

## 全民健康保險藥事小組會議參考資料

### 倍寧達膜衣錠 90 毫克 (Brilinta Film-coat tablet 90mg)

#### 醫療科技評估報告

#### 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	倍寧達膜衣錠 90 毫克 Brilinta Film-coat tablet 90 mg	成分	Ticagrelor
廠商名稱	AstraZeneca		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ ■無同成分（複方）健保給付藥品		
含量規格劑型	90 mg，56 顆/盒，膜衣錠		
衛生署許可適應症 （本案於報告完成時 尚未取得藥物許可證， 右述內容為核准函暫訂適應症。）	Brilinta 與 Aspirin 併用，可以減少急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）患者之栓塞性心血管事件的發生率。與 Clopidogrel 相比，Brilinta 可以降低心血管死亡、心肌梗塞發生率。於中風事件上，兩者並無差異。對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，Brilinta 亦可減少支架栓塞的發生。Brilinta 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持劑量應避免每天超過 100mg		
廠商申請健保給付之適應症內容	Brilinta 與 Aspirin 併用，可以減少急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）患者之栓塞性心血管事件的發生率。與 Clopidogrel 相比，Brilinta 可以降低心血管死亡、心肌梗塞發生率。於中風事件上，兩者並無差異。對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，Brilinta 亦可減少支架栓塞的發生。Brilinta 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持劑量應避免每天超過 100mg		
廠商提出給付條件	<p>■有，</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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 12 個月。須於病歷註明住院時間。</li> <li>2. 不適用於活動性病理性出血之病人。</li> <li>3. 不適用於有顱內出血之病史之病人。</li> <li>4. 不適用於重度肝功能不全之病人。</li> </ol>		
廠商建議療程	- 以起始劑量 180 mg（兩顆 90 mg 錠）開始 Brilinta 治療，繼續使用 90 mg 每天 2 次治療。給予 Aspirin 起始劑量後（通常		

	<p>是 325 mg)，使用 Brilinta 與 Aspirin 的維持劑量是每天 75-100 mg。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 曾接受 clopidogrel 起始劑量的急性冠心症患者，可以開始使用 Brilinta。</li> <li>- Brilinta 可與食物併服或空腹服用。</li> <li>- 忘記服用 Brilinta 的患者應按計畫在下次服藥時間服用一顆 90 mg 錠。</li> </ul>
廠商自評是否屬突破創新新藥	■突破創新新藥

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，根據核價參考品原則考量，CDE 建議以 clopidogrel 為可能的參考品選擇。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請詳見表二。
- 三、相對療效與安全性：
  - 本品與 clopidogrel 有一項第三期、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、平行設計及事件驅動的國際性試驗。
  - 納入約 18000 名因為急性冠心症而住院的病人。病人以 1:1 的比例被隨機分派至 ticagrelor 組或 clopidogrel 組。
  - 主要療效指標：「綜合心肌梗塞、中風或因血管因素造成的死亡之複合事件發生率」；結果發現在試驗第 12 個月，ticagrelor 組的複合事件發生率顯著少於 clopidogrel 組 (9.8% vs. 11.7%; hazard ratio 0.84; 95% CI 0.77~0.92)。
  - 安全性指標：在出血(bleeding)方面的表現，若依照試驗所給予之主要出血 (major bleeding) 定義，兩組的表現沒有顯著的差異 (11.6% vs. 11.2%; p=0.43)。
- 四、成本效益：廠商申請文件提供一則適用我國政策情境之成本效用分析，在健保局觀點下，相較於 clopidogrel, aspirin 合併治療，ticagrelor, aspirin 合併治療的 ICER 值約介於 11.2 萬元/QALY 到 18.1 萬元/QALY。
- 五、健保財務衝擊：廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在適用抗血小板藥品病人群的市佔率約為 1% 到 30%，所帶來的預算衝擊約在 300 萬元至 1.1 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

	本案申請藥品	參考品 1
商品名	倍寧達膜衣錠 Brilinta Film-coat tablet	保栓通膜衣錠 Plavix film-coated tablet
主成分/含量	Ticagrelor 90 mg	Clopidogrel 75 mg
劑型/包裝	膜衣錠/56 顆/盒	膜衣錠
ATC 碼	B01AC24	B01AC04
衛生署許可適應症	Brilinta 與 Aspirin 併用，可以減少急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）患者之栓塞性心血管事件的發生率。與 Clopidogrel 相比，Brilinta 可以降低心血管死亡、心肌梗塞發生率。於中風事件上，兩者並無差異。對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，Brilinta 亦可減少支架栓塞的發生。Brilinta 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持劑量應避免每天超過 100mg	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。不適合接受 Vitamin K antagonists 的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者，可與 ASPIRIN 併用以預防粥狀動脈栓塞及血栓栓塞事件，包括中風。
使用族群	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 急性冠心症病人(包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞)</li> <li>- 對於接受經皮冠狀動脈介入治療者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 粥狀動脈硬化病人</li> <li>- 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)</li> <li>- ST 段上升之急性心肌梗塞病人</li> <li>- 不適合接受 Vitamin K</li> </ul>

		antagonists 的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者
健保給付條件	申請中	<p>2.1.1.6 Clopidogrel (如 Plavix): (90/1/1、93/4/1、94/8/1、96/10/1、100/7/1)</p> <p>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)</p> <p>(1) 對 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)過敏。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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。(90/1/1、94/8/1)</p> <p>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</p>

		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。(93/4/1、94/8/1、96/10/1)
健保給付價	申請中	54 元 (100.12.1 起)
仿單建議劑量與用法	起始劑量為 180 mg (兩顆 90 mg 錠); 維持劑量為每天 2 次，每次 90 mg。	起始劑量為 300 mg; 維持劑量為每天 1 次，每次 75 mg。
療程	每日兩錠	每日一錠
每療程花費	(略)	每日藥費 NT\$54
參考品建議理由 (請打勾“✓”)		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		

註：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	不建議收載 ticagrelor，惟 CDEC 認為調降藥價將提升該藥品被收載的可能性。
PBAC (澳洲)	建議以事前申請快速授權方式收載 ticagrelor，與 aspirin 併用於急性冠心症病人 (包含心肌梗塞或不穩定型心絞痛)。
NICE (英國)	建議 ticagrelor 與低劑量 aspirin 合併處方，用於成年急性冠心症病人，限用 12 個月，適用病人群包括： 1. 具 ST 段上升型心肌梗塞：定義為經心電圖診斷 ST 段上升或左側支束傳導阻斷 (left bundle branch block) 者，並限用

	<p>於經心臟專科醫師判斷欲接受冠狀動脈再成形術（percutaneous coronary intervention，以下簡稱 PCI）者。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 非 ST 段上升型心肌梗塞者；</li> <li>3. 因不穩定型心絞痛住院者：定義為心電圖診斷 ST 或 T 波改變、支持缺血徵兆，並具有第 4 點中任一特質者；惟病人在開始 ticagrelor 治療前必須先確診為不穩定型心絞痛，理想上應由心臟專科醫師診斷。</li> <li>4. 前第 3 點所述之病人特質包括：60 歲以上、具心肌梗塞病史、經冠狀動脈繞道術（coronary artery bypass graft，以下簡稱 CABG）治療、確診冠狀動脈兩分支狹窄達 50% 以上、具缺血性中風病史、具短暫缺血性心臟病病史、頸動脈狹窄達 50% 以上、經腦血管重建術治療、具糖尿病病史、具周邊動脈疾病病史，或具慢性腎臟病（定義為酞肌清除率低於每分鐘小於 60 mL/1.73 m<sup>2</sup> 體表面積）。</li> </ol>
<p>註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；  PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；  NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。</p>	

## 【倍寧達膜衣錠】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 100 年 7 月 6 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（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（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請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可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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

冠狀動脈心臟病（或稱冠心病）是由於冠狀動脈血管內膜因斑塊(plaque) 的堆積，引起血管內膜局部狹窄影響血流，引發心肌缺氧的症狀。臨床表徵可從無症狀缺氧(silent ischemia)，穩定型心絞痛 (stable angina)，不穩定型心絞痛 (unstable angina)，急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction)，到心臟衰竭 (heart failure) 和猝死 (sudden death)等。冠狀動脈血管的斑塊因突然破裂，引發局部血小板作用血栓形成，若血栓大到足以完全阻斷血流，心肌將缺氧壞死，稱為急性心肌梗塞。若血栓只是部分阻塞血管，冠狀動脈血流灌注減少但未完全中斷，將引起不穩定型心絞痛[1-3]。

急性冠心病(acute coronary syndrome)為近年來推出且已廣為使用的病名，包含了不穩定型心絞痛及急性心肌梗塞二者。當病人因急性胸口疼痛就診，此時除了明顯的疼痛症狀外，無法立刻下診斷為不穩定型心絞痛或是急性心肌梗塞，因此才以急性冠狀動脈症候群一詞涵蓋之。等到心電圖及血液生化指標檢驗報告出來，才得以區分是不穩定型心絞痛還是急性心肌梗塞。急性心肌梗塞又可分為 ST 段上升型(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)與非 ST 段上升型

(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)兩種[1-3]。

在治療部份，除了引用國內的指引(guidelines)資料之外，更輔以其他先進國家的治療指引做為參考。

(1) ST 段上升的心肌梗塞(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)

這類病人意味著他們的冠狀動脈發生完全阻塞，治療的首要目標為緊急恢復血管暢通，立即挽救瀕臨死亡的心臟細胞。

根據中華民國心臟學會 2012 年公告的治療指引[4]，對於 ST 段上升的心肌梗塞病人，當入院後的緊急救治妥善後，除了持續監控病人的臨床表徵與相關實驗室檢驗數據外，在藥物治療方面，有下列六大類藥物可以考慮使用：(指引中並未給予證據等級或使用先後順序等資料)

A.	抗血小板藥物(antiplatelet drugs)	Aspirin、Clopidogrel、Prasugrel、Ticagrelor (本案申請藥品)
B.	抗凝血藥(anticoagulation drugs)	Unfractionated heparin、Enoxaparin、Bivalirudin、Fondaparinux
C.	硝酸甘油(nitroglycerin)	(未列出建議藥品)
D.	$\beta$ 受體阻滯劑(beta blocker)	(未列出建議藥品)
E.	血清張力素轉換酵素抑制劑 /血清張力素受體阻斷劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor /angiotensin receptor blocker)	(未列出建議藥品)
F.	statins	(未列出建議藥品)

在治療流程部份，雖然指引中沒有給予流程圖示的說明，但是在抗血小板藥物使用說明的部份則指出，阿斯匹林(aspirin)與 clopidogrel 的合併使用，已經成為治療 ST 段上升的心肌梗塞病人的標準模式(無論該名患者是否接受經皮冠狀動脈介入治療(percutaneous coronary intervention, PCI)) 處置。

(2) 非 ST 段上升的心肌梗塞(non ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)

這類病人意味著他們的冠狀動脈內有尚未完全阻塞的血栓。心電圖常見表現為 ST 段下降，負 T 波的心電圖。針對這種情況的病人，治療方向是以密切觀察病情及藥物治療為主[1, 3]。

根據歐洲心臟學會(European Society of Cardiology)在 2011 年所發表的指引內



容建議[5]，對非 ST 段上升的心肌梗塞病人在藥物治療部份，有以下 3 類藥物可以考慮使用：

A.	抗缺血藥物(anti-ischemic agents)	$\beta$ 受體阻滯劑(beta blocker), 硝酸鹽(Nitrates), 鈣通道阻滯劑(Calcium channel blockers), Nicorandil, Ivabradine, Ranolazine.
B.	抗血小板藥物(antiplatelet agents)	Aspirin, P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitors, Glycoprotein II b/III a receptor inhibitors.
C.	抗凝血藥物(anticoagulants)	UFH(unfractionated heparine), LMWHs(low molecular weight heparins), fondaparinux, bivalirudin.

