

里先安膜衣錠(Lixiana F.C. Tablets 15mg, 30mg, 60mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Lixiana F.C. Tablets 15mg. 30mg, 60mg	成分	edoxaban
建議者	台灣第一三共股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣第一三共股份有限公司		
含量規格劑型	15 毫克、30 毫克、60 毫克膜衣錠		
主管機關許可適應症 依據： [衛生福利部民國 104 年 8 月 21 日函： 部 授 食 字 第 1036041516 號文、第 1036041517 號文及第 1036041518 號文]	<p>1. 預防非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation, NVAf) 合併以下至少一項危險因子之病患，發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血(transient ischemic attack, TIA)。使用限制：Lixiana 不應用於肌酸酐清除速率(CrCL)大於 95ml/min 的非瓣膜性心房顫動患者，因相對於 Warfarin, Lixiana 每日 60mg 在上述患者族群有增加缺血性中風的風險。 2. 在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Lixiana 可用於治療靜脈栓塞(venous thromboembolism, VTE)。靜脈血栓包括深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis)及肺栓塞(pulmonary embolism)。</p> <p>註：心房顫動 — ICD-9-CM: 427.31；ICD-10-CM: I48.0/I48.1/I48.2/I48.91。靜脈栓塞—ICD-9-CM: 453.40 (451-453)；ICD-10-CM: I82.4/I82.5/I82.6/I82.7/I82.9。肺栓塞—ICD-9-CM: 415.1；ICD-10-CM: I26。</p>		
建議健保給付之適應症內容	同許可適應症內容。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	<p>1. 預防中風及全身性栓塞： 建議劑量為每日一次 Lixiana 60 毫克。病人應長期接受 Lixiana 治療。如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次 Lixiana 30 毫克：中度或重度腎功能障礙(肌酸酐清除速率[CrCL] 為 15-50 毫升/分鐘)；體重≤60 公斤；併用 P 醣蛋白(P-gp)抑制劑，如：cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole。</p> <p>2. 治療靜脈栓塞：包括深層靜脈栓塞及肺栓塞。 建議劑量為接受至少 5 日抗凝血劑注射治療後，開始每日一次</p>		

	<p>Lixiana 60 毫克。Lixiana 與抗凝血劑注射治療不應同時使用。治療時程應依據病患個別情況評估治療利益與出血風險後決定。合併暫時性危險因子的 VTE(例如：近期手術、創傷、臥床)可進行短期治療(至少 3 個月)，合併永久危險因子或原因不明 DVT 或 PE 應進行長期治療。</p> <p>靜脈栓塞病患，如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次 Lixiana 30 毫克：中度或重度腎功能障礙(肌酸酐清除速率[CrCL]為 15-50 毫升/分鐘)；體重≤60 公斤；併用 P 糖蛋白 (P-gp)抑制劑，如：cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、 參考品：查驗中心認為於臨床治療地位上，edoxaban 可替代做為 warfarin、dabigatran、rivaroxaban 和 apixaban 的另一個治療選項。至於核價參考品部分，針對「具特定風險因子的 NVAf 病人群，預防中風和全身性栓塞」，建議以 rivaroxaban(10mg,15mg 及 20mg)，apixaban 以及 dabigatran 為核價參考品。針對「治療和預防深層靜脈栓塞及肺栓塞」，建議以 rivaroxaban (15mg 與 20mg)作為核價參考品。若同時考量兩項建議給付適應症，則建議以 rivaroxaban (15mg 與 20mg)為核價參考品。warfarin 亦為重要之參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。

三、 相對療效與安全性(人體健康)：

1. 預防非瓣膜性心房顫動患者發生中風及全身性栓塞

相對療效實證係經文獻搜尋查獲之臨床試驗結果，主要來自於 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗。此為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、平行之不劣性臨床試驗，進行 edoxaban 和 warfarin 的比較。試驗的主要療效指標為至發生第一次中風(缺血性或出血性中風)或全身性栓塞事件所經過的時間。結果顯示：治療期間主要療效指標的年發生率在 warfarin 組為 1.5%，在高劑量 edoxaban 組為 1.18% (hazard ratio, [HR] 0.79; 97.5% CI 0.63—0.99)，在低劑量組為 1.61% (HR 1.07; 97.5% CI 0.87—1.31)；Edoxaban 高劑量組於統計上顯示不劣於 warfarin 組。安全性的分析顯示，edoxaban 高劑量組較 warfarin 組具有顯著降低主要出血事件發生率(HR 0.80, 95% CI 0.71—0.91)的結果；但是主要的腸胃道出血事件則在 edoxaban 高劑量組發生較多(1.51% vs. 1.23%)。

2. 治療和預防深層靜脈栓塞及肺栓塞

相對療效實證係經文獻搜尋查獲之臨床試驗結果，主要來自於 Hokusai-VTE 試驗。此為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬之不劣性臨床試驗，比較在初始以 heparin 治療(至少五日)後，接續給予 edoxaban 或 warfarin 藥品治療的效果。試驗的主要的療效指標為在 12 個月研究期間之復發的症狀性靜脈栓塞症(symptomatic recurrent VTE)的發生率，安全性指標為重大出血事件或臨床顯著非重大出血事件的發生率。結果顯示：在全部研究期間 VTE 的復發率，edoxaban 組為 3.2% 而 warfarin 組為 3.5% (HR 0.89, 95% CI 0.70—1.13)，edoxaban 具有統計顯著不劣於 warfarin 的效果。安全性分析於重大出血事件或臨床顯著非重大出血事件的發生率，在 edoxaban 組為 8.5% 而 warfarin 組為 10.3%，edoxaban 組具有較少的出血事件發生(HR 0.81, 95% CI 0.71—0.94)。其它的不良事件發生率則兩組相似。

3. 安全性資料統合分析

Li 等人於 2014 年發表的研究結果，經系統性文獻回顧後共納入五項總人數 31,262 人之隨機、對照臨床試驗，比較 edoxaban 和 warfarin 的安全性分析。納入的試驗包括 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗、Hokusai-VTE 試驗、Yamashita 2012 研究、Chung 2011 研究和 Weitz 2010 研究，上述研究均依據 Cochrane Collaboration 建議之評估方式評估試驗品質良好且誤差風險為低風險性。結果顯示：相較於 warfarin，edoxaban 明顯的降低重大出血事件或臨床上明顯之非重大出血事件的發生率(risk ratio [RR] 0.78, 95% CI 0.74—0.82)，以及降低任何出血事件的發生率 (RR 0.82, 95% CI 0.79—0.85)。在全死因死亡率(RR 0.92, 95% CI 0.85—0.99)和心血管死亡率(RR 0.87, 95% CI 0.79—0.96)方面，edoxaban 效果優於 warfarin。第 Xa 因子抑制劑在安全上似乎比使用 warfarin 較為安全，並可以降低出血事件發生的風險。

四、 醫療倫理：無本土相關資料可供參考。

五、 成本效益：無國內資料可供參考。

六、 財務衝擊：針對第一項適應症「針對具特定風險因子的 NVAf 病人群，預防中風和全身性栓塞」，建議者預估本品納入第一年到第五年間，會有 3,800~30,000 位病人使用本品，年度藥費約為 1.2 億~9.6 億元，建議者認為本品將取代部分新型口服抗凝血劑(new oral anticoagulants, NOAC) 如 dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban 的市場，帶來約 3.3 千萬至 2.5 億元的醫療支出。

查驗中心認為建議者的財務影響分析架構大致穩健，惟其中對病人族群估算之數據、NOAC 處方比例以及各 NOAC 的市佔率等說明不清，亦未考慮病人配合性。查驗中心調整可能市場規模推估方式、假設 NVAf 約佔 AF 病人群 70%，由歷年醫令資訊以及臨床專家意見，推估未來 NOAC 處方可能之合理比例，並考慮用藥配合度，重新進行本品納入給付後之財務影響分析。在本品納入後，不影響 NOAC 取代「warfarin 及其他傳統治療」的速度或比例的假設下，查驗中心校正後之結果

如下：在本品納入第一到五年，約有 5800~47000 人使用本品，年度本品單獨藥費約為 2.6 億元~22 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 8400 萬元至 6.2 億元的藥費支出，由於建議者並未考慮其他醫療支出，故藥費支出即為本品納入後對健保整體支出之影響。由於 NOAC 藥品自 2012 年才陸續納入給付，故未來仍有不確定性。

針對第二項適應症「治療深層靜脈栓塞及肺栓塞」，建議者預估本品納入第一年到第五年間，會有 135~992 位病人使用本品，年度藥費約為 303 萬~2 千萬元，建議者認為本品將取代 rivaroxaban、warfarin 或 enoxaparin 的市場，預估第一到第三年將為健保節省約 100 萬至 425 萬元的醫療支出，惟至第四年與第五年，將會為健保帶來約 50 萬~150 萬支出。

查驗中心認為建議者提供之資訊略為簡單，無法評估建議者估算之邏輯以及數據之正確性。查驗中心進一步參考文獻及諮詢臨床醫師後，重新調整參數，並就 NOAC 市佔率提出合理假設，重新估算財務影響。查驗中心計算的結果如下：在本品納入第一到五年，約有 120~1000 人使用本品，年度本品單獨藥費約為 260 萬元~2260 萬元，本品合併 enoxaparin 之藥費約為 280 萬~2400 萬。若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 1200 萬元至 1300 萬元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費、INR 監測費及住院費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 970 萬至 1400 萬元的整體醫療支出。上述財務影響評估結果為查驗中心假設 rivaroxaban 在本品未給付條件下之市佔率後所推估之結果，故未來仍有不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	Lixiana F.C. Tablets 15mg, 30mg, 60mg	Xarelto Film-Coated Tablet 15mg, 20mg	Pradaxa Capsules 110mg, 150mg	Eliquis Film-Coated Tablet 2.5mg, 5mg	Coumadin Tablets
主成分/含量	edoxaban/15mg、30mg、60mg	rivaroxaban/15mg、20mg	dabigatran etexilate/110mg、150mg	apixaban/2.5mg、5mg	warfarin 1mg/5mg
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠	膠囊劑	膜衣錠	錠劑/盒裝或瓶裝
WHO/ATC 碼	B01AF03	B01AF01	B01AE07	B01AF02	B01AA03
主管機關許可適應症	1.預防非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation, NVAf) 合併以下至少一項危險因子之病患，發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血	1.用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation) 且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子例如：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	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。	用於成人非瓣膜性心房纖維顫動病患且有以下至少一項危險因子者預防發生中風與全身性栓塞。危險因子包括：(1)曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)，(2)年齡大於或等於 75 歲，(3)高血壓，(4)糖尿病，及(5)有症狀之心衰竭 (NYHA	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。

	<p>(transient ischemic attack, TIA)。使用限制：Lixiana 不應用於肌酸酐清除速率 (CrCL) 大於 95ml/min 的非瓣膜性心房顫動患者，因相對於 Warfarin，Lixiana 每日 60mg 在上述患者族群有增加缺血性中風的風險。</p> <p>2. 在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Lixiana 可用於治療靜脈栓塞 (venous thromboembolism, VTE)。靜脈血栓包括深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis) 及肺栓塞 (pulmonary embolism)。</p>	<p>暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)。</p> <p>2. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。</p>		Class \geq II)	
健保給付條	擬訂中	限用於 1. 靜脈血栓	1. 限用於非瓣膜性心房纖維	1. 限用於非瓣膜性心房纖維	

件		<p>高危險（符合下列條件之一）病患，接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之靜脈血栓栓塞症（VTE），限用 10 mg 錠劑，每日一粒，人工髖關節手術術後治療，最多 5 週；人工膝關節手術術後治療，最多 2 週：</p> <p>(1)曾發生有症狀之靜脈血栓症病史（須於病歷詳細說明發生之時間與診療過程）之病患；</p> <p>(2)經靜脈超音波檢查 (Venous ultrasonography)、靜脈攝影 (Venography) 或血中 D-dimer 檢</p>	<p>顫動病患，且須符合下列條件之一：</p> <p>(1)曾發生中風或全身性栓塞。</p> <p>(2)左心室射出分率小於 40%。</p> <p>(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。</p> <p>(4)年齡 75 歲(含)以上。</p> <p>(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。</p> <p>2.排除標準：</p> <p>(1)病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。</p> <p>(2)14 天內發生中風。</p> <p>(3)收案前的 6 個月內發生嚴重中風。</p> <p>(4)有增加出血風險的情況。</p> <p>(5)肌酸酐清除率小於 30 mL/min。</p>	<p>維顫動病患，且須符合下列條件之一：</p> <p>(1)曾發生中風或全身性栓塞。</p> <p>(2)左心室射出分率小於 40%。</p> <p>(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。</p> <p>(4)年齡 75 歲(含)以上。</p> <p>(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。</p> <p>(6)每日 2 次，每次限用 1 顆。</p> <p>2.排除標準：</p> <p>(1)病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。</p> <p>(2)14 天內發生中風。</p> <p>(3)收案前的 6 個月內發生嚴重中風。</p> <p>(4)有增加出</p>	
---	--	---	--	---	--

		<p>測，診斷為靜脈血栓症之病患。</p> <p>2. 非瓣膜性心房纖維顫動病患，須符合下列條件之一：</p> <p>(1) 曾發生中風或全身性栓塞。</p> <p>(2) 左心室射出分率小於40%。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 年齡75歲(含)以上。</p> <p>(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。</p> <p>(6) 每日1次，每次限1顆。</p> <p>(7) 排除標準： I 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。 II 14 天內</p>	<p>(6) 活動性肝病和懷孕。</p>	<p>血風險的情況。</p> <p>(5) 肌酸酐清除率小於30 mL/min。</p> <p>(6) 活動性肝病和懷孕。</p>	
--	--	---	----------------------	---	--

		<p>發生中風。</p> <p>III 收案前的 6 個月內發生嚴重中風。</p> <p>IV 有增加出血風險的情況。</p> <p>V 肌酸酐清除率小 30 mL/min。</p> <p>VI 活動性肝病和懷孕。</p> <p>3. 急性有症狀近端深部靜脈血栓症 (DVT) 及預防急性深部靜脈血栓發生後再發靜脈血栓：</p> <p>(1) 須經血管超音波檢查診斷。</p> <p>(2) 第 1 日至 21 日限用 15mg 錠劑，每日早晚各一粒。</p> <p>(3) 第 22 日起限用 15 mg 或 20mg 錠劑，每日一粒，最多使用 6 個月。</p>			
健保給付價	擬訂中建議者申請價：	\$73/tab	\$49.6/tab	2.5mg \$51/tab, 5mg \$50/tab	1mg \$3.6/tab, 5mg \$4.98/tab

<p>仿單建議劑量與用法</p>	<p>1.預防中風及全身性栓塞：建議劑量為每日一次 Lixiana 60 毫克。病人應長期接受 Lixiana 治療。如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次 Lixiana 30 毫克：中度或重度腎功能障礙(肌酸酐清除速率 [CrCL] 為 15-50 毫升/分鐘)；體重 ≤ 60 公斤；併用 P 糖蛋白 (P-gp) 抑制劑，如：cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazol。</p> <p>2.治療靜脈栓塞包括深層靜脈栓塞及肺栓塞：建議劑量為接受至少 5 日抗凝血劑注射治療後，開始每日一次</p>	<p>1.用於非瓣膜性心房顫動病患，預防中風及全身性栓塞 建議用量：對於肌酸酐廓清率 (CrCl) > 50 mL/min 的患者，建議劑量為口服每天 1 次 15 毫克至 20 毫克一錠。肌酸酐廓清率 (CrCl) 介於 30 至 50 mL/min 間者，建議每天劑量 1 次 10 毫克至 15 毫克。只要預防中風及全身性栓塞的效益大於出血的風險，應維持藥物治療。每日最大劑量：20 毫克</p> <p>2. 治療深部靜脈血栓及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞</p>	<p>每次口服 110~150mg, 一天兩次。</p>	<p>1.對大部份的患者而言 Eliquis 的建議劑量為每日兩次每次口服 5 毫克。</p> <p>2.對併有下列任 2 種特性的患者， ELIQUIS 的建議劑量為 2.5 毫克每日兩次：年齡 ≥ 80 歲、體重 ≤ 60 公斤或血清肌酸酐濃度 ≥ 1.5 mg/dL</p> <p>3.CYP3A4 與 P-gp 抑制劑：將 ELIQUIS 與可同時強效抑制細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 及 P 糖蛋白 (P-gp) 的藥物併用時，建議劑量為 2.5 毫克每日兩次。對已在使用 2.5 毫克每日兩次之劑量的患者，應避免將 ELIQUIS 與強效的</p>	<p>初劑量：依個別病人對本品的敏感度，依 PT/INR 值指示決定；老年病人、虛弱病人和 (或) 對本品反應可能高於 PT/INR 預期值的病人，推薦以低劑量開始投藥，初劑量由每日 2 mg 至 5 mg 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 mg 至 10 mg 劑量皆可獲得滿意的維持效果。</p>
------------------	---	---	------------------------------	--	---

	<p>Lixiana 60 毫克。靜脈栓塞病患，如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次 Lixiana 30 毫克：中度或重度腎功能障礙(肌酸酐清除速率 [CrCL] 為 15-50 毫升/分鐘)；體重 ≤ 60 公斤；併用 P 糖蛋白 (P-gp) 抑制劑，如：cyclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazol。</p>	<p>建議用量：急性深部靜脈血栓起始治療的建議劑量是在前三週每日兩次 15 毫克，接著每日一次 20 毫克，作為持續性治療以及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。治療時間長短應依不同病患小心評估其治療效益大於出血風險而決定，目前本品用於本適應症治療超過 12 個月的經驗是有限的。每日最大劑量：第 1 日至第 21 日為 30 毫克；第 22 日之後為 20 毫克。</p>		<p>CYP3A4 與 P-gp 雙重抑制劑併用。</p>	
<p>療程</p>	<p>1. 預防中風及全身性栓塞：病人應長期接受 Lixiana 治療。</p>	<p>起始治療 21 天。持續預防：治療時間長短應依不同病人</p>	<p>符合治療條件下持續使用。</p>	<p>符合治療條件下持續使用。</p>	<p>對於暫時性（可恢復）的危險因子續發的第一次 DVT 或 PE 事</p>

