

全民健康保險藥事小組會議參考資料

普栓達膠囊 (Pradoxaxa Capsules) 150 毫克、110 毫克
醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Pradoxaxa	成分	Dabigatran etexilate
廠商名稱	台灣百靈佳般格翰股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	兩種規格：150 毫克膠囊、110 毫克膠囊/鋁箔片裝		
廠商申請適應症	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。		
衛生署許可適應症	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。		
廠商建議療程	一般劑量：每次口服一顆 150 毫克膠囊，每日兩次； 最大劑量：每日劑量 300 毫克。 大出血風險較高的病患，例如年齡≥75 歲、CHADS ₂ 分數≥3、中度腎功能受損（肌酸酐清除率 30-50mL/min）或併用強效 P-糖蛋白抑制劑，或先前有胃腸出血者，均應考慮將 Pradoxaxa [®] 的劑量降低為每日 220 毫克（每次一顆 110 毫克膠囊，每日兩次）		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商送審需求與主張	<ul style="list-style-type: none"> • 為全新研發的新一代口服抗凝血劑； • 解決了五十年來醫師在臨床上使用 warfarin 的最大困擾； • 提供心房顫動患者更佳的療效及安全性； • Pradoxaxa[®] 150mg 比標準治療的 warfarin 減少更多的中風發生率； • 有較佳的遵醫囑率。 		
廠商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		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

1. 核價參考品：本品以第一類新藥申請收載，不需核價參考品。
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：請參見表二。
3. 相對療效：考量衛生署核可適應症、臨床診療指引建議、ATC 分類碼和使用途徑，以及 Pradoxaxa[®] 與 warfarin 具有直接比較 (head-to-head) 的隨機對照臨床試驗，建議以 warfarin 為療效參考品。
 - 本品與 warfarin 相比有一項 RE-LY 試驗；是大型、多國、多中心，比較服用 dabigatran 150 毫克 (一天兩次)、dabigatran 110 毫克 (一天兩次) 和允許調整劑量 warfarin 的隨機、對照、非劣性比較的第三期臨床試驗。共計 18,113 位非瓣膜性心房纖維顫動病人 (dabigatran 150 組 6,076 人, dabigatran 110 組 6,015 人, warfarin 組 6,022 人) 納入試驗，中位追蹤期為 2 年，warfarin 在研究期間，INR 維持在 2 至 3 治療範圍之時間的平均百分比為 64.4%。
 - 中風或全身性栓塞之年發生率 (主要療效指標) 部分，dabigatran 150 組比 warfarin 組的相對風險值為 0.65 (0.52~0.81)，dabigatran 110 組比 warfarin 組的 RR 值為 0.90 (0.74~1.10)；兩 dabigatran 組均不劣於 warfarin 組，p 值小於 0.001；進一步分析，dabigatran 150 組優於 warfarin 組 (p<0.001)。Dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.72 (0.58~0.90)。
4. 相對安全性：RE-LY 試驗中之安全性主要指標為出血性中風，在這方面的比較，dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.26 (0.14~0.49)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.31 (0.17~0.56)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.85 (0.39~1.83)。
5. 成本效益：
 - 早期研究指出對所有心房纖維顫動病人投予口服抗凝血藥物 (warfarin 或 ximelagatran) 並不符合成本效益，惟有針對具中或重度中風風險的病人群投藥，方符合成本效益。
 - Shah 等人比較 dabigatran、warfarin 及 aspirin 等治療選項，結果亦指出在具重度中風風險 (3 ≤ CHADS₂ 分數) 的病人群中 dabigatran 150 mg 是最符合成本效益的治療選項，同時在中度中風風險 (1 ≤ CHADS₂ 分數 ≤ 2) 的病人群中，若併有高度出血風險或無法以 warfarin 達到 INR 控制目標者，亦以 dabigatran 150 mg 為較符合成本效益之治療選項。
 - 廠商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，採用健保局

觀點進行成本效果分析與成本效用分析。分析結果顯示，相對於「真實世界的處方行為」，dabigatran 的療效較佳（單一劑量模型中平均每人約增加 1.05 QALYs，接續劑量模型中平均每人約增加 1.20 QALYs）且成本較低，dabigatran 呈現成本效益的絕對優勢（dominant）。該報告的研究問題與政策制定者所關切的決策問題相符，且執行品質良好，在研究架構、方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數皆有充足說明且多屬合理，其分析結果應足以反映我國臨床治療現況。

6. 健保財務衝擊：廠商提供的預算衝擊低估的可能性高，在調整被取代藥品之平均藥費並排除未來其它可能納入健保給付之新型口服抗凝血劑之影響後，本品納入健保後第一年至第五年之預算衝擊為增加 4 千萬元至 8.1 億元間。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1
商品名	普栓達膠囊 Pradaxa capsules	可邁丁錠 Coumadin tablets
主成份/含量	Dabigatran etexilate 110mg/150mg	Warfarin sodium 5 mg
劑型/包裝	膠囊/鋁箔片裝	錠劑
ATC 碼	B01AE07	B01AA03
衛生署許可適應症	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞	1.預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。 2.預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症。
使用族群	非瓣膜性心房纖維顫動病患	
健保給付條件	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。	
健保給付價	申請中	1 mg: 3.6 元、2.5 mg: 3.21 元 5 mg: 4.98 元、10 mg: 8.9 元
仿單建議劑量與用法	一般劑量：每次口服一顆 150 毫克膠囊，每日兩次； 最大劑量：每日劑量 300 毫克。 大出血風險較高的病患，例如年齡≥ 75 歲、CHADS ₂ 分數≥ 3、中度腎功能受損（肌酸酐清除率 30-50mL/min）或併用強效 P-醣蛋白抑制劑，或先前有胃腸出血者，均應考慮將 Pradaxa [®] 的劑量降低為每日 220 毫克（每次一顆 110 毫克膠囊，每日兩次）	初劑量：須依個別病人對本品的敏感度，依 PT/INR 值指示決定；老年人、虛弱病人和（或）對本品反應可能高於 PT/INR 預期值的病人，端見以低劑量開始投藥，初劑量由每日 2 毫克至 5 毫克開始使用，並依 PT/INR 測量值調整劑量。 維持劑量：多數病人以每日 2 毫克至 10 毫克劑量皆可獲得滿意的維持效果。
療程	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用，並依 INR 結果進行劑量調整。
每療程花費	(略)	每日藥費約 4.98 元

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	<p>2011 年 6 月通過有條件收載。建議用於符合下列條件之一的心房纖維顫動病人，作為中風和全身性栓塞預防：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 病人符合 warfarin 適應症，但儘管在監測 warfarin 治療（如進行常規 INR 檢驗、依據確效標準調整劑量，並給予病人衛教）之下，依然無法適當控制 INR 值。這些無法適當控制 INR 值的病人，應盡可能轉介給抗凝血劑藥事服務。或 • 曾對 warfarin 治療有嚴重過敏反應者。
澳洲 PBAC	<p>2011 年 3 月通過以快速處方授權 (authority required-streamlined) 方式收載。建議用於預防具中度到高度中風或全身性栓塞風險因子的非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風或全身性栓塞，病人需具有下列 1 項（含）以上風險因子（含）以上：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡 75 歲（含）以上； 2. 高血壓； 3. 糖尿病； 4. 心衰竭或左心室收縮功能障礙（左心室射出分率 LVEF <40%）或冠狀動脈疾病病史； 5. 中風、暫時性腦缺血發作、或全身性栓塞病史。
英國 NICE	評議中，至民國 100 年 8 月 26 日止查無資料。

【中文藥品名】醫藥科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 100 年 9 月 9 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

心房纖維顫動（atrial fibrillation, AF）是臨床心律不整疾病中常見的問題。一般而言，發生原因和心房組織退化有關，所以年紀越大，發生率就越高。此外原有的心臟血管疾病（冠狀動脈疾病、瓣膜問題、心肌病變等）、高血壓、糖尿病、肺栓塞、慢性阻塞性肺病、甲狀腺機能亢進、肥胖和酗酒也會促使 AF 發生 [1-3]。由於心房內不同部位形成不協調的電氣活動，造成心臟上部腔室跳動過快且不規則，心房搏動次數每分鐘高達 240-320 次，透過房室結的作用使心房激動不會全部到達心室，然心室搏動頻率仍可能高達每分鐘 160 次左右，這情形使得原本正常的竇性心率跳動過快、節律不協調，心臟流出的血液量也減少。病人可能出現虛弱、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表現 [3, 4]。

快速的心室跳動使得原本有心臟病的病人在短期便發生鬱血性心臟衰竭（congestive heart failure），而一般人在長期心跳過快的狀況下，也會引起心臟組織再造，導致心室肥大與心臟衰竭。再者由於 AF 失去有效的心房收縮，血液在心臟滯留的結果便容易誘發血栓，若血栓脫離心臟而在其他血管間游移，將導致

全身性栓塞 (systemic embolism) 或中風 (cerebral vascular accident) 發生 [4]。因 AF 引發中風的病人比一般性中風病人，通常住院日較長，失能程度較嚴重，致死率也較高 [5]。因此，預防心房纖維顫動病人發生中風或全身性栓塞是一個重要課題。

臨床上通常使用 CHADS₂ 量表評估 AF 病人發生中風的風險，並作為抗凝血藥品用藥決策的依據。CHADS 分別代表鬱血性心臟衰竭 (congestive heart failure)、高血壓 (hypertension)、年齡 75 歲 (含) 以上 (age ≥75 years)、糖尿病 (diabetes) 和中風史 (prior stroke or transient ischemia attack)，有中風史者計 2 分，其餘 4 項各佔 1 分。總分 0 分表示低風險性、1 分為中度風險性，2 分 (含) 以上則為高風險性 [3, 6, 7]。較新版的中風風險評估量表 CHA₂DS₂-VASc 是在 CHADS₂ 基礎上，將病人年齡在 75 歲 (含) 以上由 1 分改為 2 分，新增加血管疾病 (vascular disease)、年齡介於 65 到 74 歲和性別為女性 (sex category: female sex) 三個危險因子；中風史 (previous stroke, transient ischemia attack, or systemic embolism) 與年齡 75 歲 (含) 以上是主要中風風險因子，計為 2 分；鬱血性心臟衰竭 (或左心室收縮功能障礙，如左心室射出分率 LVEF ≤40%)、高血壓、糖尿病、女性、年齡介於 65 到 74 歲和血管疾病 (心肌梗塞史、周邊動脈疾病、主動脈斑塊) 是臨床相關但非主要的中風風險因子，計為 1 分 [7, 8]。

使用抗凝血製劑最大的風險是出血問題，例如發生腦內出血 (intracerebral hemorrhage)。臨床常用的出血風險評估為 HAS-BLED 量表，HAS-BLED 分別代表高血壓 (hypertension)、腎功能和肝功能異常 (abnormal renal/liver function)、中風 (stroke)、出血傾向 (bleeding)、不穩定的國際標準化凝血時間比值 (labile INRs)、大於 65 歲以上老人 (elderly)、同時使用抗血小板、類固醇等藥物或酒精 (drugs or alcohol)。病人具腎功能異常和肝功能異常各計 1 分，同時使用藥物或酒精也各計 1 分，其餘每項各計 1 分，總分最高 9 分。總分 3 分 (含) 以上即表示病人為出血高風險性患者 [7, 8]。