若進一步去瞭解抗血小板藥物的使用，歐洲心臟學會建議如下：  
(此處僅列出證據等級屬於第 I 級者)

Recommendations	Class	Level
Aspirin should be given to all patients without contraindications at an initial loading dose of 150-300 mg, and at a maintenance dose of 75-100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A
A P2Y <sub>12</sub> inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	I	A
A proton pump inhibitor (preferably not omeprazole) in combination with DAPT is recommended in patients with a history of gastrointestinal hemorrhage or peptic ulcer, and appropriate for patients with multiple other risk factors (helicobacter pylori infection, age $\geq$ 65 years, concurrent use of anticoagulants or steroids)	I	A
Prolonged or permanent withdrawal of P2Y <sub>12</sub> inhibitor within 12 months after the index events is discouraged unless clinically indicated.	I	C
Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended for all patients at moderate-to-high risk of ischemic events (e.g. elevated troponins) regardless of initial treatment strategy and including those pre-treated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is commenced).	I	B

Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) is recommend for P2Y <sub>12</sub> inhibitor naïve patients (especially diabetics) in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI unless there is a high risk of life-threatening bleeding or other contraindications.	I	B
Clopidogrel (300 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	I	A
A 600 mg lading dose of clopidogrel (or a supplementary 300 mg dose at PCI following an initial 300 mg loading dose) is recommended for patients scheduled for an invasive strategy when ticagrelor or prasugrel is not an option.	I	B

由上表得知，歐洲心臟學會在抗血小板藥物的使用方面，建議首先應給予病人阿斯匹林治療；之後盡速再加上 P2Y<sub>12</sub> inhibitor 類藥物 ticagrelor 或 prasugrel，並持續這種治療方式 12 個月以上；當 ticagrelor 或 prasugrel 不適用於病人時，則改採以同屬 P2Y<sub>12</sub> inhibitor 的 clopidogrel 治療。

不過，值得注意的是，美國心臟學院基金會和美國心臟協會 ACCF/AHA (the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) 在 2011 年所公布的治療指引中則建議[6]，入院後的緊急救治對於疑似或確診 UA/NSTEMI 的病人，首先應給予阿斯匹林治療(Class I, 證據等級 :A)；如果病人無法耐受阿斯匹林時，才給予 clopidogrel 治療(Class I, 證據等級:A)；當確診為中或高危險性 UA/NSTEMI 病人並且將接受介入性治療時，則應接受雙重抗血小板藥物的治療(dual-antiplatelet therapy) (證據等級:A)；而對於 UA/NSTEMI 病人選擇非介入性治療時，在接受阿斯匹林和 anticoagulant 藥物後，應盡速加上 clopidogrel 抗血小板藥物的治療 (證據等級:B)。對於 P2Y<sub>12</sub> inhibitor 類藥物的使用，prasugrel 僅做為接受 PCI 治療病人的用藥選擇之一(Class I, 證據等級:B)，而 ticagrelor 的使用，則未有所描述。詳細治療流程，請參閱該指引附註 6 的圖示說明。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況 (資料搜尋日期：2012 年 6 月 7 日)

### (1) ATC Index 分類：

本案申請藥品 ticagrelor 在世界衛生組織(WHO)的 ATC Index 分類碼為 B01AC24，屬於抗血栓類藥物(B01A)的血小板凝集抑制劑(肝素除外)(B01AC)。在此分類之下，共有 23 種藥物。其中，包括與本案申請藥

品同屬 P2Y<sub>12</sub> inhibitor 類藥物之 prasugrel (B01AC22，尚未取得國內適應症)，以及做為本案比較藥品之 clopidogrel(B01AC04)[7]。

(2) 國內衛生署藥物許可證核准情況：

在行政院衛生署「藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業」頁面下[8]，經鍵入設定值「未註銷、適應症為急性冠心症、單方」後，共可以得到 21 筆資料。這 21 筆資料中，排除一筆為原料藥之許可證資料外，剩餘的 20 筆許可證資料皆為 clopidogrel 成份之藥物，(包括國產藥品 14 筆，輸入藥品 6 筆)，核准的適應症內容為「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硬化事件(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。」，與衛生署核准本案申請藥品之適應症內容相近。

(3) 健保局藥品給付規定條文：

依據健保局最新公告之「全民健康保險藥品給付規定 - 101 年版」[9]，第 2 章心臟血管及腎臟藥物中，對於抗血小板劑(antiplatelet agents)所訂立的給付規定內容如下：(僅列出與本案相關之內容)

2.1. 抗血小板劑 Antiplatelet agents

2.1.1.6 Clopidogrel (如 Plavix)：(90/1/1、93/4/1、94/8/1、96/10/1、100/7/1)

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。(90/1/1、94/8/1)
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。(93/4/1、94/8/1、96/10/1)

#### 2.1.1.8. Clopidogrel-acetylsalicylic acid (如 CoPlavix) : (100/9/1)

1. 經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得使用。需於病歷註明介入性支架置放手術之日期。
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。

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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 (加拿大)	Dec. 16, 2011
PBAC (澳洲)	July 2011
NICE (英國)	Oct. 2011
其他	SMC (Scottish Medicines Consortium, 蘇格蘭) 醫療科技評估報告 (Apr. 08, 2011)
	Cochrane/Embase 的搜尋結果
	廠商申請資料
	Ticagrelor 目前正在進行之臨床試驗

#### (一) CADTH (加拿大) [10]

加拿大 CADTH 於 2011 年 12 月 16 日公告其委員會評估結果，基於廠商所提供的給付價格情況下，不建議收載 ticagrelor。

**(1) 不建議理由：(療效部份)**

根據一項大型隨機對照試驗的次族群分析結果(針對不同種族的區域性分析)，發現到北美洲的急性冠心症病人，在服用 ticagrelor 後，其臨床試驗並沒有顯示優於比較藥品 clopidogrel 的療效表現，以便支持用較高的價格收載 ticagrelor。

**(2) 委員會評估的文件：**

包括一份系統性文獻回顧的結果(針對所有可能的雙盲隨機對照試驗)、廠商的藥物經濟分析，以及病人代表所提供的意見。

**(3) 臨床療效評估結果：**

PLATO 試驗主要療效指標的結果顯示，在試驗第 12 個月，ticagrelor 組的複合性療效指標事件\*發生率顯著少於 clopidogrel 組 (9.8% of patients vs. 11.7%; hazard ratio 0.84; 95% CI 0.77~0.92; P<0.001)。在出血(bleeding)方面的表現，若依照試驗所給予之主要出血(major bleeding)定義，兩組的表現沒有顯著的差異 (11.6% vs. 11.2%; p=0.43)。

CDE 註：

- (a) 由於本案申請藥品目前僅有一項大型的第三期臨床隨機對照試驗結果可供參考(the PLATO trial)，又，英國、加拿大、澳洲等國對於此一試驗所呈現的要點相近；故而，此一部份請參考附錄一(PLATO 試驗簡介)，本中心針對該試驗所進行的綜合整理內容。
- (b) \* PLATO 試驗的主要療效指標為事件發生的頻率，事件由心肌梗塞、中風或因血管因素造成的死亡等項目綜合而成。

**(4) 病人代表意見：(此處之內容來自於某一病友團體)**

- (A) 對於患有急性冠心症的病人而言，他們對藥物的主要考量有避免死亡、預防冠脈事件(coronary events)再發、如果需要進行介入性治療時可以降低失血過多的風險，以及使得未來個人勞動力與財務損失降至最低。
- (B) 病人期待 ticagrelor 可以減少死亡的風險或者後續的心臟病發作、降低介入性治療的出血風險；期待 ticagrelor 可以減少他們請假的頻率、增加他們的勞動生產力，並可以有較少的藥物交互作用情況發生(特別是對糖尿病患者)。

**(5) 其他討論要點：**

- (A) 委員會表達了對於 ticagrelor 組病人，相對於 clopidogrel 組，在中風方面有較高發生率現象的關注。
- (B) 委員會討論到主要複合性療效指標(primary composite endpoint)的結果，發現 ticagrelor 療效優於 clopidogrel 的情況並沒有在北美洲受試者的身上展現。廠商對於此一情形所提供的解釋(針對 ASA\*劑量的事後分析《post hoc analysis》)，委員會認為僅屬於假設(hypothesis generating)。而委員會也認知到，針對此一假設，目前仍缺乏臨床隨機對照試驗的支持。  
\*ASA: acetylsalicylic acid 乙醯水楊酸，阿斯匹林(aspirin)
- (C) 委員會考量 ticagrelor 可能對服用 clopidogrel 並經歷血栓事件的患者有助益，但是在系統性文獻回顧結果顯示，無法找到相關的次族群分析以支持此一論點。
- (D) 委員會考量到，ticagrelor 藥品仿單核准適應症外使用(off-label use)的可能性，特別是在 ticagrelor 組病人，於中風方面有較高發生率的背景條件下(相對於 clopidogrel 組病人)。
- (E) 委員會考量到 ticagrelor 一天服用兩次，clopidogrel 一天服用一次的情況。

## (二)PBAC (澳洲) [11]

澳洲 PBAC 於 2011 年 7 月公告其評估結果，建議收載 ticagrelor 做為治療急性冠心症(包括心肌梗塞與不穩定心絞痛)病人用藥(合併阿斯匹林使用)。

### (A) 藥物許可之適應症內容：(同 European Medicines Agency 所核可之適應症內容)

Ticagrelor was TGA registered on 21 June 2011 for use in combination with aspirin, for the prevention of atherothrombotic events (cardiovascular deaths, myocardial infarction and stroke) in adult patients with acute coronary syndromes (unstable angina [UA], non-ST elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST elevation myocardial infarction [STEMI]) including patients managed medically, and those who are managed with percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery by-pass grafting (CABG).

### (B) 臨床治療地位：

做為現存其他口服抗血小板治療藥物的替代方案。

### (C) 比較藥品：

廠商選擇 clopidogrel 做為主要比較藥品，PBAC 委員會同意此一選擇。

**(D) 臨床試驗結果：**

請參考附錄一之內容。

**(E) 廠商之送審宣稱：**

廠商宣稱 ticagrelor 的臨床相對療效優於 clopidogrel，臨床相對安全性則與 clopidogrel 相近。

基於送審資料中所提供的數據，PBAC 委員會認為廠商在臨床相對療效部份的宣稱實屬合理，而在臨床相對安全性部份的宣稱則不合理。

**(F) 委員會建議的理由：**

基於可接受之成本效益分析結果，委員會建議收載 ticagrelor。

委員會幾項重要的考量要點：

- (a) 由於廠商之送審資料以及臨床治療指引同時建議，對於急性冠心症病人的治療需要持續至 12 個月，因此，委員會考量到如果針對使用 ticagrelor 長於 12 個月者設定給付限制，是否合宜的問題。但是，另一方面，委員會也同時考量到，病人用藥長短應由臨床醫師決定，而且，類似藥物 clopidogrel 與 prasugrel 皆未給予治療期間的限制(此一情況乃依照該類藥物之臨床試驗結果而來)。
- (b) 委員會認為廠商於送審資料中，宣稱「ticagrelor 與 clopidogrel 之相對安全性相近」實屬不合理。委員會注意到，臨床試驗中，ticagrelor 組病人有較高之出血事件以及呼吸困難的情況發生。另一方面，委員會也認知到，缺乏 ticagrelor 使用 12 月以後之長期安全性資料，以及 FDA 公布關於受試者因為呼吸困難與心室搏動暫停(ventricular pauses)而未繼續試驗的情況。但是，FDA 的結果並非 PBAC 委員會主要考量的問題點。

**(G) 建議給付內容：**

給付限制 — 合併阿斯匹林用以治療急性冠心症(包括心肌梗塞與不穩定心絞痛)病人。

最高給付數量 — 56 顆

重覆給付次數 — 5 次

## (三)NICE (英國) [12]

英國 NICE 於 2011 年 10 月公布其評估結果，內容如下：

## (A) 建議內容：

1.1 Ticagrelor in combination with low-dose aspirin is recommended for up to 12 months as a treatment option in adults with acute coronary syndromes (ACS) that is, people:

- with ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) – defined as ST elevation or new left bundle branch block on electrocardiogram – that cardiologists intend to treat with primary percutaneous coronary intervention (PCI) **or**
- with non-ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI) **or**
- admitted to hospital with unstable angina – defined as ST or T wave changes on electrocardiogram suggestive of ischemia plus one of the characteristics defined in section 1.2. Before ticagrelor is continued beyond the initial treatment, the diagnosis of unstable angina should first be confirmed, ideally by a cardiologist.

