



樂脂益注射劑 (Leqvio solution for injection in pre-filled syringe)

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	Leqvio solution for injection in pre-filled syringe	成分	Inclisiran Sodium
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	284 毫克/ 1.5 毫升，注射液劑		
主管機關許可適應症	原發性高血脂症(其中之家族性高膽固醇血症僅適用於異合子家族性高膽固醇血症(HeFH))：作為飲食及其他降血脂藥品(例如：最大耐受劑量 statin 類藥品)的輔助治療，以降低原發性高血脂症成人病人之低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)。		
建議健保給付之適應症內容	原發性高血脂症(包括異合子家族性高膽固醇血症)：作為飲食及其他降血脂藥品(例如：最大耐受劑量 statin 類藥品)的輔助治療，以降低原發性高血脂症成人病人之低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)。		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， <u>使用於發生重大心血管事件之病人</u> 1. <u>須經事前審查核准後使用（請詳附表二-D【即「使用健保給付 PCSK9 血脂調節劑事前審查申請表」】），每次申請得核准使用12個月，再次申請須檢附評估報告，若血中 LDL-C 較本藥物開始使用前下降程度未達30%，即屬療效不佳，則不再給付。</u> 2. <u>限給付於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量 statin 之病人，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術（revascularization）、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之動脈粥狀硬化心血管疾病之成人病人，且符合下列條件之一者：</u> (1) <u>經使用高強度 statin（如 rosuvastatin 20mg 或 atorvastatin 40 mg（含）以上）或病人可耐受之最大劑量的 statin 三個月（含）以上且之後再合併使用 ezetimibe 10 mg 三個月（含）以上，LDL-C 仍高於100 mg/dL 者。</u>		

	(2) <u>對 statin 有禁忌症或確診為對 statin 不耐受之病人，經其他降血脂藥物（至少需有 ezetimibe 10 mg）持續治療3個月，LDL-C 仍高於100 mg/dL 者。</u> 3. <u>初次使用為第0、第3個月使用1支，其後每6個月使用一支。</u> 4. <u>不可同時使用其他 PCSK9血脂調節劑。</u>
建議療程	每一次 284 毫克，以單次皮下注射方式給藥：首次給藥後於 3 個月時第二次給藥，隨後每 6 個月給藥一次。
建議者自評是否屬突破創新新藥	☐ 非突破創新新藥 ☒ 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 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：本案建議者以突破創新新藥提出申請，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，惟若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，本報告綜合考量 WHO ATC code、國際治療指引與我國治療共識，以及具台灣藥品許可證與適應症藥品、健保給付規定、相關臨床實證資料，認為本案合適的參考品包括 alirocumab 及 evolocumab。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。值得注意的是，主要醫療科技評估組織建議給付的病人群體有所差異，共同建議給付的對象為異合子家族性高膽固醇血症，加入蘇格蘭 SMC 的各醫療科技評估組織給付對象比較如下表：

	HeFH		nFH
	初級預防	次級預防	次級預防
加拿大 CDA-AMC	✓	✓	×
澳洲 PBAC	—	✓	✓
英國 NICE	—	✓	✓
蘇格蘭 SMC	✓	✓	✓
縮寫：HeFH：異合子家族性高膽固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolemia）； nFH：非家族性高膽固醇血症（non-familial hypercholesterolemia）。 ✓：建議給付；×：不建議給付；—：並未評估			

三、相對療效與安全性（人體健康）：

- （一）本報告經快速電子資料庫搜尋後，針對本案治療目標病人群「發生重大心血管事件之原發性高血脂症病人」，並未獲得本案藥品與合適參考品 alirocumab 或

evolocumab 直接比較的隨機對照試驗，但有獲得 3 項網絡統合分析；結果顯示本案藥品與 alirocumab、evolocumab 相比，於第 24 週時降低 LDL-C 效果、全因死亡率、各項心血管療效指標(包括心血管死亡、心肌梗塞、中風)，以及嚴重不良事件與各項安全性指標(包括注射部位反應、新發糖尿病)等方面，均未有統計上顯著差異，且因缺乏直接比較研究，使得網絡統合分析結果可能不精確。詳細數據參見內文表二十三、表二十五、表二十六、表二十七與二十八。

(二) 在電子資料庫搜尋過程中，另獲得 5 項本案藥品與安慰劑(或常規治療)相比用於本案治療目標病人之多中心、開放式作業或雙盲隨機對照試驗，試驗設計與相關療效安全性結果摘述如下表綜整。

整體而言，在療效方面，各項隨機對照試驗顯示，對於有動脈粥狀硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)之原發性高血脂症病人(包括 HeFH 與 nFH)，在已使用最大可接受劑量 statin 治療或對 statin 不耐受，本案藥品 inclisiran 相比安慰劑或既有常規治療可降低 LDL-C；值得注意的是 inclisiran 對心血管事件的療效目前僅有探索性分析結果。

在安全性方面，本案藥品出現的不良事件多為輕微且中度之反應，常見治療期間發生的不良事件包含咽喉炎、流感、上呼吸道感染、背痛、糖尿病控制不佳、COVID-19、增加肌酸磷酸激酶等，且多與安慰劑/常規治療組發生率接近。

試驗	ORION-10	ORION-11	ORION-18	VICTORION-INITIATE	VICTORION-INCEPTION
納入族群	有 ASCVD 之成人	有 ASCVD 或 ASCVD 相當風險 [†] 之成人	有 ASCVD 或 ASCVD 高風險 [‡] 之成人	有 ASCVD 之成人	篩選前的 5 週內因 ACS 住院後出院之成人
主要納入條件	已使用最大可接受劑量 statin 治療，合併或不合併 ezetimibe，或對 statin 不耐受者。				
	LDL-C ≥ 70 mg/dL	ASCVD 者，LDL-C ≥ 70 mg/dL	ASCVD 者，LDL-C ≥ 70 mg/dL	LDL-C ≥ 70 mg/dL	-
		ASCVD 相當風險者，LDL-C ≥ 100 mg/dL	ASCVD 高風險者，LDL-C ≥ 100 mg/dL		LDL-C ≥ 70 mg/dL
分組	Inclisiran 或安慰劑			Inclisiran 或常規治療(包括 PCSK9 單株抗體或 bempedoic acid 等)	
	受試者均持續接受基礎期之降血脂治療。				
	自基期至第 510 天 LDL-	自基期至第	自基期至第 330 天	自基期至第 330 天	

主要療效指標	C 的變化百分比(95% CI)		330 天 LDL-C 的變化百分比 (95% CI)	LDL-C 的變化百分比 (97.5% CI)	LDL-C 的變化百分比 (97.5% CI)
	-52.3% (-55.7 to -48.8)	-49.9% (-53.1 to -46.6)	-57.2% (-63.1 to -51.3)	-53.0% (-60.0% to -46.0%)	-46.9% (-55.4 to -38.5)
	在第 90 天至第 540 天之間，與基礎期相比，LDL-C 的時間平均變化百分比 (95% CI)		—	statin 停藥[定義為在最後研究訪視時未使用 statin ≥30 天的受試者比例]比例 (97.5% CI)	第 330 天時達到 LDL-C < 70 mg/dL 的受試者比例
	-53.8% (-56.2 to -51.3)	-49.2% (-51.6 to -46.8)		-10.6% (-18.3% to -3.0%)	66.7% vs 28.1% (OR=5.42; 97.5% CI 3.29 to 8.91)
安全性	發生至少一次治療期間不良事件的比例				
	73.5% vs. 74.8%	82.7% vs. 81.5%	73.5% vs. 66.7%	62.8% vs. 53.7%	58.6% vs. 53.3%
	發生至少一次因不良事件導致停藥的比例				
	2.4% vs. 2.2%	2.8% vs. 2.2%	1.2% vs 1.1%	2.6% vs. 0%	—
	心血管事件*				
	7.4% vs. 10.2%	7.8% vs. 10.3%	Inclisiran 組有 1 例急性心肌梗塞死亡	2.7% vs. 2.2%	3.5% vs. 7.5%
備註：1.療效指標呈現組間差異(inclisiran 組—對照組)；各試驗中的主要療效指標均達統計意義。 2.ASCVD 包含急性冠狀動脈症候群、穩定型慢性心臟病、血管重建術後、缺血性心肌病變、缺血性中風、短暫性腦缺血發作和周邊動脈粥狀硬化等。 † ASCVD 相當風險 (ASCVD risk equivalent)：為有第二型糖尿病、家族性高膽固醇血症（經荷蘭脂質臨床網絡診斷準則、Simon Broome criteria 或 Med ped criteria 診斷）、或經 Framingham 風險評估於十年心血管事件風險≥ 20%等相當風險的病人。 ‡ASCVD 高風險：指 LDL-C ≥4.9 mmol/L (189.5 mg/dL)、有糖尿病、根據中國 ASCVD 風險評估流程圖評估的 10 年 ASCVD 具高風險，或根據當地指引以 LDL-C <100 mg/dL 為治療目標的高風險病人。 *ORION 系列試驗中預先定義的心血管事件，包含心臟驟停、非致命性心肌梗塞或非致命性中風等症狀；VICTORION 系列試驗指 MACE(major adverse cardiovascular events)，比前述預先定義的心血管事件多了心血管性死亡且被視作探索性療效指標。 縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease)；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol)；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol)；OR：勝算比 (odds ratio)；CI：信賴區間 (confidence interval)。					
四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告參酌的主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友建議以供參考。					

- (一) 來自病友的資訊表示，對於 FH、有高血脂症的高心血管事件風險病人，於需要額外、較無負擔的降低 LDL-C 治療。病友和臨床專家都了解高血脂處置中，配合度是最重要的問題，而 inclisiran 每年 2 劑的方案可以有更可控的給藥時程。
- (二) 病人回饋認為這類疾病會影響身心健康、帶來經濟負擔，並影響生活品質。病人提到會有呼吸急促、胸痛和疲勞等症狀，及易有心臟病發作、進行繞道手術或中風等負面影響，有家族病史和心臟疾病、高膽固醇病人會害怕擔心家族的早逝。
- (三) 病人認為能持續或獲得新的治療方法（例如 PCSK9 單株抗體）是控制病情的重要挑戰，其強調使用具安全性、可耐受且有效的治療方法將 LDL-維持在建議目標以下的重要性；也希望獲得一種更可負擔、更可控的治療方案、更少的給藥頻率、更少的不良事件發生、更容易給藥，以及減少對日常生活影響的治療。

五、成本效益：

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者本次僅提供前次送件檢附藥物經濟學研究之結果摘要，並表示雖然 PCSK9 抑制劑之給付條件、給付價格以及健保署推行全民健康保險高血脂醫療給付改善方案等因素影響，外在環境已與原模型設定前提有所不同，然而，建議者認為前次敏感度分析結果（高風險心血管疾病人定義為過去一年內有發生過重大心血管事件，並在使用最高劑量 statin 與 ezetimibe 後，LDL-C 仍高於 100 mg/dL 者）較基礎分析結果（高風險心血管疾病人定義為過去三年內發生過重大心血管事件，並在使用最高劑量 statin 與 ezetimibe 後，LDL-C 仍高於 100 mg/dL）更具成本效益，因此推論即使上述背景環境改變，inclisiran 成分藥品仍具成本效益。
2. 考量本案相關國內藥物經濟學研究之時空背景已與現況有所差異，且建議者未針對原藥物經濟學模型進行更新或重新分析，本次僅提供單一頁面之摘要性說明，缺乏足夠資訊供檢視其分析方法、模型假設及結果之合理性，因此本報告無法就其內容進行完整評估。綜上，該藥物經濟學研究結果可提供之決策參考資訊有限。

(二) 其他經濟評估報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 113 年 10 月公告，建議收載 inclisiran 用於 HeFH 病人，收載前提包括：給付條件應比照 PCSK9 抑制劑（alirocumab 及 evolocumab）用於 HeFH 病人之規範、不得與 PCSK9 抑制劑併用，且應進行價格協商，使 inclisiran 的治療成本不高於目前已給付且費用最低的比較藥品。
2. 澳洲 PBAC 於 112 年 5 月會議認為，廠商重新提交之資料已回應前次會議提出之疑慮，並於 CMA 中提出較低價格，且修訂後之財務推估亦屬合理，故建議 inclisiran 用於併有 ASCVD 之 HeFH 和 nFH 的病人之第三線治療。
3. 英國 NICE 於 110 年 10 月公告，在廠商依據商業協議之前提下，建議將 inclisiran

用於具有心血管事件病史、已接受最大耐受劑量降血脂治療後，LDL-C 仍高於 2.6 mmol/l 之原發性高膽固醇血症（異合子家族性和非家族性）或混合性血脂異常的成人病人。

六、財務衝擊：

- 建議者認為本品的給付對健保財務而言屬取代關係（取代 PCSK9 抑制劑）。其透過 107 年至 109 年健保資料庫 ASCVD 新發人數為基礎，推估未來五年（115 年至 119 年）ASCVD 新發人數，後續依據健保資料庫分析發生 ASCVD 後之存活率計算存活病人，再將目標族群分為「使用最大耐受劑量 statin 合併 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL」及「不耐受 statin 並接受 ezetimibe 單獨治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL」兩部分進行推估，相關推估參數根據台灣登錄研究（T-SPARCLE）、已發表之國內外文獻、以及建議者內部資料進行假設。後續再依內部資料設定醫師處方意願、本品市占以及續用率，推估本品使用人數（含新使用與續用）。在本品年度藥費推估部分，建議者係以仿單用法用量以及本品建議支付價進行推算，另考量病人可能延遲回診以及病人之施打時間差異，故另有設定各年度之用藥遵從率。在被取代年度藥費推估部分，建議者係以 114 年 6 月第 76 次健保藥品共同擬訂會議中，有關 PCSK9 抑制劑給付規定擴增之年度藥費數據進行推估。
- 本報告認為本品的給付對健保財務而言屬取代關係（取代 PCSK9 抑制劑）。本報告認為建議者之目標族群推估架構應屬合宜，故本報告沿用該架構，並更新健保資料庫資料年份（108 年至 114 年）進行未來五年（116 年至 120 年）ASCVD 之新發病人數推估，並根據健保資料庫分析結果調整部分參數（如 LDL-C 檢測率），另參考國內研究調整不耐受 statin 並接受 ezetimibe 單獨治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 之比例，其餘參數均沿用建議者設定進行目標族群推估。在本品使用人數部分，經檢視建議者在處方意願比例以及本品至市占率比例較前次假設為低，但未說明原由，考量評估背景已有改變（例如：PCSK9 抑制劑已擴增、全民健康保險高血脂醫療給付改善方案已啟動），故本報告暫依建議者之設定進行推估。在本品年度藥費推估上，建議者透過仿單用法用量及建議支付價之推估結果應屬合理，然在服藥遵醫囑率上，考量可能與前述參數有重疊，故本報告於推估時排除該參數。在被取代年度藥費推估部分，考量案與 PCSK9 抑制劑擴增案之推估架構不完全相同，若直接以該推估結果作為本案被取代年度藥費，恐具不確定性，故改以健保資料庫分析結果，計算 PCSK9 抑制劑之加權藥費，進行被取代年度藥費之推估。
- 建議者與本報告未來五年推估結果如後表。

	建議者推估	查驗中心推估
推估期間	115 年至 119 年	116 年至 120 年
本品使用人數	2,083 人至 10,693 人	2,192 人至 11,242 人

本品年度藥費	2.96 億元至 11.10 億元	3.46 億元至 13.85 億元
被取代年度藥費	2.54 億元至 6.92 億元	1.95 億元至 10.00 億元
藥費財務影響	0.42 億元至 4.18 億元	1.51 億元至 3.86 億元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Leqvio	Repatha	Praluent
主成分/含量	Inclisiran 284mg/ 1.5mL	Evolocumab 140 mg/mL	Alirocumab 75 mg/mL
劑型/包裝	注射液劑/單支預充填針筒(含針頭防護裝置)包裝	注射液/單劑量預充填注射筆	注射劑/預填注射筆
WHO/ATC 碼	C10AX16	C10AX13	C10AX14
主管機關許可適應症	原發性高血脂症（其中之家族性高膽固醇血症僅適用於異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）） 作為飲食及其他降血脂藥品（例如：最大耐受劑量 statin 類藥品）的輔助治療，以降低原發性高血脂症成人病人之低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）。	1.對於已確診心血管疾病的成年病人，可降低心肌梗塞、中風及冠狀動脈血管重建術的風險。 2.可單獨使用或併用其他降低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）藥物，作為飲食外的輔助治療以降低原發性高血脂症（包含異合子家族性高膽固醇血症 [HeFH]）成人病人之	1. 預防心血管事件：對於已確診心血管疾病的成年病人，Praluent 可用於降低心肌梗塞、中風以及需住院治療的不穩定心絞痛之風險。 2. 原發性高血脂症（包含異合子家族性高膽固醇血症）：Praluent 可單獨使用或併用其他降血脂藥物（例如：statin 類藥物、ezetimibe），作為飲食外的輔助治療以降低原發性高血脂症成人病人之低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）。

		LDL-C。 3.作為飲食及併用其他降低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）藥物的輔助治療，以降低10歲以上異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）兒童及青少年病人之LDL-C。	
健保給付條件	擬訂中	詳參附錄一	詳參附錄一
健保給付價	擬訂中		
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每一次284毫克，以單次皮下注射方式給藥。	建議劑量為每2週一次140 mg或每月一次420 mg皮下注射	建議起始劑量為75毫克，每2週一次，或300mg每4週(每月)一次，以皮下注射給藥。
療程	首次給藥後於3個月時第二次給藥，隨後每6個月給藥一次。	每2週一次或每月一次。	每2週一次或每月一次。
每療程花費	擬訂中	-	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-	-
具間接比較 （indirect comparison）		✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓	✓

目前臨床治療指引建議的首選	-	-
其他考量因素，請說明：	-	-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	【家族性異合子高膽固醇血症】 於 113 年 9 月公告建議限縮特定條件地將 inclisiran 用於已服用最大耐受劑量 statin 或已併用 LDL-C 降低治療的異合子家族性高膽固醇血症，做為輔助生活型態改變（包含飲食）而進一步降低 LDL-C 程度的成人輔助治療。 建議給付規定應與 PCSK9 抑制劑一致。 【非家族性高膽固醇血症】 於 111 年 2 月、113 年 5 月不建議給付於已服用最大耐受劑量 statin 或已併用降低 LDL-C 治療、有 ASCVD 病史之 nFH，做為輔助生活型態改變（包含飲食）而進一步降低 LDL-C 程度的成人輔助治療。
PBAC (澳洲)	於 112 年 5 月會議，建議 inclisiran 用於有 ASCVD 的異合子家族性高膽固醇血症和非家族性高膽固醇血症的病人治療。 【家族性異合子高膽固醇血症建議給付規定】 • 必須配合飲食療法與運動，且 • 經基因檢測確診或荷蘭脂質臨床網絡得分 5 分以上，且 • 有症狀的 ASCVD 病人之 LDL-C 須超過 70 mg/dL，或 LDL-C 超過 193.35 mg/dL，且 • 已接受至少 12 週飲食療法與運動，且接受最大建議劑量或最大耐受劑量的 atorvastatin (80 mg) 或 rosuvastatin (40 mg)；或服用 atorvastatin/rosuvastatin 發生需要停藥、與治療有關的臨床重要製劑不良事件，或依據仿單對 statin 類藥品有禁忌者，且 • 已接受 ezetimibe 至少連續 12 週，並結合 statin 藥物（若可耐受）、飲食療法和運動，且 • 不可合併使用 PCSK9 抑制劑，但可自 PCSK9 抑制劑轉用。 【非家族性高膽固醇血症建議給付規定】 • 必須配合飲食療法與運動，且 • 必須是有症狀的 ASCVD，且 • LDL-C 須超過 70 mg/dL，且 • 病人須有兩個以上的血管區域有粥狀動脈疾病，或有至少兩條大血管 50% 以上狹窄的嚴重多重血管冠心疾病，或近五年有發生至少兩次重大心血管事件（即：心肌梗塞、不

	穩定心絞痛、中風、或非計畫性的血管重建術)，或病人有微蛋白尿的糖尿病，或病人有糖尿病且 60 歲以上，或為有糖尿病的原住民，或需要次級預防的心肌梗塞血栓風險得分 4 分以上，且 - 已接受至少 12 週飲食療法與運動，且接受最大建議劑量或最大耐受劑量的 atorvastatin (80 mg) 或 rosuvastatin (40 mg)，或服用 atorvastatin/rosuvastatin 發生需要停藥的臨床重大不良事件，或依據仿單對 statin 類藥品有禁忌者，且 - 已接受 ezetimibe 至少連續 12 週，並結合 statin 藥物（若可耐受）、飲食療法和運動，且 - 不可合併使用 PCSK9 抑制劑。
NICE（英國）	於 110 年 10 月公告，建議 inclisiran 用於原發性高膽固醇血症（異合子家族性和非家族性）或混合性血脂異常的成人病人；須符合下列三項條件。 【建議給付規定】 A. 須有以下任何一項心血管事件病史 - 急性冠狀動脈症候群（例如心肌梗塞或需要住院治療的不穩定心絞痛）； - 冠狀動脈或其他動脈血管重建手術； - 冠狀心臟疾病； - 缺血性中風，或 - 周邊動脈疾病。 B. 儘管已使用最大可耐受的降血脂治療，但 LDL-C 濃度持續在 100 mg/dL 以上；降血脂治療包含： - 已使用最大可耐受劑量的 statins，合併或不合併其他降血脂治療，或 - 當不耐受 statins 或有禁忌症時，已接受其他降血脂治療。 C. 英國廠商須依據商業協定（commercial arrangement）提供 inclisiran。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

【樂脂益注射劑】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 115 年 06 月 02 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

(一) 疾病簡介

血脂異常(dyslipidemia)是指血漿中總膽固醇(total cholesterol)、低密度脂蛋白膽固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酸甘油酯(triglycerides, TGs)的濃度升高,和高密度脂蛋白膽固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)濃度過低,或是同時合併以上的特徵,意即屬於脂質數值之代謝異常^a,分為高膽固醇血症(hypercholesterolemia)、高三酸甘油酯血症(hypertriglyceridemia)、混合型血脂異常(combined dyslipidemia/ mixed dyslipidemia)等高血脂症(hyperlipidemia)類別[1-5],是發生缺血性心臟疾病(ischemic heart disease)、冠狀動脈疾病、中風等動脈粥狀硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要風險因子[1-3]。血脂異常可分為由單基因或多基因突變而導致 TG 和 LDL 產生過量或清除缺陷的原發性(primary)或家族性血脂異常(familial dyslipidemia)[3, 6, 7];或與糖尿病、肥胖、藥物使用或生活型態不佳等引起的繼發性(secondary)血脂異常[3, 7]。根據統計,全球在 2019 年缺血性心臟疾病造成 854 萬例死亡,其中 378 萬例與高 LDL-C 有關;而全球 273 萬例死亡的缺血性中風,其中 61 萬例與高 LDL-C 相關[3]。過去評估 LDL 與 ASCVD

^a 其餘脂質微粒包含脂蛋白(a)[lipoprotein (a), Lp(a)],其含量程度與基因有關;以及脂蛋白元 B (apolipoprotein B, apo B),為極低密度脂蛋白、低密度脂蛋白和三酸甘油酯之殘餘顆粒的主要結構成分,和其他脂質組成相比,apo B 與 ASCVD 風險的相關性更強。以上兩者皆為 ASCVD 的風險增加因素(risk enhancers)。

的因果關係研究結果指出，透過臨床與遺傳學的證據表示 LDL 會導致 ASCVD 的發生，且每降低 1 mmol/L^b 的 LDL-C 在治療第一年大約將減少 ASCVD 事件風險 10%，第二年可減少 16%與第三年減少 20%[8]；另一項統合分析研究結果則表示，每降低 1 mmol/L 的 LDL-C 可減少全死因死亡率 10%，可顯著減少冠心疾病死亡 20%，與減少其他心因性死亡 11%[9]。

根據世界衛生組織的統計，在 2008 年全球總膽固醇過高在 25 歲以上成人的盛行率約 39%[3]，而高膽固醇血症（hypercholesterolemia）的盛行率在世界各地區以歐洲（53.7%）為最高，其次為美洲（47.7%）、東南亞（30.3%），而非洲（23.1%）為最低[10]。在臺灣於 2017 至 2020 年的研究結果顯示，國人 19 歲以上成人之血脂異常盛行率分別在高總膽固醇（ ≥ 240 mg/dL 或有服用降血脂藥物）為 17.3%、高 LDL-C（ ≥ 160 mg/dL 或有服用降血脂藥物）為 21.3%、低 HDL-C（男性 < 40 mg/dL，女性 < 50 mg/dL）為 26.5%、TG 異常（ ≥ 200 mg/dL 或有服用降血脂藥物）為 19.7%；整體血脂異常（三酸甘油脂 ≥ 200 mg/dL 或低密度脂蛋白膽固醇 ≥ 160 mg/dL 或有服用降血脂藥物）之盛行率，在男性為 34.1%、女性為 25.4%，相較於過去在 1993 至 1996 年、2013 至 2016 年之高血脂盛行率呈增加趨勢[11]。在原發性血脂異常中，異合子家族性高膽固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH）較為常見^c，全世界大約每 300 人就有一人屬於此遺傳性代謝疾病[14]。在 2015 年的研究透過追蹤全臺灣 18 個醫學中心的心血管疾病病人 5 年，結果指出即使已接受藥物治療，其中僅 54%達到 LDL-C 小於 100 mg/dL 的目標，69.1%達到 HDL-C 目標（ > 40 mg/dL），而 31.1%達到最佳 TG 標準（ < 150 mg/dL）[15]。而根據衛生福利部統計 2024 年的國人死因，心臟疾病、腦血管疾病分別為國人死因第二位和第四位，每十萬人標準化死亡率分別為 45.5 例和 23.9 例[16]；且國人因三高（高血壓、高血糖、高血脂）慢性病死亡人數，已超越因癌症造成死亡之人數[17]。

（二）臨床表現與診斷

血脂異常的病人通常沒有明顯的症狀，經常會與其他心血管事件的危險因子並存，包含高血壓、糖尿病、肥胖和吸菸；但對於嚴重或未經治療的血脂異常病人而言，可能會出現與血脂異常併發症（例如動脈粥狀硬化、冠狀動脈疾病、周邊動脈疾病、中風和心臟衰竭）相關的表現和症狀，包含黃瘤（xanthoma）^d、老化弧（arcus senilis）^e、脂血性視網膜（lipemia retinitis）^f、下肢缺血（lower limb ischemia）、心絞痛、短暫性腦缺血發作和中風[18]。對於高膽固醇血症的膽固醇濃度的診斷評估，通常可從標準的脂質數據取得，並且評估心血管事件風險，以決定臨床上應設定的膽固醇目標閾值[5]。一般

^{bb} 膽固醇 1 mmol/L 約相當於 38.67 mg/dL。

^c 另一形態為同合子家族性高膽固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH），已被國民健康署公告為罕見疾病[12]，盛行率約每 17 萬至每 30 萬人之中有一例同合子家族性高膽固醇血症[13]。

^d 黃瘤為眼瞼皮膚、手掌、肌腱或其他區域出現可看到黃色脂肪沉積物。

^e 老化弧為眼睛角膜周圍有灰色或白色環狀，由角膜邊緣沉積膽固醇引起，在老年病人較為常見。

^f 脂血性視網膜係因血中三酸甘油脂較高，使得視網膜血管中出現乳白色，讓視力模糊。

而言，血脂標準的參考值如表三。

表三 血脂濃度之參考值[18]

項目	標準	數值 (mg/dL)
總膽固醇	理想	<200
	高邊界值	200 to 239
	過高	≥240
LDL-C	最佳	<100
	接近最佳	100 to 129
	高邊界值	130 to 159
	過高	160 to 189
	非常高	≥190
HDL-C	過低	<40 (男性) <50 (女性)
	過高	≥60
三酸甘油脂	正常	<150
	高邊界值	150 to 199
	過高	200 to 499
	非常高	≥500

相較於主要因生活型態不佳引起的繼發性血脂異常，家族性高血脂症屬於原發性血脂異常，是因影響脂質代謝的基因突變而引起，對於疑似有脂質性狀偏差、較年輕、特定臨床特徵（如黃瘤、肝脾腫大等）、有家族病史、沒有繼發性的因素者，除了血液數據之外，也需要進行基因檢測確認是否有致病性 DNA 突變[5, 18]；中華民國血脂及動脈硬化學會針對家族性高血脂症的診斷標準參考自荷蘭脂質臨床網絡診斷準則（Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria），評估項目包含家族史、臨床病史、理學檢查結果、LDL-C 檢驗值與基因檢測，經由評估項目的得分可作為確定診斷的標準[19, 20]；另亦可透過美國的 MedPed Program 或英國的 Simon Broome criteria 進行診斷[21]^g，次世代定序可將其主要分為四個基因型：*LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 和 *LDLRAP1*[22]^h，其中 *LDLR* 約佔所有家族性高膽固醇血症 90%[23]。家族性高膽固醇血症可根據基因表現分為異合子家族性高膽固醇症（heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH）或同合子家族性高膽固醇症（homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH），其中 HoFH 是由父母雙方遺傳的突變基因所引起，主要是因為在 *LDLR* 基因出現變異，若出現 2 個 *LDLR* 突變等位基因，則病人為 HoFH，通常在病人在兒童階段就會出現 LDL-C 過高；反之，出現 *LDLR*（較常見，85%至 90%）、*APOB*、*PCSK9* 任一基因變異者即為 HeFH；由於家族性高膽固醇血症（familial hypercholesterolemia, FH）是一種體染色體顯性遺傳

^g 美國 MedPed Program 係根據模型訂定出以年齡與親屬的家族病史訂定總膽固醇的診斷切點，如小於 20 歲者於一等親有家族性高膽固醇血症病史，則其總膽固醇的診斷切點即為 5.7 mmol/L。而英國 Simon Broome criteria 則是納入膽固醇濃度、臨床特徵、分子診斷與家族病史做為診斷標準。

^h 其餘包含 *APOE*、*STAP1*、*LIPA*、*ABCG5*、*ABCG8* 等，但各基因型占比均小於 1%。

疾病，因此 HoFH 比 HeFH 的影響更為嚴重，且 HoFH 較罕見[24]。

(三) 臨床治療

對於血脂異常的臨床處置，臨床上會針對降低 ASCVD 的風險做為 LDL-C 改善的目標，根據 Framingham 風險評分 (Framingham risk score)ⁱ 等方法將病人的風險分層，以設定 LDL-C 的治療閾值或目標[5, 20, 26]。對於沒有已知心血管事件的病人，須根據 10 年心血管風事件風險計算決定設定治療目標以預防心血管事件發生，亦即初級預防 (primary prevention)；而對於已知心血管疾病且處於高風險而需要治療以預防心血管事件發生者，則屬於次級預防 (secondary prevention) [27]。在臨床上，可以透過生活型態的介入與藥物治療達成血脂下降的目標，對於血脂異常較輕微的病人，可以限制飽和脂肪的攝取，同時增加有氧活動，可能對於血脂的控制有很大的幫助。另由於大約僅 15%-20% 的膽固醇來自飲食，因此飲食管理難以大幅降低血中膽固醇濃度，但仍可以做為高 LDL-C 的藥物治療輔助方法而能減少藥物治療劑量，並且對於高三酸甘油脂的病人控制更有效[5]。

