂症。說明：混合型高血脂症併有冠心病(或與冠心病風險相當〔CHD risk equivalent〕)，且已接受最佳 statin 療法以達到 LDL-C 治療目標之病患，在配合飲食控制下，Trilipix 可併用 statin 以降低三酸甘油酯及提昇 HDL-C。與冠心病風險相當者包括：其他臨床型態的動脈粥狀硬化疾病，如周邊動脈疾病、腹主動脈瘤及有症狀的頸動脈疾病；糖尿病；或帶有多重危險因子，預期 10 年內罹患 CHD 的風險 &gt; 20%。使用限制的重要資訊：相較於 statin 單獨療法，Trilipix 對心血管的罹病率與死亡率並未產生額外的收益。在兩個大型、隨機分配、對照型試驗中，第二型糖尿病患者服用劑量與 135mg Trilipix 相當的 fenofibrate，未顯示可以降低冠心病的罹病率與死亡率。</p> <p>二、高脂質血症說明：成人內生性高膽固醇血症(type IIa)以及高三酸甘油酯血症，無論是 type IV 或是混合的 type IIb 與 type III：1.當飲食療法控制不理想時。2.特別是在持續飲食控制之後膽固醇的濃度仍維持升高不變及/或可證明有相關的危險因素存在。3.持續的飲食控制是必須的。4.目前，並無長期對照臨床試驗結果足以說明 fenofibrate 預防原發性與繼發性動脈粥狀硬化併發症的療效。</p>		
建議健保給付之適應症內容	合併 statin 類藥物用於混合型高血脂症的第二型糖尿病患者之血脂治療。		
建議健保給付條件	■無		
建議療程	135mg，每日一次		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■突破創新新藥		
健保是否還有給付其他藥品	■無同成分 (fenofibric acid) 健保給付藥品 (但給付 fenofibrate)		

他同成分藥品

類產品共 29 品項)

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、 參考品：本品以第一類新藥進行收載之建議，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品尚不能稱為第一類新藥，則查驗中心認為 fenofibrate 可作為本品之核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無主要醫療科技評估組織之給付建議。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證為三個為期 12 週的大型 RCT 試驗 (M-05-748、M-05-749 及 M-05-750)，共納入 2,698 位混合型血脂異常的病患，其中糖尿病患為病患總人數的 21.7% (586 人)。試驗結果顯示，Trilipix add-on statin 比起 statin 的治療，在 HDL-C 及 TG 均有具統計意義的顯著改善；而 Trilipix add-on statin 比起 Trilipix 的治療，在 LDL-C 亦有具統計意義之顯著改善。

1. 三個研究分別納入不同的 statin 類藥品（包括 rosuvastatin、simvastatin 或 atorvastatin）做為 Trilipix add-on statin vs. statin（分析對於 HDL-C 及 TG 的療效）以及 Trilipix add-on statin vs. Trilipix（分析對於 LDL-C 的療效）之比較試驗。三個研究的試驗組均包含 statin 類藥品低、中及高劑量之單藥治療、Trilipix 135 mg 固定劑量之單藥治療，及 Trilipix 併用低或中劑量之 statin 類藥品的合併治療。主要療效指標為 HDL-C、TG 及 LDL-C 之分析。對於 HDL-C 及 TG 的分析主要為 Trilipix 併用不同劑量的 statin 藥品與 statin 單藥治療之相應劑量的比較。對於 LDL-C 的分析則主要為 Trilipix 併用不同劑量的 statin 藥品與 Trilipix 單藥治療的比較。
2. 主要療效指標 HDL-C 和 TG：於試驗終點與基值間 HDL-C 和 TG 之平均變化值，結果顯示 Trilipix 併用低或中劑量之 statin 藥品的合併治療相較於 statin 藥品之單藥治療，在 HDL-C 及 TG 均有具統計意義的顯著改善。
3. 主要療效指標 LDL-C：於試驗終點與基值間 LDL-C 之平均變化值，結果顯示 Trilipix 併用低或中劑量之 statin 藥品的合併治療相較於 Trilipix 單藥治療，在 LDL-C 亦有具統計意義的顯著改善。
4. 安全性：主要安全性考量在於肌肉病變 (myopathy) 和橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)，當 fibrates 類藥品與 statin 合併使用時需注意肌肉病變和橫紋肌溶解症發生的風險性會增加，其餘的事件還包括肝膽方面的不良反應及血中 creatinine 及 BUN 升高。許多臨床文獻報告，當 fenofibrate 與 statin 類藥品併用時，



發生橫紋肌溶解症的風險高於 fenofibrate 或 statin 類藥品單獨使用。

- 四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。
- 五、 成本效益：建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，查驗中心評估後認為其執行品質良好；然而，由於其比較策略與本土執業情況落差較大，故其研究結果恐無法提供本土決策情境之參考。
- 六、 財務衝擊：建議者估算本品納入健保給付之第 1~5 年，每年本品藥費約 1.20 億元~1.33 億元，財務衝擊約 7,100 萬元~7,900 萬元。查驗中心認為建議者之分析過程有高度不確定性，分析結果可能無法參考；然而，在重要資訊缺乏的情況下，查驗中心也無法預估本品可能之財務衝擊。

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
商品名	Trilipix	Lipanthyl 膠囊或膜衣錠等三品項
主成分/含量	fenofibric acid 135mg	Fenofibrate 200mg,160mg,145mg
劑型/包裝	緩釋膠囊	膠囊劑/膜衣錠
WHO/ATC 碼	C10AB11	C10AB05
主管機關許可適應症	<p>(一)與 statin 併用，治療混合型高脂血症。說明：混合型高脂血症併有冠心病(或與冠心病風險相當 [ CHD risk equivalent ] )，且已接受最佳 statin 療法以達到 LDL-C 治療目標之病患，在配合飲食控制下，Trilipix 可併用 statin 以降低三酸甘油酯及提昇 HDL-C。與冠心病風險相當者包括：其他臨床型態的動脈粥狀硬化疾病，如周邊動脈疾病、腹主動脈瘤及有症狀的頸動脈疾病；糖尿病；或帶有多重危險因子，預期 10 年內罹患 CHD 的風險 &gt; 20%。</p> <p>(二)高脂質血症說明：成人內生性高膽固醇血症(type IIa)以及高三酸甘油酯血症，無論是 type IV 或是混合的 type IIb 與 type III：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.當飲食療法控制不理想時。</li> <li>2.特別是在持續飲食控制之後膽固醇的濃度仍維持升高不變及/或可證明有相關的危險因素存在。</li> <li>3.持續的飲食控制是必須的。</li> <li>4.目前，並無長期對照臨床試驗結果足以說明 fenofibrate 預防原發性與繼發性動脈粥狀硬化併發症的療效。</li> </ol>	高脂質血症

健保給付條件	擬訂中	無
健保給付價	擬訂中	8.1 元/200mg, 160mg, 145mg (不同含量，相同價格)
仿單建議劑量與用法	最大劑量為 135 mg，每日一次	每天一粒
療程	略	略
每療程花費	擬訂中	28 日：8.1*28 日=226.8 元
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：		本品為 Trilipix 之前驅物
<p>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。</p>		

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)	至民國 102 年 10 月 25 日止查無資料
PBAC (澳洲)	至民國 102 年 10 月 25 日止查無資料
NICE (英國)	至民國 102 年 10 月 25 日止查無資料

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。

## 【利落脂寧緩釋膠囊 135 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 102 年 11 月 18 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。唯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

衛生福利部於 2013 年 6 月 6 日公布的 2012 年國人死因統計顯示，心臟疾病、腦血管疾病、糖尿病、高血壓性疾病分居第二、三、五及第八位[1]。國民健康署於 2013 年 6 月 7 日公告之「2007 年臺灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究」結果顯示，臺灣地區 20 歲以上的民眾，近四成患有三高，且於 2011 年已達 785 萬人；而國人十大死因中與三高相關的疾病包括心臟疾病、腦血管疾病、糖尿病、高血壓性疾病及腎病；另高血壓、高血糖、高血脂、腎臟和代謝症候群盛行率都會隨年齡而增加[2]。

對於國人血脂異常診療及預防，衛生福利部於民國八十二年曾委託中華民國內科學會組成專家小組，編撰「國人血脂異常診療及預防指引」，並於八十六年正式出版。鑑於該指引出版後，陸續有許多最新之研究文獻報告，各國對於相關臨床指引亦有更新，因此國民健康署委託中華民國血脂及動脈硬化學會，結合內科醫學會、心臟醫學會、糖尿病學會、營養學會之專家學者共同組成規劃小組，

於九十二年十二月完成「高血防治手冊--國人血脂異常診療及預防指引修訂版」[3]，除參考最新之文獻報告，引用國外最新的介入性大規模血脂治療試驗結果，也加入以國人為對象的本土性心血管及高血脂之流行病學研究資料，提供國內有關血脂預防及診療之參考。以下就「高血防治手冊--國人血脂異常診療及預防指引」(九十二年修訂版)中有關血脂異常之藥物療法、混合型高血脂症之藥物選擇建議及糖尿病血脂異常之處理等方面進行重點摘錄：

有關血脂和心臟血管疾病關係之研究，許多西方研究顯示，三酸甘油酯和冠心病的關係一般和總膽固醇效應密切相關，兩者不易區分，僅在糖尿病病人中，高三酸甘油酯確定是冠心病的獨立危險因子。有關國人血脂異常和血管硬化相關的心臟血管疾病的研究，多屬病例對照或橫斷面研究，其結果與西方過去的研究結果類似，病例組有較健康對照組為高的三酸甘油酯、總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇，及較低的高密度脂蛋白膽固醇濃度。許多台灣地區的研究都發現冠心病患者有偏高的血中三酸甘油酯濃度（特別是餐後三酸甘油酯），及偏低的高密度脂蛋白膽固醇濃度，此現象是因為代謝症候群的關係。代謝症候群是與肥胖或胰島素抗性相關的心臟危險因子的聚集現象，通常病人的特徵是聚集了高血壓、胰島素抗性或高胰島素濃度、血糖不耐、極低密度脂蛋白（VLDL）偏高、尿酸偏高、高密度脂蛋白膽固醇偏低等特質於一身[3]。

代謝症候群現今有兩種主要的定義，一是依據世界衛生組織於1998年提出的「Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation」，另一則是依據NCEP-ATP III<sup>a</sup>建議的方法。世界衛生組織糖尿病指南的定義以糖尿病及胰島素抗性為主軸，而NCEP-ATP III 指南則主要是使用經常評估之心臟血管危險因子來定義代謝症候群，是同等重視中央肥胖、高血壓、高血糖、高三酸甘油酯，及高密度脂蛋白膽固醇偏低等現象。此兩種不同的定義產生的盛行率可能不同。但即使使用同一定義，所定義出的代謝症候群，在不同人種及性別比較時，其組合型態也不一定相同[3]。

