

達栓普注射劑 (Praxbind Solution for injection/infusion)

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	Praxbind Solution for injection/infusion	成分	idarucizumab
建議者	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
含量規格劑型	一小瓶 50 ml 裝含有 2.5 g idarucizumab / 270 注射劑		
主管機關許可適應症	Praxbind 屬於一種專一性的 dabigatran 反轉作用劑，適用於接受普栓達(Pradaxa)治療而需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的成人病患： 1. 供緊急手術/緊急程序(urgent procedures)使用。 2. 於威脅生命或控制不良的出血時使用。		
建議健保給付之適應症內容	適用於接受普栓達(Pradaxa)治療而需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的成人病患： 1. 供緊急手術/緊急程序(urgent procedures)使用。 2. 於威脅生命或控制不良的出血時使用。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議劑量為 5 g/次。兩小瓶裝 (2 x 2.5 g) 方滿足一次完整劑量。		
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，則本報告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

據之後認為無適當之療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告查無本品與其他可能治療之相對療效比較之隨機分派試驗。而 Stephan Glund 等人於 2015 發表於 *The Lancet* 之一項 idarucizumab 第 I 期臨床試驗研究，主探討隨著劑量上升，本品逆轉 dabigatran 抗凝血效應的安全性、耐受性和效力，分成上升劑量評估（rising-dose assessment）和劑量確定（dose-finding）兩部份進行研究。研究結果顯示 idarucizumab 迅速並隨著劑量增加完全逆轉 dabigatran 的抗凝血作用。根據 dTT 第 4 天 AUEC₂₋₁₂ 對第 3 天 AUEC₂₋₁₂ 的平均比值顯示，安慰劑為 1.01，1 g 劑量組為 0.26（降低 74%），2 g 劑量組為 0.06（降低 94%），4 g 劑量組為 0.02（降低 98%），(5 + 2.5) g 劑量組為 0.01（降低 99%）。

作者認為，根據此第 I 期臨床試驗研究結果顯示，idarucizumab 可以立即、完全和持續逆轉健康成年男性接受 dabigatran 治療引起的抗凝血作用，其耐受性良好。

四、醫療倫理：無相關系統性之醫學倫理資料可供參考。

五、成本效益：建議者並未提供國內藥物經濟學研究。主要醫療科技評估組織均無成本效益報告，僅蘇格蘭 SMC 公告本品成本分析但結果具不確定。

六、財務衝擊：

本報告以 dabigatran 近四年每年使用人數，推估未來五年 dabigatran 使用人數約為第一年約 28,000 人至第五年 42,000 人之間。以 Lai 等人於 2017 年所發表文獻（服用 dabigatran 而發生顱內出血及腸胃道出血需輸血）假設為嚴重出血比例（發生率為 1.94%）。緊急手術之比例因無本土資料，本報告沿用建議者所使用的 RE-LY 數據（0.98%）。根據以上參數，重新計算本品使用人數約為第一年 840 人至第五年 1,250 人之間。未來五年之財務影響約為第一年 5,300 萬元至第五年 7,900 萬元之間。本品可能取代的現有治療之成本難以計算，但可預期本品實際的財務影響應低於本報告所估計。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	達栓普注射劑	無	-
主成分/含量	idarucizumab / 一小瓶 50 ml 裝含有 2.5 g idarucizumab	-	-
劑型/包裝	270 注射劑 / 2 玻璃小瓶裝	-	-
WHO/ATC 碼	V03AB37	-	-
主管機關許可適應症	Praxbind 屬於一種專一性的 dabigatran 反轉作用劑，適用於接受普栓達(Pradaxa)治療而需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的成人病患： 1. 供緊急手術/緊急程序(urgent procedures)使用。 2. 於威脅生命或控制不良的出血時使用。	-	-
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	建議劑量為 5 g。兩 50 ml 裝小瓶(2 x 2.5 g)方滿足一次完整劑量。完整的 5 g 劑量應以靜脈注射方式施用，分成兩次各於 5-10 分鐘內完成連續輸注，或是一次注射完畢。	-	-

療程	單一療程，每次 5 g， 分成兩次連續輸注。	-	-
每療程 花費	擬訂中	-	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-	-
具間接比較 （indirect comparison）		-	-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-	-
目前臨床治療指引建議的首選		-	-
其他考量因素，請說明：		目前國內無其他經 TFDA 核准、相同適應 症之參考品。	
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>民國 106 年 1 月公佈「Rapid Response Report」, 針對 idarucizumab 用於成年人逆轉 dabigatran 抗凝血作用之臨床療效、成本效益和治療指引進行說明。</p> <p>該報告指出, 在一項第 III 期、單臂、前瞻性的世代研究中, 根據稀釋凝血酶時間 (dilute-thrombin-time) 和 ecarin clotting-time 所得到的結果, idarucizumab 具有高度逆轉 dabigatran 作用的效力。然而, 該臨床試驗缺乏相對療效比較證據, 且替代指標結果 (surrogate outcomes) 對本品進一步推廣普及使用 (generalizability) 是一項挑戰。另外, 報告中提出目前並無查詢到 idarucizumab 相關成本效益評估文獻。</p>
PBAC (澳洲)	至民國 106 年 4 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	<p>民國 105 年 5 月公佈「Evidence summary」, 對於 idarucizumab 逆轉 dabigatran 之抗凝血作用進行療效與安全性之整理。</p> <p>該報告指出, 在第 III 期、無對照組之世代研究 (樞紐試驗 RE-VERSE AD; n = 90) 的期間分析 (interim analysis) 結果, 給予 5 g 劑量的 idarucizumab 治療對於在出現嚴重出血或需要緊急手術的成年人, 完全扭轉了 dabigatran etexilate 的抗凝血作用; 而患者可能仍然需要其他支持措施, 例如血液製品來治療其出血。</p>

