



家可士塔膠囊 5 毫克,10 毫克,20 毫克 (Juxtapid)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Juxtapid	成分	Iomitapide		
建議者	台灣安捷隆股份有限公司				
藥品許可證持有商	台灣安捷隆股份有限公司				
含量規格劑型	5 mg、10mg、20mg				
主管機關許可適應症	於民國 103 年 2 月 12 日部授食字第 1031400516 號公告新增訂為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥品，其適應症為「同合子家族性高膽固醇血症」。				
建議健保給付之適應症內容	同上				
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. 確診為同合子家族性高膽固醇患者。診斷同合子家族性高膽固醇血症 (HoFH) 須經：(A)遺傳基因檢測為同合子基因失常；或是(B)符合以下三種臨床徵狀：a. 皮膚/肌腱黃色瘤、角膜環；b. 未經藥物治療之 LDL-C>350mg/dl 且/或 TC>500mg/dl，c. 父母有高膽固醇血症（未經藥物治療之 TC>250mg/ml）或早發性冠心病； 2. 服用 statins 類藥物最高劑量仍無法控制血脂至治療目標者。				
	病人群	藥物治療	起始藥物治療血脂值	血脂治療目標值	處方規定
	已有心臟血管疾病或≥2個危險因子	低脂飲食控制，並使用傳統藥物使用3個月最大劑量治療後，仍無法達到治療目標者	Statin 治療後 TC>500/dl 或 LDL-C>200mg/dl	TC<160mg/dl 或 LDL-C<100mg/dl	第一年應每月抽血一次，第二年應每3-6個月抽血檢驗一次，同時注意副作用之產生，如肝功能異常或脂肪肝
	未有心臟血管疾病或<2個危險因子	低脂飲食控制，並使用傳統藥物使用6個月最大劑	Statin 治療後 TC>500/dl 或 LDL-C>200mg/dl	TC<200mg/dl 或 LDL-C<130mg/dl	肝功能異常或脂肪肝

	量治療後，仍無法達到治療目標者			
	3. 降低劑量或暫時停藥後肝功能指數仍持續升高、懷孕婦女及計畫懷孕者均皆建議停止使用本品。			
建議療程	視病人狀況不一而定，考慮的因素包括治療目標及治療反應，初始劑量為口服每日 5 mg (前 2 週)，然後每 4 週調整藥品劑量，每日最高劑量為 60mg。			
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥			
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付			

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、 參考品：本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據之後認為無合適之核價參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無相關的給付建議。

三、 相對療效與安全性(人體健康)：

相對療效實證為經系統性文獻搜尋所得一篇由 Cuchel 等人發表的文獻，此為單一治療組(single-arm)、開放標籤之第 3 期臨床試驗(同為美國 FDA 核准本品上市之指標性試驗)，共納入 29 名年齡大於 18 歲以上同合子家族性高膽固醇血症的病人(Ho-FH)，受試者均於接受其個人的降血脂療法之外，額外接受口服 lomitapide 連續給予 26 週的治療。主要療效指標為治療 26 週後於最高耐受劑量下 LDL 膽固醇濃度自基期以來的平均變化百分比，關鍵次要療效指標包括治療 26 週後，總膽固醇、ApoB 和三酸甘油酯自基期以來的平均變化百分比。

- 主要療效指標：第 26 週時，平均 LDL 膽固醇從基期(mean 8.7 mmol/L [SD 2.9]) 到療效期終點(4.3mmol/L [2.5]) 顯著下降了 50% (95% CI -62 to -39; p<0.0001)。整體而言，在 23 名患者中，LDL 膽固醇濃度降幅超過 25% 者有 19 人，而超過 50% 者有 12 人。
- 關鍵次要療效指標：於第 26 週時，總膽固醇、ApoB 和三酸甘油酯自基期以來的變化百分比與 LDL 膽固醇的變化百分比一致，分別為總膽固醇下降 46% (95% CI: -56 to -35)，ApoB 降低 49% (95% CI: -60 to -38) 和三酸甘油酯降低 45% (95% CI: -61 to

-29; $p < 0.0001$)。

- 安全性：lomitapide治療期間最常通報的事件為胃腸道事件。

- 四、 醫療倫理：本品為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥品。
- 五、 成本效益：未查獲依國內政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
- 六、 財務衝擊：廠商估計 lomitapide 納入健保前五年內，年度藥費約在 8,100 萬元到 2.23 億元間，年度藥費等同於預算衝擊；單就 18 歲以上成年病人之情境分析，年度藥費約在 8,100 萬元到 1.62 億元間，年度藥費等同於預算衝擊。查驗中心認為廠商分析大抵合理，惟歷年來同合子家族性高膽固醇血症病人數有微幅增加的趨勢，隨著盛行個案增加，藥費可能隨之增加。若單就 18 歲以上成年病人之情境分析，查驗中心基於統計結果與歷年成長趨勢預測逐年病人數，並依廠商假設之逐年市場滲透率，估計年度藥費介於 1.20 億元到 2.13 億元間，年度藥費等同於預算衝擊。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品
商品名	Juxtapid
主成分/含量	Lomitapide
劑型/包裝	5 mg、10mg、20mg/capsule
WHO/ATC 碼	C10AX12
主管機關許可適應症	於民國 103 年 2 月 12 日部授食字第 1031400516 號公告新增訂為適用罕見疾病防治及藥物法」之藥品，其適應症為「同合子家族性高膽固醇血症」。
健保給付條件	擬訂中
健保給付價	擬訂中
仿單建議 劑量與用法	視病人狀況不一而定，考慮的因素包括治療目標及治療反應，初始劑量為口服每日 5 mg (前 2 週)，然後每 4 週調整藥品劑量，每日最高劑量為 60mg。
療程	每日一次，每月藥費
每療程 花費	擬訂中
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：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 103 年 3 月 12 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 103 年 3 月 12 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 103 年 3 月 12 日止查無資料。

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

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

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

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

【家可士塔膠囊 5 毫克,10 毫克,20 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 103 年 4 月 2 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

家族性高膽固醇血症（familial hypercholesterolemia；FH）是單基因型高膽固醇血症中最常見、也最嚴重的型態 [1, 2]。在脂質代謝相關遺傳性疾病中，家族性高膽固醇血症是臨床上與分子機制上最早獲得描述的一種疾病。在家族性高膽固醇血症病人身上，可觀察到的主要生化異常為血漿內存在大量低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）膽固醇；其成因為 LDL 受體途徑（可將血液循環中的 LDL 顆粒移到肝臟內）的功能下降。若未經治療，病人將提早發展出冠心病（coronary heart disease；CHD）。男性病人發生 CHD 的平均年齡為 40 至 45 歲，而女性病人一般則較晚 10 年發生。大部分的家族性高膽固醇血症病人都未獲得明確診斷，或者僅於首次發生冠狀動脈疾病事件後才獲得診斷 [2]。