有關臨床指引對於血脂異常的建議，係依據病人風險的不同而制定相對應的治療目標，並且提供建議的藥物治療方案。目前國際上對於血脂異常的治療指引，包含有來自美國於 2026 年由美國心臟病學學院 (American College of Cardiology, ACC) 和美國心臟學會 (American Heart Association, AHA) 等 11 個協會共同發表的血脂異常處置臨床實務指引[28]、2026 年歐洲心臟病學會 (European Society of Cardiology, ESC) / 歐洲動脈粥狀硬化學會 (European Atherosclerosis Society, EAS) 針對 2019 年發表的血脂異常處置指引之更新[20, 29]，以及我國中華民國心臟學會等 9 個醫學會與健保署共同發表的 2025 年台灣血脂管理臨床路徑共識[30]，與 2026 年中華民國血脂及動脈硬化學會發表針對 statin 類藥物耐受性不佳 (suboptimally tolerable statins, STS) 的共識聲明[31]。有關發生心血管事件病人的血脂異常建議，如以下說明。

1. 美國心臟病學學院 (ACC) 和美國心臟學會 (AHA) 等 11 個協會共同發表的血脂異常處置指引

2026 年美國 ACC 和 AHA 等 11 個協會共同發表的血脂異常處置臨床實務指引[28]，目的要取代 2018 年公告的血中膽固醇處置的指引[26]。此指引針對的病人包含 LDL-C 介於 70 至 189 mg/dL 之初級預防、LDL-C 大於等於 190 mg/dL 的嚴重高膽固醇血症，和有糖尿病、臨床 ASCVD (clinical ASCVD)^j、亞臨床動脈粥狀硬化 (subclinical atherosclerosis)^k、高三酸甘油脂血症者，根據不同的族群，降低 ASCVD 風險的脂蛋白

ⁱ Framingham 風險評分 (Framingham risk score) 是一種簡單且普遍用用於計算十年心血管事件風險的預測工具，基於如年齡、性別、吸菸、糖尿病、收縮壓、高血壓治療、膽固醇、高密度脂蛋白 (HDL) 膽固醇等風險因子，若無法取得實驗室數據則以身體質量指數 (body mass index, BMI) 取代膽固醇[25]。

^j 臨床 ASCVD (clinical ASCVD) 包含有急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndromes, ACS)、心肌梗塞、穩定型或不穩定型心絞痛、冠狀動脈或其他血管重建、中風、短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack, TIA) 或周邊動脈疾病 (peripheral artery disease, PAD) 之病史者。

^k 是指在至少 1 個動脈區域出現任何可歸因於臨床表現的動脈粥狀硬化性疾病的表現、症狀或事件之前，

治療目標也有不同，有關各族群的治療目標如附錄二。

對於血脂異常病人的處置，首要建議有健康的飲食習慣、規律體能活動、維持健康的體重、充足的睡眠、壓力管理以及避免使用菸草製品，以降低血脂異常和 ASCVD 的風險。而降血脂藥物，則是治療成人高 ASCVD 風險病人的最佳方案之一，statin 類藥物治療是次級預防降血脂治療的基礎治療，其具有療效、安全性、耐受性、便利性和成本效益，對於次級預防的藥物治療，可根據病人 ASCVD 病史與再次發生 ASCVD 之風險，以及 LDL-C 目標，來選擇 statin 類藥物、ezetimibe、PCSK9 單株抗體、bempedoic acid、inclisiran 等藥物進行合併治療，以降低 ASCVD 事件的風險，許多合併療法的研究強化 LDL-C 「越低越好 (lower is better)」的概念。在修訂的指引中，不再要求使用前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 Kexin 9 型單株抗體 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody [PCSK9 mAb]，以下稱 PCSK9 單株抗體) 之前，必須以 statin 類藥物合併使用 ezetimibe，治療方案的選擇可根據所需的 LDL-C 程度和病人偏好而定。目前尚無證據表示當 LDL-C 程度極低時，需要降低治療強度。有關 ACC 和 AHA 等 11 個協會之血脂異常處置指引對於 ASCVD 之次級預防治療建議如表四。

表四 ACC 和 AHA 等 11 個協會之血脂異常處置指引對於次級預防的治療建議

建議內容	建議等級 [†]	證據等級 [‡]
有臨床 ASCVD，不屬於非常高風險 [§]		
在不屬於非常高風險且有臨床 ASCVD 的成人病人，應以高強度 statin 類藥物做為起始治療，以達到 LDL-C 降低 $\geq 50\%$ ，且 LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 以及非 HDL-C < 100 mg/dL 的目標，以降低 ASCVD 事件復發的風險。	1	A
在不屬於非常高風險且正在接受最大耐受劑量 statin 治療有臨床 ASCVD 的成人病人中，加上 ezetimibe、PCSK9 單株抗體或 bempedoic acid 是合理的（選擇取決於所需降低的 LDL-C 程度與病人偏好），以達到 LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 和非 HDL-C < 100 mg/dL 的目標，降低 ASCVD 事件的風險。	2a	B-R
在不屬於非常高風險且正在接受最大耐受劑量 statin 治療有臨床 ASCVD 的成人病人中，加上 ezetimibe、PCSK9 單株抗體或 bempedoic acid 是合理的（選擇取決於所需降低的 LDL-C 程度與病人偏好），以達到 LDL-C < 55 mg/dL (1.4 mmol/L) 和非 HDL-C < 85 mg/dL (2.2 mmol/L) 的目標，降低 ASCVD 事件的風險。	2a	B-R
有臨床 ASCVD，非常高風險 [§]		
在非常高風險有臨床 ASCVD 的成人病人中，應以高強度 statin 類藥物做為起始治療，以達到 LDL-C 降低 $\geq 50\%$ ，且 LDL-C < 55 mg/dL (1.4 mmol/L) 以及非 HDL-C < 85 mg/dL (2.2 mmol/L) 的目標，以降低 ASCVD 事件的風險。	1	A

這些區域已經存在動脈粥狀硬化疾病。

建議內容	建議等級 [†]	證據等級 [‡]
在非常高風險且正在接受最大耐受劑量 statin 治療有臨床 ASCVD 的成人病人中，應加上 ezetimibe 和/或 PCSK9 單株抗體（根據所需降低的 LDL-C 程度與病人偏好進行選擇），以達到 LDL-C <55 mg/dL（1.4 mmol/L）和非 HDL-C <85 mg/dL（2.2 mmol/L）的目標，以降低 ASCVD 事件的風險。	1	A
在非常高風險且正在接受最大耐受劑量 statin 治療有臨床 ASCVD 的成人病人中，加上 bempedoic acid（可合併 ezetimibe 和/或 PCSK9 單株抗體）是合理的，以達到 LDL-C <55 mg/dL（1.4 mmol/L）和非 HDL-C <85 mg/dL（2.2 mmol/L）的目標，降低 ASCVD 事件的風險。	2a	B-R
在非常高風險且正在接受最大耐受劑量 statin 治療（可合併 ezetimibe）有臨床 ASCVD 的成人病人中，對於無法耐受或無法取得 evolocumab 或 alirocumab（PCSK9 單株抗體），或者強烈傾向使用較低給藥頻率的病人，加上 inclisiran [§] 是合理的，以達到 LDL-C <55 mg/dL（1.4 mmol/L）和非 HDL-C <85 mg/dL（2.2 mmol/L）的目標。	2a	B-R
因 ASCVD 導致的射出分率降低之心臟衰竭		
在因缺血性心臟病導致 HFrEF 且合理的預期壽命（3-5 年）的成人病人中，如果尚未因 ASCVD 服用 statin 類藥物，考慮起始中等強度 statin 治療以減少 ASCVD 事件的發生可能是合理的。	2b	B-R
[†] 建議等級（class of recommendation, COR）：Class 1（強烈建議）：表示益處遠大於風險，建議使用；Class 2a（中度建議）：代表益處大於風險，認為是合理的；Class 2b（弱建議）：表示益處大於或等於風險，認為可能合理；Class 3 則分為兩類：其一為 Class 3 無益處（中等），認為益處等於風險，其二為 Class 3 有害（強烈），認為風險大於益處。 [‡] 證據等級（level of evidence, LOE）：包含 Level A：來自高品質的科學證據，包含超過一項以上的高品質隨機對照試驗；Level B 分為兩類：其一為 B-R（隨機），為來自中等品質 RCT 或統合分析的證據，其二為 B-NR（非隨機），來自設計良好之非隨機研究、觀察性研究等中等品質證據；Level C 分為兩類：其一為 C-LD（有限數據）涵蓋設計或執行有局限性的隨機或非隨機的觀察性研究，以及人體生理學或機制性研究，其二為 C-EO（專家意見），基於臨床經驗的專家共識。 [§] 大多數有臨床 ASCVD 的病人可能處於非常高風險。非常高風險指有多個重大（major）ASCVD 事件病史（過去 12 個月內發生急性冠狀動脈症候群[acute coronary syndrome, ACS]、心肌梗塞[myocardial infarction, MI]病史[非上述 ACS]、缺血性中風病史、症狀性周邊動脈疾病[PAD]），或發生 1 個重大 ASCVD 事件並有多個高風險情況（年齡>65 歲、曾接受冠狀動脈血管重建、現有吸菸、糖尿病、鬱血性心臟衰竭病史、高血壓、已使用最大耐受劑量 statin 藥物合併 ezetimibe，LDL-C 仍超過 100 mg/dL 者）。 [§] Inclisiran 的心血管指標之試驗目前尚未完成，其目前僅被核准用於降低 LDL-C，且被視為第二線 PCSK9 抑制劑（PCSK9 inhibitor, PCSK9i）。		

建議內容	建議等級 [†]	證據等級 [‡]
縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease）；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇（high-density lipoprotein cholesterol）；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol）。		

針對病人的風險評估結果，對於 ASCVD 之次級預防的藥物治療與評估，可分為非常高風險（very high risk）¹與不屬於非常高風險^m進行照護，兩者均建議以高強度或最大耐受劑量 statin 藥物作為起始治療，LDL-C 初步的治療目標，在有非常高風險的病人以 LDL-C <55 mg/dL 為目標，在不屬於非常高風險的病人以 <70 mg/dL 為目標，後續若無法達到治療目標者，可加上根據病情加上 ezetimibe、PCSK9 mAb、bempedoic acid、inclisiran 以合併治療，有關此指引對於非常高風險與不屬於非常高風險病人的 ASCVD 次級預防治療流程，如表五。

表五 ACC 和 AHA 等 11 個協會之血脂異常處置指引對於 ASCVD 之次級預防治療流程

族群	有臨床 ASCVD，屬於非常高風險（very high risk），包含合併有慢性腎臟疾病的 ASCVD	有臨床 ASCVD，不屬於非常高風險
第一線治療	以高強度或最大耐受劑量 statin 類藥物作為起始治療（COR 1 [†] ） - 目標：LDL-C 降低 ≥50%，LDL-C <55 mg/dL，且非 HDL-C <85 mg/dL - 且可選擇 apoB 以 <55 mg/dL 為目標	以高強度或最大耐受劑量 statin 類藥物作為起始治療（COR 1） 目標：LDL-C 降低 ≥50%，LDL-C <70 mg/dL，且非 HDL-C <100 mg/dL
第一階段評估	是否達到 LDL-C 降低 ≥50%，LDL-C <55 mg/dL，且非 HDL-C <85 mg/dL - 是：監測遵醫囑性與治療反應（COR 1） - 否：進入下一線	是否達到 LDL-C <70 mg/dL 且非 HDL-C <100 mg/dL - 是：監測遵醫囑性對治療反應（COR 1） - 否：進入下一線
第二線治療	加上 ezetimibe 和/或 PCSK9 mAb（COR 1）	加上 ezetimibe、PCSK9 mAb 和/或 bempedoic acid（COR 2a） 且可選擇 apoB <70 mg/dL 為目標
第二階段評估	病人是否無法耐受、獲得或遵從使用 PCSK9 mAb 治療？ 否：監測遵醫囑性與治療反應（COR 1）	病人是否無法耐受、獲得或遵從使用 PCSK9 mAb 治療？ 否：監測遵醫囑性與治療反應（COR 1）

¹ 有非常高風險之 ASCVD 病人，指有至少 2 個重大（major）ASCVD 事件病史（過去 12 個月內發生急性冠狀動脈症候群[acute coronary syndrome, ACS]、心肌梗塞[myocardial infarction, MI]病史[非上述 ACS]、缺血性中風病史、症狀性周邊動脈疾病[PAD]），或發生 1 個重大 ASCVD 事件並有至少 2 個高風險情況（年齡>65 歲、曾接受冠狀動脈血管重建、現有吸菸、糖尿病、鬱血性心臟衰竭病史、高血壓、已使用最大耐受劑量 statin 藥物合併 ezetimibe，LDL-C 仍超過 100 mg/dL 者）。

^m 不屬於非常高風險的 ASCVD 病人，指病人有 ASCVD 但不符合「非常高風險」標準者。

族群	有臨床 ASCVD，屬於非常高風險（very high risk），包含合併有慢性腎臟疾病的 ASCVD	有臨床 ASCVD，不屬於非常高風險
	是：進入下一線	1) 是：進入下一線
第三線治療	開始以 inclisiran [‡] 以降低 LDL-C (COR 2a)	開始以 inclisiran [‡] 以降低 LDL-C (COR 2a)
第三階段評估	是否達到 LDL-C 降低 $\geq 50\%$ ，LDL-C <55 mg/dL，且非 HDL-C <85 mg/dL，以及 apoB <55 mg/dL - 是：監測遵醫囑性與治療反應 (COR 1) - 否：加上 bempedoic acid (COR 2a)	- 可選擇的目標：LDL-C <55 mg/dL 且非 HDL-C <85 mg/dL (COR 2a) - 後續可選擇 apoB <55 mg/dL 為目標
後續處置	監測遵醫囑性與治療反應 (COR 1)	監測遵醫囑性與治療反應 (COR 1)

[†]建議等級（class of recommendation, COR）：Class 1（強烈建議，COR 1）：表示益處遠大於風險，建議使用；Class 2a（中度建議，COR 2a）：代表益處大於風險，認為是合理的；Class 2b（弱建議，COR 2b）：表示益處大於或等於風險，認為可能合理；Class 3 則分為兩類：其一為 Class 3 無益處（中等），認為益處等於風險，其二為 Class 3 有害（強烈），認為風險大於益處。

[‡]目前 2 項對於有 ASCVD 病人使用 inclisiran 的心血管指標的研究正在進行中。

[§] 心血管指標之試驗（cardiovascular outcome trial）尚未完成，其病人主要是針對非常高風險者。

縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease）；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇（high-density lipoprotein cholesterol）；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol）；PCSK9 mAb：PCSK9 單株抗體。

2. 歐洲 ESC/EAS 的血脂異常處置指引

歐洲心臟病學會（European Society of Cardiology, ESC）和歐洲動脈粥狀硬化協會（European Atherosclerosis Society, EAS）在 2019 年發表有關血脂異常的處置指引[20]，後續於 2025 年針對該指引進行更新[29]，對血脂異常的治療建議進行修訂。ESC 和 EAS 之指引提供心血管事件風險之說明ⁿ及其評估、測量、治療目標，並給予血脂異常之用

ⁿ 此指引之定義與 ACC 等協會之指引略有不同，ESC/EAS 之指引說明如下：

(1) 非常高風險（Very-high-risk）為符合以下任一條件者：

- 確診有 ASCVD：無論是臨床上或影像學之明確記載，包含：先前有 ACS[如心肌梗塞或不穩定型心絞痛]、穩定型心絞痛、冠狀動脈血管重建（經皮冠狀動脈介入治療、冠狀動脈繞道手術及其他動脈血管重建處置）、中風與暫時性腦缺血，以及周邊動脈疾病。影像學上明確記載有 ASCVD 包含已知可預測的臨床事件，如冠狀動脈血管攝影或電腦斷層掃描或頸動脈超音波上發現的明顯斑塊。
- 糖尿病：合併有目標器官損傷，或具有至少三項主要風險因子，或是早發型第一型糖尿病且病程長（>20 年）。
- 重度慢性腎臟病：eGFR <30 mL/min/1.73 m² 者。
- SCORE 風險評估系統結果顯示 10 年致命性心血管疾病風險 $\geq 10\%$ 。
- 家族性高膽固醇血症併有 ASCVD 或其他一項重大風險因子。

(2) 高風險（High-risk）為符合以下任一條件者：

藥建議，有關發生 ASCVD 後的次級預防之治療目標，非常高風險者的治療方案應以降低 LDL-C $\geq$ 50%，且 LDL-C 降低至 <55 mg/dL，若其目前沒有使用 statin 類藥物，可能需要高強度的降血脂（LDL-lowering）療法，若現已有使用降血脂治療，則需要增加治療的強度。對於有非常高風險的 HeFH 病人之次級預防，血脂異常與家族性治療，表示對於非常高風險病人的次級預防，建議 LDL-C 較基期降低 $\geq$ 50%，且 LDL-C 的目標為 <55 mg/dL（建議與證據等級：I，C）^o。對於非常高風險病人，已使用最大耐受劑量 statin 和 ezetimibe 但未達到 LDL-C 目標者，建議與 PCSK9 抑制劑併用（建議與證據等級：I，A）。而對於非常高風險 FH 病人（即有發生 ASCVD 或有其他主要危險因子者），已使用最大耐受劑量 statin 和 ezetimibe 仍未達到目標者，建議與 PCSK9 抑制劑併用（建議與證據等級：I，C）。詳細 ESC/EAS 的血脂異常處置指引如附錄三。

在 2025 年的指引更新中，提及新型降低 LDL-C 的療法，表示若病人無法透過服用 statin 類藥物降低 LDL-C，建議可單獨或合併使用非 statin 類藥物，可降低心血管事件風險（建議與證據等級：I，A）；其中建議 bempedoic acid 可合併使用最大劑量 statin（或合併 ezetimibe）用於高風險或非常高風險病人（建議與證據等級：IIa，C）。此指引更新另提及 inclisiran 可抑制 PCSK9 的合成，可能做為 PCSK9 單株抗體（alirocumab 和 evolocumab）的替代療法，有關心血管指標的研究正進行中，預計將於 2026 年和 2027 年報告主要療效指標之結果。

3. 台灣血脂管理臨床路徑共識

根據九大學會^p公佈的「2025 台灣血脂管理臨床路徑共識」[30]，對於低密度膽固醇訂定新的治療標準，將病人依據疾病與生理特性分為低、中、高、非常高與極高等 5 個風險等級。其分類為非常高風險者，建議 LDL-C 須控制小於 70 mg/dL，分類為極高風險者，LDL-C 則應控制小於 55 mg/dL 以下^q。

- 單一風險因子顯著升高，尤其是總膽固醇 >8 mmol/L（ >310 mg/dL）、LDL-C >4.9 mmol/L（ >190 mg/dL），或血壓 $\geq 180/110$ mmHg。
- 為 FH 但無其他重大風險因子。
- 有糖尿病但無目標器官損傷，且糖尿病病程 ≥ 10 年或有另一項額外風險因子。
- 中度慢性腎臟病（eGFR 30 – 59 mL/min/1.73 m²）。
- SCORE 風險評估系統結果顯示 10 年致命性心血管疾病風險 $\geq 5\%$ 且 $<10\%$ 。

^o 歐洲 ESC/ EAS 的指引建議等級分為第 I 級（建議）、第 IIa 級（應該考慮）、第 IIb 級（可能可考慮）、第 III 級（不建議），其中第 I 級為建議等級最高，基於證據與廣泛的認同而認為是有益、有用、有效的，而第 III 級則是基於證據或廣泛認為並非有用或有效的，有些案例可能是有害的。

證據等級分為 A、B、C 三個等級，其中 A 級為證據等級最高，係來自於多個隨機臨床試驗或統合分析研究，B 級為基於單一隨機對照試驗或大型非隨機研究，C 級為專家共識和/或依據小型研究、回溯性研究、登記資料等。

心血管風險分類：經計算十年發生致死性 CVD 風險 $\geq 10\%$ 、 $\geq 5\%$ 但 $<10\%$ 、 $\geq 1\%$ 但 $<5\%$ 、 $<1\%$ 者分別為極高風險、高風險、中度風險與低風險。

^p 參與共識制定的學會包含：中華民國血脂及動脈硬化學會、中華民國心臟學會、臺灣介入性心臟血管醫學會、中華民國糖尿病學會、社團法人中華民國糖尿病衛教學會、社團法人台灣腦中風學會、台灣內科醫學會、台灣家庭醫學醫學會、台灣腎臟醫學會。

^q 非常高風險：有急性冠心症病史、接受血管再通術、缺血性中風/短暫性腦缺血發作合併動脈硬化相關疾病病史、周邊動脈疾病等確診為動脈粥狀硬化心血管疾病，或經影像檢查確認有顯著斑塊負擔，定義

對於非常高風險與極高風險的病人，建議依據病人的用藥史和臨床狀況，給予中至高強度的 statin，或可合併 ezetimibe 做為起始治療，在第 6 週至 8 週後評估是否到達 LDL-C 治療目標，若到達治療目標者建議每半年持續追蹤，而對於未達標者則建議檢視其服藥狀況，考慮調整至高強度 statin 類藥物或最大耐受之 statin 類藥物劑量，並且同時考慮合併使用非 statin 類藥物，包含 ezetimibe、PCSK9 單株抗體、雙股小干擾核糖核酸（small interfering ribonucleic acid [siRNA]，如 inclisiran）、ATP citrate lyase 抑制劑（如 bempedoic acid）^r，再於後續一至三個月內追蹤治療達標情形。有關 2025 台灣血脂管理臨床路徑共識中對非常高與極高風險病人次級預防之處置建議如附錄四。

4. 中華民國血脂及動脈硬化學會對於使用 statin 類藥物耐受性不佳之共識聲明

於 2026 年中華民國血脂及動脈硬化學會發表針對 statin 類藥物耐受性不佳（STS）的共識聲明[31]，整合最新的國際實證和臺灣的指引，針對未能達到建議劑量強度和 LDL-C 目標之 STS 病人^s，提出改善病人 ASCVD 風險降低的方案。對於非常高風險（very high risk）^t的 STS 病人而言，建議可先加上 ezetimibe，若 4 至 8 週後未達 LDL-C 目標者，可再加上 bempedoic acid，若 4 至 8 週後未達 LDL-C 目標者可再加上抑制 PCSK9 藥物^u，若 4 至 8 週後仍未達 LDL-C 目標者，則建議轉診至血脂專科醫生進行更進一步的基因評估和個人化治療。另對於極高風險（extremely high）的 STS 病人而言，建議初步即加上 ezetimibe 與 bempedoic acid 合併治療，若 4 至 8 週後未達 LDL-C 目標者，再加上抑制 PCSK9 藥物，若 4 至 8 週後仍未達 LDL-C 目標者，則同樣建議進一步轉診治療。

5. 臨床指引或共識聲明小結

根據以上來自美國、歐洲以及我國的指引或共識聲明，經彙整後得知本案藥品 inclisiran 可用於曾發生 ASCVD 的病人做為次級預防之藥物治療，如以下說明：

為≥50%直徑狹窄者。

極高風險：有冠狀動脈疾病且合併發生以下任一情況：心肌梗塞（一年內）、兩次以上心肌梗塞病史、多支冠狀動脈阻塞、急性冠心症合併糖尿病、或周邊動脈疾病/頸動脈狹窄；或周邊動脈疾病合併有冠狀動脈疾病或頸動脈狹窄者。

^r 未建議非 statin 類藥物之使用次序與建議等級。

^s 其中 statin 類藥物不耐受（statin intolerance）包含於 STS 之中，定義為因不良反應而無法耐受達到治療目標所需劑量的 statin 類藥物者，其需符合以下四項標準：

（1）已評估至少兩種不同的 statin 類藥物，其中一種應按照台灣食品藥物管理署核准之藥品仿單中的最低起始每日劑量服用，另一種則採用任意每日劑量，最低起始劑量如 atorvastatin 10 毫克、rosuvastatin 5 毫克、simvastatin 5 毫克和 pravastatin 10 毫克。

（2）開始服用 statin 類藥物後出現無法接受的症狀（通常是肌肉或肝臟症狀）或實驗室檢驗結果異常。

（3）停藥後不良反應為可逆的，再次用藥後可再現（在肌痛評分系統[myalgia scoring system]中，特別是指「轉換」到另一種 statin 類藥物，強調嘗試使用不同的藥物）。

（4）已排除其他可能導致症狀或實驗室檢驗異常的原因；任何有記錄的與 statin 類藥物相關的橫紋肌溶解症即符合 statin 不耐受的定義。

^t 此共識聲明對於風險分級的定義與台灣血脂管理臨床路徑共識相同。

^u 此文獻對抑制 PCSK9 藥物（PCSK9 inhibition-based agents）之說明，包含 PCSK9 單株抗體，與作用於 PCSK9 mRNA 的小干擾核糖核酸（small interfering ribonucleic acid, siRNA），將其分為同一療法之類別。

- 美國 ACC 等協會之指引：inclisiran 可用於有 ASCVD 非常高風險或不屬於非常高風險的病人，在接受高強度或最大耐受劑量 statin 類藥物治療，並加上 ezetimibe 和/或 bempedoic acid 和/或 PCSK9 單株抗體後，若無法耐受或無法取得 evolocumab 或 alirocumab (PCSK9 單株抗體)，或者強烈傾向使用較低給藥頻率者，可使用 inclisiran 替代 PCSK9 以達到治療目標（建議等級：2a）。
- 歐洲 ESC/EAS 指引：僅提及 inclisiran 可能可以做為 PCSK9 單株抗體的替代療法（未說明治療之建議等級）。
- 台灣血脂管理臨床路徑共識：本案藥品可用於非常高風險與極高風險的病人，在其已接受中至高強度的 statin 類藥物，和/或 ezetimibe 之起始治療後，仍未達治療目標者，本案藥品與其他非 statin 類藥物無另建議治療線別與關係（未說明治療之建議等級）。
- 血脂及動脈硬化學會之共識聲明：對於 statin 類藥物耐受性不佳且非常高風險病人而言，可以在 statin 類藥物之外，依序再加上 ezetimibe、bempedoic acid 後，未達標者再使用本案藥品或 PCSK9 單株抗體藥物治療（未說明治療之建議等級）。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Leqvio[®]為含有 inclisiran 284 毫克/1.5 毫升的注射液（相當於 300 毫克的 inclisiran sodium），我國主管機關核准適應症為「原發性高血脂症（其中之家族性高膽固醇血症僅適用於異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）：作為飲食及其他降血脂藥品（例如：最大耐受劑量 statin 類藥品）的輔助治療，以降低原發性高血脂症成人病人之低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）」。¹藥品仿單建議以皮下注射給藥，首次給藥後於第 3 個月時第二次給藥，隨後每 6 個月給藥一次。本案藥品為降膽固醇之雙股小干擾核糖核酸（small interfering ribonucleic acid, siRNA），在肝細胞中 inclisiran 利用干擾機制，催化 PCSK9 mRNA 的分解，增加肝細胞表面的 LDL-C 受體回收和表現，進而增加 LDL-C 的攝入，以降低循環系統中 LDL-C 的濃度。

（一）WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）之藥品解剖治療化學（anatomical therapeutic chemical, ATC）分類系統[32]得知，本案藥品 inclisiran 之分類碼為 C10AX16，而 ATC 分類碼前 5 碼 C10AX 屬「其他脂質調節劑（Other lipid modifying agents）」之藥品共有 18 項^v。

（二）衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

^v ATC 分類碼前 5 碼同屬 C10AX 之藥品共有 dextrothyroxine、probucol、tiadenol、meglutol、omega-3-triglycerides incl. other esters and acids、magnesium pyridoxal 5-phosphate glutamate、policosanol、ezetimibe、alipogene tiparvovec、mipomersen、lomitapide、evolocumab、alirocumab、bempedoic acid、inclisiran、evinacumab、volanesorsen、lerodalcibep 等 18 項。

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[33]，以本案相關適應症「高血脂」、「原發性高血脂」、「高膽固醇血症」、「血脂異常」為關鍵字搜尋，經查詢須用於本案疾病治療者，除了本案藥品成分之外，另有 gemfibrozil、fenofibrate、bezafibrate、atorvastatin、fluvastatin、rosuvastatin、pravastatin、pitavastatin、simvastatin、ezetimibe、lovastatin, niacin、simvastatin, ezetimibe、pitavastatin, ezetimibe、rosuvastatin, ezetimibe、atorvastatin, ezetimibe、atorvastatin, amlodipine^w、niacin、probucol、alirocumab、evolocumab、bempedoic acid、ezetimibe, bempedoic acid 等藥品成分可用於本案之適應症。

(三) 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2026 年 4 月 23 日公告之最新藥品給付規定內容[34]，與本案適應症「高血脂」、「原發性高膽固醇血症」、「血脂異常」治療相關可使用的藥品，目前已有健保給付規定者有 3 類（詳見附錄一）^x：

1. Ezetimibe：用於原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症（植物脂醇血症）之病人。
2. 含 ezetimibe 及 statin 類之複方製劑（如 Vytorin[®]、Atozet[®]、Cretrol[®]、Tonvasca[®]）：限用於原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症（HOFH）病人。
3. PCSK9 血脂調節劑：alirocumab、evolocumab，用於發生重大心血管事件之病人（alirocumab、evolocumab），以及同合子家族性高膽固醇血症之病人（alirocumab）。

(四) 本案藥品與具相近治療地位之藥品（如表六）

根據國際臨床治療指引或共識，輔以 WHO ATC 分類、藥品許可證核准適應症、健保給付規定，用於原發性高血脂症之心血管事件次級預防的藥物治療，應以 statin 類藥物為第一線治療，後續若無法耐受或未到達治療目標者，可替代或合併 ezetimibe 使用，當仍無法達到治療目標之病人，可考慮使用 PCSK9 單株抗體。本建議者申請將本案藥品用於發生重大心血管事件（如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術、動脈硬化相關之缺血性腦中風等）之病人，且已使用最大耐受劑量 statin 並經合併使用 ezetimibe 後 LDL-C 仍控制不佳者，限制其不可同時使用其他 PCSK9 血脂調節劑。綜合以上說明，本報告認為本案藥品與 PCSK9 單株抗體具有相近治療地位，因此 evolocumab、alirocumab 可能為本案合適之療效參考品。