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。

【達栓普注射劑】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 106 年 6 月 13 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

（一）背景

達栓普注射液/輸注液（idarucizumab，以下簡稱本品）於民國 106 年 3 月 31 日獲得我國衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）核發許可證，其核准適應症為「Praxbind 屬於一種專一性的 dabigatran 反轉作用劑，適用於接受普栓達(Pradaxa)治療而需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的成人病患：1.供緊急手術/緊急程序(urgent procedures)使用。2.於威脅生命或控制不良的出血時使用」[1]。

衛生福利部全民健康保險署（以下簡稱健保署）委請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心），協助提供達栓普注射液/輸注液（idarucizumab）之醫療科技評估報告^a。

（二）疾病治療現況

心房顫動（atrial fibrillation，AF）是臨床心律不整疾病中常見的問題，盛行

^a本中心於民國 100 年已完成 dabigatran 之完整醫療科技評估報告 [2]。

率約為 0.95% (95%信賴區間：0.94% 至 0.96%)，男性比女性更常見 (男性：1.1%，女性：0.8%， $P < 0.001$)，且發生率會隨著年齡增加而升高[3]。一般而言，發生原因和心房組織退化有關，由於心房內不同部位電氣活動不協調，引發心臟上腔室跳動過快且不規則，患者的症狀包括虛弱、心悸、眩暈、胸部不適、呼吸短促等症狀，但也可能沒有任何症狀[2]。

臨床上對於心房纖維顫動患者的治療必須評估基本病因、症狀、身體其他疾病和中風發生的危險性，而使用藥品治療目的在恢復正常竇性心律、控制室反應速率和預防發生血栓與中風[2]。常見的口服抗血栓藥品包括血小板凝集抑制劑 (例如：aspirin) 和維生素 K 拮抗劑 (例如：warfarin)，這些抗凝血藥品需要依據病人年齡、身體有無其他疾病、中風和出血風險性等因素選擇適當品項投予 [2]。

早期預防心房顫動引發中風會給予抗血小板凝集藥品，如果療效不佳，則必須使用其他抗凝血藥品，像是 warfarin 來預防血栓形成[4]。由於 warfarin 的治療區間狹窄，需定期監測 INR (International Normalized Ratio) 調整劑量，且容易與綠色蔬菜或其他藥品發生交互作用，患者用藥後生活中必須注意事項甚多 [4]。

新型抗凝血劑 (New oral anticoagulants, NOACs) 的優勢是不需要比照 warfarin 來監測 INR，但是由於無法進行血中濃度或療效監測，必需更注意病人的血尿、咳血等出血現象[4]。其中，Dabigatran 為一直接凝血酶抑制劑，口服後在血漿及肝臟內被酯酶 (esterase) 水解、轉化而具有活性，透過直接抑制凝血酶 (thrombin) 達到抗凝血效應[2]。

對於需要接受手術的病人，由於術中可能有出血情況發生，無論是使用 warfarin 還是新型抗凝血藥品之患者手術前皆需要停藥數天，因此若服用病人需要緊急進行手術時常會造成不便[4]。本品為一單株抗體，是直接口服凝血酶抑制劑 dabigatran 的特異性逆轉劑 (a specific reversal agent) [5]。對於需要緊急手術、危及生命或不受控制出血的成人患者，idarucizumab 可逆轉體內 dabigatran 的抗凝血作用[5]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

截至民國 106 年 4 月 27 日止，查詢 ATC/DDD Index 2017 線上資料庫可知，本品屬於「V03 所有其他治療產品」中的「V03AB 解毒劑」，其 ATC code 為「V03AB37」，詳細 ATC 分類如下列[6]：

V Various ;

V03 All Other Therapeutic Products ;

V03a All Other Therapeutic Products ;

V03ab Antidotes ;

V03ab37 Idarucizumab 。

截至民國 106 年 4 月 27 日止，於衛生福利部食品藥物管理署藥品之線上資料庫「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢」以關鍵字「dabigatran」於欄位「適應症(藥品)」進行檢索，結果並未發現本品以外之其他可做為 dabigatran 解毒劑之品項[1]。由於我國目前並未有其他與本品相同適應症之品項，故本次評估報告療效部份評估無適當療效比較品。

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 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）	民國 106 年 1 月公佈「Rapid Response Report」，針對 idarucizumab 用於成年人逆轉 dabigatran 抗凝血作用之臨床療效、成本效益和治療指引進行說明。
PBAC（澳洲）	至民國 106 年 4 月 25 日止查無資料。
NICE（英國）	民國 105 年 5 月公佈「Evidence summary」，對於 idarucizumab 逆轉 dabigatran 之抗凝血作用進行療效與安全性之整理。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商提供資料一份。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一)CADTH (加拿大) [7]