臨床上面對心房纖維顫動的病人，必須全面評估病人的狀況，包括基本病因、症狀、身體其他疾病和中風發生的危險性。藥物治療的目的在恢復正常竇性心律、控制心室反應速率和預防發生血栓與中風 [4, 5]。常見的口服抗血栓藥品包括血小板凝集抑制劑 (aspirin) 和維生素 K 拮抗劑 (warfarin)，這些抗凝血藥品需要依據病人年齡、身體有無其他疾病、中風風險性和出血風險性等因素客製化投予 [5]。使用上，aspirin 需要注意腸胃道副作用，尤其是出血和潰瘍；warfarin 和許多藥物與食物會有交互作用，治療劑量需根據 INR (international normalized ratio) 值調整，一般必須控制在 2 到 3 倍間，範圍狹窄且因人而異，容易因過量或劑量不足增加栓塞或出血的危險性，須定期回診監測。

2008 年台灣腦中風學會公布腦中風防治指引，其中針對預防非瓣膜心房纖維顫動病人發生首次中風的抗血小板藥物療法，建議具有中度栓塞風險 (年齡介

於 60 至 75 歲但沒有其他風險因素) 的病人，長期服用 aspirin 或 warfarin；不能接受口服抗凝血藥品的病人，應該服用 aspirin；栓塞風險低（年齡小於 60 歲，以及沒有其他風險因素) 的病人，建議長期服用 aspirin 或不需要接受任何治療。以上建議強度屬於 class I，即處置或治療具有證據及/或經普遍同意者；證據等級為 A，即證據來源為多項隨機臨床試驗[9]。

2006 年 ACC/AHA/ESC^a發表預防 AF 病人發生血栓性栓塞的診療建議，建議強度為 class I^b且證據等級為 A^c者如下 [4]：

1. 除孤立性心房纖維顫動 (lone AF) 病人或有禁忌症者，建議所有 AF 病人接受抗栓塞治療以預防發生血栓性栓塞。
2. 應基於病人中風與出血的絕對風險、相對風險、以及益處選擇抗血栓製劑。
3. 以維生素 K 拮抗劑作為非瓣膜性 AF，但具中風高風險病人的長期口服抗凝血治療；除非有禁忌，藥品劑量調整的目標值是維持 INR 值在 2 到 3 之間；這裡所謂的高風險是指 AF 病人有血栓性栓塞病史(如中風、暫時性腦缺血發作、或全身性栓塞)和風濕性瓣膜狹窄。
4. 具 1 個以上中度風險因子者，建議以維生素 K 拮抗劑作為抗凝血治療；這些風險因子包括年齡 75 歲 (含) 以上、高血壓、心衰竭、左心室收縮功能障礙和糖尿病。
5. 初始治療期，至少每週監測 INR 值；當凝血相關狀況穩定後，應每月監測 INR 值。
6. 低風險病人或有口服抗凝血劑禁忌症者，建議每天服用 aspirin 81-325 毫克。

2011 年 3 月 ACCF/AHA/HRS^d發表 2006 年更新版指引，針對陣發性至永久性 AF 病人且具中風或全身性栓塞風險因子者，若沒有人造心臟瓣膜或血流力學上有意義的瓣膜疾病、嚴重腎衰竭 (肌酸酐清除率 <15ml/min) 或末期肝臟疾病 (基準點凝血功能受損)，建議可使用 dabigatran 作為 warfarin (dabigatran is useful as an alternative to warfarin) 預防中風與全身血栓性栓塞之另一療法 (建議強度 class I，證據等級為 B^e) [10]。

^a ACC: American College of Cardiology，美國心臟學院；AHA: American Heart Association，美國心臟協會；ESC: European Society of Cardiology，歐洲心臟學會。

^b Class I: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure/therapy is beneficial, useful, and effective. [4]

^c Level of Evidence A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses. [4]

^d ACCF: American College of Cardiology Foundation，美國心臟學院基金會；AHA: American Heart Association，美國心臟協會；HRS: Heart Rhythm Society，美國心律學會。

^e Class I: Benefit>>>Risk, procedure/treatment should be performed/administered.
Level B: Limited populations evaluated. Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies.[10]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Pradaxa[®] 之主成分為 dabigatran etexilate，口服後在血漿及肝臟內被酯分解酶（esterase）水解、轉化成具有活性的 dabigatran，透過直接抑制凝血酶（thrombin）而發揮抗凝血效應。Dabigatran etexilate 的 ATC 分類碼為 B01AE07，屬 direct thrombin inhibitors。同屬 B01AE 分類尚有其他 6 種成分，但本國均無上市。

- B Blood and blood forming organs
- B01 Antithrombotic agents
- B01A Antithrombotic agents
- B01AE Direct thrombin inhibitors

臨床診療指引建議用於 AF 病人預防中風或全身性栓塞之藥品為 aspirin 和 warfarin，兩者均為口服劑型。Aspirin 在我國的許可適應症為「男性短暫性缺血性發作，預防心肌梗塞，預防血栓性栓塞症」，ATC 分類碼為 N02BA01。Warfarin 我國許可適應症為「1.預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。2.預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症。」，ATC 分類碼為 B01AA03。除 aspirin 和 warfarin，國內藥品許可適應症核可用於「血栓性栓塞症及其預防、抗凝血」者有 heparin sodium、dalteparin sodium 和 nadroparin calcium 三種主成分，ATC 分類碼分別為 B01AB01、B01AB04 和 B01AB06，三者為 heparin 類注射劑。我國有上市且與 warfarin 同屬於維生素 K 拮抗劑的主成分 phenindione，ATC 分類碼為 B01AA02，但藥品許可適應症僅核可用於「靜脈栓塞症」。

依衛生署核可適應症、臨床診療指引建議、ATC 分類碼和使用途徑，以及 Pradaxa[®] 與 warfarin 具有直接比較（head-to-head）的隨機對照臨床試驗，故本中心建議以 warfarin 為療效參考品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	有，在 2011 年 6 月建議有條件收載。
澳洲 PBAC	有，在 2011 年 3 月建議有條件收載。
英國 NICE	至民國 100 年 8 月 26 日止查無資料。
蘇格蘭 SMC	至民國 100 年 8 月 26 日止查無資料。
其他	樞紐試驗及廠商申請資料

(一) 加拿大[11]

2010年10月加拿大衛生部(Health Canada)核可 Pradax™ (dabigatran etexilate) 用於適合抗凝血治療的 AF 病人作為中風和全身性栓塞預防 (for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in whom anticoagulation is appropriate)。廠商進一步向專家藥物諮詢委員會(Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC)提出收載申請,委員會在2011年6月建議收載 dabigatran etexilate 用於符合下列條件之一的 AF 病人,作為中風和全身性栓塞預防:

- 病人符合 warfarin 適應症,但儘管在監測 warfarin 治療(如進行常規 INR 檢驗、依據確效標準調整劑量,並給予病人衛教)之下,依然無法適當控制 INR 值。這些無法適當控制 INR 值的病人,應盡可能轉介給抗凝血劑藥事服務(anticoagulation management service)。或
- 病人對 warfarin 有嚴重過敏反應(hypersensitivity reaction)病史。

CEDAC 委員會評估依據主要是一個大型開放標籤(open-label)隨機對照臨床試驗:RE-LY。在一天兩次口服 dabigatran 150 毫克組別(1.11%)比允許調整劑量的 warfarin 組別(1.71%)有較低的中風和全身性栓塞年發生率,且達統計上顯著差異[風險比(hazard ratio, HR)為 0.65 (95%CI: 0.52~0.81)]。但一天兩次口服 dabigatran 110 毫克組別的年發生率(1.54%)比 warfarin 組別並沒有達到統計上差異[HR=0.90 (95%CI: 0.74~1.10)]。事前定義的次族群分析顯示, dabigatran 150 毫克組比 warfarin 組在無法適當控制 INR 值的次族群有較好的效果[維持 INR 在 2 至 3 目標範圍之時間百分比的各中心平均值(centres with mean time in therapeutic range, cTTR),小於 57.1%的次族群和介於 57.1%與 65.5%之間的次族群, dabigatran 150 毫克組與之相比,其風險比(hazard ratio)分別為 0.57 (95%CI: 0.37~0.88)和 0.50 (95%CI: 0.33~0.77)];但 INR 控制適當的次族群, dabigatran 150 毫克組和 warfarin 組有相近的結果[cTTR 值介於 65.5%與 72.6%之間和大於 72.6%的兩個次族群, dabigatran 150 毫克組與之相比,其 HR 分別為 0.69 (95%CI: 0.44~1.09)和 0.95 (95%CI: 0.61~1.48)]。

RE-LY 試驗中, dabigatran 150 毫克組(3.32%)和 warfarin 組(3.57%)在重大出血事件的年發生率上相近;但 dabigatran 110 毫克組(2.87%)發生率較低,相比 warfarin 組達到統計上顯著差異。Warfarin 組的顱內出血(intracranial hemorrhage)年發生率較高, warfarin 組、dabigatran 150 毫克組和 dabigatran 110 毫克組的年發生率分別為 0.76%、0.32%和 0.23%。Dabigatran 組則有較高的重大腸胃道出血, warfarin 組、dabigatran 150 毫克組和 dabigatran 110 毫克組的年發生率分別為 1.07%、1.57%和 1.14%。因為不良事件中斷治療的比例, dabigatran 150 毫克組和 dabigatran 110 毫克組相比 warfarin 組統計上顯著較多,三組各為

20.5%、19.0%和 15.7%。其中因胃腸障礙而中斷治療的病人，dabigatran 兩組均比 warfarin 組多。

(二) 澳洲[12]

Pradaxa[®] 在 2011 年 4 月 29 日取得澳洲國家藥物管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA) 許可適應症「至少具一項中風風險因子的非瓣膜性 AF 病人用於中風和全身性栓塞預防」。同年向藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 申請以快速處方授權 (authority required-streamlined) 的方式收載本品，以預防具中度到高度中風或全身性栓塞風險因子的非瓣膜性 AF 病人發生中風或全身性栓塞。委員會在 3 月建議具下列 1 項風險因子 (含) 以上的病人，通過事前審查後使用：

1. 年齡 75 歲 (含) 以上；
2. 高血壓；
3. 糖尿病；
4. 心衰竭或左心室收縮功能障礙 (左心室射出分率 LVEF <40%) 或冠狀動脈疾病病史；
5. 中風、暫時性腦缺血發作、或全身性栓塞病史。

廠商申請文件是以允許調整劑量的 warfarin，以及 aspirin 作為主要比較品。廠商提供一個隨機分派比較 dabigatran 150 毫克組 (一天兩次)、dabigatran 110 毫克組 (一天兩次) 和允許調整劑量的 warfarin 組用於非瓣膜性 AF 病人的臨床試驗 (RE-LY 試驗)，與一個 dabigatran 與 aspirin 的間接比較 (透過 6 個 aspirin 比可調整劑量的 warfarin 隨機對照臨床試驗和 RE-LY 試驗進行間接比較，以允許調整劑量的 warfarin 作為共同參考品) 作為證據來源。

RE-LY 試驗針對 dabigatran 150 毫克組和 dabigatran 110 毫克組各自證明在主要療效指標上不劣於 (non-inferiority) warfarin 組的臨界值分別訂為 1.46 和 1.38。結果中風或全身性栓塞的主要療效指標，dabigatran 150 毫克組比 warfarin 組的 HR 值為 0.65 (95% CI: 0.52~0.81)，dabigatran 110 毫克組比 warfarin 組的 HR 值為 0.90 (95% CI: 0.74~1.10)，顯示 dabigatran 150 毫克組和 dabigatran 110 毫克組均不劣於 warfarin 組。dabigatran 150 毫克亦顯示主要療效指標優於 warfarin 組。

當間接比較納入所有 aspirin 試驗時，顯示可調整劑量的 warfarin 和 aspirin 在中風或全身性栓塞的主要療效指標上沒有統計上差異。但排除一提早中斷的臨床試驗 AFASAK II 後，則可調整劑量的 warfarin 在預防中風或全身性栓塞的療效指標顯著較 aspirin 佳。PBAC 同意 dabigatran 和 aspirin 間接比較的結果是 dabigatran 較有效，但 dabigatran 也可能造成出血。

