

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Xarelto Film-Coated Tablets 2.5mg

學名：Rivaroxaban

事由：

1. 本案為台灣拜耳股份有限公司(以下簡稱建議者)建議修訂 Rivaroxaban(Xarelto®) 2.5mg 口服膜衣錠於穩定型冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD) 與周邊動脈疾病 (peripheral artery disease, PAD) 的給付規範。
2. 建議者建議將現行給付條件 2.1.4.2 中 「高風險的冠狀動脈硬化須符合：2 年內發生 2 次(含)以上心血管事件」修改為「高風險的動脈粥狀硬化須符合：2 年內發生心血管事件」、修改「接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)」之條件、增加「都普勒超音波等非侵入性測試」以及「經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)」；詳細給付規定修訂對照表參見內文表 1。
3. 衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於民國 114 年 8 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)針對本案進行評估，以供健保相關審議會參考。

完成時間：民國 114 年 10 月 26 日

評估結論

一、療效評估

1. 最新國際臨床治療指引

(1) 冠狀動脈疾病 (CAD) — 中華民國心臟學會指引、歐洲 ESC 指引、美國 AHA/ACC 指引¹

- 合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 在慢性冠心症 (chronic coronary syndrome, CCS) /慢性冠狀疾病 (chronic coronary disease, CCD) 病人中，大致上建議用於無口服抗凝血劑適應症，且有高缺血風險且低出血風險的病人群。(美國 AHA/ACC 建議為無口服抗凝血劑適應症或無雙重抗血小板治療適應症病人可適用；且出血風險可接受至中度)
- 根據中華民國心臟學會 112 年發表之 CCS 指引，缺血風險可使用「CVD 準則」評估：

準則	定義
C	曾有冠狀動脈事件病史、具有高風險冠狀動脈解剖結構 (例如接受經皮冠狀動脈介入治療時牽涉左主幹、分叉病變 (bifurcation lesions)、多血管病變) 者
V	罹患冠狀動脈疾病且合併有周邊動脈疾病及/或曾有中風

¹ 歐洲心臟學會 European Society of Cardiology，簡稱 ESC；美國心臟協會 American Heart Association 與美國心臟學院 American College of Cardiology，簡稱 AHA/ACC。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	病史者（即多血管疾病，polyvascular disease）
D	合併有微量或大量白蛋白尿的糖尿病病人、慢性腎臟病（eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² ）、或因冠狀動脈疾病引起的左心室射出分率降低型心臟衰竭（HFrEF）

而根據 ESC 指引，缺血風險是有複雜或非複雜的心外膜（epicardial）冠狀動脈疾病（CAD），且同時具備下列至少一項：

- 風險增強因子（Risk enhancers）包含如下：
 - 需藥物治療之糖尿病
 - 反覆性心肌梗塞病史
 - 多血管床疾病（CAD 合併 PAD）
 - 任何多血管（multivessel）CAD
 - 早發（<45 歲）或加速進展（於 2 年內出現新病灶）的 CAD
 - 合併全身性發炎及／或促凝血性疾病（例如：HIV、紅斑性狼瘡、慢性關節炎、抗磷脂症候群）
 - 處置或支架相關因素（Procedural or stent-related aspects）
 - 已置放至少 3 枚支架
 - 已治療至少 3 個病灶
 - 支架總長度>60 mm
 - 複雜血管重建病史〔左主幹、以 2 個以上支架治療分叉病變（bifurcation stenting）、慢性完全閉塞（chronic total occlusion）、最後一條通暢血管有置放支架〕
 - 有在抗血小板治療下仍曾發生支架血栓的病史
 - 各指引建議等級大致上落於效益大於風險，普遍為（IIa–IIIb），證據則為有 1 至多項隨機對照試驗或統合分析（A–B）。
- (2) 周邊動脈疾病（PAD）—歐洲 ESC 周邊動脈與主動脈疾病管理指引、美國 AHA/ACC 下肢周邊動脈疾病指引
- 合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 的使用對象主要限於有症狀的慢性 PAD 病人。
 - ESC 指引進一步限制，建議用於有高風險肢體表現²、有高風險的共病症³，或有接受過血管重建且不需要長期使用口服抗凝血藥物無高出血風險的病人。
 - ESC 與 AHA/ACC 指引建議等級大致在強烈推薦與推薦（I–IIa），證據等

² 曾接受截肢手術、慢性危及肢體缺血、曾接受下肢血管重建。

³ 心衰竭、糖尿病、涉及兩個以上血管區域的血管疾病、中度腎功能異常。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

級則為有 1 至多項隨機對照試驗或統合分析 (A-B)。

- (3) 頸動脈狹窄(carotid stenosis)－歐洲 ESC 周邊動脈與主動脈疾病管理指引、ESVS 動脈粥狀硬化性頸動脈與椎動脈疾病臨床指引⁴
 - 目前 ESC 與 ESVS 指引未建議使用合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 治療。

2. 主要醫療科技評估組織之相關評估報告

本報告綜合參考英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC)，及澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 和澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 關於本案評估主題之給付範圍。

上述醫療科技評估組織公開之評估報告皆建議，合併 rivaroxaban 2.5mg, aspirin 用於治療有冠狀動脈疾病 (CAD) 且／或周邊動脈疾病 (PAD)，且具有高風險再發生心血管事件之病人；各組織建議詳細條件參見內文，建議差異重點如下：

- 加拿大 CDA-AMC (民國 107 年 11 月)：給付條件，主要限同時具備 CAD 與 PAD，且不具排除條件的病人。
- 澳洲 (民國 109 年 7 月)：以穩定型動脈粥狀硬化為核心定義，給付於 CAD 或 PAD 病人；但無論 CAD 或 PAD，皆須有影像確認血管狹窄情形，且搭配至少 1 項危險因子才符合給付。
- 英國 (民國 108 年 10 月)：建議給付於符合高缺血風險之 CAD 或有症狀的 PAD 病人。

二、財務影響

1. 建議者建議擴增本品用於冠狀動脈疾病 (CAD) 以及周邊動脈疾病中下肢動脈疾病 (LEAD) 的給付規定，並新增頸動脈狹窄 (CAS) 給付範圍。其依據本品申報量，推估修訂規定前 CAD、LEAD 本品使用人數，並將過去會議資料中的推估人數結合本品市占率，據此推估修訂後本品使用人數。建議者假設本品用於 CAD 可取代 clopidogrel，且使用本品可減少病人發生缺血性事件，進而節省相關醫療費用支出。
2. 本報告經檢視建議者資料，認為其引用的數據為當時推估「符合現行給付規定」的人數結果，並不符合本次擬擴增之給付範圍，因此，本報告另以健保資料庫分析結果及諮詢專家建議重新進行推估，說明如後。

⁴ 歐洲血管外科學會為 European Society for Vascular Surgery，簡稱 ESVS

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (1) CAD：本報告認為本品須併用 aspirin，而 clopidogrel 主要用於不適合 aspirin 的病人，故本品應不會取代 clopidogrel，應屬新增關係。本報告分析健保資料庫心血管事件發生人數，以本品實際申報情形調整本品市占率後，推估放寬心血管事件發生頻率所增加的人數。另外，本報告參考專家意見以 PCI 執行人數來推估因增列心血管事件定義所增加的用藥人數。
- (2) LEAD：本報告參考本品現行給付規定後，認為其臨床地位為部分新增及部分取代 cilostazol，並以本品實際使用人數為基礎，參考專家建議設定本品用於 LEAD 比例及放寬診斷工具後可能增加的病人比例後，推估可能增加的用藥人數。
- (3) CAS：本報告同建議者設定本品屬新增關係，並分析健保資料庫中曾診斷為頸動脈狹窄並使用 aspirin 的人數，以及參考建議者先前設定的本品市占率推估本品使用人數。
- (4) 藥費部分，本報告根據健保資料庫分析的本品每人年使用量來計算本品藥費；其他醫療費用部分，本報告認為建議者計算方式過於簡化，故以缺血性事件之逐年發生率以及風險比調整計算方式，並額外考量本品增加嚴重出血事件的相關費用。

推估項目	建議者推估 (115 年至 119 年)	查驗中心推估 (115 年至 119 年)
修訂前本品人數(A)	7,441 人至 18,290 人	10,841 人至 16,105 人
修訂後本品人數(B)	19,263 人至 39,835 人	20,160 人至 35,376 人
本品增加人數(=B-A)	11,822 人至 21,545 人	9,319 人至 19,271 人
CAD 增加人數	6,295 人至 15,661 人	8,683 人至 16,176 人
LEAD 增加人數	4,971 人至 3,103 人	98 人至 145 人
CAS 增加人數	556 人至 2,781 人	538 人至 2,950 人
修訂前本品藥費(C)	0.67 億元至 1.66 億元	0.53 億元至 0.79 億元
修訂後本品藥費(D)	1.74 億元至 3.61 億元	0.99 億元至 1.74 億元
本品增加藥費(=D-C)	1.07 億元至 1.95 億元	0.46 億元至 0.95 億元
取代藥費	0.69 億元至 1.71 億元	27 萬元至 40 萬元
藥費財務影響	第一年增加 0.38 億元至 第五年增加 0.24 億元	第一年增加 0.46 億元至 第五年增加 0.95 億元
整體財務影響	第一年節省 0.45 億元至 第五年節省 1.28 億元	第一年增加 0.31 億元至 第五年節省 0.11 億元
CAD：心血管事件發生頻率由「2 年內發生 2 次以上」修訂為「2 年內曾經發生」，並增列心血管事件之定義		
LEAD：周邊動脈狹窄診斷工具由「血管攝影術」修訂為「血管攝影術或都普勒超音波」		
CAS：新增經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)		

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

建議者台灣拜耳股份有限公司建議修訂 Xarelto 2.5mg 口服膜衣錠（以下簡稱本案藥品）給付規範，即 rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 併用，可用於發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈（coronary artery disease, CAD）或症狀性周邊動脈疾病（peripheral artery disease, PAD）病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件（atherothrombotic events）之細則。建議給付規定修正前後對照表如表 1：

表 1、給付規定修正前後對照表

建議修改	原給付條件(114 年 8 月 22 日版)
2.1.4.2 Rivaroxaban(如 Xarelto) (略) 1. (略) 2. (略) 3. (略) 4. Rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 併用，可用於發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(Atherothrombotic events)：(110/7/1) (1) 高風險的 <u>動脈粥狀硬化</u> 須符合： 2 年內曾經發生下列心血管事件之一： I. 心肌梗塞。 II. 多支血管冠狀動脈疾病 (Multivessel CAD)。 III. 多血管床疾病(polyvascular disease)。 IV. 接受血管再通術 (revascularization)，包括：左主冠狀動脈(left main)、分岔處放過兩支以上支架 (bifurcation stenting with >2 stents implanted)、慢性全阻塞 (CTO, chronic total occlusion)、最後一條通暢血管接受支架置放(stenting of last patent vessel)。	2.1.4.2 Rivaroxaban(如 Xarelto) 1. (略) 2. (略) 3. (略) 4. Rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 併用，可用於發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(Atherothrombotic events)：(110/7/1) (1) 高風險的冠狀動脈硬化須符合： 2 年內發生 2 次(含)以上心血管事件(如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

<u>V. 使用抗血小板治療下仍發生支架內血栓的病史。</u> VI. 動脈硬化相關的缺血性腦中風。 (2) 高風險的症狀性周邊動脈硬化須符合下列條件之一： I. 略 II. 略 III. 有間歇性跛行的病史並經血管攝影術<u>或都普勒超音波等非侵入性測試</u>有顯著的周邊動脈狹窄(>50%) <u>IV. 經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)。</u> (3) (略) (4) (略)	(2) 高風險的症狀性周邊動脈硬化須符合下列條件之一： I. 略 II. 略 III. 有間歇性跛行的病史並經血管攝影術有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。如果病人不適合使用顯影劑(例如有顯影劑過敏史或腎功能不全(eGFR< 45mL/min/1.73m²或 serum creatinine≥1.5mg/dL)，則須有都普勒超音波等非侵入性測試有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。 (3) (略) (4) (略)
<u>粗體底線</u>部分為建議修訂規定	

本案藥品 Xarelto 2.5mg 口服膜衣錠主成分為 rivaroxaban，現經我國衛生福利部許可之適應症為：「與乙醯水楊酸(阿斯匹靈；ASA)併用，可用於發生缺血事件高危險群之冠狀動脈疾病(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(atherothrombotic events)」。

財團法人醫藥品查驗中心受衛生福利部中央健康保險署委託，針對本案相對療效與財務影響進行評估，以供後續審議會議參考。

二、療效評估

1. 疾病介紹

「動脈粥狀硬化(Atherosclerosis)」是一種慢性、全身性的血管疾病，其病理特徵為動脈內皮細胞功能失調，隨後發生脂質（特別是低密度脂蛋白膽固醇）沉積在動脈壁，並引發慢性發炎反應。隨著時間累積，脂質、纖維組織、細胞殘骸和鈣質逐漸在血管壁形成斑塊(atheroma)，導致血管管腔狹窄及管壁僵硬。當斑塊不穩定或破裂時，容易促發血栓形成，進而造成心肌梗塞、中風或末梢動脈阻塞等急性事件。危險因子包含：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 不可改變因子：年齡增長、男性、家族史、遺傳基因等。
- 可改變因子：高膽固醇血症、高血壓、糖尿病、吸菸、肥胖、缺乏運動、不健康飲食、慢性發炎或自身免疫性疾病等。
- 其他因素如失眠、大氣污染、心理壓力亦有相關性。

在全身性層面上，動脈粥狀硬化並非僅侷限於心臟的冠狀動脈，亦可波及腦部、腎臟及四肢等多個動脈系統，形成所謂全身性動脈血管病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD），此病變為冠狀動脈疾病、中風及周邊動脈疾病等重大健康威脅的共同病理基礎。動脈粥狀硬化的進展及其併發症，已成為全球範圍內導致死亡與失能的主要原因。

冠狀動脈疾病(CAD)涵蓋從無症狀個體至急性冠心症(acute coronary syndrome, ACS)或猝死等各種臨床表現[1]。其核心病理為供應心臟的冠狀動脈粥狀硬化病變，這是一種慢性且進展性疾病歷程，當冠狀動脈內的斑塊逐漸形成並阻塞血流時，會導致心肌缺血，進一步引發臨床上常見的心絞痛（胸悶、胸痛）、心肌梗塞，甚至猝死等現象。病變早期可能毫無症狀，但隨時間進展，可能在運動、情緒激動時出現胸部不適。當斑塊破裂並誘發血栓時，會急性阻斷血流，是心臟急性事件的主要病理基礎原因。

慢性冠心症（chronic coronary syndrome, CCS）是反映出冠狀動脈粥狀硬化病變為一種持續進展且動態變化的疾病歷程。CCS 涵蓋的臨床情境廣泛，包含初次發作前的疑似病人，亦涵蓋急性冠心症穩定後之病人，以及血管攣縮型心絞痛、微血管功能障礙或無症狀但檢查發現 CAD 的族群。後表 2 為 2023 年台灣心臟學會慢性冠心症指引的定義：

表 2、冠狀動脈疾病定義

冠狀動脈疾病	
急性冠心症 ACS	慢性冠心症 CCS
• ST 段上升型心肌梗塞 • 非 ST 段上升型心肌梗塞 • 不穩定型心絞痛	• 穩定型心絞痛和/或呼吸困難 • 新診斷心衰竭並懷疑 CAD • 急性冠心症或冠狀動脈介入術後症狀穩定 • 血管痙攣型心絞痛 • 微血管型心絞痛 • 篩檢中發現之無症狀 CAD

周邊動脈疾病（PAD）指的是動脈粥狀硬化發生於心臟以外的周邊動脈，尤其以下肢動脈最常見。當血管管腔因斑塊堆積而狹窄，會導致下肢

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

供血不足。典型的臨床症狀是「間歇性跛行」——即走路或運動時小腿或大腿出現痠痛、不適，休息後緩解。嚴重時，末梢（如腳趾）可能因長期缺血發生慢性潰瘍、皮膚變色、壞死等。PAD 同樣與動脈粥狀硬化危險因子密切相關，高齡、糖尿病、抽菸、慢性腎臟病患者風險特別高。PAD 往往代表全身性粥狀硬化，合併發生心臟與腦部病變的風險也大幅提升。

2. 臨床治療指引

(1) 冠狀動脈疾病（CAD）

A. 中華民國心臟學會慢性冠心症指引[1]

2023 年中華民國心臟學會慢性冠心症（CCS）指引，新增建議對於高缺血風險且低出血風險的病人，應持續使用長期抗血栓治療。長期抗血栓治療可採延長雙重抗血小板治療（DAPT），即合併 aspirin, P2Y12 抑制劑，或採雙重途徑抑制（DPI）¹，即合併 aspirin, 非常低劑量 rivaroxaban（建議等級 IIb²，證據等級為 Level B）。DPI 的臨床實證來自 COMPASS 試驗，研究顯示在高風險病人族群中，rivaroxaban 的治療不僅能減少更多絕對風險事件，亦能帶來最大的整體臨床效益。

DAPT 主要透過抑制血小板活化來防止血栓形成；而 rivaroxaban 則為抑制凝血酶生成與纖維蛋白形成。由於冠狀動脈與周邊動脈血栓的組成不同，因此對抗血栓治療的反應也可能不同。對於同時患有 CAD 與 PAD 的病人，治療焦點可能取決於**次級預防的主要目標**（冠狀動脈事件或周邊動脈事件）：

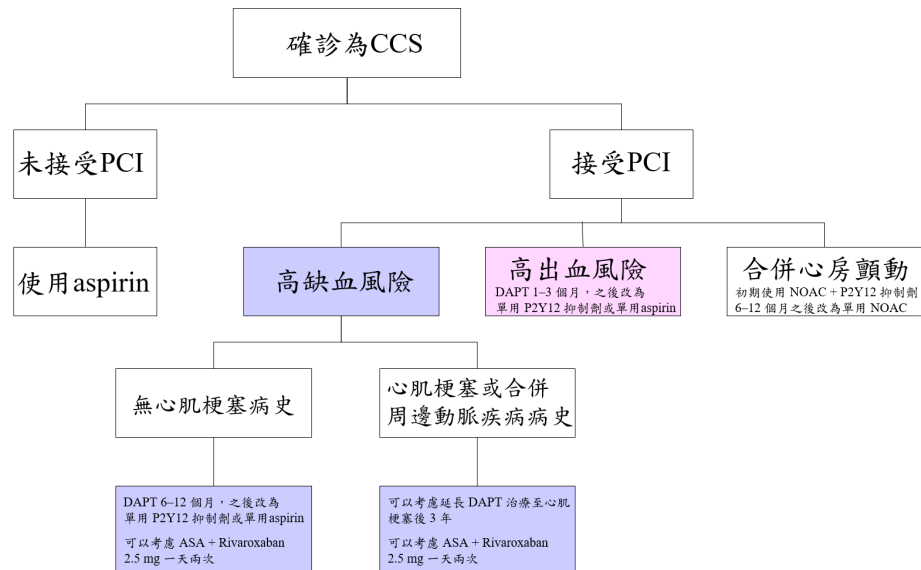
- 若以冠狀動脈事件為主（如心肌梗塞風險高），可考慮延長使用 DAPT。
- 若以肢體事件或中風風險為主（如 PAD 為主），則可考慮 DPI。

指引特別強調，無論採用 DAPT 或 DPI，其出血風險皆顯著增加，因此僅應用於**高缺血風險、低出血風險**的病人。下圖 1 為指引建議 CCS 病人抗血栓藥物的選擇策略建議：

¹ 合併 aspirin, 非常低劑量 rivaroxaban 的延長性抗血栓治療方法又稱為雙途徑抑制 DPI（Dual Pathway Inhibition），包含抑制血小板凝集與抑制凝血路徑的兩種藥物。

² 建議等級 IIb 為可考慮使用，治療效益可能大於風險。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料



PCI 經皮冠狀動脈介入治療；NOAC 新型口服抗凝血藥物；DAPT 雙重抗血小板藥物治療

圖 1、慢性冠狀動脈病人抗血栓治療選擇

指引同時建議使用「CVD（Coronary-Vascular-Disease）準則」評估 CCS 病人的缺血風險，只要符合以下任一項，即屬高缺血風險病人；若符合多項，則風險更高：

準則	定義
C	曾有冠狀動脈事件病史、具有高風險冠狀動脈解剖結構（例如接受經皮冠狀動脈介入治療時牽涉左主幹、分叉病變（bifurcation lesions）、多血管病變）者
V	罹患冠狀動脈疾病且合併有周邊動脈疾病及/或曾有中風病史者（即多血管疾病，polyvascular disease）
D	合併有微量或大量白蛋白尿的糖尿病病人、慢性腎臟病（eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² ）、或因冠狀動脈疾病引起的左心室射出分率降低型心臟衰竭（HFrEF）

B. 歐洲心臟學會（ESC⁴）慢性冠心症指引[2]

2024 年 ESC 慢性冠心症（CCS）指引，針對高缺血風險、且無高出血風險的病人中，ESC 指引提出三種可用於延長或強化抗血栓治療的策略。此類治療可有效降低缺血事件發生率，但同時也增加出血風險，臨床上需謹慎選擇：

