

全民健康保險藥事小組會議參考資料

可保栓通膜衣錠 75 毫克/100 毫克 (CoPlavix[®] film coated tablets 75mg/100mg)

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	CoPlavix [®]	成分	clopidogrel 75mg + acetylsalicylic acid 100mg
廠商名稱	賽諾菲安萬特		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ ■無同成份複方健保給付藥品		
含量規格劑型	clopidogrel 75mg + acetylsalicylic acid 100mg film coated tablet		
廠商申請適應症	<p>目前正接受 clopidogrel 及乙醯水楊酸 (ASA) 治療以預防動脈栓塞事件的成人病患可給予 CoPlavix。CoPlavix 是一種固定劑量的組合藥物，可做為下列患者之持續治療藥物：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 非 ST 段上升之急性冠心症（不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞），包括接受經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者。 2. 可接受血栓溶解劑治療之 ST 段上升的急性心肌梗塞病人 		
衛生署許可適應症	同上		
廠商建議療程	每日劑量：(1) 一般劑量：75mg/100mg，一天一次 (2) 最大劑量：75mg/100mg		
廠商提出給付限制	<p>■有，同抗血小板劑 (antiplatelet agents) 之現行給付規定</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用。需於病歷註明介入性支架置放手術之日期。(註：以上同 Plavix 給付規定之第二項) 2. 用於已發作之急性冠心症（不穩定性心絞痛和心肌梗塞）而住院的病人時，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(註：以上同 Plavix 給付規定之第三項，但刪除「得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療」之敘述) 		
廠商送審需求與主張	■無		
廠商自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

1. 核價參考品：建議以本品的兩成分（clopidogrel 75mg 、 acetylsalicylic acid 100mg）之單方併用為參考品。
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：請見下表二。
3. 相對療效與安全性：
 - 查無本案固定組合複方與二單方併用之比較文獻。
 - 由 Study BDR5000 及 Study BEQ10600 兩研究的結果可知，本品 CoPlavix[®] (clopidogrel 75 mg/ASA 100 mg) 與個別單方有生體相等性。
4. 成本效益：無本土之成本效益資料。
5. 財務衝擊：本品依適應症使用，取代已使用之兩種成份單方合併治療，應不致對現行健保財務有所衝擊。

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	
		成分 1	成分 2
商品名	CoPlavix	Plavix Film-Coated Tablets 75mg (等 19 項)	Aspirin 100 mg (共 44 項)
主成份/含量	clopidogrel 75mg + acetylsalicylic acid 100mg film coated tablet	clopidogrel 75mg	acetylsalicylic acid 100mg
劑型/包裝	複方膜衣錠	錠劑	錠劑
ATC 碼	B01AC30	B01AC04	B01AC06
衛生署許可 適應症	<p>目前正接受 clopidogrel 及乙醯水楊酸 (ASA) 治療以預防動脈栓塞事件的成人病患可給予 CoPlavix。CoPlavix 是一種固定劑量的組合藥物，可做為下列患者之持續治療藥物：</p> <p>1. 非 ST 段上升之急性冠心症 (不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)，包括接受經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者。</p> <p>2. 可接受血栓溶解劑治療之 ST 段上升的急性心肌梗塞病人</p>	同左	
使用族群	同上	同左	
健保給付 條件	<p>1. 經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用。需於病歷註明介入性支架置放手術之日期。</p> <p>2. 用於已發作之急性冠心症 (不穩定性心絞痛和心肌梗塞) 而住院的病人時，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。</p>	同左	

健保給付價	廠商申請價：56	39.7~56	0.37~1.5
仿單建議劑量與用法	75mg/100mg 一天一次	clopidogrel 的建議劑量每日 75mg，一天一次。 對於非 ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)的病人，給予 clopidogrel loading dose 300mg，之後每天給藥 75mg，並同時服用 ASA 75mg-325mg，一天一次。但由於高劑量的 ASA 可能引起出血危險，建議 ASA 的劑量不可超過 100mg。	
療程	依給付規定之使用期間	同左	
每療程 花費	3 個月:5040 9 個月:15120	3 個月:3606~5040 9 個月:10819~15120	

