

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：修訂 PCSK9 血脂調節劑含 evolocumab 成分藥品(如 Repatha)及含 alirocumab 成分藥品(如 Praluent)

學名：N/A

事由：

1. 本案為社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會、台灣動脈硬化暨血管病醫學會、社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會、台灣安進藥品有限公司以及賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）建議修訂 PCSK9 血脂調節劑之給付條件為「1. 延長經事前審查核准後每次申請核准使用之時間，且於再次申請無需檢附報告；2. 延長給付於發生重大心血管事件後之時限；3. 下修 LDL-C 起始治療值自 135 mg/dL 降為 100 mg/dL」。
2. 衛生福利部中央健康保險署於民國 113 年 2 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對建議者建議修訂之給付條件進行醫療科技評估。本報告以補充報告格式，重點彙整國內外臨床治療指引對於已發生重大心血管事件者於血脂調節相關之建議內容、主要醫療科技評估組織之給付建議及建議者提供之事證，並進行財務影響預估，以供健保相關審議會議參考。

完成時間：民國 114 年 06 月 16 日

評估結論

一、療效評估

本報告針對給付規定條件修訂之相關議題，參酌國內外臨床治療指引（包含：歐洲心臟病學會/歐洲動脈粥狀硬化學會[ESC/EAS]、美國心臟協會/美國心臟病學會[AHA/ACC]、中華民國血脂及動脈硬化學會），以及 PCSK9 血脂調節劑之主要臨床試驗進行摘錄，惟有關「延長經事前審查核准後每次申請核准使用之時間」較無相關實證可呈現，故本報告僅針對「LDL-C 起始治療值」及「延長給付於發生重大心血管事件後之時限」之議題進行摘述。

(一)有關下修 LDL-C 起始治療值之議題

本報告參考國際治療指引針對已發生重大動脈粥狀硬化心血管疾病（ASCVD）事件病人建議使用 PCSK9 血脂調節劑之起始治療 LDL-C 參考值，整體而言，無論是 ESC/EAS、AHA/ACC 或中華民國血脂及動脈硬化學會提出的治療指引，建議 LDL-C 起始治療值，皆小於此次建議者提出的 100 mg/dL，惟須注意各指引對於適用 PCSK9 血脂調節劑的極高風險族群定義皆略有不同（有關指引針對極高風險族群之定義詳參內文表一、表三）。於臨床實證方面，目前未有針對 LDL-C>135 mg/dL 與 LDL-C 介於 100 至 135 mg/dL 的相對療效證據可供參考，然參考 PCSK9 血脂調節劑的相關臨床試驗，於 FOURIER 試驗可觀察到，受試者在不同的基期 LDL-C 百分位數範圍，皆呈現 evolocumab 相對於安慰劑，於心血管事件具風險下降效益（詳參內文表七）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(二)有關延長給付於發生重大心血管事件後時限之議題

本報告參考國內外臨床治療指引，僅於AHA/ACC指引提及，重大ASCVD事件包含最近12個月內發生急性冠狀動脈症候群(ACS)，但皆未針對重大心血管事件後須於多久之內使用PCSK9血脂調節劑有詳細定義。於臨床實證方面，evolocumab的FOURIER試驗之2年內心肌梗塞次族群分析顯示，evolocumab相對於安慰劑於關鍵次要療效指標(心血管死亡、心肌梗塞或中風)的風險統計上顯著下降(0.76 [0.64至0.89])，與1年內心肌梗塞次族群使用evolocumab之風險下降程度相似(詳參內文表八)。而有關alirocumab的試驗ODYSSEY OUTCOMES僅納入1年內發生ACS者，故有關alirocumab於延長發生重大ASCVD事件後之時限，未尋獲相關療效證據可供參考。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議^a

加拿大CDA-AMC、澳洲PBAC及英國NICE皆已建議給付本案藥品PCSK9血脂調節劑evolocumab及alirocumab成分藥品作為已發生重大心血管事件之成人病人的治療選擇，相關建議彙整如後表：

	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
Evolocumab	<ul style="list-style-type: none"> • 民國 113 年 5 月公告草案 • 近期發生 ACS 的成年病人，經中等至高強度的 statin 合併或無合併 ezetimibe 治療後，LDL-C 仍 ≥ 1.8 mmol/L 者(約 69.6 mg/dL)。 • 發生重大心血管事件後之時限為自 ACS 住院起 52 週內。 	<ul style="list-style-type: none"> • 民國 111 年 7 月公告 • ASCVD 病人合併心血管高風險因子* (包括 FH)，其在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療之下 LDL-C 仍超過 1.8 mmol/L 者 (約 69.6 mg/dL)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 民國 105 年 6 月公告 • 心血管疾病極高風險者，在可耐受之最大劑量的降血脂治療之下，其 LDL-C 持續 ≥ 3.5 mmol/L (約 135.3 mg/dL)。
Alirocumab	<ul style="list-style-type: none"> • 民國 105 年 7 月公告[†] • 需額外降低 LDL-C 並具心血管事件高風險的成人病人，LDL-C 起始治療值為 2.0 mmol/L (約 77.3 mg/dL)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 民國 109 年 3 月公告 • non-FH 合併 ASCVD 病人，其 LDL-C 超過 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL) 且有額外的心血管高風險因子*。 	<ul style="list-style-type: none"> • 民國 105 年 6 月公告 • 心血管疾病極高風險者，在可耐受之最大劑量的降血脂治療之下，其 LDL-C 持續 ≥ 3.5 mmol/L (約 135.3 mg/dL)。

^a 主要醫療科技評估組織：

- 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。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
			mg/dL)。
<p>* 澳洲 PBAC 針對非家族性高膽固醇血症的病人，除了 ASCVD 尚須額外的心血管高風險因子，定義為：(1)在兩個或多個血管區域(冠狀動脈、腦部或周邊)患有 ASCVD；(2)患有嚴重的多血管冠心病，定義為至少兩條大血管至少 50%狹窄；(3)過去 5 年內至少發生過 2 次重大心血管事件(心肌梗塞、不穩定心絞痛、中風或非計畫性血管再通術)；(4)患有糖尿病伴隨微白蛋白尿；(5)患有糖尿病且 60 歲以上；(6)患有糖尿病的原住民或托雷斯海峽島民；(7)次級預防的 TIMI score ≥4 分。</p> <p>† 根據民國 113 年 5 月公告的 evolocumab 建議草案文件，截至民國 108 年 10 月止，加拿大主管機關與廠商之間未能達成協議，故加拿大藥物計畫尚未給付 alirocumab 於 ASCVD 相關適應症。</p> <p>縮寫：ACS=急性冠狀動脈症候群(acute coronary syndrome); 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); TIMI=thrombolysis in myocardial infarction 風險指數。</p>			

三、財務影響評估

本報告綜合參考各建議者之推估架構及參數來源，並經諮詢臨床專家後，以健保資料庫分析符合本案目標族群人數，並進一步根據建議者提供之資料估算本案藥品之使用人數，再以 PCSK9i 兩藥品 (Praluent、Repatha) 之市占率推估藥費及財務影響。各建議者與本報告之未來五年推估結果彙整如後表。

推估項目	社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會	台灣動脈硬化暨血管病醫學會	社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會	Praluent [®] 廠商	Repatha [®] 廠商	查驗中心推估
修訂前 PCSK9i 使用人數	600 人至 1,200 人	/	600 人至 1,150 人	600 人至 1,100 人	/	500 人至 700 人
修訂前年度藥費	0.45 億至 0.86 億元	/	0.45 億元至 0.86 億元	0.46 億至 0.86 億元	/	0.42 億至 0.63 億元
修訂後 PCSK9i 使用人數	2,700 人至 6,700 人	3,000 人至 7,000 人	2,800 人至 6,800 人	2,700 人至 6,800 人	2,800 人至 6,800 人	1,900 人至 6,800 人
修訂後年度藥費	2.03 億至 5.04 億元	2.25 億至 5.26 億元	2.1 億元至 5.11 億元	2.01 億至 5.14 億元	/	1.76 億至 6.26 億元
PCSK9i 增加人數	2,100 人至 5,600 人	/		2,100 人至 5,700 人	2,300 人至 6,300 人	1,500 人至 6,100 人
財務影響	1.58 億至 4.17 億元	1.8 億至 4.4 億元	1.65 億元至 4.25 億元	1.55 億至 4.28 億元	1.93 億至 5.17 億元	1.34 億至 5.63 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議修訂 PCSK9 血脂調節劑之給付條件，同意下修 LDL-C 起始治療值自 135 mg/dL 降為 100 mg/dL。本報告以建議給付規定及健保署提供之本案藥品健保支付價，重新推估財務影響，預估修訂給付規定後相較於修訂前，未來五年 PCSK9i 增加人數為第一年 1,191 人至第五年 5,005 人，財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 4.43 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 8 月藥品專家諮詢會議討論，建議修訂 PCSK9 血脂調節劑之給付條件，包含延長經事前審查核准後每次申請核准使用之時間，且於再次申請無需檢附報告，以及下修 LDL-C 起始治療值自 135 mg/dL 降為 100 mg/dL。爰此，本報告進行財務影響更新。

因此，本報告以健保署提供本案兩藥品之健保支付價，並參考查驗中心另一同等臨床地位藥品的評估報告設定調整人數估算相關參數與假設，重新推估財務影響，預估未來五年（2025 年至 2029 年）修訂給付規定後相較修訂前 PCSK9i 增加人數為第一年 1,191 人至第五年 5,005 人，財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 4.43 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

PCSK9^b血脂調節劑含 evolocumab 成分藥品（如 Repatha[®]）及含 alirocumab 成分藥品（如 Praluent[®]），前後於 2016 年 12 月及 2017 年 2 月獲得我國上市許可，適應症為預防心血管事件^c及原發性高脂血症^d（primary hyperlipidemia），並分別於 2020 年 4 月及 2020 年 1 月納入健保收載，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（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（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）之成人病人」，作為心血管事件的次級預防（secondary prevention），現行給付規定詳見附錄一[1-5]。

此次社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會、台灣動脈硬化暨血管病醫學會、社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會、台灣安進藥品有限公司以及賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）建議修訂本案藥品的給付規定簡述如後表，給付規定對照表詳見附錄二：

建議者建議修訂給付規定說明（詳見附錄二）
1. 延長經事前審查核准後每次申請核准使用之時間（每次申請得核准使用 6 個月改為 12 個月），且於再次申請時無須檢附報告（原先需檢附報告）。
2. 延長給付於發生重大心血管事件後之時限（發生重大心血管事件之後一年內改為兩年內）。
3. 下修 LDL-C 起始治療值自 135 mg/dL 降為 100 mg/dL。

針對建議者建議修訂之給付範圍，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就本案評估主題協助提供醫療科技評估報告，以供後續會議研議參考。基於查驗中心先前已針對本案藥品完成多份醫療科技評估報告，本次針對建議修訂之給付範圍以補充報告呈現。

^b 全稱為 pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9。PCSK9 血脂調節劑藉由抑制 PCSK9 與低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）受體鍵結，使得 LDL 受體的數量增加並使之清除 LDL，故能降低低密度脂蛋白膽固醇（LDL-cholesterol, LDL-C）之濃度[1, 2]。

^c 於預防心血管事件，evolocumab 適應症為「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」；alirocumab 適應症為「對於已確診心血管疾病的成年病人，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」[1, 2]。

^d 於原發性高脂血症（包含異合子家族性高膽固醇血症），evolocumab 適應症為「1.可單獨使用或併用其他降 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[heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH]）成人病人之 LDL-C。2.作為飲食及併用其他降 LDL-C 藥物的輔助治療，以降低 10 歲以上兒童及青少年 HeFH 病人之 LDL-C」；alirocumab 適應症為「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脂血症成年病人之 LDL-C」[1, 2]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

本報告於療效評估部分更新治療指引、主要醫療科技評估組織之相關給付建議，並參考建議者提供之事證，以更新相關療效證據。

(一) 治療指引之相關建議

1. 2019 年歐洲心臟病學會/歐洲動脈粥狀硬化學會 (ESC/EAS^e) 血脂異常 (dyslipidemias) 治療指引：血脂調節以降低心血管風險[6]

ESC/EAS 根據病人的心血管風險分類 (定義詳見表一) 和病人未接受治療時的 LDL-C 值制定治療策略。本案目標族群「已發生重大 ASCVD 事件之成人病人」屬於 ESC/EAS 定義的極高風險族群 (very-high-risk)，建議 LDL-C 治療目標為較基期^f降低 $\geq 50\%$ ，且 LDL-C 目標為 < 55 mg/dL (建議等級 I；證據等級 A)；若在未接受治療時的 LDL-C 值 > 55 mg/dL，其次級預防的治療策略包含生活型態介入 (lifestyle intervention) 合併藥物治療 (建議等級 I^g；證據等級 A^h)。

針對本案目標適應症「心血管事件之次級預防」，ESC/EAS 建議「針對心血管風險極高的病人，在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療下仍未達到治療目標 (定義請見表二) 時，建議與 PCSK9 抑制劑合併使用 (建議等級 I；證據等級 A)」。

針對 PCSK9 抑制劑的使用最佳時機，ESC/EAS 指出，目前仍不曉得 PCSK9 抑制劑治療急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS) 和中風病人的最佳時機，有關 ACS 和中風病人究竟需要在事件發生後多早期便添加 PCSK9 抑制劑治療，仍有待後續更多研究確定。

表一、2019 年 ESC/EAS 心血管風險分類[6]

風險分類	定義
極高風險 (very-high-risk)	具下列情形之一者： <ul style="list-style-type: none"> ASCVD，包括曾發生 ACS (MI 或不穩定心絞痛)、穩定心絞痛、冠狀動脈血管再通術 (PCI、CABG 和其他動脈血管再通術)、中風和 TIA、PAD，及冠狀動脈造影或電腦斷層顯示兩條主要冠狀動脈狹窄$> 50\%$，或頸動脈超音波顯示明顯斑塊。 糖尿病伴隨(1)標的器官損傷*，或(2)≥ 3個重要危險因子[†]，或(3)病程> 20年的早發性第一型糖尿病。 重度 CKD (eGFR< 30 mL/min/1.73 m²)

^e 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)。

^f 指病人未服用任何降 LDL-C 藥物時的 LDL-C 濃度。對於正在服用降 LDL-C 藥物者，應根據藥物的平均降 LDL-C 之效果估計基期 (未接受治療) 的 LDL-C 濃度。

^g 有證據和/或普遍認為該項治療或手術是有益的 (beneficial, useful, effective)。

^h 證據來自多項隨機臨床試驗 (randomized clinical trials) 或統合分析 (meta-analyses)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

風險分類	定義
	<ul style="list-style-type: none"> • 評估 10 年 SCORE[‡]風險≥10%。 • FH 合併 ASCVD 或其他重要危險因子[†]。
高風險(high-risk)	具下列情形之一者： <ul style="list-style-type: none"> • 單一危險因子顯著提升，尤其是總膽固醇>310 mg/dL、LDL-C>190 mg/dL、血壓收縮壓≥180 mmHg 或舒張壓≥110 mmHg。 • 無其他重要危險因子[†]的 FH 病人。 • 未有標的器官損傷的糖尿病病人，且糖尿病病程>10 年或具其他額外的危險因子。 • 中度 CKD (eGFR 30 至 59 mL/min/1.73 m²)。 • 評估 10 年 SCORE[‡]風險≥5%且<10%。
中等風險(moderate-risk)	<ul style="list-style-type: none"> • 糖尿病病程<10 年且無其他危險因子的年輕病人(第一型<35 歲；第二型<50 歲)。 • 評估 10 年 SCORE[‡]風險≥1%且<5%。
低風險(low-risk)	評估 10 年 SCORE [‡] 風險≤1%。

* target organ damage，定義為微量白蛋白尿(microalbuminuria)、視網膜病變或神經病變。

† ASCVD 重要危險因子包括高膽固醇、高血壓、抽菸、糖尿病和肥胖。

‡ ESC 用以評估歐洲地區病人未來 10 年內發生致死性心血管事件的風險，只需於網頁 <http://www.HeartScore.org> 鍵入出生年月、性別、收縮壓、總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、LDL-C、及抽菸狀態，即可生成未來 10 年的心血管風險預測及對應的生活型態建議。