	<p>2.治療靜脈栓塞包括深層靜脈栓塞及肺栓塞：治療時程應依據病患個別情況評估治療利益與出血風險後決定。合併暫時性危險因子的VTE(例如：近期手術、創傷、臥床)可進行短期治療(至少3個月)，合併永久危險因子或原因不明DVT或PE應進行長期治療。</p>	<p>小心評估其治療效益大於出血風險而決定，短期間治療(至少3個月)可基於暫時性的危險因子而決定(例如：近期手術、外傷、久臥無法行動)，較長期間的治療可基於永久性的危險因子或不明原因(idiopathic)深部靜脈血栓或肺栓塞而決定。</p>		<p>件，建議病人接受warfarin治療3個月。對於第一次不明原因的DVT或PE事件，建議病人接受warfarin治療至少6到12個月。對於兩次或更多次有病歷記錄的DVT或PE事件，建議warfarin無限期治療。對於第一次DVT或PE事件的病人，若病歷紀錄有抗磷脂抗體(anti-phospholipid antibody)或有兩次或更多次容易出現血栓的情況，建議治療12個月，或無限期的治療。對於第一次DVT或PE事件的病人，若病歷紀錄有抗凝血酶(antithrombin</p>
--	--	---	--	---

					<p>)、 C 蛋白質、S 蛋白質缺 乏，或第V Leiden因子 或凝血酶原 (prothrombi n) 20210 基 因突變，或 同胱氨酸血 症 (homocystine mia) 、或高濃度第 VIII因子 (> 正常的第90 百分位數) 時， 建議治療6到 12 個月。不 明原因的血 栓症，建議無 限期治療。</p>
每療程 花費	擬訂中	<p>1.用於非瓣 膜性心房顫 動病患，預 防中風及全 身性栓塞: 每日\$73。 2.治療深部 靜脈血栓及 預防再發性 深部靜脈血 栓與肺栓塞: 第 1-21 天:每 日 146 元， 之後每日 73 元。</p>	每日藥費約 99.2 元	每日藥費約 100-102 元	每日藥費約 3.6-4.98 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：				

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 104 年 9 月 25 日止，查無公告評估報告。
PBAC (澳洲)	於民國 104 年 9 月 25 日止，查無公告評估報告。
NICE (英國)	<p>於民國 104 年 8 月和 2015 年 9 月公告兩份評估報告。</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 在科技評議指引 TAG 355 中，NICE 建議收載 edoxaban 用於預防非瓣膜性心房顫動合併以下至少一項危險因子之成人病患發生中風及全身性栓塞的選項之一。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血、年齡大於等於 75 歲。 <p>決定是否將以 edoxaban 開始治療，應於病人和醫師充分討論 edoxaban 比較 warfarin、apixaban、dabigatran etexilate 和 rivaroxaban 的風險和效益評估之後才進行。對於原本使用 warfarin 而考慮轉換成 edoxaban 治療者，除患者的 INR (international normalised ratio) 控制外，edoxaban 的潛在效益和潛在風險應一併考慮。</p> <p>在科技評議指引 TAG 354 中，NICE 建議收載 edoxaban 用於治療和預防復發的深層靜脈栓塞及肺栓塞之成人病患。</p>

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2014 年 4 月併入 CADTH，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

【里先安膜衣錠】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 105 年 01 月 06 日

前言：

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

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

台灣第一三共股份有限公司建議將「里先安膜衣錠 (Lixiana F.C. Tablets 15mg, 30mg, 60mg)」共計三品項納入健保給付，使用於「(1).預防非瓣膜性心房顫動合併至少一項危險因子^a之病患，發生中風及全身性栓塞。(2).在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，使用 Lixiana 治療靜脈栓塞(venous thromboembolism)，靜脈栓塞包括深層靜脈栓塞及肺栓塞。」兩種適應症，經衛生福利部中央健康保險署於民國 104 年 9 月 16 日函文，委託醫藥品查驗中心協助提供醫療科技評估資料，俾供參考。故，本醫療科技評估內容將涵蓋兩種適應症之評估。

一、疾病治療現況

(一) 非瓣膜性心房顫動

心房纖維顫動(atrial fibrillation, AF)是臨床常見的心律不整疾病，發生原因和心房組織退化或電生理異常(electrophysiological abnormalities)有關，隨著年紀越大發生率就越高，在已開發國家中盛行率約占 1.5-2.0% [1,2]，而在臺灣，Chien 等

^a 危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血發作 (transient ischemic attack, TIA)。

人於新北市金山社區的研究中發現，參與研究的 3560 人中約有 1.4% 男性及 0.7% 女性罹患有心房纖維顫動[3,4]。常見導致心房纖維顫動(AF)的病因及危險因子，包括心臟血管疾病如冠狀動脈疾病、瓣膜性心臟病、高血壓、糖尿病、甲狀腺機能亢進、慢性阻塞性肺病、肥胖等。心房纖維顫動的病人臨床上可能出現虛弱、心悸、眩暈、胸悶、呼吸短促等症狀，但也可能未顯現出任何症狀。臨床上的診斷與評估，除了疾病史和理學檢查之外，還包括心電圖(electrocardiogram, ECG)、經胸部的心臟超音波(transthoracic echocardiography, TTE)或經食道的心臟超音波(transesophageal echocardiography)檢查，以及關於甲狀腺、肝功能、腎功能的血液檢查[5,6]。

心房纖維顫動會致使心臟失去有效的心房收縮，血液滯留於心臟的結果誘發血栓形成，若血栓脫離心臟將導致全身性栓塞（systemic embolism）或中風的發生，心房纖維顫動因此是導致缺血性中風的主要危險因子之一。依據台灣腦中風登錄資料顯示，約有 16.5% 的缺血性中風或暫時性腦缺血發作病人罹患有心房纖維顫動[4,7]。相關文獻指出，因心房纖維顫動引發中風的病人比沒有心房纖維顫動的病人，會產生較嚴重的臨床症狀且預後也較差，造成住院日較長且失能程度及致死率也較高。因此，預防心房纖維顫動病人發生中風或全身性栓塞顯得十分的重要[2,4]。

心房纖維顫動的類型，依據 AF 出現的時程及其表現，2014 AHA/ACC/HRS 指引將之分為五種：(1). 陣發性 AF (paroxysmal AF)；(2). 持續性 AF (persistent AF)；(3). 長期持續性 AF (long-standing persistent AF)；(4). 永久性 AF (permanent AF)；以及 (5). 非瓣膜性 AF (nonvalvular atrial fibrillation, NVAf)^b：是指患者在沒有罹患風濕性僧帽瓣狹窄、未具有置換的機械性或生物性心臟瓣膜、或未曾有僧帽瓣膜進行修復的情況之下所發生的心房纖維顫動 [5]。

面對心房纖維顫動的病人，臨床的處置首要之務必須評估病人全面的狀況，包括病因、症狀、其他的疾病、以及可能發生中風的風險性。臨床實務上，通常使用 CHADS₂-VASc 量表^c (或 CHADS₂ 量表^d)，做為心房纖維顫動病人發生腦中風風險層級的評估，並作為抗凝血藥品用藥的選擇依據 [5]。且因使用抗凝

^b The definition of nonvalvular atrial fibrillation (NVAf): AF in the absence of rheumatic mitral stenosis, a mechanical or bioprosthetic heart valve, or mitral valve repair.

^c CHADS₂-VASc score: 此新版評估量表是以 CHADS₂ 量表為基礎計分，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 (female sex) 三個危險因子，各別為 1 分；總分 maximum 為 9 分。總分 0 分表示低風險性，1 分為中度風險性，≥2 分以上則為高風險性。

^d CHADS₂ score: 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)、和中風病史或暫時性腦缺血發作 (prior Stroke or transient ischemia attack)，有中風史者計 2 分，其餘 4 項各佔 1 分；總分共 6 分。總分 0 分表示低風險性，1 分為中度風險性，≥2 分以上則為高風險性。

血藥品最大的風險在於嚴重的出血問題，目前在歐洲 2012 ESC 指引中也已建議採用 HAS-BLED 量表^{e,f}來做為預測患者用藥後發生出血的風險評估 [1]。

心房纖維顫動病人藥物治療的目的，包括預防發生中風與全身性栓塞、控制心室反應速率(rate control)和恢復正常竇性心律(rhythm control)，分別有不同的藥品處置 [1,5]。對於預防發生中風與全身性栓塞之抗凝血藥品的用藥選擇上：2012 ESC指引中指出，以使用aspirin來達到有效預防心房纖維顫動病人發生中風的實證基礎是薄弱的[1,8]；同樣的，台灣腦中風學會在2012年發表的《腦中風防治指引：心房纖維顫動》之中亦闡明，整體而言aspirin在心房纖維顫動患者的角色其實有限，除非患者拒絕服用口服抗凝血藥品(oral anticoagulant, OAC)或有禁忌症，才考慮做為抗凝血製劑的替代性治療[1,4,8]。另一常見的口服抗凝血藥品—維生素K拮抗劑 (VKA) warfarin，長久以來一直是心房纖維顫動患者之抗凝血藥品的標準治療選擇，但是warfarin和許多藥品與食物會有交互作用，治療劑量需依據INR (international normalized ratio) 數值做調整，通常在衡量預防中風效果與出血風險的情況下，最理想的治療範圍是維持INR在2到3倍間，但因使用warfarin須定期抽血監測INR數值，而造成臨床醫師處方和病人使用上的不便。新一代的口服抗凝血藥品(novel oral anticoagulant, NOAC)包括作用在thrombin (factor IIa) 的抑制劑dabigatran，以及作用在factor Xa的抑制劑如rivaroxaban、apixaban 和 edoxaban，均具有口服劑型方便使用、降低出血風險的安全性、不需要常常血液監測凝血數值等優點，故而依據NOAC相關的臨床試驗研究結果分別被納入診療指引當中[1,5]。

非瓣膜性心房纖維顫動(nonvalvular AF, NVAF)病人使用口服抗凝血藥品的原則，彙整並摘錄《2014 AHA/ACC/HRS 指引》和《2012 ESC 指引》建議如後：

指引建議	2014 AHA/ACC/HRS	2012 ESC
■ 抗血栓藥品的使用選擇，應依據中風/血栓栓塞形成風險、出血風險、以及病人的臨床淨效益之風險評估。	I, B ^g	I, A ^h
■ 非瓣膜性心房纖維顫動病人，建議以 CHADS ₂ -VASc 量表做為中風風險性的評估。	I, B	I, A
■ 非瓣膜性心房纖維顫動病人，先前曾發生中風或暫時性	warfarin: I, A ;	I, A

^e HAS-BLED score：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 (Elderly)、同時使用抗血小板、類固醇等藥物或酒精 (Drugs or alcohol)；病人具有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 分以上為高風險性。

^f 歐洲 2012 ESC 指引中建議採用 HAS-BLED 量表取代較為複雜的 HEMORR₂HAGES 量表和較不符合實務面的 ATRIA 量表。

^g 2014 AHA/ACC/HRS guideline: Classes of recommendations I, IIa, IIb, III; Levels of evidence A, B, C [5].

^h 2012 ESC guideline: Classes of recommendations I, IIa, IIb, III; Levels of evidence A, B, C [1].

指引建議	2014 AHA/ACC/HRS	2012 ESC
腦缺血發作，或具有 CHADS ₂ -VASc 量表 ≥2 分，建議服用口服抗凝血藥品(OAC)。選擇的藥品包括 warfarin (INR 2.0-3.0)、dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban。	dabigatran, rivaroxaban, & apixaban: I, B	
■ 非瓣膜性心房纖維顫動病人，當以 warfarin 治療無法維持 INR 於治療範圍之內時，建議使用 thrombin 或 factor Xa 抑制劑(dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban)。	I, C	I, B
■ 在開始使用 thrombin 或 factor Xa 抑制劑之前，應先測量腎功能；並於臨床有需要時或每年定期測量。	I, B	IIa, B
■ 非瓣膜性心房纖維顫動病人之 CHADS ₂ -VASc 量表為 0 分時，為低風險性，不需要抗血栓藥品的治療。	IIa, B	I, B
■ 非瓣膜性心房纖維顫動病人具有 CHADS ₂ -VASc 量表 ≥ 2 分者，以及末期慢性腎病(CKD, creatinine clearance < 15 ml/min)或正接受血液透析者，可以 warfarin (INR 2.0-3.0)作為抗凝血藥品治療。	IIa, B	--
■ 非瓣膜性心房纖維顫動病人具有 CHADS ₂ -VASc 量表 1 分者，不需抗血栓藥品治療或可以考量以口服抗凝血藥品或 aspirin 治療。	IIb, C	--
■ 非瓣膜性心房纖維顫動病人具有中重度 CKD 以及 CHADS ₂ -VASc 量表 ≥2 分者，建議使用 thrombin 或 factor Xa 抑制劑(dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban)的劑量應調降。	IIb, C	--

(二) 靜脈栓塞症

靜脈栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是指血栓發生於靜脈而造成栓塞，是位居第三位最常見的心血管疾病。依據Lee等人於2010年發表的文獻，在臺灣靜脈栓塞症的粗發生率(crude incidence of VTE)為每十萬人年15.9，而復發率為每人年5.1% [9]。靜脈栓塞症包括深部靜脈栓塞和肺栓塞，深部靜脈血栓症(deep vein thrombosis, DVT)通常位於下肢，但也可能發生在上肢或其它部位，臨床症狀可能產生腳痠、抽痛、壓痛或紅腫，但大部份可能因症狀不明確而不易診斷。當深部靜脈這些血栓破裂脫落，則可能隨著血流通過右心到肺動脈，造成肺栓塞(pulmonary embolism, PE)，急性肺栓塞為靜脈栓塞症最嚴重的臨床表現。肺栓塞的臨床症狀和徵象往往不具特異性，從輕微的無症狀、呼吸困難、胸痛到嚴重發生暈厥都有可能，且隨著病患本身的心肺功能缺損程度而有所差異，在診斷上亦有其困難度。相關研究顯示發生靜脈栓塞症後，早期復發的風險(於抗凝血藥品治療中)於兩週內約為2.0%，在三個月時為6.4%，於六個月時可達8%

[10-13]。由於肺栓塞的臨床症狀常常不具特異性而造成診斷上的困難，為了增加客觀的臨床評估，於是發展出以臨床機率(clinical probability)做為診斷肺栓塞的初步評估方式，對於罹患肺栓塞的風險評分系統，以Wells scoreⁱ 和修改版Geneva score^j 兩套評分系統最為廣泛使用，且近來為了提升臨床決策，將得分結果區分為“可能是肺栓塞”和“較不可能是肺栓塞”等兩類(two-level rules)以供臨床決策[10,11]。

高危險群的肺栓塞病人造成死亡主要因為急性右心室衰竭(acute RV failure)導致全身血流降低所致，因此肺栓塞的初期治療目標是盡快使肺血管床恢復足夠血流，並且避免再復發，而病人的短期預後與其血液動力學穩定與否有關。藥物治療計畫主要是依據血液動力學穩定度，大致可分為抗凝血藥品(anticoagulation)及血栓溶解治療(thrombolytic therapy)等方式[12,13]。

所有肺栓塞病患都應接受抗凝血藥品治療，以避免血栓蔓延並降低復發。抗凝血治療藥品包括初期標準治療使用經靜脈投予傳統肝素(unfractionated heparin, UFH)、fondaparinux 或皮下給藥方式的低分子量 heparin (low-molecular-weight heparin, LMWH)，維生素 K 拮抗劑 (VKA) warfarin，以及新一代的口服抗凝血藥品(NOAC)包括 dabigatran、rivaroxaban、apixaban 和 edoxaban；目前於歐洲 2014 ESC 指引中建議 NOACs 可以做為傳統治療方法的替代選項[10-14]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. Edoxaban 是一種具有高度選擇性、直接作用之第 Xa 凝血因子抑制劑，至 2015 年 9 月 30 日止尚未有 ATC code 分類碼。以建議者提供資料之 B01A 至 WHO ATC/DDD 分類碼查詢，與 edoxaban 同屬第 Xa 凝血因子抑制劑之 ATC code 為 B01AF (B01 antithrombotic agents/B01A antithrombotic agents/B01AF direct factor Xa inhibitors)，共有 rivaroxaban (B01AF01)和 apixaban (B01AF02)兩項藥品[15]。
2. 以「預防非瓣膜性心房顫動發生中風及全身性栓塞」作為關鍵字於行政院衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁查詢，

ⁱ Wells score：心跳速率>100次/分(1.5分)、咳血(1分)、深部靜脈栓塞的徵象(3分)、深部靜脈栓塞/肺栓塞病史(1.5分)、近四週內接受手術/連續三天以上不動(1.5分)、惡性腫瘤(過去六個月內曾接受治療)(1分)、排除其他可能診斷(3分)。若總分 ≥ 5 ，可能是肺栓塞；總分0-4分則較不可能是肺栓塞。

^j Revised Geneva score：心跳速率 ≥ 95 次/分(5分)、心跳速率75-94次/分(3分)、咳血(2分)、單側下肢疼痛(3分)、下肢深部靜脈觸痛/單側下肢水腫(4分)、年紀> 65歲(1分)、深部靜脈栓塞/肺栓塞病史(3分)、近四週內骨折/接受手術(2分)、未治癒之惡性腫瘤(2分)。若總分 ≥ 6 分，可能是肺栓塞；總分0-5分則較不可能是肺栓塞。

查無資料；而以「非瓣膜性心房纖維顫動」作為關鍵字查詢，並限制註銷狀態為未註銷，查獲 dabigatran 110mg/150 mg 及 apixaban 2.5mg/5 mg 兩項藥品[16]。

- 以「預防及/或治療靜脈栓塞症」作為關鍵字於行政院衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁查詢，並限制註銷狀態為未註銷，查獲成分為 warfarin 之九品項藥品。而以「靜脈血栓栓塞症」作為關鍵字查詢，並限制註銷狀態為未註銷則查獲 rivaroxaban 及 dabigatran 藥品資料。若以「靜脈血栓」作為關鍵字查詢，並限制註銷狀態為未註銷，查獲 dalteparin、enoxaparin、nadroparine calcium、fondaparinux、rivaroxaban、dabigatran 等藥品資料[16]。
- 依據衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民健康保險藥品給付規定」查詢[17]，與本案申請藥品兩種適應症具有相近治療地位之藥品以及其相關給付規定內容，如表三。

