

# 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：修訂血栓溶解劑含 rt-PA 成分藥品(如 Actilyse)之給付規定

學名：Alteplase(屬於 recombinant human tissue-type plasminogen activator, 簡稱 rt-PA)

事由：

本案為台灣百靈佳殷格翰股份有限公司(以下簡稱建議者)建議修訂血栓溶解劑含 rt-PA 成分藥品(如 Actilyse, 以下簡稱本品)之給付規定, 將限急性缺血性腦中風發作 3 小時內使用, 擴增為發作 4.5 小時內使用。衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於民國 112 年 4 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)針對本案進行財務衝擊評估, 以供健保相關審議會議參考。

完成時間：民國 112 年 06 月 05 日

### 評估結論

#### 一、國內外相關臨床指引

台灣、美國及歐洲的指引皆建議可於發作時間 4.5 小時內使用(如後表), 但須符合相關特定條件, 詳見內文表一。

	國家	發作時間
仿單許可適應症	台灣	3 小時內
	美國	3 小時內
	英國	4.5 小時內
治療指引	台灣	4.5 小時內
	美國	4.5 小時內
	歐洲	4.5 小時內
現行健保給付規定	台灣	3 小時內

台灣腦中風學會於 2019 年發表之指引建議, 當距離急性缺血性中風(acute ischemic stroke, AIS)發作 3 至 4.5 小時之間, 且病人符合使用規範、年齡在 80 歲以下者, 若未曾使用口服抗凝血劑、NIHSS<sup>a</sup> 25 分以下、影像學檢查未顯示範圍超過中大腦動脈灌流區域 1/3 以上、未同時具有中風病史和糖尿病史者, 強烈建議可接受 rt-PA 治療; 若病人年齡超過 80 歲, 或是正在使用口服抗凝血劑 warfarin 且 INR<sup>b</sup> < 1.7, 或同時有中風病史和糖尿病史者, 仍建議接受 rt-PA 治療, 但建議強度為中等。

#### 二、主要醫療科技評估組織之給付建議

<sup>a</sup> National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS 共評估 11 個項目(詳見附錄三)[8], 總分範圍從 0 至 42 分, 分數越高代表嚴重程度越高。

<sup>b</sup> international normalized ratio

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

醫療科技評估組織	公告日期	報告結論或給付建議
加拿大 CADTH	本報告至民國 112 年 5 月 11 日為止，查無相關公開評估報告。	
澳洲 PBAC	本報告至民國 112 年 5 月 11 日為止，查無相關公開評估報告。	
英國 NICE	民國 101 年 9 月	建議擴增給付 alteplase 於症狀發作 4.5 小時內的 AIS 成人。
蘇格蘭 SMC	民國 101 年 6 月	建議擴增 alteplase 之給付範圍至發作時間在 3 至 4.5 小時內的 AIS 病人。
縮寫：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會。		

值得注意的是，NICE 委員會指出，雖然 alteplase 組有症狀之顱內出血風險較高，但會其顯著改善的有利結果抵銷，故總結仍建議給付在距離發生缺血性中風症狀 3 至 4.5 小時之病人。此外，NICE 委員會認為接受 rt-PA 治療與安慰劑相比，並無證據證實可改善存活。

### 三、加拿大 CADTH 之快速文獻回顧報告

加拿大 CADTH 於民國 111 年 6 月公布一份快速文獻回顧，針對 rt-PA 用於治療 AIS 之療效與安全性進行文獻回顧。此文獻回顧共納入 3 篇系統性文獻回顧（亦涵蓋網絡統合分析）與 3 項隨機對照試驗。針對在成年 AIS 病人發作後 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 治療方面，相關結論如後：

1. 與標準治療相比，一項網絡統合分析與 ECASS III 試驗之再分析結果皆顯示 3 個月整體死亡率沒有差異；7 天死亡率方面，ECASS III 試驗之再分析結果與 IST-3 試驗次族群分析結果並不一致，前者顯示無統計上顯著差異，而後者則發現 alteplase 組統計上顯著較高。
2. 腦出血方面，一項網絡統合分析顯示 36 個小時後 sICH 皆無統計上顯著差異，但 ECASS III 試驗之再分析結果與 IST-3 試驗次族群分析結果皆顯示 alteplase 組 7 天後 sICH 發生比例較高；
3. ECASS III 試驗之再分析顯示 3 個月後神經功能沒有差異，IST-3 試驗之 6 個月結果亦顯示沒有統計上顯著差異；然而，一項網絡統合分析顯示 3 個月後神經功能指標有較佳效果（勝算比為 1.18；95% 信賴區間 1.05 至 1.32）。
4. 需特別留意此文獻回顧所收集到之證據存在很大的不確定性，包含網絡統合分析可能未完整探討偏誤風險、異質性，以及未能清楚說明文獻排除過程；ECASS III 試驗則不確定統計人員是否具有盲性，亦不清楚研究指標是客觀或是主觀測量；IST-3 試驗次族群分析亦不清楚指標評估者是否具有盲性、干擾因子是否皆有納入考慮、可能不具足夠統計檢定力應謹慎解讀報告結果。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 四、財務影響

1. 本品用於急性缺血性腦中風之給付規定由「發作 3 小時內使用」擴增為「發作 4.5 小時內使用」後，將新增「發作介於 3 至 4.5 小時」之病人使用本品，進而增加相關藥費。
2. 建議者主要依據國內研究、市調資料推估本品使用人數，並依病人體重及建議劑量（男性使用 2 支 50mg、女性使用 1 支 50mg）計算本品藥費；另外建議者認為放寬使用 rt-PA 後，可減少病人接受動脈內血栓移除（EVT）及中風後照護之醫療費用，故依據國內外研究及健保支付標準推估相關費用之節省。
3. 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，然在病人數推估上需引用較多流行病學參數以致結果有不確定性，本報告以健保資料庫分析現行病人在發作 3 小時內使用 rt-PA 之情形，再參考相關文獻推估新增使用本品之人數；其他醫療費用節省部分，本報告認為建議者之參數引用大多合理，惟病人使用 rt-PA 後發展為輕至重度障礙之比例，建議者係根據臨床試驗中依計畫書族群（PP）的療效結果，本報告改採意圖治療族群（ITT）之結果作為保守分析。建議者與本報告之未來五年（113 年至 117 年）推估結果彙整如後表：

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品新增使用人數	每年約1,300人	第一年1,600人至 第五年1,700人
本品年度藥費 (藥費財務影響)	第一年增加3,700萬元至 第五年增加3,600萬元	第一年增加4,600萬元至 第五年增加5,000萬元
其他醫療費用節省*	每年約節省4,000萬元	第一年節省3,700萬元至 第五年節省4,000萬元
總額財務影響	第一年節省300萬元至 第五年節省310萬元	第一年增加870萬元至 第五年增加940萬元

\*節省動脈內血栓移除費用及中風後照護之醫療支出

# 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

本案藥品 Actilyse 主成分為 alteplase，目前經我國衛生福利部許可之適應症包含三項：(1) 急性冠狀動脈栓塞之血栓溶解、(2) 急性大片肺栓塞、(3) 急性缺血性中風之血栓溶解。目前我國全民健康保險（以下簡稱健保）已給付本案藥品用於 (1) 血管（不含腦血管）血栓與 (2) 急性缺血性腦中風（acute ischemic stroke, AIS），詳細健保給付規定呈現於附錄一。

今建議者申請擴增本案藥品用於 AIS 之給付範圍從「3 小時內使用」放寬至「4.5 小時內使用」。目前健保於「急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表」之收案及排除條件，詳見附錄二。

健保署於 2023 年 4 月函請查驗中心針對本案進行財務衝擊評估。有鑑於本案涉及給付條件之修訂，本報告另於療效評估部分，統整目前國內外相關臨床指引以及主要醫療科技組織之評估報告，以補充資料格式呈現評估結果，俾供後續審議會議參考。

### 二、 療效評估

#### (一) 疾病治療現況

腦中風是一種影響通往腦部及其內部血管的疾病，當供應腦部組織氧氣和營養物質的血管阻塞或破裂時，部分腦組織無法獲得所需血液，腦細胞會進一步死亡，導致神經功能喪失。腦中風的兩大主要類型為缺血性腦中風和出血性腦中風<sup>c</sup>，根據台灣的文獻資料[3-5]，缺血性腦中風約佔整體的 70 至 80%。造成缺血性腦中風的可能原因有血栓形成（thrombosis）、栓塞（embolism）<sup>d</sup>、全身低灌注（systemic hypoperfusion）或血液異常（blood disorders），前三者較為常見[2]。急性腦中風初期的徵兆可使用「BEFAST<sup>e</sup>」六字口訣辨識[6]，分別代表身體突

<sup>c</sup> 另有一類為短暫性腦缺血發作（transient ischemic attack, TIA）俗稱小中風。傳統以時間為基礎（time-based）的 TIA 定義為持續時間小於 24 小時的暫時性神經系統症狀；若以組織為基礎（tissue-based）的定義，TIA 為局部腦組織、脊髓或視網膜缺血引起的短暫神經功能障礙，沒有急性梗塞。缺血性腦中風則是基於神經病理學、神經影像學和/或臨床證據，認為病人具有永久性腦組織損傷[1]。大多數缺血性腦中風是由動脈血液的供應減少引起，因靜脈（排出腦部血液）阻塞而引起的類型較少[2]。

<sup>d</sup> 血栓形成通常是指局部的原位動脈阻塞，可能是由於動脈硬化或剝離等動脈壁疾病。栓塞是指來自其他部位的顆粒阻塞動脈血液流入腦組織[2]。

<sup>e</sup> 英文字母各自代表 Balance loss、Eyesight changes、Face drooping、Arm weakness、Speech difficulty、Time to call 911。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

然失去平衡、單眼或雙眼的視力突然模糊或出現複視或喪失、臉部歪斜或麻木、單側手臂無力或麻木、說話含糊不清或無法說話，以及若病人發生上述任一症狀，即使症狀消退，仍需立刻記下發生時間並叫救護車送醫。

急性腦中風病人到醫院後需立即進行多項評估及處置<sup>f</sup>，若病人診斷為 AIS，其中一項評估為決定病人是否適合接受再灌注治療（reperfusion therapy）。再灌注治療的目標是恢復已缺血但尚未梗塞之腦部區域的血流，藉此減少後續中風相關的失能與死亡率。目前研究證實有效的再灌注治療，包含靜脈內血栓溶解（intravenous thrombolysis, IVT）與機械性血管內血栓移除術（mechanical endovascular thrombectomy, EVT）<sup>g</sup>，其中可用於 IVT 的藥品成分為 alteplase 與 tenecteplase。Tenecteplase 目前在台灣沒有取得 AIS 的適應症，亦不在建議者申請擴增給付的成分，因此本報告不另討論。