### 血脂異常之藥物療法[3]

治療血脂異常應優先選擇非藥物療法，藥物治療一般是在經過至少3-6個月的飲食治療仍然無效後才採用。藥物治療的選擇包括：

#### 1. 膽酸結合樹脂（bile acid sequestrant resin）

包括cholestyramine、colestipol和colesevelam等，使用此類藥物可減少低密度脂蛋白15-30%；並稍微增加或不影響三酸甘油酯的濃度及增加高密度脂蛋白膽固醇的濃度3-5%，但會影響葉酸、甲狀腺素、毛地黃、Warfarin，Probucol，纖

<sup>a</sup>NCEP-ATP III：美國國家膽固醇教育計畫（the National Cholesterol Education Program, NCEP）之第三版成人治療流程（Adult Treatment Panel III）



維鹽酸 (fibrates) 及脂溶性維生素的吸收。因膽酸結合樹脂有增加三酸甘油脂的傾向，故於三酸甘油酯大於400mg/dl 的患者，不可單獨服用。

## 2. 纖維鹽酸衍生物 (fibric acid derivatives)

包括bezafibrate, ciprofibrate及etofibrate等。纖維鹽酸可在用藥後2-5天內迅速大幅的降低血漿三酸甘油酯的濃度，其作用機轉乃藉由活化 peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR $\alpha$ ) 受體，刺激脂蛋白類脂解的分解活性，促進極低密度脂蛋白膽固醇的代謝，及抑制肝細胞中脂質的合成，主要減少三酸甘油酯，增加HDL；也有報告顯示，它可輕微的促進低密度脂蛋白膽固醇的代謝。此類藥品能降低血漿三酸甘油酯濃度達20-50%，能降低膽固醇濃度約5-20%，並可增加高密度脂蛋白濃度10-35%。近年初步研究報告顯示，經由降低血漿非酯化脂肪酸濃度，纖維鹽酸可改善組織對胰島素的阻抗。

此類藥物的不良反應包括腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐，及血中肝功能指數 (ALT) 升高。有報告指出，長期服用clofibrate的病人，膽結石發生率增加2-4 倍的原因，可能是藥物減少膽酸的分泌所致。除了clofibrate 外，雖然其他纖維鹽酸沒有明確會增加膽結石發生率的報告，但是由於都會改變膽汁成份，因此患膽結石或肝實質疾病病人應避免使用。少數病人服用clofibrate 後會出現急性骨骼肌疼痛及血漿creatine phosphokinase 濃度升高症候群。gemfibrozil 單獨使用或與lovastatin 合用，偶而也會出現同樣的症狀。

## 3. 菸鹼酸 (nicotinic acid)

菸鹼酸是B群維生素，大劑量時可以減少極低密度脂蛋白及低密度脂蛋白的製造，所以可以降低三酸甘油酯20-50%、膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇5-25% 的濃度，及增加高密度脂蛋白膽固醇15-35% 的濃度。菸鹼酸有許多急性和慢性副作用，在使用最初7-14天，常有面部及身體潮紅、發癢等現象，繼續使用後大多會消失。其他副作用包括腸胃不適、高尿酸、痛風、紅疹、蕁麻疹、黑色棘皮症、肝功能指數增加、膽汁鬱積及葡萄糖耐受性不佳等。

## 4. HMG-CoA reductase inhibitor (Statin)

包括lovastatin、pravastatin、simvastatin、fluvastatin、atorvastatin及rosuvastatin 等。此類藥物是效果最強的降膽固醇藥物，作用機轉為抑制肝細胞中膽固醇合成的速率限制酵素 (HMG-CoA reductase)。因膽固醇合成受到抑制，肝細胞代償性地增加細胞表面的低密度脂蛋白接受器數目，進而減少血中的膽固醇。此類藥物對缺乏低密度脂蛋白接受器的同核質 (homogenous) 家族性高膽固醇血症無效，但對異核質 (heterogenous) 家族性高膽固醇血症者有部份效果。

此類藥物出現腸胃不適副作用的機會很少，ALT可能稍微增加，頭痛、噁心、疲倦、失眠及皮疹出現的比例小於5%，重要的副作用是可恢復性的肌肉症狀，出現機會約為0.5%，嚴重時可能會造成橫紋肌發炎及暫時性腎衰竭。此類藥物與纖維鹽酸或菸鹼酸或環孢靈素 (cyclosporin) 併用時，會增加肌肉發炎的機率。

## 5. 其他藥物

Probucol、Omega-3 脂肪酸、荷爾蒙補充治療及多種降血脂藥物合併使用等。

### 混合型高血脂症之藥物選擇建議[3]

歐洲動脈硬化學會(European Atherosclerosis Society) 將血脂異常分為：(1) 高膽固醇血症 (膽固醇>200 mg/dl)，(2) 混合型高血脂症 (膽固醇>200 mg/dl，三酸甘油酯>200 mg/dl)，及(3) 高三酸甘油酯血症 (三酸甘油酯>200 mg/dl) 三型，以作為藥物治療指引。對於混合型高血脂症之藥物選擇，指引中建議選擇纖維鹽酸衍生物 (fibric acid derivatives)、菸鹼酸 (nicotinic acid) 或HMG-CoA reductase inhibitor (Statin) 等三類藥物。

### 糖尿病血脂異常之處理[3]

血脂異常可能受許多因素影響，例如糖尿病、腎臟病、甲狀腺功能過低、遺傳因素、使用女性荷爾蒙或酒精等。糖尿病合併血脂異常的機會達到50%左右，部份原因是因為高胰島素血症及胰島素抗性，使得富含TG的VLDL (極低密度脂蛋白顆粒)由肝臟製造增加，另一部份原因是分解這些顆粒的酵素(例如脂蛋白分解酵素，LDL)功能因受胰島素抗性之影響而降低，使得VLDL與HDL間的三酸甘油酯及酯化膽固醇互相交換增加，HDL上的三酸甘油酯易受肝臟脂解酵素分解，降低了血中高密度脂蛋白膽固醇濃度。至於糖尿病合併血脂異常患者血中的LDL膽固醇濃度雖然與非糖尿病患者差不多，但其顆粒較小，密度較密，所以LDL總數較非糖尿病者多，且表面蛋白B受醱化作用，容易被氧化吞噬形成泡沫細胞，沈積血管壁上。

雖然控制血糖是處理糖尿病合併高血脂症的第一步驟，但並非所有糖尿病患者在接受降血糖控制後血脂就可恢復正常。口服降血糖藥物一般可略降三酸甘油酯濃度，在血糖控制後低密度脂蛋白膽固醇可能略降 (最多10%-15%)，但對高密度脂蛋白膽固醇濃度則無明顯作用。胰島素可增加高密度脂蛋白膽固醇濃度，但沒有證據顯示可因此對心血管有好處。因此，糖尿病血脂異常之處理在飲食控制、規則運動、減重、戒菸等非藥物療法效果不佳時，可考慮藥物治療。

「高血脂防治手冊--國人血脂異常診療及預防指引」(九十二年修訂版)中摘錄美國糖尿病學會對於糖尿病血脂異常之處理建議如下：

#### I. 降低低密度脂蛋白膽固醇濃度

第一選擇藥物：HMG CoA reductase inhibitor（又稱statin）。

第二選擇：Bile acid binding resin（又稱resin）或fenofibrate。

#### II. 升高高密度脂蛋白膽固醇濃度

非藥物治療例如減重、運動、戒菸等；藥物可考慮nicotinic acid（但要小心使用）或fibrate藥物。

#### III. 降低三酸甘油酯濃度

首要控制血糖。

降血脂藥物可選擇fibric acid derivative（gemfibrozil, fenofibrate）。

高劑量之statin藥物也有降三酸甘油酯效果。

#### IV. 混合型高血脂症

第一選擇：控制血糖加上高劑量之statin。

第二選擇：控制血糖加上高劑量之 statin 加上 fibric acid derivative（gemfibrozil, fenofibrate）。

第三選擇：控制血糖加上高劑量之resin加上fibric acid derivative（gemfibrozil, fenofibrate）。控制血糖加上高劑量之statin加上nicotinic acid（須嚴格控制血糖）。

Statins藥物仍是降低低密度脂蛋白膽固醇藥物第一選擇。大型介入性流行病學研究皆已證實此藥物對糖尿病患一樣有效果。Bile acid sequestrant也可降低密度脂蛋白膽固醇濃度，也可與statins藥物一起使用。Fibrate類藥物對糖尿病患可降三酸甘油酯濃度，增加高密度脂蛋白膽固醇，也可與statins藥物一起使用，但statins藥物發生嚴重不良反應時可能會造成橫紋肌發炎及暫時性腎衰竭，與纖維鹽酸或菸鹼酸或環孢靈素（cyclosporin）併用時，會增加肌肉發炎的機率。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「fenofibric acid」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，查無資料。改以本案之衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證之處方成分「choline fenofibrate」進行查詢，僅查獲本案藥品 135 mg modified release capsules 及 45 mg modified release capsules 二品項。[4]

以「fenofibric acid」查詢 WHO 的 ATC code，查無相關編碼，本案廠商於申請書所提之 ATC code C10AB05 經查為「fenofibrate」；再以「choline fenofibrate」

查詢，ATC code 為 C10AB11。相同類別之藥品成分(C10AB cardiovascular system/ lipid modifying agents/ lipid modifying agents, plain/ fibrates) [5]之上市情形及核准適應症請參下表三[4]：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼	成分名	我國許可適應症	劑型
C10AB01	clofibrate	高脂質血症	capsule (18 筆未註銷品項)
C10AB02	bezafibrate	高膽固醇血症、高脂質血症	tablet (25 筆未註銷品項)
C10AB03	aluminium clofibrate	無資料	
C10AB04	gemfibrozil	高脂血症	capsule、tablet (28 筆未註銷品項)
C10AB05	fenofibrate	高脂質血症	capsule、tablet (29 筆未註銷品項) 含本案藥品 135 mg 及 45 mg 緩釋 膠囊
C10AB06	simfibrate	高脂質血症之製劑原料	powder
C10AB07	ronifibrate	無資料	
C10AB08	ciprofibrate	無資料	
C10AB09	etofibrate	高脂血症	capsule (6 筆未註銷品項)
C10AB10	clofibride	無資料	
C10AB11	choline fenofibrate (note: refers to fenofibric acid)	(一)「與 statin 併用，治療混合型高血脂症。說明：混合型高血脂症併有冠心病(或與冠心病風險相當〔CHD risk equivalent〕)，且已接受最佳 statin 療法以達到 LDL-C 治療目標之病患，在配合飲食控制下，Trilipix 可併用 statin 以降低三酸甘油酯及提昇 HDL-C。與冠心病風險相當者包括：其他臨床型態的動脈粥狀硬化疾病，如周邊動脈疾病、腹主動脈瘤及有症狀的頸動脈疾病；糖尿病；或帶有多重危險因子，	modified release capsules (僅本案藥品 135 mg 及 45 mg)