5. 表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
B01AF01 Rivaroxaban	1.用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子例如: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.Rivaroxaban 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)。	膜衣錠	10mg	2.1.4.2.Rivaroxaban (如 Xarelto) (101/1/1、102/2/1、103/5/1) 限用於 1.靜脈血栓高危險(符合下列條件之一)病患，接受人工髌或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)，限用 10 mg 錠劑，每日一粒，人工髌關節手術術後治療，最多 5 週；人工膝關節手術術後治療，最多 2 週； (1)曾發生有症狀之靜脈血栓症病史(須於病歷詳細說明發生之時間與診療過程)之病患； (2)經靜脈超音波檢查(Venous ultrasonography)、靜脈攝影(Venography)或血中 D-dimer 檢測，診斷為靜脈血栓症之病患。
	1.用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子例如：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. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。	膜衣錠	20mg	2.非瓣膜性心房纖維顫動病患，須符合下列條件之一：(102/2/1、103/5/1) (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。 (6)每日 1 次，每次限 1 顆。(103/5/1) (7)排除標準： I 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。 II 14 天內發生中風。 III 收案前的 6 個月內發生嚴重中風。
	1.用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子例如：心衰竭，高血壓，年齡大	膜衣錠	15mg	

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	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. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。			IV有增加出血風險的情況。 V肌酸酐清除率小 30 mL/min。 VI活動性肝病和懷孕。 3.急性有症狀近端深部靜脈血栓症 (DVT) 及預防急性深部靜脈血栓發生後再發靜脈血栓：(103/5/1) (1)須經血管超音波檢查診斷。 (2)第 1 日至 21 日限用 15mg 錠劑，每日早晚各一粒。 (3)第 22 日起限用 15 mg 或 20mg 錠劑，每日一粒，最多使用 6 個月。
B01AF02 Apixaban	用於成人非瓣膜性心房纖維顫動病患且有以下至少一項危險因子者預防發生中風與全身性栓塞。危險因子包括：(1)曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)，(2)年齡大於或等於 75 歲，(3)高血壓，(4)糖尿病，及(5)有症狀之心衰竭 (NYHA Class \geq II)	膜衣錠	2.5mg, 5mg	2.1.4.3. Apixaban(如 Eliquis)(103/6/1) 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。 (6)每日 2 次，每次限用 1 顆。 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。
B01AE07 Dabigatran etexilate	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。	膠囊	150mg	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。
	1.預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。2.用於靜脈血栓高危險群病患，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)。	膠囊	110mg	
B01AA03 Warfarin	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	錠劑	1mg, 2.5mg, 5mg.	—

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	塞症。			
B01AB04 Dalteparin	1.血栓性栓塞症及其預防，抗凝血。說明：1.手術相關的血栓預防。2.因急症而活動暫時受限制且靜脈血栓危險性增加之患者，如心臟功能不足、肺功能不足與嚴重感染等，其靜脈血栓之預防。3.治療急性深部靜脈血栓、肺栓塞與癌症患者發生相關血栓症後，用於再發之預防。	製劑	5,000 IU/0.2ML	—
B01AB05 Enoxaparin	預防手術後靜脈血栓症。 治療深部靜脈血栓、與 ASPIRIN 併用以治療不穩定狹心症及非 Q 波之急性心肌梗塞。適用於年齡 75 歲以下，腎功能 (Ccr) 大於 60 ml/min，ST-波段升高的急性心肌梗塞的病患，不論患者隨後是否接受冠狀動脈血管成形術，皆可與血栓溶解劑併用。	注射劑 注射劑	100mg/ml; 0.2ML 100mg/ml; 600MCL	—
B01AB06 Nadroparin calcium	深部靜脈血栓性栓塞症。	注射劑		健保未收載
B01AX05 Fondaparinux sodium	預防接受骨科下肢手術(髌骨骨折、膝關節或髌關節置換手術)之靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)患者發生靜脈血栓性事件(VTE)。治療患有不穩定型心絞痛或非 ST 段升高型心肌梗塞(UA/NSTEMI)且不適合接受緊急(120 分鐘內)侵入性治療(PCI)的成人。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。	注射劑	2.5mg/0.5 ml solution for injection	—
B01A Edoxaban	依據衛生福利部民國 104 年 8 月 21 日函： 部授食字第 1036041516 號文、第 1036041517 號文及第 1036041518 號文： 1.預防非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)合併以下至少一項危險因子之病患，發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血 (transient ischemic attack)。使用限制：Lixiana 不應用於肌酸酐清除速率(CrCL)大	膜衣錠	15mg, 30mg, 60mg..	本案藥品，建議收載中

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	於 95ml/min 的非瓣膜性心房顫動患者，因相對於 Warfarin，Lixiana 每日 60mg 在上述患者族群有增加缺血性中風的風險。2. 在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Lixiana 可用於治療靜脈栓塞 (venous thromboembolism)。靜脈血栓包括深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis) 及肺栓塞 (pulmonary embolism)。			

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2015 年 9 月 25 日止，查無公告評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 9 月 25 日止，查無公告評估報告。
NICE (英國)	於 2015 年 8 月和 2015 年 9 月公告兩份評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2015 年 9 月 30 日止，仍於審議中。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2015 年 9 月 25 日止，在 CADTH 網頁鍵入關鍵字「edoxaban」後獲得六筆資料，經過研究員逐筆閱讀，查無與本次申請藥品及適應症相關之評估報告 [18]。

(二)PBAC (澳洲)

至 2015 年 9 月 25 日止，在 PBAC 網頁鍵入關鍵字「edoxaban」後獲得二筆資料，經查，並無與本次申請藥品及適應症相關之評估報告[19]。

(三)NICE (英國)

Edoxaban 是一種具有高度選擇性、直接作用之第 Xa 凝血因子抑制劑。在英國許可之適應症，用於「(1). 預防非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation) 合併以下至少一項危險因子之病患，發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血 (transient ischemic attack)；以及(2). 治療深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis; DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism; PE)，以及預防成人的深層靜脈栓塞及肺栓塞之復發。」。建議劑量均為 60 毫克每日一次。如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次 Lixiana 30 毫克：中度或重度腎功能障礙(肌酸酐清除速率[CrCL]為 15-50 毫升/分鐘)；體重≤60 公斤；併用 P 醣蛋白(P-gp)抑制劑，如：cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole。

NICE 於 2015 年 8 月和 9 月公佈二份單一科技評議指引[20,21]，分別為對於預防非瓣膜性心房顫動患者發生中風及全身性栓塞的指引(NICE technology appraisal guidance 355 : Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation)，以及治療和預防深層靜脈栓塞及肺栓塞的指引(NICE technology appraisal guidance 354 : Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism)，其評估結論摘要如後：

1. 預防非瓣膜性心房顫動患者發生中風及全身性栓塞 (NICE TAG 355) [20]

1.1 NICE 建議收載 edoxaban 用於預防非瓣膜性心房顫動合併以下至少一項危險因子之成人病患發生中風及全身性栓塞的選項之一；危險因子包括：

- 鬱血性心臟衰竭
- 高血壓
- 糖尿病
- 先前曾發生中風或暫時性腦缺血
- 年齡大於等於 75 歲

1.2 決定是否將以 edoxaban 開始治療，應於病人和醫師充分討論 edoxaban 比較 warfarin、apixaban、dabigatran etexilate 和 rivaroxaban 的風險和效益評估之後才進行。對於原本使用 warfarin 而考慮轉換成 edoxaban 治療者，除患者的 INR (international normalised ratio) 控制外，edoxaban 的潛在效益和潛在風險應一併考慮。

臨床效益：臨床試驗及結果

- 實證資料主要來自於 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗，為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、平行之不劣性(non-inferiority)臨床試驗，進行 edoxaban 和 warfarin 的比較。共有 21,105 位具有中度至高度發生中風風險^k的非瓣膜性心房顫動患者納入試驗。病人隨機分派至 edoxaban 低劑量組(30 毫克, 7034 人)，edoxaban 高劑量組(60 毫克, 7035 人) 或 warfarin 組(7036 人)，warfarin 的治療劑量是依據維持病人的 INR 介於 2.0-3.0 之間所需劑量進行調整。各個治療組間，病人的年齡、性別、危險因子、種族、CHADS₂ score 值和腎功能等特質分佈均相似。平均的 CHADS₂ score 值為 2.8，約有 53% 的病人 CHADS₂ score 值大於等於 3，表示參與試驗病人具有中度至高度發生中風的風險。主要療效指標為：至發生第一次中風(缺血性或出血性中風)或全身性栓塞事件所經過的時間。試驗中病人持續接受治療並追蹤，直到有 672 件主要療效指標事件發生^l為止。在試驗計畫書中，事先定義之統計分析是以 modified ITT (mITT)受試者族群於治療期間(on-treatment period)的主要療效指標進行非劣性檢定^m。若 edoxaban 經檢定後具有統計上顯著不劣於 warfarin 的結果，則將進一步以 ITT 受試者族群於全部研究期間(overall study period)，進行 edoxaban 比較 warfarin 之優越性檢定(superiority test)。
- 結果ⁿ：以 mITT 族群分析主要療效指標結果，於藥品治療期間和全部研究期間，高劑量 edoxaban 組於統計上均顯示不劣於 warfarin 組，如表四。

表四、主要療效指標結果整理 [20]

	Edoxaban 高劑量組	Warfarin 組
病人數 (N)	7035	7036
mITT 族群分析 (mITT analysis set, on-treatment period)		

^k Moderate-to-high risk of stroke, 定義為 CHADS₂ score ≥ 2 .

^l 大約 672 件主要療效指標事件發生可提供 edoxaban 不劣性檢定達 87% 檢定力。

^m 不劣性檢定中，edoxaban 比較 warfarin 於主要療效指標的 hazard ratio，單尾檢定 97.5% 信賴區間上界值不得超過 1.38 (an estimate that preserved at least 50% of the benefit of warfarin over placebo)。

ⁿ 因 edoxaban 許可上市之建議劑量為 60mg (僅在有臨床因素考量，例如中重度腎功能障礙等情況，調整劑量為 30mg)，故此 NICE 以 edoxaban 高劑量組作為主要分析結果，並以 edoxaban 60mg/30mg 組的方式呈現。

	Edoxaban 高劑量組	Warfarin 組
Stroke or Systemic Embolic events (n)	182	232
Rate (% per year)	1.18	1.50
Hazard ratio (97.5% CI)	0.79 (0.63–0.99); p<0.001 (for non-inferiority)	
ITT 族群分析 (ITT analysis set, overall study period)		
Stroke or Systemic Embolic events (n)	296	337
Rate (% per year)	1.57	1.80
Hazard ratio (97.5% CI)	0.87 (0.73–1.04); p=0.08 (for superiority)	

- ERG 實證審查小組注意到在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中，主要療效指標 edoxaban 比較 warfarin 不劣性的結果，主要來自於出血性中風事件 (haemorrhagic stroke events) 顯著的減少所致 (0.26% vs. 0.47%, HR 0.54 95% CI 0.38–0.77; p<0.001)。至於其他事件^o的發生率則在兩組間並無統計顯著的差異。
- 安全性的分析顯示，edoxaban 高劑量組比較 warfarin 組，具有顯著降低主要出血發生率(HR 0.80, 95% CI 0.71–0.91; p<0.001)的結果；其它次要安全性指標如顱內出血、臨床顯著非重大出血(clinically relevant nonmajor bleeding)和危及生命的出血事件也都具有統計上顯著的減少(全部 p≤0.01)。但是主要的腸胃道出血事件則在 edoxaban 高劑量組發生較多(1.51% vs. 1.23%, HR 1.23, 95% CI 1.02–1.50; p=0.03)。五項最常見與治療相關的不良事件為泌尿道感染、鼻咽喉炎、氣管炎、暈眩和週邊組織水腫。

表五、主要安全性指標結果整理 [20]

	Edoxaban 高劑量組	Warfarin 組
病人數 (N)	7012	7012
安全性分析 (safety analyses set)		
Major bleeding, events (n)	418	524
Rate (%)	2.75	3.43
Hazard ratio (95% CI)	0.80 (0.71–0.91); p<0.001	

- 由於並沒有發現 edoxaban 與 rivaroxaban、apixaban、dabigatran etexilate 藥品進行直接比較(head-to-head)的試驗結果，廠商因此執行一項網絡統合分析

^o 包括缺血性中風、失能性或致命性中風、致命性中風等。

^P，其中共納入四項試驗包括 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗、ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗和 ROCKET-AF 試驗。ERG 小組注意到四項試驗的受試者族群、試驗設計、預後指標測量等均相似，但四項試驗中療效指標之 proportional hazards assumption 有違反計畫書原則，因此對於此一網絡統合分析之風險比(hazard ratios)是不具可信賴 (not reliable) 的結果，不應使用於經濟分析模型當中。

委員會的重點考量

- 委員會獲悉臨床專家和病人團體代表表示，對於非瓣膜性心房顫動患者，雖然以新的抗凝血藥物治療在使用上已漸漸增加，但現行的標準治療方式仍為 warfarin。委員會注意到使用 warfarin 需要常規的監測和劑量調整，且其與多種食品或藥物具有交互作用的影響。而在 NICE 發佈的 CG180「心房顫動的處置」指引中[6]，並未建議以 aspirin 作為非瓣膜性心房顫動的處置，致使使用 warfarin 和新型口服抗凝血製劑的患者增加。委員會因此表示，warfarin 和新型口服抗凝血製劑均可作為 edoxaban 的參考品。委員會同意 warfarin 於臨床治療上的促限性，因而認同 edoxaban 對於非瓣膜性心房顫動患者具有潛在的效益。
- 委員會考量主要的臨床效益實證資料來自於 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗，為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、平行之非劣性(non-inferiority)臨床試驗，進行 edoxaban 和 warfarin 的比較。委員會注意到此試驗具有良好品質，並討論其結果普遍應用於英國心房顫動患者的適用性。雖然在臨床試驗中是以 CHADS₂ 而非 CHADS₂-VASc 當作發生中風危險因子的評估，導致部分可獲益病人因此並未被納入試驗，但此一因素並不會因而降低 edoxaban 的相對治療效果；於臨床實務上，edoxaban 預期將與其它抗凝血藥品提供相同的治療地位^q。委員會結論此一臨床試驗是設計良好的試驗且可適用於臨床實務上。
- 委員會考量 ENGAGE AF-TIMI 48 臨床試驗的結果，注意到在主要療效複合指標中，缺血性中風(ischemic stroke)和全身性栓塞(systemic embolism)事件，此兩者可被視為直接的治療效果，而出血性中風(hemorrhage stroke)事件因發生出血而將會被當作是不良事件(adverse event)；當複合療效指標被各別評估時，edoxaban 比較 warfarin 僅有在出血性中風此一指標上具有統計顯著的降低。委員會結論，認為在預防中風和全身性栓塞的主要療效指標上，edoxaban 和 warfarin 的臨床療效相當，且在出血性中風事件上 edoxaban

^P此一網絡統合分析納入四項臨床試驗：ENGAGE AF-TIMI 48 trial (edoxaban 60mg once daily), ARISTOTLE trial (apixaban 5 mg twice daily), RE-LY trial (dabigatran etexilate 150 mg twice daily or 110mg twice daily), and ROCKET-AF trial (rivaroxaban 20 mg once daily)；四項 RCTs 均有 warfarin 對照組。

^q 亦即，對於 CHADS₂-VASc score 大於等於 2 的女性患者，以及 score 大於等於 1 的男性。

僅有一半的發生率。

- 委員會注意到廠商所提供的針對中風危險因子(以 CHADS₂ score 定義)的次族群分析結果,發現 edoxaban 比較 warfarin 的危險比(hazard ratio)在 CHADS₂ score 於 2-6 分之間均呈現穩定和非劣性。因此委員會結論,對於 edoxaban 治療的效益並不會因為基礎期的中風危險因子(baseline risk of stroke)而受影響。
- 委員會討論關於腎功能障礙的次族群分析結果,認為應小心的判讀。在產品的性質摘錄(summary of product characteristics)中已具體陳述,當非瓣膜性心房顫動患者具有高的肌酸酐清除速率(creatinine clearance)時, edoxaban 僅有在經過謹慎評估患者的血栓性栓塞風險(thromboembolism)和出血的風險之後,才考慮使用。委員會認為在 edoxaban 處方時應遵循此一產品性質摘要,故無需對於患者肌酸酐清除率的不同而另做建議。
- 委員會考量在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中通報的不良事件。對於安全性指標,在主要的出血事件上, edoxaban 統計顯著低於 warfarin; 在其它的出血事件,包括致命性出血、顱內出血以及臨床顯著之非主要出血事件上(clinically relevant non-major bleeds), edoxaban 也具有統計顯著較低的結果。委員會認同 edoxaban 比較 warfarin 可以降低顱內出血的特殊重要性。此外,委員會注意到腸胃道出血事件在 edoxaban 組具統計顯著較多的個案。目前,臨床醫師已對於處理新型口服抗凝血藥品的不良事件較有經驗,且臨床專家表示以 4-factor prothrombin complex concentrate 處置,可以逆轉 edoxaban 造成的不良事件。委員會總結認為關於 edoxaban 的風險效益評估是可以接受的。
- 委員會討論關於 edoxaban 和 rivaroxaban、apixaban、dabigatran etexilate 比較的資料。由於並沒有 edoxaban 與上述其它藥品進行直接比較(head-to-head)的試驗,廠商因此提供網絡統合分析(network meta-analysis)的結果。然而,委員會認為在網絡統合分析中所納入的試驗,彼此間並不具有可以直接比較的性質(例如試驗彼此間具有不同的 CHADS₂ 納入條件和不同的 CHADS₂ 平均值)。委員會也注意到 ERG 小組關切在試驗中未遵循計畫書的部分^r,因此由網絡統合分析所得的風險比值(hazard ratios)將不夠穩健。由於方法學的促限性,委員會總結此一網絡統合分析結果需小心判讀,而 edoxaban 於臨床實務上,其使用與 rivaroxaban、apixaban、dabigatran etexilate 等藥品將不會有不同之處。

^r ERG 關切的部分包括: the violation of the proportional hazards assumption in data from EMGAGE AF-TIMI 48, from the trials of the other 3 newer oral anticoagulants, and in the warfarin groups of the 4 trials included in the network meta-analysis.