1.2 For the purpose of this guidance, characteristics to be used in defining treatment with ticagrelor for unstable angina are: age 60 years or older; previous myocardial infarction or previous coronary artery bypass grafting (CABG); coronary artery disease with stenosis of 50% or more in at least two vessels; previous ischemic stroke; previous transient ischemic attack, carotid stenosis of at least 50%, or cerebral revascularization; diabetes mellitus; peripheral arterial disease; or chronic renal dysfunction, defined as a creatinine clearance of less than 60 ml per minute per 1.73m<sup>2</sup> of body-surface area.

(B) 證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG)<sup>a</sup> 意見：(a) 文獻搜尋結果：

---

a 協助 NICE 單一科技評估過程中，廠商申請資料審閱之小組，由簽約之外部學術卓越中心所組成，本案系由 University of Liverpool 承接評估。



基於研究議題(ticagrelor 用於治療急性冠心症)，ERG 自行進行了文獻搜尋的步驟。其結果發現，PLATO 試驗為唯一可供參考的臨床試驗。

針對 PLATO 試驗，ERG 認為其屬於一項設計良好的臨床研究，這包括了良好的受試者隨機分派與雙盲的執行過程。治療組與對照組間差異微小。雖然，其中僅有 281 位受試者來自於英國地區，但是，他們與其他歐洲地區的受試者沒有不同，唯獨在年齡方面，英國受試者的年齡較長。

(b) PLATO 試驗內容與英國本土治療流程是否相同：

對於 ST 段上升的心肌梗塞(STEMI)病人，如果不進行介入性治療(PCI)，NICE 建議給予至少為期 4 周的雙重抗血小板藥物治療(clopidogrel 加上阿斯匹林)。對於進行介入性治療者，NICE 建議如下：

- 使用裸金屬支架(bare-metal stents)進行血管再生手術(revascularization)的病人，應給予包括 3 個月雙重抗血小板藥物(dual antiplatelet therapy)在內的治療方案；
- 使用塗藥支架(drug-eluting stents)進行血管再生手術的病人，應給予包括 12 個月雙重抗血小板藥物在內的治療方案。

ERG 認為 PLATO 試驗的治療模式足以反應目前英國臨床實務上的情況(包括藥物劑量的問題)。

(c) 主要療效指標的問題：

在以下幾項因素上，ERG 對於 PLATO 試驗主要療效指標的組成表達關注之意 —

- 各組成項目的事件發生頻率不相近 (The primary end point was inconsistent with the concept that all components of an end point occur with similar frequencies.)。舉例來說，總受試之 18624 人，於 9.1 個月的追蹤期內，共發生 795 件由血管因素造成的死亡，1097 件心肌梗塞，以及 231 件中風事件。
- 各項療效指標組成項目間，沒有相近的治療效果趨勢。舉例來說，中風的危險比(hazard ratio, HR)，與心肌梗塞、因血管因素造成的死亡等項目的危險比不同。中風的危險比是 ticagrelor 組較高(不具統計顯著)，而心肌梗塞、因血管因素造成的死亡等項目的危險比則是 ticagrelor 組較低(具統計顯著)。

綜合以上的考量，ERG 認為在解釋此類複合性療效指標時，應持謹慎態度。

(d) 次族群研究的問題：

ERG 瞭解到，廠商在 25 個預先設定(pre-specified)的次族群以及 8 個事後分析(post-hoc)的次族群研究中，驗證 ticagrelor 相對於 clopidogrel 的療效和安全性表現。惟於分析過程中，並沒有進行多重比較(multiple comparisons)的校正。

ERG 對於這麼多的次族群以及其具統計意義的分析結果，表達關切之意。因為這些結果有可能被過度引用，而事實上其結果是由於隨機(chance)所造成的。

(e) 治療期間長短的問題：

ERG 認為，如果一項試驗設計是去測試受試者接受某種藥物 12 個月之後的臨床療效與安全性結果，那麼，所有的受試者應該接受完整的 12 個月治療。然而，依據 PLATO 的試驗設計，如果在第 6 個月或第 9 個月的時候，預先訂定的主要療效指標事件數目已經達到，病人就可以提早離開試驗。所以，在 PLATO 的試驗中，受試者沒有統一的治療期間(約 44% 的病人被追蹤至 12 個月)。

(C) 委員會意見：(a) PLATO 試驗相關問題

- 委員會瞭解到，PLATO 試驗結果，在複合性療效指標方面，ticagrelor 組病人的中風、心肌梗塞、因血管因素造成死亡的風險，較 clopidogrel 組降低 16%。如果將此項綜合性指標分開來看，ticagrelor 組病人的心肌梗塞、因血管因素造成死亡的風險，較 clopidogrel 組分別降低 16% 與 21%(具統計顯著之結果)。而 ticagrelor 組病人的中風發生率則增加(不具統計顯著之結果)。
- 委員會瞭解到，在生活品質的評量部份，(依據 EQ-5D 評量表)，兩組表現並無差異。
- 委員會瞭解到，PLATO 試驗中，46% 的受試者在隨機分派開始前就已經接受 clopidogrel 治療。之後，被分派至 clopidogrel 組的受試者，僅有五分之一的人接受的負荷劑量(loading dose)在建議範圍內(600-675mg)。另外，受試者的試驗期間中位數為 9 個月。

委員會綜合所有資訊並做出結論，認為以上兩項問題點，應當不會對 PLATO 試驗結果造成偏差(bias)。

- 委員會瞭解到，諮詢委員(consultees)與評論委員(commentators)所提出關於服藥遵醫囑性與胃腸道出血的問題。他們認為由於 ticagrelor 的快速代謝(fast offset)特點，可能會使得服用 ticagrelor 的病人，增加他們得到心肌梗塞與中風的風險(與服用 clopidogrel 的病人相較)。

委員會綜合所有資訊並做出結論，認為以上的問題點，並不會影響到他們的建議。

- 關於藥物副作用的問題，委員會瞭解到，ticagrelor 組受試者有較多的人發生呼吸困難(dyspnea)、心室搏動暫停(ventricular pauses)、血清尿酸(serum uric acid)增加、血肌酐酸(serum creatinine)增加的情況(具統計顯著的結果)，除此之外，ticagrelor 組受試者也有較多的人因為藥物副作用問題而退出試驗。

另一方面，病人代表在會議討論時向委員表示，呼吸困難會使得急性冠心症的病人沮喪(frustrated)，而臨床醫學專家則說明，雖然 ticagrelor 組受試者因為呼吸困難退出試驗的比例較 clopidogrel 組高出 9 倍，但是，其發生呼吸困難的絕對風險(absolute risk)小於 1%，是很少數的情況。

廠商對於此一議題的說明則是，受試者發生呼吸困難的程度主要為輕度。

委員會注意到，在藥物安全性指標「主要出血(major bleeding)的部份」，ticagrelor 組與 clopidogrel 組之間的表現並無具統計顯著差異的結果。但是，ticagrelor 組病人有較多的出血事件發生(包括與冠狀動脈繞道手術無關之出血)。

委員會認為，服用 ticagrelor 所帶來在預防急性冠心症病人死亡方面的利益，已經高於其藥物可能產生的副作用，所以總結 ticagrelor 為一有效之急性冠心症用藥選擇。

#### (b) 次族群研究的問題

關於 PLATO 試驗中，STEMI、NSTEMI、UA 這三大類病人的次族群研究結果，無論在異質性(heterogeneity)部份或者是 ticagrelor 療效部份，都沒有具統計顯著的差異呈現。委員會也瞭解到，納入次族群研究的人數太少，以致於無法檢測出療效方面的差異。

#### (四)其他醫療科技評估組織

##### 1. SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)於 2011 年 4 月 8 日公布其評估結果，建議收載 ticagrelor。

##### (A)評估之適應症內容：(同 European Medicines Agency 核可之適應症內容)

Co-administered with aspirin, for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndromes (unstable angina, non ST elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST elevation myocardial infarction [STEMI]); including patients managed medically, and those who are managed with percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery by-pass grafting (CABG).

##### (B)臨床相對療效與安全性結果：

請參閱附錄一 (PLATO 試驗簡介)

##### (C)臨床療效部份的問題點：

SMC 委員會討論到幾項重要的問題點：

##### (a) 關於樞紐試驗(pivotal study)的部份，存在幾項限制—

- 試驗中並未排除已經接受 clopidogrel 治療的病人，同時，也可能納入了一小部份對 clopidogrel 反應較差的病人，所以，有比較高的缺血性事件發生風險。
- Clopidogrel 組受試者所接受的起始劑量也不盡相同。劑量多寡主要取決於該名受試者在進入試驗前，是否已經接受 clopidogrel 治療，或者，取決於該名受試者是否可能將進行介入性治療(PCI)。
- 試驗的治療期間預計持續至 12 個月，但是，只要預先設定之主要療效指標事件發生數目已經達到，受試者被允許在接受試驗藥物 6 或 9 個月之後，就可以停藥。所以，每位受試者接受長短不一的受試期，而整個試驗期的中位數為 9.1 個月，這個時間是比目前某些臨床治療指引建議的治療期間為短。

(b) 雖然，依據藥物作用機轉，ticagrelor 屬可逆性的 P2Y<sub>12</sub> 二磷酸腺苷 (Adenosine diphosphate, ADP)受體拮抗劑，較不可逆之受體拮抗劑 clopidogrel、prasugrel，有較快的可逆性作用。但是，這樣的可逆性作

用也意味著，病人一天需要服用 ticagrelor 兩次，與一天僅需服用一次的 clopidogrel 相較，可能會影響病人服藥的遵醫囑性。

## (五)其他

### 1. Cochrane/PubMed/Embase 等電子資料庫的文獻搜尋結果

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

#### (A) 搜尋策略

透過 Cochrane/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 05 月 31 日，用 (ticagrelor) 做為關鍵字，並設定以英文發表之研究，進行文獻搜尋的步驟。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選。搜尋策略請參閱附錄表一。

#### (B) 搜尋條件

以下列 PICOS 做為文獻篩選條件，即搜尋符合本次申請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)，其篩選條件整理如下：

<b>Population</b>	納入條件：急性冠心症病人 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	ticagrelor
<b>Comparator</b>	clopidogrel
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	區分為兩個類別來看，即 (a) 系統性文獻回顧或統合分析類 (b) 臨床試驗類

#### (C) 搜尋結果

遵循上述之搜尋策略，共得到系統性文獻回顧或統合分析類文獻 15 篇，臨床試驗類文獻 23 篇。

- (a) 在系統性文獻回顧或統合分析類的 15 篇文獻中，經過摘要 (abstract) 閱讀，並以 PICOS 條件篩選，符合納入參考之文獻計有 2 篇 [14, 15]。這兩篇文獻皆為統合分析的結果，其主要研究方向是探討對於急性冠心症病人的治療，新一類的抗血小板藥物 (包括 ticagrelor、prasugrel、cangrelor、elinogrel) 表現如何。整體而言，兩篇研究結果皆顯示，新一類抗血小板藥物的臨床療效較傳統的抗血小板藥物 (clopidogrel) 為佳。在藥物安全性方面 (主要是出血事件)，新舊藥物沒有顯著差異。惟文獻當中沒有個別藥品之間的相對療效比較結果。
- (b) 在臨床試驗類的 23 篇文獻中，經過摘要閱讀，並以 PICOS 條件篩選，符合納入參考之文獻計有 23 篇。這 23 篇文獻之中，有 21 篇的主題皆為 PLATO 試驗的探討，1 篇探討的病人群不符 (穩定型冠狀動脈心臟病患)，1 篇為 ticagrelor 第二期臨床試驗研究報告，故而，此一部份無任何文獻被納入以供參考。

## 2. 廠商送審資料

本中心於 2012 年 6 月 8 日 (評估開始後第 10 天) 接獲廠商送審之完整檔案。由於廠商期望健保局以突破創新新藥收載 ticagrelor，因此，在臨床療效部份，於送審資料中呈現其系統性文獻回顧之分析結果。以下將從幾個方向提供查驗中心對於送審資料之意見：

### (A) 執行方法學：

整體而言，廠商所執行之系統性文獻回顧，條理清晰。即，廠商依照「全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書填表說明」所建議之主體架構，提供說明用以支持 ticagrelor 療效之顯著性。惟依照 AMSTAR 評估方法學，在整個執行步驟當中，如果能再略微增補以下建議之幾點內容，相信會使得整份資料更趨完整：