Dabigatran 和可調整劑量的 warfarin 都會增加出血風險。Dabigatran 與胃腸道不良事件有關。

(三) 英國

查無 dabigatran etexilate 預防非瓣膜性 AF 病患發生中風與全身性栓塞之相關評估。英國國家臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 預定於 2011 年 9 月開會就本品進行討論。

(四) 其他-蘇格蘭

查無 dabigatran etexilate 預防非瓣膜性 AF 病患發生中風與全身性栓塞之相關評估。蘇格蘭 SMC (Scottish Medicines Consortium) 預定於 2011 年 9 月開會就本品進行討論。

(五) 其他-樞紐試驗

Dabigatran 與 warfarin 比較的樞紐試驗—RE-LY：(2009 年首次發表，2010 年更新數據) [13-15]

受試對象：(平均年齡 71.5 歲；男性佔 63.6%；49.6% 的病人長期使用維生素 K 拮抗劑至少 61 天以上；39.7% 的病人在基準點有使用 aspirin；平均 CHADS₂ 分數為 2.1 分；CHADS₂ 分數為 0 或 1 分的病人佔 31.9%。請參見原文表一) 收案時或 6 個月內經心電圖篩檢為心房纖維顫動的成人病患 (年齡至少 18 歲)，且至少有下列一項特徵 (ClinicalTrials.gov 登錄為 non-valvular atrial fibrillation, at moderate to high risk of stroke, or systemic embolism with at least one additional risk factor)：

- 先前曾發生中風、暫時性腦缺血或全身性栓塞，
- 左心室射出分率小於 40%，
- 有症狀之心臟衰竭，收案前紐約心臟協會心臟衰竭功能分級為第二級或以上，
- 年齡至少 75 歲，或
- 年齡介於 65 至 74 歲合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。

排除標準：病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病、14 天內發生中風、收案前的 6 個月內發生嚴重中風、有增加出血風險的情況、肌酸酐清除率小於 30 ml/min、活動性肝病和懷孕。

設計：分別在 44 個國家 951 個臨床中心（位於歐洲、紐澳、南美洲、俄國、印度、馬來西亞、新加坡、菲律賓、泰國、日本、韓國、台灣、中國和香港等國家）進行的隨機、對照、非劣性比較、第三期臨床試驗。藉由中央、互動、自動電話系統方式隨機分派病人為 dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組。兩 dabigatran 組採用盲性方式投藥；warfarin 組採用非盲性方式投藥。主要療效指標相對風險的上界非劣性臨界值訂為 1.46，若兩 dabigatran 組相比 warfarin 組達到非劣性，則進一步比較優越性。所有分析採用治療意向（intention-to-treat）分析原則。

治療方式：Dabigatran 150 組治療方式為口服 dabigatran 150 毫克/膠囊，一天兩次；dabigatran 110 組治療方式為口服 dabigatran 110 毫克/膠囊，一天兩次；warfarin 組依據至少每月監測一次的 INR 值調整 warfarin 適當劑量（1、3、或 5 毫克錠劑），直至維持 INR 值在 2 到 3 之間。允許同時使用 aspirin（每日劑量小於 100 毫克）或其他抗血小板製劑。

結果：（請參見表三、表四與原文）

1. 18,113 位病人(dabigatran 150 組 6,076 人，dabigatran 110 組 6,015 人，warfarin 組 6,022 人) 納入試驗，中位追蹤期為 2 年，99.9% 完成追蹤（20 位失去追蹤）。治療期間，dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組持續使用 aspirin 的比例分別為 19.6%、21.1% 和 20.8%。Warfarin 組在研究期間，INR 維持在 2 至 3 治療範圍之時間的平均百分比為 64.4%。三組中病人中斷的比例如下，其中兩 dabigatran 組因為嚴重不良事件中斷的比例，均比 warfarin 組高，p 值分別小於 0.001：

	dabigatran 150 組 n=6076	dabigatran 110 組 n=6015	warfarin 組 n=6022
在第一年中斷	935(15.5%)	862(14.5%)	608(10.2%)
在第二年中斷	1211(21.2%)	1161(20.7%)	902(16.6%)
因嚴重不良事件	166(2.7%)	163(2.7%)	105(1.7%)
因胃腸道症狀	130(2.1%)	134(2.2%)	38(0.6%)
因胃腸道出血	80(1.3%)	58(1.0%)	54(0.9%)

2. 在預防中風或全身性栓塞主要療效指標部分，dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的年發生率分別為 1.11% (134/6076)、1.54% (183/6015) 和 1.71% (202/6022)；dabigatran 150 組比 warfarin 組的相對風險(relative risk, RR) 值為 0.65 (95% CI: 0.52~0.81, p<0.001)，dabigatran 110 組比 warfarin 組的 RR 值為 0.90 (95% CI: 0.74~1.10, p=0.29)；兩 dabigatran 組均不劣於 warfarin 組，p 值小於 0.001；進一步分析，dabigatran 150 組優於 warfarin 組(p<0.001)。dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.72(95% CI: 0.58~0.90, p=0.004)。

3. 安全性主要指標-出血性中風方面，dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的年發生率分別為 0.10% (12/6076)、0.12% (14/6015) 和 0.38% (45/6022)；dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.26 (95% CI: 0.14~0.49, p<0.001)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.31(95% CI: 0.17~0.56, p<0.001)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.85 (95% CI: 0.39~1.83, p=0.67)。
4. 次要指標-任何死因年發生率，dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組分別為 3.64%(438/6076)、3.75%(446/6015)和 4.13%(487/6022)；dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.88 (95% CI: 0.77~1.00, p=0.051)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.91 (95% CI: 0.80~1.03, p=0.13)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.97 (95% CI: 0.85~1.11, p=0.66)。dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組死於血管疾病的年發生率為 2.28% (274/6076)、2.43% (289/6015) 和 2.69% (317/6022)；dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.85 (95% CI: 0.72~0.99, p=0.04)，dabigatran 110 組比 warfarin 組和 dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組則沒有統計學上差異。
5. 次要指標-心肌梗塞年發生率，dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組分別為 0.81% (97/6076)、0.82% (98/6015) 和 0.64% (75/6022)；dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 1.27 (95% CI: 0.94~1.71, p=0.12)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 1.29 (95% CI: 0.96~1.75, p=0.09)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.98 (95% CI: 0.74~1.30, p=0.88)。
6. 重大出血事件 (血色素每升減少 20 克以上、至少需要輸血 2 單位、或重要部位/器官有出血症狀) 在 dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的年發生率分別為 3.32% (399/6076)、2.87% (342/6015) 和 3.57% (421/6022)；dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.93 (95% CI: 0.81~1.07, p=0.31)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.80(95% CI: 0.70~0.93, p=0.003)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 1.16 (95% CI: 1.00~1.34, p=0.04)。
7. 致死性出血事件在 dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的年發生率分別為 1.49% (179/6076)、1.24% (147/6015) 和 1.85% (218/6022)；顱內出血事件年發生率分別為 0.32% (38/6076)、0.23% (27/6015) 和 0.76% (90/6022)；重大出血或小出血事件年發生率分別為 16.56% (1993/6076)、14.74% (1754/6015) 和 18.37% (2166/6022)；重大胃腸出血事件年發生率分別為 1.56% (188/6076)、1.15% (137/6015) 和 1.07% (126/6022)。雖然致死性出血事件、顱內出血、和重大出血或小出血事件中，warfarin 組的年

發生率均較高（所有 p 值均小於 0.05），但是 dabigatran 150 組在重大胃腸出血事件年發生率上，比 warfarin 組高（ $p=0.001$ ）。在重大胃腸出血事件與重大出血或小出血事件上，dabigatran 150 組均比 dabigatran 110 組有較高的年發生率，p 值均小於 0.01。

8. 主要臨床淨效益（net clinical benefit）結果是指包含中風、全身性栓塞、肺栓塞、心肌梗塞、死亡或重大出血的綜合指標，dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的年發生率分別為 7.11%（855/6076）、7.34%（873/6015）和 7.91%（933/6022）；dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.90（95% CI: 0.82~0.99， $p=0.02$ ），dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.92（95% CI: 0.84~1.01， $p=0.09$ ）；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.97（95% CI: 0.88~1.07， $p=0.56$ ）。
9. 不良事件發生率除消化不良（dyspepsia）外，三組並沒有統計上顯著差異。消化不良（包括上腹痛、腹痛、腹部不適和消化不良）在 dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的發生率分別為 11.3%（688/6076）、11.8%（707/6015）和 5.8%（348/6022），兩 dabigatran 組分別與 warfarin 組相比，均有統計上顯著的差異（p 值均小於 0.001）。這部份數據與廠商申請資料〈七、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉所提供的數據略有差異；消化不良在第七節陳述 dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的發生率分別為 5.7%（345/6059）、6.2%（368/5983）和 1.4%（83/5998），dabigatran 組仍較 warfarin 組高；dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組的胃炎（gastritis）發生率分別為 2.1%、2.5%和 1.5%。
10. 廠商申請書與 Connolly 等人所發表 RE-LY 試驗，並未有 dabigatran 150 組或 dabigatran 110 組與 warfarin 組比較遵醫囑率或生活品質相關的結果指標。

表三 RE-LY 試驗的主要事件指標與次要事件指標列表 (詳細內容請參見原文[14] Table2)

Event	Dabigatran 150 n=6076		Dabigatran 110 n=6015		Warfarin n=6022		Dabigatran 150 vs. Warfarin			Dabigatran 110 vs. Warfarin			Dabigatran 150 vs. Dabigatran 110		
	n	% /yr	n	% /yr	n	% /yr	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Stroke or systemic embolism	134	1.11	183	1.54	202	1.71	0.65	0.52-0.81	<0.001 (NI) <0.001 (sup)	0.90	0.74-1.10	<0.001 (NI) 0.29 (sup)	0.72	0.58-0.90	0.004
Stroke	122	1.01	171	1.44	186	1.58	0.64	0.51-0.81	<0.001	0.91	0.74-1.12	0.38	0.70	0.56-0.89	0.003
Hemorrhagic	12	0.10	14	0.12	45	0.38	0.26	0.14-0.49	<0.001	0.31	0.17-0.56	<0.001	0.85	0.39-1.83	0.67
Ischemic or unspecified	111	0.92	159	1.34	143	1.21	0.76	0.59-0.97	0.03	1.11	0.88-1.39	0.35	0.69	0.54-0.88	0.002
Non-disabling stroke	44	0.37	60	0.50	69	0.58	0.62	0.43-0.91	0.01	0.86	0.61-1.22	0.40	0.72	0.49-1.07	0.10
Disabling or fatal stroke	80	0.66	112	0.94	119	1.01	0.66	0.50-0.87	0.004	0.93	0.72-1.21	0.61	0.70	0.53-0.94	0.02
Myocardial infarction	97	0.81	98	0.82	75	0.64	1.27	0.94-1.71	0.12	1.29	0.96-1.75	0.09	0.98	0.74-1.30	0.88
Silent myocardial infarction	8	0.07	11	0.09	9	0.08	0.87	0.34-2.27	0.78	1.22	0.50-2.93	0.66	0.72	0.29-1.79	0.48
Pulmonary embolism	18	0.15	14	0.12	12	0.10	1.47	0.71-3.06	0.30	1.16	0.54-2.51	0.71	1.27	0.63-2.56	0.50
Hospitalization	2430	20.2	2312	19.4	2458	20.8	0.97	0.92-1.03	0.34	0.92	0.87-0.97	0.003	1.06	1.00-1.12	0.04
Death from vascular causes	274	2.28	289	2.43	317	2.69	0.85	0.72-0.99	0.04	0.90	0.77-1.06	0.21	0.94	0.79-1.11	0.44
Death for any cause	438	3.64	446	3.75	487	4.13	0.88	0.77-1.00	0.051	0.91	0.80-1.03	0.13	0.97	0.85-1.11	0.66