2. 治療和預防深層靜脈栓塞及肺栓塞 (NICE TAG 354) [21]

2.1 NICE 建議收載 edoxaban 用於治療和預防復發的深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis; DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism; PE)之成人病患。

臨床效益：臨床試驗及結果

- 廠商執行一項文獻的系統性文獻回顧，結果僅獲得一項隨機分派臨床試驗 Hokusai-VTE 結果；廠商並未搜尋到 edoxaban 和其他口服抗凝血藥品直接(head-to-head)比較的結果，因而執行網絡統合分析比較 edoxaban 和 rivaroxaban、dabigatran etexilate 與 warfarin 等藥品的相對效益。
- Hokusai-VTE 為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬之不劣性(non-inferiority)臨床試驗，比較在初始以 heparin 治療(至少五日)後，接續給予 edoxaban 60mg (肌酸酐清除速率介於 30-50 ml/min 或體重低於 60 公斤的病人則調整劑量為 30mg)或 warfarin 藥品(劑量依據 INR 調整)，對於治療急性有症狀的靜脈栓塞症與預防復發的症狀性靜脈栓塞症病人的效果。試驗共納入 8,292 位受試者，edoxaban 組有 4,143 人，warfarin 組有 4,149 人。治療的期間則依據病人 VTE 復發風險、出血的風險和病人偏好，至少維持三個月至最長達十二個月期間；兩組病人平均接受治療期間為 8.5 個月，約有 60% 病人治療超過六個月，40% 病人持續治療十二個月。
- 主要的療效指標為在 12 個月研究期間之復發的症狀性靜脈栓塞症(symptomatic recurrent VTE^s) 的發生率，以 modified ITT 族群進行分析，在 edoxaban 組有 4,118 人，warfarin 組有 4,122 人。廠商並事先定義主要療效指標的次族群分析，包括診斷為合併或不合併 DVT 的 PE 患者(edoxaban 組有 1,650 人，warfarin 組有 1,669 人)，或診斷為僅有 DVT 的患者(edoxaban 組有 2,468 人，warfarin 組有 2,453 人)。
- 臨床試驗結果：edoxaban 比較 warfarin，在主要的療效指標上具有統計顯著不劣於 warfarin 的結果^t。

表六、主要療效指標結果整理 [21]

	Edoxaban 組	Warfarin 組
病人數 (N)	4118	4122
mITT 族群分析 (mITT analysis set)		
All patients with recurrent VTE events (n)	130	146
Rate (%)	3.2	3.5

^s 復發的症狀性靜脈栓塞症：包含復發的深部靜脈栓塞、新發生的非致命性症狀性肺栓塞和致命性肺栓塞的複合性指標。

^t 事先定義之不劣性檢定 hazard ratio 之 95% 信賴區間的 margin 為 1.5。

	Edoxaban 組	Warfarin 組
Hazard ratio (95% CI)	0.89 (0.70 – 1.13); p< 0.0001 (for non-inferiority)	
Type of first recurrent VTE, n (%)		
PE with/ without DVT	73 (1.8)	83 (2.0)
PE-related deaths	24 (0.6)	24 (0.6)
Fetal PE	4 (<0.1)	3 (<0.1)
Non-fetal PE	49 (1.2)	59 (1.4)
Unexplained death (with VTE not ruled out)	20 (0.5)	21 (0.5)
DVT alone	57 (1.4)	63 (1.5)

- 安全性分析：於治療期間(on-treatment study period)的安全性分析結果，顯示 edoxaban 組具有較少的出血事件發生(p=0.004)。重大出血事件在 edoxaban 組有 5 例顱內出血(無一例為 fatal)事件，而在 warfarin 組有 18 例(6 例為 fatal)出血事件；在 edoxaban 組有 27 例腸胃道出血(1 例為 fatal)事件，而在 warfarin 組有 18 例(2 例為 fatal)。死亡率在兩組均為 0.8%，不具統計差異。

表七、主要安全性指標結果整理 [21]

	Edoxaban 組	Warfarin 組
病人數 (N)	4118	4122
安全性分析 (safety analyses set) : on-treatment study period		
Major and CRNM bleeding, events (n)	349	423
Rate (%)	8.5	10.3
Hazard ratio (95% CI)	0.81 (0.705 – 0.936); p=0.004	
Major bleeding, event (n)	56	66
Rate (%)	1.4	1.6
Hazard ratio (95% CI)	0.84 (0.592 – 1.205); p=0.35	
Fatal, event (n) (%)	2	10
Rate (%)	<0.1	0.2
CRNM bleeding event (n)	298	368
Rate (%)	7.2	8.9
Hazard ratio (95% CI)	0.80 (0.68 – 0.93);p=0.004	
Any bleeding, event (n)	895	1056
Rate (%)	21.7	25.6

- 網絡統合分析中共納入六項隨機分派臨床試驗，比較 edoxaban 和 rivaroxaban、epixaban、dabigatran etexilate 與 warfarin 等藥品的相對效益，

主要的療效指標為六個月之 VTE 復發率，結果顯示兩組並無差異。因納入試驗的試驗設計、使用 heparin 的時間、試驗治療期間、以及病人罹患 extensive 肺栓塞比例等在各個試驗之間具有變異性，因此結果應小心判讀。

委員會的重點考量

- 委員會獲悉臨床專家和病人團體代表表示，罹患深層靜脈栓塞(DVT)及肺栓塞(PE)對病人生活造成極具衝擊的影響(devastating impact)，當靜脈栓塞症(VTE)經住院治療恢復之後，仍需繼續服用藥物及追蹤監測，而使用 warfarin 需定期監測 INR 對生活極為不便；Edoxaban 具有一日使用一次，通常僅需一年監測一次腎功能的方便性。委員會因此結論，病人代表認為 edoxaban 具有比 warfarin 較少造成生活不便的價值。
- 委員會考量關於靜脈栓塞症(VTE)目前治療的方式。病人代表表示在英國臨床實務上對於 VTE 有多種不同的處置方式，醫師處方端視區域/地區的既定政策。臨床專家和病人團體代表均表示，英國目前最常被處方的新型口服抗凝血藥品(NOAC)為 rivaroxaban。約有 30%-40% VTE 病人在門診接受治療而開立不需要先行使用 heparin 的 NOAC 藥品處方；而對於需要住院先以 heparin 治療數日的 VTE 病人，在後續治療用藥當中，具有簡單的藥物使用方式的 edoxaban 可視為有用的治療選項之一。委員會對此表示結論，認為臨床實務上，對於抗凝血藥品的選擇端視健康照護體系和區域/地區的政策而訂。
- 委員會對 Hokusai-VTE 試驗進行評估，認為此試驗有數項不同於傳統的試驗設計。例如，在試驗進行當中病人可以調整治療劑量；對於試驗治療的期間(treatment duration)具有彈性；且不論何時停止治療(可能只治療 3 個月)，主要療效指標的測量均在第 12 個月；委員會因此認為此試驗與其它抗凝血藥品的臨床試驗設計並不相同。廠商則陳述此設計方式反應實際的 (real-world) 臨床實務情況，並對於療效有較為保守的預測值，而臨床專家對此表示同意。委員會表示，此試驗設計雖然無法與其它抗凝血藥品的試驗進行嚴謹的比較，但同意 Hokusai-VTE 試驗為 well-designed 並足以做為評估 edoxaban 臨床效益的試驗。
- 雖然實證審查小組(ERG)考量到 Hokusai-VTE 試驗所收納的病人有年齡較年輕、且較多的亞裔族群，因而質疑其結果於英國地區的普遍適用性，但是臨床專家和病人團體代表表示此不足為慮，因 VTE 可以在任何年齡層發生；因此委員會接受此一試驗結果適用於英國地區。
- 委員會討論關於 Hokusai-VTE 試驗的結果，發現在 edoxaban 組較 warfarin 組於治療 30 天內有較高的 VTE 復發比率，但因為差異小且此結果不具統計顯著，故認為在判讀上宜謹慎。委員會的結論認為，此一試驗顯示在 VTE 復發率上，edoxaban 具有統計上不劣於 warfarin 的結果。
- 委員會考量廠商執行的網絡統合分析結果，認為由於 Hokusai-VTE 具有非

傳統(unconventional)的試驗設計，致使分析結果呈現異質性；因而做出結論，在不同的口服抗凝血藥品彼此間治療效果並未呈現出差異，但是因為相對療效的證據薄弱，因此結果應小心判讀。

- 委員會注意到 Hokusai-VTE 試驗中收納一小部分病人為癌症病人，但並未執行此一次族群的分析。臨床專家表示，對於罹患癌症的 VTE 病人，臨床標準治療用藥為低分子量的 heparin (low-molecular-weight heparin, LMWH)；由於 Hokusai-VTE 試驗並未以 LMWH 做為對照之比較品，故無法在患有癌症的 VTE 次族群進行 edoxaban 與標準療法的相對療效比較。
- 委員會對於 edoxaban 的不良事件進行討論，得知以抗凝血藥品治療之最嚴重併發症為顱內出血，結果發現在 edoxaban 組有 5 例顱內出血(無一例為致命性)事件發生，而在 warfarin 組共有 18 例(6 例為致命性)出血事件；由臨床專家的意見獲知，可以降低顱內出血將被視為抗凝血藥品的一項治療效益，然而此一效益需要和 edoxaban 造成的腸胃道出血事件相抗衡；在腸胃道出血事件上 edoxaban 組較 warfarin 組多出 9 件(分別為 27 件和 18 件)。委員會同時注意到，ERG 小組關切在 Hokusai-VTE 試驗中，雖然 edoxaban 組的出血事件^u較 warfarin 組具有統計意義的降低，但是在主要出血(major bleeding)事件上兩組並無統計顯著差異；因而委員會的結論認為，在主要出血事件上 edoxaban 比較 warfarin 並無統計顯著差異，但是 edoxaban 可以降低顱內出血事件的發生而具有潛在的效益。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2015 年 9 月 30 日止，在 SMC 網頁鍵入關鍵字「edoxaban」後獲得二筆資料，分別為 edoxaban 用於治療靜脈栓塞症(VTE)和預防靜脈栓塞症復發，以及預防非瓣膜性心房顫動(NVAF)患者發生中風及全身性栓塞之兩種適應症的審議；經查，此仍進行中之審議案件將於 2015 年 11 月公布結果[22]。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人

^u 主要安全性指標包括第一次重大出血或臨床顯著之非重大出血事件。

群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	<p>納入條件：(1) 非瓣膜性心房顫動(NVAF)：年齡大於等於 18 歲的成人，罹患有非瓣膜性心房顫動且有發生中風及全身性栓塞風險者。(2) 靜脈栓塞症 (VTE)：年齡大於等於 18 歲的成人，罹患有急性有症狀的靜脈栓塞症病人，靜脈栓塞症包括深層靜脈栓塞(DVT)及肺栓塞(PE)。</p> <p>排除條件：無設限。</p>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Edoxaban
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> ■ Warfarin ■ Dabigatran、Apixaban or Rivaroxaban
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> ■ NVAF：中風(含所有致病因、出血性、缺血性、致命性、失能性中風)，全身性栓塞 ■ VTE：靜脈栓塞症、深層靜脈栓塞、肺栓塞 ■ 安全性：死亡率、重大出血、臨床顯著之非重大出血、顱內出血、腸胃道出血、危及生命之出血事件
Study design	Randomized controlled trials 或 systematic review /meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 10 月 13 日，以“edoxaban”、“stroke”、“systemic embolism”和 “venous thromboembolism” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

在 Cochrane Library 電子資料庫經鍵入關鍵字“edoxaban”、“stroke”、“systemic embolism”和 “venous thromboembolism” 並設定為 randomized controlled trial 後，共獲得 53 筆資料；在 PubMed 電子資料庫經以上述關鍵字進行搜尋並設定為 randomized controlled trial 後，獲得 60 筆資料。上述資料經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除重複、僅有會議摘要、不符合研究主題與非英文文獻者後，共納入八篇文獻全文閱讀，其中四篇為醫療科技評估[23-26]，四篇為研究文獻[27-30]。

於 Cochrane Library 所查獲四篇醫療科技評估資料庫中的文獻，有兩篇於 2011 年和 2012 年發表均屬 National Horizon Scanning Centre (NHSC)即時評估性

質而未具品質評估文獻^v，故未納入本報告[23,24]。有一篇為以 edoxaban 預防 NVAf 患者中風和全身性栓塞的科技評估，其標題為《Edoxaban tosylate for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation [ID624]》，以及另一篇為治療和預防深部靜脈栓塞和/或肺栓塞的科技評估，標題為《Edoxaban tosylate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism [ID662]》，兩者皆符合研究主題，且均為英國國家健康研究機構(National Institute for Health Research, NIHR) HTA programme 中的計畫，惟其研究結果將陸續於 2016 年 2 月和 3 月公告[25,26]。

經全文閱讀後納入的四篇文獻[27-30]，其一為發表於 2013 年針對 NVAf 患者使用 edoxaban 預防中風和全身性栓塞的 ENGAGE AF-TIMI 48 臨床試驗結果[27]；一則為 2014 年發表文獻，對於 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中病人接受治療後發生腦血管事件的分析結果[28]；一則為發表於 2013 年對於靜脈栓塞症(包括深層靜脈栓塞及肺栓塞)以 edoxaban 治療的 Hokusai-VTE 臨床試驗結果[29]；以及一篇為使用 edoxaban 後發生出血事件與死亡率的安全性資料統合分析文獻[30]；將分別摘要重點敘述如後。

I. 針對 NVAf 患者預防中風和全身性栓塞

I-1. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. [27]

Giugliano 與 ENGAGE AF-TIMI 48 臨床試驗主持人等，共同於 2013 年發表的研究結果，此為一項多國多中心、隨機、雙盲、雙虛擬之不劣性臨床試驗，於 21,105 位具有中高度中風風險^w的非瓣膜性心房顫動患者，比較一天一次 edoxaban (高劑量組 60mg [7035 人]或低劑量組 30 mg [7034 人])治療和 warfarin 治療(7036 人)的效果(患者追蹤期中位數為 2.8 年)。Warfarin 的治療劑量是依據維持病人的 INR 介於 2.0-3.0 之間所需劑量進行調整。主要療效指標為至發生第一次中風(缺血性或出血性中風)或全身性栓塞事件所經過的時間，主要安全指標為重大出血事件發生率。依據試驗計畫書事先定義之統計分析為 mITT 族群於治療期間的主要療效指標進行不劣性檢定^x(non-inferiority)；若檢定後具有統計上顯著的結果，則將進一步以 ITT 族群進行在全部研究期間 edoxaban 比較 warfarin 之優越性檢定(superiority test)。

結果：

^v 依據英國 NHS 公告該文獻之 Record Status：This is a bibliographic record of a published health technology assessment from a member of INAHTA. No evaluation of the quality of this assessment has been made for the HTA database.

^w Moderate-to-high risk of stroke, 定義為 CHADS₂ score ≥ 2 .

^x 不劣性檢定中，edoxaban 比較 warfarin 於主要療效指標的 hazard ratio，單尾檢定 97.5% 信賴區間上界值不得超過 1.38 (an estimate that preserved at least 50% of the benefit of warfarin over placebo)。

- 治療期間主要療效指標的年發生率(annualized rate)在 warfarin 組^y為 1.5% ，在高劑量 edoxaban 組為 1.18% (hazard ratio, [HR] 0.79; 97.5% CI 0.63 – 0.99; p<0.001) ，在低劑量組為 1.61% (HR 1.07; 97.5% CI 0.87 – 1.31; p=0.005) 。Edoxaban 高劑量組於統計上顯示不劣於 warfarin 組。
- 於 ITT 分析族群中，相較於 warfarin ，有較為支持 edoxaban 高劑量組治療的趨勢(HR 0.87; 97.5% CI 0.73 – 1.04; p=0.08) 。
- 治療期間主要療效指標 edoxaban 比較 warfarin 不劣性的結果，主要來自於出血性中風事件顯著的減少所致 (0.26% vs. 0.47%, HR 0.54 95% CI 0.38 – 0.77; p<0.001) 。

表八、主要療效指標結果 [27]

	Edoxaban 高劑量組	Warfarin 組
病人數 (N)	7035	7036
治療期間 mITT 族群分析 (mITT analysis set, on-treatment period)		
Stroke or Systemic Embolic events (n)	182	232
Rate (% per year)	1.18	1.50
Hazard ratio (97.5% CI)	0.79 (0.63 – 0.99); p< 0.001	
全部研究期間 ITT 族群分析 (ITT analysis set, overall study period)		
Stroke or Systemic Embolic events (n)	296	337
Rate (% per year)	1.57	1.80
Hazard ratio (97.5% CI)	0.87 (0.73 – 1.04); p=0.08	
中風事件 (n)	317	281
Rate (% per year)	1.69	1.49
Hazard ratio (95% CI)	0.88 (0.75 – 1.03); p=0.11	
Hemorrhage stroke, events (n)	49	90
Rate (% per year)	0.26	0.47
Hazard ratio (95% CI)	0.54 (0.38 – 0.77); p< 0.001	
全身性栓塞事件		
Systemic Embolic events (n)	15	23
Rate (% per year)	0.08	0.12
Hazard ratio (95% CI)	0.65 (0.34 – 1.24); p=0.19	

- 重大出血的年發生率在 warfarin 組為 3.43% ，在 edoxaban 高劑量組為 2.75% (HR 0.80; 95% CI 0.71 – 0.91; p<0.001) ，在 edoxaban 低劑量組為 1.61% (HR 0.47; 95% CI 0.41 – 0.55; p<0.001) 。安全性的分析顯示，edoxaban 高劑量組比較 warfarin 組，具有顯著降低主要出血發生率(HR 0.80, 95% CI 0.71 – 0.91; p<0.001)的結果；其它次要安全性指標如顱內出血、臨床顯著非主要出血