此外，腦中風的嚴重程度亦為評估項目，許多量表皆透過神經學評估進行測量，其中美國國家衛生研究院建立的腦中風量表（National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）是經過驗證且目前使用最廣泛的量表之一。NIHSS 共評估 11 個項目（詳見附錄三）[8]，總分範圍從 0 至 42 分，分數越高代表嚴重程度越高，然而界定輕度、中度和重度腦中風的分數切點並無明確定義。儘管如此，NIHSS 目前仍為健保給付規定篩選適合接受再灌注治療的條件之一，例如 NIHSS 小於 4 分或大於 25 分的 AIS 病人無法使用健保的 IVT（詳見附錄二）；EVT 的健保給付條件（詳見附錄四）[9, 10]之一亦要求 NIHSS 需介於 8 至 30 分。

台灣腦中風醫學會於 2019 年、美國心臟學會（American Heart Association）與美國中風協會（American Stroke Association）於 2019 年及歐洲中風組織（European Stroke Organisation）於 2021 年皆有各自提出 AIS 病人上使用 IVT 的治療指引，各國亦有相關之許可適應症，詳細條件整理於表一。從表一可得知，檢核的項目多用於確認病人有無任何會增加出血風險的狀況，這些條件大略可區分成臨床症狀、個人病史/用藥史，以及血液學檢查結果三大面向。其中關於建議者提出的發作時間從「3 小時內」放寬至「4.5 小時內」此臨床條件方面，台灣與美國仿單皆核准於 3 小時內使用，但台灣仿單針對發作時間的排除條件為超過 4.5 小時，與健保的超過 3 小時略有不同。

臨床指引方面，台灣、美國及歐洲的指引皆建議可於發作時間 4.5 小時內使

<sup>f</sup> 評估和處置的面向包含穩定生命徵象（含血壓）、呼吸道和循環系統，快速取得準確的疾病史、神經學評估結果及腦部影像學結果，處理體液和電解質的問題，檢查血糖、吞嚥功能以及有無發燒，評估是否及早開始使用抗血小板治療、statin 藥物以及預防靜脈血栓的藥物[7]。

<sup>g</sup> 其他名稱包含機械取栓術（mechanical thrombectomy, MT）或血管內血栓移除術（endovascular thrombectomy, EVT），為求前後一致，本報告統稱為 EVT。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用。美國的指引對於在 3 至 4.5 小時內使用的病人（證據等級 Level B-R<sup>h</sup>），若有特定的條件（年齡 ≤ 80 歲、過去沒有糖尿病及中風病史、NIHSS ≤ 25、沒有正在使用任何口服抗凝血劑，且沒有影像學證據顯示超過 1/3 中大腦動脈區域有腦梗塞），其證據等級會更高（Level A<sup>j</sup>）。然而，無論符合上述條件與否，建議強度皆為 Class I（強烈建議，即益處>>>風險）。歐洲指引在 0 至 4.5 小時內使用（PICO 問題 1.1），亦建議使用 alteplase（證據品質：高；建議強度：強）。

對於發作時間在 3 至 4.5 小時內的病人，目前健保給付之治療僅有 EVT，且須符合 EVT 的給付條件（詳見附錄四）。而台灣指引針對可能或即將進行 EVT 之 AIS 病人（疑似或確診為大血管阻塞之 AIS），在進行 EVT 前，若符合進行 IVT 的條件，建議可先施打 IVT[11]。

---

<sup>h</sup> 證據等級 B-R: 1 篇以上證據品質中等的隨機對照試驗，或納入中等品質隨機對照試驗的統合分析。

<sup>j</sup> 證據等級 A: 超過 1 篇高證據品質的隨機對照試驗，或納入高品質隨機對照試驗的統合分析，或 1 篇以上隨機對照試驗搭配經高品質登錄性研究。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表一、針對急性缺血性腦中風靜脈注射 rt-PA 之國內外許可適應症、治療指引與給付規定<sup>k</sup> (V 表示有此條件, X 表示無此條件)

國家	許可適應症			治療指引 (針對 3 至 4.5 小時之建議)			現行健保給付規定
	台灣[12]	美國[13]	英國 <sup>l</sup> [16]	台灣 <sup>m</sup> [11]	美國[17]	歐洲[18]	台灣
<b>使用條件 (必須均為是)</b>							
發作時間	3 小時內	3 小時內	4.5 小時內	4.5 小時內	4.5 小時內 <sup>n</sup>	4.5 小時內	3 小時內
腦部 CT 無 ICH	V	V	V	V	V	V	V
≥ 18 歲	V (> 80 歲慎用)	V	V (≥ 16 歲; > 80 歲慎用)	V	V	V	V
<b>排除條件</b>							
<b>臨床症狀</b>							
發作時間	> 4.5 小時或不明	> 3 小時或不明	> 4.5 小時或不明	X	X	X	> 3 小時或不明
症狀已迅速改善或症狀輕微	V	X	V	V (NIHSS < 4 且無合併失能) <sup>o</sup>	X	V (無合併失能者)	V (NIHSS < 4)
臨床及/或適當之影像術評估為嚴重之中風	V	X	V (NIHSS > 25)	V (NIHSS > 25) 且 CT 顯示超過 1/3 中大腦動脈區域梗塞	X	X	V (NIHSS > 25)
發作時併發癲癇	V	X	V	X	X	X	V

<sup>k</sup> 此表格之內容亦參考 2019 年台灣腦中風學會發表之急性缺血性腦中風靜脈血栓溶解治療指引[11], 其中的表 1「台灣、歐盟、美國與日本仿單禁忌症及美國、日本兩國治療指引之比較」。此外, 指引建議部分並未區分建議強度, 僅考量條件有無。

<sup>l</sup> 由於歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的網站[14]未尋獲仿單, 此欄的內容來自英國藥物及保健產品管理局 (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 網站[15]公告之仿單 (Summary of Product Characteristics, SPC)。

<sup>m</sup> 根據台灣指引[11]中的表 3「施行靜脈血栓溶解治療前的檢核表」, 使用條件另需「有 NIHSS 評估」及「簽署同意書」。

<sup>n</sup> 根據美國指引[17]中 Table 8 之建議, 發作時間 3 至 4.5 小時內可使用 alteplase 的病人需同時具備以下條件: 年齡 ≤ 80 歲、過去沒有糖尿病及中風病史、NIHSS ≤ 25、沒有正在使用任何口服抗凝血劑, 且沒有影像學證據顯示超過 1/3 中大腦動脈區域有腦梗塞。若發作時間在 3 小時內, 則僅需 18 歲以上, 亦不限中風嚴重度。

<sup>o</sup> 意即針對症狀輕微或迅速改善的 AIS 病人, 經診治醫師判斷合併有失能狀況, 且無禁忌症時, 可考慮於腦中風發作 3 小時內施打 IVT。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

國家	許可適應症			治療指引 (針對 3 至 4.5 小時之建議)			現行健保給付規定
	台灣[12]	美國[13]	英國 <sup>1</sup> [16]	台灣 <sup>11</sup> [11]	美國[17]	歐洲[18]	台灣
活動性內出血	V	V	V	X	X	X	V
顱內腫瘤、動/靜脈畸形或血管瘤	V	V	V	V(顱內腫瘤、血管瘤)	X	X(未破裂顱內動脈瘤可施打)	V
SBP > 185 mmHg 或 DBP > 110 mmHg, 或需要積極的治療(靜脈給藥)以降低血壓至前述界限以下	V	X	V	V(經治療仍超過 185/110 mmHg)	V(經治療仍超過 185/110 mmHg)	V(經治療仍超過 185/110 mmHg)	V
嚴重且未被控制的動脈高血壓	V	V	V				V
血糖 < 50 mg/dL 或 > 400 mg/dL	V	X	V	V	V(之後有恢復正常則可施打)	X	V
嚴重肝病, 包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓(食道靜脈曲張)及急性肝炎	V	X	V	X	X	X	V
出血性視網膜病變, 如糖尿病性或其他出血性眼疾	X	X	X	X	X	X	V
細菌性心內膜炎, 心包炎	V	X	V	V(僅心內膜炎)	V(細菌性心內膜炎)	V(細菌性心內膜炎)	V
急性胰臟炎	V	X	V	X	X	X	V
易出血之腫瘤	V	X	V	X	V	X	V
主動脈剝離	X	X		V	V	V	X



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

國家	許可適應症			治療指引 (針對 3 至 4.5 小時之建議)			現行健保給付規定
	台灣[12]	美國[13]	英國 <sup>1</sup> [16]	台灣 <sup>11</sup> [11]	美國[17]	歐洲[18]	台灣
<b>個人病史/用藥史</b>							
最近 3 個月內有中風病史或有嚴重頭部創傷	V	V (近 3 個月內有顱內或脊柱手術, 或嚴重頭部創傷)	V	V (兩者都有才排除)	V	X	V
CNS 損害之病史 (腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱手術)	V		V	X			V
過去 10 天內曾動過大手術或嚴重創傷、最近頭部或顱部曾發生創傷	V		V (過去 3 個月曾動過大手術或嚴重創傷)	X	V	V (過去 14 天曾動過大手術)	V
過去曾中風且合併糖尿病	V	X	V	X	X	X (特定病人可以施打)	V
目前或過去 6 個月內有顯著的出血障礙、易出血體質	V	V	V	X	X	X	V
懷疑或證實包括 SAH 之 ICH 或其病史	V	V (須為證實之 SAH)	V (即使 CT 正常, 疑似 SAH 也算)	V (自發性 ICH 病史)	V	X (特定病人可以施打)	V
過久的或創傷性的 CPR (超過 2 分鐘)、分娩、過去 10 天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺	V	X	V	X	X	X	V
最近 3 個月內曾患胃腸道潰瘍	V	X	V	V (最近 21 天有胃腸道潰瘍或食道靜脈曲張出血)	V (最近 21 天有胃腸道出血或腫瘤)	X	V
對主成分或賦型劑過敏	V	X	V	V	X	X	V
中風發作前 24 小時內使用	X	X	X	V	V	X	X

