

全民健康保險藥事小組會議參考資料

(Livalo Tablets 2mg)醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	力清之® 膜衣錠 2 毫克 Livalo® Tablets 2mg	成分	Pitavastatin calcium
廠商名稱	台田藥品股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	Pitavastatin calcium /2mg /tab		
廠商申請適應症	原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常		
衛生署許可適應症	原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常		
廠商建議療程	每日劑量：(1) 一般劑量：2mg (2) 最大劑量：4mg 一般劑量用法：成人每天一次，每次 2mg		
廠商提出給付限制	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同現行全民健康保險降血脂藥物給付規定表		
廠商送審需求與主張	無		
廠商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		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：建議為 atorvastatin 10mg 或 simvastatin 20mg。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：目前在英加澳三國 HTA 組織均查無本品之科技評估報告。
- 相對療效與安全性：

與 atorvastatin 比較

- 由一篇納入 821 名病人的研究數據發現 (Budinski 2009)，在改變 LDL-C 的程度上，無論是使用低劑量 (pitavastatin 2 mg/day vs. atorvastatin 10 mg/day) 或是高劑量 (pitavastatin 4 mg/day vs. atorvastatin 20 mg/day)，兩者的療效相等。而其藥物耐受或不良事件發生情形，兩組表現相近。
- 另一篇 CHIBA study 的結果則顯示，本品 (2 mg/day) 在改變 non-HDL-C 的程度上不差於 atorvastatin (10 mg/day)。其藥物耐受或不良事件發生情形，兩組表現相近。

與 simvastatin 比較

- 由一篇納入 857 名病人的研究數據發現 (Ose 2009)，在改變 LDL-C 的程度上，低劑量 pitavastatin (2 mg/day) 較低劑量 simvastatin (20 mg/day) 為佳，adjusted mean difference -4.1% (-7.3 to -0.8%)。高劑量 pitavastatin (4 mg/day) 則與高劑量 simvastatin (40 mg/day) 療效相等。而其藥物不良事件發生情形，兩組表現相近。

4. 成本效益：無本土之成本效益資料。
5. 財務衝擊：本品與同類藥品為取代關係；若納入健保給付，對健保之財務衝擊應屬有限。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2
商品名	Livalo	Lipitor	Zocor
主成份/含量	Pitavastatin / 2mg	Atorvastatin / 10mg	Simvastatin / 20mg
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
ATC 碼	C10AA08	C10AA05	C10AA01
衛生署許可適應症	原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常	高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症	高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症，降低冠心病高危險群或冠心病患者的心血管事件發生率及冠心病致死率、患有異核質家族性高膽固醇血症的兒童病患
健保給付條件	全民健康保險降血脂藥物給付規定表	全民健康保險降血脂藥物給付規定表	全民健康保險降血脂藥物給付規定表
健保給付價	廠商申請價：34.7	28.9	17.4
仿單建議劑量與用法	一般劑量：2mg 最大劑量：4mg	10 mg 每日服用一次	一般起始劑量：20 mg， 每日傍晚服用一次
療程	每日使用	每日使用	每日使用
每療程花費	每日 34.7 元	每日 28.9 元	每日 17.4 元

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	無
澳洲 PBAC	無
英國 NICE	無

【力清之[®] 膜衣錠 2 毫克】醫藥科技評估報告

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 100 年 03 月 25 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況[1~3]

「血脂」包括膽固醇、三酸甘油酯及磷酯質。這些血脂皆為脂溶性，必須與血漿蛋白結合成脂蛋白，才可藉由血液運輸至各器官及組織。人體主要脂蛋白有三種，分別為低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 和非常低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL)。低密度脂蛋白含有體內 60% 到 70% 的膽固醇，高密度脂蛋白含有體內 20% 到 30% 的膽固醇，非常低密度脂蛋白含有體內 10% 到 15% 的膽固醇和大部份體內三酸甘油酯，所以低密度脂蛋白過多最易引起動脈粥樣硬化，及進一步造成冠狀動脈疾病。高密度脂蛋白因可將血管壁上之膽固醇運送回肝臟代謝，因此可以降低動脈粥樣硬化。