民國 106 年 1 月公佈「Rapid Response Report」，針對 idarucizumab 用於成年人逆轉 dabigatran 抗凝血作用之臨床療效、成本效益和治療指引進行說明。該評估報告未發現可供比較的臨床證據或經濟研究。在一項第 III 期、單臂、前瞻性的世代研究中，根據稀釋凝血酶時間 (dilute-thrombin-time) 和 ecarin clotting-time (ECT) 所得到的結果，idarucizumab 具有高度逆轉 dabigatran 作用的效力。然而，該臨床試驗缺乏相對療效比較證據 (lack of comparative evidence)，另外，若以替代指標結果 (surrogate outcomes) 對本品進一步推廣普及使用 (generalizability) 是一項挑戰。兩篇治療指引因考量臨床上對逆轉 dabigatran 抗凝血作用的高度需求 (因為無法逆轉會造成嚴重後果 seriousness)，以及使用 idarucizumab 可防止進一步惡化 (deterioration) 的潛能 (potential)，即便基於「中等質量證據」，仍強烈推薦使用 idarucizumab^a。樞紐試驗 REVERSE-AD 將受試者分成兩組，A 組患者表現出明顯不可控制危及生命的出血，B 組需要緊急手術或不能延遲至少 8 小時的其他侵入性手術，且需要正常止血，詳細整理請見下表三和表四。

報告內容指出，接受 dabigatran 治療的患者出現危及生命的出血或需要緊急手術的情況下，根據血液稀釋凝血酶時間 (blood dilute thrombin time) 和 ecarin thrombin time 結果顯示，idarucizumab 在逆轉 dabigatran 的抗凝血作用方面具有不錯的療效。這些結果指出對前述患者的止血和血液動力學穩定性 (hemodynamic stability) 可能具有益處。由於目前沒有適合的替代方案，缺乏可供比較的證據來支持止血和血液動力學穩定性方面的益處。

表三 臨床樞紐試驗 REVERSE-AD 樣本資料[8]

基線指標	A 組*	B 組 [#]	總計
樣本人數	51	39	90
年齡中位數 (範圍)	77.0 (48 至 93)	76.0 (56 至 93)	76.5 (48 至 93)
男性樣本人數 (百分比)	32 (63%)	18 (46%)	50 (56%)
女性樣本人數 (百分比)	19 (37%)	21 (54%)	40 (44%)
肌酸酐清除率 (範圍)	54 ml/min (16 至 187)	60 ml/min (11 至 171)	58 ml/min (11 至 187)
評估稀釋凝血酶時間 樣本人數 (百分比)	40 (78%)	28 (72%)	68 (76%)
評估 ECT 凝血時間樣本	47 (92%)	34 (87%)	81 (90%)

^a Two guidelines strongly recommend idarucizumab use as indicated, assigning higher value on the seriousness of the clinical presentation and the potential to prevent further deterioration than on the quality of the supporting evidence, which they deemed as “moderate-quality evidence”.

人數 (百分比)			
各不同種族樣本人數 (各組百分比)			
亞洲人	5 (10%)	1 (3%)	6 (7%)
夏威夷或太平洋島民	2 (6%)	3 (8%)	6 (7%)
白種人	43 (84%)	35 (90%)	58 (87%)
使用 dabigatran 劑量各組之樣本人數 (各組百分比)			
每日兩次 150 mg	14 (27%)	15 (38%)	29 (32%)
每日兩次 110 mg	34 (67%)	24 (63%)	58 (54%)
每日兩次 75 mg	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
其他	2 (4%)	0 (0%)	2 (2%)
上次使用 dabigatran 間隔時間各組之樣本人數 (各組百分比)			
間隔時間中位數	15.2 小時	16.6 小時	15.4 小時
小於 12 小時樣本數 (百分比)	17 (33%)	15 (38%)	32 (36%)
12 至 24 小時樣本數 (百分比)	21 (41%)	10 (26%)	31 (34%)
24 至 48 小時樣本數 (百分比)	12 (24%)	10 (26%)	22 (24%)
使用 dabigatran 適應症各組之樣本人數 (各組百分比)			
心房顫動	47 (92%)	39 (100%)	86 (96%)
靜脈栓塞	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
其他	3 (6%)	0 (0%)	3 (3%)
出血類型各組之樣本人數 (各組百分比)			
顱內	18 (35%)	N/A	18 (20%)
創傷相關	9 (18%)	N/A	9 (10%)
胃腸道	20 (39%)	N/A	20 (22%)
其他	11 (22%)	N/A	11 (12%)

* Presenting with overt, uncontrollable, life threatening bleeding.

Require emergency/ urgent surgery or other invasive procedure that cannot be delayed for at least 8 hours and normal hemostasis is required.