⁴ 歐洲心臟學會 European Society of Cardiology 簡稱 ESC

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 雙重抗血小板治療：在心肌梗塞後，持續使用合併 aspirin, clopidogrel；或病人在接受經皮冠狀動脈介入治療（PCI）後，合併 aspirin, prasugrel（根據 DAPT 臨床試驗）。
- 合併 ticagrelor, aspirin 75-162 mg：針對心肌梗塞後病人，可考慮合併 aspirin, ticagrelor（根據 PEGASUS-TIMI 54 臨床試驗）。
- 合併 rivaroxaban(2.5 mg, 一日兩次), aspirin 75-162 mg：於 CCS 病人中，可考慮合併 aspirin, rivaroxaban，可進一步降低心血管事件風險（根據 COMPASS 臨床試驗）。

根據 ESC 建議接受經皮冠狀動脈介入治療之 CCS 病人的抗血栓治療圖 2 所示，「高缺血風險」且「非高出血風險」的 CCS 病人，在完成 6 個月的 DAPT 後，合併 aspirin, rivaroxaban 2.5 mg 是長期治療可以考慮的組合之一，其建議等級為 class IIa⁵，證據等級為 level A⁶：

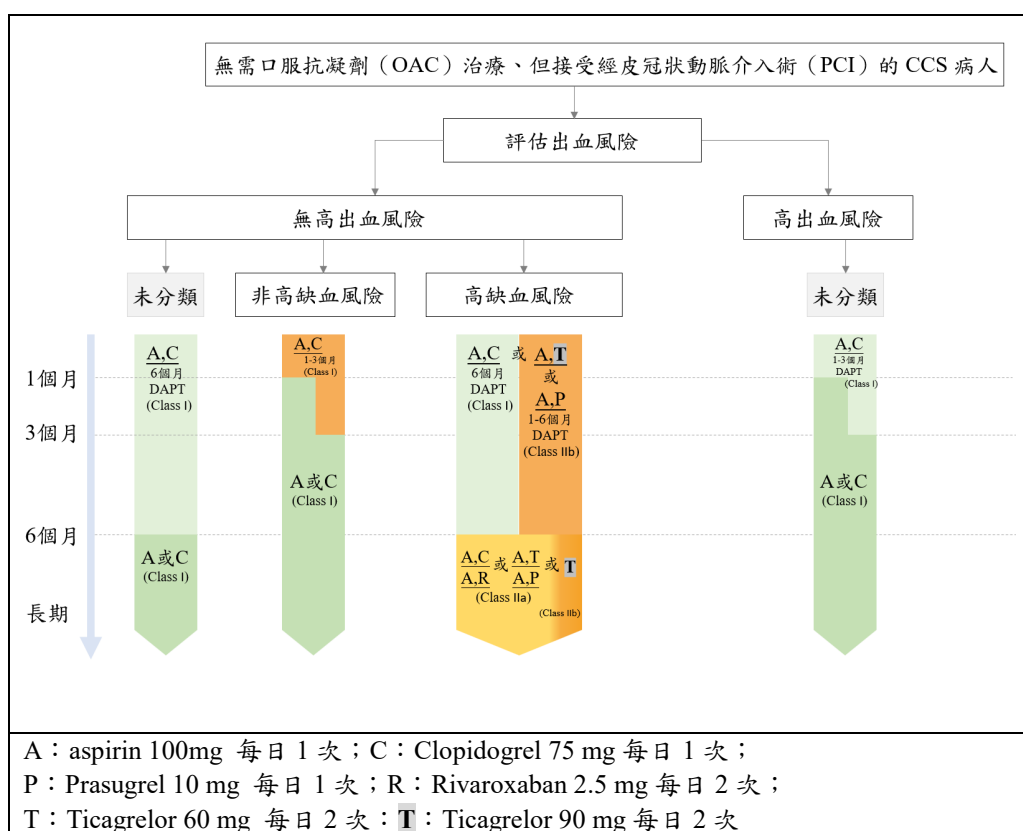


圖 2、抗血栓藥物治療

⁵ 建議等級 IIa 為現有的證據與專家意見的整體權重顯示，該治療或處置的效益與有效性較為確立且具有支持性，應考慮（should be considered）。

⁶ 證據等級 A 表示臨床證據來自於多項隨機對照試驗（RCTs）或整合分析（meta-analyses）

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

缺血風險的準則為複雜或非複雜的心外膜（epicardial）冠狀動脈疾病（CAD），且同時具備下列至少一項：

- 風險增強因子（Risk enhancers）包含如下：
 - 需藥物治療之糖尿病
 - 反覆性心肌梗塞病史
 - 多血管床疾病（CAD 合併 PAD）
 - 任何多血管（multivessel）CAD
 - 早發（<45 歲）或加速進展（於 2 年內出現新病灶）的 CAD
 - 合併全身性發炎及／或促凝血性疾病（例如：HIV、紅斑性狼瘡、慢性關節炎、抗磷脂症候群）
- 處置或支架相關因素（Procedural or stent-related aspects）
 - 已置放至少 3 個支架
 - 已治療至少 3 個病灶
 - 支架總長度>60 mm
 - 複雜血管重建病史〔左主幹、以 2 個以上支架治療分叉病變（bifurcation stenting）、慢性完全閉塞（chronic total occlusion）、最後一條通暢血管有置放支架〕
 - 有在抗血小板治療下仍曾發生支架血栓的病史

在進行延長或強化抗血栓治療前，除了評估缺血風險外，也須根據病人個體特徵評估其出血風險。ESC 建議依據 PRECISE-DAPT⁷ 分數或學術研究聯盟的高出血風險準則，若病人符合至少一項主要條件或兩項次要條件，即被視為高出血風險族群，詳細的出血風險條件請參閱附錄表一。

C. 美國心臟協會和美國心臟病學學院（AHA/ACC⁸）慢性冠狀動脈疾病指引[3]

根據 2023 年由 AHA/ACC 的慢性冠狀動脈疾病（Chronic Coronary Disease, CCD）指引中，關於抗血小板與口服抗凝藥物之建議提及，在無需治療性劑量口服抗凝劑（direct oral anticoagulant,

⁷ 全名為 Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy，預測接受支架植入及後續雙重抗血小板治療病人之出血併發症風險模型。

⁸ 美國心臟協會 American Heart Association 與美國心臟學院 American College of Cardiology 簡稱 AHA/ACC

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

DOAC) 或雙重抗血小板藥物治療 (DAPT) 適應症的慢性冠狀動脈疾病病人中，若其缺血事件復發風險高，且出血風險為低至中度，則可考慮於每日服用 81 mg aspirin 基礎上，加用低劑量 rivaroxaban (每日 2 次，每次 2.5 mg)，以降低長期心血管不良事件風險 (建議等級 class IIa，證據等級為 level B-R)⁹；此建議主要根據來源為 COMPASS 研究結果。

(2) 周邊動脈疾病 (PAD)

A. 歐洲心臟學會 (ESC) 周邊動脈與主動脈疾病管理指引[4]

以下根據 2024 年 ESC 指引建議，摘錄建議中有提及 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次) 治療的建議：

建議	建議等級	證據等級
周邊動脈疾病病人抗血栓治療之建議		
有高缺血風險而無高出血風險之 PAD 病人，應考慮低劑量 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	A
接受下肢血管重建術後且無高出血風險的 PAD 病人，建議給予低劑量 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	B
急性肢體缺血病人之處置建議		
對於急性肢體缺血 (acute limb ischaemia, ALI) 病人，於血管重建術後，若無其他原因需接受抗凝血藥物治療者，可考慮採用雙重抗血小板治療 (DAPT)，或使用 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	C
合併心臟疾病之多血管病變及周邊動脈疾病之篩檢與處置建議		
對於在至少一個血管區域具有臨床症狀且無高出血風險的穩定型多血管病變病人 (polyvascular disease) 病人，建議可考慮使用 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	A
建議等級 class IIa 為有足夠證據或專家意見支持其有效性，建議使用。 證據等級 level A 為資料來自多項隨機對照試驗或整合分析。		

⁹ AHA/ACC 指引的建議等級 class IIa 為中等程度建議，效益大於風險；而證據等級 level B-R 為有中等品質隨機對照試驗或納入此類試驗的統合分析。

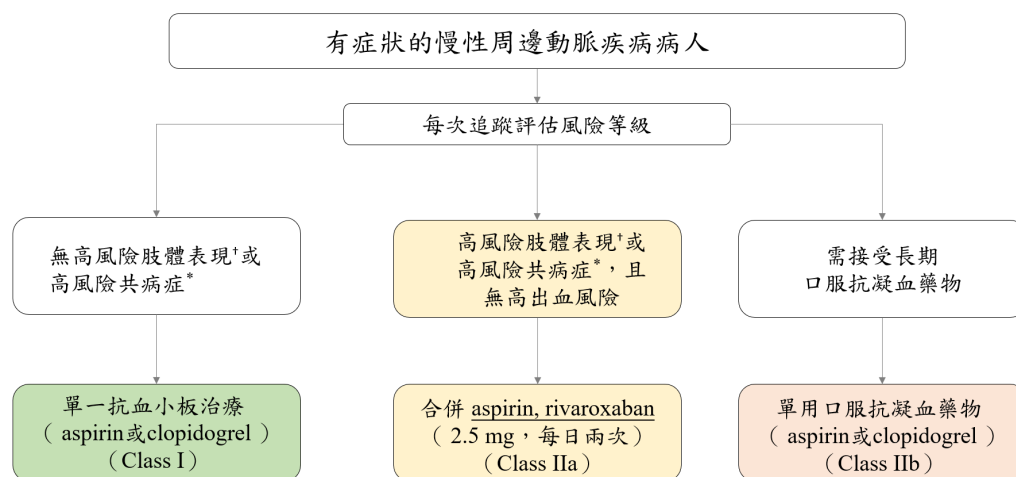
財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

證據等級 level B 為資料來自單一隨機對照試驗或大型非隨機研究。

ESC 指引說明對於有症狀性 PAD 病人，在高缺血風險、非高出血風險的族群中，給予合併 rivaroxaban (2.5 mg, 每日兩次), aspirin (100 mg, 每日一次) 可顯著降低主要不良心血管事件 (MACE) 與主要肢體事件 (MALE)，在具有高風險肢體表現 (如慢性肢體威脅性缺血¹⁰、截肢或曾接受血管重建) 或高風險共病症 (心衰竭、糖尿病、多血管床疾病) 的病人中，效益最大。此外，在下肢血管重建術後使用此組合，也可進一步減少缺血事件，但需注意重大出血風險上升，特別是在合併 clopidogrel 超過 1 個月者。

下圖 3 與圖 4 整理指引中 PAD 病人在不同臨床情境下，抗血小板藥物與抗凝血藥物的建議：



[†]高風險肢體表現定義包含曾經接受截肢手術 (previous amputation)、慢性肢體危及性缺血 (chronic limb-threatening ischaemia)、曾接受下肢血管重建 (previous revascularization)。

^{*}高風險共病症定義包含心衰竭、糖尿病、涉及兩個或兩個以上血管區域的血管疾病 (vascular disease in two or more vascular beds)、中度腎功能異常 (定義為腎絲球過濾率 eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)

圖 3、有症狀之慢性周邊動脈疾病 (PAD) 病人的抗血栓藥物選擇

¹⁰ 慢性肢體威脅性缺血英文為 chronic limb-threatening ischaemia (CLTI)，是 PAD 的最嚴重表現形式，特徵為持續性靜息痛、潰瘍或壞疽，表示肢體灌流不足。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

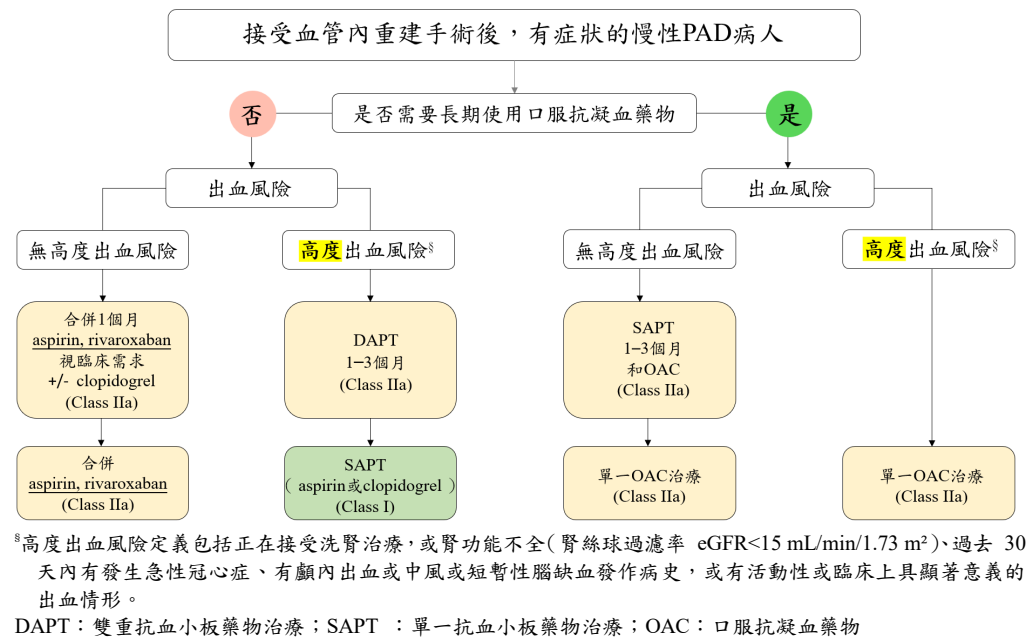


圖 4、接受血管內重建手術後，有症狀的慢性 PAD 病人使用抗血栓藥物的選擇

頸動脈狹窄 (carotid artery stenosis, CS) 之臨床評估與藥物治療在指引中建議，對於頸內動脈 (Internal Carotid Artery, ICA) 狹窄之初步診斷，建議採用雙功能超音波 (Duplex Ultrasound, DUS) 作為第一線檢查工具，於臨床上具可行性與經濟效益，建議等級為 class I¹⁴且證據等級為 level C¹⁵。不建議使用 European Carotid Surgery Trial (ECST) 評估法進行 ICA 狹窄程度之評估，建議等級為 class III¹⁶且證據等級為 level B。

在頸動脈疾病使用抗血栓藥物的建議為：

建議	建議等級	證據等級
有症狀的頸動脈狹窄病人，若未接受頸動脈內膜切除術或支架置放術，建議使用 DAPT——低劑量 aspirin 合併 clopidogrel (75 mg)，療程為前 21 天或更久，之後改為每日 clopidogrel 75 mg，或長期使用	I	A

¹⁴ 建議等級 class I 為有充分的證據和/或專家共識支持該項治療或處置為有益、有效、可行。

¹⁵ 證據等級 level C 為主要來自專家意見共識，或為小型研究、回溯性研究或登錄資料庫的分析結果。

¹⁶ 建議等級 class III 為有充分的證據和/或專家共識認為該項治療或處置無效或無益，有時甚至可能有害，不建議執行。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

aspirin，以降低中風風險。		
無症狀、頸動脈狹窄超過 50%的病人，若出血風險低，應考慮長期抗血小板藥物治療（常見為低劑量 aspirin）。	IIa	C

ESC 依據目前可取得之臨床試驗與指引建議中，尚無充分證據支持在無症狀頸動脈狹窄病人中，常規使用低劑量 rivaroxaban（2.5 mg 每日兩次）合併低劑量 aspirin 以降低心血管或腦血管事件風險。雖然 COMPASS 試驗納入部分無症狀 CS 且伴有心血管危險因子之病人，研究結果顯示合併治療有助於降低整體主要不良心血管事件風險，惟針對無症狀 CS 次族群之具體療效數據未公開報告，且統計未達顯著水準。

B. 歐洲血管外科協會（ESVS¹⁷）動脈粥狀硬化性頸動脈與椎動脈疾病臨床指引[5]

根據 2023 年 ESVS 的臨床指引針對最佳藥物治療建議如下：

建議	建議等級	證據等級
頸動脈狹窄超過 50%、無症狀的病人，應考慮每日使用低劑量 aspirin（75 to 325 mg），主要目的是預防晚期心肌梗塞及其他心血管事件。	IIa	C
頸動脈狹窄超過 50%、無症狀且無法耐受或對 aspirin 過敏的病人，應考慮每日使用 clopidogrel（75 mg）。若病人同時對 aspirin 及 clopidogrel 均無法耐受或過敏，則應考慮使用 dipyridamole（每日兩次、每次 200 mg）單一治療。	IIa	C

指引中指出，雖然 COMPASS 試驗顯示在穩定動脈粥狀硬化病人中，合併低劑量 rivaroxaban，aspirin 可有效降低心血管事件發生風險，惟在頸動脈疾病次族群中樣本數有限，雖事件發生率由 6.1% 降至 3.9%，HR 為 0.63，95% CI：0.38 to 1.05， $p = 0.07$ ，效益未達統計顯著；此外在頸動脈次族群中，合併用藥出血風險 HR 為 1.18（95% CI：0.55 to 2.51），未達顯著差異，信賴區間範圍廣，不確定性仍高，出血風險需謹慎評估，目前尚無其它臨床指引推薦於無症狀頸動脈狹窄病人常規使用該合併療法。因此 ESVS 指引建議採單

¹⁷ 歐洲血管外科學會為 European Society for Vascular Surgery，簡稱 ESVS

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

一抗血小板藥物治療為主，而是否需要合併使用 rivaroxaban 應視個別情況評估。

另外，對於有症狀的 CS 病人，指引亦未建議以低劑量 rivaroxaban，aspirin 治療。

C. 美國心臟協會和美國心臟病學學院（AHA/ACC）下肢周邊動脈疾病指引[6]

根據 2024 年 AHA/ACC 臨床指引建議如下，主要來自 COMPASS 與 VOYAGER PAD 試驗的實證結果：

建議	建議等級	證據等級
有症狀的 PAD 病人，使用低劑量 rivaroxaban (2.5 mg 一天兩次) 合併低劑量 aspirin，以有效降低重大不良心血管事件 (MACE) 與重大不良肢體事件 (MALE) 的風險。	I	A
接受內科介入或外科血管重建手術後的 PAD 病患，使用低劑量 rivaroxaban (2.5 mg 一天兩次) 合併低劑量 aspirin，可降低 MACE 與 MALE	I	A
註：建議等級 I 表示強烈建議；證據等級 A 表是來自 1 項以上高品質隨機對照試驗。		

3. 主要醫療科技評估組織給付建議

彙整主要醫療科技評估報告建議如下表：

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	2018 年 11 月公告，建議給付 rivaroxaban 與 aspirin (75 至 100 mg) 合併使用於同時具有 CAD 與 PAD 之病人，以預防中風、心肌梗塞及心血管死亡，並預防急性肢體缺血及死亡。
PBAC (澳洲)	2020 年 7 月公告，建議給付 rivaroxaban 合併 aspirin 使用，用於符合特定條件的 CAD 或 PAD，且屬於高再發性心血管事件風險之病人。
NICE (英國)	2019 年 10 月公告，建議給付 rivaroxaban 2.5 mg (每天兩次) 合併 aspirin 75 至 100 mg (每天一次) 在其上市許可範圍內，用於冠狀動脈疾病或有症狀的周邊動脈疾病，且處於高缺血性事件風險之成人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	在考慮給予 rivaroxaban 前應評估出血風險，經過知情的討論 rivaroxaban 的治療效益與風險後，方可開始治療，且應定期評估持續接受 rivaroxaban 治療的效益與風險。
--	--

以上表格為主要醫療科技評估組織給付最終建議之彙整，以下將進一步說明各國評估報告中針對給付條件之具體內容：

(1) CDA-AMC（加拿大）[7]

根據加拿大的醫療科技評估報告，給付 rivaroxaban 2.5mg 合併 acetylsalicylic acid (aspirin，每日 75 – 100 mg) 於同時具備 CAD 與 PAD 之病人。病人須符合以下 CAD 與 PAD 的定義，再檢視是否具有排除條件，作為給付評估之依據。

CAD 與 PAD 的定義如下：

CAD 定義	須符合以下任一條件： • 過去 20 年內曾發生心肌梗塞 (MI) • 多支冠狀動脈病變 (multi-vessel disease)，定義需符合以下兩點： • 兩條或以上冠狀動脈有$\geq 50\%$狹窄，或有一區域已進行血管重建 (revascularization)，仍有單一血管區域有狹窄 • 有症狀或曾有穩定型或不穩定型心絞痛 (angina) 病史 • 曾接受多支冠狀動脈支架置放術 (PCI) • 曾接受多支冠狀動脈繞道手術 (CABG) 並須同時符合以下年齡條件： • 年齡≥ 65 歲，或 • 年齡< 65 歲且具備下列任一： • 具至少兩個血管區域 (冠狀動脈與其他血管) 的動脈粥狀硬化證據或曾接受血管重建手術，或 • 同時具有兩項以上心血管危險因子，包括吸菸、糖尿病、eGFR< 60 mL/min、心衰竭、有症狀性非腔隙性腦中風 (至少發生在一個月內)
PAD 定義	須符合以下任一條件： • 曾接受主動脈-股動脈、肢體血管繞道手術，或接受經皮血管成形術 (PTA) 以治療髂動脈或下肢動脈狹窄 • 因動脈性血管疾病而曾進行下肢或足部截肢 • 有間歇性跛行病史，且符合以下任一：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	• 踝肱指數 (ABI) < 0.90，或 • 血管攝影或超音波證實外周動脈狹窄 $\geq 50\%$ • 曾接受頸動脈血管重建，或為無症狀但超音波或血管攝影顯示頸動脈狹窄 $\geq 50\%$
--	--