縮寫全稱：CABG=冠狀動脈繞道術(coronary artery bypass graft); CKD=慢性腎臟病(chronic kidney disease); eGFR=腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate); FH=家族性高膽固醇血症(familial hypercholesterolemia); MI=心肌梗塞(myocardial infarction); PAD=周邊動脈疾病(peripheral arterial disease); PCI=經皮冠狀動脈介入術(percuteaneous coronary intervention); SCORE=系統性冠心病風險評估法(Systematic Coronary Risk Estimation); TIA=暫時性腦缺血(transient ischemic attack)。

表二、2019 年 ESC/EAS 對預防心血管事件的治療目標(僅截取血脂相關資訊)[6]

血脂管理的主要治療目標	
LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> • 極高風險：較基期*降低≥50%，且<55 mg/dL • 高風險：較基期*降低≥50%，且<70 mg/dL • 中等風險：<100 mg/dL • 低風險：<116 mg/dL
血脂管理的次要治療目標	
Non-HDL-C (總膽固醇扣除 HDL-C)	<ul style="list-style-type: none"> • 極高風險：<85 mg/dL • 高風險：<100 mg/dL • 中等風險：<130 mg/dL
ApoB	<ul style="list-style-type: none"> • 極高風險：<65 mg/dL • 高風險：<80 mg/dL • 中等風險：<100 mg/dL

* 指病人未服用任何降 LDL-C 藥物時的 LDL-C 濃度。對於正在服用降 LDL-C 藥物者，應根據藥物的平均降 LDL-C 之效果估計基期(未接受治療)的 LDL-C 濃度。

縮寫全稱：Apo=脂蛋白元(apolipoprotein); HDL-C=高密度脂蛋白膽固醇(high-density lipoprotein-cholesterol)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 2018 年美國心臟協會/美國心臟病學會 (American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee, AHA/ACC) 血中膽固醇治療指引[7] 及 2023 年慢性冠狀動脈疾病ⁱ (chronic coronary disease) 治療指引[8]

AHA/ACC 針對 ASCVD 病人的心血管事件次級預防之治療流程圖如圖一。根據 2018 年 AHA/ACC 治療指引，「心血管事件極高風險^j」的 ASCVD 病人若在使用最大劑量降 LDL-C 藥物且 LDL-C ≥ 70 mg/dL (或 non-HDL-C ≥ 100 mg/dL)，在臨床醫師與病人討論淨效益、安全性和成本後，添加 PCSK9 抑制劑是合理的 (建議等級 IIa^k；證據等級 A^l) [7]。然而，由於 AHA/ACC 對於極高風險的定義較 ESC 更為嚴格，本案目標族群「已發生重大 ASCVD 事件之成人病人」可能僅部分符合 AHA/ACC 定義的極高風險族群 (詳見表三)；考量 PCSK9 抑制劑於我國的使用情境，倘若病人僅發生 1 次重大 ASCVD 事件，除了經最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療後 LDL-C 仍 ≥ 100 mg/dL，則還需至少一項高風險因子 (如年齡 ≥ 65 歲、有家族性高膽固醇血症 [familial hypercholesterolemia, FH]、糖尿病、慢性腎衰竭等)，方能符合 AHA/ACC 定義的極高風險族群。

根據 2023 年 AHA/ACC 的慢性冠狀動脈疾病治療指引[8]，PCSK9 單株抗體在美國的治療成本自進入市場以來已下降約 60% (從每年約 14,000 美元降至每年 5,850 美元)，然而，在此價格下，慢性冠狀動脈疾病的極高風險族群使用 PCSK9 單株抗體的成本效益尚無法確定。AHA/ACC 認為，PCSK9 抑制劑對於復發事件風險高的病人 (如近期 [12 個月內] 發生 ACS、有症狀的周邊動脈疾病 [peripheral arterial disease, PAD] 或 FH 的病人) 可能具有中等價值^m；對於因嚴重的藥物相關副作用而無法耐受 statin 的病人，也可能改善 PCSK9 抑制劑的成本效益。

表三、AHA/ACC 針對極高風險的定義[7, 8]

極高風險定義
<ul style="list-style-type: none"> • 有<u>多次</u>ⁿ重大 ASCVD 事件病史，或 • 1 次重大 ASCVD 事件合併 2 個以上[†]高風險因子
重大 ASCVD 事件定義
<ul style="list-style-type: none"> • 近期發生 ACS (最近 12 個月內) • 心肌梗塞病史 (除了上述近期發生的 ACS 之外) • 缺血性中風病史

ⁱ 該指引為前述門診病人提供降低 ASCVD 事件及心衰竭風險之治療建議，部分屬於本案目標族群之一。指引適用族群包括 1. 因 ACS 事件或冠狀動脈血管再通術住院，以及所有急性心血管問題穩定後出院者；2. 患有左心室收縮功能障礙和已知或疑似冠狀動脈疾病或缺血性心肌病變者；3. 患有穩定心絞痛症狀接受治療者；4. 有心絞痛症狀和冠狀動脈痙攣或微血管性心絞痛的證據；5. 僅基於檢查結果 (壓力測試、冠狀動脈造影)，經臨床醫師診斷為慢性冠狀動脈疾病。

^j 定義包括過去曾發生多次重大 ASCVD 事件，或 1 次重大 ASCVD 事件合併多個 (≥ 2 個) 高風險因子 (參見表三)，此族群未來發生 ASCVD 事件的風險極高。

^k 中等建議 (moderate)，效益大於風險。

^l 證據來自多項高品質的隨機對照試驗 (randomized controlled trials, RCTs) 或統合分析。

^m 定義為每獲得一經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 約需 50,000 至 150,000 美元 (per QALY gained)。

ⁿ 本報告以底線標示與本案目標族群定義略有不同之處。

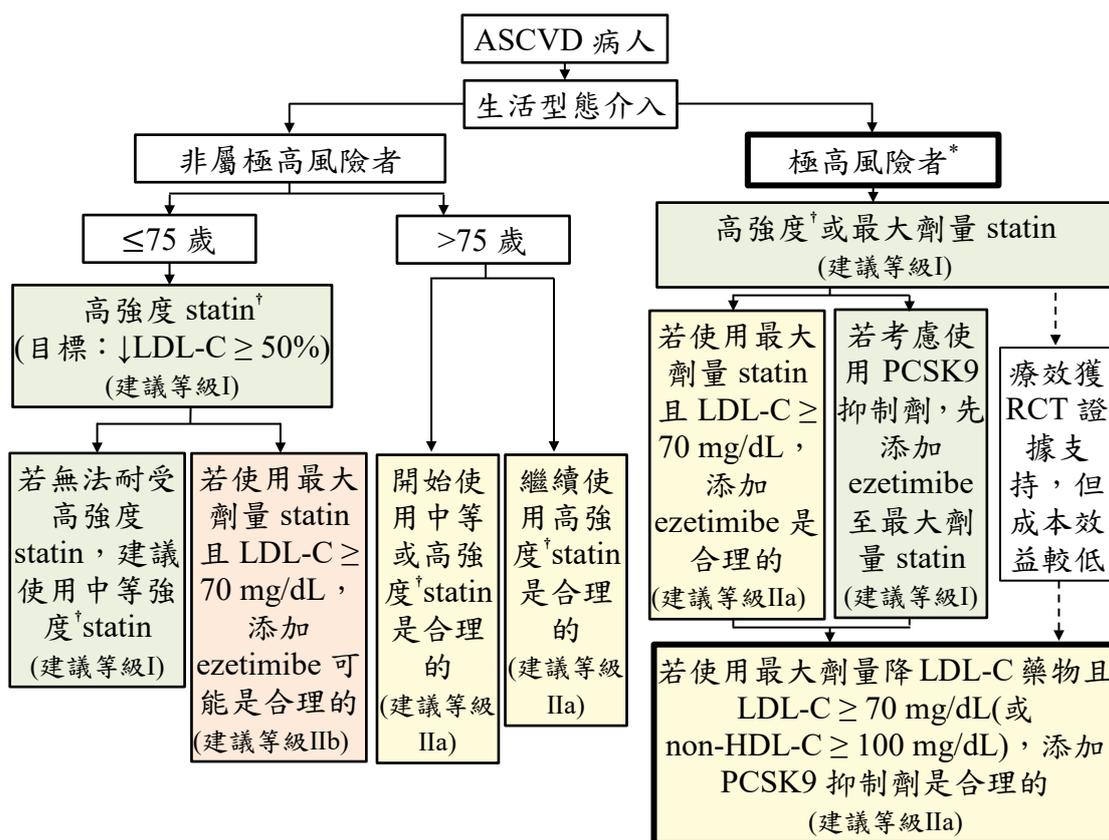
財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

• 症狀性 PAD(踝臂收縮壓比值[Ankle-Brachial Index]<0.85 的跛行，或有血管再通術或截肢的治療史)
高風險因子定義
• 年齡≥65 歲
• 家族性高膽固醇血症 [‡]
• 除重大 ASCVD 事件之外，曾接受冠狀動脈繞道術或經皮冠狀動脈介入術
• 糖尿病
• 高血壓
• 慢性腎衰竭(eGFR 15 至 59 mL/min/1.73 m ²)
• 抽菸
• 在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療下，LDL-C 仍≥100 mg/dL
• 鬱血性心衰竭病史

[†] 2018 年 AHA/ACC 血中膽固醇治療指引僅定義多個(multiple)高風險因子，而在 2023 年 AHA/ACC 慢性冠狀動脈疾病治療指引則明確定義為合併≥2 個高風險因子。

[‡] 家族性高膽固醇血症病人的治療通常需要合併降血指治療並轉診至臨床專家，並且可能需要進行脂蛋白分離術(lipoprotein apheresis)。

縮寫全稱：eGFR=腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate)



圖一、AHA/ACC 針對 ASCVD 病人心血管事件次級預防之治療流程圖[7]

建議等級I(綠色)表示強烈建議，效益遠大於風險；建議等級IIa(黃色)表示中等建議，效益大於風險；建議等級IIb(橘色)表示建議等級較弱，效益大於等於風險。

* 包括曾發生多次重大 ASCVD 事件，或 1 次重大 ASCVD 事件合併多個高風險因子(參見表三)。

[†] 低、中、高強度 statin 定義：高強度 statin 定義為降 LDL-C 程度≥50%；中等強度 statin 定義為降 LDL-C 程度 30%至 49%；低強度 statin 定義為降 LDL-C 程度<30%。

縮寫全稱：RCT=隨機對照試驗(randomized controlled trial)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 2022 年中華民國血脂及動脈硬化學會 (Taiwan Society of Lipids & Atherosclerosis, TSLA) 針對心血管事件高風險病人 (冠狀動脈疾病、PAD 和缺血性中風) 的血脂治療指引更新[9]

TSLA 根據國際治療指引及亞洲族群之相關研究，針對不同 ASCVD 建議之 LDL-C 治療目標如表四所示。針對本案目標族群，該治療指引建議「對於有缺血性中風或暫時性腦缺血、腦/頸動脈粥狀硬化性狹窄，或已知冠狀動脈疾病的病人，若在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療下，LDL-C 仍 \geq 70 mg/dL，添加 PCSK9 抑制劑是合理的 (建議等級IIa^o；證據等級 B^p)」。

表四、中華民國血脂及動脈硬化學會針對 ASCVD 建議之 LDL-C 治療目標[9]

ASCVD 疾病分類	建議 LDL-C 治療目標
冠狀動脈疾病或 ACS	< 70 mg/dL
冠狀動脈疾病或 ACS 合併下列高風險情形之一 <ul style="list-style-type: none"> • ACS 和糖尿病 • 近期發生心肌梗塞 (最近 12 個月內) • 過去曾發生\geq2 次心肌梗塞 • 多血管(multivessel)冠狀動脈疾病 • 伴隨 PAD 	可考慮 < 55 mg/dL
PAD	< 70 mg/dL
• PAD 合併冠狀動脈疾病或頸動脈狹窄	可考慮 < 55 mg/dL
缺血性中風或暫時性腦缺血、腦/頸動脈粥狀硬化性狹窄，或已知冠狀動脈疾病	< 70 mg/dL

(二) 主要醫療科技評估組織之相關給付建議

由於主要醫療科技評估組織(加拿大 CDA-AMC^q、澳洲 PBAC^r、英國 NICE^s) 在評估 PCSK9 抑制劑 evolocumab 及 alirocumab 時，因評估時間有異，且評估的適用對象略有不同 (可能包括尚未發生重大 ASCVD 事件之家族性高膽固醇血症 [FH] 成人病人)，致使各醫療科技評估組織於療效評估所參酌的臨床試驗不一致，故本報告整理針對本案目標族群「已發生重大 ASCVD 事件之成人病人」且被主要醫療科技評估組織引用至少一次的試驗設計於附錄三及附錄四，相關療效與安全性摘要整理如表五及表六。針對這些臨床試驗，評估內容詳見各主要醫療科技評估組織的評估報告摘述。

^o 證據/意見的權重傾向效用/療效。

^p 證據來自單一隨機臨床試驗、統合分析或大型非隨機研究。

^q 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 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

^r PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫。

^s NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表五、主要醫療科技評估組織主要參酌，且與本案較為相關之臨床試驗資訊-evolocumab (依發表年份排序)

試驗名稱(年), 試驗維持雙盲時間	試驗藥物用法用量	納入試驗人數(人)	基期 LDL-C 平均 (mg/dL)	療效指標							安全性指標			
				LDL-C 較基期改變量(%) 平均改變量差值(95% CI)		MACE*, n (%) HR (95% CI)		心血管死亡, n (%) HR (95% CI)		全死因死亡, n (%) HR (95% CI)		任何不良事件, n (%)	過敏反應, n (%)	注射部位反應, n (%)
FOURIER (2017)[10], 追蹤時間中位數 2.2 年	evolocumab 140 mg Q2W 或 420 mg Q4W	13,784	92	-67	-59 (-60 to -58)	1,344 (9.8)	0.85 (0.79 to 0.92)	251 (1.8)	1.05 (0.88 to 1.25)	444 (3.2)	1.04 (0.91 to 1.19)	10,664 (77.4)	420 (3.1)	296 (2.1)
	安慰劑	13,780	92	-7		1,563 (11.3)		240 (1.7)		426 (3.1)		10,644 (77.4)	393 (2.9)	219 (1.6)
EVOPACS (2019)[11], 8 週	atorvastatin 40 mg QD + evolocumab 420 mg Q4W	155	140	-77	-41 (-45 to -36)	NR	NR	2 (1.3)‡	NR	2 (1.3)‡	NR	78 (50.3)	1 (0.6)	5 (3.2)
	atorvastatin 40 mg QD + 安慰劑	153†	132	-35		NR		0‡		0‡		77 (50.7)	0	3 (2.0)

粗體字表示兩組之間具有統計顯著差異。除另行說明，此處皆以最新發表之文獻，擷取試驗維持雙盲時間的療效及安全性數據。

試驗納入條件及主要療效指標說明：

- FOURIER 試驗納入年齡 40 至 85 歲，有 ASCVD 病史、心血管事件復發風險極高者，且使用 statin 治療下 LDL-C>70 mg/dL；主要療效指標為重大心血管事件。
- EVOPACS 試驗納入近期(1 年內)發生 ACS 者，且已使用高強度 statin 治療至少 4 週之下 LDL-C≥70 mg/dL，或已使用低至中等強度 statin 治療至少 4 週之下 LDL-C≥90 mg/dL，或未使用 statin 治療之下 LDL-C≥125 mg/dL；主要療效指標為基期至第八週的 LDL-C 下降%。

* 重大心血管事件參考 FOURIER 試驗的主要複合性療效指標，定義為心血管死亡、心肌梗塞、中風、需要住院治療的不穩定心絞痛，或冠狀動脈血管再通術。

† EVOPACS 試驗的安慰劑組有 1 人在隨機分派後撤回知情同意且未接受治療，故療效與安全性分析為人 152。

‡ 數值取自安全性資料。

縮寫全稱：MACE=重大心血管事件(major adverse cardiovascular events); NR=未報告(non-reported); Q2W=每 2 週一次(every 2 weeks); Q4W=每 4 週一次(every 4 weeks); QD=每日一次(every day)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表六、主要醫療科技評估組織主要參酌，且與本案較為相關之臨床試驗資訊- alirocumab (依發表年份排序)