#### (a) 文獻搜尋之廣泛性—

廠商使用 PubMed 與 Cochrane Library 兩個電子資料庫進行文獻搜尋。對於其他與 ticagrelor 相關之研究報告，如研討會發表之數據、一般管道不容易取得之研究資料 (grey literature) 等情況，並未給予說明。

#### (b) 文獻篩選—

廠商提供文獻篩選流程圖 (送審資料第 33 頁)，並詳細列出納入

分析之 3 篇文獻的數據資料。但是，對於排除於分析之外的 111 篇文獻，並未給予概略性說明或者列出相關明細，以供參考。另一方面，在文獻篩選過程中，廠商似乎以「隨機對照試驗(RCT or non-RCT)」做為篩選條件，在經過初步篩選之後留存下來的 PubMed 18 篇文獻中，最終篩選出 3 篇文獻的理由不明確。最終被納入分析者，為 ticagrelor 的樞紐試驗(PLATO)以及 2 篇次族群分析結果。惟根據 EMA 的評估報告[16]與 AstraZeneca UK Ltd 呈送英國 NICE 的報告[17]，PLATO 試驗共包含 6 個次族群研究，因此，廠商未納入其他相關研究的理由為何，以及，是否尚有其他的相關研究結果亦被排除於分析之外等資訊，皆未於送審資料中呈現。

(c) 文獻品質評估—

雖然，納入分析的文獻為 ticagrelor 之樞紐試驗與其次族群分析研究，且發表於知名期刊上，但是，如果能夠進行品質評估之步驟，將使整個系統性文獻回顧之執行過程更加完整。

(d) 利益衝突之說明—

廠商並未對納入分析之文獻是否有利益衝突的問題加以說明。

(B) 內容：

在整份送審資料的內容當中，有以下問題需要再進一步討論：

送審資料第 32~40 頁，為廠商提供之新藥療效顯著性說明，用以支持為何 ticagrelor 符合健保突破創新新藥之給付理由。在第 37 頁「目前臨床治療的需要」段落，第 3~6 行之敘述「...clopidogrel 是一種前驅藥物(prodrug)，需要藉由肝臟中的 CYP2C19 酵素轉化為活性代謝物，但是在台灣有約 50% 民眾是屬於 CYP2C19 喪失功能對偶基因帶因者，此基因的多型性(polymorphism)常會使用 clopidogrel 的療效不彰。...」；惟在 PLATO 試驗之次族群分析中(PLATO-genetics)，無論是我國廠商在送審資料附件四之說明，抑或是 AstraZeneca UK Ltd 呈送英國 NICE 的報告中(第 55 頁/292 頁)[17]，皆論述到此 CYP2C19 的基因表現對 ticagrelor 主要療效指標的結果沒有影響。(…The magnitude of the reduction in the primary endpoint by ticagrelor was consistent with the main study population and was not affected by CYP2C19 gene expression (p for interaction = 0.46))\*。另一方面，關於此基因多形性所導致 clopidogrel 療效不彰的問題，廠商所引用的

資料為 Ping-I Hsu 等人發表，於 2008 年 8 月~2010 年 1 月間，以 165 位長期使用 clopidogrel 並且患有胃十二指腸潰瘍病人為研究對象所做出來的研究結果；在這 165 位研究對象當中，共得到 125 人的 CYP2C19 基因檢測結果(p=0.807)，作者得到的結論之一，即認為 CYP2C19 基因型的表現，是 clopidogrel 療效表現好壞的主要決定因素[18]。

\*CDE 註：PLATO-GENETICS 試驗結果數據摘要，請參閱附件一（本報告第 30 頁之內容）

針對這樣的問題，本中心在 EMBASE 或 JACC(Journal of the American College of Cardiology)等資料庫進行文獻搜尋，發現許多文獻可供參考。特別的是，Vamsi Krishna 等人今年在 Circulation 雜誌所發表的最新文獻顯示，CYP2C19 基因型表現和血小板功能的關係仍有許多值得再探討之處[19]。因此，本中心建議以更謹慎的態度去看待目前可獲得的實證資料。廠商也可以提出更多的本土相關研究結果(或者提供 PLATO-genetics 試驗中，台灣受試者的資料結果)，以加強佐證送審資料中之論述基礎。

### 3. 目前正在進行之臨床試驗 [20]

根據本中心於 ClinicalTrials.gov 網頁的搜尋結果顯示，與本案申請藥品 ticagrelor 相關之臨床試驗，截至搜尋日期 2012 年 6 月 8 日為止，共有 36 項。其中，與我們較相關者有兩項試驗。這兩項試驗中，一項試驗為探討 ticagrelor 對亞洲人在藥物動力學以及藥效學的表現(受試者 146 人，試驗已於 2011 年 3 月間完成)，另一項試驗則為探討 ticagrelor 對於亞洲與日本受試者的療效與安全性反應(第三期臨床試驗，受試者 800 人，試驗已於 2011 年 2 月開始進行，預計 2012 年 7 月間完成。比較藥品為 clopidogrel，主要療效指標與 PLATO 樞紐試驗相同。)

## 四、療效評估結論

### (1) 加拿大、澳洲、英國、蘇格蘭評估報告重點摘要

加拿大 CADTH	加拿大 CADTH 於 2011 年 12 月 16 日公告其委員會評估結果，基於廠商所提供的給付價格情況下，不建議收載 ticagrelor。不建議受載的理由，主要是根據一項大型隨機分派試驗的次族群分析結果(針對不同種族的區域性分析)，發現到北美洲的急性冠心症病人，在服用 ticagrelor 後，其臨床試驗並沒有得到優於
-----------	---



	比較藥品 clopidogrel 的表現，以便支持用較高的價格收載 ticagrelor。
澳洲 PBAC	澳洲 PBAC 於 2011 年 7 月公告其評估結果，委員會基於可接受之成本效益分析結果，建議收載 ticagrelor 做為治療急性冠心症(包括心肌梗塞與不穩定心絞痛)病人用藥(合併阿斯匹林使用)。
英國 NICE	英國 NICE 於 2011 年 10 月公布其評估結果，建議 ticagrelor 與低劑量之阿斯匹林合併使用，做為治療成人急性冠心症的用藥選擇，使用期可至 12 個月。詳細之使用限制，請參閱本報告 13 頁之內容。
蘇格蘭 SMC	蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)於 2011 年 4 月 8 日公布其評估結果，建議收載 ticagrelor。

## (2) Cochrane/Embase 等電子資料庫的文獻搜尋結果

透過 Cochrane/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 05 月 31 日，用 (ticagrelor) 做為關鍵字，並設定以英文發表之研究，進行文獻搜尋的步驟。之後，依照預先訂定之 PICOS 條件，進行文獻篩選的步驟。搜尋結果顯示，共有系統性文獻回顧或統合分析類文獻 2 篇可納入參考。這兩篇文獻皆為統合分析的結果，其主要研究方向是探討對於急性冠心症病人的治療，新一類的抗血小板藥物(包括 ticagrelor、prasugrel、cangrelor、elinogrel)表現如何。整體而言，兩篇研究結果皆顯示，新一類抗血小板藥物的臨床療效較傳統的抗血小板藥物(clopidogrel)為佳。在藥物安全性方面(主要是出血事件)，新舊藥物之間沒有顯著差異。惟文獻當中沒有個別藥品之間的相對療效比較結果。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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（加拿大）	一項優先審查申請於 2010 年 6 月 30 日中止評值，另一項評值結果發布於 2011 年 12 月 16 日。
PBAC（澳洲）	發布於 2011 年 7 月。
NICE（英國）	發布於 2011 年 10 月。
其他	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 英國 SMC（蘇格蘭）：發布於 2011 年 4 月 8 日。</li> <li>2. PubMed、Embase、CRD、Cochrane 與 CETD &amp; CEPS 資料庫，符合收錄條件的成本效益分析文獻共兩篇。</li> <li>3. 廠商所進行之台灣成本效益評估報告。</li> </ol>

### （一）CADTH（加拿大）

在 CADTH 的 Common Drug Review 中尋獲兩則 ticagrelor 評值紀錄：首先廠商在 2010 年主張該產品用以治療急性冠心症屬於成本節省方案（cost saving），申請優先審查（Pre-Notice of Compliance Priority Review submission，簡稱 Pre-NOC），然該項申請於 2010 年 6 月 30 日中止評值[21]。

其後，廠商申請 ticagrelor 用於急性冠心症病人以預防栓塞。依據加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee，以下簡稱 CDEC）於 2011 年 12 月發布的最終建議[10]，不建議收載 ticagrelor，理由如下：1. 在一項大型隨機對照試驗（PLATO 試驗）預定的次族群分析中，北美病人群並未證明 ticagrelor 的療效優於 clopidogrel。2. 廠商提交的藥物經濟學研究具有幾項限制，CDEC 認為該研究未能適當呈現 ticagrelor 的成本效益。3. ticagrelor（加幣 2.96 元）的每日藥費高過 clopidogrel（加幣 2.58 元）。

廠商申請文件係採用成本效果分析（cost-effectiveness analysis）與成本效用分析（cost-utilization analysis），比較 ticagrelor 相對於 clopidogrel 用於急性冠心症病人，其開始接受治療後 1 年（短期）或 30 年（長期）間的成本效益。短期分析係採用決策樹；而長期分析則是使用馬可夫模型（Markov model），該模型依健康情況將病人分為四個狀態：心肌梗塞、中風、死亡或無併發症，起始分布

係來自 PLATO 試驗，心肌梗塞的死亡機率取自加拿大健康資訊所（Canadian Institute of Health Information）的統計資料，之後假設無併發症的病人僅會轉移到「死亡」或「無併發症」兩個狀態，假設中風病人可能轉移到「中風」、「死亡」或「無併發症」三個狀態，假設心肌梗塞病人可能轉移到「心肌梗塞」、「死亡」或「無併發症」三個狀態。基本方案分析結果指出，相較於 clopidogrel，ticagrelor 的成本較低（加幣 500 元）且效果較佳（0.067 經健康生活品質校正人年，QALYs）。

然而 CDR 認為廠商提供的經濟評估研究具有以下三點限制：1. 臨床事件的轉移機率未能表現出多重併發症的狀況，儘管適當反應臨床路徑的資料未必可得。2. 長期分析模型過度簡化臨床路徑及急性冠心症的自然病史：例如假設第一年過後的死亡率與之前的併發症無關、未考慮第一年後發生併發症的狀況。試驗指出 ticagrelor 組的中風發生率較高，上述假設可能導致結果偏好 ticagrelor 的偏誤。3. 廠商使用的效用權重資料來自 PLATO 試驗與 PLATO HECON 研究，但是 PLATO 試驗中兩組在第 12 個月的效用權重差異未達統計顯著水準。

據此，CDR 認為廠商提交的經濟評估研究未能有效提供正確的成本效益估計值。其後廠商再提供另一項經濟評估研究，將提報英國 NICE 的模型修改為加拿大版本，但 CDR 認為此模型仍未解決上述限制，無法提供額外的資訊。

最後 CDEC 形成建議的經濟考量，主要是 ticagrelor 的每日藥費（加幣 2.96 元）高於 clopidogrel（加幣 2.58 元），但療效證據與經濟評估研究未能支持其療效或經濟價值，故不建議收載，惟 CDEC 認為調降藥價將提升該藥品被收載的可能性。CDEC 同時考量 clopidogrel 的學名藥將於近期上市，且 ticagrelor 每日服用兩次（相較於 clopidogrel 每日服用一次）可能降低便利性或遵醫囑性。

## （二）PBAC（澳洲）

澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）於 2011 年 7 月發布的公開摘要文件[11]，建議以事前申請快速授權方式收載 ticagrelor，與 aspirin 併用於急性冠心症病人（包含心肌梗塞或不穩定型心絞痛）。

廠商申請文件係採用成本效果分析與成本效用分析，比較兩個治療策略：1. 介入組使用 ticagrelor；2. 對照組使用 clopidogrel（PBAC 同意以 clopidogrel 作為比較品）。並以決策分析模型模擬病人自開始治療後 10 年間的成本效益。

該研究使用的決策分析模型可概分為兩部分：第一部分係將第 1 年分為四個不等長的時間片段，模擬各項併發症事件，第二部分則是以年為循環週期，預測

第 2 年到第 10 年間各項併發症事件；依健康情況將病人分為五個狀態：無併發症、心肌梗塞、中風、心血管疾病死亡（cardiovascular death）或其他死亡。假設所有模擬對象的起始狀態皆為無併發症，其中病人特質（62 歲，女性佔 29%）與轉移機率係來自 PLATO 試驗，同時將 PLATO 試驗觀察到的副作用（非冠狀動脈繞道手術引起的嚴重出血、輕微出血或呼吸困難）納入分析。