最後，須確認病人是否有以下任一排除條件，若是，則不建議給付：

- 嚴重出血風險者
- 治療開始前一個月內曾發生腦中風，或有出血性或腔隙性腦中風病史
- 嚴重心衰竭合併射出分率 < 30%，或 NYHA 心衰竭分級為 III 或 IV
- 腎絲球過濾率 (eGFR) < 15 mL/min
- 同時需接受 DAPT、aspirin 以外之其他抗血小板藥物治療，或口服抗凝血藥物治療者

(2) PBAC/PBS¹⁸ (澳洲) [8, 9]

澳洲 PBS 給付 rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 合併用於治療診斷為穩定型動脈粥狀硬化疾病並合併特定高風險因子的病人。此外，需符合特定病程證據（如血管重建或顯著狹窄）、診斷工具標準，並排除具高出血風險、中風病史、嚴重心衰竭、末期腎病，或同時需使用其他抗血小板/抗凝劑治療之病人。此治療必須由專科醫師或經諮詢專科醫師後開立，始得符合給付條件。詳細的疾病定義與其它限制如下：

1. 穩定型動脈粥狀硬化疾病，需滿足 CAD 或 PAD：	CAD: 同時符合下列兩區塊	
	具備以下任一危險因子：	符合下列之一：
	• 心衰竭 (LVEF 30 to 50%) • 腎臟病 (eGFR 15 to 60 mL/min) • 糖尿病合併下列任一項： - 年齡 ≥ 60 歲 - 微量白蛋白尿 - 為原住民或托雷斯海峽島民	• 多條冠狀動脈曾接受血管重建 • 至少兩條冠狀動脈有顯著狹窄 • 曾接受單條血管重建，且其他血管亦有顯著狹窄
	PAD: 同時符合下列兩區塊	

¹⁸ PBS：Pharmaceutical Benefits Scheme，藥品給付計畫

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	具備下列任一危險因子： • 同時有 CAD • 心衰竭 (LVEF 30 to 50%) • 腎臟病 (eGFR 15 to 60 mL/min) • 糖尿病合併上列條件之一 (與 CAD 相同)	需符合下列之一： • 曾接受周邊或頸動脈血管重建 • 間歇性跛行合併 ABI < 0.9 • 無症狀但頸動脈狹窄 ≥ 50%
2. 疾病須經以下其中一種方式確認： • 侵入性血管攝影 • 非侵入性影像 (如 CT 或超音波) • 周邊動脈病人可用 ABI¹⁹ 評估 (如合併跛行症狀)		
LVEF, left ventricular ejection fraction, 左心室射出分率；eGFR, estimated Glomerular filtration rate, 估計腎絲球過濾率。		

最後須確認病人是否有以下任一排除條件，若是，則不具給付資格：

- 高出血風險
- 開始治療前一個月內曾中風
- 曾有出血性或腔隙性中風
- 嚴重心衰竭 (EF < 30% 或 NYHA III-IV)
- 腎功能不全 (eGFR < 15)
- 需雙重抗血小板治療
- 需非 aspirin 類抗血小板治療
- 需高劑量口服抗凝劑治療

此外，續用時可由非專科醫師處方。

(3) NICE (英國) [10]

NICE 建議 rivaroxaban 合併 aspirin 在符合藥品仿單的適應症下，用於具有 CAD 或有症狀的 PAD，且符合高風險缺血性事件條件之成人病人，作為預防動脈血栓事件 (atherothrombotic events) 的選項。其中，對於 CAD 病人，須額外符合高風險缺血性事件之定義；而對 PAD 病人，僅須為「有症狀」即可納入建議治療對象。

CAD 病人有高風險缺血事件包含如下：

- 年齡 ≥ 65 歲，或

¹⁹ ABI: ankle-brachial index 上下肢血壓比，正常情形時下肢血壓會高於上肢血壓，如果下肢的血壓比手臂的血壓低就表示可能有周邊動脈疾病。正常值為 0.90 ~ 1.30；輕度-中度阻塞為：0.50~0.90；而嚴重阻塞為 0.00~0.40。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 至少兩處動脈粥狀硬化（如冠狀、腦血管、周邊動脈），或
- 下列風險因子中任兩項：
 - 吸菸
 - 糖尿病
 - 腎功能不全（eGFR < 60 ml/min）
 - 若 eGFR < 15 mL/min，則為使用禁忌
 - 心衰竭
 - 有非腔隙型缺血性（lacunar stroke）中風病史

4. COMPASS 試驗[11]

綜合上述臨床指引與國際 HTA 建議，其主要依據均來自 COMPASS 試驗（由 Bayer 出資進行）。本報告僅摘要 COMPASS 試驗目標病人的納入與排除條件，作為後續比較各國 HTA 建議與現行給付條件之基準。

符合試驗病人 CAD 和/或 PAD 定義如下：

疾病	定義
CAD	符合以下任一條件： • 曾於過去 20 年內發生心肌梗塞 • 有症狀或有穩定型／不穩定型心絞痛病史，且經診斷為多支血管冠狀動脈疾病* • 多支血管曾接受經皮冠狀動脈介入治療（Multi-vessel PCI） • 多支血管曾接受冠狀動脈繞道手術（Multi-vessel CABG surgery） 還需符合下列之一 • 年齡 ≥ 65 歲，或 • 年齡 < 65 歲，且滿足以下任一： • 動脈硬化/血管重建涉及 ≥ 2 個血管床[†] • 至少 2 項額外危險因子：吸菸（1 年內）、糖尿病、腎功能不全（eGFR < 60 ml/min）、心衰竭、非腔隙型缺血性中風（≥ 1 個月前）
PAD	符合以下任一條件： • 曾接受主動脈一股動脈繞道手術、下肢動脈繞

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	道手術，或髂動脈／腹股溝以下動脈的皮下血管成形術（PTA）進行血管重建 • 因動脈血管疾病曾進行肢體或足部截肢手術 • 有間歇性跛行史（intermittent claudication），且符合以下任一條件： • 踝肱血壓比（ABI）<0.90 • 經血管攝影或都卜勒超音波檢查證實有周邊動脈狹窄（狹窄程度≥50%） • 曾接受頸動脈血管重建，或經都卜勒超音波或血管攝影診斷為無症狀之頸動脈狹窄（狹窄程度 ≥50%）。
排除條件： • 高出血風險 • 1 個月內中風，或曾有出血性/腔隙型中風 • 嚴重心衰竭（LVEF <30%或 NYHA III - IV） • eGFR <15 mL/min • 重大非心血管疾病（如轉移性癌症） • 有臨床顯著的肝病合併凝血異常 • 需長期雙重抗血小板抑制劑、其他非 aspirin 抗血小板抑制劑或口服抗凝血劑 • 對 rivaroxaban、aspirin、pantoprazole 或賦形劑過敏/禁忌 • 需使用強效 CYP3A4 與 P-gp 抑制劑（如 ketoconazole、ritonavir），或強效誘導劑（如 rifampicin、phenytoin） • 懷孕、哺乳，或具生育能力且未採取有效避孕措施 • 已參與本研究或其他藥物試驗 • 需持續服用氫離子幫浦抑制劑	
*多血管冠狀動脈疾病指，指兩條以上冠狀動脈狹窄達 50% 以上，且需經由侵入性冠狀動脈攝影確認；或透過非侵入性影像檢查或壓力測試（例如運動或藥物誘發）顯示兩個以上冠狀動脈供血區域有顯著缺血現象；若僅一個供血區域出現缺血，則須有另一供血區域曾接受血管重建（如支架置放或繞道手術）。 †因為 CAD 已經涉及冠狀動脈，所以僅需再加一個額外血管床即可，包含：主動脈、腦部動脈、腸胃道血管、下肢動脈、上肢動脈、腎動脈。	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、療效評估結論

冠狀動脈疾病（CAD）的各指引中顯示，合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 使用於慢性冠心病/疾病的病人條件皆為高缺血風險、且低出血風險的病人，建議等級為 class IIa-IIb，證據等級為 A-B，下表為比較整理圖：

建議治療於冠狀動脈疾病病人特性			
指引	台灣 CCS 指引	歐洲 ESC 指引	美國 AHA/ACC 指引
年度	2023	2024	2023
病人條件			
疾病診斷	CCS	CCS	CCD
病人適用藥品背景	-	無需使用口服抗凝血劑的明確適應症	無治療劑量口服抗凝血劑或雙重抗血小板治療之適應症
缺血風險	高	高	高再發性
出血風險	無高風險	無高風險	低至中度
建議等級	IIb	IIa	IIa
證據等級	B	A	B-R

周邊動脈疾病（PAD）的國際指引中顯示，合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 使用於有症狀的慢性 PAD 病人，建議等級屬 I 至 IIa，詳細建議對象條件如下表整理：

周邊動脈疾病		
指引	歐洲 ESC 周邊動脈與主動脈指引	美國 AHA/ACC 下肢周邊動脈指引
年度	2023	2024
病人條件		
疾病診斷	- 有症狀的慢性 PAD 病人 - 高危及肢體缺血風險或高風險共病；曾接受下肢血管重建術	- 有症狀的 PAD 病人 - 接受內科介入或血管重建術後的 PAD 病人
出血風險	無高風險	-
建議等級	IIa	I
證據等級	A-B	A

不論是 ESC 或 ESVS 的指引中，頸動脈狹窄的病人不論有症狀或無症狀，目前指引未建議使用合併 rivaroxaban (2.5 mg) , aspirin。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本中心評估報告所參考的加拿大、澳洲與英國的醫療科技評估報告，皆有建議給付合併 rivaroxaban 2.5mg, aspirin，使用於 CAD 或 PAD 病人時的給付條件差異如下表：

國家	加拿大	澳洲	英國
病人群	同時患有 CAD 和 PAD 的病人	穩定型動脈粥狀硬化 (CAD 或 PAD)	CAD 或症狀性 PAD
CAD 定義	✓ 符合特定 CAD 臨床事件 ✓ 年齡≥65，或<65 + 多血管病變/ ≥2 額外風險因子	✓ 影像確診 ✓ 一項危險因子 ✓ 血管重建或狹窄	✓ 符合高缺血風險定義如下： • 年齡≥65 • 至少兩處血管病變 • 或具備兩個以上風險因子
PAD 定義	✓ 有症狀的 PAD (包括跛行、需血管重建等)，且證實有血管病變 (如血管攝影或超音波顯示動脈狹窄 >50%)	✓ 影像確認 ✓ 一項危險因子 ✓ 周邊/頸動脈重建、跛行合併 ABI 或無症狀但頸動脈狹窄	僅提及「有症狀性 PAD」，未進一步說明

下表整理建議者建議修改條件、現行給付條件與 COMPASS 試驗納入病人條件的差異，並依 CAD 和 PAD 區分：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

CAD 病人給付條件比較表

比較項目	建議者建議修訂給付條件	現行健保給付	COMPASS-CAD 試驗
CAD 用詞	動脈粥狀硬化	冠狀動脈硬化	冠狀動脈疾病
時間條件	限「2 年內曾發生以下任一事件」	限「2 年內發生過 ≥ 2 次心血管事件」	試驗納入條件為發生以下任一項：
心血管事件	• 心肌梗塞 • 多支血管冠狀動脈疾病 (Multivessel CAD)。 • 多血管床疾病 (polyvascular disease)。 • 接受血管再通術 (revascularization)，包括：左主冠狀動脈 (left main)、分岔處放過兩支以上支架 (bifurcation stenting with ≥ 2 stents implanted)、慢性全阻塞 (CTO, chronic total occlusion)、最後一條通暢血管接受支架置放 (stenting of last patent vessel)。 • 使用抗血小板治療下仍發生支架內血栓的病史。	心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風	• 過去 20 年內發生過心肌梗塞 • 有症狀或有穩定型／不穩定型心絞痛病史，且經診斷為多支血管冠狀動脈疾病 • 曾接受多支血管的經皮冠狀動脈介入治療 (Multi-vessel PCI) • 曾接受多支血管的冠狀動脈繞道手術 另需符合 65 歲以上；65 歲以下需再符合其它風險因子。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PAD 病人給付條件比較表

比較項目	建議者建議修訂給付條件	健保現行給付條件	COMPASS-PAD 試驗
檢查定義	有間歇性跛行的病史並經血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性測試有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)	有間歇性跛行的病史並經血管攝影術有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。如果病人不適合使用顯影劑(例如有顯影劑過敏史或腎功能不全(eGFR< 45mL/min/1.73m ² 或 serum creatinine≥1.5mg/dL)，則須有都普勒超音波等非侵入性測試有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。	間歇性跛行的病史且有經血管攝影或都卜勒超音波檢查證實有周邊動脈狹窄(>50%)
頸動脈條件	經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)	無	曾接受頸動脈血管重建，或經都卜勒超音波或血管攝影診斷為無症狀之頸動脈狹窄(>50%)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估

1. 建議者財務影響推估

若修訂本品用於冠狀動脈疾病（CAD）或症狀性周邊動脈疾病（PAD）病人之給付規定，依建議者提供的財務影響評估結果，本品用於冠狀動脈疾病（CAD）病人的臨床地位為「取代關係」；用於症狀性周邊動脈疾病（PAD）病人的臨床地位為「新增關係」，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品新增使用人數約為第一年 1.2 萬人至第五年 2.2 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 1.07 億元至第五年 1.95 億元，藥費財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.24 億元，總額財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 1.28 億元。

(1) 臨床地位設定

建議者建議修訂本品用於「發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈疾病（CAD）或症狀性周邊動脈疾病（PAD）病人」之多項給付規定（詳見表 1）。建議者預期與冠狀動脈疾病（CAD）適應症相關的給付規定修訂後，Xarelto® 2.5 毫克將取代 clopidogrel，因此設定本品用於冠狀動脈疾病（CAD）病人的臨床地位為「取代關係」；用於周邊動脈疾病（PAD）病人的臨床地位則為「新增關係」，周邊動脈疾病（PAD）病人可進一步分為下肢動脈疾病（lower extremity arterial disease，LEAD）及頸動脈狹窄（carotid artery stenosis，CAS）。

(2) 原情境本品使用人數（修訂前）

建議者參考 2021 年至 2024 年藥品申報量及本品仿單用法用量（每日兩次，一次一錠）[12, 13]，計算 2021 年至 2025 年²⁰Xarelto®2.5 毫克使用人數約為 226 人至 5,943 人；並假設 CAD 病人約佔總使用人數 10%，估計 Xarelto®2.5 毫克用於 CAD 人數約 23 人至 594 人；用於下肢動脈疾病（lower extremity arterial disease，LEAD）人數約 203 人至 5,349 人。

建議者以 2025 年 CAD 及 LEAD 本品使用人數，設定 CAD 及 LEAD 使用人數的複合成長率分別約 27% 及 25%，以此推估未來五年不同適應症的本品使用人數（詳見下表）。CAD 及 LEAD 複合成長率的計算方式，參考前次 Xarelto®2.5 毫克評估報告推估之「2024 年及 2025 年本品用於 CAD 及 LEAD 的使用人數」進行計算[14]。

²⁰ 2025 年為預估使用人數，估算方式採用 2023 年和 2024 年申報量資料以複合成長率 33% 計算。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

適應症	原情境本品使用人數
冠狀動脈疾病 (CAD)	755 人至 1,965 人
下肢動脈疾病 (LEAD)	6,686 人至 16,325 人
頸動脈狹窄 (CAS)	0 人至 0 人
合計	7,441 人至 18,290 人

(3) 新情境本品使用人數 (若給付規定修訂後)

■ 本品目標使用人數設定

建議者表示本次建議修訂之給付規定與 2021 年建議之給付範圍相近[14]，目標族群推估採用之參數亦相似，因此，建議者直接採用前次 Xarelto 2.5 毫克評估報告推估之第五年 (2025 年) 本品各適應症使用人數[14]，做為本次給付規定修訂下，本品目標使用人數之設定。詳細設定如下表：

適應症	新情境本品目標使用人數
冠狀動脈疾病 (CAD)	17,626 人
下肢動脈疾病 (LEAD)	19,428 人
頸動脈狹窄 (CAS)	5,561 人
合計	42,616 人

■ 本品各適應症使用人數

建議者分別設定 Xarelto® 2.5 毫克用在不同適應症下，未來五年間每年距離目標使用人數的達成率，依此推估未來五年不同適應症的本品使用人數。詳細目標達成率設定及推估人數如下表：

適應症	本品使用人數目標達成率	新情境本品使用人數
冠狀動脈疾病 (CAD)	40%至 100%	7,050 人至 17,626 人
下肢動脈疾病 (LEAD)	60%至 100%	11,657 人至 19,428 人
頸動脈狹窄 (CAS)	10%至 50%	556 人至 2,781 人
合計		19,263 人至 39,835 人

(4) 本品新增使用人數

建議者將各適應症之「新情境本品使用人數」與「原情境本品使用人數」相減，推估給付規定修訂後，本品用於不同適應症之新增使用人數。詳細新增人數如下表：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

適應症	給付規定修訂後，本品新增使用人數
冠狀動脈疾病（CAD）	6,295 人至 15,661 人
下肢動脈疾病（LEAD）	4,971 人至 3,103 人
頸動脈狹窄（CAS）	556 人至 2,781 人
合計	11,822 人至 21,545 人

(5) 本品新增年度藥費

建議者根據仿單建議用法用量（每日兩次，一次一錠）及現行健保支付價[13, 15]，計算每人年藥費約為 0.91 萬元，依此推估給付規定修訂後，未來五年本品新增之年度藥費約為第一年 1.07 億元至第五年 1.95 億元。

(6) 可被取代的年度藥費

建議者認為給付規定修訂後，本品若用於 CAD 病人，預期將取代 clopidogrel。建議者參考 clopidogrel 仿單建議用法用量（每天 75 毫克，一天一次）及公告健保支付價格[13, 15]，計算 clopidogrel 每人年藥費約為 1.09 萬元，依此推估未來五年可被取代的年度藥費約為第一年 0.69 億元至第五年 1.71 億元。

(7) 其他醫療費用節省

建議者考量本品可減少缺血性事件（中風或截肢）之發生率，進而減少醫療費用支出，因此參考 Xarelto® 2.5 毫克評估報告推估之 2025 年本品使用人數及其他醫療費用節省金額[14]，計算所有使用本品之病人，每人每年約可節省 0.70 萬的其他醫療費用，依此推估未來五年其他醫療費用節省約為第一年 0.83 億元至第五年 1.52 億元。

(8) 財務影響

從健保藥費預算觀點，將「本品新增年度藥費」扣除「可被取代的年度藥費」後，建議者推估給付規定修訂後，未來五年的藥費財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.24 億元。

從健保總額預算觀點，考量本品可降低缺血性事件的發生，進而減少醫療費用支出，建議者推估未來五年的總額財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 1.28 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 查驗中心評論與校正

本報告認為，建議者於本品目標使用人數之設定上，未能反映本次修訂給付規定後實際臨床適用族群的變化，其推估假設仍沿用先前以現行（修訂前）給付條件為基礎之模型，未考量修訂內容所帶來之族群擴大效應，故其設定基礎不具合理性。由於該設定偏離本次修訂條件之臨床實際情境，所建立之財務影響推估架構亦無法準確回應本次修訂給付規定可能造成之支出影響。

本報告經檢視建議者提供之資料，其係直接採用前次 Xarelto 2.5 毫克評估報告中，以現行給付規定為基礎推估之「2025 年本品各適應症使用人數」，作為本次修訂後之目標使用人數。然而，本報告比對後發現，本次修訂內容與現行規定間存在落差，主要包括：

- (1) 心血管事件發生頻率限制由「兩年內至少兩次」放寬為「兩年內至少一次」；
- (2) 心血管事件定義項目新增多項臨床情形；
- (3) 間歇性跛行病史之病人新增可經由都卜勒超音波等非侵入性工具診斷周邊動脈狹窄。

綜上所述，考量修訂前後給付條件不相同，且建議者未能具體說明上述修訂對本品實際使用人數可能產生之影響，本報告認為其所採假設不具代表性。爰此，本報告重新建立更為合理之推估架構，以評估修訂後目標族群與實際使用人數，並據以估算本次修訂可能造成之財務影響。

本報告依據本次建議修訂之給付規定內容，可大致將受到影響的目標族群分為三大類：冠狀動脈疾病（CAD）、下肢動脈疾病（LEAD）及頸動脈狹窄（CAS），本報告推估之各項結果整理於下表，詳細各目標族群財務影響推估過程之評論與校正如下：

