

全民健康保險藥事小組會議參考資料  
拜瑞妥膜衣錠 (Xarelto Film-coated Tablet)  
醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Xarelto Film-coated Tablet	成分	rivaroxaban
廠商名稱	拜耳		
	<p>此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？</p> <p>■ 有，藥品名為 <u>Xarelto Film-coated Tablet 10mg</u>， 從民國 101 年 1 月 1 日起開始給付 (適應症：用於靜脈血栓高風險群(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)。)</p>		
含量規格劑型	rivaroxaban 15mg/tablet；rivaroxaban 20mg/tablet		
衛生署許可適應症	<p>1. 用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation) 且有下列至少一項風險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。風險因子例如：心衰竭，高血壓，年齡大於等於 75 歲，糖尿病，曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)。</p> <p>2. 治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。</p>		
廠商申請健保給付之適應症內容	<p>用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation) 且有下列至少一項風險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。風險因子例如：心衰竭，高血壓，年齡大於等於 75 歲，糖尿病，曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)。</p>		
廠商提出給付條件	■ 無		
廠商建議療程	每日一次一粒。		
廠商自評是否屬突破創新新藥	■ 非突破創新新藥		

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：查驗中心建議以 dabigatran 及 warfarin 二者作為 rivaroxaban 可能的參考品，且二者並無優先順序之分別。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請詳見表二。
- 三、相對療效與安全性：

#### 與 dabigatran 相比：

- 無直接比較證據
- 據 NICE 評估報告中提及，廠商曾陳送一份間接比較分析結果，但委員會認為該 rivaroxaban 與 dabigatran 所進行之間接比較是不合適的因而結果不可靠。

#### 與 warfarin 相比：

- 有一項以納入條件為 CHADS<sub>2</sub> score of  $\geq 2$  的大型 RCT 試驗(ROCKET-AF)。該試驗主要評估 rivaroxaban 在中風或全身性栓塞(incidence of a composite of stroke (ischemic or hemorrhagic) and systemic embolism) 的發生率。以下為依據加拿大 CDEC 評估報告，在 14 到 48 個月不等的追蹤後之試驗結果。
  - 結果發現上述之指標發生率，在以 per-protocol population 分析中，rivaroxaban 組(2.7%)低於 warfarin 組(3.4%)，分析結果 rivaroxaban 不劣於 warfarin (HR (95% CI): 0.79 (0.66 to 0.96))。在 intention to treat (ITT) population 的分析結果，rivaroxaban 組亦不劣於 warfarin 組，但未達優勢效果。
  - 75 歲以上病人在主要評估指標之次族群分析，rivaroxaban 組發生 primary outcome events 的比例相較於 warfarin 為 2.6% versus 3.9% (HR (95% CI): 0.68 (0.50 to 0.92))。
  - rivaroxaban 組較 warfarin 組有較少的病人死亡(2.9% versus 3.5%)，但未達到統計差異。
  - 血管性死亡事件是常見的死亡原因，rivaroxaban 組及 warfarin 組分別為 2.4% versus 2.7%，但未達到統計差異。
  - rivaroxaban 組相較於 warfarin 組有較低的中風發生率，但未達到統計差異 (2.6% versus 3.1% of patients)。多數中風為缺血性中風(ischemic stroke)，雖然 rivaroxaban 組相較於 warfarin 組有較少的 ischemic stroke 發生率，但未達到統計差異，而在出血性中風方面，rivaroxaban 組較 warfarin 組

有達到統計顯著之較低的發生率(0.4% versus 0.7% of patients)。

- rivaroxaban 組發生嚴重不良反應的比例相對 warfarin 組而言為 35.0% versus 36.5%，未達到統計差異。二組最常發生的嚴重不良反應事件為 cardiac failure，就數值而言 rivaroxaban 組低於 warfarin 組(3.7% versus 4.1%)。
- 二組發生 major bleed 的比例未達到統計差異(rivaroxaban 4.0% and warfarin 3.9%)；然而，發生顱內出血(intracranial hemorrhage)的比例，rivaroxaban 組顯著低於 warfarin 組(0.8% versus 1.2%)。
- 根據 CDR 的分析結果，非主要臨床相關的出血(non-major clinically relevant bleed)比率，rivaroxaban (11.2%)組顯著高於 warfarin 組(9.4%)；不過，非主要臨床相關出血的發生率經由試驗的臨床療效委員會校正後，此差異不具統計顯著意義 (rivaroxaban 16.7% versus warfarin 16.2%, respectively)。

四、成本效益：查無我國本土相關成本效益分析研究。

五、健保財務衝擊：廠商預估本品納入健保後第一年至第五年之藥費為 0.96 億至 8.22 億元，因納入健保後主要將取代 dabigatran 現有的部份市場，而二藥品之治療藥費相當，故將本品納入健保後將不會帶來預算衝擊。查驗中心認為廠商的推估大致合理，惟預估之藥費可能因抗凝血治療藥品處方率的提高而增加。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案申請藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Xarelto film-coated tables	普栓達膠囊 Pradaxa capsules	可邁丁錠 Coumadin tablets
主成分/含量	Rivaroxaban 15 mg/20 mg	Dabigatran etexilate 110mg/150mg	Warfarin sodium 5 mg
劑型/包裝	膜衣錠	膠囊/鋁箔片裝	錠劑
ATC 碼	B01AX06	B01AE07	B01AA03
衛生署許可適應症	1. 用於非瓣膜性心房顫動且有下列至少一項風險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞。風險因子例	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

	<p>如：心衰竭，高血壓，年齡大於等於 75 歲，糖尿病，曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作。</p> <p>2.治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。</p>		瓣膜引起之血栓性栓塞症。
使用族群	非瓣膜性心房顫動且有下列至少一項風險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞。	非瓣膜性心房纖維顫動病患	
健保給付條件	申請中	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	廠商申請價	110mg: 58 元 150mg: 58 元	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	<p>每日口服一次一錠 15 至 20 毫克；對於中度腎功能不全（肌酸酐清除率 30-50mL/min）的病患，建議劑量為每天一次 15 毫克一錠。</p> <p>只要預防中風及全身性栓塞的效益大於出血的風險，便應維持藥物治療。</p>	<p>一般劑量：每次口服一顆 150 毫克膠囊，每日兩次；</p> <p>最大劑量：每日劑量 300 毫克。</p> <p>大出血風險較高的病患，例如年齡≥ 75 歲、CHADS<sub>2</sub> 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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>

		囊，每日兩次)	
療程	符合治療條件下持續使用。	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 116 元	每日藥費約 4.98 元
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：適應症相近		✓	

\* Pradaxa® 與 Coumadin® 二者作為本品之參考品並無優先順序之別。

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	加拿大 CDEC 建議收載 rivaroxaban 用於需 warfarin 預防但使用 warfarin 無法達到適當的抗凝血作用，且 CHADS <sub>2</sub> score of $\geq 2$ 之非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)病患，預防發生中風及全身性栓塞(stroke and systemic embolism)。建議中度腎功能不全的病患(moderate renal impairment, creatinine clearance 30 mL to 49 mL per minute)應降低 rivaroxaban 的使用劑量 (15 mg daily)。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 7 月 6 日止查無資料。
NICE (英國)	英國 NICE 在關於本案的科技評值指引報告中建議 rivaroxaban 用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有鬱血性心衰竭(congestive heart failure)、高血壓、年齡大於或等於 75 歲、糖尿病及曾發生中風或短暫性腦缺血發作(transient

	ischaemic attack)等風險因子至少一項之成人病患，預防發生中風及全身性栓塞(stroke and systemic embolism)的一個選項；未提及設定相關的給付限制。
--	---

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

## 【拜瑞妥膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 101 年 7 月 19 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請藥品之給付與核價決議。