1930 年代晚期，Müller 首先發現家族性高膽固醇血症是一種遺傳性疾病，可使具有血緣關係的個體罹患黃色瘤（Xanthomatosis）、高膽固醇血症，以及提早出現的 CHD [3]。1960 年代，Khachadurian 證實了家族性高膽固醇血症的基因—劑量效應（gene-dosage effect）：同合子家族性高膽固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia，簡稱 Ho-FH）的表現型會比異合子家族性高膽固

醇血症 (heterozygous familial hyper-cholesterolemia, 簡稱 He-FH) 更為嚴重 [4]。1970 年代中期更出現研究上重大突破：Brown 等人闡明了 LDL 受體途徑 [5]；Goldstein 與 Brown 爾後證明家族性高膽固醇血症是由 LDL 受體上的缺陷所引發 [6]，進而使作者獲得 1985 年的諾貝爾生理學或醫學獎 [7]。

估計全球每 300 至 500 人中即有 1 名異合子家族性高膽固醇血症，但在特定族群中異合子家族性高膽固醇血症則更為盛行；例如：founder effect 已導致阿非利卡人 (Afrikaners) [8]、黎巴嫩基督徒 (Christian Lebanese) [9]及魁北克人 [10] 中家族性高膽固醇血症相關突變的帶原比例分別達到 100 分之一、170 分之一及 270 分之一 [2]。而在同合子家族性高膽固醇血症或複合異型合子家族性高膽固醇血症 (compound heterozygous FH) 方面，族群盛行率則估計為一百萬分之一，而阿非利卡人、黎巴嫩基督徒及魁北克人則分別為 30,000 分之一、100,000 分之一，以及 275,000 分之一 [8-10]。

家族性高膽固醇血症的臨床診斷乃根據下列各項完成：個人與家族病史、理學檢查結果，以及血漿內的膽固醇濃度 [2]。不過，針對家族性高膽固醇血症的表現型診斷 (phenotypic diagnosis)，目前並沒有國際上公認的診斷標準 [2]。目前所使用的三種診斷標準包括：Dutch Lipid Clinic Network 標準、Simon Broome Register Group 標準，以及 MED-PED (Make Early Diagnosis - Prevent Early Death) 標準 [11-13]。這些診斷標準之間的差異在於：是否需要進行 DNA 檢測，及其診斷有效性 [2]。而在同合子家族性高膽固醇血症方面，目前也沒有國際上公認的表現型診斷標準；不過，Raal 與 Santos 近期曾對此進行回顧，並提出診斷同合子家族性高膽固醇血症時一般是根據下列條件：10 歲之前出現黃色瘤，且未治療時的 LDL-膽固醇為 500 mg/dL (13.0 mmol/L) [14]。

對於家族性高膽固醇血症而言，除了藥品治療外，飲食和生活型態的調整也很重要 [15]。HMG-CoA 還原酶抑制劑 (即 statin 類藥品) 目前是治療家族性高膽固醇血症時最常見的藥品 [15]。不過，要讓 statin 類藥品發揮功效，病人體內必須仍殘存部分的 LDL 受體功能 [2]，因此 statin 類藥品對於完全無受體的同合子家族性高膽固醇血症無效 [2]。針對罹患同合子家族性高膽固醇血症者，過去的研究已證實：有效的降血脂療法能夠減少死亡率，亦可減少重大不良心血管事件 [15]。另外研究也顯示：以 ezetimibe 加入既有之 statin 療法時，能有效降低 LDL 膽固醇；不過，在 2 年的追蹤期間，並未觀察到此療法能使頸動脈內膜-中層厚度獲得改善 [16]。

根據美國國家血脂協會 (National Lipid Association; NLA) 的建議，家族性高膽固醇血症成年病人的治療目標為：利用 statin 療法使低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 濃度下降幅度達到 50% (含) 以上 [17, 18]。針對 CVD 風險較高的家族性高膽固醇血症病人 (包括罹患臨床上顯著之 CVD 或動脈粥狀硬化性疾病、

罹患糖尿病、具有早年罹患CVD之家族病史、目前為吸菸者、具有2項〔含〕以上的CVD風險因子，或Lp(a)濃度達到50 mg/dL〔含〕以上者），則應積極治療至LDL-C濃度降到未滿100 mg/dL為止 [19]。為達成此等程度的LDL-C下降效果，可能會需要用到最高劑量的強效statin類藥品 [19]。而針對使用最大耐受劑量之statin療法時LDL-C濃度下降幅度仍未達至少50%的病人，或LDL-C濃度持續維持在至少160 mg/dL（或非HDL-C濃度至少為190 mg/dL）的病人，則應加入其他降LDL-C療法 [19]。同樣地，在CHD風險高的家族性高膽固醇血症病人身上，通常也會需要併用多種降LDL-C療法，才能達成較積極的LDL-C濃度目標（< 100 mg/dL）以及非HDL-C濃度目標（< 130 mg/dL） [17-19]。在這些病人中，不會將HDL-C視為一項治療目標 [18]。

根據 NLA 的建議、NCEP ATP III 治療指引與 NICE 治療指引，應以 statin 類藥品作為 FH 病人的第一線療法[19-21]。在家族性高膽固醇血症病人身上，較緩和的降血脂類 statin 藥品通常不足以使 LDL-C 濃度下降幅度達到 50%以上 [19]。一項比較各劑量療效的研究顯示：在罹患高膽固醇血症但 LDL-C 濃度下降幅度仍未達 50%以上的病人中，使用 atorvastatin 10 mg 和 20 mg，其療效勝過 simvastatin、pravastatin、lovastatin 或 fluvastatin [22]。因此，家族性高膽固醇血症病人常需要使用較高劑量的 statin 類藥品[19]。Ezetimibe 若與 statin 類藥品（如 atorvastatin 和 simvastatin）併用，相較於單用 statin 的情況，前者可使 LDL-C 濃度額外顯著下降 17%至 23% [16, 23]。根據 statin 藥品的劑量而定，ezetimibe（可抑制腸道對膽固醇的吸收）的加入在 He-FH 病人身上可使 LDL-C 濃度約降低 43%至 70%，而在 Ho-FH 病人身上則降低 21%（與 statin 類藥品約有 14%的差距） [16, 23-26]。