本品新增 使用人數	冠狀動脈疾病	0.9 萬人至 1.6 萬人
	下肢動脈疾病	98 人至 145 人
	頸動脈狹窄	538 人至 0.3 萬人
	合計	0.9 萬人至 1.9 萬人
本品新增 年度藥費	冠狀動脈疾病	0.43 億元至 0.80 億元
	下肢動脈疾病	48 萬元至 71 萬元
	頸動脈狹窄	0.03 億元至 0.15 億元
	合計	0.46 億元至 0.95 億元
可被取代 之藥費	冠狀動脈疾病	-
	下肢動脈疾病	27 萬元至 40 萬元
	頸動脈狹窄	-

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	合計	27 萬元至 40 萬元
藥費 財務影響	冠狀動脈疾病	0.43 億元至 0.80 億元
	下肢動脈疾病	21 萬元至 31 萬元
	頸動脈狹窄	0.02 億元至 0.15 億元
	合計	0.46 億元至 0.95 億元

(1) 臨床地位設定

建議者預期給付規定修訂後，本品若使用在冠狀動脈疾病（CAD）族群將取代 clopidogrel；用於下肢動脈疾病（LEAD）及頸動脈狹窄（CAS）族群的臨床地位則設定為「新增關係」。

由於此次給付規定修訂與先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告內容相似，故本報告依據先前報告設定本品之臨床地位。針對本品用於冠狀動脈疾病（CAD）族群，由於本品須併用 aspirin，而 clopidogrel 主要用於不適合 aspirin 的病人，故本品應不會取代 clopidogrel，應屬新增關係；針對下肢動脈疾病（LEAD）族群，在現行給付規定下，此族群病人可「單用 aspirin」或「aspirin 併用 cilostazol」治療，原接受「單用 aspirin」者若合併使用本品，本品將為新增關係，原接受「aspirin 併用 cilostazol」治療者，基於本品不得同時併用 cilostazol，故本品會取代 cilostazol；用於頸動脈狹窄（CAS）族群，本品的臨床地位則設定為「新增關係」。

(2) 本品新增使用人數

本報告推估給付規定修訂後本品新增使用人數合計為第一年 0.9 萬人至第五年 1.9 萬人。另外，根據健保資料庫分析的本品使用人數資料，本報告推估給付規定修訂前（原情境），未來五年原情境本品使用總人數約為第一年 1.1 萬人至第五年 1.6 萬人；因此根據本次推估之本品新增使用人數，本報告推估給付規定修訂後（新情境），未來五年新情境本品使用總人數約為第一年 2.0 萬人至第五年 3.5 萬人。

以下針對 CAD、LEAD 及 CAS 的本品新增使用人數推估分別說明：

冠狀動脈疾病（CAD）

冠狀動脈疾病相關給付規定的修訂，主要是放寬「心血管事件發生頻率」的給付限制，由原本使用本品須符合「兩年內發生至少兩次特定心血管事件」放寬至「兩年內曾發生特定心血管事件」；以及本次建議者亦新增多項符合特定心血

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

管事件的定義（詳見表 1）。

■ 因放寬「心血管事件發生頻率」給付限制所增加的本品使用人數

首先，本報告使用健保資料庫，分析 2020 年至 2024 年符合「兩年內發生至少兩次 現行給付規定所定義之心血管事件」的人數（心血管事件之診斷碼請見附錄表二），以線性回歸推估未來五年人數約為 3.3 萬人至 3.4 萬人；接著分析 2020 年至 2024 年符合「兩年內發生至少一次 現行給付規定所定義之心血管事件」的人數，藉此計算若放寬「心血管事件發生頻率」，目標族群會增加的比例，本報告取近五年平均值設定目標族群約會增加 2.8 倍；接續，依據先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告之推估架構，扣除「患有心房顫動或末期腎臟病」的病人比例 11.5%，設定「至少使用 aspirin 治療 9 個月」的比例為 86.0%，以及設定僅患有「冠狀動脈疾病」的比例為 67.2%；推估未來五年若放寬「心血管事件發生頻率」給付限制，可能新增之目標族群人數約為第一年 4.7 萬人至第五年 4.8 萬人。

有關 Xarelto®未來五年之市佔率，基於本次建議者之推估架構未有本品於目標族群之市佔率，故本報告參考先前評估報告中「建議者假設之 2021 年至 2025 年 Xarelto®市佔率 4%至 18%」來預估現行給付規定下「本品預期使用人數」，並透過健保資料庫分析及參考專家意見（CAD 病人約佔總使用人數 10%）計算出「本品 CAD 實際使用人數」；再依照「本品預期使用人數」及「本品 CAD 實際使用人數」的落差設定 2026 年至 2030 年 Xarelto®市佔率約為 8%至 14%，據此推估未來五年若放寬「心血管事件發生頻率」，本品新增使用人數約為第一年 0.4 萬人至第五年 0.7 萬人。

■ 因新增「多項符合特定心血管事件的定義」所增加的本品使用人數

針對本次給付規定修訂新增之心血管事件定義（詳見表 1 心血管事件定義 II 至定義 V），本報告經諮詢臨床專家意見，專家表示新增之定義 V（使用抗血小板治療下仍發生支架內血栓的病史）影響人數不大可忽略不計，而新增之定義 II 至 IV 主要會影響的族群為，不符合現行給付規定的「曾執行多條血管或複雜性 PCI」之病人。因此本報告分析 2020 年至 2024 年每年 PCI 執行人數，以線性回歸推估未來五年 PCI 執行人數約為 6.3 萬人至 6.9 萬人，再參考專家意見設定「多條血管或複雜性 PCI」的比例約為整體 PCI 執行數的 60%；最後，同樣依據先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告之推估架構，扣除「患有心房顫動或末期腎臟病」的病人比例 11.5%，設定「至少使用 aspirin 治療 9 個月」的比例為 86.0%，以及設定僅患有「冠狀動脈疾病」的比例為 67.2%；推估未來五年若新增「多項符合特定心血管事件的定義」，可能新增之目標族群人數約為第一年 1.9 萬人至第五年 2.1 萬人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

經諮詢臨床專家意見，專家表示此類病人會由「單用 aspirin」轉為「aspirin 併用本品」的比例不到 50%，因此本報告假設未來五年「aspirin 併用本品」的轉用比例為 25%至 45%；據此推估未來五年若新增「多項符合特定心血管事件的定義」，本品新增使用人數約為第一年 0.5 萬人至第五年 1.0 萬人。

下肢動脈疾病（LEAD）

下肢動脈疾病相關給付規定的修訂，主要是放寬「有間歇性跛行病史且周邊動脈狹窄>50%」給付條件的周邊動脈狹窄診斷工具，由原先限制為「血管攝影術」放寬至「血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性診斷」。

本報告透過健保資料庫，分析自 2021 年本品納入給付以來，每年本品使用人數（不分適應症）約為 2021 年 1,000 人至 2024 年 8,200 人，考量納入給付前幾年的人數變化較不穩定，因此本報告採用 2023 年及 2024 年的本品使用人數，以線性回歸推估未來五年本品使用人數（不分適應症）約為 1.1 萬人至 1.6 萬人；因於資料庫分析無法明確界定病人因符合何項給付規定而使用 rivaroxaban，故參考臨床專家諮詢意見，假設本品用於下肢動脈疾病的比例約佔整體的 90%，並假設其中因符合給付條件「有間歇性跛行病史並經血管攝影術有顯著周邊動脈狹窄>50%」而使用本品的比例約占整體下肢動脈疾病的 5%；接續，經諮詢臨床專家意見，本報告假設若未來周邊動脈狹窄的診斷工具，可由「血管攝影術」放寬至「血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性診斷」，本品使用人數將比原本增加 20%，因此推估未來五年因符合修訂給付規定「有間歇性跛行病史並經血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性診斷有顯著周邊動脈狹窄>50%」而使用本品的新增使用人數約為第一年 98 人至第五年 145 人。

頸動脈狹窄（CAS）

關於頸動脈狹窄給付規定的修訂，此次新增給付條件「經血管攝影術或都普勒超音波診斷為頸動脈狹窄>50%」病人可使用本品。

本報告透過健保資料庫，分析 2020 年至 2024 年曾診斷為頸動脈狹窄（頸動脈狹窄診斷碼請見附錄表二）並且使用 aspirin 治療的人數約為 3.8 萬人至 4.2 萬人，接著以線性回歸推估，未來五年診斷為頸動脈狹窄的病人中，使用 aspirin 治療的人數約為 4.4 萬人至 4.8 萬人；再參考臨床專家意見，設定接受 aspirin 治療的病人中，約有 70%其頸動脈狹窄程度>50%；最後，參考先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告推估架構，扣除同時罹患心房顫動（健保已給付不同劑量 rivaroxaban 可用於此適應症）或末期腎臟病（本品使用禁忌）的病人比例，約佔整體的 12%；綜合上述設定，推估未來五年符合本次新增給付規定「經血管攝影

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄 (>50%)」的目標族群人數約為第一年 2.7 萬人至第五年 2.9 萬人。

本報告參考先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告，建議者自行假設本品用於頸動脈狹窄的市佔率約為 2%至 10%，依此推估未來五年本品用於頸動脈狹窄的使用人數約為第一年 538 人至第五年 0.3 萬人。

(3) 本品新增年度藥費

建議者根據本品仿單建議用法用量（每日兩次，一次一錠）、每年使用 365 天以及現行健保支付價[13, 15]，估算本品年度藥費約為 0.9 萬元/人；本報告則進一步透過健保資料庫分析本品 2021 年至 2024 年之實際使用量，設定病人使用本品的服藥遵醫囑性約為 54%；依據上述設定，推估未來五年若修訂給付規定，本品年度新增藥費約為第一年 0.46 億元萬元至第五年 0.95 億元。各適應新增年度藥費詳如下表：

本品新增 年度藥費	冠狀動脈疾病	0.43 億元至 0.80 億元
	下肢動脈疾病	48 萬元至 71 萬元
	頸動脈狹窄	0.03 億元至 0.15 億元
	合計	0.46 億元至 0.95 億元

針對修訂前及修訂後之本品藥費，本報告根據前述本品使用人數及上述藥費推估設定，推估給付規定修訂前（原情境）之本品年度藥費約為第一年 0.53 億元至第五年 0.79 億元，給付規定修訂後（新情境）之本品年度藥費約為第一年 0.99 億元至第五年 1.74 億元。

(4) 可被取代的年度藥費

「有間歇性跛行病史並且周邊動脈狹窄>50%」的病人，可選擇的治療方式包括「單用 aspirin」、「aspirin 併用 cilostazol」及「aspirin 併用本品」，由於給付規定關係，本品不得同時併用 cilostazol，因此對於原本接受「aspirin 併用 cilostazol」治療的病人，本品會取代 cilostazol。

經諮詢臨床專家意見，接受 aspirin 治療的病人中，約有 80%的比例會合併使用 cilostazol 改善間歇性跛行的症狀；再根據 cilostazol 仿單建議用法用量（每日兩次，一次 100 毫克；若同時併用 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制劑時，則建議一次 50 毫克）設定給藥劑量及頻率[13]；接續，依據 2024 年 cilostazol 50 毫克及 100 毫克的健保申報量[12]，設定不同劑量占比分別約為 55%及 45%，以 cilostazol 現行健保支付價[15]，計算 cilostazol 年加權藥費約為 0.5 萬元/人；最後，參考先

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告，設定服藥遵醫囑性為 71%；依據上述設定，推估未來五年 cilostazol 可被取代的年度藥費約為第一年 27 萬元至第五年 40 萬元。

(5) 其他醫療費用

建議者考量本品可減少缺血性事件（中風或截肢）之發生率，因此參考先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告[14]，計算使用本品每年約可節省 0.7 萬元/人的其他醫療費用。

經檢視先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告於其他醫療費用的詳細推估過程，其費用推估是以「事件發生機率會隨時間變化，而非每年發生機率固定」為基礎進行推估，因此本報告認為建議者參考先前報告其中一年的數據，假設每人每年可節省費用相同的推估方式過於簡化，並且建議者未將先前評估報告考量之本品亦會增加嚴重出血事件的發生率，進而需額外支付的醫療費用納入計算。

綜上理由，本報告重新以先前評估報告之推估方式為基礎，設定發生缺血性中風事件的處置費用約為 30 萬元/次、發生嚴重出血事件的處置費用約為 2 萬元/次、發生重大不良肢體事件的處置費用約為 20 萬元/次；接續，以「單用 aspirin」治療病人其發生上述不良事件之逐年（治療第一年至第五年）發生率為基礎，再參考「本品併用 aspirin」相較於「單用 aspirin」發生各不良事件的風險比（hazard ratio, HR），依此計算「本品併用 aspirin」相較於「單用 aspirin」每年可減少/增加的不良事件數，逐年發生機率及風險比設定詳列於下表：

事件項目	單用 aspirin 逐年發生率	風險比 (HR) (本品併用 aspirin vs 單用 aspirin)
缺血性中風事件	1.17%-5.73%	0.51
重大不良肢體事件 ²¹	1.21%-5.88%	0.54
嚴重出血事件	1.51%-7.35%	1.70

推估未來五年本品因「減少缺血性中風事件」可節省的醫療費用約為第一年 0.16 億元至第五年 1.22 億元；因「減少重大不良肢體事件」可節省的醫療費用約為第一年 20 萬元至第五年 59 萬元；因「增加嚴重出血事件」導致增加的醫療費用約為第一年 231 萬元至第五年 1,714 萬元；合計未來五年其他醫療費用第一年約可節省 0.14 億元至第五年約可節省 1.06 億元。

(6) 財務影響

從健保藥費預算觀點，將「本品新增年度藥費」與「可被取代的年度藥費」

²¹ 僅考量本品用於治療下肢動脈疾病的病人，可減少重大不良肢體事件發生。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

相減，推估給付規定修訂後，未來五年的藥費財務影響約為第一年 0.46 億元至第五年 0.95 億元。

從健保總額預算觀點，考量本品可「減少缺血性中風事件」及「減少重大不良肢體事件」，另亦會「增加嚴重出血事件」發生風險，計算本品對其他醫療費用增減的影響，推估未來五年總額財務影響約為第一年增加 0.31 億元至第五年節省 0.11 億元。

(7) 敏感度分析

考量冠狀動脈疾病中的「aspirin 併用本品的轉用比例」及頸動脈狹窄中的「本品市佔率」具有不確定性，本報告針對上述參數進行敏感度分析，分析結果如下表所列：

調整參數			健保藥費財務影響
aspirin 併用本品的轉用比例	基礎情境	25%-45%	0.46 億元至 0.95 億元
	高推估 (+10%)	35%-55%	0.55 億元至 1.05 億元
本品市佔率 (頸動脈狹窄)	基礎情境	2%-10%	0.46 億元至 0.95 億元
	高推估 (參考專家意見)	5%-20%	0.50 億元至 1.09 億元

五、經濟評估結論

(一) 財務影響

- 建議者推估若修訂本品用於冠狀動脈疾病 (CAD) 或症狀性周邊動脈疾病 (PAD) 病人之給付規定，未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品新增使用人數約為第一年 1.2 萬人至第五年 2.2 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 1.07 億元至第五年 1.95 億元，藥費財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.24 億元，總額財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 1.28 億元
- 本報告認為，建議者於本品目標使用人數之設定，未能反映本次修訂給付規定後臨床適用族群之變化，仍沿用修訂前模型，未考量條件放寬所致之族群

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

擴大效應，設定基礎不具合理性。經比對，本次修訂相較現行規定主要包括：放寬心血管事件發生頻率限制、擴增事件定義項目，及新增以非侵入性工具診斷周邊動脈狹窄之病人。鑑於修訂前後差異顯著，且建議者未說明其對使用人數之影響，本報告認為其推估假設不具代表性，故重新建立合理架構，以評估修訂後目標族群與本品使用人數，並估算其可能造成之財務影響。

3. 本報告考量給付規定修訂前後，可能使用本品的目標族群並不完全相同，且建議者未能說明修訂前後對本品使用人數的影響程度，因此，本報告重新建立合適架構以推估本次修訂可能造成的財務影響。本報告調整各適應症臨床地位，冠狀動脈疾病應為「新增關係」下肢動脈疾病應為部分新增及部分取代 cilostazol；透過健保資料庫分析、臨床專家諮詢意見及參考先前評估報告設定，重新推估各適應症修訂給付規定後新增之本品使用人數；在本品及被取代品年度藥費推估，將病人服藥遵醫囑性的影響納入考量；以及延續先前評估報告設定來推估其他醫療費用，並將本品亦可能「增加嚴重出血事件」的醫療費用納入考量。推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品新增使用人數約為第一年 0.9 萬人至第五年 1.9 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 0.95 億元，藥費財務影響約為第一年 0.46 億元至第五年 0.95 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Ueng KC, Chiang CE, Chao TH, et al. 2023 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology on the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndrome. *Acta Cardiol Sin* 2023; 39(1): 4–96.
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3415–3537.
3. Writing Committee M, Virani SS, Newby LK, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(9): 833–955.
4. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3538–3700.
5. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 65(1): 7–111.
6. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 149(24): e1313–e1410.
7. CDA-AMC. Reimbursement Recommendation - rivaroxaban (Xarelto). Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/rivaroxaban-6>. Published 2018. Accessed 28th Aug, 2025.
8. PBAC. Rivaroxaban 2.5 mg (Xarelto) – July 2020. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/rivaroxaban-tablet-2-5-mg-xarelto>. Published 2020. Accessed 28th Aug, 2025.
9. TPBSP. RIVAROXABAN. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12197Y>. Accessed 3 Sep, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

10. NICE. TA607-Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta607>. Published 2019. Accessed 28th Aug, 2025.
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1319–1330.
12. 藥品申報量. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Accessed September 24, 2025.
13. 藥品仿單查詢平台. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://mcp.fda.gov.tw/>. Accessed September 24, 2025.
14. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 49 次會議紀錄. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-12332-125b0f1cf5c04afa9124bb2706813721-1.pdf>. Published 2021. Accessed September 24, 2025.
15. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed September 24, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄表一、根據 PRECISE-DAPT 分數或學術研究聯盟（academic research consortium, ARC）高出血風險（high bleeding risk, HBR）準則的高出血風險判定標準

病人若符合至少 1 項主要條件或 2 項次要條件，即視為高出血風險	
主要 PRECISE-DAPT 條件	
分數 ≥ 25	
主要 ARC-HBR 條件	次要 ARC-HBR 條件
預期需長期使用口服抗凝血劑	年齡 >75 歲
嚴重或末期慢性腎臟病 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)	中度慢性腎臟病 ($\text{eGFR} 30 - 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
血紅素 $< 11 \text{ g/dL}$	男性血紅素 $11 - 12.9 \text{ g/dL}$ 女性 $11 - 11.9 \text{ g/dL}$
過去 6 個月內或反覆發生需住院或輸血之自發性出血	過去 12 個月內曾發生需住院或輸血的自發性出血，但未達主要準則定義
中度或重度血小板減少（血小板數 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ）	
慢性出血體質	長期口服非類固醇抗發炎藥物或類固醇
伴隨門脈高壓的肝硬化	曾發生任何缺血性中風，但未達主要準則定義
過去 12 個月內的活動性惡性腫瘤（不含非黑色素瘤皮膚癌）	
曾發生自發性顱內出血	
過去 12 個月內發生外傷性顱內出血	
存在腦動靜脈畸形	
過去 6 個月內曾發生中度或重度缺血性中風	
在 PCI 前 30 日內接受重大手術或嚴重創傷	
需於雙重抗血小板治療（DAPT）期間接受無法延期之重大手術	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄表二、分析項目納入之詳細診斷碼及醫療服務代碼

分析項目	診斷碼/醫療服務代碼
符合現行給付規定定義 之心血管事件	ICD-10-CM 編碼： I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69, G45, G46, I21, I22, I23 醫療服務代碼： 33076B, 33077B, 33078B, 68023B, 68024B, 68025B, 68053B, 68054B, 68055B
頸動脈狹窄	ICD-10-CM 編碼： I65.2, I67.2, I77.1

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Xarelto Film-Coated Tablets 2.5mg

學名：Rivaroxaban

事由：

1. 本案為台灣拜耳股份有限公司(以下簡稱建議者)建議修訂 Rivaroxaban(Xarelto®) 2.5mg 口服膜衣錠於穩定型冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD) 與周邊動脈疾病 (peripheral artery disease, PAD) 的給付規範。
2. 建議者建議將現行給付條件 2.1.4.2 中 「高風險的冠狀動脈硬化須符合：2 年內發生 2 次(含)以上心血管事件」修改為「高風險的動脈粥狀硬化須符合：2 年內發生心血管事件」、修改「接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)」之條件、增加「都普勒超音波等非侵入性測試」以及「經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)」；詳細給付規定修訂對照表參見內文表 1。
3. 衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 於民國 114 年 8 月函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 針對本案進行評估，以供健保相關審議會參考。
4. 本報告依藥品專家諮詢會議結論及健保署提供之藥價資訊，更新本品冠狀動脈疾病 (CAD) 及周邊動脈疾病 (PAD) 給付規定之財務影響推估。

