



艾必克凝[®]膜衣錠 2.5 毫克、5 毫克 (Eliquis[®] Film-Coated Tablet 2.5 mg, 5 mg)

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	Eliquis [®] Film-Coated Tablet 2.5 mg, 5 mg	成分	Apixaban
建議者	台灣必治妥施貴寶（股）有限公司		
藥品許可證持有商	台灣必治妥施貴寶（股）有限公司		
含量規格劑型	兩種規格：2.5 mg/膜衣錠、5 mg/膜衣錠		
主管機關許可適應症	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）。		
建議健保給付之適應症內容	非瓣膜性心房纖維顫動病患。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，非瓣膜性心房纖維顫動病患，且須符合下列條件之一： <ol style="list-style-type: none"> 曾發生中風或全身性栓塞 左心室射出分率小於 40% 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。 年齡 75 歲（含）以上 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 周邊動脈疾病 排除條件： <ol style="list-style-type: none"> 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病 14 天內發生中風 收案前的 6 個月內發生嚴重中風 有增加出血風險的情況 肌酸酐清除率小於 25 mL/min 懷孕 		
建議療程	台灣必治妥施貴寶（股）有限公司		
建議者自評是否屬突	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥		



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：查驗中心建議以 rivaroxaban 與 dabigatran 為核價參考品，而 warfarin 亦為可能的核價參考品選項。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料來自兩項雙盲隨機分派之 ARISTOTLE 和 AVERROES 臨床試驗，以及經系統性文獻回顧搜尋查獲之 11 篇間接比較統合分析文獻。在 ARISTOTLE 試驗 (apixaban 直接比較劑量調整的 warfarin) 和 AVERROES 試驗 (apixaban 直接比較 aspirin) 的結果顯示，對於具中度或高度中風風險 (CHADS₂ 分數 ≥ 1) 的 AF 病人，以 apixaban 預防中風和全身性栓塞的效果優於 warfarin 和 aspirin。此外，11 篇間接比較統合分析文獻則提供 apixaban 分別與 dabigatran 和 rivaroxaban 相對療效比較的支持性證據。

1. Apixaban 分別與 dabigatran 和 rivaroxaban 之間接比較分析

經系統性文獻回顧搜尋查獲之 11 篇間接比較統合分析文獻，提供 apixaban 分別與 dabigatran 和 rivaroxaban 比較的支持性證據。11 篇文獻所納入的臨床試驗主要以 ARISTOTLE (apixaban 比較 warfarin)、RE-LY (dabigatran 比較 warfarin)、和 ROCKET-AF (rivaroxaban 比較 warfarin) 試驗為主。3 項試驗皆為多國多中心 (含台灣)、隨機分派、以劑量調整的 warfarin 為對照治療的不劣性比較第三期臨床試驗，ARISTOTLE 和 ROCKET-AF 試驗過程皆採雙盲、雙虛擬方式，而 RE-LY 試驗在 adjusted dose of warfarin 治療過程則是採開放作業 (open-label) 模式。各項指標間接比較的結果擷錄如下。

- (1) 中風或全身性栓塞：apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 比較皆無顯著差異。
- (2) 中風：Apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 比較結果皆無顯著差異。
- (3) 心肌梗塞：各間接比較結果一致的顯示沒有顯著差異，惟 Rasmussen (2012) 針對先前有中風病史的次族群分析，顯示 apixaban 比 dabigatran 150 mg 顯著有較少的心肌梗塞風險，風險比為 0.39 (95% CI : 0.16-0.95)；而先前無中風次



- 族群的分析則顯示 apixaban 和 dabigatran 150 mg 治療相當。
- (4) 重大出血：7 項間接比較分析顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 150 mg 有較低的重大出血風險或勝算比；10 項間接比較結果皆顯示 apixaban 與 dabigatran 110 mg 相當；而 8 項間接比較分析顯示 apixaban 顯著比 rivaroxaban 有較低的重大出血風險或勝算比，惟 2 篇同時納入直接比較與間接比較證據分析的研究顯示 apixaban 與 rivaroxaban 相當。
 - (5) 出血性中風：apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的比較結果顯示皆無顯著差異。
 - (6) 全死因死亡：apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的比較結果顯示皆無顯著差異。

2. Apixaban 與 warfarin 直接比較 - ARISTOTLE 試驗

ARISTOTLE 試驗為隨機分派、雙盲、雙虛擬、以 warfarin 為活性對照的多國多中心(包含台灣在內 39 國的 1,034 個臨床中心)臨床試驗，依據先前有無使用 warfarin 分層隨機分派 18,201 位病人至 apixaban 組 (9,120 人) 或 warfarin 組 (9,081 人)。主要療效指標採不劣性分析設計，臨界值訂為相對風險信賴區間的上界應小於 1.44，若 apixaban 組比較 warfarin 組達到不劣性，則進一步比較其是否優於 warfarin。受試者年齡中位數為 70 歲，女性占 35.3%，亞洲人約占 16%，持續性或永久性 AF 約占 84%。

- (1) 主要療效指標，中風或全身性栓塞發生率：apixaban 組和 warfarin 組的年發生率分別為 1.27% 和 1.60%，分析顯示 apixaban 組不劣於 warfarin 組，風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.79 (95% CI: 0.66~0.95)；進一步分析顯示 apixaban 組優於 warfarin 組。
- (2) 次要療效指標，全死因死亡發生率：apixaban 組和 warfarin 組的年發生率分別為 3.52% 和 3.94%，apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的死亡風險，HR 為 0.89 (95% CI: 0.80~0.99)。
- (3) 次要療效指標，心肌梗塞的發生率：apixaban 組和 warfarin 組的年發生率分別為 0.53% 和 0.61%，HR 為 0.88 (95% CI: 0.66~1.17)。
- (4) 主要安全性指標，重大出血事件：apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的重大出血風險，年發生率依序為 2.13% 和 3.09%，HR 為 0.69 (95% CI: 0.60~0.80)。
- (5) 次要安全性指標，重大出血或臨床相關非重大出血：apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的重大出血或臨床相關非重大出血風險，年發生率依序為 4.07% 和 6.01%，HR 為 0.68 (95% CI: 0.61~0.75)。
- (6) 除出血相關事件外，apixaban 組和 warfarin 組在不良事件、肝功能檢驗值異常、嚴重不良事件的發生率相當。在嚴重不良事件中，apixaban 組與 warfarin 組發



生肺炎的比率依序為 2.2% 和 2.6%。

四、 醫療倫理：

加拿大 CADTH 與英國 NICE 參酌臨床專家與病人專家意見之彙整：

1. 住院是心房纖維顫動病人常見的後果；與心律不整有關的疾病通常具有高比例的罹病率和相關成本。
2. 持續監測病人抗凝血治療的效果以及住院，對加拿大醫療保健系統而言是一種重大的成本支出。
3. 臨床專家認為臨床上有部份病人符合接受抗凝血劑治療標準，但只是因為臨床不敢處方 warfarin 而接受不適當的抗血小板藥品（aspirin）治療。
4. 病人專家表示重複檢驗 INR 值會造成疼痛與疤痕，也限制病人對休閒與其他活動的選擇，甚至比心房纖維顫動本身對生活品質造成更大的衝擊；此外 warfarin 會和許多食物、酒精、藥物產生交互作用，進一步造成生活不便而影響用藥配合度。

五、 成本效益：

廠商提供一則適用我國政策情境之成本效用分析，採用健保署觀點，以生命年 (life years, 簡稱 LYs) 及經健康生活品質校正人年 (quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs) 為療效指標。該報告採用馬可夫模型 (循環週期為六週) 以模擬病人終生的健康結果與醫療成本，結果與成本皆以 3% 為年折現率進行折現，並以心房纖維顫動且具一個以上中風風險因子的病人為對象，比較 apixaban 10 mg (每次 5 mg, 每日兩次)、warfarin、dabigatran 110 mg 與 dabigatran 150 mg。在廠商的基礎方案分析中，相較於 warfarin，apixaban 的 ICER 值約為 40,000 美金/QALY。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題，但是受限於執行品質與反應國情的幾項疑義與限制，致使該報告在現階段尚無法提供合適資訊供政策制定者參考。

六、 財務衝擊：

在財務影響部分，廠商估計本品納入健保的前五年，年度藥費約在 2,700 萬元到 8.10 億元間，所帶來的預算衝擊約在 500 萬元到 1.50 億元間。查驗中心認為廠商的分析大致合理，惟其分析結果受到預測病人數、健保給付規定，與既有藥品調降支付價等因素影響。查驗中心依廠商假設，校正心房纖維顫動的盛行率、並調降 dabigatran 的每日藥費，則 apixaban 的年度藥費介於 2,900 萬元到 8.66 億元間，所帶來的預算衝擊約在 700 萬元到 2.23 億元間；在此試算中，apixaban 帶來的預算衝擊主要源自於 apixaban 的每日藥費高於 dabigatran 與 rivaroxaban。

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 藥 品	參 考 品 1	參 考 品 2	參 考 品 3
商品名	Eliquis® Film-Coated Tablet 2.5 mg, 5 mg	Pradaxa Capsules 110 g, 150 mg	Xarelto Film-Coated Tablets 15 mg, 20 g	Coumadin Tablets 等 1 mg, 2.5 mg, 5mg, 10 mg
主成分/ 含量	apixaban 2.5 mg/5 mg	dabigatran etexilate 1 6.83 mg/172.95 mg	rivaroxaban 15 mg/20 mg	warfarin 1 mg/2.5 mg/ 5 mg/ 10 mg
劑型/包 裝	膜衣錠/盒裝	膠囊劑/盒裝或瓶 裝	膜衣錠/盒裝	錠劑/盒裝或瓶裝
WHO/A TC 碼	B01AF02	B01AE07	B01AF01	B01AA03
主管機 關許可 適應症	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 ≥II)。	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.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. 治療肺栓塞與 急性有症狀近端深 部靜脈血栓及預防 再發性深部靜脈血 栓與肺栓塞。	1.預防及/或治療靜 脈栓塞症及其相關 疾病，以及肺栓 塞。 2.預防或治療 因心房纖維顫動及 /或更換心臟瓣膜 引起之血栓性栓塞 症。
健保給 付 條件	擬訂中	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	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，	無

		<p>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>(6)活動性肝病和懷孕。</p>	<p>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：(102/2/1)</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，限用 15 mg 及 20mg 錠劑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)排除標準：</p> <p>I 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。</p> <p>II 14 天內發生中風。</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</p>	
--	--	---	--	--

			的情況。 V 肌酸酐清除率小 30 mL/min。 VI 活動性肝病和懷 孕。	
健保給 付價	擬訂中	51 元/顆	98 元/錠	1.0 mg : 3.6 元 2.5 mg : 3.21 元 5.0 mg : 4.98 元 10 mg : 8.9 元
仿單建 議劑量 與用法	建議劑量：每日兩 次，每次口服 5 mg。 對併有下列任 2 種 特性的患者，建議 劑量為 2.5 mg 每日 兩次： • 年齡 ≥ 80 歲 • 體重 ≤ 60 公斤 • 血清肌酸酐濃度 ≥ 1.5 mg/dL	建議劑量為每次口 服 110 ~150 mg，一 天兩次。具出血性 風險者宜使用劑量 為每次口服 110 mg，一天兩次。	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 間的患者，建議每 天劑量 1 次 10 毫克 至 15 毫克。 每日最大劑量為 20 mg。	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。 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。
療程	每日兩次。	每日兩次。	每日一次。	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	擬訂中	每日藥費 102 元。	每日藥費 98 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：			
-------------	--	--	--

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)	民國 102 年 3 月 20 日推薦收載 apixaban 用於 CHADS ₂ 分數 ≥ 1 ，且以 warfarin 治療難以達到充分抗凝血效果的心房纖維顫動病人之預防中風和全身性栓塞。
PBAC (澳洲)	民國 102 年 3 月推薦澳洲健保藥品補助系統以簡易申請 (authority required-streamlined) 的方式收載 apixaban 做為罹患非瓣膜性心房纖維顫動且必須至少有 1 項危險因子的病人，預防中風或全身性栓塞之用；發生中風或全身性栓塞的危險因子包括：1. 曾有中風 (缺血性或不明型態)、短暫性腦缺血發作、或非中樞神經系統的全身性栓塞；2. 年齡 ≥ 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 心衰竭和/或左心室射出分率 $\leq 35\%$ 。
NICE (英國)	民國 102 年 2 月建議收載 apixaban 做為罹患非瓣膜性心房纖維顫動且必須至少有 1 項危險因子病人預防中風和全身性栓塞的治療選擇，危險因子包括：1. 曾有中風或短暫性腦缺血發作；2. 年齡 ≥ 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 有症狀的心衰竭。

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

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

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

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

【艾必克凝[®]膜衣錠 2.5 毫克、5 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 102 年 11 月 20 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。唯報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

一、疾病治療現況

心房纖維顫動 (atrial fibrillation, AF) 是臨床心律不整疾病中常見的問題[1]。一般而言，發生原因和心房組織退化有關，所以年紀越大，發生率就越高。此外原有的心臟血管疾病（冠狀動脈疾病、瓣膜問題、心肌病變等）、高血壓、糖尿病等也會促使 AF 發生[2-4]。由於心房內不同部位形成不協調的電氣活動，造成心房跳動過快且不規則，搏動次數每分鐘高達 240-320 次，雖透過房室結的作用使心房搏動不會全部到達心室，然心室搏動頻率仍可能高達每分鐘 160 次左右，這情形使得原本正常的竇性心率跳動過快、節律不協調，心臟流出的血液量也減少。病人可能出現虛弱、心悸、眩暈、胸部不適、呼吸短促等症狀，但也可能沒有任何症狀表現 [4, 5]。依據我國衛生福利部公布的 2007 年至 2011 年全民健康保險醫療統計年報，顯示 ICD-9-CM 診斷碼 427（心臟性節律不整）的女男比約為 7:8，55 至 80 歲是年齡高峰期，約占全部人數的 50%[6]。Lee 等人分析 1997 至 2002 年我國健保資料庫中出院診斷為 AF 的住院病人基本特質，顯示平均年齡為 73.8 歲，55.3% 為男性病人，出院診斷為 AF 的病人自 1997 年每 10 萬人有 91，增加到 2002 年每 10 萬人就有 150 人診斷是 AF；常見共病包括缺血性心臟病、心臟瓣膜疾病、高血壓、缺血性中風[7]。

快速的心室跳動使得原本有心臟病的病人在短期便發生鬱血性心臟衰竭 (congestive heart failure)，而一般人在長期心跳過快的狀況下，也會逐漸導致心室肥大與心臟衰竭。再者由於 AF 失去有效的心房收縮，血液在心臟滯留的結果便容易誘發血栓，若血栓脫離心臟而在其他血管間游移，將導致全身性栓塞 (systemic embolism) 或中風 (stroke) 發生 [5]。依據台灣腦中風登錄資料顯示，診斷為缺血性中風或暫時性腦缺血發作的病人中有 16.5% 的病人曾有 AF 病史 [8]。AF 引發中風的病人比一般性中風病人，通常住院日較長，失能程度較嚴重，致死率也較高 [9]。因此，預防心房纖維顫動病人發生中風或全身性栓塞是一個重要課題。

臨床上通常使用 CHADS₂ 量表或 CHA₂DS₂-VASc 量表評估 AF 病人發生中風的風險，並作為抗凝血藥品用藥決策的依據。C·H·A·D·S 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 (prior stroke or transient ischemia attack)，有中風病史者計 2 分，其餘 4 項各佔 1 分。總分 0 分表示低風險性、1 分為中度風險性，2 分 (含) 以上則為高風險性 [4, 10, 11]。較新版的中風風險評估量表 CHA₂DS₂-VASc 是在 CHADS₂ 基礎上，將病人年齡在 75 歲 (含) 以上由 1 分改為 2 分，新增加血管疾病 (vascular disease)、年齡介於 65 到 74 歲和性別為女性 (sex category: female sex) 三個危險因子；中風病史 (previous stroke, transient ischemia attack, or systemic embolism) 與年齡 75 歲 (含) 以上是主要中風風險因子，計為 2 分；鬱血性心臟衰竭 (或左心室收縮功能障礙，如左心室射出分率 LVEF ≤40%)、高血壓、糖尿病、女性、年齡介於 65 到 74 歲和血管疾病 (心肌梗塞史、周邊動脈疾病、主動脈斑塊) 是臨床相關但非主要的中風風險因子，計為 1 分；CHA₂DS₂-VASc 量表總分 0 分表示低風險性、1 分為中度風險性，2 分 (含) 以上則為高風險性 [11, 12]。

使用抗凝血劑最大的風險是出血問題，例如發生腦內出血 (intracerebral hemorrhage)。臨床常用的出血風險評估為 HAS-BLED 量表，HAS-BLED 分別代表高血壓 (hypertension)、腎功能和肝功能異常 (abnormal renal/liver function)、中風 (stroke)、出血傾向 (bleeding)、不穩定的國際標準化凝血時間比值 (labile INRs)、大於 65 歲以上老人 (elderly)、同時使用抗血小板、類固醇等藥物或酒精 (drugs or alcohol)。病人具腎功能異常和肝功能異常各計 1 分，同時使用藥物或酒精也各計 1 分，其餘每項各計 1 分，總分最高 9 分。總分 3 分 (含) 以上即表示病人為出血高風險性患者 [11, 12]。

臨床上面對心房纖維顫動的病人，必須全面評估病人的狀況，包括基本病因、症狀、身體其他疾病和中風發生的危險性。藥物治療的目的在恢復正常竇性心律、控制心室反應速率和預防發生血栓與中風 [5, 9]。傳統口服抗血栓藥品包括血小板凝集抑制劑 (oral antiplatelet agents)，如阿斯匹靈 (aspirin)，以及抗凝血劑 (oral anticoagulants, OACs)，如維生素 K 拮抗劑 (warfarin)，這些藥品需

要依據病人年齡、身體有無其他疾病、中風風險性和出血風險性等因素個人化投予 [9]。使用上，aspirin 需要注意腸胃道副作用，尤其是出血和潰瘍；warfarin 和許多藥物與食物會有交互作用，治療劑量需根據 INR (international normalized ratio) 值調整，一般必須控制在 2 到 3 倍間，範圍狹窄且因人而異，容易因過量或劑量不足增加栓塞或出血的危險性，須定期回診監測。新型口服抗凝血劑能選擇性地阻斷凝血路徑中單一凝血因子，相較於 warfarin，新型口服抗凝血劑具有起效快、半衰期短、劑量固定、無須監測等優點[13]，目前新型口服抗凝血劑(novel oral anticoagulants, NOACs)主要區分為 2 大類，第 1 類為直接凝血酶抑制劑(direct thrombin inhibitors)，如 dabigatran etexilate (B01AE07)^a；第 2 類為直接凝血因子 Xa 抑制劑(direct factor Xa inhibitors)，如 rivaroxaban (B01AF01)^a 和 apixaban (B01AF02)^a[1, 13, 14]。

臨床診療指引

台灣

2012 年 5 月台灣腦中風學會公布《腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動》，指引根據 CHA₂DS₂-VASc 中風風險評估量表針對 AF 病人使用抗血栓劑提出如表三建議，同時參酌 CCS 指引、ACCF/AHA/HRS 指引以及 NICE 指引，針對新型口服抗凝血劑(NOACs)亦提出 3 點建議[1]：

1. 對於陣發性 (paroxysmal) 或持續性 (persistent) AF 患者，有中風或血栓栓塞風險，但無嚴重瓣膜性心臟疾病、無嚴重腎功能不全 (CrCl^b < 15 mL/min) 或肝功能異常者，dabigatran 是 warfarin 之外，在預防中風發生上，另一個有效的選擇 (Class I, Level of Evidence B^c)。
2. 對於建議使用口服抗凝血劑之 AF 患者，且無重度腎功能不全 (CrCl < 30 mL/min) 者，推薦優先使用 dabigatran 150 mg bid (Class II, Level of evidence B)；而年紀 ≥75 歲、中度腎功能不全 (CrCl: 30-50 mL/min)、之前曾有胃腸道出血病史及高出血風險者，建議使用 dabigatran 110 mg bid (Class II, Level of evidence C)。
3. 所有正在使用 dabigatran 的患者，必須定期監測腎功能以適時調整其劑量。

《腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動》指引中同時提及，在 ACCP 及 CCS 2012 年新版的 AF 抗血栓治療指引中，根據這些新型口服抗凝血劑臨床試驗的結果，皆提出當患者必須使用口服抗凝血劑又無嚴重腎功能不全時，優先建議使用 dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban (一旦核准後)。

^a 括弧內為 ATC 分類碼。

^b CrCl: Creatinine Clearance, 肌酸酐清除率。

^c 建議強度 class I, 即處置或治療具有證據及/或經普遍同意者；class II 即處置或治療其證據有爭議及/或意見分歧者。證據等級為 A, 即證據來源為多項隨機臨床試驗；證據等級 B 即證據來源為單次隨機試驗或多次非隨機研究；證據等級 C 即專家共識意見。[13]

表三 根據 CHA₂DS₂-VASc score 予 AF 病人使用抗血栓劑之建議
(擷錄自《腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動》表 4A-1B)

AF 患者臨床表現		處置	證據等級
年齡 < 65 歲	無危險因子 (註 1)	Aspirin (81-325 mg/d) 或不治療	Class I
	有一個危險因子 (註 1)	Aspirin (81-325 mg/d) 或口服抗凝血劑 (INR 2.0-3.0)	Class I
	有一個以上危險因子 (註 1)	口服抗凝血劑 (INR 2.0-3.0)	Class I
年齡 65 歲-74 歲	無危險因子 (註 1)	Aspirin (81-325 mg/d) 或口服抗凝血劑 (INR 2.0-3.0)	Class I
	有一個以上危險因子 (註 1)	口服抗凝血劑 (INR 2.0-3.0)	Class I
年齡 ≥ 75 歲	有或無危險因子 (註 1)	口服抗凝血劑 (INR 2.0-3.0)	Class I
過去有中風或 TIA 疾患		口服抗凝血劑 (INR 2.0-3.0 或更高)	Class I

註：1. 危險因子包括心衰竭或左心室射出分率 < 35%、高血壓病史、糖尿病、女性、血管疾病 (心肌梗塞、周邊血管疾病或主動脈斑塊)。2. 以上建議強度屬於 class I，即處置或治療具有證據及/或經普遍同意者；證據等級為 A，即證據來源為多項隨機臨床試驗[15]。

美國 ACC/AHA/HRS，2011 年

2011 年 ACC/AHA/HRS^d發表預防 AF 病人發生血栓性栓塞的診療建議，建議強度為 class I^e者如下[16]：

1. 除孤立性心房纖維顫動 (lone AF) 病人或有禁忌症者，建議所有 AF 病人接受抗栓治療以預防發生血栓性栓塞 (證據等級 A^f)。
2. 選擇抗血栓劑應基於病人的中風與出血絕對風險、相對風險、以及益處加以考量 (證據等級 A)。
3. 以維生素 K 拮抗劑作為沒有人工機械瓣膜之 AF，但具中風高風險病人的長期口服抗凝血治療；除非有禁忌，藥品劑量調整的目標值是維持 INR 值在 2 到 3 之間；這裡所謂的高風險是指 AF 病人有血栓性栓塞病史 (如中風、暫時性腦缺血發作、或全身性栓塞) 和風濕性瓣膜狹窄 (證

^d ACC: American College of Cardiology，美國心臟學院；AHA: American Heart Association，美國心臟協會；HRS: Heart Rhythm Society，美國心率學會。

^e Class I: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure/therapy is beneficial, useful, and effective. [5]

^f Level of Evidence A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses. [5]

據等級 A)。

4. 具 1 個以上中度風險因子者，建議以維生素 K 拮抗劑作為抗凝血治療；這些風險因子包括年齡 75 歲（含）以上、高血壓、心衰竭、左心室收縮功能障礙（射出分率 \leq 35%或縮短分率 $<$ 25%）和糖尿病（證據等級 A）。
5. 初始治療期，至少每週監測 INR 值；凝血相關狀況穩定後，應每月監測 INR 值（證據等級 A）。
6. 低風險病人或有口服抗凝血劑禁忌症者，建議每天服用 aspirin 81-325 毫克（證據等級 A）。
7. 具有人工機械瓣膜之 AF 病人，宜考量人工瓣膜種類並將長期口服抗凝血治療藥品的 INR 值目標值維持在至少 2.5（證據等級 B）。
8. 對於心房震顫(atrial flutter)的病人，建議和 AF 病人一樣接受抗血栓治療（證據等級 C）。

針對陣發性至永久性（permanent）AF 病人且具中風或全身性栓塞風險因子者，若沒有人工心臟瓣膜或血流力學上有意義的瓣膜疾病、嚴重腎衰竭（CrCl $<$ 15 mL/min）或末期肝臟疾病（基準點凝血功能受損），建議可使用 dabigatran 作為 warfarin（dabigatran is useful as an alternative to warfarin）預防中風與全身血栓性栓塞之外的另一治療選擇（建議強度 class I，證據等級為 B^g）[17]。

歐洲 ESC，2012 年

2012 年歐洲心臟學會（European Society of Cardiology, ESC）針對非瓣膜性心房纖維顫動病人使用新型口服抗凝血劑（NOACs）做為預防血栓（thromboembolism）的建議說明如下[18]：

1. 對於建議使用 OAC 治療的非瓣膜性心房纖維顫動(non-valvular AF)病人，若因維持抗凝血治療困難、發生維生素 K 拮抗劑副作用、或無法接受 INR 監測等因素，使得調整維生素 K 拮抗劑（維持 INR 值在 2 到 3 之間）劑量仍無法用於治療病人，則建議處方一種 NOAC，包括直接凝血酶抑制劑（dabigatran）或直接凝血因子 Xa 抑制劑（rivaroxaban、apixaban）。（Class I, Level of evidence B）。
2. 基於臨床淨效益，對於建議使用 OAC 治療的大部份非瓣膜性心房纖維顫動病人，應該考慮處方一種 NOAC，包括直接凝血酶抑制劑（dabigatran）或直接凝血因子 Xa 抑制劑（rivaroxaban、apixaban）。（Class IIa, Level of evidence A）。
3. 處方 dabigatran 時，大部份病人的 dabigatran 劑量應以 150 mg 每天 2 次

^g Class I: Benefit \gggg Risk, procedure/treatment should be performed/administered.