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
澳洲 PBAC	建議收載，用於下列三種情形： 1. 急性冠心症（acute coronary syndrome），包含心肌梗塞（myocardial infarction）或不穩定性心絞痛（unstable angina）之治療，以預防早期和長期的粥狀動脈硬化血栓事件（prevent early and long-term atherothrombotic events）； 2. 用於心導管介入性手術後之治療（treatment following cardiac stent insertion）； 3. 對低劑量 aspirin 有心臟缺血事件病史（history of symptomatic cardiac ischaemic events）的患者，預防其心肌梗塞或不穩定心絞痛的復發。
英國 NICE	關於 clopidogrel 合併 aspirin 使用建議 1. 病人的心血管疾病風險導致 6 個月內死亡機會高於 1.5% 且沒有禁忌症者，使用 clopidogrel 300mg 做為啟始劑量，合併 aspirin。 2. 心血管疾病住院 24 小時內準備接受經皮冠狀動脈介入性治療（PCI）且沒有禁忌症的病人。 3. 對於最近發生急性非 ST 段上升型急性冠心症病人使用 clopidogrel 合併低劑量 aspirin 持續治療 12 個月，之後使用

	標準治療並包括低劑量 aspirin 。
--	----------------------

【可保栓通膜衣錠 (CoPlavix[®] film coated tablets 75mg/100mg)】

醫藥科技評估報告

報告撰寫：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 3 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 [1-6]

急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS) 包含不穩定性心絞痛 (unstable angina) 及急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction, AMI)，主要是由於冠狀動脈血管內膜因粥狀硬化癥塊 (atherosclerotic plaque) 的堆積，引起血管局部狹窄，影響血流，或粥狀硬化癥塊因破裂，引發血栓形成，阻斷冠狀動脈血流而引發心肌缺氧。

臨床上主要根據患者臨床症狀、病史、心電圖 (electrocardiogram, ECG) 及血液生化指標（包括 myocardial creatine kinase methyl bromide [CK-MB] isoenzyme, myoglobin, and cardiac troponins）等相關檢查與變化進行綜合診斷。

AMI病人依心電圖變化，可再細分為有或無ST段上升 (ST-elevation) 兩類

型，分採不同治療。伴隨ST段上升的急性心肌梗塞 (ST-elevation myocardial infarction, STEMI)，治療以緊急恢復血管暢通為主，包括使用血栓溶解劑將堵塞的血栓溶化或使用經皮冠狀動脈介入性治療 (percutaneous coronary intervention, PCI)。若心電圖顯示為非ST段上升的急性心肌梗塞 (non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)，意味冠狀動脈內有血栓，但尚未完全阻塞冠狀動脈。

治療 ACS 常使用的藥物處理包括： β -blockers、nitroglycerin、鈣離子阻斷劑、renin-angiotensin-aldosterone 系統抑制劑、抗血小板藥品、抗凝血酵素藥物、glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑及血栓溶解劑等藥品，治療機轉分別在於藉減低心跳/降血壓/擴張血管或減少心臟收縮力等方式以減少心肌氧氣的需求量、阻止或減少血栓形成、抑制血小板凝集及溶解血栓。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [7-9]

Clopidogrel之ATC code為B01AC04，相同類別之藥品成分 (B01AC blood and blood forming organs/antithrombotic agents/antithrombotic agents/platelet aggregation inhibitors excl. heparin) 如下表一：

ATC code	成份名稱	ATC code	成份名稱
B01AC01	ditazole	B01AC13	abciximab
B01AC02	cloricromen	B01AC15	aloxiprin
B01AC03	picotamide	B01AC16	eptifibatide
B01AC04	clopidogrel	B01AC17	tirofiban
B01AC05	ticlopidine	B01AC18	triflusal
B01AC06	acetylsalicylic acid	B01AC19	beraprost
B01AC07	dipyridamole	B01AC21	treprostinil
B01AC08	carbasalate calcium	B01AC22	prasugrel
B01AC09	epoprostenol	B01AC30	combinations
B01AC10	indobufen	B01AC56	acetylsalicylic acid and esomeprazole
B01AC11	iloprost		