^y The median time in the therapeutic range (TTR), 68.4%

(clinically relevant non-major bleeding)和危及生命的出血事件也都具有統計上顯著的減少(全部 $p \leq 0.01$)。但是主要的腸胃道出血事件則在 edoxaban 高劑量組發生較多(1.51% vs. 1.23%, HR 1.23, 95% CI 1.02 – 1.50; $p=0.03$)。

- Warfarin 相較於 edoxaban 高劑量組和低劑量組，於新血管疾病造成死亡的年發生率為 3.17% 相對於 2.74% (HR 0.86; 95% CI 0.77 – 0.97; $p=0.01$)和 2.71% (HR 0.85; 95% CI 0.76 – 0.96; $p=0.008$)。

表九、主要安全指標結果 [27]

	Edoxaban 高劑量組	Warfarin 組
病人數 (N)	7012	7012
Major bleeding, events (n)	418	524
Rate (%)	2.75	3.43
Hazard ratio (95% CI)	0.80 (0.71 – 0.91); $p < 0.001$	
Fetal bleeding, event (n)	32	59
Rate (%)	0.21	0.38
Hazard ratio (95% CI)	0.55 (0.36 – 0.84); $p = 0.006$	
Any intracranial bleeding, event (n)	61	132
Rate (%)	0.39	0.85
Hazard ratio (95% CI)	0.47 (0.34 – 0.63); $p < 0.001$	
Gastrointestinal bleeding, event (n)	232	190
Rate (%)	1.51	1.23
Hazard ratio (95% CI)	1.23 (1.02 – 1.50); $p = 0.03$	
Clinically relevant nonmajor bleeding, event (n)	1214	1396
Rate (%)	8.67	10.15
Hazard ratio (95% CI)	0.86 (0.79 – 0.93); $p < 0.001$	
Life-threatening bleeding, event (n)	62	122
Rate (%)	0.40	0.78
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.38 – 0.70); $p < 0.001$	

I-2. Cerebrovascular events in 21105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. [28]

Giugliano 等人於 2014 年發表在 ENGAGE AF-TIMI 48 研究中，受試者分別接受高(60mg)或低(30mg)劑量 edoxaban 和 warfarin 治療發生腦血管事件的

結果。主要療效指標為所有的中風(缺血性或出血性中風)事件^z。分析結果重點摘要如後。

- 治療期間發生的中風事件，在高劑量 edoxaban 組比 warfarin 組(TTR 中位數, 68.4%)較少發生(hazard ratio [HR] 0.80, 95% CI 0.65–0.98)。
- 治療期間發生的中風事件，低劑量 edoxaban 組與 warfarin 組相當(HR 1.10, 95% CI 0.91–1.32)。
- 缺血性中風或暫時性腦缺血(TIA)事件的年發生率，在高劑量 edoxaban 組 (1.76% per year)和 warfarin 組相似(1.73% per year, p=0.81)，但在低劑量 edoxaban 組發生率較高(2.48% per year, p<0.001)。
- Edoxaban 兩組的出血性中風和其它顱內出血發生率均顯著低於 warfarin 組。

作者結論，對於心房顫動患者每日一次 edoxaban 的療效和 warfarin 相同，可以有效預防中風並顯著降低顱內出血的發生率。對於預防缺血性中風的發生，高劑量 edoxaban 組效果和 warfarin 組相似，低劑量 edoxaban 組則較 warfarin 組為差。

II. 治療靜脈栓塞症

II-1. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. [29]

Buller 與 Hokusai-VTE 臨床試驗主持人等，共同於 2013 年發表的研究結果，此為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬之不劣性臨床試驗，比較在初始以 heparin 治療(至少五日)後，接續給予 edoxaban 60mg (肌酸酐清除速率介於 30-50 ml/min 或體重低於 60 公斤的病人則調整劑量為 30mg)或 warfarin 藥品(劑量依據 INR 調整)，對於治療急性有症狀的靜脈栓塞症與預防復發的症狀性靜脈栓塞症病人的效果。試驗共納入 4921 位患有深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis; DVT)的病人，以及 3319 位患有肺栓塞(pulmonary embolism; PE)的病人。治療的期間至少維持三個月至最長達十二個月期間。主要的療效指標為在 12 個月研究期間之復發的症狀性靜脈栓塞症(symptomatic recurrent VTE^{aa}) 的發生率，主要安全性指標為重大(major)出血事件或臨床顯著非重大出血(clinically relevant nonmajor bleeding)事件的發生率；並以 modified ITT 族群進行分析。

^z This prespecified analysis of cerebrovascular events was all stroke (ischemic plus hemorrhagic), defined as an abrupt onset of focal neurological deficit because of infarction or bleeding with symptoms lasting ≥ 24 hours or fatal in <24 hours.

^{aa} 復發的症狀性靜脈栓塞症：包含復發的深部靜脈栓塞、新發生的非致命性症狀性肺栓塞和致命性肺栓塞的複合性指標。

結果：

- 試驗納入分析主要療效指標之 modified ITT 族群，在 edoxaban 組有 4,118 人，warfarin 組有 4,122 人。於隨機分派後接受 heparin 治療的中位數時間為 7 日。有 40% 病人持續治療達十二個月。
- 主要療效指標分析，在全部研究期間 VTE 的復發率，edoxaban 組為 3.2% 而 warfarin 組為 3.5% (HR 0.89, 95% CI 0.70–1.13; < 0.0001)；結果顯示 edoxaban 具有統計顯著不劣於 warfarin 的效果^{bb}。
- 對於肺栓塞同時具有右心室功能不全(檢測數值 NT-proBNP level \geq 500 pg/ml) 的病人治療後，VTE 的復發率於 edoxaban 組為 3.3% (15/454) 而 warfarin 組為 6.2% (30/484) (HR 0.52, 95% CI 0.28–0.98)。

表十、主要療效指標結果整理 [29]

	Edoxaban 組	Warfarin 組
病人數 (N)	4118	4122
主要療效指標：所有病人於全部研究期間 VTE 復發率 (mITT 族群)		
All patients with recurrent VTE events (n)	130	146
Rate (%)	3.2	3.5
Hazard ratio (95% CI)	0.89 (0.70–1.13); < 0.0001 (for non-inferiority)	
次族群分析：Types of first recurrent VTE, n (%)		
Fetal PE	4 (0.1)	3 (0.1)
Death, with PE not ruled out	20 (0.6)	24 (0.6)
Non-fetal PE with or without DVT	49 (1.2)	59 (1.4)
DVT alone	57 (1.4)	63 (1.5)

- 安全性分析：於治療期間(on-treatment study period)的安全性分析結果，顯示重大(major)或臨床顯著非重大出血(clinically relevant nonmajor bleeding)事件的發生率，在 edoxaban 組為 8.5% 而 warfarin 組為 10.3%，edoxaban 組具有較少的出血事件發生(HR 0.81, 95% CI 0.71–0.94; p=0.004)。重大出血事件在 edoxaban 組為 1.4% 而 warfarin 組為 1.6% (HR 0.84, 95% CI 0.59–1.21)。顱內出血事件在 edoxaban 組有 5 例(無一例為致命性)而在 warfarin 組有 18 例(6 例為致命性)。其它的不良事件發生率則兩組相似。

^{bb}事先定義之不劣性檢定 hazard ratio 之 95% 信賴區間的 margin 為 1.5。

表十一、主要安全性指標結果整理 [29]

	Edoxaban 組	Warfarin 組
病人數 (N)	4118	4122
安全性分析 (safety analyses set)		
Major or CRNM bleeding, events (n)	349	423
Rate (%)	8.5	10.3
Hazard ratio (95% CI)	0.81 (0.71 – 0.94); p=0.004 (for superiority)	
Major bleeding, event (n)	56	66
Rate (%)	1.4	1.6
Hazard ratio (95% CI)	0.84 (0.59 – 1.21); p=0.35 (for superiority)	
Major bleeding-Fatal, event (n)	2	10
Intracranial (n)	0	6
Gastrointestinal (n)	1	2
Retroperitoneal (n)	0	1
Others (n)	1	1
Major bleeding-Nonfatal (n)	13	25
Intracranial (n)	5	12
Retroperitoneal (n)	0	3
Others (n)	8	10
CRNM bleeding event (n)	298	368
Rate (%)	7.2	8.9
Hazard ratio (95% CI)	0.80 (0.68 – 0.93); p=0.004 (for superiority)	
Any bleeding, event (n)	895	1056
Rate (%)	21.7	25.6
Hazard ratio (95% CI)	0.82 (0.75 – 0.90); p <0.001 (for superiority)	

III. 安全性資料統合分析

III-1 Bleeding risk and mortality of edoxaban: a pooled meta-analysis of randomized controlled trials.[30]

Li 等人於 2014 年發表的研究結果，為經系統性文獻回顧後共納入五項總人數 31,262 人之隨機、對照臨床試驗，比較 edoxaban 和 warfarin 的安全性分析。納入的試驗包括 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗、Hokusai-VTE 試驗、Yamashita 2012 研究、Chung 2011 研究和 Weitz 2010 研究，上述研究均依據 Cochrane Collaboration 建議之評估方式評估試驗品質良好且誤差風險為低風險性。分析結果重點摘要如後。

- 相較於 warfarin，edoxaban 明顯的降低重大出血(major bleeding)或臨床上明

顯之非重大出血事件(clinically relevant nonmajor bleeding events)的發生率 (risk ratio [RR] 0.78, 95% CI 0.74–0.82; $p < 0.001$)，以及降低任何出血事件的發生率 (RR 0.82, 95% CI 0.79–0.85; $p < 0.001$)。

- 在全死因死亡率(RR 0.92, 95% CI 0.85–0.99; $p = 0.02$)和心血管死亡率(RR 0.87, 95% CI 0.79–0.96; $p = 0.004$)方面，edoxaban 效果優於 warfarin。
- 次族群分析顯示，相較於 warfarin，每日 edoxaban 30mg、60mg 或 120mg 在重大出血或臨床上明顯之非重大出血事件的RRs分別為0.67($p < 0.001$)、0.87 ($p < 0.001$) 和 3.3 ($p = 0.004$)；在任何出血事件的RRs分別為0.71 ($p = 0.001$), 0.89 ($p = 0.001$) and 2.29 ($p = 0.002$)；在心血管原因死亡事件的RRs則分別為0.86 ($p = 0.01$), 0.87 ($p = 0.01$) and 0.28 ($p = 0.41$)。

作者結論，第 Xa 因子抑制劑在安全上似乎較使用 warfarin 為安全，並可以降低出血事件發生的風險。

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2015 年 10 月 6 日收到本案廠商《藥物納入全民健康保險給付建議書—以收載藥品擴增適應症》彙整資料，其中主要為藥品 edoxaban 之仿單及相關療效與安全性分析等英文參考文獻，以及 edoxaban 於我國執行臨床試驗結果之分析摘要。療效與安全性分析等參考文獻相關重點已整理於報告內文，在此段落不再贅述。Edoxaban 於我國執行的臨床試驗，包括參與 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗有 234 位受試者，以及參與一項 phase II 之 edoxaban 於亞裔 NVAf 病人的安全性研究共 104 位受試者；Chung 等人文獻發表安全性研究分析結果顯示，在亞裔族群於主要安全性指標出血事件(包括重大及臨床顯著非重大以及次要的出血)的發生率，分別在 edoxaban 30mg、60mg 組和 warfarin 組為 20.3% (95% CI 12.9–30.4)、23.8% (95% CI 15.8–34.1)和 29.3% (95% CI 20.2–40.4)，edoxaban 高、低劑量組有較 warfarin 組降低發生率的趨勢 [31]。

四、療效評估結論

1. 臨床治療地位與參考品

對於 Edoxaban 用於(1)預防非瓣膜性心房顫動合併至少一項危險因子之患者發生中風及全身性栓塞，和(2)治療靜脈栓塞症等兩項適應症，其相對療效在主要的臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 和 Hokusai-VTE 中，均以 warfarin 做為療效的對照參考品；考量 edoxaban 是一種直接作用在第 Xa 凝血因子抑制劑，屬新一代的口服抗凝血藥品(novel oral anticoagulant, NOACs)，而 NOACs 包括作用在 thrombin 的 dabigatran，以及作用在 factor Xa 者如

rivaroxaban 和 apixaban；故查驗中心認為於臨床治療地位上，edoxaban 可替代做為 warfarin、dabigatran、rivaroxaban 和 apixaban 的另一個治療選項。

2. 相對療效與安全性

(1) 預防非瓣膜性心房顫動患者發生中風及全身性栓塞

相對療效實證係經文獻搜尋查獲之臨床試驗結果，主要來自於 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗。此為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、平行之不劣性(non-inferiority)臨床試驗，進行 edoxaban 和 warfarin 的比較。共有 21,105 位具有中度至高度發生中風風險的非瓣膜性心房顫動患者納入試驗。比較一天一次 edoxaban (高劑量組 60mg [7035 人]或低劑量組 30 mg [7034 人])治療和 warfarin 治療(7036 人)的效果(患者追蹤期中位數為 2.8 年)。Warfarin 的治療劑量是依據維持病人的 INR 介於 2.0-3.0 之間所需劑量進行調整。主要療效指標為至發生第一次中風(缺血性或出血性中風)或全身性栓塞事件所經過的時間。試驗中病人持續接受治療並追蹤，直到有 672 件主要療效指標事件發生為止。主要安全指標為重大出血事件發生率。依據試驗計畫書事先定義之統計分析為 mITT 族群於治療期間(on-treatment period)的主要療效指標進行不劣性檢定 (non-inferiority)；若檢定後具有統計上顯著的結果，則將進一步以 ITT 族群進行在全部研究期間(overall study period) edoxaban 比較 warfarin 之優越性檢定(superiority test)。

結果：

- 治療期間主要療效指標的年發生率(annualized rate)在 warfarin 組為 1.5%，在高劑量 edoxaban 組為 1.18% (hazard ratio, [HR] 0.79; 97.5% CI 0.63–0.99; p<0.001)，在低劑量組為 1.61% (HR 1.07; 97.5% CI 0.87–1.31; p=0.005)。Edoxaban 高劑量組於統計上顯示不劣於 warfarin 組。
- 於 ITT 分析族群中，相較於 warfarin，有較為支持 edoxaban 高劑量組治療的趨勢(HR 0.87; 97.5% CI 0.73–1.04; p=0.08)。
- 治療期間主要療效指標 edoxaban 比較 warfarin 不劣性的結果，主要來自於出血性中風事件顯著的減少所致 (0.26% vs. 0.47%, HR 0.54 95% CI 0.38–0.77; p<0.001)。
- 重大出血的年發生率在 warfarin 組為 3.43%，在 edoxaban 高劑量組為 2.75%，在 edoxaban 低劑量組為 1.61%。安全性的分析顯示，edoxaban 高劑量組比較 warfarin 組，具有顯著降低主要出血發生率(HR 0.80, 95% CI 0.71–0.91; p<0.001)的結果；其它次要安全性指標如顱內出血、臨床顯著非主要出血(clinically relevant non-major bleeding)和危及生命的出血事件也都具有統計上顯著的減少(全部 $p \leq 0.01$)。但是主要的腸胃道出血事件則在 edoxaban 高劑量組發生較多(1.51% vs. 1.23%, HR 1.23, 95% CI 1.02–1.50; p=0.03)。

(2) 治療靜脈栓塞症

相對療效實證係經文獻搜尋查獲之臨床試驗結果，主要來自於 Hokusai-VTE 試驗。Hokusai-VTE 為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬之不劣性臨床試驗，比較在初始以 heparin 治療(至少五日)後，接續給予 edoxaban 60mg (肌酸酐清除速率介於 30-50 ml/min 或體重低於 60 公斤的病人則調整劑量為 30mg)或 warfarin 藥品(劑量依據 INR 調整)，對於治療急性有症狀的靜脈栓塞症與預防復發的症狀性靜脈栓塞症病人的效果。試驗收納受試者其中 4,921 位患有深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis; DVT)以及 3,319 位患有肺栓塞(pulmonary embolism; PE)。治療的期間至少維持三個月至最長達十二個月期間。主要的療效指標為在 12 個月研究期間之復發的症狀性靜脈栓塞症(symptomatic recurrent VTE) 的發生率，主要安全性指標為重大(major)出血事件或臨床顯著非重大出血 clinically relevant nonmajor bleeding)事件的發生率；並以 modified ITT 族群進行分析，在 edoxaban 組有 4,118 人，warfarin 組有 4,122 人；兩組病人平均接受治療期間為 8.5 個月，約有 60% 病人治療超過六個月，40% 病人持續治療十二個月。

結果：

- 主要療效指標分析，在全部研究期間 VTE 的復發率，edoxaban 組為 3.2% 而 warfarin 組為 3.5% (HR 0.89, 95% CI 0.70—1.13; < 0.0001)；結果顯示 edoxaban 具有統計顯著不劣於 warfarin 的效果。
- 對於肺栓塞同時具有右心室功能不全(檢測數值 NT-proBNP level \geq 500 pg/ml) 的病人治療後，VTE 的復發率於 edoxaban 組為 3.3% (15/454) 而 warfarin 組為 6.2% (30/484) (HR 0.52, 95% CI 0.28—0.98)。
- 安全性分析：於治療期間安全性分析結果顯示，重大(major)或臨床顯著非重大出血 clinically relevant nonmajor bleeding)事件的發生率，在 edoxaban 組為 8.5% 而 warfarin 組為 10.3%，edoxaban 組具有較少的出血事件發生(HR 0.81, 95% CI 0.71—0.94; p=0.004)。顱內出血事件在 edoxaban 組有 5 例(無一例為致命性)而在 warfarin 組有 18 例(6 例為致命性)。其它的不良事件發生率則兩組相似。

(3) 安全性資料統合分析

Li 等人於 2014 年發表的研究結果，經系統性文獻回顧後共納入五項總人數 31,262 人之隨機、對照臨床試驗，比較 edoxaban 和 warfarin 的安全性分析。納入的試驗包括 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗、Hokusai-VTE 試驗、Yamashita 2012 研究、Chung 2011 研究和 Weitz 2010 研究，上述研究均依據 Cochrane

Collaboration 建議之評估方式評估試驗品質良好且誤差風險為低風險性。作者結論，第 Xa 因子抑制劑在安全上似乎較使用 warfarin 為安全，並可以降低出血事件發生的風險。