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

### 一、疾病治療現況

心房纖維顫動（atrial fibrillation, AF）是臨床上常見的一種心律不整疾病（cardiac rhythm disorders），又稱心房顫動。心房顫動的成因，有些是遺傳，有些是因心臟本身有問題，例如心臟瓣膜疾病、缺血性心臟病等，或是心房肌肉組織老化等，有些則是身體其他疾病所導致，例如甲狀腺機能亢進症等。隨著心房顫動疾病的進展，心房顫動發作的時間會由「陣發性心房顫動(paroxysmal atrial fibrillation, AF)」，逐漸變成「持續性(persistent AF)」及「慢性永久性 (chronic, permanent AF)」的心房顫動。詳細而明確的機制還沒有完全被明瞭，需要更多的研究。一般而言，由於 AF 的發生和心房（atrium）的退化病變（degenerative changes）有關，發生率會隨年齡逐漸增高 [1,2,3]。據統計，國內 65 歲老人中約有 5% 患有 AF，但是在在大於 80 歲以上的族群中，其盛行率高達 10% [7]。

此外，心臟血管疾病，特別是風濕性心臟病（rheumatic heart disease）、心臟衰竭（congestive heart failure）和高血壓（hypertension）及糖尿病（diabetes mellitus）等，也會加速心房組織的退化，導致心房顫動的產生。心房纖維顫動由於心房收縮功能（atrial contraction）不佳，以致於血液在心房的滯留（stagnation），及體內凝血因子、心臟內膜及血管內皮細胞功能惡化，以致易造成血栓形成（thrombus

formation) [1,2,3]。導致 AF 患者死亡或致病殘障最大的因素就是中風或全身性血管栓塞，AF 也是缺血性中風的主要風險因子之一，大約佔所有缺血性中風的 12-20%。根據台灣腦中風登錄資料顯示，16.5%的缺血性中風或暫時性腦缺血發作(transient ischemic attack, TIA)個案患有 AF。AF 患者發生中風的機率是正常人的 5 倍以上，若患者合併其他心血管疾病則風險更高 [7]。

心房纖維顫動 (AF) 的治療策略主要可分為維持正常竇性脈的心律控制 (rhythm control)，使病人保持正常的心律 (normal rhythm) 以不致於產生上述所提因 AF 而引起的中風及心衰竭等併發症，並且維持正常的心房及心室配合 (synchronization) 的功能；及消極性的心室心速控制 (rate control)，雖不能壓抑 AF，但降低心室跳動的次數，讓心室的心跳維持在平均 70 左右，使病人不會感到不舒服。若是由身體其他疾病所導致，則需要針對原先疾病做治療。此外，病人須用使用抗凝血劑 (anticoagulant) 來防止 AF 可能引起的中風。由於心房顫動成因複雜，臨床醫師必須全面考量病人的狀況，了解不同治療方式，可能會帶來的風險，以提供最佳的治療方式 [1,2,3]。

口服的抗血栓治療，包括抗血小板藥物、凝血蛋白抑制劑(thrombin inhibitor)及抗凝血藥物。病人風險因子越多越易產生血栓(如：合併心衰竭等)，越需要抗凝血藥物。目前的臨床指引都建議：曾有過腦中風或暫時性腦缺血發作的 AF 患者，若無禁忌症時建議使用抗凝血劑 warfarin 來治療，並控制凝血時間在治療範圍中[1,2,3]。美國醫療機構評審聯合委員會 (Joint Commission Accreditation of Health Care Organizations, JCAHO)，要求要每位中風患者都有正式的紀錄是否有 AF，以及依據 guideline 使用 warfarin 的比率要逐漸增加 [4]。

目前最普遍使用的口服抗凝血劑是 warfarin，是一種 Vitamin K 的拮抗劑，但其起始作用慢、半衰期長、劑量調控不易、易有藥物與食物交互作用，同時需定期回診、抽血監測 INR<sup>a</sup>在安全範圍，頻繁調整藥量以確保抗凝血作用及避免出血風險 [3]。中風風險層級評估，目前最廣為接受及實施的評估工具是 CHADS<sub>2</sub> score<sup>b</sup> [5,6,7]。

<sup>a</sup> INR 值：長期服用抗凝血藥物治療的患者須定期監控凝血酶原時間(prothrombin time)，評估外在因子凝血系統(extrinsic system)及一般凝血路徑(commom pathway)是否正常，以防止劑量過高造成出血或劑量不足形成血栓。然而不同廠牌的儀器及試藥測定出來的 PT 不盡相同，造成療效監控上的困擾。因此 WHO 校正出各廠牌的 ISI 值(International Sensitivity Index)，日後檢體可經由 ISI 的計算求出 INR 值(International Normalized Ratio)，以減少各實驗室間因方法及試藥不同所產生的差異。目前研究中常採用計算 TTR (Time in Therapeutic Range)，即口服抗凝血藥物期間達到目標 INR 的百分比，來分析評價口服抗凝劑的療效差異。

<sup>b</sup> CHADS<sub>2</sub> score 為 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF)結合五項風險因子：心臟衰竭、高血壓、年齡≥75 歲、糖尿病、中風或暫時性腦缺血，由超過 11,000 名心房顫動病患登錄並加以認證的 CHADS<sub>2</sub> (C =congestive heart failure; H = hypertension; A = older than age 75 years; D = diabetes mellitus; S2 = prior stroke or history of transient ischemic attack×2 分)，記分由 0 分到 6 分，中風發生率從 1.9% 到 18.2%，將病人分為低度風險(0 分)，中度風險(1 分)和高度風險(≥2 分)，是目前最廣為接受及實施的評估工具。



## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「rivaroxaban」作為關鍵字查詢我國衛生署藥物許可證網頁，含相同成分之藥品僅有與本案同廠商同商品名但不同含量之另一藥品 Xarelto Film-coated Tablet 10mg，適應症為「用於靜脈血栓高風險群(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)」。民國 101 年 1 月 1 日起開始給付[8,9]。

若以「非瓣膜性心房纖維顫動」或「非瓣膜性心房顫動」或「預防中風」作為關鍵字查詢我國衛生署藥物許可證網頁，查詢結果除本案藥品 15 mg 及 20 mg 二品項外，另有 Pradaxa Capsules 150 mg 及 110 mg 二品項(藥品成分 dabigatran)。適應症相近。比較如下表[8]：

成份名稱	商品名	許可之適應症
dabigatran etexilate mesilate	Pradaxa Capsules 150 mg/110 mg	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。
rivaroxaban	本案藥品 Xarelto Film-coated Tablet 15 mg/20 mg	1. 用於非瓣膜性心房顫動 (non-valvular atrial fibrillation) 且有下列至少一項風險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞 (systemic embolism)。風險因子例如：心衰竭，高血壓，年齡大於等於 75 歲，糖尿病，曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)。 2. 治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。

rivaroxaban 之 ATC code 為 B01AX06 [9]，相同類別之藥品成分 (B01AX blood and blood forming organs/antithrombotic agents/antithrombotic agents/other antithrombotic agents) 如下表 [8,10]：

ATC code	成份名稱	我國是否核可上市	許可之適應症
B01AX01	defibrotide	X	

B01AX04	dermatan sulfate	X	
B01AX05	fondaparinux	V (Arixtra 2.5mg/0.5ml solution for injection)	預備接受骨科下肢手術(髌骨骨折, 膝關節或髌關節置換手術)之靜脈血栓高風險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)患者發生靜脈血栓栓塞事件(VTE)。治療 ST 段升高型心肌梗塞(STEMI)的急性冠狀症候群, 藉以預防使用血栓溶解劑治療或原先即不準備接受任何其它型式之再灌流治療的患者發生死亡和心肌再度梗塞。
B01AX06	rivaroxaban	本案藥品	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 用於靜脈血栓高風險群(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)。(10mg/tab)</li> <li>2. 用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有下列至少一項風險因子者成人病患, 預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。風險因子例如: 心衰竭, 高血壓, 年齡大於等於 75 歲, 糖尿病, 曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)。(15mg/tab)(20mg/tab)</li> <li>3. 治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。(15mg/tab)(20mg/tab)</li> </ol>