經查詢衛生署藥物許可證網頁，含「clopidogrel」成分之藥品共 21 品項，許可之適應症為「降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件 (如：心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡) 的發生。與 aspirin 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症 (不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞) 病人 (包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者) 之粥狀動脈栓塞事件。與 aspirin 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人」。但無「clopidogrel」及「aspirin」之固定劑量複方。

有關 clopidogrel 與 aspirin (ASA) 的併用劑量，依據 Plavix[®] 的仿單：clopidogrel 的建議劑量為每日 75mg，一天一次。對於非 ST 段上升之急性冠心症（不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞）的病人，給予 clopidogrel 自 loading dose 300mg 開始，之後每天給藥 75mg，並同時服用 ASA 75mg-325mg，一天一次。但由於高劑量的 ASA 可能引起出血危險，建議 ASA 的劑量不可超過 100mg。

依據 99 年版「全民健康保險藥品給付規定」，Clopidogrel（如 Plavix）之現行規定如下：

1. 限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。(90/1/1、94/8/1、96/10/1)
 - (1) 對 acetylsalicylic acid（如 Aspirin）過敏。
 - (2) 臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid（如 Aspirin）所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。需於病歷註明發生時間。
 - (3) 最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。
 - (4) 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道X光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道X光攝影檢查時間。但對acetylsalicylic acid無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道X光攝影檢查者（如中風、心肌梗塞之高齡患者或長期卧床等患者）不在此限。
2. 經介入性支架置放術時及治療後3個月內得與acetylsalicylic acid（如 Aspirin）合併使用。需於病歷註明介入性支架置放手術之日期。
3. 用於已發作之急性冠心症（不穩定性心絞痛和心肌梗塞）而住院的病人時，得與acetylsalicylic acid（如 Aspirin）合併治療，最長9個月。需於病歷註明住院時間。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
英國 NICE	至 2011 年 3 月 17 日止查無「clopidogrel」及「aspirin」固定劑量複方用於急性冠心症 (ACS) 或心肌梗塞 (MI) 病患之評估資料。但有針對「clopidogrel」及「aspirin」二單方併用之相關議題的評估報告。 (NICE: December 2010; CADTH: August 2010)
加拿大 CADTH	
澳洲 PBAC	March 2009, March 2010
其他	1. Cochrane 2. EMA

（一）加拿大、英國、澳洲

至 100 年 3 月 17 日止，加拿大 CADTH、英國 NICE/CRD/SMC 均未查獲「clopidogrel」及「aspirin」固定劑量複方用於急性冠心症 (ACS) 或心肌梗塞 (MI) 病患之評估報告；澳洲 PBAC 於 2009 年 7 月的委員會議中建議收載「clopidogrel」及「aspirin」固定劑量複方之藥物如 CoPlavix[®] (Sanofi-Aventis)、DuoCover[®] (Bristol-Myers Squibb)，限定用於下列三種情形，但查無詳細的藥物評估報告：[10-12]

1. 急性冠心症（心肌梗塞或不穩定性心絞痛）之治療，以預防早期和長期的粥狀動脈硬化血栓事件 (to prevent early and long-term atherothrombotic events)；
2. 用於心臟支架置入術後之治療 (treatment following cardiac stent insertion)；
3. 使用低劑量 aspirin 時發生有症狀之心臟缺血事件病史 (history of symptomatic cardiac ischaemic events) 的患者，預防其心肌梗塞或不穩定心絞痛的復發。