- 相較於 warfarin，edoxaban 明顯的降低重大出血或臨床上明顯之非重大出血事件的發生率(risk ratio [RR] 0.78, 95% CI 0.74–0.82; p<0.001)，以及降低任何出血事件的發生率 (RR 0.82, 95% CI 0.79–0.85; p<0.001)。
- 在全死因死亡率(RR 0.92, 95% CI 0.85–0.99; p=0.02)和心血管死亡率(RR 0.87, 95% CI 0.79–0.96; p=0.004)方面，edoxaban 效果優於 warfarin。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) 加拿大 CADTH 和澳洲 PBAC 至 2015 年 9 月 25 日止，查無相關評估報告。
- (2) 英國 NICE 於 2013 年 8 月和 2015 年 9 月公告兩份單一科技評議指引，分別為：
 - 預防非瓣膜性心房顫動患者發生中風及全身性栓塞 TAG 355 指引 (NICE technology appraisal guidance 355 : Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation)
 - i. NICE 建議收載 edoxaban 用於預防非瓣膜性心房顫動合併以下至少一項危險因子之成人病患發生中風及全身性栓塞的選項之一；危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、糖尿病、先前曾發生中風或暫時性腦缺血、年齡大於等於 75 歲。
 - ii. 決定是否將以 edoxaban 開始治療，應於病人和醫師充分討論 edoxaban 比較 warfarin、apixaban、dabigatran etexilate 和 rivaroxaban 的風險和效益評估之後才進行。對於原本使用 warfarin 而考慮轉換成 edoxaban 治療者，除患者的 INR (international normalised ratio) 控制外，edoxaban 的潛在效益和潛在風險應一併考慮。
 - 治療和預防深層靜脈栓塞及肺栓塞 TAG 354 指引 (NICE technology appraisal guidance 354 : Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism) : NICE 建議收載 edoxaban 用於治療和預防復發的深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis; DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism; PE)之成人病患。
- (3) 蘇格蘭 SMC 至 2015 年 9 月 30 日止，對於 edoxaban 分別用於治療靜脈栓塞症(VTE)和預防靜脈栓塞症復發，以及預防非瓣膜性心房顫動(NVAF)患者發生中風及全身性栓塞之兩種適應症的審議仍在進行中，將於 2015 年 11 月公布結果。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2015 年 10 月 21 日止查無公告評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 10 月 21 日止查無公告評估報告。
NICE (英國)	於 2015 年 8 月和 2015 年 9 月公告兩份評估報告。
其他醫療科技評估 組織	至 2015 年 10 月 21 日止查無公告評估報告。
電子資料庫	CRD/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供三篇文獻

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2015 年 10 月 21 日查無 CADTH 針對 edoxaban 用於 NVAF 患者預防中風和全身性栓塞或治療靜脈栓塞症的相關經濟評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2015 年 10 月 21 日查無澳洲給付藥品給付諮詢委員會 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee(PBAC)針對 edoxaban 用於 NVAF 患者預防中風和全身性栓塞或治療靜脈栓塞症的相關經濟評估報告。

3. NICE (英國) [20,21]

(1) 針對 NVAf 患者預防中風和全身性栓塞 [20]

英國 NICE 在 2015 年 9 月發布 edoxaban 用於非瓣膜性心房顫動病人的中風及全身性栓塞預防的科技評價指引(NICE technology appraisal guidance 355)[20]，基於符合成本效益，建議 edoxaban 可為 warfarin，apixaban，rivaroxaban，dabigatran 的替代治療，用於非瓣膜性心房顫動病人合併一個或多個中風危險因子(CHADS₂)的中風及全身性栓塞的預防。

建議者申請文件以馬可夫決策分析比較 warfarin, apixaban, rivaroxaban 和 dabigatran 預防非瓣膜性心房顫動病人合併一個或多個中風危險因子的中風及全身性栓塞的效果。以英格蘭及威爾斯的國家健康服務(National Health Service, NHS)及個人社會服務的(Personal Social Service)觀點切入，成本與效果皆以 3.5% 為年折現率進行折現。

此分析的架構由 18 個健康狀態組成，病人一開始為穩定的心房顫動。模型涵蓋主要疾病重要事件，包含栓塞、治療的副作用如出血缺血性中風、全身性栓塞、心肌梗塞。循環周期一個月，評估期限為 30 年，在分析起始點病人世代年齡為 71 歲。模型中的臨床效益數據以 ENGAGE AF-TIMI48 以及一篇網絡統合分析得到，價格數據來源則是 ENGAGE AF-TIMI48 試驗。在敏感度性分析中，健康品質的數據是亦來自 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗結果。缺血性中風、出血性中風以及全身性栓塞等醫療花費以 Oxford Vascular study 為依據，與心肌梗塞有關的費用則是 NHS 醫療服務統計結果 (NHS Reference cost)及使用 warfarin 病人的監測費用。

建議者的基礎案例分析得到 dabigatran 150mg 是最符合成本效益，其 ICER 值為 7,645 英鎊/QALY。成本效益接受度曲線分析(cost-effective acceptability curves)在閾值 20,000 英鎊/QALY 時，edoxaban 只有 2.9%的機率是符合成本效果的；在閾值 30,000 英鎊/QALY edoxaban 只有 3.4%的機率是符合成本效果的，以 edoxaban 與 warfarin 成雙式比較(pairwise comparison)的成果顯示，在 ICER 值為 20,000 英鎊/QALY 時 edoxaban 符合成本效果的機率是 47.1%；以 30,000 英鎊/QALY 時，edoxaban 符合成本效益的機率是 57.1%。

建議者做了 14 個成雙(pairwise)比較的決定性敏感分析(deterministic sensitivity analysis)，主要會顯著影響結果的參數有：病人起始年齡、治療成本、以 edoxaban 治療的監測費用、穩定心房顫動以及心肌梗塞出血性中風的效用(utility)等。

建議者同時也進行 CHADS₂ 風險指數 3(含)以上之病人，以及 Centre-Level

TTR 60%(含)以上之病人的次族群分析(subgroup analysis)。結果顯示，對 CHADS2 風險指數 3(含)以上之病人而言， apixaban 和 dabigatran 150 mg 是較好的治療選擇；對 Centre-Level TTR 60%(含)以上的病人，使用 Dabigatran 150mg 是最好的治療選擇，相較於 warfarin，其 ICER 11,738 英鎊/QALY。

Technology	Company Submission			ERG Submission		
	Costs	QALYs	ICER vs. Warfarin (£/QALY)	Costs	QALYs	ICER vs. Warfarin (£/QALY)
Warfarin	13,413	6.32	-	12,868	6.56	-
Rivaroxaban	16,744	6.44	28,180	16,313	6.65	-
Edoxaban	15,957	6.52	12,881	15,451	6.72	16,008
Dabigatran 110mg	16,074	6.51	13,565	15,732	6.66	-
Dabigatran 150mg	15,563	6.60	7,645	15,293	6.75	-
Apixaban	15,940	6.59	9,383	15,531	6.77	13,036

建議者的經濟模型經 NICE 證據審閱小組 ERG(Evidence Review Group)檢視是穩健的。ERG 根據建議者的模型重新估算並結合多個參數，包括：年齡、心肌梗塞及短暫性腦缺血發作、全身性栓塞等各因素導致不同的效用益(utility)、引用 ENGAGE 試驗中的出血性中風風險比 (hazard ratio,HR)、warfarin 的每日費用、出血性中風後治療中斷的假設、急性中風的死亡率等參數與 17 個情境(scenario)來檢視經濟模型的結果，ERG 分析結果與建議者分析結果一致，edoxaban 效果較差且費用較高。採用 ERG 建議的數據進行分析，比較 edoxaban 與 warfarin，由決定性敏感度分析(deterministic sensitivity analysis)得出的 ICER 是 16,008 英鎊/QALY，機率性敏感分析(probably sensitivity analysis)的 ICER 值是 22,079 英鎊/QALY。當改變其他參數值反映性別差異與年紀對於使用藥品的影響時得到決定性 ICER 值在 15,176 到 15,807 英鎊，可能性的 ICER 值為 21,728 英鎊到 23,634 英鎊間。

委員會認為建議者的經濟模型架構、觀點與研究時間、研究方法以及整體模型架構，比較 edoxaban 與 warfarin 的成雙比較(pairwise)是合適的。總結建議者的分析與 NICE 的參考模型是一致的。建議者得到的分析結果，比較 edoxaban 與 warfarin，決定性敏感分析(deterministic sensitivity analysis)得出的 ICER 是 12,900 英鎊/QALY，機率性敏感分析(probably sensitivity analysis)的 ICER 值是 16,900 英鎊/QALY。關於效用(utility)的數據來源，ERG 與建議者提出的看法不一致，委員會認為兩方的不同看法對於成本效果分析結果不造成顯著的影響。委員會比較建議者成本效益研究成果與 ERG 成本效益進行探索性分析結果，結果顯示，相較於 warfarin，edoxaban 是較符合成本效益，故建議 edoxaban 可為 warfarin 的替代療法用於預防非瓣膜性心房顫動病人合併一個或多個中風危險因子的中

風及全身性栓塞的預防。

委員會進一步分析口服抗凝血劑(warfarin、Rivaroxaban、Dabigatran 110mg、edoxaban、dabigatran 150mg、apixaban)與 warfarin 的成本效益，發覺除了 dabigatran 150 mg 最具成本效益外，其他的抗凝血藥品間 QALY 和價格間的差異很小，並無足夠的證據來區別 edoxaban 及其他口服抗凝血藥的療效與成本效用的差異。綜合上述的討論，委員會基於符合成本效益的原因，建議 edoxaban 可替代 warfarin 用於預防非瓣膜性心房顫動病人的中風及全身性栓塞。

(2) 治療靜脈栓塞症 [21]

英國 NICE 在 2015 年 8 月發布 edoxaban 用於治療與預防深層靜脈栓塞與肺栓塞的科技評價指引(NICE technology appraisal guidance 354)，基於 edoxaban 符合英國 NHS 醫療資源成本效益原則，建議 edoxaban 用於深層靜脈栓塞與肺栓塞的預防與治療，每年搭配一次腎功能檢查。

建議者參考本品與可能比較者的 12 篇成本效果系統性回顧研究，並沒有發現任何評估 edoxaban 用於治療與預防深部靜脈栓塞的成本效果分析研究，故建議者建立了一個新的經濟模型。建議者採用馬可夫決策模型將比較 edoxaban 與 warfarin、rivaroxaban 和 dabigatran 治療和預防深層靜脈栓塞的成本效益。以英格蘭及威爾斯的國家健康服務(National Health Service, NHS)及個人社會服務的(Personal Social Service)觀點切入，成本與效果皆以 3.5% 為年折現率進行折現。模型的循環周期為兩星期，分為五個關鍵的時間點:0 至 2 星期，2 星期到 3 個月，4 到 6 個月，7 至 12 個月，以及 12 個月(含)以上。模型試算過程中，允許疾病狀態轉換有不同的機率，以能掌握事件改變的真實性。

此模型有 12 個治療的狀態，包含治療狀態-進行治療 or 無進行治療；副作用-後血栓症狀、heparin 引起的血小板缺乏症、深部靜脈栓塞再發、大出血(major bleeding)、臨床相關的出血、慢性血栓肺高壓、長期慢性血栓肺高壓、中風以及中風後期；以及死亡。循環周期為兩周，故能夠精確預估治療初期使用 heparin 的效果、及治療副作用相關的價格及效用。

模型的數據來自 Hokusai-VTE 試驗、網絡統合分析及文獻。以系統式文獻回顧方式來收集深層靜脈栓塞病人的臨床效用，效用數值也隨著時間調整來反映年齡的增長，病人年齡層為 55-64 歲。藥品使用價格參考 2014 年英國國家處方籍 (British national formulary)，住院費用是 2013-2014 NHS 醫療服務費用 (NHS reference cost)，其他費用如治療中風的費用則是來自系統性文獻回顧。

基礎方案分析(base-case analysis)結果顯示，rivaroxaban 是此研究中最符合成本效益的。相較於 warfarin，edoxaban 的 ICER 為 2,451 英鎊/QALY，比起

dabigatran 是較佔有優勢。採用單因子敏感度分析(one-way sensitivity analysis)，基礎方案研究得到的 ICER 為 2,451 英鎊/QALY 相近，以不同的情境敏感度分析(scenario sensitivity analysis)，了解 ICER 是否也隨之改變，情境分析對 ICER 的影響很有限，但所有分析結果均顯示：rivaroxaban 在所有的情境分析中是佔有優勢的。機率性敏感分析(Probabilistic sensitivity analysis)發現若以 ICER 20,000 鎊/QALY 做為閾值，edoxaban 相對於 warfarin、rivaroxaban 以及 dabigatran，符合成本效益的機率分別是 70%，8%，75%。

ERG 修正建議者分析模式的架構、假設與監測費用進後，發覺對成本效益的分析並沒有顯著的影響，且 edoxaban 相較於 warfarin、dabigatran 和 rivaroxaban 的基礎分析結果是一樣的。ERG 亦進行了探索性分析研究 (exploratory analysis)，認為選用 Hokusai-VTE 得到的 ICER 值相較於建議者用的網路統合分析(network meta-analysis)，是較穩固的。

委員會接受建議者提出來的模型分析，並對 ERG 就副作用事件、排除 VTE 再發後的治療轉換，以及中風狀態--涵蓋缺血性中風與出血性中風的考量表示認同，但也認為，若將 ERG 的建議與分析納入考量，將不是影響成本效益分析的主要關鍵。

委員會認為，warfarin 的監測費用，是主要影響成本效益分析結果的關鍵因素。委員會認同 ERG 計算監測費用的方式，而 ERG 得出 edoxaban 相較 warfarin 的 ICER 值 26,000 英鎊/QALY，比起建議者計算結果 2,500 英鎊/QALY，與之前核准的藥物是較精確的。然而委員會認為，ERG 及建議者得到的 ICER，仍有高度不確定性，且缺少 NHS warfarin 監測的價格。亦沒有提供明確的臨床試驗數據，證實 edoxaban 相較於其他口服抗凝血藥具有顯著的效果，委員會認為 edoxaban 可能的 ICER 值與其他 NICE 已收載之治療深部靜脈栓塞的抗凝血藥物相似。因此，edoxaban 可視為符合 NHS 成本效益的藥物。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2015 年 10 月 21 日查無 SMC 針對 edoxaban 用於 NVAF 患者預防中風和全身性栓塞或治療靜脈栓塞症的相關經濟評估報告。

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人

群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	1. 納入條件：Non-Valvular Atrial Fibrillation Venous thrombolism(DVT, PE)
Intervention	edoxaban, anti-coagulants
Comparator	無設限
Outcome	Cost-effectiveness, cost estimates, Quality of life estimates
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-benefit analysis

依照上述之 PICOS, 透過 PubMed/Embase/CRD 等文獻資料庫於 2015 年 10 月 27 日以“Edoxaban”，“Anticoagulants”，“cost-effectiveness”關鍵字進行搜尋，搜尋策略請建附錄。

(2) 搜尋結果

前述搜尋策略於 PubMed、Embase 以及 CRD 等資料庫進行搜尋後閱讀標題與摘要，有 4 篇與建議者申請藥品給付範圍相似，分別以英國，義大利，德國，美國情境為主進行分析，均非依我國的政策情境執行之成本效益研究評估。四篇文獻主要是描述在非瓣膜型心房顫動研究，研究方法與重點摘錄整理如下：

第一篇文獻是以義大利的情境進行分析[32]。研究是採用馬可夫模型，探討調整劑量的(adjusted -dose) warfarin 和高劑量 60mg edoxaban 用於治療中至重度(CHADS₂ 一分以上)非瓣膜型心房顫動病人。模型的週期為一個月，臨床數據與疾病狀態轉換機率選自 ENGAGE AF TIMI48 試驗，此試驗的病人族群符合本篇的研究族群，研究以義大利國家健康照護的觀點來進行的。由於 edoxaban 仍未被收載，edoxaban 每日費用以 dabigatran 藥物價格替代。價格包括了藥物價格、一年一次腎功能檢查以及無其他併發症病人的監測費用(包括心臟科醫師看診及一年一次心電圖檢查)。基本案例分析得到的遞增成本效用值 ICUR (incremental cost-utility ratio) 為 7,713 歐元/QALY。若考慮栓塞事件，CHADS₂ 分數低於或等於 3 的病人，其 ICUR 值為 9,438 歐元/QALY；CHADS₂ 高於 3 以上之病人，其 ICUR 為 5,363 歐元/QALY。模型分析結果顯示，評估期間長短、warfarin 濃度維持於治療範圍內的時間以及 warfarin 與 edoxaban 治療對生活品質的相對影響等因素，對結果有較大的影響。機率性敏感度分析(probability sensitivity analysis) 顯示，若願付價格(willingness-to-pay)之閾值設為 25,000 歐元/QALY，edoxaban 有 92.3%的機率是為符合成本效益；當閾值為 50000 歐元/QALY，符合成本效果

的機率是 96%。edoxaban 提供中度至重度非瓣膜性心房顫動病人一個符合成本效益的治療選擇。

第二篇是以德國付費者的觀點，比較 warfarin 與 30mg 和 60mg edoxaban (一天一次)、dabigatran 110mg(一天兩次)、150mg (一天兩次), rivaroxaban 及 apixaban 於預防非瓣膜性心防纖維顫動之缺血性中風與全身性血栓事件的成本效用分析 (cost-utility analysis)[33]。臨床數據選自 edoxaban 的 ENGAGE-AF 試驗，dabigatran 的 RE-LY 試驗，rivaroxaban 的 Rocket 試驗，apixaban 的 ARISTOTLE 試驗。基礎案例分析中，病人族群是 65 歲以上老人，CHADS2 score > 1，蒙特卡羅(Monte Carlo)研究結果顯示，與 warfarin 相較，60mg edoxaban 得出的 ICER 為 50,000 歐元/QALY，而 30mg edoxaban 的 ICER 為 68,000 歐元/QALY，此結果與 apixaban 得到的結果類似。在德國醫療系統中，達成本效果的前三個藥物分別是:60mg edoxaban、5mg apixaban 以及 30mg edoxaban。從德國的健康照護系統看來，edoxaban 是繼 apixaban 最具成本效益的口服抗凝血藥物。從公共健康照護的觀點來看，在願付價格閾值(willingness -to -pay)為 50000 歐元時，60mg edoxaban 用於中度至重度病(CHADS score > 1)中風病人相較於使用依 INR 值調整的 warfarin 更符合成本效益。