基本方案分析係基於 PLATO 試驗，假設 ticagrelor 組病人持續用藥 246 天，clopidogrel 組病人持續用藥 250 天；同時假設病人在上述治療時間內的遵醫囑率（定義為服用 80% 以上的處方藥物）為 83%。分析結果指出，相較於對照組，使用 ticagrelor 每增加一單位 QALY 的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）不超過澳幣 15,000 元；敏感度分析指出結果受到各項併發症的醫療成本、治療期間與遵醫囑性等參數影響。

在 PBAC 會前，經濟次委員會（Economics Sub-Committee）考量藥廠申請並未就 ticagrelor 治療期間給予限制，建議模擬終生使用 ticagrelor 的結果。故廠商補充一項敏感度分析，基於 PLATO 試驗中主要療效指標（觀察 12 個月內之複合併發症發生率），假設後續治療可維持試驗最末期兩組的相對療效，藉以推估治療期間延長到四年的情境，分析結果指出 ICER 值約介於澳幣 15,000 到澳幣 45,000 元。

在財務衝擊分析，廠商申請文件假設 ticagrelor 納入收載的前五年，逐年病人人數介於 50,000 人到 100,000 人，估計逐年淨財務衝擊約介於澳幣五千萬元到澳幣一億元間。

而 PBAC 認為財務衝擊可能因 ticagrelor 處方於非急性冠心症病人，增加財務衝擊而致不確定性極高。另一方面，PBAC 亦認為財務衝擊可能因以下因素下修：(1) ticagrelor 的副作用（增加非冠狀動脈繞道手術引發的嚴重出血風險等），或(2) 較低的遵醫囑性（ticagrelor 每日服用兩次，相較於 clopidogrel 每日服用一次）。

最後 PBAC 形成建議的經濟考量，主要是認為 ticagrelor 具可接受的成本效益；但委員會關注 ticagrelor 處方於非急性冠心症病人所致的財務衝擊，故建議以事前申請快速授權（streamline authority required）的方式收載本品。

### (三) NICE（英國）

英國國家臨床卓越研究院（National Institute for Health and Clinical Excellence，以下簡稱 NICE）在 2011 年 10 月發布的 NICE 科技評值指引報告（technology appraisal guidance 236）[12]，建議 ticagrelor 與低劑量 aspirin 合併

處方，用於成年急性冠心症病人，限用 12 個月，適用病人群包括：

1. 具 ST 段上升型心肌梗塞：定義為經心電圖診斷 ST 段上升或左側支束傳導阻斷（left bundle branch block）者，並限用於經心臟專科醫師判斷欲接受冠狀動脈再成形術（percutaneous coronary intervention，以下簡稱 PCI）者。
2. 非 ST 段上升型心肌梗塞者；
3. 因不穩定型心絞痛住院者：定義為心電圖診斷 ST 或 T 波改變、支持缺血徵兆，並具有第 4 點中任一特質者；惟病人在開始 ticagrelor 治療前必須先確診為不穩定型心絞痛，理想上應由心臟專科醫師診斷。
4. 前第 3 點所述之病人特質包括：60 歲以上、具心肌梗塞病史、經冠狀動脈繞道術（coronary artery bypass graft，以下簡稱 CABG）治療、確診冠狀動脈兩分支狹窄達 50% 以上、具缺血性中風病史、具短暫缺血性心臟病病史、頸動脈狹窄達 50% 以上、經腦血管重建術治療、具糖尿病病史、具周邊動脈疾病病史，或具慢性腎臟病（定義為肌酐清除率低於每分鐘小於 60 mL/1.73 m<sup>2</sup> 體表面積）。

廠商申請資料包含一個成本效用分析，依適應症將分析對象定義為成年急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）病人，含欲接受藥物治療、PCI 或 CABG 者。比較方案分別為 1. ticagrelor 與 aspirin 合併治療；2. clopidogrel 與 aspirin 合併治療。主要療效證據來自 PLATO 試驗與該試驗預定的經濟評估研究（以下簡稱 PLATO-HECON 研究）。

廠商另外提供一個成本效用分析，依 prasugrel 適應症定義分析對象為欲接受 PCI 的急性冠心症病人，比較 1. ticagrelor 與 aspirin 合併治療；2. prasugrel 與 aspirin 合併治療。（CDE 註：prasugrel 在我國尚未取得藥證，本項分析並不符合我國政策情境。）

該分析採用階段式的決策分析模型：第一階段（短期模型）係採用決策樹，整合 PLATO 試驗中兩組受試者在第 1 年間的健康結果，依健康情況將病人分為四個狀態：無併發症、發生心肌梗塞、發生中風事件或死亡；第二階段（長期模型）則是以馬可夫模型預測第 2 年到終生（40 年）的健康結果，長期模型係以年為循環週期，依健康情況將病人分為六個狀態：無併發症、發生心肌梗塞、發生中風事件、具心肌梗塞病史、具中風病史或死亡。

ERG（evidence review group<sup>a</sup>）評估廠商提供之成本效用分析，提出該分析

<sup>a</sup> 協助 NICE 單一科技評估過程中廠商申請資料審閱之小組，由簽約之外部學術卓越中心所組成，本案係由 University of Liverpool 承接評估。

方法與結果的不確定因素，包括：

1. 關於療效證據，ERG 指出 PLATO 試驗中英國受試對象的年齡相對較長（69.7 歲 versus 62.2 歲），依英國次族群的年齡代入決策分析模型恐有高估 ICER 值之虞（3.20 與 3.29）；同時試驗的主要療效指標是複合型指標，然各種併發症的輕重不等、發生人數不等，更重要的是兩組在各種併發症的風險比不等，故 ERG 建議應謹慎解讀試驗結果（3.22）；關於試驗的次族群分析，ERG 考慮分析結果可能受到隨機因素影響，注意到北美次族群中 ticagrelor 組的療效相對不佳，但 ticagrelor, aspirin 合併治療組的療效仍不劣於 clopidogrel, aspirin 合併治療組（3.23）；最後，試驗計畫係所有受試對象接受 12 個月的試驗藥物，然僅有 44% 完整追蹤達 12 個月，恐致療效證據具不確定性（3.25）。
2. 分析對象假設具 ST 段上升型心肌梗塞病人皆相同，未考慮欲接受不同治療選項（藥物治療、塗藥支架、裸金屬支架或 CABG 等）的異質性<sup>b</sup>（3.21 與 3.24）；次族群分析未能反應臨床診療實務，例如英格蘭與威爾斯地區的診療共識係將不穩定型心絞痛病人依 Global Registry of Acute Coronary Events 分級法分為最低、低、中、高、最高五級（3.28）。
3. 模型架構假設病人一旦出現心肌梗塞或中風事件，後續僅會停留在該健康狀態或死亡，未考慮病人重復發生心肌梗塞或中風事件，或是併發心肌梗塞與中風事件；同時該模型假設病人一旦經第 1 年的治療後，後續的轉移機率皆相同，未考慮年齡等因素，有過度簡化自然病史之虞（3.26）。
4. 效用權重採用 PLATO-HECON 研究報告的 12 個月平均值，未考慮此類病人初期效用銳減後逐步回升的現象，恐有低估 ICER 值之虞（3.27）。
5. 成本採用 PLATO-HECON 研究，依受試對象的治療（ticagrelor versus clopidogrel）與健康結果（無併發症、心肌梗塞、中風、死亡等）分組統計資源耗用，恐致高估兩組成本差異（3.30）。此外，基礎方案分析假設所有分析對象持續 ticagrelor 與 clopidogrel 用藥 12 個月，並依此估算藥費，未考慮病人死亡、停藥等狀況（3.31）。

經 ERG 評估，若樂觀估計 ticagrelor 效益，則在所有急性冠心症病人中 ticagrelor, aspirin 合併治療的 ICER 值約為 3,407 英鎊/QALY；在 ST 段上升型心肌梗塞、非 ST 段上升型心肌梗塞及不穩定型心絞痛三個次族群中，ICER 值分別為 3,551、3,350 與 3,405 英鎊/QALY。即使保守估計 ticagrelor 的效益，其 ICER

<sup>b</sup> 根據 NICE 既有的治療指引，各次族群的抗血小板治療建議並不相同：NICE CG48 建議 ST 段上升型心肌梗塞病人維持 clopidogrel, aspirin 合併治療至少 4 週[22]；TAG152 建議接受裸金屬支架的病人維持 clopidogrel, aspirin 合併治療至少 3 個月，接受塗藥支架的病人維持 clopidogrel, aspirin 合併治療至少 12 個月[23]。

值仍低於 20,000 英鎊/QALY；敏感度分析指出在所有急性冠心症病人中，ICER 值之中值約為 7,897 英鎊/QALY；在 ST 段上升型心肌梗塞、非 ST 段上升型心肌梗塞及不穩定型心絞痛三個次族群中，ICER 值之中值（central estimates）分別為 8,872、7,215 與 9,131 英鎊/QALY。

綜合廠商申請資料與 ERG 評估報告，評值委員會就 ticagrelor 的成本效益有以下結論：

1. 評值委員會瞭解 ERG 指稱廠商決策分析模型過度簡化自然病史，然考量心肌梗塞或中風之復發或併發狀況，對 clopidogrel, aspirin 合併治療較為不利，且 ticagrelor, aspirin 合併治療的 ICER 值可望下修，故該模型限制應可接受。
2. 評值委員會同意 ERG 指稱廠商決策分析模型中轉移機率未考慮年齡因素、效用權重使用期間平均值等意見，惟由敏感度分析結果可知上述因素對 ICER 值的影響甚小。
3. 評值委員會支持 ERG 指稱廠商成本效用分析採用的成本估計方式恐有偏誤，並依 ERG 建議僅依病人的健康結果分組統計資源耗用情況，視 ERG 敏感度分析之 ICER 值的中值為最適估計值。

據此，評值委員會認為 ticagrelor, aspirin 合併治療在英國 NHS 應屬符合成本效益之治療選項，建議收載；繼而考量收載條件，最終依 PLATO 試驗收案條件，將 ST 段上升型心肌梗塞病人限用於欲接受 PCI 治療者，將不穩定型心絞痛病人限用於具任一項併發症風險因子者（詳見表二）。

其他相關的建議與考量包括：首先，雖然評值委員會理解不穩定型心絞痛病人使用抗血小板藥物治療的急迫性，但為避免錯誤診斷導致誤用 ticagrelor，仍建議病人在開始 ticagrelor 治療前必須先確診為不穩定型心絞痛，理想上應由心臟專科醫師診斷。其次，有關臨床專家評論 ticagrelor 收載條件恐與既有臨床診療指引（clinical guideline 94<sup>c</sup>）相違，評值委員會認為不穩定型心絞痛病人限用於具任一項併發症風險因子者，此類病人不屬於死亡風險最低組，故兩項建議應無衝突。最後，有關家庭醫師代表評論急性冠心症的發生率高，恐致收載 ticagrelor 的財務衝擊極大，然委員會一則考量使用 ticagrelor 可能取代其他心臟疾病引發的健康資源耗用，再者依照 NICE 現行科技評值方法指引（guide to the methods of technology appraisal）[25]，明載收載建議與財務衝擊無關，故維持原議。

#### （四）其他醫療科技評估組織

##### 1、 SMC（蘇格蘭）

<sup>c</sup> 根據 NICE CG94，不穩定型心絞痛病人若經 GRACE 分級判定為死亡風險最低的病人羣，考量治療風險高於治療效益，不建議使用 clopidogrel, aspirin 合併治療[24]。

由 Scottish Medicines Consortium (以下簡稱 SMC) 在 2011 年 4 月發布的第 699/11 號建議[13]，收載 ticagrelor 與 aspirin 合併處方，用於成年急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）病人，含欲接受藥物治療、PCI 或 CABG 者，以預防動脈粥狀硬化梗塞併發症，持續治療時間上限為 12 個月。同時建議起始劑量為 180 mg（兩顆 90 mg 錠），繼而每日兩次、每次 90 mg 治療，併用 aspirin 75 mg 到 150 mg。