「高脂血症」(hyperlipidemia) 是指血液中的膽固醇、三酸甘油酯增加。臨

床上可以簡單地分類為：(1) 高膽固醇血症；(2) 高三酸甘油酯血症；(3) 混合型高脂血症等三型。造成高脂血症的原因很多，可分為原發性與繼發性兩大類。(1) 原發性高脂血症與遺傳因素有關，如家族性高脂血症 (familial hyperlipidemia)，這類病人在年輕時便會表現出高脂血症及皮膚黃色瘤。(2) 繼發性高脂血症和以下因素有關，如飲食習慣 (高油、高糖、低纖維飲食)、喝酒、缺乏運動、肥胖、疾病 (糖尿病、甲狀腺機能低下，腎病症候群、尿毒症等)、藥物 (利尿劑、乙型交感神經抑制劑、糖皮質類固醇、動情激素、黃體激素) 等。血脂異常 (不論是高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症或二者合併) 是動脈硬化的主因，會增加冠狀動脈疾病的罹患率。

「高膽固醇血症」是指血液中的總膽固醇濃度或低密度脂蛋白-膽固醇濃度高於正常值時，即為高膽固醇血症。「混合型血脂異常」是指血液中膽固醇及三酸甘油酯值均升高。

成人血膽固醇及三酸甘油酯濃度 (單位: mg/dL)			
	理想	邊際高危險	高危險
總膽固醇 (非禁食)	<200	200~239	≥240
低密度脂蛋白-膽固醇 (禁食 12 小時)	<130	130~159	≥160
血液三酸甘油酯 (禁食 12 小時)	<200	200~400	>400

高脂血症的治療措施有：(1) 飲食運動療法；(2) 去除或矯正引起血脂升高的因素 (如治療糖尿病、甲狀腺機能低下及停止使用會升高血脂肪的藥物)；(3) 藥物治療。至於該採取何種措施或合併治療，是根據血脂肪的濃度和是否有糖尿病、心血管疾病而決定。一般而言，若無心血管疾病、糖尿病且三酸甘油酯濃度小於 1000 mg/dL，則先採取飲食運動治療 (少糖、少油、多纖維、多運動)，觀察 3 到 6 個月，若無改善則再加入藥物治療，當然其中必須矯正或去除會引起血脂肪升高的因素。若有心血管疾病、糖尿病及三酸甘油酯濃度大於 1000 mg/dL，則一開始就要合併飲食運動與藥物治療。

治療高脂血症的藥物包括：(1) 樹脂類(resins)：作用是在腸腔內與膽酸結合，以促進膽固醇的排泄；(2) 菸鹼酸 (nicotinic acid)：脂肪分解的強力抑制劑，能減少膽固醇的合成；(3) 膽固醇合成抑制劑 (statins)：這是目前最常使用的降膽固醇藥物，能抑制膽固醇在人體內合成；(4) 纖維酸衍生物 (fibrates)，藉著降低三酸甘油酯及脂蛋白 B 的合成，而增加脂肪的清除率，此藥主要在降低血中三酸甘油酯濃度，以避免胰臟炎的發生。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[4~6]

- (1) 本案申請藥品 Livalo 的藥品分類 ATC 碼為 C10AA08，C10A 為單純的降血脂類藥物，C10AA 為單純的降血脂作用類藥物中的 HMG CoA 還原酶抑制劑類藥物 (HMG CoA reductase inhibitors)，在此一分類之下，藥品計有 8 種（僅列出單方藥品部份）：

ATC 碼	藥品名稱	健保支付總品項數
C10AA01	simvastatin	共已支付 33 個品項
C10AA02	lovastatin	共已支付 9 個品項
C10AA03	pravastatin	共已支付 20 個品項
C10AA04	fluvastatin	共已支付 3 個品項
C10AA05	atorvastatin	共已支付 18 個品項
C10AA06	cerivastatin	共已支付 0 個品項（查無我國藥品許可證資料）
C10AA07	rosuvastatin	共已支付 3 個品項
C10AA08	pitavastatin	共已支付 0 個品項（本案申請藥品）

- (2) 健保局藥品給付規定內容，在第二章「心臟血管及腎臟藥物」部份，對於降血脂藥物的給付規定，與本案申請藥品相關者僅有「全民健康保險降血脂藥物給付規定表」一則，無其餘給付限制。

CDE/HTA 註：本案申請藥品 Livalo tablets 2mg，其主要成份 pitavastatin 於 1988 年 8 月 3 日在日本取得專利，於 2009 年獲得美國 FDA 核准上市。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	至民國 100 年 02 月 25 日止查無資料
澳洲 PBAC	至民國 100 年 02 月 25 日止查無資料
英國 NICE	至民國 100 年 02 月 25 日止查無資料