第三篇則是來自於英國的研究，研究以效率界線分析 (Efficiency Frontier Analysis)方法，比較調整劑量的(adjusted -dose) warfarin、apixaban 5mg (一天兩次)，病人先使用 dabigatran 150mg(一天兩次)直到 81 歲再調整成 dabigatran 110mg、rivaroxaban 20mg(一天一次)，edoxaban 30mg 和 60mg(一天一次)用於非瓣膜性心房纖維顫動病人的成本效益研究 [34]。以馬可夫模型評估口服抗凝血藥在健康與經濟上的影響。主要數據來源是 ARISTOTLE，AVERROES，RELY ROCKET-AF，ENGAGE- AF 等試驗的臨床數據。價格則參考 2012 NHS(NHS Reference)參考價格，以 3.5%為年折現率。研究結果顯示 warfarin，dabigatran，apixaban 為合適的治療選擇，其中以 apixaban 得到的 QALY 最高。以經濟學可接受的價格來分析，apixaban 是較有效的替代選擇。

第四篇是一篇以美國為情境，了解口服抗凝血藥 dabigatran、rivaroxaban、apixaban 以及 edoxaban 60mg 用於非瓣膜性心房顫動病人減少醫療費用花費情形 [35]。數據來自於文獻且回推至 2013 年度費用。採用單變數(Univariate)與多變數 (Multivariate) 蒙特卡羅敏感度分析方法(Monte Carlo sensitivity analysis)分析四個藥物分別與 warfarin 比較用於治療臨床症狀：缺血性中風，出血性中風，全身栓塞，肺栓塞或靜脈栓塞，心肌梗塞臨床症狀醫療費用減少的情形。比較結果顯示新的口服抗凝血藥比起 warfarin 於治療非瓣膜性心房顫動皆能降低的年度醫療費用，其中使用 apixaban 降低最多的醫療費用。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供三篇成本效益相關研究，此三篇研究皆以 edoxaban 與 warfarin 做比較。其中兩篇是關於 edoxaban 用於非瓣膜性心房顫動的治療，已在上述的討論中提及。第三篇則是 edoxaban 用於靜脈栓塞的治療研究[36]，茲摘錄研究方法及重點結果如下：

此篇是以美國的情境來分析以 edoxaban 或 warfarin 治療靜脈栓塞的研究。建議者建立馬可夫模型，評估一年的醫療花費與治療結果。模型中包括靜脈栓塞復發、重要大出血以及及臨床上非嚴重的大出血情形，以及急性栓塞發作引起的死亡。數據來源是 Hokusai-VTE 試驗。warfarin 的市場成本價(wholesale acquisition price)為一天 0.38 美元，edoxaban 的上市前成本價一天 9.64 美元。治療一年 edoxaban 的遞增成本效果值 ICER 相對於 warfarin 是 30,647 美元/QALY，依據 AHA/ACC 指引是符合高經濟價值的治療。單因子敏感度分析(One-way sensitivity analysis)顯示 edoxaban 價格、warfarin 監測費用，warfarin 監測造成的不適感是主要會影響 ICER 值的關鍵因素。此篇研究僅是摘要發表於研討會，查驗中心無法對其模型及各項參數的合理性有較深入的理解。此研究顯示 edoxaban 提供靜脈栓塞病人符合成本效益的治療。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

1. 針對 NVAf 患者預防中風和全身性栓塞

查驗中心曾於「拜瑞妥膜衣錠醫療科技評估報告」、「普栓達膠囊醫藥科技評估報告」以及「艾必克凝 2.5 毫克、5 毫克醫療科技評估報告」等報告中曾經討論心房纖維顫動的疾病負擔，以下將參考上述報告並更新現有統計數據。

在全民健康保險醫療統計年報中並未單獨統計心房纖維顫動 (ICD-9-CM 427.31) 相關就診資訊，而由「102 年醫療統計年報」中可以觀察到，在 2013 年(民國 102 年)因為心臟性節律不整 (ICD-9-CM 427) 而就診 (門、住診 (含急診)) 的人數約為 54.4 萬人，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 30.7 億[37]。相較於 2011 年僅 50.3 萬人，2013 的人數成長約 8%。

根據台大醫院簡醫師[3]在金山進行的社區研究，自 1990 年起追蹤 3560 位 35 歲以上民眾長達 13.8 年(中位數)，心房纖維顫動盛行率男性為 1.45%，女性則為 0.75%；發生率男性為每千人 1.68，女性為每千人 0.76。調整年齡及性別後，有心房纖維顫動病史病人中風風險為沒有者的 3.87 倍，死亡風險則為 2.23 倍，

均達到統計顯著差異。

Yu 等人[38]所進行的一項回溯性病例回顧研究，觀察 2003 年 1 月到 2005 年 12 月間，初次診斷為心房纖維顫動的 60 歲以上之住院 1,211 名病人，追蹤病人在三年內發生缺血性中風的發生率，其中病人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約 43%，且其中約 86%中風個案發生於初次被診斷具心房纖維顫動後一年內。該研究亦探討病人處方抗凝血藥物與缺血性中風發生風險的關係，相較於無治療，持續處方 warfarin 或 aspirin 之病人，發生出血性中風風險顯著較低。

另根據林等人應用我國全民健康保險申報資料之研究[39]，觀察 2003 年 7 月至 2004 年 6 月間，分析四個月內有兩次以上因心房纖維顫動（ICD-9-COM 為 427.31）而就醫的心房纖維顫動 39,541 名病人共約有），其中，男性佔 56.8%。病人平均年齡為 70.1 歲，且有 41.2%的病人年齡在 75 歲以上。根據 2006 年 ACC/AHA/ESC 聯合制定的治療指引[40]，此研究中病人族群分別約有 56%屬中風高危險族群、29%為中危險族群，15%為中風低危險族群。指引建議高危險族群應使用 warfarin 預防治療，中危險族群則應接受 warfarin 或 aspirin 治療，而低危險族群則應接受 aspirin 治療。然而，實際接受治療比例並不高：高危險族群接受治療比例約為 24.4%，中危險族群為 65.3%，低危險群則為 42.2%。

2. 治療靜脈栓塞症

查驗中心曾於 2013 年發表之「拜瑞妥膜衣錠醫療科技評估報告」中曾經討論靜脈栓塞(Venous thromboembolism, VTE；ICD-9-CM code：453.40)的疾病負擔，以下將參考上述報告並更新現有統計數據。

我國全民健康保險醫療統計年報中並未單獨列出深部靜脈栓塞（ICD-9-CM code：453.40 等）之醫療費用與就醫人數，但年報中記載範圍包含靜脈栓塞之項目(含靜脈炎、血栓性靜脈炎、靜脈栓塞以及血栓；ICD-9-CM code：451-453)。2013 年年報顯示，因上述病因而就醫（含門、住診）共 41,579 人，其中男性佔 45%，年度健保總支出醫療費用則近 2.8 億點。與 2011 年就醫人數相較(共 39,158 人，男性佔 45%)，2013 年人數成長 6%。

李等人以我國全民健康保險申報資料進行研究[41]，定義在 2001 年 1 月到 2002 年 12 月期間至少有一筆因靜脈血栓栓塞症（ICD-9-CM code：453.0、453.1、453.2、453.3、453.4、453.8、453.9 或 415.1，含深部靜脈栓塞與肺栓塞病人群）之住院者為 VTE 病人，並進一步限縮病人條件：住院天數至少三天（除非在院內死亡）、申報記錄含注射劑型之抗凝血藥品，以及申報記錄含周邊靜脈攝影或電腦斷層攝影任一者。符合上述收案條件之病人共有 5,347 人，病人平均年齡為

63 歲，男性佔 46%，約 75% 病人為深部靜脈栓塞[41]。研究結果指出，我國成年人口靜脈栓塞症的年發生率約為 15.9×10^{-5} ，復發血栓年發生率約為 5.1%，復發風險尤其集中在前三個月，之後漸趨平緩；初發及復發的發生率，在男女間並無太大差異。

李[41]等人進一步進行一項病例對照研究 (case control study)，探究復發靜脈血栓栓塞症的風險因子。結果顯示，惡性腫瘤、重度神經系統疾病、靜脈血栓病史、重大下肢創傷，以及骨科手術皆為靜脈栓塞復發之風險因子。當觀察以 warfarin 治療與復發風險間的關係，結果顯示隨著 warfarin 處方時間延長，復發栓塞的風險也逐漸降低。

(二)核價參考品之建議

根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準，查驗中心建議核價參考品之考量因素說明如下：

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 查無編碼[15]。參考 WHO ATC/DDD 網站公佈暫定於 2017 年收錄之藥品編碼列表[15]以及本案申請資料，本品之 WHO/ATC 碼為 B01AF03，屬「B01—Antithrombotic agents」、 「B01A—Antithrombotic agents」的「B01AF—Direct factor Xa inhibitors」類，經查衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[16]，同屬 Direct factor Xa Inhibitors 類、未經註銷且已於健保給付的品項另有 2 種成份：rivaroxaban (B01AF01) 以及 apixaban (B01AF02) 兩項。其中，rivaroxaban 給付範圍包括本案建議之二項適應症：「針對 NVAf 患者預防中風和全身性栓塞」以及「治療靜脈栓塞」。而 apixaban 僅給付於「針對 NVAf 患者預防中風和全身性栓塞」的適應症。

若以建議者建議給付範圍第一項適應症「針對具特定風險因子的 NVAf 病人群，預防中風和全身性栓塞」考量，同屬「B01AF—Direct factor Xa inhibitors」的兩種藥物 rivaroxaban(10mg,15mg 及 20mg)及 apixaban 皆有與本案給付規定相近之給付條件。另一藥品 IIa 抗凝血因子，dabigatran (僅 110mg 與 150mg 兩種規格量，藥品代碼為 B025459100 與 B025458100) 亦具有與本案給付規定相近之給付條件。

另以建議給付之第二項適應症「治療靜脈栓塞」考量，同屬「B01AF—Direct factor Xa inhibitors」，僅 rivaroxaban (僅 15mg 與 20mg 這兩種規格量)具有與本案給付規定相近之給付條件。

另一方面，由於本品與兩適應症相關之臨床對照試驗，皆曾以 warfarin 作為

對照藥品，故同列為重要參考。

由於本品尚未取得藥品許可證，無法確定本品許可適應症範圍。故查驗中心以建議者申請之建議給付條件，分別討論兩項適應症及其核價參考品。

綜合上述，針對建議給付第一項適應症「針對具特定風險因子的 NVAf 病人群,預防中風和全身性栓塞」，查驗中心建議以 rivaroxaban(10mg,15mg 及 20mg), apixaban 以及 dabigatran 為最相近的核價參考品。針對建議給付第二項適應症「治療靜脈栓塞」，查驗中心建議以 rivaroxaban (15mg 與 20mg)作為最相近的核價參考品。若同時考量兩項建議給付適應症，則建議以 rivaroxaban (15mg 與 20mg) 為核價參考品。warfarin 亦為重要之參考品。

(三)財務影響

1. 針對 NVAf 患者預防中風和全身性栓塞

依據本案建議者所提供，針對 NVAf 病人之財務影響評估，若依其建議給付條件收載，預估本品納入第一年到第五年間，在非瓣膜心房纖維顫動病人中，預估會有 3,800~30,000 位病人使用本品，年度藥費約為 1.2 億~9.6 億元之間，建議者認為本品將取代部分新型口服抗凝血劑(new oral anticoagulants, NOAC) 如 dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban 的市場，帶來約 3.3 千萬至 2.5 億元的醫療支出。

建議者採用的主要假設及理由如下：

(1) 臨床使用地位：建議者指出本品收載後，將取代屬 NOAC 類藥品 rivaroxaban, dabigatran,以及 apixaban 的部分市場。

(2) 可能市場規模：

建議者根據 2007-2013 年全民健保醫療統計年報，得到心律不整(ICD-9:427) 病人數，建議者進一步參考民間健保資料庫，得知心房纖維顫動病人佔全部心律不整病人數的 25%，並假設未來五年此比例不變，推估 2016-2020 年病人數。此外，建議者依據台灣腦中風學會所公告之心房纖維顫動治療指引，得知非瓣膜性心房顫動病人約佔心房顫動病人數的 70%。為了推測符合健保給付條件的確切病人數，建議者又參考一篇文獻[43]推斷 $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ 符合健保給付條件之病人，約佔所有非瓣膜性心房顫動病人的 84.5%。層層估計後約有 85,000~94,000 人適合新口服抗凝血藥品。

(3) 市場佔有率：

A. 新口服抗凝血藥品處方比例：建議者假設未來 5 年處方 NOAC 比例介於 45%~56%。建議者進一步說明，依目前趨勢，推測 Xa (rivaroxaban,apixaban)

未來會取代 IIa (dabigatran)，預估第一年 Xa：IIa 市佔率為 53：47 逐漸改變至第五年 Xa：IIa 變為 80：20。

- B. 本品市場滲透率：建議者預估本品在納入健保後，自第一年到第五年，逐年市場滲透率介於 10%~58%。
- (4) 本品及被取代藥品之年度劑量：建議者依照仿單建議劑量估算，dabigatran (110 mg or 150 mg) 每日服用兩顆，建議者假設每年平均處方天數為 250 天；rivaroxaban (15 mg or 20 mg) 每日服用一顆，亦假設每年平均處方天數為 250 天。至於本品則是每日一錠 (30 mg or 60 mg)，亦以 250 天作為平均每年處方天數。
- (5) 本品及被取代藥品之藥費：建議者以年度藥費計算本品以及被取代藥品之藥費，所有藥品單價皆依健保給付價計算，本品以建議價計算。
- (6) 其他醫療費用：建議者並未考慮其他醫療花費。

查驗中心針對建議者所作的預算衝擊分析評論如下：

- (1) 臨床使用地位：查驗中心認為應屬合理，惟仍有其不確定性。本案建議者假設 edoxaban 納入給付後僅影響目前健保已給付之 NOAC 市場，故僅取代 apixaban, dabigatran 以及 rivaroxaban，而不會影響或取代 warfarin 的市場。然因 NOAC 是從 2012 年 1 月起才開始納入健保給付，目前臨床上 NOAC 類藥品市場佔有率仍持續成長中，可能逐步取代 warfarin 及其他傳統治療之市場。因此若上述假設不成立，則本品納入給付後，亦可能會取代「warfarin 及其他傳統治療」部份市場。
- (2) 可能市場規模：查驗中心認為建議者推估邏輯應屬合理，惟建議者所提供之參考文獻略有說明不清，故查驗中心無法驗證數值正確性。查驗中心另參考 2012 年所發表之「艾必克凝膜衣錠醫療科技評估報告」中自健保資料庫得到之歷年 AF 病人比例進行可能市場規模推估。另關於非瓣膜性心房顫動 (NVAF) 病人佔心房顫動 (AF) 病人之比例，由於查驗中心無法由建議者提供之文獻找到正確數值，故查驗中心無法驗證其正確性。
- (3) 市場佔有率：
- A. 新口服抗凝血藥品處方比例：建議者並未說明如何推估未來處方 NOAC 比例，亦未說明參考資訊來源，故查驗中心無法查證其正確性。另查驗中心根據健保署所提供之歷年醫令資訊，得知在 2014 年 NOAC 處方比例便已超過 5 成，再進一步諮詢臨床醫師意見，查驗中心推估本品納入給付時 NOAC 處方比例應佔 6-7 成。
- B. 另就建議者推測未來 Xa (rivaroxaban, apixaban) 取代 IIa (dabigatran) 之情形，經諮詢數名心臟內科醫師，查驗中心認為目前臨床使用上並未有此趨勢。
- (4) 本品及被取代藥品之年度劑量：
- A. 查驗中心認為建議者並未說明其以 250 天作為平均處方天數之原因，亦並未提供相關參考文獻，查驗中心無法評估其合理性。進一步討論，查驗中心認

為本品以及被取代藥品應皆以 365 天作為使用藥品天數。

- B. 建議者在實際計算時並未討論可能取代藥品之一的 apixaban，查驗中心認為可能影響取代藥品藥費之計算。
- (5) 本品及被取代藥品之藥費：查驗中心認為應屬合理。
 - (6) 其他醫療費用：在本品不影響 NOAC 取代「warfarin 及其他傳統治療」的速度或比例之假設下，查驗中心認為建議者未考慮其他醫療費用應屬合理。反之，若上述假設不成立，監測以 warfarin 及其他傳統治療之病患 INR 之費用應被納入評估。
 - (7) 用藥配合度：建議者並未考慮用藥配合度。查驗中心參考 2012 年之「拜瑞妥膜衣錠醫療科技評估報告」以及相關文獻，假設隨著未來不同 NOAC 藥品相繼上市，醫師及病人對藥品熟悉度增加，病人對 NOAC 的用藥配合度也會逐漸增加。
 - (8) 查驗中心調整可能市場規模推估方式、假設 NVAf 約佔 AF 病人群 70%，由歷年醫令資訊以及臨床專家意見，推估未來 NOAC 處方可能之合理比例，並考慮用藥配合度，重新進行本品納入給付後之財務影響分析。在本品納入後，不影響 NOAC 取代「warfarin 及其他傳統治療」的速度或比例的假設下，查驗中心校正後之結果如下：在本品納入第一到五年，約有 5800~47000 人使用本品，年度本品單獨藥費約為 2.6 億元~22 億元，若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 8400 萬元至 6.2 億元的藥費支出，由於建議者並未考慮其他醫療支出，故藥費支出即為本品納入後對健保整體支出之影響。由於 NOAC 藥品自 2012 年才陸續納入給付，故未來仍有不確定性。
 - (9) 查驗中心認為，若 NOAC 取代「warfarin 及其他傳統治療」的速度或比例在本品納入後有顯著的變化，則隨著本品取代比例越高，本品納入給付後對健保預算的影響可能相對增加。