LDL分離術（apheresis）是一種較為激進的家族性高膽固醇血症療法，係於體外將含有apoB的脂蛋白自血液循環中移除 [2]。LDL分離術適用於患有同合子家族性高膽固醇血症或複合異型合子家族性高膽固醇血症的病人，以及有證據顯示罹患CHD且藥品治療無效的異型合子家族性高膽固醇血症病人 [27, 28]。值得注意的是，LDL分離術可改善CHD預後、粥狀動脈硬化和主動脈纖維化的惡化、內皮細胞功能以及凝血功能，而且已獲得國際性治療指引的支持 [29]。同合子家族性高膽固醇血症病人若不適合接受LDL分離術，則應考慮接受肝臟移植等治療方式 [30]。

本申請藥品口服 lomitapide 是一種微粒體三酸甘油酯運輸蛋白（microsomal triglyceride transport protein，MTP）抑制劑 [31]。針對治療同合子家族性高膽固醇血症，美國食品藥物管理局（FDA）分別於 2012 年 12 月及 2013 年 1 月核准口服 lomitapide 及皮下注射 mipomersen 為罕見疾病用藥（orphan drug）的資格及許可其上市 [31]，美國食品藥物管理局核可適應症為「用於已正進行飲食控制及使用降血脂藥品治療之同合子家族性高膽固醇血症病人以降低其 LDL-C、

apoB、total cholesterol 以及 non-HDL-C 之輔助療法」[31-33]，且對於 lomitapide 及 mipomersen 兩者藥品皆要求須加註安全性(肝毒性)警語及執行藥品風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategy Program, REMS)[31-33]。Lomitapide 及 mipomersen 無直接比較研究，其他有關兩藥品之主要比較整理如附錄表一 [32, 33]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本申請藥品 lomitapide 為行政院衛生福利部認定適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥品(部授食字第1031400516號)，其適應症為「同合子家族性高膽固醇血症」[34]。另依WHO ATC code查詢，lomitapide之ATC code為C10AX12(C10AX Other lipid modifying agents)[35]。而與本品ATC code 前五碼相同之藥品包括：probuocol(C10AX02)[35]，其衛生福利部核可適應症為「高膽固醇血症」[36]；ezetimibe(C10AX09)[35]，其衛生福利部核可適應症為「高膽固醇血症、同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)」[36]。
2. 於行政院衛生福利部食品藥物管理署，西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢，於適應症(藥品)部分以關鍵字「同型接合子家族性高膽固醇血症」或「同型接合子性」查詢，共有4張衛生福利部核准含Simvastatin/Ezetimibe成分藥品(核可適應症為「原發性高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症(H₀FH)」)及1筆單方ezetimibe藥品 [36]。
3. 關於Ezetimibe(如Ezetrol Tablets)或Ezetimibe + simvastatin(如Vytorin 10/20mg、Vytorin 10/10mg)之相關給付規定為第2節 心臟血管及腎臟藥品 Cardiovascular-renal drugs，2.6.降血脂藥品 Drugs used for dyslipidemia
 - 2.6.1. 全民健康保險降血脂藥品給付規定表(86/1/1、87/4/1、87/7/1、91/9/1、93/9/1、97/7/1) [37]
 - 2.6.2. Ezetimibe(如Ezetrol Tablets)：(94/6/1)

原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症(植物脂醇血症)患者並符合下列條件之一者 [37]：

 - I. 符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表且對 Statins 類藥品發生無法耐受藥品不良反應(如 Severe myalgia、Myositis)者。
 - II. 符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表經使用 Statins 類藥品單一治療3個月未達治療目標者，得合併使用本案藥品與 Statins 類藥品。
 - 2.6.3. Ezetimibe + simvastatin(如Vytorin 10/20mg、Vytorin 10/10mg) [37]：(95/12/1)：

限用於原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症(H₀FH)病人並符合全民健康保險降血脂藥品給付規定表者 [37]。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
C10AX11 Mipomersen	同合子家族性高膽固醇血症。病人須經基因檢測確診為同合子家族性高膽固醇血症，才可使用本藥品。 (衛生福利部認定適用“罕見疾病防治及藥品法”之藥品“antisense inhibitor of apolipoprotein B-100, 200mg injection” (署授食字第 1001403248 號))	200 mg/1 ml, 1 ml/vial 200mg/1ml, 1ml/pre-filled syringe	200 mg/1ml	健保未收載

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。

(二) PBAC (澳洲)

至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。

(三)NICE (英國)

至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。

至 2014 年 3 月 12 日止，查無 lomitapide 用於家族性高膽固醇血症之療效評估報告結果。

另外，關於家族性高膽固醇血症於英國之盛行率及臨床治療指引 (CG71) 摘要如下 [38]:

高膽固醇血症的定義為血中存在高濃度的膽固醇。原發性高膽固醇血症常與潛在的基因性成因有關；這可能包括特定基因的缺陷(如家族性高膽固醇血症)，或者更常見的多基因性高膽固醇血症(多項基因與飲食及其他因子[如缺乏運動]產生交互作用所致)。FH 的特徵為血中低密度脂蛋白 (LDL) 膽固醇濃度從出生時便上升、持續終生，而且可能促成粥狀動脈硬化與冠心病提早形成 [38]。

大部分的家族性高膽固醇血症病人都只有從一名親代遺傳到一個具有缺陷的家族性高膽固醇血症基因，因此為異合子家族性高膽固醇血症 (He-FH)。通常伴隨 He-FH 所出現的血清 LDL 膽固醇濃度上升現象 (一般定義為 LDL 膽固醇濃度 > 188 mg/dL [4.9 mmol/L])，在 50 歲男性中會使冠心病的發生風險上升超過 50%，而在 60 歲女性中也會至少上升 30%。在英國人口中，異合子家族性高膽固醇血症 (He-FH) 的盛行率估計為 500 分之一，約影響到 122,000 人。重度異合子家族性高膽固醇血症(He-FH)是所有異合子家族性高膽固醇血症(He-FH)病人族群中的一小群人，包括：正接受最大耐受劑量之降血脂療法，但 LDL 膽固醇濃度 \geq 200 mg/dL (5.2 mmol/L) 且患有冠心病、或者 LDL 膽固醇濃度 \geq 300 mg/dL (7.8 mmol/L) 且冠心病罹患風險高的病人 [38]。

在極少數情況下，個體可能從雙親各遺傳到一個基因缺陷，因而罹患同合子家族性高膽固醇血症 (Ho-FH)。在同合子家族性高膽固醇血症 (Ho-FH) 病人身上，LDL 膽固醇濃度會顯著上升 (通常超過 500 mg/dL [13 mmol/L])。同合子家族性高膽固醇血症 (Ho-FH) 病人有特別高的風險提早發展出心血管疾病，因為長期較高的膽固醇會加速脂肪沉積物於動脈中的堆積(此一過程稱為粥狀動脈硬化)。若未經治療，合子家族性高膽固醇血症 (Ho-FH) 病人往往會在 30 歲之前死亡。同合子家族性高膽固醇血症 (Ho-FH) 在英國人口中的盛行率估計為一百萬分之一，約影響到 61 人 [38]。