Note: NI=non-inferiority, sup=superiority

表四 RE-LY 試驗的主要安全性指標與其他出血指標列表（詳細內容請參見原文[14] Table3）

Event	Dabigatran 150 n=6076		Dabigatran 110 n=6015		Warfarin n=6022		Dabigatran 150 vs. Warfarin			Dabigatran 110 vs. Warfarin			Dabigatran 150 vs. Dabigatran 110		
	n	% /yr	n	% /yr	n	% /yr	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Any major bleeding	399	3.32	342	2.87	421	3.57	0.93	0.81-1.07	0.31	0.80	0.70-0.93	0.003	1.16	1.00-1.34	0.04
Life threatening	179	1.49	147	1.24	218	1.85	0.80	0.66-0.98	0.03	0.67	0.54-0.82	<0.001	1.21	0.97-1.50	0.09
Non-life threatening	248	2.06	218	1.83	226	1.92	1.08	0.90-1.30	0.39	0.96	0.80-1.15	0.65	1.13	0.94-1.36	0.19
Gastro-intestinal	188	1.56	137	1.15	126	1.07	1.48	1.18-1.85	0.001	1.08	0.85-1.38	0.52	1.36	1.09-1.70	0.006
Minor bleeding	1787	14.85	1566	13.16	1931	16.37	0.91	0.86-0.97	0.005	0.79	0.74-0.84	<0.001	1.16	1.09-1.24	<0.001
Major or minor bleeding	1993	16.56	1754	14.74	2166	18.37	0.91	0.85-0.96	0.002	0.78	0.73-0.83	<0.001	1.16	1.09-1.23	<0.001
Intra-cranial bleeding	38	0.32	27	0.23	90	0.76	0.41	0.28-0.60	<0.001	0.30	0.19-0.45	<0.001	1.39	0.85-2.28	0.19
Extra-cranial bleeding	364	3.02	317	2.66	335	2.84	1.07	0.92-1.24	0.36	0.94	0.81-1.10	0.42	1.14	0.98-1.33	0.09
Net clinical benefit outcome	855	7.11	873	7.34	933	7.91	0.90	0.82-0.99	0.02	0.92	0.84-1.01	0.09	0.97	0.88-1.07	0.56

Note: p values are for superiority.

(六) 其他-廠商資料一

廠商申請資料〈七、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉中，詳細彙整我國 13 個醫學中心，共計 355 位病人（佔試驗總人數 1.96%）參與 RE-LY 試驗[13-15]的數據與初步分析結果[16]。結果顯示我國病人有 98.6% 完成試驗追蹤，未完成中 1 位是因為撤回同意書，另 4 位失去追蹤。台灣族群三組使用研究治療藥品中位數時間分別為 23.82、26.43 和 23.92 個月（試驗整體依次為 21.39、21.95 和 22.57 個月）。在 warfarin 組中有 3 位因不良事件死亡。

我國病人平均年齡 71.2 歲，相近於試驗整體年齡；男性佔 67.3%，較整體男性比例稍高；平均體重 66.1 公斤，較整體平均體重 82.6 公斤輕。肌酸酐清除率平均為 57.4mL/min，較整體平均值 68.4mL/min 差。偶發性（paroxysmal）、持續性（persistent）和永久性（permanent）AF 在整體病人所佔的比例相近，但台灣族群以持續性 AF 比例最高，佔約 61%，其餘兩類所佔比例各約 20%。先前曾接受過心臟整流術（cardioversion）的台灣病人只有 4.5%，明顯少於整體病人（27.6%）。從未使用過維生素 K 拮抗劑的病人約佔台灣族群的 50.4%，其中在 dabigatran 110 組佔最少，僅 46.2%。

整體族群 warfarin 組在研究期間，INR 維持在 2 至 3 治療範圍的平均時間百分比為 64.4%，中位數為 67.3%，台灣族群平均值約為 44%，遠遠落後其他國家（例如中國 55%，韓國 55%，日本 58%，香港 64%，澳洲 66%，新加坡 68%，加拿大 71%，瑞典 77%）[17]。

台灣族群在中風或全身性栓塞主要療效綜合指標，發生中風、全身性栓塞或死亡綜合指標，或發生中風、全身性栓塞、肺栓塞、心肌梗塞或死於血管疾病綜合指標呈現的療效型態不盡然與 RE-LY 試驗整體族群相同，在重大出血事件與重大胃腸出血事件的結果也顯示與整體族群型態不同，唯台灣族群只有 355 位（只佔整體族群樣本數的 1.96%），檢定效力不足以進一步推論。

(七) 其他-廠商資料二

廠商申請書在〈十二、療效與經濟效益評估系統性文獻回顧與綜合分析〉提供詳盡系統性文獻回顧間接比較資料[16]，此結果部份已由 Roskell 等人發表於 2010 年《Thrombosis and Haemostasis》雜誌[18]。

主要評估對象為接受預防中風治療的 AF 病人，以 dabigatran etexilate 為主，比較 placebo、adjusted-dose warfarin、fixed low-dose warfarin、fixed low-dose warfarin and aspirin、aspirin、aspirin and clopidogrel、idraparinux、indobufen trifiusal 和 ximelagatran，彼此間共同參考品為 warfarin。療效指標包括 all stroke (ischemic

or hemorrhagic)、ischemic stroke、hemorrhagic stroke、fatal or disabling stroke、systemic embolism、pulmonary embolism、all-cause mortality、transient ischemic attack、intracranial hemorrhage、extracranial hemorrhage、minor bleeds、acute myocardial infarction、cardiovascular mortality、any bleeds (major or minor)、all stroke and systemic embolism 和 major bleeds。

申請書提供用於分析的各試驗治療措施在追蹤期、年齡、性別上的平均特徵，但未提供各試驗病人群有關中風風險性等特徵比較。

申請資料提供的系統性文獻回顧在 dabigatran etexilate 藥品部分，是將兩種劑量混合分析，而 Roskell 等人發表的報告則是將 dabigatran etexilate 150 毫克和 110 毫克分別分析 [18]。報告主要利用 mixed treatment comparison 方法進行分析，另提供三個敏感度分析 (sensitivity analyses) 結果：

INR 分析：主要分析以允許調整劑量的 warfarin 治療為主，但不管 INR 目標值的定義範圍，敏感度分析則只納入 INR 目標值定義在 2 至 3 範圍間的試驗結果；

ACTIVE A 分析：原始分析排除 ACTIVE A 試驗 (此試驗納入 7,554 位不適合使用 warfarin 的 AF 病人，隨機分派為 aspirin 組或 aspirin and clopidogrel 組，因為病人群是不適合使用 warfarin 的病人 [19]，故主要分析排除之)，敏感度分析納入此試驗；

RTO 分析：原始分析納入所有未獲藥證單位核准或不常使用的處方，敏感度分析則只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin and clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

本國適應症與健保給付處方用法以 aspirin 單藥治療或允許調整劑量的 warfarin 治療為主，以下摘錄並整理臨床試驗中較接近本國用法之 RTO 分析結果於附錄表一至附錄表十四，其餘間接比較結果請參見廠商申請書第八節[16]和 Roskell 等人文獻[18]。

納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克 (一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的 RTO 分析，dabigatran etexilate 150 毫克在所有中風、全身性栓塞、死亡和急性心肌梗塞等指標與 RE-LY 試驗結果一致；dabigatran etexilate 150 毫克組比允許調整劑量的 warfarin 組發生所有中風的相對風險顯著較低；全身性栓塞和死亡指標雖有較低趨勢，但依然未達統計上顯著差異；急性心肌梗塞高於允許調整劑量的 warfarin 組，但未達統計上顯著差異。

Dabigatran etexilate 150 毫克在缺血性中風和顱內出血指標上，RTO 分析與 RE-LY 試驗結果呈現不一致。dabigatran etexilate 150 毫克組在 RE-LY 試驗明顯

低於允許調整劑量的 warfarin 組，但統合分析後的結果未達統計上顯著差異；顱內出血亦有類似的情形。

由於缺乏 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克和 aspirin 直接比較的臨床試驗，Roskell 等人發表的系統性文獻回顧可提供參考。dabigatran etexilate 150 毫克在所有中風、缺血性中風指標明顯優於 aspirin，全身性栓塞、死亡和急性心肌梗塞則未達統計上顯著差異。dabigatran etexilate 110 毫克僅在所有中風優於 aspirin，其餘指標未達統計上顯著差異。

四、療效評估結論

1. 依衛生署核可適應症、臨床診療指引建議、ATC 分類碼和使用途徑，以及 Pradaxa[®] 與 warfarin 有直接比較的隨機對照臨床試驗，本中心建議 warfarin 為療效參考品。
2. 三國中僅有加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 有相關評估報告，英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 預定於今年九月開會討論 dabigatran etexilate 用於預防 AF 病人發生中風或全身性栓塞。CADTH 與 PBAC 均是根據 RE-LY 試驗的結果建議收載本品，茲將 CADTH 與 PBAC 的給付建議羅列於下：
 - (1) 加拿大 CADTH 在 2011 年 6 月建議有條件收載。建議用於符合下列條件之一的心房纖維顫動病人，作為中風和全身性栓塞預防：
 - 病人符合 warfarin 適應症，但儘管在監測 warfarin 治療(如進行常規 INR 檢驗、依據確效標準調整劑量，並給予病人衛教)之下，依然無法適當控制 INR 值。這些無法適當控制 INR 值的病人，應盡可能轉介給抗凝血劑藥事服務。或
 - 曾對 warfarin 治療有嚴重過敏反應者。
 - (2) 澳洲 PBAC 在 2011 年 3 月建議以快速處方授權方式收載。建議用於預防具中度到高度中風或全身性栓塞風險因子的非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風或全身性栓塞，病人需具有下列 1 項(含)以上風險因子：
 - i. 年齡 75 歲(含)以上；
 - ii. 高血壓；
 - iii. 糖尿病；
 - iv. 心衰竭或左心室收縮功能障礙(左心室射出分率 LVEF <40%)或冠狀動脈疾病病史；
 - v. 中風、暫時性腦缺血發作、或全身性栓塞病史。
3. RE-LY 試驗是大型、多國、多中心，比較服用 dabigatran 150 毫克(一天兩次)、dabigatran 110 毫克(一天兩次)和允許調整劑量 warfarin 的隨機、對照、非劣性比較的第三期臨床試驗。共計 18,113 位非瓣膜性心房纖維顫動病人

(dabigatran 150 組 6,076 人，dabigatran 110 組 6,015 人，warfarin 組 6,022 人) 納入試驗，中位追蹤期為 2 年，warfarin 在研究期間，INR 維持在 2 至 3 治療範圍之時間的平均百分比為 64.4%。分析結果如下：