^w 此藥品為降血壓藥 amlodipine 與降血脂藥 atorvastatin 之組合複方。

^x 除了已有健保給付規定的 3 類藥品（ezetimibe、含 ezetimibe 及 statin 類之複方製劑、PCSK9 抑制劑），健保亦有收載 statin 類藥物、niacin、fibrates 類等藥品用於血脂異常之治療。

表六 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
本案藥品 C10AX16 Inclisiran	原發性高血脂症（其中之家族性高膽固醇血症僅適用於異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）：作為飲食及其他降血脂藥品（例如：最大耐受劑量 statin 類藥品）的輔助治療，以降低原發性高血脂症成人病人之低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）。	注射液劑	284 毫克 /1.5 毫升	建議收載中
C10AX13 Evolocumab	- 對於已確診心血管疾病的成年病人，可降低心肌梗塞、中風及冠狀動脈血管重建術的風險。 - 可單獨使用或併用其他降低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）藥物，作為飲食外的輔助治療以降低原發性高脂血症（包含異合子家族性高膽固醇血症[HeFH]）成人病人之 LDL-C。 - 作為飲食及併用其他降低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）藥物的輔助治療，以降低 10 歲以上異合子家族性高膽固醇血症(HeFH)兒童及青少年病人之 LDL-C。	注射液	140 毫克/毫升	- 使用於發生重大心血管事件之病人 - 使用於同合子家族性高膽固醇血症之病人（詳見附錄一）
C10AX14 Alirocumab	- 預防心血管事件：對於已確診心血管疾病的成年病人，Praluent 可用於降低心肌梗塞、中風以及需住院治療的不穩定心絞痛之風險。 - 原發性高血脂症 [包含異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）]：Praluent 可單獨使用或併用其他降血脂藥物（例如：Statin 類藥物、ezetimibe），作為飲食外的輔助治療以降低原發性高血脂症成年病人之低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）。 - 異合子家族性高膽固醇血症：Praluent 可併用其他降血脂藥物（例如：Statin 類藥物、ezetimibe），作為飲食外的輔助治療以降低 8 歲以上異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）兒童及青少年病人之低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）。	注射劑	75 毫克/毫升 或 150 毫克/毫升	限使用於發生重大心血管事件之病人（詳見附錄一）

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、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
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 9 月公告同意建議有條件地將 inclisiran 用於已服用最大耐受劑量 statin 或已併用 LDL-C 降低治療的 HeFH，做為輔助生活型態改變（包含飲食）而進一步降低 LDL-C 程度的成人輔助治療。
PBAC（澳洲）	於 2023 年 5 月會議，建議 inclisiran 用於有 ASCVD 的 HeFH 和非 FH 的病人治療。
NICE（英國）	於 2021 年 10 月公告，建議 inclisiran 用於原發性高膽固醇血症（異合子家族性和非家族性）或混合性血脂異常的成人病人。
其他實證資料	SMC 於 2021 年 8 月公告建議 inclisiran 用於原發性高膽固醇血症（異合子家族性和非家族性）或混合性血脂異常的成人病人。
建議者提供之資料	於 2026 年 3 月收訖。

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

（一）CDA-AMC（加拿大）

於加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canada's Drug Agency, CDA-AMC）網站，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查獲 3 份評估報告可供參考，分別公告於 2022 年 2 月[35]、2024 年 5 月[36]和 2024 年 9 月[37]。

本案藥品於加拿大獲得之核准適應症為「對於已使用最大耐受劑量 statin 類藥物，或已併用其他降 LDL-C 治療的病人，做為改變生活型態（包括飲食）的輔助療法，以降低異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）或併有動脈粥狀硬化心血管疾病的非家族性高膽固醇血症的成人病人的低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）。本案藥品對心血管發病率和死亡率的影响尚未確定」[38]。

在 2022 年 2 月的報告中，加拿大廠商申請評估之給付範圍與其適應症相同，但無論是非家族性臨床粥狀動脈硬化心血管疾病成年病人與異合子家族性高膽固醇血症，均不建議給付。2024 年 5 月與 2024 年 9 月之建議給付範圍則將適應症病人群體區分為

非家族性臨床粥狀動脈硬化心血管疾病成年病人（非家族性高膽固醇血症（non-familial hypercholesterolemia, nFH））與異合子家族性高膽固醇血症；前者仍不建議給付，而後者則建議給付於 HeFH 的治療。以下將依兩病人群體，分別說明建議內容與 CDA-AMC 對於實證評估意見。

1. 非家族性臨床粥狀動脈硬化心血管疾病成年病人

(1) 2022 年 2 月評估報告

CDA-AMC 不建議給付 inclisiran 用於已接受降低脂質治療 (lipid-lowering therapies, LLT)，包含單獨使用最大耐受劑量之 statin (maximally tolerated statin, MTS)，或是最大耐受劑量之 statin 合併其他 LDL-C 治療後，仍需要再降低 LDL-C 的異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH) 或非家族性臨床粥狀動脈硬化心血管疾病 (ASCVD) 之成年病人，作為飲食控制與改變生活方式的輔助治療。

根據三個臨床試驗 (ORION-9、ORION-10 和 ORION-11)，CDA-AMC 認為顯示本案藥品能對於已接受最高可能劑量的 statins 治療或不耐受 statins 治療且有 ASCVD 病史的 HeFH 或 nFH 的成人病人，可降低 LDL-C。病人指出需要治療以降低 LDL-C 和心血管事件的發病率與死亡，然而在試驗中心血管相關的發病率與死亡率指標僅為探索性的結果，沒有足夠的證據證實本案藥品會降低有 ASCVD 病史的 HeFH 或 nFH 的心血管事件發病率和全因死亡率；長期的安全性與療效的資訊應進一步評估。

兩項正在進行的研究 (ORION-4 和 ORION-8)，其結果後續將可提供有關本案藥品的長期安全性和有效性之資訊。此外，inclisiran 與 PCSK9 抑制劑並沒有直接比較的證據，加拿大廠商提供了間接治療比較的資料，顯示 inclisiran 和 evolocumab 或 alirocumab 相比，並沒有一致或明顯的藥效差異。沒有證據顯示對 PCSK9 抑制劑未反應或不耐受的病人，能對 inclisiran 具有更好的耐受性，並且從 PCSK9 抑制劑改用 inclisiran 者，對降低 LDL-C 的程度以及心血管發病率和死亡率的藥效仍具不確定性。由於高膽固醇血症需要一生長期的治療，但目前本案藥品對於有 ASCVD 病史的 HeFH 或 nFH 的長期藥效與安全性仍有不確定性。待取得 ORION-4 和 ORION-8 的療效結果可能可以解決對於 inclisiran 長期的安全性與耐受性問題。

(2) 2024 年 5 月評估報告

根據 CDA-AMC 評估，CDA-AMC 不建議將本案藥品給付於已服用最大耐受劑量 statin 或已併用降低 LDL-C 治療、有 ASCVD 病史之 nFH，做為輔助生活型態改變（包含飲食）而進一步降低 LDL-C 程度的成人輔助治療。

雖然兩項臨床試驗 (ORION-10 和 ORION-11) 的證據，顯示對於已接受最高可能劑量 statins 和不耐受 statins 的有 ASCVD 的 nFH 成人病人，對於本案藥品可降低 LDL-C，但根據 ORION-10 和 ORION-11 試驗中主要不良心血管事件 (major adverse

cardiovascular events, MACE)的事後分析,加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)無法確定 inclisiran 是否可以降低有 ASCVD 的 nFH 成人病人的心血管發病率和死亡風險。另外病人指出需要減輕治療的負擔,可降低 LDL-C 和心血管發病率與死亡率,並可改善健康相關生活品質。然而,尚無足夠證據顯示本案藥品可以降低心血管事件發病率與死亡率,或可改善健康相關生活品質。

本次建議對於實證的考量與 2022 年建議相同,雖兩項隨機對照試驗顯示相較於安慰劑, inclisiran 可以顯著降低 LDL-C,兩項試驗組間差異分別達-57.64%、-53.5%。然而,基於 ORION-10、ORION-11,心血管事件相關的發病率與死亡率結果皆為探索性指標,且未對其進行統計顯著性檢測,可能有潛在的偏差,包含未基於指標結果決定樣本數、經由安全性族群取得事件資料、對於定義不夠廣泛和明確,對於心血管事件的評估時間不足,使得長期的療效與安全性需要進一步評估。另外,本次加拿大廠商主要提出使用 ORION-9、ORION-10、ORION-11 三項臨床試驗之統合分析研究結果,但委員會認為加拿大廠商提供的事後分析將此三項試驗結果合併分析並不適當,因忽略試驗來自兩個不同的族群、採用不同的適應症;ORION-10、ORION-11 受試者的基期特性也有些不同,使得對於 inclisiran 的療效在心血管事件的發病率、死亡率難以得到結論。目前由於 ORION 的試驗缺少 MACE 結果的分析,也缺少對照組的比較,因此在相對療效方面的結論會受到限制。兩項正在進行的 ORION-3^y和 ORION-8^z試驗可期待提供進一步的臨床療效與安全性。

2022 年討論議題中, CDEC 另外認為缺少與 PCSK9 抑制劑或其他併用藥物如 ezetimibe 的直接比較證據,雖加拿大廠商有提供一項與 evolocumab 或 alirocumab 的間接治療比較,但其結果顯示 inclisiran 再降低 LDL-C 的療效沒有一致或明確的差異,使得其結果因各試驗的異質性高,且追蹤時間短(24 週)而具有不確定性。另關於對 PCSK9 抑制劑反應不佳或不耐受的病人,更換為 inclisiran 是否可具有更好的耐受性,以及從 PCSK9 抑制劑換用 inclisiran 對降低 LDL-C 的程度,以及心血管發病率和死亡率不確定性的議題,2024 年此次審議中仍未獲得新證據,也沒有新增其他有關 inclisiran 和 PCSK9 抑制劑的間接治療比較結果。

2. 異合子家族性高膽固醇血症

CDA-AMC 於 2022 年 2 月時不建議給付,但於 2024 年 9 月建議在符合特定條件下,給付 inclisiran 做為已服用最大耐受劑量 statin 或已併用降低 LDL-C 治療、改變生活型態(包含飲食)的 HeFH 成年病人輔助治療;但限用於符合現行 PCSK9 單株抗體的給付規定之 HeFH 成人病人,且不可與 PCSK9 單株抗體併用。

在 2024 年 9 月建議中提及,病人認為需要的目標價值為減輕治療的負擔,降低 LDL-C 和心血管發病率與死亡率,並可改善健康相關生活品質。然而,ORION-9 試驗

^y 納入完成 ORION-1 試驗的病人。

^z 納入完成 ORION-3、ORION-9、ORION-10、ORION-11 試驗的病人。

中相關指標為探索性質，故未有足夠的證據顯示本案藥品可以降低心血管事件的發病率與死亡或改善生活品質。儘管如此，委員會仍認為降低 LDL-C 對於 HeFH 是重要的指標，而 inclisiran 能符合此需求^{aa}；此外，inclisiran 有可控的副作用、一年給藥兩次的給藥時程可以提高病人用藥方便性。基於 CDA-AMC 的健康經濟實證評估，以本案藥品定價計算時顯示無更好的價值，故目前沒有足夠的證據可以論證本案藥品成本能比 PCSK9 單株抗體更高。

CDEC 兩次建議主要考量之臨床實證皆為一項第三期雙盲隨機對照試驗（ORION-9 試驗，共 482 人），顯示相較於安慰劑可顯著降低已接受最大劑量 statin 或不耐受 statin 的 HeFH 成人病人的 LDL-C，但臨床相對心血管相關發病率與死亡率結果為探索性指標，未對其進行統計顯著性檢定，同時也需要進一步評估長期的療效與安全性，期待 ORION-8 對於 HeFH 的次族群分析結果可以提供相關的長期證據。雖然對於心血管的發病率與死亡率效果的證據不充足，但長期追蹤研究 ORION-3 和 ORION-8 結果亦顯示 inclisiran 降低 LDL-C 的效果是可維持長期的，但 CDEC 認為降低 LDL-C 是 HeFH 病人重要的指標，且在長期的使用之下沒有出現新的安全性疑慮。然而，CDA-AMC 對於提交的試驗資料表示，針對事後合併分析而言，認為主要納入的三個樞紐試驗（ORION-9、ORION-10、ORION-11）包含兩個不同的病人族群（HeFH 和有 ASCVD 的 nFH），在文獻回顧中也被分別考量，且所納入的三個試驗皆未允許測量 MACE，其事件的結果是擷取自安全性族群且沒有給予充足的定義，也沒有盲化或集中進行評估；另外在 ORION 的各試驗中，未評估心血管事件發病率與死亡率的臨床指標，且沒有活性參考品（如 PCSK9 單株抗體），另外也缺乏對於健康相關生活品質的測量；對於 ORION-3 和 ORION-8，皆為長期開放式作業之延伸試驗，缺少對照組是其研究限制，而使 CDEC 難以對於心血管事件的發生率和死亡率的降低效果給予結論。

最後，臨床專家認為 inclisiran 的治療地位相當於 PCSK9 單株抗體。目前對於合併使用 inclisiran 和 PCSK9 單株抗體沒有支持的證據。有關 CDA-AMC 建議給付條件與理由如表七所示。

表七 CDA-AMC 建議給付條件與理由

建議給付條件
1. inclisiran 的給付範圍與條件應與在現有公共藥物給付計劃中，PCSK9 單株抗體（即 alirocumab 和 evolocumab）給付降低成人 HeFH 的 LDL-C 的條件〔起始治療、重新處方（renewal）和處方〕，一致。
2. Inclisiran 不應給付於同時併用 PCSK9 單株抗體。

(1) 相對療效

加拿大廠商該次提交來自三項第三期、雙盲隨機對照臨床試驗（ORION-9、ORION-10、ORION-11）有關 MACE 的事後合併分析（post hoc pooled analysis）結果。試驗以

^{aa} 相較於 2022 年 2 月之建議，此部分考量結果有所不同。

安慰劑做為 inclisiran 的對照組以 1：1 分派成兩組，其中 ORION-9 納入 482 名 HeFH 的病人，ORION-10 納入 1,561 名 ASCVD 的病人，ORION-11 納入 1,617 名 ASCVD 與 ASCVD-RE^{bb}的病人。主要療效指標皆為自基期至第 510 天 LDL-C 的變化百分比，以及第 90 天後至第 540 天期間 LDL-C 相對於基期的平均變化百分比。心血管相關死亡的發生率、心臟驟停復甦(resuscitated cardiac arrest)、非致命的心肌梗塞和中風的 MACE 指標為試驗的探索性指標；總死亡數視為不良事件中的次要療效指標。然而，採用三項臨床試驗的合併分析包含了 HeFH，以及 ASCVD 與 ASCVD-RE 的兩類病人族群，而應被分別評估；在敏感度分析中納入 ASCVD 和 ASCVD-RE 的族群以比較 inclisiran 相較於安慰劑的療效。有關 HeFH 的相對療效評估結果如下：

- A. 在 ORION-9 試驗中，inclisiran 組和安慰劑組的 MACE 發生率分別為 4.1% 和 4.2%^{cc}。
- B. 主要療效指標方面，在 ORION-9 試驗中，inclisiran 組相較於安慰劑組在 LDL-C 的差異為 -47.9% ($P < 0.0001$)，在第 90 天後至第 540 天期間 LDL-C 相對於基期的平均變化百分比，最小平方平均差異結果相對於安慰劑，較有利於 inclisiran (-44.3%, $P < 0.0001$)；經敏感度分析，其結果與全體族群一致。
- C. 透過網絡統合分析納入試驗進行間接比較，結果顯示，對於已使用最高耐受 statin 劑量的 HeFH 病人，使用 inclisiran 相較於 alirocumab 或 evolocumab 在療效與安全性指標方面沒有統計上顯著差異；對於已使用最高耐受 statin 劑量 ASCVD 和 ASCVD-RE 的病人，對 LDL-C 而言 inclisiran 較 ezetimibe 有利，但使用 inclisiran 相較於 alirocumab 或 evolocumab 之療效和安全性指標沒有差異；對於對 statin 不耐受的 ASCVD 和 ASCVD-RE 的病人，inclisiran 較 ezetimibe 在療效上更有利但安全性則無差異，另相較於 alirocumab 或 evolocumab 而言使用 inclisiran 之療效和安全性任何指標均沒有統計上顯著差異。

然而此研究對於使用 statin 的背景、指標評估時間、臨床與方法學之異質性影響等，使得結果的解釋性與廣泛性受限，亦不清楚此網絡統合分析之納入文獻之異質性統計結果。整體而言，各情境的治療都優於安慰劑，但過於寬的可信區間可能影響對於結果的精確度。

(2) 相對安全性

- A. 在 ORION-9 試驗中，inclisiran 組和安慰劑組最常見的不良事件為咽喉炎 (11.6% vs. 8.3%)、流感 (5.4% vs. 8.8%)、上呼吸道感染 (6.6% vs. 6.7%)、背痛 (7.1% vs. 4.2%)。在 ORION-9 試驗中，發生一件以上嚴重不良事件 (SAE) 的比例分別為 7.5% 和 13.8%，最常見的 SAE 是不穩定心絞痛、心肌梗塞、急性心肌梗塞、主動脈瓣狹窄、背痛。在 inclisiran 組有 3 名病人分別因前列腺癌、注射部位反應、肋骨骨折和咳嗽之不良事件退出試驗，其中注射部位反應和咳嗽認為與治療有關，另安慰劑組則無。

^{bb} ASCVD-RE (ASCVD risk equivalent) 為有糖尿病、FH、或十年心血管事件風險 $\geq 20\%$ 相當風險的病人。

^{cc} CDEC 在會議中了解到臨床專家說明過去審議 PCSK9 抑制劑時，PCSK9 抑制劑的試驗也沒有提供心血管共病、死亡率等指標的結果。

- B. 經系統性文獻回顧後納入 7 項 ORION 系列試驗進行事後分析^{dd}，評估 inclisiran 的長期安全性與耐受性，其中分析 3,576 名接受 inclisiran 治療達 6 年的病人和 1,968 名接受安慰劑治療達 1.5 年者，暴露量分別為 9,982.1 和 2,647.7 人年，經彙整安全性資料後得知，inclisiran 組和安慰劑組發生一件以上嚴重不良事件（SAE）的比例分別為 32.2% 和 22.1%，最常見的 SAE 是心臟疾病事件（11.6% 和 9.0%）。然而此資料經彙整 7 項臨床試驗，可能無法真實反映全體族群的特徵，另外只有少數病人暴露使用 inclisiran 超過 4 年，對於此結果的結論可能因此受限。

（二）PBAC（澳洲）

於澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）網站[39]，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查獲 3 項 PBAC 評估報告，其中 1 項為與本案藥品療效評估與給付條件相關之評估報告，係 2023 年 3 月之會議報告與 2023 年 5 月的會議結論[40]^{ee}。

澳洲藥品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）核准 inclisiran 的適應症為「做為 HeFH、ASCVD、有高度心血管事件風險之病人 LDL-C 的飲食與運動輔助治療，用於下列兩類病人：一、已使用最大耐受劑量 statin 或 statin 合併其他降血脂治療而無法到達 LDL-C 目標，加入 inclisiran 治療；二、用於 statin 不耐受之成年病人，單獨使用 inclisiran 或合併其他降血脂治療」。

於 2023 年 3 月的會議報告中，澳洲廠商建議將 inclisiran 收載用於高膽固醇血症和 ASCVD 的治療，認為 inclisiran 應為取代 ezetimibe 的第二線降血脂治療。然而，該次評估報告指出 PBAC 不建議將 inclisiran 用於高膽固醇血症與 ASCVD 的治療，關於 PBAC 不建議收載 inclisiran 的理由如下：

- 澳洲經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）認為，這會使得可使用 statin, ezetimibe 降低 LDL-C 達目標的非常大量的病人，會轉而採用更高昂的 statin, inclisiran 治療。
- Inclisiran 使用的長期療效與安全性、財務影響仍有不確定性。
- 除了美國 ACC 在 2022 年的共識聲明將 inclisiran 用於 PCSK9 抑制劑治療遵醫囑性差或不耐受者之外，沒有其他國家的指引支持，因此認為將 inclisiran 做為 ezetimibe

^{dd} 包含已完成的 ORION-1、ORION-3、ORION-5、ORION-9、ORION-10、ORION-11，以及進行中的 ORION-8。

^{ee} 本報告尋獲另 2 份 2024 年 11 月會議之評估報告，其一結論為 PBAC 建議修訂藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）中 inclisiran 的藥物收載清單，允許專科護理師（nurse practitioner, NP）在與專科醫生照會後，開始與繼續開立 inclisiran 用於治療 HeFH 非 FH 病人；其二結論為 PBAC 建議 inclisiran 的事前審查（Authority Required）由原先的電話或線上申請，改為適用簡化（streamlined）申請，減輕處方醫師開立此藥處方時的行政負擔。此 2 份報告未另對於 inclisiran 之療效與其餘給付條件進行評估和異動[41, 42]。

的取代地位並不適當，PBAC 認為 inclisiran 較適合做為使用 statin 和/或 ezetimibe 後續代替 PCSK9 抑制劑的第三線療法，PCSK9 抑制劑為較適當的參考品。

- 根據間接治療比較的結果顯示，相較於 inclisiran，evolocumab 有較有利的結果，且沒有評估設定最小臨床重要差異和不劣性的臨界值，使得 inclisiran 與 PCSK9 的不劣性仍具有不確定性。此外，在間接療效比較中，PBAC 認為，各個試驗之間存在遞移性（transitivity）和異質性問題，這可能使間接比較的結果的可變換性（exchangeability）受到限制。
- 在間接比較的結果雖然顯示，對於有 ASCVD 病人，inclisiran 和 evolocumab 的 LDL-C 療效沒有統計顯著差異，但點估計之結果仍傾向於 evolocumab 較佳；而在 HeFH 的病人比較中，間接比較結果則是 evolocumab 的 LDL-C 平均變化百分比顯著優於 inclisiran；另外，有 ASCVD 和 HeFH 的病人族群之比較也是較傾向高劑量的 alirocumab 的 LDL-C 治療效果統計上顯著較佳。
- PBAC 認為 inclisiran 用於對 statin 不耐受的病人之療效與安全性的比較尚不清楚，但因有大量的證據支持其使用 PCSK9 抑制劑，認為這是一個重要的限制。
- 對於澳洲廠商聲稱 inclisiran 與 PCSK9 抑制劑間療效具不劣性，PBAC 認為對於有 ASCVD 的非 FH 的病人，inclisiran 不劣於低劑量的 alirocumab，但對 evolocumab 不具不劣性的聲稱仍有不確定性；而在 HeFH 的病人方面，與 evolocumab 相比，inclisiran 在統計上顯著較差，因此需要透過降價以處理療效不劣性之不確定性。
- 在相對安全性方面，澳洲廠商聲稱 inclisiran 與 PCSK9 抑制劑間具不劣性，但 PBAC 指出澳洲廠商並未提出比較性實證，認為 inclisiran 是有可能與 PCSK9 抑制劑間具有不劣性，但仍有不確定性。
- 提交資料並未呈現與參考品的安全性比較資料，PBAC 認為，雖然 inclisiran 較安慰劑有合理的耐受性，且大致與 PCSK9 抑制劑的安全性相當，但對於不劣性的宣稱仍具不確定性。

而在 PBAC 會議前廠商回應，表示認為 inclisiran 可做為不劣於 PCSK9 抑制劑的第三線治療有 ASCVD 與 HeFH 病人的取代品。此外，PBAC 認為以上議題可以透過簡易的重新送件獲得解決，透過提供以下內容即可不需重新評估： inclisiran 和 evolocumab 的最小成本分析法的價格重新修訂以處理療效宣稱不劣性之的不確定性、修訂與最小成本分析法相符的財務影響估計、修訂給付限制以符合現行 evolocumab 在有 ASCVD 的 HeFH 和非 FH 病人的使用限制。

在澳洲廠商重新提交資料後，2023 年 5 月，PBAC 同意建議 inclisiran 用於有 ASCVD 的 HeFH 和非 FH 的病人治療，其評估報告內容摘要如後（表八與表九）。

(1) 建議給付條件

表八 PBAC 使用 inclisiran 於家族性異合子高膽固醇血症之給付條件

治療階段	起始治療	續用或自 PCSK9 單株抗體換用
適應症	家族性異合子高膽固醇血症	

治療階段	起始治療	續用或自 PCSK9 單株抗體換用
臨床條件	- 必須配合飲食療法與運動，且 - 經基因檢測確診或荷蘭脂質臨床網絡得分 5 分以上，且 - 有症狀的 ASCVD^{ff} 病人之 LDL-C 須超過 1.8mmol/L (70mg/dL)，或 LDL-C 超過 5mmol/L (193.35mg/dL)，且 - 已接受至少 12 週飲食療法與運動，且接受最大建議劑量或最大耐受劑量的 atorvastatin (80mg) 或 rosuvastatin (40mg)，或服用 atorvastatin/rosuvastatin 發生需要停藥、與治療有關的臨床重要製劑不良事件^{gg}，或依據仿單對 statin 類藥品有禁忌者^{hh}，且 - 已接受 ezetimibe 至少連續 12 週，並結合 statin 藥物（若可耐受）、飲食療法和運動，且 - 不可合併使用 PCSK9 單株抗體	病人必須先前已接受此藥物之治療，或接受 PCSK9 抑制劑治療，且必須配合飲食療法與運動，且不可合併使用 PCSK9 單株抗體。 允許由 PCSK9 單株抗體換用 inclisiran，但需要依序換藥以避免同時併用 PCSK9 單株抗體。

表九 PBAC 使用 inclisiran 於非家族性高膽固醇血症之給付條件

治療階段	起始治療	續用或自 PCSK9 單株抗體換用
適應症	非家族性高膽固醇血症	
臨床條件	- 必須配合飲食療法與運動，且 - 必須有症狀的 ASCVD，且 - LDL-C 須超過 1.8 mmol/L (70 mg/dL)，且 - 病人須有兩個以上的血管區域有粥狀動脈疾病，或有至少兩條大血管 50%以上狹窄的嚴重多重血管冠心疾病，或近五年有發生至少兩次重大心血管事件（即：心肌梗塞、不穩定心絞	病人必須先前已接受此藥物之治療，或接受 PCSK9 單株抗體，且必須配合飲食療法與運動，且不可合併使用 PCSK9 單株抗體。 允許由 PCSK9 單株抗體換用 inclisiran，但需要依序換藥以避

^{ff} PBAC 將有症狀的 ASCVD 定義為：

1. 有症狀的冠狀動脈疾病（先前有心肌梗塞、血管重建手術、與明顯冠狀動脈疾病相關的心絞痛[影像顯示 1 條以上冠狀動脈狹窄 50%以上]，或功能測試陽性[例如心肌灌注掃描或壓力負荷心臟超音波檢查]）；或
2. 有症狀的腦血管疾病（先前有缺血性中風、血管重建手術或影像顯示與 1 條以上腦動脈狹窄 50%以上相關的短暫性腦缺血發作）；或
3. 有症狀的周邊動脈疾病（先前因動脈粥狀硬化引起的急性缺血事件、先前的血管重建手術或具有明顯周邊動脈疾病的缺血症狀[影像顯示 1 條以上周邊動脈狹窄 50%以上]）。

^{gg}臨床製劑不良事件（clinically important product-related adverse event）如下：

1. 嚴重肌肉疼痛（無肌酸激酶升高的肌肉症狀），已證明暫時與 statin 藥物治療相關。
2. 肌炎（臨床重要的肌酸激酶升高，或合併肌肉症狀），單次數值的結果是正常上限的兩倍，或連續測量出現上升的情形，並且無法以其他原因解釋。
3. 在 statin 藥物治療期間，血清轉胺酶出現不明原因的持續升高（超過正常上限值 3 倍）。

^{hh} 如果 atorvastatin 或 rosuvastatin 治療導致臨床重要製劑相關不良事件，導致停止治療時，病人必須先接受替代的 statin 類藥物（atorvastatin 或 rosuvastatin）治療，除非有例如橫紋肌溶解症病史的禁忌症。

治療階段	起始治療	續用或自 PCSK9 單株抗體換用
	痛、中風、或非計畫性的血管重建術)，或病人有微蛋白尿的糖尿病，或病人有糖尿病且 60 歲以上，或為有糖尿病的原住民，或需要次級預防的心肌梗塞血栓風險得分 4 分以上，且 - 已接受至少 12 週飲食療法與運動，且接受最大建議劑量或最大耐受劑量的 atorvastatin（80mg）或 rosuvastatin（40mg），或服用 atorvastatin/rosuvastatin 發生需要停藥的臨床重大不良事件，或依據仿單對 statin 類藥品有禁忌者，且 - 已接受 ezetimibe 至少連續 12 週，並結合 statin 藥物（若可耐受）、飲食療法和運動，且 - 不可合併使用 PCSK9 單株抗體。	免同時併用 PCSK9 單株抗體。

(2) 建議給付理由

- A. 在 2023 年 5 月，同意建議 inclisiran 用於有 ASCVD 的 HeFH 和非 FH 的病人治療，係由於澳洲廠商提供建議的 inclisiran 使用限制與 evolocumab 用於有症狀性 ASCVD 的 HeFH 和非 FH 的病人相符，也提供病人在 inclisiran 和 PCSK9 抑制劑之間允許換用的準則。
- B. Inclisiran 之地位在 2023 年 3 月會議時認為應做為 PSCK9 抑制劑在第三線治療的取代品，認為澳洲廠商所聲稱 inclisiran 與 evolocumab 的療效在有 ASCVD 的 nFH 的病人之不劣性具有不確定性，且對於 HeFH 病人的治療劣於 evolocumab。經由重新提交修訂 inclisiran 的使用限制使其與目前 evolocumab 的限制達一致，並經成本最小分析後則認為澳洲廠商提出較低的價格，以及修訂後的財務推估是合理的，PBAC 認為可以處理廠商聲稱不列性之不確定性。
- C. 重新提交假設因 inclisiran 為每 6 個月一次的給藥方案，將可使遵醫囑性將提高 10%，PBAC 認為這是一個合理的假設。
- D. 由於 inclisiran 的收載不會提供額外的治療線別，PBAC 認為 inclisiran 應加入現有的 PCSK9 抑制劑風險分攤計畫（risk-sharing arrangement），即依據預估使用情形協議給付上限。
- E. 在重新提交提出 inclisiran 和 PCSK9 抑制劑之間互換的準則，PBAC 認為應對於變換方式進行限制，可允許 inclisiran 和 evolocumab 和 alirocumab 之間互換但需要依序換用以避免同時使用 inclisiran 和 PCSK9 抑制劑。