數項介入措施可用以處置家族性高膽固醇血症。英國國家健康暨臨床醫學研

究院 (NICE) 71 號臨床指引 (CG71) 建議 [38]：

1. 應以 statin 類藥品作為第一線降血脂藥品療法。
2. 針對初始 statin 療法經適當調升劑量後仍未能控制 LDL 膽固醇的情況，或者在病人無法耐受劑量調升的案例中，則建議以 ezetimibe 併用原先的 statin 療法。
3. 若病人存在初始 statin 療法的禁忌症，或無法耐受 statin 類藥品，則建議使用 ezetimibe 單藥療法。
4. CG71 更進一步建議：針對禁止使用或無法耐受 statin 類藥品或 ezetimibe 的 FH 病人，應將其轉介至專科醫師處，並考慮利用膽酸結合劑（樹脂）、菸鹼酸或 fibrate 類藥品進行治療。
5. 針對 Ho-FH 病人，若其病症對於血脂調整藥品療法無療效反應，則 CG71 建議以 LDL 分離術 (LDL apheresis) 加以治療。
6. CG71 也建議以 LDL 分離術治療特殊的 He-FH 案例，例如：儘管接受最大耐受劑量之血脂調整藥品療法，以及最佳的內外科療法，但仍出現漸進性、有症狀之冠心病的病人。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 3 月 12 日止查無 lomitapide 之臨床療效評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻搜尋方法

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

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

Population	納入條件：同合子家族性高膽固醇血症
Intervention	lomitapide
Comparator	無設限
Outcome	LDL 膽固醇變化。Apolipoprotein B、總膽固醇和

	非 HDL 膽固醇的變化百分比。Lipoprotein(a)、三酸甘油酯、極低密度脂蛋白、HDL 膽固醇、apolipoprotein A1、及 LDL：HDL 膽固醇比的變化百分比
Study design	隨機分派研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/ Embase 等文獻資料庫，於西元 2014 年 03 月 12 日，經以 (lomitapide and familial hypercholesterolemia and randomized 或 lomitapide and familial hypercholesterolemia)^a 做為關鍵字進行文獻搜尋。繼而由研究人員逐一閱讀上述文獻紀錄之摘要，評斷符合收錄條件之文章；在查詢結果部份，查無 lomitapide 與 ATC 分類碼前五碼相同藥品 probucol、ezetimibe 或 mipomersen 之直接比較研究文獻。在 lomitapide 的相關臨床研究中，僅有一篇為針對適應症為罹患「同合子家族性高膽固醇血症」的病人 [39]，相關臨床療效研究內容摘要如後。

(五) 搜尋結果

針對「同合子家族性高膽固醇血症」之相關臨床試驗

Cuchel 等人於 2013 年發表的研究結果，此為 single-arm，開放標籤之第 3 期臨床試驗 [39]，共收納 29 名年齡大於 18 歲以上、已透過基因檢測或臨床評估^b 確認為同合子家族性高膽固醇血症的病人 (Ho-FH)。排除條件為參與試驗前 3 個月內曾接受重大手術、或曾經罹患肝臟疾病等^c。

試驗收錄的所有病人都會進入為期至少 6 週的導入期 (run-in phase)；此時會確立低脂飲食，並進行降血脂治療（包括分離術，以及飲食中補充維生素 E 和必需脂肪酸）。在第 3 期試驗所採用的低脂飲食中，會有小於 20% 的熱量來自脂肪。篩選期結束後將展開 26 週的療效期 (efficacy phase)，此時所有受試者都會在其個

^a ("BMS201038"[Supplementary Concept] OR "BMS201038"[All Fields] OR "lomitapide"[All Fields]) AND ("familial hypercholesterolaemia"[All Fields] OR "hyperlipoproteinemia type ii"[MeSH Terms] OR ("hyperlipoproteinemia"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "hyperlipoproteinemia type ii"[All Fields] OR ("familial"[All Fields] AND "hypercholesterolemia"[All Fields]) OR "familial hypercholesterolemia"[All Fields])

^b 曾經在未治療的情況下具有偏高的總膽固醇濃度（大於 13 mmol/L [500 mg/dL]）和三酸甘油酯濃度（小於 3.4 mmol/L [300 mg/dL]）；父母在未治療的情況下總膽固醇濃度都曾經大於 6.5 mmol/L (250 mg/dL)。其他診斷條件：在 LDL 受體的基因或其他可影響 LDL 受體功能的基因上，經證實兩個對偶基因都有突變，或者皮膚纖維母細胞的 LDL 受體活性小於正常值的 20%。

^c 排除條件：參與試驗前 3 個月內曾接受重大手術、患有鬱血性心臟衰竭、轉胺酶濃度曾經大於兩倍正常值上限或曾經罹患肝臟疾病、血清肌酸酐濃度大於 221 mol/L、濫用酒精或藥物、近期患有惡性腫瘤、患有慢性肺部疾病，或者已知患有吸收不良或腸道疾病。

人的降血脂療法以外，額外接受lomitapide的治療。

試驗藥品是口服每日5 mg (前2週)，然後每4週調整藥品劑量，最大劑量為每日60mg，連續給予26週 [37]。

主要療效評估指標 [37]

主要療效評估指標為治療26週以後於最高耐受劑量下，LDL膽固醇濃度自基期以來的平均變化百分比；此一指標係於第26週測量。

次要療效評估指標 [37]

包含其他血脂參數自基期以來的變化百分比，以及安全性評估項目，及肝臟脂肪含量變化的測量值。所有曾使用至少一劑lomitapide的病人，都會被納入直到治療第26週為止的主要和次要指標的評估（意向治療分析，intention-to-treat analysis）中。

結果 [37]（表四）

進入療效期有 29 名年滿 18 歲以上之同合子家族性高膽固醇血症患者，其中，有 23 人完成了療效期（26 週）和整體試驗（78 週）。

針對此試驗所收錄的病人，其基期特性中，在 *LDLR* 基因或可影響 LDL 受體功能性之基因的突變上，全部 29 名患者若非同合子，即為複合異型合子。

■ 藥品使用狀況 [37]

有 27 人接受 statin 類藥品的治療 (93%)，主要為 rosuvastatin 或 atorvastatin；22 人 (76%) 接受 ezetimibe 的治療（全都與一種 statin 併用）；3 人接受菸鹼酸的治療；1 人接受一種 fibrate 治療；1 人接受膽酸結合劑的治療。有 18 人 (62%) 經常接受分離術 (apheresis) 治療，頻率從每週一次到每 6 週一次不等。雖然已施行積極的降血脂治療，但基期時總膽固醇、LDL 膽固醇和 ApoB 濃度仍相當高。

■ 藥品方面的耐受性 (compliance) [37]