- (1) 中風或全身性栓塞之年發生率 (主要療效指標) 部分，dabigatran 150 組比 warfarin 組的相對風險 (relative risk, RR) 值為 0.65 (95% CI: 0.52~0.81, $p < 0.001$)，dabigatran 110 組比 warfarin 組的 RR 值為 0.90 (95% CI: 0.74~1.10, $p = 0.29$)；兩 dabigatran 組均不劣於 warfarin 組， p 值小於 0.001；進一步分析，dabigatran 150 組優於 warfarin 組 ($p < 0.001$)。Dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.72 (95% CI: 0.58~0.90, $p = 0.004$)。
- (2) 安全性主要指標-出血性中風方面，dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.26 (95% CI: 0.14~0.49, $p < 0.001$)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.31 (95% CI: 0.17~0.56, $p < 0.001$)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.85 (95% CI: 0.39~1.83, $p = 0.67$)。
- (3) 次要指標-任何死因年發生率，dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.88 (95% CI: 0.77~1.00, $p = 0.051$)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.91 (95% CI: 0.80~1.03, $p = 0.13$)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.97 (95% CI: 0.85~1.11, $p = 0.66$)。死於血管疾病的年發生率部份，dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.85 (95% CI: 0.72~0.99, $p = 0.04$)；dabigatran 110 組比 warfarin 組以及 dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組則沒有統計學上差異。
- (4) 次要指標-心肌梗塞年發生率，dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 1.27 (95% CI: 0.94~1.71, $p = 0.12$)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 1.29 (95% CI: 0.96~1.75, $p = 0.09$)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.98 (95% CI: 0.74~1.30, $p = 0.88$)。
- (5) 重大出血事件指標，dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.93 (95% CI: 0.81~1.07, $p = 0.31$)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.80 (95% CI: 0.70~0.93, $p = 0.003$)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 1.16 (95% CI: 1.00~1.34, $p = 0.04$)。
- (6) 包含中風、全身性栓塞、肺栓塞、心肌梗塞、死亡或重大出血的主要臨床淨效益綜合指標，dabigatran 150 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.90 (95% CI: 0.82~0.99, $p = 0.02$)，dabigatran 110 組相對於 warfarin 組的 RR 值為 0.92 (95% CI: 0.84~1.01, $p = 0.09$)；dabigatran 150 組比 dabigatran 110 組的 RR 值為 0.97 (95% CI: 0.88~1.07, $p = 0.56$)。
- (7) 兩 dabigatran 組分別與 warfarin 組相比，顯示消化不良事件明顯較高。兩 dabigatran 組中斷治療的比例比 warfarin 組高。
- (8) 廠商申請書與 Connolly 等人所發表 RE-LY 試驗，並未有 dabigatran 150 組或 dabigatran 110 組與 warfarin 組比較遵醫囑率的結果指標。

4. 廠商申請書分別在〈七、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉〈十

二、療效與經濟效益評估系統性文獻回顧與綜合分析）提供詳盡的相關資料。分述於下：

- (1) 我國有 13 個醫學中心，共計 355 位病人參與 RE-LY 試驗（佔試驗總人數 1.96%）。台灣族群較整體族群使用研究治療藥品的中位數時間稍長。dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組因不良事件曾經中斷藥品的比例較整體族群高。台灣族群平均年齡 71.2 歲，相近於整體年齡；男性佔 67.3%，較整體男性比例稍高；平均體重 66.1 公斤，較整體平均體重 82.6 公斤輕。肌酸酐清除率平均為 57.4mL/min，較整體平均值 68.4mL/min 差。偶發性（paroxysmal）、持續性（persistent）和永久性（permanent）AF 在整體病人所佔的比例相近，台灣族群以持續性 AF 比例最高，佔約 61%，其餘兩類所佔比例各約 20%。先前曾接受過心臟整流術（cardioversion）的台灣病人只有 4.5%，明顯少於整體病人（27.6%）較少。從未使用過維生素 K 拮抗劑的病人約佔台灣族群的 50.4%，其中在 dabigatran 110 組佔最少，僅 46.2%。整體族群 warfarin 組 INR 維持在 2 至 3 治療範圍的平均時間百分比為 64.4%，中位數為 67.3%，台灣族群平均值約為 44%，遠遠低於其他國家。台灣族群與東亞族群及整體族群在中風或全身性栓塞綜合指標以及重大出血事件年發生率的表現型態有不一致的現象，唯台灣族群只有 355 位（只佔試驗總人數 1.96%），此結果不適合推論。另台灣族群無論使用 dabigatran 或 warfarin，似乎較整體族群在胃腸道嚴重不良事件上有偏高的趨勢。
- (2) 系統性文獻回顧主要評估對象為接受預防中風治療的心房纖維顫動病人，彼此間共同參考品為 warfarin，利用 mixed treatment comparison 方法進行分析。廠商申請資料提供的系統性文獻回顧在 dabigatran etexilate 藥品部分，是將兩種劑量混合分析，而 Roskell 等人發表的報告則是將 dabigatran etexilate 150 毫克和 110 毫克分別分析。其中納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克（一天兩次）、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin 和 clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的 RTO 分析，結果顯示 dabigatran etexilate 150 毫克在所有中風、全身性栓塞、死亡和急性心肌梗塞等指標與 RE-LY 試驗結果一致；dabigatran etexilate 150 毫克組比允許調整劑量的 warfarin 組發生所有中風的相對風險顯著較低；全身性栓塞和死亡指標雖有較低趨勢，但依然未達統計上顯著差異；急性心肌梗塞高於允許調整劑量的 warfarin 組，但未達統計上顯著差異。此外，dabigatran etexilate 150 毫克在缺血性中風和顱內出血指標上，RTO 分析與 RE-LY 試驗結果呈現不一致。dabigatran etexilate 150 毫克組在 RE-LY 試驗明顯低於允許調整劑量的 warfarin 組，但統合分析後的結果未達統計上顯著差異；顱內出血亦有類似的情形。Roskell 等人發表的系統性文獻回顧提供 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克和 aspirin 比較的參考，dabigatran etexilate 150 毫克在所有中風、缺血性中風指標明顯優於 aspirin，全身性栓

塞、死亡和急性心肌梗塞則未達統計上顯著差異。dabigatran etexilate 110 毫克僅在所有中風優於 aspirin，其餘指標未達統計上顯著差異。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	發布於 2011 年 6 月 22 日
澳洲 PBAC	發布於 2011 年 3 月
英國 NICE	至民國 100 年 8 月 25 日止查無資料
其他	<ol style="list-style-type: none"> 1. 英國 SMC：至民國 100 年 8 月 25 日止查無資料。 2. PubMed、Embase 與 Cochrane 資料庫，符合收錄條件的成本效益分析文獻共三篇。 3. 廠商所進行之台灣成本效益評估報告。

（一）加拿大

依據加拿大專家藥物諮詢委員會（Canadian Expert Drug Advisory Committee，以下簡稱 CEDAC）於 2011 年 6 月發布的最終建議[20]，建議收載 dabigatran etexilate 用於心房纖維顫動且符合下列任一條件的病人：(1) 經 warfarin 治療但無法達到將國際標準凝血時間比（International Normalized Ratio，以下簡稱 INR）控制於 2 到 3 之間的治療目標者，此類病人應儘可能的轉介至抗凝血劑藥事服務（anticoagulation management service）；(2) 曾對 warfarin 治療產生嚴重過敏反應者。

廠商申請文件係採用成本效用分析（cost-utilization analysis），比較 dabigatran（110mg 或 150mg）相對於 warfarin（劑量依 INR 指標調整）用於具心房纖維顫動且有一項以上中風之危險因子的病人，其開始接受治療後 30 年間的成本效益。

分析對象的特質與兩種治療的療效均來自 RE-LY 試驗，而失能所致的醫療花費與健康生活品質損失則是引用文獻。基本方案分析結果指出，相較於 warfarin，使用 dabigatran 150mg 每增加一單位經健康生活品質校正人年數（quality-adjusted life years，以下簡稱 QALYs）的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）為加幣 9,041 元，而 dabigatran 110mg 的 ICER 值則為加幣 29,994 元。影響分析結果的因素包含 dabigatran 在降低死亡、中風、及顱內出血等風險的療效參數。此外，廠商並未提供依 INR 控制情形分層的分析結果。

最後 CEDAC 形成建議的經濟考量，主要是 dabigatran 的每日藥費(加幣 3.20 元)高於 warfarin(加幣 0.06 元，若加計檢查與追蹤費用每日約為加幣 1.16 元)，故將 dabigatran 限用於經 warfarin 治療失敗或無法耐受 warfarin 的病人群。

(二) 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 3 月發布的公開摘要文件[21]，建議收載 dabigatran 用於非瓣膜性心房纖維顫動且具中或重度中風或全身性栓塞風險的病人。

廠商申請文件係採用成本效用分析，比較兩個治療策略：(1) 介入組使用 dabigatran，110mg 及 150mg 各半；(2) 對照組使用 warfarin (依 INR 指標調整劑量) 與 aspirin 各半，而 PBAC 同意以 warfarin 及 aspirin 為比較品。以決策分析模型模擬病人自開始治療後 20 年間的成本效益。

其中 dabigatran 與 warfarin 的相對療效係來自 RE-LY 試驗，而 aspirin 的相對療效則是透過 warfarin 執行間接比較分析而得。基本方案分析結果指出，相較於對照組，使用 dabigatran 每增加一單位 QALY 的 ICER 值不超過澳幣 15,000 元，經敏感度分析證實分析結果穩定。

最後 PBAC 形成建議的經濟考量，主要是認為 dabigatran 具可接受的成本效益。但基於心房纖維顫動的高發生率與可預期的預算衝擊，委員會建議以事前申請快速授權 (streamline authority required) 的方式收載本品，且病人需具備 CHADS₂ 中任一項危險因子方可使用。

(三) 英國

至 2011 年 8 月 25 日止查無資料，預定於 2011 年 9 月開會就本品進行討論。

(四) 其他

1. 英國蘇格蘭 SMC

至 2011 年 8 月 25 日止查無資料，預定於 2011 年 9 月開會就本品進行討論。

2. 成本效益分析文獻回顧

經搜尋 PubMed、Embase 與 Cochrane 資料庫(搜尋記錄請參見附錄表十五)，

並依據收錄條件（請參見附錄表十六）定義與本案申請藥品、適應症相符的成本效益分析文獻，共得三篇，均發表於 2011 年。其中兩篇來自美國[22, 23]，一篇來自加拿大[24]，各研究之研究架構請參見下表五。

表五 與本申請藥品相關之成本效益文獻研究架構†

作者 (發表 時間)	國家, 觀點	分析方法, 決策分析 模型	模擬 期間	對象	評估藥品
Freeman et al. (2011) [22]	US, societal	CUA, Markov model	35 年	65 歲以上的非瓣膜性 心房纖維顫動病人 1. 具 CHADS ₂ 任一項 危險因子 2. 未符合抗凝血劑處 方禁忌	1. Dabigatran 110 mg，每日兩次 2. Dabigatran 150 mg，每日兩次 3. Adjusted-dose warfarin
Shah et al. (2011) [23]	US, payer	CUA, Markov model 循環單位 為月	20 年	70 歲的心房纖維顫動 病人 1. 具 CHADS ₂ 任一項 危險因子 2. 未符合抗凝血劑處 方禁忌	1. Dabigatran 110 mg，每日兩次 2. Dabigatran 150 mg，每日兩次 3. Adjusted-dose warfarin 4. Aspirin and clopidogrel 5. Aspirin 6. No treatment
Sorensen et al. (2011) [24]	Canada, payer	CUA, Markov model	終生	69 歲心房纖維顫動病 人 1. 具 CHADS ₂ 任一項 危險因子或左心室 功能不全 2. 未符合抗凝血劑處 方禁忌	1. Dabigatran 每日兩 次：小於 80 歲 150 mg，80 歲以上 110 mg 2. Adjusted-dose warfarin 3. Real world prescribing (warfarin, aspirin or no treatment)

†CUA 指成本效用分析 (cost-utility analysis)。

在美國健康照護體系下，Freeman 等人[22]以社會觀點評估使用 dabigatran 與 warfarin 的成本效益。研究結果指出相較於 warfarin 組，dabigatran 110 mg 組可增加 0.42 個 QALYs，dabigatran 150 mg 組可增加 0.56 個 QALYs（三組病人之預期壽命依序為 10.28、10.70 及 10.84 個 QALYs）。相較於 warfarin 組，dabigatran 110 mg 組的 ICER 值為 51,229 元美金，dabigatran 150 mg 組的 ICER 值為 45,372 元美金；以 50,000 元美金為閾值，則僅有 dabigatran 150 mg 符合成本效益且具不確定性。