表四 臨床樞紐試驗 REVERSE-AD 主要療效評估結果[8]

評估結果	A 組	B 組
總參加樣本人數	51	39
初級評估結果		

基於 dTT 之 4 小時內 dabigatran 中位最大百分比反轉率* (95%信賴區間)	100% (100% to 100%) n = 40	100% (100% to 100%) n = 28
基於 ECT 之 4 小時內 dabigatran 中位最大百分比反轉率* (95%信賴區間)	100% (100% to 100%) n = 47	100% (100% to 100%) n = 34
次級評估結果		
數據標準化 [#] 之 dTT	98%	93%
數據標準化 [#] 之 ECT	89%	88%
基線時游離 dabigatran 濃度 [¶]	84 ng/ml (3 至 641)	76 ng/ml (4 至 2880)
兩小瓶注射間 [§] 游離 dabigatran 濃度 [¶]	1 ng/ml (1 至 2.19)	1 ng/ml (1 至 1290)
兩小瓶注射後 4 小時之 游離 dabigatran 濃度 [¶]	1 ng/ml (1 至 1.35)	1 ng/ml (1 至 1510)
兩小瓶注射後 24 小時之 游離 dabigatran 濃度 [¶]	2.3 ng/ml (1 至 348)	1 ng/ml (1 至 171)
出血停止時間 (中位數)	11.4 小時 n = 36	N/A
正常術中止血患者比例	N/A	92% n = 33

* median maximum percentage reversal.

normalization.

¶ concentration of unbound dabigatran, ng/milliliter.

§ between vials.

(二)PBAC (澳洲)

至民國 106 年 4 月 25 日止查無資料。

(三)NICE (英國) [9]

民國 105 年 5 月公佈「Evidence summary」，對於 idarucizumab 逆轉 dabigatran 之抗凝血作用進行療效與安全性之整理。該報告指出 idarucizumab 是第一個在英國獲得上市許可的藥品，用於逆轉非維生素 K 拮抗劑口服抗凝劑 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) 中 dabigatran 的抗凝血作用。在第 III 期、無對照組之世代研究 (樞紐試驗 RE-VERSE AD; n = 90) 的期間分析 (interim

analysis) 中，給予 5 g 劑量的 idarucizumab 治療對於在出現嚴重出血或需要緊急手術的成年人，完全扭轉了 dabigatran etexilate 的抗凝血作用；而患者可能仍然需要其他支持措施，例如血液製品來治療其出血。

(1) 療效

- I. 在樞紐試驗 RE-VERSE AD 中，族群為嚴重出血或需要緊急手術、服用 dabigatran etexilate 的成年人共 90 位患者，給予 5 g 劑量的 idarucizumab 治療，期間分析的結果發現：
 - i. 逆轉 dabigatran etexilate 的抗凝血作用，中位最大反轉率 (median maximum reversal) 100%。
 - ii. 在 88 至 98% 的患者稀釋凝血酶時間 (diluted thrombin time, dTT) 和 ecarin clotting time (ECT) 趨於正常值 (療效分析; n = 68 至 81)。
- II. 調查員認定的停止出血時間的中位數 (median investigator-reported time to cessation of bleeding) 為 11.4 小時 (n = 35)。
- III. 92% 的病人 (n = 36) 觀察到正常的術中止血 (normal intraoperative haemostasis)。

(2) 安全性

- I. Idarucizumab 與 dabigatran 及其代謝物的結合具特異性，不會逆轉任何其他抗凝血劑的作用。Idarucizumab 逆轉 dabigatran 的抗凝血作用暴露了患者對其潛在疾病的血栓風險，應立即考慮重新開始抗凝血治療^b。
- II. 根據 idarucizumab 產品特徵 (product characteristics) 總結，在正在進行的 RE-VERSE AD 研究中，總共 123 人中共有 26 人死亡。每一個患者的死亡都可以歸因於 index event 或相關合併症的併發症 (complication of the index event or associated with comorbidities)，詳細安全性整理請見表五。
- III. 每劑量的 idarucizumab 中含有山梨糖醇的含量非常高，產品特徵總結提到對具有遺傳性果糖不耐受性的病人的使用警告。
- IV. 根據 idarucizumab 產品特徵總結，根據對 224 名健康的一般人進行安全性評估，同時在正在進行的 RE-VERSE AD 樞紐試驗研究中評估了 123 患者，結果並沒有發現對 idarucizumab 的不良事件發生。

^b Idarucizumab binds specifically to dabigatran and its metabolites and will not reverse the effects of any other anticoagulant. Reversing the anticoagulant effect of dabigatran etexilate with idarucizumab exposes people to the thrombotic risk of their underlying disease; restarting anticoagulant therapy should be considered as soon as is medically appropriate (idarucizumab summary of product characteristics).

表五 臨床樞紐試驗 REVERSE-AD 主要安全性評估結果[8]

評估結果	A 組	B 組
總參加樣本人數	51	39
死亡人數佔各組總人數百分比	17.6% (9 / 51)	23.1% (9 / 39)
發生嚴重不良事件人數佔各組總人數百分比 (包括死亡和血栓事件)	25.5% (13 / 51)	20.5% (8 / 39)
發生血栓事件人數 佔各組總人數百分比	5.9% (3 / 51)	5.1% (2 / 39)

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [10]

SMC 於 2016 年公佈的評估報告同意收載，該報告指出 idarucizumab 是 dabigatran 的特異性逆轉劑，用於接受 dabigatran 治療的成年患者，當緊急手術 (emergency surgery) / 緊急程序 (urgent procedures) 或危及生命或不受控制的出血 (life-threatening or uncontrolled bleeding) 需要迅速逆轉其抗凝血作用時使用。在一項第 III 期、非隨機、病例系列研究 (case-series study) 之樞紐試驗 RE-VERSE AD 中，使用 idarucizumab 治療逆轉 dabigatran 的作用之中位最大百分比反轉率 (a median maximum percentage reversal) 為 100%。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 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	需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的成人病患
Intervention	「Idarucizumab」
Comparator	不設限