Level B: Limited populations evaluated. Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies.[17]

為優先考量，110 mg 每天 2 次用於 ≥ 80 歲的老年人、同時使用具交互作用的藥品（如 verapamil）、出血高風險性（HAS-BLED ≥ 3 ）、中度腎功能不全者（CrCl 30-49 mL/min）。(Class IIa, Level of evidence B)。

4. 處方 rivaroxaban 時，大部份病人的 rivaroxaban 劑量應以 20 mg 每天 1 次為優先考量，15 mg 每天 1 次用於出血高風險性（HAS-BLED ≥ 3 ）、中度腎功能不全者（CrCl 30-49 mL/min）。(Class IIa, Level of evidence C)。
5. 病人決定開始接受任一種 NOAC 治療時，應在開始用藥治療前後常規評估腎功能（CrCl），通常 1 年 1 次，對於中度腎功能不全者檢查頻率應該較多，每年檢驗 CrCl 的次數應該 2 至 3 次。(Class IIa, Level of evidence B)。
6. 重度腎功能不全者（CrCl < 30 mL/min）不建議以 NOACs（dabigatran、rivaroxaban、apixaban）治療。(Class III, Level of evidence A)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Eliquis[®] 的主成分為 apixaban，是一種選擇性、可逆的凝血因子 Xa 直接抑制劑，對於游離及與血液凝塊結合的凝血因子 Xa 都有抑制作用。Eliquis[®] 在我國的核可適應症為「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）。」

Apixaban 的 ATC 分類碼[19]為 B01AF02，屬於 blood and blood forming organs/ antithrombotic agents/ antithrombotic agents/ direct factor Xa inhibitors 類別，同屬 B01AF 分類的另 1 種成分為 rivaroxaban。Rivaroxaban 於我國已上市 1 種口服劑型的 3 種含量，並為健保收載項目（請參見表四）。

以「心房纖維顫動」或「心房顫動」做為關鍵字查詢我國食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁適應症欄位，並限制註銷狀態為未註銷、許可證種類為藥品、劑型（粗）為口服劑型，共計獲得 34 筆資料，其中適應症核可用於「預防中風」、「預防栓塞」、或「預防血栓性栓塞」者有 4 種主成分，即 warfarin^h（B01AA03）、clopidogrelⁱ（B01AC04）、dabigatran etexilate^j

^h Warfarin 核可適應症如「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。」

ⁱ Clopidogrel 核可適應症為「降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如:心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與 ASPIRIN 併用降低非 ST 段上升之急冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。與 ASPIRIN 併用可用

(B01AE07)、rivaroxaban^k(B01AF01)，惟此相關適應症僅有 warfarin、dabigatran etexilate、rivaroxaban 收載於健保（請參見表四與附錄一）。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[20]	劑型 [20]	單位含量 [20]	健保現行給付條件[21]
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)。	116 膜衣錠	2.5 mg/tablet 5 mg/tablet	建議收載中。
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塞症。	110 錠劑	1 mg/tablet 2.5 mg/tablet 3 mg/tablet 5 mg/tablet 10 mg/tablet	無
B01AC04 Clopidogrel	降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如:心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與 ASPIRIN 併用降低非 ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。與 ASPIRIN 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。不適合接受 Vitamin K antagonists 的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者，可與 ASPIRIN 併用以預防粥狀動脈栓塞及血栓性栓塞事件，包括中風。	110 錠劑	75 mg/tablet	詳請見附錄一。

於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。不適合接受 Vitamin K antagonists 的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者，可與 ASPIRIN 併用以預防粥狀動脈栓塞及血栓性栓塞事件，包括中風。」

^j Dabigatran etexilate 核可適應症為「預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。」

^k Rivaroxaban 核可適應症為「 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性栓塞症(VTE)。」

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[20]	劑型 [20]	單位含量 [20]	健保現行給付條件[21]
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。	130 膠囊 劑	110 mg/capsule 150 mg/capsule	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。
B01AF01 Rivaroxaban	Xarelto film-coated tablets 10 mg: 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)。 Xarelto film-coated tablets 15 mg/ 20 mg: 1.用於非瓣膜性心房顫動	116 膜衣 錠	10 mg/tablet 15 mg/tablet 20 mg/tablet	2.1.4.2.Rivaroxaban (如 Xarelto) 限用於 1.靜脈血栓高危險(詳請見 附錄一) 2.非瓣膜性心房纖維顫動 病患，限用 15 mg 及 20mg 錠劑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

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[20]	劑型 [20]	單位含量 [20]	健保現行給付條件[21]
	(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. 治療肺栓塞與急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。			冠狀動脈疾病。 (6)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。

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)	於 2013 年 3 月 20 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 2 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2013 年 2 月 11 日公告。 Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	樞紐試驗及與療效參考品比較之文獻

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [22]

Eliquis[®] (apixaban) 在 2012 年 6 月首先經共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)作業，獲得藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載，用於預防接受膝關節或髖關節置換手術病人發生靜脈血栓栓塞事件 [23]。2013 年 3 月 20 日再獲得 CDEC 建議，用於「CHADS₂ 分數 ≥ 1 且以 warfarin

治療難以達到充分抗凝血效果的心房纖維顫動病人之預防中風和全身性栓塞¹」，收載的理由有 2 點：

1. 兩項雙盲隨機分派對照臨床試驗 (randomized controlled trials, RCTs) ARISTOTLE 試驗和 AVERROES 試驗中，說明針對具中度或高度中風風險 (CHADS₂ 分數 ≥ 1) 的 AF 病人，以 apixaban 預防中風和全身性栓塞 (stroke and systemic embolism, SSE) 優於 warfarin 和 acetylsalicylic acid (ASA)。
2. Apixaban (每次 2.5 mg 或 5 mg，每天 2 次的價格為加幣 3.2 元) 的每日藥費和 dabigatran (每天 2 次，每次 110 mg 或 150 mg) 相同，但比 warfarin (每天 2 mg 至 10 mg，加幣 0.07 元)、ASA (每天 80 mg 至 325 mg，加幣 0.01 元)、和 rivaroxaban (每天 15 mg 至 20 mg，加幣 2.84 元) 的每日藥費高。

CDEC 決策主要依據納入 apixaban 2 項隨機分派對照臨床試驗 (即 ARISTOTLE 試驗和 AVERROES 試驗，請參見本報告附錄二或試驗文獻原文[24, 25]) 的乙份系統性文獻回顧、Eliquis[®] 持有商藥物經濟評估的評析、病人團體針對病人重要議題與結果的看法，以及加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 針對 AF 病人預防中風和全身性栓塞使用抗血栓劑治療的回顧報告。病人團體提供的意見 (patient input information) 羅列於下：

- 住院是心房纖維顫動病人常見的後果；與心律不整有關的疾病通常具有高比例的罹病率和相關成本。
- 持續監測病人抗凝血治療的效果，以及住院對加拿大的醫療保健系統而言，是一種重大的成本支出。

(二)PBAC (澳洲)

Eliquis[®] (apixaban) 的 2.5 mg/tablet 在 2011 年 7 月已獲得澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 推薦收載於接受全髖或全膝關節置換手術的病人預防靜脈血栓栓塞症 (venous thromboembolism) 之用[26]。2012 年 11 月廠商針對 Eliquis[®] (apixaban) 2.5 mg/tablet 和 5 mg/tablet 兩種規格含量申請收載於具中度至高度風險因子的非瓣膜性心房纖維顫動病人預防中風或全身性栓塞之用，惟會議當時 Eliquis[®] 尚未取得澳洲藥物管理局

¹ 原文「for the prevention of stroke and systemic embolism (SSE) in patients with atrial fibrillation (AF) who meet all of the following clinical criteria:
Clinical Criteria: 1. Patients with a CHADS₂ score ≥ 1. 2. Patients who are unable to readily achieve adequate anticoagulation with warfarin」

(Therapeutic Goods Administration) 上市許可，以及成本效益等考量（請參見本報告第五節或原文），此次申請未獲 PBAC 推薦[27]，直至 2013 年 3 月澳洲基於一項心房纖維顫動抗凝血治療文獻回顧[28]，針對 apixaban、dabigatran、和 rivaroxaban 所取得之更新資訊，最後 PBAC 委員會推薦健保藥品補助系統（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）以簡易申請（authority required-streamlined）的方式收載 apixaban 做為罹患非瓣膜性心房纖維顫動且必須至少有 1 項危險因子的病人，預防中風或全身性栓塞之用；發生中風或全身性栓塞的危險因子包括：1. 曾有中風（缺血性或不明型態）、短暫性腦缺血發作、或非中樞神經系統的全身性栓塞；2. 年齡 \geq 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 心衰竭和/或左心室射出分率 \leq 35%[29]。以下就 PBAC 在 2012 年 11 月[27]與 2013 年 3 月[29]會議針對相對療效與相對安全性的考量擷錄：

2012 年 11 月會議[27]

參考品：

廠商申請書以劑量調整的 warfarin 和 aspirin 做為參考品，以 dabigatran 和 rivaroxaban 做為未來具潛力的參考品。PBAC 委員會認為參考品的選擇合適。

臨床試驗資料：

申請書以 apixaban 直接比較劑量調整的 warfarin（ARISTOTLE 試驗^m）和比較 aspirin（AVERROES 試驗^m）的隨機分派對照臨床試驗，以 warfarin 做為共同參考品用於間接比較 apixaban 和 dabigatran 以及 rivaroxaban 的 RCTs：dabigatran 比較 warfarin（RE-LY 試驗）或 rivaroxaban 比較 warfarin（ROCKET-AF 試驗），以及統合分析研究的相關文獻為療效與安全性佐證。

PBAC 委員會意見與理由：

1. 廠商宣稱 apixaban 在療效與安全性上優於 warfarin；根據 ARISTOTLE 試驗 PBAC 說明可接受廠商宣稱，惟絕對效果（absolute effects）範圍小。
2. 廠商宣稱 apixaban 的療效優於 aspirin，與 aspirin 具可比較性的安全性；根據 AVERROES 試驗，PBAC 說明可接受廠商宣稱 apixaban 的比較性療效優於 aspirin，但不接受 apixaban 的安全性可與 aspirin 相比（comparable）。
3. PBAC 根據間接比較的結果了解 apixaban 5 mg/bidⁿ比較 dabigatran 110

^m 請參見本報附錄二或試驗文獻原文[23, 24]。

ⁿ bid 意指 1 天 2 次（twice a day）。

mg/bid、比較 dabigatran 150 mg/bid、比較 rivaroxaban 20 mg/qd^o在治療間並沒有產生任何統計上顯著差異，apixaban 在中風與全身性栓塞的療效優於 dabigatran 110 mg 和 rivaroxaban，但未優於 dabigatran 150 mg，此外在某些指標，特別是出血性中風的風險比（hazard ratio, HR）與相對風險（relative risk, RR）並未支持 apixaban，故無法說服委員會相信 apixaban 的療效不劣於 dabigatran 或 rivaroxaban，總而言之，PBAC 認為 apixaban 真正的療效應該介於 dabigatran 110 mg 和 dabigatran 150 mg 間，並相當於 rivaroxaban。因此 PBAC 認為廠商宣稱 apixaban 的療效不劣於 dabigatran 110 mg 和 rivaroxaban 是合理的，但不接受廠商宣稱 apixaban 的療效不劣於 dabigatran 150 mg。

4. 在相對安全性上 PBAC 參酌間接比較的結果，了解 apixaban 在重大出血的風險上傾向比 dabigatran 110 mg 佳，但沒有統計上顯著差異；在重大出血的風險上，顯著比 dabigatran 150 mg 和 rivaroxaban 低。廠商宣稱 apixaban 的安全性優於 dabigatran 和 rivaroxaban，然而顱內出血的風險比顯示 apixaban 劣於 dabigatran 110 mg 與 dabigatran 150 mg；此外 PBAC 也注意到 rivaroxaban 在 ROCKET-AF 試驗中納入較高風險性的病人，因此與 apixaban 的比較具有潛在的不公平性。總體考量下，PBAC 無法被 apixaban 安全性優於 dabigatran 和 rivaroxaban 的宣稱說服。

2013 年 3 月會議[29]

PBAC 委員會基於心房纖維顫動抗凝血治療回顧[28]，在相對療效與相對安全性上說明：

1. 新型口服抗凝血劑（novel oral anticoagulants, NOACs；此指 apixaban、dabigatran、和 rivaroxaban）一般而言就中風/全身性栓塞與重大出血事件的主要結果指標不劣於 warfarin，在顱內出血與出血性中風的發生率還優於 warfarin。PBAC 了解基於 ARISTOTLE 試驗，廠商並不同意回顧報告的這項結論。
2. 根據回顧報告提供各項不同結果指標相較於 warfarin 的需要被治療病人數（numbers needed to treat, NNT），PBAC 委員會觀察到 NOACs 須要治療大量的病人才能讓少數病人獲得治療上的好處。
3. 根據回顧報告，委員會同意各個臨床試驗就顱內出血指標的結果具有一致性的有利效果，委員會也了解回顧報告中病人與臨床醫師對此重要結果指標的看法，然而試驗顯示在這些事件的絕對數值範圍較小，因此可能使臨床真正效益的估計不夠精確。
4. 整體而言，PBAC 重申 3 項 NOACs 在顱內出血和出血性中風發生率的療效優於 warfarin，且各個試驗間所評估的益處具有一致性。此外 PBAC

^o qd 意指 1 天 1 次（once a day）。

認為 3 項 NOACs 之間沒有臨床上的顯著差異需要考量。

(三)NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 首先在 2012 年 1 月推薦 apixaban 做為選擇性接受髖或膝關節置換手術病人預防靜脈血栓栓塞症的治療選項[30]。2013 年 2 月再以單一科技評價 (single technology appraisal, STA) 方式，通過推薦 apixaban 做為罹患非瓣膜性心房纖維顫動且必須至少有 1 項危險因子病人預防中風和全身性栓塞的治療選擇，危險因子包括：1. 曾有中風或短暫性腦缺血發作；2. 年齡 \geq 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 有症狀的心衰竭[31]。

指引附帶說明是否開始以 apixaban 治療，應該在臨床醫師與病人就 apixaban 相對於 warfarin、rivaroxaban、和 dabigatran 的風險與益處進行討論後決定之。對於正在服用 warfarin 的病人轉換成 apixaban 治療的潛在風險與益處，應考量病人 INR 的控制程度。

以下擷錄委員會針對 apixaban 做為非瓣膜性心房纖維顫動病人預防中風和全身性栓塞在療效與安全性方面的考量依據[31]：

在臨床有效性證據層面

廠商遞送的臨床試驗報告包括 ARISTOTLE 試驗和 AVERROES 試驗 (請參見本報附錄二或試驗文獻原文[24, 25])，以及利用貝氏馬可夫蒙地卡羅模型 (Bayesian Markov chain Monte Carlo simulation) 進行的 2 項網絡統合分析 (network meta-analyses, NMAs)。第 1 項 NMA 以 ARISTOTLE 試驗 (apixaban 比較 warfarin)、RE-LY 試驗 (dabigatran 比較 warfarin)、和 ROCKET-AF 試驗 (rivaroxaban 比較 warfarin) 做為分析基礎；第 2 項 NMA 以 AVERROES 試驗 (apixaban 比較 aspirin)、ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、和 ROCKET-AF 試驗做為分析基礎。NICE 委員會同意參考品 (warfarin、rivaroxaban、和 dabigatran) 的選擇是適當的，並同意使用 ARISTOTLE 試驗做為關鍵試驗。

委員會特別針對 ARISTOTLE 試驗結果，如維持 INR 在 2 至 3 目標範圍之時間百分比平均值 (mean time in therapeutic range, TTR)、出血合併症、以及 CHADS₂ 分數分布的情形，考量是否能推論到英國國民健康服務系統 (National Health Services)。委員會總結 ARISTOTLE 試驗收案病人的特徵可以外推到英國族群。

委員會參酌 ARISTOTLE 試驗的主要複合性指標 (所有類型中風和全身性栓

塞)以及個別指標的分析結果，總結 apixaban 比較 warfarin 在減少中風與全身性栓塞的主要療效指標上，更具臨床有效性。

委員會考量 ARISTOTLE 試驗不良事件的數據，總結 apixaban 比較 warfarin 有較少的出血風險，特別是比 warfarin 減少顱內出血的風險。

委員會就廠商遞送的 2 項網絡統合分析比較 apixaban 與 rivaroxaban 和 dabigatran 彼此間の間接臨床有效性證據考量。雖然第 2 項 NMA 以 AVERROES 試驗 (apixaban 比較 aspirin)、ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗做為分析基礎，意欲估算不適合接受 warfarin 治療的族群效果，然而 RE-LY 試驗和 ROCKET-AF 試驗並沒有這部份數據，致使第 2 項 NMA 納入的病人族群同時包括適合接受與不適合接受 warfarin 的族群，所以委員會僅參考第 1 項 NMA (適合接受 warfarin 的族群)結果作為決策依據。此外委員會也注意到 rivaroxaban 的 ROCKET-AF 試驗比 RE-LY 試驗或 ARISTOTLE 試驗納入較多 CHADS₂ 平均分數較高的病人，而且 ROCKET-AF 試驗的 warfarin 組之 TTR 平均值比 RE-LY 試驗或 ARISTOTLE 試驗來得低，這些試驗族群基線點的特徵差異使 NMA 分析的結果具有不確定性。委員會注意到 NMA 結果顯示 apixaban、rivaroxaban、和 dabigatran 大部份比較的結果相當，只有些許結果差異 (羅列於下方)，且各試驗收案族群有所差異，所以在檢視 NMA 結果時應謹慎小心。委員會總結網絡統合分析的結果應基於這些不確定性的存在來解釋，此外網絡統合分析的結果也不夠穩健到確實得以區分 apixaban、dabigatran、和 rivaroxaban 之間的優劣。

- NMA 並未檢測到 apixaban、rivaroxaban、和 dabigatran 在中風或全身性栓塞發生率上有所差異；
- apixaban 比較 rivaroxaban 有較低的所有出血指標發生率；
- 除顱內出血外，apixaban 比較 dabigatran 150 mg 有較低的其他出血指標發生率與臨床相關非重大出血指標 (RE-LY 試驗未測量此項指標) 發生率；
- apixaban 比較 dabigatran 110 mg 有較低的任一出血指標 (any bleeding) 發生率；
- apixaban 比較 dabigatran 有較低的心肌梗塞發生率。

在現行臨床執行層面

臨床專家 (clinical specialists) 說明在臨床有部份病人是符合接受抗凝血劑治療的標準，但只是因為臨床不敢處方 warfarin 而接受不適當的抗血小板藥品 (aspirin) 治療。病人專家 (patient experts) 表示重複檢驗 INR 值會造成疼痛與疤痕，也限制病人對休閒與其他活動的選擇，甚至比 AF 本身對生活品質造成更大的衝擊；此外 warfarin 會和許多食物、酒精、藥物產生交互作用，近一步造成

生活不便而影響用藥配合度。NICE 委員會理解這些治療限制及其影響。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

Eliquis[®] (apixaban) 在 2011 年 12 月已獲蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 推薦收載於接受選擇性髖或膝關節置換手術成人的靜脈血栓栓塞症 (venous thromboembolism) 預防之用[32]。2013 年 2 月 11 日再獲 SMC 同意在蘇格蘭國民健康服務系統 (National Health Services) 下，用於至少有 1 項危險因子的非瓣膜性心房纖維顫動成人做為預防中風和全身性栓塞之用，危險因子包括：1. 曾有中風或短暫性腦缺血發作；2. 年齡 \geq 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 有症狀的心衰竭 [紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 衰竭功能分級為第 2 級或以上]。SMC 是基於一項針對至少有 1 項中風危險因子的心房纖維顫動病人預防中風或全身性栓塞的大型、雙盲試驗，結果顯示 apixaban 優於標準口服抗凝血劑，以及顯著比標準口服抗凝血劑降低重大出血事件風險。簡扼摘錄 SMC 報告內容於下[33]：

- SMC 參考廠商遞送的 ARISTOTLE 試驗和 AVERROES 試驗 (請參見本報附錄二或試驗文獻原文[24, 25])，報告說明 apixaban 在中風和全身性栓塞的複合性主要療效指標優於 warfarin 和 aspirin，但與 warfarin 的絕對差距範圍小 (年發生率差值為 0.33%)，這差異主要來自於中風減少 (與 warfarin 的比較，主要來自出血性中風減少；與 aspirin 的比較，主要來自缺血性中風減少)，由於心房纖維顫動的病人失能與中風復發的風險較高，中風造成的死亡率也較高，因此降低中風發生率具有臨床上的重要性；此外 apixaban 顯著比較 warfarin 有較低的全死因死亡率。
- ARISTOTLE 試驗排除近日中風，以及有出血高風險的病人。ARISTOTLE 試驗中 warfarin 組維持 INR 在 2 至 3 目標範圍之時間百分比的各中心平均值 (centres with mean time in therapeutic range, cTTR) 為 62%，與其他臨床試驗的比率相近，可反映臨床的執行面，惟應了解個別病人間仍有其差異。各研究就 cTTR 分析主要結果指標，可顯示橫跨 INR 控制範圍內 apixaban 比較 warfarin 所觀察到的主要結果指標效果相當 (SMC 報告未提供數據)。
- ARISTOTLE 試驗在基線點估計約有 31% 的病人使用 aspirin，也允許同時服用 aspirin，這可能會增加出血風險。
- 雖然試驗中 apixaban 比較 warfarin 或 aspirin 在肝功能的效果相當，但仍需要長期觀察。

- 現在沒有 apixaban 的解毒劑 (antidote)，現有逆轉 warfarin 的解毒方法並不適用於 apixaban，仿單中建議針對出血低風險性病人，在計畫施行手術或侵入性治療前 24 小時應停用 apixaban，針對出血中度風險性或高度風險性的病人，則建議處置前 48 小時就應該停用。
- Warfarin 需要監測 INR，以及會與許多藥品和食物交互作用。Apixaban 不須監測 INR 或能減輕醫療負擔，潛在降低病人因 INR 控制不佳造成的風險。
- 缺乏 NOACs 的直接比較性研究數據，廠商遞送 2 項貝氏網絡統合分析 (network meta-analyses, NMAs) 以比較 apixaban 與 dabigatran 和 rivaroxaban。第 1 項 NMA 是針對適合接受維生素 K 拮抗劑的病人 (納入 ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗)，第 2 項 NMA 是針對不適合的病人 (納入 AVERROES 試驗、ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗)。各試驗的病人特徵不一致 (如 CHADS₂ 平均分數、中風、短暫性腦缺血發作、或全身性栓塞的病史、先前接受維生素 K 拮抗劑治療病人數、同時接受 aspirin 治療的人數、warfarin 組維持 INR 在 2 至 3 目標範圍之時間百分比)。NMAs 結果顯示在適合與不適合接受維生素 K 拮抗劑治療病人的任一療效指標而言，沒有證據顯示 apixaban、rivaroxaban、和 dabigatran 彼此間有顯著不同；結果顯示 apixaban 比 rivaroxaban 或 dabigatran 有較少的重大出血事件、胃腸道出血、和任何出血事件。惟對於不合適維生素 K 拮抗劑治療的病人，因為 NMA 同時納入合適與不合適 warfarin 的病人群，因此 NMA 的分析結果不夠穩健於支持這類病人。

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

Population	納入條件：成人非瓣膜性心房纖維顫動病患 (non-valvular atrial fibrillation)，得併至少一項危險因子者：(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。 排除條件：不設限
Intervention	apixaban
Comparator	我國健保已收載之新型口服抗凝血劑，如 dabigatran、 rivaroxaban
Outcome	中風與全身性栓塞事件、出血相關事件發生率。
Study design	間接比較統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 10 月 24 日，以 apixaban、atrial fibrillation 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略與排除原因請見附錄。