試驗名稱(年), 試驗維持雙盲時間	試驗藥物用法用量	納入試驗人數(人)	基期 LDL-C 平均 (mg/dL)	療效指標						安全性指標				
				LDL-C 較基期改變量(%) 平均改變量差值(95% CI)		MACE*, n (%) HR (95% CI)	心血管死亡, n (%) HR (95% CI)		全死因死亡, n (%) HR (95% CI)		任何不良事件, n (%)	過敏反應, n (%)	注射部位反應, n (%)	
ODYSSEY COMBO I (2015)[12], 52 週	alirocumab 75 或 150 mg [†] Q2W	209 [‡]	100	-42	NR	4 (1.9) [§]		1 (0.5) [§]		2 (1.0) [§]		157 (75.8)	18 (8.7)	11 (5.3)
	安慰劑	107 [‡]	106	1		2 (1.9) [§]		1 (0.9) [§]		3 (2.8) [§]		81 (75.7)	7 (6.5)	3 (2.8)
ODYSSEY COMBO II (2015[13]/2017[14]), 104 週	alirocumab 75 或 150 mg [†] Q2W	479 [‡]	108	-49	-32 (-38 to -26)	23 (4.8) [§]		4 (0.8) [§]		6 (1.3) [§]		391 (81.6)	38 (7.9)	13 (2.7)
	ezetimibe 10 mg QD	241 [‡]	104	-17		8 (3.3) [§]		2 (0.8) [§]		6 (2.5) [§]		198 (82.2)	17 (7.1)	3 (1.2)
ODYSSEY LONG TERM (2015)[15], 78 週	alirocumab 150 mg Q2W	1,553 [‡]	123	-52	-56 (-59 to -53)	27 (1.7) [§]		4 (0.3) [§]		8 (0.5) [§]		1,255 (81.0)	156 (10.1)	91 (5.9)
	安慰劑	788 [‡]	122	4		26 (3.3) [§]		7 (0.9) [§]		10 (1.3) [§]		650 (82.5)	75 (9.5)	33 (4.2)
ODYSSEY ALTERNATIVE (2015)[16], 24 週 statin 不耐受者	alirocumab 75 或 150 mg [†] Q2W	126	191	-45	-30 (-37 to -24)	NR		0 [§]		0 [§]		104 (82.5)	NR	6 (4.8)
	ezetimibe 10 mg QD	125 [‡]	194	-15		NR		0 [§]		0 [§]		100 (80.6)	NR	6 (4.8)
	atorvastatin 20 mg QD	63 [‡]	187	NR		NR		0 [§]		0 [§]		54 (85.7)	NR	1 (1.)
ODYSSEY OUTCOMES (2018)[17], 追蹤時間中位數 2.8 年	alirocumab 75 或 150 mg [†] Q2W	9,462 [‡]	92	-28	-40 (-45 to -35) ^[18]	903 (9.5)	0.85 (0.78)	240 (2.5)	0.88 (0.74)	334 (3.5)	0.85 (0.73)	7,165 (75.8)	748 (7.9)	360 (3.8)
	安慰劑	9,462 [‡]	92	12		1,052 (11.1)	to 0.93)	271 (2.9)	to 1.05)	392 (4.1)	to 0.98)	7,282 (77.1)	736 (7.8)	203 (2.1)

粗體字表示兩組之間具有統計顯著差異。除另行說明，此處皆以最新發表之文獻，擷取試驗維持雙盲時間的療效及安全性數據。
試驗納入條件及主要療效指標說明：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- ODYSSEY COMBO I及 COMBO II試驗皆納入 LDL-C \geq 1.8 mmol/L(約 69.6 mg/dL)且具有冠狀動脈心臟病(CHD)，或 LDL-C \geq 2.6 mmol/L(約 100.5 mg/dL)且有等同於 CHD 風險者(定義為 PAD、缺血性中風、中度慢性腎臟病、糖尿病伴隨 \geq 2 個危險因子)；主要療效指標為基期至第 24 週 LDL-C 變化%。
 - ODYSSEY LONG TERM 試驗納入 LDL-C \geq 1.8 mmol/L 且具有 CHD 或等同於 CHD 風險者，或 LDL-C \geq 1.8 mmol/L 且為 HeFH 者(約佔 17.7%)；主要療效指標為治療期間出現的不良事件。
 - ODYSSEY ALTERNATIVE 試驗納入 HeFH 或 non-FH 伴隨心血管風險且 statin 不耐受者，針對極高風險 LDL-C 需 \geq 70 mg/dL；高風險 LDL-C 需 \geq 100 mg/dL；主要療效指標為基期至第 24 週 LDL-C 變化%。
 - ODYSSEY OUTCOMES 試驗納入年齡 \geq 40 歲、LDL-C $>$ 70 mg/dL，且近期($<$ 52 週)因 ACS 住院者；主要療效指標為重大心血管事件。
- * 此處的重大心血管事件參考 ODYSSEY OUTCOMES 試驗的主要複合性療效指標，定義為冠狀動脈心臟病死亡、非致死性心肌梗塞、致死性或非致死性缺血性中風，或需要住院治療的不穩定心絞痛。

† alirocumab 劑量根據不同試驗的治療目標值可調高至每 2 週 150 mg。

‡ 表列臨床試驗實際使用於療效與安全性分析人數說明如下：

- ODYSSEY COMBO I試驗的 alirocumab 組實際接受治療者為 207 人(安全性分析)，療效分析排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 205 人，被研究者視為治療意向族群(intent-to-treat, ITT)；安慰劑組實際接受治療者為 107 人(安全性分析)，療效分析 ITT 族群排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 106 人。
- ODYSSEY COMBO II試驗的 alirocumab 組療效分析排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 467 人，被研究者視為 ITT 族群；ezetimibe 組的療效分析 ITT 族群排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 240 人。
- ODYSSEY LONG TERM 試驗的 alirocumab 組實際接受治療者為 1,550 人(安全性分析)，療效分析排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 1,530 人，被研究者視為 ITT 族群；安慰劑組的療效分析 ITT 族群排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 780 人。
- ODYSSEY ALTERNATIVE 試驗的 ezetimibe 組實際接受治療者為 124 人(安全性分析)，療效分析排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 122 人，被研究者視為 ITT 族群；atorvastatin 組的療效分析 ITT 族群排除缺少 LDL-C 濃度數值者後剩 62 人。
- ODYSSEY OUTCOMES 試驗的 alirocumab 組實際接受治療者為 9,451 人(安全性分析)；安慰劑組實際接受治療者為 9,443 人(安全性分析)。

§ 數值取自安全性資料。本報告參考 CDA-AMC 評估報告[19]，亦將其列在療效指標結果。

縮寫全稱：MACE=重大心血管事件(major adverse cardiovascular events); NR=未報告(non-reported); Q2W=每 2 週一次(every 2 weeks); QD=每日一次(every day)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 加拿大 CDA-AMC

至 2024 年 6 月 20 日止，於 CDA-AMC 網頁鍵入關鍵字「evolocumab」，查獲 3 份與本案相關之紀錄，其中 2 份分別於 2016 年 1 月^s[20]及 2017 年 11 月^t[21]公告，另 1 份再評估作業（reassessment）之評議於 2024 年 5 月公告建議草案文件[22]，正式評估報告尚未公布；鍵入關鍵字「alirocumab」，查獲 1 份與本案相關之紀錄於 2016 年 7 月公告[19]。本報告針對 evolocumab 及 alirocumab 最新公告的評估報告和建議草案文件，分別簡述如後。

(1) evolocumab（建議草案，正式評估報告尚未公布）[22]

A. 再評估作業的背景說明

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Review Committee, CDEC）已於 2017 年 11 月**建議給付** evolocumab 作為「近期發生 ACS 的成年病人，經最佳降血脂治療（中等至高強度的 statin 合併或無合併 ezetimibe），LDL-C 仍 \geq 1.8 mmol/L（約 69.6 mg/dL）者」[21]。然而，截至 2019 年 7 月止，加拿大主管機關與廠商之間未能達成協議，故目前加拿大的藥物計畫尚未給付 evolocumab 於 ASCVD 相關適應症。若正式評估報告公布，此再評估作業的建議內容將取代 2017 年 11 月公布之建議內容。

B. 給付建議及給付條件

加拿大 CDEC 於 2024 年 5 月公告建議草案文件，初步**建議給付** evolocumab 用於「降低原發性高血脂症（包括 HeFH 和 ASCVD）成年病人的 LDL-C 值」，且需符合下列條件：

(a) 起始條件：

I. 近期發生 ACS 的成年病人，定義為自 ACS 住院起 52 週內。

^s 此份報告評估「LDL-C $>$ 2.0 mmol/L ($>$ 77 mg/dL) 且在可耐受之最大劑量的 statin 合併或無合併 ezetimibe 治療下仍未達到治療目標的 HeFH 成年病人」及「需額外降低 LDL-C 的 ASCVD 成人病人，作為飲食及可耐受之最大劑量的 statin 治療的輔助治療」兩個適應症，CDA-AMC 僅建議給付 evolocumab 用於 HeFH 病人；由於 CDA-AMC 評估當時尚無充分證據顯示 evolocumab 降低 ASCVD 病人發生心血管事件的風險，且廠商提供的 DESCARTES-GAUSS-2、LAPLACE-2 及 RUTHERFORD-2 試驗中患有 ASCVD 的病人數過少 ($<$ 35%)，對於臨床結果無法提供足夠的檢定力 (power)，故**不建議**給付用於 ASCVD 成人病人。

^t 在加拿大廠商願意**降價至少 90%**的前提下，CDA-AMC **建議給付** evolocumab 作為「需額外降低 LDL-C 的 ASCVD 成人病人，作為飲食及可耐受之最大劑量的 statin 治療的輔助治療」。給付條件為病人需患有心血管疾病且有未來事件的高風險、LDL-C \geq 1.8 mmol/L (約 69.6 mg/dL) 或 non-HDL-C \geq 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL)，且已接受可耐受之最大劑量的 statin 治療。針對此份評估，CDA-AMC 主要參酌的臨床試驗為 FOURIER 試驗，另提及評估當時已完成的 GLAGOV 試驗亦有 ASCVD 病人數過少，對於臨床結果無法提供足夠檢定力的議題。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- II. 病人即使在可耐受之最大劑量的 statin 治療下，LDL-C 值仍上升，定義為 $LDL-C \geq 1.8 \text{ mmol/L}$ (約 69.6 mg/dL) 或 $non-HDL-C \geq 2.6 \text{ mmol/L}$ (約 100.5 mg/dL)：
- 若 $LDL-C \leq 2.2 \text{ mmol/L}$ (約 85.1 mg/dL) 或 $non-HDL-C \leq 2.9 \text{ mmol/L}$ (約 112.1 mg/dL)，病人必須在開始使用 evolocumab 前已使用 ezetimibe 充分治療；
 - 若 $LDL-C > 2.2 \text{ mmol/L}$ 或 $non-HDL-C > 2.9 \text{ mmol/L}$ ，則得在合併或無合併 ezetimibe 的情況下開始使用 evolocumab。
- (b) 處方條件：
- 應由心臟科醫師開立處方。
 - Evolocumab 不應與其他 PCSK9 抑制劑合併使用。
- (c) 價格條件：降價。
- (d) 採用的可行性：必須解決財務影響的不確定性，以確保採用的可行性。

C. 建議給付理由

一項雙盲、安慰劑對照之 RCT (FOURIER 試驗) 顯示，於已接受 statin 類藥物治療的 ASCVD 病人，使用 evolocumab 與安慰劑相比，可顯著降低心血管事件之複合性指標^u (composite endpoint) 的發生，且主要降低心肌梗塞和冠狀動脈血管再通術的發生，而 FOURIER 試驗的開放式作業延伸性試驗 (open-label extension, OLE) 亦支持早期使用 evolocumab 在降低心肌梗塞風險方面的效益。

根據加拿大廠商提交的資料顯示，evolocumab 與最佳的降血脂背景治療^v相比，遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 值為 87,882 加幣/QALY gained，不具有成本效益。在每 QALY 的願付價格 (willingness to pay) 的閾值設為 50,000 加幣時，evolocumab 需降價 50% 才具有成本效益。

D. 相對療效及安全性相關考量

- (a) CDEC 參酌 FOURIER 試驗 (N=27,564)，包括 2 項次族群分析研究，及 2 項 FOURIER 的開放式作業延伸性試驗^w (OLE) 於 ASCVD 病人的整合分析，以及一項針對急性 ACS 病人的雙盲、安慰劑對照之 RCT (EVOPACS 試驗)，試驗設計與療效結果摘要請見附錄三及表五。
- I. CDEC 指出，在現有療法中添加 evolocumab 的遞增效益很小，且很大程度僅侷限於心肌梗塞風險的減少。FOURIER 試驗中，治療組之間的全因死亡和心血管死亡的發生率沒有顯著差異；此再評估作業中，針對

^u 定義為心血管死亡、心肌梗塞、中風、需要住院治療的不穩定心絞痛，或冠狀動脈血管再通術。

^v 定義為在開始治療前至少 4 週使用中至高強度的 statin 類藥物治療 (至少 atorvastatin 每日 20 mg 或同等劑量)，合併或無合併 ezetimibe。

^w 完成 FOURIER 試驗的受試者可以選擇參加 2 項為期 5 年的 OLE 之一，其中 1 項在北美和東歐進行 (N=5,305)，另 1 項在西歐進行 (N=1,600)。OLE 旨在評估 evolocumab 的長期療效與安全性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

曾患有心血管疾病（心血管高風險）的次族群分析，於治療組之間的心血管死亡的發生率（未報告全因死亡發生率）也觀察到類似的結果。

- II. CDEC 參酌 Gencer 等人 (N=5,711) [23] 及 Sabatine 等人 (N=8,402) [24] 分別針對 FOURIER 試驗 1 年內和 2 年內曾發生心肌梗塞的次族群分析。Gencer 等人的次族群分析顯示，evolocumab 與安慰劑相比於心血管事件降低的效益主要針對心肌梗塞（發生率為 4.50% vs. 6.61%，風險比[hazard ratio, HR]為 0.67；95% CI^x為 0.54 至 0.84）和冠狀動脈血管再通術（發生率為 7.30% vs. 9.79%，HR 為 0.74；95% CI 為 0.62 至 0.89），與 FOURIER 試驗整體族群的表現一致，顯示 FOURIER 試驗的複合性指標很可能取決於心肌梗塞風險的減少。
- III. 在長達 5 年的 FOURIER-OLE 中，對曾患有心肌梗塞之特定次族群分析（ad-hoc subgroup analysis）可作為支持性證據。較早接受 evolocumab 治療的病人與因 FOURIER 試驗隨機分配至安慰劑而延遲治療的病人相比，在降低心肌梗塞風險方面有益。
- (b) 安全性方面，雖然缺乏曾患有 ACS 的次族群分析，但在 FOURIER 試驗中，evolocumab 和安慰劑於治療中出現不良事件（treatment-emergent adverse events）的表現相似，且在 OLE 期間未發現新的安全性議題。
- E. 臨床實務相關考量
- (a) 缺乏 evolocumab 與 ezetimibe 的比較性研究是療效與經濟評估的不確定性^y 來源之一，ezetimibe 於 FOURIER 試驗的使用率過低被認為是關鍵的研究限制。CDA-AMC 諮詢的臨床專家指出，當需要加強降血脂治療時，ezetimibe 通常是 statin 類藥物第一個添加的藥物，與加拿大於 2021 年發布的治療指引[25]建議一致，該指引建議在 LDL-C 介於 1.8 至 2.2 mmol/L（約 69.6 至 85.1 mg/dL）之間，考慮使用 ezetimibe 合併或無合併 PCSK9 抑制劑。
- (b) 臨床專家指出，大多數心血管事件高風險病人在目前的治療方案下無法達到 LDL-C 目標值。此外，對高強度 statin 類藥物的不耐受（例如肌痛症）而導致服藥依從性不良（non-adherence）是臨床實務的挑戰之一；臨床專家估計約有 50% 的病人在 ACS 事件後 1 年內停用 statin 類藥物。
- (c) 針對續用申請（renewal），CDEC 強調，高風險族群將面臨不同程度的心血管事件風險，心臟科醫師於續用申請時需考慮這些因子。CDEC 指出，根據 Gencer 等人的次族群分析顯示，evolocumab 在第 48 週時平均可降低 59.9% 的 LDL-C 值，但結果呈現高度變異。CDEC 建議，若病人的 LDL-C（或 ApoB 或 non-HDL-C）持續高於 2021 年加拿大治療指南中建議的閾值，則應允許其續用申請。
- (d) EVOPACS 試驗結果的解釋受到樣本數小和追蹤時間短（8 週）的限制。臨床專家指出，急性 ACS 病人很可能在住院前未曾使用 statin 類藥物，故其不