Outcome	凝血相關監測指標
Study design	隨機分派對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 4 月 25 日，以「Idarucizumab」做為關鍵字進行搜尋，由於本品 ATC 分類屬於解毒劑，部份臨床試驗是以健康受試者進行，故本次對於檢索族群不設限，僅針對評估凝血相關監測指標之隨機對照試驗，在搜尋結果部分，主要重點摘要 2 項相關試驗結果，詳細搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. [11]

I. 目的

Stephan Glund 等人於 2015 發表於 *The Lancet* 之一項 idarucizumab 第 I 期臨床試驗研究，主探討隨著劑量上升，本品逆轉 dabigatran 抗凝血效應的安全性、耐受性和效力，分成上升劑量評估 (rising-dose assessment) 和劑量確定 (dose-finding) 兩部份進行研究。

II. 方法

此研究為一隨機、安慰劑對照、雙盲、概念驗證 (proof-of-concept) 第 I 期臨床試驗 (編號 NCT01688830)，受試者為年齡介於 18 至 45 歲之健康志願者，身體質量指數為 18.5 至 29.9 kg/m²。本實驗分為 1 g、2 g、4 g 或 5 + 2.5 g (間隔一小時) 共四個劑量組別，每個組別的參與者以 3:1 的比例隨機給與 idarucizumab 或安慰劑。所有參與者接受口服 dabigatran 220 mg，每日兩次共三天，第四天給予最終劑量，在最終劑量後約 2 小時後施用本品。

III. 主要結果

總計 47 位男性完成了這項研究，1 g、2 g、(5 + 2.5) g 三組各有 12 名受試者 (idarucizumab: 9 位; 安慰劑: 3 位)，4 g 劑量組則有 11 名受試者 (idarucizumab: 8 位; 安慰劑: 3 位)。研究結果顯示 idarucizumab 迅速並隨著劑量增加完全逆轉 dabigatran 的抗凝血作用。根據 dTT 第 4 天 AUEC₂₋₁₂ 對第 3 天 AUEC₂₋₁₂ 的平均比值顯示，安慰劑為 1.01，1 g 劑量組為 0.26 (降低 74%)，2 g 劑量組為 0.06 (降低 94%)，4 g 劑量組為 0.02 (降低 98%)，

(5 + 2.5) g 劑量組為 0.01 (降低 99%)。沒有發生嚴重不良事件，沒有不良事件導致治療停止，在治療組之間沒有發現到不良事件發生率的臨床相關差異。藥品相關不良事件之強度均為輕度 (mild intensity)，共有 7 位患者被報告，接受 1 g 劑量有 1 位 (輸注部位紅斑和臉潮紅)，接受(5 + 2.5) g 劑量有 1 位(鼻出血)，接受安慰劑有 1 位(輸注部位血腫)，其他 4 位則與 dabigatran 前處理有關 (3 位發生血尿和 1 位鼻出血)。

IV. 結論

作者認為，根據此第 I 期臨床試驗研究結果顯示，idarucizumab 可以立即、完全和持續逆轉健康成年男性接受 dabigatran 治療引起的抗凝血作用，其耐受性良好，無意外或臨床相關的安全性問題。

A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. [12]

I. 目的

此研究之目的為調查 idarucizumab 的藥物動力學、安全性和耐受性。

II. 方法

此臨床試驗編號為 NCT01688830，與前述相同。此試驗受試者為年齡介於 18 至 45 歲的健康成年男性，分成 13 個劑量組，分別於 1 小時內靜脈輸注 20 mg 至 8 g 共 10 個劑量的 idarucizumab，或是於 5 分鐘內輸注 1 g、2 g、4 g 的 idarucizumab。每個劑量組中的受試者被隨機分派到 idarucizumab 或安慰劑，兩者之比率為 3：1。總共有 110 位隨機受試者接受研究藥品 (27 位安慰劑，83 位 idarucizumab)。

III. 主要結果

研究結果顯示本品之峰值 (peak) 和總暴露 (total exposure) 與劑量呈比例性地增加。在輸注結束不久即達到最大血漿濃度，隨後快速下降，初始 idarucizumab 半衰期 (half-life) 約為 45 分鐘。在 5 分鐘輸注的組別中，idarucizumab 血漿濃度在 4 小時內降至低於 5% 峰值。Idarucizumab (在沒有 dabigatran 的情況下) 對凝血參數 (coagulation parameters) 或內源性凝血酶潛力 (endogenous thrombin potential) 沒有產生影響。Idarucizumab 和安慰劑的總體不良事件發生頻率相似，且與 idarucizumab 劑量無關。本臨床試驗中藥品相關不良事件的發生是罕見的 (發生在 2 位接受安慰劑和 3 位接受

idarucizumab 之受試者)，其強度大多是輕度的，且沒有一個不良事件導致實驗中斷。

IV. 結論

Idarucizumab 的藥物動力學特徵符合可快速達到藥品波峰濃度（rapid peak exposure）和快速排除於體外（rapid elimination）的要求，對藥效學參數無影響。健康男性對 idarucizumab 安全耐受性良好。