其他	Embase 搜尋引擎的搜尋結果 註：CDE/HTA 組於 2011 年 2 月 21 日受理本案，並須於 3 月 25 日前完成評估報告。2011 年 3 月 11 日接到廠商之送審文件。
----	---

(一) 加拿大

查無 Livalo tablets 2mg 相關的評估報告。

(二) 澳洲

查無 Livalo tablets 2mg 相關的評估報告。

(三) 英國

查無 Livalo tablets 2mg 相關的評估報告。

(四) 其他

Embase 搜尋引擎的搜尋結果 (搜尋日期為 2011 年 2 月 25 日)

首先以關鍵字‘pitavastatin calcium’鍵入搜尋，共獲得文獻 874 篇。第二步，我們試著將此 874 篇文獻分為兩大部份來看，一部份為系統性文獻回顧與統合分析類，一部份則為隨機對照試驗類。當分別鍵入合適的關鍵字後，我們得到了 16 篇系統性文獻回顧與統合分析類的研究文獻，59 篇隨機對照試驗類的研究文獻。

在 16 篇系統性文獻回顧與統合分析類的研究文獻中，文獻發表年代介於 2003 年~2010 年 (發表於 2008 年~2010 年者共有 4 篇)，其中包括 1 篇 Cochrane review。經過初步篩選的步驟，並無與本評估案適用者。(各篇研究文獻所探討的主題分歧，包括 statin 類藥物在預防靜脈血栓的表現、statin 類藥物合併 fibrates 類藥物對血脂異常病人的療效、statin 類藥物在預防腎臟衰竭病人的心血管事件發生的表現、statin 類藥物與骨質疏鬆的關係等議題。並無與探討本案申請藥品 pitavastatin 直接相關者。)

在 59 篇隨機對照試驗類的研究文獻中，文獻發表年代介於 2000 年~2010 年（發表於 2008 年~2010 年者共有 31 篇），其中包括 3 篇臨床試驗（JAPAN-ACS study 與 CHIBA study）的次族群分析、1 篇第一期臨床試驗（phase 1 study）報告以及 3 篇關於 pitavastatin 藥物動力學的文獻。經過初步篩選，共得到與本評估案較相關者共有 18 篇。在這 18 篇文獻中，有 11 篇文獻可搜尋到全文。經過再次篩選的步驟，排除主題並非討論 pitavastatin 改變受試者血脂異常情況者，計有 5 篇試驗文獻之結果可做為本評估案之參考[7~11]。茲重點摘要如下：

試驗方法	試驗用藥	主要療效指標	試驗結果
以 atorvastatin 做為比較藥品			
(1) An 18-20week, prospective, randomized, double-blind, double-dummy, controlled trial in 821 patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. (Budinski et al, 2009) [7]	Pitavastatin 2 mg/day vs. atorvastatin 10 mg/day or pitavastatin 4 mg/day vs. atorvastatin 20 mg/day	Percent change of LDL-C from baseline to week 12	(1) <u>療效</u> ： 在改變 LDL-C 的程度 (percent change from baseline) 上，無論是使用低劑量或者是高劑量，pitavastatin 的療效與 atorvastatin 相等 (equivalent)。 低劑量組 -37.9% vs. -37.8%, adjusted mean difference -0.15%, (95% CI: -3.4 to 3.1%) ; 高劑量組 -44.6% vs. -43.5%, adjusted mean difference 0.96%, (95% CI: -2.3 to 4.2%) (Non-inferiority/equivalence margin: 6%) (2) <u>安全性</u> ： 無論在藥物耐受或與藥物相關的不良事件方面，pitavastatin 組與 atorvastatin 組的表現相近。
(2) An 8-week, randomized, open label, parallel trial in 100	Pitavastatin 1 mg/day vs. atorvastatin 10 mg/day	Percent change of LDL-C from baseline	(1) <u>療效</u> ： 雖然 pitavastatin 在改變 LDL-C 與 TC 的程度