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

國家	許可適應症			治療指引 (針對 3 至 4.5 小時之建議)			現行健保給付規定
	台灣[12]	美國[13]	英國 <sup>1</sup> [16]	台灣 <sup>11</sup> [11]	美國[17]	歐洲[18]	台灣
LMWH							
中風發作前 48 小時內曾服用 NOAC	X	X	X	V	V	V (且沒有特定凝血功能檢測結果)	X
正使用 GP IIb/IIIa 受體抑制劑	X	X	X	V	V	X	X
<b>血液學檢查</b>							
中風發作前 48 小時內使用 heparin，目前 aPTT 過高	V	X	V	V	V	X	V
血小板 < 10 <sup>5</sup> /mm <sup>3</sup>	V	X	V	V (及其他凝血指數異常，包括 INR > 1.7、aPTT > 40 秒、PT > 15 秒)	V	V (<10 <sup>11</sup> /L)	V
正接受口服抗凝血劑 warfarin 且 INR > 1.3	V	X	V	V (INR > 1.7)	V (INR > 1.7 或 PT ≥ 15 秒)	V (INR > 1.7)	V
<b>其他</b>							
其他會增加出血危險狀況	X	X	X	X	X	V (過去 7 天發生亞急性 ST 段上升之心肌梗塞)	V (如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者)
符號：V 表示有列此條件，X 表示未列此條件。							
縮寫：CT, computed tomography; ICH, intracranial hemorrhage; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CNS, central nervous system; SAH, subarachnoid hemorrhage; ICH, intracerebral hemorrhage; CPR, cardiopulmonary resuscitation; LMWH, low molecular weight heparin; NOAC, non-vitamin K antagonist							

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

國家	許可適應症			治療指引 (針對 3 至 4.5 小時之建議)			現行健保給付規定
		台灣[12]	美國[13]	英國 <sup>1</sup> [16]	台灣 <sup>11</sup> [11]	美國[17]	歐洲[18]
oral anticoagulants; GP, glycoprotein; aPTT, activated partial thromboplastin time; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time							

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 alteplase 是一種以基因重組技術製成的人類組織型胞漿素原活化酶（即 rt-PA, recombinant human tissue-type plasminogen activator），可直接將胞漿素原活化成胞漿素。Alteplase 在循環系統中不具活性，與纖維蛋白結合時才被活化，促使胞漿素原轉化成胞漿素，進而將纖維蛋白之血塊溶解。Alteplase 的總劑量為 0.9 mg/kg（最大劑量為 90 mg），並以總劑量的 10% 為起始劑量透過靜脈注射（bolus）給予，剩餘的量以靜脈輸注（infusion）60 分鐘[12]。

經於世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）網站之 ATC/DDD<sup>P</sup> Index 頁面查詢，alteplase 之 ATC 代碼為 B01AD02，B01AD 代表抗凝血劑中屬於酵素類的藥物。其他同屬 B01AD 的藥品有下列 11 項成分：streptokinase、anistreplase、urokinase、fibrinolysin、brinase、reteplase、saruplase、ancrod、drotrecogin alfa (activated)、tenecteplase 及 protein C。上述藥品中，僅有本案藥品於我國健保可給付在急性缺血性中風之血栓溶解。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」網頁，以「急性缺血性中風」、「血栓溶解」作為適應症之關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」進行查詢，並同步對照前述指引及現行健保藥品給付規定，本報告認為目前於我國健保可用於「急性缺血性中風之血栓溶解」的藥品僅有本案藥品 alteplase，其健保給付規定呈現於附錄一。

### (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，或各國許可證主管機關公告之相關報告，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	於 2022 年 6 月公告。
PBAC（澳洲）	至 2023 年 5 月 11 日止，查無相關公開評估報告。
NICE（英國）	於 2012 年 9 月 26 日公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2012 年 6 月 11 日公告。 TGA 審查報告：於 2011 年 1 月公告。
建議者提供之資料	於 2023 年 4 月 24 日收訖。

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

<sup>P</sup> ATC 為 anatomical therapeutic chemical 之縮寫，代表解剖學治療學及化學分類代碼；DDD 為每日定義劑量（defined daily dose）之縮寫，表示為該藥物用於成人的每天平均維持劑量。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院；SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；TGA 為 Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration 澳洲衛生暨老年部的醫療產品管理局。

### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2023 年 5 月 11 日止，於 CADTH 之公開網頁[19]輸入關鍵字“alteplase”，查獲一份 2022 年 6 月公告之醫療科技評估報告(Health Technology Review—Rapid Review with Expert Input)[20]，內容為本案藥品用於 AIS 之臨床療效及安全性的快速文獻回顧(rapid review)。此快速文獻回顧的研究問題有 2 個，依給予 alteplase 的時間點區分為「發作後 3 小時內給予」以及「發作後 3 至 4.5 小時內給予」。由於本案評估範圍為「發作後 3 至 4.5 小時內給予」，因此本報告僅摘錄相關重點如後。

#### (1) 快速文獻回顧總結

關於在「發作後 3 至 4.5 小時內給予」alteplase 於成年 AIS 病人的臨床療效與安全性，快速文獻回顧的總結如後。

- A. 此篇快速文獻回顧共納入 3 篇系統性文獻回顧 (systematic review, SRs) [21-23] 以及 5 篇相關文獻[24-28] (涉及 3 個 RCTs)。這 8 篇文獻發表的年份為 2014 至 2021 年，提及的指標有死亡率、有症狀顱內出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)、神經功能和不良反應 (adverse events, AEs)。3 篇 SRs 納入的試驗包含 ATLANTIS A、ATLANTIS B、ECASS II、ECASS III、NINDS、PRISMS 和 WAKE-UP，分別在幾個不同的時間點給予 alteplase。5 篇相關文獻中，其中 1 篇為 TESPI 試驗 [27]，是研究 3 小時內；另 1 篇是 ECASS III 試驗的再分析(re-analysis)結果<sup>9</sup> [24]，是研究 3 至 4.5 小時內；其他 3 篇是關於 IST-3 試驗 (6 小時內) [25, 28] 以及它的次族群分析 (0 至 3 小時和 3 至 4.5 小時) [26]。
- B. 根據此快速文獻納入的文獻，在發作時間 3 至 4.5 小時內給予 alteplase，與標準治療相比，可能會導致以下結果：
  - (a) 死亡率：3 個月後的死亡率幾乎沒有 (little-to-no) 差別[22, 24]；ECASS III 試驗的再分析結果[24]顯示 7 天後的死亡率幾乎沒有差別，但 IST-3 試驗的次族群分析[26]則認為會增加死亡率。
  - (b) 腦出血：36 小時後的腦出血幾乎沒有差別[22]；ECASS III 試驗的再分析結果顯示 7 天後的腦出血在 alteplase 組顯著較多[24]，但 IST-3 試驗的次族群分析認為會增加腦出血[26]。

<sup>9</sup> ECASS III 試驗再分析的目的為校正原本試驗介入組和對照組基期特徵 (有中風史的比例、NIHSS) 不平衡，以解決上述可能干擾研究結果的問題。分析方式有三種，分別為多變項分析、配對和分層分析，並對缺失數據進行敏感度分析。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (c) 神經功能及獨立性：6個月後的神經功能及獨立性沒有差別[26]；ECASS III試驗的再分析結果顯示3個月後的神經功能沒有差別[24]，然而其他證據認為神經功能會改善[22]。

### C. 討論

- (a) 納入研究具有一些方法學上的限制，例如缺乏盲性（blinding）[25-28]以及對指標（例如神經功能）的測量和彙報方式不一致[21-24, 26, 27]。
- (b) 一些納入之研究的作者自行揭露有從 alteplase 的藥商獲得資金或資源、參與多項中風的臨床試驗，或是擔任文獻綜述（review articles）的作者，而這些文獻綜述納入了前述的試驗。
- (c) 儘管多數研究的分析結果顯示，兩組之間在評估指標幾乎沒有差異，但這些結果通常具有很大的不確定性（即信賴區間較寬），且可能會隨著高品質、檢定力足夠的研究納入而改變。
- (d) ECASS III試驗的再分析，可能會使得研究人員和臨床醫師考慮其他試驗是否也需要重新分析數據，若有執行，可能會減少潛在的偏誤（例如研究人員潛在的利益衝突）。
- (e) 未來的新研究可藉由確保所有受試者和研究人員的盲性、調查研究組別間的不平衡，以及採用不隸屬於藥商的研究人員和資源，將潛在偏誤最小化，進而增加研究的內部效度（internal validity）。
- (f) 研究者和臨床醫師團體可以討論如何將功能指標的回報一致化（例如：何種程度的獨立性會被認為是有益指標），以便研究可以互相比較。若中風試驗具有一個黃金標準的指標（a gold standard outcome），則該指標應持續應用在未來的研究中。若在此方面努力，未來的統合分析將可以納入新的文獻，並能更清楚地了解 alteplase 在治療 AIS 的地位。

- D. 綜上所述，由於現有的研究具有偏誤風險（risk of bias）以及對治療效果的估計不精確，導致現有的證據存在很大的不確定性。在解釋此篇 SR 的結果時，應考慮到納入文獻的限制及其結果的不確定性。

### (2) SR 方法

#### A. 文獻搜尋

一位資訊專家在一些重要的文獻來源（包含 MEDLINE、Cochrane Database of Systematic Reviews、International HTA Database、加拿大及主要國際醫療科技組織的網站）進行有限的文獻搜索，以及在網路進行目標明確的檢索（a focused internet search）。檢索策略包含控制詞彙<sup>†</sup>（controlled vocabulary）及關鍵字。主要的檢索概念為 alteplase

<sup>†</sup> 例如美國國家醫學圖書館（National Library of Medicine，簡稱 NLM）的醫學主題詞（Medical Subject

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

和缺血性中風 (ischemic stroke)，並使用 CADTH 開發的文獻篩選器 (search filters) 擷取醫療科技評估報告 (health technology assessments, HTAs)、SRs、統合分析 (meta-analyses, MAs)、網絡統合分析 (network meta-analyses, NMAs)、隨機分派試驗 (randomized controlled trials, RCTs)、臨床對照試驗 (controlled clinical trials) 等研究設計的文獻。檢索範圍僅限制在人類、發表語言為英文、發表時間在 2014 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 19 日的文獻。

### B. 文獻納入的方式及條件

一位研究者會對文獻進行篩選。第一階段的篩選會審視標題和摘要，潛在相關的文獻會被保留，並評估是否符合納入條件。最後會依據表二的條件選擇要納入的全文文獻。符合 SR 條件的主要研究和試驗會被摘錄相關的資訊。

表二、系 CADTH 快速文獻回顧之納入條件 (PICOS)

條件	說明
Population	成年 AIS 病人
Intervention	問題 1：症狀發作的 3 小時內 IV 給予 alteplase 問題 2：症狀發作的 3 至 4.5 小時內 IV 給予 alteplase
Comparator	問題 1 和問題 2：沒有 alteplase 的標準治療或安慰劑
Outcomes	問題 1 和問題 2：臨床療效 (例如：神經學指標、無症狀狀態、無失能狀態)、安全性 (例如：全因性死亡率、AEs、出血、ICH、sICH)
Study designs	HTAs、SRs、RCTs
縮寫：AIS, acute ischemic stroke; IV, intravenous; AEs, adverse events; ICH, intracranial hemorrhage; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; HTAs, health technology assessments; SRs, systematic reviews; RCTs, randomized controlled trials。	

