



優泰脂膜衣錠 (Atozet F.C. Tablet 10mg/10mg)

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	Atozet F.C. Tablet 10mg/10mg	成分	ezetimibe+atorvastatin 10 mg
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	Ezetimibe/Atorvastatin 10mg/10mg，錠劑		
主管機關許可適應症	高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症。		
建議健保給付之適應症內容	高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，依據全民健康保險降血脂藥物給付規定表。		
建議療程	原發性高膽固醇血症 建議劑量： <u>ezetimibe+atorvastatin 10/10</u> 至 10/80 mg，每日一次。 同型接合子家族性高膽固醇血症 建議劑量：10/40 或 10/80 mg，每日一次。這類患者以 Atozet 作為其他降血脂療法（例如，低密度脂蛋白血漿析離術）的輔助治療，或當這些療法不適用時使用之。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：同時給予相對應劑量之成份 (ezetimibe 和 atorvastatin) 為主要比較藥品。ezetimibe/simvastatin 的併用固定複方藥品 (FDC) 為次要比較藥品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳請參見表二。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

相對療效實證資料係經電子資料庫相關文獻搜尋，針對 ezetimibe/atorvastatin 用於治療高膽固醇血症之隨機分派研究，共查詢到 4 項主要相關臨床研究 (詳參表七、表八)。

在相對療效直接比較部分，

- Bays 等人 (2015) 之兩隨機分派雙盲試驗、兩階段 (各階段試驗期間為 6 周)、交叉設計之多中心研究。針對本申請藥品固定劑量組合 (FDC) ezetimibe/atorvastatin 與單獨給予個別成分 ezetimibe, atorvastatin 合併治療之相對療效比較研究結果指出，在主要療效指標結果改善部分，固定劑量組合 (FDC) ezetimibe/atorvastatin 與單獨給予個別成分合併治療之相對療效相當。Ballantye 等人 (2003) 雙盲、隨機分派研究，共收納 628 位高血脂成人個案 (個案血脂數值介於：LDL-C 為 145 至 250 mg/dL，及 triglyceride 小於等於 350 mg/dL)。個案排除條件包括：鬱血性心臟衰竭 (定義為紐約心臟學會第 III 或 IV 級心臟衰竭 [New York Heart Association class III or IV heart failure⁸])；未受控制的心律不整；進入試驗前 6 個月內曾發生心肌梗塞、接受冠狀動脈繞道手術，或接受血管成形術；進入試驗前 3 個月內曾發生不穩定或重度周邊動脈疾病；不穩定型心絞痛等。結果為：合併使用 ezetimibe, atorvastatin 治療組相較於單獨使用 atorvastatin 可統計上顯著改善 LDL-C 數值、HDL cholesterol (HDL-C)、triglycerides 及 total cholesterol ($P < 0.01$)。

在相對療效間接比較部分，

- 一項針對「ezetimibe, atorvastatin 之併用」與「ezetimibe/simvastatin FDC」所進行的比較 (在 atorvastatin:simvastatin 之劑量比為 1:2 的條件下，對兩種組合進行比較)，結果指出，此兩種療法具有不劣性 - 雖然可觀察到一些統計上顯著的差異，但信賴區間上限接近 1。

四、醫療倫理：無相關資料可供參考。

五、成本效益：無國內藥物經濟學研究資料可供參考。

六、財務衝擊：建議者預估本品若在 2017 年納入健保，未來五年之 Atozet 使用量約為

4.3 萬顆至 863 萬顆，且因 ezetimibe 之專利將於 2017 年到期，故預期會有 ezetimibe + atorvastatin FDC 之學名藥出現，預估 FDC 學名藥之使用量於未來五年約為 1,300 顆至 1,100 萬顆，合計 ezetimibe + atorvastatin FDC 之可能使用量約為 4.4 萬顆至 1,963 萬顆。整體年度財務影響則逐年約為 60 萬元至 2.6 億元間，其中 Atozet 對健保的財務影響約為 58 萬元至 1.1 億元間。

查驗中心認為建議者之財務影響分析應有一定的代表性，大致能夠反應新藥納入給付後對健保財務之影響。查驗中心修正部分參數另行估算兩情境下的財務影響，在情境一：學名藥品並未如建議者所預估在 2017 年之後便上市時，本品的財務影響約為 61 萬元至 2.7 億元間；在情境二：本品可能取代 Lipitor 及其他 atorvastatin 類學名藥時，本品的財務影響約為 118 萬元至 2.4 億元間。

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	參考品 3
商品名	Atozet	Vytorin tablets 10/20 MG	Ezetrol tablets 10 MG	Tulip 10 MG 等
主成分/含量	ezetimibe+atorvastatin 10/10	Ezetimibe/Simvastatin; 10/20, 10/10	Ezetimibe 10mg	atorvastatin 10mg, 20mg, 40mg
劑型/包裝	錠劑	錠劑	錠劑	膜衣錠
WHO/ATC 碼	C10BA05	C10BA02	C10AX09	C10AA05
主管機關許可適應症	高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症。	高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症。	高膽固醇血症、同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)。	高膽固醇血症，高三酸甘油脂血症。對於臨床上沒有冠心病的第二型糖尿病患者，但是至少有任一其他冠心病危險因子，包括高血壓、視網膜病變、白蛋白尿、或吸煙，atorvastatin calcium 適用於：降低心肌梗塞的風險、降低中風的風險。降低冠心病高危險群的心血管事件發生率對於臨床上沒有冠心病的高血壓患者，但是至少有三個其他冠心病危險因子，包括第二型糖尿病、年紀大於等於 55 歲、微白蛋白尿或蛋白尿、吸煙、或第一等親在 55 歲(男性)或 60 歲(女性)前曾經發生冠心病，atorvastatin calcium 適用於：降低心肌梗塞的風險、降低中風的風險、降低血管再造術與心絞痛的風險。
健保給付條件	擬訂中	2.6.3. ezetimibe+simvastatin (如 Vytorin	2.6.2. Ezetimibe (如 Ezetrol	-

		10/20mg、Vytorin 10/10mg)： (95/12/1)：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者。	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： 符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表且對 Statins 類藥品發生無法耐受藥品不良反應(如 Severe myalgia、Myositis)者。 符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表經使用 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。	
健保給付價	擬訂中 廠商申請價：	10/20: 37.5 元/tab ^a ; 10/10: 23.7 元/tab	36.1 元/tab ^b	10 mg : 19.3 元/tab ^c 20 mg : 29.8 元/tab 40 mg : 33.9 元/tab
仿單建議劑量與用法	原發性高膽固醇血症 建議劑量： <u>ezetimibe+atorvastatin</u> 10/10- 10/80 mg，每	每日一次。	建議劑量：10 mg/day，每日一次。	建議劑量：10 至 80 mg/day，每日一次。

^a VYTORIN TABLETS 10/20 MG : 36.7 元/tab ; 10/10 MG : 0 元/tab (105.04.01-迄今)

^b EZETROL TABLETS 10 MG : 35.5 元/tab (105.04.01-迄今)

^c TULIP TABLETS 10 MG : 17.9 元/tab ; 20 MG : 27.9 元/tab ; 40 MG : 32 元/tab (105.04.01-迄今)

	日一次。 同型接合子家族性高膽固醇血症 建議劑量： 建議劑量：10/40 或 10/80 mg，每日一次。這類患者以 Atozet 作為其他降血脂療法（例如，低密度脂蛋白血漿析離術）的輔助治療，或當這些療法不適用時使用之。			
療程	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用。
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：				
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	至民國 105 年 2 月 12 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	於民國 102 年 7 月公告，在此第 3 次申請，廠商建議將 ezetimibe/atorvastatin 列為簡化型事前申請（authority required [Streamlined]）給付用藥，以針對使

	<p>用 statin 類藥品 (如：atorvastatin) 時膽固醇濃度仍控制不佳的患者，以及高血壓、冠心病 (或其家族史)、糖尿病、周邊血管疾病等特定條件、異型合子家族性高膽固醇血症或腦血管疾病患者，在搭配飲食療法和運動的條件下用於治療高膽固醇血症。</p> <p>Ezetimibe/atorvastatin 適應症：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 作為輔助療法， <ul style="list-style-type: none"> ● 適用於對於單獨使用 atorvastatin 或 ezetimibe 治療仍無法控制的病人或 ● 已經正在使用 atorvastatin 或 ezetimibe 2. 同型接合子家族性高膽固醇血症。病人可能已接受輔助治療 (如：LDL apheresis)
NICE (英國)	至民國 105 年 2 月 12 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

【優泰脂膜衣錠 10/10 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 105 年 4 月 1 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

心血管疾病與高血脂症疾病治療現況

心血管疾病包括三大類：(1) 冠狀動脈疾病，如：心肌梗塞、心絞痛；(2) 腦血管疾病，如：中風；(3) 周邊動脈疾病，如：間歇性跛足症 [1]。高血脂症是主要造成心血管疾病的原因 [1]。

脂蛋白種類

人體血漿中主要的脂蛋白包括乳糜微粒（chylomicrons）、極低密度脂蛋白（verylow-density lipoprotein，簡稱VLDL）、中密度脂蛋白（intermediate-density lipoprotien）、低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，簡稱LDL）、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，簡稱HDL）、脂蛋白 α （lipoprotein α ）。總膽固醇包括低密度膽固醇、極低密度膽固醇（約1/5三酸甘油酯）、及高密度膽固醇。其中低密度膽固醇（LDL）是主要造成冠心病的危險因子。美國國家膽固醇教育計畫—成人治療指引第三版（NCEP-ATP III）建議改變生活方式以減少冠心病的危機，又稱為治療性的生活方式改變（therapeutic lifestyle change），包含：1. 飲食，2.運動，3.控制體重，及 4.戒菸。當治療性的生活方式改變經過3個月仍

無法控制血脂在理想範圍內時，應加入藥品治療[2]。

藥品治療 [2]

降血脂藥品分為五類 [2]

(一)HMG-CoA 還原抑制劑 (statins)

包括 lovastatin、pravastatin、simvastatin、fluvastatin、atorvastatin 及 rosuvastatin 等。此類藥品作用機轉為抑制肝細胞中膽固醇合成的速率限制酵素 (HMG-CoA reductase)。因膽固醇合成受到抑制，肝細胞代償性地增加細胞表面的低密度脂蛋白接受器數目，進而減少血中的膽固醇 [2]。

(二)纖維鹽酸衍生物 (fibric acid derivatives)

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

(三)菸鹼酸類 (nicotinic acid 或稱為 niacin)

菸鹼酸是B群維生素，大劑量時可以減少極低密度脂蛋白及低密度脂蛋白的製造，所以可以降低三酸甘油酯20至50%、膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇5至25%的濃度，及增加高密度脂蛋白膽固醇15至35%的濃度[2]。

(四)膽酸結合樹脂 (bile acid-binding resins, 又稱為 bile acid sequestrants)