^x 95%信賴區間（confidence interval, CI）。

^y CDA-AMC 於 2017 年 11 月評估報告曾指出，由於 FOURIER 試驗的大部分受試者未使用 ezetimibe 治療，使得合併 statin, ezetimibe, evolocumab 的治療效益仍有不確定性；亦無法分析哪些族群適合接受合併 statin, ezetimibe 或 statin, evolocumab 的合併治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

太可能在住院期間開始使用 evolocumab，這種現象在 EVOPACS 試驗也觀察得到，EVOPACS 試驗的 evolocumab 組和安慰劑組中分別有 80%和 76%的病人未曾接受 statin 類藥物治療。在考慮任何附加治療之前，這些病人將先使用 statin 類藥物穩定病情，然而，臨床專家認為，病情穩定的急性心肌梗塞病人對 evolocumab 治療的反應可能與非急性心肌梗塞病人相似。

(2) alirocumab^z[19]

加拿大藥物專家委員會 (CDEC) 於 2016 年 7 月公告建議給付 alirocumab 用於「HeFH^{aa}」及「ASCVD」病人，此份評估報告釋出後，並未有更新的評估報告可供參考。以下主要以 ASCVD 適應症進行摘要：

A. 給付建議及給付條件

CDEC 建議給付 alirocumab 用於「需額外降低 LDL-C 並具心血管事件高風險的成人病人，作為飲食及可耐受之最大劑量的 statin 治療的輔助治療」，且需符合下列條件：

(a) 臨床條件：

- 病人無法達到目前臨床治療指引的 LDL-C 治療目標 (2.0 mmol/L，約 77.3 mg/dL)；
- 病人已接受可耐受之標準治療 (可耐受之最大劑量的 statin 合併或無合併 ezetimibe)。

(b) 降價。

B. 建議給付理由

兩項針對心血管事件高風險者的雙盲 RCTs (COMBO I和 COMBO II試驗) 以及一項混和心血管事件高風險和/或 HeFH 病人的 RCT (ODYSSEY LONG TERM)，均顯示 alirocumab (每 2 週 75 mg 或 150 mg) 在降低 LDL-C 濃度方面統計顯著優於安慰劑，且達到 LDL-C 治療目標的病人比率也顯著高於安慰劑。CDEC 認為需降價^{bb} 方能使 alirocumab 具成本效益。

C. 相對療效及安全性相關考量

^z 根據 2024 年 5 月公告的 evolocumab 建議草案文件[22]，截至 2019 年 10 月止，加拿大主管機關與廠商之間未能達成協議，故加拿大藥物計畫尚未給付 alirocumab 於 ASCVD 相關適應症。

^{aa} CDEC 建議收載 alirocumab 用於「需額外降低 LDL-C 的 HeFH 成年病人，作為飲食及可耐受之最大劑量的 statin 治療的輔助治療」，給付條件為：(1)病人確診為 HeFH，且無法達到目前臨床指引的 LDL-C 治療目標，並已接受可耐受之標準治療 (可耐受之最大劑量的 statin 合併或無合併 ezetimibe)；(2)降價。建議理由為針對患有 HeFH 的 3 個 RCTs (FH1、FH2 及 HIGH FH 試驗) 及患有 HeFH 者及/或心血管事件高風險的 1 個 RCT (LONG TERM 試驗) 均顯示 alirocumab (每 2 週 75 或 150 mg) 於降低 LDL-C 濃度方面統計顯著優於安慰劑，且達到事前定義 LDL-C 目標的病人比率也於統計上顯著高於安慰劑。

^{bb} 若同時考量 HeFH 及 ASCVD 病人，CDEC 認為需降價至少 57%才有可能符合成本效益。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (a) CDEC 於 ASCVD 方面主要參酌的臨床試驗為 COMBO I 和 COMBO II 試驗，另外也考量混合 HeFH 及 ASCVD 的 ODYSSEY LONG TERM，其試驗設計與療效結果摘要請見附錄四及表六。整體而言，與 ezetimibe 或安慰劑相比，使用 alirocumab 治療心血管事件高風險的病人 24 週可將 LDL-C 濃度顯著降低，且 LDL-C 濃度降到 1.8 mmol/L (約 69.6 mg/dL) 的病人比率更高。
- (b) 上述試驗的共同研究限制為：
- I. 退出試驗的病人比率高 (>20%)，即使以重複測量的混合效果模型 (mixed-effect model repeated measures method) 處理缺失值，並進行主要療效指標的敏感度分析以減輕偏差風險 (risk of bias)。
 - II. 試驗設計皆以 LDL-C 濃度作為替代指標 (surrogate outcome)，而非評估重要的臨床結果^{cc} (例如死亡率和心血管事件發生率)，但 LDL-C 濃度的改變已被廣為接受作為這些臨床相關結果的替代指標。
 - III. 未有試驗直接比較 alirocumab 與 evolocumab，故兩者的相對療效與安全性未知。
- (c) 安全性方面，alirocumab 對於 ASCVD 病人並未有很大的潛在傷害風險。COMBO I 和 COMBO II 試驗常見的不良事件為上呼吸道感染及頭暈，但發生率低 (5% 至 7%)；最常見且造成明顯的傷害是過敏反應，約有 5% 至 9% 的病人發生。在 ODYSSEY LONG TERM 試驗中，鼻咽炎是最常見的不良事件；最常見且造成明顯的傷害同樣是過敏反應，約有 10% 病人發生。

2. 澳洲 PBAC

至 2024 年 6 月 20 日止，於 PBAC 網頁「medicine status」與「Public Summary Documents by Product」兩處鍵入關鍵字「evolocumab」，查獲 12 筆紀錄，其中與本案相關之紀錄共 5 份，分別於 2017 年 11 月^{dd}[26]、2018 年 7 月[27]、2019 年 7 月^{ee}[28]、2019 年 11 月^{ff}[29]及 2022 年 7 月[30]公告；鍵入關鍵字「alirocumab」，

^{cc} CDA-AMC 於系統性回顧計畫書 (systematic review protocol) 事先定義的療效指標為：死亡率 (全因死亡率及心血管死亡率)、心血管相關發生率、心血管事件、住院治療、微創心血管介入 (例如 PCI)、LDL-C 變化、生活品質、安全性結果 (包括不良事件、嚴重不良事件，以及因不良事件而停止治療)。

^{dd} 2017 年 11 月及 2018 年 7 月兩份評估報告的結論為，由於病人族群定義不明確、較高的 ICER 值及較大且不確定的病人數，PBAC **不建議** evolocumab 用於「非家族性高膽固醇血症 (non-familial hypercholesterolemia, non-FH) 合併 ASCVD，且在可耐受之最大劑量的 statin 治療之下 LDL-C \geq 3.3 mmol/L (約 127.6 mg/dL)」的病人。

^{ee} 由於 ICER 值較大，PBAC **延後決議** evolocumab 用於「non-FH 合併 ASCVD 且有額外高風險因子，且在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療之下 LDL-C \geq 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL)」，以及**延後決議**擴增給付「FH 合併 ASCVD，且在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療之下 LDL-C \geq 2.6 至 3.3 mmol/L」的病人。

^{ff} PBAC **建議** evolocumab 用於「non-FH 合併 ASCVD 且有額外高風險因子，且在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療之下 LDL-C \geq 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL)」的病人，以及擴增「FH 合併 ASCVD，且在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療之下 LDL-C 介於 2.6

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

查獲 4 筆紀錄，其中 3 份與本案相關，分別於 2017 年 11 月^{ss}[31]、2019 年 3 月^{hh}[32]及 2020 年 3 月[18]公告。本報告針對 evolocumab 及 alirocumab 最新公告的評估報告，分別簡述如後。

(1) evolocumab[30]

澳洲 PBAC 於 2022 年 7 月公告在現有的風險分攤協議 (risk sharing arrangement) 下，**建議擴增給付 evolocumab 用於「ASCVD 病人合併心血管高風險因子 (包括家族性高膽固醇血症[FH])**，其在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療之下 LDL-C 仍超過 1.8 mmol/L (約 69.6 mg/dL)」的病人，且需符合下列條件：

A. 給付建議及給付條件

(a) 給付條件：

- I. 治療必須與飲食療法和運動結合，且；
- II. 不得同時接受藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 中同一藥理分類的其他藥物，且；
- III. 必須患有有症狀的 ASCVDⁱⁱ，且；
- IV. LDL-C 必須超過 1.8 mmol/L (約 69.6 mg/dL)，且；
- V. 非家族性高膽固醇血症必須具有下列任一種額外的心血管高風險因子：
 - 在兩個或多個血管區域 (冠狀動脈、腦部或周邊) 患有 ASCVD，或；
 - 患有嚴重的多血管冠心病 (multi-vessel coronary heart disease)，定義為至少兩條大血管至少 50% 狹窄，或；
 - 過去 5 年內至少發生過 2 次重大心血管事件 (心肌梗塞、不穩定心絞痛、中風或非計畫性血管再通術)，或；
 - 患有糖尿病伴隨微白蛋白尿 (microalbuminuria)，或；
 - 患有糖尿病且 60 歲以上，或；
 - 患有糖尿病的原住民或托雷斯海峽島民 (Torres Strait Islander)，或；
 - 次級預防的 TIMI score^{jj} ≥ 4 分。

至 3.3 mmol/L」的病人，並透過風險分攤協議 (risk sharing arrangement) 設定支出上限與還款比率。

^{ss} 由於澳洲廠商提交的資料顯示有非常高且不確定的 ICER 值，且目標病人數和財務估計值存在不確定性，PBAC **不建議** alirocumab 用於「HeFH 合併 ASCVD，且在可耐受之最大劑量的 statin 治療之下 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL)」的病人。

^{hh} 由於高危險族群定義不明確，ICER 值較大且不確定，PBAC **不建議** alirocumab 用於「non-FH 且近期發生 ACS 合併糖尿病，且在可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療之下 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL)」的病人。

ⁱⁱ 定義為 1. 有症狀的冠狀動脈疾病 (心肌梗塞、血管再通術、心絞痛 [影像學顯示 1 條或多條冠狀動脈狹窄 ≥ 50%])，或功能性檢查陽性 (例如心肌灌注掃描或運動負荷心臟超音波檢查)；2. 有症狀的腦血管疾病 (缺血性中風、血管再通術或影像學顯示 1 條或多條腦動脈狹窄 ≥ 50% 相關的暫時性腦缺血)；3. 有症狀的 PAD (因動脈粥狀硬化引起的急性缺血事件、血管再通術，或具有明顯 PAD 相關缺血症狀 (影像學顯示 1 條或多條周邊動脈狹窄 ≥ 50%))。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- VI. 病人必須符合下列任一條件：
- 已接受最大建議劑量的 atorvastatin (80 mg) 或 rosuvastatin (40 mg)，或 atorvastatin 或 rosuvastatin 的可耐受之最大劑量並結合飲食療法和運動至少連續 12 週，或；
 - 嘗試使用 atorvastatin 和 rosuvastatin 治療時發生臨床重大的藥品相關不良事件^{kk}，導致病人必須停用 statin 類藥物，或；
 - 符合 statin 藥品仿單定義的禁忌症 (contraindication)。
- VII. 病人必須連續接受 ezetimibe 治療至少 12 週，並結合 statin 類藥物 (如果可耐受)、飲食療法和運動。

(b) 建議給付理由

Evolocumab 在下修 LDL-C 起始治療值之下與標準背景治療 (可耐受之最大劑量的 statin 合併 ezetimibe 治療) 相比顯著改善療效。PBAC 指出，下修 LDL-C 起始治療值與目前的國際治療指引一致，將減少公平性^{ll}和可近性的議題。PBAC 認為透過降價將使 evolocumab 具有成本效益 (使 ICER 值介於 25,000 至 35,000 澳幣)，但現有的風險分攤協議已設定支出上限。

B. 相對療效及安全性相關考量

- (a) PBAC 主要參酌的證據為 FOURIER 試驗，其試驗設計與療效結果摘要請見附錄三及表五。FOURIER 試驗中大多數病人的基期 LDL-C 介於 1.8 至 2.6 mmol/L (約 70 至 100 mg/dL)，與 PBAC 的目標族群範圍一致。整體而言，在標準背景治療之下 evolocumab 與安慰劑相比於心血管事件風險統計顯著降低，且在次族群的表現一致，如表八所示。
- I. 與安慰劑相比，evolocumab 治療可降低心肌梗塞、冠狀動脈血管再通術和缺血性中風的風險；治療組之間的心絞痛、冠心病死亡、心血管死亡或全死因死亡沒有顯著差異。
- II. Evolocumab 與安慰劑的相對療效在次族群的表現一致，包括疾病嚴重程度、基期心血管風險和共病症 (comorbidities)，且無論背景治療的 statin 類藥物的強度、ezetimibe 合併與否，或 evolocumab 的不同劑量方案皆表現一致。主要複合性指標和關鍵次要療效指標中，於基期 LDL-C 濃度四分位數 (quartiles) 的結果也一致，如表七：

^{jj} 全稱為 Thrombolysis in Myocardial Infarction，分數範圍 0 至 9 分，符合以下項目各得 1 分：鬱血性心衰竭病史、高血壓、年齡≥75 歲、糖尿病、中風病史、曾做過冠狀動脈繞道術 (CABG)、PAD、腎絲球過濾率 (eGFR) <60 mL/min/1.73 m²、目前仍有抽菸[33]。

^{kk} 定義為 1. 嚴重肌痛症 (肌酸激酶 [creatinine kinase, CK] 未提升的肌肉症狀)，已證明與 statin 類藥物治療暫時相關；或 2. 肌炎 (臨床相關的 CK 提升，合併或無合併肌肉症狀)，單次測量結果為正常值上限的兩倍，或連續測量呈現提升，且無法用其他原因解釋；或 3. 在 statin 類藥物治療期間，血清轉氨酶 (serum transaminases) 不明原因持續升高 (超過正常值上限的 3 倍)。

^{ll} 此次申請修訂給付規定由「必須由專科醫師治療」改為「必須由專科醫師治療或諮詢專科醫師」。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表七、根據 FOURIER 試驗基期 LDL-C 四分位數分組的主要複合性指標和關鍵次要療效指標結果[30]

LDL-C 濃度	Evolocumab	安慰劑	主要複合性指標* HR (95% CI)	關鍵次要療效指標† HR (95% CI)
基期 LDL-C 濃度第 1 四分位數：<79.5 mg/dL (N=6,961)				
基期 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	1.86 (0.003)	1.86 (0.003)	0.80 (0.68 to 0.93)	0.78 (0.64 to 0.95)
第 48 週 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	0.74 (0.010)	1.98 (0.010)		
第 48 週 LDL-C 變化量 mmol/L, 平均(SE)	-1.11 (0.010)	0.12 (0.010)		
第 48 週 LDL-C 變化量 百分比, 平均(SE)	-59.67 (0.61)	6.49 (0.52)		
基期 LDL-C 濃度第 2 四分位數：79.5 mg/dL 至 <91.5 mg/dL (N=6,886)				
基期 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	2.22 (0.003)	2.22 (0.003)	0.83 (0.71 to 0.96)	0.80 (0.66 to 0.97)
第 48 週 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	0.86 (0.013)	2.25 (0.010)		
第 48 週 LDL-C 變化量 mmol/L, 平均(SE)	-1.34 (0.013)	0.03 (0.010)		
第 48 週 LDL-C 變化量 百分比, 平均(SE)	-60.51 (0.56)	1.52 (0.43)		
基期 LDL-C 濃度第 3 四分位數：91.5 mg/dL 至 <108.5 mg/dL (N=6,887)				
基期 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	2.57 (0.003)	2.57 (0.003)	0.89 (0.77 to 1.03)	0.79 (0.66 to 0.94)
第 48 週 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	1.01 (0.013)	2.53 (0.010)		
第 48 週 LDL-C 變化量 mmol/L, 平均(SE)	-1.56 (0.013)	-0.05 (0.010)		
第 48 週 LDL-C 變化量 百分比, 平均(SE)	-60.85 (0.54)	-1.74 (0.43)		
基期 LDL-C 濃度第 4 四分位數：>108.5 mg/dL (N=6,829)				
基期 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	3.50 (0.016)	3.46 (0.013)	0.89 (0.77 to 1.02)	0.84 (0.70 to 0.99)
第 48 週 LDL-C mmol/L, 平均(SE)	1.47 (0.021)	3.18 (0.018)		
第 48 週 LDL-C 變化量 mmol/L, 平均(SE)	-2.03 (0.021)	-0.28 (0.016)		
第 48 週 LDL-C 變化量 百分比, 平均(SE)	-58.45 (0.54)	-7.52 (0.47)		