(2) 搜尋結果

本報告分別在 PubMed、Embase、Cochrane Library 電子文獻平台以關鍵字搜尋得 22、10、和 2 篇文獻，另台灣必治妥施貴寶（股）有限公司（以下簡稱必治妥公司）於其遞送健保署之《藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用》提供 9 篇[34-42]間接比較統合分析文獻。總計 43 篇文獻，排除 9 篇重複文獻後，另排除 6 篇文獻不符本報告擬訂之 PICOS、9 篇為一般回顧性文獻、5 篇整體評估新型口服抗凝血劑比較 warfarin 的統合分析文獻、1 篇臨床指引、1 篇主要目的在計算生活品質調整生命年（quality-adjusted life year）、1 篇缺詳細數據的研討會摘要（排除原因請參見附錄四），餘 11 篇文獻[34-41, 43-45]的間接比較統合分析數據可用於支持 apixaban 比較其他新型口服抗凝血劑療效與安全性的證據。

11 篇間接比較統合分析文獻所納入的臨床試驗，主要以 ARISTOTLE[25]、RE-LY[46]、和 ROCKET AF[47]試驗為主（除 Assiri 2013[43]納入 21 項試驗、Biondi-Zoccai 2013[44]納入 7 項試驗、Dogliotti 2013[45]納入 20 項試驗、Baker 2012[34]納入 4 項試驗），治療策略主要以 adjusted dose of warfarin、dabigatran 150/110 mg twice daily、rivaroxaban 20 mg once daily、和 apixaban 5 mg twice daily 為主（除 Assiri 2013[43]分析 9 項治療策略、Biondi-Zoccai 2013[44]分析 5 項治療策略、Dogliotti 2013[45]分析 7 項治療策略）。（請參見表五）

11 篇間接比較統合分析文獻中，有 2 篇[43, 45]使用結合直接與間接比較證據的多重比較統合分析法（mixed treatment comparison），3 篇[35, 38, 44]使用網絡統合分析法（network meta-analysis）、6 篇[34, 36, 37, 39-41]使用經調整的間接比較方法（Bucher method）。使用多重比較統合分析的 Assiri 2013[43]和 Dogliotti

2013[45]分別納入 7 與 9 項治療策略，以及 20 項與 21 項臨床試驗數據。其餘大多僅納入 apixaban 5 mg twice daily、dabigatran 150/110 mg twice daily、rivaroxaban 20 mg once daily、和 adjusted dose of warfarin 的試驗數據（除 Biondi-Zoccai 2013[44]分析 apixaban、high/low dose dabigatran、rivaroxaban、high/low dose edoxaban、和 adjusted dose of warfarin 等 5 項治療）。

直接比較（ARISTOTLE[25]、RE-LY[46]、ROCKET AF[47]、和 AVERROSE[24]試驗）的收案標準與相關研究設計請參見附錄五，基線點病人特徵請參見附錄六。11 篇間接比較統合分析文獻所設定的 PICOS 請參見附錄七；各間接比較統合分析文獻的品質指標請參見附錄八。

ARISTOTLE[25]、RE-LY[46]、和 ROCKET AF[47]試驗在收案標準上，針對左心室射出分率部份，ARISTOTLE 和 RE-LY 試驗納入 < 40% 的病人，而 ROCKET AF 試驗納入 < 35% 病人；針對肌酸酐清除率部份，RE-LY 和 ROCKET AF 試驗排除 < 30 ml/min 的病人，ARISTOTLE 試驗排除 < 25 ml/min 的病人；RE-LY 試驗排除具活動性肝病的病人。在研究設計上，3 項試驗皆為多國多中心（含台灣）、隨機分派、以 adjusted dose of warfarin 為對照治療的非劣性比較第三期臨床試驗，ARISTOTLE 和 ROCKET AF 試驗過程皆採雙盲、雙虛擬方式，而 RE-LY 試驗在 adjusted dose of warfarin 治療過程則是採開放作業（open-label）模式。（請參見附錄五）

基線點各組病人平均或中位數年齡相近，性別分布相近；RE-LY 試驗中 AF 類型為持續性或永久性的病人比率比 ARISTOTLE 或 ROCKET AF 試驗少；先前是否使用 vitamin K antagonist 與 aspirin 的比率在 3 項試驗略有差異；ARISTOTLE 和 RE-LY 試驗的 CHADS₂ 平均分數大約為 2.1 分，而 ROCKET AF 試驗將近 3.5 分，ROCKET AF 試驗病人先前有中風、短暫性腦缺血發作、或全身性栓塞病史、心衰竭、糖尿病的比率皆比 ARISTOTLE 或 RE-LY 試驗多。（請參見附錄六）

各直接比較（ARISTOTLE[25]、RE-LY[46]、ROCKET AF[47]、和 AVERROSE[24]試驗）與間接比較（Assiri 2013[43]、Biondi-Zoccai 2013[44]、Dogliotti 2013[45]、Mitchell 2013[38]、Baker 2012[34]、Harenberg 2012[35]、Lip 2012[36]、Mantha 2012[37]、Rasmussen 2012[39]、Schneeweiss 2012[40]、Testa 2012[41]）針對 apixaban、dabigatran、和 rivaroxaban 分別比較 warfarin，以及 apixaban 分別比較 dabigatran 和 rivaroxaban 在中風或全身性栓塞、中風、缺血性含（或不含）不確定型態中風、心肌梗塞、重大出血事件、出血性中風、中斷治療、顱內出血事件、胃腸道出血事件、全死因死亡等十項指標的比較結果請參見表六至表十五。

簡扼總結 apixaban、dabigatran、rivaroxaban 各療效指標結果如下：

表五 多重比較統合分析 apixaban、dabigatran、rivaroxaban 各療效指標結果

療效指標	統合分析結果
中風或全身性栓塞 (請參見表六)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Apixaban 直接比較 warfarin 和 dabigatran 150 mg 直接比較 warfarin 皆達到統計上顯著差異。 ■ Apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。
中風 (請參見表七)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Apixaban 直接比較 warfarin 和 dabigatran 150 mg 直接比較 warfarin 皆達到統計上顯著差異。 ■ Apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。
缺血性含(或不含) 不確定型態中風 (請參見表八)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Apixaban 直接比較 warfarin 無統計上顯著差異；dabigatran 150 mg 直接比較 warfarin 達到統計上顯著差異。 ■ Apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。
心肌梗塞 (請參見表九)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 各直接比較分析皆顯示心肌梗塞指標未達統計上顯著差異。 ■ 各間接比較結果亦一致的顯示沒有顯著差異，惟 Rasmussen 2012 針對先前有中風病史的次族群分析，顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 150 mg 有較少的心肌梗塞風險，風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.39 (95% CI 0.16-0.95)；而先前無中風次族群的分析則顯示 2 種治療相當。
重大出血 (請參見表十)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Apixaban 直接比較 warfarin 和 dabigatran 110 mg 直接比較 warfarin 皆達到統計上顯著差異，但 dabigatran 150 mg 直接比較 warfarin 則沒有顯著不同。 ■ 10 項間接比較分析中有 7 項顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 150 mg 有較低的重大出血風險或勝算比，有 1 項合併 dabigatran 110 mg 與 150 mg 分析結果顯示 apixaban 與 dabigatran 沒有顯著差異，另 1 篇僅在先前沒有中風病史的次族群中顯示 apixaban 比 dabigatran 150 mg 顯著有較低的重大出血風險比。 ■ 10 項間接比較結果皆顯示 apixaban 與 dabigatran 110 mg 相當。 ■ 10 項間接比較分析中有 8 項顯示 apixaban 顯著比 rivaroxaban 有較低的重大出血風險或勝算比，惟 2 篇同時納入直接比較與間接比較證據分析的研究顯示 apixaban 與 rivaroxaban 相當。
出血性中風 (請參見表十一)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Apixaban 直接比較 warfarin、dabigatran 110 或 150 mg 直接比較 warfarin、rivaroxaban 直接比較 warfarin 皆達到統計上顯著差異。 ■ Apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。

<p>中斷治療 (請參見表十二)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 項間接比較分析，顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 110 或 150 mg 有較低的中斷治療風險或勝算比；2 項間接比較分析顯示 apixaban 比較 rivaroxaban 有較低的趨勢，其中僅 1 項結果達到統計上顯著差異。
<p>顱內出血 (請參見表十三)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Apixaban 直接比較 warfarin、dabigatran 110 或 150 mg 直接比較 warfarin、rivaroxaban 直接比較 warfarin 皆達到統計上顯著差異。 ■ 5 項間接比較皆顯示 apixaban 與 dabigatran 110 mg 或 150 mg 沒有顯著差異；4 項間接比較中有 1 項分析顯示 apixaban 顯著比 rivaroxaban 有較低的顱內出血風險比，其餘 3 項分析則未支持 apixaban 與 rivaroxaban 有差異。
<p>胃腸道出血 (請參見表十四)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 直接比較部份，僅 dabigatran 150 mg 顯著比 warfarin 有較高的風險比。 ■ 5 項間接比較分析顯示 apixaban 與 dabigatran 110 mg 相當。 ■ 5 項間接比較分析中有 4 項分析顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 150 mg 有較低的胃腸道出血風險或勝算比，另 1 項分析顯示僅在無中風病史的次族群上顯著較低，而有中風病史次族群則未達統計上顯著差異。 ■ 3 項間接比較分析結果皆顯示 apixaban 顯著比 rivaroxaban 有較低的胃腸道出血風險或勝算比。
<p>全死因死亡 (請參見表十五)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 直接比較部份，僅 apixaban 顯著比 warfarin 有較低的死亡風險。 ■ Apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。

表六 Apixaban 與其他抗凝血劑在中風或全身性栓塞指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入 試驗數	治療 策略 數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	Dabigatran 110 mg 比 Warfarin	Dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin	分析方法
直接比較 (randomized controlled trial)												
ARISTOTLE [25]				HR = 0.79 (0.66~0.95)								Randomized controlled trial
RE-LY[46]									RR = 0.91 (0.74~1.11)	RR = 0.66 (0.53~0.82)		Randomized controlled trial
ROCKET AF [47]											HR = 0.88 (0.75~1.03) [¥]	Randomized controlled trial
AVERROSE [24]								HR = 0.45 (0.32~0.62)				Randomized controlled trial
間接比較 (indirect comparison)												
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	RR = 0.86 (0.61~1.19)	RR = 1.09 (0.64~1.85)		RR = 1.03 (0.61~1.75)	RR = 0.37 (0.27~0.54)	RR = 0.78 (0.52~1.16)		RR = 0.83 (0.55~1.26)	Mixed treatment comparison meta-analysis
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	OR = 0.78 (0.62~0.96)	OR = 0.85 (0.62~1.17) [€]	OR = 1.17 (0.85~1.63) ^m	OR = 0.89 (0.65~1.20)		OR = 0.91 (0.72~1.15)	OR = 0.21 (0.02~1.78)	OR = 0.87 (0.71~1.07)	Network meta-analysis
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	OR = 0.86 (0.52~1.37) ⁱ	OR = 0.78 (0.35~1.71)	OR = 1.11 (0.50~2.44)	OR = 0.95 (0.41~2.02)	OR = 0.38 (0.23~0.61)	OR = 1.11 (0.58~2.08)	OR = 0.78 (0.39~1.46)	OR = 0.91 (0.49~1.73)	Multitreatment meta-analysis
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.80 (0.66~0.95)	HR = 0.88 (0.67~1.15)	HR = 1.22 (0.92~1.63)	HR = 0.91 (0.71~1.16)		HR = 0.90 (0.74~1.11)	HR = 0.65 (0.52~0.81)	HR = 0.87 (0.74~1.03)	Bayesian network meta-analysis, fixed-effects model
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	RR = 1.19 (0.90~1.58)	RR = 0.91 (0.71~1.15)					Bucher method

文獻編號	Subgroup	納入 試驗數	治療 策略 數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	Dabigatran 110 mg 比 Warfarin	Dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin	分析方法
Harenberg 2012[35]		3	4		OR = 0.88 (0.67~1.15) <i>j</i>	OR = 1.22 (0.91~1.64)	OR = 0.90 (0.70~1.16)					Network meta-analysis
Lip 2012[36]		3	4		HR = 0.88 (0.67~1.15)	HR = 1.22 (0.91~1.62)	HR = 0.90 (0.71~1.13)					Bucher method
Mantha 2012[37]		3	4		OR = 0.88 (0.67~1.15)	OR = 1.22 (0.91~1.62)	OR = 0.90 (0.71~1.16)					Bucher method
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 0.90 (0.56~1.45)	HR = 1.01 (0.63~1.63)	HR = 0.81 (0.56~1.17)					Bucher method
	Primary prevention				HR = 0.88 (0.63~1.23)	HR = 1.37 (0.95~1.96)	HR = 1.06 (0.74~1.53)					
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		HR = 0.88 (0.67~1.15)	HR = 1.12 (0.92~1.62)	NA					Bucher method
	CHADS2 \geq 3				HR = 0.86 (0.58~1.27)	HR = 0.97 (0.65~1.45)	HR = 0.77 (0.56~1.06)					
Testa 2012[41]		3	4		OR = 0.8 (0.6~1.1) <i>j</i>	OR = 1.16 (0.85~1.59)	OR = 1 (0.7~1.3)					Bucher method

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; ¥ intention-to-treat population; @ apixaban compared with low-dose dabigatran; m apixaban compared with high-dose dabigatran; j 僅針對缺血性中風 (thromboembolic stroke)與全身性栓塞病人群; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表七 Apixaban 與其他抗凝血劑在中風指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [25]				HR = 0.79 (0.65~0.95)							
RE-LY[46]									RR = 0.92 (0.74~1.13)	RR = 0.64 (0.51~0.81)	
ROCKET AF [47]											HR = 0.85 (0.70~1.03) [¥]
AVERROSE [24]								HR = 0.46 (0.33~0.65)			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	RR = 0.86 (0.61~1.19)	RR = 1.09 (0.64~1.85)		RR = 1.03 (0.61~1.75)	RR = 0.37 (0.26~0.53)	RR = 0.78 (0.52~1.16)		RR = 0.83 (0.55~1.26)
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	OR = 0.82 (0.58~1.17)	OR = 0.90 (0.50~1.57)	OR = 1.30 (0.72~2.33)	OR = 1.07 (0.60~1.87)	OR = 0.42 (0.29~0.62)	OR = 0.91 (0.59~1.44)	OR = 0.63 (0.40~1.01)	OR = 0.77 (0.50~1.22)
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.79 (0.66~0.95)	HR = 0.86 (0.66~1.15)	HR = 1.23 (0.91~1.67)	HR = 0.88 (0.68~1.14)		HR = 0.91 (0.74~1.12)	HR = 0.64 (0.51~0.81)	HR = 0.89 (0.76~1.07)
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	RR = 1.21 (0.91~1.62)	RR = 0.95 (0.73~1.24)				
Harenberg 2012[35]		3	4		NA	NA	NA				
Lip 2012[36]		3	4		HR = 0.86	HR = 1.23	HR = 0.93				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
					(0.65~1.14)	(0.92~1.66)	(0.71~1.22)				
Mantha 2012[37]		3	4		NA	NA	NA				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 0.80 (0.49~1.30)	HR = 0.93 (0.57~1.53)	HR = 0.72 (0.49~1.06)				
	Primary prevention				HR = 0.91 (0.65~1.28)	HR = 1.45 (1.01~2.08)	HR = 1.11 (0.77~1.59)				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 ≥ 3				NA	NA	NA				
Testa 2012[41]		3	4		NA	NA	NA				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; ¥ on-treatment population; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表八 Apixaban 與其他抗凝血劑在缺血性含（或不含）不確定型態中風指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [47]				HR = 0.92 (0.74~1.13)							
RE-LY[46]									RR = 1.11 (0.89~1.40)	RR = 0.76 (0.60~0.98)	
ROCKET AF [47]											HR = 0.94 (0.75~1.17)¥
AVERROSE [24]								HR = 0.37 (0.25~0.55)§			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	RR = 0.96 (0.62~1.50)	RR = 1.03 (0.51~2.10)		RR = 0.95 (0.48~1.97)	RR = 0.41 (0.26~0.65)	RR = 0.94 (0.54~1.66)		RR = 0.92 (0.62~1.95)
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	OR = 0.88 (0.58~1.31) [§]	OR = 0.79 (0.41~1.50)	OR = 1.14 (0.57~2.17)	OR = 0.98 (0.48~1.80)	OR = 0.39 (0.26~0.60)	OR = 1.13 (0.69~1.88)	OR = 0.77 (0.47~1.30)	OR = 0.90 (0.56~1.58)
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.96 (0.77~1.21) [§]	HR = 0.85 (0.62~1.18)	HR = 1.27 (0.91~1.81)	HR = 0.98 (0.73~1.31)		HR = 0.88 (0.65~1.17)	HR = 0.76 (0.58~0.98)	HR = 0.99 (0.82~1.19)
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	RR = 1.19 (0.86~1.65) [§]	RR = 0.80 (0.60~1.08)				
Harenberg 2012[35]		3	4		NA	NA	NA				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
Lip 2012[36]		3	4		HR = 0.83 (0.61~1.13)	HR = 1.21 (0.88~1.67)	HR = 0.98 (0.72~1.33)				
Mantha 2012[37]		3	4		OR = 0.82 (0.60~1.13)	OR = 1.20 (0.86~1.67)	OR = 1.02 (0.75~1.38)				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 0.68 (0.40~1.17)	HR = 0.86 (0.49~1.50)	HR = 0.83 (0.55~1.27)				
	Primary prevention				HR = 0.93 (0.64~1.36)	HR = 1.47 (0.98~2.21)	HR = 1.10 (0.73~1.67)				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 ≥ 3				NA	NA	NA				
Testa 2012[41]		3	4		OR = 0.82 (0.6~1.05)§	OR = 1.19 (0.8~1.6)	OR = 0.9 (0.7~1.3)				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; ¥ on-treatment population and excluded unspecified type; § excluded unspecified type stroke; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表九 Apixaban 與其他抗凝血劑在心肌梗塞指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [47]				HR = 0.88 (0.66~1.17)							
RE-LY[46]									RR = 1.35 (0.98~1.87)	RR = 1.38 (1.00~1.91)	
ROCKET AF [47]											HR = 0.81 (0.63~1.06)¥
AVERROSE [24]								HR = 0.86 (0.50~1.48)			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	OR = 0.96 (0.61~1.70)	OR = 0.71 (0.33~1.70)	OR = 0.70 (0.33~1.70)	OR = 1.20 (0.57~2.85)	OR = 0.69 (0.40~1.18)	OR = 1.37 (0.72~2.55)	OR = 1.40 (0.72~2.62)	OR = 0.81 (0.43~1.47)
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.87 (0.65~1.17)	HR = 0.68 (0.45~1.03)	HR = 0.69 (0.45~1.05)	HR = 0.95 (0.66~1.38)		HR = 1.28 (0.96~1.74)	HR = 1.27 (0.94~1.73)	HR = 0.92 (0.73~1.16)
Baker 2012[34]		4£	4		NA	NA	NA				
Harenberg 2012[35]		3	4		OR = 0.69 (0.45~1.05)	OR = 1.00 (0.97~2.23)	OR = 1.10 (0.75~1.62)				
Lip 2012[36]		3	4		HR = 0.68	HR = 0.69	HR = 1.09				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
					(0.45~1.03)	(0.46~1.05)	(0.74~1.60)				
Mantha 2012[37]		3	4		OR = 0.67 (0.44~1.01)	OR = 0.68 (0.45~1.03)	OR = 1.10 (0.74~1.62)				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 0.53 (0.21~1.32)	HR = 0.39 (0.16~0.95)	HR = 0.55 (0.27~1.11)				
	Primary prevention				HR = 0.73 (0.46~1.16)	HR = 0.82 (0.51~1.31)	HR = 1.26 (0.80~1.99)				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 ≥ 3				NA	NA	NA				
Testa 2012[41]		3	4		OR = 0.6 (0.4~0.9)	OR = 0.6 (0.4~0.96)	OR = 1.1 (0.7~1.6)				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; ¥ on-treatment population; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NR not reported; NA not available。

表十 Apixaban 與其他抗凝血劑在重大出血事件指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	Dabigatran 110 mg 比 Warfarin	Dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [47]				HR = 0.69 (0.60~0.80)							
RE-LY[46]									RR = 0.80 (0.69~0.93)	RR = 0.93 (0.81~1.07)	
ROCKET AF [47]											HR = 1.04 (0.90~1.20)
AVERROSE [24]								HR = 1.13 (0.74~1.75)			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	RR = 0.68 (0.22~2.10)	RR = 0.71 (0.11~4.61)		RR = 0.69 (0.10~4.60)	RR = 0.97 (0.31~3.17)	RR = 0.94 (0.22~4.06)		RR = 1.00 (0.23~4.44)
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	OR = 0.68 (0.58~0.80)	OR = 0.85 (0.66~1.08) [@]	OR = 0.73 (0.57~0.93) ^{††}	OR = 0.66 (0.52~0.84)		OR = 0.80 (0.66~0.97)	OR = 1.19 (0.53~2.60)	OR = 1.02 (0.85~1.23)
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	OR = 0.68 (0.25~1.72)	OR = 0.86 (0.17~4.03)	OR = 0.74 (0.14~3.40)	OR = 0.67 (0.13~3.19)	OR = 1.14 (0.46~3.18)	OR = 0.80 (0.21~2.83)	OR = 0.93 (0.26~3.35)	OR = 1.02 (0.28~3.77)
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.69 (0.60~0.79)	HR = 0.86 (0.70~1.05)	HR = 0.74 (0.61~0.90)	HR = 0.66 (0.54~0.81)		HR = 0.81 (0.70~0.93)	HR = 0.93 (0.81~1.07)	HR = 1.04 (0.91~1.20)
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	RR = 0.75 (0.62~0.92)	RR = 0.69 (0.57~0.84)				
Harenberg 2012[35]		3	4		OR = 0.87 (0.71~1.07)	OR = 0.74 (0.60~0.91)	OR = 0.68 (0.55~0.83)				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	Dabigatran 110 mg 比 Warfarin	Dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
Lip 2012[36]		3	4		HR = 0.86 (0.7~1.06)	HR = 0.74 (0.61~0.91)	HR = 0.66 (0.54~0.81)				
Mantha 2012[37]		3	4		OR = 0.87 (0.70~1.06)	OR = 0.74 (0.61~0.91)	OR = 0.68 (0.55~0.83)				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 1.11 (0.72~1.69)	HR = 0.72 (0.48~1.08)	HR = 0.75 (0.53~1.07)				
	Primary prevention				HR = 0.80 (0.64~1.00)	HR = 0.75 (0.60~0.94)	HR = 0.61 (0.48~0.78)				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		HR = 0.83 (0.68~1.02)	HR = 0.70 (0.58~0.86)	NA				
	CHADS2 ≥ 3				HR = 0.84 (0.61~1.16)	HR = 0.66 (0.48~0.90)	HR = 0.68 (0.52~0.90)				
Testa 2012[41]		3	4		NA	NA	NA				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; @ apixaban compared with low-dose dabigatran; m apixaban compared with high-dose dabigatran; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表十一 Apixaban 與其他抗凝血劑在出血性中風指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [47]				HR = 0.51 (0.35~0.75)							
RE-LY[46]									RR = 0.31 (0.17~0.56)	RR = 0.26 (0.14~0.49)	
ROCKET AF [47]											HR = 0.59 (0.37~0.93) [¥]
AVERROSE [24]								HR = 0.67 (0.24~1.88)			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 ^ε	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	OR = 0.44 (0.10~1.61)	OR = 1.50 (0.14~11.71)	OR = 1.84 (0.17~14.60)	OR = 0.77 (0.07~6.50)	OR = 0.95 (0.20~3.27)	OR = 0.30 (0.05~1.83)	OR = 0.24 (0.04~1.60)	OR = 0.58 (0.10~3.28)
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.51 (0.35~0.75)	HR = 1.63 (0.82~3.45)	HR = 1.98 (0.94~4.41)	HR = 0.87 (0.49~1.55)		HR = 0.31 (0.16~0.56)	HR = 0.26 (0.13~0.48)	HR = 0.58 (0.38~0.89)
Baker 2012[34]		4 ^ε	4		NA	RR = 1.93 (0.93~4.02)	RR = 0.88 (0.49~1.58)				
Harenberg 2012[35]		3	4		NA	NA	NA				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
Lip 2012[36]		3	4		HR = 1.65 (0.81~3.34)	HR = 1.96 (0.94~4.08)	HR = 0.86 (0.48~1.57)				
Mantha 2012[37]		3	4		OR = 1.64 (0.81~3.34)	OR = 1.93 (0.92~4.07)	OR = 0.88 (0.48~1.59)				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 3.64 (0.79~16.7)	HR = 1.48 (0.45~4.85)	HR = 0.55 (0.23~1.29)				
	Primary prevention				HR = 1.34 (0.59~3.06)	HR = 2.36 (0.90~6.17)	HR = 1.44 (0.61~3.37)				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 \geq 3				NA	NA	NA				
Testa 2012[41]		3	4		OR = 1.6 (0.8~3.3)	OR = 1.9 (0.9~4.1)	OR = 0.8 (0.4~1.59)				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; ¥ on-treatment population; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗(Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表十二 Apixaban 與其他抗凝血劑在中斷治療指標的間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	OR = 0.90 (0.78~1.03)	OR = 0.66 (0.54~0.81) [@]	OR = 0.64 (0.52~0.78) ^m	OR = 0.82 (0.67~1.01)		OR = 0.80 (1.36~1.58)	OR = 1.41 (1.21~1.65)	OR = 1.09 (0.94~1.26)
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.91 (0.86~0.96)	HR = 0.69 (0.62~0.76)	HR = 0.66 (0.60~0.74)	HR = 0.85 (0.78~0.92)		HR = 1.32 (1.21~1.45)	HR = 1.37 (1.26~1.50)	HR = 1.08 (1.01~1.15)
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	NA	NA				
Harenberg 2012[35]		3	4		NA	NA	NA				
Lip 2012[36]		3	4		NA	NA	NA				
Mantha 2012[37]		3	4		NA	NA	NA				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		NA	NA	NA				
	Primary prevention				NA	NA	NA				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 ≥ 3				NA	NA	NA				
Testa 2012[41]		3	4		NA	NA	NA				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; @ apixaban compared with low-dose dabigatran; m apixaban compared with high-dose dabigatran; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表十三 Apixaban 與其他抗凝血劑在顱內出血事件指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [47]				HR = 0.42 (0.30~0.58)							
RE-LY[46]									RR = 0.31 (0.20~0.47)	RR = 0.40 (0.27~0.60)	
ROCKET AF [47]											HR = 0.67 (0.47~0.93)
AVERROSE [24]								HR = 0.85 (0.38~1.90)			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	RR = 0.42 (0.13~1.32)	RR = 1.16 (0.21~6.52)		NA	RR = 0.82 (0.22~3.06)	RR = 0.36 (0.10~1.24)		NA
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.41 (0.29~0.57)	HR = 1.37 (0.81~2.39)	HR = 0.98 (0.60~1.64)	HR = 0.58 (0.36~0.93)		HR = 0.30 (0.19~0.46)	HR = 0.42 (0.28~0.61)	HR = 0.71 (0.51~1.01)
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	NA	NA				
Harenberg 2012[35]		3	4		OR = 1.41 (0.81~2.45)	OR = 1.00 (0.60~1.67)	OR = 0.65 (0.40~1.04)				
Lip 2012[36]		3	4		HR = 1.35	HR = 1.05	HR = 0.63				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
					(0.79~2.32)	(0.63~1.76)	(0.39~1.01)				
Mantha 2012[37]		3	4		NA	NA	NA				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 1.85 (0.64~5.33)	HR = 0.90 (0.37~2.18)	HR = 0.50 (0.24~1.04)				
	Primary prevention				HR = 1.26 (0.67~2.37)	HR = 1.02 (0.56~1.88)	HR = 0.77 (0.40~1.49)				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 \geq 3				NA	NA	NA				
Testa 2012[41]		3	4		NA	NA	NA				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表十四 Apixaban 與其他抗凝血劑在胃腸道出血事件指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [47]				HR = 0.89 (0.70~1.15)							
RE-LY[46]									RR = 1.10 (0.86~1.41)	RR = 1.50 (1.19~1.89)	
ROCKET AF [47]											NA
AVERROSE [24]								HR = 0.86 (0.40~1.86)			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.89 (0.68~1.16)	HR = 0.82 (0.58~1.18)	HR = 0.60 (0.43~0.86)	HR = 0.61 (0.43~0.86)		HR = 0.91 (0.85~1.38)	HR = 1.46 (1.17~1.85)	HR = 1.45 (1.19~1.79)
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	RR = 0.60 (0.43~0.84)	RR = 0.59 (0.41~0.83)				
Harenberg 2012[35]		3	4		NA	NA	NA				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
Lip 2012[36]		3	4		HR = 0.81 (0.57~1.15)	HR = 0.59 (0.42~0.83)	NA				
Mantha 2012[37]		3	4		OR = 0.80 (0.56~1.15)	OR = 0.59 (0.41~0.83)	OR = 0.60 (0.43~0.83)				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 0.84 (0.38~1.85)	HR = 0.50 (0.23~1.06)	NA				
	Primary prevention				HR = 0.78 (0.53~1.16)	HR = 0.61 (0.42~0.89)	NA				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 ≥ 3				NA	NA					
Testa 2012[41]		3	4		NA	NA	NA				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