包括 cholestyramine、colestipol 和 colesvelam 等，使用此類藥物可減少低密度脂蛋白15-30%；並稍微增加或不影響三酸甘油酯的濃度及增加高密度脂蛋白膽固醇的濃度3-5%，但會影響葉酸、甲狀腺素、毛地黃、Warfarin, Probuco, 纖維鹽酸 (fibrates) 及脂溶性維生素的吸收[2]。

(五)膽固醇吸收抑制劑 (ezetimibe)

作用機轉：ezetimibe 作用於 Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein，抑制膽固醇吸收，減少小腸中的膽固醇回到肝臟，增加血液中膽固醇清除率[3]。研究指出，單一治療或併用 statins 可降低總膽固醇、LDL、apo B [4]。

同型接合子家族性高膽固醇血症疾病治療現況

家族性高膽固醇血症 (familial hypercholesterolemia; FH) 是單基因型高膽固醇血症中最常見、也最嚴重的型態 [5, 6]。在脂質代謝相關遺傳性疾病中，家族性高膽固醇血症是臨床上與分子機制上最早獲得描述的一種疾病。在家族性高膽固醇血症病人身上，可觀察到的主要生化異常為血漿內存在大量低密度脂蛋白

(low-density lipoprotein, LDL) 膽固醇；其成因為 LDL 受體途徑（可將血液循環中的 LDL 顆粒移到肝臟內）的功能下降。若未經治療，病人將提早發展出冠心病（coronary heart disease；CHD）。男性病人發生 CHD 的平均年齡為 40 至 45 歲，而女性病人一般則較晚 10 年發生。大部分的家族性高膽固醇血症病人都未獲得明確診斷，或者僅於首次發生冠狀動脈疾病事件後才獲得診斷 [6]。

於 1930 年代晚期，Müller 首先發現家族性高膽固醇血症是一種遺傳性疾病，可使具有血緣關係的個體罹患黃色瘤（Xanthomatosis）、高膽固醇血症，以及提早出現的 CHD [7]。同合子家族性高膽固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia，簡稱 Ho-FH）的表現型會比異合子家族性高膽固醇血症（heterozygous familial hypercholesterolemia，簡稱 He-FH）更為嚴重 [8]。在同合子家族性高膽固醇血症或複合異型合子家族性高膽固醇血症（compound heterozygous FH）方面，族群盛行率則估計為一百萬分之一，而阿非利卡人、黎巴嫩基督徒及魁北克人則分別為 30,000 分之一、100,000 分之一，以及 275,000 分之一 [9-11]。

對於家族性高膽固醇血症而言，除了藥品治療外，飲食和生活型態的調整也很重要 [15]。HMG-CoA 還原酶抑制劑（即 statin 類藥品）是治療家族性高膽固醇血症時最常見的藥品 [12]。不過，要讓 statin 類藥品發揮功效，病人體內必須仍殘存部分的 LDL 受體功能[6]，因此 statin 類藥品對於完全無受體的同合子家族性高膽固醇血症無效[6]。針對罹患同合子家族性高膽固醇血症者，過去的研究已證實：有效的降血脂療法能夠減少死亡率，亦可減少重大不良心血管事件 [12]。另外研究也顯示：以 ezetimibe 加入既有之 statin 療法時，能有效降低 LDL 膽固醇；不過，在 2 年的追蹤期間，並未觀察到此療法能使頸動脈內膜-中層厚度獲得改善[13]。

根據美國國家血脂協會（National Lipid Association；NLA）的建議、NCEP ATP III 治療指引與 NICE 治療指引，應以 statin 類藥品作為 FH 病人的第一線療法[2, 14, 15]。在家族性高膽固醇血症病人身上，較緩和的降血脂類 statin 藥品通常不足以使 LDL-C 濃度下降幅度達到 50% 以上[14]。Ezetimibe 若與 statin 類藥品（如 atorvastatin 和 simvastatin）併用，相較於單用 statin 的情況，前者可使 LDL-C 濃度額外顯著下降 17% 至 23% [13, 16]。根據 statin 藥品的劑量而定，ezetimibe（可抑制腸道對膽固醇的吸收）的加入在 He-FH 病人身上可使 LDL-C 濃度約降低 43% 至 70%，而在 Ho-FH 病人身上則降低 21%（與 statin 類藥品約有 14% 的差距） [13, 16-19]。

LDL 分離術（apheresis）是一種較為激進的家族性高膽固醇血症療法，係於體外將含有 apoB 的脂蛋白自血液循環中移除[6]。LDL 分離術適用於患有同合子家族性高膽固醇血症或複合異型合子家族性高膽固醇血症的病人，以及有證據顯

示罹患 CHD 且藥品治療無效的異型合子家族性高膽固醇血症病人[20, 21]。同合子家族性高膽固醇血症病人若不適合接受 LDL 分離術，則應考慮接受肝臟移植等治療方式[22]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本案申請藥品 ezetimibe/atorvastatin 為 ezetimibe 與 statins 的複方劑型。其 ATC 碼為 C10BA05，屬於「C10BA HMG CoA reductase inhibitors in combination with other lipid modifying agents」類藥品，健保已給付 ATC 分類碼前五碼之藥品包括：lovastatin/nicotinic acid (10BA01)、simvastatin/ezetimibe(C10BA02)、ravastatin/fenofibrate (C10BA03)[23]。
2. 中央健保署原已給付規定[24]：關於 ezetimibe (如 Ezetrol Tablets) 或 ezetimibe/simvastatin (如 Vytorin 10/20mg、Vytorin 10/10mg) 之相關給付規定為第 2 節 心臟血管及腎臟藥品 Cardiovascular-renal drugs，2.6.降血脂藥品 Drugs used for dyslipidemia

2.6.1. 全民健康保險降血脂藥品給付規定表 (86/1/1、87/4/1、87/7/1、91/9/1、93/9/1、97/7/1) [25]

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 [25]：

- I. 符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表且對 Statins 類藥品發生無法耐受藥品不良反應 (如 Severe myalgia、Myositis) 者。
- II. 符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表經使用 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. Ezetimibe/ simvastatin(如 Vytorin 10/20mg、Vytorin 10/10mg)[25] (95/12/1)：

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(H_oFH) 病人並符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表者 [25]。

3. 行政院衛生福利部食品藥物管理署，西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢，於適應症(藥品)部分以關鍵字「同型接合子家族性高膽固醇血症」或「同

型接合子性」查詢，共有 3 張衛生福利部核准含 simvastatin/ezetimibe 成分藥品 (核可適應症為「原發性高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症 (H_oFH)」)、1 筆單方 ezetimibe 藥品 [26]。另外，lomitapide 及 mipomersen 為行政院衛生福利部認定適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥品，其適應症為「同合子家族性高膽固醇血症」或「同合子家族性高膽固醇血症。病人須經基因檢測確診為同合子家族性高膽固醇血症，才可使用本藥品」[24]。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品 [23, 24, 27, 28]

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
C10BA02 simvastatin/ezetimibe	原發性高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症(HOFH)。	錠劑	10/10mg : 20/10mg	2.6.3.ezetimibe+simvastatin (如 Vytorin 10/20mg、Vytorin 10/10mg) : (95/12/1) : 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者。
10BA01 lovastatin/nicotinic acid	高血脂症，且適合同時使用 Niacin 及 lovastatin 治療者。患者在接受 Linicor 治療之前應採用標準之低膽固醇飲食療法，並且在 Linicor 治療期間仍應持續進行這種飲食療法。	膜衣錠	20/500mg	依據全民健康保險降血脂藥物給付規定表。
C10BA03 pravastatin/fenofibrate	治療混合性高脂血症併有冠心病 [或與冠心病風險相當 (CHD risk equivalent)]，且使用 pravastatin 40mg 單一療法可充分控制 LDL 膽固醇之成人病患，在配合飲食控	膠囊劑	40/160mg	依據全民健康保險降血脂藥物給付規定表。

	制下，pravafen 可以降低三酸甘油酯及提升 HDL 膽固醇。			
--	-----------------------------------	--	--	--

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR （加拿大）	至 2016 年 02 月 02 日止查無合併製劑 ezetimibe+atorvastatin 之療效評估報告資料。
PBAC（澳洲）	2012 年 7 月、2012 年 11 月、及 2013 年 07 月公告。
NICE（英國）	至 2016 年 02 月 02 日止查無合併製劑 ezetimibe+atorvastatin 之療效評估報告資料。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

（一）CADTH/pCODR（加拿大）

至民國 105 年 02 月 12 日止查無 ezetimibe/atorvastatin 之療效評估報告資料。

（二）PBAC（澳洲）[29, 30]

背景 [29]

Ezetimibe/atorvastatin 的合併製劑，先前曾由 PBAC 在 2012 年 7 月的會議及 2012 年 11 月的會議審核。這兩份提案都申請讓 ezetimibe/atorvastatin（併用飲食療法及運動）在治療滿足後列條件之患者的用途上，列為給付用藥：在使用 HMG CoA 還原酶抑制劑（「statin」類藥品）時膽固醇濃度仍控制不佳，而且滿足特定條件；或者患有同型合子家族性高膽固醇血症。

- 先前由於在 2012 年 7 月的提案並未證明 ezetimibe/atorvastatin 相對療效及安

全性優於 ezetimibe/simvastatin 固定複方藥品 (Fixed-Dose Combination, FDC)，因此 PBAC 駁回了該份提案。再者，PBAC 也不認同對於部分患者而言，ezetimibe+atorvastatin 在療效或毒性的減少方面顯著優於替代療法。

- 在 2012 年 11 月 PBAC 駁回再提案。因該份提案 PBAC 認為廠商並未提出新的臨床資料，且撤回了遵囑性 (compliance) 改善此一宣稱事項。此份提案相較於 2012 年 7 月的提案，提出了較低的價格。此份提案中載明的藥品給付總成本，係低於 5 年內 1000 萬元美金。

PBAC 審查日期：2013 年 07 月 [29]

申請目的：在此次第3次申請，廠商建議將ezetimibe/atorvastatin列為簡化型事前申請 (Authority required [Streamlined]) 給付用藥，以針對使用 statin 類藥品 (如：atorvastatin) 時膽固醇濃度仍控制不佳的患者，以及高血壓、冠心病 (或其家族史)、糖尿病、周邊血管疾病等特定條件、異型合子家族性高膽固醇血症或腦血管疾病患者，在搭配飲食療法和運動的條件下用於治療高膽固醇血症。

Ezetimibe/atorvastatin 適應症 [29]：

1. 作為輔助療法，
 - 適用於對於單獨使用 atorvastatin 或 ezetimibe 治療仍無法控制的病人或
 - 已經正在使用 atorvastatin 或 ezetimibe
2. 同型接合子家族性高膽固醇血症。病人可能已接受輔助治療 (如：LDL apheresis)

Listing Requested and PBAC's View [29]