<p>patients with hypercholesterolemia. (Sansanayudh et al, 2010) [8]</p>		<p>to week 8</p>	<p>(percent change from baseline) 上，其療效不如 atorvastatin (for LDL-C: -37% vs. -46%, p<0.001); (for TC: -28% vs. -32%, p=0.005); 但在整體達成控制 LDL-C 目標 (NCEP goal) 方面，pitavastatin 組與 atorvastatin 組的達標比例無統計上顯著差異 (74% vs. 84%, p=0.220)。 (2) <u>安全性</u>： 各項與藥物相關的不良事件，pitavastatin 組與 atorvastatin 組的發生率相近。</p>
<p>(3) A 12-week, multicenter collaborative randomized parallel group comparative study in 251 patients with hypercholesterolemia (CHIBA study). (Yokote et al, 2008) [11]</p>	<p>Pitavastatin 2 mg/day vs. atorvastatin 10 mg/day</p>	<p>Percent change in non-HDL-C level from baseline to week 12</p>	<p>(1) <u>療效</u>： 在改變 non-HDL-C 的程度 (percent change from baseline) 上，pitavastatin 的結果不差於 (non-inferior to) atorvastatin。 (-39.0% vs. -40.3%, p=0.456) 95% CI for the difference: 2.157 to 4.787% (Non-inferiority margin: 6%) (2) <u>安全性</u>： 無論在藥物耐受或與藥物相關的不良事件方面，pitavastatin 組與 atorvastatin 組的表現相近。治療後出現的不良事件發生率 (incidence of treatment-emergent adverse events)，兩組的數據皆低。</p>

<i>以 simvastatin 做為比較藥品</i>			
<p>A 12 week, prospective, randomized, active-controlled, double blind, double dummy trial in 857 patients with primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. (Ose et al, 2009) [9]</p>	<p>Pitavastatin 2 mg/day vs. simvastatin 20 mg/day or pitavastatin 4 mg/day vs. simvastatin 40 mg/day</p>	<p>Percent change of LDL-C from baseline to week 12</p>	<p>(1) <u>療效</u>： 在改變 LDL-C 的程度 (percent change from baseline) 上，低劑量 pitavastatin 組的效果較低劑量 simvastatin 組為佳，而高劑量 pitavastatin 組的試驗結果，則與 simvastatin 組相等 (equivalent)。 低劑量組 -39% vs. -35%, adjusted mean difference -4.1%, p=0.014, (95% CI: -7.3 to -0.8%) ; 高劑量組 -44% vs. -43%, adjusted mean difference -1.11%, p=0.509, (95% CI: -4.3 to 2.1%) (Non-inferiority margin: 6%) (2) <u>安全性</u>： 在與藥物相關的不良事件方面，pitavastatin 組與 atorvastatin 組的表現相近，另一方面，也沒有任何與劑量相關、治療後出現的不良事件 (dose-related treatment-emergent adverse events) 發生。</p>
<i>Pitavastatin 之藥物安全性與耐受性試驗</i>			
<p>A 52-week, multicenter, open-label, parallel group trial in 173 patients with elevated LDL-C levels (≥ 140 mg/dL) and glucose intolerance. (Sasaki et al, 2008) [10]</p>	<p>Pitavastatin 2 mg/day vs. atorvastatin 10 mg/day</p>	<p>Percent change of HDL-C from baseline to week 52</p>	<p>(1) <u>療效</u>： 在升高 HDL-C 的程度 (percent change from baseline) 上，pitavastatin 組的結果明顯較 atorvastatin 組佳 (8.2% vs. 2.9%, p=0.031) Mean difference 5.3%,</p>

			(95% CI: 0.5 to 10.0%) (2) <u>安全性</u> ： 整體而言，與藥物相關的不良事件發生率，pitavastatin 組與 atorvastatin 組並無統計上顯著差異。
--	--	--	---

LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol

HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol

TC: total cholesterol

NCEP: National Cholesterol Education Program

由以上的試驗結果，我們可以看出 pitavastatin 在降低 LDL-C 的程度上，當給予受試病患 pitavastatin 2mg/day 的情況下，pitavastatin 的療效與 atorvastatin 相當或較 simvastatin 為佳；當給予受試病患 pitavastatin 4mg/day 的情況下，pitavastatin 的療效與 atorvastatin、simvastatin 相當。在降低 non-HDL-C 部份，則顯示出 pitavastatin 不差於 atorvastatin 的結果。在藥物安全性部份，在與受試藥物相關的不良事件上，試驗結果並無明顯值得注意之處。