		<p>預期 10 年內罹患 CHD 的風險 &gt; 20%。使用限制的重要資訊：相較於 statin 單獨療法，Trilipix 對心血管的罹病率與死亡率並未產生額外的收益。在兩個大型、隨機分配、對照型試驗中，第二型糖尿病患者服用劑量與 135mg Trilipix 相當的 fenofibrate，未顯示可以降低冠心病的罹病率與死亡率。(二)高脂質血症說明：成人內生性高膽固醇血症(type IIa)以及高三酸甘油酯血症，無論是 type IV 或是混合的 type IIb 與 type III:1.當飲食療法控制不理想時。2.特別是在持續飲食控制之後膽固醇的濃度仍維持升高不變及/或可證明有相關的危險因素存在。3.持續的飲食控制是必須的。4.目前，並無長期對照臨床試驗結果足以說明 fenofibrate 預防原發性與繼發性動脈粥狀硬化併發症的療效。」</p>	
--	--	--	--

國內已上市之「fibrates」類的藥物品項眾多，許可適應症除本案藥品外，均無核准「與 statin 併用，治療混合型高血脂症」之適應症。目前我國中央健保署給付之含「clofibrate」、「bezafibrate」、「fenofibrate」、「simfibrate」及「etofibrate」等成分的「fibrates」類藥物品項極眾多，中央健保局在藥品給付規定 2.6 節(降血脂藥物 Drugs used for dyslipidemia)中有對於降膽固醇藥物及降三酸甘油酯藥物在有心血管疾病或糖尿病患者或無心血管疾病病人設立起始藥物治療血脂值及血脂目標值之給付規定，並規範藥物使用後第一年應每 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，並須注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。但未針對「fibrates」類藥物之使用設立特殊給付規範 [6, 7]。

### 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)	至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。
NICE (英國)	至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。 FDA (美國) 美國核可本藥品上市之關鍵樞紐試驗結果及評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
	建議者提供之資料

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

### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。

### (二) PBAC (澳洲)

至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。

### (三) NICE (英國)

NICE 於 2009 年 5 月公布一份第二型糖尿病的臨床治療指南。該指南提到，若病人之三酸甘油酯上升，應每年評估病人發生心血管事件的風險，並且找出可能次發高三酸甘油酯的潛在原因（如甲狀腺機能低下、腎臟損傷、肝臟發炎等）。若病人之三酸甘油酯濃度高於 4.5 mmol/l，應給予 fibrate 類藥物治療（第一線首選為 fenofibrate）[8]。

但未查獲「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高血脂症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。

#### 2. 關鍵樞紐試驗結果[9]

美國 FDA 於 2008 年 12 月核准 Trilipix (fenofibric acid) Delayed Release Capsules, 45 mg, 135 mg 用於以下適應症：

- i. In combination with a statin to reduce TG and increase HDL-C in patients with mixed dyslipidemia and CHD or a CHD risk equivalent who are on optimal statin therapy to achieve their LDL-C goal.
- ii. As mono therapy to reduce TG in patients with severe hypertriglyceridemia.
- iii. As monotherapy to reduce elevated LDL-C, Total-C, Triglycerides and Apo B, and to increase HDL-C in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia.

美國 FDA 於 2008 年 12 月 15 日同意 Trilipix 相關適應症之核可，但認為自發性的上市後不良反應通報不足以評估混合型血脂異常患者在併用本藥品 (Trilipix Delayed Release Capsules) 及 HMG-CoA reductase inhibitor (statin) 類藥品

時可能發生的橫紋肌溶解症嚴重風險，因此要求廠商進行一大型的觀察性研究，估算 fibrate 併用 statin 相較於 statin 單獨使用或 fibrate 單獨使用之發生率及風險因素。Trilipix 也設立用藥指南以加強藥品與 statin 併用時之使用的有效性與安全性。此外，美國 FDA 也建議本案廠商進行劑量等效性研究(dose equivalence study)，比較 3 顆 45 毫克的 Trilipix 膠囊與 1 顆 135 毫克的 Trilipix 膠囊之藥物動力學，以提供 Trilipix 45 毫克和 135 毫克劑量間的劑量比例資訊。

#### Trilipix 臨床療效及安全性評估：

美國FDA有關Trilipix臨床療效和安全性的評估主要是基於3個為期12週的大型RCT試驗，總共納入近2700位混合型血脂異常的病患，每個研究分別納入不同的statin類藥品做為Trilipix add-on statin vs. statin之比較試驗，此些statin類藥品包括rosuvastatin、simvastatin或atorvastatin。三個研究的試驗組均包含statin類藥品、Trilipix的單藥治療，及Trilipix併用statin類藥品的合併治療。主要療效指標為HDL-C、TG及LDL-C之分析。對於HDL-C及TG的分析主要為Trilipix併用不同劑量的statin藥品與statin藥品單藥治療之相應劑量的比較。對於LDL-C的分析則主要為Trilipix併用不同劑量的statin類藥品與Trilipix單藥治療的比較。

Trilipix 135 mg (ABT-335) modified release capsules (choline fenofibrate) 與 statin併用以降低triglyceride (TG)、LDL-C及提升HDL-C之主要三個關鍵樞紐試驗 (M-05-748、M-05-749、M-05-750)的試驗設計如下表四：

表四 Trilipix關鍵樞紐試驗 M-05-748、M-05-749 及 M-05-750 trials

Study/ phase / centers/ study period	Study design	Treatment groups (sample size)	Primary efficacy endpoint
[M-05-748] Phase III US, Canada & Puerto Rico Mar 2006-Dec. 2006	12 weeks RCT Multi-center Parallel-group	ABT-335 (N=259) rosuvastatin 10mg (N=261) rosuvastatin 20mg (N=266) rosuvastatin 40mg (N=131) ABT-335+rosuvastatin 10mg (N=261) ABT-335+rosuvastatin 20mg (N=261)	Percent changes from baseline to week 12 in HDL-C, TG & LDL-C
[M-05-749] Phase III US, Canada & Puerto Rico Mar 2006-Mar.	12 weeks RCT Multi-center Parallel-group	ABT-335 (N=119) simvastatin 20mg (N=119) simvastatin 40mg (N=116) simvastatin 80mg (N=59) ABT-335+simvastatin 20mg	Percent changes from baseline to week 12 in HDL-C, TG & LDL-C



2007		(N=119) ABT-335+simvastatin 40mg (N=118)	
[M-05-750] Phase III US, Canada & Puerto Rico Mar 2006-Feb. 2007	12 weeks RCT Multi-center Parallel-group	ABT-335 (N=112) atovastatin 20mg (N=113) atovastatin 40mg (N=109) atovastatin 80mg (N=55) ABT-335+atovastatin 20mg (N=110) ABT-335+atovastatin 40mg (N=110)	Percent changes from baseline to week 12 in HDL-C, TG & LDL-C

試驗結果：Trilipix併用一個statin類藥品之合併治療相較於statin類藥品之單藥治療，在HDL-C及TG均有具統計意義的顯著改善。Trilipix併用一個statin類藥品之合併治療相較於Trilipix單藥治療，在LDL-C亦有具統計意義的顯著改善。試驗結果之詳細數據如下表五：

表五 Trilipix試驗中HDL-C、TG 和 LDL-C 於試驗終點與基值間之平均變化值

	ABT-335 (N=490)	Low-dose statin (N=483)	ABT-335 + low- dose statin (N=490)	p-value	Moderate- dose statin (N=491)	ABT-335 + Moderate - dose statin (N=489)	p-value	High- dose statin (N=245)
<b>HDL-C</b>	N=420	N=455	N=423		N=430	N=422		N=217
Baseline mean	38.4	38.4	38.2		38.4	38.1		38.0
Final mean	44.3	40.7	44.8		41.1	44.3		40.6
mean % $\Delta$	16.3%	7.4%	18.1%	<0.001 <sup>a</sup>	8.7%	17.5%	<0.001 <sup>a</sup>	7.9%
<b>TG</b>	N=459	N=477	N=470		N=472	N=462		N=235
Baseline mean	280.7	286.1	282.1		287.9	286.1		282.5
Final mean	177.3	217.6	146.7		202.5	147.5		186.1
mean % $\Delta$	-31.0%	-16.8%	-43.9%	<0.001 <sup>a</sup>	-23.7%	-42.0%	<0.001 <sup>a</sup>	-28.1%
<b>LDL-C</b>	N=427	N=463	N=436		N=439	N=434		N=225
Baseline mean	158.4	153.8	155.7		158.0	156.4		156.1
Final mean	146.1	100.6	101.9		91.6	99.1		81.7
mean % $\Delta$	-5.1%	-33.9%	-33.1%	<0.001 <sup>b</sup>	-40.6%	-34.6%	<0.001 <sup>b</sup>	-47.1%

a: ABT-335 in combination with statin vs. statin monotherapy

b: ABT-335 in combination with statin vs. ABT-335 monotherapy

美國FDA的審議報告中指出，Trilipix單藥治療的降LDL-C記錄只有5%左右，較Tricor (fenofibrate)的降LDL-C效果還小。由於Trilipix和Tricor的有效成分相同，均為fenofibric acid，且Trilipix及Tricor兩化合物已被證明具有生物等效性，沒有理由認為二者對於降LDL-C有不同影響；Trilipix與Tricor的研究中病患族群的血脂基線值或許可以解釋對於降LDL-C的反應差異，相較於Tricor研究中的病患族群，Trilipix研究的病患者族群具有較高的TG基線值。TG值升高（LDL-C值降低），可能降低fenofibrate 降LDL-C的效果。

此外，在美國FDA的審議報告中曾建議Trilipix被核可用於當病患無法耐受statin類藥物治療時之原發性及混合性血脂異常的治療。此建議不是只針對Trilipix，而是包含所有市場上的fenofibrate產品。就目前的科學證據，statins類藥物應為原發性高膽固醇血症及混合性血脂異常的第一線治療，臨床試驗的數據提供statins類藥物相較於fenofibrate類藥物具有較優越的利益大於風險之令人信服的證據。但考慮到將Trilipix列為原發性高膽固醇血症及混合性血脂異常之第二線治療的議題，應同時將其他所有非statins類的藥物，包括bile acid resins, niacin, gemfibrozil, fenofibrate, 及 ezetimibe均一併考量，包括變更其適應症的說明。美國FDA計劃在不久的將來，也許諮詢委員會能提供此一議題的解決方案。但在此之前，仍比照fenofibrate類藥品被核可的適應症，核可Trilipix單藥療法用於治療嚴重的原發性高膽固醇血症和混合性血脂異常(e.g., TG> 500 mg/dl)。