完成時間：民國 115 年 08 月 11 日

評估結論

一、療效評估

1. 最新國際臨床治療指引

(1) 冠狀動脈疾病 (CAD) — 中華民國心臟學會指引、歐洲 ESC 指引、美國 AHA/ACC 指引¹

- 合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 在慢性冠心症 (chronic coronary syndrome, CCS) /慢性冠狀疾病 (chronic coronary disease, CCD) 病人中，大致上建議用於無口服抗凝血劑適應症，且有高缺血風險且低出血風險的病人群。(美國 AHA/ACC 建議為無口服抗凝血劑適應症或無雙重抗血小板治療適應症病人可適用；且出血風險可接受至中度)
- 根據中華民國心臟學會 112 年發表之 CCS 指引，缺血風險可使用「CVD 準則」評估：

準則	定義
C	曾有冠狀動脈事件病史、具有高風險冠狀動脈解剖結構

¹ 歐洲心臟學會 European Society of Cardiology，簡稱 ESC；美國心臟協會 American Heart Association 與美國心臟學院 American College of Cardiology，簡稱 AHA/ACC。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	(例如接受經皮冠狀動脈介入治療時牽涉左主幹、分叉病變 (bifurcation lesions)、多血管病變) 者
V	罹患冠狀動脈疾病且合併有周邊動脈疾病及/或曾有中風病史者 (即多血管疾病, polyvascular disease)
D	合併有微量或大量白蛋白尿的糖尿病病人、慢性腎臟病 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²)、或因冠狀動脈疾病引起的左心室射出分率降低型心臟衰竭 (HFrEF)

而根據 ESC 指引，缺血風險是有複雜或非複雜的心外膜 (epicardial) 冠狀動脈疾病 (CAD)，且同時具備下列至少一項：

- 風險增強因子 (Risk enhancers) 包含如下：
 - 需藥物治療之糖尿病
 - 反覆性心肌梗塞病史
 - 多血管床疾病 (CAD 合併 PAD)
 - 任何多血管 (multivessel) CAD
 - 早發 (<45 歲) 或加速進展 (於 2 年內出現新病灶) 的 CAD
 - 合併全身性發炎及/或促凝血性疾病 (例如：HIV、紅斑性狼瘡、慢性關節炎、抗磷脂症候群)
- 處置或支架相關因素 (Procedural or stent-related aspects)
 - 已置放至少 3 枚支架
 - 已治療至少 3 個病灶
 - 支架總長度 > 60 mm
 - 複雜血管重建病史 [左主幹、以 2 個以上支架治療分叉病變 (bifurcation stenting)、慢性完全閉塞 (chronic total occlusion)、最後一條通暢血管有置放支架]
 - 有在抗血小板治療下仍曾發生支架血栓的病史

- 各指引建議等級大致上落於效益大於風險，普遍為 (IIa-IIIb)，證據則為有 1 至多項隨機對照試驗或統合分析 (A-B)。

(2) 周邊動脈疾病 (PAD) — 歐洲 ESC 周邊動脈與主動脈疾病管理指引、美國 AHA/ACC 下肢周邊動脈疾病指引

- 合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 的使用對象主要限於有症狀的慢性 PAD 病人。
- ESC 指引進一步限制，建議用於有高風險肢體表現²、有高風險的共病

² 曾接受截肢手術、慢性危及肢體缺血、曾接受下肢血管重建。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

症³，或有接受過血管重建且不需要長期使用口服抗凝血藥物無高出血風險的病人。

- ESC 與 AHA/ACC 指引建議等級大致在強烈推薦與推薦 (I-IIa)，證據等級則為有 1 至多項隨機對照試驗或統合分析 (A-B)。

(3) 頸動脈狹窄(carotid stenosis)－歐洲 ESC 周邊動脈與主動脈疾病管理指引、ESVS 動脈粥狀硬化性頸動脈與椎動脈疾病臨床指引⁴

- 目前 ESC 與 ESVS 指引未建議使用合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 治療。

2. 主要醫療科技評估組織之相關評估報告

本報告綜合參考英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC)，及澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 和澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 關於本案評估主題之給付範圍。

上述醫療科技評估組織公開之評估報告皆建議，合併 rivaroxaban 2.5mg, aspirin 用於治療有冠狀動脈疾病 (CAD) 且／或周邊動脈疾病 (PAD)，且具有高風險再發生心血管事件之病人；各組織建議詳細條件參見內文，建議差異重點如下：

- 加拿大 CDA-AMC (民國 107 年 11 月)：給付條件，主要限同時具備 CAD 與 PAD，且不具排除條件的病人。
- 澳洲 (民國 109 年 7 月)：以穩定型動脈粥狀硬化為核心定義，給付於 CAD 或 PAD 病人；但無論 CAD 或 PAD，皆須有影像確認血管狹窄情形，且搭配至少 1 項危險因子才符合給付。
- 英國 (民國 108 年 10 月)：建議給付於符合高缺血風險之 CAD 或有症狀的 PAD 病人。

二、財務影響

1. 建議者建議擴增本品用於冠狀動脈疾病 (CAD) 以及周邊動脈疾病中下肢動脈疾病 (LEAD) 的給付規定，並新增頸動脈狹窄 (CAS) 給付範圍。其依據本品申報量，推估修訂規定前 CAD、LEAD 本品使用人數，並將過去會議資料中的推估人數結合本品市占率，據此推估修訂後本品使用人數。建議者假設本品用於 CAD 可取代 clopidogrel，且使用本品可減少病人發生缺血性事件，進而節省

³ 心衰竭、糖尿病、涉及兩個以上血管區域的血管疾病、中度腎功能異常。

⁴ 歐洲血管外科學會為 European Society for Vascular Surgery，簡稱 ESVS

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

相關醫療費用支出。

2. 本報告經檢視建議者資料，認為其引用的數據為當時推估「符合現行給付規定」的人數結果，並不符合本次擬擴增之給付範圍，因此，本報告另以健保資料庫分析結果及諮詢專家建議重新進行推估，說明如後。
 - (1) CAD：本報告認為本品須併用 aspirin，而 clopidogrel 主要用於不適合 aspirin 的病人，故本品應不會取代 clopidogrel，應屬新增關係。本報告分析健保資料庫心血管事件發生人數，以本品實際申報情形調整本品市占率後，推估放寬心血管事件發生頻率所增加的人數。另外，本報告參考專家意見以 PCI 執行人數來推估因增列心血管事件定義所增加的用藥人數。
 - (2) LEAD：本報告參考本品現行給付規定後，認為其臨床地位為部分新增及部分取代 cilostazol，並以本品實際使用人數為基礎，參考專家建議設定本品用於 LEAD 比例及放寬診斷工具後可能增加的病人比例後，推估可能增加的用藥人數。
 - (3) CAS：本報告同建議者設定本品屬新增關係，並分析健保資料庫中曾診斷為頸動脈狹窄並使用 aspirin 的人數，以及參考建議者先前設定的本品市占率推估本品使用人數。
 - (4) 藥費部分，本報告根據健保資料庫分析的本品每人年使用量來計算本品藥費；其他醫療費用部分，本報告認為建議者計算方式過於簡化，故以缺血性事件之逐年發生率以及風險比調整計算方式，並額外考量本品增加嚴重出血事件的相關費用。

推估項目	建議者推估 (115 年至 119 年)	查驗中心推估 (115 年至 119 年)
修訂前本品人數(A)	7,441 人至 18,290 人	10,841 人至 16,105 人
修訂後本品人數(B)	19,263 人至 39,835 人	20,160 人至 35,376 人
本品增加人數(=B-A)	11,822 人至 21,545 人	9,319 人至 19,271 人
CAD 增加人數	6,295 人至 15,661 人	8,683 人至 16,176 人
LEAD 增加人數	4,971 人至 3,103 人	98 人至 145 人
CAS 增加人數	556 人至 2,781 人	538 人至 2,950 人
修訂前本品藥費(C)	0.67 億元至 1.66 億元	0.53 億元至 0.79 億元
修訂後本品藥費(D)	1.74 億元至 3.61 億元	0.99 億元至 1.74 億元
本品增加藥費(=D-C)	1.07 億元至 1.95 億元	0.46 億元至 0.95 億元
取代藥費	0.69 億元至 1.71 億元	27 萬元至 40 萬元
藥費財務影響	第一年增加 0.38 億元至 第五年增加 0.24 億元	第一年增加 0.46 億元至 第五年增加 0.95 億元
整體財務影響	第一年節省 0.45 億元至 第五年節省 1.28 億元	第一年增加 0.31 億元至 第五年節省 0.11 億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

CAD：心血管事件發生頻率由「2 年內發生 2 次以上」修訂為「2 年內曾經發生」，並增列心血管事件之定義

LEAD：周邊動脈狹窄診斷工具由「血管攝影術」修訂為「血管攝影術或都普勒超音波」

CAS：新增經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議修訂本品於冠狀動脈疾病（CAD）及周邊動脈疾病（PAD）之給付規定，但暫不擴增給付於頸動脈狹窄（CAS）。本報告依據會議結論建議之給付規定及健保署提供之本品價格資訊更新財務影響推估。預估未來五年本品新增使用人數約為第一年 0.9 萬人至第五年 1.6 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 0.41 億元至第五年 0.77 億元，扣除取代藥費後，藥費財務影響約為第一年 0.41 億元至第五年 0.76 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

建議者台灣拜耳股份有限公司建議修訂 Xarelto 2.5mg 口服膜衣錠（以下簡稱本案藥品）給付規範，即 rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 併用，可用於發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈（coronary artery disease, CAD）或症狀性周邊動脈疾病（peripheral artery disease, PAD）病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件（atherothrombotic events）之細則。建議給付規定修正前後對照表如表 1：

表 1、給付規定修正前後對照表

建議修改	原給付條件(114 年 8 月 22 日版)
2.1.4.2 Rivaroxaban(如 Xarelto) (略) 1. (略) 2. (略) 3. (略) 4. Rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 併用，可用於發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(Atherothrombotic events)：(110/7/1) (1) 高風險的 <u>動脈粥狀硬化</u> 須符合： 2 年內曾經發生下列心血管事件之一： I. 心肌梗塞。 II. 多支血管冠狀動脈疾病 (Multivessel CAD)。 III. 多血管床疾病(polyvascular disease)。 IV. 接受血管再通術 (revascularization)，包括：左主冠狀動脈(left main)、分岔處放過兩支以上支架 (bifurcation stenting with >2 stents implanted)、慢性全阻塞 (CTO, chronic total occlusion)、最後一條通暢血管接受支架置放(stenting of last patent vessel)。	2.1.4.2 Rivaroxaban(如 Xarelto) 1. (略) 2. (略) 3. (略) 4. Rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 併用，可用於發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(Atherothrombotic events)：(110/7/1) (1) 高風險的冠狀動脈硬化須符合： 2 年內發生 2 次(含)以上心血管事件(如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

<u>V. 使用抗血小板治療下仍發生支架內血栓的病史。</u> VI. 動脈硬化相關的缺血性腦中風。 (2) 高風險的症狀性周邊動脈硬化須符合下列條件之一： I. 略 II. 略 III. 有間歇性跛行的病史並經血管攝影術<u>或都普勒超音波等非侵入性測試</u>有顯著的周邊動脈狹窄(>50%) <u>IV. 經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)。</u> (3) (略) (4) (略)	(2) 高風險的症狀性周邊動脈硬化須符合下列條件之一： I. 略 II. 略 III. 有間歇性跛行的病史並經血管攝影術有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。如果病人不適合使用顯影劑(例如有顯影劑過敏史或腎功能不全(eGFR< 45mL/min/1.73m²或 serum creatinine≥1.5mg/dL)，則須有都普勒超音波等非侵入性測試有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。 (3) (略) (4) (略)
<u>粗體底線</u>部分為建議修訂規定	

本案藥品 Xarelto 2.5mg 口服膜衣錠主成分為 rivaroxaban，現經我國衛生福利部許可之適應症為：「與乙醯水楊酸(阿斯匹靈；ASA)併用，可用於發生缺血事件高危險群之冠狀動脈疾病(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(atherothrombotic events)」。

財團法人醫藥品查驗中心受衛生福利部中央健康保險署委託，針對本案相對療效與財務影響進行評估，以供後續審議會議參考。

二、療效評估

1. 疾病介紹

「動脈粥狀硬化(Atherosclerosis)」是一種慢性、全身性的血管疾病，其病理特徵為動脈內皮細胞功能失調，隨後發生脂質（特別是低密度脂蛋白膽固醇）沉積在動脈壁，並引發慢性發炎反應。隨著時間累積，脂質、纖維組織、細胞殘骸和鈣質逐漸在血管壁形成斑塊(atheroma)，導致血管管腔狹窄及管壁僵硬。當斑塊不穩定或破裂時，容易促發血栓形成，進而造成心肌梗塞、中風或末梢動脈阻塞等急性事件。危險因子包含：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 不可改變因子：年齡增長、男性、家族史、遺傳基因等。
- 可改變因子：高膽固醇血症、高血壓、糖尿病、吸菸、肥胖、缺乏運動、不健康飲食、慢性發炎或自身免疫性疾病等。
- 其他因素如失眠、大氣污染、心理壓力亦有相關性。

在全身性層面上，動脈粥狀硬化並非僅侷限於心臟的冠狀動脈，亦可波及腦部、腎臟及四肢等多個動脈系統，形成所謂全身性動脈血管病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD），此病變為冠狀動脈疾病、中風及周邊動脈疾病等重大健康威脅的共同病理基礎。動脈粥狀硬化的進展及其併發症，已成為全球範圍內導致死亡與失能的主要原因。

冠狀動脈疾病(CAD)涵蓋從無症狀個體至急性冠心症(acute coronary syndrome, ACS)或猝死等各種臨床表現[1]。其核心病理為供應心臟的冠狀動脈粥狀硬化病變，這是一種慢性且進展性疾病歷程，當冠狀動脈內的斑塊逐漸形成並阻塞血流時，會導致心肌缺血，進一步引發臨床上常見的心絞痛（胸悶、胸痛）、心肌梗塞，甚至猝死等現象。病變早期可能毫無症狀，但隨時間進展，可能在運動、情緒激動時出現胸部不適。當斑塊破裂並誘發血栓時，會急性阻斷血流，是心臟急性事件的主要病理基礎原因。

慢性冠心症（chronic coronary syndrome, CCS）是反映出冠狀動脈粥狀硬化病變為一種持續進展且動態變化的疾病歷程。CCS 涵蓋的臨床情境廣泛，包含初次發作前的疑似病人，亦涵蓋急性冠心症穩定後之病人，以及血管攣縮型心絞痛、微血管功能障礙或無症狀但檢查發現 CAD 的族群。後表 2 為 2023 年台灣心臟學會慢性冠心症指引的定義：

表 2、冠狀動脈疾病定義

冠狀動脈疾病	
急性冠心症 ACS	慢性冠心症 CCS
• ST 段上升型心肌梗塞 • 非 ST 段上升型心肌梗塞 • 不穩定型心絞痛	• 穩定型心絞痛和/或呼吸困難 • 新診斷心衰竭並懷疑 CAD • 急性冠心症或冠狀動脈介入術後症狀穩定 • 血管痙攣型心絞痛 • 微血管型心絞痛 • 篩檢中發現之無症狀 CAD

周邊動脈疾病（PAD）指的是動脈粥狀硬化發生於心臟以外的周邊動脈，尤其以下肢動脈最常見。當血管管腔因斑塊堆積而狹窄，會導致下肢

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

供血不足。典型的臨床症狀是「間歇性跛行」——即走路或運動時小腿或大腿出現痠痛、不適，休息後緩解。嚴重時，末梢（如腳趾）可能因長期缺血發生慢性潰瘍、皮膚變色、壞死等。PAD 同樣與動脈粥狀硬化危險因子密切相關，高齡、糖尿病、抽菸、慢性腎臟病患者風險特別高。PAD 往往代表全身性粥狀硬化，合併發生心臟與腦部病變的風險也大幅提升。

2. 臨床治療指引

(1) 冠狀動脈疾病（CAD）

A. 中華民國心臟學會慢性冠心症指引[1]

2023 年中華民國心臟學會慢性冠心症（CCS）指引，新增建議對於高缺血風險且低出血風險的病人，應持續使用長期抗血栓治療。長期抗血栓治療可採延長雙重抗血小板治療（DAPT），即合併 aspirin, P2Y12 抑制劑，或採雙重途徑抑制（DPI）¹，即合併 aspirin, 非常低劑量 rivaroxaban（建議等級 IIb²，證據等級為 Level B）。DPI 的臨床實證來自 COMPASS 試驗，研究顯示在高風險病人族群中，rivaroxaban 的治療不僅能減少更多絕對風險事件，亦能帶來最大的整體臨床效益。

DAPT 主要透過抑制血小板活化來防止血栓形成；而 rivaroxaban 則為抑制凝血酶生成與纖維蛋白形成。由於冠狀動脈與周邊動脈血栓的組成不同，因此對抗血栓治療的反應也可能不同。對於同時患有 CAD 與 PAD 的病人，治療焦點可能取決於**次級預防的主要目標**（冠狀動脈事件或周邊動脈事件）：

- 若以冠狀動脈事件為主（如心肌梗塞風險高），可考慮延長使用 DAPT。
- 若以肢體事件或中風風險為主（如 PAD 為主），則可考慮 DPI。

指引特別強調，無論採用 DAPT 或 DPI，其出血風險皆顯著增加，因此僅應用於**高缺血風險、低出血風險**的病人。圖 1 為指引建議 CCS 病人抗血栓藥物的選擇策略建議：

¹ 合併 aspirin, 非常低劑量 rivaroxaban 的延長性抗血栓治療方法又稱為雙途徑抑制 DPI（Dual Pathway Inhibition），包含抑制血小板凝集與抑制凝血路徑的兩種藥物。

² 建議等級 IIb 為可考慮使用，治療效益可能大於風險。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

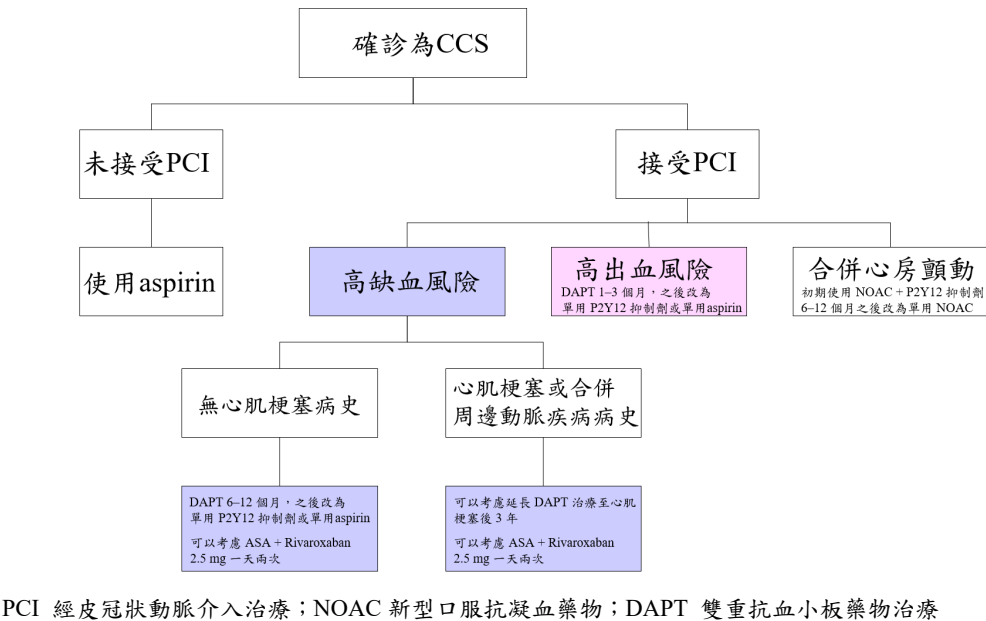


圖 1、慢性冠狀動脈病人抗血栓治療選擇

指引同時建議使用「CVD（Coronary-Vascular-Disease）準則」評估 CCS 病人的缺血風險，只要符合以下任一項，即屬高缺血風險病人；若符合多項，則風險更高：

準則	定義
C	曾有冠狀動脈事件病史、具有高風險冠狀動脈解剖結構（例如接受經皮冠狀動脈介入治療時牽涉左主幹、分叉病變（bifurcation lesions）、多血管病變）者
V	罹患冠狀動脈疾病且合併有周邊動脈疾病及/或曾有中風病史者（即多血管疾病，polyvascular disease）
D	合併有微量或大量白蛋白尿的糖尿病病人、慢性腎臟病（eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² ）、或因冠狀動脈疾病引起的左心室射出分率降低型心臟衰竭（HFrEF）

B. 歐洲心臟學會（ESC⁴）慢性冠心症指引[2]

2024 年 ESC 慢性冠心症（CCS）指引，針對高缺血風險、且無高出血風險的病人中，ESC 指引提出三種可用於延長或強化抗血栓治療的策略。此類治療可有效降低缺血事件發生率，但同時也增加出血風險，臨床上需謹慎選擇：