(五)建議者提供之資料

廠商本次提供申請資料一份，內容包含藥品基本資料、參考品之比較、參考國藥價資料、國際間醫藥科技評估報告資料、系統性文獻回顧等，本報告已於內文摘要，在此不多贅述。

四、療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) CADTH 於民國 106 年 1 月公佈之「Rapid Response Report」指出，在一項第 III 期、單臂、前瞻性的世代研究中，根據稀釋凝血酶時間（dilute-thrombin-time）和 ecarin clotting-time 所得到的結果，idarucizumab 具有高度逆轉 dabigatran 作用的效力。然而，該臨床試驗缺乏相對療效比較證據，且替代指標結果（surrogate outcomes）對本品進一步推廣普及使用（generalizability）是一項挑戰。
- (2) NICE 於民國 105 年 5 月公佈「Evidence summary」指出，idarucizumab 可用於逆轉非維生素 K 拮抗劑口服抗凝劑中 dabigatran 的抗凝血作用。
- (3) SMC 於 2016 年公佈的評估報告同意收載 idarucizumab，用於接受 dabigatran 治療的成年患者，當遇到緊急手術/緊急程序或危及生命或不受控制的出血需要迅速逆轉其抗凝血作用時使用。

2. 相對療效與安全性

- (1) 樞紐試驗 REVERSE-AD 將受試者分成兩組，A 組患者表現出明顯不可控制危及生命的出血，B 組需要緊急手術或不能延遲至少 8 小時的其他侵入性手術，且需要正常止血。
- (2) 樞紐試驗 REVERSE-AD 已發表之文獻指出，idarucizumab 快速、完全地逆

轉了 dabigatran 在 88 至 98% 患者中的抗凝血活性。

3. 醫療倫理

無相關系統性之醫學倫理資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 1 月 31 日公告一篇 idarucizumab 之 Rapid Response Report。
PBAC (澳洲)	至 2017 年 5 月 22 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2016 年 5 月 24 日公告一篇 idarucizumab 之 Evidence Summary。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 8 月 5 日公告 idarucizuman 醫療科技評估報告 (No. 1178/16)
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [7]

CADTH 於 2017 年 1 月 31 日公告一篇 idarucizumab(以下稱為本品)之「Rapid Response Report」。報告目的主要針對本品相較於對照品^a用於服用 dabigatran 病患因緊急手術/緊急程序或危及生命或無法控制之出血而須反轉抗凝血狀態的療

^a對照品包括以下：

1. Standard supportive care (e.g. dabigatran discontinuation, fluids, RBCs, platelets, fresh frozen plasma, control of bleeding site, activated charcoal for recent ingestion, tranexamic acid)
2. Activated Prothrombin complex concentrate (aPCC)
3. Recombinant activated factor VII
4. activated Prothrombin complex concentrate
5. Renal replacement therapy (e.g., hemodialysis, hemoperfusion, hemofiltration) .

效及成本效益之比較，以及相關治療指引進行文獻搜尋。經濟評估部分，報告中提到目前並無符合搜尋條件的文獻比較本品與標準支持治療（standard supportive care）用於緊急手術/緊急程序或危及生命或無法控制之出血的相關成本效益評估。

2. PBAC（澳洲）

至 2017 年 5 月 22 日止查無資料。

3. NICE（英國）[9]

於 2016 年 5 月 24 日公告一篇本品之「Evidence Summary」，內文中並無呈現本品相關經濟評估，但有提及取代品費用的相關考量。文中表示目前無法完整計算取代品的費用，因處理出血併發症及反轉抗凝血反應可能會因不同因素而在治療過程中須同時使用諸多不同的藥物品項，因此難以估算取代品的費用。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[10]

SMC 於 2016 年 8 月 5 日公告本品之醫療科技評估報告（No. 1178/16）。本品經濟評估相關內容如下，廠商提交一份本品用於服用 dabigatran 病患因緊急手術/緊急程序或危及生命或無法控制之出血而須反轉抗凝血狀態的成本分析。分析中的對照品有以下適應症外使用（off-label use）治療藥品，包括 prothrombin complex concentrate（PCC）、active PCC（aPPC）、血液透析等，然而，有一部分病患則為無接受治療。次群族分析（subgroup analysis）則根據不同的出血事件作呈現，包括腸胃道出血（39.2%）、顱內出血（35.3%），及其他出血（25.5%）。此分析僅單純比較本品及對照組的成本差異，即為本品是否納入給付所造成的財務影響，原因為廠商表示根據限有的臨床證據無法進行本品及對照組之間的療效間接比較。另外，廠商於計算模型中假設本品相較於對照組可減少 1 天住院天數及減少 0.43-0.71 天的加護病房住院天數（根據不同的出血事件）。分析結果顯示，根據不同出血事件加權計算後，每人增加成本約為 786 英鎊，詳細結果如下表：

	腸胃道出血，佔 39.2%	顱內出血，佔 35.3%	其他出血，佔 25.5%	緊急手術，佔 1%	加權平均 成本/人
idarucizumab	£6,301	£6,598	£6,574	£8,843	£6,562
目前治療	£5,735	£5,642	£5,728	£7,772	£5,776
成本增加	£567	£957	£846	£1,071	£786