查無與本案藥品屬相同 ATC 類別, 目前仍於我國上市, 且適應症為用於非瓣膜性心房顫動, 預防中風及全身性栓塞的藥品成份。

查詢我國健保局目前核准給付抗血栓劑的類別與藥品成分, 整理如下表[9]:

類別	藥品
血小板凝集抑制劑 Platelet	Acetyl salicylic acid (Aspirin)

aggregation inhibitors	Ticlopidine Tirofiban (如 Aggrastat) Abciximab (如 ReoPro) Cilostazol (如 Pletaal) Clopidogrel (如 Plavix) Eptifibatide (如 Integrilin) Clopidogrel-acetylsalicylic acid (如 CoPlavix)
血栓溶解劑 Thrombolytic drugs	r-TPA (如 Actilyse Inj)、tenecteplase (如 Metalyse) Recombinant Human Activated Protein C (如 Xigris)
肝素類 Heparin group	Tinzaparin 注射劑 (如 Innohep)
其他抗血栓劑 Other antithrombotic agents	Fondaparinux (如 Arixtra) <b>Rivaroxaban (如 Xarelto)(本案藥品)</b>
直接凝血酶抑制劑 Direct thrombin inhibitors	<b>dabigatran etexilate (如 Pradaxa)</b>

綜合以上查詢，目前於我國上市，且劑型(口服)及適應症與本案藥品相同(預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞)，除本案藥品外，僅有 dabigatran etexilate (Pradaxa Capsules 150 mg/110 mg)。

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/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)	April, 2012
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 7 月 6 日止查無資料。
NICE (英國)	May, 2012
其他	SMC (Scottish Medicines Consortium) January, 2012
	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
	廠商申請資料。

## (一)CADTH (加拿大) [11]

加拿大 CDEC 在 2012 年 4 月發佈 rivaroxaban (Xarelto – Bayer Inc.) 用於 atrial fibrillation, stroke prevention 的評估報告。基於在一個病人條件為 CHADS<sub>2</sub> score of  $\geq 2$  的大型 RCT 試驗(ROCKET-AF)中，rivaroxaban 在中風或全身性栓塞的發生率不劣於 adjusted-dose warfarin 之評估結果。CDEC 建議收載 rivaroxaban 用於需 warfarin 預防但使用 warfarin 無法達到適當的抗凝血作用，且 CHADS<sub>2</sub> score of  $\geq 2$  之非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)病患，預防發生中風及全身性栓塞(stroke and systemic embolism)。

委員會指出，由於評估 warfarin 是否無法達到充分的抗凝血效果，與病人之個人敏感度及當地可用資源二方面有關，委員會基於是否使用 INR (international normalized ratio) 監測之評估、能達到穩定 INR 範圍的時間以及在治療期間平均有多少的時間維持在治療範圍之內 (time in the therapeutic range, TTR)、不需頻繁的測試和調整劑量以維持穩定的 INR、warfarin 所可能造成的嚴重過敏反應、對於出血管理的評估及是否能夠提供病患充分的教育和了解等考慮因素，做出上述決定。

CDEC 作為主要評估依據 ROCKET-AF 的試驗設計及試驗結果，整理於下表：

試驗編號	試驗設計	病人數	試驗假設及治療	試驗期間	病人納入條件及完成情形	主要評估指標
ROCKET-AF study	double-blind RCT	N = 14,236	test the non-inferiority of rivaroxaban (20mg daily or 15 mg daily) compared with adjusted-dose warfarin (dose adjusted to a target INR of 2.5 [therapeutic range: 2.0 to 3.0]).	minimum of 14 months and a maximum of four years.	aged 71 years on average and most (60%) were male. CHADS <sub>2</sub> score of 2 or greater was required for entry. A CHADS <sub>2</sub> score of 3 was the most common CHADS <sub>2</sub> score at baseline (44% of patients), followed by a CHADS <sub>2</sub> score of 4 (29% of patients). Approximately 85% of randomized patients completed the study, with no difference between	Primary efficacy end point: incidence of a composite of stroke (ischemic or hemorrhagic) and systemic embolism. principle safety end point: composite of major and nonmajor clinically relevant bleeding event patients' risk of

					treatment arms. The median follow-up time was 707 days (~24 months).	stroke was assessed through the CHADS <sub>2</sub> score.
--	--	--	--	--	--	---

#### 主要療效結果：

- primary outcome events 的比例，在以 per-protocol population 分析中，rivaroxaban 組 (2.7%) 低於 warfarin 組 (3.4%)，分析結果 rivaroxaban 不劣於 warfarin (HR (95% CI): 0.79 (0.66 to 0.96))。在 intention to treat (ITT) population 的分析結果，rivaroxaban 組亦不劣於 warfarin 組，但未達優勢效果。
- 75 歲以上病人在主要評估指標之次族群分析，rivaroxaban 組發生 primary outcome events 的比例相較於 warfarin 為 2.6% versus 3.9% (HR (95% CI): 0.68 (0.50 to 0.92))。
- 基於 centre TTR 的次族群分析，primary outcome events 的發生率: rivaroxaban 組相較 warfarin 為低，但未達到統計差異。
- 試驗中 rivaroxaban 組較 warfarin 組有較少的病人死亡 (2.9% versus 3.5%)，但未達到統計差異。
- 血管性死亡事件是常見的死亡原因，rivaroxaban 組及 warfarin 組分別為 2.4% versus 2.7%，但未達到統計差異。
- rivaroxaban 組相較於 warfarin 組有較低的中風發生率，但未達到統計差異 (2.6% versus 3.1% of patients)。多數中風為缺血性中風 (ischemic stroke)，雖然 rivaroxaban 組相較於 warfarin 組有較少的 ischemic stroke 發生率，但未達到統計差異，而在出血性中風方面，rivaroxaban 組較 warfarin 組有達到統計顯著之較低的發生率 (0.4% versus 0.7% of patients)。

#### 安全性和耐受性結果：

- rivaroxaban 組發生嚴重不良反應的比例相對 warfarin 組而言為 35.0% versus 36.5%，未達到統計差異。二組最常發生的嚴重不良反應事件為 cardiac failure，就數值而言 rivaroxaban 組低於 warfarin 組 (3.7% versus 4.1%)。
- 二組發生 major bleed 的比例未達到統計差異 (rivaroxaban 4.0% and warfarin 3.9%)；然而，發生顱內出血 (intracranial hemorrhage) 的比例，rivaroxaban 組顯著低於 warfarin 組 (0.8% versus 1.2%)。
- 根據 CDR 的分析結果，非主要臨床相關的出血 (non-major clinically relevant bleed) 比率，rivaroxaban (11.2%) 組顯著高於 warfarin 組 (9.4%)；不過，非主要臨床相關出血的發生率經由試驗的臨床療效委員會校正後，此差異不具統計顯著意義 (rivaroxaban 16.7% versus warfarin 16.2%, respectively)。

#### CDEC 委員會對於本案之其他討論要點

- 委員會指出，加拿大衛生部不建議rivaroxaban使用在嚴重的腎功能不全患者(creatinine clearance < 30 mL per minute)。委員會考慮年紀較大的目標病患族群可能有腎功能下降和/或不可預知的情形。建議中度腎功能不全的病患(moderate renal impairment, creatinine clearance 30 mL to 49 mL per minute)降低rivaroxaban的使用劑量(15 mg daily)。
- 委員會指出，ROCKET-AF研究並未包含生活品質測量的結果，在研究設計中並未評估二種治療間之生活品質的差異。
- 委員會討論rivaroxaban組相較於warfarin組在雙盲階段後立即發生之較高的中風發生率，可能與rivaroxaban較短的排除半衰期(elimination half-life)，再加上隨後以warfarin達到控制INR值之典型延遲(typical delay)效果有關。委員會同時考量到，偶爾不按時服用(occasional non-adherence) rivaroxaban可能較偶爾不按時服用warfarin，使病患曝露於較大的中風風險之中。
- 委員會指出，rivaroxaban尚無逆向解除其作用的解藥(no reversal agent)。因此對於出血的風險管理和能否提供病患充分的教育和了解，與使用warfarin一樣重要。