粗體字表示兩組之間具有統計顯著差異。

* 主要複合性指標定義為心血管死亡、心肌梗塞、中風、需要住院治療的不穩定心絞痛，或冠狀動脈血管再通術。

† 關鍵次要療效指標定義為心血管死亡、心肌梗塞或中風。

縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval); HR=風險比(hazard ratio); SE=標準誤(standard error)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (b) 經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee) 指出，evolocumab 在不同的 LDL-C 百分位數範圍內實現相同比例的效益 (如表七)，而由於下修 LDL-C 起始治療值後的目標族群其基期心血管風險較低，預估其絕對治療效益 (absolute treatment benefit) 亦較低。
- (c) 安全性方面，PBAC 認為 evolocumab 與標準背景治療的安全性相似。治療組之間最常被報告的不良事件 (>2%) 是糖尿病、鼻咽炎、上呼吸道感染、背痛、關節痛、泌尿道感染、支氣管炎、肌肉痛、頭暈、流感、腹瀉、肺炎、心房震顫 (atrial fibrillation) 和肌肉痙攣。Evolocumab 治療有較高的輕度至中度過敏反應和注射部位反應發生率。在少數病人中檢驗到抗 evolocumab 抗體，然而抗 evolocumab 抗體的存在與治療效果或不良事件發生率無關。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表八、FOURIER 試驗的關鍵次要療效指標(心血管死亡、心肌梗塞或中風)於高風險族群的次族群分析結果(摘自 PBAC 2019 年 7 月評估報告[28])

病人族群	Evolocumab			安慰劑			HR (95% CI)	P interaction
	人數	事件數	發生率*	人數	事件數	發生率*		
ITT 族群 N = 27,564	13,784	816	7.9%	13,780	1,013	9.9%	0.80 (0.73 to 0.88)	-
心肌梗塞 N = 22,351	NR	NR	8.0%	NR	NR	9.9%	0.82 (0.74 to 0.91)	NR
沒有心肌梗塞 N = 5,213	2,639	130	7.7%	2,574	181	10.2%	0.69 (0.55 to 0.87)	
1 年內心肌梗塞 N = 5,711	2,821	182	7.7%	2,890	248	10.9%	0.75 (0.62 to 0.91)	NR
非 1 年內心肌梗塞	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
2 年內心肌梗塞 N = 8,402	4,109	265	7.9%	4,293	362	10.8%	0.76 (0.64 to 0.89)	0.18
非 2 年內心肌梗塞 N = 13,918	7,020	419	8.3%	6,898	470	9.3%	0.87 (0.76 to 0.99)	
心肌梗塞且有多個事件 N = 5,285	2,657	NR	12.4%	2,628	320	15.0%	0.79 (0.67 to 0.94)	0.57
心肌梗塞且無多個事件 N = 17,047	8,477	NR	6.6%	8,570	512	8.2%	0.84 (0.74 to 0.96)	
心肌梗塞且有多血管疾病 N = 5,618	2,812	NR	9.2%	2,806	272	12.6%	0.70 (0.58 to 0.84)	0.03
心肌梗塞且無多血管疾病 N = 16,715	8,325	NR	7.6%	8,390	556	8.9%	0.89 (0.79 to 1.00)	
心肌梗塞且有高危險因子 [†] N = 13,973	NR	NR	8.6%	NR	NR	11.0%	0.78 (0.69 to 0.88)	0.11
心肌梗塞且無高危險因子 [†] N = 8,343	NR	NR	7.3%	NR	NR	7.8%	0.94 (0.78 to 1.13)	
糖尿病 N = 11,031	5,515	417	10.2%	5,516	508	12.2%	0.82 (0.72 to 0.93)	0.65
無糖尿病 N = 16,533	8,269	399	6.4%	8,264	505	8.4%	0.78 (0.69 to 0.89)	
症狀性 PAD N = 3,642	1,858	152	13.0%	1,784	195	15.2%	0.73 (0.59 to 0.91)	0.41
無症狀性 PAD N = 23,922	11,926	664	7.2%	11,996	818	9.2%	0.81 (0.73 to 0.90)	
多血管疾病 N = 3,563	NR	NR	16.0%	NR	NR	16.7%	0.86 (0.71 to 1.04)	NR
無多血管疾病	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

* 3 年的 Kaplan-Meier 估計值。

† 任何高風險因子，包括多個心肌梗塞事件、近期發生心肌梗塞、多血管疾病。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) alirocumab[18]

澳洲 PBAC 於 2020 年 3 月公告建議給付 alirocumab 用於「non-FH 合併 ASCVD 病人，其 LDL-C 超過 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL) 且有額外的心血管高風險因子」，且需符合下列條件：

A. 給付建議及給付條件

(a) 給付條件：

- I. 治療必須與飲食療法和運動結合，且；
- II. 不得同時接受 PBS 中同一藥理分類的其他藥物，且；
- III. 必須患有有症狀的 ASCVD，且；
- IV. LDL-C 必須超過 2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL)，且；
- V. 必須具有下列任一種額外的心血管高風險因子：
 - 在兩個或多個血管區域（冠狀動脈、腦部或周邊）患有 ASCVD，或；
 - 患有嚴重的多血管冠心病，定義為至少兩條大血管至少 50%狹窄，或；
 - 過去 5 年內至少發生過 2 次重大心血管事件(心肌梗塞、不穩定心絞痛、中風或非計畫性血管再通術)，或；
 - 患有糖尿病伴隨微白蛋白尿，或；
 - 患有糖尿病且 60 歲以上，或；
 - 患有糖尿病的原住民或托雷斯海峽島民，或；
 - 次級預防的 TIMI score \geq 4 分。
- VI. 病人必須符合下列任一條件：
 - 已接受最大建議劑量的 atorvastatin (80 mg) 或 rosuvastatin (40 mg)，或 atorvastatin 或 rosuvastatin 的可耐受之最大劑量並結合飲食療法和運動至少連續 12 週，或；
 - 嘗試使用 atorvastatin 和 rosuvastatin 治療時發生臨床重大的藥品相關不良事件，導致病人必須停用 statin 類藥物，或；
 - 符合 statin 藥品仿單定義的禁忌症。
- VII. 病人必須連續接受 ezetimibe 治療至少 12 週，並結合 statin 類藥物（如果可耐受）、飲食療法和運動。

(b) 建議給付理由

PBAC 認為在採用 alirocumab 相對於 evolocumab 的成本最小化分析^{mmm} (cost-minimization analysis) 之下，alirocumab 的成本效益是可以接受的。PBAC 建議 alirocumab 應納入 evolocumab 在相同適應症下的風險分攤協議，設定支出上限與還款比率。

B. 相對療效及安全性相關考量

^{mmm} 澳洲廠商宣稱 alirocumab 每 2 週 75 mg (可調高至每 2 週 150 mg) 在療效和安全性方面不劣效於 (non-inferior) evolocumab 每 2 週 140 mg 或每個月 420 mg。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (a) PBAC 認為澳洲廠商提出的主要參考品 evolocumab 是合理的。
- (b) PBAC 主要參酌的證據為 alirocumab（根據 ODYSSEY OUTCOMES 試驗）與 evolocumab（FOURIER 試驗）於高風險的 non-FH 病人在心血管事件的間接比較研究（indirect treatment comparison），試驗設計與療效結果摘要請見附錄四及表六。PBAC 認為 alirocumab 與 evolocumab 相比於主要複合性指標的 HR 為 1.00（95% CI 為 0.89 至 1.13），支持試驗間的結果相似，但 PBAC 認為可互換性（exchangeability）議題，包括試驗之間的病人族群和療效指標的差異，使分析結果難以解釋。此外，PBAC 觀察到 ODYSSEY OUTCOMES 試驗心血管事件發生率趨同（convergence）和降低 LDL-C 的效果隨時間拉長而減弱。
- (c) PBAC 過去在評估 alirocumab 用在 HeFH 族群時[32]，觀察到 alirocumab 在較低強度時（每 2 週 75 mg），可能效果較 evolocumab 來的差，但此次澳洲廠商提交的資料並未考慮到不同的劑量。PBAC 總結，不劣性(non-inferiority) 只有在 alirocumab 於每 2 週 150 mg 的劑量下才成立，alirocumab 每 2 週 75 mg（或每個月 300 mg）與 evolocumab 每 2 週 140 mg（或每個月 420 mg）之間的不劣性尚不確定。

3. 英國 NICE

至 2024 年 6 月 20 日止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字「evolocumab」，查獲 1 份與本案相關之紀錄於 2016 年 6 月公告[34]；鍵入關鍵字「alirocumab」，查獲 1 份與本案相關之紀錄於 2016 年 6 月公告[35]，前述 2 份評估報告釋出後，並未有更新的評估報告可供參考。

(1) evolocumab[34]

英國 NICE 於 2016 年 6 月公告**建議給付** evolocumab 用於「原發性高膽固醇血症或混合性血脂異常」之治療選擇，且需符合下列條件：

A. 給付條件

- (a) 劑量為每 2 週 140 mg。
- (b) 在可耐受之最大劑量的降血脂治療之下，LDL-C 濃度仍持續高於表九指定的閾值，亦即已達到最大劑量或進一步的劑量調整受限於耐受性。
- (c) 廠商於病人可近性方案（patient access scheme）下提供折扣。

表九、NICE 建議 evolocumab 及 alirocumab 使用於下表所列的 LDL-C 閾值

	無心血管疾病	有心血管疾病	
		心血管疾病高風險*	心血管疾病極高風險†
原發性 non-FH 或混合性血脂異常	任何 LDL-C 濃度皆不建議使用	LDL-C 持續 \geq 154.7 mg/dL‡建議給予	LDL-C 持續 \geq 135.3 mg/dL§建議給予

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	無心血管疾病	有心血管疾病	
		心血管疾病高風險*	心血管疾病極高風險†
原發性 HeFH	LDL-C 持續 ≥193.4 mg/dL [¶] 建 議給予	LDL-C 持續≥135.3 mg/dL [§] 建議給予	

* 心血管疾病高風險定義為具有下列任一病史：急性冠狀動脈症候群(如心肌梗塞或需住院治療的不穩定心絞痛)、冠狀動脈或其他動脈血管再通術、冠心病、缺血性中風、周邊動脈疾病。

† 心血管疾病極高風險定義為心血管事件復發，或超過 1 個血管床的多血管疾病(polyvascular disease)。

‡ 原文為 4.0 mmol/L，為統一以 mg/dL 單位呈現，以 1 mmol/L= 38.67 mg/dL 換算。

§ 原文為 3.5 mmol/L，為統一以 mg/dL 單位呈現，以 1 mmol/L= 38.67 mg/dL 換算。

¶ 原文為 5.0 mmol/L，為統一以 mg/dL 單位呈現，以 1 mmol/L= 38.67 mg/dL 換算。

B. 相對療效及安全性相關考量

- (a) NICE 主要參酌的臨床試驗有 LAPLACE-2、RUTHERFORD-2、DESCARTES 及 GAUSS-2 試驗^{nm}。整體而言，與 ezetimibe 或安慰劑相比，evolocumab 顯著降低基期 LDL-C 濃度，且結果在所有次族群皆一致（包括可以或無法耐受 statin 類藥物的病人）。
- (b) 前述試驗主要評估如 LDL-C 等替代指標，對於心血管結果無法提供足夠檢定力是重要的研究限制。委員會結論為，evolocumab 減少心血管疾病的程度仍不確定，特別是在基期 LDL-C 濃度低的情形下。目前並無穩健的長期數據可知 evolocumab 的療效在一段時間後能否維持與開始治療時相同水平。
- (c) 安全性方面，英國廠商提供患有原發性高膽固醇血症或混和性血脂異常且接受任何劑量 evolocumab 者的安全性數據整合分析 (N=6,026)，結果顯示於 evolocumab 及對照組(安慰劑或 ezetimibe)，不良事件的發生率分別為 51.1% 及 49.6%，大部分為輕度至中度；嚴重不良事件分別為 2.8%及 2.1%；因不良事件退出試驗分別 1.9%及 2.3%。evolocumab 與對照組最常見的不良事件為鼻咽炎 (5.9% vs. 4.8%)、上呼吸道感染 (3.2% vs. 2.7%)、頭痛 (3.0% vs. 3.2%)與背痛(3.0% vs. 2.7%)。實證資料審查小組(Evidence Review Group)認為 evolocumab 具有可接受的安全性數據。

C. 臨床實務相關考量

- (a) 臨床專家指出，患有嚴重 HeFH 者以及無法耐受 statin 類藥物且從 ezetimibe 獲益甚微者，具有心血管疾病高風險，其有高度未滿足的臨床需求，這些病人的唯一治療選擇是昂貴且可近性低的脂蛋白分離術 (lipoprotein apheresis)。臨床醫師亦指出，statin 及 ezetimibe 具有成熟的安全性數據，價格不昂貴，且已顯示可改善心血管結果。委員會結論為，在臨床實務上，evolocumab 可能作為心血管疾病高風險者使用 statin 及 ezetimibe 的附加治療。

^{nm} 由於 DESCARTES、GAUSS-2、LAPLACE-2 及 RUTHERFORD-2 試驗中患有 ASCVD 的病人數過少 (<35%)，故本報告未摘述其療效結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (b) NICE 參酌的 4 項臨床試驗皆排除第一型糖尿病，或新診斷或控制不佳的第二型糖尿病病人，而臨床實務上，這些病人可能有高膽固醇血症或混和性血脂異常的共病症。臨床專家認為臨床上在治療原發性高膽固醇血症前，會對糖尿病病人的血糖值進行控制，故不認為會影響試驗的外推性。

(2) alirocumab[35]

英國 NICE 於 2016 年 6 月公告**建議給付** alirocumab 用於「原發性高膽固醇血症或混合性血脂異常」之治療選擇，且需符合下列條件：

A. 給付條件

- (a) 在可耐受之最大劑量的降血脂治療之下，LDL-C 濃度仍持續高於表九指定的閾值（同 evolocumab），亦即已達到最大劑量或進一步的劑量調整受限於耐受性。
- (b) 廠商於病人可近性方案下提供折扣。

B. 相對療效及安全性相關考量

- (a) NICE 參酌 10 項臨床試驗（ODYSSEY ALTERNATIVE、COMBO I、COMBO II、FH I、FH II、HIGH FH、LONG-TERM、MONO、OPTIONS I 和 OPTIONS II 試驗），除了 ODYSSEY HIGH FH^{oo}、FH I、FH II、MONO^{pp}、OPTIONS I^{qq} 和 OPTIONS II 試驗之外，其餘 4 個試驗的療效結果摘要請見表六。整體而言，與安慰劑、ezetimibe 或 statin 相比，alirocumab 顯著降低高膽固醇血症病人的 LDL-C 濃度。
- (b) 英國廠商以固定效應模型（fixed-effects model）將病人自基期的 LDL-C 濃度百分比變化量進行統合分析（meta-analysis），結果如後表：

alirocumab 組	對照組	與對照組的治療差異(LDL-C 變化)	分析週數(週)
alirocumab 75 mg + statin	安慰劑+ statin	-49.3%	12
alirocumab 75/150 mg + statin	安慰劑+ statin	-54.1%至-56.1%	24
alirocumab 150 mg + statin	安慰劑+ statin	-62.5%	24
alirocumab 75 mg ± statin	ezetimibe ± statin	-27.2%至-33.1%	12
alirocumab 75/150 mg ± statin	ezetimibe ± statin	-29.9%至-35.1%	24

- (c) 前述臨床試驗主要分析替代指標如 LDL-C 濃度，對於心血管結果無法提供

^{oo} ODYSSEY HIGH FH、FH I、FH II 試驗的納入對象為 HeFH 成年病人（無論有無發生重大心血管事件），主要組成非本案目標族群，故不多加摘述療效結果。