### C. 文獻排除條件

- (a) 不符合表二條件或是重複的文獻。
- (b) 若研究涉及其他非 alteplase 的 rt-PA、比較不同劑量的 alteplase、比較不同時間給予 alteplase、對發作時間不明的病人給予 alteplase，或是使用含 alteplase 的合併治療等。
- (c) 若某些 SRs 納入了所有相關的研究，但這些研究亦在更近期或更全面的其他 SRs 被收錄，那麼較早的 SRs 會被排除。
- (d) 若某些主要研究被收錄在 1 或多篇已納入的 SRs，那麼這些主要研究各自的文獻會被排除。

### D. 個別研究的評讀

Headings，簡稱 MeSH)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻的方法學品質會由一位研究者評讀，會使用以下兩項評估工具作為指引：針對 SRs 使用 A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (簡稱 AMSTAR 2)，RCTs 則使用 the Downs and Black checklist。

### (3) SR 結果及證據摘要

文獻檢索共識別出 737 篇，篩選標題和摘要後共排除 674 篇文獻，63 篇來自電子文獻搜尋的潛在相關文獻會進入全文審查，0 篇潛在相關文獻是來自灰色文獻 (grey literature)。最後 55 篇文獻因各種原因 (例如：不相關的介入組、不相關的比較組、不相關的研究設計、已經被包含在其他 SRs 等) 被排除，共有 8 篇文獻符合納入條件。其中有 1 篇 SRs[22]和 2 篇 RCTs[24, 26]與「3 至 4.5 小時」相關，各研究的簡介如表三所示，相關數據則呈現於表四。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表三、與「發作時間 3 至 4.5 小時內給予 alteplase」相關的研究介紹

第一作者 (年份); 國家	研究設計	族群特徵	介入組與對照組	臨床指標	追蹤時間
Chen (2020) [22]; 中國	SR、MA 和 NMA: 納入 12 個 RCTs, 其中 7 個與本 SR 相關, 包含 ATLANTIS A、NINDS、ECASS II、ECASS III、WAKE-UP	AIS 病人, 試驗人數介於 61 至 730 位, 平均年齡為 60 至 69 歲	介入組: 3 小時內或 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 0.9 mg/kg  對照組: 安慰劑組	功能指標、sICH、死亡率	最長至 3 個月
Alper (2020) [24]; 美國	ECASS III 試驗 (一個多中心、雙盲的 RCTs, 簡介如表五) 的再分析	821 位 AIS 成人, 且沒有 ICH、非嚴重中風、發作時沒有癲癇、沒有同時有中風和糖尿病病史、沒有正在接受抗凝血治療、過去 3 個月內沒有手術或創傷 - 介入組: 平均 64.7 歲 (SD 12.1), 男性 63.2% - 對照組: 平均 65.6 歲 (SD 11.0), 男性 57.3%	介入組: 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 0.9 mg/kg  對照組: 安慰劑組	- 7 天後的 sICH - 7 天後和 90 天後的整體死亡率 - 90 天後的神經功能指標	
Lindley (2015) [26]; 澳洲	IST-3 試驗 (多中心、開放式的 RCT) 的次族群分析	納入條件: 臨床上定義的急性缺血性中風  排除條件: TIA、結構性腦損傷、ICH、重大創傷、手術、21 天內曾有泌尿道或胃腸道出血、7 天內有不可按壓部位動脈穿刺、凝血功能缺陷、正在使用 heparin、正在懷孕或哺乳、14 天內曾接受中風或血栓溶解治療、日常生活無法自理、致命的疾病、血壓過低或過高、血糖過低或過高	介入組: 3 小時內 (n=431) 或 3 至 4.5 小時內 (n=577) 給予 alteplase 0.9 mg/kg 加上標準最佳治療  對照組 (n=418 或 600): 標準最佳治療	- 7 天後的 sICH - 7 天後的全因性死亡率 - 6 個月後的神經功能指標	
縮寫: SR, systematic review; MA, meta-analysis; NMA, network meta-analysis; AIS, acute ischemic stroke; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; RCTs, randomized controlled trials; ICH, intracranial hemorrhage; SD, standard deviation; TIA, transient ischemic attack。					

**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

表四、與「發作時間 3 至 4.5 小時內給予 alteplase」相關的研究結果

第一作者 (年份)	試驗	療效估計	P 值	
<b>7 天後的整體死亡率</b>				
Alper (2020) [24]	ECASS III 的再分析	RR* = 1.06 (95% CI, 0.50 至 2.28)	0.877	
		RR† = 1.05 (95% CI, 0.49 至 2.22)	0.902	
Lindley (2015) [26]	IST-3	OR‡ = 1.82 (99% CI, 1.07 至 3.10)	NR	
<b>3 個月後的整體死亡率</b>				
Alper (2020) [24]	ECASS III 的再分析	RR* = 1.05 (95% CI, 0.65 至 1.69)	0.846	
		RR† = 0.99 (95% CI, 0.61 至 1.60)	0.953	
Chen (2020) [22]	ATLANTIS A、NINDS、ECASS II、ECASS III、WAKE-UP	OR (pooled) § = 0.74 (95% CI, 0.49 至 1.13)	NR	
<b>36 小時後的 sICH</b>				
Chen (2020) [22]	ATLANTIS A、NINDS、ECASS II、ECASS III、WAKE-UP	OR (pooled) § = 2.49 (95% CI, 0.83 至 7.43)	NR	
<b>7 天後的 sICH</b>				
Alper (2020) [24]	ECASS III 的再分析 <sup>s</sup>	RR* (ECASS II 定義) = 2.33 (95% CI, 1.08 至 5.01)	0.030	
		RR† (ECASS II 定義) = 2.17 (95% CI, 1.01 至 4.64)	0.041	
		RR* (NINDS 定義) = 2.37 (95% CI, 1.31 至 4.29)	0.004	
		RR† (NINDS 定義) = 2.32 (95% CI, 1.23 至 4.39)	0.007	
Lindley (2015) [26]	IST-3	OR‡ = 6.30 (99% CI, 2.16 至 18.34)	NR	
<b>3 個月後的神經功能指標</b>				
Alper (2020) [24]	ECASS III 的再分析	無症狀狀態 (mRS 為 0)	RR* = 1.11 (95% CI, 0.88 至 1.39)	0.395
			RR† = 1.19 (95% CI, 0.94 至 1.50)	0.140
		無失能狀態 (mRS 為 0 至 1)	RR* = 1.05 (95% CI, 0.95 至 1.16)	0.324
			RR† = 1.09 (95% CI, 0.96 至 1.24)	0.163
	無依賴狀態	RR* = 1.01 (95% CI, 0.95 至 1.06)	0.848	

<sup>s</sup> ECASS III 定義的 sICH 為任何伴隨神經功能惡化 (NIHSS 分數比基線或最初 7 天的最低值高出 4 分以上) 的顱內出血, 或任何導致死亡的顱內出血, 且顱內出血必須被判定為神經功能惡化的主因; ECASS II 定義的 sICH 與 ECASS III 定義相同, 只是不要求顱內出血和神經功能惡化或死亡之間需有因果關係; NINDS 定義的 sICH 為先前電腦斷層掃描 (於中風發作後的 24 小時和 7 至 10 天內) 沒有發現顱內出血, 但之後懷疑有出血或有任何分數的神經功能下降。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

		(mRS 為 0 至 2)	RR <sup>†</sup> =1.04 (95% CI, 0.95 至 1.14)	0.397
		巴氏量表≥95	RR <sup>*</sup> =1.00 (95% CI, 0.95 至 1.06)	0.949
			RR <sup>†</sup> =1.04 (95% CI, 0.94 至 1.14)	0.463
		有利的神經學指標 (NIHSS 0 或 1)	RR <sup>*</sup> =1.05 (95% CI, 0.95 至 1.16)	0.375
			RR <sup>†</sup> =1.09 (95% CI, 0.95 至 1.23)	0.214
		獨立性 (GOS 為 1)	RR <sup>*</sup> =1.03 (95% CI, 0.93 至 1.15)	0.568
			RR <sup>†</sup> =1.07 (95% CI, 0.94 至 1.21)	0.310
		整體神經功能指標	RR <sup>*</sup> =1.14 (95% CI, 0.87 至 1.50)	0.335
Chen (2020) [22]	ATLANTIS A、NINDS、ECASS II、ECASS III、WAKE-UP；有利指標為 mRS 0 至 1		OR (pooled) §=1.18 (95% CI, 1.05 至 1.32)	NR
<b>6 個月後的神經功能指標</b>				
Lindley (2015) [26]	IST-3	功能指標 (OHS 為 0 至 2)	OR <sup>‡</sup> =1.06 (99% CI, 0.78 至 1.44)	NR
縮寫：RR, relative risk; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NR, not reported; mRS, modified Rankin Scale <sup>†</sup> ; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; GOS, Glasgow Outcome Scale; OHS, Oxford Handicap Scale (牛津失能量表)。				
*模型納入校正的因子包含 NIHSS 分數、治療分組、中風病史、其他在基期不平衡的共變項。				
†依 NIHSS 分數和中風病史進行分層分析。				
‡校正年紀、NIHSS 分數和隨機分派的時間。				
§沒有說明是否有校正。				

### 2. PBAC (澳洲)

至 2023 年 5 月 11 日止，於 PBAC[29]與藥品給付計畫(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 收載進程[30]的網站輸入關鍵字 alteplase，皆無尋獲相關報告。

### 3. NICE (英國)

至 2023 年 5 月 11 日止，於 NICE 之公開網頁[31]輸入關鍵字 alteplase，查獲一份 2012 年 9 月公告之評估報告[32]以及一份 2022 年 4 月更新之指引[33]。評估報告與指引的相關重點摘要如後。

<sup>†</sup> mRS 全名為 modified Rankin Scale，是一個有 7 個等級的功能量表，分數從 0 至 6，0 分代表沒有症狀，6 分代表死亡。1 至 5 分依序代表沒有明顯失能症狀、輕度失能、中度失能、中重度失能和重度失能並需要他人全程照護。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 評估報告

#### (1) 建議內容

建議給付 alteplase 在 AIS 的成人，於症狀發作的 4.5 小時內<sup>u</sup>越早給予越好，前提是病人須先以適當的影像學技術排除有 ICH 的情形。