同樣以美國健康照護體系為題，Shah 等人[23]採用保險人觀點評估 dabigatran、warfarin 及 aspirin 等治療選項之成本效益。研究結果指出相較於

warfarin 組，dabigatran 110 mg 組可增加 0.14 個 QALYs，dabigatran 150 mg 組可增加 0.25 個 QALYs(三組病人之預期壽命依序為 8.40、8.54 及 8.65 個 QALYs)。另外，該研究亦指出各個次族群中最具成本效益的治療選項並不相同，在低度中風風險 (CHADS₂ 分數=0) 的病人以 aspirin 最具成本效益，而中度中風風險 (1 ≤ CHADS₂ 分數 ≤ 2) 的病人中，除非病人具有高度出血風險或無法以 warfarin 達到 INR 控制目標，否則係以 warfarin 最具成本效益，最後在重度中風風險 (3 ≤ CHADS₂ 分數) 的病人則是以 dabigatran 150 mg 最符合成本效益。

就加拿大的健康照護體系，Sorensen 等人[24]比較 dabigatran、warfarin 及實際處方狀況下的成本效益，研究結果指出相較於 warfarin 組，dabigatran 組可增加 0.21 個 QALYs，ICER 值為加幣 10,440 元；相較於實際處方狀況，dabigatran 組可增加 0.28 個 QALYs，ICER 值為加幣 3,962 元。此外，若以加幣 30,000 元為閾值分別比較兩種劑量，則相較於 warfarin 組，dabigatran 110 mg (增加 0.14 個 QALYs，ICER 值加幣 29,994 元) 及 dabigatran 150 mg (增加 0.18 個 QALY，ICER 值為加幣 9,041 元) 均符合成本效益，惟前者的不確定性高。

3. 廠商所進行之台灣成本效益評估報告

(1) 廠商經濟評估報告內容摘要[16]

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，採用健保局觀點進行成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) 與成本效用分析。在成本效果分析中使用的療效指標為生命年 (life year，以下簡稱 LYs) 及臨床事件，包括缺血性中風、暫時性腦缺血、全身性栓塞、出血性中風、及急性心肌梗塞等，在成本效用分析的療效指標則為 QALYs。

該報告在 dabigatran 的治療策略分兩種情境進行探討：i. 單一劑量模型 (individual dose model)，終生每日兩次 dabigatran 150 mg；ii. 接續劑量模型 (sequential dosing model)，未滿 80 歲病人每日兩次 dabigatran 150mg，80 歲起降低劑量為每日兩次 dabigatran 110 mg。在上述兩種情境中分別比較 dabigatran 與 warfarin，惟 warfarin 又依處方行為分為以下三種情境：i. 「真實世界的處方行為」，同時混合 INR 控制較不良的 warfarin 與 aspirin 及無治療三種情況共存，廠商以此作為基礎情境；ii. 「真實世界的 warfarin 處方行為」，INR 控制較不良；iii. 「RE-LY 試驗中的 warfarin 處方行為」，具有嚴格且較佳的 INR 控制。

該報告使用馬可夫模型 (Markov model)，以三個月為循環週期模擬病人終生的健康狀況，並假設年折現率為 3.5% 對 QALY 及成本進行折現。分析對象係以 RE-LY 試驗的收案條件為基礎 [心房纖維顫動且具 CHADS₂ 任一項危險因子或左心室功能不全的病人，不符合抗凝血劑的處方禁忌，詳細收案條件請見本報

告第(五)節〕，分析我國健保資料庫中符合條件的病人群，並以該病人群的平均年齡(70歲)作為虛擬世代的起始年齡，進而模擬病人在各種處方情境下出現缺血性中風、短暫性腦缺血、急性心肌梗塞、全身性栓塞、出血性中風、顱內出血、顱外出血、輕微出血或死亡所致的健康損失與成本花費。

該模型中的療效參數來源包括：依健保資料分析所得之 warfarin 處方的心房纖維顫動病人發生各項併發症的機率，並以此為背景值，佐以 RE-LY 試驗報告 dabigatran 相對於 warfarin 發生各項併發症的相對危險性(relative risk)，及健保資料分析報告 aspirin 與無治療相對於 warfarin 發生各項併發症的勝算比(odds ratio)，以模擬各組病人終生的健康狀態。該報告採用的本土參數包括：病人特質分布(性別、年齡、CHADS₂分數分布、中風病史等)、中或重度中風風險病人處方比例(warfarin、aspirin 或無藥物)，各項併發症對應的死亡機率與治療費用、藥物、檢查及追蹤治療費用，全死因死亡機率，與經 warfarin 治療的 INR 指標分布等。惟中風或顱內出血所致的失能狀況、中斷治療的機率與健康生活品質校正權重(quality-of-life)係來自國外研究結果。

廠商的分析結果顯示，相對於「真實世界的處方行為」，dabigatran 的療效較佳(單一劑量模型中平均每人約增加 1.05 QALYs，接續劑量模型中平均每人約增加 1.20 QALYs)且成本較低，dabigatran 呈現成本效益的絕對優勢(dominant)。廠商再應用單因子敏感度分析與機率性敏感度分析，檢視 dabigatran 發生缺血性中風的相對危險性、經 warfarin 治療的 INR 控制情形、各項併發症的發生機率、成本及健康生活品質校正權數等參數對成本效益的影響，結果顯示 dabigatran 成本效益的絕對優勢(dominant)大致穩定。在情境分析中，廠商檢視另外兩種 warfarin 處方行為情境對分析結果的影響，dabigatran 的單一劑量模型相對於「真實世界的 warfarin 處方行為」及「RE-LY 試驗中的 warfarin 處方行為」二種情境雖可增加 QALYs，但有較高的成本，不再具有絕對的優勢(dominant)，dabigatran 相對於「真實世界的 warfarin 處方行為」之 ICER 值約為 31 萬元(平均每人可增加 0.32 QALYs)，而相對於「RE-LY 試驗中的 warfarin 處方行為」之 ICER 值約為 109 萬元(平均每人增加 0.17 QALYs)；dabigatran 接續劑量模型所增加的 QALYs 略高於單一劑量模型，相對於前述二種情境的 ICER 值分別為 25 萬元及 90 萬元。

(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 認為該報告的研究問題與政策制定者所關切的決策問題相符，且執行品質良好，在研究架構、方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數皆有充足說明且多屬合理，此外，該報告採用三種不同的 warfarin 處方情境來與 dabigatran 比較，亦有助於決策者對 dabigatran 成本效益預測值之可能變動範圍有更清楚的了解。就本土化的程度來

看，該報告雖是以全球性決策分析模型為基礎，然藉由長期縱貫性健保資料庫的分析，充分將本土流行病學、實際臨床治療現況與醫療費用等參數應用於模式中；故 CDE 認為該經濟評估之分析結果應足以反映我國臨床治療現況。

惟該報告中少數參數與假設與廠商申請求有些出入，包括（1）經濟評估中採用之 dabigatran 藥費與廠商申請價格並不相同，低於申請價格約二成，CDE 修正重新估算後，單一劑量的 dabigatran 相對於「真實世界的處方行為」、「真實世界的 warfarin 處方行為」、及「RE-LY 試驗中的 warfarin 處方行為」三種情境的 ICER 值分別約增加為 4 萬、47 萬、及 140 萬元；（2）報告中 dabigatran 之接續劑量模型中假設病人自 80 歲起降低劑量至 110 mg，然藥品仿單中則建議病人自 75 歲起即降低劑量。此外，CDE 發現 RE-LY 試驗中來自我國之受試者（共 355 名）在完成治療比例、療效、及安全性等結果與整體族群略有不同，雖未達統計之顯著，仍顯示在這些指標上仍存有一定程度之不確定性，但在廠商的經濟評估中在此方面的考量較少。

六、我國之適用性

（一）核價參考藥品選擇之建議依據

本品以第一類新藥進行收載之申請；若藥事小組委員認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。

但若本品尚不能稱為第一類新藥，則 CDE 建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 B01AE07，屬「B01A：antithrombotic agents」的「B01AE：Direct thrombin inhibitors」類，而同屬 direct thrombin inhibitors 類的藥品共有六項（包括：desirudin、lepirudin、argatroban、melagatran、ximelagatran 及 bivalirudin）[25]，惟目前均尚未納入健保給付 [26]。

若考慮本品之申請適應症，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 warfarin (ATC 碼為 B01AA03)，其適應症為「用於預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症」，二者之治療地位相近，且二者間具有符合本次申請適應症的直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床試驗。據此，CDE 建議以 warfarin 為可能的參考品選擇。

此外，在近年來開發的新抗凝血藥品中，除了本品外尚有 rivaroxaban (ATC 碼為 B01AX06) 已取得我國之藥品許可證 [13]，目前正在申請納入健保給付

中，並已於全民健康保險藥事小組第 9 屆第 2 次會議中同意納入全民健康保險藥價基準收載 [27]，但該藥品雖在國外亦具有用於預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞的適應症，在我國藥品許可證目前所核准的適應症則僅有用於靜脈血栓高危險群（曾發生有症狀之靜脈血栓症）病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症（VTE），因此 CDE 不建議將 rivaroxaban 列入本品之核價參考品之考量。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

早期研究指出對所有心房纖維顫動病人投予口服抗凝血藥物（warfarin 或 ximelagatran）並不符合成本效益，惟有針對具中或重度中風風險的病人群投藥，方符合成本效益 [28, 29]。

針對本案申請藥品，廠商申請資料並未提供依 INR 控制情形分層的分析結果[16]。然 Shah 等人比較 dabigatran、warfarin 及 aspirin 等治療選項，結果亦指出在具重度中風風險（ $3 \leq \text{CHADS}_2$ 分數）的病人群中 dabigatran 150 mg 是最符合成本效益的治療選項，同時在中度中風風險（ $1 \leq \text{CHADS}_2$ 分數 ≤ 2 ）的病人群中，若併有高度出血風險或無法以 warfarin 達到 INR 控制目標者，亦以 dabigatran 150 mg 為較符合成本效益之治療選項 [23]。

(三) 疾病負擔

台灣大學簡醫師針對金山社區 35 歲以上民眾自 1990 年起長達 13.8 年（中位數）的追蹤資料發現 [30]，心房纖維顫動盛行率男性為 1.45%、女性為 0.75%；每千人發生率男性 1.68、女性 0.76。年齡性別調整後有心房纖維顫動診斷病人中風的風險為沒有者的 3.87 倍，死亡風險為 2.23 倍，均達到統計顯著差異。

根據林等人以 2003 年 7 月至 2004 年 6 月之健保門診及住院資料庫所進行分析 [31]，定義 4 個月內有二次以上因心房纖維顫動（ICD-9-CM 為 427.31）而就醫者為心房纖維顫動之病患，分析結果顯示在研究期間共有 39,541 名病患符合條件，為心房纖維顫動之病患，平均年齡為 70.1 歲（41.2% 之年齡在 75 歲以上），男性佔 56.8%，佔該年度 35 歲以上納保族群之 0.366%（男性就診率為 0.148%，女性為 0.315%）。依據 ACC/AHA/ESC 於 2006 年所聯合制定之指引[4]，其中分別有 56.4% 為中風高危險群、29.0% 為中風之中危險群、及 14.6% 為中風之低危險群，屬高危險群者建議應接受 warfarin 預防治療，中危險群者應接受 warfarin 或 aspirin 治療，低危險群者則建議接受 aspirin 治療，然而實際符合建議治療的比例並不高，在高危險群為 24.4%，在中危險群為 65.3%，在低危險群則為 42.2%。