## (二)PBAC (澳洲)

至民國101年7月6日止，澳洲PBAC對rivaroxaban用於本案申請適應症正在收集消費者意見，尚未完成評估。僅能查獲PBAC對於接受髖部或膝部置換手術後之病人使用rivaroxaban預防靜脈血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)之評估報告。

## (三)NICE (英國) [12]

英國NICE在2012年5月發佈「Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation」科技評估指引報告(NICE technology appraisal guidance 256)。

評價指引建議rivaroxaban可作為其被核准的適應症為非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有鬱血性心衰竭(congestive heart failure)、高血壓、年齡大於或等於75歲、糖尿病及曾發生中風或短暫性腦缺血發作(transient ischaemic attack)等風險因子至少一項之成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)的一個選項。

指引中並建議有關於是否開始以rivaroxaban治療，臨床醫師及相較於

warfarin對rivaroxaban具風險與利益者應有一個非正式的討論後再做決定，對於那些正在服用warfarin，將轉換至rivaroxaban之具潛在風險與利益者應考量其international normalised ratio (INR)的控制程度。

NICE 委員會對於rivaroxaban用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)之相關面向的評估摘要如下：

<b>現行臨床執行層面</b>	
病人臨床需求性	現行預防atrial fibrillation病患發生中風及全身性栓塞的標準療法是warfarin。因為aspirin療效較低 (less effective)，其僅用於不適用warfarin的病患。 但warfarin有一些相關問題，例如需維持INR的治療範圍。此外，服用warfarin的病患經常苦惱於其INR值的控制及其需定期回診監測，導致生活上的不便。 服用warfarin的病患，有相當大的比例對於INR控制不佳及無法時時維持在治療範圍內。
<b>技術</b>	
技術優點--此創新技術是否對健康相關效益具重大且實質的影響？	委員會確認rivaroxaban等替代藥品對AF病患的潛在的好處，包括去除使用warfarin的相關限制和困難度，對於生活品質的正向影響。
技術的臨床定位	Rivaroxaban可被用以防止具一個或多個風險因子的心房纖維顫動病患發生中風和全身性栓塞。
副作用	委員會注意到ROCKET-AF試驗的結果中，有關warfarin組達到目標INR範圍(time in therapeutic range)的時間為55%，相對比例較低，可能存在不確定性，但主要安全性評估指標(primary safety end point)的分析結論顯示rivaroxaban和warfarin間沒有統計上的差異。
<b>臨床有效性的證據</b>	
證據的可用性和品質	臨床有效性的主要證據來自一個多中心的隨機雙盲對照試驗。ROCKET-AF 試驗比較rivaroxaban與dose-adjusted warfarin。廠商也以network meta-analysis的方式比較了rivaroxaban及aspirin及dabigatran etexilate (110 mg or 150 mg twice a day)。 委員會注意到廠商於諮詢期間有額外關於rivaroxaban與aspirin的間接比較資料。
對於臨床實務之	委員會結論：ROCKET-AF試驗的結果對於英國臨床實務具

適用性	有外推性(generalisable)。然而，委員會也一致同意，考慮以 rivaroxaban 治療時，醫師和病患應了解，ROCKET-AF 試驗中 CHADS <sub>2</sub> score 基礎值低於 2 (baseline CHADS <sub>2</sub> score of less than 2) 的病患，rivaroxaban 的直接療效證據有限。
證據的不確定性	<p>諮詢單位與評論員對於 ROCKET-AF 試驗應用於英國醫療照護系統中臨床操作的外推性(generalisability) 有不同的意見。</p> <p>委員會同意，本案廠商使用 network meta-analyses 比較 rivaroxaban 及 dabigatran etexilate 臨床有效性的估計是不適當的，因而結果無法參考。</p>
是否有任何相關的臨床次族群在有效性證據上有差別？	<p>委員會聽取了廠商的意見，rivaroxaban 可用以治療之具一個或多個中風風險因子的心房纖維顫動病患族群，其相當於 CHADS<sub>2</sub> score 1 或更多(CHADS<sub>2</sub> score of 1 or more) 之中風風險層級。</p> <p>委員會也注意到，歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency) 已在其評估報告 (European public assessment report) 中宣稱，rivaroxaban 的療效結果對於重要的次族群，例如不同 CHADS<sub>2</sub> scores (CHADS<sub>2</sub> scores 2 to 6) 者，基本上是一致的。</p> <p>委員會接受以上看法，由於 rivaroxaban 所獲得的適應症涵蓋很廣的風險族群，沒有合理的理由期待 ROCKET-AF 的試驗結果不能轉化至 CHADS<sub>2</sub> score 較低的病人。</p>
支持證據的強度	委員會知道 ROCKET-AF 的 primary objective 是要建立 rivaroxaban 不劣於 warfarin 的研究假設。

#### (四)其他醫療科技評估組織

##### SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭 SMC 在 2012 年 1 月發佈對 rivaroxaban 15 and 20mg film-coated tablets (Xarelto®) (Bayer PLC) 的評估報告。

Rivaroxaban 15 and 20mg 已在英國被核准用於具有鬱血性心衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack) 等一個或多個風險因子之非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation) 成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。建議劑量為每天一次 20 毫克。持續長期提供，其預防中風和全身性栓塞的效益超過出血的風險。在中度至重度腎功能不全的患者，建議調整劑量為每天一次 15mg。



SMC 建議 rivaroxaban 限制用於使用 coumarin 類凝血劑，但 INR 仍然控制不佳，及對於 coumarin 類凝血劑過敏或無法耐受的病人。

SMC 的評估依據亦為 ROCKET-AF 試驗。在隨機、雙盲、對照的 ROCKET-AF 試驗中，評估 rivaroxaban 預防非瓣膜性心房顫動且有中度至重度中風風險因子病患發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)的效果，不劣於現行標準治療的口服抗凝血劑。(查驗中心註：此試驗同為 CADTH 及 NICE 之主要評估依據。試驗設計及關於療效與安全性比較的試驗結果摘要請參前述 CADTH 章節。)

SMC 委員會對於 rivaroxaban 臨床療效的其他評價考量摘要如下：

- 樞紐試驗與活性比較品 warfarin 進行比較，使用直接健康預後--中風和全身性栓塞，作為複合性的主要量測指標。rivaroxaban 不劣於 warfarin，絕對差異值很小(absolute difference: 0.5%)。雖然在其後的 superiority 假設分析有些不確定性，以致於無法在 ITT population 證明其優於傳統療法。提前終止研究藥物後，rivaroxaban 組較 warfarin 組有較高的主要事件發生率。停用研究藥物後，二組幾乎有半數病患隨後接受 open-label warfarin。顯示最初分配至 rivaroxaban 組的病患選擇轉換至次理想(sub-optimal)的 INR 治療(therapeutic INR)。
- 兩組治療在 composite endpoint 的差異，主要是透過降低中風的總發生率進行比較。雖然以數值呈現的發生率較有利於 rivaroxaban 組，但只有在 haemorrhagic stroke 這一項具有統計顯著差異；rivaroxaban 組較 warfarin 組發生死亡或致殘性中風(disabling stroke)的數量較少；心肌梗塞(myocardial infarction)年發生率的數值在 rivaroxaban 組亦較 warfarin 組低，但二者均未達統計顯著。
- 在樞紐試驗中，rivaroxaban 組相較於 warfarin 組有顯著的 gastro-intestinal bleeding 發生率，包括上消化道、下消化道和直腸出血。目前還不清楚 rivaroxaban 是如何影響病患導致容易發生腸道不良事件，雖然 rivaroxaban 組與 warfarin 組在樞紐試驗中對肝功能的影響沒有差異，但長期的資料是必需的。
- 試驗中同時使用 aspirin (<100mg daily)是被允許的，各組在試驗中及基礎值時使用的比例接近 36%，此會導致病患出血的風險。
- Rivaroxaban 目前並無解藥，且因 rivaroxaban 與 warfarin 的抗凝血機制不同，當使用 rivaroxaban 發生出血事件時，無法以 warfarin 出血的標準策略處置。停用 rivaroxaban 及對於病患支持性療法為發生出血事件時的初步處置建議，這也是需要緊急手術的病患會面臨到的問題。若可行，SPC 委員會建議 rivaroxaban 應於侵入性手術或外科處理前至少 24 小時停用，並根據醫師的臨床判斷。
- Warfarin 有一個狹窄的藥物治療區間(narrow therapeutic margin)，因此需要