SMC 委員會認為此分析有部分限制，相關內容如下。廠商表示因目前臨床證據有限，無法進行比較本品相較於對照品的療效比較，因此參考專家建議或提供不同臨床情境來調整本品造成的成本增加。SMC 臨床專家表示，因本品用於臨床上較為罕見情形及缺乏病患治療效果相關數據，因此難以比較本品及對照品的療效差異。雖然可預期本品相較於對照品能降低死亡率及致死率，但難以量化其數值。SMC 亦表示無法確認分析中的假設能完全反映於目前的臨床處置，因此在敏感度分析中增加無接受治療的病患比例及降低接受 aPPC 的病患比例，加權計算後為每人約增加 836 英鎊。

雖然本品相較於對照品會增加成本支出，且缺乏探究本品與對照品的療效差異對於成本計算的影響，但委員會認為本品對於有限的部分病患為有效的治療選項，故建議收載本品用於因服用 dabigatran 病患需緊急手術/緊急程序或危及生命或無法控制之出血。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：因服用 dabigatran 病患需緊急手術/緊急程序或危及生命或無法控制之出血
Intervention	idarucizumab
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 5 月 31 日，以（dabigatran、idarucizumab 及 cost）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

就本案藥品 idarucizumab，本報告未查獲相關經濟評估之文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供之其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 Lai 等人[13]於 2017 年發表文獻，研究目的為利用台灣健保資料庫分析 2012 年 7 月至 2014 年 5 月間曾經服用 dabigatran 或 rivaroxaban 的心房顫動 (ICD-9 CM 編碼：427.3) 病患的療效及安全性比較，其中安全性包括發生因發生顱內出血或腸胃道出血而需輸血之事件。研究結果顯示，共納入 15,234 位曾服用 dabigatran 或 rivaroxaban 的心房顫動病患，其中包括 10,625 位 dabigatran 使用者，及 4,609 位 rivaroxaban 使用者，再利用傾向分數配對 (propensity score matching) 後，dabigatran 及 rivaroxaban 使用者皆 4,600 人。其中服用 dabigatran 病患中，22 位病患發生顱內出血、68 位病患發生腸胃道出血，發生率分別為 0.0052 人/年及 0.0162 人/年。

(二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若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面說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017[6]之編碼為 V03AB37，屬「V03AB：Antidotes」類，依據健保用藥品項查詢[14]及藥品給付規定[15]進一步搜尋，目前健保並無收載與本品有相同適應症之品項。綜觀以上，本報告無建議之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者認為本品用於接受 dabigatran 治療而需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的成人病患之臨床地位為新增關係。本品若納入給付未來五年 (2017 年

~2021 年) 的使用人數約為第一年 390 人至第五年 770 人之間，根據建議者提供建議給付價格計算，未來五年的年度藥費約為第一年 2,400 萬元至第五年 4,800 萬元之間。因臨床地位為新增關係，本品年度藥費即為本品財務影響。

建議者所提供的財務影響分析所採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品的臨床地位為新增關係，用於接受 dabigatran 治療而需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的成人病患。包括以下兩種情形：
 - (1) 供緊急手術/緊急程序使用；
 - (2) 於威脅生命控制不良的出血時使用。
2. 本品使用人數：利用 2012 年~2016 年 dabigatran 醫令申報金額 1.2 億元至 5 億元之間，根據 dabigatran 健保給付價格推估，dabigatran 使用數量約為 2012 年 200 萬顆至 2016 年 1,000 萬顆之間，若假設每位病患每日服用 2 顆且完整服用一年計算，dabigatran 使用人數約為 2012 年 2,700 人至 2016 年 14,000 人之間。建議者以未來五年病患成長率為第一年 21% 至第五年 17%，以及參考 2016 年 NICE 報告[8]假設使用 dabigatran 患者緊急手術之比例（為 0.98%）及嚴重出血比例（為 1.34%），未來五年本品使用人數約為第一年 390 人至第五年 770 人之間。
3. 財務影響：建議者表示每人每次使用量為 1 盒，再根據建議者提供的建議給付價格計算，未來五年的本品年度藥費約為第一年 2,400 萬元至第五年 4,800 萬元之間，因本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為本品財務影響。

本報告針對建議者提出的財務影響評論如下：

1. 臨床地位：在無 idarucizumab 的情況下，臨床上可使用 aPPC、活性炭或血液透析等處置方式。但處置方式會因病患狀況而有所不同，導致被取代品之成本計算過程複雜且執行困難。雖能預期本品於臨床上可能取代上述處置方式，但考量被取代品之成本估算尚有困難的情形下，故本報告於臨床地位仍假設為新增關係，但能推測實際的本品財務影響應低於本報告所估算。
2. 本品使用人數：
 - (1) 建議者根據每年 dabigatran 健保給付醫令金額推估使用人數，在推估過程中假設所有病患皆使用兩顆且完整服用一整年，可能會有低估 dabigatran 使用人數之虞。
 - (2) 建議者表示參考 2016 年 NICE 報告[8]之數據推估 dabigatran 患者緊急手術之比例及嚴重出血比例等兩項參數。根據本報告查證，此參數主要由國外 RE-LY 臨床試驗研究結果計算所得，是否適用於我國情境有所疑慮，故造成參數有不確定性。