表十五 Apixaban 與其他抗凝血劑在全死因死亡指標的直接比較與間接比較結果

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
直接比較 (randomized controlled trial)											
ARISTOTLE [47]				HR = 0.89 (0.80~0.998)							
RE-LY[46]									RR = 0.91 (0.80~1.03)	RR = 0.88 (0.77~1.00)	
ROCKET AF [47]											HR = 0.85 (0.70~1.02) [¥]
AVERROSE [24]								HR = 0.79 (0.62~1.02)			
間接比較 (indirect comparison)											
Assiri 2013[43]		21	9 [€]	RR = 0.89 (0.70~1.14)	RR = 0.98 (0.67~1.44)		RR = 1.06 (0.71~1.6)	RR = 0.76 (0.59~0.98)	RR = 1.11 (0.83~1.50)		RR = 0.83 (0.6~1.16)
Biondi-Zoccai 2013[44]		7	5 [#]	OR = 0.89 (0.75~1.05)	OR = 0.98 (0.77~1.25) [®]	OR = 1.01 (0.79~1.29) ^m	OR = 1.07 (0.82~1.41)		OR = 0.91 (0.76~1.09)	OR = 0.32 (0.05~1.94)	OR = 0.83 (0.66~1.03)
Dogliotti 2013[45]		20	7 [§]	OR = 0.92 (0.67~1.41)	OR = 1.02 (0.59~2.00)	OR = 1.05 (0.60~2.07)	OR = 1.01 (0.58~1.96)	OR = 0.72 (0.48~1.01)	OR = 0.91 (0.56~1.46)	OR = 0.88 (0.53~1.43)	OR = 0.91 (0.55~1.46)
Mitchell 2013[38]		3	4	HR = 0.89 (0.80~1.00)	HR = 0.98 (0.67~1.17)	HR = 1.01 (0.86~1.20)	HR = 0.97 (0.83~1.14)		HR = 0.91 (0.80~1.04)	HR = 0.89 (0.78~1.01)	HR = 0.92 (0.82~1.03)
Baker 2012[34]		4 [£]	4		NA	RR = 1.01 (0.86~1.19)	RR = 1.08 (0.87~1.33)				
Harenberg 2012[35]		3	4		OR = 0.98 (0.82~1.17)	OR = 1.01 (0.85~1.20)	OR = 1.10 (0.88~1.37)				
Lip 2012[36]		3	4		HR = 0.98	HR = 1.01	HR = 1.05				

文獻編號	Subgroup	納入試驗數	治療策略數	Apixaban 比 Warfarin	Apixaban 比 Dabigatran 110 mg	Apixaban 比 Dabigatran 150 mg	Apixaban 比 Rivaroxaban	Apixaban 比 Aspirin	dabigatran 110 mg 比 Warfarin	dabigatran 150 mg 比 Warfarin	Rivaroxaban 比 Warfarin
					(0.83~1.16)	(0.85~1.20)	(0.84~1.30)				
Mantha 2012[37]		3	4		OR = 0.98 (0.82~1.17)	OR = 1.01 (0.85~1.20)	OR = 0.97 (0.83~1.15)				
Rasmussen 2012 [39]	Secondary prevention	3	4		HR = 1.27 (0.88~1.84)	HR = 0.94 (0.66~1.33)	HR = 0.92 (0.69~1.22)				
	Primary prevention				HR = 0.94 (0.77~1.14)	HR = 1.05 (0.86~1.27)	HR = 1.02 (0.83~1.25)				
Schneeweiss 2012[40]	Total population	3	4		NA	NA	NA				
	CHADS2 ≥ 3				NA	NA					
Testa 2012[41]		3	4		OR = 1.03 (0.8~1.23)	OR = 1.06 (0.88~1.28)	OR = 1.13 (0.9~1.4)				

€ 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, warfarin, aspirin plus warfarin; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and placebo; # 治療策略包括 apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban; § 治療策略包括 aspirin, aspirin plus clopidogrel, dabigatran 150 mg twice daily, dabigatran 110 mg twice daily, adjusted dose of warfarin, rivaroxaban, apixaban, and placebo/control; ¥ on-treatment population; @ apixaban compared with low-dose dabigatran; m apixaban compared with high-dose dabigatran; £ ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、PETRO 試驗 (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent Atrial Fibrillation)。粗體字表示該指標結果具統計上顯著差異。

HR hazard ratio; RR relative risk; OR odds ratio; NA not available。

(五)建議者提供之資料

查驗中心就必治妥公司於《藥物納入全民健康保險給付建議書》補充資料之療效相關資料簡扼說明：

1. 依據第三節〈與療效參考品之比較〉，必治妥公司說明依據間接比較分析、為該類疾病現行最常用之治療用藥、同為 NOAC 類別、具相同目標病人群、健保已給付藥品、相同 ATC 四碼、相同服藥次數，建議以 dabigatran etexilate 做為療效參考品。

查驗中心參酌直接比較臨床試驗與間接比較分析文獻、我國健保已給付類似適應症之藥品，認為 warfarin 與 rivaroxaban 亦可為療效參考品。

2. 依據第六節〈國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料〉及其附件，說明 ARISTOTLE 試驗（計畫編號：CV185-030）納入我國可評估之受試者人數為 57 人，惟未提供相關臨床療效數據。
3. 必治妥公司依據所遞送的 8 項間接比較統合分析文獻，宣稱目前三個新型抗凝血劑，包括 Pradaxa[®]（dabigatran 110 mg 及 150 mg）、Xarelto[®]（rivaroxaban）及 Eliquis[®]（apixaban）在安全性指標如 major bleeding 及 total discontinuations 呈現 favor Eliquis[®]（apixaban）的結果。必治妥公司亦說明 Eliquis[®]相較於 warfarin 較少發生顱內出血。針對上述指標於已發表研究文獻的分析結果，已分別彙整於本報告第（四）小節。

四、療效評估結論

1. 參考品：考量成人非瓣膜性心房纖維顫動治療藥品於我國主管機關的核可適應症、我國健保已給付類似適應症之藥品及其給付條件、ATC 分類碼，以及 apixaban 的直接比較臨床試驗和間接比較分析文獻，查驗中心建議可以 warfarin、dabigatran、或 rivaroxaban 做為療效參考品。
2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：
 - 加拿大 CADTH 於 2013 年 3 月 20 日公布評估報告，推薦收載 Eliquis[®] 用於「CHADS₂ 分數 ≥ 1 且以 warfarin 治療難以達到充分抗凝血的心房纖維顫動病人之預防中風和全身性栓塞」。
 - 澳洲 PBAC 於 2013 年 3 月通過推薦澳洲健保藥品補助系統以簡易申請（authority required-streamlined）的方式收載 Eliquis[®] 做為罹患非瓣膜性心房纖維顫動且必須至少有 1 項危險因子的病人，預防中風或全身性栓塞之用；發生中風或全身性栓塞的危險因子包括：1. 曾有中風（缺血性

或不明型態)、短暫性腦缺血發作、或非中樞神經系統的全身性栓塞；2. 年齡 ≥ 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 心衰竭和/或左心室射出分率 $\leq 35\%$ 。

- 英國 NICE 於 2013 年 2 月公布，建議收載 Eliquis[®] 做為罹患非瓣膜性心房纖維顫動且必須至少有 1 項危險因子病人預防中風和全身性栓塞的治療選擇，危險因子包括：1. 曾有中風或短暫性腦缺血發作；2. 年齡 ≥ 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 有症狀的心衰竭。
- 蘇格蘭 SMC 於 2013 年 2 月 11 日公布在蘇格蘭國民健康服務系統下，推薦 Eliquis[®] 用於至少有 1 項危險因子的非瓣膜性心房纖維顫動成人做為預防中風和全身性栓塞之用，危險因子包括：1. 曾有中風或短暫性腦缺血發作；2. 年齡 ≥ 75 歲；3. 高血壓；4. 糖尿病；5. 有症狀的心衰竭 [紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 衰竭功能分級為第 2 級或以上]。

3. 相對療效與安全性 (人體健康):

(1) 與 warfarin 直接比較 - ARISTOTLE 試驗

ARISTOTLE 試驗採用隨機分派、雙盲、雙虛擬、以 warfarin 為活性對照的研究設計，依據先前有無使用 warfarin，以及臨床中心 (包含台灣在內 39 國的 1,034 個臨床中心) 分層隨機分派 18,201 位病人至 apixaban 組 (9,120 人) 或 warfarin 組 (9,081 人)。主要療效指標採不劣性分析設計，臨界值定為相對風險信賴區間的上界應小於 1.44，若 apixaban 組比較 warfarin 組達到不劣性，則進一步比較其優越性。所有分析採用治療意向分析原則，出血事件分析則以至少服過 1 劑治療藥品的族群為主。

- a. 年齡中位數為 70 歲；女性占 35.3%；亞洲人約占 16%；持續性或永久性 AF 約占 84%；約 57% 的病人收案前曾使用維生素 K 拮抗劑至少 30 天以上。基線點中風風險因子分布如下：年齡 ≥ 75 歲者約占 31%；約 19% 的病人曾有中風、短暫性腦缺血發作、或全身性栓塞病史；心臟衰竭或左心室射出分率不足者約占 35%；糖尿病人約占 25%；須治療的高血壓病人約占 87%；平均 CHADS₂ 分數為 2.1 分，CHADS₂ ≥ 2 者占 66%。
- b. Warfarin 組在研究期間 INR 維持在 2 至 3 治療範圍之時間的平均百分比為 62.2%，中位數為 66.0%。
- c. 主要療效指標，中風或全身性栓塞發生率：apixaban 組和 warfarin 組的年發生率分別為 1.27% (212 人)^P和 1.60% (265 人)，分析顯示 apixaban 組不劣於 warfarin 組，風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.79 (95% CI:

^P 括弧內是截至日期切點 (2011 年 1 月 30 日) 的發生事件人數。

0.66~0.95, $p < 0.001$)，進一步分析顯示 apixaban 組優於 warfarin 組 ($p = 0.01$)。

- d. 次要療效指標，全死因死亡發生率：apixaban 組和 warfarin 組的全死因死亡年發生率分別為 3.52% (603 人) 和 3.94% (669 人)，apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的死亡風險，HR 為 0.89 (95% CI: 0.80~0.99, $p = 0.047$)。
- e. 次要療效指標，心肌梗塞發生率：apixaban 組和 warfarin 組年發生率分別為 0.53% (90 人) 和 0.61% (102 人)，HR 為 0.88 (95% CI: 0.66~1.17, $p = 0.37$)。
- f. 主要安全性指標，重大出血事件：apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的重大出血風險，年發生率依序為 2.13% (327 人) 和 3.09% (462 人)，HR 為 0.69 (95% CI: 0.60~0.80, $p < 0.001$)。
- g. 次要安全性指標，重大出血或臨床相關非重大出血：apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的重大出血或臨床相關非重大出血風險，年發生率依序為 4.07% (613 人) 和 6.01% (877 人)，HR 為 0.68 (95% CI: 0.61~0.75, $p < 0.001$)。
- h. 除出血相關事件外，apixaban 組和 warfarin 組在不良事件、肝功能檢驗值異常、嚴重不良事件的發生率相當。在嚴重不良事件中，apixaban 組與 warfarin 組發生肺炎的比率依序為 2.2% (202/9088) 和 2.6% (231/9052)。

(2) 分別與 dabigatran 和 rivaroxaban 比較の間接比較分析

- a. 彙整 PubMed、Embase、Cochrane Library 電子文獻平台所蒐集的間接比較統合分析文獻，以及必治妥公司遞送健保署の間接比較統合分析文獻，共有 11 篇間接比較統合分析文獻可提供 apixaban 分別與 dabigatran 和 rivaroxaban 比較的支持性證據。11 項統合分析文獻有 2 篇同時考量直接比較與間接比較證據，其餘僅考量間接比較證據。11 篇間接比較統合分析文獻所納入的臨床試驗，主要以 ARISTOTLE、RE-LY、和 ROCKET-AF 試驗為主，3 項臨床試驗收案標準在左心室射出分率部份，ARISTOTLE 和 RE-LY 試驗納入 $< 40\%$ 的病人，而 ROCKET-AF 試驗納入 $< 35\%$ 病人；針對肌酸酐清除率部份，RE-LY 和 ROCKET-AF 試驗排除 $< 30 \text{ ml/min}$ 的病人，ARISTOTLE 試驗排除 $< 25 \text{ ml/min}$ 的病人；RE-LY 試驗排除具活動性肝病的病人。在研究設計上，3 項試驗皆為多國多中心 (含台灣)、隨機分派、以 adjusted dose of warfarin 為對照治療的不劣性比較第三期臨床試驗，ARISTOTLE 和 ROCKET-AF 試驗過程皆採雙盲、雙虛擬方式，而 RE-LY 試驗在 adjusted dose of warfarin 治療過程則是採開放作業 (open-label) 模式。RE-LY 試驗中 AF 類型為持續性或永久性的病人比率比 ARISTOTLE 或 ROCKET-AF 試驗少；先前

是否使用 vitamin K antagonist 與 aspirin 的比率在 3 項試驗略有差異；ARISTOTLE 和 RE-LY 試驗的 CHADS₂ 平均分數大約為 2.1 分，而 ROCKET AF 試驗將近 3.5 分，ROCKET-AF 試驗病人先前有中風、短暫性腦缺血發作、或全身性栓塞病史、心衰竭、糖尿病的比率皆比 ARISTOTLE 或 RE-LY 試驗多。

b. Apixaban 分別比較 dabigatran 和 rivaroxaban 在各項指標間接比較的結果擷錄如下：

- 中風或全身性栓塞：apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。
- 中風：Apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。
- 缺血性含（或不含）不確定型態中風：apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。
- 心肌梗塞：各間接比較結果一致的顯示沒有顯著差異，惟 Rasmussen 2012 針對先前有中風病史的次族群分析，顯示 apixaban 比 dabigatran 150 mg 顯著有較少的心肌梗塞風險，風險比（hazard ratio, HR）為 0.39 (95% CI: 0.16-0.95)；而先前無中風次族群的分析則顯示 apixaban 和 dabigatran 150 mg 治療相當。
- 重大出血：
 - i. 10 項間接比較分析中有 7 項顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 150 mg 有較低的重大出血風險或勝算比，有 1 項合併 dabigatran 110 mg 與 150 mg 分析結果顯示 apixaban 與 dabigatran 沒有顯著差異，另 1 篇僅在先前沒有中風病史的次族群中顯示 apixaban 比 dabigatran 150 mg 顯著有較低的重大出血風險比。
 - ii. 10 項間接比較結果皆顯示 apixaban 與 dabigatran 110 mg 相當。
 - iii. 10 項間接比較分析中有 8 項顯示 apixaban 顯著比 rivaroxaban 有較低的重大出血風險或勝算比，惟 2 篇同時納入直接比較與間接比較證據分析的研究顯示 apixaban 與 rivaroxaban 相當。
- 出血性中風：apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果，顯示皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。
- 中斷治療：2 項間接比較分析，顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 110 或 150 mg 有較低的中斷治療風險或勝算比；2 項間接比較分析顯示 apixaban 比較 rivaroxaban 有較低的趨勢，其中僅 1 項結果達到統計上顯著差異。

- 顱內出血：5 項間接比較皆顯示 apixaban 與 dabigatran 110 mg 或 150 mg 沒有顯著差異；4 項間接比較中有 1 項分析顯示 apixaban 顯著比 rivaroxaban 有較低的顱內出血風險比，其餘 3 項分析則未支持 apixaban 與 rivaroxaban 有差異。
- 胃腸道出血：
 - i. 5 項間接比較分析顯示 apixaban 與 dabigatran 110 mg 相當。
 - ii. 5 項間接比較分析中有 4 項分析顯示 apixaban 顯著比 dabigatran 150 mg 有較低的胃腸道出血風險或勝算比，另 1 項分析顯示僅在無中風病史的次族群上顯著較低，而有中風病史次族群則未達統計上顯著差異。
 - iii. 3 項間接比較分析結果皆顯示 apixaban 顯著比 rivaroxaban 有較低的胃腸道出血風險或勝算比。
- 全死因死亡：apixaban 分別對 dabigatran 和 rivaroxaban 的間接比較結果，顯示皆無顯著差異，各統合分析結果具有一致性。

4. 醫療倫理：

(1) 加拿大 CADTH 參酌病人團體針對病人重要議題與結果的看法：

- 住院是心房纖維顫動病人常見的後果；與心律不整有關的疾病通常具有高比例的罹病率和相關成本。
- 持續監測病人抗凝血治療的效果，以及住院對加拿大的醫療保健系統而言，是一種重大的成本支出。

(2) 英國 NICE 參酌臨床專家與病人專家意見：

- 臨床專家：臨床有部份病人符合接受抗凝血劑治療標準，但只是因為臨床不敢處方 warfarin 而接受不適當的抗血小板藥品（aspirin）治療。
- 病人專家：重複檢驗 INR 值會造成疼痛與疤痕，也限制病人對休閒與其他活動的選擇，甚至比心房纖維顫動本身對生活品質造成更大的衝擊；此外 warfarin 會和許多食物、酒精、藥物產生交互作用，進一步造成生活不便而影響用藥配合度。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

廠商申請資料提供一則經濟評估報告，採用健保署觀點執行成本效果分析與成本效用分析，分別使用生命年 (life years, 簡稱 LYs) 及經健康生活品質校正人年 (quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs) 為療效指標。該報告以心房纖維顫動且具一個以上中風風險因子的病人為對象，比較 apixaban 10 mg (每次 5 mg, 每日兩次)、warfarin、dabigatran 110 mg 與 dabigatran 150 mg 四方案。

該報告採用馬可夫模型 (循環週期為六週) 以模擬病人終生的健康結果與醫療成本，結果與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。模型考慮心房纖維顫動病人後續發生缺血性中風、復發缺血性中風、出血性中風、復發出血性中風、心肌梗塞、全身性栓塞、死亡等影響終生健康結果的事件風險，其中缺/出血性的中風皆依嚴重程度再分為輕、中、重度與致死性四級。同時，模型亦納入其他顱內出血 (排除出血性中風)、其他嚴重出血與臨床相關但非重大的出血等影響短期健康結果的事件風險。

模型應用的比較療效證據，在 apixaban 與 warfarin 的部分，係採用直接比較試驗 (ARISTOTLE)；在 apixaban、dabigatran 110 mg 與 dabigatran 150 mg 的部分，係採用一則間接比較分析，透過兩則直接比較試驗 (ARISTOTLE 與 RE-LY)，推估 dabigatran 與 apixaban 的相對療效。

在廠商的基礎方案分析中，相較於 warfarin，apixaban 的效果較佳但成本較高，對應的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, 簡稱 ICER 值) 約為 40,000 美金/QALY，另一方面，在廠商的機率性敏感度分析中，若每單位 QALY 對應的閾值超過 15,000 美金，則在四個評估方案中，係以 apixaban 符合成本效益的機率相對較高。

2. 查驗中心評論

對於廠商所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題。但是整體執行品質受限，在比較療效證據與醫療成本參數的說明過於簡略，模型所採用的數則假設缺乏穩健實證，亦未提供對應的敏感度分析足供評估相關假設對分析結果的影響，致使該報告無法提供合適資訊供政策制定者參考。就反應國情的

程度來看，該報告的比較療效證據皆來自於國外研究，又未說明各項併發症的醫療成本、停用抗凝血藥品後發生各項併發症風險的出處，故查驗中心認為該報告反應我國臨床治療現況的程度亦有所限制。

查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整該報告的疑義與限制如下：

(1) 比較療效證據（檢核項目 3.1-3.4 與 3.8）需要進一步的說明：

- A. 報告內載 apixaban 與 warfarin 的療效證據取自直接比較試驗，經查 ARISTOTLE 試驗已發表的文獻中並未分列各種事件的風險（試驗設計採複合性指標），若上述療效證據係來自 ARISTOTLE 試驗未發表的次分析結果，則應提供適當說明與相關統計結果供參。
- B. 報告內載 apixaban、dabigatran 110 mg 與 dabigatran 150 mg 的比較療效證據取自系統性文獻回顧，透過兩則直接比較試驗（ARISTOTLE 與 RE-LY），推估 dabigatran 與 apixaban 的相對療效，經查已發表的、比較新口服抗凝血藥品的間接比較文獻至少有 11 則，若上述療效證據係來自上述文獻則應標註出處，並充分說明選擇該文獻的理由，又若上述療效證據係由自行執行的間接比較分析而來，則應說明文獻蒐尋策略、收納標準、資料整合與分析結果。
- C. 未明確說明 warfarin 組病人出現各種事件的風險，係直接取自於 ARISTOTLE 試驗，或是由間接比較分析的相對危險比（hazard ratio）推估而得。
- D. 未說明停用評估藥品後（無抗凝血藥品），病人發生中風等事件的風險如何估計而得，或出處為何。
- E. 未說明各項評估藥品（warfarin、dabigatran 與 apixaban）的療效或安全性是否具有種族特異性，亦未討論國外臨床試驗的療效與我國臨床照護情境下的效果是否存在差異。相關流行病學資料（例如中風復發風險、年齡對各項併發症風險的影響等參數）與健康生活品質校正權重，直接引用國外研究，未討論國外流行病學研究在我國臨床照護情境下是否存在差異。
- F. 報告描述目標族群的 CHADS₂ 分布，內含 15.9% 的病人未具上述任一項風險因子（CHADS₂ 分數為 0，Table 1、p.10），與目標病人群不符，納入分析恐致病人特質分布的偏誤。