⁴ 歐洲心臟學會 European Society of Cardiology 簡稱 ESC

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 雙重抗血小板治療：在心肌梗塞後，持續使用合併 aspirin, clopidogrel；或病人在接受經皮冠狀動脈介入治療（PCI）後，合併 aspirin, prasugrel（根據 DAPT 臨床試驗）。
- 合併 ticagrelor, aspirin 75-162 mg：針對心肌梗塞後病人，可考慮合併 aspirin, ticagrelor（根據 PEGASUS-TIMI 54 臨床試驗）。
- 合併 rivaroxaban(2.5 mg, 一日兩次), aspirin 75-162 mg：於 CCS 病人中，可考慮合併 aspirin, rivaroxaban，可進一步降低心血管事件風險（根據 COMPASS 臨床試驗）。

根據 ESC 建議接受經皮冠狀動脈介入治療之 CCS 病人的抗血栓治療圖 2 所示，「高缺血風險」且「非高出血風險」的 CCS 病人，在完成 6 個月的 DAPT 後，合併 aspirin, rivaroxaban 2.5 mg 是長期治療可以考慮的組合之一，其建議等級為 class IIa⁵，證據等級為 level A⁶：

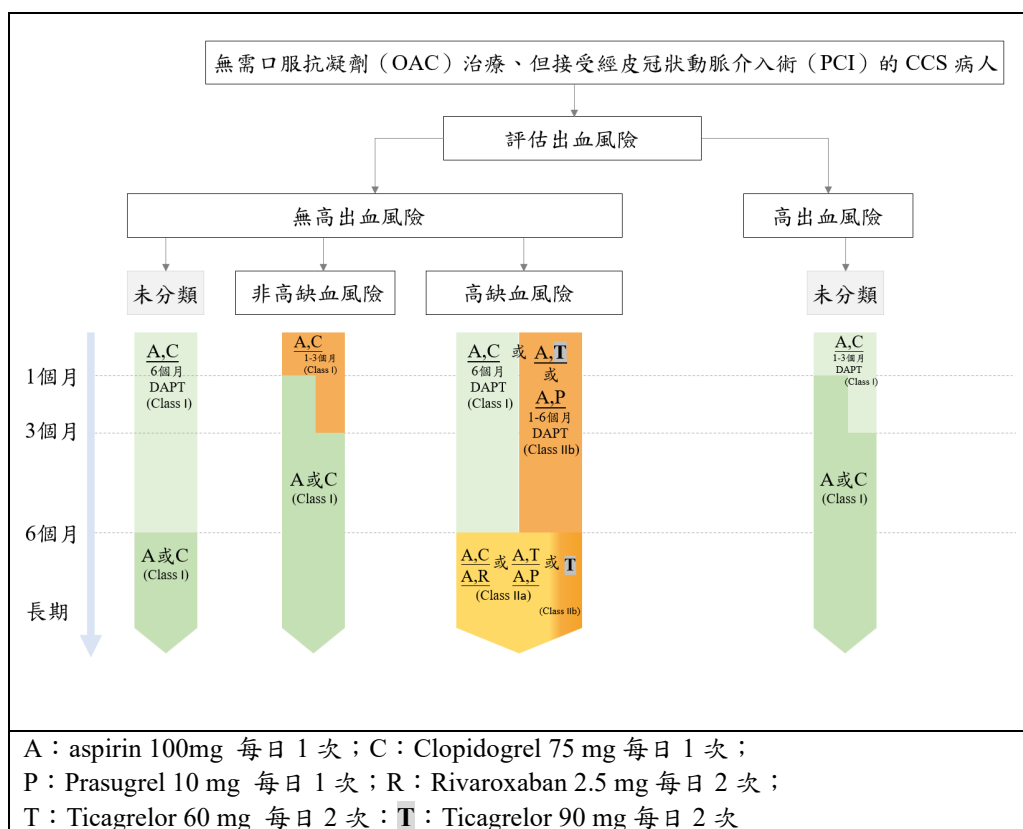


圖 2、抗血栓藥物治療

⁵ 建議等級 IIa 為現有的證據與專家意見的整體權重顯示，該治療或處置的效益與有效性較為確立且具有支持性，應考慮（should be considered）。

⁶ 證據等級 A 表示臨床證據來自於多項隨機對照試驗（RCTs）或整合分析（meta-analyses）

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

缺血風險的準則為複雜或非複雜的心外膜（epicardial）冠狀動脈疾病（CAD），且同時具備下列至少一項：

- 風險增強因子（Risk enhancers）包含如下：
 - 需藥物治療之糖尿病
 - 反覆性心肌梗塞病史
 - 多血管床疾病（CAD 合併 PAD）
 - 任何多血管（multivessel）CAD
 - 早發（<45 歲）或加速進展（於 2 年內出現新病灶）的 CAD
 - 合併全身性發炎及／或促凝血性疾病（例如：HIV、紅斑性狼瘡、慢性關節炎、抗磷脂症候群）
- 處置或支架相關因素（Procedural or stent-related aspects）
 - 已置放至少 3 個支架
 - 已治療至少 3 個病灶
 - 支架總長度>60 mm
 - 複雜血管重建病史〔左主幹、以 2 個以上支架治療分叉病變（bifurcation stenting）、慢性完全閉塞（chronic total occlusion）、最後一條通暢血管有置放支架〕
 - 有在抗血小板治療下仍曾發生支架血栓的病史

在進行延長或強化抗血栓治療前，除了評估缺血風險外，也須根據病人個體特徵評估其出血風險。ESC 建議依據 PRECISE-DAPT⁷ 分數或學術研究聯盟的高出血風險準則，若病人符合至少一項主要條件或兩項次要條件，即被視為高出血風險族群，詳細的出血風險條件請參閱附錄表一。

C. 美國心臟協會和美國心臟病學學院（AHA/ACC⁸）慢性冠狀動脈疾病指引[3]

根據 2023 年由 AHA/ACC 的慢性冠狀動脈疾病（Chronic Coronary Disease, CCD）指引中，關於抗血小板與口服抗凝藥物之建議提及，在無需治療性劑量口服抗凝劑（direct oral anticoagulant,

⁷ 全名為 Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy，預測接受支架植入及後續雙重抗血小板治療病人之出血併發症風險模型。

⁸ 美國心臟協會 American Heart Association 與美國心臟學院 American College of Cardiology 簡稱 AHA/ACC

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

DOAC) 或雙重抗血小板藥物治療 (DAPT) 適應症的慢性冠狀動脈疾病病人中，若其缺血事件復發風險高，且出血風險為低至中度，則可考慮於每日服用 81 mg aspirin 基礎上，加用低劑量 rivaroxaban (每日 2 次，每次 2.5 mg)，以降低長期心血管不良事件風險 (建議等級 class IIa，證據等級為 level B-R)⁹；此建議主要根據來源為 COMPASS 研究結果。

(2) 周邊動脈疾病 (PAD)

A. 歐洲心臟學會 (ESC) 周邊動脈與主動脈疾病管理指引[4]

以下根據 2024 年 ESC 指引建議，摘錄建議中有提及 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次) 治療的建議：

建議	建議等級	證據等級
周邊動脈疾病病人抗血栓治療之建議		
有高缺血風險而無高出血風險之 PAD 病人，應考慮低劑量 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	A
接受下肢血管重建術後且無高出血風險的 PAD 病人，建議給予低劑量 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	B
急性肢體缺血病人之處置建議		
對於急性肢體缺血 (acute limb ischaemia, ALI) 病人，於血管重建術後，若無其他原因需接受抗凝血藥物治療者，可考慮採用雙重抗血小板治療 (DAPT)，或使用 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	C
合併心臟疾病之多血管病變及周邊動脈疾病之篩檢與處置建議		
對於在至少一個血管區域具有臨床症狀且無高出血風險的穩定型多血管病變病人 (polyvascular disease) 病人，建議可考慮使用 rivaroxaban (2.5 mg，每日兩次) 合併合併 aspirin (100 mg，每日一次)	IIa	A
建議等級 class IIa 為有足夠證據或專家意見支持其有效性，建議使用。 證據等級 level A 為資料來自多項隨機對照試驗或整合分析。		

⁹ AHA/ACC 指引的建議等級 class IIa 為中等程度建議，效益大於風險；而證據等級 level B-R 為有中等品質隨機對照試驗或納入此類試驗的統合分析。

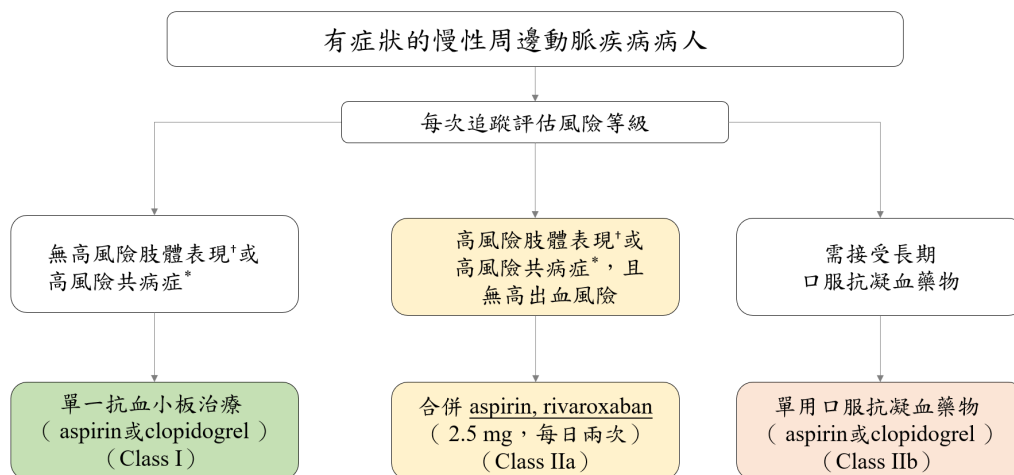
財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

證據等級 level B 為資料來自單一隨機對照試驗或大型非隨機研究。

ESC 指引說明對於有症狀性 PAD 病人，在高缺血風險、非高出血風險的族群中，給予合併 rivaroxaban (2.5 mg, 每日兩次), aspirin (100 mg, 每日一次) 可顯著降低主要不良心血管事件 (MACE) 與主要肢體事件 (MALE)，在具有高風險肢體表現 (如慢性肢體威脅性缺血¹⁰、截肢或曾接受血管重建) 或高風險共病症 (心衰竭、糖尿病、多血管床疾病) 的病人中，效益最大。此外，在下肢血管重建術後使用此組合，也可進一步減少缺血事件，但需注意重大出血風險上升，特別是在合併 clopidogrel 超過 1 個月者。

下圖 3 與圖 4 整理指引中 PAD 病人在不同臨床情境下，抗血小板藥物與抗凝血藥物的建議：



[†]高風險肢體表現定義包含曾經接受截肢手術 (previous amputation)、慢性肢體危及性缺血 (chronic limb-threatening ischaemia)、曾接受下肢血管重建 (previous revascularization)。

^{*}高風險共病症定義包含心衰竭、糖尿病、涉及兩個或兩個以上血管區域的血管疾病 (vascular disease in two or more vascular beds)、中度腎功能異常 (定義為腎絲球過濾率 eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)

圖 3、有症狀之慢性周邊動脈疾病 (PAD) 病人的抗血栓藥物選擇

¹⁰ 慢性肢體威脅性缺血英文為 chronic limb-threatening ischaemia (CLTI)，是 PAD 的最嚴重表現形式，特徵為持續性靜息痛、潰瘍或壞疽，表示肢體灌流不足。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

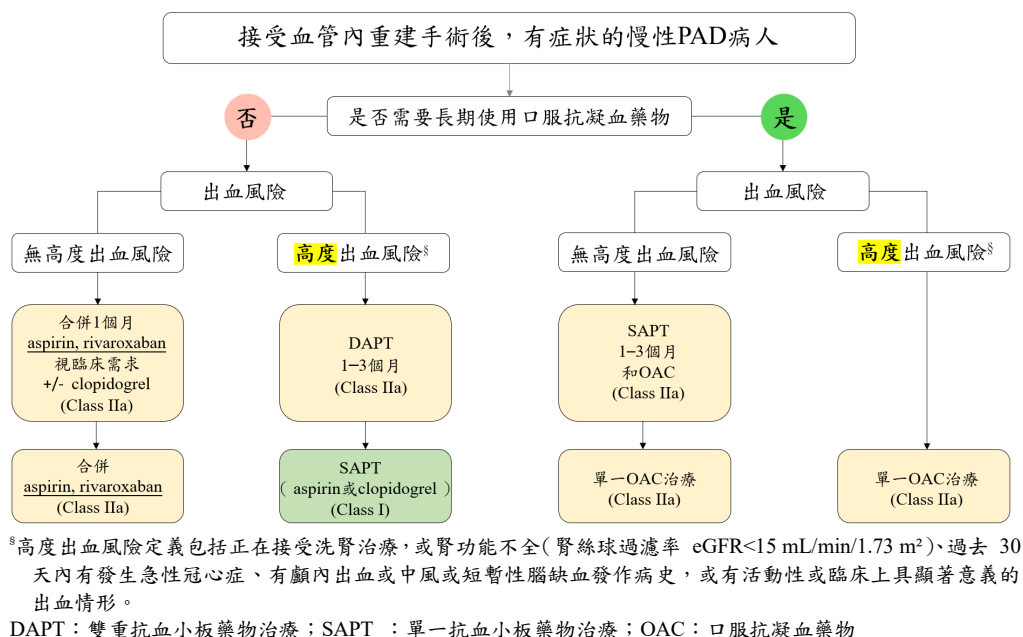


圖 4、接受血管內重建手術後，有症狀的慢性 PAD 病人使用抗血栓藥物的選擇

頸動脈狹窄 (carotid artery stenosis, CS) 之臨床評估與藥物治療在指引中建議，對於頸內動脈 (Internal Carotid Artery, ICA) 狹窄之初步診斷，建議採用雙功能超音波 (Duplex Ultrasound, DUS) 作為第一線檢查工具，於臨床上具可行性與經濟效益，建議等級為 class I¹⁴且證據等級為 level C¹⁵。不建議使用 European Carotid Surgery Trial (ECST) 評估法進行 ICA 狹窄程度之評估，建議等級為 class III¹⁶且證據等級為 level B。

在頸動脈疾病使用抗血栓藥物的建議為：

建議	建議等級	證據等級
有症狀的頸動脈狹窄病人，若未接受頸動脈內膜切除術或支架置放術，建議使用 DAPT——低劑量 aspirin 合併 clopidogrel (75 mg)，療程為前 21 天或更久，之後改為每日 clopidogrel 75 mg，或長期使用	I	A

¹⁴ 建議等級 class I 為有充分的證據和/或專家共識支持該項治療或處置為有益、有效、可行。

¹⁵ 證據等級 level C 為主要來自專家意見共識，或為小型研究、回溯性研究或登錄資料庫的分析結果。

¹⁶ 建議等級 class III 為有充分的證據和/或專家共識認為該項治療或處置無效或無益，有時甚至可能有害，不建議執行。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

aspirin，以降低中風風險。		
無症狀、頸動脈狹窄超過 50%的病人，若出血風險低，應考慮長期抗血小板藥物治療（常見為低劑量 aspirin）。	IIa	C

ESC 依據目前可取得之臨床試驗與指引建議中，尚無充分證據支持在無症狀頸動脈狹窄病人中，常規使用低劑量 rivaroxaban（2.5 mg 每日兩次）合併低劑量 aspirin 以降低心血管或腦血管事件風險。雖然 COMPASS 試驗納入部分無症狀 CS 且伴有心血管危險因子之病人，研究結果顯示合併治療有助於降低整體主要不良心血管事件風險，惟針對無症狀 CS 次族群之具體療效數據未公開報告，且統計未達顯著水準。

B. 歐洲血管外科協會（ESVS¹⁷）動脈粥狀硬化性頸動脈與椎動脈疾病臨床指引[5]

根據 2023 年 ESVS 的臨床指引針對最佳藥物治療建議如下：

建議	建議等級	證據等級
頸動脈狹窄超過 50%、無症狀的病人，應考慮每日使用低劑量 aspirin（75 to 325 mg），主要目的是預防晚期心肌梗塞及其他心血管事件。	IIa	C
頸動脈狹窄超過 50%、無症狀且無法耐受或對 aspirin 過敏的病人，應考慮每日使用 clopidogrel（75 mg）。若病人同時對 aspirin 及 clopidogrel 均無法耐受或過敏，則應考慮使用 dipyridamole（每日兩次、每次 200 mg）單一治療。	IIa	C

指引中指出，雖然 COMPASS 試驗顯示在穩定動脈粥狀硬化病人中，合併低劑量 rivaroxaban，aspirin 可有效降低心血管事件發生風險，惟在頸動脈疾病次族群中樣本數有限，雖事件發生率由 6.1% 降至 3.9%，HR 為 0.63，95% CI：0.38 to 1.05， $p = 0.07$ ，效益未達統計顯著；此外在頸動脈次族群中，合併用藥出血風險 HR 為 1.18（95% CI：0.55 to 2.51），未達顯著差異，信賴區間範圍廣，不確定性仍高，出血風險需謹慎評估，目前尚無其它臨床指引推薦於無症狀頸動脈狹窄病人常規使用該合併療法。因此 ESVS 指引建議採單

¹⁷ 歐洲血管外科學會為 European Society for Vascular Surgery，簡稱 ESVS

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

一抗血小板藥物治療為主，而是否需要合併使用 rivaroxaban 應視個別情況評估。

另外，對於有症狀的 CS 病人，指引亦未建議以低劑量 rivaroxaban，aspirin 治療。

C. 美國心臟協會和美國心臟病學學院（AHA/ACC）下肢周邊動脈疾病指引[6]

根據 2024 年 AHA/ACC 臨床指引建議如下，主要來自 COMPASS 與 VOYAGER PAD 試驗的實證結果：

建議	建議等級	證據等級
有症狀的 PAD 病人，使用低劑量 rivaroxaban (2.5 mg 一天兩次) 合併低劑量 aspirin，以有效降低重大不良心血管事件 (MACE) 與重大不良肢體事件 (MALE) 的風險。	I	A
接受內科介入或外科血管重建手術後的 PAD 病患，使用低劑量 rivaroxaban (2.5 mg 一天兩次) 合併低劑量 aspirin，可降低 MACE 與 MALE	I	A
註：建議等級 I 表示強烈建議；證據等級 A 表是來自 1 項以上高品質隨機對照試驗。		

3. 主要醫療科技評估組織給付建議

彙整主要醫療科技評估報告建議如下表：

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	2018 年 11 月公告，建議給付 rivaroxaban 與 aspirin (75 至 100 mg) 合併使用於同時具有 CAD 與 PAD 之病人，以預防中風、心肌梗塞及心血管死亡，並預防急性肢體缺血及死亡。
PBAC (澳洲)	2020 年 7 月公告，建議給付 rivaroxaban 合併 aspirin 使用，用於符合特定條件的 CAD 或 PAD，且屬於高再發性心血管事件風險之病人。
NICE (英國)	2019 年 10 月公告，建議給付 rivaroxaban 2.5 mg (每天兩次) 合併 aspirin 75 至 100 mg (每天一次) 在其上市許可範圍內，用於冠狀動脈疾病或有症狀的周邊動脈疾病，且處於高缺血性事件風險之成人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	在考慮給予 rivaroxaban 前應評估出血風險，經過知情的討論 rivaroxaban 的治療效益與風險後，方可開始治療，且應定期評估持續接受 rivaroxaban 治療的效益與風險。
--	--

以上表格為主要醫療科技評估組織給付最終建議之彙整，以下將進一步說明各國評估報告中針對給付條件之具體內容：

(1) CDA-AMC（加拿大）[7]

根據加拿大的醫療科技評估報告，給付 rivaroxaban 2.5mg 合併 acetylsalicylic acid (aspirin，每日 75 – 100 mg) 於同時具備 CAD 與 PAD 之病人。病人須符合以下 CAD 與 PAD 的定義，再檢視是否具排除條件，作為給付評估之依據。

CAD 與 PAD 的定義如下：

CAD 定義	須符合以下任一條件： • 過去 20 年內曾發生心肌梗塞 (MI) • 多支冠狀動脈病變 (multi-vessel disease)，定義需符合以下兩點： • 兩條或以上冠狀動脈有$\geq 50\%$狹窄，或有一區域已進行血管重建 (revascularization)，仍有單一血管區域有狹窄 • 有症狀或曾有穩定型或不穩定型心絞痛 (angina) 病史 • 曾接受多支冠狀動脈支架置放術 (PCI) • 曾接受多支冠狀動脈繞道手術 (CABG) 並須同時符合以下年齡條件： • 年齡≥ 65 歲，或 • 年齡< 65 歲且具備下列任一： • 具至少兩個血管區域 (冠狀動脈與其他血管) 的動脈粥狀硬化證據或曾接受血管重建手術，或 • 同時具有兩項以上心血管危險因子，包括吸菸、糖尿病、eGFR< 60 mL/min、心衰竭、有症狀性非腔隙性腦中風 (至少發生在一個月內)
PAD 定義	須符合以下任一條件： • 曾接受主動脈-股動脈、肢體血管繞道手術，或接受經皮血管成形術 (PTA) 以治療髂動脈或下肢動脈狹窄 • 因動脈性血管疾病而曾進行下肢或足部截肢 • 有間歇性跛行病史，且符合以下任一：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	• 踝肱指數 (ABI) < 0.90，或 • 血管攝影或超音波證實外周動脈狹窄 $\geq 50\%$ • 曾接受頸動脈血管重建，或為無症狀但超音波或血管攝影顯示頸動脈狹窄 $\geq 50\%$
--	--