綜合上述，查驗中心認為建議者的財務影響分析架構大致穩健，惟其中對病人族群估算之數據、NOAC 處方比例以及各 NOAC 的市佔率等說明不清，亦未考慮病人配合性。查驗中心嘗試針對這些參數進行校正，並以現有歷年醫令資訊假設未來市佔率下計算，發現可能適用本品治療的病人數及其帶來的健保藥費影響皆較建議者原來的推估值高出許多，因此，查驗中心認為建議者所進行的財務影響分析有顯著低估的可能。

2. 治療靜脈栓塞症

依據本案建議者所提供，針對靜脈栓塞病人之財務影響評估，若依其建議給付條件收載，預估本品納入第一年到第五年間，在靜脈栓塞病人中，預估會有 135~992 位病人使用本品，年度藥費約為 303 萬~2 千萬元之間，建議者認為本品將取代 rivaroxaban、warfarin 或 enoxaparin 的市場，預估第一到第三年將為健保

節省約 100 萬至 425 萬元的醫療支出，惟至第四年與第五年，將會為健保帶來約 50 萬~150 萬支出。

建議者採用的主要假設及理由如下：

- (1) 臨床使用地位：建議者指出本品收載後，將取代屬 NOAC 類藥品 rivaroxaban, 傳統凝血藥品 warfarin，以及低分子量肝素 enoxaparin 的部分市場。
- (2) 可能市場規模：建議者以 2007-2013 年我國人口數為基礎，參考李等人[9] 發表之文獻中 VTE 發生率，估算出 2016-2020 年間，VTE 病人約有 3,750~3,790 人。建議者進一步參考健保資料庫，推測使用口服抗凝血劑之 VTE 病人約佔八成。層層套疊後，建議者估計在 2016-2020 逐年約有 3,000 人適合抗凝血劑的藥品。
- (3) 市場佔有率：建議者假設未來五年 NOAC 比例介於 38%~56%。建議者進一步說明，本品在納入健保後，預估自第一年到第五年，逐年市場滲透率介於 10%~58%。
- (4) 本品及被取代藥品之年度劑量：
 - A. rivaroxaban :建議者根據健保給付規定(103/5/1)：
 - a VTE 病人每日一錠。
 - b VTE 病人第 1 日至第 21 日，每日早晚各一錠。自第 22 日起，每日一次，每日一次，每次限用一錠，每六個月評估一次。
 - B. enoxaparin :建議者假設病人體重 80kg，平均使用 10 天。
 - C. 建議者則假設病人若使用本品治療，每日使用一錠，每療程平均 180 天，前五天注射抗凝血藥品如 enoxaparin。
- (5) 本品及被取代藥品之年度藥費：根據健保給付條件計算，本品則以建議者建議價計算。
- (6) 其他醫療費用：建議者考慮注射型抗凝血藥品需監測 INR^{cc}以及住院的費用。

^{cc} 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。

查驗中心針對建議者所作的預算衝擊分析評論如下：

- (1) 臨床使用地位：查驗中心同意建議者推測本品納入後，將取代屬 NOAC 類藥品 rivaroxaban。然而，就建議者指出的另兩種藥品：warfarin 及 enoxaparin，查驗中心認為本品納入給付後，合併 enoxaparin 治療，亦可能取代 enoxaparin, warfarin 合併療法，而非建議者所提取代單獨的 warfarin 或 enoxaparin。
- (2) 可能市場規模：查驗中心認為推估合理。
- (3) 市場佔有率：
 - A. 建議者提供當本品納入健保給付後，NOAC 未來五年市佔率變化之情形。然而，建議者並未說明若本品未納入給付，NOAC 未來五年市佔率的變化，查驗中心無法評估本品納入給付前後 NOAC 市佔率變化的合理性。此外，建議者亦並未說明其推測未來五年間，每一年 NOAC 之市佔率。
 - B. 由於 rivaroxaban 自 2012 年才納入給付，故查驗中心僅能查得兩年(2013 以及 2014)醫令資訊，且兩年市佔率差異超過十倍，因此無法單獨由其推估未來 rivaroxaban 市佔率。查驗中心經諮詢醫師以及相關國外相關文獻，配合醫令資訊，假設未來五年若本品未給付，rivaroxaban 佔治療靜脈栓塞藥品市場約 10%~45%。
- (4) 本品及被取代藥品之年度劑量：
 - A. 查驗中心認為建議者評估之療程時間合理。
 - B. rivaroxaban :建議者根據 2014 年 5 月 1 日公佈之健保給付規定，然於 2015 年 12 月 1 日給付規定又再次修正。根據給付規定，查驗中心認為 rivaroxaban 年度劑量應依照最新給付規定計算。亦即第 1 日至第 21 日，每日早晚各一錠。自第 22 日起，每日一次，每次限用一錠，每六個月評估一次。
 - C. 建議者未清楚說明 warfarin 及 enoxaparin 在臨床上治療 VTE 的療程，亦未補充相關參考文獻，查驗中心無法評估合理性及驗證相關數據的正確性。
 - D. enoxaparin, warfarin 合併療法：參照文獻及臨床醫師意見，查驗中心認為應以 enoxaparin, warfarin 合併療法 療程計算藥品使用計量。查驗中心修正建議者假設之病人體重，由 80 kg 修正為 60kg，使藥費計算更接近我國民眾狀況。自治療第一日同時使用 enoxaparin (每位病人每 12 小時打一次，每公斤需 100IU 單位之 enoxaparin。故一位 60kg 成人需 6000IU/Q12H) 及 warfarin 至少五天後，自第六天起單獨使用 warfarin，此治療方式需監測 INR。
 - E. 查驗中心認為建議者推估本品劑量應屬合理。
- (5) 本品及被取代藥品之年度藥費：查驗中心認為建議者以健保給付價作為被取代藥品單價實屬合理。
- (6) 其他醫療費用：建議者僅列出其考慮之其他醫療項目但未詳細說明如何估算，故查驗中心無法進行驗證。此外，建議者也應考慮施打 enoxaparin 所需之注射費。

由於建議者就本適應症進行之財務分析稍嫌簡略，查驗中心無法評估建議者

估算之邏輯以及數據之正確性。查驗中心進一步參考文獻及諮詢臨床醫師後，重新調整取代藥品組合，並推估較合理的 rivaroxaban 未來市佔率假設，重新計算財務影響。查驗中心計算的結果如下：在本品納入第一到五年，約有 120~1000 人使用本品，年度本品單獨藥費約為 260 萬元~2260 萬元，本品合併 enoxaparin 之藥費約為 280 萬~2400 萬。若考量本品納入給付後各種藥品組合改變所產生的整體藥費影響，則預估第一年至第五年間將為健保帶來約 1200 萬元至 1300 萬元的藥費支出，若再考慮其他衍生的醫療費用（如注射費、INR 監測費及住院費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 970 萬至 1400 萬元的整體醫療支出。上述財務影響評估結果為查驗中心假設 rivaroxaban 在本品未給付條件下之市佔率後所推估之結果，故未來仍有不確定性，僅供評估參考。

七、經濟評估結論

1. 各國主要醫療科技評估組織僅英國 NICE 就本品兩適應症發表報告。NICE 在 2015 年 8 月發布 edoxaban 用於治療與預防深層靜脈栓塞與肺栓塞的科技評價指引(NICE technology appraisal guidance 354)，基於 edoxaban 符合英國 NHS 醫療資源成本效益原則，建議 edoxaban 用於深層靜脈栓塞與肺栓塞的預防與治療，每年搭配一次腎功能檢查。在 2015 年 9 月 NICE 亦發布 edoxaban 用於非瓣膜性心房顫動病人的中風及全身性栓塞預防的科技評價指引(NICE technology appraisal guidance 355)[20]，基於符合成本效益，建議 edoxaban 可為 warfarin, apixaban, rivaroxaban, dabigatran 的替代治療，用於非瓣膜性心房顫動病人合併一個或多個中風危險因子(CHADS₂)的中風及全身性栓塞的預防。
2. 針對建議給付第一項適應症「針對具特定風險因子的 NVAf 病人群,預防中風和全身性栓塞」，查驗中心建議以 rivaroxaban(10mg,15mg 及 20mg), apixaban 以及 dabigatran 為最相近的核價參考品。針對建議給付第二項適應症「治療深部靜脈血栓及肺栓塞」，查驗中心建議以 rivaroxaban (15mg 與 20mg)作為最相近的核價參考品。若同時考量兩項建議給付適應症，則建議以 rivaroxaban (15mg 與 20mg)為核價參考品。warfarin 亦為重要之參考品。
3. 建議者針對給付第一項適應症「針對具特定風險因子的 NVAf 病人群,預防中風和全身性栓塞」，提供財務衝擊分析資訊：若將本品收載於健保後用於針對 NVAf 患者預防中風和全身性栓塞。預估本品納入第一年到第五年間，在非瓣膜性心房纖維顫動病人中，預估會有 3,800~30,000 位病人使用本品，年度藥費約為 1.2 億~9.6 億元之間，建議者認為本品將取代部分新型口服抗凝血劑(new oral anticoagulants, NOAC) 如 dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban 的市場，帶來約 3.3 千萬至 2.5 億元的醫療支出。
4. 就建議者提供給付第一項適應症「針對具特定風險因子的 NVAf 病人群,預防中風和全身性栓塞」之財務衝擊分析資訊，查驗中心認為分析架構大致穩健，

惟其中對病人族群估算之數據、NOAC 處方比例以及各 NOAC 的市佔率等說明不清，亦未考慮病人配合性。查驗中心嘗試針對這些參數進行校正，並以現有歷年醫令資訊假設未來市佔率下計算，發現可能適用本品治療的病人數及其帶來的健保藥費影響皆較建議者原來的推估值高，因此，查驗中心認為建議者所進行的財務影響分析有低估的可能。

5. 建議者針對給付第二項適應症「治療深部靜脈血栓及肺栓塞」提供之財務衝擊分析資訊如下，若將本品收載於健保後用於治療靜脈栓塞病人，預估本品納入第一年到第五年間，在靜脈栓塞病人中，預估會有 135~992 位病人使用本品，年度藥費約為 303 萬~2 千萬元之間，建議者認為本品將取代 rivaroxaban、warfarin 或 enoxaparin 的市場，預估第一到第三年將為健保節省約 100 萬至 425 萬元的醫療支出，惟至第四年與第五年，將會為健保帶來約 50 萬~150 萬支出。
6. 就建議者提供給付第二項適應症「治療深部靜脈血栓及肺栓塞」之財務衝擊分析資訊，查驗中心認為建議者提供之資訊略為簡單，查驗中心無法評估建議者估算之邏輯以及數據之正確性。查驗中心進一步參考文獻及諮詢臨床醫師後，重新調整參數，並就 NOAC 市佔率提出合理假設，重新估算財務影響。結果顯示可能適用本品治療之病人與建議者估算相當，但本品納入後並不如建議者所言節省健保支出，而會帶來額外的健保成本。

參考資料

1. Task Force Members: Camm AJ, Lip GYH., Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012; 33:2719-2747.
2. 宋碧珊. 新藥預防心房顫動造成腦中風-台灣腦中風關懷協會. http://taiwanstroke.com/view_article.php?vid=1951&vnum=25(Accessed 2015/09/30)
3. 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.
4. 台灣腦中風學會. 腦中風防治指引：心房纖維顫動. 2012.
5. January C, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2246-2280.
6. NICE CG 180: Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. August 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180> (Accessed 2015/9/30)
7. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, et al. Get with the guidelines-stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry, get with the guidelines-stroke in Taiwan. *Circulation* 2010;122:1116-23.
8. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:602–606.
9. Lee CH, Lin LJ, Cheng CL, et al. Incidence and cumulative recurrence rates of venous thromboembolism in the Taiwanese population. *J Thromb Haemost*. 2010; 8:1515-23.
10. 陳郁安, 張坤正. 肺栓塞－從病理機轉到診斷治療策略. *內科學誌*. 2014;25:307-315.
11. 鐘威昇, 林惠文, 許碧珊. 肺栓塞的診斷與治療－文獻回顧. *家庭醫學與基層醫療*. 第十三卷第五期. 140-145 頁.
12. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.
13. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl):e44S-e88S.
14. NICE CG 144: Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg144/chapter/guidance> (Accessed 2015/9/30)

15. WHO ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed 2015/9/30)
16. 行政院衛生福利部食品藥物管理署網頁查詢 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx> (Accessed 2015/9/30)
17. 行政院衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定 http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=713&webdata_id=2919 (Accessed 2015/9/30)
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Edoxaban. <https://www.cadth.ca/search?keywords=edoxaban>
19. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Edoxaban. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=edoxaban>
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance [TA355] Published date: September 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta355>
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. NICE technology appraisal guidance [TA354] Published date: August 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta354>
22. Scottish Medicines Consortium. Edoxaban. http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=edoxaban&Submit=Search
23. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Edoxaban tosylate for prevention of stroke and systemic embolic events in non-valvular atrial fibrillation (Structured abstract). 2011. ID: HTA-32012000022.
24. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Edoxaban tosylate for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolic events (Structured abstract). 2012. ID: HTA-32012000098.
25. NIHR Evaluation, Trials and Studies. Edoxaban tosylate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism [ID662] (Project record). 2015. ID: HTA-32015000628
26. NIHR Evaluation, Trials and Studies. Edoxaban tosylate for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation [ID624] (Project record). 2015. ID: HTA-32015000677
27. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al., and the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; Nov 28;369(22):2093-104.

28. Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, et al., and the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Cerebrovascular events in 21,105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke*. 2014; Aug;45(8):2372-8.
29. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; Oct 10;369(15):1406-15.
30. Li S, Liu B, Xu D, et al. Bleeding risk and mortality of edoxaban: a pooled meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014; Apr 15;9(4):e95354.
31. Chung N, Jeon HK, Lien LM, et al. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asia patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 105(3): 535-544.
32. Carla Rognoni, Monia Marchetti, Silvana Quaglini, et aal. Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effective analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 39:149-154
33. Martin Krejczy, Job Harenberg et al. Cost-Effectiveness of Anticoagulation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation with Edoxaban Compared to Warfarin in Germany.
34. Lip G.Y.H., Lanitis T., Kongnakorn T., Phatak H., et al. Comparative cost-effectiveness of oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients in the UK. *European Heart Journal* 2015 36 SUPPL. 1 (864-)
35. Alpesh N. Amin, Amanda Bruno et al. Comparison of medical costgs avoided among nonvalvular atrial fibrillation patients treated with daibigatran, rivaroxaban,apixaban, and edoxaban versis warfarin. *JACC*. Volume 65, Issue 10S
36. Preblich, R., et al., *Cost-effectiveness of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism based on the Hokusai-VTE study*. *Hosp Pract* (1995), 2015. **43**(5): p. 249-57.
37. 衛生福利部統計處, 102 年門、住診合計主要疾病就診率統計--按性別及年齡別分. 2014
38. Yu, H.C., et al., *Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation*. *Int J Stroke*, 2012. **7**(2): p. 112-7.
39. 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.
40. 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
 41. Lee, C.H., et al., *Incidence and cumulative recurrence rates of venous thromboembolism in the Taiwanese population*. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(7): p. 1515-23.

附錄

附錄一 「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定內容(最新版)：第 2 節 (摘錄)

2.1.4.2.Rivaroxaban (如 Xarelto) (101/1/1、102/2/1、103/5/1)

限用於

1.靜脈血栓高危險(符合下列條件之一)病患,接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時,預防其術後之靜脈血栓栓塞症(VTE),限用 10 mg 錠劑,每日一粒,人工髖關節手術術後治療,最多 5 週;人工膝關節手術術後治療,最多 2 週:

(1)曾發生有症狀之靜脈血栓症病史(須於病歷詳細說明發生之時間與診療過程)之病患;

(2)經靜脈超音波檢查(Venous ultrasonography)、靜脈攝影(Venography)或血中 D-dimer 檢測,診斷為靜脈血栓症之病患。

2.非瓣膜性心房纖維顫動病患,須符合下列條件之一:(102/2/1、103/5/1)

(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。

(6)每日 1 次,每次限 1 顆。(103/5/1)

(7)排除標準:

I 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。

II 14 天內發生中風。

III 收案前的 6 個月內發生嚴重中風。

IV 有增加出血風險的情況。

V 肌酸酐清除率小 30 mL/min。

VI 活動性肝病和懷孕。

3.急性有症狀近端深部靜脈血栓症(DVT)及預防急性深部靜脈血栓發生後再發靜脈血栓:(103/5/1)

(1)須經血管超音波檢查診斷。

(2)第 1 日至 21 日限用 15mg 錠劑,每日早晚各一粒。

(3)第 22 日起限用 15 mg 或 20mg 錠劑,每日一粒,最多使用 6 個月。

2.1.4.3. Apixaban (如 Eliquis) (103/6/1)

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。
- (6)每日 2 次，每次限用 1 顆。

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。

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。

附錄二 療效評估文獻搜尋策略 (Literature search via PubMed/Cochrane Library)

PubMed (2015/10/13)

	搜尋策略	期刊篇數
#1	"edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[All Fields]	445
#2	#1 AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])	69
#3	#1 AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	66
#4	#3 AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	35
#5	#3 AND (systemic[All Fields] AND ("embolism"[MeSH Terms] OR "embolism"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	11
#6	#4 OR #5 AND "humans"[MeSH Terms]	35
#7	#3 AND ("venous thromboembolism"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "thromboembolism"[All Fields]) OR "venous thromboembolism"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]	25

Cochrane Library (2015/10/13)

	搜尋策略	期刊篇數
#1	"edoxaban": ti,ab,kw (word variations have been searched)	83
#2	#1 and randomized controlled trial	54
#3	#2 and stroke	31
#4	#2 and systemic embolism	16
#5	#3 or #4	31
#6	#2 and venous thromboembolism	22

附錄三. 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查尋日期		關鍵字	篇數
PubMed	2015.10.27	1	"edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[All Fields]	455
		2	"cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields]	94757
		3	NVAF[All Fields]	358
		4	VTE	6359
		5	#1 AND #2 AND #3	1
		6	#1 AND #2 AND #4	0
Embase	2015.10.27	1	'Edoxaban'/exp OR 'Edoxaban'	1400
		2	"cost effective analysis"	111399
		3	#1AND #2	79
CRD	2015.10.27	1	edoxaban	11
		2	Cost-Effectiveness	15660
		3	#1 AND #2	1