^{pp} MONO 試驗試驗的納入對象為 non-FH 成年病人，其未接受 statin 類藥物作為背景治療，且非無法耐受 statin 類藥物者，主要組成非本案目標族群，故不多加摘述療效結果。

^{qq} OPTIONS I 和 OPTIONS II 試驗的納入對象為 HeFH 或 non-FH 合併 statin 治療（無論有無發生重大心血管事件），主要組成非本案目標族群，故不多加摘述療效結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

足夠檢定力是重要的研究限制。英國廠商另提供一項基於 PCSK9 抑制劑試驗的統合分析 Navarese^{rr}，以探討 LDL-C 及心血管事件的相關性，而臨床專家指出目前被接受的 LDL-C 及心血管事件的相關性證據是基於 statin 試驗的 CTTC 統合分析 (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration)，由於 CTTC 統合分析的追蹤期間長、研究設計為測量心血管結果，以及有大量的病人與心血管事件，故委員會結論為，CTTC 統合分析為評估 LDL-C 及心血管事件的相關性最合適的證據。

- (d) 安全性方面，英國廠商提供合併第II期及第III期臨床試驗作為安全性資料，並宣稱治療期間出現的不良事件（包括嚴重不良事件）在 alirocumab 組及對照組的比率相似，且 alirocumab 75 mg 及 150 mg 之安全性數據並無差異；並宣稱因過敏不良事件停止治療的情形並不常見，但在接受 alirocumab 治療的病人發生率較高。
- (e) 英國廠商另整合第III期 ODYSSEY 試驗^{ss}的重大心血管事件^{tt} (major adverse cardiovascular events, MACE) 風險，結果顯示 alirocumab 相對於對照組具有較低的 MACE 風險，但未達統計顯著差異 (HR 為 0.81；95% CI 為 0.52 至 1.25)。ODYSSEY LONG TERM 試驗的事後分析亦顯示相對於安慰劑，alirocumab 發生 MACE 的風險較低 (HR 為 0.52；95% CI 為 0.31 至 0.90)。

C. 臨床實務相關考量

- (a) 委員會認為對於高膽固醇血症或混合性血脂異常的現行治療選擇可能無法滿足所有病人，例如 FH 病人有終生的心血管疾病風險，有些病人接受 statin 治療產生副作用（如肌肉及關節疼痛），或一些非常嚴重的高膽固醇血症雖有低密度脂蛋白分離術作為替代治療，但其可近性有限且無法長期維持。
- (b) 臨床專家指出，因缺乏清楚的診斷標準，雖然現有高達約 23% 的原發性高膽固醇血症病人報告無法耐受 statin 類藥物，但真實比率可能介於 0.5 至 3.0%；亦有些病人對 statin 有使用禁忌。由於目前無生物學上合理的理由指出 alirocumab 用於這些病人的情況會不同，且英國廠商以 LDL-C 值定義開始 alirocumab 治療的時機，對於無法接受 statin 者，因具有較高的 LDL-C 濃度而可符合使用條件；故委員會結論為，沒有必要對不能使用 statin 治療者單獨提出建議。
- (c) 臨床專家指出，只有在其他降血脂治療下 LDL-C 仍持續維持高濃度時，alirocumab 才應被使用。雖然 statin 類藥物合併或無合併 ezetimibe 是原發性

^{rr} 此統合分析文獻顯示與對照組相比，PCSK9 抑制劑自基期 LDL-C 濃度平均百分比變化量為 -47.49% (95% CI 為 -69.64 至 -25.35)，並減少全死因死亡率 (勝算比 [odds ratio, OR] 為 0.45，95% CI 為 0.23 至 0.86)、心血管死亡率 (OR 為 0.50，95% CI 為 0.23 至 1.10)、心肌梗塞發生率 (OR 為 0.49，95% CI 為 0.26 至 0.93)，以及血清肌酸激酶濃度 (OR 為 0.72，95% CI 為 0.54 至 0.96)。

^{ss} 10 項臨床試驗 (ODYSSEY ALTERNATIVE、COMBO I、COMBO II、FH I、FH II、HIGH FH、LONG-TERM、MONO、OPTIONS I 和 OPTIONS II 試驗) 皆為第III期試驗，須注意此處分析不包括 2018 年完成的 ODYSSEY OUTCOMES 試驗。

^{tt} 定義同 ODYSSEY OUTCOMES 試驗的主要複合性療效指標，包括因冠狀動脈心臟病死亡、非致死性心肌梗塞、致死或非致死性缺血性中風，或需要住院治療的不穩定心絞痛。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

高膽固醇血症的主要治療，但有些病人可能因為被誤判為無法使用 statin 而導致後續治療較不具成本效益。因此，委員會強調 alirocumab 只有在可耐受之最大劑量的降血脂治療下失敗者才能使用，已達到最大劑量或進一步的劑量調整受限於耐受性。

(三) 建議者提供之資料

建議者	資料日期
社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會、台灣動脈硬化暨血管病醫學會、社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會	於 2024 年 2 月收訖。
台灣安進藥品有限公司(evolocumab)	於 2024 年 5 月收訖。
賽諾菲股份有限公司(alirocumab)	於 2024 年 3 月收訖。

此次建議者建議修訂本案藥品的給付規定（詳見附錄二），並各自提供全民健康保險給付申請公文及參考文獻，其中，社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會、台灣動脈硬化暨血管病醫學會以及社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會於療效相關資料提供 2019 年 ESC 血脂異常治療指引[6]、2022 年 TSLA 針對心血管事件高風險病人的血脂治療指引[9]、FOURIER 試驗結果[10]，以及 ODYSSEY OUTCOMES 試驗之基期 LDL-C \geq 1.4 mmol/L (約 54.1 mg/dL) 且未接受 ezetimibe 治療的次族群分析(N=17,589)[36]，前述資料中，與本案較為相關之文獻相關重點皆已於前述，故此處不再贅述。

台灣安進藥品有限公司共提供附件共 72 項，其中療效相關資料包括 2022 年 TSLA 針對心血管事件高風險病人的血脂治療指引[9]、FOURIER 試驗結果[10] 及次族群分析（包括針對 1 年內曾發生心肌梗塞[23]、2 年內曾發生心肌梗塞、2 次以上心肌梗塞、多血管冠心病[24]、心血管事件總數[37]、PAD[38]、糖尿病[39]、CKD[40]），以及 DESCARTES[41]、EVOPACS[11]、FOURIER-OLE[42]、GAUSS-2[43]、GAUSS-3[44]、GLAGOV[45]、HAUSER[46]、HUYGENS[47]、LAPLACE-2[48]、MENDEL-2[49]、OSLER-1[50]、OSLER[51]、RUTHERFORD[52]、RUTHERFORD-2[53]、YUKAWA[54]之試驗結果（前述試驗特徵整理於附錄三），與本案較為相關之文獻相關重點皆已於前述，故此處不再贅述。

賽諾菲股份有限公司共提供附件共 20 項，其中療效相關資料包括 ODYSSEY OUTCOMES 試驗結果[17]及 ODYSSEY OUTCOMES 試驗對住院次數和存活天數的事後分析結果[55]，前述資料中，與本案較為相關之文獻相關重點皆已於前述，故此處不再贅述。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(四) 療效評估結論

1. 國際治療指引建議

本報告經比較國際治療指引之異同後認為，由於AHA/ACC治療指引除了臨床療效與安全性證據，另考量成本效益，故無論在ASCVD病人的未來心血管事件之極高風險定義、LDL-C治療目標值、PCSK9抑制劑的LDL-C起始治療值等，皆較ESC/EAS更為嚴格。而中華民國血脂及動脈硬化學會參考AHA/ACC及ESC/EAS治療指引，並結合亞洲族群的大型臨床試驗或回溯性資料，提出不同ASCVD疾病分類或合併高風險情形的LDL-C治療目標；於ASCVD病人的LDL-C治療目標為70 mg/dL（同AHA/ACC治療指引），並於極高風險情形時為55 mg/dL（同ESC/EAS治療指引），然而，針對ASCVD病人是否在可耐受之最大劑量的statin合併ezetimibe治療下添加PCSK9抑制劑，中華民國血脂及動脈硬化學會雖然在LDL-C參考值同AHA/ACC治療指引的70 mg/dL（而非ESC/EAS治療指引的55 mg/dL），但該指引並未同AHA/ACC治療指引嚴格定義ASCVD的極高風險族群（參考內文表二至表四）。

若單看「心血管事件極高風險者」以PCSK9抑制劑起始治療的LDL-C參考值，無論是ESC/EAS、AHA/ACC或中華民國血脂及動脈硬化學會提出的治療指引，皆小於此次建議者提出的100 mg/dL。值得注意的是，各指引在「極高風險」的定義皆略有不同。以AHA/ACC治療指引為例，該指引建議於極高風險族群在使用最大劑量降LDL-C藥物且LDL-C ≥ 70 mg/dL之下添加PCSK9抑制劑，然而，本案目標族群可能有部分不符AHA/ACC定義的極高風險族群（即有多次重大ASCVD事件病史，或1次重大ASCVD事件合併2個以上高風險因子，詳見內文表三），故該指引提出的PCSK9抑制劑之建議以及起始治療的LDL-C參考值是否全然適用於本案目標族群，仍有待討論。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大CDA-AMC、澳洲PBAC及英國NICE皆已建議給付本案藥品PCSK9血脂調節劑evolocumab及alirocumab成分藥品作為「已發生重大心血管事件之成人病人」的治療選擇，於後彙整各組織於本案相關之給付決策重點。

(1) Evolocumab

醫療科技評估組織	加拿大CDA-AMC	澳洲PBAC	英國NICE
評估報告發布時間	2024年5月(草案)	2022年7月	2016年6月
目標對象	近期發生ACS的成年病人，經中等至高強度的statin合併或無合併ezetimibe治療後，LDL-C仍≥1.8	ASCVD病人合併心血管高風險因子*（包括FH），其在可耐受之最大劑量的statin合併ezetimibe治療之下LDL-C仍	心血管疾病極高風險者，在可耐受之最大劑量的降血脂治療之下，其LDL-C持續≥3.5 mmol/L

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

醫療科技評估組織	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
	mmol/L 者	超過 1.8 mmol/L 者	
發生重大心血管事件後之時限	自 ACS 住院起 52 週內	無	無
LDL-C 起始治療值	1.8 mmol/L (約 69.6 mg/dL)	1.8 mmol/L (約 69.6 mg/dL)	3.5 mmol/L (約 135.3 mg/dL)

* 除有症狀的 ASCVD，非家族性高膽固醇血症尚須具有下列任一種額外的心血管高風險因子：
1. 在兩個或多個血管區域(冠狀動脈、腦部或周邊)患有 ASCVD；2. 患有嚴重的多血管冠心病，定義為至少兩條大血管至少 50% 狹窄；3. 過去 5 年內至少發生過 2 次重大心血管事件(心肌梗塞、不穩定心絞痛、中風或非計畫性血管再通術)；4. 患有糖尿病伴隨微白蛋白尿；5. 患有糖尿病且 60 歲以上；6. 患有糖尿病的原住民或托雷斯海峽島民；7. 次級預防的 TIMI score ≥ 4 分。

(2) Alirocumab

醫療科技評估組織	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
評估報告發布時間	2016 年 7 月 [†]	2020 年 3 月	2016 年 6 月
目標對象	需額外降低 LDL-C 並具心血管事件高風險的成人病人	non-FH 合併 ASCVD 病人，其 LDL-C 超過 2.6 mmol/L 且有額外的心血管高風險因子*	心血管疾病極高風險者，在可耐受之最大劑量的降血脂治療之下，其 LDL-C 持續 ≥ 3.5 mmol/L
發生重大心血管事件後之時限	無	無	無
LDL-C 起始治療值	2.0 mmol/L (約 77.3 mg/dL)	2.6 mmol/L (約 100.5 mg/dL)	3.5 mmol/L (約 135.3 mg/dL)

* 同 evolocumab 給付條件定義的心血管高風險因子。

[†] 根據 2024 年 5 月公告的 evolocumab 建議草案文件，截至 2019 年 10 月止，加拿大主管機關與廠商之間未能達成協議，故加拿大藥物計畫尚未給付 alirocumab 於 ASCVD 相關適應症。

3. 相對療效及安全性

本報告針對此次建議者建議修訂給付規定之療效證據分別說明如下：

(1) 發生重大 ASCVD 事件後之時限

Evolocumab 的 FOURIER 試驗之 2 年內心肌梗塞次族群分析顯示，evolocumab 與安慰劑相比在關鍵次要療效指標(心血管死亡、心肌梗塞或中風)方面，2 年內心肌梗塞次族群與非 2 年內心肌梗塞次族群相比使用 evolocumab 治療的效益較佳，但未達統計顯著差異(於 2 年內 vs. 非 2 年內心肌梗塞的 HR 為 0.76 [0.64 to 0.89] vs. 0.87 [0.76 to 0.99]， $P_{interaction}=0.18$ ，詳見表八)，而開放式作業延伸性試驗(OLE)結果亦支持早期使用 evolocumab 在降低心肌梗塞風險方面的效益，然而，目前 FOURIER 試驗未有 1 年內 vs. 非 1 年內心肌梗塞次族群分析可供參考，故本報告無法評估 evolocumab 用於發生重大 ASCVD 事件後之時限由 1 年改為 2 年的相對療效效益。另外，由於 alirocumab 的試驗 ODYSSEY

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

OUTCOMES 僅納入近期(1年內)發生 ACS 者,故 alirocumab 於發生重大 ASCVD 事件後之時限修改後的療效效益同樣未有相關療效證據可供參考。

(2) LDL-C 起始治療值

目前未有針對 LDL-C>135 mg/dL vs. LDL-C 介於 100 至 135 mg/dL 的療效證據可供參考。FOURIER 試驗的主要複合性指標和關鍵次要療效指標於基期 LDL-C 濃度四分位數的結果一致,顯示 evolocumab 在不同的 LDL-C 百分位數範圍內實現相同比例的效益(詳見表七),然而,由於下修 LDL-C 起始治療值後之目標族群的基期心血管風險預期較低,故可預計下修 LDL-C 起始治療值後的目標族群其絕對治療效益較低,此結果在 alirocumab 的試驗 ODYSSEY OUTCOMES 亦可觀察到(詳見附錄五)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者推估

社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會、台灣動脈硬化暨血管病醫學會及社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會建議修訂 PCSK9 血脂調節劑之藥品給付規定，上述學會及藥品許可證持有商，包含台灣安進藥品有限公司（以下簡稱 Repatha[®] 廠商）以及賽諾菲股份有限公司（以下簡稱 Praluent[®] 廠商），分別就給付規定提供財務影響推估資料，各建議者推估未來 5 年（2024 年至 2028 年）之財務影響結果彙整如後表十。

表十、各建議者財務影響推估彙整表

推估項目	社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會	台灣動脈硬化暨血管病醫學會	社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會	Praluent [®] 廠商	Repatha [®] 廠商
原情境 PCSK9i 使用人數	600 人至 1,200 人		600 人至 1,150 人	600 人至 1,100 人	
原情境年度藥費	0.45 億元至 0.86 億元		0.45 億元至 0.86 億元	0.46 億元至 0.86 億元	
新情境 PCSK9i 使用人數	2,700 人至 6,700 人	3,000 人至 7,000 人	2,800 人至 6,800 人	2,700 人至 6,800 人	2,800 人至 6,800 人
新情境年度藥費	2.03 億元至 5.04 億元	2.25 億元至 5.26 億元	2.1 億元至 5.11 億元	2.01 億元至 5.14 億元	
新增 PCSK9i 使用人數	2,100 人至 5,600 人			2,100 人至 5,700 人	2,300 人至 6,300 人 ^{uu}
現有治療被取代之藥費		0.45 億元至 0.86 億元 ^{vv}			
財務影響 ^{ww}	1.58 億元至 4.17 億元	1.8 億元至 4.4 億元	1.65 億元至 4.25 億元	1.55 億元至 4.28 億元	1.93 億元至 5.17 億元

^{uu} Repatha[®] 廠商考量 Repatha[®] 市占率後推估 Repatha[®] 的新增使用人數及財務影響。為與學會及 Praluent[®] 廠商有一致的比較基準，本報告移除市占率因素後呈現整體 PCSK9i 結果。