除此之外，在此次文獻搜尋的過程中，我們也看到有一些文獻在討論 pitavastatin 對於病人血糖控制的影響、對於急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS) 病人的冠狀動脈粥樣硬化 (coronary atherosclerosis) 的影響、對於穩定性冠狀動脈疾病 (stable coronary artery disease) 病人餐後血管內皮功能 (postprandial endothelial function) 的影響等各個方向的研究報告。其中，有數個試驗顯示 pitavastatin 在減少急性冠狀動脈症候群病人的冠狀動脈內斑塊之體積 (coronary plaque volume) 的效果 (觀察期從 8 個月到 12 個月不等)；然而以上這些試驗都沒有將心血管事件列入療效分析。

另外，針對 pitavastatin 對於高脂血症合併第 2 型糖尿病之患者的葡萄糖耐受 (glucose tolerance)，也有 2 篇試驗文獻，簡述如下：

Yamakawa 等人於 2008 年發表 (*J Atheroscler Thromb* 2008;15:269-75)，回溯分析 279 位有第 2 型糖尿病及高脂血症的病人，使用不同 statin 類藥物 3 個月後，其血糖值的變化。試驗結果顯示：

Fasting plasma glucose levels changed from 147±51 to 176±69 mg/dL in the atorvastatin group (n=99), from 136±31 to 134±32 mg/dL in the pravastatin group (n=85), from 155±53 to 154±51 mg/dL in the pitavastatin group (n=95).

HbA_{1c} levels changed from 7.0±1.1% to 7.4±1.2% in the atorvastatin group, from 6.9±0.9% to 6.9±1.0% in the pravastatin group; from 7.3±1.0% to 7.2±1.0% in the

pravastatin group.

以上兩項相關血糖值，只有 atorvastatin 組在治療 3 個月後，有統計上顯著的增加；pravastatin 及 pravastatin 兩組的改變量皆未達統計上顯著。

Yokote 等人於 2009 年發表 (*J Atheroscler Thromb* 2009;16:297-8)，為期 12 週、45 位有第 2 型糖尿病及高脂血症之病人的試驗結果顯示：在 atorvastatin 組 (n=22)，其受試者的血清糖化白蛋白 (serum glycoalbumin) 值與基期 (baseline) 做比較，呈現顯著升高的情形，而 pitavastatin 組 (n=23) 的增加並未達統計上顯著 (absolute change $0.67\pm 1.31\%$ in the atorvastatin group, $p=0.026$; $0.34\pm 1.31\%$ in the pitavastatin group, $p=0.218$ ；詳細試驗結果請參考附錄一之圖表)。

四、療效評估結論

1. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 以及英國 NICE 網站皆查無 pitavastatin 相關評估報告。
2. 評估搜尋 Embase 所得之 5 篇試驗文獻的結果顯示：pitavastatin 在降低 LDL-C 的程度，當給予受試病患 pitavastatin 2 mg/day 的情況下，pitavastatin 的療效與 atorvastatin 相當或較 simvastatin 為佳；當給予受試病患 pitavastatin 4 mg/day 的情況下，pitavastatin 的療效與 atorvastatin、simvastatin 相當。在降低 non-HDL-C 部份，則顯示出 pitavastatin 不差於 atorvastatin 的結果。在藥物安全性部份，在與受試藥物相關的不良事件上，試驗結果並無明顯值得注意之處。
3. 在此次文獻搜尋的過程中，我們也看到有一些文獻在討論 pitavastatin 對於病人血糖控制的影響、對於急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome) 病人的冠狀動脈粥狀硬化的影響、對於穩定性冠狀動脈疾病 (stable coronary artery disease) 病人餐後血管內皮功能 (postprandial endothelial function) 的影響等各個面向的研究報告。其中，有數個試驗顯示 pitavastatin 在減少急性冠狀動脈症候群病人的冠狀動脈內斑塊之體積 (coronary plaque volume) 的效果；然而以上這些試驗都沒有將心血管事件列入療效分析。
4. 針對 pitavastatin 對於高脂血症合併第 2 型糖尿病之患者的葡萄糖耐受 (glucose tolerance)，現有的 2 篇試驗結果顯示：使用 pitavastatin 3 個月 (或 12 週) 後，相關血糖值的變化並未達統計上顯著。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	至 2011 年 2 月 23 日止查無資料
澳洲 PBAC	至 2011 年 2 月 23 日止查無資料
英國 NICE	至 2011 年 2 月 23 日止查無資料
英國 SMC、Cochrane	至 2011 年 2 月 23 日止查無資料
PubMed	1 篇相關文獻
Embase	1 篇相關文獻