(3) 相對療效ⁱⁱ

ⁱⁱ 取自 2023 年 5 月會議之實證資料。

由於沒有直接比較 inclisiran 和 ezetimibe、evolocumab、alirocumab 的試驗結果，因此以間接比較做為相對療效與安全性的資料。

- A. 在統合研究分析的結果顯示，在各個臨床試驗中，相較於安慰劑，inclisiran 均能降低平均自基期 LDL-C 的百分比達 50%，也在到達穩定狀態期間（90-540 天之間）得到相似的測量結果，然而在不同試驗之間仍存有相當程度的異質性。另外根據間接分析的結果，表示 inclisiran 相較於 ezetimibe 有統計上顯著降低有 ASCVD 或 ASCVD-RE 的 LDL-C 程度；所有比較均一致顯示 inclisiran 在降低 LDL-C 的效果大於 ezetimibe，但與 evolocumab 相比，LDL-C 降低幅度則一致較小。
- B. 當 inclisiran 與 evolocumab 比較時，在 HeFH 的病人皆顯示較傾向 evolocumab 達到統計顯著較優，而 inclisiran 與 alicumab 比較則顯示有相似的治療結果。整體而言，inclisiran 相較於 evolocumab、alircumab 僅微小或沒有達到統計顯著差異，缺少統計顯著之差異以證實不同治療之間的不劣性，與間接分析相關的不確定性可能會遮蔽臨床上重要的差異。
- C. 然而在間接療效比較中是基於各試驗的資料，以安慰劑做為共同參考品，因間接比較中的各個試驗之間遞移性和異質性，可能使結果的可變換性受限，且在各個試驗之間使用不同插補方法進行敏感度分析，也產生很大程度的異質性。

(4) 相對安全性

- A. 使用 inclisiran 最常發生的不良事件（ $\geq 5\%$ ）是咽喉炎、流感、上呼吸道感染、背痛、注射部位反映、高血壓、支氣管炎、糖尿病、呼吸困難、關節痛、骨關節炎。
- B. 使用 inclisiran 相較於安慰劑會增加治療相關不良事件的發生率，主要是輕微至中度的注射部位反應，且使用 inclisiran 治療可能可以降低心臟事件的發生率，其餘治療之不良事件發生率大致相似。
- C. 未對與 PCSK9 抑制劑（evolocumab、alircumab）進行比較利與弊的評估。

(5) 其他臨床議題

經由消費者的評論表示，inclisiran 治療的好處包含與每年兩次給藥相關的簡易性和生活品質的益處，以及對目前現有治療不耐受的病人對替代療法的需求。另認為 inclisiran 在臨床實務中，特別可用於家族性高膽固醇血症病人和對 statin 藥物、PCSK9 抑制劑不耐受的高風險心血管病人。

(三) NICE（英國）

透過英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）公開網站[43]，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查獲

一份公告於 2021 年 10 月 6 日的評估報告[44]可供參考^{jj}，報告結果指出 inclisiran 建議用於原發性高膽固醇血症(異合子家族性或非家族性)或混合性血脂異常的成人病人^{kk}，如以下摘要說明。

1. 建議給付條件

NICE 建議 inclisiran 用於原發性高膽固醇血症(異合子家族性或非家族性)或混合性血脂異常的成人病人，做為飲食的輔助療法，此建議須同時符合以下三項條件：

A. 須有以下任何一項心血管事件病史

- 急性冠狀動脈症候群(例如心肌梗塞或需要住院治療的不穩定心絞痛)；
- 冠狀動脈或其他動脈血管重建手術；
- 冠狀心臟疾病；
- 缺血性中風，或
- 周邊動脈疾病。

B. LDL-C 濃度持續 2.6 mmol/L (100 mg/dL) 以上，儘管已使用最大可耐受的降血脂治療，包含：

- 已使用最大可耐受劑量的 statins 合併或不合併其他降血脂治療，或；
- 當不耐受 statins 或有禁忌症時，已接受其他降血脂治療。

C. 英國廠商依據商業協定 (commercial arrangement) 提供 inclisiran。

另外，對於沒有心血管事件病史的原發性高膽固醇血症(異合子家族性或非家族性)或混合性血脂異常的成人病人，NICE 建議於研究中使用 inclisiran；此研究在當時仍為臨床試驗階段。

2. 建議給付理由

A. 目前原發性高膽固醇血症(異合子家族性或非家族性)或混合性血脂異常的治療包括使用 statins 藥物以降低 LDL-C。當最大耐受劑量的 statins 藥物未足以降低 LDL-C 時，可以併用 ezetimibe，和 alirocumab 或 evolocumab。Inclisiran 可用於已使用 statins 類藥物或其他降血脂治療仍無法控制 LDL-C 的病人。

^{jj} 本報告另搜尋得知一項以 inclisiran 治療 FH 與高 LDL-C 的 12 歲至 17 歲病人之評估主題，於 2025 年 2 月更新顯示尚處於等候發展 (awaiting development) 階段[45]。

^{kk} 英國適應症為適用於原發性高膽固醇血症(異合子家族性和非家族性)或混合性血脂異常的成人，做為飲食的輔助治療：

- 與 statin 藥物或合併其他降血脂療法使用，使用最大耐受劑量的 statin 藥物仍無法達到 LDL-C 目標的病人，或
- 對於 statin 藥物不耐受或對 statin 類藥物有禁忌者，單獨或與其他降血脂療法合併使用。

- B. 臨床試驗證據顯示，當 statins 藥物或其他降血脂治療無法足以降低 LDL-C 時，inclisiran 可用於降低其 LDL-C。但是目前沒有直接比較 inclisiran 與 ezetimibe、alirocumab 或 evolocumab 之資料，也缺乏對於 inclisiran 是否可以減少心血管事件的長期證據，使得臨床實證和成本效益的評估具有非常大的不確定性。
- C. 即使存在有不確定性，對於先前發生有心血管事件且已使用最大劑量的降血脂治療其 LDL-C 仍持續較高 (2.6 mmol/L[100mg/dL]以上) 的病人而言，inclisiran 仍然被認為具有成本效益，因此建議將 inclisiran 做為該族群的一種選擇。
- D. 對於從未發生過心血管事件的病人而言，做為初級預防之成本效益估計具高度不確定性，且可能高於 NICE 認為的 NHS 資源可接受的使用範圍 (ICER 可能高於 20,000 英鎊/QALY gained)，但目前已有一項臨床試驗 (ORION-17)，計畫將研究 inclisiran 對此族群之心血管事件的效果，因此目前在此一族群中，僅建議在研究中使用 inclisiran。

3. 臨床地位與比較品

- (1) NICE 建議 ezetimibe、alirocumab 和 evolocumab 與 inclisiran 屬於相同治療路徑的治療選擇；根據實證審查小組的意見，認為當已使用最高耐受劑量的 statin 治療後，LDL-C 仍過高，臨床上會決定要改用 rosuvastatin (另一種 statin 治療) 或加上 ezetimibe，其中 ezetimibe 與 alirocumab 和 evolocumab 的治療不同，且其成本較低。NICE 同意實證小組的意見，認為 ezetimibe、alirocumab 和 evolocumab、最大耐受劑量 statin 為 inclisiran 適當的參考品。
- (2) NICE 認為，對於不適合使用 alirocumab 或 evolocumab 的病人，ezetimibe 是唯一相關的參考品，最大耐受 statin 藥物也是該族群的一種治療選擇和相關的參考品。相關參考品也取決於病人是否符合 alirocumab 或 evolocumab 的使用資格。

4. 相對療效

- A. 3 項試驗分別納入 HeFH 與高 LDL-C 的病人 (ORION-9)、有 ASCVD 與高 LDL-C 的病人 (ORION-10)、有 ASCVD 與高 LDL-C 的病人/未發生心血管事件但有高風險 ASCVD 和高 LDL-C 的病人 (ORION-11)，結果顯示相較於安慰劑，inclisiran 能顯著降低 LDL-C，在 3 項試驗中分別可自基期至第 510 天降低 47.9%、52.3%、49.9%；從第 90 天到第 540 天的 LDL-C 變化百分比也有類似的結果。
- B. 在間接比較中分為使用最大耐受劑量 statin 高風險的次級或初級預防、高風險且 statin 不耐受的次級或初級預防、異合子家族性高膽固醇血症已使用最大耐受劑量 statin 等三個網絡統合分析，評估治療第 24 週的療效；在隨機效應模型中顯示相較於 ezetimibe、安慰劑，inclisiran 可降低更多 LDL-C；在網絡統合分析的結果指出 inclisiran 降低 LDL-C 的程度低於 alirocumab 或 evolocumab，但未達統計上的顯著性。另外，因為尚未有相關的試驗，而無法提供 ezetimibe 在異合子家族性高膽固醇血症的療效評估分析。NICE 認為試驗中對於心血管風險的定義不一致，且採用第 24 週的臨床結果具有不確定性，且因證據有限，表示第 24 週時呈現 LDL-C 降

低效果是否會像模型中假設，會在一生中保持不變。雖 NICE 認為此網絡統合分析的結果是適當的，但所包含的試驗具有高度異質性，仍存在不確定性。

- C. 然而，現已完成的各項 ORION 試驗，因為追蹤時間不足而無法提供 inclisiran 在減少心血管事件和死亡率方面的療效，透過治療中 LDL-C 的降低以估算心血管事件的減少。NICE 認為缺少 inclisiran 對心血管事件的結果資料，是評估中關鍵不確定性因素，並且缺乏長期證據而對 inclisiran 的心血管事件影響尚無法確定。
- D. 英國廠商的經濟模型是根據網絡統合分析在第 24 週的治療效果，假設療效會保持一生，且病人不會停藥；但其缺乏超過 18 個月以上的長期試驗證據來支持治療效果對於時間的一致性，而不會停藥的假設則是來自臨床試驗停藥率皆低（約 1.7% 至 3.2%）。雖 NICE 認為其療效不會減弱，且治療不會中斷的假設是適當的，但仍具有不確定性。

5. 相對安全性

臨床試驗的結果顯示，inclisiran 和安慰劑發生不良事件的比例相似，除了在注射部位反應的比例在 inclisiran 較高之外（inclisiran 為 8.2%，安慰劑為 1.8%）。

6. 其他臨床議題

- A. 當時已完成的臨床試驗無法提供足夠的證據證實 inclisiran 在減少心血管事件風險和死亡率方面的效果，NICE 認為缺乏心血管事件的指標是重要的不確定因素，也會影響對於成本效益結果的評估。
- B. 在考量成本效益後，NICE 建議將 inclisiran 用於有心血管病史且 LDL-C 至少 2.6 mmol/L（100mg/dL）的病人為次級預防使用，以及用於沒有心血管病史的病人做為初級預防使用。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

透過蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）網站[46]，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查獲一份於 2021 年 7 月 9 日完成的評估報告[47]，SMC 接受 inclisiran 的使用限制建議，其建議使用條件與建議理由如下：

A. 建議條件：

SMC 建議給付 inclisiran，並限制用於：

- 異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）且 LDL-C $\geq$ 5.0mmol/L 的病人，做為心血管事

件的初級預防，或

- HeFH 且 LDL-C $\geq$ 3.5mmol/L 的病人，做為心血管事件的次級預防，或
- 因先前有發生心血管事件且 LDL-C $\geq$ 4.0mmol/L 而具有高風險的病人，或
- 復發性、多血管疾病且 LDL-C $\geq$ 3.5mmol/L 的病人。

蘇格蘭廠商需依 NHSScotland 的藥品給付協議（Patient Access Scheme）價格或更低價格供應。

B. 建議理由與療效評估：

- 在 3 項第三期臨床試驗（ORION-9、ORION-10、ORION-11）的結果中，與安慰劑相比，inclisiran 組在第 510 天的 LDL-C 自基期的降低百分比（降低 48%-52%），以及從第 90 天至第 540 天的 LDL-C 時間調整百分比（降低 44%-54%）均統計上顯著較佳。
- 在 3 項臨床試驗的彙整安全性分析中發生至少一項治療後出現的不良事件的比率，在 inclisiran 組和安慰劑組分別為 78%和 77%。
- 在各個次族群 inclisiran 對 LDL-C 的治療效果一致，包括基期的 LDL-C 以及 statin 藥物治療和其他降血脂治療的強度，可達成臨床的益處並只有最小的副作用。
- Inclisiran 的使用可以提供降血脂治療的其他選擇，可能可以對於已接受最大 statin 耐受劑量進一步降低 LDL-C，或 statins 不耐受或有禁忌症的病人有替代的治療選擇。
- 在 2 劑起始劑量之後，inclisiran 以每 6 個月一次皮下注射給藥，而 alirocumab 和 evolocumab 需要每 2-4 週皮下注射給藥一次，因此這可能可以改善病人的遵醫囑性。

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：

Population	有發生重大心血管事件之病人
Intervention	Inclisiran 284mg
Comparator	我國現有之臨床相關治療
Outcome	療效或安全性相關指標

Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性回顧 (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 2026 年 5 月 20 日止，以發生重大心血管事件與 “inclisiran” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 66 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 98 筆，在 Embase 共尋獲 293 筆資料資料。經逐筆標題與摘要篩選，並排除重複文獻，及評估符合本報告訂定的 PICOS 者，故本報告最終納入 5 篇臨床研究文獻（包含 3 項病人納入條件完全符合本案治療目標病人群「有發生重大心血管事件之原發性高血脂症」相關之臨床試驗[ORION-10、VICTORION-INITIATE、VICTORION-INCEPTION]，與 2 項病人納入條件部分符合本案治療目標病人群，用於「有 ASCVD 或 ASCVD 相當風險/高風險」之臨床試驗[ORION-11、ORION-18]，以及 1 項納入「心血管高風險或極高風險者」之臨床試驗[VICTORION-Difference]），與 3 篇系統性文獻回顧與統合分析研究^{II}。

A. 臨床研究文獻結果摘要

本報告納入 5 篇臨床試驗研究文獻，其中 2 篇為 ORION 系列試驗之研究結果（分別為 1 篇 ORION-10 和 ORION-11 兩項試驗之結果，以及 1 篇為亞洲族群 ORION-18 的試驗結果），另 3 篇為 VICTORION 系列試驗之研究結果。所有試驗項試驗皆由 Novartis 公司出資進行。以下分別說明其試驗背景與結果。

(a) ORION-10 與 ORION-11 試驗（研究由 The Medicines Company 出資進行）

• 試驗簡介

本報告納入 1 篇包含兩項臨床試驗 ORION-10、ORION-11 試驗（NCT03399370 與 NCT03400800）研究結果之文獻[48]，其試驗設計皆為雙盲、隨機、以安慰劑為對照之第 III 期臨床試驗，納入有 ASCVD 或其相當風險的病人。試驗皆以 1：1 隨機分派至治療組與安慰劑對照組，其中均採用皮下注射 inclisiran 284mg（相當於 inclisiran sodium 300 mg）為試驗治療藥品，於第一次給藥後之第 3 個月（90 天）後給予第二劑，後續每 6 個月給藥一次。主要療效指標在 ORION-10、ORION-11 均為 LDL-C 自基期至第 510 天的變化百分比和自基期至第 90 天和第 540 天之間的 LDL-C 的變化百分比，其餘

^{II} 系統性文獻回顧與統合分析研究之文獻，經篩選後僅納入與本案疾病相關之文獻，年代較舊且其納入文獻已包含在較新文獻者亦予以排除，以獲取年代較近且較廣泛的研究。

研究設計之說明如表十所示。

表十 ORION-10 與 ORION-11 試驗之研究簡介

試驗	ORION-10		ORION-11
試驗設計	雙盲、隨機、以安慰劑為對照之第III期臨床試驗		
試驗藥物	inclisiran 284mg，相當於 inclisiran sodium 300mg		
給藥方式	皮下注射 inclisiran，於第一次給藥後之第 3 個月（90 天）後給予第二劑，後續每 6 個月給藥一次		
納入族群	有 ASCVD 之成人	有 ASCVD，或 ASCVD 相當風險 [†] 之成人	
主要納入條件	已使用最大可接受劑量 statin 治療，合併或不合併 ezetimibe，或對 statin 不耐受者。		
	ASCVD 者，LDL-C ≥ 70 mg/dL	ASCVD 者，LDL-C ≥ 70 mg/dL	
		ASCVD 相當風險（高風險）者，LDL-C ≥ 100 mg/dL	
主要排除條件	篩選時前 90 天內有使用 PCSK9 單株抗體者。		
分組	將病人以 1：1 隨機、雙盲分派至 inclisiran 或安慰劑組。Inclisiran 組每次給予 284 mg 皮下注射，兩組均以 1.5 mL 皮下注射的方式給藥。		
併用藥品條件	有接受降血脂治療（例如 statin 藥物和/或 ezetimibe）的受試者，應在篩選前使用穩定劑量至少 30 天，且在研究參與期間沒有計劃新用藥或調整劑量。		
給藥時間	於第 1、90、270、450 天給藥，最終於第 540 天進行試驗追蹤。		
試驗地點	在美國進行。	歐洲與南非。	
主要療效指標	1. LDL-C 自基期至第 510 天的變化百分比		
	2.與基期相比，第 90 天至第 540 天之間的 LDL-C 的時間校正變化百分比		
關鍵次要療效指標	自基期至第 510 天的 LDL-C 絕對變化量、自基期至第 90 天和第 540 天之間的 LDL-C 的絕對變化量，以及 PCSK9、總膽固醇、apoB、非 LDL-C 的變化量。		
統計分析	第一個主要療效指標使用共變異分析（analysis of covariance，ANCOVA）模型進行分析，第二個主要療效指標使用重複測量的混合模型進行分析。所有療效指標均採用多重插補處理遺漏資料。整體的 alpha 值訂為 0.05。		

[†]ASCVD 相當風險（ASCVD risk equivalent）：為有第二型糖尿病、家族性高膽固醇血症（經荷蘭脂質臨床網絡診斷準則、Simon Broome criteria 或 Med ped criteria 診斷）、或經 Framingham 風險評估於十年心血管事件風險≥ 20%等相當風險的病人。

縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease）；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇（high-density lipoprotein cholesterol）；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol）。

- 基期病人特性

在基期時，inclisiran 組與安慰劑組之人口學和臨床特性大致相同，年齡、性別、

ASCVD 病史在各試驗中的兩組之間均相近，主要皆以白人為主；在 ORION-10、ORION-11 試驗中，共有約 90% 的病人正在接受 statin 藥物治療，其中約 68% 至 78.6% 的病人已接受高強度 statin 類藥物治療（每天至少 20 毫克 rosuvastatin、40 毫克 atorvastatin、40 毫克 simvastatin 或同等劑量）。在治療意向（intention-to-treat, ITT）族群中，inclisiran 組和安慰劑組在第 540 天完成試驗者，在 ORION-10 分別有 87% 和 89%，ORION-11 之兩組皆為 95%。在基期之病人特性摘要如表十一所示。

- 相對療效

試驗結果顯示，主要療效指標 inclisiran 組與安慰劑組的 LDL-C 自基期至第 510 天的百分比變化之組間差異，在 ORION-10 為 -52.3% (95% CI: -55.7 to -48.8; $P < 0.001$)，在 ORION-11 為 -49.9% (95% CI: -53.1 to -46.6; $P < 0.001$)；另一個主要療效指標 inclisiran 組在第 90 天至第 540 天之間 LDL-C 的時間平均百分比變化之組間差異，在 ORION-10 為 -53.8% (95% CI: -56.2 to -51.3; $P < 0.001$)，在 ORION-11 為 -49.2% (95% CI, -51.6 to -46.8; $P < 0.001$)，結果均顯示相較於安慰劑，inclisiran 皆能顯著改善 LDL-C，詳細研究結果請見表十二。

表十一 ORION-10、ORION-11 試驗之在基期之病人特性

試驗	ORION-10		ORION-11	
組別	Inclisiran (N=781)	安慰劑 (N=780)	Inclisiran (N=810)	安慰劑 (N=807)
年齡 (歲)	66.4	65.7	64.8	64.8
男性，人數 (%)	535 (68.5)	548 (70.3)	579 (71.5)	581 (72.0)
白人，人數 (%)	653 (83.6)	685 (87.8)	791 (97.7)	796 (98.6)
動脈粥狀硬化心血管疾病，人數 (%)	781 (100)	780 (100)	712 (87.9)	702 (87.0)
ASCVD 相當風險 [†] ，人數 (%)	0	0	98 (12.1)	105 (13.0)
心血管風險因子，人數 (%)				
吸菸	123 (15.7)	111 (14.2)	160 (19.8)	132 (16.4)
高血壓	714 (91.4)	701 (89.9)	640 (79.0)	661 (81.9)
糖尿病	371 (47.5)	331 (42.4)	296 (36.5)	272 (33.7)
HeFH	8 (1.0)	12 (1.5)	14 (1.7)	14 (1.7)
使用降血脂治療，人數 (%)				
Statin	701 (89.8)	692 (88.7)	766 (94.6)	766 (94.9)
高強度 statin	525 (67.2)	537 (68.8)	640 (79.0)	631 (78.2)
Ezetimibe	80 (10.2)	74 (9.5)	52 (6.3)	62 (7.7)

試驗	ORION-10		ORION-11	
組別	Inclisiran (N=781)	安慰劑 (N=780)	Inclisiran (N=810)	安慰劑 (N=807)
血脂測量，mg/dL				
總膽固醇	180.6±46.1	180.6±43.6	187.3±48.2	183.3±42.8
低密度脂蛋白	104.5±39.6	104.8±37.0	107.2±41.8	103.7±36.4
高密度脂蛋白	46.6±14.3	45.9±14.4	49.7±15.5	49.3±13.8
非高密度脂蛋白	134.0±44.5	134.7±43.5	137.6±46.9	133.9±41.0
Apolipoprotein B，mg/dL	94.1±25.6	94.6±25.1	97.1±28.0	95.1±5.2
Lipoprotein (a) 中位數，nmol/L (四分位距)	57 (18 to 181)	56 (20 to 189)	42 (18 to 178)	35 (18 to 181)
三酸甘油脂中位數，mg/dL (四分位距)	127 (92 to 181)	129 (96 to 182)	135 (99-181)	135 (102 to 185)
PCSK9，μg/L	422.1±176.9	414.9±145.7	355±98.9	353±97.4
註：數值有正負號者為平均±標準差。 † ASCVD 相當風險 (ASCVD risk equivalent)：為有第二型糖尿病、家族性高膽固醇血症 (經荷蘭脂質臨床網絡診斷準則、Simon Broome criteria 或 Med ped criteria 診斷)、或經 Framingham 風險評估於十年心血管事件風險≥20%等相當風險的病人。 縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease)；HeFH：異合子家族性高膽固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolemia)。				

表十二 ORION-10、ORION-11 試驗之相對療效

特性	ORION-10		ORION-11	
組別	Inclisiran (N=781)	安慰劑 (N=780)	Inclisiran (N=810)	安慰劑 (N=807)
共同主要療效指標				
自基期至第 510 天 LDL-C 的百分比變化 (95% CI)	-51.3%	1.0%	-45.8%	4.0%
	-52.3% (-55.7 to -48.8 ; P<0.001)		-49.9% (-53.1 to -46.6 ; P<0.001)	
在第 90 天至第 540 天之間，與基礎期相比，LDL-C 的時間平均百分比變化 (95% CI)	-51.3%	2.5%	-45.8%	3.4%
	-53.8% (-56.2 to -51.3 ; P<0.001)		-49.2% (-51.6 to -46.8 ; P<0.001)	
次要指標				
自基期至第 510 天 LDL-C 的絕對變化量 (mg/dl) (95% CI)	-56.2	-2.1	-50.9	1.0
	-54.1 (-57.4 to -50.9 ; P<0.001)		-51.9 (-55.0 to -48.7 ; P<0.001)	
在第 90 天至第 540 天之間 LDL-C 的時間平均絕對變化量 (mg/dl) (95% CI)	-53.7	-0.4	-48.6	0.3
	-53.3 (-55.8 to -50.8 ; P<0.001)		-48.9 (-51.4 to -46.5 ; P<0.001)	
在第 510 天 PCSK9 的百分比變化(95% CI)	-69.8%	13.5%	-63.6%	15.6%
	-83.3% (-89.3 to -77.3 ; P<0.001)		-79.3% (-82.0 to -76.6 ; P<0.001)	
在第 510 天時，自基期減少 LDL-C 達 50% 以上者	72.8%	2.6%	57.7%	2.3%
在第 510 天時，LDL-C 小於 100 mg 者	83.4%	49.6%	81.6%	52.7%
縮寫：95%CI：95%信賴區間 (confidence interval)；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol)。				

- 相對安全性

在 ORION-10、ORION-11 試驗中，至少發生一件不良事件的比例，在 inclisiran 組與安慰劑組相當。在 ORION-10 和 ORION-11 試驗的安全性結果中，由於 ORION-10 有 2 位安慰劑組的受試者沒有接受安慰劑，因此最終安全性族群在 inclisiran 和安慰劑組分別是 781 人和 778 人；ORION-11 同樣有 2 位安慰劑組的受試者沒有接受安慰劑，且有 1 位被分派至安慰劑組的受試者誤給予一劑 inclisiran，因此最終安全性族群在 inclisiran 和安慰劑組分別是 881 人和 804 人。而結果顯示在不論因果關係的不良事件方面，在 ORION-10 和 ORION-11 發生至少一件不良事件的比例，在 inclisiran 和安慰劑組分別的比例為 73.5% vs. 74.8%、82.7% vs. 81.5%，多數不良事件為輕微至中度，且常見不良事件的發生頻率在兩組之間相似。心血管事件發生方面，inclisiran 和安慰劑組發生探索性的心血管事件ⁿⁿ的比例，在 ORION-10 試驗分別有 7.4% 和 10.2%，在 ORION-11 試驗分別有 7.8% 和 10.3%。有關詳細 ORION-10、ORION-11 試驗的相對安全性比較請參閱表十三。

ⁿⁿ 包含心因性死亡，以及心臟驟停、非致命性心肌梗塞或非致命性中風的任何表徵或症狀。

表十三 ORION-10、ORION-11 試驗之相對安全性

試驗	ORION-10			ORION-11		
組別	Inclisiran (N=781)	安慰劑 (N=778)	RR (95% CI)	Inclisiran (N=811)	安慰劑 (N=804)	RR (95% CI)
不良事件						
至少一次不良事件，人 (%)	574 (73.5)	582 (74.8)	1.0 (0.9 to 1.0)	671 (82.7)	655 (81.5)	1.0 (0.9 to 1.1)
至少一次不良事件導致停藥，人 (%)	19 (2.4)	17 (2.2)	1.1 (0.6 to 2.1)	23 (2.8)	18 (2.2)	1.3 (0.7 to 2.3)
嚴重不良反應						
至少嚴重不良反應，人 (%)	175 (22.4)	205 (26.3)	0.9 (0.7 to 1.0)	181 (22.3)	181 (22.5)	1.0 (0.8 to 1.2)
所有死亡，人 (%)	12 (1.5)	11 (1.4)	1.1 (0.5 to 2.4)	14 (1.7)	15 (1.9)	0.9 (0.4 to 1.9)
因心血管事件死亡，人 (%)	7 (0.9)	5 (0.6)	1.4 (0.4 to 4.4)	9 (1.1)	10 (1.2)	0.9 (0.4 to 2.2)
新發/惡化/復發癌症，人 (%)	26 (3.3)	26 (3.3)	1.0 (0.6 to 1.7)	16 (2.0)	20 (2.5)	0.8 (0.1 to 1.5)
心血管事件						
特定心血管事件 [†] ，人 (%)	58 (7.4)	79 (10.2)	0.7 (0.5 to 1.0)	63 (7.8)	83 (10.3)	0.8 (0.6 to 1.0)
致死或非致死之心肌梗塞，人 (%)	20 (2.6)	18 (2.3)	1.1 (0.6 to 2.1)	10 (1.2)	22 (2.7)	0.5 (0.2 to 0.9)
致死或非致死之中風，人 (%)	11 (1.4)	7 (0.9)	1.6 (0.6 to 4.0)	2 (0.2)	8 (1.0)	0.2 (0.1 to 1.2)
注射部位不良反應						
所有事件，人 (%)	20 (2.6)	7 (0.9)	2.9 (1.2 to 6.7)	38 (4.7)	4 (0.5)	9.4 (3.4 to 26.3)
輕微，人 (%)	13 (1.7)	7 (0.9)	1.9 (0.7 to 4.6)	23 (2.8)	3 (0.4)	7.6 (2.3 to 25.2)
中等，人 (%)	7 (0.9)	0	—	15 (1.8)	1 (0.1)	14.9 (2.0 to 112.3)
嚴重不良反應，人 (%)	0	0	—	0	0	—
常見不良反應						
咽喉炎，人 (%)	—	—	—	91 (11.2)	90 (11.2)	1.0 (0.8 to 1.3)
流感，人 (%)	—	—	—	19 (2.3)	20 (2.5)	0.9 (0.5 to 1.8)
上呼吸道感染，人 (%)	39 (5.0)	33 (4.2)	1.2 (0.7 to 1.9)	52 (6.4)	49 (6.1)	1.1 (0.7 to 1.5)
背痛，人 (%)	39 (5.0)	39 (5.0)	1.0 (0.6 to 1.5)	—	—	—
糖尿病，人 (%)	120 (15.4)	108 (13.9)	1.1 (0.9 to 1.4)	88 (10.9)	94 (11.7)	0.9 (0.7 to 1.2)
關節痛，人 (%)	—	—	—	47 (5.8)	32 (4.0)	1.5 (0.9 to 2.3)
高血壓，人 (%)	42 (5.4)	42 (5.4)	1.0 (0.7 to 1.5)	53 (6.5)	54 (6.7)	1.0 (0.7 to 1.4)
支氣管炎，人 (%)	46 (5.9)	30 (3.9)	1.5 (1.0 to 2.4)	—	—	—
[†] 為探索性心血管事件，包含心臟驟停、非致命性心肌梗塞或非致命性中風等症狀。 縮寫：RR：風險比 (Risk Ratio)；95%CI：95%信賴區間 (confidence interval)。						

(b) ORION-18 試驗（研究由 Novartis 出資進行）

- 試驗簡介

ORION-18 為雙盲、隨機、以安慰劑為對照之第III期臨床試驗[49]，以 1：1 隨機分派至 inclisiran 治療組與安慰劑對照組，主要療效指標為自基期至第 330 天 LDL-C 的變化百分比。ORION-18 為分析有 ASCVD 或有 ASCVD 高風險的亞洲族群，試驗族群與試驗期間等特性與 ORION-10、ORION-11 不盡一致^{oo}，有關 ORION-18 之試驗簡介如表十四所示。