^{vv} 台灣動脈硬化暨血管病醫學會未說明現有治療之項目及被取代藥費之推估方式。

^{ww} Praluent[®] 支付價為 4,588 元/支；Repatha[®] 支付價為 4,582 元/支。Praluent[®] 廠商以兩品項的加權藥費估算；Repatha[®] 根據本品支付價；學會皆未說明藥費推估方式。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 目標族群推估

建議者主要以發生重大心血管事件病人，根據給付規定推估接受降血脂藥物治療的病人中接受高強度 statin 或至病人可耐受最大劑量 statin 之人數，及 statin 不耐受或有禁忌症人數，並參考以血脂異常疾病登錄（台灣二級預防病人動脈粥狀硬化，簡稱 T-SPARCLE^{xx}）進行之國內研究或臨床專家意見推估治療後 LDL-C 仍高於目標值之病人。

- 重大心血管事件人數

社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會、台灣動脈硬化暨血管病醫學會及 Praluent[®]廠商納入急性冠心症（ACS）、冠狀動脈介入治療術、冠狀動脈繞道手術及中風病人，主要以國家發展委員會人口推估中推估人數、疾病流行病學數據以及醫令申報資料等進行推估。

社團法人中華民國血脂及動脈硬化學會及 Repatha[®]廠商參考資料主要為全民健康保險統計年報之住院人數統計和國內文獻，納入之重大心血管事件含急性心肌梗塞、其他缺血性心臟病、動脈粥樣硬化及腦中風或腦血管疾病之病人。

Praluent[®]廠商推估重大心血管事件人數約為第一年 12.4 萬人至第五年 13.7 萬人；Repatha[®]廠商推估人數約為第一年 21.6 萬人至第五年 22.6 萬人，各學會則未針對重大心血管事件人數提供詳細數據。

- 接受藥物治療人數

針對接受藥物治療之比例，臺灣介入性心臟血管醫學會及台灣動脈硬化暨血管病醫學會皆未詳細說明估算依據；中華民國血脂及動脈硬化學會參考 2015 年發表以 T-SPARCLE 進行之國內文獻[56]接受藥物治療、降血脂藥物治療比例及使用高劑量 Statin 且 LDL-C 高於 100 mg/dL 比例，推估目標族群人數。

Praluent[®]廠商參考 2021 年以 T-SPARCLE 進行研究之研討會文章[57]，推估重大心血管事件病人接受高強度 statin 合併 ezetimibe 且 LDL-C 高於目標值之病人，以及不耐受 statin 病人中接受治療且 LDL-C 高於目標值之病人，推估 LDL-C 高於 135 mg/dL 人數約為 4,800 人至 5,700 人，LDL-C 為 100 至 135 mg/dL 之人數約為 2.1 萬人至 2.5 萬人。

Repatha[®]廠商根據 2017 年發表以 T-SPARCLE 進行之國內文獻[58]，推估接受高強度 statin 治療但 LDL-C 仍高於 100 mg/dL 之病人數約為 3,100 人至 3,200

^{xx} Taiwanese Secondary Prevention for patients with Atherosclerotic disease

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

人。

2. PCSK9i 使用人數推估

Praluent[®]廠商根據目前PCSK9藥品健保實際申報量以及臨床專家使用經驗，考量事前審查須使用 ezetimibe 之條件及整體事前審查通過率，針對不同病人族群之嚴重度各別設定 PCSK9 的採用率；Repatha[®]廠商則參考過去給付經驗推估整體 PCSK9 藥品使用率。Praluent[®]廠商和 Repatha[®]廠商皆有設定前一年用藥病人的續用率。考量本次建議給付條件將發生重大心血管事件之條件放寬至兩年內，Praluent[®]廠商及 Repatha[®]廠商於新情境皆納入前一年（2023 年）發生重大心血管事件的病人，推估 PCSK9i 使用人數如表十。

3. PCSK9i 年度藥費

根據仿單建議劑量，PCSK9 藥品建議兩週施打一次，每年使用量為 26 支。社團法人臺灣介入性心臟血管醫學會、台灣動脈硬化暨血管病醫學會於推估 PCSK9i 年度藥費時設定 63% 遵醫囑率；中華民國血脂及動脈硬化學會則以一個月施打兩次，推估每人每年使用 24 支；Praluent[®]廠商和 Repatha[®]廠商亦考量遵醫囑率或病人開始使用藥品的時間點後，設定每人每年使用少於 24 支。PCSK9i 年度藥費推估呈現如表十。

4. 財務影響

綜上所述，各建議者預估本品擴增給付後未來五年的財務影響如表十。

(二) 查驗中心推估

本報告綜合參考建議者之推估架構及參數來源，經諮詢臨床專家後以健保資料庫分析符合本案目標族群人數，並進一步根據建議者提供之資料估算本案藥品之財務影響，詳細說明如下：

1. 目標族群推估

- 重大心血管事件人數

建議者推估之重大心血管事件主要分別根據台灣人口數和疾病發生率，以及住院人數統計進行計算，納入之疾病有部分差異。由於目前 PCSK9 血脂調節劑給付規定中的事前審查申請表需勾選申請使用 PCSK9 血脂調節劑原因，其對於重大心血管疾病之條件為需符合至少一項以下診斷：(1) 心肌梗塞；(2) 動脈硬

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

化相關之缺血性腦中風發作；(3) 接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術，故本報告認為本案之目標族群應以上述條件為主。

經諮詢臨床專家，本報告將重大心血管事件定義為住院診斷為 MI、動脈硬化相關之 IS 及申報冠狀動脈或其他動脈血管再通術醫療服務代碼之病人，考量上述條件可能會有重疊之病人，本報告根據健保資料庫分析符合上述任一條件病人，排除重複申報之病人後，結果顯示 2019 年至 2023 年符合條件之病人約為 13.6 萬至 14.3 萬人，經複合成長率推估未來五年發生重大心血管事件病人數約為第一年 14.5 萬至 15.2 萬人。

- 接受藥物治療人數

綜合參考建議者提供接受藥物治療之資料來源及數據，其資料來源皆取自 T-SPARCLE。由於部分文獻未有詳細 LDL-C 高於 135 mg/dL 及介於 100 至 135 mg/dL 相關的數據，本報告主要參考 Praluent[®] 廠商提供之數據，估算接受藥物治療之人數。並進一步將病人分為耐受 statin 病人以及對 statin 有禁忌症或確診為對 statin 不耐受之病人。針對耐受 statin 之病人，推估其中接受 statin 合併高強度 ezetimibe 後 LDL-C 仍高於目標值的人數；對 statin 有禁忌症或確診為對 statin 不耐受之病人，推估該族群中接受 ezetimibe 後 LDL-C 仍高於目標值的人數，詳細推估人數呈現如下表。

LDL 目標值	耐受 statin	對 statin 有禁忌症 或確診為對 statin 不耐受	合計目標族群人數
原情境：高於 135 mg/dL	每年約 300 人	每年約 200 人	約 400 人至 500 人
新情境：高於 100 mg/dL	約 1,400 人至 1,500 人	約 700 人至 800 人	約 2,100 至 2,200 人

2. 原情境年度藥費（修訂給付規定前）

- PCSK9i 使用人數

由於目前 PCSK9 藥品之健保申報量較低，本報告另針對目前藥品使用現況及針劑藥品之使用意願諮詢臨床專家，臨床專家皆指出目前使用量低之主要原因在於限制須於發生重大心血管事件一年內申請，由於實務上需先以 statin 治療 3 個月至半年確認病人 LDL-C 情形及病人可耐受之最大劑量，後續再合併使用 ezetimibe 治療，故多數病人在一年內可能都來不及申請使用本品。

考量此因素，本報告以健保資料庫分析排除用於同合子家族性高膽固醇血症

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人（藥品代碼 YC00018209）之 PCSK9 藥品使用人數，根據 2021 年至 2023 年原情境目標族群及實際使用人數之差異推估於原情境下的藥品平均使用率約為 25%，並假設新情境下 PCSK9 之使用率會提高。根據上述藥品使用率推估未來五年開始用藥人數皆約 100 人。針對本品之續用率，由於目前給付規定未設定療程上限，且經健保資料庫分析顯示病人續用的比例高於廠商設定，故本報告將本品續用率調整為 90%，推估未來五年原情境下使用 PCSK9i 之總人數約為第一年 500 人至第五年 700 人。

- 年度藥費

建議者考量本案藥品遵醫囑性、方便性及使用藥品的時間等因素推估每人每年使用量為介於 16 支至 24 支之間。本報告參考健保資料庫分析本案藥品平均使用支數及臨床專家建議，推估本案藥品每人每年使用 20 支。結合根據 Praluent[®] 及 Repatha[®] 市占率推估之加權藥費，本案藥品於原情境之年度藥費約為第一年 0.42 億元至第五年 0.63 億元。

3. 新情境年度藥費（修訂給付規定後）

本次建議修正的給付規定除了調整 LDL-C 的目標值，亦放寬發生重大心血管事件後之時限。經諮詢臨床專家，若將本品給付規定從重大心血管事件後一年內放寬至兩年內可以使用，第二年人數最多增加為第一年之兩倍。因此本報告推估新情境中發生心血管事件後第一年之使用率為 25%、第二年為 50%。結合目標族群人數及本品續用率 90%，推估未來五年新情境下開始用藥人數約為每年 1,600 人，使用本案藥品之總人數約為第一年 1,900 人至第五年 6,800 人。結合加權平均藥費推估新情境年度藥費約為第一年 1.76 億元至第五年 6.26 億元。

4. 財務影響

本報告預估 2024 至 2028 年本案藥品擴增給付後，增加人數約為第一年 1,500 人至第五年 6,100 人，之財務影響約為第一年增加 1.34 億元至第五年增加 5.63 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 8 月藥品專家諮詢會議討論，建議修訂 PCSK9 血脂調節劑之給付條件，包含延長經事前審查核准後每次申請核准使用之時間，且於再次申請無需檢附報告，以及下修 LDL-C 起始治療值自 135 mg/dL 降為 100 mg/dL。爰此，本報告進行財務影響更新。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告以建議給付規定及健保署提供之本案藥品健保支付價，重新推估財務影響，預估未來五年（2025年至2029年）修訂給付規定前 PCSK9i 使用人數為第一年 522 人至第五年 738 人，修訂給付規定前藥費約為第一年 0.48 億元至第五年 0.68 億元，修訂給付規定後 PCSK9i 使用人數為第一年 1,713 人至第五年 5,743 人，修訂給付規定後藥費約為第一年 1.52 億元至第五年 5.11 億元，修訂給付規定後相較修訂前 PCSK9i 增加人數為第一年 1,191 人至第五年 5,005 人，財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 4.43 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 瑞百安注射液 [仿單電子檔]. 台灣安進藥品有限公司. <https://mcp.fda.gov.tw/exportpdf/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001033%E8%99%9F>. Published 2022. Accessed June 4, 2024.
2. 保脂通注射劑 75 毫克 [仿單電子檔]. 賽諾菲股份有限公司. <https://mcp.fda.gov.tw/exportpdf/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001037%E8%99%9F>. Published 2022. Accessed June 4, 2024.
3. 「藥品給付規定」修訂對照表(草案)第2節心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular renal drugs (自109年4月1日生效). 衛生福利部中央健康保險署. <https://mohwlaw.mohw.gov.tw/Flaw/GetFile.ashx?PFID=0000265603>. Published 2020. Accessed March 1, 2024.
4. 「藥品給付規定」修訂對照表(草案)第2節心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular renal drugs (自109年1月1日生效). 衛生福利部中央健康保險署. <https://mohwlaw.mohw.gov.tw/Flaw/GetFile.ashx?PFID=0000259740>. Published 2020. Accessed March 1, 2024.
5. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-113.05.28 更新. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61741-ef3fcae5171e405c9f1548463d6dc30c-1.pdf>. Published 2024. Accessed June 4, 2024.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41(1): 111-188.
7. 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.
8. Members WC, Virani SS, Newby LK, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2023;

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 82(9): 833-955.
9. Chen P-S, Lee M, Tang S-C, et al. 2022 focused update of the 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients: Coronary artery disease, peripheral artery disease and ischemic stroke. *Journal of the Formosan Medical Association* 2022; 121(8): 1363-1370.
 10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England journal of medicine* 2017; 376(18): 1713-1722.
 11. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 74(20): 2452-2462.
 12. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *American Heart Journal* 2015; 169(6): 906-915. e913.
 13. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European heart journal* 2015; 36(19): 1186-1194.
 14. El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). *The American journal of cardiology* 2017; 120(6): 931-939.
 15. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(16): 1489-1499.
 16. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of clinical lipidology* 2015; 9(6): 758-769.
 17. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(22): 2097-2107.
 18. Public Summary Document - Alirocumab (Praluent®) - March 2020 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/alirocumab-psd-march-2020.pdf>. Published 2020. Accessed June 6, 2024.
19. CDA-AMC Reimbursement Recommendation - Praluent (alirocumab).
Canada's Drug Agency.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0469_complete_Praluent_Jul-20-16.pdf. Published 2016. Accessed June 4, 2024.
 20. CDA-AMC Reimbursement Recommendation - Repatha (evolocumab).
Canada's Drug Agency.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0441_complete_Rapatha-Feb-23_16_e.pdf. Published 2016. Accessed June 4, 2024.
 21. CDA-AMC Reimbursement Recommendation - Repatha (evolocumab).
Canada's Drug Agency.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0515_Repatha_Resubmission_complete_Nov_24_17.pdf. Published 2017. Accessed June 4, 2024.
 22. CDA-AMC Reimbursement Recommendation - Repatha (evolocumab) - Reassessment.
Canada's Drug Agency.
https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0821_DRAFT_Recommendation.pdf. Published 2024. Accessed June 14, 2024.
 23. Gencer B, Mach F, Murphy SA, et al. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA cardiology* 2020; 5(8): 952-957.
 24. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER. *Circulation* 2018; 138(8): 756-766.
 25. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Canadian journal of cardiology* 2021; 37(8): 1129-1150.
 26. Public Summary Document - Evolocumab (Repatha®) - November 2017 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/evolocumab-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed June 6, 2024.
 27. Public Summary Document - Evolocumab (Repatha®) - July 2018 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/f>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- iles/evolocumab-psd-july-2018.pdf. Published 2018. Accessed June 6, 2024.
28. Public Summary Document - Evolocumab (Repatha®) - July 2019 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/evolocumab-psd-july-2019.pdf>. Published 2019. Accessed June 6, 2024.
 29. Public Summary Document - Evolocumab (Repatha®) - November 2019 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/evolocumab-psd-november-2019.pdf>. Published 2019. Accessed June 6, 2024.
 30. Public Summary Document - Evolocumab (Repatha®) - July 2022 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/evolocumab-psd-july-2022.pdf>. Published 2022. Accessed June 6, 2024.
 31. Public Summary Document - Alirocumab (Praluent®) - November 2017 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/alirocumab-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed June 9, 2024.
 32. Public Summary Document - Alirocumab (Praluent®) - March 2019 PBAC Meeting. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/alirocumab-psd-march-2019.pdf>. Published 2019. Accessed June 9, 2024.
 33. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69(8): 911-921.
 34. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia [TA394]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869>. Published 2016. Accessed June 4, 2024.
 35. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia [TA393]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/resources/alirocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602908493253>. Published 2016. Accessed June 17, 2024.
 36. Landmesser U, McGinniss J, Steg PG, et al. Achievement of ESC/EAS

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- LDL-C treatment goals after an acute coronary syndrome with statin and alirocumab. *European Journal of Preventive Cardiology* 2022; 29(14): 1842-1851.
37. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial. *JAMA cardiology* 2019; 4(7): 613-619.
 38. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137(4): 338-350.
 39. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017; 5(12): 941-950.
 40. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73(23): 2961-2970.
 41. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(19): 1809-1819.
 42. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2022; 146(15): 1109-1119.
 43. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(23): 2541-2548.
 44. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *Jama* 2016; 315(15): 1580-1590.
 45. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *Jama* 2016; 316(22): 2373-2384.
 46. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in pediatric