（一）加拿大、澳洲、英國

至 2011 年 2 月 23 日為止，CDE/HTA 皆未查獲三國 HTA 組織發表之 pitavastatin 相關經濟評估報告。

（二）其他

PubMed

CDE/HTA 於 2011 年 2 月 23 日，利用搜尋策略("pitavastatin"[Supplementary Concept] OR "pitavastatin"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]查詢 PubMed 電子資料庫，共查獲 1 篇文章。CDE/HTA 將其文章內容摘要如下[8]（CDE/HTA 註：該研究不屬於品質良好的經濟評估，其研究結果僅供參考）。

該研究為一個為期八週的前瞻性隨機分派臨床試驗（於泰國曼谷 Phramongkutklao 醫院進行），主要針對高膽固醇血症病人接受 pitavastatin 1mg 一天一次或 atorvastatin 10mg 一天一次，比較其臨床治療效果（LDL-C、TC、TG、HDL-C 等）、安全性及成本效益（以每降低 1%LDL-C 所需花費呈現）。研究共收納 100 位病人，最後完成研究人數共 98 位（CDE/HTA 註：該研究之 pitavastatin 1mg 是以 pitavastatin 2mg 剝半的方式給予病人）。

研究結果整理如下表。研究結論認為：雖然 pitavastatin 1mg 一天一次降低 LDL-C 及 TC 的效果不如 atorvastatin 10mg 一天一次，但兩藥品達到 NCEP ATP III 指南建議 LDL-C 治療目標%相近。所以，pitavastatin 1mg 一天一次可作為高膽固醇血症病人省錢、不降低療效，且不增加副作用的治療選項之一。

	Pitavastatin 1mg	Atorvastatin 10mg	P value
LDL-C 下降量	37%	46%	<0.001
TC 下降量	28%	32%	0.005
達到 NCEP ATPIII 指南 建議 LDL-C 治療目標%	74%	84%	0.220
每月藥費/下降 1% LDL-C (美金)	0.77	1.56	NA

Embase

CDE/HTA 於 2011 年 2 月 23 日，利用搜尋策略'**pitavastatin'/exp AND [humans]/lim AND economic** 查詢 Embase 電子資料庫，共查獲 38 篇文章；其中有關 pitavastatin 之經濟評估者共 1 篇。CDE/HTA 將其文章內容摘要如下[12]。
(CDE/HTA 註：該研究為日本的研究，其醫療環境與本國不同，研究結果僅供參考)。

該研究以 statin 治療為例，欲探討日本可接受的 ICER 閾值範圍；其研究所探討之 statin 有 fluvastatin、atorvastatin、pitavastatin、pravastatin 及 rosuvastatin。研究之療效指標為『使用 statin 治療後，LDL-C 濃度達到治療目標(120mg/dl)之人數』(假設治療 1000 人的情況下)，數據來源為各 statin 之臨床試驗；成本則以 statin 治療 12 週的總藥費進行估算。

研究結果顯示：在療效部份，各 statin 每治療 1,000 人，pravastatin 可使 142-248 位病人達到治療目標，fluvastatin 328 位；pitavastatin 466 位；rosuvastatin 600 位；atorvastatin 604 位。在成本部分，各 statin 每治療 1,000 人，fluvastatin 的治療總藥費最高，約 1,570 萬；而 pravastatin 的治療藥費最低，約 1,373 萬（本申請藥品 pitavastatin 治療 1000 人 12 週的總藥費約 1,472 萬）。

在 ICER 值的部份，statin 治療 12 週後，以 pravastatin 為比較品，fluvastatin 每多讓一位病人達到治療目標並不需要多花錢（兩者藥費相同，但 fluvastatin 的療效較佳）；atorvastatin 每多讓一位病人達到治療目標需多花 1,475 日圓；pitavastatin 每多讓一位病人達到治療目標需多花 3,033 日圓。