對於藥品服用的耐受性（定義為服用膠囊數佔應服用數目超過 80% 的病人數）在療效期內為 28 人 (93%)，在安全期內則為 22 人 (95%)。在 6 名停用 lomitapide 療法的患者中，2 人使用 5 mg 的劑量、2 人使用 10 mg、1 人使用 20 mg，還有 1 人使用 40 mg。

■ 藥品使用劑量分布 [37]

在 23 名完成試驗的患者中，療效期結束時曾經使用的最大劑量為 5 mg 者有 1 人；20 mg 者有 5 人；40 mg 者有 5 人；而 60 mg 者有 11 人。劑量分布狀況於第 78 週時仍保持約略相同。

■ 主要療效評估指標

平均 LDL 膽固醇從基期到療效期終點（第 26 週）顯著下降了 50%。

■ 關鍵次要療效評估指標

1. 第 26 週時，關鍵次要療效評估指標（總膽固醇、ApoB 和三酸甘油酯）自基期以來的變化百分比與 LDL 膽固醇的變化百分比一致。
2. 整體而言，在有第 26 週數據的 23 名患者中，LDL 膽固醇濃度降幅超過 25% 者有 19 人，而超過 50% 者有 12 人。第 26 週時，LDL 膽固醇濃度低於 2.6

mmol/L 者有 8 人，而濃度低於 1.8 mmol/L 者則有 1 人。根據 LDL 膽固醇的反應，有 3 人永久停用 LDL 分離術治療，另有 3 人於安全期（第 26 到第 78 週）內某個時間點曾延長兩次分離術治療之間的間隔。

3. Lomitapide 可使第 78 週時的 LDL 膽固醇顯著下降，雖然併用的降血脂療法可能有變動，或者 lomitapide 劑量曾受到調整。在總膽固醇、ApoB 和三酸甘油酯方面也通報出類似的療效結果。相較於基期，第 26 週和第 56 週時脂蛋白(a)濃度都顯著下降，但第 78 週時卻沒有顯著的差異。
4. HDL 膽固醇濃度在第 26 週時顯著下降，反映出 ApoA-I 濃度的下降。到了第 78 週時，HDL 膽固醇和 ApoA-I 都回到與基期近似的水準。

安全性

- Lomitapide 治療期間最常通報的事件在本質上為胃腸道事件（療效期內有 27 人，安全期內有 17 人）。
- 因胃腸道疾患而退出試驗的 3 名患者（10%），在第 12 週時即已永久停用 lomitapide。試驗期間無人死亡。29 名患者中有 3 人（10%）經歷嚴重不良事件：1 人經歷急性冠狀動脈症候群、心絞痛及下呼吸道感染、1 人因經血過多而接受非緊急性子宮切除術，還有 1 人出現胸痛症狀。有關使用 lomitapide 肝功能檢驗值，整理如表五。

討論

此試驗有數項侷限於判讀結果時需要納入考量；

- 此為一項非隨機、開放標示試驗。缺少對照組可能對療效數據的判讀帶來偏誤。
- 將接受分離術治療的病人納入，也可能為 LDL 膽固醇下降效果的評估帶來一項干擾因子；不過，作者認為由於已針對接受分離術治療的患者遵行明確的規則，不認為主要評估指標的結果會受到此一療法的存在干擾。

	基期 (n=29)	第 26 週 (n=23)		第 56 週(n=23)		第 78 週(n=23)	
		Change from baseline (%)	p value	Change from baseline (%)	p value	Change from baseline (%)	p value
總膽固醇, mmol/L	11.1 (3.5)	-46% (-56 to -35)	<0.0001	-39% (-51 to -27)	<0.0001	-35% (-48 to -22)	<0.0001
LDL cholesterol, mmol/L	8.7 (2.9)	-50% (-62 to -39)	<0.0001	-44% (-57 to -31)	<0.0001	-38% (-52 to -24)	0.0001
VLDL cholesterol, mmol/L	0.5 (0.3)	-45% (-61 to -29)	<0.0001	-28% (-48 to -10)	0.0185	-31% (-54 to -7)	0.0389

Non-HDL cholesterol, mmol/L	10.0 (3.4)	-50% (-61 to -39)	<0.0001	-44% (-57 to -31)	<0.0001	-39% (-53 to -25)	<0.0001
Triglycerides, mmol/L	1.0 (0.4 to 2.9)	-45% (-61 to -29)	<0.0001	-29% (-47 to -11)	0.0157	-31% (-54 to -8)	0.0368
ApoB, g/L	2.6 (0.8)	-49% (-60 to -38)	<0.0001	-45% (-57 to -33)	<0.0001	-43% (-56 to -29)	<0.0001
Lipoprotein (a), μ mol/L	2.4 (0.6 to 2.1)	-15% (-30 to 0.9)	0.0003	-19% (-31 to -8)	0.0111	-1% (-17 to 6)	0.5827
HDL cholesterol, mmol/L	1.1 (0.3)	-12% (-20 to -4)	0.0001	1% (-13 to 15)	0.954	-5% (-13 to 3)	0.1396
ApoA-I, g/L	1.2 (0.3)	-14% (-17 to -4)	0.0003	1% (-11 to 13)	0.568	-4% (-10 to 3)	0.1155

表五 有關使用 lomitapide 肝功能檢驗值 [31]

Peak ALT During Period	Efficacy Phase (人數=29)	Safety Phase (人數=23)	All HoFH pivotal (人數=29)	HoFH extension (人數=18)	All HoFH (人數=29)
≥ 2 倍正常值上限及 < 3 倍正常值上限	3 (10%)	4 (17%)	4 (14%)	0	3 (10%)
≥ 3 倍正常值上限及 < 5 倍正常值上限	4 (14%)	3 (13%)	6 (21%)*	2 (11%)	4 (14%)
≥ 5 倍正常值上限及 < 10 倍正常值上限 $\geq 5x$, $< 10x$ ULN	3 (10%)	2 (9%)	3 (10%)	1 (6%)	4 (14%)
≥ 10 倍正常值上限及 < 20 倍正常值上限	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (11%)	2 (7%)
≥ 20 倍正常值上限	0	0	0	1 (6%)	1 (3%)
Peak AST Abnormalities					
≥ 2 倍正常值上限及 < 3 倍正常值上限	4 (14%)	3 (13%)	4 (14%)	0	1 (3%)
≥ 3 倍正常值上限及 < 5 倍正常值上限	4 (14%)	2 (9%)	5 (17%)	2 (11%)	5 (17%)
≥ 5 倍正常值上限及 < 10 倍正常值上限 $\geq 5x$, $< 10x$ ULN	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (6%)	2 (7%)
≥ 10 倍正常值上限及 < 20 倍正常值上限	0	0	0	2 (11%)	2 (7%)
Source: FDA clinical reviewer's analysis of submitted HoFH-pivotal and -extension laboratory data [31]					