簡化型事前申請 (Authority Required [Streamlined]) 之給付條件：

- 高血脂症治療。
- 病人需已接受飲食及運動控制，且病人必須已接受HMG CoA reductase inhibitor (atorvastatin)治療後血脂仍控制不佳 及
- 病人並須有心血管疾病或
- 糖尿病或
- 周邊血管疾病或
- 異同合子型家族性高血脂症或
- 症狀性腦血管疾病 (symptomatic cerebrovascular disease) 或
- 具有冠心疾病家族病史或
- 高血壓

Clinical Place for the Proposed Therapy

廠商指出，針對使用 atorvastatin 時膽固醇控制不佳的患者，或罹患同型合子家族性高膽固醇血症的患者，ezetimibe/atorvastatin 的組合將取代同時使用個別成份的做法。PBAC 認同，由於此一組合包裝內含兩種已列為給付藥品的產品，因此是既有選項的一種替代劑型 [29]。

選用之比較品 (comparator) [29]：

本提案將同時給予相對應劑量之成份 (ezetimibe 和 atorvastatin) 的做法，指定為主要比較藥品。提案亦指定 ezetimibe/simvastatin 的併用固定複方藥品 (FDC) 為次要比較藥品。PBAC 認為在考量 ezetimibe/atorvastatin 之組合包 (FDC) 時，上述兩項比較都有其相關性。

臨床試驗 (表四)[29]

該提案提出一項隨機對照試驗(0692 號試驗計畫)，後者對 ezetimibe 和 atorvastatin 的併用與療法分開給予的情況進行比較。該試驗納入 373 名高膽固醇血症患者；不過所納入的患者不必符合「在使用最大耐受劑量的 statin 類藥品時控制不佳」的條件，而且試驗中排除了冠心病、糖尿病及周邊血管疾病患者（與本提案所提出的限制事項不同）。試驗的主要療效評估指標為（以 Friedewald 估算法）估算出的 LDL-C 下降量。

該提案也提出一項以安慰劑作為共同參考基準，針對「ezetimibe 和 atorvastatin 之併用」與「ezetimibe/simvastatin 固定劑量複方劑 (FDC)」進行的間接比較。此項比較是以 0692 號試驗計畫 (ezetimibe 和 atorvastatin 之併用) 及 038 號試驗計畫 (ezetimibe/simvastatin FDC) 的資料進行。在 038 號試驗計畫納入 1,511 名患者，不過該提案僅考慮接受安慰劑治療，以及以 10/20、10/40 和 10/80 mg 之劑量接受 ezetimibe/simvastatin 固定複方藥品 (FDC) 治療的患者 (n=605)。與 0692 號試驗計畫相同的是，在 038 號試驗計畫並未要求患者必須在使用最大耐受劑量的 statin 類藥品時控制不佳，而且試驗中排除了已有症狀之冠心病、糖尿病、周邊血管疾病及腦血管疾病患者。雖然基期特性在不同試驗之間相近，但 038 號試驗計畫的相關資訊卻很有限，而無法妥善評估不同族群之間的相似性，以及不同族群之間的相似性是否足以進行有意義的間接比較。

表四 與合併 ezetimibe，atorvastatin 相關試驗整理表 [29, 30]

試驗編號/第一作者	文章標題	發表文獻出處
Comparison of co-administered ezetimibe and atorvastatin versus the therapies given individually		
Protocol 0692/ Ballantyne et al.	Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients	<i>Circulation</i> (2003); 107:2409-2415

	With Primary Hypercholesterolemia. A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial.	
Protocol 2154/ Ballantyne et al.	Efficacy and Safety of Ezetimibe Co- Administered With Simvastatin Compared With Atorvastatin in Adults With Hypercholesterolemia.	<i>American Journal of Cardiology</i> (2004); 93:1487–1494
Cruz Fernandez et al.	Efficacy And Safety Of Ezetimibe Co-Administered With Ongoing Atorvastatin Therapy In Achieving Low-Density Lipoprotein Goal In Patients With Hypercholesterolemia And Coronary Heart Disease.	<i>International Journal of Clinical Practice</i> (2005); 59, 6, 619–627
Blagden et al.	Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease.	<i>Current Medical Research and Opinion</i> (2007); 23:767–775
Indirect comparison of co-administered ezetimibe and atorvastatin versus the ezetimibe/simvastatin FDC (Vytorin®)		
Ezetimibe/simvastatin (Vytorin®) trial		
Protocol 038 Bayes et al.	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Factorial Design Study to Evaluate the Lipid-Altering Efficacy and Safety Profile of the Ezetimibe/Simvastatin Tablet Compared with Ezetimibe and Simvastatin Monotherapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia.	<i>Clinical Therapeutics</i> (2004); 26:1758-1773

Abbreviations: OL =Open Label, FMI = Final Market Image, FDC = Fixed Dose Combination, R = Randomised, A = Atorvastatin; EZE = Ezetimibe		

臨床研究的結果 (表五、表六) [29, 30]

表五主要整理在 0692 號試驗計畫的結果，療效評估指標包括：與基期相比，在接受藥品治療 12 周後，direct LDL-C、total cholesterol 及 HDL-C 改善的情況。

表五 研究結果整理 [29, 30]

	E10 + A10	E10 + A20	E10 + A40	E10 + A80
LDL-C (mmol/L)				
WMD (95% CI) from statin*	-14.92 (-20.18, -9.66)	-13.93 (-19.23, -8.63)	-11.28 (-16.47, -6.09)	-8.34 (-13.60, -3.09)
WMD (95% CI) from E10	-31.94 (-37.07, -26.81)	-35.27 (-40.45, -30.09)	-35.90 (-41.08, -30.73)	-41.27 (-46.45, -36.09)
Total cholesterol (mmol/L)				
WMD (95% CI) from statin*	-12.19 (-16.43, -8.03)	-9.36 (-13.56, -5.16)	-9.20 (-13.31, -5.10)	-5.51 (-9.68, -1.35)
WMD (95% CI) from E10	-24.45 (-28.61, -20.29)	-25.69 (-29.80, -21.58)	-28.16 (-32.25, -24.07)	-32.14 (-36.26, -28.02)
HDL-C (mmol/L)				
WMD (95% CI) from statin*	2.55 (-1.52, 6.61)	5.26 (1.14, 9.37)	0.82 (-3.19, 4.83)	3.74 (-0.34, 7.82)
WMD (95% CI) from E10	4.82 (0.86, 8.78)	5.02 (1.00, 9.04)	0.39 (-3.60, 4.38)	2.36 (-1.66, 6.40)
E10 = ezetimibe 10mg; A = atorvastatin; LDL-C = Low density Lipoprotein Cholesterol; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol; WMD = weighted mean difference * same dose, ie, E10 + A10 vs A10; E10 + A20 vs A20; E10 + A40 vs A40; E10 + A80 vs A80 Bolded typography indicates statistically significant differences				

上述資料顯示，相較於 ezetimibe 或相對應之 atorvastatin 劑量個別服用時，併用 ezetimibe，atorvastatin 可產生顯著較高的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 下降百分比和總膽固醇下降量。高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 的上升，在不同比較中則未一致出現統計上顯著的差異。

表六呈現「ezetimibe，atorvastatin 之併用」與「ezetimibe/simvastatin FDC」的間接比較結果 (LDL-C、總膽固醇和 HDL-C 的加權平均差值 [95% CI])。該提案提出 atorvastatin：simvastatin 劑量比為 1:2 的比較資料，因為原本在成本最小化法 (cost-minimisation) 中曾建議以此劑量比將 atorvastatin 列為給付用藥 [29, 30]。

表六「ezetimibe，atorvastatin 之併用」與「ezetimibe/simvastatin FDC」的間接比較結果 [29, 30]

Lipid parameter	E10 + A10 versus E/S (10/20)	E10 + A20 versus E/S (10/40)	E10 + A40 versus E/S (10/80)
LDL-C	-8.02 (-14.30, -1.74)	-5.51 (-11.87, 0.85)	-2.75 (-9.04, 3.54)
TC	-6.61 (-11.45, -1.77)	-4.95 (-9.86, -0.04)	-3.22 (-8.11, 1.67)
HDL-C	-4.82 (-9.46, -0.18)	-4.95 (-9.86, -0.04)	-5.05 (-10.05, -0.05)

E10 = ezetimibe 10mg; A = atorvastatin; E/S = ezetimibe/simvastatin FDC; LDL-C = Low density Lipoprotein Cholesterol; TC = total cholesterol; HDL-C = High Density Lipoprotein Cholesterol
 Bolded typography indicates statistically significant differences

1. 在 0692 號試驗計畫的結果顯示，併用 ezetimibe，atorvastatin，可使低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 和總膽固醇出現顯著的額外下降量，並提升高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)。
2. 低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 和總膽固醇出現顯著額外下降量、高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 則上升的模式，此結果，也曾在 038 號試驗計畫的 ezetimibe/simvastatin FDC 組內觀察到。
3. PBAC 認為，將這兩項試驗用於間接比較中的做法很可能對 atorvastatin 造成偏袒，因為兩試驗中安慰劑組的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)、總膽固醇 (TC) 和高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 變化有差異；在 0692 號試驗計畫在 LDL-C、TC 和 HDL-C 方面安慰劑組都有統計上顯著的上升現象，而在 038 號試驗計畫的 LDL-C、TC 和 HDL-C 點估計值在安慰劑組卻下降 (均未達到統計上顯著)。這些存在於兩試驗安慰劑組之間的差異，可能代表兩試驗所納入的患者，其相似性並不足以進行有意義的間接比較。
4. 一項針對「ezetimibe，atorvastatin 之併用」與「ezetimibe/simvastatin FDC」所進行的比較 (在 atorvastatin：simvastatin 之劑量比為 1:2 的條件下，對兩

種組合進行比較)顯示,此兩種療法具有不劣性 - 雖然可觀察到一些統計上顯著的差異,但由於信賴區間上限接近 1,因此這些差異不太可能具有臨床意義。

5. PBAC 認為此項間接比較暗示 ezetimibe, atorvastatin 之併用與 ezetimibe/simvastatin FDC 之間存在不劣性,但此項比較難以判讀,而且結果似乎取決於 simvastatin 的劑量。
6. 整體而言,在不良事件的通報上未觀察到特定模式,故並未指出在 0692 號試驗計畫所檢視的受試者中,併用 ezetimibe 和 atorvastatin 的風險會高於單用 atorvastatin。
7. PBAC 發現,P062 號試驗中 risk of harm 評估期間只有 12 週。若將 risk of harm 評估延長則可做出下列結論: atorvastatin/ezetimibe 合併包裝較長期的安全性概況,預期與成份同時使用時的情況並無差異,且大致上與 atorvastatin 單用時的狀況相近。

Clinical Claim

該提案宣稱 ezetimibe/atorvastatin 合併包裝在相對有效性和安全性方面,與單一成藥品的併用相同;而且在治療上相等之劑量下,其療效和安全性與 ezetimibe/simvastatin FDC 相近(不劣性)。

Recommendation and Reasons

在此段落,分別整理 PBAC 在 2012 年 11 月及 2013 年 7 月的建議與理由:

PBAC 會議日期:2012 年 11 月 [30]

- 在 2012 年 7 月的會議上,PBAC 曾因為對合併包裝的藥品標示及包裝方式有疑慮,而且廠商並未證明其在相對療效及安全性上相較於 ezetimibe/simvastatin 固定劑量複方劑的優越性(但當時所申請的 atorvastatin 組合療法之價格卻高於 simvastatin 組合療法的價格),因而駁回將 ezetimibe/atorvastatin 合併包裝列為 PBS 給付用藥之申請案。
- PBAC 並未認同合併包裝有遵囑性方面的助益,而且經濟學委員會(Economic Sub-Committee)及藥品利用委員會(Drug Utilisation Sub-Committee)在考量 2012 年 7 月之主要提案時,曾對同一包裝內裝有兩種含不同成份之鋁箔片的產品包裝(而非內含一種同時含兩種成份之錠劑的固定劑量複方劑產品)表示疑慮。
- PBAC 認為新提案並未呈現新的臨床資料,撤回了遵囑性改善的宣稱事項,但也同時提出降價後的新藥價方案,並針對廠商在修改合併包裝之包裝方式及藥品標示上所採取的措施,提出相關資訊。
- PBAC 不認為 ezetimibe/atorvastatin 合併包裝符合 PBAC 指引第 4 部分中針對組合產品所規定的最低要求。尤其,PBAC 並不確定此一合併包裝不會造成不必要的產品和/或劑型氾濫現象,也不確定臨床上是否對此合併包裝有

需求。此外 PBAC 也擔心，如藥品遵囑性工作小組報告（Compliance to Medicines Working Group Report；2010 年 4 月）所述，PBS 的資料中有證據顯示在開始使用組合產品的消費者中，有一小群人會因為使用兩種內含相同藥品的產品而重複用藥，進而發生遵囑性過高的現象。

- PBAC 也注意到該提案未提出任何證據，以證明廠商在修改產品之藥品標示及包裝方式時所採取、藉此解決前次提案中發現之用藥品質問題的措施，未來能夠成功。
- PBAC 也注意到，由藥品利用子委員會所考量的近期資料指出，部分組合產品之成份藥品的市場，在相對應的組合產品列為給付用藥後，並未如預期一般縮小。PBAC 認為此現象與該提案認為「將組合產品列為給付用藥不會對 PBS 帶來淨成本」的假設矛盾。PBAC 也注意到，由於失去自付額的收入，因此相較於同時服用相應劑量之成份藥品（ezetimibe 和 atorvastatin）的替代療法，此一組合對於政府而言較為昂貴。該提案作為一項次要提案，未能針對所提議的藥品列名措施，妥善量化或評估其可能帶來的財務衝擊。
- 因此，PBAC 依據下列理由駁回該提案：合併包裝無法為消費者帶來經過證實的臨床或便利性優勢、政府成本可能上升，同時缺乏證據可證明病患將妥善使用組合包裝。PBAC 認為這些尚未解決的問題，未來最好以主要提案的形式處理。

PBAC 會議日期：2013 年 07 月[29]

1. PBAC 以同時使用相對應劑量之成份（ezetimibe 和 atorvastatin）的情況作為比較基準，依據成本最小化原則（cost minimisation basis），建議將 ezetimibe/atorvastatin 合併包裝列為簡化型事前申請（Authority required [Streamlined]）給付用藥，以針對使用 statin 類藥品時膽固醇濃度仍控制不佳的患者，以及高血壓、冠心病（或其家族史）、糖尿病、周邊血管疾病、異型合子家族性高膽固醇血症或腦血管疾病患者，在搭配飲食療法和運動的條件下用於治療高膽固醇血症。
2. PBAC 仍然認為此項合併包裝產品並無明確的臨床需求（no compelling clinical need），且仍然擔心患者同時間若單用劑量經適當調整後的 statin 類藥品，有可能衍生不當使用之情況^a。
3. PBAC 先前已認同，同時給予相對應劑量之成份（ezetimibe 和 atorvastatin）的做法，以及 ezetimibe/simvastatin 固定劑量複方劑（FDC）為合適的對照療法。

^aPBS 的過去資料有證據顯示在開始使用組合產品的個案中，有一小群人會因為使用兩種內含相同藥品的產品而重複用藥，進而發生遵囑性過高的現象。

4. PBAC 認同廠商所宣稱事項包括：ezetimibe/atorvastatin 合併包裝在相對有效性和安全性方面，與成份藥品的併用相同；而且在治療上相等之劑量下，其療效和安全性與 ezetimibe/simvastatin FDC 相近（不劣性）。
5. PBAC 注意到該提案已提議降價。廠商保證會針對 ezetimibe/atorvastatin 中的 atorvastatin 成份給予折扣，或減少 ezetimibe/atorvastatin 中 atorvastatin 成份的含量，以反映新的 atorvastatin 價格。
6. PBCA 在其 2008 年 11 月的會議上，PBAC 曾遵照 1953 年全國衛生法（*National Health Act 1953*）第 101(4AC)條告知部長及藥品訂價管理局（Pharmaceutical Benefits Pricing Authority, PBPA），ezetimibe/simvastatin FDC 對於部分患者而言，其遵囑性顯著優於其替代療法（在藥品列名當時，為 ezetimibe 和 simvastatin 的同時施用）。PBAC 認為此項意見是在藥品遵囑性工作小組報告（Compliance to Medicines Working Group report）完成前給予，因此該份報告的標準未如往後所有遵囑性宣稱事項一般，曾用於評估該產品的遵囑性宣稱事項。
7. PBAC 認為即將實施的 ezetimibe/atorvastatin 合併包裝列為 PBS 給付用藥之動作，能讓 ezetimibe/atorvastatin 合併包裝被視為是 ezetimibe/simvastatin FDC 的替代療法。因此，PBAC 認為有鑑於新的替代療法即將獲得給付用藥的資格，其先前遵照 101(4AC)條、針對 ezetimibe/simvastatin FDC 提供給部長的意見將需要接受再次評估（ezetimibe and simvastatin FDC will need to be Reviewed）。
8. PBAC 邀請 ezetimibe/simvastatin FDC 的廠商陳送相關資料，以佐證「該產品在遵囑性上仍具有效益」的宣稱事項；同時，往後廠商任何欲請 PBAC 向部長提出遵囑性效益相關意見的提案，都會需要因應藥品遵囑性工作小組報告中明定的遵囑性測量方法，向 PBAC 提出相關說明。
9. PBAC 注意到 ezetimibe 和 atorvastatin 的廠商在其於 2012 年 11 月提出的第二份提案中，已依照 1953 年全國衛生法第 101(4AC)條，撤回其關於遵囑性效益的宣稱事項。PBAC 建議，依照全國衛生法第 101(3BA)條，ezetimibe/atorvastatin 合併包裝在依個別患者狀況的條件下，應視為與 ezetimibe/simvastatin FDC 之間存在可互換性。

(三)NICE（英國）

至 2016 年 02 月 02 日止查無合併製劑 ezetimibe+atorvastatin 之療效評估報

告資料。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2016 年 02 月 02 日止查無合併製劑 ezetimibe+atorvastatin 之療效評估報告資料。

2. 電子資料庫相關文獻

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	納入條件：高膽固醇血症或同型接合子家族性高膽固醇血症。
Intervention	口服 ezetimibe/atorvastatin 或合併 <u>ezetimibe</u> ， <u>atorvastatin</u> 治療，每日一次
Comparator	無設限
Outcome	低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)、總膽固醇 (TC) 和高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 改善 (與基期相較)
Study design	隨機分派研究、系統性文獻回顧及統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 2 月 16 日，以 (“Ezetimibe and Atorvastatin and randomized control trial”) ^b 或

^b ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields]) AND ("atorvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("atorvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "atorvastatin calcium"[All Fields] OR

(ezetimibe and atorvastatin and fixed dose and randomized)^c 做為關鍵字進行搜尋，繼而由研究人員逐一閱讀上述文獻紀錄之摘要，評斷符合收錄條件之文章（如附錄一）。搜尋策略主要分為 2 部分：第 1 部分，針對 ezetimibe/atorvastatin 用於治療高膽固醇血症；第 2 部分，針對 ezetimibe/atorvastatin 用於同型接合子家族性高膽固醇血症治療之相對療效。

搜尋結果

首先，在第 1 部分，針對 ezetimibe/atorvastatin 或合併 ezetimibe, atorvastatin 治療用於「高膽固醇血症」部分，查無 ezetimibe/atorvastatin 與 ATC 分類碼前五碼相同藥品 lovastatin/nicotinic acid (10BA01)、simvastatin/ezetimibe (C10BA02)、pravastatin/fenofibrate (C10BA03) 之直接比較之隨機分派研究文獻。而 Bays 等人之研究團隊於 2015 年發表於 *Fundam Clin Pharmacol*，針對本申請藥品固定劑量組合 (FDC) ezetimibe/atorvastatin 與單獨給予個別成分 ezetimibe, atorvastatin 合併治療之相對療效比較研究結果指出，在主要療效指標結果改善部分，固定劑量組合 (FDC) ezetimibe/atorvastatin 與單獨給予個別成分合併治療之相對療效相當 [29]。另外，針對與本申請藥品成分相同的合併治療 ezetimibe, atorvastatin 與其他降血脂藥品之相對療效比較之隨機分派研究主要搜尋到 4 篇。

在第 2 部分，查無本申請藥品 ezetimibe/atorvastatin 與 ATC 分類碼前五碼相同藥品且適應症類似 simvastatin/ezetimibe (C10BA02)、或與 lomitapide (C10AX12，適應症為「同合子家族性高膽固醇血症」)、mipomersen (C10AX11，適應症為「同合子家族性高膽固醇血症。病人須經基因檢測確診為同合子家族性高膽固醇血症，才可使用本藥品」) 之直接比較研究文獻。另外，關於合併 ezetimibe, atorvastatin 治療用於「同型接合子家族性高膽固醇血症」之相對療效相關文獻，Claude 等人於 2002 年發表於 *Circulation* [18]，為一項收納 50 人「同型接合子家族性高膽固醇血症」個案之多中心、雙盲、隨機分派研究，研究主要目的為比較給予合併 ezetimibe/atorvastatin 治療相較於單獨使用 statin 的相對療效比較。此研究結果說明，合併 ezetimibe/atorvastatin 治療相較於單獨使用 statin，可顯著降低 LDL-C 數值 14.0% 至 20.5% [18]。

針對 ezetimibe/atorvastatin 用於「高膽固醇血症」之主要相對療效臨床試驗 (表

"atorvastatin"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields]) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields]) AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "trial"[All Fields])

^c ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields]) AND ("atorvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("atorvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "atorvastatin calcium"[All Fields] OR "atorvastatin"[All Fields]) AND fixed[All Fields] AND dose[All Fields] AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

七，表八)

1. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia [31]