最後，須確認病人是否有以下任一排除條件，若是，則不建議給付：

- 嚴重出血風險者
- 治療開始前一個月內曾發生腦中風，或有出血性或腔隙性腦中風病史
- 嚴重心衰竭合併射出分率 < 30%，或 NYHA 心衰竭分級為 III 或 IV
- 腎絲球過濾率 (eGFR) < 15 mL/min
- 同時需接受 DAPT、aspirin 以外之其他抗血小板藥物治療，或口服抗凝血藥物治療者

(2) PBAC/PBS¹⁸ (澳洲) [8, 9]

澳洲 PBS 給付 rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 合併用於治療診斷為穩定型動脈粥狀硬化疾病並合併特定高風險因子的病人。此外，需符合特定病程證據（如血管重建或顯著狹窄）、診斷工具標準，並排除具高出血風險、中風病史、嚴重心衰竭、末期腎病，或同時需使用其他抗血小板/抗凝劑治療之病人。此治療必須由專科醫師或經諮詢專科醫師後開立，始得符合給付條件。詳細的疾病定義與其它限制如下：

1. 穩定型動脈粥狀硬化疾病，需滿足 CAD 或 PAD：	CAD: 同時符合下列兩區塊	
	具備以下任一危險因子： • 心衰竭 (LVEF 30 to 50%) • 腎臟病 (eGFR 15 to 60 mL/min) • 糖尿病合併下列任一項： - 年齡 ≥ 60 歲 - 微量白蛋白尿 - 為原住民或托雷斯海峽島民	符合下列之一：
	PAD: 同時符合下列兩區塊	
		• 多條冠狀動脈曾接受血管重建 • 至少兩條冠狀動脈有顯著狹窄 • 曾接受單條血管重建，且其他血管亦有顯著狹窄

¹⁸ PBS：Pharmaceutical Benefits Scheme，藥品給付計畫

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	具備下列任一危險因子： • 同時有 CAD • 心衰竭 (LVEF 30 to 50%) • 腎臟病 (eGFR 15 to 60 mL/min) • 糖尿病合併上列條件之一 (與 CAD 相同)	需符合下列之一： • 曾接受周邊或頸動脈血管重建 • 間歇性跛行合併 ABI < 0.9 • 無症狀但頸動脈狹窄 ≥ 50%
2. 疾病須經以下其中一種方式確認： • 侵入性血管攝影 • 非侵入性影像 (如 CT 或超音波) • 周邊動脈病人可用 ABI¹⁹ 評估 (如合併跛行症狀)		
LVEF, left ventricular ejection fraction, 左心室射出分率；eGFR, estimated Glomerular filtration rate, 估計腎絲球過濾率。		

最後須確認病人是否有以下任一排除條件，若是，則不具給付資格：

- 高出血風險；
- 開始治療前一個月內曾中風；
- 曾有出血性或腔隙性中風；
- 嚴重心衰竭 (EF < 30% 或 NYHA III-IV)；
- 腎功能不全 (eGFR < 15)；
- 需雙重抗血小板治療；
- 需非 aspirin 類抗血小板治療；
- 需高劑量口服抗凝劑治療。

此外，續用時可由非專科醫師處方。

(3) NICE (英國) [10]

NICE 建議 rivaroxaban 合併 aspirin 在符合藥品仿單的適應症下，用於具有 CAD 或有症狀的 PAD，且符合高風險缺血性事件條件之成人病人，作為預防動脈血栓事件 (atherothrombotic events) 的選項。其中，對於 CAD 病人，須額外符合高風險缺血性事件之定義；而對 PAD 病人，僅須為「有症狀」即可納入建議治療對象。

CAD 病人有高風險缺血事件包含如下：

- 年齡 ≥ 65 歲，或

¹⁹ ABI: ankle-brachial index 上下肢血壓比，正常情形時下肢血壓會高於上肢血壓，如果下肢的血壓比手臂的血壓低就表示可能有周邊動脈疾病。正常值為 0.90 ~ 1.30；輕度-中度阻塞為：0.50~0.90；而嚴重阻塞為 0.00~0.40。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 至少兩處動脈粥狀硬化（如冠狀、腦血管、周邊動脈），或
- 下列風險因子中任兩項：
 - 吸菸；
 - 糖尿病；
 - 腎功能不全（eGFR < 60 ml/min）；
 - 若 eGFR < 15 mL/min，則為使用禁忌；
 - 心衰竭；
 - 有非腔隙型缺血性（lacunar stroke）中風病史。

4. COMPASS 試驗[11]

綜合上述臨床指引與國際 HTA 建議，其主要依據均來自 COMPASS 試驗（由 Bayer 出資進行）。本報告僅摘要 COMPASS 試驗目標病人的納入與排除條件，作為後續比較各國 HTA 建議與現行給付條件之基準。

符合試驗病人 CAD 和/或 PAD 定義如下：

疾病	定義
CAD	符合以下任一條件： • 曾於過去 20 年內發生心肌梗塞 • 有症狀或有穩定型／不穩定型心絞痛病史，且經診斷為多支血管冠狀動脈疾病* • 多支血管曾接受經皮冠狀動脈介入治療（Multi-vessel PCI） • 多支血管曾接受冠狀動脈繞道手術（Multi-vessel CABG surgery） 還需符合下列之一 • 年齡 ≥ 65 歲，或 • 年齡 < 65 歲，且滿足以下任一： • 動脈硬化/血管重建涉及 ≥ 2 個血管床[†] • 至少 2 項額外危險因子：吸菸（1 年內）、糖尿病、腎功能不全（eGFR < 60 ml/min）、心衰竭、非腔隙型缺血性中風（≥ 1 個月前）
PAD	符合以下任一條件： • 曾接受主動脈一股動脈繞道手術、下肢動脈繞

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	道手術，或髂動脈／腹股溝以下動脈的皮下血管成形術（PTA）進行血管重建 • 因動脈血管疾病曾進行肢體或足部截肢手術 • 有間歇性跛行史（intermittent claudication），且符合以下任一條件： • 踝肱血壓比（ABI）<0.90 • 經血管攝影或都卜勒超音波檢查證實有周邊動脈狹窄（狹窄程度≥50%） • 曾接受頸動脈血管重建，或經都卜勒超音波或血管攝影診斷為無症狀之頸動脈狹窄（狹窄程度 ≥50%）。
排除條件： • 高出血風險 • 1 個月內中風，或曾有出血性/腔隙型中風 • 嚴重心衰竭（LVEF <30%或 NYHA III - IV） • eGFR <15 mL/min • 重大非心血管疾病（如轉移性癌症） • 有臨床顯著的肝病合併凝血異常 • 需長期雙重抗血小板抑制劑、其他非 aspirin 抗血小板抑制劑或口服抗凝血劑 • 對 rivaroxaban、aspirin、pantoprazole 或賦形劑過敏/禁忌 • 需使用強效 CYP3A4 與 P-gp 抑制劑（如 ketoconazole、ritonavir），或強效誘導劑（如 rifampicin、phenytoin） • 懷孕、哺乳，或具生育能力且未採取有效避孕措施 • 已參與本研究或其他藥物試驗 • 需持續服用氫離子幫浦抑制劑	
*多血管冠狀動脈疾病指，指兩條以上冠狀動脈狹窄達 50% 以上，且需經由侵入性冠狀動脈攝影確認；或透過非侵入性影像檢查或壓力測試（例如運動或藥物誘發）顯示兩個以上冠狀動脈供血區域有顯著缺血現象；若僅一個供血區域出現缺血，則須有另一供血區域曾接受血管重建（如支架置放或繞道手術）。 †因為 CAD 已經涉及冠狀動脈，所以僅需再加一個額外血管床即可，包含：主動脈、腦部動脈、腸胃道血管、下肢動脈、上肢動脈、腎動脈。	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、療效評估結論

冠狀動脈疾病（CAD）的各指引中顯示，合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 使用於慢性冠心病/疾病的病人條件皆為高缺血風險、且低出血風險的病人，建議等級為 class IIa-IIb，證據等級為 A-B，下表為比較整理圖：

建議治療於冠狀動脈疾病病人特性			
指引	台灣 CCS 指引	歐洲 ESC 指引	美國 AHA/ACC 指引
年度	2023	2024	2023
病人條件			
疾病診斷	CCS	CCS	CCD
病人適用藥品背景	-	無需使用口服抗凝血劑的明確適應症	無治療劑量口服抗凝血劑或雙重抗血小板治療之適應症
缺血風險	高	高	高再發性
出血風險	無高風險	無高風險	低至中度
建議等級	IIb	IIa	IIa
證據等級	B	A	B-R

周邊動脈疾病（PAD）的國際指引中顯示，合併 rivaroxaban 2.5 mg, aspirin 使用於有症狀的慢性 PAD 病人，建議等級屬 I 至 IIa，詳細建議對象條件如下表整理：

周邊動脈疾病		
指引	歐洲 ESC 周邊動脈與主動脈指引	美國 AHA/ACC 下肢周邊動脈指引
年度	2023	2024
病人條件		
疾病診斷	- 有症狀的慢性 PAD 病人 - 高危及肢體缺血風險或高風險共病；曾接受下肢血管重建術	- 有症狀的 PAD 病人 - 接受內科介入或血管重建術後的 PAD 病人
出血風險	無高風險	-
建議等級	IIa	I
證據等級	A-B	A

不論是 ESC 或 ESVS 的指引中，頸動脈狹窄的病人不論有症狀或無症狀，目前指引未建議使用合併 rivaroxaban (2.5 mg) , aspirin。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本中心評估報告所參考的加拿大、澳洲與英國的醫療科技評估報告，皆有建議給付合併 rivaroxaban 2.5mg, aspirin，使用於 CAD 或 PAD 病人時的給付條件差異如下表：

國家	加拿大	澳洲	英國
病人群	同時患有 CAD 和 PAD 的病人	穩定型動脈粥狀硬化 (CAD 或 PAD)	CAD 或症狀性 PAD
CAD 定義	✓ 符合特定 CAD 臨床事件 ✓ 年齡≥65，或<65 + 多血管病變/ ≥2 額外風險因子	✓ 影像確診 ✓ 一項危險因子 ✓ 血管重建或狹窄	✓ 符合高缺血風險定義如下： • 年齡≥ 65 • 至少兩處血管病變 • 或具備兩個以上風險因子
PAD 定義	✓ 有症狀的 PAD (包括跛行、需血管重建等)，且證實有血管病變 (如血管攝影或超音波顯示動脈狹窄 >50%)	✓ 影像確認 ✓ 一項危險因子 ✓ 周邊/頸動脈重建、跛行合併 ABI 或無症狀但頸動脈狹窄	僅提及「有症狀性 PAD」，未進一步說明

下表整理建議者建議修改條件、現行給付條件與 COMPASS 試驗納入病人條件的差異，並依 CAD 和 PAD 區分：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

CAD 病人給付條件比較表

比較項目	建議者建議修訂給付條件	現行健保給付	COMPASS-CAD 試驗
CAD 用詞	動脈粥狀硬化	冠狀動脈硬化	冠狀動脈疾病
時間條件	限「2 年內曾發生以下任一事件」	限「2 年內發生過 ≥ 2 次心血管事件」	試驗納入條件為發生以下任一項：
心血管事件	• 心肌梗塞 • 多支血管冠狀動脈疾病 (Multivessel CAD)。 • 多血管床疾病 (polyvascular disease)。 • 接受血管再通術 (revascularization)，包括：左主冠狀動脈 (left main)、分岔處放過兩支以上支架 (bifurcation stenting with ≥ 2 stents implanted)、慢性全阻塞 (CTO, chronic total occlusion)、最後一條通暢血管接受支架置放 (stenting of last patent vessel)。 • 使用抗血小板治療下仍發生支架內血栓的病史。	心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 (revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風	• 過去 20 年內發生過心肌梗塞 • 有症狀或有穩定型／不穩定型心絞痛病史，且經診斷為多支血管冠狀動脈疾病 • 曾接受多支血管的經皮冠狀動脈介入治療 (Multi-vessel PCI) • 曾接受多支血管的冠狀動脈繞道手術 另需符合 65 歲以上；65 歲以下需再符合其它風險因子。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

PAD 病人給付條件比較表

比較項目	建議者建議修訂給付條件	健保現行給付條件	COMPASS-PAD 試驗
檢查定義	有間歇性跛行的病史並經血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性測試有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)	有間歇性跛行的病史並經血管攝影術有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。如果病人不適合使用顯影劑(例如有顯影劑過敏史或腎功能不全(eGFR< 45mL/min/1.73m ² 或 serum creatinine≥1.5mg/dL)，則須有都普勒超音波等非侵入性測試有顯著的周邊動脈狹窄(>50%)。	間歇性跛行的病史且有經血管攝影或都卜勒超音波檢查證實有周邊動脈狹窄(>50%)
頸動脈條件	經血管攝影術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄(>50%)	無	曾接受頸動脈血管重建，或經都卜勒超音波或血管攝影診斷為無症狀之頸動脈狹窄(>50%)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估

1. 建議者財務影響推估

若修訂本品用於冠狀動脈疾病（CAD）或症狀性周邊動脈疾病（PAD）病人之給付規定，依建議者提供的財務影響評估結果，本品用於冠狀動脈疾病（CAD）病人的臨床地位為「取代關係」；用於症狀性周邊動脈疾病（PAD）病人的臨床地位為「新增關係」，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品新增使用人數約為第一年 1.2 萬人至第五年 2.2 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 1.07 億元至第五年 1.95 億元，藥費財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.24 億元，總額財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 1.28 億元。

(1) 臨床地位設定

建議者建議修訂本品用於「發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈疾病（CAD）或症狀性周邊動脈疾病（PAD）病人」之多項給付規定（詳見表 1）。建議者預期與冠狀動脈疾病（CAD）適應症相關的給付規定修訂後，Xarelto® 2.5 毫克將取代 clopidogrel，因此設定本品用於冠狀動脈疾病（CAD）病人的臨床地位為「取代關係」；用於周邊動脈疾病（PAD）病人的臨床地位則為「新增關係」，周邊動脈疾病（PAD）病人可進一步分為下肢動脈疾病（lower extremity arterial disease，LEAD）及頸動脈狹窄（carotid artery stenosis，CAS）。

(2) 原情境本品使用人數（修訂前）

建議者參考 2021 年至 2024 年藥品申報量及本品仿單用法用量（每日兩次，一次一錠）[12, 13]，計算 2021 年至 2025 年²⁰Xarelto®2.5 毫克使用人數約為 226 人至 5,943 人；並假設 CAD 病人約佔總使用人數 10%，估計 Xarelto®2.5 毫克用於 CAD 人數約 23 人至 594 人；用於下肢動脈疾病（lower extremity arterial disease，LEAD）人數約 203 人至 5,349 人。

建議者以 2025 年 CAD 及 LEAD 本品使用人數，設定 CAD 及 LEAD 使用人數的複合成長率分別約 27% 及 25%，以此推估未來五年不同適應症的本品使用人數（詳見下表）。CAD 及 LEAD 複合成長率的計算方式，參考前次 Xarelto®2.5 毫克評估報告推估之「2024 年及 2025 年本品用於 CAD 及 LEAD 的使用人數」進行計算[14]。

²⁰ 2025 年為預估使用人數，估算方式採用 2023 年和 2024 年申報量資料以複合成長率 33% 計算。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

適應症	原情境本品使用人數
冠狀動脈疾病 (CAD)	755 人至 1,965 人
下肢動脈疾病 (LEAD)	6,686 人至 16,325 人
頸動脈狹窄 (CAS)	0 人至 0 人
合計	7,441 人至 18,290 人

(3) 新情境本品使用人數 (若給付規定修訂後)

■ 本品目標使用人數設定

建議者表示本次建議修訂之給付規定與 2021 年建議之給付範圍相近[14]，目標族群推估採用之參數亦相似，因此，建議者直接採用前次 Xarelto 2.5 毫克評估報告推估之第五年 (2025 年) 本品各適應症使用人數[14]，做為本次給付規定修訂下，本品目標使用人數之設定。詳細設定如下表：

適應症	新情境本品目標使用人數
冠狀動脈疾病 (CAD)	17,626 人
下肢動脈疾病 (LEAD)	19,428 人
頸動脈狹窄 (CAS)	5,561 人
合計	42,616 人

■ 本品各適應症使用人數

建議者分別設定 Xarelto® 2.5 毫克用在不同適應症下，未來五年間每年距離目標使用人數的達成率，依此推估未來五年不同適應症的本品使用人數。詳細目標達成率設定及推估人數如下表：

適應症	本品使用人數目標達成率	新情境本品使用人數
冠狀動脈疾病 (CAD)	40%至 100%	7,050 人至 17,626 人
下肢動脈疾病 (LEAD)	60%至 100%	11,657 人至 19,428 人
頸動脈狹窄 (CAS)	10%至 50%	556 人至 2,781 人
合計		19,263 人至 39,835 人

(4) 本品新增使用人數

建議者將各適應症之「新情境本品使用人數」與「原情境本品使用人數」相減，推估給付規定修訂後，本品用於不同適應症之新增使用人數。詳細新增人數如下表：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

適應症	給付規定修訂後，本品新增使用人數
冠狀動脈疾病（CAD）	6,295 人至 15,661 人
下肢動脈疾病（LEAD）	4,971 人至 3,103 人
頸動脈狹窄（CAS）	556 人至 2,781 人
合計	11,822 人至 21,545 人

(5) 本品新增年度藥費

建議者根據仿單建議用法用量（每日兩次，一次一錠）及現行健保支付價[13, 15]，計算每人年藥費約為 0.91 萬元，依此推估給付規定修訂後，未來五年本品新增之年度藥費約為第一年 1.07 億元至第五年 1.95 億元。

(6) 可被取代的年度藥費

建議者認為給付規定修訂後，本品若用於 CAD 病人，預期將取代 clopidogrel。建議者參考 clopidogrel 仿單建議用法用量（每天 75 毫克，一天一次）及公告健保支付價格[13, 15]，計算 clopidogrel 每人年藥費約為 1.09 萬元，依此推估未來五年可被取代的年度藥費約為第一年 0.69 億元至第五年 1.71 億元。

(7) 其他醫療費用節省

建議者考量本品可減少缺血性事件（中風或截肢）之發生率，進而減少醫療費用支出，因此參考 Xarelto® 2.5 毫克評估報告推估之 2025 年本品使用人數及其他醫療費用節省金額[14]，計算所有使用本品之病人，每人每年約可節省 0.70 萬的其他醫療費用，依此推估未來五年其他醫療費用節省約為第一年 0.83 億元至第五年 1.52 億元。

(8) 財務影響

從健保藥費預算觀點，將「本品新增年度藥費」扣除「可被取代的年度藥費」後，建議者推估給付規定修訂後，未來五年的藥費財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.24 億元。

從健保總額預算觀點，考量本品可降低缺血性事件的發生，進而減少醫療費用支出，建議者推估未來五年的總額財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 1.28 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 查驗中心評論與校正

本報告認為，建議者於本品目標使用人數之設定上，未能反映本次修訂給付規定後實際臨床適用族群的變化，其推估假設仍沿用先前以現行（修訂前）給付條件為基礎之模型，未考量修訂內容所帶來之族群擴大效應，故其設定基礎不具合理性。由於該設定偏離本次修訂條件之臨床實際情境，所建立之財務影響推估架構亦無法準確回應本次修訂給付規定可能造成之支出影響。

本報告經檢視建議者提供之資料，其係直接採用前次 Xarelto 2.5 毫克評估報告中，以現行給付規定為基礎推估之「2025 年本品各適應症使用人數」，作為本次修訂後之目標使用人數。然而，本報告比對後發現，本次修訂內容與現行規定間存在落差，主要包括：

- (1) 心血管事件發生頻率限制由「兩年內至少兩次」放寬為「兩年內至少一次」；
- (2) 心血管事件定義項目新增多項臨床情形；
- (3) 間歇性跛行病史之病人新增可經由都卜勒超音波等非侵入性工具診斷周邊動脈狹窄。

綜上所述，考量修訂前後給付條件不相同，且建議者未能具體說明上述修訂對本品實際使用人數可能產生之影響，本報告認為其所採假設不具代表性。爰此，本報告重新建立更為合理之推估架構，以評估修訂後目標族群與實際使用人數，並據以估算本次修訂可能造成之財務影響。