#### (2) 建議理由

委員會表示在 AIS 症狀發作的 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 是有效的，因為 alteplase 可以降低病人失能的機率；在 0 至 4.5 小時內給予 alteplase 亦可以降低死亡或生活依賴 (dependence) 的機率。委員會同意 alteplase 與標準治療相比，不是比具有優勢 (dominated)，就是 ICER<sup>v</sup> 會小於 10,000 英鎊/QALY gained，兩者擇一，取決於治療時間 (time-to-treatment window) 為何。委員會總結，在 NHS 資源下於症狀發作的 0 至 4.5 小時內給予 alteplase，會具有成本效益。

#### (3) 主要相對療效證據

英國廠商 (Boehringer Ingelheim) 提交的證據主要聚焦於發作時間 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 的研究，而唯一直接相關的試驗為 ECASS III，簡介如前述表五。其他間接相關的試驗<sup>w</sup>有 ATLANTIS A 和 B、ECASS II，廠商在敏感度分析<sup>x</sup>使用這些試驗 3 至 4.5 小時的次族群數據。委員會注意到發作時間在 0 至 3 小時沒有新的試驗發表，與 2007 年 NICE technology appraisal guidance 122 報告中的文獻相同。委員會表示 ECASS III 試驗的方法學品質良好 (good)，提供了穩健的療效證據。

ECASS III 共納入 821 位受試者，其中有 22 位來自英國。Alteplase 組 (n=418) 和安慰劑組 (n=403) 的基期特徵相似，但初始中風嚴重程度 (NIHSS 分數) 和具有過去中風病史的比例皆是安慰劑組統計上顯著較高。

<sup>u</sup> 英國在 2002 年 9 月核准 alteplase 用於治療症狀發作 3 小時內的 AIS。2012 年 3 月 14 日廠商 (Boehringer Ingelheim) 收到 MHRA 核准延長發作時間至 4.5 小時內。

<sup>v</sup> ICER 代表遞增成本效果比值，英文全名 incremental cost-effectiveness ratio。QALY 代表經健康生活品質校正生命年，英文全名 quality-adjusted life year。

<sup>w</sup> ATLANTIS (Thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke) A 和 B、ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) II 皆為多中心、雙盲、安慰劑對照的隨機分派試驗，皆會於 90 天追蹤療效指標，但 alteplase 給予時間不同，5 小時內的為 ATLANTIS B，6 小時內的有 ATLANTIS A 和 ECASS II。ATLANTIS 在北美洲執行試驗，ECASS 在歐洲 (含英國)、澳洲及紐西蘭。

<sup>x</sup> 廠商提到，在這些試驗執行隨機分派前，用於分組的因子 (即發作時間) 並沒有被具體說明。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Alteplase 組在校正前後，90 天失能的有利結果<sup>y</sup>皆顯著優於安慰劑組。在 90 天死亡或生活失能的比例，兩組沒有顯著差異。而 90 天整體指標的有利結果，亦是 alteplase 組統計上顯著較高。安全性方面，alteplase 組顯著較高的指標有任何 ICH 及 sICH，90 天的整體死亡率和有症狀的腦水腫兩組沒有統計上顯著差異。綜合上述結果，委員會表示在發作時間 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 是對 AIS 有效的治療，因為可以減少失能的機率。

此外，英國廠商另執行統合分析來計算 alteplase 組在三個治療區間（0 至 3 小時、3 至 4.5 小時、0 至 4.5 小時）在三個指標的相對風險（90 天內全因性死亡率、90 天內死亡或生活依賴、10 天內 sICH）。關於治療區間 0 至 3 小時，廠商使用 ECASS II 和 NINDS<sup>z</sup>的數據；3 至 4.5 小時的數據來自 ECASS III；0 至 4.5 小時的數據來自 ECASS II、ECASS III 和 NINDS。三個試驗之間在「全因性死亡率」以及「死亡或失能」這兩個療效指標的異質性低，但在 sICH 的異質性為中度。委員會認為納入的試驗皆有良好的（good）方法學品質，且有足夠相似的研究設計及結果。

統合分析的詳細數據如表五所列。Alteplase 組在三個治療區間的「90 天內全因性死亡率」皆與安慰劑組沒有統計上顯著差異。「90 天內死亡或生活依賴」在 3 至 4.5 小時組沒有顯著差異，但在 0 至 3 小時和 0 至 4.5 小時皆是 alteplase 組有統計顯著較佳。在「10 天內 sICH」方面，alteplase 組在 3 至 4.5 小時和 0 至 4.5 小時皆有較高的風險，兩組在 0 至 3 小時則沒有統計上顯著差異。

委員會總結在發作時間 0 至 4.5 小時內給予 alteplase 對 AIS 的治療有效，因為可以降低死亡或生活依賴的機率。然而委員會指出，alteplase 組在三個治療區間（0 至 3 小時、3 至 4.5 小時、0 至 4.5 小時）的 90 天全因性死亡率，與安慰劑組皆無統計上顯著差異，因此一致認為目前 alteplase 在改善存活方面的效果尚未證實。

表五、英國廠商統合分析結果

RR (95% CI, p)	0 至 3 小時	3 至 4.5 小時	0 至 4.5 小時
<b>90 天內全因性死亡率</b>	1.05 (0.55 至 2.03, p=0.88)	0.82 (0.50 至 1.33, p=0.42)	0.89 (0.67 至 1.18, p=0.41)
<b>90 天內死亡或生活依賴</b>	0.81 (0.72 至 0.92, p=0.002)	0.87 (0.73 至 1.05, p=0.01)	0.83 (0.75 至 0.92, p=0.002)

<sup>y</sup> 以 modified Rankin Scale 評估。0 或 1 分被歸類為有利結果 (favorable outcome)，2 至 6 分被歸類為不利結果 (unfavorable outcome)，分數遺漏則會被歸類在 non-favorable outcome。

<sup>z</sup> NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) I 和 II 為多中心、雙盲、安慰劑對照的隨機分派試驗，alteplase 給予時間為 3 小時內，於 90 天追蹤療效指標，試驗執行地點為北美洲。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	p=0.002)	p=0.14)	p<0.001)
<b>10 天內 sICH</b>	3.94 (0.61 至 25.47 , p=0.15)	4.82 (1.06 至 21.87 , p=0.04)	4.18 (1.39 至 12.53 , p=0.01)
縮寫：RR, relative risk; CI, confidence interval; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage。			

AEs 方面，委員會注意到 ECASS III（發作時間 3 至 4.5 小時）以及廠商的統合分析結果（發作時間 0 至 4.5 小時）皆顯示 alteplase 組有較高比例的 10 天內 sICH；儘管如此，委員會指出 ECASS III 試驗中 sICH 的實際人數不多。委員會總結，雖然 alteplase 組 sICH 的風險較高，但會被其顯著改善的有利結果抵銷，不過 sICH 仍是一個需要納入在 alteplase 成本效益模型的不良事件。

#### (4) 其他臨床實務相關考量

委員會認為在許可適應症外（小於 18 歲及大於 80 歲）的英格蘭和威爾斯病人使用 alteplase 可能具有潛在效益，但委員會理解他們只能依據 alteplase 目前的許可適應症給予建議。

#### (5) 病友團體意見或倫理相關議題

病友團體表示 alteplase 的重要好處為可能減少中風引起的長期失能，這會影響病人及其家屬、照顧者和朋友的生活品質。

### 指引

此份 NICE 指引[33]關於 alteplase 的建議為編號 1.4.1，內容為建議 alteplase 於許可適應症範圍內用於 AIS 之成人（16 歲以上），需盡快於症狀發作時間的 4.5 小時內給予，且必須排除（經適當影像學技術確認）有 ICH 的病人。

#### 4. 其他實證資料

其他醫療科技組織報告另查詢蘇格蘭 SMC；法規單位方面，本報告經查詢美國 FDA、歐盟 EMA、澳洲 TGA 後，僅於 TGA 查獲審查報告，以下針對 SMC 報告及 TGA 報告進行重點摘錄。

##### (1) SMC（蘇格蘭）

至 2023 年 5 月 11 日止，於 SMC 之公開網頁[34]輸入關鍵字 alteplase，查獲兩份評估報告（分別於 2004 年 3 月與 2012 年 6 月公告）。由於 2012 年 6 月之報告[35]與本案較相關（討論擴增給付範圍至發作時間在 3 至 4.5 小時內的 AIS 病

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

人)，因此僅摘要該份報告之重點如後。

### A. 建議內容

委員會建議擴增 alteplase 之給付範圍至發作時間在 3 至 4.5 小時內的 AIS 病人。由於 alteplase 的治療效果有時間依賴性 (time-dependent)，病人越早接受治療，獲得有利結果的可能性越高。因此 alteplase 需盡快於症狀發作的 4.5 小時內給予，前提是病人須沒有 ICH 的證據 (需透過適當的影像學技術證實，例如腦部 CT 或其他對出血診斷敏感的影像學方法)。

### B. 建議理由

延長 alteplase 治療時間 (time window) 的證據來自一項安慰劑對照的研究。與安慰劑組相比，有顯著較多的 alteplase 組病人在三個月時不具有症狀或沒有明顯的失能症狀。

### C. 主要療效證據

英國廠商 (Boehringer Ingelheim) 提交審查的文獻為一項隨機分派、雙盲且安慰劑對照的研究 (樞紐試驗 ECASS III) [36]，並以一項回溯性世代研究[37]的數據佐證。

根據樞紐試驗的結果，與安慰劑組(45%，n=182/403)相比，alteplase 組(52%，n=219/418)在三個月時的失能評分比例 (mRS) 方面，有顯著較多的有利結果，絕對差為 7.2%，校正後的 OR 為 1.42，95% CI 為 1.02 至 1.98。次要療效指標整合結果<sup>aa</sup>方面，alteplase 組的有利結果優於安慰劑組，OR 為 1.28，95% CI 為 1.00 至 1.65。然而，ECASS III 試驗中兩組的基期特徵有一些不平衡，分別為具有中風病史的比例 (alteplase 組 7.7%，安慰劑組 14%) 和基期的 NIHSS 平均分數 (alteplase 組 10.7，安慰劑組 11.6)，此差異可能會混淆研究結果。在主要療效指標的 OR 有校正「NIHSS 分數」和「症狀發作至開始治療的時間」。

另一項回溯性世代研究[37]共納入 12,529 位來自一個登錄資料庫 (Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry，簡稱 SITS-ISTR) 的病人，並依據接受 alteplase 的時間將病人區分為兩組：3 小時內 (n=11,865) 與 3 至 4.5 小時內 (n=664)，且於治療後的三個月以 mRS 評估恢復程度。兩組在恢復良好 (0 或 1 分) 的 OR 為 1.01 (95%信賴區間為 0.93 至 1.10)，具有獨立功能性 (0 至 2 分) 的校正後 OR 為 0.93 (95%信賴區間為 0.84