SMC 建議較前述 NICE 科技評值指引報告[12]早 6 個月出版，但廠商申請文件檢附的成本效用分析大致相仿，兩者採用相似的決策分析模型與比較治療策略。基礎方案的分析結果指出，在所有急性冠心症病人群中，相較於 clopidogrel, aspirin 合併治療，使用 ticagrelor, aspirin 合併治療的遞增效果為 0.095 QALY、遞增成本為 375 英鎊，ICER 值為 3,966 英鎊/QALY；在欲接受 PCI 的急性冠心症病人群中，相較於 prasugrel, aspirin 合併治療，使用 ticagrelor, aspirin 合併治療的遞增效果為 0.065 QALY、遞增成本為 227 英鎊，ICER 值為 3,428 英鎊/QALY。敏感度分析結果指出 ICER 值受到以下參數或假設的影響：無其他併發症健康狀態對應的醫療成本、第 1 年間成本估計的方式、兩組在全死因死亡率的風險比，及分析時間長度。

SMC 認為廠商之成本效用分析具有部份限制或假設，恐致結果的不確定性：首先，廠商依受試對象的治療（ticagrelor versus clopidogrel）與健康結果分組統計資源耗用，恐致高估兩組成本差異；經調整依健康結果分組統計，則 ICER 值上升至 6,717 英鎊/QALY。其次，使用 PLATO 試驗受試對象的醫療耗用估算各健康狀態的成本，恐致高估各健康狀態的成本；經敏感度分析調降各健康狀態的成本估計值 50%，對應的 ICER 值上修到 7,346 英鎊/QALY。最後，考量較短的治療時間上限，經敏感度分析調降兩組藥物治療的給付上限，由 12 個月改為 3 個月，則 ICER 值增加到 8,905 英鎊/QALY。

在財務衝擊部分，廠商估計納入 ticagrelor 前五年間，ticagrelor 的逐年的淨預算約為 33 萬英鎊到 510 萬英鎊；若一併考量 ticagrelor 治療所致的呼吸困難等副作用，則逐年的淨預算約為 34 萬英鎊到 510 萬英鎊。SMC 認為廠商假設並非所有病人皆完整接受 12 個月的 ticagrelor 用藥，可能低估 ticagrelor 的預算衝擊。

最後，SMC 通盤考量相對療效、相對安全性、臨床效果、成本效益與財務衝擊，建議收載 ticagrelor 與 aspirin 合併處方，用於成年急性冠心症病人，並限制治療期間上限為 12 個月。

## (五) 其他

### 1. 系統性文獻回顧相關經濟評估研究



經搜尋 PubMed、Embase、CRD、Cochrane 與 CETD & CEPS 電子資料庫，並依本案收案條件（如下表），於 2012 年 6 月 12 日進行搜尋（搜尋記錄請參見附錄表一），結果共得兩篇，均發表於 2011 年。

Population	Patients with acute coronary syndromes
Intervention	Ticagrelor OR brilinta
Comparator	Clopidogrel OR plavix
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), quality of life studies.
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

首先，一則依美國 Medicare 觀點執行的成本效用分析[26]，以 66 歲以上急性冠心症住診病人為對象，比較經基因篩檢後決定用藥（具 CYP2C19\*2 變異者改用 ticagrelor，其他病人使用 clopidogrel）或全面換用 ticagrelor 兩方案。該研究使用決策樹與馬可夫模型混合的決策分析模型，模擬病人開始治療後 5 年內的成本效益。

基本方案假設用藥期間為 12 個月，分析結果指出相較於經基因篩檢決定用藥的策略，全面換用 ticagrelor 的效果較佳但成本較高，ICER 值約為 10,059 美金/QALY；若延長用藥期間到 15 或 24 個月，則全面換用 ticagrelor 的 ICER 值上升到 12,334 或 18,682 美金/QALY；若以 50,000 美金/QALY 為閾值，則 Medicare 採用全面換用 ticagrelor 係符合成本效益之策略，且敏感度分析亦支持此結論的穩定性。

其次，另一則依義大利國家健康服務（National Health Service）觀點執行之成本效果分析[27]，以急性冠心症病人為對象，比較 clopidogrel 或 ticagrelor 兩方案。截至 2012 年 6 月 30 日止未查獲全文（經美國國家醫學圖書館及 OCLC 皆無法取得），無法說明其研究方法與決策分析模型。

基本分案假設用藥期間為 12 個月，分析結果指出相較於 clopidogrel，ticagrelor 的效果較佳但成本較高，ICER 值約為 10,621 歐元/QALY；若以 25,000 到 40,000 歐元/QALY 為閾值，則義大利 NHS 收載 ticagrelor 係符合成本效益之策略，且敏感度分析亦支持此結論的穩定性。

## 2. 廠商依台灣情境執行之經濟評估

### (1) 廠商經濟評估報告內容摘要

廠商申請資料提供一個依我國國情修改全球決策分析模型的經濟評估報告（以下簡稱 TW 報告）[28]，採用健保局觀點執行成本效果分析與成本效用分析，分別使用生命年（life years，以下簡稱 LYs）及 QALYs 為療效指標。該報告以急性冠心症病人為對象，比較 clopidogrel 75 mg 與 aspirin 合併治療或 ticagrelor 180 mg 與 aspirin 合併治療兩方案，兩種策略的用藥時間均以 12 個月為限。

該報告使用決策分析模型延展、模擬分析對象終生的成本與健康結果，以年為循環週期，並假設年折現率為 3% 對成本與健康效果進行折現。據廠商說明該模型與檢送 NICE 申請資料相同（模型架構請參見前五、(三) NICE（英國）內文所述），廠商同時提供檢送英國 NICE 申請單一科技評值（Single Technology Appraisal）之全文，題為「Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes」，以下簡稱 NICE 報告。

在 TW 報告中，分析對象係以 PLATO 試驗的收案條件為基礎，然該報告未說明我國急性冠心症病人之年齡、性別與病徵（不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞、ST 段上升型心肌梗塞）分布，以及模擬病人群的起始年齡。其模型架構得以捕捉病人在各種處方情境下出現心肌梗塞、中風或死亡所致的健康損失與成本花費。

該模型的療效參數來源主要係來自 PLATO 試驗，以其中 clopidogrel 組病人發生各項併發症的機率為背景值，佐以 PLATO 試驗報告 ticagrelor 相對於 clopidogrel 發生各項併發症的危險比（hazard ratio），以模擬 ticagrelor 組病人發生各項併發症的機率。該報告使用的本土參數包括：健保給付藥物、檢查及各項醫療服務之單價，中風及心肌梗塞病人每年醫療費用、全死因死亡機率與 clopidogrel 原廠藥市佔率；惟病人特質分布（年齡、性別、病徵等，未說明，可能來自 PLATO 試驗）、長期模型的轉移機率與各項併發症對應的危險比、各項醫療服務之利用量與效用權重均來自國外研究結果。

廠商的分析結果顯示，相較於 clopidogrel, aspirin 合併治療，ticagrelor, aspirin 合併治療的療效較佳（平均每人約增加 0.13 QALYs 或 0.15 LYs）但成本較高（平均每人約增加台幣 18,000 元），ICER 值約為 13.8 萬元/QALY 或 11.9 萬元/LY。廠商應用單因子敏感度分析，檢視折現率、短期模型的醫療成本與 QALY 計算方式、長期模型的轉移機率、成本與 QALY，以及 clopidogrel 藥價等參數對成本效益的影響，結果顯示 ticagrelor, aspirin 合併治療的 ICER 值約介於 11.2 萬元/QALY 到 18.1 萬元/QALY，其中長期模型中無併發症者的死亡風險比、clopidogrel 的藥費（以學名藥最低藥價估計）、短期模型中成本計算方式（假設各節點的醫

療成本不因治療策略而異) 影響結果幅度較大。

## (2) CDE 對廠商經濟評估報告之評論

對於廠商所提出的經濟評估報告，CDE 認為該報告的研究主題與研究設計切合廠商申請主張，得以回應政策制定者所關切的決策問題；整體執行品質尚可，在研究設計與模型架構有完整呈現，模型所採用的假設與參數皆有對應說明且多屬合理，惟部份參數之分析方法的說明略簡，CDE 以廠商補充之 NICE 報告比對說明未臻完整之處，仍有部分疑慮。就本土化的程度來看，該報告係以全球性決策分析模型為基礎，主要就各項醫療成本蒐集國內資料，以反應國內的醫療成本；然在流行病學資料上，僅以我國生命表反應病人死亡率，並未說明台灣急性冠心症病人之年齡、性別與病徵分布，尤其是決策分析模型含隨年齡遞增的死亡機率，應報告分析對象的起始年齡；故 CDE 認為該經濟評估之分析結果反應我國臨床治療現況略有限制。

同時，CDE 認為廠商 TW 報告有以下三點主要限制：

- A. 決策情境本土化：廠商自述模型中除了部分參數有進行本土化，其餘參數均引用或衍伸自 PLATO 試驗；CDE 評估 TW 報告之研究設計與執行方法，認為此報告有兩項重要限制如下：
  - (a) 該報告設定之對照策略與現行給付規定略有出入：廠商係依 PLATO 試驗將對照方案定義為 clopidogrel, aspirin 合併治療，並依該試驗設定治療期間上限，但此假設與現行給付條件不同；CDE 認為宜採情境敏感度分析，以討論、說明此項假設對分析結果的影響。
  - (b) 該報告未說明國內急性冠心症病人的個人特質，與國內病人使用 clopidogrel 的健康結果(對照治療的事件發生率)；CDE 認為宜以文獻回顧蒐集相關資料，若查有資料，應繼而比較國內臨床與 PLATO 試驗兩者結果的差異。
- B. 決策分析模型：廠商自述模型架構已經過英國 ERG 的檢驗，TW 報告未比較模擬結果與國內臨床觀察的異同；CDE 比對現有模型與廠商送 NICE 模型，發現兩者之轉移機率並不相同，據此認為此模型架構的分析結果需要進一步提供驗證說明。此外決策分析模型架構有兩項重要限制如下：
  - (a) 該模型架構無法反應病人出現治療不良反應事件(例如心搏過速、呼吸困難及出血)：據廠商說明在短期模型中應用 PLATO 試驗所觀察到的成本與健康生活品質權重，足以反應試驗期間觀察到的各項副作用；CDE 查廠商 TW 報告，未報告兩組醫療利用的估計值，亦未說明兩組出血、暈

眩等副作用的醫療成本，若相關假設與廠商提交 NICE 報告皆相同，則 CDE 可認同廠商已列計副作用之主張。

- (b) 該模型架構無法反應病人重複發生心肌梗塞或中風事件，或是併發心肌梗塞與中風事件：據廠商說明「模型中已考量 non-fatal MI、non-fatal stroke、post MI、post stroke 健康狀態，即可反應未來心血管事件再發所造成的成本增加、生活品質的降低及平均壽命損失等情況」；CDE 查轉移機率、醫療利用與效用權重，皆未列計復發或併發事件，故不認同廠商已列計併發症復發或併發之主張，認為此模型有過度簡化自然病史之虞。惟由 TW 報告之單維敏感度分析結果，推論此項限制對分析結果的影響甚微，故可接受此項限制。

C. 參數出處與估算方式：CDE 確認廠商 TW 報告中各項參數估計值與不確定性，認為以下參數之出處或估算方式仍有三點限制：

- (a) 長期模型中各項併發症的死亡危險比出處不明(例如長期馬可夫模型中路徑 1-4 及路徑 6 的轉移機率)，且與 NICE 報告數據不同。CDE 查相關假設大致與臨床觀察相仿，但仍認為廠商宜提供實證資料出處佐證。
- (b) 短期模型中效用權重之估算方式不明，且與 NICE 報告不同。CDE 認為廠商宜分開報告效用權重、存活時間與兩者乘積。
- (c) 未適當說明醫療服務利用之試算方式，雖查 NICE 報告有詳盡說明，但無法確認兩者是否完全相同；CDE 認為廠商宜分開報告單位成本、用量與兩者乘積。同時，以下兩項參數需要進一步確認：A. 於廠商報告附錄表三列舉之各項醫療資源費用參數，其中 reoperation due to bleedings 引用 69030B 術後出血或栓塞探查術—胸部，雖部份術式已納入 Tw-DRGs 給付，仍有低估之虞；B. 雖有說明藥費係依病人在一年其中的存活狀況來估算藥費，但未說明模型中兩組病人存活天數/用藥天數。