(2) 藥費成本與其他醫療成本（檢核項目 3.5-3.6）需要進一步的說明：

- A. 成本以美金為單位，未說明該分析採用何年的貨幣單位，亦未說明美金與台幣之匯率，建議改以執行年度的台幣幣值為單位。

- B. 報告中 apixaban 的每日藥費高於廠商建議價格（廠商建議書 9/11 頁），且其敏感度分析無法提供建議價格對應的分析結果供參。
- C. 未適當交代成本參數的資料來源，併發症治療成本（Table 29, P.25）標註之引用文獻皆來自國外研究，未說明是否引援國內成本參數。若參數是分析健保資料庫而得，則應說明資料內容、操作型定義與分析方法，以供評估其執行品質與反應國情的妥切程度。
- (3) 關鍵假設與對應的不確定性（檢核項目 4.1-4.9）需要進一步的說明：
- A. 模型架構部分，建議提供模型驗證之相關說明，以確認模型的信度與效度。另一方面，原假設病人一旦出現心肌梗塞（或全身性栓塞）後，後續不會再併發中風、心肌梗塞或全身性栓塞；此假設與臨床實境略有出入，建議以敏感度分析評估此項設定對分析結果的影響。
- B. 比較療效部分，原假設中風嚴重程度依抗凝血劑而異，相較於 apixaban，dabigatran 110 mg 與 dabigatran 150 mg 兩組病人中風後，有較高比例為致死性中風；此項假設有利於 apixaban 但缺乏穩健實證支持，建議提供敏感度分析（移除此項假設）結果供參。
- C. 比較安全性與對應成本，原假設 dabigatran 110 mg 與 dabigatran 150 mg 兩組的病人有一定比例需進行一次腎功能檢查，apixaban 組病人則無；比對歐洲心臟學會（European Society of Cardiology）2012 年建議，病人服用任一項新口服抗凝血藥品皆需常規評估腎功能，通常 1 年 1 次；原假設有利於 apixaban 但缺乏穩健實證支持，建議依 ESC 2012 年建議提供敏感度分析結果供參。
- D. 比較療效與比較安全性部分，數項指標未達統計顯著差異水準，建議以情境敏感度分析，假設其比較療效或安全性無異（相對風險比改為 1），提供相對保守的分析結果供參。
- E. 藥費成本部分，建議以敏感度分析補充 apixaban 單價與 ICER 值的關係。

綜合上述，查驗中心認為現階段暫時無法由該報告的分析結果，評估我國健保收載 apixaban 是否符合成本效益。若經悉心確認比較療效證據與相關醫療成本，並充分探討各項不確定性，將有助於提供較穩健的預測結果。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/

Cochrane Library/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2013 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	共兩則，分別於 2012 年 11 月及 2013 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 2 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2013 年 2 月公告。
建議者提供之資料	六則國外之成本效用分析文獻。

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

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)

依據加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2013 年 3 月發布的最終建議[48], 建議收載 apixaban 用於心房纖維顫動且具 CHADS₂^a任一項危險因子的病人, 作為經 warfarin 治療反應不佳者的後線治療選項, 以預防發生中風與全身性栓塞。

廠商提交一則成本效用分析 (cost-utility analysis), 評估 apixaban 用於心房纖維顫動病人的成效, 分析時間為開始用藥 20 年內, 分就兩個次族群進行: (1) 在適用維生素 K 拮抗劑 (Vitamin K antagonists, 簡稱 VKA, 例如 warfarin 等) 的病人群中, 是以 warfarin 為比較藥品; (2) 在不適用 VKA 的病人群中, 則是以 rivaroxaban 或 dabigatran 等新口服抗凝血藥品為比較藥品。該分析建構馬可夫模型 (Markov model) 以模擬病人長期的健康結果, 包括非瓣膜性心房纖維顫動、全身性栓塞、缺血性中風、顱內出血等出血事件、出血性中風、嚴重出血、臨床相關但非重大的出血事件 (clinically relevant non-major bleeds) 及心肌梗塞, 同時模型可容以模擬病人再次中風的狀況, 模擬對象依前述併發症而累計對應的醫療成本與健康效用損失 (decrement in quality of life)。

該分析引用的比較療效證據包括: 在適用 VKA 的病人群中, 採用一則比較

^a CHADS₂ 為以下五項危險因子的縮寫[49], 包括 1. 鬱血性心衰竭 (congestive heart failure, 最近 100 天內出現之症狀性心衰竭, 非僅相關病史)、2. 高血壓病史 (hypertension, 病史)、3. 年齡 75 歲以上 (age)、4. 糖尿病 (diabetes mellitus) 及 5. 缺血性中風或暫時性腦缺血發作 (stroke or transient ischemic attack)。

apixaban 與 warfarin 的臨床試驗 (ARISTOTLE) [50]；在不適用 VKA 的病人群中，則是採用一則比較 apixaban 與 acetylsalicylic acid (例如 aspirin) 的臨床試驗 (AVERROES) [51]、及一則由廠商執行的、比較 apixaban、rivaroxaban 與 dabigatran 的系統性文獻回顧與網絡統合分析 (network meta-analysis)，內含一則比較 rivaroxaban 與 warfarin 的臨床試驗 (ROCKET-AF) [52] 及 一則比較 dabigatran 與 warfarin 的臨床試驗 (RE-LY) [53]。

廠商分析結果指出，在適用 VKA 的病人群中，相較於 warfarin，apixaban 每增加一單位 QALY 的遞增成本為 13,695 加幣；在不適用 VKA 的病人群中，若相較於 acetylsalicylic acid，apixaban 的遞增成本為 2,986 加幣/QALY，若相較於 rivaroxaban 或 dabigatran，則 apixaban 的遞增成本介於 551 加幣/QALY 到 10,177 加幣/QALY。

CADTH 評估團隊 (Common Drug Review) 認為廠商提交的分析有以下兩點限制，包括：(1) 廠商送審的模型電子檔具有許多限制，導致評估團隊得以執行的重新分析 (re-analyses) 相當有限；(2) 廠商提交一則自行執行、尚未發表的間接比較分析 (含系統性文獻回顧與網絡統合分析)，支持 apixaban 在其他重大出血、臨床相關但非重大的出血及顱內出血事件三項指標上，優於 rivaroxaban 或 dabigatran，惟 apixaban 降低的風險甚小，且三組預測風險的貝氏信賴區間 (credible interval) 重疊，意即預測風險未達統計顯著差異，致使 ICER 值難以定論。

最後，CDEC 形成建議的理由如下：(1) 兩項雙盲隨機分派對照試驗支持 apixaban 用於心房纖維顫動且具中度到高度中風風險 (CHADS₂ 分數 > 1) 的病人，其預防中風與全身性栓塞的效果優於 warfarin 或 acetylsalicylic acid；(2) 在建議劑量下，apixaban (每日兩次，每次 2.5 mg 到 5 mg) 的每日藥費與 dabigatran (每日兩次，每次 110 mg 到 150 mg) 相當，但高於 warfarin (每日 2 mg 到 10 mg)、acetylsalicylic acid (每日 80 mg 到 325 mg) 及 rivaroxaban (每日 15 mg 到 20 mg)。故最終建議比照 dabigatran [54]，將 apixaban 作為經 warfarin 治療反應不佳者的後線治療選項。

2. PBAC (澳洲)

依據澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 先後發布的兩則公開摘要文件，首先於 2012 年 11 月建議不收載 apixaban 用於具中度到重度風險之非瓣膜性心房纖維顫動病人，以預防中風或全身性栓塞 [55]。形成建議的經濟考量是相較於 warfarin 或 aspirin，apixaban 的 ICER 值不確定性甚高，且可能高過可接受閾值；另一方面，PBAC 未接受廠商的兩項主張：(1) apixaban 的療效不劣於 dabigatran 或

rivaroxaban 及(2) apixaban 的安全性優於 dabigatran 或 rivaroxaban，故未能接受相較於 dabigatran，apixaban 係符合成本效益之訴求。

其後於 2013 年 3 月綜合評估 dabigatran、rivaroxaban 及 apixaban 三項新口服抗凝血藥物後，建議在事前審查的條件下收載 apixaban 於藥品補助計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, STREAMLINED authority required 快速授權)，用於非瓣膜性心房纖維顫動病人且有以下至少一項危險因子者：(1) 曾發生中風（缺血性或不明形態）、短暫性腦缺血發作或非中樞神經系統的全身性栓塞；(2) 年齡大於或等於 75 歲；(3) 高血壓；(4) 糖尿病；或(5) 心臟衰竭或左心室射出分率小於 35%[56]。

執行此項綜合評估的源由，是澳洲衛生部長根據一則回顧心房纖維顫動之抗凝血藥品的研究報告[57]，要求 PBAC 重新考量相關給付建議。故 PBAC 於 2012 年 12 月要求廠商重新分析 dabigatran、rivaroxaban 及 apixaban 三項新口服抗凝血藥物之成本效益，並基於前述研究報告的結論，建議廠商依循以下五項建議調整各自的決策分析模型，再提供修訂後的多變項敏感度分析。

五項建議包括：(1) 相較於 warfarin，三項口服抗凝血藥物之療效優勢見於顫內出血與出血性中風兩項指標，故建議各分析納計這兩項指標的療效優勢即可；(2) 三項口服抗凝血藥物取代 warfarin 的比例應提升到 80% 至 100%（而非原假設取代 warfarin 50% 與 aspirin 50%）；(3) PBAC 注意到多數適用給付條件的對象是 75 歲以上的年長者，較原試驗收案對象之平均年齡高，其出血風險也對應增加，建議應於分析中解釋此因素對分析結果的影響；(4) 承(3)，考量適用對象的年齡，建議縮短分析時間為 10 年或 20 年即可；(5) dabigatran 組原依使用劑量（110 mg 或 150mg）之分布加權平均，惟 PBAC 注意到臨床以 110 mg 較為常用，建議分析應報告 dabigatran 110 mg 的結果以反應臨床實務。

三項藥品的廠商皆提供修訂後的多變項敏感度分析，更新療效與安全性參數、列計 warfarin 組病人測量國際標準凝血時間比的成本(international normalized ratio, 簡稱 INR, 調整 warfarin 劑量的必要檢驗項目)，並依療效指標的點估計值與信賴區間分別報告 ICER 值，以幫助 PBAC 評估口服抗凝血藥物 ICER 值是否落在可接受範圍。

PBAC 注意到三項藥品的廠商使用的決策分析模型各異，橫跨模型比較各自的多變項敏感度分析結果具挑戰性；另一方面，在彙整分析結果時，發現各藥品的 ICER 值因決策分析模型的架構、參數與療效指標而異。因此 PBAC 統一制定相對保守的標準化評估情境，僅納計出血性中風、假設對照情境為 warfarin，並設定分析時間為 15 年，再次進行多變項敏感度分析。

關於 apixaban 的經濟證據，PBAC 注意到廠商檢送的決策分析模型無法正確

預測分析情境下病人發生出血性中風的風險，但是廠商回應意見提供修訂後的分析結果，估計 apixaban 的 ICER 值介於 45,000 澳幣/QALY 到 75,000 澳幣/QALY，並補充敏感度分析以呈現其他參數對分析結果的影響。PBAC 瞭解 apixaban 除了取代 warfarin 外，亦可能取代 aspirin 或無藥物治療，使得 ICER 值可能對應下修。

最後，PBAC 形成建議的理由如下：比照 rivaroxaban 的給付條件與風險分攤協議，apixaban 在對等療效劑量下的藥費與 rivaroxaban 相當，故建議比照 rivaroxaban 予以給付。PBAC 同時建議 apixaban 的風險分攤協議採行藥費上限制，超過上限的藥費全額退還，以管理此類藥物對藥品補助計畫產生的財務風險。

3. NICE (英國)

依據英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 在 2013 年 2 月發布的 NICE 單一科技評值指引 (technology appraisal guidance 275) [58]，建議收載 apixaban 用於非瓣膜性心房纖維顫動的成年病人，惟限用於符合下列任一條件之病人群：(1) 曾發生中風或全身性栓塞；(2) 年齡 75 歲以上；(3) 高血壓；(4) 糖尿病；(5) 有症狀之心臟衰竭。該指引同時建議臨床醫師在處方前，應與病人充分討論相較於 warfarin、dabigatran 與 rivaroxaban，apixaban 治療的風險與效益；針對正在接受 warfarin 治療的病人群，應依其 INR 評估換用 apixaban 治療的風險與效益。

廠商提交一則成本效用分析，以英格蘭及威爾斯之國家健康服務 (National Health Service, NHS) 與個人社會服務 (Personal Social Service) 觀點切入，評估 apixaban 用於心房纖維顫動病人的成效，分析時間為終生，成本與效果皆以 3.5% 為年折現率進行折現，並分就兩個次族群進行：(1) 適用 warfarin 的病人群；與(2) 不適用 warfarin 的病人群。納入評估的治療選項包括 warfarin (假設每日平均劑量為 4.5 mg) 與 dabigatran (未滿 80 歲者每日兩次 150 mg，80 歲以上者每日兩次 110 mg)，每個評估策略至多涵蓋兩線用藥。

該分析使用決策分析模型以模擬病人中、長期的健康結果，模型由 18 個健康狀態^b組成，循環週期為 6 週，假設 6 週內僅會發生一種併發症，兼納併發症或其他因素所致的死亡風險。在分析時間起點，假設分析對象皆處於非瓣膜性心房纖維顫動(無併發症)的狀態，再按照英國家庭醫師調查 (UK GP-based survey, Gallagher et al., 2011) 結果設定病人特質分布，而病人發生中風事件的風險則依基期的 CHADS₂ 分數分布調整，同時病人發生中風、顱內出血、心肌梗塞、重大出血事件或其他臨床相關非重大出血事件等風險皆依年齡調整。

^b 健康狀態區分為永久性與暫時性兩大類，前者包括非瓣膜性心房纖維顫動、缺血性中風(輕、中、重度或死亡)、出血性中風(輕、中、重度或死亡)、全身性栓塞、心肌梗塞與死亡，後者包含顱內出血、其他重大出血事件(例如腸胃道出血)、臨床相關非重大出血事件、其他心血管疾病所致的住院治療等健康狀態。

廠商以兩則網絡統合分析作為比較療效證據的基礎，分別報告兩個次族群的治療效果，並轉化為轉移機率納入決策分析模型。另一方面，廠商以系統性文獻回顧方式搜集健康效用權重的估計值，並以 2010/2011 年間的 NHS 醫療服務統計結果（NHS reference cost）設定成本的估計值，包括藥費、INR 監測費用、副作用與各項併發症的醫療費用。

在適用 warfarin 的病人群中，相較於 warfarin，apixaban 的 ICER 值約為 11,008 英鎊/QALY（效果增加 0.164 QALYs，成本增加 1,795 英鎊）；綜合評估其他新口服抗凝血劑（rivaroxaban 與 dabigatran），以 apixaban 最具成本效益優勢^c。在不適用 warfarin 的病人群中，相較於 aspirin，apixaban 的 ICER 值約為 2,903 英鎊/QALY。敏感度分析結果顯示 apixaban 的 ICER 值多落在 20,000 英鎊/QALY 以下，機率性敏感度分析則指出 ICER 值落在 20,000 英鎊/QALY 或 30,000 英鎊/QALY 以下的機率各為 80% 與 87%。

ERG（evidence review group^d）評估廠商提供之分析，在療效證據上，因不適用 warfarin 的網絡統合分析亦納入適用 warfarin 的病人樣本，使其外推性有限，故 ERG 認為僅有適用 warfarin 的網絡統合分析與 ARISTOTLE 試驗（比較 apixaban 與 warfarin）[50]符合其研究問題。同時，ARISTOTLE 試驗的收案條件、排除條件、追蹤與統計方式適當，且兩組的病人在基期的特質分布相近。試驗中報告追蹤期間內平均用藥期佔 62.2% 大致符合英國臨床的照護現況；惟 ARISTOTLE 試驗未報告暫時性腦缺血發生風險或健康效用權重，故 apixaban 在此兩項指標的療效未明。

ERG 注意到廠商提供的基礎方案分析結果是採用定率性分析，而非機率性分析。ERG 改採機率性分析則相較於 warfarin，apixaban 的 ICER 值約為 16,852 英鎊/QALY。ERG 認為廠商分析提供穩健且大抵保守的估計，但仍對幾項假設的合理性有所評論，包括(1) 廠商假設中風的嚴重程度、出血事件的類型依藥品而異，然此假設缺乏實證基礎，未能評估其反應臨床實務的合理性；(2) 廠商假設試驗期間內其他原因所致的死亡風險依藥品而異，雖然 warfarin 可能引發較高的死亡風險，但是其他抗凝血藥物的死亡風險應相仿。

在模型架構上，ERG 認為廠商採用的幾項假設之合理性有待商榷，包括：(1) 病人一旦經歷中風、全身性栓塞或心肌梗塞等嚴重共病症，則後續發生其他共病症的風險較低，ERG 認為病人經歷中風後降低其他共病症風險應屬合理，但經歷全身性栓塞或心肌梗塞後仍具其他共病症風險（特別是缺血性中風）；(2) ERG 認為病人停用 apixaban、dabigatran 或 rivaroxaban 後應換用 warfarin 或另一種口

^c 當三組皆以 warfarin 為對照藥品時，apixaban 的 ICER 值低於 rivaroxaban 與 dabigatran 的 ICER 值，意即邊際效率較佳，被稱為 extended dominance。

^d 協助 NICE 單一科技評估過程中廠商申請資料審閱之小組，由簽約之外部學術卓越中心所組成，本案係由 BMJ Technology Assessment Group（BMJ-TAG）承接評估。

服抗凝血藥物，而非廠商假設的 aspirin；(3) ERG 評論廠商模型中二線治療的共病症風險未依年齡與 CHADS₂ 分數校正，但可接受校正二線治療的共病症風險可能已超過評估範圍。

在參數部分，ERG 評論廠商引用的健康效用權重未依年齡校正，意即分析對象的健康效用權重僅受到健康狀態的影響，不依年齡而異。ERG 也注意到廠商假設 apixaban、dabigatran 與 rivaroxaban 用藥期間的效用損失相當，但是此假設的偏誤可能不利於 apixaban。另一方面，廠商基於 NHS 醫療服務統計結果設定全身性栓塞的成本(4,078 英鎊)，但相較於過去 dabigatran(technology appraisal guidance 249[59]，2,772 英鎊)與 rivaroxaban (technology appraisal guidance 256[60]，1,658 英鎊)的指引，此估計值相對較高，且高達兩倍。

ERG 調整幾項假設以執行修訂基礎方案分析，包括：(1) 假設其他原因死亡風險、中風嚴重程度與出血型態不因藥品而異；(2) 假設健康效用權重隨年齡遞減，每年減少 0.00029；(3) 假設經歷全身性栓塞與心肌梗塞的病人，後續仍保持復發中風的風險；(4) 下修全身性栓塞的成本與過去指引的估計值相當；及(5) 假設分析時間為 26 年。分析結果指出 apixaban 相較於 warfarin 的 ICER 值與廠商基礎方案分析結果相近。拉齊各藥品導致的中風嚴重程度，則 ICER 值上修到 12,277 英鎊/QALY，拉齊各藥品導致的出血事件型態，則 ICER 值下修到 9,771 英鎊/QALY。當所有修訂假設一步到位時，apixaban 的 ICER 值約為 12,757 英鎊/QALY (效果增加 0.14 QALYs，成本增加 1,823 英鎊)。

ERG 另提供三項探索性敏感度分析，包括：(1) 依年齡校正二線治療的共病症風險，則 apixaban 相較於 warfarin 的 ICER 值微幅下修到 10,779 英鎊/QALY；(2) 移除因藥物治療所致的健康效用損失，則 apixaban 相較於 warfarin 的 ICER 值微幅上修到 14,530 英鎊/QALY；(3) 改變處方順序，容許二線用藥處方 warfarin，則分析結果的變異性大增，其中「apixaban 換用 dabigatran 110 mg」的 ICER 值下修到 287 英鎊/QALY(相較於 warfarin)，又「apixaban 換用 rivaroxaban」的 ICER 值上修到 60,366 英鎊/QALY (相較於 dabigatran sequential dose^f)；不過 ERG 認為這項分析結果應謹慎解讀，因為 ICER 值的高低將取決於第一線治療的停藥率，以致 dabigatran 的優勢勝過廠商基礎方案分析的假設。

綜合廠商申請資料與 ERG 評估報告，評議委員會就 apixaban 的經濟考量形成以下結論：在基礎方案分析與敏感度分析中，apixaban 相較於 warfarin 的 ICER 值多低於 20,000 英鎊/QALY，僅有 ERG 執行的探索性敏感度分析，顯示若改變二線治療為 warfarin (而非 aspirin) 可能使 apixaban 的 ICER 值高於 20,000 英鎊/QALY，但是委員會同意 ERG 建議應謹慎解讀此項分析結果；另一方面，委員會認為受限於現有證據，目前無法歸結 apixaban、dabigatran 與 rivaroxaban 的比較療效與成本效益。最後委員會認為相較於 warfarin，apixaban 為符合成本效益

的治療選項，故建議收載 apixaban。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

依據蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2013 年 2 月發布的第 836/13 號建議[61]，建議收載 apixaban 用於非瓣膜性心房纖維顫動的成年病人，惟限用於符合下列任一條件之病人群：(1) 曾發生中風或全身性栓塞；(2) 年齡 75 歲以上；(3) 高血壓；(4) 糖尿病；(5) 有症狀之心臟衰竭：依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上 (NYHA class \geq II)。

廠商提交一則成本效用分析，評估 apixaban 用於心房纖維顫動病人的成效，分析時間為終生，分就兩個次族群進行：(1) 在適用 VKA (例如 warfarin 等) 的病人群中，是以 warfarin、dabigatran 110 mg、dabigatran 110 mg/150 mg 接續劑量 (sequential dose)^e 與 rivaroxaban 為比較藥品；(2) 在不適用 VKA 的病人群中，則是以 aspirin、dabigatran 110 mg、dabigatran 110 mg/150 mg 接續劑量與 rivaroxaban 為比較藥品。該分析建構馬可夫模型 (Markov model) 以模擬病人長期的健康結果，包括出血性中風 (輕、中、重度)、缺血性中風 (輕、中、重度)、全身性栓塞、心肌梗塞、心房纖維顫動、出血事件等，共 18 個健康狀態，同時模型可容以模擬病人因治療副作用或併發症換藥或停藥的情境。

比較療效證據源自兩則網絡統合分析 (network meta-analysis)，內載比較 apixaban 與 warfarin 的 ARISTOTLE 試驗[50]、比較 apixaban 與 acetylsalicylic acid 的 AVERROES 試驗[51]、及比較 dabigatran 與 warfarin 的 RE-LY 試驗 (截至 2010 年的結果) [53]。同時假設若病人持續用藥，其用藥效益得以延續終生。

效用參數源自文獻，隨心肌梗塞、中風、出血、心血管疾病住院等事件而累計對應的健康效用損失 (decrement in quality of life)，同時亦列計用藥期間的健康效用損失。在 aspirin、dabigatran、rivaroxaban 與 apixaban 用藥期間的效用損失為 0.002，而 warfarin 用藥期間則為 0.013。成本參數亦源自數則文獻，假設 warfarin 用藥期間監測 INR 的成本為 200 英鎊。

廠商分析結果指出，在適用 VKA 的病人群中，相較於 warfarin，apixaban 的 ICER 值為 12,119 英鎊/QALY (效果增加 0.155 QALYs，成本增加 1,877 英鎊)；相較於其他比較藥品，apixaban 具成本效益優勢^f。在不適用 VKA 的病人群中，相較於 dabigatran 接續劑量，apixaban 的 ICER 值為 13,467 英鎊/QALY (效果增加 0.045 QALYs，成本增加 606 英鎊)；相較於 dabigatran 110 mg 或 rivaroxaban，

^e 未滿 80 歲病人每日兩次 dabigatran 150 mg，80 歲起降低劑量為每日兩次 dabigatran 110 mg。

^f 效果較佳且成本較低者稱為 dominance，或邊際效率較佳者稱為 extended dominance。

apixaban 具成本效益優勢。

敏感度分析則顯示分析結果相對穩定，在多數的分析情境下 apixaban 的 ICER 值皆低於 20,000 英鎊/QALY。若移除 warfarin 與其他藥品所致的健康效用損失，則 ICER 值將提高到 16,903 英鎊/QALY。