至於國內本案申請納入健保給付的範圍為：合併statin類藥物用於混合型高血脂症的第二型糖尿病患者之血脂治療。三個關鍵樞紐試驗中，共2698位混合型血脂異常的病患中，第二型糖尿病患者所佔之比例如下表六：

表六 關鍵樞紐試驗中混合型血脂異常病患之第二型糖尿病患者所佔比例

Body system condition/ diagnosis	Treatment group n (%)						
	ABT-335 (N=490)	Low-dose statin (N=483)	ABT-335 + low-dose statin (N=490)	Moderate-dose statin (N=491)	ABT-335 + Moderate-dose statin (N=489)	High-dose statin (N=245)	Total (N=2698)
Diabetes mellitus	105(21.4)	105(21.3)	106(21.6)	107(21.8)	110(22.5)	53(21.6)	586(21.7)

Note: Includes data from studies M05-748, M05-749, AND M05-750

Demographic and baseline characteristics: 51.6% were female and 48.4% were male. The majority (92.6%) of all subjects were white. Mean age was 54.9 years old. There were no apparent differences across treatment group in the controlled studies analysis set for the percentages of subjects with medical history condition. Common( $\geq 20.0\%$ ) medical history conditions included hypertension (53.8%)、eye disease/ disorder (33.1%)、GERD (gastroesophageal reflux disease) (29.9%)、osteoarthritis (29.0%)、drug allergies/reaction (28.9) 、obesity (22.6%) and diabetes mellitus (21.7%).

其他試驗：本案廠商另針對Trilipix的單藥治療療效分別於高三酸甘油酯血症病患、原發性高膽固醇血症(包括異合型移傳性與非遺傳性)病患與混合型血脂代謝異常病患執行共六個隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組之臨床試驗，及相關之藥物動力學研究，但因不在本案申請範圍內，故略。

安全性方面：

美國FDA的審議報告中討論到：由於fenofibrate自1990初期即於美國上市，因此美國FDA存有關於此類藥品之大量的安全性數據。fenofibrate的主要安全性問題是肌肉病變(myopathy)和橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)，當fibrates類藥品與statin合併使用時需注意肌肉病變和橫紋肌溶解症發生的風險性會增加，其餘關注較少的事件還包括肝膽方面的不良反應及血中creatinine及BUN升高。

在初步的觀察性數據中，當fenofibrate與statin類藥品併用時，發生橫紋肌溶解症的風險高於fenofibrate或statin類藥品單獨使用，而在Trilipix的3個關鍵樞紐臨床研究報告中並沒有橫紋肌溶解症的病例。但在Trilipix的試驗設計中，Trilipix僅併用低至中等劑量的statin類藥物，Trilipix與statin的合併組合尚無病患併用atorvastatin, rosuvastatin,或simvastatin的仿單建議最高劑量。因此，Trilipix的仿單須適當標註不可與statin類藥品的高劑量併用。

為獲得有關橫紋肌溶解症風險的更佳估算，美國FDA要求廠商於產品核可後執行一項觀察性研究以估算fibrate併用statin相較於statin單獨使用或fibrate單獨使用之橫紋肌溶解症發生率。此外，Trilipix也將建立用藥指南做為風險管理工具，每名患者開始接受Trilipix處方治療時，都會被告知橫紋肌溶解症的早期症狀及症狀持續發展的影響，並向病患強調若有相關事件發生時須連繫醫療照護提供者。用藥指南也將指出橫紋肌溶解症的風險將隨著Trilipix與statin類藥物合併使用時之血漿濃度提高而增加，從而進一步對嚴重肌肉損傷的風險提升發出警告。

再者，fenofibrate類藥品與血中alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST)輕度至中度的增加具有相關性，推測可能是因為肝細胞內的變化而反映於此些酵素值升高，但試驗中似乎並沒有出現嚴重的肝損傷情形。美國FDA的審查報告中觀察到，Trilipix單藥治療或Trilipix與statin類藥物合併治療的病患中，血中ALT及AST輕度至中度增加情形的發生率高於接受statin類藥物單藥治療的病患。由於fenofibrate類藥品的仿單中有加註建議定期監測肝功能的建議，因此美國FDA也要求Trilipix的仿單中須加註相同的建議。

此外，在一些病患中，fenofibrate類藥品會增加血中的creatinine及BUN值。至目前為止，此些變化在停藥後是可逆的，並未導致嚴重的腎功能不全。美國FDA的審查報告中認為藥品使用時，須注意血中creatinine及BUN微量增加的情形，尤其是老人及基礎值中腎功能不全或糖尿病的病患。雖然目前並沒有證據

顯示 Trilipix 併用 statin 類藥品會加劇血中 creatinine 及 BUN 增加的情形，但 Trilipix 的仿單中仍將加註警語，建議老人及腎功能不全或糖尿病患者須監測 creatinine 及 BUN。美國 FDA 認為 Trilipix 的 45 毫克劑量建議可適用於腎功能不全的病患。

#### Trilipix 之安全性評估更新：the ACCORD Lipid trial

2011 年 11 月 9 日，美國 FDA 發佈對於 Trilipix 評估之更新公告[10,11]：基於評估 fenofibrate plus simvastatin 合併治療對 type 2 diabetes mellitus 病患的療效及安全性風險之 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid 試驗[12]的數據，Trilipix 降膽固醇藥(fenofibric acid)可能不會降低病患心臟病發作或中風的風險。且此資訊已被加入 Trilipix 仿單的使用限制及用藥指南中的警告和注意事項。

ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid trial)試驗為一隨機，雙盲，安慰劑對照試驗，評估 simvastatin 併用 fenofibrate 的合併治療相較於 simvastatin 單獨治療，對於 type 2 diabetes mellitus 的有效性和安全性。患者隨機分配至接受 simvastatin plus fenofibrate (n=2765)或 simvastatin plus placebo (n=2753)。所有病患在雙盲試驗開始前均接受 simvastatin 開放標籤治療四個星期。主要療效指標為主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE)，包括非致死性心肌梗塞，非致死性中風及因心血管疾病死亡。

試驗的平均追蹤時間為 4.7 年。試驗結果顯示，fenofibrate plus simvastatin combination therapy 在降低主要療效指標 MACE 試驗結果的相對風險為 8%，相較於 simvastatin plus placebo，未達統計意義 (hazard ratio [HR] 0.92, 95% confidence interval [CI] 0.79-1.08; p=0.32)。對於主要療效指標結果之次群組分析，男性接受合併療法相較於單用 simvastatin 的 MACE 相對風險為 0.82 (95% CI 為 0.69-0.99)，婦女接受合併療法相較於單用 simvastatin 的 MACE 相對風險為 1.38(95% CI 0.98-1.94)。此一次群組中所發現的臨床意義還不清楚，而且此一發現在 fenofibrate 相較於安慰劑之個別的大型隨機對照臨床試驗中並未被觀察到。

此研究結果也提出了假設：對於高三酸甘油酯及低的高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇的病患族群，combination therapy 相較於 simvastatin monotherapy 可能可以降低 MACE 的風險。基於 ACCORD Lipid trial 及 Trilipix 類似藥品的臨床試驗結果，FDA 要求 Trilipix 的製造商進行一隨機，雙盲，安慰劑對照的臨床試驗，以檢視 Trilipix 與 statin 併用治療相較於 statin 單獨治療，是否對於使用 statin 治療以達到低密度脂蛋白(LDL) 膽固醇目標值的病人但同時伴隨有高三酸甘油酯

(TG)及低的高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇，的確可顯著降低主要心血管不良事件的發生率。

### 3. 電子資料庫相關文獻

#### 搜尋方法及結果

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：type 2 diabetes / mixed dyslipidemia 排除條件：non type 2 diabetes / mixed dyslipidemia
<b>Intervention</b>	choline fenofibrate or fenofibric acid
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	Multiple lipid parameters efficacy
<b>Study design</b>	RCT

依照上述之PICOS，透過Cochrane/PubMed/Embase等文獻資料庫，首先於2013年10月7日，以「fenofibric acid」做為關鍵字，以如下之搜尋策略進行搜尋：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	fenofibric AND ('acid'/exp OR acid)
#2	#1 AND 'randomized controlled trial'/de AND ('diabetes mellitus'/de OR 'dyslipidemia'/de OR 'hypercholesterolemia'/de OR 'hyperlipidemia'/de OR 'hypertriglyceridemia'/de OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/de) AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND 'fenofibric acid'/de

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

#1	"fenofibric acid"[Supplementary Concept] OR "fenofibric acid"[All Fields]) AND ( "2008/10/09"[PDat] : "2013/10/07"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
----	--

搜尋結果：Cochrane資料庫中未查獲fenofibric acid用於治療混合型血脂異常之第二型糖尿病患之相關系統性文獻回顧報告。而三資料庫中共查獲文獻93篇。

由於資料過於龐雜，在Embase與Pubmed資料庫的搜尋縮小範圍，再以「fenofibric acid」或「choline fenofibrate」做為關鍵字，針對第二型糖尿病患之降血脂效果進行交互查詢，搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	fenofibric AND ('acid'/exp OR acid)
#2	#1 AND 'randomized controlled trial'/de AND 'diabetes mellitus'/de AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND 'fenofibric acid'/de

#1	'choline'/exp OR choline AND ('fenofibrate'/exp OR fenofibrate)
#2	#1 AND 'randomized controlled trial'/de AND 'diabetes mellitus'/de AND (2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py) AND 'choline fenofibrate'/de

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

#1	fenofibric acid[TW]) AND diabetic mellitus [TW]
----	---

#1	(( "choline"[MeSH Terms] OR "choline"[All Fields]) AND ("fenofibrate"[MeSH Terms] OR "fenofibrate"[All Fields])) AND ("loattrfull text"[sb] AND "2008/10/25"[PDat] : "2013/10/23"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
----	--

搜尋結果：扣除重複者，三資料庫中共查獲文獻12篇。排除二篇查無摘要及全文者[13,14]，二篇為針對糖尿病患者視網膜色素上皮細胞(retinal pigment epithelial cells)調控機制及表現之研究[15,16]、一篇探討statins與 fenofibric acid合併使用時高密度脂蛋白(HDL)中的主要結構蛋白APO-A5基因分型變化的分析