## 六、我國之適用性

### (一) 參考藥品選擇之建議依據

本品係以第一類新藥申請收載，若經藥事小組委員認定其臨床價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若本品不為第一類新藥，則 CDE 建議核價參考品之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2012 編碼為 B01AC24，屬「B01A：antithrombotic agents」的「B01AC：Platelet aggregation inhibitors excl. heparin」類，而同屬 B01AC 類的藥品共有 24 項[7]。

進而考量本品之申請適應症，目前我國健保收載之藥品中與本品適應症最為相近的藥品為 clopidogrel（ATC 碼為 B01AC04），其適應症包括「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。」及「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。」兩項，二者之治療地位相近，且二者間具有符合本次申請適應症之直接比較（head-to-head comparison）隨機對照臨床試驗。據此，CDE 建議以 clopidogrel 為可能的參考品選擇。

## （二）用在哪些病人群較符合成本效益

針對本案申請藥品，廠商依台灣情境執行之經濟評估報告並未提供次族群分析[28]。惟由 SMC 評估報告，廠商針對欲接受 PCI 的急性冠心症病人進行次族群分析，發現其 ICER 值略低於所有急性冠心症病人（3,428 英鎊/QALY versus 3,966 英鎊/QALY）[13]；此外由 NICE 評值報告，ERG 依急性冠心症病徵進行次族群分析，發現非 ST 段上升型心肌梗塞病人之 ICER 值略低於所有急性冠心症病人（7,215 英鎊/QALY versus 7,897 英鎊/QALY）[12]。

## （三）疾病負擔

國內一項研究使用全民健康保險研究資料庫，分析 2002 年到 2007 年間因急性冠心症住院人數（ICD-9-CM code：410、411 與 413），每年住院人數約介於 23,929 名到 26,880 名，粗盛行率介於每十萬人 105 例至 119 例，其中男性約佔 65%，平均入院年齡為 66 歲（ $\pm 13.4$  歲）[29]。

此外，根據國內一項前瞻性觀察研究，於 2008 年到 2010 年登錄到院 24 小時內出現急性冠心症徵狀之成年病人，共收錄 3,183 名病人，其中屬 ST 段上升型心肌梗塞者約佔 52%，非 ST 段上升型心肌梗塞者約佔 34%，不穩定型心絞痛者約佔 12%，另有 2% 為其他診斷[30]；在所有病人中，男性約佔 78%，平均收案年齡為 63 歲（ $\pm 13.6$  歲），然而在 ST 段上升型心肌梗塞病人群中，男性佔率相對較高（84%），且年齡較低（ $61 \pm 13.6$  歲）[30]。

關於急性冠心症病人使用抗血小板藥物的處方型態，前述研究報告急性冠心症病人離院時取得 clopidogrel, aspirin 合併治療的佔率約為 75%[30]。另一則前瞻

性觀察性研究 (Taiwan Acute Coronary Syndrome Descriptive Registry)，於 2004 年到 2006 年間登錄非 ST 段上升型心肌梗塞與不穩定型心絞痛之成年病人，共收錄 1,331 名病人，其中離院時取得 clopidogrel, aspirin 合併治療的佔率約為 64%，而年齡較長、血紅素低 (hemoglobin<10g/dl)、具缺血性中風病史、住院前曾使用 clopidogrel 者取得 clopidogrel 處方的機率較高，反之，非 ST 段上升型心肌梗塞病人取得 clopidogrel 處方的機率較低[31]。

該研究同時報告病人持續 clopidogrel, aspirin 合併治療的比例，在出院後 3、6、9 與 12 個月分別為 48%、31%、20%與 13%，受訪醫師表示停止 clopidogrel 處方的原因依序為醫師判斷(53%)、健保給付規定(25%)、考量藥價或總額(13%) 及安全性考量 (5%) [31]。

過去五年內 clopidogrel 逐年的申報金額約介於 10.9 億元到 18.0 億元，申報量的年成長率由 24%下降到 6%[32]；惟 clopidogrel 目前的給付規定不僅止於急性冠心症病人 (亦適用於近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，以及部分心房纖維顫動患者)，較 ticagrelor 申請適應症廣。

#### (四) 預算衝擊部份

依據廠商所提供之預算衝擊分析，若依廠商申請給付條件收載本品，比較急性冠心症病人群之治療現況 (clopidogrel 使用上限 9 個月) 與新給付情境 (clopidogrel 使用上限 9 個月或 ticagrelor 使用上限 12 個月並存)，其五年內的財務衝擊主要來自兩項因素：1. 以 ticagrelor 取代現行 clopidogrel，兩者每日藥費差異；及 2. 相較於 clopidogrel，ticagrelor 延長使用上限至 12 個月。基於前述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在適用抗血小板藥品病人群的市佔率約為 1%到 30%，所帶來的預算衝擊約在 300 萬元至 1.1 億元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 廠商參考衛生署統計室報告之歷年急性心肌梗塞病人住院人數，考慮急性冠心症盛行率與適用雙重抗血小板凝集藥物的比例 (dual antiplatelet therapy)，預估在第一年 (2012 年) 到第五年 (2016 年) 間約有 20,000 名至 23,000 名急性冠心症病人，其中接受雙重抗血小板凝集藥物約佔 70%，而 clopidogrel 在此病人群中的市佔率約為 99%。
2. 其中 ticagrelor 藥費依申請價格試算，假設用藥 12 個月；clopidogrel 藥費依原廠藥 Plavix<sup>®</sup>之給付價格試算，假設用藥 9 個月。
3. 預估 ticagrelor 第一年至第五年的市佔率各為 1%、10%、18%、25%及 30%。

CDE 針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. CDE 認為廠商提供預算衝擊分析試算表 (Microsoft Excel 檔案) 有助於增進驗證工作效率；惟個別參數之出處說明不足，選擇預測模型的合理性亦欠缺對應說明。
2. CDE 認為廠商所估算之急性冠心症病人人數有低估之虞：廠商提供兩則流行病學資料來源，其一依衛生署統計室報告之歷年急性心肌梗塞病人住院人數 (ICD-9-CM code: 410)，未納計不穩定型心絞痛與其他缺血性心臟病病人 [33]；其二為一則碩士論文，該研究採全民健康保險研究資料庫，分析歷年急性冠心症病人住院人數 (ICD-9-CM code: 410、411 與 413) [29]。廠商應用兩項資料所使用的平均年成長率試算基期不同，前者使用 2008 年到 2010 年 (三年)，後者使用 2004 年到 2007 年 (四年)，廠商未說明選擇預測模型的合理性。CDE 依據兩項資料最近三年數據試算平均年成長率，各為 2.6% 與 1.1%；以衛生署統計室為基礎之預測值為基礎方案估計值，逐年人數約介於 20,000 名到 23,000 名；並以另一則研究為基礎之預測值為高估計值，逐年人數約介於 26,000 名到 27,000 名。
3. CDE 認為廠商提出之接受雙重抗血小板凝集藥物佔率 (70%) 與我國一項前瞻性觀察研究登錄資料相近 (收案期間 2008 年到 2010 年，出院雙重抗血小板凝集藥物佔率 75%) [30]，應屬合理。
4. CDE 認為廠商提出之市佔率假設 (1%-30%) 假設可接受；惟 CDE 考量市佔率缺乏實證支持，提供敏感度分析結果供參。
5. CDE 認為廠商以原廠藥 Plavix<sup>®</sup> 之給付價格試算 clopidogrel 藥費，未能反應健保已收載 clopidogrel 學名藥之現況；惟 CDE 考量目前 clopidogrel 原廠藥市佔率仍高，此假設應屬合理。

CDE 根據前述評論調整部份參數假設，重新估算可能的預算衝擊結果如下：

1. 若將逐年病人數由 20,000 名到 23,000 名調整為 26,000 名到 27,000 名，則第一年至第五年之預算衝擊微幅增加達 400 萬元至 1.37 億元；惟第五年 ticagrelor 年度藥費略高於 2 億元。
2. 若將第一年至第五年的市佔率上下調整 50%，則第五年的淨預算衝擊介於 5,700 萬元到 1.7 億元；惟在市佔率高估計值下 (37.5% 與 45%)，第四年與第五年之 ticagrelor 年度藥費略高於 2 億元。

綜合上述，CDE 認為廠商提供的預算衝擊低估的可能性高，影響因素包括急性冠心症病人數、ticagrelor 市佔率與 clopidogrel 藥費估計值，經敏感度分析估計 ticagrelor 前五年的年度藥費約介於 700 萬元至 2.1 億元間，而導入 ticagrelor 之淨預算衝擊約介於 4,400 萬元至 1.4 億元間。

## 七、經濟評估結論

1. 查加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 與英國 SMC 皆有相關的 HTA 報告，其中僅有加拿大 CADTH 不建議收載，茲將各組織之給付建議與經濟考量分列如下：
  - (1) 加拿大 CADTH 不建議收載 ticagrelor，形成決策的經濟考量包括 A. 廠商提交的藥物經濟學研究具有幾項限制，CDEC 認為該研究未能適當呈現 ticagrelor 的成本效益及 B. ticagrelor 的每日藥費高過 clopidogrel；惟 CDEC 認為調降藥價將提升該藥品被收載的可能性。
  - (2) 澳洲 PBAC 建議以事前申請快速授權方式收載 ticagrelor，與 aspirin 併用於急性冠心症病人（包含心肌梗塞或不穩定型心絞痛），形成決策的經濟考量是 ticagrelor 具可接受的成本效益；但委員會關注 ticagrelor 處方於非急性冠心症病人所致的財務衝擊，故建議以事前申請快速授權（streamline authority required）的方式收載本品。
  - (3) 英國 NICE 建議 ticagrelor 與低劑量 aspirin 合併處方，用於成年急性冠心症病人，限用 12 個月，其中「ST 段上升型心肌梗塞病人限用於欲接受 PCI 者」，而「因不穩定型心絞痛住院者」之次族群必須併有一項風險因子方可使用 ticagrelor。形成決策的經濟考量是 ticagrelor, aspirin 合併治療在英國 NHS 應屬符合成本效益之治療選項，建議收載，並依 PLATO 試驗收案條件定義適用族群與治療時間上限。
  - (4) 英國 SMC 建議 ticagrelor 與 aspirin 合併處方，用於成年急性冠心症（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）病人，限用 12 個月。形成決策的經濟考量包括可接受的成本效益與財務衝擊，故建議收載並限制治療期間上限為 12 個月。
2. 廠商申請文件提供一則適用我國政策情境之成本效用分析，在健保局觀點下，相較於 clopidogrel, aspirin 合併治療，ticagrelor, aspirin 合併治療的 ICER 值約介於 11.2 萬元/QALY 到 18.1 萬元/QALY。CDE 認為該報告的研究主題與研究設計切合廠商申請主張，得以回應政策制定者所關切的決策問題；整體執行品質尚可，在研究設計與模型架構有完整呈現，模型所採用的假設與參數皆有對應說明且多屬合理，惟部份參數之分析方法的說明未臻完整。就本土化的程度來看，該報告係以全球性決策分析模型為基礎，主要就各項醫療成本蒐集國內資料，以反應國內的醫療成本；然而在對照方案與病人流行病學資料，未反應或未說明本土情境，故 CDE 認為該經濟評估之分析結果反應我國臨床治療現況略有限制。
3. 在預算衝擊部份，CDE 認為廠商提供的預算衝擊低估的可能性高，影響因素包括急性冠心症病人數、ticagrelor 市佔率與 clopidogrel 藥費估計值，經敏感



度分析估計 ticagrelor 前五年的年度藥費約介於 700 萬元至 2.1 億元間，而導入 ticagrelor 之預算衝擊約介於 4,400 萬元至 1.4 億元間。

## 參考資料

1. 常敏之. 急性冠心症的診斷與治療. [http://homepage.vghtpe.gov.tw/~cardiol/educate1\\_01.htm](http://homepage.vghtpe.gov.tw/~cardiol/educate1_01.htm). Accessed May 31, 2012.
2. 林少琳. 急性冠心症. <http://www.vghks.gov.tw/icu/pdf/18.pdf>. Accessed May 31, 2012.
3. 林少琳. 非 ST 上升型急性冠心症之治療. 高雄榮民總醫院加護醫學內科. <http://www.vghks.gov.tw/icu/doc09.htm>. Accessed May 31, 2012.
4. Yi Heng Li HIY, Chia Ti Tsai et al. 2012 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the management of ST-segment elevation myocardial infarction *Acta Cardiol Sin* 2012; (28): 63-89.
5. Christian W. Hamm J-PB, Stefan Agewall et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054.
6. R. Scott Wright JLA, Cynthia D. Adams et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *Journal of the American College Cardiology* 2011; 57: 1920-1959.
7. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2012. Accessed May 31, 2012.
8. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>. Accessed May 31, 2012.
9. 中央健康保險局. 全民健康保險藥品給付規定 - 101 年版. <http://www.nhi.gov.tw/search/search.aspx>. Published 2012. Accessed May 31, 2012.
10. TICAGRELOR (Brilinta – AstraZeneca) Indication: Prevention of Thrombotic Events in Acute Coronary Syndromes. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Brilinta\\_Dec-20-11.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Brilinta_Dec-20-11.pdf). Published 2011. Accessed May 31, 2012.
11. Ticagrelor, tablet, 90 mg, Brilinta® . Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-ticagrelor-july11>. Published 2011. Accessed May 31, 2012.
12. TA236 Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. National Institute for Health And Clinical Excellence.