SMC 認為廠商分析有以下三點限制：

(1) 廠商的基礎方案分析內含數個療效指標，在網絡統合分析中其比較療效差異未達統計顯著差異水準，若移除這些療效指標所致的效果，則在適用 VKA 的病人群中，apixaban 的 ICER 值介於 13,218 英鎊/QALY 到 18,335 英鎊/QALY，在不適用 VKA 的病人群中，apixaban 相較於 rivaroxaban 的 ICER 值約為 10,481 英鎊/QALY。

(2) 承(1)，網絡統合分析亦具有幾點研究限制，例如在適用 VKA 病人群的分析中納入不適用 VKA 的病人樣本，再者分析結果依是否納入 RE-LY 試驗 2010 年的資料而異 (RE-LY 試驗比較 dabigatran 與 warfarin)；針對此項限制，改用納入 RE-LY 試驗的網絡統合分析，並移除未達顯著差異的療效指標，則在適用 VKA 的病人群中 dabigatran 的成本與 QALYs 估計值大致無異，而 apixaban 相較於 warfarin 的 ICER 值與基礎方案之分析結果相仿，且敏感度分析結果亦相仿。

(3) 過去 SMC 審查此類藥品時，考量臨床上有部分病人未使用任何藥品，故將無治療作為比較方案之一；就此廠商修訂分析納入無治療之方案，但分析結果未全盤支持無治療是不符成本效益的方案。

在預算衝擊的部分，廠商估計前五年內逐年適用人數介於 54,538 人到 55,586 人，並假設逐年市場滲透率介於 0.55%到 12.50%，估計前五年的藥費介於 24.1 萬英鎊到 557.9 萬英鎊，再依取代 warfarin 的比例提供四個情境的預算衝擊：

(1) 取代 0%的 warfarin 與 100%的 dabigatran 或 rivaroxaban：則逐年預算衝擊介於 3,000 英鎊到 10.6 萬英鎊；

(2) 取代 6%的 warfarin 與 94%的 dabigatran 或 rivaroxaban：則逐年預算衝擊介於 1.5 萬英鎊到 40.0 萬英鎊；

(3) 取代 25%的 warfarin 與 75%的 dabigatran 或 rivaroxaban：則逐年預算衝擊介於 5.8 萬英鎊到 140.0 萬英鎊；

(4) 取代 50%的 warfarin 與 50%的 dabigatran 或 rivaroxaban：則逐年預算衝擊介於 11.5 萬英鎊到 270.0 萬英鎊。

而 SMC 注意到目前新口服抗凝血藥物的市場滲透率可能低於以上四個情境的假設，以致本品的預算衝擊可能較廠商估計結果為高。

最後 SMC 形成建議的主要考量是 apixaban 的療效優於 warfarin（預防中風與全身性栓塞、降低重大出血事件風險），且具可接受的經濟效益與預算衝擊。

5. 其他成本效益研究文獻

本案建議者（廠商）提供一則國內藥物經濟學研究（詳請參見前文(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究），及六則國外之成本效用分析文獻。查驗中心考量本案參考資料相當豐富，又國外研究結果在國內的適用性有限，故在此不予詳述。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

查驗中心曾於「拜瑞妥膜衣錠醫療科技評估報告[62]」與「普栓達膠囊醫藥科技評估報告[63]」中，回顧心房纖維顫動之疾病負擔，以下內容擷取自上述報告，僅就現有資料更新統計數據。

我國全民健康保險醫療統計年報[64]未單獨報告心房纖維顫動（ICD-9 CM code：427.31）之醫療費用與就醫人數，若放寬搜尋範圍至因心臟性節律不整（ICD-9 CM code：427），則 2011 年（民國 100 年）尋求健保醫療服務（含門、住診）者共 503,497 人，其中男性佔 47%，而該年度健保支出於心臟性節律不整的總醫療費用近 27.4 億元（假設點值為一點一元）。相較於 2010 年的就醫人數僅 485,616 人，2011 年的人數成長 3.7%。

根據一則在我國金山執行之社區調查[65]，自 1990 年起追蹤 35 歲以上民眾長達 13.8 年（中位數）的健康結果，發現男性心房纖維顫動的盛行率約為 1.4%，女性則為 0.7%，發生率亦以男性為高，男女各為千分之 1.68 與千分之 0.76。經校正年齡、性別、身體質量指數（body mass index）、生活型態、社經狀況與共病狀況後，相較於無病史者，有心房纖維顫動病史者罹患中風的風險為 2.9 倍（相對風險，95%信賴區間介於 1.28 到 6.59），死亡的風險為 2.05 倍（95%信賴區間介於 1.27 到 3.32），顯著高於無病史者。

另一則應用我國全民健康保險申報資料之分析研究，以 2003 年 7 月到 2004 年 6 月間的申報資料為基礎，選定資料期間在四個月內具兩次心房纖維顫動

(ICD-9 CM code : 427.31) 而尋求健保醫療服務 (含門、住診) 者為研究對象，分析結果顯示全國共有 39,541 人符合收案條件，其平均年齡為 70 歲，男性佔 57%。該研究進一步探究分析對象使用抗凝血藥品的配合度，依據美國與歐洲相關醫學會於 2006 年更新之指引^g，依分析對象的共病就醫申報記錄 (初次確診日前 180 日內)，將其分為高、中、低危險群，分布比例各為 56.4%、29.0% 與 14.6%；其中高危險群按指引在確診後 120 日內處方 warfarin 的比例僅 24.4%，中危險群按指引處方 warfarin 或 aspirin 的比例為 65.3%，低危險群按指引處方 aspirin 的比例僅 42.2% [66]。

最後一則病歷回顧研究 [67]，就我國北部一家醫學中心及一家教學醫院之病歷，收納於 2003 年 1 月到 2005 年 12 月間確診為心房纖維顫動的年長病人 (年齡大於等於 60 歲) 共 1,211 位，處方抗凝血藥物的比例約為 53%，包括 43% 處方抗血小板藥品，11% 處方 warfarin。該研究同時探究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 者罹患出血性中風的風險顯著較低 (勝算比依持續治療、處方藥物、INR 控制結果而有所差異，約介於 <0.01 到 0.25 間)。

(二)核價參考品之建議

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。首先，apixaban 在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 B01AF02，屬「B01A antithrombotic agents」的「B01AF direct factor Xa inhibitors」類 [60]。經查詢西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統，同屬 B01AF 類且未經註銷的記錄另有一品項，即為 rivaroxaban^h，同時該產品在非瓣膜性心房纖維顫動的適應症與 apixaban 完全相符 [22]。

進而查詢健保藥品給付規定，rivaroxaban 業經健保收載，其中 15 mg 與 20 mg 規格量 (藥品代碼各為 B025648100 與 B025647100) 可作為非瓣膜性心房纖維顫動病人預防中風與全身性栓塞的治療選項之一，惟用於具特定風險因子的病人群，與本案建議給付規定相近 [68]。同時，目前健保收載為非瓣膜性心房纖維顫動病人預防中風與全身性栓塞的治療選項，另有 dabigatran (藥品代碼為 B025459100 與 B025458100)，同樣限用於具特定風險因子的病人群 [68]。

另一方面，回顧 apixaban 相關的臨床對照試驗，曾以 warfarin [50] 與 aspirin [51] 為對照藥品，故同列為重要參考。

^g 包括 American College of Cardiology (ACC)、American Heart Association (AHA) 與 European Society of Cardiology (ESC)。

^h 查 rivaroxaban 在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 B01AF01，在西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統登載的 ATC 編碼為 B01AX06。

綜觀上述，查驗中心建議以 rivaroxaban 與 dabigatran 為最相近的核價參考品選項，而 warfarin 與 aspirin 亦為可能的核價參考品選項。

(三)財務影響

依據本案建議者（廠商）提供的預算衝擊分析，若依廠商建議給付條件收載本品，則比較心房纖維顫動病人的治療現況與新給付情境，其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素：1. 適用本品建議給付條件之人數與用量；2. 本品取代 dabigatran 或 rivaroxaban 的比例與藥品間年度藥費的價差。基於上述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，在目標病人群的市場滲透率約介於 10% 到 58%，年度藥費約在 2,700 萬元到 8.10 億元間，所帶來的預算衝擊約在 500 萬元到 1.50 億元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 適用 apixaban 建議給付規定的病人數，是採用以下幾個步驟估計而得：(1) 以 2013 年我國人口數為基礎，假設未來五年人口數不變；(2) 以 2005 年到 2009 年之健保資料庫分析，估計心房纖維顫動的盛行率為 0.39%，年成長率為 6.86%；(3) 由前述分析得知 65 歲以上病人佔率為 75%，再由文獻取得 65 歲以上病人屬高風險或超高風險的比例為 89%[69]。層層套疊後估計逐年適用新口服抗凝血藥品的病人約有 79,000 人到 103,000 人。
2. 廠商基於 2005 年到 2009 年健保資料庫的分析結果，估計 65 歲以上高風險病人群處方 dabigatran 或 rivaroxaban 的比例為 5%，主觀假設未來五年內處方新口服抗凝血藥品的比例介於 10% 到 40%，得計逐年使用新口服抗凝血藥品的病人約有 8,000 人到 41,000 人。
3. 在 apixaban 納入健保前的情境，廠商主觀估計 dabigatran 與 rivaroxaban 兩項藥品的市佔率；另一方面，在 apixaban 納入健保後的情境，廠商主觀估計 apixaban 逐年的市場滲透率介於 10% 到 58%，未說明取代 dabigatran 與 rivaroxaban 兩項藥品的比例試算基礎。
4. 其中 apixaban 的年度藥費依建議價格試算，每日兩錠（2.5 mg 或 5 mg），並假設每年平均處方天數為 250 天。
5. 而 dabigatran 與 rivaroxaban 的年度藥費則依健保支付價試算：(1) dabigatran 每日兩顆（110 mg 或 150 mg，每顆 58 元），並假設每年平均處方天數為 250 天，年度藥費為 29,000 元；(2) rivaroxaban 每日一錠（15 mg 或 20 mg，每錠 98 元），並假設每年平均處方天數為 250 天，年度藥費為 24,500 元。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，有助於驗證工作進行。惟其估算盛行率、處方率等關鍵參數的健保資料庫分析結果，未提供相關文獻或報告，亦未說明資料內容與操作型定義，實難以評估參數的代表性與適用性，其中兩項參數之出處或估計值疑為誤植：

- (1) 使用新口服抗凝血藥品比例，廠商說明資料來源為 2005 年到 2009 年的健保資料庫分析（但是新口服抗凝血藥品是從 2012 年開始納入健保給付），相關說明疑為誤植。

- (2) 心房纖維顫動之盛行率，廠商說明係以 2009 年盛行率為基礎，佐以平均年成長率推估後續年度之盛行率，則 2013 年的盛行率疑為 0.51%，而非 0.48%；後續年度亦有微幅低估的狀況。

2. 廠商試算病人數的幾項假設有低估之虞或致不確定性甚高，包括：

- (1) 假設適用新口服抗凝血藥品的病人，限於 65 歲以上的病人：

首先，對照廠商的建議給付規定，僅有糖尿病、高血壓與冠狀動脈疾病這三項共病症，限於 65 歲以上的病人群，其他中風、全身性栓塞、左心室射出率小於 40%、心臟衰竭與周邊動脈疾病皆未限於 65 歲以上病人群。

依國內研究指出 60 歲以下的病人群中仍有 87% 有一種以上具栓塞危險的共病症[69]，可能適用給付條件。廠商未說明這項假設的立論基礎或對應的建議給付規範，直接排除 65 歲以下的病人群恐有低估之虞。

- (2) 假設 apixaban 在給付規定的調整，不會增加額外的預算衝擊：

相較於健保目前就 dabigatran 與 rivaroxaban 的給付規定，本案建議者訴求新增一項納入條件（已證實有周邊動脈疾病），並調整兩項排除條件（將肌酸酐清除率由低於 30 mL/min 下修到 25 mL/min，並刪除活動性肝病）。相較於 dabigatran 與 rivaroxaban，apixaban 的適用對象可能較廣，使用人數較多以致藥費與預算衝擊對應增加。

3. 假設 apixaban 僅取代 dabigatran 與 rivaroxaban 的市場，不會影響或取代 warfarin 的市場：

由於新口服抗凝血藥品是從 2012 年 1 月起納入健保給付，目前新口服抗凝血藥品的市場佔有率仍在持續擴張中，逐步取代 warfarin 等既有治療。

若健保新增 apixaban 品項，不會加劇「新口服抗凝血藥品」取代「warfarin 等既有治療」的速度或比例，則假設 apixaban 僅取代 dabigatran 與 rivaroxaban 的市場應屬合理，意即導入 apixaban 的預算衝擊僅來自於 apixaban 的每日

藥費高於 dabigatran 與 rivaroxaban。

相對的，若從目標病人群的治療現況切入，則部分病人可能未用藥 [66]，或多數病人仍使用 warfarin，誠如蘇格蘭 SMC 之預算衝擊分析 [61]，若 apixaban 取代 warfarin 的比例越高，則預算衝擊相對應增加。

4. 最後，查驗中心查健保署於今年 10 月 1 日起調降 dabigatran 支付價格至每顆 51 元（藥品代碼 B025459100 與 B025458100），每日藥費由 116 元下修到 102 元，致使 apixaban 的預算衝擊可能再對應增加。

綜合上述，查驗中心認為廠商的分析大致合理，惟其分析結果受到預測病人數、健保給付規定，與既有藥品調降支付價格等因素影響。查驗中心依廠商假設，校正心房纖維顫動的盛行率、並調降 dabigatran 的每日藥費，則 apixaban 的年度藥費介於 2,900 萬元到 8.66 億元間，所帶來的預算衝擊約在 700 萬元到 2.23 億元間；在此試算中，apixaban 帶來的預算衝擊主要源自於 apixaban 的每日藥費高於 dabigatran 與 rivaroxaban。

七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估組織之給付建議與經濟考量分列如下：

- (1) 加拿大 CADTH 建議收載 apixaban 用於心房纖維顫動且具 CHADS₂ 任一項危險因子的病人，作為經 warfarin 治療反應不佳者的後線治療選項。形成建議的經濟考量如下：apixaban 的每日藥費與 dabigatran 相當，故比照 dabigatran 作為 warfarin 的後線治療。
- (2) 澳洲 PBAC 在事前審查的條件下收載 apixaban 於藥品補助計畫，用於非瓣膜性心房纖維顫動且有 CHADS₂ 任一項危險因子的病人（其中鬱心性心衰竭的定義兼採心臟衰竭或左心室射出分率小於 35%）。形成建議的經濟考量如下：apixaban 的每日藥費與 rivaroxaban 相當，故比照 rivaroxaban 的建議予以給付，同時採用藥費上限制的風險分攤計畫，超過上限的藥費全數退還，以控管財務風險。
- (3) 英國 NICE 建議收載 apixaban 用於非瓣膜性心房纖維顫動且有 CHADS₂ 任一項危險因子的成年病人（其中鬱心性心衰竭的定義為有症狀的心臟衰竭）。形成建議的經濟考量如下：相較於 warfarin，apixaban 為符合成本效益的治療選項。

2. 我國決策情境相關經濟證據

- (1) 關於核價參考品，查驗中心建議以 rivaroxaban 與 dabigatran 為最相近的核價參考品選項，而 warfarin 與 aspirin 亦為可能的核價參考品選項。
- (2) 在成本效益部分，廠商提供一則適用我國政策情境之成本效用分析，在健保署觀點下，相較於 warfarin，apixaban 的 ICER 值約為 40,000 美金/QALY。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題，但是受限於執行品質與反應國情的幾項疑義與限制，致使該報告在現階段尚無法提供合適資訊供政策制定者參考。
- (3) 在財務影響部分，廠商估計本品納入健保的前五年，年度藥費約在 2,700 萬元到 8.10 億元間，所帶來的預算衝擊約在 500 萬元到 1.50 億元間。查驗中心認為廠商的分析大致合理，惟其分析結果受到預測病人數、健保給付規定，與既有藥品調降支付價格等因素影響。查驗中心依廠商假設，校正心房纖維顫動的盛行率、並調降 dabigatran 的每日藥費，則 apixaban 的年度藥費介於 2,900 萬元到 8.66 億元間，所帶來的預算衝擊約在 700 萬元到 2.23 億元間；在此試算中，apixaban 帶來的預算衝擊主要源自於 apixaban 的每日藥費高於 dabigatran 與 rivaroxaban。

參考資料

1. 腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動. 台灣腦中風學會.
http://www.stroke.org.tw/download/guideline/guideline_001.pdf. Published 2012. Accessed Oct. 11, 2013.
2. Chen LY, Shen W-K. Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective. *Heart Rhythm* 2007; 4(3, Supplement 1): S1-S6.
3. Rich M. Epidemiology of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2009; 25(1): 3-8.
4. Sanoski CA. Prevalence, pathogenesis, and impact of atrial fibrillation. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010; 67(9 Supplement 5): S11-S16.
5. 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(7): 700-752.
6. 全民健康保險醫療統計. 衛生福利部統計處.
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1604. Accessed Oct. 11, 2013.
7. Lee C-H, Liu P-Y, Tsai L-M, et al. Characteristics of Hospitalized Patients with Atrial Fibrillation in Taiwan: A Nationwide Observation. *The American journal of medicine* 2007; 120(9): 819.e811-819.e817.
8. Hsieh F-I, Lien L-M, Chen S-T, 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(11): 1116-1123.
9. Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, Flather M. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330(7485): 238-243.
10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2001; 285(22): 2864-2870.
11. Marinigh R, Lip GYH, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(11): 827-837.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010.
13. Verheugt FWA. The new oral anticoagulants. *Netherlands heart journal* 2010; 18(6): 314-318.
14. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;

- 115(1): 15-20.
15. 胡漢華主編. 台灣腦中風防治指引 2008. 台灣腦中風學會.
<http://www.stroke.org.tw/guideline/file/台灣腦中風防治指引 2008.pdf>.
Published 2008. Accessed Oct. 11, 2013.
 16. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123(10): e269-e367.
 17. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11): 1330-1337.
 18. Members ATF, Camm AJ, Lip GYH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14(10): 1385-1413.
 19. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Oct. 11, 2013.
 20. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(n0k1gyjraovb5wblw4x0x1un\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(n0k1gyjraovb5wblw4x0x1un))/H0001.aspx).
Accessed Oct. 14, 2013.
 21. 藥品給付規定內容(最新版)：第 2 節 心臟血管及腎臟藥物
Cardiovascular-renal drugs. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap2.doc. Accessed Oct. 14, 2013.
 22. Final CDEC Recommendation: Apixaban (Eliquis - Bristol-Myers Squibb Canada and Pfizer Canada Inc.) New indication: Prevent of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Atrial Fibrillation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Eliquis_SPAF_Mar-22-13-e.pdf. Published 2013. Accessed Oct. 9, 2013.
 23. APIXABAN (Eliquis — Bristol-Myers Squibb Canada) Indication: Thromboembolic Events, (Venous) Prevention. Canadian Drug Expert Committee (CDEC).
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Eliquis_June-18-12_e.

- [pdf](#). Published 2012. Accessed October 1, 2013.
24. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(9): 806-817.
 25. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(11): 981-992.
 26. Apixaban, tablet 2.5 mg, Eliquis®. Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-apixaban-july11>. Published July 2011. Accessed Oct. 14, 2013.
 27. Apixaban, tablet, 2.5 mg and 5 mg, Eliquis®. Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/apixaban-eliquis>. Published 2012. Accessed Oct. 9, 2013.
 28. Review of Anticoagulation Therapies in Atrial Fibrillation. Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/shared/anticoagulation-review>. Published 2012. Accessed Oct. 14, 2013.
 29. Apixaban, tablet, 2.5 mg and 5 mg, Eliquis®. Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/apixaban>. Published March 2013. Accessed Oct. 14, 2013.
 30. TA245 Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. National Institute for Health and Care Excellence. <http://publications.nice.org.uk/apixaban-for-the-prevention-of-venous-thromboembolism-after-total-hip-or-knee-replacement-in-adults-ta245>. Published 25 January 2012. Accessed Oct.9, 2013.
 31. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA275 Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. National Institute for Health And Clinical Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA275/Guidance/pdf/English>. Published 2013. Accessed October 1, 2013.
 32. Scottish Medicines Consortium. Apixaban (Eliquis®) for the treatment of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip (THR) or knee (TKR) replacement surgery No. (741/11). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_November_2011_for_website.pdf. Published 2011. Accessed October 1, 2013.
 33. apixaban 2.5mg and 5mg film-coated tablets (Eliquis®) SMC No. (836/13). Scottish Medicines Consortium.

- http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_January_2013_Amended_060213_for_website.pdf. Accessed Oct. 9, 2013.
34. Baker WL, Phung OJ. Systematic Review and Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2012; 5(5): 711-719.
 35. Harenberg J, Marx S, Diener H, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology* 2012; 31(4): 330-339.
 36. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(8): 738-746.
 37. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis* 2012; 108(3): 476-484.
 38. Mitchell SA, Simon TA, Raza S, et al. The Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Warfarin-Suitable Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2013.
 39. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012; 345.
 40. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2012; 5(4): 480-486.
 41. Testa L, Agnifili M, Latini RA, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM* 2012; 105(10): 949-957.
 42. Pink J, Pirmohamed M, Hughes D. Comparative Effectiveness of Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Warfarin in the Management of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2013; 94(2): 269-276.
 43. Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Aspirin, Warfarin, and New Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clinical therapeutics* 2013; 35(7): 967-984.e962.

44. Biondi-Zoccai G, Malavasi V, D'Ascenzo F, et al. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta-analyses. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia* 2013; 5(1): 40-54.
45. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2013.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(12): 1139-1151.
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(10): 883-891.
48. RIVAROXABAN (Xarelto — Bayer Inc.) Indication: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xarelto-SPAF-RfA_July-22-13_e.pdf. Published 2013. Accessed November 14, 2013.
49. 台灣腦中風學會. 腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動. <http://www.stroke.org.tw/download/2012/05/20120522files001.pdf>. Published 2012. Accessed October 1, 2013.
50. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365(11): 981-992.
51. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 364(9): 806-817.
52. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365(10): 883-891.
53. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376(9745): 975-983.
54. Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation: dabigatran etexilate. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca/en/search?q=dabigatran>. Published 2011. Accessed 20110810.
55. Public Summary Document: APIXABAN, tablet 2.5 mg, Eliquis® for the prevention of stroke or systemic embolism in a patient with non-valvular atrial

- fibrillation (NVAF) who is at moderate-to-high risk of developing stroke or systemic embolism, who meets certain criteria. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/a-pixaban-eliquis.pdf>. Published 2012. Accessed October 1, 2013.
56. Public Summary Document: APIXABAN, tablet 2.5 mg, Eliquis® for the prevention of stroke or systemic embolism in a patient with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) who is at moderate-to-high risk of developing stroke or systemic embolism, who meets certain criteria. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/apixaban>. Published 2013. Accessed October 1, 2013.
57. Review of Anticoagulation Therapies in Atrial Fibrillation. Department of Health and Ageing, Australian Government.
<http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/shared/anticoagulation-review>. Published 2012. Accessed October 1, 2013.
58. Public Summary Document: Rivaroxaban, tablets, 15mg and 20mg, Xarelto® for the prevention of stroke and systemic embolism in a patient with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) who is inadequately controlled on warfarin or not suitable for warfarin. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/rivaroxaban-spaf>. Published 2013. Accessed November 14, 2013.
59. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA249 Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. National Institute for Health And Clinical Excellence.
<http://guidance.nice.org.uk/TA249/Guidance/pdf/English>. Published 2012. Accessed October 1, 2013.
60. National Institute for Health And Clinical Excellence (NICE). TA256 Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. National Institute for Health And Clinical Excellence.
<http://guidance.nice.org.uk/TA256/Guidance/pdf/English>. Published 2012. Accessed October 1, 2013.
61. Scottish Medicines Consortium. Apixaban (Eliquis®) for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA); age ≥ 75 years; hypertension; diabetes mellitus; symptomatic heart failure (NYHA class \geq II) No. (836/13). Scottish

- Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_January_2013_Amended_060213_for_website.pdf. Published 2013. Accessed October 1, 2013.
62. National Health Insurance Administration (NHIA). 拜瑞妥膜衣錠(Xarelto Film-coated Tablet)醫療科技評估報告. National Health Insurance Administration.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3689. Published 2012. Accessed October 1, 2013.
63. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thrombosis and haemostasis* 2011; 105(5): 908-919.
64. 100 年度全民健康保險醫療統計年報. 行政院衛生福利部.
http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=2658. Accessed September 10, 2013.
65. Chien KL, Su TC, Hsu HC, et al. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese. *International journal of cardiology* 2010; 139(2): 173-180.
66. 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. *Clinical therapeutics* 2008; 30(9): 1726-1736.
67. Yu HC, Tsai YF, Chen MC, Yeh CH. Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2012; 7(2): 112-117.
68. 藥品給付規定：第二節 心臟血管及腎臟藥物. 行政院衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed October 1, 2013.
69. 鄭名惠. 心房顫動病患使用抗血栓劑之處方型態分析: 國立成功大學; 2007.
70. Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE), NCT00412984. ClinicalTrials.gov.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00412984>. Accessed Oct. 25, 2013.
71. A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation

(AVERROES). ClinicalTrials.gov.