[17] 外，有二篇為分別對於statin-fibrate combination therapy 可能產生肌肉病變 (myopathy)風險之評論性文章[18] 及基於本案三個關鍵樞紐試驗結果，認為常見於糖尿病患者的血脂參數紊亂情形 (low high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C], elevated triglycerides and a high percentage of small, dense lowdensity lipoprotein cholesterol [LDL-C])，使用fenofibric acid和低或中等劑量的statins類藥物之合併治療較單獨使用statins類藥物更有效；且fenofibric acid (choline fibrate) 不需透過首次代謝，即可在胃腸道中離解為具藥理活性的fenofibric acid，但ACCORD試驗[12]未能顯示此併用療法對於混合型血脂異常的病患在心血管試驗試驗發生率及死亡率的好處之評論性文章[19]。

其餘五篇文章中，有一篇為rosuvastatin 40 mg、ABT-335 135 mg單獨使用或二者合併使用之藥物動力學分析[20]，一篇為基於本案前已述及之三個關鍵樞紐試驗結果，針對其中1,393位婦女的部分再做分析之研究[21]，另有一篇為收納682位混合型血脂異常的病患 (key inclusion criteria included age  $\geq$ 45 years; posterior-wall common CIMT  $\geq$ 0.7 mm on at least one side at baseline; fasting results of TG  $\geq$ 150 mg/dL, and HDL-C  $\leq$ 45 mg/dL for men or HDL-C  $\leq$ 55 mg/dL)，其中第二型糖尿病患佔49.9% (337人)，分別投與一天一次緩釋膠囊choline fenofibrate 135 mg (fenofibric acid [Trilipix®]) + atorvastatin或安慰劑+ atorvastatin治療104週，觀察頸動脈內膜中膜厚度(carotid intima media thickness, CIMT)相較於基礎值之變化，但研究結果尚未完成[22]。可做為相對療效分析參考之文獻僅有二篇，敘述如下：

一篇為匯整三個隨機分派，對照，雙盲，為期12週之關鍵樞紐臨床試驗，針對納入病患族群中的糖尿病患次族群進行分析。分析此族群於試驗中的血脂參數變化平均百分比，病患達到血脂治療目標的百分比，以及不良事件的發生率。試驗結果：fenofibric acid + 低劑量statin合併治療較低劑量statin單藥治療 (4.7% and -18.1%, respectively) 對於HDL-C (16.8%)及triglycerides (-43.9%)有顯著的改善 ( $p < 0.001$ )，同時對於LDL-C (-34.0%) 也較fenofibric acid單藥治療 (-5.3%)有顯著的改善 ( $p < 0.001$ )；同樣的，fenofibric acid + 中等劑量statin之合併治療亦較中等劑量statin 單藥治療 (8.7% and -24.2%, respectively) 對於HDL-C (16.3%)及triglycerides (-43.4%)有顯著的改善 ( $p < or = 0.011$ )，同時對於LDL-C (-32.6%)也較fenofibric acid單藥治療 (-5.3%)有顯著的改善 ( $p < 0.001$ )。研究結論認為fenofibric acid + statin合併療法對於混合型血脂異常之第2型糖尿病患者的耐受性良好，同時較單藥療法對血脂參數具有更全面的改善[23]。

另一篇為基於二個針對混合型血脂異常病人族群 (LDL-C  $\geq$ 130 mg/dL, HDL-C  $<$ 40/50 mg/dL in men/women, and TG  $\geq$ 150 mg/dL)的隨機試驗，抽取其中第2型糖尿病患 (456人)的試驗數據進行事後分析，評估第2型糖尿病患 (T2DM) 接受rosuvastatin (R) + fenofibric acid (FA)合併治療相較於rosuvastatin等劑量之單

藥治療，在LDL-C、HDL-C及TG之療效。試驗中，病患分別接受rosuvastatin（5、10或20毫克），fenofibric acid 135毫克，或rosuvastatin（5、10或20毫克）+ fenofibric acid 135毫克的治療，試驗期程為12週。血脂調整的目標設為LDL-C <100 mg/dL, HDL-C >40/50 mg/dL in men/women, TG <150 mg/dL, non-HDL-C <130 mg/dL, ApoB <90 mg/dL。試驗結果：有顯著較高比例使用rosuvastatin+ fenofibric acid的病患較使用相應劑量rosuvastatin單藥治療的病患達到血脂參數的目標控制值：HDL-C (46.8% vs. 20.8%, P=0.009 for R 10 mg + FA), TG (60.0% vs. 34.0%, P=0.02 for R 10 mg + FA; 54.0% vs. 26.4%, P=0.005 for R 20 mg + FA), non-HDL-C (55.1% vs. 36.4%, P=0.04 for R 5 mg + FA), ApoB (58.0% vs. 36.4%, P=0.02 for R 5 mg + FA); LDL-C, HDL-C, TG三參數的合併比例 (28.3% vs. 8.3%, P=0.02 for R 10 mg + FA) 及五參數的合併比例 (26.1% vs. 8.3%, P=0.03 for R 10 mg + FA)。試驗結論認為相較於接受相應劑量之rosuvastatin單藥治療，有顯著較高比例之接受rosuvastatin+ fenofibric acid治療的第2型糖尿病患者達到個別及複合的血脂目標[24]。

#### (五) 建議者提供之資料

本案廠商資料於療效分析報告初稿完成後才收到(2013年11月5日)。補充說明如下：

本案廠商提供共14篇文獻作為療效及安全性參考資料。其中七篇文獻為本案三個關鍵樞紐臨床試驗的發表及統合分析或評論[25-31]，在前述美國FDA審查報告內容之章節中已有描述，有二篇針對糖尿病患族群的療效分析，亦於前述電子資料庫相關文獻查詢結果之章節中有描述[23,24]，此處不再贅述。有一篇為健康受試者接受每日rosuvastatin 40 mg單藥治療、或ABT-335 135 mg單藥治療、或二者合併治療之藥物動力學研究[32]；另有一篇為分別對於760位血脂異常的病患，比較rosuvastatin 5 mg與fenofibric acid 135 mg併用或二者單用，治療12週之療效[33]，試驗結果與關鍵樞紐試驗的結果類似。

其餘的三篇文獻中，有一篇為對於474位血脂異常的病患，比較simvastatin 40 mg單用、rosuvastatin/ fenofibric acid 5 mg/135 mg、rosuvastatin/ fenofibric acid 10 mg/135 mg及rosuvastatin/ fenofibric acid 20 mg/135 mg，治療12週之療效評估。試驗結果：高LDL-C及TG的病患對於rosuvastatin/ fenofibric acid併用治療的耐受性良好，且三個併用治療組相較於simvastatin 40 mg組均可更佳的降低LDL-C (rosuvastatin/ fenofibric acid 20 mg/135 mg (-47.2%, p<0.001), rosuvastatin/ fenofibric acid 10 mg/135 mg (-46.0%, p<0.001), 及



rosuvastatin/fenofibric acid 5 mg/135 mg (-38.9%,  $p = 0.007$ ) 相較於 simvastatin 40 mg (-32.8%)及其他的療效指標參數均有改善(包括 non-HDL-C, ApoB, HDL-C, TG, 及 hsCRP 等,  $p \leq 0.04$ )。嚴重不良反應的發生率: simvastatin 40 mg 組為 0%, rosuvastatin/fenofibric acid 5 mg/135 mg 組為 3.4%, rosuvastatin/fenofibric acid 10 mg/135 mg 組為 0.8%, rosuvastatin/fenofibric acid 20 mg/135 mg 組為 2.5%; 沒有橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)的病例報告或藥物相關的肌肉病變 (myopathy) 被報告[34]。

另有二篇文獻為前述三個關鍵樞紐試驗的開放標籤延伸一年及二年的分析報告[35,36]。在三個關鍵樞紐試驗的延伸二年的分析報告中, 納入之病患的資格仍為混合型血脂異常(high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C]  $< 40$  mg/dL [ $< 1.02$  mmol/L] for men or  $< 50$  mg/dL [ $< 1.28$  mmol/L] for women, triglycerides [TG]  $>$  or  $= 150$  mg/dL [ $>$  or  $= 1.69$  mmol/L], and low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C]  $>$  or  $= 130$  mg/dL [ $>$  or  $= 3.37$  mmol/L]), 治療方式為每日一次口服 fenofibric acid 135 mg 及中等劑量的 statin (rosuvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg or atorvastatin 40 mg)。在總收納 310 位病患之第 2 年研究中, 有 287 名 (93%) 完成治療, 但報告中未註明第二型糖尿病患所佔的比例。平均累積暴露於此合併治療研究的天數是 743 天。研究中三個聯合治療組的不良事件發生率相似。無死亡或治療相關的嚴重不良事件發生。因不良反應而停藥的發病率為 2.9%。橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)未在任何一組被報告。研究結論認為, fenofibric acid + moderate-dose statin 在此第二年的延伸研究中對 HDL-C (+17.4%), TG (-46.4%) and LDL-C (-40.4%)有持續的改善, fenofibric acid + moderate-dose statin 耐受性良好, 沒有新的或意外的安全疑慮[35,36]。

但未查獲及收到廠商提送有關美國 FDA 要求之估算 fibrate 併用 statin 相較於 statin 單獨使用或 fibrate 單獨使用之不良反應發生率及風險因素的研究, 及比較 3 顆 45 毫克的 Trilipix 膠囊與 1 顆 135 毫克的 Trilipix 膠囊之藥物動力學, 以提供 Trilipix 45 毫克和 135 毫克劑量間的劑量比例資訊之劑量等效性研究(dose equivalence study)。

#### 四、療效評估結論

##### 1. 療效參考品：

本案廠商於申請書所提之成分「fenofibric acid」查無相關 ATC 編碼；本案廠商於申請書所提之 ATC code C10AB05 經查為「fenofibrate」；以衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證之處方成分「choline fenofibrate」

查詢，本品 ATC code 為 C10AB11 (note: refers to fenofibric acid)。已知 fenofibrate 為 fenofibric acid 之不具活性的前驅藥品。國內已上市之「fibrates」類的藥物品項眾多，以「fenofibrate」而言，即有 29 筆未註銷品項，但劑型均多為膠囊劑或錠劑，且許可之適應症多為「高脂質血症」，僅本案藥品 135 mg 及 45 mg 為緩釋膠囊，本案藥品核准「與 statin 併用，治療混合型高脂血症」之適應症。另，Trilipix 之療效關鍵樞紐試驗 M-05-748、M-05-749 及 M-05-750 trials，以及以第二型糖尿病人為受試者之 ACCORD Lipid trial 試驗，主要均為本品 add-on statin vs. statin 之比較試驗。綜上考量，查驗中心認為本品無適當之療效參考品。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC、蘇格蘭 SMC 至 2013 年 10 月 22 日止查無「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高脂血症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。