<sup>aa</sup> 整體指標，整合包含 mRS 與神經學、功能量表。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至 1.03)，兩個指標皆沒有統計上顯著差異。

在樞紐試驗的安全性指標方面，任何 ICH 在 alteplase 組有 27%，安慰劑組有 18%；alteplase 組與安慰劑組相比，勝算比 (odds ratio) 為 1.73 (95% CI 為 1.24 至 2.42)。試驗中 sICH 皆發生於治療後最初的 22 至 36 小時。相較於安慰劑組 (0.3%，n=1/403)<sup>bb</sup>，alteplase 組發生 sICH 的比例較高 (2.4%，n=10/418)，OR 為 9.85 (95% CI 為 1.26 至 77.32)。兩組在有症狀腦水腫的發生率和 90 天死亡率皆沒有顯著差異。回溯性世代研究指出，在 3 小時與 3 至 4.5 小時兩組間，ICH 機率和三個月的死亡率皆沒有顯著差異。

### (2) TGA 審查報告

於 TGA 網站[38]輸入關鍵字 alteplase，查獲一份 2011 年 1 月公告之評估報告 (Australian Public Assessment Reports, AusPAR) [39]，相關重點摘要如後。

#### A. 評估結論

Alteplase 原於澳洲獲得之相關適應症為「Alteplase 必須排除在顱內出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 後 (以適當的影像學技術，例如顱內 CT) 後，在症狀發作後 3 小時內盡快給予，作為 AIS 血栓溶解治療」。

TGA 同意澳洲廠商 (Boehringer Ingelheim Pty Ltd) 提交的適應症擴增申請，擴增後內容如下：「Alteplase 適用於 AIS 的血栓溶解治療。Alteplase 必須排除在顱內出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 後 (以適當的影像學技術，例如顱內 CT 或其他對出血敏感的影像診斷方法)，於症狀發作的 4.5 小時內盡快給予。由於 alteplase 的療效具有時間依賴性，因此越早治療可以增加獲得有利結果的可能性。」

#### B. 主要證據

廠商提交的主要臨床證據<sup>cc</sup>如下：

- A. ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study III) 試驗，簡介如表五。
- B. ECASS III 和 TGA 先前評估的五項臨床試驗的集合分析 (pooled analysis)

<sup>bb</sup> 試驗原文是 0.2% (1/403=0.00248)，但 SMC 報告和 NICE 報告皆呈現 0.3%。

<sup>cc</sup> ECASS III 試驗和 SITS-MOST 研究皆由廠商發起，作為於歐洲上市後的保證。ECASS III 試驗的目的是在歐洲確認 NINDS 試驗的結果，並確認是否可以將時間延長至超過 3 小時。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- C. SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry) 研究
- D. 兩項上市後安全性研究和 SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis for Stroke- MOnitoring SStudy) 研究

臨床審查員建議拒絕適應症擴增至 4.5 小時，並指出以下問題：

- A. 在 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 的療效好處不大，其臨床意義有疑慮(與 0 至 3 小時相比，3 至 4.5 小時的好處減半，NNT<sup>dd</sup>為 14 比上 7)。
- B. Alteplase 組的風險高於安慰劑組，NNH<sup>ee</sup>為 23 至 45。
- C. Alteplase 組發生任何 ICH 的風險顯著更高(27%比 17.6%)，NNH 為 11。
- D. Alteplase 組和安慰劑組之間的死亡率沒有顯著差異。
- E. Alteplase 組的 sICH、死亡率和任何 ICH 風險，在「0 至 3 小時」和「3 至 4.5 小時」兩個治療區間是相似的。

療效證據簡介和結果呈現如後：

### a. ECASS III 試驗

表六、ECASS III 試驗介紹

試驗設計	隨機分派、雙盲且安慰劑對照的多國多中心試驗
試驗地點	19 個歐洲國家的 130 個地點
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 有 AIS 診斷且能在發作時間 3 至 4.5 小時內接受治療</li> <li>- 18 至 80 歲</li> <li>- 中風症狀出現至少 30 分鐘且接受治療前無明顯改善</li> </ul>
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 在隨機分派前需經影像學排除有 ICH</li> <li>- 發作時間未知</li> <li>- 症狀快速改善或症狀輕微</li> <li>- 嚴重中風 (NIHSS &gt; 25)</li> <li>- 發作時伴隨癲癇</li> <li>- 過去 3 個月內發生中風、嚴重頭部創傷、大手術或嚴重創傷</li> <li>- 有中風病史和糖尿病</li> <li>- 正在使用口服抗凝血劑</li> </ul>

<sup>dd</sup> 英文全名為 number needed to treat，中文為需要被治療的病人數，代表預防或減少一個事件發生所需要治療的病人數。計算方式為介入組與對照組發生某個事件的機率差（即絕對風險差，absolute risk reduction，簡稱 ARR）的倒數。

<sup>ee</sup> 英文全名為 number needed to harm，中文為需要被傷害的人數，代表增加一個不良事件發生所需要傷害的病人數。計算方式為介入組與對照組發生某個事件的機率差（即絕對風險增加，absolute risk increase，簡稱 ARI）的倒數。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 嚴重高血壓 (SBP &gt; 185 mmHg 或 DBP &gt; 110 mmHg，或需要積極治療來降低血壓至前述數值以下)</li> <li>- 其他會增加出血風險的重大疾病</li> </ul>
介入組	總劑量 0.9 mg/kg 的 alteplase，最大總劑量為 90 mg，先以靜脈輸注給予 10% 的劑量，剩下 90% 以靜脈輸注 (IV infusion) 60 分鐘。
對照組	安慰劑
追蹤時間	90 天
主要療效指標	90 天的失能狀況，以 mRS 評估，區分為二類變項。0 或 1 分被歸類為有利結果 (favorable outcome)，2 至 6 分被歸類為不利結果 (unfavorable outcome)，分數遺漏則會被歸類在 non-favorable outcome。
其他指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 複合指標：90 天的「死亡或生活失能」，mRS 為 3 至 6 分。</li> <li>- 次要療效指標：一個綜合四種神經與失能分數的「整體指標 (global outcome)<sup>ff</sup>」</li> <li>- 安全指標：90 天的整體死亡率、任何 ICH、sICH、有症狀的腦水腫，以及其他嚴重不良事件。</li> </ul>
出資者	Boehringer Ingelheim
縮寫：AIS, acute ischemic stroke; ICH, intracranial hemorrhage; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; mRS, modified Rankin Scale; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage。	

澳洲廠商認為該研究具有內部和外部效度 (internally and externally valid)，且具有足夠的檢定力 (adequately powered) 能針對有利結果測出組間有 10% 的差異，追蹤 90 天的完成率高達 91%。兩組之間的基期數據相似，除了安慰劑組的平均 NIHSS 分數較高 (11.6 vs. 10.7)，具有中風病史的比例也較高 (14.1 vs. 7.7%)。

ECASS III 試驗在療效和安全性的 ITT 分析結果呈現於表七，alteplase 組在主要療效指標具有統計學顯著好處，有利結果的機率 (RR) 多出 16%，絕對風險差為 7.23% (NNT=14)。次要療效指標在 ITT 分析的 OR 為 1.28 (95% CI 為 1.00 至 1.65)，在依計畫書 (per-protocol, PP) 分析的 OR 為 1.39 (95% CI 為 1.07 至 1.80)。針對基期變項校正的主要療效指標事後分析，alteplase 組仍然有顯著較有利的結果，但這被認為是探索性的發現。

<sup>ff</sup> 納入計算的四種神經與失能量表包含 mRS、巴氏量表 (Barthel Index)、Glasgow Outcome Scale (簡稱 GOS) 以及 NIHSS，亦在 90 天時評估。巴氏量表用於評估日常生活的能力，分數範圍從 0 分 (完全依賴) 至 100 分 (完全獨立)，該試驗定義 95 分以上為有利結果。GOS 用於評估腦損傷後的失能程度，有 5 個等級，1 分表示獨立、恢復良好 (該試驗定義為有利結果)，3 分為重度失能，5 分為死亡。定義 NIHSS 分數 0 或 1 為有利結果。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

臨床審查員認為絕對風險差 7.23% 低於原先研究指定的 10% 差異，因此總結此差異不大且臨床意義存疑。主要療效指標的信賴區間較寬，意味著有利結果在受試者間具有明顯的差異。

表七、ECASS III 試驗在療效和安全性的 ITT 分析結果

	Alteplase 組 (n=418)	安慰劑組 (n=403)
主要療效指標：90 天失能評估為有利結果者	52.4% (n=219)	45.2% (n=182)
	未校正 RR (95% CI, p) : 1.16 (1.01 至 1.34, p=0.04)	
	未校正 OR (95% CI, p) : 1.34 (1.02 至 1.76, p=0.04)	
	校正後*OR (95% CI, p) : 1.42 (1.02 至 1.98, p=0.04)	
90 天「死亡或生活失能」的比例	33.5%	38.5%
	RR (95% CI) : 0.87 (0.73 至 1.05)	
次要療效指標：90 天的整體指標 (有利結果者)	OR (95% CI, p) : 1.28 (1.00 至 1.65, p=0.05)	
90 天的整體死亡率	7.7%	8.4%
	OR (95% CI, p) : 0.90 (0.54 至 1.49, p=0.68)	
任何 ICH	27.0%	17.6%
	OR (95% CI, p) : 1.73 (1.24 至 2.42, p=0.001)	
sICH (ECASS III 定義) <sup>s</sup>	2.4%	0.2% <sup>gg</sup>
	OR (95% CI, p) : 9.85 (1.26 至 77.32, p=0.008)	
sICH (ECASS II 定義) <sup>s</sup>	5.3%	2.2%
	OR (95% CI, p) : 2.43 (1.11 至 5.35, p=0.02)	
sICH (NINDS 定義) <sup>s</sup>	7.9%	3.5%
	OR (95% CI, p) : 2.38 (1.25 至 4.52, p=0.006)	
有症狀的腦水腫	6.9%	7.2%
	OR (95% CI, p) : 0.96 (0.56 至 1.64, p=0.89)	
致命的 ICH	n=3 (0.7%)	n=0
其他嚴重不良事件	25.1%	24.6%
研究者定義的 DRAR	23.9%	6.9%
縮寫：ITT, intention-to-treat; OR, odds ratio; CI, confidence interval; RR, relative risk; ICH, intracranial hemorrhage; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; DRAR, drug-related adverse reactions。		
*納入校正的變項：兩組顯著有差異 (p<0.10) 的干擾因子、NIHSS 分數、吸菸、發作至接受治療的時間、高血壓病史		