但三國均有針對「clopidogrel」及「aspirin」二單方併用於急性冠心症 (ACS) 或心肌梗塞 (MI) 病患之相關評估報告。摘要如下表二：

報告產出單位	研究議題	研究結果
澳洲 PBAC [13]	Clopidogrel 用於接受心臟支架置入術之心絞痛病人的有效性和成本效益證據。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 美、歐、澳等國之指引均建議 clopidogrel 可與 aspirin 併用 12 個月或長期使用於植入塗藥血管支架 (drug-eluting stent, DES) 的病人，雖然關於治療之最佳時間的新證據尚未出現。 2. 2008 年 Bowry 等人的系統性文獻回顧報告顯示：施行過 PCI 的患者，使用 clopidogrel 加上 aspirin 較單獨使用 aspirin，顯著降低了主要冠狀動脈事件及致命或非致命的心肌梗塞機率。 3. 副作用：三個大型試驗，均是比較在 aspirin 之外，再加上 clopidogrel 或安慰劑之療效及安全性。試驗結果顯示在 TIMI 主要出血 (TIMI major bleeding, 包括出血性中風、顱內出血等致命性出血) 的發生率上，二組無統計上顯著差異；在次要出血方面 (TIMI minor bleeding, 包括鼻出血，注射部位及腸胃道出血等)，clopidogrel 組較安慰劑組有較高的發生率。 4. Clopidogrel 療效證據間有一些矛盾：一些回溯性的研究報告顯示 CYP2C19 基因變異與 clopidogrel 的療效下降相關，以致對 clopidogrel 療效可能產生不利影響；2009 年 Kimura et al 等人關注停止抗血小板治療對支架血栓形成的風險與影響的研究，其結論認為植入塗藥支架後，使用 thienopyridine 超過 6 個月並無顯著的臨床效益。
英國 NICE [14]	Clopidogrel 及 modified-release dipyridamole 在預防 occlusive vascular events (OVEs) 方面的臨床和成本效益	<ol style="list-style-type: none"> 1. NICE 委員會同意臨床專家對於使用 aspirin 並添加其他藥物，對於降低 OVEs 風險具有重要影響，及病患代表對於降低藥物數量有益於臨床管理的觀點。整體而言，NICE 委員會相信這些抗血小板藥物都可以更加降低 OVEs 的風險，雖然其並未被驗證在死亡率方面的單獨效果。 2. 依據一項受試人數達 19,185 位，比較

		<p>clopidogrel 75mg 與 aspirin 325mg 對於缺血性中風 (ischemic stroke)、心肌梗塞及周邊動脈疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 病患預防 OVEs 效益與風險的大型試驗，clopidogrel 在預防 OVEs 方面，看起來至少與 aspirin 一樣有效，但不同的分析群組間存在異質性，NICE 委員會整體考量後，認為以 clopidogrel 取代 aspirin，終身使用以預防 OVEs 是沒有證據的。在副作用方面：aspirin 組發生腸胃道出血的風險顯著高於 clopidogrel 組。</p> <p>3. 在一項受試人數達 20,333 位，比較在 aspirin 之外，再加上 clopidogrel 或 modified-release dipyridamole 之比較試驗中，所納入的病患僅包括 ischaemic stroke 或 transient ischaemic attack 病人，但沒有 peripheral arterial disease 或 myocardial infarction 病人。試驗結果未顯示 clopidogrel 較 modified-release dipyridamole plus aspirin 更有療效，而 modified-release dipyridamole plus aspirin 也未顯示較 clopidogrel 更有療效。</p>
<p>加拿大 CADTH [15]</p>	<p>以直接比較及間接比較的方法，比較 clopidogrel 與其他 antiplatelet agents 於 ischemic stroke 或 transient ischemic attack 等成人腦血管事件之二級預防的臨床與經濟效益，包括 clopidogrel 與 ASA 併用時之臨床效果及使</p>	<p>1. 檢視六份有關北美對成人患者使用 clopidogrel 作為腦血管事件二級預防之臨床指引：病人發生中風或暫時性腦缺血 (TIA) 時應使用抗血小板治療作為復發性中風的二級預防，除非該患者有抗凝血的徵兆 (indication for anticoagulation)。ASA-ERDP (extended-release dipyridamole) 或 clopidogrel 的使用都可依臨床情況而定。其中有二份指引中提到 ASA 合併 clopidogrel 不建議使用於 secondary stroke prevention。</p> <p>2. 17 個有關 clopidogrel, ticlopidine, ASA, dipyridamole 及 ASA-ERDP 的隨機對照試驗被納入進行直接及間接比較之 MTC 統合分析。評估結論：clopidogrel, ticlopidine, 及 dipyridamole 與 ASA 的相對療效估算及最佳治療選擇目前還不清楚。</p>