(四) 預算衝擊部份

依據廠商所提供之預算衝擊分析，若將本品收載於健保後，除將取代維他命 K 阻斷劑 (warfarin) 外，亦可能取代其他含 antiplatelets 的藥品 (如 aspirin 等)，此外，廠商亦假設本品在未來五年內亦有部份市場將被未來可能納入健保的其他新型口服抗凝血劑如 rivaroxaban 及 apixaban 所取代，基於此預估，本品若納入健保後之第一年到第五年間，在適用抗血栓藥品病人中的市佔率約為 4%-30%，所帶來的預算衝擊約在 4 千萬元至 4.8 億元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 在考慮心房纖維顫動盛行率、診斷率、及應處方抗血栓藥治療比率，並扣除 10% 不適用抗血栓藥病患後預估，在第一年 (2011 年) 至第五年 (2015 年) 間約有 65,000 名至 90,000 名實際接受抗血栓藥之病患，其中接受維他命 K 阻斷劑 (warfarin) 及其他含 antiplatelets (如 aspirin 等) 的比例分別為 35% 及 65%。
2. 預估新型口服抗凝血劑第一年至第五年的市佔率為 4%、13%、26%、39%、及 50%，而新型口服抗凝血劑在第一年僅有本品納入健保，但自第二年 (2012 年) 起則陸續有其它新型口服抗凝血劑 rivaroxaban 及 apixaban 納入健保，取代本品 10%-40% 之市佔率，使得本品在適用抗血栓藥品病人中的市佔率下降為 4%、12%、20%、26%、及 30%。
3. 服藥順從率 40%-60%。
4. 被取代藥物每日藥費 4.98 元。

CDE 針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. CDE 認為廠商在預算衝擊分析中，僅提供整體文獻出處，但並未對個別參數假設之理由或出處加以說明，使得各參數假設合理性的評估較為困難，且 CDE 亦發現部份參數假設或有高估或低估的情形，最後 CDE 依據健保資料庫分析之結果，認為廠商所估算之病人數應屬合理。
2. CDE 認為廠商所作的新型口服抗凝血劑整體市佔率 (4%-50%) 假設應屬合理，但其它新型口服抗凝血劑如 rivaroxaban 及 apixaban (二者目前在我國皆未取得相似適應症之藥品許可證) 在未來五年內是否會納入健保給付之不確定性高，不宜列入分析。廠商原有之假設亦將低估本品納入健保後帶來的預算衝擊。
3. CDE 認為本品因具有不須例行性抗凝血作用監測、無須調整劑量、與其他藥物或食物交互作用可能性低等優點，本品之納入健保給付後應可改善病人的

服藥順從率，但廠商對被取代藥物與本品均採用相同的服藥順從率，此假設可能將造成預算衝擊的低估。而根據林等人的研究 [31]，我國應使用 warfarin 治療的心房纖維顫動病人中，未接受血栓藥物治療的比例達 11%-30%；因此本品若納入健保給付，此部份未接受治療的病患亦可能有部份開始接受本品之治療，帶來額外的預算衝擊。但此部份之不確定性較高。

4. 廠商所作的預算衝擊中假設本品納入健保後將取代維他命 K 阻斷劑 (warfarin) 及其他含 antiplatelets 的藥品 (如 aspirin 等)，但被取代藥物的治療費用則使用原廠 warfarin 來計算每日藥費為 4.98 元 (假設每日使用 5 mg)。CDE 認為被取代藥物的藥費應採用 warfarin 與 aspirin 之加權平均藥費 (2.20 元) 較為合理，因此，廠商之分析中所採用的被取代藥物藥費可能使預算衝擊被低估。

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. 若將被取代藥品之平均藥費由 4.98 元修改為 warfarin 及 aspirin 的加權平均藥費 2.20 元，則第一年至第五年的預算衝擊略微增加一百萬至一千二百萬元，對整體預算衝擊影響不大。
2. 若排除未來 rivaroxaban 及 apixaban 可能納入健保而帶來的影響，則自第二年起至第五年的預算衝擊增加將近二千萬元至三億二千萬元間。
3. 此外，本品納入健保後亦可減少部份使用 warfarin 治療時所需的 INR 監測費用，依據廠商提供之本土經濟學研究中所進行的健保資料庫分析結果，使用 warfarin 治療的心房纖維顫動病人平均每年接受約 8 次的 INR 監測，共計 1,200 元，據此推估在本品納入給付的第一年至第五年，約可減少約五十萬元至八百萬元的 INR 監測費用支出，對整體預算衝擊的推估影響不大。

綜合而言，CDE 認為廠商提供的預算衝擊低估的可能性高，最主要原因在於廠商將未來其它可能納入健保給付之新型口服抗凝血劑亦納入考量，若將其排除後並調整被取代之藥物治療費用，整體預算衝擊將增加至 4 千萬元至 8.1 億元間。

七、經濟評估結論

1. 三國中僅有加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 有相關的 HTA 報告，英國 NICE 與 SMC 預定於今年九月開會討論本案申請藥品。茲將 CADTH 與 PBAC 的給付建議與經濟考量分列如下：

- (1) 在加拿大，廠商係以成本效用分析，評估 dabigatran 或 warfarin 用於心房纖維顫動且具一項以上中風危險因子的病人之成效，分析結果顯示 dabigatran 150 mg 治療符合成本效益。然 CEDAC 考量 dabigatran 的每日藥費高於

warfarin，僅同意將 dabigatran 限用於經 warfarin 治療失敗或無法耐受 warfarin 的病人群。

- (2) 在澳洲，廠商亦採用成本效用分析，評估 dabigatran (110 mg 與 150 mg 各半) 或 warfarin 與 aspirin 各半兩種情境，用於心房纖維顫動病人之成效，分析結果顯示 dabigatran 符合成本效益。然 PBAC 考量收載 dabigatran 可能造成可觀的預算衝擊，因此以事前申請快速授權 (streamline authority required) 的方式收載本品，且病人需具備 CHADS₂ 中任一項危險因子方可使用。
2. 廠商申請文件提供一個我國成本效益評估報告，在健保局觀點下，dabigatran 150 mg 每日二次之治療策略相對於三種不同的比較品處方情境，包括「真實世界的處方行為」(同時包含 warfarin、aspirin 及未治療三種情況共存)、「真實世界的 warfarin 處方行為」、及「RE-LY 試驗中的 warfarin 處方行為」，其成本效益結果分別為絕對優勢 (dominant, dabigatran 效益較佳且成本較低)、ICER 值為 31 萬、及 ICER 值為 109 萬。CDE 認為該報告的研究問題與政策制定者所關切的決策問題相符，且執行品質大致良好。就本土化的程度來看，CDE 認為該報告充分使用本土資料，其分析結果應足以反應我國臨床治療現況。惟廠商提出的經濟評估中採用之 dabigatran 藥費與廠商申請價格並不相同，低於申請價格約二成。
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，在調整被取代藥品之平均藥費並排除未來其它可能納入健保給付之新型口服抗凝血劑之影響後，本品納入健保後第一年至第五年之預算衝擊增加至 4 千萬元至 8.1 億元間。

參考資料

1. Chen LY, Shen W-K. Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective. *Heart Rhythm* 2007;4:S1-S6.
2. Rich M. Epidemiology of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2009;25:3-8.
3. Sanoski CA. Prevalence, pathogenesis, and impact of atrial fibrillation. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010;67:S11-S6.
4. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. *Circulation* 2006;114:700-52.
5. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, Flather M. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005;330:238-43.
6. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ.

- Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2001;285:2864-70.
7. Marinigh R, Lip GYH, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827-37.
 8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010.
 9. 台灣腦中風防治指引 2008. 台灣腦中風學會, 2008. (Accessed Aug. 26, 2011, at <http://www.stroke.org.tw/guideline/file/台灣腦中風防治指引2008.pdf>.)
 10. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1330-7.
 11. Atay J, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber SZ. Cost analysis of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation management service. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:E1188.
 12. Zhao Y, Lim L, Coleman CI. Cost-effectiveness analysis comparing dabigatran and adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Value in Health* 2011;14:A41.
 13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361:1139-51.
 14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1875-6.
 15. Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy (RE-LY) with dabigatran etexilate. *ClinicalTrials.gov*, 2010. (Accessed Aug. 30, 2011, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262600>.)
 16. Pradaxa Capsules (dabigatran etexilate) 廠商申請資料; 2011.
 17. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *The Lancet* 2010;376:975-83.
 18. Roskell NS, Lip GYH, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thrombosis and Haemostasis*

- 2010;104:1106-15.
19. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;360:2066-78.
 20. Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation: dabigatran etexilate. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011. (Accessed 20110810, at <http://www.cadth.ca/en/search?q=dabigatran.>)
 21. Public Summary Document: dabigatran etexilate. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2011. (Accessed 20110810, at [http://www.quitnow.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1863CE366CA53443CA2578BE001241DB/\\$File/Dabigatran%20PRADAXA%20Boehringer%20Ingelheim%206-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf.](http://www.quitnow.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1863CE366CA53443CA2578BE001241DB/$File/Dabigatran%20PRADAXA%20Boehringer%20Ingelheim%206-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf.))
 22. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.
 23. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-70.
 24. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-19.
 25. ATC/DDD Index 2010. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2009. (Accessed November 19, 2010, at [http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/))
 26. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局, 2011. (Accessed 20110722, at http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703.)
 27. 全民健康保險藥事小組第 9 屆第 2 次會議紀錄. 2011. (Accessed at http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2942.)
 28. Desbiens NA. Deciding on anticoagulating the oldest old with atrial fibrillation: insights from cost-effectiveness analysis. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:863-9.
 29. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:699-706.
 30. Chien KL, Su TC, Hsu HC, et al. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese. *Int J Cardiol* 2010;139:173-80.
 31. Lin LJ, Cheng MH, Lee CH, Wung DC, Cheng CL, Kao Yang YH. Compliance with antithrombotic prescribing guidelines for patients with atrial

fibrillation--a nationwide descriptive study in Taiwan. Clin Ther
2008;30:1726-36.

附錄

附錄表一 RTO 分析中，dabigatran etexilate 混和 150/110 毫克與其他比較品在**所有中風**指標的療效結果

Treatment (RR numerator)	Number of trial arms	Pooled risk statistics				Relative risk (95% CI)			
		Cases	At risk	Risk	95% CI	Dabigatran etexilate	Aspirin	Adjusted-dose warfarin	Placebo
Dabigatran etexilate	1	121	5990	0.020	0.017, 0.024	n/a	0.37 (0.20, 0.70)	0.65 (0.45, 0.94)	0.25 (0.12, 0.52)
Aspirin	4	89	1131	0.079	0.025, 0.132	2.74 (1.44, 5.06)	n/a	1.76 (1.05, 2.96)	0.68 (0.33, 1.41)
Adjusted-dose warfarin	7	316	10742	0.029	0.020, 0.039	1.53 (1.06, 2.20)	0.57 (0.34, 0.95)	n/a	0.39 (0.21, 0.72)
Placebo	2	66	550	0.120	0.000, 0.293	3.96 (1.92, 8.16)	1.47 (0.71, 3.03)	2.59 (1.39, 4.84)	n/a

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表二 RTO 分析中，不同劑量 dabigatran etexilate 對其他比較品在**所有中風**療效指標的相對風險值

Comparator	Relative risk (95% CI)				
	Mixed treatment comparisons			RE-LY trials	
	150/110mg	150mg	110mg	150mg	110mg
Placebo	0.25 (0.12, 0.52)	0.25 (0.12, 0.52)	0.36 (0.18, 0.72)		
Aspirin	0.37 (0.20, 0.70)	0.37 (0.20, 0.69)	0.52 (0.28, 0.96)		
Adjusted-dose warfarin	0.65 (0.45, 0.94)	0.65 (0.45, 0.94)	0.92 (0.66, 1.28)	0.64 (0.51, 0.81)	0.91 (0.74, 1.12)