### b. Pooled analysis

<sup>gg</sup> 試驗原文是 0.2% (1/403=0.00248)，但 SMC 報告和 NICE 報告皆呈現 0.3%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

從試驗 NINDS 1 和 2、ECASS I 和 II、ATLANTIS A 和 B 的統合分析結果得知，在 0 至 3 小時治療區間，alteplase 組與安慰劑組的絕對風險差為 14% (NNT=7)，因此表示與 0 至 3 小時治療區間相比，在 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 病人的效益 (NNT=14) 會減半。

ECASS III 和先前 TGA 評估的五項臨床試驗 (ECASS II、ATLANTIS A 和 B、NINDS 1 和 2) 的集合分析使用了相同劑量和具有可比性的基期參數。在 3 至 4.5 小時治療區間的主要療效指標 (ECASS II 和 III、ATLANTIS A 和 B 的數據)，alteplase 組在統計上顯著較佳，絕對風險差為 6.64% (若排除有主要禁忌症的受試者，則為 8.63%)。

澳洲廠商表示以 mRS 作為主要療效指標不僅能反映病人接受治療後的效益，也反映出一些接受治療後的傷害。用於與治療區間 0 至 3 小時相比的指標 NNT 似乎只考慮臨床效益，但這兩個治療區間評估的療效指標相同，因此以 NNT 的方式相比是合適的。次要療效指標所看的整體指標，在 ITT 分析結果在 alteplase 組具有好處的臨界點，PP 分析結果則是支持 alteplase 組具有好處。集合分析的結果與 ECASS III 試驗的結果相似，而 SITS-ISTR 研究 (介紹於後) 的證據亦支持，在兩個治療區間內使用相同劑量會有相似的療效結果。然而，SITS-ISTR 此類型的觀察性研究，仍有與生俱來的偏誤 (inherent bias) 和干擾因子。

表八、集合分析中 3 至 4.5 小時治療區間的主要療效指標 (第 90 天的 mRS 為 0 或 1)

分析族群	治療	事件數 (%)	風險差 (95% CI) *	OR (95% CI)	p 值
治療區間 3 至 4.5 小時的 pooled cohort	Alteplase 組 (n=681)	316 (46.4%)	6.64 (1.37 至 11.86)	1.31 (1.06 至 1.63)	0.0137
	安慰劑組 (n=674)	268(39.76%)			
治療區間 3 至 4.5 小時的 pooled cohort，並排除有主要禁忌症的受試者	Alteplase 組 (n=621)	304(48.95%)	8.63 (3.13 至 14.07)	1.42 (1.13 至 1.78)	0.0022
	安慰劑組 (n=630)	254(40.32%)			

縮寫：mRS, modified Rankin Scale; OR, odds ratio; CI, confidence interval。  
\*風險差的 95% CI 為臨床評估員自行計算。

### c. SITS-ISTR 研究

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

SITS-ISTR 研究為一項大型的觀察性上市後研究，為已發表的文獻，其使用的數據來自一個國際登錄資料庫，為更新但未公開的數據。這些數據是前瞻性地蒐集自接受 alteplase 治療的中風病人。該研究比較於「3 至 4.5 小時治療區間 (n=757)」和「0 至 3 小時治療區間 (n=13,175)」接受相同劑量的病人，結果顯示兩組在「第 90 天 mRS 為 0 或 1 分」和「第 90 天的獨立性(mRS 為 0 至 2)」皆沒有顯著差異。

### d. 安全性

廠商納入一個整合的安全性摘要，其數據來自 ECASS III 試驗、SITS-ISTR 研究和七項已發表的研究。集合分析顯示共有 681 位病人在 3 至 4.5 小時內接受 alteplase，其中 406 位來自 ECASS III 試驗。在 ECASS III 試驗中，兩組除了出血事件之外，不良事件和嚴重不良事件的發生率皆相似，但 alteplase 組發生藥物不良反應的比例較多 (23.9% vs. 6.9%)。不良事件主要為神經性，其次為胃腸道、感染和血管疾病。Alteplase 組發生 ICH (7.2% vs. 3.2%)、血腫 (4.3% vs. 0.5%)、腦出血 (3.8% vs. 1.2%) 和牙齦出血 (2.9% vs. 0.2%) 的比例較高。

以下分別說明三個 alteplase 主要的安全性指標 (任何 ICH、sICH 和死亡率) 在 ECASS III 試驗、pooled analysis 和 SITS-ISTR 研究的結果。

### I. 任何 ICH

Alteplase 組在 ECASS III 有較高比例的任何 ICH (數據詳見前述表六，其中有 3 個受試者發生致命性 ICH)，且大部分發生在注射後的第一個 24 小時。Pooled analysis 顯示在 3 至 4.5 小時內接受 alteplase 的病人，有 28.6% 發生過一次 ICH，安慰劑組則有 18.6% (OR 為 1.76，95% CI 為 1.36 至 2.28)。SITS-ISTR 研究則顯示 3 至 4.5 小時治療區間有 16.6% 發生過一次 ICH，0 至 3 小時治療區間有 19.1%。

### II. sICH

sICH 在不同試驗有不同的定義，在 ECASS III 試驗共使用 4 種 (詳見表八)，顯示 alteplase 組發生 sICH 的比例顯著較多。Pooled analysis 顯示在 3 至 4.5 小時內接受 alteplase 的病人有 2.5% 發生過 sICH，安慰劑組則有 0.3% (OR 為 8.6，95% CI 為 1.98 至 37.36)，且 alteplase 組老年病人 (大於 65 歲) 發生 sICH 的比例較年輕人多，為 13.6% 比上 3.2%。SITS-ISTR 研究則顯示，與 0 至 3 小時治療區間相比，在 3 至 4.5 小時治療區間接受 alteplase 的病人，有些微較高 (但不顯著) 的風險會發生 sICH，數據詳見表八。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

表八、sICH 在 ECASS III 試驗和 SITS-ISTR 研究的結果

ECASS III 試驗 (發作時間 3 至 4.5 小時)						
定義	Alteplase 組 (n=418) 事件數	安慰劑組 (n=403) 事件數	OR (95% CI)	相對風險 (95% CI)	風險差 (95% CI) *	p 值
ECASS III	10 (2.4%)	1 (0.2%)	9.85 (1.26 至 77.32)	9.64 (1.24 至 74.90)*	2.2 (0.6 至 4.1)	0.008
ECASS II	22 (5.3%)	9 (2.2%)	2.43 (1.11 至 5.35)	2.36 (1.10 至 5.06)	3.1 (0.4 至 5.8)	0.02
SITS-MOST	8 (1.9%)	1 (0.2%)	7.84 (0.98 至 63.00)	7.71 (0.97 至 61.39)*	1.7 (0.2 至 3.5)	0.02
NINDS	33 (7.9%)	14 (3.5%)	2.38 (1.25 至 4.52)	2.27 (1.23 至 4.18)	4.4 (1.3 至 7.7)	0.006
SITS-ISTR 研究						
定義	3 至 4.5 小時接受 alteplase		3 小時內接受 alteplase		OR (95% CI)	p 值
SITS-MOST	14/649 (2.2%)		183/11861 (1.6%)		1.18 (0.89 至 1.55)	0.24
ECASS II	34/636 (5.3%)		553/11505 (4.8%)		1.06 (0.89 至 1.26)	0.54
NINDS	52/647 (8.0%)		846/11646 (7.3%)		1.06 (0.91 至 1.27)	0.46
縮寫：sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; OR, odds ratio; CI, confidence interval。						
*由臨床評估員自行計算。						

### III. 死亡率

ECASS III 試驗的 alteplase 組和安慰劑組在死亡率相似(數據詳見前述表七)。在 pooled analysis 顯示在 3 至 4.5 小時內接受 alteplase 有 9.2% 會死亡，安慰劑組則有 8.4%；且發現吸菸狀態和性別有交互作用，接受 alteplase 的男性死亡率更高。SITS-ISTR 研究顯示在 3 至 4.5 小時接受 alteplase 的病人 90 天的死亡率為 12.7%，0 至 3 小時的死亡率為 12.2%。

#### C. 整體綜合判斷

綜上所述，alteplase 在發作時間 3 至 4.5 小時內的療效顯著優於安慰劑組，但效益 (mRS 為 0 或 1) 的幅度似乎是 3 小時內療效的一半。與安慰劑組相比，在發作時間 3 至 4.5 小時內接受 alteplase 會增加任何 ICH 和 sICH 的風險，但死亡率相似。死亡率和 sICH 的結果與 3 小時內的數據相似，而任何 ICH 在兩個治療區間皆顯示相似的風險差。因此，儘管與 3 小時內相比 3 至 4.5 小時內的效益減半，但這種效益仍顯著優於安慰劑組，表示此效益仍可能是有意義的。TGA 代表 (Delegate) 在權衡兩個治療區間的風險時，傾向於認為此擴增適應症申請

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

是可核准的。Advisory Committee on Prescription Medicines (ACPM) 在考慮臨床審查員的評估、會議代表的概述以及廠商對這些報告的回應後，認為已針對新增的目標族群充分說明整體的風險與效益，因此決定同意代表的提議，建議核准廠商提交的適應症擴增申請。

### 5. 建議者提供之資料

建議者共提供一份送審資料，內容包含一份公文、一份附件清單及四個附件，分別為「許可證及仿單」、「臨床療效資料」、「財務衝擊報告」，以及「治療指引」。其中「臨床療效資料」和「治療指引」與評估相對療效及安全性較為相關。治療指引的相關重點均已摘錄於表一，於此不再贅述。臨床療效資料共提供 ECASS III 試驗文獻[36]、2 篇統合分析[40, 41]、1 篇中國的第三期臨床試驗[42]以及 1 篇台灣中風登錄資料庫的研究[43]。ECASS III 試驗的資料與結果已呈現於表六及表七，於此不再贅述。

兩篇統合分析於前述 CADTH 的 SR 報告[20]中皆被列為附錄的潛在參考資料，屬於「Meta-Analyses Without Systematic Review」，兩篇統合分析納入之臨床試驗皆已包含在其他篇 SR 當中。兩篇統合分析探討的指標有很多，其中包含於發作時間 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 的「3 至 6 個月 mRS 為 0 至 1」、「90 天的死亡率」、「7 天的致命性 ICH」等，這些指標於 CADTH 的 SR 報告中亦有呈現，結果亦大同小異，與對照組相比，3 至 4.5 小時內給予 alteplase 的神經功能預後較佳、90 天死亡率沒有差異、發生 ICH 的比例較高，數據如表十。