(六)建議者提供之資料

查驗中心在 2014 年 03 月 13 日收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中，主要為藥品 lomitapide 之主要相關臨床試驗，及疾病現況、流行病學資料、藥品作用機轉綜論等英文參考文獻，此部分已重點整理於報告內文中，在此段落不再贅述。

四、療效評估結論

1. 評估藥品 lomitapide 之 ATC code 為 C10AX12 (C10AX Other lipid modifying agents)。而查無 lomitapide 與 ATC 分類碼前五碼相同藥品 probucol (C10AX02) 或 ezetimibe (C10AX09) 之直接比較研究。
2. 在主要醫療科技評估組織部份，查無 lomitapide 用於同合子家族性高膽固醇血症 (Ho-FH) 之療效評估報告結果。
3. 在 lomitapide 用於家族性高膽固醇血症的相關臨床研究中，僅有一篇針對本申請藥品之適應症「同合子家族性高膽固醇血症」之 single-arm，開放標籤之第 3 期臨床試驗。重點摘要為：此為 single-arm，開放標籤之第 3 期臨床試驗，共收納 29 名年齡大於 18 歲以上同合子家族性高膽固醇血症的病人 (Ho-FH)。受試者都會在其個人的降血脂療法以外，額外接受口服 lomitapide 的每日 5 mg (前 2 週)，然後每 4 週調整藥品劑量，最大劑量為每日 60mg，連續給予 26 週。在結果部分，主要療效評估指標，平均 LDL 膽固醇從基期 (mean 8.7 mmol/L [SD 2.9]) 到第 26 週之療效期終點 (4.3mmol/L [2.5]) 顯著下降了 50% (95% CI -62 to -39; p<0.0001)。整體而言，在 23 名患者中 (第 26 週)，LDL 膽固醇濃度降幅超過 25% 者有 19 人，而超過 50% 者有 12 人。在安全性部分，lomitapide 治療期間最常通報的事件在本質上為胃腸道事件。此外，美國食品藥物管理局於核可上市同時要求 lomitapide 須加註安全性 (肝毒性) 警語及執行藥品風險評估暨管控計畫 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy Program, REMS)。
4. 本品之療效參考品：(1) 查無與 lomitapide ATC 分類碼前五碼相同藥品 probucol (C10AX02) 或 ezetimibe (C10AX09) 之直接比較研究；(2) 參考 NICE CG71 臨床治療指引，以及美國 FDA 核可之適應症「用於已正進行飲食控制及使用降血脂藥品治療之同合子家族性高膽固醇血症病人 (Ho-FH) 以降低其 LDL-C、apoB、total cholesterol 以及 non-HDL-C 之輔助療法」，本品

之臨床定位以配合現行治療藥品之合併療法最為可行；(3)其它 Ho-FH 治療方法包括 LDL 分離術、肝臟移植等，均非藥品治療；綜上考量，本中心認為 lomitapide 並無適當的療效參考品。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 3 月 12 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告，於 2014 年 2 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 未查獲 依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
建議者提供之資料	建議者未針對本次給付建議摘述相關經濟效益評估文 獻。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2014 年 3 月 12 日止，未尋獲加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 針對 lomitapide 用於「同合子家族性高膽固醇血症」之醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

截至 2014 年 3 月 12 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC) 針對 lomitapide 用於「同合子家族性高膽固醇血症」之醫療科技評估報告。

3. NICE (英國)

截至 2014 年 3 月 12 日止，未尋獲英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE) 針對 lomitapide 用於「同合子家族性高膽固醇血症」之醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

依據蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC) 於 2014 年 2 月發布的第 956/14 號建議[40]，因藥物許可證持有廠商未提出申請，故建議不收載 lomitapide 用於「同合子家族性高膽固醇血症」。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Patients with homozygous familial hepercholesterolemia
Intervention	lomitapide OR Juxtapid OR Lojuxta
Comparator	不設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only).
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase

等文獻資料庫，於 2014 年 3 月 3 日進行搜尋，搜尋關鍵字與記錄請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

就本案建議藥品 lomitapide，未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本案建議藥品之經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

據估計全球人口中異合子家族性高膽固醇血症（以下簡稱 He-FH）的盛行率約介於 1/300 到 1/500 間，而同合子家族性高膽固醇血症（以下簡稱 Ho-FH）的盛行率則相對較低，約為百萬分之一[17]；對照國內的狀況，低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）受體基因異常的發生率約為 1/500，而 ApoB、PSCK 基因異常的發生率約為 1/2,500，前述兩項基因變異約佔家族性高膽固醇血症病例的七成[41]，但未查獲國內 Ho-FH 的盛行率或發生率統計結果。

我國係於民國九十年三月十五日始認定 Ho-FH 為罕見疾病（中華衛署保字第 O 九 000 一七九七四號公告新增），由健保資料庫之重大傷病證明明細檔，分析民國九十年到九十九年間的因 Ho-FH 領有重大傷病卡的人數，擷取診斷代碼為 272.0 之人數：A801 同合子家族性高膽固醇血症（Homozygous familial hypercholesterolemia, ICD-9-CM code 272.0，再排除診斷名稱 icd9cm_cname 欄位為豆固醇血症者），發現病人數逐年增加，迄民國九十九年底，共有 26 人，其中已滿 18 歲者約佔五成。

Ho-FH 病人罹患早年心血管疾病（premature cardiovascular disease，簡稱 CVD）的風險高，繼而造成早逝（premature death）。相較於國人罹患 CVD 的平均年齡約為 52 歲，Ho-FH 病人罹患 CVD 的平均年齡約為 20 歲[42]；而 Ho-FH 病人之低密度脂蛋白膽固醇（LDL）受體活性是預測健康結果的重要指標，若 LDL 受體活性不及常人的 2%（LDL-receptor-negative），但未得適當治療，則多數病人的壽命未達 20 年；若 LDL 受體活性介於常人的 2% 到 25% 間（LDL-receptor-defective），但未得適當治療，則多數病人的壽命未達 30 年[43]。

家族性高膽固醇血症的治療指引，建議由 statin 單獨治療開始，若治療無效

繼而考慮 statin, ezetimibe 合併治療，若治療無效再以血漿換置方式執行 LDL 去除術 (LDL apheresis) 或考慮肝臟移植[17]。在我國，若病人需要以 LDL 去除術治療，必須透過專案申請方得獲得健保給付 (58027C 血液透析一次、門診、急重症透析，支付點數 4,100 點)，依病情每週或每兩週治療一次，每次療程約兩小時[44]，影響病家的日常生活。就台北榮總遺傳諮詢中心的專家表示，台灣病童長期接受 LDL 去除術的案例不多，而肝臟移植也受限於肝臟捐贈不足，在民國 94 年到 99 年間僅完成兩例 Ho-FH 病童換肝手術，且病人術後必須終生服用免疫控制藥物[45]。