	用劑量的差異、耐受劑量與使用之最佳期間。	<p>3. 副作用方面：clopidogrel 與 ASA 合併使用則較 clopidogrel 單獨使用與 major bleeds 有相關 (RR 2.46, 95% CrI 1.15 to 5.58)；clopidogrel (RR 4.08, 95% CrI 1.25 to 10.97)及 clopidogrel 併用 ASA (RR 8.78, 95% CrI 2.46 to 25.58)與 dipyridamole 相較，與較多的 major bleeds 有相關。</p> <p>註：本報告所針對的病患並不在我國與本申請藥品相關的健保給付規定範圍內(現行健保給付規定關於“近期發生中風”病人，無 clopidogrel 與 aspirin 合併使用的適用規定)。</p>
--	----------------------	--

(二) 其他資料庫

1. Micromedex及Cochrane[16]資料庫

至100年3月17日止，Micromedex及Cochrane資料庫均未查獲「clopidogrel」及「aspirin」固定劑量複方之相關資料及此固定複方用於急性冠心症(ACS)或心肌梗塞(MI)病患之評估報告。

但於Cochrane資料庫中，查獲Alessandro Squizzato¹等人探討於aspirin外，再增加第二個抗血小板藥物是否能增加心血管疾病之預防效果的評估報告「Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease」，搜尋2002年至2006年5月為止的醫學文獻，系統性回顧與分析在standard long-term aspirin therapy下增添clopidogrel(「clopidogrel」及「aspirin」二單方併用)的效益。

評估報告主要依據兩個隨機對照試驗：CHARISMA study中所納入的病人群體是曾確診有coronary disease及/或cerebrovascular disease及/或symptomatic peripheral arterial disease等心血管疾病病史，或雖未確診有前述病史，但具有2 major risk factors或1 major and 2 minor risk factors或3 minor risk factors之multiple atherothrombotic risk factors之高風險心血管事件的患者；CURE study中所納入的病人群體則是近期內曾發生non-ST segment elevation acute coronary syndrome的患者。

研究報告中發現治療效果在兩個研究中有差異：CURE trial中，平均每1000人治療9個月，可避免23件心血管事件的發生，但可能導致10

件主要出血事件；而在CHARISMA trial中，治療的效果則不太明顯，平均每1000人治療28個月，可避免5件心血管事件的發生及導致3件主要出血事件。

因此作者總結認為：現有證據顯示clopidogrel與aspirin併用，相較於aspirin單獨使用，對於acute non-ST coronary syndrome患者具較低的心血管事件風險，然而對具心血管事件高風險但非急性的患者而言，效益證據很微弱。

2. PubMed [17,18]

在ProCite資料庫中以關鍵字【Clopidogrel】and【ASA】and【fixed dose combination】and【effectiveness】進行查詢，僅查獲二篇文獻【Comparing Two Antithrombotic Regimens (a Fixed-Dose Combination of Extended-Release Dipyridamole Plus ASA With Clopidogrel) and Telmisartan Versus Placebo】及【Fixed-Dose Combination of Extended-Release Dipyridamole and Low-Dose Aspirin Compared With Clopidogrel With or Without Aspirin】，均為Extended-Release Dipyridamole與ASA併用與clopidogrel比較之試驗。

3. TGA [19]

於Therapeutic Goods Administration (TGA), Australia資料庫，查獲CoPlavix[®] (clopidogrel 75 mg/ASA 100 mg) 分別與clopidogrel 75 mg及ASA 100 mg 比較之生體相等性 (bioequivalence) 結果（請見下表三及四）。這些結果是來自兩個臨床試驗：Study BDR5000共收納41位健康的年輕受試者，Study BEQ10600共收納121位健康的年輕受試者。由於在C_{max} 及AUC這兩項指標，CoPlavix[®]相對於個別單方之比值的90%信賴區間，大致上皆位於事先訂定的0.80至1.25之間，所以CoPlavix[®]與個別單方有生體相等性。