表十四 ORION-18 之試驗簡介

試驗設計	雙盲、隨機、以安慰劑為對照之第三期臨床試驗。 將病人以 1：1 隨機分派至 inclisiran 或安慰劑組，受試者同時接受基礎期之降血脂藥物治療。
納入族群	有 ASCVD [†] 或 ASCVD 高風險 [‡] 之成人或血清 LDL-C ≥ 100 mg/dL。
主要納入條件	已使用最大可接受劑量 statin 治療或已合併使用 ezetimibe，或對 statin 不耐受者，未接受 statin 治療的受試者應有病歷紀錄至少對 2 種 statin 藥物不耐受的證據。ASCVD 者，LDL-C ≥ 70 mg/dL；ASCVD 高風險者，LDL-C ≥ 100 mg/dL。
主要排除條件	隨機分組前 3 個月內發生任何重大不良心血管事件、有同合子家族性高膽固醇血症病史、在隨機分組期間出現減少預期壽命的嚴重非心血管疾病共病，以及孕婦、哺乳婦。另亦排除篩選前 90 天內有使用 PCSK9 單株抗體者。
給藥時間	於第 1、90、270 天給藥，最終於第 360 天進行試驗指標檢測。
試驗地點	4 個國家（中國、韓國、新加坡和台灣），45 個據點。
主要療效指標	LDL-C 自基期至第 330 天的變化百分比。
關鍵次要療效指標	與基期相比，第 90 天至第 360 天之間的 LDL-C 經時間校正變化百分比與絕對變化量、LDL-C 自基期至第 330 天的絕對變化量、PCSK9 等數值的自基期至第 330 天的百分比變化與絕對變化量、第 330 天時 LDL-C 達到 <25 mg/dL、 <50 mg/dL 和 <70 mg/dL 的比例等。另外也包含安全性與耐受性之測量。

^{oo} ORION-10 試驗僅納入有 ASCVD 之病人，其 LDL-C ≥ 70 mg/dL，主要於美國進行。

ORION-11 試驗則納入有 ASCVD (LDL-C ≥ 70 mg/dL)，或 ASCVD 相當風險 (LDL-C ≥ 100 mg/dL) 之成人，主要於歐洲與南非進行。

ORION-18 試驗的給藥時間、主要療效指標定義和 ORION-10 與 ORION-11 試驗不同，ORION-10 和 ORION-11 試驗的給藥時間為第 1、90、270、450 天給藥，於第 540 天進行試驗追蹤；主要療效指標為 LDL-C 自基期至第 510 天的變化百分比以及第 90 天至第 540 天之間的時間校正變化（詳見表十）。

統計分析	分析在治療意向（ITT）族群中進行，使用重複測量混合模型（Mixed model for repeated measures, MMRM）用於主要療效指標之分析。若以單尾 0.025 的顯著水準拒絕虛無假設，則視為達到主要研究目的。
[†] ASCVD 包含急性冠狀動脈症候群、穩定型慢性心臟病、血管重建術後、缺血性心肌病變、缺血性中風、短暫性腦缺血發作和周邊動脈粥狀硬化等。 [‡] ASCVD 高風險：指 LDL-C ≥ 4.9 mmol/L（189.5 mg/dL）、有糖尿病、根據中國 ASCVD 風險評估流程圖評估的 10 年 ASCVD 具高風險，或根據當地指引以 LDL-C < 100 mg/dL 為治療目標的高風險病人。 縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease）；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol）。	

試驗分別共有 171 名與 174 名病人接受 inclisiran 和安慰劑的治療，其中各 166 名病人完成試驗，治療暴露中位數為 363.0 天。病人平均年齡為 59.5 ± 10.9 歲，其中 74.7% 為男性，74.7% 為華人，兩組各項特性大致相似，但 inclisiran 組似乎稍較年輕，未滿 65 歲的病人比例為 67.1%，安慰劑組則為 61.5%。有關 ORION-18 的基期病人特性如表十五所示。

表十五 ORION-18 試驗之基期病人特性

組別	Inclisiran (N=170)	安慰劑 (N=174)
年齡（歲）	58.8 $\pm$ 11.2	60.1 $\pm$ 10.5
<65 歲（%）	114（67.1）	107（61.5）
男性（%）	130（76.5）	127（73.0）
亞洲人（%）	170（100.0）	174（100.0）
有吸煙史（%）	100（58.8）	93（53.4）
PCSK9（ng/mL）	458.0 $\pm$ 208.0	436.6 $\pm$ 113.9
低密度脂蛋白膽固醇（mg/dL）	108.8 $\pm$ 38.3	109.1 $\pm$ 42.3
三酸甘油脂（mg/dL）	138.9 $\pm$ 90.1	142.3 $\pm$ 73.4
高血壓（%）	111（65.3）	112（64.4）
冠狀動脈疾病史（%）	75（44.1）	78（44.8）
血脂異常史（%）	16（9.4）	19（10.9）
HeFH（%）	17（10.0）	19（10.9）
糖尿病（%）	71（41.8）	74（42.5）
ASCVD（%）	163（95.9）	162（93.1）
ASCVD 風險相當（即高風險初級預防）（%）	7（4.1）	12（6.9）
使用其他降血脂藥物（%）	55（32.4）	60（34.5）
使用 statin 治療（%）	168（98.8）	168（96.6）
註：數值為平均 $\pm$ 標準差，或是人數（%）。 縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病；HeFH：異合子家族性高膽固醇血症。		

- 相對療效

在第 330 天時，inclisiran 與安慰劑之 LDL-C 最小平方變化百分比分別為 -55.8 (95% CI: -59.9 to -51.6)、1.4 (95% CI: -2.8 to 5.6)，兩組差異為 -57.2% (95% CI: -63.1 to -51.3; $P < 0.001$)，絕對變化差異為 -60.5mg/dL ($P < 0.001$)；相較於安慰劑，inclisiran 從第 90 天到第 360 天，LDL-C 自基期的時間調整百分比變化和絕對變化分別為 -56.3% 和 -59.0mg/dL (兩者 P 值皆小於 0.001)。Inclisiran 治療的療效在所有次族群中的時間調整百分比和 LDL-C 自基期的絕對變化 (從第 90 天到第 330 天) 方面均一致，所有次族群自基期到第 330 天的 LDL-C 絕對變化量均出現類似結果。

自基期至第 330 天，inclisiran 相較於安慰劑，對於 PCSK9 之變化百分比為 -78.3% ($P < 0.001$)，ApoB 顯著降低 42.3%，非 HDL-C 顯著降低 47.4% (P 值皆小於 0.001)。在第 330 天，LDL-C 達到 <70 mg/dL 的目標，在 inclisiran 組和安慰劑組中分別為 80.7% 和 15.7%，風險差異為 65.0% (95% CI: 56.1 to 73.9)，而 LDL-C 達到 <50 mg/dL 和 <25 mg/dL 者在 inclisiran 組均多於安慰劑組，分別為 64.1% vs. 3.0%、29.7 vs. 0.7%。^{PP} 在第 330 天時，達到整體 LDL-C 目標者在 inclisiran 組和安慰劑組分別為 69.7% 和 6.0%。結果均顯示 inclisiran 相較於安慰劑，能有效降低 LDL-C。

- 相對安全性

在相對安全性方面，inclisiran 組與安慰劑組在研究期間之一年內，發生至少一件治療期間出現的不良事件分別為 73.5% 和 66.7%，主要皆為輕微至中度之不良反應；發生至少一件治療期間嚴重 (serious) 不良事件分別為 16.5% 和 9.8%；而與治療有關之強烈 (severe) 不良事件則在兩組分別為 4.7% 和 2.3%。最常見的治療期間發生的不良事件為糖尿病、增加肌酸磷酸激酶 (creatinine phosphokinase)，或使糖尿病控制不佳、引發上呼吸道感染、泌尿道感染或失眠等。而作者表示沒有嚴重的治療後出現不良事件與研究藥物相關，此外 inclisiran 組有 1 例因急性心肌梗塞死亡，作者認為與 inclisiran 無關。

(c) VICTORION-INITIATE 試驗[50]

- 試驗簡介

VICTORION-INITIATE 試驗為以常規治療做為對照組之前瞻性、務實性、開放式作業的隨機對照試驗，研究目的欲評估美國有動脈粥狀硬化心血管疾病的病

^{PP} LDL-C 達到 <70 mg/dL、 <50 mg/dL 和 <25 mg/dL 的目標比例，係根據未缺失測量的病人中符合標準的人數計算比例，未缺失測量的病人數在 inclisiran 和安慰劑組分別為 145 和 134 人。非以研究群體隨機分派組別內之人數為基數。

人，在已接受最大耐受 statin 藥物但未能達到 LDL-C <70 mg/dL 者立即使用 inclisiran 的治療（inclisiran 優先治療），與常規治療的療效。該試驗為在美國 20 個州共 45 個據點的多中心進行的第 3b 期臨床試驗。受試者納入條件主要包含須有冠心疾病、腦血管疾病或周邊動脈疾病等 ASCVD 病史，LDL-C ≥70 mg/dL 或非 HDL-C ≥100 mg/dL，空腹三酸甘油脂 <500 mg/dL，腎絲球過濾率（eGFR）>30 mL/min，且正在接受最大耐受 statin 劑量，無立即變更降血脂治療的計畫，病人若不耐受 statin 類藥物者須至少接受過 2 種 statin 類藥物治療即符合試驗資格。

符合條件的受試者以 1：1 將病人隨機分派至「inclisiran 優先組」和常規照護組，其中 inclisiran 優先組需要在第 0、90 和 270 天皮下注射 300 mg inclisiran sodium，並接受常規照護，若有需要該組病人可接受額外的降血脂治療（PCSK9 單株抗體除外）以達到 LDL-C 的目標。常規照護組不可使用 inclisiran，病人須經由常規照護的管道獲得其他降血脂治療。所有病人於第 0、90、180、270、330 天進行實驗室檢驗以評估。

主要療效指標為共同療效指標，包含自基期至第 330 天的 LDL-C 變化百分比，以及 statin 停藥情形（定義為在最後研究訪視時未使用 statin ≥30 天）。次要療效指標方面，包含與基期相比，後續各次訪視時 LDL-C 的百分比與絕對變化量、在第 330 天時達到預先設定 LDL-C 目標的比例、自基期至第 330 天的 ApoV、非 HDL-C 等檢驗數值之百分比與絕對變化量等。

基礎期至第 330 天的 LCL-L 變化百分比的檢定是以全分析組為基礎，設定雙尾檢定， $P < 0.025$ ；以最小平方法比較平均百分比差異 <0 時，則視為 inclisiran 優先組為顯著較佳。對於 statin 停藥情形指標分析時是以全分析組為基礎，排除對 statin 不耐受的病人，計算兩組於第 330 天時停用 statin 病人的差異比例，以單尾 98.75%信賴區間上限 ≤15%時則視為 inclisiran 具有不劣性。除非另有說明，其餘統計檢定以推翻雙尾對立假說，以 0.05 做為統計顯著水準。

此研究共有 450 名病人以 1：1 分派至 inclisiran 優先（225 人）或常規照護組（225 人），分別有 212 名與 195 名病人完成試驗。兩組在基期之特性大致一致，年齡中位數為 67.0 歲（範圍自 27-89 歲），30.9%為女性，12.4%為黑人，15.3%為西班牙或拉丁裔。有關 VICTORION-INITIATE 試驗之病人基期特性請參閱表十六。

表十六 VICTORION-INITIATE 試驗之基期病人特性

特性 [†]	Inclisiran 優先 (N=225)	常規照護 (N=225)
年齡中位數（歲）	66（範圍自 35 to 87）	68（範圍自 27 to 89）

特性 [†]	Inclisiran 優先 (N=225)	常規照護 (N=225)
女性	67 (29.8)	72 (32.0)
白人	186 (82.7)	187 (83.1)
亞洲人	8 (3.6)	4 (1.8)
收入≤50,000 美元	132 (58.7)	131 (58.2)
ASCVD 事件	211 (93.8)	218 (96.9)
冠心病	206 (91.6)	207 (92.0)
腦血管疾病	45 (20.0)	37 (16.4)
周邊動脈疾病	36 (16.0)	30 (13.3)
第二型糖尿病	93 (41.3)	90 (40.0)
高血脂症	224 (99.6)	224 (99.6)
對 statin 藥物不耐受	59 (26.2)	57 (25.3)
LDL-C (mg/dL)	97.4±33.2	97.4±32.4
非 HDL-C (mg/dL)	127.4±39.4	124.0±36.1
有接受任何降血脂治療 [‡]	203 (90.2)	202 (89.8)
單獨以 statin 治療	202 (89.8)	198 (88.0)
併用 statin 與 ezetimibe	1 (0.4)	4 (1.8)
未使用 statin	22 (9.8)	23 (10.2)
[†] 年齡以中位數表示，其餘特性表示人數(%)或平均數±標準差。 [‡] 包含 statins、ezetimibe、PCSK9 單株抗體或 bempedoic acid。 縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease)；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol)；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol)。		

- 相對療效

主要療效指標中，在第 330 天時 LDL-C 平均百分比變化在 inclisiran 優先組為-60.0% (97.5% CI: -64.7% to -55.2%)，常規照護組則為-7.0% (97.5% CI: -12.0% to -1.9%)，組間差異為-53.0% (97.5% CI: -60.0% to -46.0%; $P < 0.001$)；另外，在沒有對 statin 不耐受的病人中 (inclisiran 組為 166 人，常規照護組為 168 人)，statin 停藥的比率在 inclisiran 優先組為 6%，在常規照護組為 16.7%，兩組差異為-10.6%，信賴區間上限落在預先設定 15% 的不劣性範圍內 (97.5% CI: -18.3% to -3.0%)。

在次要療效指標方面，在第 330 天時，LDL-C 相較於基期的絕對變化量，在 inclisiran 優先組和常規照護組分別為-58.0 mg/dL、-10.5 mg/dL，組間差異為-47.6 mg/dL (95% CI: -52.8 to -42.3 mg/dL; $P < 0.001$)。在基期之後各追蹤時間點時，

LDL-C 相較於基期的平均絕對值與降低百分比，inclisiran 優先組均顯著優於常規照護組 ($P < 0.001$)。對於在第 330 天時達 LDL-C 治療目標的比例方面，相較於常規照護組，inclisiran 優先組達 $\geq 50\%$ 者比例顯著較高 (69.8% vs 5.3%； $P < 0.001$)，達 LDL-C < 70 (81.8% vs 22.2%) 和 < 55 mg/dL (71.6% 和 8.9%) 者之比例亦顯著高於常規照護組 (P 值均小於 0.001)。

本試驗可反映出與現行美國臨床實務的比較，研究結果顯示，相較於使用常規照護，隨機接受 inclisiran 優先的病人能在第 330 天時 LDL-C 有更大的下降幅度。

- 相對安全性

治療期間發生至少一次不良事件的比例，inclisiran 優先組和常規照護組的發生率分別為 62.8% 和 53.7%；最常見的是 COVID-19 (8.5% vs. 6.9%)、增加肌酸磷酸激酶 (4.3% vs. 6.0%)、注射部位疼痛 (7.7% vs. 0%)。治療期間發生的嚴重不良事件比例分別為 11.5% 和 13.4%。

治療期間發生至少一次與治療有關的不良事件比例分別為 14.5%、0.5%，主要為注射部位疼痛 (10.3% vs. 0%)；無人發生與治療有關的嚴重不良事件，但各有 2 人和 1 人發生致死性事件。因不良事件導致停藥的情形在 inclisiran 優先組和常規照護組分別為 2.6% 和 0%。在研究期間內，inclisiran 優先組和常規照護組分別有 6 人與 5 人發生 MACE，但 inclisiran 組共有 11 個事件，而常規照護組有 5 個事件；作者認為兩組之間沒有顯著差異，無法得出 inclisiran 對於 MACE 發生的影響結論。

(d) VICTORION-Difference (研究由瑞士 Novartis 公司出資進行)

- 試驗簡介

VICTORION-Difference 為多中心、雙盲、安慰劑對照、隨機之第 IV 期臨床試驗 (NCT05192941)，於八個歐洲國家 (包含保加利亞、捷克、愛沙尼亞、法國、德國、拉脫維亞、波蘭和西班牙) 進行，本試驗針對以接受最佳化的 statin 類治療，但 LDL-C 仍未獲得控制的病人，試驗納入年齡 ≥ 18 歲且有高膽固醇血症，並根據 2019 年 ESC/EAS 指引和更新的 SCORE2 及 SCORE2-老年人評分標準，被判定為心血管高風險或極高風險者⁹⁹。將受試者以 1:1 的比例隨機分組，分別接受皮下注射 inclisiran sodium 300 mg (相當於 284 mg inclisiran) 或安慰劑，

⁹⁹ 2019 年 ESC/EAS 指引中，依據年齡、性別、吸菸、收縮壓和總膽固醇，評估心血管疾病高風險族群未來 10 年發生致命性心血管疾病的風險；SCORE2 及 SCORE2-老年人評分標準評估之特性則依據性別特异性風險預測模型，納入年齡、吸菸狀況、收縮壓、總膽固醇和 HDL-C 等特性，預測未來 10 年發生心血管疾病的風險。

並同時接受個人化最佳化的降血脂治療（individually optimized lipid-lowering therapy, ioLLT）^{rr}，主要指標為評估第 90 天 LDL-C 目標值的達成情形。有關 VICTORION-Difference 試驗之資訊如表十七。

表十七 VICTORION-Difference 試驗之研究簡介

試驗設計	多中心、雙盲、安慰劑對照、隨機之第IV期臨床試驗。將受試者以 1：1 隨機分配至 inclisiran 合併 ioLLT 組，或安慰劑合併 ioLLT 組。在進行隨機分派時，所有受試者皆接受各自的最大耐受劑量之 statin 類藥物治療，並轉換為標準起始劑量的 rosuvastatin。由於起始劑量與受試者先前的接受的最大耐受劑量不同，因此根據需要每 4 週調整一次 rosuvastatin 的劑量；若已達 rosuvastatin 之最大耐受劑量仍未達成 LDL-C 目標值，則持續且逐步於追蹤期間加入其他降血脂藥物。
主要納入條件	有高風險或極高風險的高膽固醇血症成人病人。已接受穩定劑量的 statin 治療至少 30 天，空腹三酸甘油酯<400 mg/dL，在最佳化的 statin 治療下 LDL-C 仍未達目標值者（極高風險族群 LDL-C ≥ 55 mg/dL；高風險族群 LDL-C ≥ 70 mg/dL）。
主要排除條件	在接受最大耐受劑量 statin 治療時，LDL-C 已達到目標值的病人會被排除。
試驗藥物給藥時間	Inclisiran 或安慰劑於第 0 天、第 90 天，以及第 270 天給藥。
併用藥品條件	合併之個人化最佳化降血脂治療，所有受試者均給予開放式作業的 rosuvastatin（起始劑量為 5 mg 或 10 mg），並根據需要每 4 週調整至最大耐受劑量。若仍未達目標值，根據升階策略（escalation strategy）可加入其他降血脂藥物（如 ezetimibe、cholestyramine、bempedoic acid）。然而對於已接受完整的治療方案仍未達到 LDL-C 目標值的受試者，可經審核後使用 PCSK9 單株抗體，但經核准使用後，即停止研究藥物之使用。
主要療效指標	在第 90 天能達到 2019 年 ESC/EAS 血脂異常處置指引之 LDL-C 目標值 [†] 之比例。
次要指標	關鍵次要指標為第 1 天至第 360 天至少發生一次肌肉相關不良事件發生比例，以及在雙盲期間平均 LDL-C 相較於基期的變化，其他次要指標包含每年病人自行報告疼痛天數、相較於基期在第 360 天 SF-BPI ^{ss} 的分數變化之疼痛相關生活品質，另評

^{rr} 包含逐漸調升 rosuvastatin 劑量（以開放式作業）直至劑量達到病人 LDL-C 目標值或最大耐受劑量。

^{ss} 簡明疼痛量表（Short-Form Brief Pain Inventory）用於評估病人的疼痛嚴重程度及其對功能的影響，疼痛項目包含過去 24 小時內最痛和最輕的情況、平均的疼痛、現在的疼痛；疼痛干擾項目則包含整體活動、情緒、步行能力、正常工作、與他人的關係、睡眠、生活等。每個項目皆為

	估總膽固醇、HDL-C、非 HDL-C、三酸甘油脂、Apo B、Lp(a)、PCSK 之值，以及不良事件、嚴重 (serious) 不良事件等安全性指標。
統計分析	遺漏值採用多重插補法處理。發生死亡的病人以最後測量之值納入分析，使用作用於 PCSK9 之非研究藥物或接受血脂分離術的受試者被視為未能達到 LDL-C 目標值。以單尾 P 值<0.025，視為具有統計意義。採用重複測量混合模型分析雙盲期間 LDL-C 相較於基期的變化，以及 SF-BPI 疼痛嚴重程度和疼痛困擾評分相對於基期的絕對變化情形。以羅吉斯迴歸模型分析第 1 天至第 360 天至少發生一次肌肉相關不良事件的受試者比例，以負二項式 (negative binomial) 模型評估每年疼痛天數。所有療效變項均使用完整資料集進行分析，其包含所有接受至少 1 劑雙盲研究藥物的隨機分組受試者，安全性資料分析所有接受過至少一劑雙盲研究治療的受試者。
[†] LDL-C 目標值：極高心血管風險：<55 mg/dL；高風險：<70 mg/dL。 縮寫：HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol)；ioLLT：個人化最佳化的降血脂治療 (individually optimized lipid-lowering therapy)；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol)；SF-BPI：簡明疼痛量表 (Short-Form Brief Pain Inventory)。	

- 試驗基期特性

共 1770 名病人接受隨機分配使用研究藥物，在 inclisiran 組和 ioLLT 組分別為 898 人和 872 人，整體的 97.1% 的受試者者完成研究，受試者的平均年齡為 63.7±9.84 歲，研究中以男性病人較多，雙盲治療期間，接受以 inclisiran 為基礎的治療策略和接受 ioLLT 的病人平均暴露時間分別為 360.4±36.07 天和 357.6±42.6 天。接受 rosuvastatin 的時間在 inclisiran 組和 ioLLT 組分別為 347.9±61.8 天和 346.0±65.7 天。有關試驗的基期特性如表十八所示。

表十八 VICTORION-Difference 試驗之病人基期特性

基期特性	inclisiran 組 (N = 898)	ioLLT 組 (N = 872)
年齡中位數，歲	64	64
種族為白人，人 (%)	870 (96.9)	845 (96.9)
男性，人 (%)	625 (69.6)	610 (70.0)
女性，人 (%)	273 (30.4)	262 (30.0)
BMI 中位數，kg/m ²	29.4	29.0
現有喝酒，人 (%)	529 (58.9)	485 (55.6)

0 至 10 分，以 10 分為最嚴重或干擾程度最大之得分。

基期特性	inclisiran 組 (N = 898)	ioLLT 組 (N = 872)
現有吸菸，人 (%)	203 (22.6)	216 (24.8)
LDL-C 中位數，mmol/L (四分位距)	2.18 (1.81–2.69)	2.12 (1.78–2.67)
ApoB 中位數，g/L (四分位距)	0.85 (0.74–1.02)	0.85 (0.74–1.00)
HDL-C 中位數，mmol/L (四分位距)	1.30 (1.06–1.58)	1.29 (1.06–1.55)
非 HDL-C 中位數，mmol/L (四分位距)	2.87 (2.41–3.50)	2.82 (2.38–3.47)
總膽固醇中位數，mmol/L (四分位距)	4.27 (3.78–4.92)	4.20 (3.70–4.84)
三酸甘油脂中位數，mmol/L (四分位距)	1.36 (0.97–1.93)	1.36 (1.03–1.86)
CV 極高風險，人 (%)	822 (91.5)	811 (93.0)
CV 高風險，人 (%)	76 (8.5)	61 (7.0)
合併有糖尿病，人 (%)	364 (40.5)	359 (41.2)
合併有心臟衰竭，人 (%)	191 (21.3)	200 (22.9)
合併有高血壓，人 (%)	756 (84.2)	751 (86.1)
合併有缺血性中風，人 (%)	72 (8.0)	70 (8.0)
合併有心肌梗塞，人 (%)	344 (38.3)	372 (42.7)
合併有經皮冠狀動脈介入治療，人 (%)	424 (47.2)	450 (51.6)
合併有周邊動脈疾病，人 (%)	145 (16.1)	127 (14.6)
合併有穩定性心絞痛，人 (%)	205 (22.8)	208 (23.9)
合併有不穩定型心絞痛，人 (%)	98 (10.9)	104 (11.9)
收縮壓中位數，mmHg (四分位距)	132 (122–141)	132 (122–142)
舒張壓中位數，mmHg (四分位距)	80 (74–85)	80 (74–85)
肌胺酸激酶中位數，U/L (四分位距)	108 (75–161)	108 (77–162)
縮寫：BMI：身體質量指數 (body mass index)；CV：心血管；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol)；ioLLT：個人化最佳化的降血脂治療 (individually optimized lipid-lowering therapy)；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol)；Q1-Q3：第 1 四分位距至第 3 四分位距。		

- 相對療效

主要療效指標分析在第 90 天能達到 LDL-C 目標值之情形，結果顯示 inclisiran 組在第 90 天能達到其個別 LDL-C 目標值的比例相比 ioLLT 組顯著較高 (84.9% vs 31.0%；勝算比[odds ratio, OR]：12.09，95% CI：9.59 to 15.24； $P < 0.001$)，在所有次族群分析中，同樣顯示 inclisiran 組顯著較高的比例達到 LDL-C 之目標值，有關主要療效指標之結果如表十九。

表十九 VICTORION-Difference 試驗之主要療效指標結果

主要療效指標： 第 90 天達 LDL-C 目標，人 (%)	inclisiran 組	ioLLT 組	OR (95% CI)
主要分析	752/886 (84.9)	266/859 (31.0)	12.09 (9.59 to 15.24) P<0.001
次族群分析			
18 歲至<65 歲	371/456 (81.4)	127/436 (29.1)	10.44 (7.64 to 14.26)
65 歲至<75 歲	284/317 (89.6)	97/321 (30.2)	18.26 (11.96 to 27.87)
≥75 歲	97/113 (85.8)	42/102 (41.2)	8.63 (4.46 to 16.68)
男性	527/615 (85.7)	190/602 (31.6)	12.49 (9.43 to 16.54)
女性	225/271 (83.0)	76/257 (29.6)	11.32 (7.49 to 17.10)
非常高風險	690/812 (85.0)	245/799 (30.7)	12.37 (9.71 to 15.76)
高風險	62/74 (83.8)	21/60 (35.0)	9.27 (4.12 to 20.85)
縮寫：95% CI：95%信賴區間 (95% confidence interval)；ioLLT：個人化最佳化的降血脂治療 (individually optimized lipid-lowering therapy)；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol)；OR：勝算比 (odds ratio)。			

在次要指標方面，兩組受試者皆接受 rosuvastatin 的個人化劑量調整，且併用其他降血脂療法，但 inclisiran 組相較於 ioLLT 組自基期至第 360 天的 LDL-C 濃度平均降低幅度顯著較大 (-59.5% vs -24.3%)，兩組差異達 35.14% (95% CI：-37.07 to -33.22； $P<0.001$)，此降幅可從試驗第 60 天起維持至第 360 天；而自試驗第 1 天至第 360 天至少發生一次肌肉相關不良事件的比例，在 inclisiran 組顯著較 ioLLT 組較低 (11.9% vs 19.2%；OR：0.57，95% CI：0.43 to 0.74； $P<0.001$)；接受 inclisiran 組出現疼痛的天數也少於 ioLLT 組的受試者，但未達統計顯著差異；而 inclisiran 組和 ioLLT 組在 SF-BPI 的疼痛嚴重度、疼痛困擾平均分數的變化方面，均以 inclisiran 組的平均下降分數較多，但未達統計顯著之差異。另未觀察到實驗室檢驗、生命徵象或心電圖的臨床顯著變化。有關試驗次要指標之結果如表二十。

表二十 VICTORION-Difference 試驗之次要指標結果

次要指標	inclisiran 組	ioLLT 組
第 360 天 LDL-C 較基準線平均下降之比例	-59.5%	-24.3%
	相差 35.14% （95% CI：-37.07 to -33.22； $P < 0.001$ ）	
基期至第 360 天至少發生一次肌肉相關不良事件之比例	11.9%	19.2%
	OR：0.57 （95% CI：0.43 to 0.74； $P < 0.001$ ）	
疼痛的天數	198.63 天	214.51 天
	OR：0.93 （95% CI：0.81 to 1.06； $P = 0.135$ ）	
於基期至第 360 天 SF-BPI 的疼痛嚴重度平均分數變化	-0.21	-0.10
	相差-0.15 （95% CI：-0.23 to 0.01； $P = 0.039$ ）	
於基期於第 360 天 SF-BPI 的疼痛困擾平均分數變化	-0.06	0.05
	相差-0.11 （95% CI：-0.22 to 0.00； $P = 0.029$ ）	
縮寫：95% CI：95%信賴區間（95% confidence interval）；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol）；ioLLT：個人化最佳化的降血脂治療（individually optimized lipid-lowering therapy）；OR：勝算比（odds ratio）；SF-BPI：簡明疼痛量表（Short-Form Brief Pain Inventory）。		

- 相對安全性

Inclisiran 組和 ioLLT 組的整體安全性結果相近，在 inclisiran 組和 ioLLT 組中至少發生過一次治療中出現的不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAE) 分別為 71.3%和 75.9%，新發生糖尿病的比例分別為 3.0%和 3.3%，發生重大 (severe) 的 TEAE 比例分別為 8.2%和 8.5%，發生嚴重 (serious) TEAE 的比例分別為 16.4%和 17.0%，嚴重 TEAE 的常見事件為心臟疾病、肌肉骨骼和結締組織疾病、感染和寄生蟲疾病、血管疾病以及神經系統疾病。而因至少發生一次 TEAE 而終止治療的受試者比例分別為 0.9%和 1.3%，在 inclisiran 組和 ioLLT 組中分別有 6 例和 5 例之死亡個案，常見死因為心臟疾病。有關試驗的安全性結果如表二十一。

表二十一 VICTORION-Difference 試驗之安全性結果

安全性結果，人 (%)	inclisiran 組 (N=900)	ioLLT 組 (N=870)
至少發生過一次 TEAE	642 (71.3)	660 (75.9)
輕微 TEAE	304 (33.8)	300 (34.5)
中等 TEAE	264 (29.3)	286 (32.9)