(二)核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。

首先，本品在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 C10AX12，屬「C10A: Lipid modifying agents, plain」的「C10AX: Other lipid modifying agents」類[46]。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統，同屬 C10AX 共有 13 筆記錄，包括 probucol (C10AX02，未註銷藥證供 12 筆) 與 ezetimibe (C10AX09，未註銷藥證供 1 筆)，其中 probucol 的適應症為「高膽固醇血症」，而 ezetimibe 的適應症為「高膽固醇血症、同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)」；兩成分的適應症皆較本案評估藥品 lomitapide 的適應症廣。

繼而考量同治療類別藥品。根據臨床治療指引，Ho-FH 病人，經 statin、ezetimibe, statin 合併治療無效後，可考慮以 mipomersen 或本案評估藥品 lomitapide 作為後線治療選項[17]，惟 mipomersen 尚未經健保收載，故非合適的核價參考品選項。

另一方面，考量廠商建議給付規定為「經 statins 類藥物最高劑量仍無法控制血脂至治療目標者」，較前述臨床治療指引寬鬆，若未限於 ezetimibe, statin 合併治療的後線，則本品與 ezetimibe, statin 合併治療的臨床定位可能相近。惟經諮詢國內臨床專家意見，多數臨床醫師仍會建議病人經 ezetimibe, statin 合併治療無效後，再考慮使用本品，因此 ezetimibe, statin 合併治療可能不是合適的選項。

最後考量在此適應症中現有療效證據。本品的第三期臨床試驗為無對照的單組設計 (single-arm)，直接比較 (head-to-head comparison) 或間接比較分析未選用臨床治療選項為對照 (active comparators)，亦未可得合適的核價參考品選項。

綜觀上述，查驗中心認為本案藥品無合適的核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者（廠商）提供的預算衝擊分析，若依廠商建議給付條件收載 lomitapide，假設目標病人群的治療現況是：沒有其他藥物治療，又廠商無法估計新藥節省醫療服務費用的幅度，故無法納入分析；綜合比較治療現況與新給付情境，其五年內的財務衝擊即為 lomitapide 在 Ho-FH 病人的藥費，藥費主要受到兩個因素的影響：1. 目標病人數；2. lomitapide 在目標病人群的市場滲透率。基於上述情境，廠商估計本品修訂健保給付規定後之第一年到第五年間，年度藥費約在 8,100 萬元到 2.23 億元間，年度藥費等同於預算衝擊。

其後，中央健康保險署要求廠商單就本次建議給付規定，提供 lomitapide 用於 18 歲以上 Ho-FH 病人的預算衝擊分析（健保審字第 1030054328A 號函）。廠商依健保署建議提供評估結果（安捷隆健字第 2014031701 號函），惟考量國內臨床有低於 18 歲以下青少年病例，預計在第四年起屆滿 18 歲，即可適用健保給付規定的盛行個案數略增。綜合考量前述因素，廠商估計逐年用藥人數下修到 8 到 16 例，年度藥費約在 8,100 萬元到 1.62 億元間，年度藥費等同於預算衝擊。

廠商建議書之預算衝擊分析（第一版）採用的主要假設與理由分列如下：

1. 目標病人數，係基於以下資訊進行預估：(1) 參考國際流行病學統計數據與國內臨床專家經驗，估計全國盛行個案約為 23 例；(2) 假設前兩年限用於 18 歲以上的成年病人，第三年起開放使用於 18 歲以下的兒童病人（廠商說明 2014 年正在執行一項兒童用藥臨床試驗）；(3) 預估 18 歲以上的盛行個案約為 12 例。最後，廠商估計逐年用藥人數約介於 8 到 22 例。
2. 廠商主觀估計逐年市場滲透率介於特定比例（廠商機密資料，故未摘錄於本報告）。
3. 而 lomitapide 藥費，係基於以下三個假設而得：(1) 每年用藥的病人中，約有 15% 因個人狀況停藥；(2) 假設當年度停藥者，平均用藥天數約為 172 天，其餘用藥者，平均用藥天數為 365 天；(3) 依建議支付價格估計療程藥費。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且說明完整，引援國際流行病學數據之際，併同國內臨床專家意見以供對照，有助於支持預測結果在國內政策情境的適用性；惟未說明各項參數出處，亦未提供文獻，使驗證工作有窒礙難行之處。

2. 廠商依第三期臨床試驗之收案條件，假設前兩年限用於 18 歲以上的成年病人，但在廠商建議書之建議健保給付條件中未見相關說明，以致此項假設具不確定性。
3. 廠商預見未來可能擴增適用病人群，就此情境提供試算結果；然若能針對本次建議給付規定，單就 18 歲以上的成年病人提供試算結果，亦為政策制定的重要參考。
4. 查驗中心分析全民健康保險研究資料庫之重大傷病證明明細檔，比對逐年因 Ho-FH (ICD-9-CM code 272.0) 領有重大傷病卡的病人數，與其年齡分布，認為廠商估計用藥人數大抵合理。惟歷年來 Ho-FH 病人數或成年 Ho-FH 病人數皆有微幅增加的趨勢，隨著盛行個案增加，藥費可能隨之增加。

綜合上述，查驗中心認為廠商分析大抵合理，惟歷年來 Ho-FH 病人數或成年 Ho-FH 病人數皆有微幅增加的趨勢，隨著盛行個案增加，藥費可能隨之增加。若單就 18 歲以上成年 Ho-FH 病人之情境分析，查驗中心基於統計結果與歷年成長趨勢預測逐年病人數，並依廠商假設之逐年市場滲透率，估計年度藥費介於 1.20 億元到 2.13 億元間，年度藥費等同於預算衝擊。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析；三國亦尚未發布評估 lomitapide 用於同合子家族性高膽固醇血症之醫療科技評估報告。
2. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因素，認為本案藥品無合適的核價參考品。
3. 在預算衝擊部分，廠商估計 lomitapide 納入健保前五年內，年度藥費約在 8,100 萬元到 2.23 億元間，年度藥費等同於預算衝擊；單就 18 歲以上成年病人之情境分析，年度藥費約在 8,100 萬元到 1.62 億元間，年度藥費等同於預算衝擊。查驗中心認為廠商分析大抵合理，惟歷年來同合子家族性高膽固醇血症病人數有微幅增加的趨勢，隨著盛行個案增加，藥費可能隨之增加。若單就 18 歲以上成年病人之情境分析，查驗中心基於統計結果與歷年成長趨勢預測逐年病人數，並依廠商假設之逐年市場滲透率，估計年度藥費介於 1.20 億元到 2.13 億元間，年度藥費等同於預算衝擊。