表三、Mean (coefficient of variation %) exposure of clopidogrel and its inactive carboxylic acid metabolite after a single oral dose of CoPlavix[®] 75 mg/100 mg and Plavix[®] 75 mg

		BDR5000			BEQ10600		
		CoPlavix	Plavix	90% CI	CoPlavix	Plavix	90% CI
Clopidogrel	C _{max} (ng/mL)	Not assessed			2.49 (306)	2.23 (255)	0.94, 1.23
	AUC (ngxh/mL)	Not assessed			2.74 (210) ^a	2.72 (189) ^a	0.92, 1.15
Carboxylic acid metabolite	C _{max} (ng/mL)	3042 (25)	2810 (26)	0.98, 1.20	3640 (30)	3590 (30)	0.96, 1.06
	AUC (ngxh/mL)	8059 (19)	8004 (26) ^a	0.98, 1.07	9830 (25)	9860 (27)	0.98, 1.02

90% CI: 90% confidence interval for the ratio of the two means (CoPlavix/Plavix)

^an=39

表四、Mean (coefficient of variation %) exposure of aspirin and salicylic acid after a single oral dose of CoPlavix[®] 75 mg/100 mg and aspirin 100 mg

		BDR5000			BEQ10600		
		CoPlavix	Aspirin	90% CI	CoPlavix	Aspirin	90% CI
Aspirin	C _{max} (ng/mL)	1492 (26)	964 (23)	1.41, 1.69	1580 (31)	1230 (35)	1.22, 1.39
	AUC (ngxh/mL)	1131 (16) ^a	1007 (21) ^b	1.08, 1.19	1440 (24) ^c	1300 (22) ^d	1.07, 1.13
Salicylic acid	C _{max} (ng/mL)	4878 (14)	4189 (16)	1.12, 1.22	5390 (22)	5030 (21)	1.04, 1.10
	AUC (ngxh/mL)	17791 (32) ^a	17225 (30)	1.01, 1.05	21700 (29) ^c	20900 (28)	1.02, 1.04

90% CI: 90% confidence interval for the ratio of the two means (CoPlavix/aspirin)

^an=39, ^bn=37, ^cn=116, ^dn=111

(三) 廠商資料

本案廠商僅提供一篇DrugPoint[®] Summary之clopidogrel藥品資料及英國NICE二份臨床指引【Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome】(Issue date: July 2004) 及【Unstable angina and NSTEMI -The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction】(Issue date: March 2010) 供參。

在英國NICE二份臨床指引中，對於確診為non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome之早期藥物治療建議使用aspirin，除非有無法服用aspirin的原因，例如患者有出血風險或對aspirin過敏；當評估有下列嚴重心血管事件風險時，可在aspirin之外提供300 mg loading dose的clopidogrel：

- 病患接受PCI治療後24小時內而無禁忌症者。
- 近期急性發作之非ST段上升的急性冠心症。

Clopidogrel與low dose aspirin併用應持續至少12個月。之後，醫師可回復標準治療，包括低劑量aspirin單獨療法。對於具有心血管事件低風險的病人，在其進行冠狀動脈繞道 (coronary artery bypass graft, CABG) 手術前5天可停止clopidogrel的治療。對於具中度或更高風險發生心血管事件的病人，在其進行冠狀動脈繞道手術前是否持續或停止clopidogrel的治療，須由手術小組基於缺血和出血間的風險平衡進行決策討論。

但NICE二份臨床指引中無相關評估數據，也未註明所引用之參考文獻，且相關建議仍為clopidogrel與ASA二單方併用，而非本案所申請之固定複方的評估。

四、療效評估結論

1. 美、歐、澳等國之指引均建議 clopidogrel 可與低劑量 aspirin 併用於植入塗藥血管支架、缺血性中風，心肌梗塞及周邊動脈疾病等病患，作為腦血管事件或復發性中風之二級預防。雖然關於治療之最佳時間的新證據尚未出現。