安全性結果，人（%）	inclisiran 組 (N=900)	ioLLT 組 (N=870)
重大（severe） TEAE	74 （8.2）	74 （8.5）
至少發生過一次與雙盲治療相關的 TEAE	36 （4.0）	22 （2.5）
至少發生過一次與 rosuvastatin 相關的 TEAE	92 （10.2）	165 （19.0）
至少發生一次 TEAE 導致終止研究	3 （0.3）	4 （0.5）
至少發生一次 TEAE 導致終止雙盲治療	8 （0.9）	11 （1.3）
至少發生一次 TEAE 導致終止使用 rosuvastatin	18 （2.0）	31 （3.6）
至少發生過一次嚴重（serious） TEAE	148 （16.4）	148 （17.0）
死亡	6 （0.7）	5 （0.6）
縮寫：ioLLT：個人化最佳化的降血脂治療（individually optimized lipid-lowering therapy）； TEAE：治療中出現的不良事件（treatment emergent adverse event）。		

(e) VICTORION-INCEPTION（研究由美國紐澤西 Novartis 公司出資進行）^{tt}

- 試驗簡介

VICTORION-INCEPTION 為隨機、開放式作業之第 IIIb 期臨床試驗（NCT04873934），目的為評估在近期發生急性冠狀動脈症候群（acute coronary syndrome, ACS）的病人中，inclisiran 合併常規照護相較於單獨常規照護之療效和安全性。將受試者以 1：1 之比例隨機分配至 inclisiran 組（於第 0、90 和 270 天給予 300 mg inclisiran sodium，合併有常規之治療）或常規治療組。受試者必須在篩選前的 5 週內因 ACS 住院後出院，且已接受 statin 類藥物治療或不耐受 statin 類藥物，而 LDL-C $\geq$ 70 mg/dL（或非 HDL-C $\geq$ 100 mg/dL）。主要療效指標為第 330 天時 LDL-C 較基期的百分比變化，以及第 330 天時達到 LDL-C < 70 mg/dL 的受試者比例。

- 試驗基期特性

試驗共納入 400 名受試者，inclisiran 組和常規治療組分別為 201 人和 199 人，整體之 29% 為女性，年齡中位數為 61 歲。在基期時 93.8% 的受試者正在服用 statin 類藥物，LDL-C 中位數為 84.0 mg/dL（四分位距：71.0 to 103.0），從出

^{tt} 此研究之摘要內容係根據研討會摘要，故無完整之詳細研究資訊與結果。

院到開始研究治療的時間中位數為 34 天（四分位距：26.0 to 43.0）。

- 相對療效

在第 330 天，inclisiran 組的 LDL-C 平均較基期降低 45.6%，而常規治療組則升高 1.4%（最小平方平均差：-46.9%，97.5% CI：-55.4 to -38.5； $P < 0.001$ ）。在第 330 天，inclisiran 組達到 LDL-C < 70 mg/dL 者比例顯著高於常規治療組的受試者（66.7% vs 28.1%；OR：5.42，97.5% CI：3.29 to 8.91； $P < 0.001$ ）。

- 相對安全性

在 inclisiran 組的受試者中有 21 人（10.3%）發生治療相關不良事件（treatment-related adverse events），有 16 人（7.9%）發生注射部位的治療相關不良事件，未通報嚴重（serious）不良事件。

B. 系統性文獻回顧與統合分析研究結果摘要

(a) 比較非 statin 降血脂藥物療效之網絡統合分析

- 研究簡介

Burnett 等人在 2022 年已完成比較非 statin 降血脂藥物療效之網絡統合分析之研究[51]，後續於 2025 年更新先前於發表的網絡統合分析結果[52]，將文獻回顧日期更新至 2023 年 1 月 30 日（2022 年之研究由 Novartis Pharma AG 出資進行；2025 年之更新則聲明由印度 Novartis 公司之員工提供醫學寫作支持）。

於 2022 年發表之結果[51]，主要分析非 statin 類降血脂藥物在有高膽固醇血症（包含 ASCVD、HeFH 和/或心血管高風險）病人中的療效。研究以有 ASCVD 和/或高度心血管風險，且已使用最大耐受劑量的 statin 類藥物治療（和/或 ezetimibe）仍無法控制 LDL-C 的病人為目標族群，採用的治療為非 statin 類藥物合併最大耐受劑量的 statin 類藥物，分析 LDL-C 的變化量等指標。使用隨機效應 Bayesian 網絡統合分析模型以同時整合來自各項隨機對照試驗的結果。

Burnett 等人在 2025 年更新之分析[52]，則僅包含近期完成有關非 statin 類藥物用於 ASCVD 和/或心血管高風險族群的試驗（意即排除對 statin 類藥物不耐受的 ASCVD 和/或心血管高度風險者以及 HeFH 之族群），目的為評估有 ASCVD 和/或高度心血管風險的病人，在接受最大耐受劑量的 statin 類藥物治療後，使用非 statin 類降血脂藥物對於降低 LDL-C 療效。有關 Burnett 等人的網絡統合分析之納入族群比較如表二十二所示。

表二十二 Burnett 等人的網絡統合分析之納入族群與條件

研究時間	2022 年分析	2025 年分析
納入族群	- 基本族群：有 ASCVD 和/或心血管高風險的病人，在接受最大耐受劑量之 statin 類藥物治療後，LDL-C 仍控制不佳者。 - 所有參與者：納入所有高膽固醇血症病人，包含 HeFH 的病人。	限於有 ASCVD 和/或心血管高風險的病人，在接受最大耐受劑量之 statin 類藥物治療後，LDL-C 仍控制不佳者，但排除對 statin 不耐受的病人。
納入研究條件	隨機對照試驗	新增 PCSK9 單株抗體之給藥頻率條件
納入文獻數量	31 項試驗	31 項試驗

• 2022 年之研究結果[51]

此研究評估 inclisiran、evolocumab、alirocumab、bempedoic acid 和 ezetimibe 對高膽固醇血症（包含 ASCVD、HeFH、和/或心血管高度風險）成人病人之相對療效。所有的治療藥品自基期的 LDL-C 改變百分比皆顯著優於安慰劑，兩組平均組間差異皆 <0 ，傾向以治療組較安慰劑組為佳；而當 inclisiran 與 alicumab、evolocumab 比較時，則有相似平均組間差異，分別為 0.78%（95% CrI：-8.35 to 9.88）和 8.16%（95% CrI：-1.82 to 18.49）^{uu}。有關 inclisiran 與其他非 statin 類藥品在基本族群（已接受最大 statin 類藥物耐受劑量之 ASCVD 和/或心血管高度風險者）的網絡統合分析比較如表二十三；當納入所有參與者（all-comers，即所有高膽固醇血症者，包含已接受最大 statin 類藥物耐受劑量之 ASCVD 和 HeFH 和/或心血管高度風險者，即包含 100% HeFH 病人之試驗），此情境的分析結果如表二十四。

透過網絡統合分析的結果顯示，對於不能以單用 statin 類藥物治療降低 LDL-C 至達臨床意義的病人，使用 inclisiran、alirocumab 和 evolocumab 優於安慰劑、bempedoic acid、合併 bempedoic acid, ezetimibe、ezetimibe。Inclisiran、alirocumab 和 evolocumab 再加上現行標準照護對於 24 週時降低 LDL-C 的效果相當。

所納入的試驗具有統計顯著之異質性（ $p < 0.05$ ），但由於 I^2 代表的是由於抽樣誤差而無法解釋的總異質性的比例，因此作者認為 I^2 並不一定代表臨床上實質的異質性。選擇第 24 週做為分析的時間點是因為多數研究報告 LDL-C 的變化百分比，但對於 inclisiran 而言在第一次給藥後直到第 90 天才再次給藥，可能無法使其治療效果達到最佳。另外，所納入的研究對於心血管風險的定義和分類標準不一致，這個不一致性與不佳的結果報告，將難以對於結果的影響進行有意義的統計控制或調整，成為研究限制。

^{uu} 組間差異 <0 時表示其效果較佳。

表二十三 網絡統合分析比較在基本族群（有 ASCVD 和/或心血管高風險的病人）中各藥品自基期至 24 週之 LDL-C 改變百分比

安慰劑						
-24.97 [-31.17, -18.6] 100%	Ezetimibe					
-15.89 [-22.55, -9.29] 100%	9.08 [0.66, 17.36] 0%	Bempedoic acid				
-39.51 [-52.17, -26.71] 100%	-14.52 [-27.54, -1.49] 98.5%	-23.57 [-36.6, -10.51] 99.9%	<u>Bempedoic acid, ezetimibe</u>			
-58.25 [-62.71, -53.58] 100%	-33.29 [-39.5, -26.97] 100%	-42.34 [-50.06, -34.48] 100%	-18.75 [-31.88, -5.59] 99.6%	Alirocumab		
-65.65 [-72.08, -59.37] 100%	-40.66 [-48.93, -32.68] 100%	-49.74 [-58.79, -40.76] 100%	-26.18 [-40.28, -12.31] 100%	-7.38 [-15.12, 0] 97.5%	Evolocumab	
-57.49 [-65.34, -49.48] 100%	-32.48 [-42.62, -22.39] 100%	-41.59 [-51.78, -31.18] 100%	-17.98 [-32.92, -2.99] 98.9%	0.78 [-8.35, 9.88] 42.4%	8.16 [-1.82, 18.49] 4.9%	Inclisiran

註：表格內之資料，表示的數值為：LDL-C 相對效果之百分比[95%可信區間]相比較優越的機率。其中比較的方向為以左方藥品為參考之下，右方藥品的比較結果。粗體數值表示達統計顯著。

表二十四 網絡統合分析比較在所有參與者族群（高膽固醇血症）中各藥品自基期至 24 週之 LDL-C 改變百分比

安慰劑						
-23.83 [-29.98, -17.5] 100%	Ezetimibe					
-15.7 [-22.44, -8.93] 100%	8.14 [-0.4, 16.47] 3%	Bempedoic Acid				
-39.02 [-51.92, -26.02] 100%	-15.18 [-28.37, -2] 98.7%	-23.3 [-36.58, -10.08] 99.9%	<u>Bempedoic acid, ezetimibe</u>			
-56.42 [-60.18, -52.38] 100%	-32.59 [-38.74, -26.34] 100%	-40.74 [-48.22, -32.95] 100%	-17.4 [-30.63, -4.08] 99.4%	Alirocumab		
-64.22 [-70, -58.43] 100%	-40.39 [-48.31, -32.62] 100%	-48.5 [-57.31, -39.74] 100%	-25.22 [-39.25, -11.27] 99.9%	-7.79 [-14.8, -1.12] 98.8%	Evolocumab	
-55.22 [-61.76, -48.51] 100%	-31.36 [-40.48, -22.31] 100%	-39.51 [-49, -30] 100%	-16.19 [-30.78, -1.68] 98.4%	1.21 [-6.54, 8.86] 37%	9 [0.31, 17.89] 2.2%	Inclisiran

註：表格內之資料，表示的數值為：LDL-C 相對效果之百分比[95%可信區間]相比較優越的機率。其中比較的方向為以左方藥品為參考之下，右方藥品的比較結果。粗體數值表示達統計顯著。

- 2025 年更新研究結果[52]

於 2025 年更新之研究中，僅納入有 ASCVD 和/或心血管高風險族群，排除對 statin 類藥物不耐受的 ASCVD 和/或心血管高度風險者以及 HeFH 的病人，此更新共有 20 項試驗納入網絡統合分析。

相較於安慰劑，所有非 statin 類降血脂藥物在第 24 週時的 LDL-C 皆顯著下降；與合併 ezetimibe, bempedoic acid 相比，inclisiran 在降低 LDL-C 方面具有統計學意義上的顯著優勢。inclisiran 降低 LDL-C 的相對療效顯著優於 bempedoic acid (平均差：-44.24%，95%可信區間[credible intervals, CrI]：-51.84 to -36.70) 以及合併 ezetimibe, bempedoic acid (平均差：-20.79，95% CrI：-33.69 to -7.98)。即使 inclisiran 和 PCSK9 單株抗體在降低 LDL-C 方面觀察有相似的變化，但納入更多試驗後，平均差之點估計值略微向 inclisiran 較佳靠近^{vv}。Inclisiran 和其他非 statin 類藥物之降低 LDL-C 療效結果如表二十五。

表二十五 Inclisiran 和其他非 statin 類藥物於第 24 週時之降低 LDL-C 療效結果

比較藥物	LDL-C 平均差 (95%可信區間)
Inclisiran vs. 安慰劑	-60.01 (-65.10 to -55.02)
Inclisiran vs. alirocumab	-1.93 (-8.56 to 4.20)
Inclisiran vs. evolocumab	2.00 (-4.58 to 8.60)
Inclisiran vs. ezetimibe	-35.66 (-43.10 to -28.49)
Inclisiran vs. bempedoic acid	-44.24 (-51.84 to -36.70)
Inclisiran vs. 合併 <u>bempedoic acid, ezetimibe</u>	-20.79 (-33.69 to -7.98)

(b) 比較 PCSK9 抑制劑用於心血管疾病病人次級預防之網絡統合分析[53]

- 研究簡介

此研究的目的是為評估不同類型 PCSK9 抑制劑的療效與安全性，納入 alirocumab、evolocumab 與 inclisiran 之隨機對照試驗，須針對具有冠心病、ASCVD 或相當風險成人病人之族群進行研究，介入之治療須採用 PCSK9 抑制劑進行次級預防，並配合 statin 藥物治療，以網絡統合分析呈現比較心血管事件之結果；此研究之主要療效指標為全因死亡率，主要安全性指標為嚴重 (serious) 不良事件。此研究由 National key R&D Program of China、Clinical Incubation Program of West China Hospital、Science and Technology Department of Sichuan Province 出資進行。

研究最終共納入 9 項試驗，包含 54,311 名病人，分別來自 5 項 alirocumab 研究、2

^{vv} 係因相較於 Burnett 等人 (2022) 的研究，inclisiran 和 evolocumab 之間的平均差為 8.16% (95% CrI：-1.82 to 18.49)，本次分析平均差變為 2% (95% CrI：-4.58 to 8.60)；相較於 Burnett 等人 (2022) 的研究，inclisiran 和 alirocumab 之間的平均差從 0.78% (95% CrI：-8.35 to 9.88) 變為本分析中的 -1.93% (95% CrI：-8.56 to 4.20)。

項 evolocumab 研究、2 項 inclisiran 研究 (ORION-10 和 ORION-11 試驗)。平均年齡介於 58.6 至 65.7 歲，男性比例約佔 63.3%至 81.0%。所納入的文獻品質均被評為高品質文獻，但因為間接性與不精確性，alirocumab 與 evolocumab 的主要療效指標與主要安全性指標之品質被判定為低品質。

- 相對療效與安全性

在主要指標部分，alirocumab 與全因死亡率的降低有關，且被指出可做為降低全因死亡率的最佳治療方案，其次為 inclisiran 治療。對於嚴重不良事件的發生，alirocumab 相較於安慰劑可顯著降低嚴重不良事件發生率，而 inclisiran 是較少嚴重不良事件發生的治療方案，其次為 alirocumab 和 evolocumab。有關主要療效指標與安全性指標的結果如表二十六。

表二十六 Alirocumab、evolocumab、inclisiran 相對療效與相對安全性之網絡統合分析結果

介入	全因死亡率	嚴重不良事件
	RR (95% CrI)	RR (95% CrI)
相較於安慰劑		
Alirocumab	0.84 (0.73 to 0.97)	0.94 (0.90 to 0.99)
Evolocumab	1.04 (0.91 to 1.18)	1.00 (0.96 to 1.04)
Inclisiran	1.00 (0.58 to 1.72)	0.92 (0.81 to 1.04)
相較於 alirocumab		
Evolocumab	1.24 (1.02 to 1.50)	1.06 (1.00 to 1.13)
Inclisiran	1.18 (0.67 to 2.08)	0.98 (0.85 to 1.12)
相較於 evolocumab		
Inclisiran	0.96 (0.55 to 1.68)	0.92 (0.80 to 1.05)
縮寫：RR：風險比 (risk ratio)；CrI 為可信區間 (credible interval)。		

在次要療效指標方面，因心血管死亡各藥物治療間沒有發現差異，而 alirocumab 在減少心血管事件死亡最有效(RR 0.87，95%CI: 0.73 to 1.03，累積排序曲線下面積[surface under the cumulative ranking curve, SUCRA]=0.86)，alirocumab 和 evolocumab 皆與心肌梗塞、中風的減少有關，其中以 evolocumab 在減少心肌梗塞的效果最佳，alirocumab 則是最佳降低中風風險的療法，有關 PCSK9 抑制劑與 inclisiran 的心血管指標之相對療效結果如表二十七所示。

表二十七 PCSK9 抑制劑與 inclisiran 的心血管療效指標之網絡統合分析結果

治療	RR (95%CrI)	SUCRA
心血管死亡		
Alirocumab vs. 安慰劑	0.87 (0.73 to 1.03)	0.86 (Alirocumab)
Evolocumab vs. 安慰劑	1.04 (0.87 to 1.24)	0.3 (Evolocumab)

治療	RR (95%CrI)	SUCRA
Inclisiran vs. 安慰劑	1.06 (0.52 to 2.18)	0.4 (Inclisiran)
安慰劑	-	0.43 (安慰劑)
Evolocumab vs. Alirocumab	1.20 (0.94 to 1.53)	-
Inclisiran vs. Alirocumab	1.22 (0.59 to 2.57)	-
Inclisiran vs. Evolocumab	1.02 (0.49 to 2.13)	-
心肌梗塞		
Alirocumab vs. 安慰劑	0.86 (0.77 to 0.95)	0.43 (Alirocumab)
Evolocumab vs. 安慰劑	0.73 (0.65 to 0.82)	0.84 (Evolocumab)
Inclisiran vs. 安慰劑	0.74 (0.46 to 1.19)	0.69 (Inclisiran)
安慰劑	-	0.04 (安慰劑)
Evolocumab vs. Alirocumab	0.85 (0.73 to 1.00)	-
Inclisiran vs. Alirocumab	0.87 (0.53 to 1.40)	-
Inclisiran vs. Evolocumab	1.02 (0.62 to 1.66)	-
中風		
Alirocumab vs. 安慰劑	0.76 (0.60 to 0.96)	0.74 (Alirocumab)
Evolocumab vs. 安慰劑	0.79 (0.66 to 0.94)	0.66 (Evolocumab)
Inclisiran vs. 安慰劑	0.86 (0.40 to 1.82)	0.48 (Inclisiran)
安慰劑	-	0.12 (安慰劑)
Evolocumab vs. Alirocumab	1.04 (0.77 to 1.40)	-
Inclisiran vs. Alirocumab	1.14 (0.52 to 2.48)	-
Inclisiran vs. Evolocumab	1.09 (0.50 to 2.34)	-
縮寫：CrI 為可信區間 (credible interval)；RR：風險比 (risk ratio)；SUCRA：累積排序曲線下面積 (surface under the cumulative ranking curve)。		

有關其他安全性指標，相較於安慰劑，alirocumab 有較少的嚴重不良事件。而 alirocumab、evolocumab、inclisiran 均會增加注射部位反應之風險（分別為 RR 1.73，95% CI: 1.48 to 2.02；RR 1.36，95% CI: 1.14 to 1.62；RR 5.39，95% CI: 2.94 to 10.888），在避免注射部位反應方面 evolocumab 的治療較佳，alirocumab 則是較不會造成糖尿病的新發生（如表二十八）。

表二十八 PCSK9 抑制劑與 inclisiran 的安全性指標之網絡統合分析結果

治療	RR (95%CrI)	SUCRA
注射部位反應		
Alirocumab vs. 安慰劑	1.73 (1.48 to 2.02)	0.34 (Alirocumab)
Evolocumab vs. 安慰劑	1.36 (1.14 to 1.62)	0.66 (Evolocumab)
Inclisiran vs. 安慰劑	5.39 (2.94 to 10.88)	0.01 (Inclisiran)
安慰劑	-	0.99 (安慰劑)

治療	RR (95%CrI)	SUCRA
Evolocumab vs. Alirocumab	0.79 (0.62 to 1.00)	-
Inclisiran vs. Alirocumab	3.11 (1.67 to 6.41)	-
Inclisiran vs. Evolocumab	3.95 (2.11 to 8.18)	-
新發糖尿病		
Alirocumab vs. 安慰劑	0.95 (0.86 to 1.05)	0.84 (Alirocumab)
Evolocumab vs. 安慰劑	1.05 (0.95 to 1.17)	0.23 (Evolocumab)
Inclisiran vs. 安慰劑	1.03 (0.86 to 1.23)	0.39 (Inclisiran)
安慰劑	-	0.54 (安慰劑)
Evolocumab vs. Alirocumab	1.11 (0.96 to 1.28)	-
Inclisiran vs. Alirocumab	1.08 (0.88 to 1.33)	-
Inclisiran vs. Evolocumab	0.98 (0.80 to 1.20)	-
縮寫：CrI 為可信區間 (credible interval)；RR：風險比 (risk ratio)；SUCRA：累積排序曲線下面積 (surface under the cumulative ranking curve)。		

由於缺乏直接比較研究，使得此研究的結果可能不精確且具有異質性；且不同治療方案之間的劑量和給藥間隔也存在有臨床的異質性。未來可能需要進行更多、追蹤時間更長的試驗來評估 PCSK9 抑制劑的益處，是否會隨著時間而能顯現。^{ww}

(五) 建議者提供之資料

建議者提供 4 篇臨床研究文獻供本報告參考，3 篇為隨機對照試驗研究（包含四項臨床試驗[ORION-9、ORION-10、ORION-11、ORION-18]），及 1 篇延伸試驗（ORION-8）；另外，提供 1 篇有關 LDL-C 降低策略與群體健康之專家意見（expert opinion）文章，以及針對國內臨床使用經驗之說明摘要。其中 ORION-10、ORION-11、ORION-18 等試驗結果已於「(四) 其他實證資料」段落詳述，在此處不重複贅述。另建議者自評為突破創新新藥，但未提供突破性新藥療效顯著性之資料。有關所提供之 ORION-8、ORION-9、國內臨床使用經驗與專家意見文章，以下簡要說明文獻內容：

1. ORION-8[54]

ORION-8 為一項接續第二期（ORION-3）和第三期（ORION-9、ORION-10、ORION-11）隨機對照試驗的開放式作業延伸試驗，依據原先試驗的納入標準，包含 ASCVD、

^{ww} 本篇研究所分析之臨床結果未敘明自基期起之治療時間，可能影響結果之解讀。

ASCVD 相當風險或 HeFH 的病人，以開放式作業每年 2 次給予 inclisiran，持續至第 990 天，最終在第 1,080 天或最後給藥後 90 天後追蹤。此研究的療效終點為病人到達 LDL-C 目標的比例，以及試驗結束時 LDL-C 的百分比與絕對改變量 and 安全性。共納入 3,274 名病人，其中 74.7% 完成試驗，平均年齡為 (64.9 ± 9.9) 歲，82.7% 為 ASCVD 病人，平均總累積 inclisiran 之暴露為 3.7 年。研究結果顯示 78.4% 的病人達到預設 LDL-C 的目標 (95% CI: 76.8 to 80.0)，LDL-C 的改變百分比為 -49.4% (95% CI: -50.4 to -48.3)，未觀察到 LDL-C 降低效果的減退。病人治療後發生的不良事件方面，有 5.9% 發生注射部位反應，5.1% 發生肝臟事件，17.8% 出現新發或惡化糖尿病，而 MACE 相關安全性事件則有 9.2% (300 事件)，inclisiran 相關的抗藥抗體不常見 (5.5%)，且不會影響療效與安全性，未指出有新的安全性訊號。

2. ORION-9[55]

ORION-9 試驗為雙盲、隨機、以安慰劑為對照之第三期臨床試驗，研究納入之族群為 HeFH 或 FH 的病人，其 LDL-C ≥ 100 mg/dL 即符合納入條件，病人亦已使用最大可接受劑量 statin 治療或合併 ezetimibe，或為對 statin 不耐受者。同樣將受試者隨機分配至 inclisiran 組或安慰劑組，其給藥方式、主要療效指標 (LDL-C 自基期至第 510 天的變化百分比與基期相比第 90 天至第 540 天之間的 LDL-C 的時間校正變化百分比)、關鍵次要療效指標與 ORION-10、ORION-11 相同。

病人的基期特性在兩組大致相同，整體有超過 50% 的人已接受 ezetimibe 治療，有 ASCVD 的病人在 inclisiran 組與安慰劑分別為 24.4% 和 30.4%。主要療效指標 LDL-C 自基期至第 510 天的百分比變化之組間差異，在 inclisiran 組與安慰劑組之組間差異為 -47.9 (95% CI: -53.5 至 -42.3; $P < 0.001$)，在第 90 天至第 540 天之間 LDL-C 的時間平均百分比變化之組間差異為 -44.3% (95% CI: -48.5 to -40.1; $P < 0.001$)。在 ORION-9 試驗中多數不良事件為輕微事件，在 inclisiran 組與安慰劑組分別為 94.6% 和 91.9%，inclisiran 相較於安慰劑有較高的注射部位反應發生 (17.0% vs. 1.7%)，而在嚴重不良事件方面，inclisiran 則比安慰劑之發生比例較低 (7.5% vs. 13.8%)。然而，ORION-9 納入之病人以有 HeFH 或 FH 者為原則，僅少數病人診斷有 ASCVD，與本案之目標族群不同，故其研究結果未能完全應用於本案之相對療效或安全性之評估。

3. 國內臨床使用經驗

根據臨床試驗 ORION-18 與 VICTORION-2 PREVENT 試驗，分別納入已確診為動脈粥狀硬化心血管疾病 (ASCVD) 或有高 ASCVD 風險合併 LDL-C 高的亞洲病人，以及已確診為 ASCVD 且未達治療指引 LDL-C 建議目標 (≥ 70 mg/dL) 者，在臺灣分別有 20 人、121 人接受治療，結果顯示在：ORION-18 試驗追蹤 330 天後，其安慰劑校正過的 LDL-C 值，相較於基線降幅為 57.2%，絕對降幅為 60.5 mg/dL，僅 2.9% 有注射部位反應之不良事件發生；而 VICTORION-2 PREVENT 試驗則尚進行中，已收案完成，尚未解除雙盲。

另根據恩慈療法，提供已使用所有現有血脂藥物治療仍出現危急或惡化之病況，且在發生心血管事件後 LDL-C 仍控制不佳的病人使用本案藥品，共有 6 人接受治療，結果顯示目前申請最久的個案已使用 inclisiran 治療六劑，無通報不良事件發生。對於臨床上自費使用的病人，指出於 85 間醫院共有 3,365 人接受 inclisiran 治療，表示其治療結果與臨床試驗結果相符，無出現不良事件發生。

4. LDL-C 降低策略與群體健康之專家意見[56]

此專家意見主要闡述對於 LDL-C 的控制能避免心血管事件的發生，病人的遵醫囑性是影響照護結果的重要因素，若欲達到降低 LDL-C 達 50% 的目標，可透過每年 365 錠 statin 藥物或注射 26 劑 PCSK9 抑制劑來達成，也可以在未來以每年 2 劑 inclisiran 給予治療。然而，因為藥物的遵醫囑性可能導致治療效果出現減弱，經預測 50 年的治療，statin 相對風險降低 31.2%，PCSK9 單株抗體的相對風險降低 41.6%，以及小干擾 RNA 的相對風險降低 52%。作者認為治療的進步可減輕長期治療的負擔，進而減輕病人風險因素的暴露負擔，應透過及早或更有效的治療策略來促進群體健康。

綜上所述，建議者提供的資料隨機對照臨床試驗文獻可做為評估 HeFH、ASCVD 或 ASCVD 風險相當病人的療效與安全性實證，並輔以長期延伸試驗提供平均暴露 3.7 年的療效與安全性資料，以及針對 LDL-C 治療的專家意見說明。然而，各試驗中雖使用的治療藥物與給藥方式一致，主要皆為隨機對照、雙盲試驗，但所提供之文獻的臨床試驗所納入的族群不一致，對於 HeFH 與 ASCVD 或 ASCVD 風險相當的病人而言，在 LDL-C 的治療目標、病人共病特性也可能不同，因此整體評估本案藥品之療效與安全性時，應留意解讀研究族群特性對於治療結果的影響。此外，建議者未提供本案藥品與其他現行治療藥物的直接或間接比較研究結果，使得未能完整呈現本案藥品在現行臨床治療的地位或相對療效與安全性，而缺乏實證評估資訊。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

根據國際間有關血脂異常的治療指引，目前血脂治療的第一線藥物為 statin 類藥物，接續可使用如 ezetimibe 等其他降血脂治療，若仍未達治療目標之病人，可使用 PCSK9 抑制劑做為額外治療，臨床上已遵循此指引給予血脂治療。參考我國藥品許可證與現行健保藥品給付規定，亦可得知 statin 與 ezetimibe 等藥品已用於血脂治療，PCSK9 抑制劑的使用亦應用於對已使用最大耐受劑量之 statin 類藥物或已合併 ezetimibe 的病人，或對 statin 類藥物有禁忌症或不耐受之重大發生心血管事件或 HoFH 之病人；考量 WHO ATC code、臨床試驗、建議者建議給付規定，本報告認為本案藥品應與 PCSK9 抑制劑有相似的臨床治療地位，因此 alirocumab 和 evolocumab 應為本案合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

根據加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織對於本案藥品之評估報告，皆已同意建議本案藥品收載，然而其中的建議給付條件不盡一致。針對有 ASCVD 病史的病人次級預防族群之建議情形，CDA-AMC 不建議本案藥品用於非 FH 病人，另建議可用於 HeFH 病人，但未限制須曾有 ASCVD 診斷；PBAC 和 NICE 則均建議將本案藥品用於有 ASCVD 的 HeFH 和非 FH 的病人治療，但建議之給付條件略有不同，簡要統整如下：

- CDA-AMC：於 2024 年 9 月公告同意建議將 inclisiran 用於已服用最大耐受劑量 statin 或已併用 LDL-C 降低治療的 HeFH，做為輔助生活型態改變（包含飲食）而進一步降低 LDL-C 程度的成人輔助治療。但 CDA-AMC 不建議給付用於非 FH 病人。
- PBAC：於 2023 年 5 月會議，建議將 inclisiran 使用於已接受至少 12 週飲食療法與運動，且接受最大建議劑量或最大耐受劑量的 statin 類藥物，且有 ASCVD 的 HeFH 和非 FH 的病人。HeFH 若同時為有症狀的 ASCVD 病人之 LDL-C 須超過 70 mg/dL，若非 ASCVD 病人則 LDL-C 須超過 193.35 mg/dL。
- NICE：於 2021 年 10 月公告，建議 inclisiran 用於有心血管事件病史，且已使用最大耐受的降血脂治療而 LDL-C 濃度持續 100 mg/dL 以上之原發性高膽固醇血症（異合子家族性和非家族性）或混合性血脂異常的成人病人做為飲食的輔助療法。