六、我國之適用性

(一) 核價參考藥品選擇之建議依據

CDE/HTA 建議本品(pitavastatin 2mg)之核價參考品為 atorvastatin 10mg 或 simvastatin 20mg，因為它們有與本品 head-to-head comparison 的實證資料 [7,9-11]，且試驗結果顯示：pitavastatin 2mg 與 atorvastatin 10mg 降低 LDL-C 的療效相當 (37.9% vs. 37.8%,) [7]；pitavastatin 2mg 降低 LDL-C 的療效優於 simvastatin 20mg (39% vs. 35%, p=0.014) [9]。

除了 head-to-head comparison 的實證資料之外，就健保資源使用量較大的角度來選擇核價參考品，statin 類中，atorvastatin 10mg (六個品項) 於 2010 年的健保給付藥費約 12 億，僅次於花費最高的 rosuvastatin 10mg (一個品項，接近 14 億)，故 atorvastatin 10mg 仍可視為一個合適的核價參考品選擇。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並無實證資料顯示 pitavastatin 用於哪些病人群較符合成本效益。

(三) 疾病負擔

膽固醇是造成動脈粥狀硬化的重要危險因子之一，其於動脈內壁的累積易增加中風或缺血性心臟病的風險。根據 WHO 2002 年的報告估計：高膽固醇造成全球 18% 的心血管疾病及 56% 的缺血性心臟疾病，進而造成 4.4 百萬的死亡 (約佔全球死亡人數的 7.9%) 及損失 40.4 百萬個失能調整後存活人年(disability adjusted life years (DALYs))[13]。

依據衛生署國民健康局於 2003 年出版之「台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之盛行率調查報告」[14]及 2007 年發表之追蹤報告顯示[15]：15 歲以上國人之高膽固醇血症 (含有高血脂史、或血中總膽固醇高於 240 mg/dL) 盛行率為 10.9%，男性為 10.8%，女性為 10.9%。依年齡層區分，小於 20 歲、20-29 歲、30-39 歲、40-49 歲、50-59 歲、60-69 歲、70-79 歲及 >80 歲國人之高膽固醇血症盛行率分別為 0.5%、3.9%、6.0%、11.0%、18.3%、22.2%、20.7% 及 20.6% [14]。就高血脂發生率的部份，國人整體高血脂的發生率為千分之 20.4，男性為千分之 21.2，女性為千分之 19.7，且無論男女的高血脂發生率皆隨著年齡增加。

就心臟病與腦中風發生情況方面，上述報告顯示：2002 年調查為高血脂患

者與無三高者相比，有顯著較高的危險性，RR 值分別為 1.8（95%CI 為 1.38-2.36）及 2.37（95%CI 為 1.78-3.16）[15]。

就醫療資源耗用方面，2002 年調查為高血脂患者與無三高者相比，追蹤三年，有顯著較高的總門診次數（高血脂個案：18.84 次；無三高個案：10.65 次， $P<0.001$ ）、總門診醫療費用（高血脂個案：19,822 元；無三高個案：7,436 元， $P<0.001$ ）、總住院次數（高血脂個案：0.19 次；無三高個案：0.1 次， $P=0.012$ ）及總住院醫療費用（高血脂個案：12,666 元；無三高個案：4,857 元， $P=0.032$ ）[15]。（CDE/HTA 註：上述數據僅呈現 2004-2005 年，即追蹤至第三年的數據）

就 statin 類藥品使用量方面，根據健保局提供的資料估算，2010 年健保給付 statin 藥費為 45.27 億（6 種成分，85 個品項），其中花費較高的前三種成分含量分別為 rosuvastatin 10mg（約 13.88 億），atorvastatin 10mg（約 12.03 億）及 atorvastatin 40mg（約 4.91 億）。

（四）預算衝擊部份

健保目前已給付六種 statin（fluvastatin、lovastatin、atorvastatin、pravastatin、simvastatin 及 rosuvastatin）。本品若納入健保給付應會取代其他 statin 的使用；倘若 pitavastatin 之給付價格也與其他 statin 相似，則其納入健保對健保之財務衝擊應屬有限。

七、經濟評估結論

1. 至 2011 年 2 月 23 日為止，三國皆查無 pitavastatin 相關之經濟評估報告。
2. CDE/HTA 於 PubMed 及 Embase 電子資料庫有查到兩篇 pitavastatin 相關之經濟評估研究，但由於各國之醫療環境不同（兩研究分別於泰國及日本執行），其研究結果僅供參考。
3. Pitavastatin 與同類藥品為取代關係；若 pitavastatin 納入健保給付，對健保之財務衝擊應屬有限。