- <http://publications.nice.org.uk/ticagrelor-for-the-treatment-of-acute-coronary-syndromes-ta236>. Published 2011. Accessed May 31, 2012.
13. Ticagrelor film-coated tablets (Brilique®) No. (699/11). Scottish Medicines Consortium.  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/699\\_11\\_ticagrelor\\_Brilique/ticagrelor\\_Brilique](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/699_11_ticagrelor_Brilique/ticagrelor_Brilique). Published 2011. Accessed May 31, 2012.
  14. Bellemain-Appaix A. BD, Beygui F., Silvain J. et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(19): 1542-1551.
  15. Navarese E.P. VM, Schaffer A. Surian et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized trials. *QJM* 2011; 104(7): 561-569.
  16. (CHMP) Cfmpfhu. European Public Assessment Report\_Assessment Report for Brilique. European Medicines Agency.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human\\_med\\_001398.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human_med_001398.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Published 2011. Accessed.
  17. Single technology appraisal (STA)\_Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. AstraZeneca UK Ltd. Published Nove. 12, 2010. Accessed.
  18. Ping-I Hsu K-HLaC-PL. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 791-798.
  19. Vamsi Krishna GADaSK. The role of platelet reactivity and genotype testing in the prevention of atherothrombotic cardiovascular events remains unproven. *Circulation* 2012; 125: 1288-1303.
  20. Health UNIo. ClinicalTrials.gov.  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ticagrelor>. Accessed June 08, 2012.
  21. TICAGRELOR (Brilinta – AstraZeneca) Indication: Acute Coronary Syndromes (ACS). Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC).  
[http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr\\_tracking\\_Brilinta\\_pre-noc.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_tracking_Brilinta_pre-noc.pdf). Published 2010. Accessed May 31, 2012.
  22. CG48 MI – secondary prevention. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://publications.nice.org.uk/mi-secondary-prevention-cg48>. Published 2007. Accessed May 31, 2012.
  23. TA152 Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease. National Institute for Health And Clinical Excellence.

- <http://publications.nice.org.uk/drug-eluting-stents-for-the-treatment-of-coronary-artery-disease-ta152>. Published 2008. Accessed May 31, 2012.
24. CG94 Unstable angina and NSTEMI. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://publications.nice.org.uk/unstable-angina-and-nstemi-cg94>. Published 2010. Accessed May 31, 2012.
  25. Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/guidetothemethodsoftechnologyappraisal.jsp>. Published 2012. Accessed May 31, 2012.
  26. Crespin DJ, Federspiel JJ, Biddle AK, Jonas DE, Rossi JS. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2011; 14(4): 483-491.
  27. Lucioni C, Mazzi S, Gozzo M, Lazzeri G. Economic evaluation of ticagrelor vs clopidogrel in ACS patients. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2011; 13(2): 53-64.
  28. Ticagrelor (Bilinta)用於治療患有急性冠心症之病患所執行之台灣國內藥物經濟評估報告; 2012.
  29. 謝棟漢. 高齡者急性冠心症之特性與預後分析. 台南, 台灣: 成功大學; 2009.
  30. Shyu K-g, Wu C-j, Mar G-y, et al. Clinical Characteristics, Management and In-Hospital Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome--Observations from the Taiwan ACS Full Spectrum Registry. *Acta Cardiologica Sinica* 2011; 27(3): 135-144.
  31. Cheng CI, Chen CP, Kuan PL, et al. The causes and outcomes of inadequate implementation of existing guidelines for antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome: the experience from Taiwan Acute Coronary Syndrome Descriptive Registry (T-ACCORD Registry). *Clinical cardiology* 2010; 33(6): E40-48.
  32. 藥品使用量分析. 行政院衛生署中央健康保險局. [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=713&webdata\\_id=2922](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=713&webdata_id=2922). Accessed 20120622.
  33. 衛生署統計系列(四)全民健康保險醫療統計. 行政院衛生署. [http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_2.aspx?now\\_fod\\_list\\_no=9513&class\\_no=440&level\\_no=1](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1). Accessed May 31, 2012.

## 附錄

### 附錄一 PLATO 試驗簡介

#### (1) 試驗主要目的：

去測試「對於具有 ST 段升高或非 ST 段升高的急性冠心症病人，ticagrelor 在預防心血管事件(包含由於血管因素導致的死亡、心肌梗塞或中風)方面，其療效優於(superior to) clopidogrel。」的假說

#### (2) 試驗設計：

PLATO 試驗為一第三期、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬(double dummy)、平行設計(parallel-group)、事件驅動(event-driven)的國際性試驗。約有 18000 名因為急性冠心症而住院的病人參與此項試驗。病人以 1:1 的比例被隨機分派至 ticagrelor 組或 clopidogrel 組。

#### (3) 受試者主要納入標準：

受試者來自於 43 個國家的 800 個不同的中心。納入試驗的主要標準為「年齡大於等於 18 歲，在隨機分派開始前 24 個小時，因為 ST 段升高或非 ST 段升高之急性冠心症而住院的病人。(由於缺乏 ticagrelor 合併血栓溶解劑(fibrinolysis)治療的安全性數據，所以，已給予血栓溶解劑藥物之 ST 段升高急性冠心症病人，將被排除於試驗之外。)

#### (4) 試驗藥物與治療方式：

Ticagrelor 組：起始劑量 180mg

維持劑量 90mg(一天兩次) + ASA 75mg ~ 325mg

Clopidogrel 組：起始劑量小於等於 600mg

維持劑量 75mg(一天一次) + ASA 75mg ~ 325mg

試驗時間：6~12 個月

#### (5) 療效指標：

主要療效指標為「事件的發生率。事件由心肌梗塞、中風或因血管因素造成的死亡等項目綜合而成。」

## (6) 試驗結果：

試驗從 2006 年 10 月至 2008 年 7 月為止，共納入年齡為 62 歲(中位數)之 18624 位受試者，其中，約 6% 為亞洲受試者。在這些受試者當中，其最終診斷為 ST 段升高之心肌梗塞者約占 38%，最終診斷為非 ST 段升高之心肌梗塞者約占 42%，最終診斷為不穩定型心絞痛者約占 16%。主要療效指標的結果顯示，在試驗第 12 個月，ticagrelor 組的複合事件發生率顯著少於 clopidogrel 組 (9.8% of patients vs. 11.7%; hazard ratio 0.84; 95% CI 0.77~0.92; P<0.001)。在出血(bleeding)方面的表現，若依照試驗所給予之主要出血(major bleeding)定義，兩組的表現沒有顯著的差異 (11.6% vs. 11.2%; p=0.43)。

## (7) 次族群分析：

試驗名稱	受試者族群	主要療效指標與結果 (ticagrelor 組 vs. Clopidogrel 組)
PLATO-INVASIVE	PLATO 試驗 18624 位受試者中，72% 的受試者被建議接受介入性治療，這其中，49.1% 被診斷為 STEMI、50.9% 被診斷為 NSTEMI 或 UA。76.8% 的受試者在初次入院時接受了 PCI、5.8% 的受試者接受 CABG 治療。	心血管因素造成的死亡+心肌梗塞+中風 9.0% vs. 10.7% (HR 0.84; 95% CI 0.75-0.94; p=0.0025)
PLATO-MEDICAL	PLATO 試驗 18624 位受試者中，28% 的受試者被給予非侵入性治療 (non-invasive treatment)，其中，約 8.5% 的受試者為 STEMI，約 56% 為 NSTEMI，約 35% 為 UA。	心血管因素造成的死亡+心肌梗塞+中風 12.0% vs. 14.3% (HR 0.85; 95% CI 0.73-1.00; p=0.045)
PLATO-STEMI	PLATO 試驗 18624 位受試者中，有 40.5% (7544 人) 的受試者符合 STE-ACS 定義。在受試者出院時，還有額外的 886 位被給予 STEMI 的診斷。	心血管因素造成的死亡+心肌梗塞+中風 9.4% vs. 10.8% (HR 0.87; 95% CI 0.75-1.01; p=0.07)
PLATO-DIABETES	PLATO 試驗 18624 位受試者中，有 25% (4662 人) 的受試者患有糖尿病，其中，96% 為第二型糖尿病患者。被隨機分派時，有四分之一的受試者都在接受長期胰島素治療，84% 在接受糖尿病的藥物治療。	心血管因素造成的死亡+心肌梗塞+中風 非糖尿病患者 8.4% vs. 10.2% (HR 0.83; 95% CI 0.74-0.93; p=0.49) 糖尿病患者 14.1% vs. 16.2% (HR 0.88; 95% CI 0.76-1.03; p=0.52)

試驗名稱	受試者族群	主要療效指標與結果 (ticagrelor 組 vs. Clopidogrel 組)
PLATO-GENETICS	PLATO 試驗 18624 位受試者中，55%的受試者願意提供其血液樣本以進行基因檢測。本次族群分析的受試者特性與 PLATO 試驗差異較大之處為種族的差異。PLATO 試驗中，92%為白種人，而本次族群分析則有 98%為白種人。	心血管因素造成的死亡+心肌梗塞+中風 任何程度功能喪失之等位機因組 8.6% vs. 11.2% (HR 0.77; 95% CI 0.60-0.99; p=0.0380) 無功能喪失之等位機因組 8.8% vs. 10.0% (HR 0.86; 95% CI 0.74-1.01; p=0.0608)
PLATO-CABG	PLATO 試驗 18624 位受試者中，10.2%的受試者進行冠狀動脈繞道手術，其中，94%的受試者在被隨機分派之前就已經接受阿司匹林 (aspirin) 治療。	心血管因素造成的死亡+心肌梗塞+中風 10.6% vs. 13.1% (HR 0.84; 95% CI 0.60-1.16; p=0.29) 兩試驗組在心肌梗塞或中風的發生率方面，無論在受試者接受手術時或者接受手術以後，都沒有差異。複合性指標的差異是由於心血管死亡率在兩組之間的差異所造成：4.1% vs. 7.9% (HR 0.52; 95% CI 0.32-0.85; p<0.01)

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20120531	'ticagrelor'/exp AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [english]/lim	15
	1950-2012		
EMBASE	20120531	'ticagrelor'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim	23
	1950-2012		
Cochrane Library	20120531	ticagrelor	0
	1800-2012		



附錄表二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20120612	(ticagrelor OR brilinta) AND (clopidogrel OR plavix) AND (acute coronary syndromes) AND (cost OR cost effectiveness OR quality of life) NOT Review[Publication Type]	8
Embase 1980-2012	20120612	('ticagrelor'/exp OR ticagrelor OR 'brilinta'/exp OR brilinta) AND ('clopidogrel'/exp OR clopidogrel OR 'plavix'/exp OR plavix) AND ('acute coronary syndromes'/exp OR 'acute coronary syndromes') AND ('cost'/exp OR cost AND effectiveness OR 'quality of life'/exp OR 'quality of life') AND ('article'/it)	11
Cochrane Library 1800-2012	20120612	ticagrelor	1
NHS Center for Reviews and Dissemination	20120612	ticagrelor	1
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20120612	ticagrelor	0