(三) 相對臨床療效與安全性

根據電子資料庫搜尋結果，統整與本案藥品及疾病相關之臨床試驗，在臨床試驗方面，了解相對於安慰劑，本案藥品可統計上顯著降低 ASCVD 或 ASCVD 相當風險病人的 LDL-C，並且使用 inclisiran 有更多病人達到治療目標；在 ORION-10 和 ORION-11 試驗中，相較於安慰劑組，inclisiran 組均能統計上顯著下降有 ASCVD 或 ASCVD 相當風險之病人自基期至第 510 天 LDL-C 的百分比（兩組差異在 ORION-10 為-52.3%，在 ORION-11 為-49.9%），且使用 inclisiran 在第 90 天至第 540 天之間，可相較於基礎期在 LDL-C 的時間變化百分比與使用安慰劑達到統計上顯著差異（兩組差異在 ORION-10 為-53.8%，在 ORION-11 為-49.2%）。

在 ORION-18 試驗中，也顯示使用 inclisiran 使病人 LDL-C 自基期至第 330 天的變化百分比與安慰劑之最小平方變化百分比差異達-57.2%。

整體而言本案藥品之安全性結果顯示多為輕微至中度之不良事件，常見的不良事件為出現注射部位不良反應、咽喉炎、關節炎、糖尿病、肌酸磷酸激酶增加、心臟或血管疾病、肌肉骨骼疾病等；在系統性文獻回顧與網絡統合分析的結果當中則顯示，雖本案藥品對於 LDL-C 降低的療效能顯著優於安慰劑，且優於 statins 與 ezetimibe 等治療，但與 PCSK9 單株抗體相比，未顯示其 LDL-C 的降低效果與心血管事件降低療效有較優越的結果；在相對安全性的結果中，顯示本案藥品出現的不良事件多為輕微且中度之反應，且相較於安慰劑研究作者認為無明顯差異。

然而，各臨床試驗中對於心血管事件的療效為探索性指標或未報告，使得本案藥品與其他降血脂藥品在心血管事件的療效具有不確定性；另臨床試驗研究與統合分析之各研究中所納入之群體不一致，即在 ORION-11 試驗中納入 ASCVD 相當風險之病人，

包含了未發生過 ASCVD 的病人，可能非屬本案目標族群，而 VICTORION-Difference 試驗中亦納入可能未發生過 ASCVD 的病人（CV 高風險者，約占 8%）；另 Burnett 等人（2022）的網絡統合分析研究納入全體高膽固醇血症者，因此對於整體而言的相對療效與安全性之結果宜謹慎解讀，其於 2025 年更新之研究中，則僅納入有 ASCVD 和/或心血管高風險之族群進行網絡統合分析，與本案建議給付之治療目標病人較為相關，結果顯示本案藥品在降低 LDL-C 方面，可相較於 bempedoic acid、合併 ezetimibe, bempedoic acid 具有統計學意義上的顯著優勢，和 PCSK9 單株抗體的比較結果則未達統計顯著差異。

根據電子資料庫之搜尋結果，現有可得的臨床試驗中，未尋獲有關有 ASCVD 病史之病人使用本案藥品與 PCSK9 單株抗體之直接比較試驗，因此未能瞭解 inclisiran 與 PCSK9 單株抗體的直接比較結果，目前僅可透過統合分析之間接比較的結果做為相對療效之參考實證。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題之不足，下摘錄 CDA-AMC、PBAC 中對於病友意見蒐集之結果：

1. 來自病人的資訊表示，對於 FH、有高血脂症的高心血管事件風險病人，於需要額外的、較無負擔的降低 LDL-C 治療。病友和臨床專家都了解高血脂的處置中，遵醫囑性是最重要的問題，inclisiran 每年 2 劑的方案可以有更可控的給藥時程。
2. 病人回饋認為這是非常難以處理的疾病，會影響身心健康、帶來經濟負擔，並影響生活品質。病人提到會有呼吸急促、胸痛和疲勞等症狀，以及易有心臟病發作、進行繞道手術或中風等負面影響，有家族病史和心臟疾病、高膽固醇的病人會害怕擔心家族的早逝。
3. 病人認為能持續或獲得新的治療方法（例如 PCSK9 單株抗體）是控制病情的重要挑戰，其強調使用具安全性、可耐受且有效的治療方法將 LDL-維持在建議目標以下的重要性。也希望獲得一種更可負擔、更可控的治療方案、更少的給藥頻率、更少的副作用、更容易給藥，以及減少對日常生活影響的治療。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者於前次（2025 年 3 月）Leqvio®（inclisiran 成分藥品）申請新藥納入給付時提交過一份國內藥物經濟學研究報告，模型相關資訊如下表。對於高風險心血管族群病人（過去三年內發生過重大心血管事件，並在使用最高劑量 statin 與 ezetimibe 後，LDL-C 仍高於 100 mg/dL），本品合併標準治療（SoC）相較於現行標準降血脂藥物的 ICER 值為 94 萬元/QALY gained。

項目	內容
目標族群	過去三年內曾發生過重大心血管事件，並在使用最高劑量 statin
介入策略	Leqvio®（inclisiran）合併標準治療
比較策略	● 標準治療（包含最高劑量 statin 及 ezetimibe） ● PCSK9 抑制劑（alirocumab 或 evolocumab）合併標準治療
模型架構	病人一開始進入模型時依據心血管事件發生時間分為 3 個不同健康狀態（事件發生一年內、一至兩年、兩年以上），再依據心血管相關事件（包含心肌梗塞、腦中風、不穩定型心絞痛、血管再通術）發生與否及發生時間點，分為 10 個健康狀態。此外，病人可能由任何健康狀態進入心血管事件相關死亡及非心血管事件相關死亡之健康狀態。
評估期間	模型設定終生，模型週期（cycle）為 1 年
折現率	成本及健康效用之年折現率皆為 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析

建議者另於 2025 年 5 月補充針對高風險心血管疾病人（過去一年內有發生過重大心血管事件，並在使用最高劑量 statin 與 ezetimibe 後，LDL-C 仍高於 100 mg/dL 者）進行敏感度分析，結果顯示，本品合併 SoC 相較於 SoC 的 ICER 值為 89 萬元/QALY gained。

建議者考量本次申請，PCSK9 抑制劑之給付條件、給付價格以及健保署推行全民健康保險高血脂醫療給付改善方案等影響，外在環境已與當初模型設定前提不同，但根據 2025 年 5 月之敏感度分析結果，建議者認為因敏感度分析結果相較於基礎分析更具有成本效益，故即使上述背景環境改變，應仍可推論 Leqvio®（inclisiran 成分藥品）為具有成本效益之治療選擇。

考量該藥物經濟學研究並非本次（2026 年 3 月）送件所提供之資料，且建議者未針對其模型進行更新，本次僅提供單一頁面之簡要說明，缺乏足夠資訊供檢視其方法學設計、模型假設及分析結果之合理性，故本報告無法就其內容進行完整評估。因此，該研究結果之參考價值有限。

（二）其他經濟評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC （加拿大）	於 2024 年 9 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2023 年 5 月、2024 年 11 月會議公告。
NICE（英國）	於 2021 年 10 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2021 年 8 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 1 篇相關研究資料

1. CDA-AMC（加拿大）[36-37]

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）於 2024 年 9 月發布兩份醫療科技評估報告，分別為不建議 inclisiran 用於併有動脈粥狀硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）之非家族性高膽固醇血症（non-familial hypercholesterolemia, nFH）病人，以及在設有起始治療、續用、停用、處方及定價等前提條件下，建議 inclisiran 用於異合子家族性高膽固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH）病人，相關條件包含給付條件應基於 PCSK9 抑制劑（alirocumab 及 evolocumab）給付用於 HeFH 病人之標準、不得同時併用 PCSK9 抑制劑，且應進行協商，使 inclisiran 的價格不超過目前已給付且費用最低的比較藥品之治療成本。有關用於 HeFH 評估報告之經濟評估相關意見摘述如下：

廠商提交一份最小成本分析（cost-minimization analysis, CMA）報告，評估

觀點為加拿大公共經費健康照護付費者(Canadian publicly funded health care payer)觀點，評估期間為 2、4、5、10、15 及 25 年，比較 inclisiran 合併標準治療(standard of care, SoC)相較於 PCSK9 抑制劑(alirocumab 及 evolocumab)用於已接受最大耐受劑量 statin 治療但仍需進一步降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的 HeFH 成年病人之成本效益。療效資料來自 ORION-10 及 ORION-11 試驗，以及廠商所提供的一份網絡統合分析(Network Meta-analysis, NMA)。

CDA-AMC 指出廠商提交的藥物經濟學分析報告於相對臨床療效具有高度不確定性，雖然 inclisiran 相較於 SoC 可降低更多 LDL-C，但缺乏證據證明相較於 PCSK9 抑制劑更具有療效。CDA-AMC 並未針對廠商提交之基礎情境進行重新分析，但 CDA-AMC 根據廠商所提交的價格以及 alirocumab 和 evolocumab 之公開牌價進行計算，如果病人接受 inclisiran 治療兩年，其費用高於 alirocumab 及 evolocumab，但在治療超過兩年的情況下，inclisiran 則能達到成本節省(Cost savings)。

2. PBAC (澳洲) [39-40]

澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC)於 2023 年 3 月公布 Leqvio® (inclisiran) 之醫療科技評估報告，不建議 inclisiran 用於 ASCVD 和高膽固醇血症病人；並於同年 5 月，建議給付 inclisiran 用於曾發生 ASCVD 之 HeFH 非 FH 病人之第三線治療，以作為 PCSK9 抑制劑之替代治療。PBAC 另於 2024 年 11 月公布兩份評估報告，報告內容為允許專科護理師(nurse practitioner, NP)在與專科醫生照會後，開始與繼續開立 inclisiran 用於治療 HeFH 非 FH 病人以及建議 inclisiran 的事前審查(Authority Required)由原先的電話或線上申請，改為適用簡化(streamlined)申請，並未對 inclisiran 之療效與其餘給付條件進行評估和異動。本報告主要摘述 2023 年 5 月評估報告中相關經濟評估內容，摘要如後。

廠商提出兩份經濟模型，包括：比較 inclisiran 與 ezetimibe 做為第二線治療用於有發生 ASCVD 之原發性高血脂症病人的成本效用分析(cost utility analysis, CUA)，以及比較 inclisiran 與現有 PCSK9 抑制劑(alirocumab 及 evolocumab)作為第三線治療之最小成本分析(cost-minimization analysis, CMA)，為符合本次報告所評估的適應症，僅節錄 PBAC 針對 inclisiran 作為第三線治療的 CMA 之評估內容。

模型中設定 inclisiran 在初始、第三個月及後續每六個月使用 284 mg，與 evolocumab 每兩週使用 140 mg 或每月使用 420 mg 為等效劑量，並假設兩藥品之用藥遵從度相同。分析結果顯示，inclisiran 於第三線治療可達最小成本化的最大量之調劑價格(Dispensed Price for Maximum Quantity, DPMQ)為每劑 2,566.33

澳幣，遠高於廠商提出 inclisiran 用於第二線治療的最大量之調劑價格。

經濟評估次委員會 (economics sub-committee, ESC) 認為由於臨床證據顯示 evolocumab 相較於 inclisiran 在降低 LDL-C 具有較好的效果，因此 inclisiran 之療效及安全性不劣於 evolocumab 的假設可能不合理。委員會於廠商初次提交申請時建議 inclisiran 價格應低於 evolocumab 大約 10%，以解決臨床不確定性。而廠商於 2023 年 5 月 CMA 之中提出較低的價格，模型推估結果顯示給付 inclisiran 是具成本節省 (Cost saving) 的效益。故最終建議收載 inclisiran 用於併有 ASCVD 的 HeFH 非 FH 之第三線治療。

3. NICE (英國) [44]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 10 月公布 Leqvio® (inclisiran) 之科技評議指引 (TA733)，建議 inclisiran 用於原發性高膽固醇血症 (包含異合子家族性和非家族性) 或混合性血脂異常的成人病人，且須符合以下條件：(1) 具有任一心血管事件病史：急性冠狀動脈症候群 (如心肌梗塞或需住院之不穩定心絞痛)、冠狀動脈或其它動脈重建手術、冠狀動脈疾病、缺血性中風或周邊動脈疾病；(2) 已接受最大耐受劑量降血脂治療 (最大耐受劑量 statin 類藥品，合併或未合併其它降血脂治療；對於 statin 類藥品不耐受或有禁忌症而使用其它降血脂治療) 之後，LDL-C 仍高於 2.6 mmol/l；(3) 須依據商業協議提供 inclisiran。另外，針對不具有心血管事件病史之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性和非家族性) 或混合性血脂異常的成人病人，NICE 僅建議 inclisiran 用於研究。有關經濟評估相關內容，摘述如下：

委員會認為外部評估小組 (external assessment group, EAG) 在基礎分析將 ezetimibe 納入比較品為較合適之假設。委員會基於現有臨床與經濟證據具有高度不確定性，將可接受之 ICER 閾值設定為 20,000 英鎊/QALY gained。分析結果顯示 inclisiran 用於具有心血管事件病史且適用 alirocumab 或 evolocumab 治療之病人的次級預防具有成本效益，因考量 inclisiran 相較於 alirocumab 或 evolocumab 的 QALY 差異量非常少，另以淨貨幣利益 (net monetary benefit) 評估其成本效益，當閾值設為節省 30,000 英鎊/QALY lost，inclisiran 相較於 alirocumab 或 evolocumab 的遞增淨貨幣利益為正值，代表當同時考量各治療的成本差異，inclisiran 相較於 alirocumab 或 evolocumab 所損失的 QALY 是可被接受的；於無法使用 alirocumab 及 evolocumab 治療病人，inclisiran 相較於 ezetimibe 或最大劑量 statin 之 ICER 值接近或低於 20,000 英鎊/QALY gained。然而，在不具有心血管事件病史且 LDL-C 高於 2.6mmol/L 之初級預防病人，因 inclisiran 相較於 ezetimibe 或最大耐受劑量 statin 之 ICER 高於 20,000 英鎊/QALY gained，inclisiran 並不符合成本效益。

基於委員會偏好的模型假設以及在商業協議之下，建議收載 inclisiran 用於具有心血管事件病史且已接受最大耐受劑量降血脂治療後 LDL-C 仍高於 2.6mmol/l 之成人病人，對 NHS 是具有成本效益的，故委員會建議 inclisiran 用於此族群；而在不具有心血管事件病史之高風險或 HeFH 病人之 ICER 雖然高於 20,000 英鎊/QALY gained，但成本效益結果具有高度不確定性，委員會另考量正在英國進行的一項臨床試驗（ORION-17），認為 inclisiran 用於此族群具有成本效益的潛力，故建議僅用於研究。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[47]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2021 年 8 月發布一份評估報告（SMC2358），內容述即在病人可近性方案（patient access scheme, PAS）提供之折扣下，或廠商提出與現行 PAS 藥品相等或更低的藥品價格時，建議 inclisiran 用於原發性高膽固醇血症（包含異合子家族性和非家族性）或混合性血脂異常的成人病人。經濟評估相關意見摘述如下：

廠商提交一份成本效用分析（cost-utility analysis）報告，採用馬可夫模型，健康狀態包含 LDL-C 升高之初始狀態、非致命性心血管事件、心血管事件導致之死亡及非心血管事件導致之死亡，介入策略為 inclisiran 合併 SoC（定義為 statin 及/或 ezetimibe），比較策略為單獨使用 SoC，另外亦有以 inclisiran 與 PCSK9 抑制劑（alirocumab 及 evolocumab）進行比較。評估時間為終生，模型使用 LDL-C 作為心血管事件的替代指標，降低 LDL-C 值預期將減少未來心血管事件的發生。模型中療效參數源自於 NMA 結果，心血管事件年發生率之基礎值和主要療效指標之年度事件發生機率則來自於 CPRD 資料庫之真實世界資料，CVD 事件發生率和次級預防之 HeFH 病人死亡風險和效用值源自公開文獻，各組病人 LDL-C 值為依據 ORION 試驗，心血管事件風險及 LDL-C 下降之間的比率則是根據 CTT 統合分析。納入分析之成本包含藥品取得和管理成本、急性心血管事件和事件發生後相關的資源使用。廠商提交一份 PAS 方案，並經 PAS 評估小組評估後認為可以在 NHS Scotland 實施。在未考慮各藥品 PAS 的情境下，inclisiran 合併 SoC 相較 SoC 之 ICER 值為 51,408 英鎊/QALY gained，相較於 PCSK9 抑制劑為具有優勢。

SMC 認為廠商的經濟模型有下列幾個限制：

- 有鑑於間接比較結果顯示在 inclisiran、alirocumab 及 evolocumab 之間療效沒有顯著差異，因此廠商以 CMA 方法比較 inclisiran 與 PCSK9 抑制劑。但 SMC 認為由於 alirocumab 及 evolocumab 在 NHS Scotland 限制用於特定病人族群，與模型之目標族群有所差異，造成此方法具有限制。此外，委員會

認為由於分析納入所有 LDL-C $\geq$ 2.6 mmol/l 之病人，其中包含較高 LDL-C 值的病人（應為使用 alirocumab 及 evolocumab，而非 SoC），因此 inclisiran 相較於 SoC 之 ICER 值可能被低估。

- 模型假設 inclisiran 可以透過降低 LDL-C 來預防心血管事件，儘管此假設在先前相同疾病領域之醫療科技評估有被接受，但普遍共識為高風險病人的絕對效果更好。
- LDL-C 值變化量對於心血管事件所減少的比例/幅度具有不確定性。然而使用 CTT 統合分析結果，已將不確定性最小化。
- 不論在 ASCVD 或 HeFH 之次族群，模型假設治療效果在整個週期中持續存在，廠商認為除非病人中斷治療，否則所有治療均假設為終身治療。廠商另提供假設有中斷治療之情境分析，結果顯示 inclisiran 相較於 SoC 和 PCSK9 抑制劑皆具有成本效益。
- 模型中的 NMA 具有不確定性。根據情境分析，相對療效的變動將會影響 inclisiran 之 ICER 值，並對結果造成不確定性。

5. 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）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	hyperlipidemia
Intervention	inclisiran、Leqvio
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis、cost-benefit analysis、 cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2026 年 5 月 6 日止，以“hyperlipidemia”、“inclisiran”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

A. Lim 等人於 2025 年的研究[57]

本篇研究以新加坡醫療體系觀點評估 inclisiran 合併標準治療（SoC；包含 statin 類藥物、ezetimibe 與 fenofibrate）用於原發性高膽固醇血症或混合型血脂異常之成本效益。該研究以英國的終生馬可夫模型（lifetime Markov model）為基礎並根據新加坡的情境進行調整，模型內包含「原發性預防之異合子家族性高膽固醇血症（HeFH）」、「次級預防之 HeFH」、「動脈粥樣硬化性心血管疾病（ASCVD）」及「具高風險之原發性預防」等四個次族群，inclisiran 療效數據來自 ORION-9、ORION-10 及 ORION-11 臨床試驗，與比較品之相對療效則參考網絡統合分析（NMA）結果，心血管事件風險數據來自英國和荷蘭的大型真實世界數據，並採基於英國的效用值，年折現率為 3%。設定願付閾值為 45,000 新加坡幣/QALY gained。

研究結果顯示，inclisiran 合併標準治療組相較於標準治療有更高的 QALY，其總成本也較高，ICER 值介於 35,658 至 163,896 新加坡幣/QALY gained。該研究認為對於原發性高膽固醇血症或混合型血脂異常的病人，inclisiran 合併標準治療與 evolocumab 或 alirocumab 合併標準治療相比是具成本效益的。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者所提供之成本效益文獻[57]相關內容已簡述於上述電子資料庫文獻搜尋，故不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

參考中華民國血脂及動脈硬化學會所出版之家族性高膽固醇血症衛教手冊[58]，家族性高膽固醇血症之發生率約為 1/300 至 1/500；另根據 2017 年至 2020 年國民營養健康狀況變遷調查[11]，18 歲以上成人高血脂^a盛行率為男性 34.1%、女性 25.4%。

^a 高血脂之定義：18 歲為總膽固醇 ≥ 200 mg/dL 或三酸甘油酯 ≥ 150 mg/dL 或低密度脂蛋白膽固醇 ≥ 130 mg/dL 或有服用降血脂藥物；19 歲以上則為總膽固醇 ≥ 240 mg/dL 或三酸甘油酯 ≥ 200 mg/dL 或低密度脂蛋白膽固醇 ≥ 160 mg/dL 或有服用降血脂藥物。

(二) 核價參考品之建議

Leqvio[®] (inclisiran, 以下簡稱本品) 建議者循突破創新新藥申請納入健保給付, 若經審議認定屬於突破創新新藥, 則不需核價參考品, 但若審議認定為非屬突破創新新藥, 則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議, 相關考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2026 編碼為「C10AX16」[32], 屬「C10A: LIPID MODIFYING AGENTS, PLAIN」的「C10AX: Other lipid modifying agents」類別, 同屬此分類的藥品成分共有 19 項, 除本品外有 6 項藥品成分於我國取得上市核可, 包含 probucol、Omega-3- Acid Ethyl Esters 90、ezetimibe、evolocumab、alirocumab 及 bempedoic acid, 已獲健保收載的藥品成分為 ezetimibe、evolocumab、alirocumab[34]。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[33], 以本品核准之適應症及建議給付條件為基準, 設定適應症關鍵字為「原發性高血脂症」並針對適應症未註銷品項進行查詢, 結果顯示共有 evolocumab 及 alirocumab 等 2 種成分藥品。經查健保給付規定[34], 上述 2 種藥品之給付規定限用於「發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量 statin, 且經治療後 LDL-C 仍高於 100 mg/dL 之病人」, 與本品建議給付範圍相同。

綜上所述, 基於 ATC code 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別之選取原則, 本報告認為 evolocumab 及 alirocumab 為本案可能之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者推估

建議者所提供之財務影響分析, 係設定 Leqvio[®] (inclisiran 成分藥品) (以下簡稱本品) 用於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量 statin 之成人病人治療。建議者認為本品將取代現有健保給付藥物用於目標族群的部分市場, 故對於健保財務而言屬取代關係。建議者估計未來五年 (自 2026 年至 2030 年) 本品使用人數為第一年 2,083 人至第五年 10,693 人, 本品年度藥費約 2.96 億元至 11.10 億元; 藥費財務影響約第一年 0.42 億元至第五年 4.18 億元。相關推估細節, 簡述如下。

1. 臨床地位

關於本案之建議給付條件，建議者設定與目前 PCSK9 抑制劑給付條件相同，預期本品給付後，將取代 PCSK9 抑制劑（包括 alirocumab 及 evolocumab 兩成分藥品）部分市場，對健保財務而言屬取代關係。

2. 目標族群推估

建議者分析 2018 年至 2020 年健保資料庫中新發動脈粥狀硬化心血管疾病（Atherosclerotic Cardiovascular Disease, 下稱 ASCVD）病人數，以年成長率 0.9% 推估未來五年（2026 年至 2030 年）每年新發 ASCVD 病人數，並根據健保資料庫分析結果假設病人發生 ASCVD 事件後的存活率為 90%，估計未來五年病人數約為第一年 16.6 萬人至第五年 17.3 萬人。

建議者參考台灣登錄研究 T-SPARCLE 資料庫分析結果，假設降血脂藥品處方率為 73.2%[59]，並根據本次所提出之建議給付條件將前述病人分為「使用最大耐受劑量 statin 合併 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL」及「不耐受 statin 並接受 ezetimibe 單獨治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL」之病人，未來五年兩次族群病人數（即目標族群）合計約 6,944 人至 7,210 人，相關推估細節分述如下。

(1) 使用最大耐受劑量 statin 合併 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL

建議者假設有 95% 的病人可耐受 statin 類藥品，根據 T-SPARCLE 資料設定耐受 statin 類藥品者會接受高強度 statin 合併 ezetimibe 之人數比例為 15%[59]，後續參考另一篇本土文獻假設 LDL-C 檢測率設定為 80%，治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 的人數比例為 36%[60]，推估未來五年使用最大耐受劑量 statin 合併 ezetimibe 治療後未達標之病人數約為第一年 5,175 人至第五年 5,373 人。

(2) 不耐受 statin 並接受 ezetimibe 單獨治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL

建議者假設 5% 病人無法耐受 statin 類藥品，並設定不耐受 statin 者後續會接受 ezetimibe 單獨治療的人數比例為 100%，LDL-C 檢測率及治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 的人數比例設定同前述可耐受 statin 類病人。根據前述相關參數，預估未來五年不耐受 statin 病人接受 ezetimibe 單獨治療後未達標病人數約為第一年 1,769 人至第五年 1,836 人。

3. 本品使用人數

建議者考量全民健康保險高血脂醫療給付改善方案執行後，因有個案管理人員可協助藥品事前審查，故預估醫師處方意願提升（第一年 50% 至第五年 60%），設定本品市占率為第一年 60% 至第五年 85%，計算各年度首次使用本品人數約

為第一年 2,083 人至第五年 3,677 人。另根據建議者內部資料，假設本品續用率於第二年至第五年皆為 80%，推估第二年的本品續用人數為 1,667 人至第五年為 7,016 人，推估本品各年度累計使用人數為第一年 2,083 人至第五年 10,693 人。

4. 本品年度藥費

建議者設定本品於第一年使用 3 針、第二年以後每年使用 2 針，另認為因病人可能延遲回診，且並非所有病人皆會在第一年打 3 針，後續每年的 2 針也不一定會在同一年施打，故假設用藥遵從率第一年至第五年分別為 90%、85%、80%、75%及 70%，依據前述本品個年度累計使用人數計算本品使用量約 5,625 支至 21,118 支。最後，以本品使用量及建議支付價計算未來五年本品年度藥費約為第一年 2.96 億元至第五年 11.10 億元。

5. 被取代年度藥費

建議者根據 2025 年 6 月第 76 次健保藥品共同擬訂會議資料，以既有 PCSK9 抑制劑治療 (alirocumab 及 evolocumab 兩成分藥品) 擴增後第二年至第五年的藥費作為本品第一年至第四年的取代藥費，並以該資料第一年至第五年藥費的複合成長率推估本案第五年取代藥費，估計被取代年度藥費約為第一年 2.54 億元至第五年 6.92 億元。

6. 財務影響

綜上，將本品年度藥費扣除被取代年度藥費，建議者預估本品給付後，未來五年健保之藥費財務影響約第一年 0.42 億元至第五年 4.18 億元。

7. 敏感度分析

因基礎分析中建議者係採 PCSK9 抑制劑給付規定擴增案之共擬數據進行被取代年度藥費之估計，故於敏感度分析中另以 Praluent® (alirocumab) 作為被取代年度藥費估算代表進行估計；此外，建議者另有提供本品合併 PCSK9 抑制劑之整體市場進行敏感度分析，該分析分析中設定處方率仍維持 50%至 60%，並假設所有開立之處方皆為 PCSK9 抑制劑或本品 (即市占率每年皆為 100%)，相關敏感度分析結果如下表所示。

	基礎分析 (本品市場)	敏感度分析 1 (取代藥費之計算方式)	敏感度分析 2 (本品+PCSK9i 市場)
目標族群人數	6,944 人至 7,210 人		
市占率	60%至 85%		每年皆 100%

	(本品市占率)		(本品+PCSK9i 市占率)
累計使用人數	2,083 人至 10,693 人 (本品累計使用)		3,472 人至 13,867 人 (本品+PCSK9i 累計使用)
年度藥費	2.96 億元至 11.10 億元 (本品年度藥費)		4.93 億元至 14.09 億元 (本品+PCSK9i 年度藥費) ^b
被取代藥費	2.54 億元至 6.92 億元	2.41 億元至 12.37 億元 ^a	2.54 億元至 6.92 億元
藥費財務影響	0.42 億元至 4.18 億元	0.55 億元至 -1.26 億元	2.39 億元至 7.17 億元

PCSK9 抑制劑：PCSK9i

a. 以 Praluent[®] (alirocumab 成分藥品) 健保支付價和仿單用法用量 (每兩週一次，一年共計 26 針) 計算 PCSK9 抑制劑每人年藥費，後續結合本品使用人數進行估計。

b. PCSK9 抑制劑每人年藥費計算，建議者假設同本品每人年藥費。

查驗中心評論與校正

本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，唯對其於估算目標族群過程之部分假設有疑慮，因此本報告認為該財務影響結果具不確定性。本報告對建議者財務影響分析之評論及調整如後：

1. 臨床地位

經檢視藥品給付規定及本品建議給付條件，認為建議者設定本品將取代目前 PCSK9 抑制劑 (alirocumab 及 evolocumab 兩成分藥品) 之部分市場應屬合理，預期本品之給付對健保財務而言屬取代關係。

2. 目標族群推估

本報告認為建議者之目標族群推估架構尚為合理，但由於建議者未提供其健保資料庫分析之相關操作型定義，且資料年份較舊 (2018 年至 2020 年)，因此本報告另參考過去相關醫療科技評估報告，以健保資料庫分析 2019 年至 2025 年發生重大心血管事件病人，排除重複申報後，計算複合成長率，並考量審議期程調整評估期間，估計未來五年 (2027 年至 2031 年) 發生重大心血管事件病人數^b，並根據一篇國內文獻中發生心肌梗塞、心絞痛和其他缺血性心臟病之病人在一年存活率約為 86%^[61]，認為建議者所假設之存活率 (90%) 應屬合理並沿用其假設，計算新發 ASCVD 病人約為第一年 13.1 萬人至第五年 13.6 萬人。

^b參考 PCSK9 藥品事前審查申請表，將 ASCVD 定義為住院診斷為心肌梗塞 MI、動脈硬化相關之缺血性腦中風，或申報冠狀動脈或其他動脈血管再通術醫療服務代碼。

參考建議給付條件，本報告認為建議者後續將目標族群拆分為「使用最大耐受劑量 statin 合併 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL」及「不耐受 statin 並接受 ezetimibe 單獨治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL」之病人群應屬合理，故沿用該架構並調整部分參數比例，本報告估計未來五年目標族群人數約為第一年 7,307 人至第五年 7,577 人，相關推估細節分述如下。

(1) 使用最大耐受劑量 statin 合併 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL

建議者並未說明其假設可耐受 statin 類藥品病人比例為 95%之緣由，本報告參考兩篇相關研究[15,62]認為建議者假設尚屬合理。在接受高強度 statin 合併 ezetimibe 之病人及治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 的比例的部分，本報告檢視建議者所參考之文獻，另參考兩篇國內研究[15,63]及健保資料庫分析結果，認為建議者設定尚在合理範圍內，故沿用建議者假設進行推估。而 LDL-C 檢測率，本報告則參考健保資料庫分析結果將檢測率調整至 85%。依循建議者的推估邏輯及上述調整後參數，推估未來五年使用最大耐受劑量 statin 合併 ezetimibe 治療後未達標之病人數約為第一年 4,175 人至第五年 4,329 人。