- (3) 根據以上，本報告由健保署提供 dabigatran 每年使用人數（曾使用 150 mg、110 mg 及 75 mg 任一品項）約為 2013 年 14,000 人至 2016 年 25,000 人，推估未來五年 dabigatran 使用人數約為第一年約 28,000 人至第五年 42,000 人之間。再根據 Lai 等人[13]於 2017 年所發表的文獻結果指出，因服用 dabigatran 而發生顱內出血及腸胃道出血需輸血的發生率為 1.94%（顱內出血為 0.47%、腸胃道出血為 1.47%），本報告將此參數假設為嚴重出血比例之數據。然而，須緊急手術之比例因無本土資料而較難估計，本報告沿用建議者所提供之數據為 0.98%。根據以上參數，本報告重新計算本品使用人數約為第一年 840 人至第五年 1,250 人之間。
3. 財務影響：依上述重新計算本品使用人數，未來五年之財務影響約為第一年 5,300 萬元至第五年 7,900 萬元之間，雖然本品可能取代的現有治療之成本難以計算，但可預期本品實際的財務影響應低於本報告所估計。

綜述以上，本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但在本品使用人數及部分參數有不確定性。根據建議者計算本品使用人數約為第一年 390 人至第五年 770 人之間，未來五年之本品財務影響約為第一年 2,400 萬元至第五年 4,800 萬元之間。本報告重新推估得未來五年本品使用人數約為第一年 840 人至第五年 1,250 人之間，本品未來五年之財務影響約增加至第一年 5,300 萬元至第五年 7,900 萬元之間。然而，本品可能取代的現有治療之成本難以計算，但可預期本品實際的財務影響應低於本報告所估計。

七、經濟評估結論

1. 三國或其他醫療科技評估組織評估報告：

- (1) CADTH 於 2017 年 1 月 31 日公告一篇「Rapid Response Report」。報告中提到目前並無符合搜尋條件的文獻比較本品與標準支持治療（standard supportive care）用於緊急手術/緊急程序或危及生命或無法控制之出血的相關成本效益評估。
 - (2) NICE 於 2016 年 5 月 24 日公告一篇「Evidence Summary」，報告中提及目前無法完整計算取代品的費用，因處理出血併發症及反轉抗凝血反應可能會因不同因素而在治療過程中須同時使用諸多不同的藥物品項，而導致難以估算取代品的費用。
 - (3) SMC 於 2016 年 8 月 5 日公告本品之醫療科技評估報告。廠商提交一份本品財務影響。分析結果為根據不同出血事件加權計算後，每人增加成本約為 786 英鎊。SMC 委員會認為因本品用於臨床上較為罕見情形及缺乏病患治療效果相關數據，因此難以比較本品及對照品的療效差異。但委員會認為本品對於有限的部分病患為有效的治療選項，故建議收載本品用於因服用 dabigatran 病患需緊急手術/緊急程序或危及生命或無法控制之出血。
2. 本報告無建議之核價參考品。
3. 本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但在本品使用人數及部分參數有不確定性。根據建議者計算本品使用人數約為第一年 390 人至第五年 770 人之間，未來五年之本品財務影響約為第一年 2,400 萬元至第五年 4,800 萬元之間。本報告利用健保署提供 2013 年~2016 年間 dabigatran 每年使用人數，推估得未來五年本品使用人數約為第一年 840 人至第五年 1,250 人之間，本品未來五年之財務影響約增加為第一年 5,300 萬元至第五年 7,900 萬元之間。然而，本品可能取代的現有治療之成本難以計算，但可預期本品實際的財務影響應低於本報告所估計。

參考資料

1. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(htzuwz55p3sk4w2izkn2jc45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(htzuwz55p3sk4w2izkn2jc45))/H0001.aspx).
Accessed Apr 27, 2017.
2. 財團法人醫藥品查驗中心. 普栓達膠囊 (Pradaxa Capsules) 150 毫克、110 毫克; 2011.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA* 2001; 285(18): 2370-2375.
4. 廖珮斐、吳安然. 簡介凝血酶直接抑制劑之解毒劑. *藥學雜誌* 2017; 33(1): 35-38.
5. Syed YY. Idarucizumab: A Review as a Reversal Agent for Dabigatran. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2016; 16(4): 297-304.
6. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Apr 27, 2017.
7. CADTH. Idarucizumab for Reversing Anticoagulation in Adults Treated with Dabigatran: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines; 2017.
8. NICE. Reversal of the anticoagulant effect of dabigatran: idarucizumab; 2016.
9. SMC. idarucizumab 2.5g/50mL solution for injection/infusion (Praxbind®) SMC No. (1178/16); 2016.
10. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9994): 680-690.
11. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thrombosis and haemostasis* 2015; 113(5): 943-951.
12. Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(6): 511-520.
13. Lai, C. L., H. M. Chen, M. T. Liao, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Heart Assoc*, 2017. 6(4).

14. 衛生福利部中央健康保險署. 藥材網路查詢
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed May 24, 2017.
15. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed May 24, 2017.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Cochrane	2017/04/25	1	“idarucizumab”	0
PubMed	2017/04/25	1	“idarucizumab”	205
		2	#1 AND Filter: Randomized clinical trial	2

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane	2017/05/24	“idarucizumab”	0
PubMed	2017/05/24	#1 (idarucizumab) #2 (“Cost-consequence analysis” OR “cost-benefit analysis” OR “cost-effectiveness analysis” OR “cost-utility analysis” OR “economic evaluation”) #3 #1 AND #2	0
CDR	2017/05/24	(idarucizumab) AND (cost effectiveness or cost benefit or cost utility or cost minimization or economic evaluation)	.0