監測以維持 INR 在所需的治療範圍(therapeutic range)之內。此外，warfarin 與許多藥物和食物間有交互作用，使治療控制較為困難，低 INR 會導致中風風險增加，高 INR 則會導致出血風險增加。rivaroxaban 不需要治療監測，將減少 warfarin 治療監測相關服務的工作量，並能減少病患控制不良的風險。rivaroxaban 較 warfarin 有較少的交互作用，但應與食物一起服用。

- 廠商要求 SMC 考慮，當病患使用 warfarin 但未得到很好的控制，或病患需使用口服抗凝血劑但 warfarin 卻不適合時，可以改使用 rivaroxaban。支持此臨床定位的臨床資料有限，目前的資料只支持使用於以 warfarin 治療，但沒有獲得很好控制的病人群，沒有資料支持 rivaroxaban 使用於不適用 warfarin 的病患。
- 目前沒有與其他較新抗凝血劑的比較資料可供參考。有一份以 network meta-analysis 方法分析的間接比較資料，是與使用 aspirin 病人以及與沒有治療病人進行比較，廠商據此認為可以支持 rivaroxaban 於不適宜使用 warfarin 的病患族群。Dabigatran 不被考慮作為比較品，是因 dabigatran 在蘇格蘭尚未被作為常規使用<sup>c</sup>。Rivaroxaban 可以提供一些病患服藥的好處，因為 rivaroxaban 一天服藥一次，而 dabigatran 一天服藥二次，此外，rivaroxaban 較 dabigatran 較不依賴腎排除。

此份科技評值指引報告有納入「The Stroke Association」及「AntiCoagulation Europe」二個病患團體的意見。

在比較品方面，SMC 委員會認為比較品取決於中風風險評估，包括了 warfarin 及 aspirin。Dabigatran 也是近期被 SMC 建議使用的藥品。Rivaroxaban 與 warfarin、aspirin 及 dabigatran 的使用劑量及年度費用表列於下：

Drug	Dose Regimen	Cost per year (£)
Rivaroxaban	20mg orally daily	764
Dabigatran	110 or 150mg orally twice daily	917
Warfarin	Orally as determined by prothrombin time	13 to 39

<sup>c</sup> SMC在2011年8月發佈dabigatran etexilate 110mg and 150mg hard capsules (Pradaxa®)的評估報告。基於一個大型的開放性標籤試驗，建議用於具下列一個或多個風險因子之非瓣膜性心房顫動病患，預防中風及全身性栓塞。

- previous stroke, transient ischaemic attack, or systemic embolism
- left ventricular ejection fraction <40%
- symptomatic heart failure, ≥ New York Heart Association (NYHA) Class 2
- age ≥ 75 years
- age ≥ 65 years associated with one of the following: diabetes mellitus, coronary artery disease or hypertension

Aspirin	75 to 300mg orally daily	4 to 22
---------	--------------------------	---------

## (五)其他

### 1. Cochrane 資料庫

經以關鍵字「rivaroxaban」搜尋 Cochrane Library，查獲 Lip GYH 等人於 2011 年所發表之「Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension」系統性回顧報告共 1 篇，探討抗血小板劑及抗凝血劑在高血壓病人族群所扮演的角色。但因病人族群與本案不同，因此不適用於本案之參考。

### 2. PubMed

由於 NICE 及 SMC 有將新型抗凝血劑 dabigatran etexilate 列入比較品的考量，但無直接比較證據，經搜尋 PubMed 資料庫，至 101 年 7 月 13 日止，尚無新增之 rivaroxaban 與 dabigatran etexilate 在療效方面的比較文獻。

### 3. 廠商資料

本案廠商提供五篇文獻作為療效參考資料。四篇為本案藥品的關鍵樞紐試驗 ROCKET-AF 試驗暨該試驗分別於中度腎功能不全、有中風病史及亞洲族群等三個次族群的分析；一篇為 NICE 及 SMC 在評估中曾經考慮的比較品 dabigatran etexilate 的關鍵樞紐試驗 RELY。Dabigatran etexilate 亦為目前於我國上市，且劑型(口服)及適應症與本案藥品相同(預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞)之藥品成分。

ROCKET-AF 試驗為 CADTH、NICE 及 SMC 之主要療效評估依據，此處不重複細述。ROCKET-AF 試驗在亞洲族群之次族群分析，共納入亞洲族群 932 人，佔整體試驗人數的 6.5%，國籍涵蓋中國(496 人)、香港(73 人)、韓國(204 人)及台灣(159 人)。主要療效指標分析(composite of stroke (ischemic or hemorrhage) and systemic embolism)：rivaroxaban 組發生率 1.95/100 人年 vs. warfarin 組發生率 3.38/100 人年[HR 0.58, 95% CI: 0.29-1.14]；主要安全性指標分析(composite of major and non-major clinically relevant bleeding event)：rivaroxaban 組發生率 20.9/100 人年 vs. warfarin 組發生率 20.65/100 人年[HR 1.01, 95% CI: 0.79-1.30]；分析結果未達統計顯著。

Dabigatran etexilate 雖在 NICE 及 SMC 的評估曾被提及作為比較品之考量，但 NICE 及 SMC 的評估報告中均同意，使用 network meta-analyses 方法學間接

比較 rivaroxaban 及 dabigatran etexilate 的臨床有效性之估計具不可靠性，以及適用的病患族群不盡相同，因此此處不再對 RELY 詳細描述。廠商也提出二藥品的試驗設計不同(RCT vs. open-label)、納入試驗的病患條件不同、對主要療效評估指標的定義不同等試驗相異處，不適合合作跨試驗結果比較的意見(請參廠商資料)。

#### 四、療效評估結論

1. 中央健保局已給付與本案 rivaroxaban 相同成分，且同廠商同商品名但不同含量之另一藥品 Xarelto Film-coated Tablet 10mg，適應症為「用於靜脈血栓高風險群(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)」。本案申請 15 mg 及 20 mg 含量之新劑量及新適應症。
2. 主要醫療科技評估組織之評估結論及給付建議：
  - 至民國 101 年 7 月 6 日止，澳洲 PBAC 對 rivaroxaban 用於本案申請適應症正在收集消費者意見，尚未完成評估。
  - 加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 三評估單位均同意 rivaroxaban 對 AF 病患的潛在的好處，包括去除使用 warfarin 的相關限制和困難度，對於生活品質的正向影響。評估依據均基於一個病人條件為 CHADS<sub>2</sub> score of  $\geq 2$ ，rivaroxaban 在中風及全身性栓塞方面的發生率不劣於 adjusted-dose warfarin 的 ROCKET-AF 雙盲、隨機、對照試驗之評估結果。建議 rivaroxaban 可作為其被核准的適應症中，非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有鬱血性心衰竭(congestive heart failure)、高血壓、年齡大於或等於 75 歲、糖尿病及曾發生中風或短暫性腦缺血發作(transient ischaemic attack)等風險因子至少一項之成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)的一個選項。
  - 在給付限制方面：加拿大 CDEC 建議收載 rivaroxaban 用於需 warfarin 預防但使用 warfarin 無法達到適當的抗凝血作用，且 CHADS<sub>2</sub> score of  $\geq 2$  之非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)病患，預防發生中風及全身性栓塞(stroke and systemic embolism)。蘇格蘭 SMC 建議 rivaroxaban 限制用於使用 coumarin 類凝血劑，但 INR 仍然控制不佳，及對於 coumarin 類凝血劑過敏或無法耐受的病人。CDEC 及 SMC 均建議中度腎功能不全的病患(moderate renal impairment, creatinine clearance 30 mL to 49 mL per minute)應降低 rivaroxaban 的使用劑量 (15 mg daily)。英國 NICE 在關於本案的科技評值指引報告中未提及設定