參考資料

1. 行政院衛生署. 疾病飲食系列. 高脂血症
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/SEARCH_RESULT.aspx
2. 三軍總醫院臨床藥學部. 高脂血症
<http://wwwu.tsgh.ndmctsgh.edu.tw/fam/%E9%AB%98%20%E8%84%82%20%E8%A1%80%20%E7%97%87.htm>
3. 吳俊鋒醫師. 淺談高脂血症. 郭綜合醫院家庭醫學科.
<http://www.kgh.com.tw/health/01-110.html>
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2011
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
5. 行政院衛生署藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業
<http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>
6. 行政院衛生署中央健康保險局. 藥品給付規定. 第二章心臟血管及腎臟藥物. 全民健康保險降血脂藥物給付規定表..
http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap2.doc
7. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Future Lipidology* 2009;4:291-302.
8. Sansanayudh N, Wongwiwatthananut S, Putwai P, Dhumma-Upakorn R. Comparative efficacy and safety of low-dose pitavastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2010;44:415-23.
9. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Current medical research and opinion* 2009;25:2755-64.
10. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwara K, Biro S, Yamamoto K, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. In: *Clinical therapeutics*; 2008:1089-101.
11. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). In: *Atherosclerosis*; 2008:345-52.
12. Nakao S, Kawabe H, Takuma H, Shiragami M. Acceptable incremental cost

effectiveness ratio for use of new drugs, cases in statin therapies. *Yakugaku Zasshi* 2010;130:1347-52.

13. World Health Organization (WHO). The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life, 2002. (Accessed Mar 18th, 2011, at http://www.who.int/entity/whr/2002/en/whr02_en.pdf.)
14. 行政院衛生署國民健康局. 台灣地區高血壓、高血糖、高血脂盛行率調查期末報告 2003. (Accessed Mar 18th, 2011, at <http://www.bhp.doh.gov.tw/health91/study-2.htm>.)
15. 行政院衛生署國民健康局. 2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究, 2007. (Accessed Mar 18th, 2011, at http://www.bhp.doh.gov.tw/bhpnet/portal/file/ThemeDocFile/201102140310199776/2007%E4%B8%89%E9%AB%98%E5%B0%88%E8%BC%AF_%E7%B0%A1%E5%96%AE%E7%89%88_20110211.pdf.)

附錄

附錄表一、Yokote K 等人於 2008 年發表之研究報告數據資料

Table 1. Change in fasting plasma glucose, glycohemoglobin A1c, insulin, glycoalbumin levels and homeostasis model assessment ratio in diabetic patients treated with statins

		Baseline vs. Week 12			PTV vs. ATV		
		Baseline	Week 12	Absolute change	p-Value	p-Value	95% C.I.
Fasting plasma glucose (mg/dL)	PTV	135.4 ± 22.9	131.4 ± 18.5	-4.04 ± 18.6	0.289	0.234	-1.594-25.304
	ATV	130.6 ± 22.9	138.4 ± 28.5	7.81 ± 28.3	0.163		
Glycohemoglobin A1c (%)	PTV	6.8 ± 0.7	6.8 ± 0.7	-0.03 ± 0.4	0.690	0.389	-0.056-0.387
	ATV	6.6 ± 0.6	6.7 ± 0.8	0.13 ± 0.5	0.098		
Insulin (mU/mL)	PTV	12.6 ± 10.3	10.6 ± 5.5	-1.98 ± 7.4	0.231	0.315	-0.826-6.578
	ATV	7.9 ± 3.8	8.8 ± 5.6	0.89 ± 3.7	0.290		
Glycoalbumin (%)	PTV	18.7 ± 3.1	19.1 ± 3.0	0.34 ± 1.3	0.218	0.691	-1.471-2.650
	ATV	19.0 ± 3.4	19.7 ± 3.8	0.67 ± 1.3	0.026		
Homeostasis model assessment ratio	PTV	4.4 ± 4.3	3.5 ± 1.9	-0.91 ± 3.1	0.192	0.368	-0.262-2.714
	ATV	2.5 ± 1.1	2.8 ± 1.6	0.32 ± 1.2	0.238		

Data are presented as the mean ± SD. Pitavastatin (PTV, n = 23), atorvastatin (ATV, n = 22)

Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients-collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for Atherosclerosis prevention (CHIBA study) . Atherosclerosis, 2008; 201:345-352.