此為一雙盲、隨機分派研究，共收納628位高血脂成人個案（個案血脂數值介於：LDL-C為145至250 mg/dL，及triglyceride小於等於350 mg/dL）。個案排除條件包括：鬱血性心臟衰竭（定義為紐約心臟學會第III或IV級心臟衰竭 [New York Heart Association class III or IV heart failure⁸]）；未受控制的心律不整；進入試驗前6個月內曾發生心肌梗塞、接受冠狀動脈繞道手術，或接受血管塑形術；進入試驗前3個月內曾發生不穩定或重度周邊動脈疾病；不穩定型心絞痛；未受控制或新診斷（進入試驗前1個月診斷）的糖尿病；不穩定且已知會影響血脂和脂蛋白的內分泌或代謝疾病；已知有腎功能障礙；活動性或慢性肝病或肝膽疾病；以及已知患有凝血功能異常。

個案被隨機分派至 10 個組別：安慰劑組、ezetimibe (10mg)、atorvastatin (10mg)、合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (10mg) 治療、atorvastatin (20mg)、合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (20mg) 治療、atorvastatin (40mg)、合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (40mg) 治療、atorvastatin (80mg)、或合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (80mg) 治療。

結果分析

主要療效評估指標 (primary efficacy end point) 為意圖治療族群 (intent to treat population) 中，直接 LDL-C 數值從基期到最終評估的下降百分比。主要療效分析是以一項雙向 ANOVA 模型 (2 way ANOVA model) 進行；該模型擷取了 atorvastatin 劑量 (0、10、20、40 或 80 mg)、或併用 ezetimibe 10 mg 或安慰劑以及劑量與療法間交互作用所造成的效果，藉此模擬直接 LDL-C 數值從基期到最終評估的變化百分比。各項比較（彙整後之 ezetimibe [10 mg] 加 atorvastatin [10、20、40、80 mg] 組比上彙整後之 atorvastatin [10、20、40、80 mg] 組，以及彙整後之 ezetimibe [10 mg] 加 atorvastatin [10、20、40、80 mg] 組比上 ezetimibe [10 mg] 組）則是利用該模型下的對比陳述進行，藉此評估主要假設。

主要結果

1. 合併使用 ezetimibe, atorvastatin 治療組相較於單獨使用 atorvastatin 可統計上顯著改善 LDL-C 數值、HDL cholesterol (HDL-C)、triglycerides 及 total cholesterol (P<0.01)。
2. 合併使用 ezetimibe, atorvastatin 治療組可顯著改善相較於單獨使用 atorvastatin：
 - LDL-C 數值：significant additional 12% LDL-C reduction
 - HDL-C 數值：3% HDL-C increase
 - Triglycerides 數值：8% Triglycerides reduction
 - hs-CRP 數值：10% hs-CRP reduction

討論

- 該試驗的主要限制包括試驗期間短（12週，因此無法進行長期療效和安全性分析），以及在研究設計部分，某些排除條件而無法將結果外推至其他族群。
- 由於轉胺酶上升（transaminase elevations）在所有組別內的發生率都很低，因樣本數過少，而無法檢視合併 ezetimibe，低劑量 atorvastatin 在肝功能檢測異常方面，是否與高劑量 atorvastatin 單一療法不同。
- 該研究發現，以 ezetimibe 併用起始劑量（10 mg）下的 atorvastatin 時，LDL-C 下降幅度為 50%，與使用高劑量（80 mg）atorvastatin 時得到的 LDL-C 下降幅度 51% 相當。相關研究亦曾指出，由於 statin 劑量每增為原來的兩倍時，LDL-C 只會額外下降 5% 到 6% [32]。

2. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease [33]

此為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗。共收納450位正在使用 atorvastatin 10mg/day 或 20 mg/day 大於6周之高血脂病人且合併心血管疾病（coronary heart disease, CHD）。個案的血脂控制未達到治療目標，其中，LDL-C 大於 2.60 mmol/l 且小於等於 4.20 mmol/l。個案被隨機分派至接受 ezetimibe 10mg 或安慰劑組持續治療6周。主要療效指標為 LDL-C 的控制達到小於等於 2.60 mmol/l 之百分比。

結果

LDL-C 的控制達到小於等於 2.60 mmol/l 之治療目標：

- Ezetimibe 組：81.3%
- 安慰劑組：21.8% ($p < 0.001$)

合併使用 ezetimibe 在血脂控制部分（包括：LDL-C, total cholesterol, triglycerides, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), and apolipoprotein B; HDL-C）優於單獨使用 atorvastatin 組。

合併使用 atorvastatin，ezetimibe 在藥品的耐受性及安全性部分與單獨使用 atorvastatin 組相似。

3. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease [25].

此為一多中心、雙盲、安慰劑對照之隨機分派研究，共收納 148 位初次診斷為高血脂及心血管疾病的個案（primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease）。個案隨機被分派至接受 ezetimibe 10 mg，atorvastatin 10 mg 合併治療（ $n = 72$ ）或安慰劑/atorvastatin 10 mg（ $n = 76$ ）。主要療效指標為 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 的改善（與基期相比）。

結果

- 在治療第六周時，主要療效指標部分 ezetimibe 10 mg， atorvastatin 10 mg 合併治療相較於安慰劑/atorvastatin 組可顯著改善 LDL-C (-50.5% vs. -36.5%; $p < 0.0001$)，相當於額外降低 LDL-C 14.1% (14.1% reduction [95% CI -17.90, -10.19])。
- 個案接受 ezetimibe 10 mg， atorvastatin 10 mg 合併治療組相較於安慰劑/atorvastatin 組易達到 LDL-C 的控制 (odds ratio 12.1; 95% CI 5.8, 25.1; $p < 0.0001$)。
- 兩組在不良事件反應率部分相似。

4. Efficacy, safety and tolerability of ongoing statin plus ezetimibe versus doubling the ongoing statin dose in hypercholesterolemic Taiwanese patients: an open-label, randomized clinical trial [34]

此為一在臺灣進行之隨機分派、開放標籤及平行組別研究。將ezetimibe 10mg 加入現在正在使用statin療法的病人。此試驗納入年齡為18至80歲、罹患高膽固醇血症，而且在接受現有statin療法（單用simvastatin 20 mg、atorvastatin 10 mg或pravastatin 20 mg至少12週）時無法達成NCEP ATP III建議之LDL-C治療目標的個案。

受試者納入條件為三酸甘油酯 (triglycerides) 小於等於400 mg/dL、肝臟轉胺酶 (liver transaminases) (丙胺酸轉胺酶 [alanine aminotransferase, ALT] 和天門冬胺酸轉胺酶 [aspartate aminotransferase, AST]) 小於等於2倍ULN且無活動性肝病，以及肌酸激酶 (creatin kinase, CK) 濃度小於等於2倍ULN。

個案排除條件：有精神疾病的病史、毒品或酒精濫用的病史、篩選前3個月內曾接受其他研究性藥品的治療；患有活動性肝病或腎功能障礙；患有不穩定型心絞痛、未受控制的心律不整、高血壓、糖尿病、內分泌或代謝疾病；或有任何病症或狀況，經試驗主持人認定可能對患者帶來風險或干擾試驗結果。此外，如果個案正在使用上述statin類藥品以外的任何降血脂藥品（包括篩選前6週內使用的魚油、cholestin、膽酸結合劑或菸鹼酸 [>200 mg/d]，或篩選前8週內使用的fibrate類藥品），或每日攝取 >250 mL的葡萄柚汁，則不得參加本試驗。

試驗期間，禁止使用可能對血脂產生顯著影響的處方藥和/或成藥（試驗藥品除外），或可能與statin類藥品產生交互作用的處方藥和/或成藥。

結果：

- 經治療第8周後，個案接受合併statin， ezetimibe治療組相較於接受雙倍劑量的statin可顯著改善LDL-C (26.2% vs 17.9%, $p=0.0026$) 及total cholesterol (20.8% vs 12.2%, $p=0.0003$)。

- 個案達到治療的比率，以合併stain，ezetimibe治療組較接受雙倍劑量的stain組理想，stain，ezetimibe治療組達成血脂控制率為58.6%；接受雙倍劑量的stain組達成血脂控制率為41.2% (p=0.1675)。兩組的藥品安全性及耐受性相似。

小結：

- 在此研究的結果發現，對於原本已使用statin的個案，給予合併stain，ezetimibe治療相較於僅接受雙倍劑量的stain治療，可顯著改善LDL-C。因該研究接受statin療法包括：simvastatin 20 mg、atorvastatin 10 mg或pravastatin 20 mg，研究結果並無個別呈現合併ezetimibe 10 mg，atorvastatin 10 mg治療的療效結果。

5. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model [29].

此為兩隨機分派雙盲試驗、兩階段（各階段試驗期間為6周）、交叉設計之多中心研究。

合併使用 atorvastatin，ezetimibe 相較於給予雙倍劑量 atorvastatin 是耐受性良好的治療選項，因其可降低低密度脂蛋白-C (LDL-C levels) 和改善其他血脂數值。此研究主要目的為針對高血脂個案，固定劑量組合 (FDC) ezetimibe/atorvastatin 與單獨給予個別成分合併治療在療效上兩組別相當。

試驗組別分派方式：針對高血脂個案，分別給予 ezetimibe/atorvastatin 10/20 mg (n = 353) 或 10/40 mg (n = 280) 比上合併 ezetimibe 10 mg，atorvastatin 20 mg (n = 346) 或 ezetimibe 10 mg，atorvastatin 40 mg (n = 280) 兩組。主要療效指標為 LDL-C levels 相較於基期的血脂變化。

結果：

- 在降低 LDL-C levels 部分，
 - 給予固定劑型 ezetimibe/atorvastatin FDC 10/20 毫克組與合併 ezetimibe 10mg，atorvastatin 20mg 治療組，在降低 LDL-C levels 部分，分別為 54.4% 及 53.8%。
 - 給予固定劑型 ezetimibe/atorvastatin FDC 10/40 毫克組與合併 ezetimibe 10mg，atorvastatin 40mg 治療組的結果相當，分別為 58.9% 及 58.7%。