相關的給付限制。

- 在安全性考量方面：CEDC委員會表示，由於樞紐試驗中，rivaroxaban組相較於warfarin組在雙盲階段後立即發生之較高的中風發生率，可能與rivaroxaban較短的排除半衰期，及隨後以warfarin達到控制INR值之典型延遲 (typical delay) 效果有關。CEDC委員會同時考量到，偶爾不按時服用 (occasional non-adherence) rivaroxaban可能較偶爾不按時服用warfarin，使病患曝露於較大的中風風險之中。且由於rivaroxaban尚無逆向解除其作用的解藥，因此對於出血的風險管理和能否提供病患充分的教育和了解，與使用warfarin一樣重要。SMC報告中指出，在樞紐試驗中，rivaroxaban組相較於warfarin組有顯著的gastro-intestinal bleeding發生率，包括上消化道，下消化道和直腸出血。目前還不清楚rivaroxaban是如何影響病患導致容易發生腸道不良事件，此外，雖然rivaroxaban組與warfarin組在樞紐試驗中對肝功能的影響沒有差異，但長期的資料是必需的。SMC報告中也提出rivaroxaban目前並無解藥，且因rivaroxaban與warfarin的抗凝血機制不同，當使用rivaroxaban發生出血事件時，無法以warfarin出血的標準策略處置。停用rivaroxaban及對於病患支持性療法為發生出血事件時的初步處置建議，這也是需要緊急手術的病患會面臨到的問題。若可行，SPC委員會建議rivaroxaban應於侵入性手術或外科處理前至少24小時停用，並根據醫師的臨床判斷。
3. 比較品方面：目前與 rivaroxaban 有直接療效比較證據的參考品僅 warfarin。於我國上市，且劑型(口服)及適應症與本案藥品相同為預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞者，除本案藥品外尚有 dabigatran etexilate (Pradaxa Capsules 150 mg/110 mg)。NICE 及 SMC 有將 dabigatran etexilate 列入比較品的考量中，雖然 NICE 及 SMC 最終同意該 rivaroxaban 與 dabigatran 所進行之間接比較是不合適的因而結果不可靠，但仍然提出作為委員會討論時之參考。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	April, 2012
PBAC（澳洲）	至民國 101 年 7 月 6 日止查無資料。
NICE（英國）	May 2012
其他	SMC, January 2012
	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。

### （一）CADTH（加拿大）[11]

依據加拿大 CDEC 於 2012 年 4 月發布的最終建議[11]，CDEC 建議將 rivaroxaban 收載使用於經 warfarin 治療但仍無法達到足夠的抗凝血治療，且 CHADS<sub>2</sub> 分數 $\geq 2$  的非瓣膜性心房纖維顫動病人，以預防中風及全身性栓塞。此建議除了療效方面的考量外，rivaroxaban 與 warfarin 及 dabigatran 的藥費比較亦是 CDEC 作出建議的考量原因之一。

廠商申請文件係採用成本效用分析（cost-utility analysis），比較 rivaroxaban 相對於 warfarin（劑量依 INR 指標調整）用於中等至高度中風危險的心房纖維顫動病人（CHADS<sub>2</sub> $\geq 2$ ），其開始接受治療後 30 年間的成本效益。基礎事件發生率及 rivaroxaban 與 warfarin 之間的相對療效參數皆來自於 ROCKET-AF 試驗，而因事件引起的失能所致的健康生活品質損失與醫療花費參數則是引用文獻。分析結果指出，rivaroxaban 相較於 warfarin 的遞增成本效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER），即使用 rivaroxaban 每增加一個健康生活品質調整人年（quality-adjusted life years，以下簡稱 QALYs）的遞增成本為加幣 37,555 元。CDEC 認為廠商的分析有幾個主要的限制，包括未將 dabigatran 納入作為比較品，及 warfarin 監測成本的評估方法，後者經調整後可能使每 QALY 的遞增成本增加至加幣 56,366 元。

在 rivaroxaban 的建議劑量下（每天 15 mg 或 20 mg），rivaroxaban 的每日藥費（2.84 加幣）高於 warfarin（0.07 加幣，若納入監測費用則為 0.07-2.18 加幣），但低於 dabigatran（每天二次 110 mg 或 150 mg，3.20 加幣）。

CDEC 的評估報告中亦納入了來自二個病人團體的病人觀點，包括持續的 warfarin 治療對生活品質所帶來的不良影響，而 rivaroxaban 則被期待能改善這些問題。以下為病人團體特別在意的問題與困擾：

- 對跌倒而引起的出血產生的恐懼，尤其是老人族群；
- 接受 warfarin 治療時所需的 INR 監測所帶來的不便；
- 在接受 warfarin 治療時必須特別留意可能會與其他藥物、食物及酒精產生交互作用；
- 當 warfarin 短暫停藥時，必須重新再試圖使 warfarin 的劑量穩定；
- Warfarin 的監測也對病人的照顧者帶來額外的負擔。

此外，病人團體亦提到，病人可能因為以上這些問題與困擾而寧願選擇接受療效較差的治療或甚至選擇不接受治療。

## (二)PBAC (澳洲)

至民國 101 年 7 月 6 日止，澳洲 PBAC 對 rivaroxaban 用於本案申請適應症尚未完成評估。

## (三)NICE (英國) [12]

英國 NICE 在 2012 年 5 月發佈對 rivaroxaban 用於心房顫動病人以預防中風及全身性栓塞的技術評價指引(NICE technology appraisal guidance 256)，建議 rivaroxaban 可作為非瓣膜性心房顫動且有鬱血性心衰竭、高血壓、年齡大於或等於 75 歲、糖尿病及曾發生中風或短暫性腦缺血發作等風險因子至少一項之成人病患，預防中風及全身性栓塞的一個選項。

廠商申請文件係採用馬可夫決策分析進行 rivaroxaban (每天一次 20 mg) 相對於 warfarin (調整劑量於每天一次 4.5 mg, INR 目標 2.5, 範圍在 2.0-3.0 之間)、aspirin (每天一次 150 mg)、dabigatran etexilate (每天二次 110-150 mg)、及無治療的成本效益分析比較。此分析的目標族群與 ROCKET-AF 試驗中的 safety-on-treatment 族群相同，並以英國 NHS 觀點進行長達終身的追蹤。Rivaroxaban 與 warfarin 的相對療效參數來自 ROCKET-AF 試驗，與 dabigatran etexilate 及 aspirin 比較時使用的病人特徵來自英國 GP 臨床實務為基礎的調查，相對療效參數則來自廠商所進行的網絡統合分析 (network meta-analysis)。效用及成本參數則來自系統性的文獻回顧。廠商的首次分析結果顯示，rivaroxaban 相對於 warfarin 的 ICER 值為 18,883 英鎊 (增加成本 740 英鎊，增加 0.039 QALY)，對於使用 warfarin 但 INR 控制不良的病人群，rivaroxaban 則佔絕對優