2. Clopidogrel 與 aspirin 併用的臨床文獻很多，但查無本案固定組合複方與二單方併用之比較文獻。三個大型試驗，均是比較在 aspirin 之外，再加上 clopidogrel 或安慰劑之療效及安全性。試驗結果顯示在 TIMI 主要出血 (TIMI major bleeding, 包括出血性中風、顱內出血等致命性出血) 的發生率上，二組無統計上顯著差異；在次要出血方面 (TIMI minor bleeding, 包括鼻出血，注射部位及腸胃道出血等)，clopidogrel 組較安慰劑組有較高的發生率。Cochrane 研究報告評估 clopidogrel 與 aspirin 併用，相較於 aspirin 單獨使用，對於 acute non-ST coronary syndrome 患者具較低的心血管事件風險，然而對具心血管事件高風險但非急性的患者而言，效益證據很微弱。
3. 近年來一些回溯性的研究報告顯示 CYP2C19 基因變異與 clopidogrel 的療效下降相關。
4. 由 Study BDR5000 及 Study BEQ10600 的結果可知，CoPlavix[®] (clopidogrel 75 mg/ASA 100 mg) 與個別單方有生體相等性 (bioequivalence)。
5. 建議以「clopidogrel 75 mg 及 ASA 100 mg 二單方併用」作為療效參考品。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
英國 NICE	2010 年 Clinical guideline 94 “Unstable Angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction”
加拿大 CADTH	到 2011 年 3 月 24 日止尚未查到本複方藥品報告
澳洲 PBAC	2009 年 11 月建議收載本複方藥品

（一）英國、加拿大

雖沒有針對固定劑量複方藥品的評估報告，但是其他報告中有針對本品兩個成分 clopidogrel 及 aspirin 單方合併用於急性冠心症或心肌梗塞病患族群之評估，請參考療效評估報告。^[14-15]

英國 NICE2010 年針對不穩定心絞痛以及非 ST 段上升型心肌梗塞治療臨床指引報告^[14]，彙整相關的經濟評估研究結果：使用 clopidogrel 及 aspirin 合併治療 12 個月之後單獨使用 aspirin，相較於單獨持續使用 aspirin 在英國病人群的情境下是符合成本效益的治療選擇，每增加一個品質調整人年(Quality Adjusted Life Year, QALY) 需增加的費用介於 5668~7365 英鎊。而使用 clopidogrel 的期間越長，所需增加的費用也越高。

加拿大的報告針對使用 clopidogrel 作為病人發生腦血管事件後預防再次發生腦中風之二級預防的臨床指引^[15]，然此類病人不在本品適合的現行健保給付規定範圍內（現行健保給付規定關於“近期發生中風”病人，無 clopidogrel 與 aspirin 合併使用的適用規定）。

（二）澳洲

澳洲於 2009 年十一月通過建議收載本複方藥品。^[11,12]

另外澳洲 2009 年三月評估 clopidogrel hydrogen sulfate 75mg 單方的報告^[13]，彙整澳洲以外其他國家經濟評估報告表示，一般而言於接受塗藥血管支架植入的病人，使用 clopidogrel 及 aspirin 合併治療 12 個月，為符合成本效益的治療方式。然而該項合併使用超過 12 個月的成本效益仍具有不確定性。

六、我國之適用性

（一）核價參考藥品選擇之建議依據

參考已納入健保給付相同兩個成分（acetylsalicylic acid 100 mg，clopidogrel

75 mg) 單方藥品。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

依據衛生署核可適應症「目前正接受 clopidogrel 及乙醯水楊酸 (ASA) 治療以預防動脈栓塞事件的成人病患」，比照現行 99 年版「全民健康保險藥品給付規定」 Clopidogrel (如 Plavix) 第 2 點：「經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用。需於病歷註明介入性支架置放手術之日期。」以及第 3 點：「用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。」

(三) 疾病負擔

依據健保局統計 clopidogrel 75 mg 申請藥費，民國 97 年與 98 年分別為 13.4 億與 15.2 億(點)，呈現約 14% 的年成長。另外廠商申請資料分析 2006~2008 年健保歸人檔資料，分析使用 Plavix®且接受介入性支架置放術 (stent, 手術/處置碼 360~363, 369) 與急性冠心症診斷 (ACS, ICD-9 診斷碼 410, 411)，(西元) 2008 年 ACS 診斷病人數約 1.5 萬人、接受 stent 病人數約 1.3 萬人，根據健保藥品給付規定的使用期間，分析該年使用於這兩類病人的 plavix 共 489 萬顆，與(西元) 2007 年分析結果 429 萬顆比較，年用量成長 14%。