表七 臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者 年 代	試驗設 計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納病 人 總數	試驗組治療	實際治療 /收納	納入	排除
1 Ballantyne CM, 2003 [31]	randomi zed, double- blind trial, 12 weeks	628	安慰劑組	60	Primary Hypercholesterole mia	主要為鬱血 性心臟衰 竭；未受控 制的心律不 整；進入試 驗前6個月 內曾發生心 肌梗塞、接 受冠狀動脈 繞道手術， 或接受血管 成形術；進 入試驗前3 個月內曾發 生不穩定或 重度周邊動 脈疾病；不 穩定型心絞 痛；未受控 制或新診斷 (進入試驗 前1個月診 斷)的糖尿病 等
			ezetimibe (10mg)	65		
			atorvastatin (10mg)	248		
			atorvastatin (20mg)			
			atorvastatin (40mg)			
			atorvastatin (80mg)			
			合併 <u>ezetimibe (10mg)</u> , <u>atorvastatin (10mg)</u>	255		
合併 <u>ezetimibe (10mg)</u> , <u>atorvastatin (20mg)</u> 治療						
合併 <u>ezetimibe (10mg)</u> , <u>atorvastatin (40mg)</u> 治療						
		合併 <u>ezetimibe (10mg)</u> , <u>atorvastatin (80mg)</u>				
2 Cruz-Fer nandez, 2005 [33]	randomi zed, double- blind trial, 10 week	450	合併 <u>atorvastatin</u> , <u>安慰劑組</u>	230	正在使用 atorvastatin 10mg/day 或 20 mg/day 大於6周 之高血脂病人且合 併心血管疾病。個 案的血脂控制未達 到治療目標，其 中，LDL-C 大於 2.60 mmol/l 且小 於等於 4.20 mmol/l。	鬱血性心臟 衰竭；進入試 驗前3個月 內曾發生心 肌梗塞、接 受冠狀動脈 繞道手術， 或接受血管 成形術；新 診斷的糖尿 病等
			合併 <u>atorvastatin (10mg)</u> , <u>ezetimibe (10mg)</u>	220		
3 Blagden MD, 2007[25]	randomi zed, double- blind trial, 6 week	148	合併 <u>atorvastatin (10mg)</u> , <u>ezetimibe (10mg)</u>	72	Primary Hypercholesterole mia and CHD	鬱血性心臟 衰竭；進入試 驗前3個月 內曾發生心 肌梗塞、接 受冠狀動脈 繞道手術， 或接受血管 成形術；糖 尿病控
			合併 <u>atorvastatin</u> , <u>安慰劑組</u>	72		

						制不佳個案等
4 Yu CC, 2012[34]	Taiwan, randomized, open-label, parallel-group comparison study, 8 week	83	ezetimibe 10mg 加入現在正在使用 statin 療法 ^d	29	Hypercholesterolemia who were unable to achieve NCEP ATP III recommended LDL-C treatment targets while taking current statin treatment	主要為患有活動性肝病或腎功能障礙；患有不穩定型心絞痛、未受控制的心律不整、高血壓、糖尿病、內分泌或代謝疾等
			維持使用 statin，而 statin 劑量加倍	34		
5 Bays HE, 2015[29]	two multicenter, randomized, double-blind, two period, crossover studies	Study 1 406	Eze 10 and A20 → ezetimibe/atorvastatin 10/20 FDC	203	Hypercholesterolemia ^a	主要為主要為患有活動性肝病或腎功能障礙；患有不穩定型心絞痛、未受控制的心律不整、高血壓等
			ezetimibe/atorvastatin 10/20 FDC → Eze 10 and A20	203		
		Study 2 328	Eze 10 and A40 → ezetimibe/atorvastatin 10/40 FDC	164		
			ezetimibe/atorvastatin 10/40 FDC → Eze 10 and A40	164		

表八 研究結果療效之比較資訊

作者 年代	收納病人分組治療與人數		主要療效與數值 (95% CI) LDL-C 數值從基期到最終評估的下降百分比	P	P
1 Ballantyne CM, 2003 [31]	安慰劑組	60	5.9±1.92	<0.01*	<0.01 ⁺
	Ezetimibe (10mg)	65	-18.4±1.85		
	All atorvastatin	248	-42.4±0.95		
	合併 ezetimibe， atorvastatin	255	-54.5±0.94		
2 Cruz-Fernandez, 2005 [33]	合併 atorvastatin， 安慰劑組	224	-4.2	<0.001	-
	合併 atorvastatin (10mg)， ezetimibe (10mg)	219	-31.1		
3	合併 atorvastatin (10mg)，	72	-50.5	<0.0001	-

^d接受現有 statin 療法 (單用 simvastatin 20 mg、 atorvastatin 10 mg 或 pravastatin 20 mg 至少 12 週)

*All ezetimibe_atorvastatin (pooled) vs atorvastatin (pooled).

⁺All ezetimibe_atorvastatin (pooled) vs ezetimibe.

Blagden MD, 2007 [25]	<u>ezetimibe (10mg)</u>				
	合併 atorvastatin，安慰劑組	72	-36.5		
4 Yu CC, 2012 [34]	ezetimibe 10mg 加入現在正在使用 statin 療法	29	-26.2	P=0.0026	-
	維持使用 statin，而 statin 劑量加倍	34	-17.9		
5 Bays HE, 2015 [29]	Ezetimibe/atorvastatin 10/20 FDC	353	-54.0	$\Delta = -0.2$ (-1.7, 1.3)	-
	Eze 10 and A20	346	-53.8		
	Ezetimibe/atorvastatin 10/40 FDC	280	-58.9	$\Delta = -0.2$ (-1.9, 1.4)	-
	Eze 10 and A40	280	-58.7		

(五)建議者提供之資料

廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中，主要為本申請藥品固定劑型 ezetimibe/atorvastatin FDC 之仿單及主要臨床試驗或合併 ezetimibe，atorvastatin 主要臨床試驗之相對療效與安全性分析等英文參考文獻，此部分已重點整理於報告內文中，在此段落不再贅述。

四、療效評估結論

1. 在主要醫療科技評估組織之給付建議部分：

澳洲 PBAC (澳洲)，於民國 102 年 07 月公告，PBAC 同意收載 ezetimibe/atorvastatin，PBAC 在此次評估的重點結論為：

- PBAC以同時使用相對應劑量之成份 (ezetimibe和atorvastatin) 的情況作為比較基準，依據成本最小化原則 (costminimisation basis)，建議將 ezetimibe/atorvastatin合併包裝列為簡化型事前申請 (authority required [Streamlined]) 給付用藥，以針對使用 statin類藥品時膽固醇濃度仍控制不佳的患者，以及高血壓、冠心病 (或其家族史)、糖尿病、周邊血管疾病、異型合子家族性高膽固醇血症或腦血管疾病患者，在搭配飲食療法和運動的條件下用於治療高膽固醇血症。
- PBAC 認為此項合併包裝產品並無明確的臨床需求 (no compelling clinical need)，且顧慮到患者同時間若單用劑量經適當調整後的 statin 類藥品，有

可能衍生不當使用之情況[°]。

PBAC 同意，同時給予相對應劑量之成份 (ezetimibe 和 atorvastatin)，以及 ezetimibe/simvastatin 固定劑量複方劑 (FDC) 為合適的比較品。PBAC 認同廠商所宣稱事項包括：ezetimibe/atorvastatin 合併包裝在相對有效性和安全性方面，與各別成份藥品的併用相同；而且在治療上相等之劑量下，其療效和安全性與 ezetimibe/simvastatin FDC 相近 (不劣性)。PBAC 注意到該提案已提議降價。廠商保證會針對 ezetimibe/atorvastatin 中的 atorvastatin 成份給予折扣，或減少 ezetimibe/atorvastatin 中 atorvastatin 成份的含量，以反映新的 atorvastatin 價格。

2. 在電子資料庫相關文獻部分，針對 ezetimibe/atorvastatin 或合併 ezetimibe, atorvastatin 治療用於「高膽固醇血症」部分，查無 ezetimibe/atorvastatin 與 ATC 分類碼前五碼相同藥品 lovastatin/nicotinic acid (10BA01)、simvastatin/ezetimibe (C10BA02)、pravastatin/fenofibrate (C10BA03) 之直接比較之隨機分派研究文獻。而 Bays 等人之研究團隊於 2015 年發表於 *Fundam Clin Pharmacol*，針對本申請藥品固定劑量組合 (FDC) ezetimibe/atorvastatin 與單獨給予個別成分 ezetimibe, atorvastatin 合併治療之相對療效比較研究結果指出，在主要療效指標結果改善部分，固定劑量組合 (FDC) ezetimibe/atorvastatin 與單獨給予個別成分合併治療之相對療效相當。另外，針對與本申請藥品成分相同的合併治療 ezetimibe, atorvastatin 與其他降血脂藥品之相對療效比較之隨機分派研究主要搜尋到 4 項主要相關臨床研究。其中，Ballantyne 等人於 2003 年發表一雙盲、隨機分派研究，共收納 628 位高血脂成人個案 (個案血脂數值介於：LDL-C 為 145 至 250 mg/dL，及 triglyceride 小於等於 350 mg/dL)。合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (10mg) 治療、atorvastatin (20mg)、合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (20mg) 治療、atorvastatin (40mg)、合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (40mg) 治療、atorvastatin (80mg)、或合併 ezetimibe (10mg), atorvastatin (80mg) 治療。在主要結果部分，合併使用 ezetimibe, atorvastatin 治療組相較於單獨使用 atorvastatin 可統計上顯著改善 LDL-C 數值、HDL cholesterol (HDL-C)、triglycerides 及 total cholesterol ($P < 0.01$)。而該試驗的主要限制包括試驗期間短 (12 週，因此無法進行長期療效和安全性分析)，以及在研究設計部分，某些排除條件而無法將結果外推至其他族群。

[°] PBS 的過去資料有證據顯示在開始使用組合產品的個案中，有一小群人會因為使用兩種內含相同藥品的產品而重複用藥，進而發生遵囑性過高的現象。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2016 年 3 月 11 日止查無合併製劑 ezetimibe/atorvastatin 之醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2012 年 7 月、2012 年 11 月、2013 年 7 月及 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2016 年 3 月 11 日止查無合併製劑 ezetimibe/atorvastatin 之醫療科技評估報告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 至 2016 年 3 月 11 日止查無合併製劑 ezetimibe/atorvastatin 之醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	三篇經濟評估文獻

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2016 年 3 月 11 日止查無 ezetimibe/atorvastatin 之醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 於 2012 年 7 月、2012 年 11 月、2013

年 7 月及 2014 年 11 月公告相關報告。惟僅有 2014 年 11 月公告之評估報告有提及較完整的經濟評估資料，廠商本次申請的結果是 PBAC 建議收載該品項，其理由整理如下：

2014年11月[35]

廠商使用最低成本分析（cost-minimization analysis, CMA），假設 ezetimibe/simvastatin 的固定劑量複方（fixed dose combination, FDC）的療效相等於相對應劑量的兩個單方一起給藥。先前廠商要求的價格是基於 atorvastatin 和 ezetimibe 的價格相加。在 2013 年 7 月對合併包裝（co-pack）的這個定價方式在先前就被 PBAC 所接受。在 2013 年 7 月對於合併包裝的再次提交中，廠商就有保證會給予 atorvastatin 此成分價格上的折扣，以反應在新價格上。雖然 PBAC 對此沒有問題，但是將此組合收錄後會產生一個新的藥品含有「atorvastatin 和 ezetimibe」。但因為 ezetimibe 的價格尚未經過法定降價，因此 ezetimibe 和 FDC 的價格都需要重新再進行計算。