(2) 不耐受 statin 並接受 ezetimibe 單獨治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL

在不耐受 statin 者接受 ezetimibe 單獨治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 的人數比例，建議者設定同前述可耐受 statin 類病人，本報告參考兩篇國內研究結果[15,63]，僅 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 之人數比例介於 51%至 77%，認為建議者設定恐有低估之疑慮，故調整此比例以 77%進行保守推估。LDL-C 檢測率設定同前述可耐受 statin 類病人，其餘參數則沿用建議者設定。根據前述相關參數，預估未來五年不耐受 statin 病人接受 ezetimibe 單獨治療後未達標病人數約為第一年 3,133 人至第五年 3,249 人。

3. 本品使用人數

建議者考量醫師處方意願及本品市占率，再依據本品續用率，計算本品累計使用人數。在醫師處方意願比例以及本品市占率等比例設定上，相較於前次有所調降，但建議者未說明調降原因，考量評估背景已有改變（例如：PCSK9 抑制劑已擴增、全民健康保險高血脂醫療給付改善方案已啟動），故本報告暫依建議者之設定進行推估，另因相關參數具不確定性，後續亦將對此進行敏感度分析。而在本品續用率部分，本報告參考國外文獻本品續用時間[64]，認為建議者設定尚屬合理，故沿用其假設。綜上，本報告推估計算未來五年各年度首次使用本品人數約為第一年 2,192 人至第五年 3,864 人，本品續用人數第二年的為 1,754 人至第五年為 7,378 人，累計使用人數為第一年 2,192 人至第五年 11,242 人。

4. 本品年度藥費

本報告檢視仿單用法用量，認為建議者設定之每年使用量為合理；但在後續年度之服藥遵醫囑率，建議者僅說明資料來源為內部市場觀察資料，本報告難以驗證，另考量可能影響病人使用量之相關條件應已包含於前述其它參數，因此本報告暫將此參數調整為 100%。根據前述調整後本品累計使用人數，預估本品年度藥費約為第一年 3.46 億元至第五年 13.85 億元。

5. 被取代年度藥費

建議者根據先前健保藥品共同擬訂會議資料中既有 PCSK9 抑制劑治療擴增藥費為基礎進行被取代年度藥費的推估。本報告考量本案與 PCSK9 抑制劑擴增案之推估架構不完全相同，若直接以該推估結果作為本案被取代年度藥費，恐具不確定性。

本報告以 2025 年健保資料庫分析現有治療 (evolocumab、alirocumab 兩成分藥品) 選項平均使用支數 (每人年使用 20 支) 及市占率做為依據，計算現有治療選項之加權藥費 (每人年約 8.9 萬元)，推估被取代年度藥費約為第一年 1.95 億元至第五年 10 億元。

6. 財務影響

綜上，以本品年度藥費扣除被取代年度藥費，本報告推估未來五年對健保之藥費財務影響約為第一年 1.51 億元至第五年 3.86 億元。

7. 敏感度分析

本報告針對服藥遵醫囑率、僅 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 之人數比例、以及醫師處方意願比例等具有不確定性之參數進行敏感度分析，相關結果如後表所示。

調整參數	本品累計使用人數 (人)	本品年度藥費 (億元)	財務影響 (億元)
基礎分析	2,192 至 11,242	3.46 至 13.85	1.51 至 3.86
敏感度分析			
服藥遵醫囑率 (參考建議者假設由 100%調整為 80%)	2,192 至 11,242	2.77 至 11.08	0.82 至 1.09
僅 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍高於 100mg/dL 之人數比例 (參考建議者假設由	1,692 至 8,676	2.67 至 10.69	1.16 至 2.98

77%調整至 36%)			
醫師處方意願比例 (參考案前次評估設定,調整為第一年 64% 至第五年 86%)	2,806 至 14,917	4.43 至 18.58	1.93 至 5.32

七、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者本次僅提交藥物經濟學研究結果摘要，並表示由於 PCSK9 抑制劑之給付條件及給付價格已調整，且健保署已推行全民健康保險高血脂醫療給付改善方案，相關外在環境與原藥物經濟學模型建構時之設定前提已有所不同。惟建議者指出，前次敏感度分析結果（高風險心血管疾病人定義為過去一年內曾發生重大心血管事件，且於使用最高劑量 statin 及 ezetimibe 後，LDL-C 仍高於 100 mg/dL 者）較基礎分析結果（定義為過去三年內曾發生重大心血管事件，且於使用最高劑量 statin 及 ezetimibe 後，LDL-C 仍高於 100 mg/dL 者）具有較佳成本效益，因此認為即使前述背景環境改變，inclisiran 成分藥品仍可視為具成本效益之治療選擇。
2. 考量本案相關藥物經濟學研究之時空背景已發生變化，且建議者未針對原藥物經濟學模型進行更新，本次亦僅提供單一頁面之研究結果摘要，相關方法學、模型假設及分析結果資訊有限，致本報告無法進一步評估其適用性及結果之穩健性。因此，該藥物經濟學研究結果可供參考之資訊有限。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2024 年 10 月公告，在給付條件應基於 PCSK9 抑制劑（alirocumab 及 evolocumab）給付用於 HeFH 病人之標準、不得同時併用 PCSK9 抑制劑，且應進行協商，使 inclisiran 的價格不超過目前已給付且費用最低的比較藥品之治療成本的前提下，建議收載 inclisiran 用於 HeFH 病人。
2. 澳洲 PBAC 於 2023 年 5 月會議基於廠商重新提交之文件已解決前次會議提出的疑慮，在 CMA 中提出較低的價格，且修訂後的財務推估亦屬合理，故建議 inclisiran 用於併有 ASCVD 之 HeFH 和 nFH 的病人之第三線治療。
3. 英國 NICE 於 2021 年 10 月公告，在廠商願意提供商業協議之前提下，建議 inclisiran 用於具有心血管事件病史、已接受最大耐受劑量降血脂治療後，LDL-C 仍高於 2.6 mmol/l 之原發性高膽固醇血症（異合子家族性和非家族性）或混合性血脂異常的成人病人。

(三) 財務影響

1. 建議者預估本品納入給付後，未來五年（2026 年至 2030 年）本品累計使用人數約為第一年 2,083 人至第五年 10,693 人，本品年度藥費約為第一年 2.96 億至第五年 11.10 億元，預期取代 PCSK9 抑制劑後的藥費財務影響約為第一年 0.42 億至第五年 4.18 億元。
2. 本報告認為建議者在 LDL-C 檢測率、不耐受 statin 者接受 ezetimibe 單獨治

療後 LDL-C 仍高於 100 mg/dL 比例及本品續用率有低估之疑慮。本報告依據健保資料庫分析數據及相關文獻結果，重新推估本品累計使用人數為第一年 2,192 人至第五年 11,242 人，本品年度藥費約為第一年 3.46 億元至第五年 13.85 億元，再將被取代年度藥費納入考量後，健保之藥費財務影響約為第一年 1.51 億元至第五年 3.86 億元。

參考資料

1. Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2023; 176(6): 1tc81–1tc96.
2. Dybiec J, Baran W, Dąbek B, et al. Advances in Treatment of Dyslipidemia. *Int J Mol Sci* 2023; 24(17): 13288.
3. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18(10): 689–700.
4. Chen C. Dyslipidemia: A Narrative Review. *E-Da Medical Journal* 2024; 11(2): 36–40.
5. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022; 43(4): 611–653.
6. Sharma K, Baliga RR. Genetics of Dyslipidemia and Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(5): 46.
7. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary Causes of Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology* 2012; 110(6): 823–825.
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472.
9. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681.
10. Mohamed-Yassin MS, Baharudin N, Abdul-Razak S, Ramli AS, Lai NM. Global prevalence of dyslipidaemia in adult populations: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2021; 11(12): e049662.
11. 國民營養健康狀況變遷調查 (106 – 109 年). 國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/15562/File_18775.pdf. Published 2022. Accessed May 13, 2026.
12. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表. 國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/1065/File_24646.pdf. Published 2024. Accessed May 13, 2026.
13. Nohara A, Tada H, Ogura M, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28(7): 665–678.
14. Polychronopoulos G, Tzavelas M, Tziomalos K. Heterozygous familial hypercholesterolemia: prevalence and control rates. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2021; 16(4): 175–179.
15. Ho LT, Yin WH, Chuang SY, et al. Determinants for achieving the LDL-C target of

- lipid control for secondary prevention of cardiovascular events in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10(3): e0116513.
16. 113 年死因統計結果摘要表. 衛生福利部統計處.
<https://www.mohw.gov.tw/dl-95357-8e306d7f-ac14-4a83-83c8-9c9152bc5b03.html>.
 Published 2025. Accessed May 13, 2026.
 17. 高血脂盛行率達 3 成 「控脂 4 招」保健康. 衛生福利部.
<https://www.mohw.gov.tw/cp-2704-81454-1.html>. Published 2025. Accessed May 13, 2026.
 18. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
 19. 臺灣血脂異常防治共識節錄：家族性高膽固醇血症之診斷與治療. 中華民國血脂及動脈硬化學會.
<https://www.tas.org.tw/upload/files/2014%20TAS%20FH%20Guideline.pdf>.
 Published 2014. Accessed May 13, 2026.
 20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188.
 21. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 407–420.
 22. Iacocca MA, Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17(7): 641–651.
 23. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(1): 9–20.
 24. Cohen H, Stefanutti C. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep* 2021; 23(6): 30.
 25. Rahimi T, Hashemi SS, Rezaei F, Aune D. Association between health literacy and Framingham risk score. *Sci Rep* 2024; 14(1): 12837.
 26. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–e1143.
 27. Arnold MJ, Buelt A. Dyslipidemia Management for Cardiovascular Disease Prevention: Guidelines from the VA/DoD. *Am Fam Physician* 2021; 103(8): 507–509.
 28. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2026; 87(19):2624-2757.
29. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025; 46(42): 4359–4378.
 30. 李貽恒, 石崇良. 2025 台灣血脂管理臨床路徑共識. *內科學誌* 2024; 35(6): 426–430.
 31. Wu YJ, Yeh CF, Hsu CY, et al. 2026 Taiwan society of lipids and atherosclerosis consensus statement for the identification and management of patients receiving suboptimally tolerable statins. *J Formos Med Assoc* 2026 Apr 28:S0929-6646(26)00449-3. doi: 10.1016/j.jfma.2026.04.111. Epub ahead of print.
 32. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed May 18, 2026.
 33. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed May 18, 2026.
 34. 最新版藥品給付規定內容. 中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2026. Accessed May 18, 2026.
 35. CADTH Reimbursement Recommendation Inclisiran (Leqvio). CDA-AMC. <https://cda-amc.ca/inclisiran>. Published 2022. Accessed May 13, 2026.
 36. CADTH Reimbursement Recommendation Inclisiran (Leqvio). CDA-AMC. <https://www.cda-amc.ca/inclisiran-1>. Published 2024. Accessed May 13, 2026.
 37. CADTH Reimbursement Recommendation Inclisiran (Leqvio). CDA-AMC. <https://www.cda-amc.ca/inclisiran-0>. Published 2024. Accessed May 13, 2026.
 38. PRODUCT MONOGRAPH: INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: LEQVIO®. Health Canada. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition>. Published 2024. Accessed May 13, 2026.
 39. Public Summary Documents by Product. PBAC. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed May 13, 2026.
 40. Inclisiran: Injection 284 mg in 1.5 mL single use pre-filled syringe; Leqvio® – March 2023 – May 2023 PBAC meetings. PBAC. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/inclisiran-leqvio-PSD-March-2023>. Published 2023. Accessed May 13, 2026.
 41. Inclisiran (restriction level); Injection 284 mg in 1.5 mL single use pre-filled syringe; Leqvio®. PBAC. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/inclisiran-restriction-level-PSD-November-2024>. Published 2024. Accessed May 18,

- 2026.
42. Inclisiran (NP prescribing); Injection 284 mg in 1.5 mL single use pre-filled syringe; Leqvio®. PBAC.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/inclisiran-np-prescribing-PSD-November-2024>. Published 2024. Accessed May 18, 2026.
 43. Guidance, NICE advice and quality standards. NICE.
<https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed May 13, 2026.
 44. Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. NICE.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta733>. Published 2021. Accessed May 18, 2026.
 45. Inclisiran for treating familial hypercholesterolaemia and elevated low density lipoprotein cholesterol in people 12 to 17 years. NICE.
<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11698>. Published 2025. Accessed May 18, 2026.
 46. Medicines advice. SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed May 13, 2026.
 47. Inclisiran 284mg solution for injection in pre-filled syringe (Leqvio®). SMC.
<https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inclisiran-leqvio-full-smc2358/>. Published 2021. Accessed May 13, 2026.
 48. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1507–1519.
 49. Huo Y, Lesogor A, Lee CW, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. *JACC: Asia* 2024; 4(2): 123–134.
 50. Koren MJ, Rodriguez F, East C, et al. An "Inclisiran First" Strategy vs Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2024; 83(20): 1939–1952.
 51. Burnett H, Fahrback K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2022; 38(5): 777–784.
 52. Burnett H, Cichewicz A, Natani H, et al. Comparative Efficacy of Nonstatin Lipid-Lowering Therapies in Patients With Hypercholesterolemia at Increased Cardiovascular Risk: An Updated Network Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2025; 86(3): 251–258.
 53. Wang X, Wen D, Chen Y, Ma L, You C. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 107.
 54. Wright RS, Raal FJ, Koenig W, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovascular*

- Research* 2024; 120(12): 1400–1410.
55. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1520–1530.
 56. Brandts J, Ray KK. Low Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Strategies and Population Health: Time to Move to a Cumulative Exposure Model. *Circulation* 2020; 141(11): 873–876.
 57. Lim YL, Tan RS, Poh KK, Wang XJ. Cost-Effectiveness Analysis of Inclisiran for the Treatment of Primary Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia in Singapore. *Value Health Reg Issues* 2025; 47: 101067.
 58. 家族性高膽固醇血症衛教手冊. 中華民國血脂及動脈硬化學會. Published 2019. Accessed May 6, 2026.
 59. Chen TY, Hsiao YC, Wu YW, et al. Recent trends of low-density lipoprotein cholesterol control and lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Taiwan: 2015-2020. *J Formos Med Assoc* 2025; 124(5): 419–425.
 60. Hsiao FY, Li YH, Lai HY, et al. Clinical burden and management gaps in atherosclerotic cardiovascular disease: A nationwide study of 687,212 patients in Taiwan, 2017-2023. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2025; 60: 101749.
 61. Hsu CY, Chen WJ, Lin HJ, et al. Higher risk of future events, mortality and greater healthcare use among patients with increasingly recurrent atherosclerotic cardiovascular disease events in Taiwan: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2023; 13(7): e064219.
 62. Lin FJ, Tseng WK, Yin WH, Yeh HI, Chen JW, Wu CC. Residual Risk Factors to Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients with and without Diabetes Mellitus. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9179.
 63. Yeh YT, Yin WH, Tseng WK, et al. Lipid lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: Which matters in the real world? Statin intensity or low-density lipoprotein cholesterol level? – Data from a multicenter registry cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186861.
 64. Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(24): 2251–2261.

附錄

附錄一 降血脂藥物之健保藥品給付規定

2.6.降血脂藥物 Drugs used for dyslipidemia

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

全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表

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

● 心血管疾病定義：

(一) 冠狀動脈粥狀硬化患者包含：心絞痛病人，有心導管證實或缺氧性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者(附檢查報告)

(二) 缺血型腦血管疾病病人包含：

1. 腦梗塞。
2. 暫時性腦缺血患者(TIA)。(診斷須由神經科醫師確立)
3. 有症狀之頸動脈狹窄。(診斷須由神經科醫師確立)

● 危險因子定義：

1. 高血壓
2. 男性 $\geq$ 45 歲，女性 $\geq$ 55 歲或停經者
3. 有早發性冠心病家族史(男性 $\leq$ 55 歲，女性 $\leq$ 65 歲)
4. HDL-C<40mg/dL
5. 吸菸(因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療)。

全民健康保險降三酸甘油酯藥物給付規定表

	非藥物治療	起始藥物治療三酸甘油酯值	三酸甘油酯目標值	處方規定
--	-------	--------------	----------	------

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

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

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

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

2.6.3.含 ezetimibe 及 statin 類之複方製劑(如 Vytorin、Atozet、Cretrol、Tonvasca)：(95/12/1、106/8/1、111/11/1、112/12/1)：

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

- 2.本品不得與 gemfibrozil 併用。(106/8/1)

2.6.4. PCSK9 血脂調節劑

2.6.4.1. Evolocumab (如 Repatha)：(107/3/1、108/5/1、109/4/1、114/9/1)

- 1.使用於發生重大心血管事件之病人

(1) 須經事前審查核准後使用(請詳附表二-D¹)，每次申請得核准使用12個月，再次申請須檢附評估報告，若血中 LDL-C 較本藥物開始使用前下降程度未達30%，即屬療效不佳，則不再給付。(114/9/1)

(2) 限給付於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量 statin 之病人，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之動脈粥狀硬化心血管疾病之成人病人，且符合下列條件之一者：(114/9/1)

I. 經使用高強度 statin (如 rosuvastatin 20mg 或 atorvastatin 40 mg(含)以上)或病人可耐受之最大劑量的 statin 三個月(含)以上且之後再合併使用 ezetimibe 10 mg 三個月(含)以上，LDL-C 仍高於100 mg/dL 者。

II. 對 statin 有禁忌症或確診為對 statin 不耐受之病人，經其他降血脂藥物(至少需有 ezetimibe 10 mg)持續治療3個月，LDL-C 仍高於100 mg/dL 者。

(3) 最高劑量為每兩週使用1支。

(4) 不可同時使用其他 PCSK9血脂調節劑。

¹ 申請使用之病人須有重大心血管疾病(心肌梗塞、動脈硬化相關之缺血性腦中風發作、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術)，且經使用高強度 statin (如 rosuvastatin 20mg 或 atorvastatin 40 mg(含)以上)或病人可耐受之最大劑量的 statin 三個月(含)以上且之後再合併使用 ezetimibe 10 mg 三個月(含)以上，LDL-C 仍高於 100 mg/dL 之成人病人，或病人有 statin 禁忌症(藥物過敏、活動性肝病變)且持續使用 Ezetimibe 治療三個月，LDL-C 仍高於 100 mg/dL，或診斷為對 statin 不耐受之患者，且持續使用 Ezetimibe 治療三個月，LDL-C 仍高於 100 mg/dL。

2. 使用於同合子家族性高膽固醇血症之病人

(1) 限經使用最高忍受劑量之 statin+ezetimibe 合併治療6個月，LDL-C 仍高於130mg/dL 者，且符合下列各項條件之一患者使用：

- I. 經遺傳基因檢測為同合子基因變異或多重不同基因異常，其作用似同合子基因變異，且確診為同合子家族性高膽固醇血症之患者：依中華民國血脂及動脈硬化學會「臺灣血脂異常防治共識節錄—家族性高膽固醇血症之診斷與治療」之「台灣 FH 建議診斷標準」評分總和超過8分(108/5/1)。
- II. 經遺傳基因檢測未檢出同合子基因變異或多重不同基因異常之同合子家族性高膽固醇血症患者，至少須符合以下三種臨床徵狀：(108/5/1、109/4/1)
 - i. 10歲前出現皮膚或肌腱黃色瘤。
 - ii. 未經藥物治療之 LDL-C>500 mg/dL 且經降高血脂藥物治療後 >330mg/dL。
 - iii. 父母有高膽固醇血症(未經藥物治療之 TC>250mg/dL)。
 - iv. 20歲前發生冠心病。

(2) 需經事前審查核准使用，每次申請之療程以6個月為限。

(3) 使用後需每6個月評估一次 LDL-C，若 LDL-C 連續二次未較治療前降低18%以上，則不予同意再使用。

(4) 限每4週使用1次，每次最多使用3支，或每2週使用1支。(109/4/1)

2.6.4.2 Alirocumab (如 Praluent) (109/1/1、114/9/1)：

限使用於發生重大心血管事件之病人：

1. 須經事前審查核准後使用(請詳附表二-D)，每次申請得核准使用12個月，再次申請須檢附評估報告，若血中 LDL-C 較本藥物開始使用前下降程度未達30%，即屬療效不佳，則不再給付。(114/9/1)
2. 限給付於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量 statin 之病人，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之動脈粥狀硬化心血管疾病之成人病人，且符合下列條件之一者：(114/9/1)
 - (1) 經使用高強度 statin (如 rosuvastatin 20mg 或 atorvastatin 40 mg(含)以上)或病人可耐受之最大劑量的 statin 三個月(含)以上且之後再合併使用 ezetimibe 10 mg 三個月(含)以上，LDL-C 仍高於100 mg/dL 者。
 - (2) 對 statin 有禁忌症或確診為對 statin 不耐受之病人，經其他降血脂藥物(至少需有 ezetimibe 10 mg)持續治療3個月，LDL-C 仍高於100 mg/dL 者。
3. 最高劑量為每兩週使用1支。
不可同時使用其他 PCSK9 血脂調節劑。

附錄二 ACC 和 AHA 等 11 個協會對不同族群降低 ASCVD 風險的脂蛋白治療目標

病人族群	LDL-C <100 mg/dL (2.6 mmol/L) 非 HDL-C <130 mg/dL (3.4 mmol/L)	LDL-C <70 mg/dL (1.8 mmol/L) 非 HDL-C <100 mg/dL (2.6 mmol/L)	LDL-C <55 mg/dL (1.4 mmol/L) 非 HDL-C <85 mg/dL (2.2 mmol/L)
初級預防	預防 ASCVD <10% • 若 TG ≥150 mg/dL 至 499 mg/dL, apoB 目標：<90 mg/dL	預防 ASCVD ≥10% • 若 TG ≥150 mg/dL 至 499 mg/dL, apoB 目標：<70 mg/dL	不適用
嚴重高膽固醇血症	無 FH、ASCVD 危險因子及亞臨床動脈粥狀硬化	有 FH、ASCVD 危險因子或亞臨床動脈粥狀硬化	嚴重高膽固醇血症或 HeFH 併發臨床 ASCVD
糖尿病	無 ASCVD 危險因子或糖尿病特異性危險修飾因子 •apoB 目標：<90 mg/dL	有 ASCVD 危險因子或糖尿病特異性危險因子 •apoB 目標：<70 mg/dL	不適用
亞臨床動脈粥狀硬化	CAC = 1–99 AU, 且年齡、性別和種族<第 75 百分位	• CAC ≥100 至 299 AU, 或年齡、性別和種族的≥第 75 百分位 • CAC ≥300 至 999 AU ◦ 選擇性目標：LDL-C <55 mg/dL, 非 HDL-C<85 mg/dL 並考慮 apoB 目標 <55 mg/dL	CAC ≥1000 AU
高三酸甘油血症	<50 歲且無額外風險增強因子	•有臨床 ASCVD 但非極高風險 ◦ apoB 目標：<70 mg/dL • 年齡 40–75 歲且有 ≥1 個 ASCVD 危險因子 ◦apoB 目標：<70 mg/dL	有臨床 ASCVD 且為極高風險 • apoB 目標：<55 mg/dL
臨床 ASCVD	不適用	非極高風險 • 選擇性目標：LDL-C <55 mg/dL, non-HDL-C <85 mg/dL 並考慮 apoB 目標 <55 mg/dL	• 極高風險 ◦apoB 目標：<55 mg/ • 有 CKD
縮寫：apoB：脂蛋白元 B (apolipoprotein B)；ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease)；AU：Agatston 單位(Agatston units)；CAC：冠狀動脈鈣化(coronary artery			

calcium)；CKD：慢性腎臟病(chronic kidney disease)；FH：家族性高膽固醇血症(familial hypercholesterolemia)；HeFH：異合子家族性高膽固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia)；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇(low-density lipoprotein cholesterol)；non-HDL-C：非高密度脂蛋白膽固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol)；TG：三酸甘油酯(triglycerides)。

附錄三 歐洲 ESC/EAS 對於發生 ASCVD 後的血脂異常與家族性高血脂症相關之處置建議與藥物治療指引

治療建議	建議等級 [†]	證據等級 [‡]
治療目標		
對於極高風險病人的次級預防，建議 LDL-C 較基期降低 $\geq 50\%$ ，且 LDL-C 的目標為 $< 55\text{mg/dL}$ 。	I	A
對於高風險病人，建議 LDL-C 較基期降低 $\geq 50\%$ ，LDL-C 目標為 $< 70\text{mg/dL}$ 。	I	A
藥物治療		
對於風險極高且有 ASCVD 病史的 FH 病人，建議進行治療以降低自基期 $\geq 50\%$ 且建議 LDL-C $< 55\text{mg/dL}$ 。如果仍無法到達目標，建議合併用藥。	I	C
對於使用最大耐受劑量的 statin 併用 ezetimibe 但未達到目標的極高風險病人的次級預防，建議與 PCSK9 抑制劑併用。	I	A
對於使用最大耐受劑量的 statin 併用 ezetimibe 未達到目標的極高風險 FH 病人(即有發生 ASCVD 或有其他主要危險因子者)，建議與 PCSK9 抑制劑併用。	I	C
有極高風險的家族性高血脂病人，若以最大耐受劑量的 statin 併用 ezetimibe 仍無法達到治療目標者，PCSK9 抑制劑。	I	C
對於沒有禁忌症或明確不耐受的急性冠狀症候群病人，建議無論初始 LDL-C 值，儘早開始或續用高劑量 statin 治療。	I	A
對於有急性冠狀症候群的病人，如果使用最大耐受劑量的 statin 4-6 週後仍未達到 LDL-C 目標，建議併用 ezetimibe。	I	B
對於有急性冠狀症候群的病人，使用最大耐受劑量的 statin 併用 ezetimibe 4-6 週後仍未達到 LDL-C 目標，建議併用 PCSK9 抑制劑。	I	B
有缺血性中風或短暫性腦缺血病史的病人發生 ASCVD 的風險非常高，特別是復發性缺血性中風，因此建議他們接受密集的降低 LDL-C 治療。	I	A
非 statin 類藥物已被證實具心血管益處，建議可單獨或合併使用於無法透過服用 statin 類藥物以降低 LDL-C 的病人，並減少心血管事件的風險。藥物的選擇應根據所需額外降低 LDL-C 的幅度而定。	I	A

治療建議	建議等級 [†]	證據等級 [‡]
對於無法透過使用 statin 類藥物達到 LDL-C 治療目標的病人，建議使用 bempedoic acid。	I	B
在高風險或極高風險病人中，應考慮於最大耐受劑量 statin（可合併 ezetimibe）的基礎上加上 bempedoic acid，以達到 LDL-C 目標。	IIa	C
[†]歐洲 ESC/ EAS 的指引建議等級分為第 I 級（建議）、第 IIa 級（應該考慮）、第 IIb 級（可能可考慮）、第 III 級（不建議），其中第 I 級為建議等級最高，基於證據與廣泛的認同而認為是有益、有用、有效的，而第 III 級則是基於證據或廣泛認為並非有用或有效的，有些案例可能是有害的。 [‡]證據等級分為 A、B、C 三個等級，其中 A 級為證據等級最高，係來自於多個隨機臨床試驗或統合分析研究，B 級為基於單一隨機對照試驗或大型非隨機研究，C 級為專家共識和/或依據小型研究、回溯性研究、登記資料等。 縮寫：ASCVD：動脈粥狀硬化心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease）；FH：家族性高膽固醇血症（familial hypercholesterolemia）；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol）。		

附錄四 2025 台灣血脂管理臨床路徑共識中對非常高與極高風險病人次級預防之處置建議

風險分級	非常高風險	極高風險
治療目標	LDL-C < 70 mg/dL	LDL-C < 55 mg/dL
起始治療	依據基線 LDL-C、用藥史和臨床狀況，給予中至高強度 statin 或合併 ezetimibe。	
追蹤	在第 6 到 8 週 檢測血脂指標，評估 LDL-C 是否達標	
後續處置	治療達標：維持治療，於每半年追蹤完整血脂指標，並評估 LDL-C 是否持續達標；若後續未達標，須依未達標之建議處置。	
	未達標：檢視服藥狀況。應考慮調整至高強度 statin 或最大耐受 statin 劑量；同時考慮合併 non-statin 治療（包含：ezetimibe、PCSK9 單株抗體、siRNA、ATP citrate lyase 抑制劑），於更動治療後 1-3 月內追蹤是否 LDL-C 達標；若後續未達標，則持續未達標的建議處置。	
縮寫：LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇（low-density lipoprotein cholesterol）；siRNA：雙股小干擾核糖核酸（small interfering ribonucleic acid）。。		

附錄五 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2026 年 5 月 20 日止)		
#1	(atherosclerotic cardiovascular disease) OR (major adverse cardiovascular events) OR (myocardial infarction) OR revascularization OR (atherosclerosis-related ischemic stroke)	579,746
#2	inclisiran	679
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,432,626
#4	#1 AND #2 AND #3	66
Cochrane (搜尋日期：2026 年 5 月 20 日止)		
#1	(atherosclerotic cardiovascular disease) OR (major adverse cardiovascular events) OR (myocardial infarction) OR revascularization OR (atherosclerosis-related ischemic stroke)	57,412
#2	inclisiran	163
#3	#1 AND #2	98
Embase (搜尋日期：2026 年 5 月 20 日止)		
#1	'atherosclerotic cardiovascular disease'/exp OR 'atherosclerotic cardiovascular disease' OR (atherosclerotic AND ('cardiovascular'/exp OR cardiovascular) AND ('disease'/exp OR disease)) OR 'major adverse cardiovascular events' OR (major AND adverse AND ('cardiovascular'/exp OR cardiovascular) AND events) OR 'myocardial infarction'/exp OR 'myocardial infarction' OR (myocardial AND ('infarction'/exp OR infarction)) OR 'revascularization'/exp OR revascularization OR 'atherosclerosis-related ischemic stroke' OR ('atherosclerosis related' AND ischemic AND ('stroke'/exp OR stroke))	829,292
#2	inclisiran	1,793
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	2,273,504
#4	#1 AND #2 AND #3	293

附錄六 經濟評估文獻回顧搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane(搜尋日期：2026 年 5 月 6 日止)		
#1	(hyperlipidemia)	234
#2	(Leqvio)OR(inclisiran)	165
#3	#1 AND #2	165
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
PubMed(搜尋日期：2026 年 5 月 6 日止)		
#1	(hyperlipidemia)	27,330
#2	(Leqvio)OR(inclisiran)	675
#3	#1 AND #2	191
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	12
		2
Embase(搜尋日期：2026 年 5 月 6 日止)		
#1	(hyperlipidemia)	256,439
#2	(Leqvio)OR(inclisiran)	1,781
#3	#1 AND #2	214
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	21
		2