附錄表三 RTO 分析中，dabigatran etexilate 混和 150/110 毫克與其他比較品在**缺血性中風**指標的療效結果

Treatment (RR numerator)	Number of trial arms	Pooled risk statistics				Relative risk (95% CI)			
		Cases	At risk	Risk	95% CI	Dabigatran etexilate	Aspirin	Adjusted-dose warfarin	Placebo
Dabigatran etexilate	1	113	5990	0.019	0.015, 0.022	n/a	0.53 (0.28, 1.01)	0.79 (0.58, 1.09)	0.25 (0.14, 0.44)
Aspirin	3	46	855	0.054	0.027, 0.080	1.89 (0.99, 3.61)	n/a	1.50 (0.86, 2.64)	0.47 (0.23, 0.97)
Adjusted-dose warfarin	10	249	11343	0.022	0.015, 0.029	1.26 (0.92, 1.73)	0.67 (0.38, 1.17)	n/a	0.31 (0.20, 0.51)
Placebo	5	97	1089	0.089	0.043, 0.135	4.00 (2.26, 7.06)	2.11 (1.03, 4.34)	3.18 (1.97, 5.12)	n/a

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表四 RTO 分析中，不同劑量 dabigatran etexilate 對其他比較品在**缺血性中風**療效指標的相對風險值

Comparator	Relative risk (95% CI)				
	Mixed treatment comparisons			RE-LY trials	
	150/110mg	150mg	110mg	150mg	110mg
Placebo	0.25 (0.14, 0.44)	0.24 (0.14, 0.43)	0.35 (0.20, 0.61)		
Aspirin	0.53 (0.28, 1.01)	0.51 (0.27, 0.98)	0.74 (0.39, 1.39)		
Adjusted-dose warfarin	0.79 (0.58, 1.09)	0.77 (0.56, 1.06)	1.11 (0.83, 1.49)	0.76 (0.59, 0.97)	1.10 (0.88, 1.38)

附錄表五 RTO 分析中，dabigatran etexilate 混和 150/110 毫克與其他比較品在**全身性栓塞**指標的療效結果

Treatment (RR numerator)	Number of trial arms	Pooled risk statistics				Relative risk (95% CI)			
		Cases	At risk	Risk	95% CI	Dabigatran etexilate	Aspirin	Adjusted-dose warfarin	Placebo
Dabigatran etexilate	1	13	5990	0.002	0.001, 0.003	n/a	0.40 (0.11, 1.46)	0.71 (0.31, 1.63)	0.18 (0.05, 0.61)
Aspirin	5	9	1676	0.005	0.003, 0.008	2.51 (0.68, 9.22)	n/a	1.77 (0.58, 5.44)	0.45 (0.12, 1.73)
Adjusted-dose warfarin	10	31	11694	0.003	0.001, 0.004	1.42 (0.61, 3.27)	0.56 (0.18, 1.73)	n/a	0.25 (0.09, 0.71)
Placebo	4	9	952	0.009	0.003, 0.015	5.61 (1.64, 19.17)	2.23 (0.58, 8.60)	3.96 (1.40, 11.18)	n/a

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表六 RTO 分析中，不同劑量 dabigatran etexilate 對其他比較品在全身性栓塞療效指標的相對風險值

Comparator	Relative risk (95% CI)				
	Mixed treatment comparisons			RE-LY trials	
	150/110mg	150mg	110mg	150mg	110mg
Placebo	0.18 (0.05, 0.61)	0.18 (0.05, 0.60)	0.20 (0.06, 0.68)		
Aspirin	0.40 (0.11, 1.46)	0.39 (0.11, 1.44)	0.46 (0.13, 1.64)		
Adjusted-dose warfarin	0.71 (0.31, 1.63)	0.70 (0.30, 1.61)	0.81 (0.36, 1.81)	0.61 (0.30, 1.21)	0.71 (0.37, 1.38)

附錄表七 RTO 分析中，dabigatran etexilate 混和 150/110 毫克與其他比較品在死亡指標的療效結果

Treatment (RR numerator)	Number of trial arms	Pooled risk statistics				Relative risk (95% CI)			
		Cases	At risk	Risk	95% CI	Dabigatran etexilate	Aspirin	Adjusted-dose warfarin	Placebo
Dabigatran etexilate	1	429	5990	0.072	0.065, 0.078	n/a	0.84 (0.64, 1.10)	0.89 (0.76, 1.04)	0.64 (0.44, 0.92)
Aspirin	5	206	1379	0.149	0.084, 0.215	1.19 (0.91, 1.55)	n/a	1.05 (0.84, 1.31)	0.75 (0.51, 1.12)
Adjusted-dose warfarin	11	917	11680	0.079	0.055, 0.102	1.13 (0.97, 1.32)	0.95 (0.76, 1.18)	n/a	0.72 (0.51, 1.01)
Placebo	4	100	898	0.111	0.044, 0.179	1.57 (1.08, 2.28)	1.32 (0.89, 1.97)	1.39 (0.99, 1.95)	n/a

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表八 RTO 分析中，不同劑量 dabigatran etexilate 對其他比較品在死亡療效指標的相對風險值

Comparator	Relative risk (95% CI)				
	Mixed treatment comparisons			RE-LY trials	
	150/110mg	150mg	110mg	150mg	110mg
Placebo	0.64 (0.44, 0.92)	0.64 (0.44, 0.93)	0.66 (0.45, 0.96)		
Aspirin	0.84 (0.64, 1.10)	0.85 (0.65, 1.11)	0.87 (0.67, 1.14)		
Adjusted-dose warfarin	0.89 (0.76, 1.04)	0.89 (0.76, 1.04)	0.92 (0.79, 1.07)	0.88 (0.77, 1.00)	0.91 (0.80, 1.03)

附錄表九 RTO 分析中，dabigatran etexilate 混和 150/110 毫克與其他比較品在顱內出血指標的療效結果

Treatment (RR numerator)	Number of trial arms	Pooled risk statistics				Relative risk (95% CI)			
		Cases	At risk	Risk	95% CI	Dabigatran etexilate	Aspirin	Adjusted-dose warfarin	Placebo
Dabigatran etexilate	1	21	5990	0.004	0.002, 0.005	n/a	0.91 (0.11, 7.48)	0.43 (0.14, 1.30)	No data
Aspirin	4	8	1340	0.006	0.002, 0.010	1.10 (0.13, 9.05)	n/a	0.47 (0.08, 2.87)	No data
Adjusted-dose warfarin	6	88	10737	0.008	0.006, 0.010	2.33 (0.77, 7.08)	2.12 (0.35, 12.90)	n/a	No data
Placebo	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	n/a

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表十 RTO 分析中，不同劑量 dabigatran etexilate 對其他比較品在**顱內出血**療效指標的相對風險值

Comparator	Relative risk (95% CI)				
	Mixed treatment comparisons			RE-LY trials	
	150/110mg	150mg	110mg	150mg	110mg
Placebo	No data	No data	No data		
Aspirin	0.91 (0.11, 7.48)	1.11 (0.14, 8.76)	0.69 (0.08, 6.05)		
Adjusted-dose warfarin	0.43 (0.14, 1.30)	0.52 (0.19, 1.47)	0.33 (0.10, 1.11)	0.52 (0.32, 0.84)	0.32 (0.18, 0.57)

附錄表十一 RTO 分析中，dabigatran etexilate 混和 150/110 毫克與其他比較品在**顱外出血**指標的療效結果

Treatment (RR numerator)	Number of trial arms	Pooled risk statistics				Relative risk (95% CI)			
		Cases	At risk	Risk	95% CI	Dabigatran etexilate	Aspirin	Adjusted-dose warfarin	Placebo
Dabigatran etexilate	1	345	5990	0.058	0.052, 0.063	n/a	0.94 (0.02, 37.20)	1.04 (0.41, 2.69)	
Aspirin	2	25	654	0.038	0.029, 0.047	1.07 (0.03, 42.52)	n/a	1.12 (0.03, 39.63)	Unreliable Estimates
Adjusted-dose warfarin	5	456	10311	0.044	0.025, 0.063	0.96 (0.37, 2.46)	0.90 (0.03, 31.76)	n/a	
Placebo	1	4	265	0.015	0.000, 0.030		Unreliable Estimates		n/a

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表十二 RTO 分析中，不同劑量 dabigatran etexilate 對其他比較品在**額外出血**療效指標的相對風險值

Comparator	Relative risk (95% CI)					
	Mixed treatment comparisons			RE-LY trials		
	150/110mg	150mg	110mg	150mg	110mg	
Placebo	Unreliable Estimates					
Aspirin	0.94 (0.02, 37.20)	Unreliable Estimates due to lack of data		Unreliable Estimates due to lack of data		
Adjusted-dose warfarin	1.04 (0.41, 2.69)				1.07 (0.92, 1.24)	0.94 (0.80, 1.10)

附錄表十三 RTO 分析中，dabigatran etexilate 混和 150/110 毫克與其他比較品在**急性心肌梗塞**指標的療效結果

Treatment (RR numerator)	Number of trial arms	Pooled risk statistics				Relative risk (95% CI)			
		Cases	At risk	Risk	95% CI	Dabigatran etexilate	Aspirin	Adjusted-dose warfarin	Placebo
Dabigatran etexilate	1	97	5990	0.016	0.013, 0.019	n/a	1.00 (0.48, 2.07)	1.30 (0.86, 1.96)	0.85 (0.29, 2.50)
Aspirin	4	41	1340	0.031	0.026, 0.036	1.00 (0.48, 2.07)	n/a	1.30 (0.70, 2.40)	0.84 (0.27, 2.68)
Adjusted-dose warfarin	9	139	11432	0.012	0.008, 0.016	0.77 (0.51, 1.16)	0.77 (0.42, 1.43)	n/a	0.65 (0.23, 1.81)
Placebo	3	11	690	0.016	0.009, 0.023	1.18 (0.40, 3.49)	1.18 (0.37, 3.75)	1.54 (0.55, 4.27)	n/a

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克(一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表十四 RTO 分析中，不同劑量 dabigatran etexilate 對其他比較品在急性心肌梗塞療效指標的相對風險值

Comparator	Relative risk (95% CI)				
	Mixed treatment comparisons			RE-LY trials	
	150/110mg	150mg	110mg	150mg	110mg
Placebo	0.85 (0.29, 2.50)	0.83 (0.28, 2.46)	0.85 (0.29, 2.51)		
Aspirin	1.00 (0.48, 2.07)	0.99 (0.39, 1.89)	1.01 (0.49, 2.08)		
Adjusted-dose warfarin	1.30 (0.86, 1.96)	1.28 (0.85, 1.93)	1.31 (0.87, 1.97)	1.27 (0.94, 1.71)	1.29 (0.96, 1.75)

註: RTO 分析只納入至少兩種包含 dabigatran etexilate 150 毫克或 110 毫克 (一天兩次)、允許調整劑量的 warfarin、aspirin 單藥治療、aspirin, clopidogrel 合併治療、和安慰劑治療的試驗。

附錄表十五 成本效益分析文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2011	20110825	dabigatran AND cost AND (atrial fibrillation) NOT Review[Publication Type]	15
Embase 1980-2011	20110825	('dabigatran'/exp OR dabigatran) AND ('cost'/exp OR cost) AND 'heart atrium fibrillation'/de AND ('article'/it)	19
Cochrane Library 1800-2011	20110825	dabigatran	2

附錄表十六 成本效益分析文獻回顧收錄條件 (inclusion criteria)

<i>Study design</i>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only), quality of life studies.
<i>Population</i>	People with atrial fibrillation.
<i>Intervention</i>	Dabigatran.
<i>Comparator</i>	Warfarin or aspirin.
<i>Outcome</i>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness.
<i>Publication type</i>	Journal article only.