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00496769>. Accessed Oct. 25, 2013.

72. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(19): 1875-1876.
73. Shea B, Grimshaw J, Wells G, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007; 7(1): 10.

附錄

附錄一 藥品給付規定內容(最新版)：第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs[21] (摘錄)

2.1.抗血栓劑 Antithrombotic agents

2.1.1.血小板凝集抑制劑 Platelet aggregation inhibitors (100/7/1)

2.1.1.1.Acetylsalicylic acid (Aspirin) 製劑 (89/2/1)

如用於抗血小板凝集，以每日一粒為原則。

2.1.1.6 Clopidogrel (如 Plavix)：(90/1/1、93/4/1、94/8/1、96/10/1、100/7/1、101/12/1)

1.限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。(90/1/1、94/8/1、96/10/1)

(1)對 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)過敏。

(2)臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。需於病歷註明發生時間。

(3)最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。

(4)最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。但對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者(如 75 歲(含)以上罹有中風、心肌梗塞、週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化或長期卧床者)不在此限。(101/12/1)

2.置放金屬支架 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用；置放塗藥支架 6 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用。需於病歷註明支架置放手術之日期。(90/1/1、94/8/1、101/12/1)

3.置放金屬支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，1 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用；置放塗藥支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用期間可再延長 1 個月。(101/12/1)

4.用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(93/4/1、94/8/1、96/10/1)

2.1.1.8.Clopidogrel-acetylsalicylic acid (如 CoPlavix)：(100/9/1、101/12/1)

1.置放金屬支架 3 個月內得使用；置放塗藥支架 6 個月內得使用。需於病歷註明支架置放手術之日期。(100/9/1、101/12/1)

2.置放金屬支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管

者，1 個月內得使用；置放塗藥支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，使用期間可再延長 1 個月。(101/12/1)

3.用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(100/9/1)

2.1.4.其他抗血栓劑 Other antithrombotic agents：(100/7/1)

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

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：(102/2/1)

(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，限用 15 mg 及 20mg 錠劑且須符合下列條件之一：(102/2/1)

(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)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。

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

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 apixaban 主要隨機分派活性藥品對照臨床試驗

與 warfarin 比較-ARISTOTLE 試驗 (NCT00412984)，2011 年[25, 70]

受試對象：收案前 1 年內，必須至少有不同的兩次（至少間隔 2 週）經心電圖篩檢為心房纖維顫動（atrial fibrillation, AF）或心房撲動（atrial flutter），且至少有下列一項特徵：

- 年齡 ≥ 75 歲；
- 曾有中風、短暫性腦缺血發作（transient ischemic attack）、或全身性栓塞病史；
- 3 個月內發生有症狀性的心衰竭，或左心室射出分率 $\leq 40\%$ ；
- 糖尿病；
- 須藥物控制的高血壓。

排除標準：可逆性原因造成的 AF、中度或重度僧帽瓣狹窄、有其他須使用抗凝血藥品的疾況（如人工心臟瓣膜）、收案前 7 天內曾發生中風、每天需要服用大於 165 mg 劑量的 aspirin 或同時服用 aspirin 與 clopidogrel、重度腎功能不全〔血清肌酸酐值（clearance, Cr）高於 2.5 mg/dL 或肌酸酐清除率（creatinine clearance, CCr）小於 25 ml/min〕。

研究設計：ARISTOTLE 試驗採用隨機分派、雙盲、雙虛擬（double-dummy）、活性對照（active control）的研究設計，依據先前有無使用 warfarin，以及臨床中心（39 國的 1,034 個臨床中心）分層隨機分派 18,201 位病人至 apixaban 組或 warfarin 組（2006 年 12 月 19 日至 2010 年 4 月 2 日）。主要療效指標為中風或全身性栓塞，重要次要療效指標為全死因，其他次要指標為心肌梗塞。主要安全性指標為重大出血事件（依據 ISTH^d標準：血色素每升減少 20 克以上或至少需要輸血 2 個單位、重要部位/器官有出血症狀、或造成死亡 [71]），次要安全性指標為重大出血事件與小出血事件（臨床出血未達重大出血條件，造成住院、須醫師提供內科或外科治療、或須改變抗栓塞治療）的複合性指標，其他安全性指標包括任何出血、不良事件、和肝功能異常。主要療效指標的不劣性臨界值訂為相對風險上界小於 1.44（以 90% 檢定力與 99% 信賴區間的條件估計，若以 95% 信賴區間估計則調整為 1.38），若 apixaban 組比較 warfarin 組達到非劣性，則進一步比較優越性。所有分析採用治療意向（intention-to-treat）分析原則，出血事件分析以至少服過 1 劑治療藥品的族群為主。數據分析日期切點為 2011 年 1 月 30 日。

治療方式：

^d ISTH 是國際血栓暨凝血學會 (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 之英文縮寫。

- apixaban 組：一天兩次，每次口服 apixaban 5 毫克/錠（年齡 ≥ 80 歲；體重 ≤ 60 kg；肌酸酐值 ≥ 1.5 mg/dL；以上符合至少 2 項者，改服 2.5 毫克/錠，一天兩次）；
- warfarin 組：服用 2 毫克/錠，並調整劑量至 INR（international normalized ratio）值控制在 2 到 3 倍間。

研究結果：

1. 18,201 位病人（apixaban 組 9,120 人，warfarin 組 9,081 人）納入試驗，97.9% 完成追蹤。年齡中位數為 70 歲；女性占 35.3%；亞洲人約占 16%；持續性或永久性 AF 約占 84%；約 57% 的病人收案前曾使用維生素 K 拮抗劑至少 30 天以上。基線點中風風險因子分布如下：年齡 ≥ 75 歲者約占 31%；約 19% 的病人曾有中風、短暫性腦缺血發作、或全身性栓塞病史；心臟衰竭或左心室射出分率不足者約占 35%；糖尿病人約占 25%；須治療的高血壓病人約占 87%；平均 CHADS₂ 分數為 2.1 分，CHADS₂ ≥ 2 者占 66%。（依據加拿大 CADTH 公佈的 CDEC 會議報告說明 apixaban 組的治療時間中位數為 89 週，aspirin 組為 88 週[22]。）
2. Warfarin 組在研究期間，INR 維持在 2 至 3 治療範圍之時間的平均百分比為 62.2%，中位數為 66.0%。Apixaban 組有 428 位病人（4.7%）減少 apixaban（即 2.5 毫克/錠，一天兩次）的實際用量；warfarin 組則有 403 人（4.4%）減少 apixaban 安慰劑的實際用量。Apixaban 組顯著比 warfarin 組有較少的病人中斷治療（p = 0.001）：

	apixaban 組 n = 9120	warfarin 組 n = 9081
完成治療人數	6810(74.7%)	6588(72.5%)
未完成治療人數	2310(25.3%)	2493(27.5%)
因死亡	331(3.6%)	349(3.8%)
因不良事件	679(7.4%)	738(8.1%)

3. 在中風或全身性栓塞主要療效指標部分，apixaban 組和 warfarin 組的年發生率分別為 1.27%（212 人）^e和 1.60%（265 人），分析顯示 apixaban 組不劣於 warfarin 組，風險比（hazard ratio, HR）為 0.79（95% CI: 0.66~0.95, p < 0.001），進一步分析顯示 apixaban 組優於 warfarin 組（p = 0.01）。分析中風類型，apixaban 組發生出血性中風的風險是 warfarin 組的 0.51 倍（apixaban 組下降 49% 的風險），亦即 HR 為 0.51（95% CI: 0.35~0.75, p < 0.001）；apixaban 組發生缺血性或未分類中風的風險是 warfarin 組的 0.92 倍（apixaban 組下降 8% 的風險），亦即 HR 為 0.92（95% CI: 0.74~1.13, p = 0.42）。Apixaban 組和

^e 括弧內是截至日期切點（2011 年 1 月 30 日）的發生事件人數。

warfarin 組的年發生率分別為 0.50% (84 人) 和 0.71% (117 人), HR 為 0.71 (95% CI: 0.54~0.94)。

4. 次要療效指標部份：apixaban 組和 warfarin 組的全死因死亡年發生率分別為 3.52% (603 人) 和 3.94% (669 人), apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的死亡風險, HR 為 0.89 (95% CI: 0.80~0.99, $p = 0.047$)。心肌梗塞的年發生率分別為 0.53% (90 人) 和 0.61% (102 人), HR 為 0.88 (95% CI: 0.66~1.17, $p = 0.37$)。
5. 主要安全性指標：apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的重大出血風險, 年發生率依序為 2.13% (327 人) 和 3.09% (462 人), HR 為 0.69 (95% CI: 0.60~0.80, $p < 0.001$)。
6. 次要安全性指標：apixaban 組顯著比 warfarin 組有較低的重大出血或臨床相關非重大出血風險, 年發生率依序為 4.07% (613 人) 和 6.01% (877 人), HR 為 0.68 (95% CI: 0.61~0.75, $p < 0.001$)。
7. 除出血相關事件外, apixaban 組和 warfarin 組在不良事件、肝功能檢驗值異常、嚴重不良事件的發生率相當。在嚴重不良事件中, apixaban 組與 warfarin 組發生肺炎的比率依序為 2.2% (202/9088) 和 2.6% (231/9052)。

附錄表一 ARISTOTLE 試驗的結果指標

結果指標	Apixaban 組 (9,120 人)		Warfarin 組 (9,081 人)		風險比(95% CI)	P 值
	發生人數	年發生率 (%)	發生人數	年發生率 (%)		
中風或全身性栓塞	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66~0.95)	0.01
全身性栓塞	15	0.09	17	0.10	0.87 (0.44~1.75)	0.70
中風	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65~0.96)	0.01
缺血性或未分類	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74~1.13)	0.42
中風	40	0.24	78	0.47	0.51 (0.35~0.75)	< 0.001
出血性中風	84	0.50	117	0.71	0.71 (0.80~0.99)	0.047
致死性或失能性中風						
全死因死亡	603	3.52	669	3.94	0.89 (0.80~0.998)	0.047
心血管死因	NR	1.80	NR	2.02	0.89 (0.76~1.04)	NR
非心血管死因	NR	1.14	NR	1.22	0.93 (0.77~1.13)	NR
心肌梗塞	90	0.53	101	0.61	0.88 (0.66~1.17)	0.37
重大出血事件	327	2.13	462	3.09	0.69 (0.60~0.80)	< 0.001
顱內出血	52	0.33	122	0.80	0.42 (0.30~0.58)	< 0.001
胃腸道出血	105	0.76	119	.086	0.89 (0.70~1.15)	0.37
重大出血或臨床相關非重大出血	613	4.07	877	6.01	0.68 (0.61~0.75)	< 0.001
任何出血	2356	18.1	3060	25.8	0.71 (0.68~0.75)	< 0.001
不良事件(%)	7406(81.5)		7521(83.1)		NR	NR
嚴重不良事件(%)	3182(35.0)		3302(36.5)		NR	NR
臨床淨效益：中風、全身性栓塞、全死因死亡、或重大出血事件	1009	6.13	1168	7.20	0.85 (0.78~0.92)	< 0.001

NR: not report.

與 aspirin 比較-AVERROES 試驗 (NCT00496769)，2011 年[24, 71]

受試對象：vitamin K antagonists 治療效果不佳或不適合用以治療的病人，年齡 ≥ 50 歲，且收案前 6 個月內有 AF 診斷，或篩檢當天經 12 導程心電圖檢查是心房纖維顫動，且至少有下列一項特徵：

- 曾有中風或短暫性腦缺血發作病史；
- 年齡 ≥ 75 歲；
- 動脈性高血壓；
- 接受治療中的糖尿病；
- 收案前依紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 衰竭功能分級為第 2 級或以上的心衰竭；
- 左心室射出分率 $\leq 35\%$ ；
- 確診有周邊動脈疾病。

排除標準：需外科治療的瓣膜疾病、收案前 6 個月內曾發生嚴重出血或具有出血高風險、近期有酒精或藥物成癮或有精神社會問題、預期壽命不足 1 年、重度腎功能不全 (肌酸酐值高於 2.5 mg/dL 或肌酸酐清除率小於 25 ml/min)、血清丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase, ALT) 或天門冬酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase, AST) 大於正常值上限 2 倍以上或總膽色素大於正常值上限 1.5 倍以上、或對 aspirin 過敏；收按時服用 thienopyridine 者。

研究設計：AVERROES 試驗採用隨機分派、雙盲、雙虛擬、活性對照的研究設計，藉由中央、電腦化、自動電話系統方式隨機分派 5,599 位病人 (36 國的 522 個臨床中心) 至 apixaban 組或 aspirin 組 (2007 年 9 月 10 日至 2009 年 12 月 23 日)。主要療效指標為中風或全身性栓塞，主要安全性指標為重大出血事件 (在 24 小時期間血色素每升減少 20 克以上、至少需要輸血 2 個單位、重要部位有出血症狀、或造成死亡)，其它結果指標包括心肌梗塞發生率、心血管死因與全死因死亡率、主要心血管事件。所有指標分析採用治療意向 (intention-to-treat) 分析原則。追蹤至 2010 年 5 月 28 日，平均 1.1 年。

治療方式：

- apixaban 組：一天兩次，每次口服 apixaban 5 毫克/錠 (年齡 ≥ 80 歲；體重 ≤ 60 kg；肌酸酐值 ≥ 1.5 mg/dL；以上符合至少 2 項者，改服 2.5 毫克/錠，一天兩次)；
- aspirin 組：每天服用 1 至 4 錠 (81 毫克/錠)，亦即由各臨床中心醫師判斷劑量範圍在每天 81 mg 至 324 mg 間。

研究結果：

1. 5,599 位病人 (apixaban 組 2,808 人, aspirin 組 2,791 人) 納入試驗, 平均年齡為 70 歲; 女性占 41%; 亞洲與南非病人約占 19.7%; 持續性或永久性 AF 約占 73%; 約 40% 的病人收案前曾使用維生素 K 拮抗劑但已經中斷使用, 約 15% 病人在收案篩檢前 30 天內使用維生素 K 拮抗劑治療。基線點中風風險因子分布如下: 約 14% 的病人曾有中風或短暫性腦缺血發作; 須治療高血壓病人約占 86%; NYHA 第 1 或第 2 級病人約占 32%, 第 3 或第 4 級病人約占 6%; 左心室射出分率不足者約占 5%; 有周邊動脈疾病者約占 3%; 糖尿病病人約占 20%; 有僧帽瓣狹窄者占 2%; 平均 CHADS₂ 分數約為 2.0 分, CHADS₂ ≥ 2 者約占 64%。
2. 研究期間 aspirin (或安慰劑) 每日劑量以 81 mg 用量者所佔比例最多, 約占 64% (3,602 人), 其次為 162 mg/day 用量者占 26% (1,468 人); 與 clopidogrel 併用至少 1 次者約占 1.5% (84 人)。Apixaban 組有 179 位病人 (6%) 減少 apixaban (即 2.5 毫克/錠, 一天兩次) 的實際用量; aspirin 組則有 182 人 (7%) 減少 apixaban 安慰劑的實際用量。兩年研究期間, apixaban 組顯著比 warfarin 組有較少的病人中斷治療, 中斷治療的比率依序為 17.9% 和 20.5%, 風險比為 0.88 (95% CI: 0.78~0.99, p = 0.003)。(依據加拿大 CADTH 公佈的 CDEC 會議報告說明 apixaban 組的治療時間中位數為 60 週, aspirin 組為 59 週; 因不良事件退出治療的比率依序為 9.5% 與 13.0% [22]。)
3. 在中風或全身性栓塞主要療效指標部分, apixaban 組和 aspirin 組的年發生率分別為 1.6% (51 人)^f 和 3.7% (113 人), 分析顯示 apixaban 組顯著比 aspirin 組有較低的風險, 風險比為 0.45 (95% CI: 0.32~0.62, p < 0.001)。分析中風類型, apixaban 組發生缺血性中風的風險是 aspirin 組的 0.37 倍 (apixaban 組下降 63% 的風險), 亦即 HR 為 0.37 (95% CI: 0.25~0.55, p < 0.001); apixaban 組發生失能或致死性中風的風險是 aspirin 組的 0.43 倍 (apixaban 組下降 57% 的風險), 亦即 HR 為 0.43 (95% CI: 0.28~0.65, p < 0.001); apixaban 組比較 aspirin 組發生出血性中風的風險比為 0.67 (95% CI: 0.24~1.88, p = 0.45)。
4. 其他療效指標部份: apixaban 組和 aspirin 組的全死因死亡的年發生率分別為 3.5% (111 人) 和 4.4% (140 人), apixaban 組比較 aspirin 組的全死因死亡風險相當, HR 為 0.79 (95% CI: 0.62~1.02, p = 0.07); 2 組的心血管死因死亡率也沒有顯著差異。心肌梗塞的年發生率分別為 0.8% (24 人) 和 0.9% (28 人), HR 為 0.86 (95% CI: 0.50~1.48, p = 0.59)。
5. 主要安全性指標: apixaban 組比較 aspirin 組發生重大出血事件的風險有較高趨勢, 但未達顯著差異, 2 組的年發生率依序為 1.4% (44 人) 和 1.2% (39 人), HR 為 1.13 (95% CI: 0.74~1.75, p = 0.57)。
6. 其他安全性指標: apixaban 組比較 aspirin 組發生臨床相關非重大出血的風險

^f 括弧內是截至日期切點 (2011 年 1 月 30 日) 的發生事件人數。

相當，年發生率依序為 3.1% (96 人) 和 2.7% (84 人)，HR 為 1.15 (95% CI: 0.86~1.54, $p = 0.35$)；apixaban 組傾向比 aspirin 組有較高的小出血事件，年發生率依序為 6.3% (188 人) 和 5.0% (153 人)，HR 為 1.24 (95% CI: 1.00~1.53, $p = 0.05$)。

7. apixaban 組顯著 ($p < 0.001$) 比 aspirin 組較少發生嚴重不良事件，發生率依序為 22.2% (622/2808) 和 27.2% (760/2791)。不良事件中感染和寄生蟲感染 (infections and infestations) 發生率依序為 4.2% (117/2808) 和 5.3% (148/2791)、神經系統疾病 (nervous system disorders) 發生率依序為 3.0% (85/2808) 和 6.6% (183/2791)，2 項不良事件的 p 值依序為 0.045 和 < 0.001 。

附錄表二 AVERROES 試驗的結果指標

結果指標	Apixaban 組 (2,808 人)		Aspirin 組 (2,791 人)		風險比(95% CI)	P 值
	發生人數	年發生率 (%)	發生人數	年發生率 (%)		
中風或全身性栓塞	51	1.6	113	3.7	0.45 (0.32~0.62)	< 0.001
全身性栓塞	2	0.1	13	0.4	0.15 (0.03~0.68)	0.01
中風	49	1.6	105	3.4	0.46 (0.33~0.65)	< 0.001
缺血性中風	35	1.1	93	3.0	0.37 (0.25~0.55)	< 0.001
出血性中風	6	0.2	9	0.3	0.67 (0.24~1.88)	0.45
致死性或失能性中風	31	1.0	72	2.3	0.43 (0.28~0.65)	< 0.001
全死因死亡	111	3.5	140	4.4	0.79 (0.62~1.02)	0.07
心血管死因	84	2.7	96	3.1	0.87 (0.65~1.17)	0.37
心肌梗塞	24	0.8	28	0.9	0.86 (0.50~1.47)	0.59
心血管病因住院	367	12.6	455	15.9	0.79 (0.69~0.91)	< 0.001
重大出血事件	44	1.4	39	1.2	1.13 (0.74~1.75)	0.57
顱內出血	11	0.4	13	0.4	0.85 (0.38~1.90)	0.69
胃腸道出血	12	0.4	14	0.4	0.86 (0.40~1.86)	0.71
臨床相關非重大出血	96	3.1	84	2.7	1.15 (0.86~1.54)	0.35
小出血事件	188	6.3	153	5.0	1.24 (1.00~1.53)	0.05
嚴重不良事件(%)	622(22.2)		760(27.2)		NR	<0.001
臨床淨效益：中風、全身性栓塞、心肌梗塞、心血管死因死亡、或重大出血事件	163	5.3	220	7.2	0.74 (0.60~0.90)	0.003

NR: not report.

附錄三 系統性文獻回顧文獻搜尋策略與結果

PubMed 搜尋策略：

(((((("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) AND ("Atrial Fibrillation"[Majr] OR (non-valvular[All Fields] AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]))) AND systematic[sb] NOT (((("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) AND ("Atrial Fibrillation"[Majr] OR (non-valvular[All Fields] AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]))) AND Review[ptyp])) OR (((("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) AND ("Atrial Fibrillation"[Majr] OR (non-valvular[All Fields] AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]))) AND Meta-Analysis[ptyp])) OR ("apixaban"[All Fields] AND atrial fibrillation[All Fields] AND inprocess[sb] AND ("meta-analysis"[All Fields]))

PubMed 搜尋結果：

Search	Query	Items found
#1	apixaban	682
#2	"Atrial Fibrillation"[Majr]	24851
#3	non-valvular atrial fibrillation	521
#4	#2 OR #3	25037
#5	#1 AND #4	211
#6	#1 AND #4 Filters: Systematic Reviews	27
#7	#1 AND #4 Filters: Review	110
#8	#6 NOT #7	12
#9	#1 AND #4 Filters: Meta-Analysis	8
#10	#8 OR #9	18
#11	"apixaban"[All Fields] AND atrial fibrillation[All Fields] AND inprocess[sb] AND ("meta-analysis"[All Fields])	5
#12	#10 OR #11	22

Cochrane Library 搜尋策略與結果：

ID	Search	Hits
#1	apixaban:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
#2	#1 in Cochrane Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2013)	2

Embase 搜尋策略：

(('apixaban'/exp OR apixaban) AND ('non valvular' AND atrial AND fibrillation))
AND ('meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)

Embase 搜尋結果：

No.	Query	Results
#1	apixaban	2234
#2	non-valvular atrial fibrillation	976
#3	#1 AND #2	95
#5	#3 AND ('meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	10

附錄四 系統性文獻回顧搜尋結果排除原因

第一作者	年代	篇名	排除原因
Bruins Slot	2013	Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation.	彙整3項 (apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban) 藥品比較 warfarin 的統合分析。並非單獨比較 apixaban 與 wararin。
Burnett	2013	The hidden costs of anticoagulation in hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation.	分析 Non-valvular atrial fibrillation 醫院成本與資源效用。不符 PICO。
Capodanno	2013	Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients.	彙整3項 (apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban) 藥品比較 wararin 的統合分析。並非單獨比較 apixaban 與 warfarin。
Coyle	2013	Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation.	非評估臨床療效。不符 PICO。
Grewal	2013	Anticoagulation for non - Valvular atrial fibrillation in older people.	一般回顧性文章，說明老年人 AF 的風險因子、warfarin 與 novel oral anticoagulants 的使用。
Harenberg	2013	Clinical trials with new oral anticoagulants. Additive value of indirect comparisons also named network meta-analyses.	就新型口服抗凝血劑在接受膝/髖關節術後預防栓塞或非瓣膜性心房纖維顫動病人預防中風之相關間接比較文獻，予以綜觀描述。
Holster	2013	New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis.	彙整所有新型口服抗凝血劑比較標準治療在出血上的效果，合併所有適應症。不符 PICOS。
Lane	2013	Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review.	評估具血栓性栓塞高風險的病人，以抗血小板製劑合併抗凝血藥品比較單用抗凝血藥品的療效。不符 PICOS。
Perez	2013	Implications of new anticoagulants in primary practice.	僅就 new anticoagulants 個別介紹與回顧，並未分析彼此間的療效比較。
Pink	2013	Comparative effectiveness of dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and warfarin in the management of patients with nonvalvular atrial fibrillation.	未提供統合分析結果數據。
Agarwal	2012	Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis.	彙整7項 (apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban, ximelagatran, idraparinux, aspirin,

第一作者	年代	篇名	排除原因
			aspirin+clopidogrel)治療策略比較 wararin 的統合分析。並非單獨比較 apixaban 與 warfarin。
Boehlen	2012	[New anticoagulants: better knowledge, better prescriptions].	一般評論文章。法文。
Chakrabarti	2012	Cost-effective medicines for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation	非評估臨床療效指標。不符 PICO。
Dentali	2012	Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature.	彙整 4 項 (apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban, edoxaban)藥品比較 wararin 的統合分析。並非單獨比較 apixaban 與 warfarin。
Miller	2012	Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation.	彙整 3 項 (apixaban, dabigatran etexilate, rivaroxaban)藥品比較 warfarin 的統合分析。並非單獨比較 apixaban 與 warfarin。
[No authors listed]	2012	Apixaban in other situations?	一般評論文章。
Osterspey	2012	[Role of the new oral anticoagulants in comparison to vitamin K antagonists in practice].	一般回顧性文章。德文。
Simon	2012	Heterogeneity in published evidence for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A systematic review	研討會摘要，缺乏分析結果數據。
Skanes	2012	Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control.	加拿大心臟醫學會指引。
Steurer	2012	New anticoagulants are somewhat more effective than warfarin in non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolisms	一般回顧性文章。德文。
Lam	2011	Alternatives to chronic warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation	一般回顧性文章。
Lip	2011	Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension	評估抗血小板製劑與抗凝血藥品在高血壓病人減少死亡與重大血栓性栓塞的效果。不符合 PICO。
Veltkamp	2011	[New oral anticoagulants in atrial fibrillation].	一般回顧性文章。德文。