勢 (dominant；效益較佳，成本較低)；與 aspirin 相較，ICER 值為 2,083 英鎊；與 dabigatran etexilate 相較，rivaroxaban 佔絕對優勢。

經 ERG (evidence review group) 對廠商分析模式中的數個參數值或假設進行修正後，dabigatran etexilate 相對於 rivaroxaban 的 ICER 值在 3,578 英鎊至 12,701 英鎊之間。隨後廠商亦根據 ERG 的意見進行修正分析。然而，儘管廠商及 ERG 皆試圖作過幾次修正，NICE 委員會仍認為 rivaroxaban 與 aspirin 或 dabigatran etexilate 之間間接比較分析具有高度的臨床異質性，因此決定不再進一步探討 rivaroxaban 與 aspirin 及 dabigatran etexilate 之間的相對臨床療效，而僅考慮 rivaroxaban 與 warfarin 之間的成本效益分析。

根據廠商最終的分析結果顯示，rivaroxaban 相較於 warfarin 的 ICER 值為 2,870 英鎊，然而 ERG 的分析結果則為 29,500 英鎊。二者的差別最主要受 warfarin 監測費用及使用 warfarin 治療者是否有額外較低的效用等二個參數假設。最後，NICE 委員會認為最終的 ICER 值應不會高於 ERG 的分析結果，因此，NICE 委員會認為 rivaroxaban 相較於 warfarin 應可被視為是符合成本效益的一項治療。

#### (四) 其他醫療科技評估組織

##### 1、SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭 SMC 在 2012 年 1 月發佈對 rivaroxaban 的評估報告，建議將 rivaroxaban 用於接受 warfarin 抗凝血治療後仍 INR 控制不良或對 warfarin 抗凝血治療過敏或無法耐受的非瓣膜性心房顫動病人，以預防中風及全身性栓塞。

廠商提供了二種不同情境的成本效益分析：

- (1) 情境一：使用 warfarin 治療但控制不良的病人，在此情境以 warfarin 作為比較品。
- (2) 情境二：為口服抗凝血劑的合適使用族群，但不適合使用 warfarin 治療或對 warfarin 有禁忌症的病人，在此情境以 aspirin 或無抗凝血劑治療作為比較品。

由於 dabigatran 在蘇格蘭並不是目前臨床實務上所使用的治療，因此依據 SMC 的原則，dabigatran 不列入評估的考量範圍內。

廠商申請文件係採用追蹤達終身的馬可夫決策分析，進行 rivaroxaban 相對於 warfarin、aspirin、及無抗凝血治療在前述二個情境下的成本效益分析比較。與 warfarin 比較之相關參數來自 ROCKET-AF 試驗，與 aspirin 及無抗凝血治療的比較則來自與網絡統合分析。效用及成本參數則來自系統性的文獻回顧。廠商的分析結果整理如下：



- (1) 在情境一，rivaroxaban 較 warfarin 佔絕對優勢（效益佳 [0.073 QALY]，且較便宜 [-1,589 英鎊]）；
- (2) 在情境二，rivaroxaban 相較於 aspirin 的 ICER 值為 2,083 英鎊（增加 0.424 QALY，增加成本 883 英鎊）；相較於無抗凝血治療的 ICER 值為 906 英鎊（增加 0.548 QALY，增加成本 496 英鎊）。

機率性敏感度分析（Probabilistic sensitivity analysis, PSA）的結果顯示以 30,000 英鎊作為成本效益閾值，則 rivaroxaban 在二個情境中皆有約 90% 的機會具成本效益。

委員會最後認為，廠商的分析儘管仍存在部份不確定性及限制，該分析仍足以顯示 rivaroxaban 為具成本效益的治療選擇。由於在蘇格蘭，預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風及全身性栓塞的治療指引及共識指出，在同時考慮風險與帶來的益處後 warfarin 仍是中或高風險（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2）且 INR 控制良好病人的首選抗凝血治療藥品，但若 INR 控制不佳，不論病人服用 warfarin 之遵醫囑情形良好，或是對 warfarin 產生過敏或出現無法耐受之副作用，醫師皆應考慮使用 dabigatran。因此，委員會建議將 rivaroxaban 用於接受 warfarin 抗凝血治療後仍 INR 控制不良或對 warfarin 抗凝血治療過敏或無法耐受的房顫病人，以預防中風及全身性栓塞。

## (五)其他

### 1. Cochrane/PubMed 的搜尋結果

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

#### (1) 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、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：

<b>Population</b>	納入條件：atrial fibrillation 排除條件：--
<b>Intervention</b>	rivaroxaban
<b>Comparator</b>	--
<b>Outcome</b>	--

Study design	costs and cost analysis
--------------	-------------------------

## (2) 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於民國 101 年 07 月 4 日進行搜尋，搜尋結果並經摘要閱讀後僅有一篇比較 rivaroxaban 及 warfarin 的成本效益研究 [14]。該研究以美國 payer 及 Medicare 的觀點，追蹤一群平均 65 歲、CHADS<sub>2</sub> 達 3 分以上的心房纖維顫動病人接受二種治療的終身成本效益。該研究分析結果顯示 rivaroxaban 相較於 warfarin 之 ICER 值為 27,498 美元（增加 0.22 QALY，增加 5,912 美元）。

## 2. 廠商資料

本案廠商並未提供本品之成本效益文獻回顧或本土成本效益分析報告。

## 六、我國之適用性

### (一) 參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 B01AX06，屬「B01A：antithrombotic agents」的「B01AX: other antithrombotic agents」類 [10]，同屬於 other antithrombotic agents 類別中僅有 B01AX05 的 fondaparinux 在我國取得許可證，但其藥品許可證核准之適應症與本品此次申請的適應症並不相同 [8, 9]。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甫於 2012 年 6 月納入給付的 dabigatran (ATC 碼為 B01AE07)，其適應症為「預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞」，健保給付規定所限制使用的族群亦與本品之核可適應症相當接近（詳見附錄一），二者之治療地位相近，惟二者間並無直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床試驗；另一個適應症相近的藥品為 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」，二者之治療地位亦接近，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。考量本品與 dabigatran 之適應症相當接近，但無直接比較試驗，而本品與 warfarin 之適應症略有差異，但有直接比較試驗，據此，查驗中心建議以 dabigatran 及 warfarin 二者作為 rivaroxaban 可能的參考品，且二者並無優先順序之分別。

### (二) 用在哪些病人群較符合成本效益

查無我國本土相關成本效益分析研究。

另外，國外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 [15, 16]。此外，在 NICE 及 SMC 的評估報告中，根據廠商的分析，rivaroxaban 在使用 warfarin 但 INR 仍控制不佳的病人群中會有較好的成本效益。

### （三）疾病負擔

全民健康保險醫療統計年報並未將因心房纖維顫動（ICD-9-CM 427.31）該項疾病而就診的資料獨立作統計，由年報中僅可得到所有因心臟性節律不整（ICD-9-CM 427）而就診的資訊。根據民國九十九年度全民健康保險醫療統計年報，當年度曾因心臟性節律不整（ICD-9-CM 427）而就診或住院的病人共有 485,616 人，其中男性約佔 47%，而該年度所有因心臟性節律不整病人在健保門住診部份的健保支出合計達 25.9 億元[17]。

台灣大學簡醫師分析金山社區 35 歲以上之民眾自 1990 年起達 13.8 年（中位數）追蹤資料發現 [18]，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。

根據林等人根據 2003 年 7 月至 2004 年 6 月之健保門診及住院資料庫進行分析 [19]，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 [20]，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%。