參考資料

1. Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48(1): 1-18.
2. Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 651-659.
3. Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Medica Scandinavica* 1938; 95(S89): 75-84.
4. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; 37: 402-407.
5. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* 1981; 212(4495): 628-635.
6. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(4): 431-438.
7. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232(4746): 34-47.
8. Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, et al. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. *Br Med J* 1980; 281(6241): 633-636.
9. Fahed AC, Safa RM, Haddad FF, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: a genotype/phenotype correlation. *Mol Genet Metab* 2011; 102(2): 181-188.
10. Moorjani S, Roy M, Gagne C, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis* 1989; 9(2): 211-216.
11. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303(6807): 893-896.
12. Skopelitou K, Dhavala P, Papageorgiou AC, Labrou NE. A glutathione transferase from *Agrobacterium tumefaciens* reveals a novel class of bacterial GST superfamily. *PLoS One* 2012; 7(4): e34263.
13. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology* 1993; 72(2): 171-176.
14. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223(2): 262-268.
15. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with

- homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124(20): 2202-2207.
16. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-1443.
 17. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(2): 139-149.
 18. Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl): S18-29.
 19. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3): 133-140.
 20. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-3421.
 21. Minhas R, Humphries SE, Qureshi N, Neil HA. Controversies in familial hypercholesterolaemia: recommendations of the NICE Guideline Development Group for the identification and management of familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2009; 95(7): 584-587; discussion 587-591.
 22. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *The American journal of cardiology* 1998; 81(5): 582-587.
 23. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1023-1037.
 24. Avellone G, Di Garbo V, Guarnotta V, et al. Efficacy and safety of long-term ezetimibe/simvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Int Angiol* 2010; 29(6): 514-524.
 25. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105(21): 2469-2475.
 26. Robinson JG, Davidson MH. Combination therapy with ezetimibe and simvastatin to achieve aggressive LDL reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*

- 2006; 4(4): 461-476.
27. Thompson J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 31-38.
 28. Thompson GR. Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(6): 487-491.
 29. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(6): 492-498.
 30. Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15(3): 269-276.
 31. US FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Lomitapide. Available from:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> [Accessed March 13, 2014].
 32. Dixon DL, Sisson EM, Butler M, Higbea A, Muoio B, Turner B. Lomitapide and Mipomersen: Novel Lipid-Lowering Agents for the Management of Familial Hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Nurs* 2013.
 33. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and Mipomersen: Two First-in-Class Drugs for Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 129(9): 1022-1032.
 34. 「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」修正草案. Available from:
<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10660&chk=37cbddea-dec5-49df-9bf1-c3c945a93561¶m=pn%3D6%26cid%3D3%26cchk%3D46552e96-810a-42c3-83e1-bd5e42344633#.UyAbPCwVF9B> [Accessed March 12, 2014].
 35. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Accessed March 12, 2014].
 36. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. Available from:
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ejyfg32p1fuxjz55ywrqbl45\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024058](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ejyfg32p1fuxjz55ywrqbl45))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02024058) [Accessed March 12, 2014].
 37. 全民健康保險降血脂藥物給付規定：第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs，2.6.降血脂藥物 Drugs used for dyslipidemia. 行政院衛生署中央健康保險局. Available from
[http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版\(整份帶走\).doc](http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版(整份帶走).doc) Accessed 20130416.
 38. NICE clinical guidelines. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. CG71. 2008 August. Available from:
<http://publications.nice.org.uk/identification-and-management-of-familial-hypercholesterolaemia-cg71> [Accessed March 12, 2014].

39. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381(9860): 40-46.
40. Scottish Medicines Consortium. Lomitapide (Lojuxta®) for adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering medicinal products with or without low density lipoprotein (LDL) apheresis in adult patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH). No. (956/14). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/956_14_lomitapide_Lojuxta/lomitapide_Lojuxta. Published 2014. Accessed February 27, 2014.
41. 郭惠珍. 疾病資料庫：同合子家族性高膽固醇血症(Homozygous familial hypercholesterolemia). 疾病資料庫. http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/database/disease/Homozygous_familial_hypercholesterolemia.htm. Published 2006. Accessed March 3, 2014.
42. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology* 2008; 102(11): 1438-1443.
43. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation* 2003; 111(12): 1795-1803.
44. 郝雪卿. 疾病資料庫：台中榮總應用血漿分離術 治療高膽固醇血症. 疾病資料庫. http://www.genes-at-taiwan.com.tw/genehelp/database/disease/Homozygous_familial_hypercholesterolemia_news_3.htm. Published 2004. Accessed March 3, 2014.
45. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 全民健康保險藥事小組會議參考資料：Kynamro Inj (Antisense inhibitor of apolipoprotein B-100) 醫療科技評估報告. 衛生福利部中央健康保險署. Published 2013. Accessed February 28, 2014.
46. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2014. Accessed February 27, 2014.
47. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9719): 998-1006.

附錄

附錄表一、Effects of Lomitapide and Mipomersen on Atherogenic Lipoprotein Parameters in hoFH (Phase 3 Studies) [33]		
	Lomitapide* (n=29)	Mipomersen† (n=34)
總膽固醇		
Baseline, mg/dL	428	502
Mean change, %	-36	-21
LDL cholesterol		
Baseline, mg/dL	336	440
End point, mg/dL	190	324
Mean change, %	-40	-25
Non-HDL cholesterol		
Baseline, mg/dL	386	463
Mean change, %	-40	-25
ApoB		
Baseline, mg/dL	260	280
Mean change, %	-39	-27
Lipoprotein (a)		
Baseline, mg/dL	66	60
Change, %	-13	-32
*Based on values at 26 weeks in all 29 subjects in an intention-to-treat analysis with the last observation carried forward. Change from baseline was statistically significant for all parameters. (single-arm, 開放標籤之第3期臨床試驗)[39]		
†Based on values obtained at the visit closest to 14 days after the last dose of study treatment. Change from baseline was statistically significant for all parameters. (隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第3期臨床試驗)[40]		

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 1950-2014	20140303	#1 lomitapide OR Juxtapid OR Lojuxta #2 (((economic)) OR (cost))) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 #1 AND #2	6
EMBASE 1980-2014	20140303	#1 lomitapide OR Juxtapid OR Lojuxta #2 (((economic)) OR (cost))) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 #1 AND #2 filter publication type as 'article' or 'article in press'	4
Cochrane Library 1800-2014	20140303	lomitapide OR Juxtapid OR Lojuxta Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140303	#1 lomitapide OR Juxtapid OR Lojuxta limited to 'NHS EED'	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20140303	#1 lomitapide	CEPS1 CETD0