附錄五 ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、AVERROES 試驗的研究特徵

試驗	ARISTOTLE 試驗[47]	RE-LY 試驗[46, 72]	ROCKET AF 試驗[47]	AVERROES 試驗[24]
發表日期	2011	2009; 2010 updated	2011	2011
收案標準	<p>收案前 1 年內，必須至少有不同的兩次（至少間隔 2 週）經心電圖篩檢為心房纖維顫動（atrial fibrillation, AF）或心房撲動（atrial flutter），且至少有下列一項特徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 年齡 ≥ 75 歲； - 曾有中風、短暫性腦缺血發作（transient ischemic attack）、或全身性栓塞病史； - 3 個月內發生有症狀性的心衰竭，或左心室射出分率 ≤ 40%； - 糖尿病； - 須藥物控制的高血壓。 	<p>收案時或 6 個月內 經心電圖篩檢為心房纖維顫動的成人病患（年齡至少 18 歲），且至少有下列一項 特徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 先前曾發生中風、暫時性腦缺血或全身性栓塞， - 左心室射出分率 < 40% ， - 有症狀之心臟衰竭，收案前紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或 以上， - 年齡 ≥ 75 歲，或 - 年齡介於 65 至 74 歲合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾。 	<p>分派前 30 天內經 12 導程心電圖等篩檢有心房纖維顫動，在心電圖確認前至少 1 年內至少有 1 天有心房纖維顫動的醫學證據（年齡至少 18 歲）。新診斷病人須證實為非瓣膜性心房纖維顫動病人，未計劃進行心臟電氣轉換術（cardioversion），24 小時內有 2 次經心電圖確認。婦女須為停經或是避孕中婦女。有缺血性中風、暫時性腦缺血、或心源性非中樞神經系統栓塞病史，或至少有下列 2 項 特徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 先前曾發生中風、暫時性腦缺血或全身性栓塞， - 心臟衰竭和/或左心室射出分率 ≤ 35% ， - 篩選前 6 個月內接受藥物治療的高血壓或收縮壓持續高於 140 mmHg 或舒張壓高於 90 mmHg， - 年齡 ≥ 75 歲， - 第 I 或第 II 型糖尿病病史或篩選前 6 個月內接受抗糖尿病藥物治療。 	<p>Vitamin K antagonists 治療效果不佳或不適合用以治療的病人，年齡 ≥ 50 歲，且收案前 6 個月內有 AF 診斷，或篩檢當天經 12 導程心電圖檢查是心房纖維顫動，且至少有下列一項特徵：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 曾有中風或短暫性腦缺血發作病史； - 年齡 ≥ 75 歲； - 動脈性高血壓； - 接受治療中的糖尿病； - 收案前依紐約心臟協會（New York Heart Association, NYHA）衰竭功能分級為第 2 級或以上的心衰竭； - 左心室射出分率 ≤ 35%； - 確診有周邊動脈疾病。

試驗	ARISTOTLE 試驗[47]	RE-LY 試驗[46, 72]	ROCKET AF 試驗[47]	AVERROES 試驗[24]
排除標準	可逆性原因造成的 AF、中度或重度僧帽瓣狹窄、有其他須使用抗凝血藥品的疾況（如人工心臟瓣膜）、收案前 7 天內曾發生中風、每天需要服用大於 165 mg 劑量的 aspirin 或同時服用 aspirin 與 clopidogrel、重度腎功能不全〔血清肌酸酐值（clearance, Cr）高於 2.5 mg/dL 或肌酸酐清除率（creatinine clearance, CCr）小於 25 ml/min〕。	病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病、14 天內發生中風、收案前的 6 個月內發生嚴重中風、有增加出血險的情況、肌酸酐清除率小於 30 ml/min、活動性肝病和懷孕。	血液動力學顯著的僧帽瓣狹窄、人工心臟瓣膜、心房黏液流或左心室血栓、活動性心內膜炎、活動性內出血、增加出血風險的相關情況、預計執行侵入性治療、血小板數目低於 90,000/ μ L、持續控制不佳的高血壓、分派前 3 個月納發生嚴重、失能性中風或 14 天內發生任何中風、其他須接受抗凝血治療的共病、每間服用 aspirin 超過 100 mg、分派前 5 天內使用 aspirin 合併 thienopyridines 藥品治療、分派前接受靜脈注射抗血小板藥品、分派前 10 天內接受血栓溶解劑治療（fibrinolytics）、長期須接受 NSAID 藥品、血色素低於 10 g/dL、懷孕或哺乳者、warfarin 禁忌症、HIV 感染者、肌酸酐清除率小於 30 ml/min、活動性肝炎或 ALT 大於 3 倍正常值上限、併有預期壽命少於 2 年的嚴重疾病、分派前 3 年內的藥癮或酒精成癮者、對 rivaroxaban、warfarin、或安慰劑過敏者。	需外科治療的瓣膜疾病、收案前 6 個月內曾發生嚴重出血或具有出血高風險、近期有酒精或藥物成癮或有精神社會問題、預期壽命不足 1 年、重度腎功能不全（肌酸酐值高於 2.5 mg/dL 或肌酸酐清除率小於 25 ml/min）、血清丙胺酸轉胺酶（alanine aminotransferase, ALT）或天門冬酸轉胺酶（aspartate aminotransferase, AST）大於正常值上限 2 倍以上或總膽色素大於正常值上限 1.5 倍以上、或對 aspirin 過敏；收按時服用 thienopyridine 者。
共用藥品		允許 aspirin \leq 100 mg/day 或其他抗血小板製劑。	允許單用 aspirin \leq 100 mg/day 或單用 thienopyridine。	研究期間若符合 thienopyridine 適應症，則可使用。

試驗	ARISTOTLE 試驗[47]	RE-LY 試驗[46, 72]	ROCKET AF 試驗[47]	AVERROES 試驗[24]
研究設計	第三期臨床試驗，採用隨機分派、雙盲、雙虛擬 (double-dummy)、活性藥品對照、非劣性比較的研究設計，依據先前有無使用 warfarin，以及臨床中心分層隨機分派病人至 apixaban 組或 warfarin 組。	第三期臨床試驗，採用隨機分派、活性藥品對照、非劣性比較的研究設計。藉由中央、互動、自動電話系統方式隨機分派病人為 dabigatran 150 組、dabigatran 110 組和 warfarin 組。兩 dabigatran 組採用盲性方式投藥；warfarin 組採用非盲性方式投藥。	第三期臨床試驗，採用隨機分派、雙盲、雙虛擬、活性藥品對照、非劣性比較的研究設計，藉由中央、互動、自動電話系統方式隨機分派病人至 rivarxaban 組或 warfarin 組。	第三期臨床試驗，採用隨機分派、雙盲、雙虛擬、活性藥品對照、優越性比較的研究設計，藉由中央、電腦化、自動電話系統方式隨機分派病人至 apixaban 組或 aspirin 組。
研究中心	包含台灣在內的 39 國 1,034 個臨床中心。	包含台灣在內的 44 國 951 個臨床中心。	包含台灣在內的 45 國 1,178 個臨床中心。(台灣共計 157 人)	包含台灣 6 個臨床中心在內的 36 國 522 個臨床中心。
治療方式	Apixaban 組：一天兩次，每次口服 apixaban 5 毫克/錠 (年齡 ≥ 80 歲；體重 ≤ 60 kg；肌酸酐值 ≥ 1.5 mg/dL；以上符合至少 2 項者，改服 2.5 毫克/錠，一天兩次)； Warfarin 組：服用 2 毫克/錠，並調整劑量至 INR (international normalized ratio) 值控制在 2 到 3 倍間。	Dabigatran 150 組治療方式為口服 dabigatran 150 毫克/膠囊，一天兩次； Dabigatran 110 組治療方式為口服 dabigatran 110 毫克/膠囊，一天兩次； Warfarin 組依據至少每月監測一次的 INR 值調整 warfarin 適當劑量(1.3、或 5 毫克錠劑)，直至維持 INR 值在 2 到 3 之間。	Rivarxaban 組：一天 1 次，每次口服 rivarxaban 20 毫克/錠(肌酸酐清除率介於 30-49 ml/min 者，改服 15 毫克/錠，一天 1 次)； Warfarin 組：調整劑量至 INR 值控制在 2 到 3 倍間。	Apixaban 組：一天兩次，每次口服 apixaban 5 毫克/錠 (年齡 ≥ 80 歲；體重 ≤ 60 kg；肌酸酐值 ≥ 1.5 mg/dL；以上符合至少 2 項者，改服 2.5 毫克/錠，一天兩次)； Aspirin 組：每天服用 1 至 4 錠 (81 毫克/錠)，亦即由各臨床中心醫師判斷劑量範圍在每天 81 mg 至 324 mg 間。
非劣性比較之臨界值	1.44	1.46	1.46	not required

試驗	ARISTOTLE 試驗[47]	RE-LY 試驗[46, 72]	ROCKET AF 試驗[47]	AVERROES 試驗[24]
分析族群	Primary and secondary efficacy analyses: intention-to-treat populatio; bleeding events: modified intentionto-treat sensitivity analysis	All analyses were based on the intention-to-treat principle.	Primary analysis was prespecified to be performed in the per-protocol population which included all patients who received at least one dose of a study. Key secondary efficacy end points were also tested for superiority in the as-treated safety population. We performed post hoc analyses of events in the intention-to-treat population and events occurring during the end-of-study transition to open-label treatment with conventional anticoagulant agents.	All primary efficacy and safety analyses were based on the intention-to-treat principle.
追蹤期 中位數	1.8 年	RE-LY 2009 試驗：2.0 年	1.94 年 (707 天)	1.1 年

附錄六 ARISTOTLE 試驗、RE-LY 試驗、ROCKET-AF 試驗、AVERROES 試驗的病人特徵

Characteristic	ARISTOTLE 試驗[47]		RE-LY 試驗[46]			ROCKET AF 試驗[47]		AVERROES 試驗[24]	
	Apixaban (N = 9120)	Warfarin (N = 9081)	Dabigatran 110 mg (N = 6015)	Dabigatran 150 mg (N = 6076)	Warfarin (N = 6022)	Rivaroxaban (N = 7131)	Warfarin (N = 7133)	Apixaban (N = 2808)	Aspirin (N = 2791)
Age, year									
Median	70	70				73	73		
Interquartile range	63-76	63-76				65-78	65-78		
Mean ± SD			71.4±8.6	71.5±8.8	71.6±8.6			70±9	70±10
Female sex, no. (%)	3234 (35.5)	3182 (35.0)	2149 (35.7)	2236 (36.8)	2213 (36.7)	2831 (39.7)	2832 (39.7)	1148 (40.9)	1174 (42.1)
Region									
Asia			923 (15.3)	933 (15.4)	926 (15.4)				
Asian Pacific	1456 (16.0)	1460 (16.1)							
Asia and South Africa								547 (19)	555 (20)
Type of atrial fibrillation, no. (%)									
Paroxysmal	1374 (15.1)	1412 (15.5)	1929/6011 (32.1)	1978/6075 (32.6)	2036/6021 (33.8)	1245 (17.5)	1269 (17.8)	760 (27)	752 (27)
Persistent or permanent	7744 (84.9)	7668 (84.4)	4082/6011 (67.9)	4097/6075 (67.4)	3985/6021 (66.2)	5786 (81.1) [£]	5762 (80.8)	2047 (72.9)	2038 (73.0)
Previous medication use									
Vitamin K antagonist, no. (%)	5208 (57.1) [*]	5193 (57.2)	3011/6015 (50.1)	3049/6076 (50.2)	2929/6022 (48.6)	4443 (62.3)	4461 (62.5)	401 (14) [¶]	426 (15)
Aspirin	2859 (31.3) [§]	2773 (30.5)	2404/6013 (40.0)	2352/6075 (38.7)	2442/6017 (40.6)	2586 (36.3)	2619 (36.7)	2137 (76) [¶]	2081 (75)

Characteristic	ARISTOTLE 試験[47]		RE-LY 試験[46]			ROCKET AF 試験[47]		AVERROES 試験[24]	
	Apixaban (N = 9120)	Warfarin (N = 9081)	Dabigatran 110 mg (N = 6015)	Dabigatran 150 mg (N = 6076)	Warfarin (N = 6022)	Rivaroxaban (N = 7131)	Warfarin (N = 7133)	Apixaban (N = 2808)	Aspirin (N = 2791)
Prior myocardial infarction, no. (%)	1319 (14.5)	1266 (13.9)	1008/6015 (16.8)	1029/6076 (16.9)	968/6022 (16.1)	1182 (16.6)	1286 (18.0)		
CHADS ₂ score									
Mean score (± SD)	2.1±1.1	2.1±1.1	2.1±1.1	2.2±1.2	2.1±1.1	3.48±0.94	3.46±0.95	2.0±1.1	2.1±1.1
Distribution, no. (%)									
1	3100 (34.0)	3083 (34.0)	1958/6014 (32.6)	1958/6076 (32.2)	1859/6022 (30.9)			1004 (36)	1022 (37)
2	3262 (35.8)	3254 (35.8)	2088/6014 (34.7)	2137/6076 (35.2)	2230/6022 (37.0)	925 (13.0)	934 (13.1)	1045 (37)	954 (34)
3	2758 (30.2)	2744 (30.2)	1968/6014 (32.7)	1981/6076 (32.6)	1933/6022 (32.1)	3058 (42.9)	3158 (44.3)	758 (27)	812 (29)
4						2092 (29.3)	1999 (28.0)		
5						932 (13.1)	881 (12.4)		
6						123 (1.7)	159 (2.2)		
Age ≥75 yr, no. (%)	2850 (31.2)	2828 (31.1)							
Prior stroke, TIA, or systemic embolism, no. (%)	1748 (19.2)	1790 (19.7)	1195/6015 (19.9) [¥]	1233/6076 (20.3)	1195/6022 (19.8)	3916 (54.9)	3895 (54.6)	390 (14) [¥]	374 (13)
Heart failure or reduced left ventricular ejection fraction, no. (%)	3235 (35.5)	3216 (35.4)	1937/6015 (32.2)	1934/6076 (31.8)	1922/6022 (31.9)	4467 (62.6)	4441 (62.3)	1118 (40)	1053 (38)
Diabetes, no. (%)	2284 (25.0)	2263 (24.9)	1409/6015 (23.4)	1402/6076 (23.1)	1410/6022 (23.4)	2878 (40.4)	2817 (39.5)	537 (19)	559 (20)

Characteristic	ARISTOTLE 試験[47]		RE-LY 試験[46]			ROCKET AF 試験[47]		AVERROES 試験[24]	
	Apixaban (N = 9120)	Warfarin (N = 9081)	Dabigatran 110 mg (N = 6015)	Dabigatran 150 mg (N = 6076)	Warfarin (N = 6022)	Rivaroxaban (N = 7131)	Warfarin (N = 7133)	Apixaban (N = 2808)	Aspirin (N = 2791)
Hypertension, no. (%)	7962 (87.3)	7954 (87.6)	4738/6015 (78.8)	4795/6076 (78.9)	4750/6022 (78.9)	6436 (90.3)	6474 (90.8)	2408 (86)	2429 (87)
Peripheral vascular disease, no. (%)						401 (5.6)	438 (6.1)	66 (2)	87 (3)
Creatinine clearance, no. (%)									
Normal, >80 ml/min	3761 (41.2)	3757 (41.4)	5826/18113 (32.2)			2285 (32.4)	2222 (31.2)	2021/5599 (36.1)	
Mild impairment, >50 to 80 ml/min	3817 (41.9)	3770 (41.5)	8766/18113 (48.4)			3298 (46.2)	3400 (47.7)	2374/5599 (42.4)	
Moderate impairment (>30 to 50 ml/min)	1365 (15.0)	1382 (15.2)	3505/18113 (19.4)			1490 (20.9)	1459 (20.5)	1198/5599 (21.4)†	
Severe impairment (≤30 ml/min)	137 (1.5)	133 (1.5)	0			0	0		
Median						67	67		
Interquartile range						52–88	52–86		

* Prior use of vitamin K antagonist for >30 consecutive days; § at time of randomization; ¥ Only previous stroke or transient ischemic attack; £ only persistent; ¶ within 30 days before screening; † calculated creatinine clearance < 25 ml/min is excluded.

附錄七 各間接比較系統性文獻回顧文獻所納入研究的 PICOS

文獻編號	Population	Intervention/Comparator	Outcome	Study design
Assiri 2013[43]	Adult patients with nonvalvular atrial fibrillation.	Warfarin, aspirin, clopidogrel, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban	Stroke or embolism, stroke, all/any ischemic and undefined stroke, all/any systemic embolism, fatal stroke, nonfatal stroke, myocardial infarction, any vascular death, death from any cause, major bleeding, non major bleeding, intracranial hemorrhage.	Only prospective, randomized controlled trials.
Biondi-Zoccai 2013[44]	Atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban	Stroke or systemic embolism, all-cause death, major bleeding, drug discontinuation.	Randomized trials.
Dogliotti 2013[45]	Patients with non-valvular atrial fibrillation.	Warfarin, aspirin, clopidogrel, dabigatran, apixaban, rivaroxaban	Stroke, ischaemic stroke or systemic embolism, mortality, major bleeding.	Randomized controlled phase II or III trials.
Mitchell 2013[38]	Adult patients with a risk of stroke and diagnosed with mild to moderate nonvalvular atrial fibrillation with at least one additional risk factor for stroke.	Warfarin, aspirin, clopidogrel plus aspirin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, ximelagatran	Ischemic stroke, total stroke, total stroke and systemic embolism, hemorrhagic stroke, myocardial infarction, major bleeding, minor bleeding, gastrointestinal bleeding, intracranial hemorrhage, all cause death, overall discontinuations.	Prospective, randomized controlled trials, double-blind or open-label, III studies.
Baker 2012[34]	Patients with nonvalvular atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban	Composite of stroke or systemic emboli, any stroke, ischemic stroke, systemic emboli, mortality, major bleeding, hemorrhagic stroke, and gastrointestinal bleeding.	Randomized controlled trials.
Harenberg 2012[35]	Patients with atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban	Stroke (ischemic and hemorrhagic), systemic embolism, major bleeding complications, intracerebral hemorrhage, myocardial infarction and mortality.	Prospective, controlled and randomized trials.
Lip 2012[36]	Atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban	All stroke and systemic embolism, major bleeding, mortality, myocardial infarction, life-threatening bleeding, intracranial bleeding.	Not mentioned.

文獻編號	Population	Intervention/Comparator	Outcome	Study design
Mantha 2012[37]	Atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban	Stroke and systemic embolism, major bleeding, intracranial hemorrhage, all cause mortality, ischemic or uncertain stroke, hemorrhagic stroke, myocardial infarction, gastrointestinal bleeding, premature discontinuation.	Phase III trials.
Rasmussen 2012[39]	Atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban	Primary and secondary prevention on stroke or systemic embolism, stroke, ischaemic or uncertain type of stroke, haemorrhagic stroke, disabling or fatal stroke, death from any cause, death from vascular causes, myocardial infarction, major bleeding, intracranial bleeding, gastrointestinal bleeding, other location bleeding.	Phase III trials.
Schneeweiss 2012[40]	Atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban	Stroke or systemic embolism, all-cause mortality, and major hemorrhage.	Phase III randomized controlled trials.
Testa 2012[41]	Patients with nonvalvular atrial fibrillation.	Warfarin, apixaban, dabigatran, rivaroxaban	Thromboembolic stroke and systemic embolisms, hemorrhagic stroke, extracranial major bleeding, all cause mortality and myocardial infarction.	Randomized phase-III trials.

附錄八 各間接比較系統性文獻回顧文獻所納入研究的 AMSTAR*品質指標 (1)

文獻編號	'a priori' design	Duplicate study selection and data extraction	Comprehensive literature search	Language of publication	Status of publication (i.e. Grey literature) used as an inclusion criterion
Assiri 2013[43]	No reported	Yes	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Collaboration (January1,1991~August 31,2012)	English	Not mentioned
Biondi-Zoccai 2013[44]	Yes	Yes	MEDLINE/PubMed (on Sep. 10, 2011), Google Scholar, Cochrane Library, and Scopus; 2008-2011 conference proceedings; references of retrieved studies.	Non-restriction	2008-2011 conference proceedings.
Dogliotti 2013[45]	Yes	Study selection: not reported; data extraction: yes.	Medline, Embase and the Cochrane database (through May 2013), reference lists.	Non-restriction	Not mentioned
Mitchell 2013[38]	Not mentioned	One reviewer; second reviewer for uncertainties and verification.	Medline in process and Medline, Cochrane library, EMBASE, CINAHL, BIOSIS(in May 2011 amd February 2012), reference lists, ClinicalTrials.gov	English	2007-2012 conference proceedings
Baker 2012[34]	Not mentioned	Yes	MEDLINE and Cochrane Central through February 2012	Non-restriction	Clinicaltrials.gov
Harenberg 2012[35]	Not mentioned	Not mentioned	Medline and EMBASE, regulatory documents, reference lists, and trial registry (ClinicalTrials.gov)	Not mentioned	Regulatory documents, clinicaltrials.gov
Lip 2012[36]	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Mantha 2012[37]	Not mentioned	Not mentioned	PubMed	Not mentioned	Not mentioned
Rasmussen 2012[39]	Not mentioned	Not mentioned	Medline and Central (up to June 2012), clinical trials registers, conference proceedings, and websites of regulatory agencies	Not mentioned	Clinical trials registers, conference proceedings, and websites of regulatory agencies
Schneeweiss 2012[40]	Not mentioned	Data extraction: yes.	PubMed and clinicaltrials.gov (in October 2011), document of U.S. FDA	Not mentioned	Document of U.S. FDA
Testa 2012[41]	Not mentioned	Not mentioned	PubMed (on 30th October 2011, updated on 1 March 2012), Google Scholar, Cochrane Library, and Scopus; 2008-2011 conference proceedings; references of retrieved studies.	Non-restriction	2008-2011 conference proceedings.

附錄八 各間接比較系統性文獻回顧文獻所納入研究的 AMSTAR*品質指標 (2)

文獻編號	Included and excluded study list	Characteristics of the included studies	Scientific quality of the included studies assessed and documented	Scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions	Methods used to combine the findings of studies	Publication bias	Conflict of interest
Assiri 2013[43]	Only included.	Yes	No; only recored open-label or blinding.	Not mentioned	Mixed treatment comparison meta-Analysis	Not mentioned	Declared
Biondi-Zoccai 2013[44]	Yes	Yes	According to the risk of bias tool recommended by the cochrane collaboration.	Not mentioned	Fixed-effect model, network meta-analyses (star-shaped network)	Visual inspection of funnel plots	None declared
Dogliotti 2013[45]	Only included.	Yes	No; only recored open-label or blinding, sample size.	Authors performed four sensitivity analyses.	Random-effects model multitreatment meta-analysis within a Bayesian framework	Not mentioned	Declared
Mitchell 2013[38]	Only included.	Yes	According to the methodology checklist (appendix D) of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE).	Authors performed sensitivity analyses.	Bayesian network meta-analysis, fixed-effects model	Not mentioned	Declared; funded by Bristol Myers Squibb.
Baker 2012[34]	Only included.	Yes	According to the methods guide of Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).	Not mentioned	Adjusted indirect comparison meta-analyses using Bucher approach	Funnel plots and Egger tests	Declared
Harenberg 2012[35]	Yes	Yes	No; only recored study design, such as open-label, double blind, double dummy.	Not mentioned	Network meta-analysis	Not mentioned	Declared
Lip 2012[36]	Only included.	Yes	No; only recored study design, such as open-label, double blind, double dummy.	Not mentioned	Indirect comparisons using Bucher method	Not mentioned	Declared

文獻編號	Included and excluded study list	Characteristics of the included studies	Scientific quality of the included studies assessed and documented	Scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions	Methods used to combine the findings of studies	Publication bias	Conflict of interest
Mantha 2012[37]	Only included.	Yes	No; only recored study design, such as randomization, blinding, population analysed.	Not mentioned	Indirect comparisons using Bucher method	Not mentioned	Declared
Rasmussen 2012[39]	Only included.	Yes	No; only recored study design, such as open-label, double blind, double dummy.	Not mentioned	Indirect comparisons using Bucher method	Not mentioned	Declared
Schneeweiss 2012[40]	Only included.	Yes	No; only recored study design, such as double blind.	Not mentioned	Indirect comparisons using Bucher method	Not mentioned	Declared
Testa 2012[41]	Only included.	Yes	According to the risk of bias tool recommended by The Cochrane Collaboration.	Not mentioned	Indirect comparisons using Bucher method	Publication bias was not appraised.	None declared

* AMSTAR (assessment of multiple systematic reviews) 量表，係針對系統性文獻回顧文獻品質評估的指標[73]。