(四) 預算衝擊部份

目前健保已經納入給付的 clopidogrel 成分藥品單價範圍為 39.7~56 元，若考慮依照相同給付規定，與本申請藥品同廠商已納入給付藥品 Plavix® 75mg 相同價格 (56 元)，本品取代目前已使用兩種成分單方合併使用病人的治療，對現行既有健保財務所造成的影響應該不太大。然從統計資料上可以發現，本領域治療近年來仍呈現高於 10% 的年成長趨勢，整體而言對於健保藥品費用未來的支出仍為重要的一項。

七、經濟評估結論

1. 澳洲建議收載本複方藥品，英國評估報告合併 clopidogrel 與 aspirin 對不穩定心絞痛以及非 ST 段上升型心肌梗塞病人治療 12 個月為符合成本效益的治療方式。
2. 若依現行相同給付規定以及 clopidogrel 單方相同價格給付，用於取代正在接受 clopidogrel 與 aspirin 兩個單方同時使用病人的治療，對於現行既有健保財務

所造成的新影響應該不太大。

參考資料

1. 缺血性心臟病- ST節段上升急性心肌梗塞-治療指引, 國家衛生研究院衛生政策中心, 96.06
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al, The Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2008;29:2909-45
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007;28:1598-1660
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction
5. Acute coronary syndromes
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/237432519-3/1132355392?type=med&eid=9-u1.0-_1_mt_6020102
6. Acute myocardial infarction
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/237432519-3/1132355392?type=med&eid=9-u1.0-_1_mt_1014233
7. WHO-ATC code <http://www.whocc.no/atcddd>
8. 衛生署藥物許可證網頁
9. 健保用藥給付規定查詢網頁
10. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) -New Listings and Changes 1 March 2010
http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/2010-03-01-Updates_1_March_2010
11. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) - New Listings and Changes 1 December 2009
http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/2009-12-01-Updates_1_December_2009
12. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) - November 2009 PBAC Outcomes -

Positive Recommendations

<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-11/a-positive-recommend>

13. Public summary document- Clopidogrel hydrogen sulfate, tablet
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/398FF75D96D7A4F9CA2575E1001B1AB2/\\$File/Clopidogrel%20BMS%20&%20sanofi%20aventis%20PSD%209-2%202009-03%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/398FF75D96D7A4F9CA2575E1001B1AB2/$File/Clopidogrel%20BMS%20&%20sanofi%20aventis%20PSD%209-2%202009-03%20Final.pdf)
14. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13285/52030/52030.pdf>
15. Clopidogrel versus Other Antiplatelet Agents in the Secondary Prevention of Vascular Events in Adults with Cerebrovascular Disease: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses
http://www.cadth.ca/media/pdf/481_Clopidogrel_vs_Antiplatelet_Agents_tr_e.pdf
16. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease (Review)
http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD005158/pdf_fs.html
17. Diener, H. C., R. Sacco, and S. Yusuf. "Rationale, Design and Baseline Data of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Two Antithrombotic Regimens (a Fixed-Dose Combination of Extended-Release Dipyridamole Plus ASA With Clopidogrel) and Telmisartan Versus Placebo in Patients With Strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS)." *Cerebrovasc Dis* 23, no. 5-6 (2007): 368-80.
18. Serebruany, V. L., A. I. Malinin, A. N. Pokov, and D. F. Hanley. "Antiplatelet Profiles of the Fixed-Dose Combination of Extended-Release Dipyridamole and Low-Dose Aspirin Compared With Clopidogrel With or Without Aspirin in Patients With Type 2 Diabetes and a History of Transient Ischemic Attack: a Randomized, Single-Blind, 30-Day Trial." *Clin Ther* 30, no. 2 (2008): 249-59.
19. CoPlavix[®]: Product Information (TGA, Australia). September 2009.
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-06735-3>