英國 NICE 雖查獲於 2009 年 5 月公布一份第二型糖尿病的臨床治療指南。指南中提到，若病人之三酸甘油酯上升，應每年評估病人發生心血管事件的風險，並且找出可能次發高三酸甘油酯的潛在原因（如甲狀腺機能低下、腎臟損傷、肝臟發炎等）。若病人之三酸甘油酯濃度高於 4.5 mmol/l，應給予 fibrate 類藥物治療（第一線首選為 fenofibrate）。但未查獲「choline fenofibrate」或「fenofibric acid」用於混合型高脂血症或高脂質血症或與 statin 併用之相關評估報告。

## 3. 相對療效與安全性（人體健康）：

Trilipix 的主要臨床療效及安全性證據是三個為期 12 週的大型 RCT 試驗 (M-05-748、M-05-749 及 M-05-750 trials)，共納入 2698 位混合型血脂異常的病患，其中糖尿病患為病患總人數的 21.7% (586 人)。三個研究分別納入不同的 statin 類藥品（包括 rosuvastatin、simvastatin 或 atorvastatin）做為 Trilipix add-on statin vs. statin 之比較試驗，且三個研究的試驗組均包含 statin 類藥品低、中及高劑量之單藥治療、Trilipix 135 mg 固定劑量之單藥治療，及 Trilipix 併用低或中劑量之 statin 類藥品的合併治療。主要療效指標為 HDL-C、TG 及 LDL-C 之分析。對於 HDL-C 及 TG 的分析主要為 Trilipix 併用不同劑量的 statin 藥品與 statin 單藥治療之相應劑量的比較。對於 LDL-C 的分析則主要為 Trilipix 併用不同劑量的 statin 藥品與 Trilipix 單藥治療的比較。

試驗結果：Trilipix 併用一個低或中劑量之 statin 藥品的合併治療相較於 statin 藥品之單藥治療，在 HDL-C 及 TG 均有具統計意義的顯著改善；

若相較於 Trilipix 單藥治療，在 LDL-C 亦有具統計意義的顯著改善。

在安全性方面，由於 fenofibrate 已上市許久，美國 FDA 報告提及 fenofibrate 的主要安全性問題是肌肉病變(myopathy)和橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)，當 fibrates 類藥品與 statin 合併使用時需注意肌肉病變和橫紋肌溶解症發生的風險性會增加，其餘關注較少的事件還包括肝膽方面的不良反應及血中 creatinine 及 BUN 升高。且許多臨床文獻報告，當 fenofibrate 與 statin 類藥品併用時，發生橫紋肌溶解症的風險高於 fenofibrate 或 statin 類藥品單獨使用。Trilipix 的三個關鍵樞紐臨床研究報告中並沒有橫紋肌溶解症的病例，美國 FDA 認為可能與試驗設計中，Trilipix 僅併用低至中等劑量的 statin 類藥物，尚無病患併用 atorvastatin, rosuvastatin, 或 simvastatin 的仿單建議最高劑量。因此，Trilipix 的仿單須適當標註不可與 statin 類藥品的高劑量併用；同時要求廠商進行一大型的觀察性研究，估算 fibrate 併用 statin 相較於 statin 單獨使用或 fibrate 單獨使用之不良反應發生率及風險因素；也設立 Trilipix 的用藥指南以加強藥品與 statin 併用時之使用的有效性與安全性；此外，美國 FDA 也建議本案廠商進行劑量等效性研究(dose equivalence study)，比較 3 顆 45 毫克的 Trilipix 膠囊與 1 顆 135 毫克的 Trilipix 膠囊之藥物動力學，以提供 Trilipix 45 毫克和 135 毫克劑量間的劑量比例資訊。

本案廠商有提送三個關鍵樞紐試驗的開放標籤延伸二年的分析報告，納入之病患的資格仍為混合型血脂異常病患，治療方式為每日一次口服 fenofibric acid 135 mg 及中等劑量的 statin (rosuvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg or atorvastatin 40 mg)。在總收納 310 位病患之第 2 年研究中，有 287 名 (93%) 完成治療，但報告中未註明第二型糖尿病患所佔的比例。平均累積暴露於此合併治療研究的天數是 743 天。研究中三個聯合治療組的不良事件發生率相似。無死亡或治療相關的嚴重不良事件發生。因不良反應而停藥的發病率為 2.9%。橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)未在任何一組被報告。研究結論認為，fenofibric acid + moderate-dose statin 在此第二年的延伸研究中對 HDL-C (+17.4%)，TG (-46.4%) and LDL-C (-40.4%)有持續的改善，fenofibric acid + moderate-dose statin 耐受性良好，沒有新的或意外的安全疑慮。

但未查獲及收到廠商提送有關美國 FDA 要求之估算 fibrate 併用 statin 相較於 statin 單獨使用或 fibrate 單獨使用之不良反應發生率及風險因素的研究，及比較 3 顆 45 毫克的 Trilipix 膠囊與 1 顆 135 毫克的 Trilipix 膠囊之藥物動力學，以提供 Trilipix 45 毫克和 135 毫克劑量間的劑量比例資訊之劑量等效性研究(dose equivalence study)。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

針對本次給付建議案，建議者提出一份本品在台上市之經濟評估報告，用以探討 Trilipix 併用低劑量或中等劑量之 statin 類藥物，與單獨使用低、中、高劑量 statin 類藥物相比，用於台灣患有混合性高血脂症的第二型糖尿病病人之成本效益。statin 之種類及劑量如下所示。

- (1) 低劑量 statin (LDS)：rosuvastatin 10mg, simvastatin 20mg, atorvastatin 20mg。
- (2) 中劑量 statin (MDS)：rosuvastatin 20mg, simvastatin 40mg, atorvastatin 40mg。
- (3) 高劑量 statin (HDS)：rosuvastatin 40mg, simvastatin 80mg, atorvastatin 80mg。

建議者說明，國際上對於 statin 劑量用法與台灣臨床情況不同，故上述 LDS 於台灣病人應屬於中劑量，上述 MDS 於台灣病人應屬於高劑量。

建議者提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析(cost-effectiveness analysis)及成本效用分析(cost-utility analysis)，分析以健保局觀點出發，主要納入直接醫療成本。分析模型為馬可夫模型，包含五種疾病狀態：(1)無心血管疾病事件期，(2)至少一次急性心臟梗塞期，(3)至少一次急性中風或短暫性腦缺血期，(4)至少一次急性心臟梗塞合併中風期，及(5)死亡。分析時限為 30 年，並分別對成本及治療效果折現，年折現率假設為 5%。

本研究之療效指標包含：(1)生命年 (life years, LYs)及 (2)健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life years, QALYs)。各藥品之治療效果主要來自藥品之臨床試驗，以台灣糖尿病族群之臨床特質與血脂資料為基礎(參考已發表文獻或經由健保資料庫分析獲得)，利用 PROCAM 風險方程式或 Framingham 風險方程式估計心血管事件的發生風險。報告中說明，由於臨床試驗顯示各組藥品嚴重不良事件的發生情形相似，故本分析並未考量藥品的不良事件。病人健康相關生活品質數據主要參考國外已發表之糖尿病病人生活品質相關文獻。成本方面計算藥費、各急性事件及後續照護的處理費用，數據主要來自臨床試驗及台灣健保資料庫。分析結果主要以遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratios)呈現，並進行單維、機率性及情境敏感度分析。

基礎案例分析結果(查驗中心註：如前文所述，以下低、中劑量 statin 情境於台灣病人應屬於中、高劑量 statin 情境)簡述如下：

- (1) 與單獨使用低、中劑量 statin 相比：Trilipix 併用低劑量 statin 獲得之

QALYs 較高（分別多增加 0.141 及 0.068 QALYS），但治療花費也較高（分別多花 116,272 元及 87,517 元），ICER 值分別為 826,124 元/QALY gained 及 1,288,520 元/QALY gained。

- (2) 與單獨使用高劑量 statin 相比：Tripix 併用低劑量 statin 獲得之 QALYs 較高（多增加 0.013 QALYS），但治療花費較低（可節省 53,843 元），故 Tripix 併用低劑量 statin 為優勢治療。

情境分析結果顯示：Tripix 併用 rosuvastatin 或 atorvastatin 有相似的成本效益結果。臨床分析結果顯示：Tripix 併用低劑量或中劑量 statin 有較高機率免除病人發生心血管疾病事件。機率敏感度分析結果顯示：若將成本效益閾值設定為 180 萬元/QALYs gained，與單獨使用低、中、高劑量 statin 相比，Tripix 併用低劑量 statin 可符合成本效益的機率分別為 99%，91% 及 99%。

研究報告結論認為：針對台灣患有混合性高血脂症的糖尿病病人，Tripix 併用低劑量 statin，與單獨使用低、中、高劑量 statin 相比，相當可能符合成本效益。

#### 查驗中心評論

此份報告研究品質需分為以下兩種情境，才能充分考量其於國內健保給付時決策過程之適用性：

- (1) 情境一、比較策略可同意為「不同劑量 statin 單獨治療」。
- (2) 情境二、比較策略無法同意為「不同劑量 statin 單獨治療」；而應為「不同劑量 statin 合併 fibrate 治療」。

在情境一的情況下，整體而言，查驗中心認為建議者提供之藥物經濟學報告執行品質良好，惟下列幾點可請建議者補充說明：

- (1) 接受不同劑量 statin 病人的血脂數據：該研究採用與臨床試驗相同之研究設計，假設接受不同劑量 statin 之病人具有相同的血脂異常數據（即各組病人之總膽固醇、三酸甘油酯、HDL、LDL 等血中濃度相同），此與臨床執業情況可能有所差異。此外，報告中並未說明台灣糖尿病病人的血脂數據來源，建議補充說明。
- (2) 病人各健康狀態之生活品質：查驗中心注意到研究者引用國外已發表文獻來表示台灣糖尿病病人各健康狀態之生活品質，建議可對國外病人生活品質於國內病人的適用性做些許說明。

此份研究最重要的疑慮為比較策略的選擇。由於醫師於臨床治療時，若病人三酸甘油酯或 HDL 無法達到治療目標，醫師仍會給予病人 fibrate 類藥物進行控

制，因此，情境二可能較符合臨床執業情況。在情境二的情況下，由於比較策略與本土執業情況落差較大，故該研究無法提供合適資訊於本土的決策過程。

## (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2013 年 10 月 25 日止查無本品之醫療科技評估報告
PBAC (澳洲)	至 2013 年 10 月 25 日止查無本品之醫療科技評估報告
NICE (英國)	相關臨床指南一份，2009 年 10 月
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭)：至 2013 年 10 月 25 日止查無本品之醫療科技評估報告
電子資料庫 CRD/ PubMed	相關文獻 3 篇

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)