Yu 等人在北部一家醫學中心及一家教學醫院進行回溯性病歷回顧研究 [21]，收納 2003 年 1 月至 2005 年 12 月間住院且初次診斷為心房纖維顫動的 60 歲以上病人共 1,211 名，並追蹤病人在三年內發生缺血性中風的發生率，其中病人的抗凝血治療處方率為 53.3%（42.5%為抗血小板藥品，10.8%為 warfarin）。結果顯示三年內發生缺血性中風的機率高達 46.2%，且其中 86.3%的中風個案發生於初次心房纖維顫動診斷後一年內。進一步分析缺血性中風發生率與抗凝血治

療之間的相關性，結果發現持續的 warfarin 或 aspirin 治療可大大的降低缺血性中風的危險性(各種不同的抗凝血治療型態相較於未治療之 Odds ratio 在 0.00 [持續接受 warfarin 治療，且 INR 維持在 2-3 之間] 至 0.25 [短暫的 warfarin 治療] 之間)。

#### (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，將取代 dabigatran (Pradaxa®) 的部份市場，第一年至第五年之藥費為 0.96 億至 8.22 億元，而因二藥品之治療藥費相當，故將本品納入健保後將不會帶來預算衝擊。

廠商估算預算衝擊的方法如下：

1. 依據健保資料庫分析，推估未來 2013-2017 年的心房纖維顫動病人數 (ICD-9-CM 為 427.31) 為 111,135 人至 131,181 人。
2. 根據林等人之研究[22]，心房纖維顫動病人中至少有一個中風危險因子 ( $CHADS_2 \geq 1$ ) 的比例為 70.1%，由此得到符合 rivaroxaban 適應症的病人人數。
3. 參考本土有關心房纖維顫動病人之抗凝血治療藥物處方率相關文獻[19, 21, 23]，假設前述病人的抗凝血治療藥品處方率為 48%-60%。
4. 預估本品納入健保給付後第一年至第五年的市佔率為 6% 至 35%，並假設本品將取代原有藥品之市場均來自 dabigatran 的市場。
5. 因二藥品之治療藥費相當，故將本品納入健保後將不會帶來預算衝擊。

查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析邏輯清楚而合理，惟抗凝血治療藥品處方率在新型抗凝血劑 (如 dabigatran 及本品) 納入健保給付後可能會因治療方便性提高而隨之提高，而高於廠商原本假設的 48% 至 60%，也使得接受本品治療的人數及總藥費有低估的可能。此外，由於 dabigatran 與本品皆屬新型抗凝血劑，查驗中心亦同意廠商假設本品所取代的原有藥品市場均來自 dabigatran，因此將本品納入健保給付後，應不會帶來健保預算衝擊。

此外，本品另有 10 mg 含量之品項用於預防病人接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症之發生，該品項是否可能與此次申請之品項互用，應加以考量。

綜合而言，將本品收載於健保後，廠商所預估本品第一年至第五年之藥費 (0.96 億至 8.22 億元) 可能因抗凝血治療藥品處方率的提高而增加，但因本品納入健保後主要將取代 dabigatran 現有的部份市場，而二藥品之治療藥費相當，

故將本品納入健保後將不會帶來預算衝擊。

## 七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH、澳洲 PBC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 中除了澳洲 PBAC 仍在進行評估外，其餘皆已完成評估，並皆建議將其收載。除了皆建議使用於中高風險的病人群外，加拿大 CADTH 進一步限制本品僅可於 warfarin 無法達到適當的抗凝血作用時使用，蘇格蘭 SMC 則限制本品僅可於使用 warfarin 但 INR 仍控制不佳或對 warfarin 過敏或無法耐受的病人，英國 NICE 則未予以其他限制。
2. 廠商預估本品納入健保後第一年至第五年之藥費為 0.96 億至 8.22 億元，因納入健保後主要將取代 dabigatran 現有的部份市場，而二藥品之治療藥費相當，故將本品納入健保後將不會帶來預算衝擊。查驗中心認為廠商的推估大致合理，惟預估之藥費可能因抗凝血治療藥品處方率的提高而增加。

## 參考資料

1. Atul Khasnis, Ranjan K.Thakur. Atrial Fibrillation:A Historical Perspective. *Cardiol Clin* 27 (2009) 1–12
2. Atrial fibrillation  
[http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/344588778-3/0?type=med&eid=9-u1.0-1\\_mt\\_1014209](http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/344588778-3/0?type=med&eid=9-u1.0-1_mt_1014209) (access on 20120709)
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines *Circulation*. 2006;114:e257-e354
4. 許弘毅, 心房顫動與抗凝血劑的使用：中風醫療的品質指標！? 台灣腦中風學會 第 17 卷第一期
5. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. (2004). "Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin". *Circulation* 110 (16): 2287–92.
6. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ (2001). "Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation". *JAMA* 285 (22): 2864–70.
7. 腦中風風險因子防治指引：心房纖維顫動. 台灣腦中風學會. 2012 年 5 月 16 日
8. 衛生署藥物許可證查詢網頁 (accessed on 20120709)
9. 健保用藥品項查詢網頁 (accessed on 20120709)
10. WHO-ATC code <http://www.whocc.no/atcddd> (accessed on 20120709)
11. CDEC final recommendation-rivaroxaban (Xarelto – Bayer Inc.)-New Indication: Atrial Fibrillation, Stroke Prevention  
<http://www.cadth.ca/en/search?q=rivaroxaban>(accessed on 20120709)
12. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation(NICE technology appraisal guidance 256)  
<http://guidance.nice.org.uk/TA256/Guidance/pdf/English>(accessed on 20120709)
13. rivaroxaban 15 and 20mg film-coated tablets (Xarelto® )(Bayer PLC) SMC No. (756/12)  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/756\\_12\\_rivaroxaban\\_Xarelto\\_atrial/rivaroxaban\\_Xarelto\\_atrial](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/756_12_rivaroxaban_Xarelto_atrial/rivaroxaban_Xarelto_atrial) (accessed on 20120709)
14. Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012. Epub ahead of print.

15. Desbiens NA. Deciding on anticoagulating the oldest old with atrial fibrillation: insights from cost-effectiveness analysis. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:863-9.
16. O'Brien CL, Gage BF. Costs and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:699-706.
17. 衛生統計系列(四)全民健康保險醫療統計 行政院衛生署.  
[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_2.aspx?now\\_fod\\_list\\_no=9513&class\\_no=440&level\\_no=1](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1). Accessed July 7, 2012.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Yu HC, Tsai YF, Chen MC, Yeh CH. Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke* 2012; 7(2): 112-7.
22. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation- a nation wide database analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:292-295.
23. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, Bai CH, Sun MC, Tseng HP, Chen YW, Chen CH, Jeng JS, Tsai SY, Lin HJ, Liu CH, Lo YK, Chen HJ, Chiu HC, Lai ML, Lin RT, Sun MH, Yip BS, Chiou HY, Hsu CY, Taiwan Stroke Registry Investigators. Get with the guidelines-stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry. *Circulation* 2010;122:1116-1123.

## 附錄

### 附錄一 Pradaxa 之健保給付規定

## 第 2 章 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

### 2.1. 抗血栓劑 Antithrombotic agents

略

#### 2.1.5. 直接凝血酶抑制劑(Direct thrombin inhibitors (101/6/1)

[\(發文日期：中華民國 101 年 5 月 10 日,發文字號：健保審字第 1010026592 號\)](#)

##### 2.1.5.1. Dabigatran (如 Pradaxa)

1. 限用於非瓣膜性心房纖維顫動病患，且須符合下列條件之一：

- (1) 曾發生中風或全身性栓塞。
- (2) 左心室射出分率小於 40%。
- (3) 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。
- (4) 年齡 75 歲(含)以上。
- (5) 年齡介於 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。

2. 排除標準：

- (1) 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。
- (2) 14 天內發生中風。
- (3) 收案前的 6 個月內發生嚴重中風。
- (4) 有增加出血風險的情況。
- (5) 肌酸酐清除率小於 30 mL/min。
- (6) 活動性肝病和懷孕。