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(14): 1317-1327.
47. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2021; 11(1): 120.
48. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama* 2014; 311(18): 1870-1883.
49. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(23): 2531-2540.
50. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 74(17): 2132-2146.
51. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(16): 1500-1509.
52. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126(20): 2408-2417.
53. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2015; 385(9965): 331-340.
54. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, et al. Effects of Evolocumab (AMG 145), a Monoclonal Antibody to PCSK9, in Hypercholesterolemic, Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk—Primary Results From the Phase 2 YUKAWA Study—. *Circulation Journal* 2014; 78(5): 1073-1082.
55. Szarek M, Steg PG, DiCenso D, et al. Alirocumab reduces total hospitalizations and increases days alive and out of hospital in the ODYSSEY

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- OUTCOMES trial. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2019; 12(11): e005858.
56. 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.
57. Fang-Ju Lin, Jhih-Gang Jhang Y-WW, Tsung-Hsien Lin, Kuo-Yang Wang, Wei-Kung Tseng,, I-Chang Hsieh, Yi-Heng Li, Wei-Hsian Yin H-IY, Jaw-Wen Chen C-CW. TREND OF LDL-C GOAL ATTAINMENT AMONG PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE IN TAIWAN: 2015-2020. https://drive.google.com/file/d/1LsLMdS7ozwivCISfFp65iw3dKCC_NnvT/view. Published 2021. Accessed June 28, 2024.
58. 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.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、本案相關之藥品給付規定及事前審查申請表

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)

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-D)，每次申請得核准使用 6 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。
 - (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：
 - 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 135 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 135 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。
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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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 且經降血脂藥物治療後 > 330 mg/dL。
 - (iii) 父母有高膽固醇血症(未經藥物治療之 TC > 250 mg/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)：

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 6 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。
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：
 - (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 135 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 135 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。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附表二-D 使用健保給付 PCSK9 血脂調節劑事前審查申請表

修訂日期：109/4/1

一、申請者資料 (略)
二、病人資料 (略)
<p>三、申請使用 PCSK9 血脂調節劑原因</p> <p>3.1 重大心血管疾病 (必要條件)</p> <p>以下診斷至少需符合一項，首次申請限給付於在發病後一年內開始使用最大耐受劑量 statin 之病人</p> <p><input type="checkbox"/> 心肌梗塞</p> <p><input type="checkbox"/> 動脈硬化相關之缺血性腦中風發作</p> <p><input type="checkbox"/> 接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (Revascularization)</p> <p>發病日期：_____年_____月_____日</p> <p>3.2 符合 PCSK9 血脂調節劑原因 以下條件至少需符合一項 (必要條件)</p> <p><input type="checkbox"/> (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 135 mg/dL 之成人病人</p> <p>甲、所使用最大耐受劑量之 statin 三個月(含)以上，之後加上 ezetimibe 三個月 (含) 以上</p> <p><input type="checkbox"/> Rosuvastatin 20 mg <input type="checkbox"/> Atorvastatin 40 mg (含) 以上</p> <p>治療期間：_____年_____月_____日 ~ _____年_____月_____日</p> <p>如未達上述劑量，請詳述最大耐受劑量之 statin 和原因_____</p> <p>乙、Ezetimibe 治療期間：_____年_____月_____日 ~ _____年_____月_____日</p> <p><input type="checkbox"/> (2) 病人有下列 statin 禁忌症且持續使用 Ezetimibe 治療三個月，LDL-C 仍高於 135mg/dL</p> <p><input type="checkbox"/> 藥物過敏，請說明使用之成分名稱、藥品名稱及健保代碼，和所提報之過敏反應及其發病過程佐證資料_____</p> <p><input type="checkbox"/> 活動性肝病變，請詳附佐證資料_____</p> <p>Ezetimibe 治療期間：_____年_____月_____日 ~ _____年_____月_____日</p> <p><input type="checkbox"/> (3) 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 135mg/dL</p> <p>甲、Statin 之副作用為何？</p> <p><input type="checkbox"/> 確認為嚴重橫紋肌溶解症，只需一種 statin 即可以診斷 statin 不耐受 (請詳附佐證資料)</p> <p><input type="checkbox"/> 肌肉或肝臟相關副作用或疾病 (需符合中華民國血脂及動脈硬化學會 2019 年之共識規定¹，Myalgia score for statin intolerance 須大於 8 分，請附相關佐證資料)</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其他_____

乙、同時是否有確認對“兩種”statin 產生上述副作用（檢附病歷紀錄），其中一種是在最低有效劑量²下均有不耐受之情況？（需註明藥品成分、藥品名稱及健保代碼）

第 1 種 statin _____劑量_____。

第 2 種 statin _____劑量_____。

備註：

1. 中華民國血脂及動脈硬化學會 2019 年之共識規定: Chien S-C et al., 2019 Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis expert consensus statement on statin intolerance, Journal of the Formosan Medical Association, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.11.017>

2. 每日最低有效劑量之定義依 2019 臺灣 statin intolerance 共識會議為仿單上最低劑量，定義為 rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, pravastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, fluvastatin 20 mg, pitavastatin 1 mg, simvastatin 5 mg。另最低有效劑量可採每週累積之最低劑量計算結果。reference: J Formos Med Assoc.2018.doi: 10.1016/j.jfma.2018.11.017.

3.3 申請前一年內所有 LDL-C 之報告（首次申請者填寫）

第一次 LDL-C 為_____mg/dL，檢測日期為_____年_____月_____日。

第二次 LDL-C 為_____mg/dL，檢測日期為_____年_____月_____日。

第三次 LDL-C 為_____mg/dL，檢測日期為_____年_____月_____日。

第四次 LDL-C 為_____mg/dL，檢測日期為_____年_____月_____日。

3.4 首次使用 PCSK9 調節劑治療前之 LDL-C 報告及前次治療期間所有 LDL-C 之報告（再次申請者填寫）

首次使用前 LDL-C 為_____mg/dL，檢測日期為_____年_____月_____日。

治療後:第一次 LDL-C 為_____mg/dL，檢測日期為_____年_____月_____日。

第二次 LDL-C 為_____mg/dL，檢測日期為_____年_____月_____日。

四、申請使用 PCSK9 血脂調節劑種類

因上述原因得申請 PCSK9 血脂調節劑治療，最高劑量為每兩週使用 1 支。本類藥品不可同時使用，僅得擇一申請。申請藥物為

Praluent 保脂通（Alirocumab），兩週限使用 1 支

Repatha 瑞百安（Evolocumab），兩週限使用 1 支

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄二、建議者建議修訂給付規定對照表

建議修訂給付規定	原給付規定
<p>2.6.4.1. Evolocumab (如 Repatha) : (107/3/1、108/5/1、109/4/1、<u>○○○</u> <u>/○○/○○</u>)</p> <p>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-D), 每次申請得核准使用 <u>12 個月</u>。再次申請須檢附評估報告, 若血中 LDL-C 降幅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。 (2)限給付於發生重大心血管事件之後 <u>兩年內</u>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: 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 <u>100 mg/dL</u> 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 <u>100 mg/dL</u> 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。</p> <p>2. (略)</p>	<p>2.6.4.1. Evolocumab (如 Repatha) : (107/3/1、108/5/1、109/4/1)</p> <p>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-D), 每次申請得核准使用 6 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。 (2)限給付於發生重大心血管事件之後 <u>一年內</u>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: 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 <u>135 mg/dL</u> 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 <u>135 mg/dL</u> 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。</p> <p>2. (略)</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

建議修訂給付規定	原給付規定
<p>2.6.4.2 Alirocumab(如 Praluent) (109/1/1、○○○/○○/○○)：</p> <p>限使用於發生重大心血管事件之病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <u>12</u> 個月。再次申請須檢附評估報告，若血中 LDL-C 降幅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。 2. 限給付於發生重大心血管事件之後 <u>兩年內</u>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： <ol style="list-style-type: none"> (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 <u>100 mg/dL</u> 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 <u>100 mg/dL</u> 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。 	<p>2.6.4.2 Alirocumab(如 Praluent) (109/1/1)：</p> <p>限使用於發生重大心血管事件之病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 6 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。 2. 限給付於發生重大心血管事件之後 <u>一年內</u>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： <ol style="list-style-type: none"> (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 <u>135 mg/dL</u> 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 <u>135 mg/dL</u> 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。

備註：劃線部分為建議修訂規定。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄三、內文提及的 evolocumab 第III期臨床試驗特徵（以試驗名稱字首字母排序）

試驗名稱	人數	試驗設計	追蹤期間	受試者特徵	療效指標
DESCARTES	905	MC、R、DB、PC	52 週	篩選期間治療失敗者	血脂參數
EVOPACS	308	MC、R、DB、PC	8 週	近期(1 年內)發生 ACS 者	血脂參數
FOURIER	27,564	MC、R、DB、PC	中位數 2.2 年	高膽固醇血症伴隨 ASCVD 及其他危險因子	心血管事件、血脂參數
FOURIER-OLE(歐)	1,600	MC、OLE、SA	至多 5 年	已完成 FOURIER 試驗者(西歐)	長期血脂參數、不良事件
FOURIER-OLE(美)	5,035	MC、OLE、SA	至多 5 年	已完成 FOURIER 試驗者(北美和東歐)	長期血脂參數、不良事件
GAUSS-2	307	MC、R、DB、AC (4 項治療組別)	12 週	statin 不耐受者	血脂參數
GAUSS-3	218	MC、R、DB、AC	24 週	statin 不耐受者	血脂參數
GLAGOV	970	MC、R、DB、PC	78 週	高膽固醇血症伴隨適合冠狀動脈造影適應症	冠狀動脈血管內超音波
HAUSER	158	MC、R、DB、PC	24 週	10 至 17 歲 HeFH 且 LDL-C \geq 130 mg/dL	血脂參數
HUYGENS	164	MC、R、DB、PC	52 週	NSTE-ACS 住院期間需冠狀動脈造影者	冠狀動脈斑塊纖維帽厚度
LAPLACE-2	2,067	MC、R、DB、AC、PC (24 項治療組別)	12 週	合併 statin 治療	血脂參數
MENDEL-2	615	MC、R、DB、AC、PC	12 週	需要單一治療的低風險病人	血脂參數
OSLER-1*	1,324	MC、R、OLE、AC	至多 4 年	完成第 II 期 AMG145、GAUSS、LAPLACE、MENDEL、RUTHERFORD 試驗者	長期血脂參數、不良事件
OSLER-2	3,681	MC、R、OLE、AC	至多 2 年	完成 DESCARTES、LAPLACE-2、GAUSS-2、GAUSS-3、MENDEL-2、RUTHERFORD-2 試驗者	長期血脂參數、不良事件
RUTHERFORD*	168	MC、R、DB、PC	12 週	HeFH 合併 statin 治療	血脂參數
RUTHERFORD-2	331	MC、R、DB、PC	12 週	HeFH 合併 statin 治療	血脂參數
YUKAWA*	310	MC、R、DB、PC	12 週	高膽固醇血症伴隨高風險合併 statin 治療	血脂參數

* 此為第II期臨床試驗。

縮寫全稱：AC=活性藥物對照(active-controlled); ACS=急性冠狀動脈症候群(acute coronary syndrome); DB=雙盲(double blind); MC=多中心(multi-centre); NSTE=非ST 波段上升(non-ST-elevation); PC=安慰劑對照(placebo-controlled); OLE=開放式作業延伸性試驗(open-label extension); R=隨機分派(randomized); SA=單臂(single-arm)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄四、內文提及的 alirocumab 第III期臨床試驗特徵（以試驗名稱字首字母排序）

試驗名稱	人數	試驗設計	追蹤期間	受試者特徵	療效指標
ODYSSEY ALTERNATIVE	314	MC、R、DB、PG (3 項治療組別)	24 週	HeFH 或 non-FH 伴隨高風險且 statin 不耐受者	血脂參數
ODYSSEY CHOICE I	803	MC、R、DB、PG (4 項治療組別)	48 週	HeFH 或 HoFH 合併或無合併 statin	血脂參數
ODYSSEY CHOICE II	233	MC、R、DB、PG (4 項治療組別)	48 週	HeFH 或 HoFH 未接受 statin 治療	血脂參數
ODYSSEY COMBO I	316	MC、R、DB、PG	52 週	non-FH 伴隨高風險	血脂參數
ODYSSEY COMBO II	720	MC、R、DB、PG	104 週	non-FH 伴隨高風險	血脂參數
ODYSSEY FH I	486	MC、R、DB、PG	78 週	HeFH	血脂參數
ODYSSEY FH II	249	MC、R、DB、PG	78 週	HeFH	血脂參數
ODYSSEY HIGH FH	107	MC、R、DB、PG	78 週	HeFH 伴隨高 LDL-C 濃度	血脂參數
ODYSSEY JAPAN	216	MC、R、DB、PG	52 週	HeFH 或 non-FH 伴隨高風險	血脂參數
ODYSSEY KT	199	MC、R、DB、PG	24 週	non-FH 伴隨高風險	血脂參數
ODYSSEY LONG TERM	2341	MC、R、DB、PG	78 週	HeFH 或 non-FH 伴隨高風險	血脂參數
ODYSSEY MONO	103	MC、R、DB、PG	24 週	non-FH (LDL-C 100 至 190 mg/dL)	血脂參數
ODYSSEY OPTIONS I	355	MC、R、DB、PG (7 項治療組別)	24 週	HeFH 或 non-FH 合併 statin 治療	血脂參數
ODYSSEY OPTIONS II	305	MC、R、DB、PG (7 項治療組別)	24 週	HeFH 或 non-FH 合併 statin 治療	血脂參數
ODYSSEY OUTCOMES	18,924	MC、R、DB、PG	中位數 2.8 年	40 歲以上高膽固醇血症伴隨近期發生 ACS 者	心血管事件、血脂參數

縮寫全稱：ACS=急性冠狀動脈症候群(acute coronary syndrome); DB=雙盲(double blind); FH=家族性高膽固醇血症(familial hypercholesterolemia); He=異合子(heterozygous);Ho=同合子(homozygous); MC=多中心(multi-centre); PG=平行設計(parallel-group); R=隨機分派(randomized)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄五、ODYSSEY OUTCOMES 試驗基期 LDL-C 濃度次族群分析

基期 LDL-C 分組	Alirocumab	安慰劑	HR (95% CI)	<i>P</i> _{interaction}	絕對風險	<i>P</i> _{interaction}
主要療效指標(冠狀動脈心臟病死亡、非致死性心肌梗塞、致死性或非致死性缺血性中風，或需要住院治療的不穩定心絞痛)						
<80 mg/dl	296 (8.3)	341 (9.5)	0.86 (0.74 to 1.01)	0.09	1.3 (-0.1 to 2.6)	<0.001
80 to <100 mg/dl	283 (9.2)	291 (9.5)	0.96 (0.82 to 1.14)		0.3 (-1.2 to 1.8)	
≥100 mg/dl	324 (11.5)	420 (14.9)	0.76 (0.65 to 0.87)		3.4 (1.6 to 5.2)	
關鍵次要療效指標(死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性缺血性中風)						
<80 mg/dl	318 (8.9)	364 (10.2)	0.87 (0.75 to 1.01)	0.11	1.3 (-0.1 to 2.6)	<0.001
80 to <100 mg/dl	306 (10.0)	316 (10.3)	0.96 (0.82 to 1.12)		0.3 (-1.2 to 1.9)	
≥100 mg/dl	349 (12.4)	446 (15.8)	0.77 (0.67 to 0.88)		3.4 (1.6 to 5.3)	
心血管死亡						
<80 mg/dl	85 (2.4)	88 (2.5)	0.96 (0.71 to 1.29)	NR	0.1 (-0.6 to 0.8)	NR
80 to <100 mg/dl	74 (2.4)	66 (2.2)	1.12 (0.80 to 1.56)		-0.3 (-1.0 to 0.5)	
≥100 mg/dl	81 (2.9)	117 (4.2)	0.69 (0.52 to 0.92)		1.3 (0.3 to 2.2)	
全死因死亡						
<80 mg/dl	118 (3.3)	132 (3.7)	0.89 (0.69 to 1.14)	NR	0.4 (-0.5 to 1.2)	NR
80 to <100 mg/dl	102 (3.3)	99 (3.2)	1.03 (0.78 to 1.36)		-0.1 (-1.0 to 0.9)	
≥100 mg/dl	114 (4.1)	161 (5.7)	0.71 (0.56 to 0.90)		1.7 (0.5 to 2.8)	

縮寫全稱：NR=未報告(non-reported)