至 2013 年 10 月 25 日止查無本品相關之醫療科技評估報告。

### 2. PBAC (澳洲)

至 2013 年 10 月 25 日止查無本品相關之醫療科技評估報告。

### 3. NICE (英國) [8]

NICE 於 2009 年 5 月公布一份第二型糖尿病的臨床治療指南，其內容並未提到 fenofibrate 併用 statin 於第二型糖尿病病人的經濟評估結果。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2013 年 10 月 25 日止查無本品相關之醫療科技評估報告。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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：hyperlipidaemia 合併 type 2 diabetes 排除條件：無設限
<b>Intervention</b>	Fenofibrate 合併 statin
<b>Comparator</b>	statin
<b>Outcome</b>	無設限
<b>Study design</b>	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis or cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/PubMed 等文獻資料庫，於 2013 年 11 月 5 日，以 fenofibrate, hyperlipidaemia, type 2 diabetes 及 cost (economics) 做為關鍵字進行搜尋，結果共搜尋到 8 篇相關文獻，其中 5 篇與本次回顧主題不符 (1 篇之研究樣本並非糖尿病病人[37]、3 篇之介入治療並非 fenofibrate 合併 statin 治療 [38-40] 及 1 篇研究設計並非成本效益分析[41])，予以排除，最後共剩下 3 篇文獻，本處將最後收納之文獻依據發表時間摘要如下。

##### Derosa 等人的研究(2004)[42]

Derosa 等人於 2004 年針對有高心血管疾病風險 (患有糖尿病或冠狀動脈心臟病) 之高血脂症病人，探討 fluvastatin 合併 fenofibrate 與 fluvastatin 單一藥物

治療相比之療效及安全性。

該研究於義大利進行，屬於為期 12 個月之隨機雙盲對照臨床試驗。患有高心血管疾病風險之高血脂症病人隨機分派至緩釋劑型 fluvastatin 80 mg 與微粒化(micronized) fenofibrate 200 mg 之合併治療組，或緩釋劑型 fluvastatin 80 mg 之單一治療組。主要療效指標包含低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、總膽固醇(TC)及三酸甘油酯(TG)；次要療效指標包含 HbA<sub>1c</sub>、空腹血糖值及飯後血糖值。成本效益分析的結果則以遞增成本效益比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)呈現。

研究最後共收納 48 位病人，男女各半，平均年齡為 60 歲。在 12 個月的治療後，除了單一治療組之 TG，兩組病人的血脂皆有顯著地改善。與單一治療組相比，合併治療組之 LDL-C, HDL-C 和 TG 的改善程度顯著較佳(改善程度，合併治療組在上術指標分別為-35%, +34%, -32%，單一治療組為-25%, +14%, -17%, P<0.05)。在成本效益分析部分，合併治療組與單一治療組相比，每多降低 1%LDL-C 每年需多花 14.97 歐元，每多增加 1% HDL-C 每年需多花 7.48 歐元。作者結論認為：於高心血管疾病風險之高血脂病人，fluvastatin 與 fenofibrate 合併治療，與 fluvastatin 單一治療相比，是符合成本效益的治療。

Carrington 等人的研究(2008)[43]

Carrington 等人於 2008 年針對患有糖尿病之中年高血脂症病人，探討使用 fenofibrate 的經濟影響。該研究站在第三方支付者立場，僅計算直接醫療成本進行經濟分析；主要資料來源為 FIELD study，該試驗於英國、法國及德國進行，總共收納 9,795 位年齡介於 50-75 歲的病人，成本項目為臨床試驗中所使用之醫療資源，包含定期的門診費、藥費、藥品調劑費及心血管事件的住院處理費用。

研究結果顯示：以每 1000 人年的治療花費計算，使用 fenofibrate 比起安慰劑組需多花 20,495 歐元，但整體而言反而會節省總醫療花費 23,607 歐元，平均約 10%之節省(總治療花費：安慰劑組為 227,111 歐元，合併治療組為 203,415 歐元)。若根據 FIELD 試驗中觀察到的每 1000 人年心血管事件發生率之 95%信賴區間，使用 fenofibrate 之經濟衝擊可從節省 24%的總醫療費用，至增加 4%的總醫療費用。作者結論認為：針對糖尿病病人長期使用 fenofibrate，有潛在的經濟優勢，因為其可降低昂貴心血管事件之發生。

Wessels 等人的研究(2010)[44]



本研究採用與前述 Carrington 等人經濟分析[40]相似的研究方法，站在南非私人部門的立場，重新進行 fenofibrate 於患有糖尿病之中年高血脂症病人之經濟影響。成本項目以 2008 年之南非幣計價，折現率為 10%。

研究結果顯示：fenofibrate 治療組與安慰劑組的治療花費有差異，使用 fenofibrate 可節省總醫療花費達 18%。作者結論認為增加 fenofibrate 使用於患有第二型糖尿病的高血脂病人，有節省費用的效果，應該符合成本效益。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

膽固醇是造成動脈粥狀硬化的重要危險因子之一，其於動脈內壁的累積易增加中風或缺血性心臟病的風險。根據 WHO 2002 年的報告估計：高膽固醇造成全球 18% 的心血管疾病及 56% 的缺血性心臟疾病，進而造成 4.4 百萬的死亡（約佔全球死亡人數的 7.9%）及損失 40.4 百萬個失能調整後存活人年(disability adjusted life years (DALYs))[45]。

依據國民健康署於 2003 年出版之「台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之盛行率調查報告」[46]及 2007 年發表之追蹤報告顯示[2]：15 歲以上國人之高膽固醇血症（使用降血脂藥物或禁食血清膽固醇高於 240 mg/dL）盛行率為 10.9%，男性為 10.8%，女性為 10.9%；高三酸甘油酯（使用降血脂藥物或禁食血清三酸甘油酯高於 200 mg/dL）盛行率為 15.6%，男性為 20.3%，女性為 11.3%；低的高密度膽固醇（禁食血清高密度膽固醇低於 40 mg/dL）盛行率為 16.1%，男性為 23.7%，女性為 9.0%。

依年齡層區分，小於 20 歲、20-29 歲、30-39 歲、40-49 歲、50-59 歲、60-69 歲、70-79 歲及 >80 歲國人之高膽固醇血症盛行率分別為 0.5%、3.9%、6.0%、11.0%、18.3%、22.2%、20.7% 及 20.6%；高三酸甘油酯盛行率分別為 2.2%、6.6%、14.1%、17%、20.8%、26.9%、26% 及 19.6%；低的高膽固醇盛行率分別為 13.1%、12.5%、18.6%、17.4%、15.8%、15.8%、19.1% 及 14%[46]。

就高血脂發生率的部份，國人整體高血脂的發生率為千分之 20.4，男性為千分之 21.2，女性為千分之 19.7，且男女的高血脂發生率皆隨著年齡增加。

就心臟病與腦中風發生情況方面，上述報告顯示：高血脂患者與無三高者相

比，有顯著較高的危險性，心臟病與腦中風的 RR 值分別為 1.8（95%CI 為 1.38-2.36）及 2.37（95%CI 為 1.78-3.16）[2]。

就醫療資源耗用方面，2002 年調查為高血脂患者與無三高者相比，追蹤三年，有顯著較高的總門診次數（高血脂個案：18.84 次；無三高個案：10.65 次， $P<0.001$ ）、總門診醫療費用（高血脂個案：19,822 元；無三高個案：7,436 元， $P<0.001$ ）、總住院次數（高血脂個案：0.19 次；無三高個案：0.1 次， $P=0.012$ ）及總住院醫療費用（高血脂個案：12,666 元；無三高個案：4,857 元， $P=0.032$ ）[2]。（查驗中心註：上述數據僅呈現 2004-2005 年，即追蹤至第三年的數據）

## (二)核價參考品之建議

建議者擬申請本品為突破創新新藥，若委員會決議本品為第 1 類新藥，則本品可依現行核價原則進行核價，不需核價參考品。

若委員會決議本品不屬於第 1 類新藥，則查驗中心建議以 fenofibrate 做為本品之核價參考品。因為 fenofibrate 為本品之前驅物(pro-drug)，適應症相似（高脂質血症），且根據病人臨床需求，醫生也可處方 fenofibrate 與 statin 合併的藥物治療。

## (三)財務影響

建議者估算：本品納入健保給付之第 1~5 年，每年新增使用本品人數約 3.8 萬~4.2 萬人，以每人平均使用 3.5 個月計算，預估每年本品藥費約 1.20 億元~1.33 億元。建議者進一步假設本品納入健保可使部分原本使用高劑量 statin 治療之病人，轉而使用低劑量 statin 合併本品治療，故可節省些許 statin 藥費，估計本品每年實際造成之財務衝擊約為 7,100 萬元~7,900 萬元。

查驗中心認為建議者之分析過程有高度不確定性，分析結果可能無法參考，說明如下：

- (1) 建議者低估糖尿病病患使用降血脂藥品之病人人數：建議者進行之健保資料庫分析，僅估算使用 statin 原廠藥之病人人數，並未將使用 statin 學名藥的病人數一併計算。
- (2) 建議者之假設不確定性高。建議者假設本品納入健保，可使部分原本使用高劑量 statin 治療之病人，轉而使用低劑量 statin 合併本品（例如原本單獨使用 atorvastatin 20mg 及 40mg 之病人，全部轉而使用 atorvastatin 10mg 合併本品），此假設之不確定性較高。

查驗中心認為本品收載於健保後，其較可能之使用情境有二種：

- (1) 情境一、原本使用高劑量 statin 治療之病人，轉而使用低劑量 statin 合併本品。
- (2) 情境二、原本使用 statin 合併 fenofibrate 之病人，轉而使用 statin 合併本品。

針對情境一，由於需考慮醫生處方行為的改變及病人的接受意願，查驗中心認為在資訊不足的情況下，財務衝擊預估相當困難。

針對情境二，查驗中心認為財務衝擊中最重要的考量為本品與現有 fenofibrate 產品之價格差異（目前健保已收載多種 fenofibrate，包含原開發廠產品及學名藥廠產品，最高給付價為 8.1 元（2013 年 11 月 7 日查詢）），若本品之給付價比現有 fenofibrate 產品高，將對健保財務產生相當程度的影響，且其影響程度與目前使用 statin 合併 fenofibrate 之糖尿病病人人數有正向關係。

綜合上述，在重要資訊缺乏的情況下，查驗中心無法預估本品納入健保可能之財務衝擊。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，查驗中心評估後認為其執行品質良好；然而，由於其比較策略與本土執業情況落差較大，故其研究結果恐無法提供本土決策情境之參考。
2. 查驗中心於加拿大、澳洲及英國之醫療科技評估組織皆未查獲 fenofibric acid 用於患有混合性高血脂症糖尿病病人之醫療科技評估報告。
3. 在財務衝擊分析方面，建議者估算：本品納入健保給付之第 1~5 年，每年本品藥費約 1.20 億元~1.33 億元，財務衝擊約 7,100 萬元~7,900 萬元。查驗中心認為建議者之分析過程有高度不確定性，分析結果可能無法參考；而在重要資訊缺乏的情況下，查驗中心也無法預估本品可能之財務衝擊。