在 2013 年 7 月時 PBAC 建議 ezetimibe + atorvastatin 的合併包裝當用於個別病人時，應該可以與 ezetimibe/simvastatin 的 FDC 通用，且在 2013 年 11 月時 ezetimibe + rosuvastatin 的合併包裝也應該考慮有互換性。這個建議的應用為 ezetimibe + atorvastatin 組合的使用可以不用考慮其形式的不同（合併包裝或 FDC）。在 2014 年 3 月時的次要提案中要求 PBAC 重新考慮 atorvastatin + ezetimibe 合併包裝可以當作與 simvastatin/ezetimibe FDC 通用的建議。但 PBAC 考慮到此次提交並沒有提供支持 atorvastatin + ezetimibe 優於 simvastatin/ezetimibe 的證據。因此 PBAC 拒絕這次的提交，重申 2013 年 7 月的建議，也就是這兩項產品的互換性。

Ezetimibe/simvastatin FDC 的每人每年的費用範圍從最低建議劑量的 986.16 澳元到最高每日劑量的 1,246.20 澳元，治療正在進行中。

預估 PBS 的用量及財務影響

本次提交藥物使用次委員會（Drug Utilisation Sub Committee, DUSC）並沒有納入考慮。這次提交的市場佔有率的計算方式與 2013 年 7 月時的合併包裝產品再提案使用相同的方法。雖然兩次提案使用相同的方法學，但這次 FDC 的提交中增加 atorvastatin 單獨治療時的使用量，並且降低同時使用 ezetimibe 和 atorvastatin 的使用量。使用量的改變對每個情境的費用上都有增加或減少的影響。

本次提案預估對於健保藥品給付（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）五年的累計淨節省為 2,530 萬澳元。比 2013 年 7 月的合併包裝提案預估節省 1,880 萬澳元還多省 650 萬澳元。是否額外的費用節省真的為現實狀況，是取決於提交資料中所修改的使用率估計量是否準確。在次委員會會議前的廠商回應

（Pre-Sub-Committee Response, PSCR）表明由於臨床醫師和患者對於 FDC 的偏好而認為此修改合理。

藥品使用的品質

相對於 ezetimibe + atorvastatin 合併包裝的組合，在 2013 年 7 月 PBAC 評論稱道沒有令人信服的臨床需要合併包裝的產品，並考慮到若直接單獨使用的方式可以選擇合適的 statins 劑量。這些在 FDC 中仍然存在相關的疑慮。

PBAC 結果

PBAC 收錄 FDC 錠劑是基於與一起使用個別成分比較的最低成本分析的結果。PBAC 對於 ezetimibe + atorvastatin FDC 不論在療效或安全性都相等於 ezetimibe + atorvastatin 合併包裝，因此在價錢上相同的結果很滿意。PBAC 認為提交中提到 FDC 相對於合併包裝額外的節省是由於臨床醫師及病患的偏好這點值得懷疑。

在 2013 年 11 月 PBAC 提到和 statins 相反，ezetimibe 並沒有對於病患的相對結果的資料。然而，在整個複方的價格中 ezetimibe 貢獻最大。PBAC 重申其觀點認為主管機關可能要重新考慮要求 PBAC 承接並說明 ezetimibe 的成本效益，以現有的證據進行釐清。

PBAC 建議 ezetimibe + atorvastatin FDC 適合列入護理師照護時只作為連續治療使用時處方。PBAC 建議 ezetimibe + atorvastatin 在治療單獨一個患者的基礎上，與 ezetimibe + rosuvastatin 及 ezetimibe + simvastatin 有互換性。PBAC 並不認同使用 atorvastatin 和 ezetimibe 固定劑量複方會使患者的遵囑性得到顯著改善，或是相比於其他治療療效提高或毒性降低，對此 PBAC 並不會提出任何相關建議。

3. NICE (英國)

至 2016 年 3 月 11 日止查無 ezetimibe/atorvastatin 之醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2016 年 3 月 11 日止查無 ezetimibe/atorvastatin 之醫療科技評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症
Intervention	Ezetimibe/Atorvastatin
Comparator	無設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only)

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 21 日搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

共搜尋獲得 12 筆資料，經過標題與摘要閱讀，並排除非以英文發表之文章後，共獲得兩篇[36, 37]與本案相關之經濟評估文獻。

一篇在葡萄牙進行的研究[36]指出，高心血管疾病風險且 LDL 未達目標值的高膽固醇血症病人，使用 ezetimibe 10 mg + atorvastatin 10/20 mg，相較於轉換到 rosuvastatin 10 或 20 mg，其遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為每增加一個經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY) 需要 16,465 歐元，符合葡萄牙可接受的成本效益 (€30,000/QALY)。

一篇在加拿大進行的研究[37]指出，高心血管疾病風險且 LDL 未達目標值的高膽固醇血症病人，使用 ezetimibe 10 mg + atorvastatin 10 mg，相較於使用 atorvastatin 10 mg 轉換到 atorvastatin 20 mg，其 ICER 值為加幣 25,344~44,332/QALY。使用 ezetimibe + atorvastatin 相較於使用 ezetimibe + cholestyramine 花費較少且效果較佳。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供三篇文獻，其中兩篇與前述相同，另有一篇在歐洲三國 (德國、西班牙、挪威) 進行的研究[38]，惟該篇的研究對象為血脂未達目標值的糖尿病

患，與本次申請的目標族群不符，故在此不贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

本品適應症適用的潛在病患數相當多，根據衛福部統計處所發佈的全民健保醫療統計年報[39]，2014年因類脂質代謝失調（ICD-9-CM code: 272）而尋求健保門住診醫療服務的病患數約為248萬人，健保門住診醫療費用約39.5億點。

(二) 核價參考品之建議

本品係屬合併兩單方藥品 ezetimibe 及 atorvastatin 的複方製劑，故建議的核價參考品即為 ezetimibe 及 atorvastatin 類藥品。另外，健保現已納入給付相同適應症的複方劑型尚有 ezetimibe + simvastatin（商品名為 Vytorin），亦可為可能的核價參考品。

(三) 財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，若依其建議給付條件收載，本品的目標族群為罹患高膽固醇血症或同型接合子家族性高膽固醇血症的患者。若本品在2017年納入健保，預估未來五年之 Atozet 使用量約為4.3萬顆至863萬顆，且因 ezetimibe 之專利將於2017年到期，故預期會有 ezetimibe + atorvastatin FDC 之學名藥出現，預估 FDC 學名藥之使用量於未來五年約為1,300顆至1,100萬顆，合計 ezetimibe + atorvastatin FDC 之可能使用量約為4.4萬顆至1,963萬顆。整體年度財務影響則逐年約為60萬元至2.6億元間，其中 Atozet 對健保的財務影響約為58萬元至1.1億元間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 建議者採用使用量推估法，財務影響預估參數包括：
 - (1) 主要取代藥品：建議者指出 Atozet 為 ezetimibe + atorvastatin 之複方劑型（FDC），雖然目前市場上已有 atorvastatin 學名藥，但基於市場區隔與價格因素，建議者預期 Atozet 上市後將取代原廠藥 Lipitor (atorvastatin) 之市場。故先計算 Lipitor 市場規模後，再推估 Atozet 之未來使用量。採用顧問公司提供之數據作為分析市場規模及趨勢的依據，所依據的資料年度為2010年至2014年，並以2017年為 Atozet 上市的第一年。假設2017年至2021年之未來五年 Lipitor 的成長率皆為3.5%，Lipitor 在未來五年的使用量為6,700萬顆至7,700萬顆。
 - (2) 取代率推估：建議者所估算的取代比例以2006年納入健保給付的另一 statin 複方藥品 Vytorin 為參考，Vytorin 為 simvastatin + ezetimibe 之組合，估算 Vytorin 納入健保五年對於 simvastatin 的取代效應，進而推算複方藥

(ezetimibe + atorvastatin) 上市後可能取會取代 Lipitor (atorvastatin) 的市場效果，以顧問公司提供之五年 (2006~2010 年) 市場規模資料算出，FDC 前五年取代率約為 0.07% ~ 25.44%。

- (3) ezetimibe + atorvastatin 之複方劑型使用量：建議者根據上述的假設參數預估若健保新增給付後五年之 ezetimibe + atorvastatin FDC 可能使用量約為 4.4 萬顆至 1,963 萬顆。
- (4) Atozet 使用量：由於 Atozet 之主成分 ezetimibe 將於 2017 年專利到期，預期藥品專利期過後，原廠藥市場佔有率將逐年遞減為 97% ~ 63%。又目前健保已收載另一 statin 複方藥 - Vytorin，考慮到實際醫院進藥情形 (新藥若屬同藥理分類藥品採取「一進一出」原則)，部分醫院並無法同時並存 Atozet 與 Vytorin，故建議者預期 Atozet 在第二年後，使用量有 30% 會因此而減少。以前述兩因素推算未來五年的使用量，Atozet 使用量約為 4.3 萬顆至 863 萬顆，FDC 學名藥之使用量約為 1,300 顆至 1,100 萬顆。
2. 被取代的現有醫療科技單位成本：建議者以 Lipitor 各劑量的市佔率及健保給付價格進行加權計算，得到平均單位成本，並假設使用現有醫療科技者並無其他相關醫療費用。
3. 年度藥費：建議者根據上述的假設參數預估若健保新增給付後五年之 ezetimibe + atorvastatin FDC 之總藥費約為 172 萬元至 7.5 億元間，其中 Atozet 藥費約為 167 萬元至 3.3 億元間，FDC 學名藥之藥費約為 5 萬元至 4.2 億元間。
4. 財務影響：扣除可取代的現有藥品費用後，ezetimibe + atorvastatin FDC 整體年度財務影響逐年約為 61 萬元至 2.7 億元間，其中 Atozet 對健保的財務影響約為 59 萬元至 1.2 億元間，FDC 學名藥之藥費約為 2 萬元至 1.5 億元間。
5. 敏感度分析：建議者進一步評估可能變動因素的改變對各年度財務影響的變化，建議者首先改變 Lipitor 與 ezetimibe + atorvastatin FDC 成長率變動的影響，分別以下限值 1% 及上限值 5% 進行計算。當成長率為下限值 1% 時，五年之財務影響為 59 萬元至 1.1 億元間；當成長率為上限值 5% 時，五年之財務影響為 59 萬元至 1.3 億元間。第二個變動因素為改變醫院進藥限制而造成使用量減少的比例，分別以下限值 35% 減少及上限值 25% 減少進行計算。當使用量減少的比例為下限值 35% 減少時，五年之財務影響為 59 萬元至 1.1 億元間；當使用量減少的比例為上限值 25% 減少時，五年之財務影響為 59 萬元至 1.3 億元間。

查驗中心對建議者財務影響分析的評論如下：

1. 建議者的財務影響分析雖然架構尚屬清楚，但是有部分參數假設未提供參考實證來源。在 Lipitor 各不同劑量品項間使用之比例時，並未特別說明其來源，此外建議者更進一步假設五年之使用比例皆保持不變，並未別提出此假設之理由，此比例會影響到建議者使用之加權平均的單位成本改變。