本報告依據本次建議修訂之給付規定內容，可大致將受到影響的目標族群分為三大類：冠狀動脈疾病（CAD）、下肢動脈疾病（LEAD）及頸動脈狹窄（CAS），本報告推估之各項結果整理於下表，詳細各目標族群財務影響推估過程之評論與校正如下：

本品新增 使用人數	冠狀動脈疾病	0.9 萬人至 1.6 萬人
	下肢動脈疾病	98 人至 145 人
	頸動脈狹窄	538 人至 0.3 萬人
	合計	0.9 萬人至 1.9 萬人
本品新增 年度藥費	冠狀動脈疾病	0.43 億元至 0.80 億元
	下肢動脈疾病	48 萬元至 71 萬元
	頸動脈狹窄	0.03 億元至 0.15 億元
	合計	0.46 億元至 0.95 億元
可被取代 之藥費	冠狀動脈疾病	-
	下肢動脈疾病	27 萬元至 40 萬元
	頸動脈狹窄	-

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	合計	27 萬元至 40 萬元
藥費 財務影響	冠狀動脈疾病	0.43 億元至 0.80 億元
	下肢動脈疾病	21 萬元至 31 萬元
	頸動脈狹窄	0.02 億元至 0.15 億元
	合計	0.46 億元至 0.95 億元

(1) 臨床地位設定

建議者預期給付規定修訂後，本品若使用在冠狀動脈疾病（CAD）族群將取代 clopidogrel；用於下肢動脈疾病（LEAD）及頸動脈狹窄（CAS）族群的臨床地位則設定為「新增關係」。

由於此次給付規定修訂與先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告內容相似，故本報告依據先前報告設定本品之臨床地位。針對本品用於冠狀動脈疾病（CAD）族群，由於本品須併用 aspirin，而 clopidogrel 主要用於不適合 aspirin 的病人，故本品應不會取代 clopidogrel，應屬新增關係；針對下肢動脈疾病（LEAD）族群，在現行給付規定下，此族群病人可「單用 aspirin」或「aspirin 併用 cilostazol」治療，原接受「單用 aspirin」者若合併使用本品，本品將為新增關係，原接受「aspirin 併用 cilostazol」治療者，基於本品不得同時併用 cilostazol，故本品會取代 cilostazol；用於頸動脈狹窄（CAS）族群，本品的臨床地位則設定為「新增關係」。

(2) 本品新增使用人數

本報告推估給付規定修訂後本品新增使用人數合計為第一年 0.9 萬人至第五年 1.9 萬人。另外，根據健保資料庫分析的本品使用人數資料，本報告推估給付規定修訂前（原情境），未來五年原情境本品使用總人數約為第一年 1.1 萬人至第五年 1.6 萬人；因此根據本次推估之本品新增使用人數，本報告推估給付規定修訂後（新情境），未來五年新情境本品使用總人數約為第一年 2.0 萬人至第五年 3.5 萬人。

以下針對 CAD、LEAD 及 CAS 的本品新增使用人數推估分別說明：

冠狀動脈疾病（CAD）

冠狀動脈疾病相關給付規定的修訂，主要是放寬「心血管事件發生頻率」的給付限制，由原本使用本品須符合「兩年內發生至少兩次特定心血管事件」放寬至「兩年內曾發生特定心血管事件」；以及本次建議者亦新增多項符合特定心血

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

管事件的定義（詳見本報告背景段落表 1）。

■ 因放寬「心血管事件發生頻率」給付限制所增加的本品使用人數

首先，本報告使用健保資料庫，分析 2020 年至 2024 年符合「兩年內發生至少兩次 現行給付規定 所定義之心血管事件」的人數（心血管事件之診斷碼請見附錄表二），以線性回歸推估未來五年人數約為 3.3 萬人至 3.4 萬人；接著分析 2020 年至 2024 年符合「兩年內發生至少一次 現行給付規定 所定義之心血管事件」的人數，藉此計算若放寬「心血管事件發生頻率」，目標族群會增加的比例，本報告取近五年平均值設定目標族群約會增加 2.8 倍；接續，依據先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告之推估架構，扣除「患有心房顫動或末期腎臟病」的病人比例 11.5%，設定「至少使用 aspirin 治療 9 個月」的比例為 86.0%，以及設定僅患有「冠狀動脈疾病」的比例為 67.2%；推估未來五年若放寬「心血管事件發生頻率」給付限制，可能新增之目標族群人數約為第一年 4.7 萬人至第五年 4.8 萬人。

有關 Xarelto® 未來五年之市佔率，基於本次建議者之推估架構未有本品於目標族群之市佔率，故本報告參考先前評估報告中「建議者假設之 2021 年至 2025 年 Xarelto® 市佔率 4% 至 18%」來預估現行給付規定下「本品預期使用人數」，並透過健保資料庫分析及參考專家意見（CAD 病人約佔總使用人數 10%）計算出「本品 CAD 實際使用人數」；再依照「本品預期使用人數」及「本品 CAD 實際使用人數」的落差設定 2026 年至 2030 年 Xarelto® 市佔率約為 8% 至 14%，據此推估未來五年若放寬「心血管事件發生頻率」，本品新增使用人數約為第一年 0.4 萬人至第五年 0.7 萬人。

■ 因新增「多項符合特定心血管事件的定義」所增加的本品使用人數

針對本次給付規定修訂新增之心血管事件定義（詳見表 1 心血管事件定義 II 至定義 V），本報告經諮詢臨床專家意見，專家表示新增之定義 V（使用抗血小板治療下仍發生支架內血栓的病史）影響人數不大可忽略不計，而新增之定義 II 至 IV 主要會影響的族群為，不符合現行給付規定的「曾執行多條血管或複雜性 PCI」之病人。因此本報告分析 2020 年至 2024 年每年 PCI 執行人數，以線性回歸推估未來五年 PCI 執行人數約為 6.3 萬人至 6.9 萬人，再參考專家意見設定「多條血管或複雜性 PCI」的比例約為整體 PCI 執行數的 60%；最後，同樣依據先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告之推估架構，扣除「患有心房顫動或末期腎臟病」的病人比例 11.5%，設定「至少使用 aspirin 治療 9 個月」的比例為 86.0%，以及設定僅患有「冠狀動脈疾病」的比例為 67.2%；推估未來五年若新增「多項符合特定心血管事件的定義」，可能新增之目標族群人數約為第一年 1.9 萬人至第五年 2.1 萬人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

經諮詢臨床專家意見，專家表示此類病人會由「單用 aspirin」轉為「aspirin 併用本品」的比例不到 50%，因此本報告假設未來五年「aspirin 併用本品」的轉用比例為 25%至 45%；據此推估未來五年若新增「多項符合特定心血管事件的定義」，本品新增使用人數約為第一年 0.5 萬人至第五年 1.0 萬人。

下肢動脈疾病（LEAD）

下肢動脈疾病相關給付規定的修訂，主要是放寬「有間歇性跛行病史且周邊動脈狹窄>50%」給付條件的周邊動脈狹窄診斷工具，由原先限制為「血管攝影術」放寬至「血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性診斷」。

本報告透過健保資料庫，分析自 2021 年本品納入給付以來，每年本品使用人數（不分適應症）約為 2021 年 1,000 人至 2024 年 8,200 人，考量納入給付前幾年的人數變化較不穩定，因此本報告採用 2023 年及 2024 年的本品使用人數，以線性回歸推估未來五年本品使用人數（不分適應症）約為 1.1 萬人至 1.6 萬人；因於資料庫分析無法明確界定病人因符合何項給付規定而使用 rivaroxaban，故參考臨床專家諮詢意見，假設本品用於下肢動脈疾病的比例約佔整體的 90%，並假設其中因符合給付條件「有間歇性跛行病史並經血管攝影術有顯著周邊動脈狹窄>50%」而使用本品的比例約占整體下肢動脈疾病的 5%；接續，經諮詢臨床專家意見，本報告假設若未來周邊動脈狹窄的診斷工具，可由「血管攝影術」放寬至「血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性診斷」，本品使用人數將比原本增加 20%，因此推估未來五年因符合修訂給付規定「有間歇性跛行病史並經血管攝影術或都普勒超音波等非侵入性診斷有顯著周邊動脈狹窄>50%」而使用本品的新增使用人數約為第一年 98 人至第五年 145 人。

頸動脈狹窄（CAS）

關於頸動脈狹窄給付規定的修訂，此次新增給付條件「經血管攝影術或都普勒超音波診斷為頸動脈狹窄>50%」病人可使用本品。

本報告透過健保資料庫，分析 2020 年至 2024 年曾診斷為頸動脈狹窄（頸動脈狹窄診斷碼請見附錄表二）並且使用 aspirin 治療的人數約為 3.8 萬人至 4.2 萬人，接著以線性回歸推估，未來五年診斷為頸動脈狹窄的病人中，使用 aspirin 治療的人數約為 4.4 萬人至 4.8 萬人；再參考臨床專家意見，設定接受 aspirin 治療的病人中，約有 70%其頸動脈狹窄程度>50%；最後，參考先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告推估架構，扣除同時罹患心房顫動（健保已給付不同劑量 rivaroxaban 可用於此適應症）或末期腎臟病（本品使用禁忌）的病人比例，約佔整體的 12%；綜合上述設定，推估未來五年符合本次新增給付規定「經血管攝影

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

術或都普勒超音波診斷之頸動脈狹窄 (>50%)」的目標族群人數約為第一年 2.7 萬人至第五年 2.9 萬人。

本報告參考先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告，建議者自行假設本品用於頸動脈狹窄的市佔率約為 2%至 10%，依此推估未來五年本品用於頸動脈狹窄的使用人數約為第一年 538 人至第五年 0.3 萬人。

(3) 本品新增年度藥費

建議者根據本品仿單建議用法用量（每日兩次，一次一錠）、每年使用 365 天以及現行健保支付價[13, 15]，估算本品年度藥費約為 0.9 萬元/人；本報告則進一步透過健保資料庫分析本品 2021 年至 2024 年之實際使用量，設定病人使用本品的服藥遵醫囑性約為 54%；依據上述設定，推估未來五年若修訂給付規定，本品年度新增藥費約為第一年 0.46 億元萬元至第五年 0.95 億元。各適應新增年度藥費詳如下表：

本品新增 年度藥費	冠狀動脈疾病	0.43 億元至 0.80 億元
	下肢動脈疾病	48 萬元至 71 萬元
	頸動脈狹窄	0.03 億元至 0.15 億元
	合計	0.46 億元至 0.95 億元

針對修訂前及修訂後之本品藥費，本報告根據前述本品使用人數及上述藥費推估設定，推估給付規定修訂前（原情境）之本品年度藥費約為第一年 0.53 億元至第五年 0.79 億元，給付規定修訂後（新情境）之本品年度藥費約為第一年 0.99 億元至第五年 1.74 億元。

(4) 可被取代的年度藥費

「有間歇性跛行病史並且周邊動脈狹窄>50%」的病人，可選擇的治療方式包括「單用 aspirin」、「aspirin 併用 cilostazol」及「aspirin 併用本品」，由於給付規定關係，本品不得同時併用 cilostazol，因此對於原本接受「aspirin 併用 cilostazol」治療的病人，本品會取代 cilostazol。

經諮詢臨床專家意見，接受 aspirin 治療的病人中，約有 80%的比例會合併使用 cilostazol 改善間歇性跛行的症狀；再根據 cilostazol 仿單建議用法用量（每日兩次，一次 100 毫克；若同時併用 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制劑時，則建議一次 50 毫克）設定給藥劑量及頻率[13]；接續，依據 2024 年 cilostazol 50 毫克及 100 毫克的健保申報量[12]，設定不同劑量占比分別約為 55%及 45%，以 cilostazol 現行健保支付價[15]，計算 cilostazol 年加權藥費約為 0.5 萬元/人；最後，參考先

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告，設定服藥遵醫囑性為 71%；依據上述設定，推估未來五年 cilostazol 可被取代的年度藥費約為第一年 27 萬元至第五年 40 萬元。

(5) 其他醫療費用

建議者考量本品可減少缺血性事件（中風或截肢）之發生率，因此參考先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告[14]，計算使用本品每年約可節省 0.7 萬元/人的其他醫療費用。

經檢視先前 Xarelto® 2.5 毫克評估報告於其他醫療費用的詳細推估過程，其費用推估是以「事件發生機率會隨時間變化，而非每年發生機率固定」為基礎進行推估，因此本報告認為建議者參考先前報告其中一年的數據，假設每人每年可節省費用相同的推估方式過於簡化，並且建議者未將先前評估報告考量之本品亦會增加嚴重出血事件的發生率，進而需額外支付的醫療費用納入計算。

綜上理由，本報告重新以先前評估報告之推估方式為基礎，設定發生缺血性中風事件的處置費用約為 30 萬元/次、發生嚴重出血事件的處置費用約為 2 萬元/次、發生重大不良肢體事件的處置費用約為 20 萬元/次；接續，以「單用 aspirin」治療病人其發生上述不良事件之逐年（治療第一年至第五年）發生率為基礎，再參考「本品併用 aspirin」相較於「單用 aspirin」發生各不良事件的風險比（hazard ratio, HR），依此計算「本品併用 aspirin」相較於「單用 aspirin」每年可減少/增加的不良事件數，逐年發生機率及風險比設定詳列於下表：

事件項目	單用 aspirin 逐年發生率	風險比 (HR) (本品併用 aspirin vs 單用 aspirin)
缺血性中風事件	1.17% 至 5.73%	0.51
重大不良肢體事件 ²¹	1.21% 至 5.88%	0.54
嚴重出血事件	1.51% 至 7.35%	1.70

推估未來五年本品因「減少缺血性中風事件」可節省的醫療費用約為第一年 0.16 億元至第五年 1.22 億元；因「減少重大不良肢體事件」可節省的醫療費用約為第一年 20 萬元至第五年 59 萬元；因「增加嚴重出血事件」導致增加的醫療費用約為第一年 231 萬元至第五年 1,714 萬元；合計未來五年其他醫療費用第一年約可節省 0.14 億元至第五年約可節省 1.06 億元。

(6) 財務影響

從健保藥費預算觀點，將「本品新增年度藥費」與「可被取代的年度藥費」

²¹ 僅考量本品用於治療下肢動脈疾病的病人，可減少重大不良肢體事件發生。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

相減，推估給付規定修訂後，未來五年的藥費財務影響約為第一年 0.46 億元至第五年 0.95 億元。

從健保總額預算觀點，考量本品可「減少缺血性中風事件」及「減少重大不良肢體事件」，另亦會「增加嚴重出血事件」發生風險，計算本品對其他醫療費用增減的影響，推估未來五年總額財務影響約為第一年增加 0.31 億元至第五年節省 0.11 億元。

(7) 敏感度分析

考量冠狀動脈疾病中的「aspirin 併用本品的轉用比例」及頸動脈狹窄中的「本品市佔率」具有不確定性，本報告針對上述參數進行敏感度分析，分析結果如下表所列：

調整參數			健保藥費財務影響
aspirin 併用本品的轉用比例	基礎情境	25% 至 45%	0.46 億元至 0.95 億元
	高推估 (+10%)	35% 至 55%	0.55 億元至 1.05 億元
本品市佔率 (頸動脈狹窄)	基礎情境	2% 至 10%	0.46 億元至 0.95 億元
	高推估 (參考專家意見)	5% 至 20%	0.50 億元至 1.09 億元

五、經濟評估結論

(一) 財務影響

- 建議者推估若修訂本品用於冠狀動脈疾病 (CAD) 或症狀性周邊動脈疾病 (PAD) 病人之給付規定，未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品新增使用人數約為第一年 1.2 萬人至第五年 2.2 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 1.07 億元至第五年 1.95 億元，藥費財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.24 億元，總額財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 1.28 億元
- 本報告認為，建議者於本品目標使用人數之設定，未能反映本次修訂給付規定後臨床適用族群之變化，仍沿用修訂前模型，未考量條件放寬所致之族群

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

擴大效應，設定基礎不具合理性。經比對，本次修訂相較現行規定主要包括：放寬心血管事件發生頻率限制、擴增事件定義項目，及新增以非侵入性工具診斷周邊動脈狹窄之病人。鑑於修訂前後差異顯著，且建議者未說明其對使用人數之影響，本報告認為其推估假設不具代表性，故重新建立合理架構，以評估修訂後目標族群與本品使用人數，並估算其可能造成之財務影響。

3. 本報告考量給付規定修訂前後，可能使用本品的目標族群並不完全相同，且建議者未能說明修訂前後對本品使用人數的影響程度，因此，本報告重新建立合適架構以推估本次修訂可能造成的財務影響。本報告調整各適應症臨床地位，冠狀動脈疾病應為「新增關係」下肢動脈疾病應為部分新增及部分取代 cilostazol；透過健保資料庫分析、臨床專家諮詢意見及參考先前評估報告設定，重新推估各適應症修訂給付規定後新增之本品使用人數；在本品及被取代品年度藥費推估，將病人服藥遵醫囑性的影響納入考量；以及延續先前評估報告設定來推估其他醫療費用，並將本品亦可能「增加嚴重出血事件」的醫療費用納入考量。推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品新增使用人數約為第一年 0.9 萬人至第五年 1.9 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 0.95 億元，藥費財務影響約為第一年 0.46 億元至第五年 0.95 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，考量尚無國際指引建議 rivaroxaban 2.5 毫克合併 aspirin 用於頸動脈狹窄病人，會議結論建議暫不擴增給付於頸動脈狹窄。本報告依據會議結論建議之給付規定及健保署提供之本品價格資訊更新財務影響推估。預估未來五年本品新增使用人數約為第一年 0.9 萬人至第五年 1.6 萬人，本品新增年度藥費約為第一年 0.41 億元至第五年 0.77 億元，扣除取代藥費後，藥費財務影響約為第一年 0.41 億元至第五年 0.76 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Ueng KC, Chiang CE, Chao TH, et al. 2023 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology on the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndrome. *Acta Cardiol Sin* 2023; 39(1): 4–96.
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3415–3537.
3. Writing Committee M, Virani SS, Newby LK, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(9): 833–955.
4. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3538–3700.
5. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023; 65(1): 7–111.
6. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 149(24): e1313–e1410.
7. CDA-AMC. Reimbursement Recommendation - rivaroxaban (Xarelto). Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/rivaroxaban-6>. Published 2018. Accessed 28th Aug, 2025.
8. PBAC. Rivaroxaban 2.5 mg (Xarelto) – July 2020. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/rivaroxaban-tablet-2-5-mg-xarelto>. Published 2020. Accessed 28th Aug, 2025.
9. TPBSP. RIVAROXABAN. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12197Y>. Accessed 3 Sep, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

10. NICE. TA607-Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta607>. Published 2019. Accessed 28th Aug, 2025.
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1319–1330.
12. 藥品申報量. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Accessed September 24, 2025.
13. 藥品仿單查詢平台. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://mcp.fda.gov.tw/>. Accessed September 24, 2025.
14. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 49 次會議紀錄. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-12332-125b0f1cf5c04afa9124bb2706813721-1.pdf>. Published 2021. Accessed September 24, 2025.
15. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed September 24, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄表一、根據 PRECISE-DAPT 分數或學術研究聯盟（academic research consortium, ARC）高出血風險（high bleeding risk, HBR）準則的高出血風險判定標準

病人若符合至少 1 項主要條件或 2 項次要條件，即視為高出血風險	
主要 PRECISE-DAPT 條件	
分數 ≥ 25	
主要 ARC-HBR 條件	次要 ARC-HBR 條件
預期需長期使用口服抗凝血劑	年齡 >75 歲
嚴重或末期慢性腎臟病 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)	中度慢性腎臟病 ($\text{eGFR} 30 - 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
血紅素 $< 11 \text{ g/dL}$	男性血紅素 $11 - 12.9 \text{ g/dL}$ 女性 $11 - 11.9 \text{ g/dL}$
過去 6 個月內或反覆發生需住院或輸血之自發性出血	過去 12 個月內曾發生需住院或輸血的自發性出血，但未達主要準則定義
中度或重度血小板減少（血小板數 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ）	
慢性出血體質	長期口服非類固醇抗發炎藥物或類固醇
伴隨門脈高壓的肝硬化	曾發生任何缺血性中風，但未達主要準則定義
過去 12 個月內的活動性惡性腫瘤（不含非黑色素瘤皮膚癌）	
曾發生自發性顱內出血	
過去 12 個月內發生外傷性顱內出血	
存在腦動靜脈畸形	
過去 6 個月內曾發生中度或重度缺血性中風	
在 PCI 前 30 日內接受重大手術或嚴重創傷	
需於雙重抗血小板治療（DAPT）期間接受無法延期之重大手術	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄表二、分析項目納入之詳細診斷碼及醫療服務代碼

分析項目	診斷碼/醫療服務代碼
符合現行給付規定定義 之心血管事件	ICD-10-CM 編碼： I60, I61, I62, I63, I64, I65, I66, I67, I68, I69, G45, G46, I21, I22, I23 醫療服務代碼： 33076B, 33077B, 33078B, 68023B, 68024B, 68025B, 68053B, 68054B, 68055B
頸動脈狹窄	ICD-10-CM 編碼： I65.2, I67.2, I77.1