## 參考資料

1. 101 年國人主要死因統計結果  
<http://health99.doh.gov.tw/txt/HealthyHeadlineZone/HealthyHeadlineDetail.aspx?TopIcNo=6798> Accessed Oct 22, 2013.
2. 2007 年「臺灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究」  
<http://health99.hpa.gov.tw/Article/ArticleDetail.aspx?TopIcNo=790&DS=1-life>  
Accessed Oct 22, 2013.
3. 高血脂防治手冊-國人血脂異常診療及預防手冊.行政院衛生福利部國民健康署, 92 年修訂版
4. 藥物許可證暨相關資料查詢作業網頁. 行政院衛生福利部食品藥物管理署.  
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx).  
Accessed Oct 22, 2013.
5. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2013. Accessed Oct 22, 2013.
6. 健保用藥品項查詢作業網頁. 行政院衛生福利部中央健康管理署  
[http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851) Accessed Oct 22, 2013.
7. 藥品給付規定：第 2 節 心臟血管及腎臟藥物. 衛生福利部中央健康保險署.  
[http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=849&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919). Accessed Oct 22, 2013.
8. NICE. CG87 Type 2 diabetes - newer agents (a partial update of CG66): NICE guideline. <http://publications.nice.org.uk/type-2-diabetes-cg87>. Published 2010. Accessed Oct 25th, 2013
9. Trilipix (fenofibric acid) Delayed Release Capsules, 45 mg, 135 mg  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2008/022224\\_trilipix\\_toc.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022224_trilipix_toc.cfm)  
Accessed Oct 22, 2013.
10. FDA Drug Safety Communication: Review update of Trilipix (fenofibric acid) and the ACCORD Lipid trial  
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm278837.htm#data>
11. FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting  
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm271163.htm#>
12. Henry N. Ginsberg, The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial - What we learn from subgroup analyses. Diabetes care, volume 34, supplement 2, may 2011 S107-108
13. Webb S., Sorensen S. Predicted cardiovascular event reductions with the co-administration of fenofibric acid and low-or moderate-dose statin therapy in

- special populations with mixed dyslipidemia *Journal of Managed Care Pharmacy* 2009; 15(7):594
14. Jacobson T.A. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: Clinical considerations. *Nature Reviews Endocrinology* 2009; 5(9):507-518
  15. Miranda S, González-Rodríguez Á, García-Ramírez M, Revuelta-Cervantes J, Hernández C, Simó R, Valverde Á M. Beneficial effects of fenofibrate in retinal pigment epithelium by the modulation of stress and survival signaling under diabetic conditions. *J Cell Physiol.* 2012 Jun;227(6):2352-62.
  16. Trudeau K, Roy S, Guo W, Hernández C, Villarroel M, Simó R, Roy S. Fenofibric acid reduces fibronectin and collagen type IV overexpression in human retinal pigment epithelial cells grown in conditions mimicking the diabetic milieu: functional implications in retinal permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Aug 11;52(9):6348-54.
  17. Brautbar A., Covarrubias D., Belmont J., Lara-Garduno F., Virani S.S., Jones P.H., Leal S.M., Ballantyne C.M. Variants in the APOA5 gene region and the response to combination therapy with statins and fenofibric acid in a randomized clinical trial of individuals with mixed dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2011;219(2):737-742
  18. Jacobson T.A. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: Clinical considerations. *Nature Reviews Endocrinology* 2009; 5(9):507-518
  19. Campbell J, Mohiuddin SM. The role of a new formulation of fenofibric acid in the treatment of mixed dyslipidemia in type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc).* 2010 Oct;46(10):757-64.
  20. Zhu T, Awni WM, Hosmane B, Kelly MT, Sleep DJ, Stolzenbach JC, Wan K, Chira TO, Pradhan RS. ABT-335, the choline salt of fenofibric acid, does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with rosuvastatin in humans. *J Clin Pharmacol.* 2009 Jan;49(1):63-71.
  21. Goldberg A.C., Bittner V., Pepine C.J., Kelly M.T., Thakker K., Setze C.M., Lele A., Sleep D.J. Efficacy of fenofibric acid plus statins on multiple lipid parameters and its safety in women with mixed dyslipidemia *American Journal of Cardiology* 2011;107(6):898-905
  22. Davidson M, Rosenson RS, Maki KC, Nicholls SJ, Ballantyne CM, Setze C, Carlson DM, Stolzenbach J. Study design, rationale, and baseline characteristics: evaluation of fenofibric acid on carotid intima-media thickness in patients with type IIb dyslipidemia with residual risk in addition to atorvastatin therapy (FIRST) trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012 Aug;26(4):349-58.
  23. Jones PH, Cusi K, Davidson MH, Kelly MT, Setze CM, Thakker K, Sleep DJ, Stolzenbach JC. Efficacy and Safety of Fenofibric Acid Co-Administered with Low- or Moderate-Dose Statin in Patients with Mixed Dyslipidemia and type 2

- Diabetes Mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10 (2): 73-84
24. Robert S. Rosenson & Dawn M. Carlson & Maureen T. Kelly & Carolyn M. Setze & Boaz Hirshberg & James C. Stolzenbach & Laura A. Williams. Achievement of Lipid Targets with the Combination of Rosuvastatin and Fenofibric Acid in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25:47 – 57
  25. Anne C. Goldberg, Harold E. Bays, Christie M. Ballantyne, T. Kelly, Susan M. Buttler, Carolyn M. Setze, Darryl J. Sleep, and James C. Stolzenbach. Efficacy and safety of ABT -335 (fenofibric acid) in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia.. *Am J Cardiol.* 2009 Feb 15;103(4):515-22.
  26. Syed M, Mohiuddin, Cadl J. Pepine, Maureen T. Kelly, Susan M. Buttler, Efficacy and safety of ABT -335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study. *Am Heart J.* 2009 Jan;157(1):195-203.
  27. Peter H.Jones, Michael H. Davidson, Moti L. Kashyap, Maureen T. Kellye, Susan M. Buttler, Carolyn M. Setze, Darryl J. Sleep, James C. Stolzenbache. Efficacy and safety of ABT -335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 Atherosclerosis. 2009 may; 204(1): 208-15
  28. Peter H. Jones, Michael H. Davidson, Anne C. Goldberg, Carl J. Pepine, Maureen T. Kelly, Susan M. Buttler, Carolyn M. Setze, Aditya Lele, Darryl J. Sleep, James C. Stolzenbach. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: Pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies. *Journal of Clinical Lipidology.* 2009; 3: 125-137
  29. Geng Q, Ren J, Chen H, Lee C, Liang W. Adverse events of statin- fenofibric acid versus statin monotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research & Opinion* 2013; 29(3): 181 – 188
  30. Yang LP, Keating GM. Fenofibric Acid In Combination Therapy in the Treatment of Mixed Dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(6): 401-409
  31. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008 Oct;17(10):1599-614.
  32. Zhu T, Awni WM, Hosmane B, Kelly MT, Sleep DJ, Stolzenbach JC, Wan K, Chira TO, Pradhan RS. ABT-335, the choline salt of fenofihric acid, does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with rosuvastatin in 32 humans. *J Clin Pharmacol.* 2009 Jan;49(1):63-71
  33. Roth EM, Rosenson RS, Carlson DM, Fukumoto SM, Setze CM, Blasetto JW, Khurmi NS, Stolzenbach JC, Williams LA. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 5 mg in Combination with Fenofibtic Acid 135 mg in Patients with Mixed Dyslipidenria -phase 3 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24:421 – 428
  34. Eli M. Roth, James M. McKenney, Maureen T. Kelly, Carolyn M. Setze, Dawn M.

- Carlson, Alex Gold, James C. Stolzenbach, Laura A. Williams, Peter H. Jones. Efficacy and Safety of Rosuvastatin and Fenofibric Acid Combination Therapy versus Simvastatin Monotherapy in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (3): 175-186
35. Mohiuddin SM, Thakker KM, Setze CM, Kelly MT. Evaluating optimal lipid levels in patients with mixed dyslipidemia following short- and long-term treatment with fenofibric acid and statin combination therapy: a post hoc analysis. *Current Medical Research & Opinion* 2011;27(5):1067 – 1078
  36. Zhu T, Ansquer JC, Kelly MT, Sleep DJ, Pradhan RS. Comparison of the Gastrointestinal Absorption and Bioavailability of Fenofibrate and Fenofibric Acid in Humans. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2010;50:914-921
  37. Kirchgassler KU, Schiffner-Rohe J, Stahlheber U. Cost effectiveness of micronised fenofibrate and simvastatin in the short-term treatment of type IIa and type IIb hyperlipidaemia. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(2 Pt 2): 237-246.
  38. Bergemann R, Brandt A, Siegrist W. Cost-effectiveness study of a lipid-lowering therapy in hyperlipoproteinaemia type IIb and type IV (Frederickson). *Pharmacoeconomics* 1993; 3(2): 131-139.
  39. Haffner SM, Ashraf T. Predicting risk reduction of coronary disease in patients who are glucose intolerant: a comparison of treatment with fenofibrate and other lipid-modifying agents. *Managed care interface* 2000; 13(3): 52-58.
  40. Feher MD, Langley-Hawthorne CE, Byrne CD. Cost-outcome benefits of fibrate therapy in type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2003; 3: 124-130.
  41. Guay DR. Update on fenofibrate. *Cardiovascular drug reviews* 2002; 20(4): 281-302.
  42. Derosa G, Cicero AE, Bertone G, Piccinni MN, Ciccarelli L, Roggeri DE. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical therapeutics* 2004; 26(10): 1599-1607.
  43. Carrington M, Stewart S. Is fenofibrate a cost-saving treatment for middle-aged individuals with type II diabetes? An economic analysis of the FIELD Study. *International journal of cardiology* 2008; 127(1): 51-56.
  44. Wessels F. Is fenofibrate a cost-saving treatment for middle-aged individuals with type 2 diabetes? A South African private-sector perspective. *Cardiovascular journal of Africa* 2010; 21(1): 43-46.
  45. World Health Organization (WHO). The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life.

[http://www.who.int/entity/whr/2002/en/whr02\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/whr/2002/en/whr02_en.pdf). Published 2002. Accessed Oct 25th, 2013

46. 行政院衛生福利部國民健康署. 台灣地區高血壓、高血糖、高血脂盛行率調查期末報告 <http://www.bhp.doh.gov.tw/health91/study-2.htm>. Published 2003. Accessed Oct 25th, 2013