2. 雖然建議者說明是基於市場區隔於價錢因素，預期 Atozet 上市後將取代原廠藥 Lipitor，但就臨床使用及目前治療指引的角度而言，ezetimibe 併用 statin 應是用於第一線 statin 治療後，血脂控制未達預期時使用。且全民健康保險降血脂藥品給付規定中提到 ezetimibe 之使用規範如下，「符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表經使用 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。」因此在取代藥物的選擇上，可能還需進一步考慮其他 Statins 類的藥物，且不論其為原廠藥或是學名藥，以及目前現有已納入給付的 ezetimibe + simvastatin 複方劑型。
3. 有鑑於降血脂藥物選擇之多，無法全盤納入考量，因此查驗中心認為建議者之財務影響分析應有一定的代表性，大致能夠反應新藥納入給付後對健保財務之影響。
4. 查驗中心另考慮兩種情境進行估算：
 - (1) 若考慮本品僅取代 Lipitor，而 ezetimibe + atorvastatin FDC 學名藥品並未如建議者所預估在 2017 年之後便上市，則建議者所估算的 ezetimibe + atorvastatin FDC 整體年度財務影響即為本品獲得健保給付後的財務影響，亦即本品的逐年財務影響約為 61 萬元至 2.7 億元間。
 - (2) 若考慮本品可能取代 Lipitor 及其他 atorvastatin 類學名藥，以建議者所提供的數據及 2014 年健保署藥品使用量統計數據[40]來看，Lipitor 約佔所有 atorvastatin 類藥品使用量的一半，假設其後的佔率維持恆定，若本品獲得健保給付後，在其他估算因素不變的情況下，其對健保的財務影響約為 118 萬元至 2.4 億元間。

綜合而言，查驗中心認為建議者假設本品的臨床定位與財務影響分析架構尚屬合理，惟部分假設未有明確說明而可能會導致結果的不確定性。針對上述疑義，查驗中心修正部分參數，包括學名藥品上市情形及本品可能取代的現有藥品重新估算，在情境一：學名藥品並未如建議者所預估在 2017 年之後便上市時，本品的財務影響約為 61 萬元至 2.7 億元間；在情境二：本品可能取代 Lipitor 及其他 atorvastatin 類學名藥時，本品的財務影響約為 118 萬元至 2.4 億元間。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
2. 各國HTA組織之給付建議與經濟考量：目前僅有澳洲PBAC建議收載本品，其他國家的HTA組織則查無相關醫療評估報告。
3. 參考品部份，查驗中心建議以ezetimibe及atorvastatin類藥品或是複方製劑ezetimibe + simvastatin（Vytorin）作為本品的核價參考品。
4. 查驗中心認為建議者之財務影響分析應有一定的代表性，大致能夠反應新藥納入給付後對健保財務之影響。查驗中心修正部分參數另行估算兩情境下的財務影響，在情境一：學名藥品並未如建議者所預估在2017年之後便上市時，本品的財務影響約為61萬元至2.7億元間；在情境二：本品可能取代Lipitor及其他atorvastatin類學名藥時，本品的財務影響約為118萬元至2.4億元間。

參考資料

1. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N: A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2007, 11(14):1-160, iii-iv.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106(25):3143-3421.
3. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002, 106(15):1943-1948.
4. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, Mellars L, Maxwell SE, Patrick JE, Cutler DL *et al*: Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *British journal of clinical pharmacology* 2002, 54(3):309-319.
5. Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM: Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2011, 48(1):1-18.
6. Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR: Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vascular health and risk management* 2012, 8:651-659.
7. Müller C: Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Medica Scandinavica* 1938, 95(S89):75-84.
8. Khachadurian AK: The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *The American journal of medicine* 1964, 37:402-407.
9. Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelsohn D, Jenkins T, Mieny CJ: A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. *British medical journal* 1980, 281(6241):633-636.
10. Fahed AC, Safa RM, Haddad FF, Bitar FF, Andary RR, Arabi MT, Azar ST, Nemer G: Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: a genotype/phenotype correlation. *Molecular genetics and metabolism* 2011, 102(2):181-188.
11. Moorjani S, Roy M, Gagne C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, Lambert M, Campeau L, Blaichman S, Lupien P: Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)* 1989, 9(2):211-216.

12. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD: Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011, 124(20):2202-2207.
13. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA *et al*: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine* 2008, 358(14):1431-1443.
14. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK *et al*: Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology* 2011, 5(3):133-140.
15. Minhas R, Humphries SE, Qureshi N, Neil HA: Controversies in familial hypercholesterolaemia: recommendations of the NICE Guideline Development Group for the identification and management of familial hypercholesterolaemia. *Heart (British Cardiac Society)* 2009, 95(7):584-587; discussion 587-591.
16. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S: Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vascular health and risk management* 2010, 6:1023-1037.
17. Avellone G, Di Garbo V, Guarnotta V, Scaglione R, Parrinello G, Purpura L, Torres D, Campisi D: Efficacy and safety of long-term ezetimibe/simvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology* 2010, 29(6):514-524.
18. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002, 105(21):2469-2475.
19. Robinson JG, Davidson MH: Combination therapy with ezetimibe and simvastatin to achieve aggressive LDL reduction. *Expert review of cardiovascular therapy* 2006, 4(4):461-476.
20. Thompson J, Thompson PD: A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006, 189(1):31-38.
21. Thompson GR: Lipoprotein apheresis. *Current opinion in lipidology* 2010, 21(6):487-491.

22. Moini M, Mistry P, Schilsky ML: Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Current opinion in organ transplantation* 2010, 15(3):269-276.
23. 藥品給付規定：第 2 節心臟血管及腎臟藥物. 2.6.降血脂藥物 Drugs used for dyslipidemia. 行政院衛生署中央健康保險局.衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed February 19, 2016.
24. 「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」修正草案. Available from:
<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10660&chk=37cbddea-dec5-49df-9bf1-c3c945a93561¶m=pn%3D6%26cid%3D3%26cchk%3D46552e96-810a-42c3-83e1-bd5e42344633#.UyAbPCwVF9B> Accessed February 19, 2016.
25. Blagden MD, Chipperfield R: Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease. *Current medical research and opinion* 2007, 23(4):767-775.
26. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from:
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ejyfg32p1fuxjz55ywrqbl45\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024058](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ejyfg32p1fuxjz55ywrqbl45))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024058) Accessed February 19, 2016.
27. PBAC. Date of PBAC Consideration: July 2013. Ezetimibe and Atorvastatin, pack containing 30 tablets ezetimibe 10 mg, and 30 tablets atorvastatin (as calcium) 10 mg, 20 mg, 40 mg or 80 mg, Atozet® Composite Pack - July 2013. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ezetimibe> Accessed February 19, 2016.
28. 健保用藥品項查詢作業網頁. 行政院衛生福利部中央健康管理署
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851 Accessed February 19, 2016.
29. Bays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J: Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. *Fundamental & clinical pharmacology* 2015, 29(2):209-218.
30. PBAC. Date of PBAC Consideration: July 2012. Ezetimibe and Atorvastatin, pack containing 30 tablets ezetimibe 10 mg, and 30 tablets atorvastatin 10 mg (as calcium), atorvastatin 20 mg (as calcium), atorvastatin 40 mg (as calcium) or atorvastatin 80 mg (as calcium). Available from:

- <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ezetimibe-atorvastatin> Accessed February 19, 2016.
31. Ballantyne CM, Hourli J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003, 107(19):2409-2415.
 32. Knopp RH: Drug treatment of lipid disorders. *The New England journal of medicine* 1999, 341(7):498-511.
 33. Cruz-Fernandez JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R: Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *International journal of clinical practice* 2005, 59(6):619-627.
 34. Yu CC, Lai WT, Shih KC, Lin TH, Lu CH, Lai HJ, Hanson ME, Hwang JJ: Efficacy, safety and tolerability of ongoing statin plus ezetimibe versus doubling the ongoing statin dose in hypercholesterolemic Taiwanese patients: an open-label, randomized clinical trial. *BMC research notes* 2012, 5:251.
 35. PBAC. Date of PBAC Consideration: November 2014. Ezetimibe + atorvastatin fixed dose combination tablets; 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg and 10 mg/80 mg; Atozet® - November 2014. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/atorvastatin-ezetimibe-psd-11-2014> Accessed March 11, 2016.
 36. Laires PA, Ejzykowicz F, Hsu T-Y, Ambegaonkar B, Davies G. Cost-effectiveness of adding ezetimibe to atorvastatin vs switching to rosuvastatin therapy in Portugal. *Journal of medical economics* 2015; 18(8): 565-572.
 37. Kohli M, Attard C, Lam A, et al. Cost effectiveness of adding ezetimibe to atorvastatin therapy in patients not at cholesterol treatment goal in Canada. *PharmacoEconomics* 2006; 24(8): 815-830.
 38. Cook JR, Yin D, Alemao E, et al. Cost-effectiveness of ezetimibe coadministration in statin-treated patients not at cholesterol goal. *PharmacoEconomics* 2004; 22(3): 49-61.
 39. 103 年醫療統計年報. 衛生福利部. http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5694. Accessed March 21, 2016.
 40. 103 年藥品使用量分析. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2922. Accessed March 21, 2016.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
針對 <u>ezetimibe/atorvastatin</u> 用於「高膽固醇血症」部分			
PubMed 1950-2016		#1 ezetimibe and atorvastatin	308
		#2 ezetimibe and atorvastatin and fixed dose ^a	17
		#3 #2 and randomized ^b	4
Cochrane Library 1950-2016	20160226	ezetimibe and atorvastatin and fixed dose	1
EMBASE	20160226	#1 ezetimibe and atorvastatin	8
		#2 ezetimibe and atorvastatin and fixed dose	
		#3 #2 and randomized	
關於 ezetimibe/atorvastatin 用於「同型接合子家族性高膽固醇血症」之相對療效相關文獻			
PubMed 1950-2016	20160226	#1 ezetimibe and atorvastatin and homozygous familial hypercholesterolemia	18
		#2 #1 and randomized	1
Cochrane Library 1800-2016	20160226	ezetimibe and atorvastatin and homozygous familial hypercholesterolemia	1
EMBASE	20160226	ezetimibe and atorvastatin and homozygous familial hypercholesterolemia	1

^a ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields]) AND ("atorvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("atorvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "atorvastatin calcium"[All Fields] OR "atorvastatin"[All Fields]) AND fixed[All Fields] AND dose[All Fields]

^b ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields]) AND ("atorvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("atorvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "atorvastatin calcium"[All Fields] OR "atorvastatin"[All Fields]) AND fixed[All Fields] AND dose[All Fields] AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2016	20160321	#1 (Atozet) OR (Ezetimibe/Atorvastatin) #2 hypercholesterolemia #3 (cost) OR costs #4 (#1 AND #2 AND #3)	12
Cochrane Library 1800-2016	20160321	(Atozet) OR (Ezetimibe/Atorvastatin) limited to “economic evaluation”	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20160321	(Atozet) OR (Ezetimibe/Atorvastatin) limited to “NHS EED”	0