表十、建議者提供之統合分析結果

指標	Alteplase 與對照組相比之 OR (95% CI)	
	3 小時內	3 至 4.5 小時內
<b>3 至 6 個月 mRS 為 0 至 1</b> [40]	1.75 (1.35 至 2.27)	1.26 (1.05 至 1.51)
<b>90 天的死亡率</b> [40]	1.00 (0.81 至 1.24)	1.14 (0.95 至 1.36)
<b>7 天的致命性 ICH</b> [40]	10.86 (2.54 至 46.41)	5.63 (2.49 至 12.76)

縮寫：OR, odds ratio; CI, confidence interval; mRS, modified Rankin Scale; ICH, intracranial hemorrhage。

中國的第三期臨床試驗[42]為一個多中心單臂的試驗，使用傾向分數<sup>hh</sup>配對將 120 位中國受試者與 ECASS III 試驗的 alteplase 組和安慰劑組以 1:1:1 配對。與 ECASS III 試驗的兩組相比，整體中國受試者的年齡較輕、NIHSS 分數較低。與 ECASS III 試驗的 alteplase 組和安慰劑組相比，整體中國受試者的有較高比例的 3 個月功能性預後，但統計上無顯著差異。此試驗由 Boehringer Ingelheim

<sup>hh</sup> 納入的校正因子包含年齡、性別、體重、基期 NIHSS 分數、收縮壓、舒張壓、糖尿病、高血壓、心房顫動、中風病史、起始治療的時間。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(China) Investment 與 Clinical Research with Features for Application in the Capital、the National Key Research and Development Plan 出資進行。

台灣中風登錄資料庫的研究[43]是一個針對發作時間 3 至 4.5 小時內給予 alteplase 的回溯性、多中心的世代研究，使用的是 2008 年至 2017 年的台灣中風登錄資料庫，共納入 alteplase 組和對照組各 374 位病人，兩組在基期 NIHSS 分數有顯著差異，中位數分別為 10 和 9 ( $p < 0.01$ )。與經年齡及性別配對的對照組相比，alteplase 組 3 個月後 mRS 為 0 至 1 的病人比例顯著較多 (34% vs. 22.7%，OR 為 1.75，95% CI 為 1.27 至 2.42)，36 小時內的任何 ICH 比例顯著較高 (17.4% vs. 8.6%，OR 為 2.25，95% CI 為 1.43 至 3.53)，90 天的死亡率沒有統計差異 (7.8% vs. 7.5%，OR 為 1.04，95% CI 為 0.61 至 1.78)。此研究由台灣腦中風學會 (Taiwan Stroke Society) 出資進行。

整體而言，建議者提供之療效相關資料說明清楚，亦有納入我國 AIS 病人之回溯性世代研究。然而，針對此次申請擴增給付範圍的相對療效實證，建議者並未提供其系統性文獻搜尋的步驟，亦未說明文獻的納入標準。本報告無法確認建議者納入之文獻，能足以代表目前可獲得之實證。倘若能彌補此部分之不足，或將使送審資料的論述更加完整。

#### (四) 療效評估結論

##### 1. 國內外相關臨床指引

台灣、美國及歐洲的指引皆建議可於發作時間 4.5 小時內使用，相關特定條件可詳見表一。

##### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2023 年 5 月 11 日止，於 NICE 與 SMC 各查獲 1 篇關於給付建議的評估報告；於 CADTH 查獲 1 篇關於療效及安全性的快速性系統性文獻回顧；惟未於 PBAC 獲得相關評估報告。以下統整相關的報告結論與給付建議：

醫療科技評估組織	公告日期	報告結論或給付建議
加拿大 CADTH	2022 年 6 月	針對在成年 AIS 病人發作後 3 至 4.5 小時內給予 alteplase，與標準治療相比，較多篇研究認為死亡率和腦出血幾乎沒有差別，較多篇研究認為神經功能沒有差別。然而，須特別留意現有的證據存在很大的不確定性，應謹慎解讀報告結果。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

英國 NICE	2012 年 9 月	建議擴增給付 alteplase 於症狀發作 4.5 小時內的 AIS 成人。
蘇格蘭 SMC	2012 年 6 月	建議擴增 alteplase 之給付範圍至發作時間在 3 至 4.5 小時內的 AIS 病人。

### 3. 相對療效與安全性

此處參考 CADTH 報告納入關於「發作後 3 至 4.5 小時內給予 alteplase」之 3 篇近期研究做總結。需再次強調，由於以下研究對臨床指標的測量和彙報方式不一致，導致現有證據存在不確定性，解釋結果時應考慮文獻本身的限制。

Chen 等人的[22]統合分析結果顯示，與安慰劑組相比，alteplase 組在 3 個月後整體死亡率和 36 小時後 sICH 皆無統計上顯著差異，但 alteplase 組有顯著較佳的 3 個月後神經功能指標。此統合分析存在的限制[20]為系統性文獻回顧的過程有些並無清楚說明（例如：文獻排除原因）、不清楚評估文獻品質的工具是否涵蓋所有偏誤風險、不清楚異質性的來源有無探討等。

Alper 等人的 ECASS III 再分析結果[24]顯示，兩組在 7 天後整體死亡率、3 個月後整體死亡率以及 3 個月後神經功能指標皆無顯著差異，但 alteplase 組有較顯著較多的 7 天後 sICH。ECASS III 再分析結果存在的限制[20]為不確定原始試驗分析的缺點是否會影響統計人員進行再分析（不確定統計人員有無盲性）、不清楚研究指標是客觀或是主觀測量、ECASS III 為來自 alteplase 廠商的資助等。

Lindley 等人的 IST-3 試驗次族群[26]則指出 alteplase 組的 7 天後整體死亡率和 7 天後 sICH 皆顯著較高，6 個月後的神經功能指標則無顯著差異。該次族群分析存在的限制[20]多來自 IST-3 試驗本身，例如：不確定所有干擾因子（例如吸菸狀態）是否皆有納入考慮、研究指標的評估者是否有盲性、樣本數較小不清楚是否有足夠的統計檢定力來偵測治療效果、有 4 位文章作者有接受幾家藥廠的資助等。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### 1. 建議者推估

建議者提出修訂血栓溶解劑含rt-PA成分藥品（如Actilyse）之給付規定，建議將限急性缺血性腦中風3小時內使用修正為4.5小時內使用，並推估Actilyse（alteplase，以下簡稱本品）用於急性缺血性腦中風發作3小時內、3至4.5小時及4.5小時內之使用人數與財務影響。基於目前健保已給付相關藥品於急性缺血性腦中風3小時內使用，發作3至4.5小時為新增關係的財務影響，且建議者於不同時間內使用之推估邏輯相同，因此本報告主要針對建議者於發作3至4.5小時之本品財務影響內容進行說明與評論（建議者推估流程摘要參見附錄五）。

建議者預估修訂給付規定後，未來五年（2024年至2028年）新增本品於急性缺血性腦中風3至4.5小時的使用人數約第一年1,300人至第五年1,300人，本品年度藥費約第一年3,653萬元至第五年3,642萬元，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響。建議者認為使用本品可節省部分大血管阻塞（large vessel occlusion, LVO）病人之動脈內血栓移除（endovascular thrombectomy, EVT）費用以及節省中風後照護之醫療支出，對健保總額財務影響約第一年節省301萬元至第五年節省312萬元。

#### (1) 臨床地位

根據建議者提供之資料，本品修訂給付範圍用於急性缺血性腦中風發作3至4.5小時病人的財務影響係屬新增關係。

#### (2) 目標族群

建議者以國家發展委員會（以下簡稱國發會）人口數作為推估基礎，並參考國內文獻、市場調查報告等進行各種條件設定。建議者預估未來五年目標族群為第一年1,300人至第五年1,300人，推估流程及參數設定說明如後：

- A. 根據國發會「中華民國人口推計（2020至2070年）」報告之中推估，擷取2024年至2028年18歲以上不同性別之人口數。
- B. 參考1992年國內文獻，以36歲以上中風發生率作為18歲以上中風發生率的參數假設，設定在男性為每10萬人378人、女性為每10萬人280人。
- C. 參考2006年至2008年台灣中風資料庫分析研究，設定缺血性中風占率為74%。
- D. 參考建議者提供之2021年台灣中風市場調查報告，設定Non-wake up stroke且發作到急診確診為3至4.5小時之比率約8%，接續符合rt-PA施打條件比率為

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

48%，以及病人同意且醫師處方比率為66%等。

### (3) 本品使用人數

基於新增臨床地位，上述目標族群即為本品新增使用人數，建議者推估未來五年本品使用人數為第一年1,300人至第五年1,300人（其中每年男性約700人，女性約600人）。

### (4) 本品年度藥費

建議者根據仿單設定本品建議劑量為每公斤體重0.9 mg，並依據2017年至2020年台灣營養健康狀況變遷調查結果設定男性、女性體重與療程藥費推估；最後依據本品使用人數及本品的健保支付價，推估未來五年本品年度藥費約第一年3,653萬元至第五年3,642萬元，不同性別的療程費用估算如後表。

項目	男性	女性
平均體重	72.6 kg	58.7 kg
平均使用劑量	65.34 mg	52.83 mg
每人療程費用	以2支50 mg計算，藥費36,544元	以1支50 mg計算，藥費18,272元

### (5) 其他醫療費用

建議者認為若修訂給付規定，可節省部分LVO病人使用EVT費用以及節省中風後照護之醫療支出，根據市場調查報告、臨床試驗及國外文獻，推估未來五年的其他醫療費用部分每年約節省3,953萬元，推估流程及參數設定說明如後：

#### A. 節省部分LVO病人使用EVT費用：

- a. 參考2021年台灣中風市場調查報告，設定對發作3至4.5小時之病人，62%醫師會考慮使用靜脈血栓溶解治療（intravenous thrombolysis, IVT）加EVT。
- b. 參考2008年至2015年瑞士中風資料庫研究，LVO病人有意使用IVT加EVT者，9.4%使用IVT後即可使症狀緩解，後續不需再進行EVT[44]，以此推估不須使用EVT之病人數每年約75人。
- c. 參考相關健保醫療服務及特材給付項目，包括急性缺血性腦中風機械取栓術（診療代碼33143B，支付點數45,059點），顱內血管支架取栓裝置或顱內血管抽吸取栓裝置（給付規定代碼 I203-12、支付點數122,698點），假設每減少使用一次EVT可為健保節省167,757元。
- d. 綜上，考量後續不須使用EVT人數及相關費用，建議者預估此部分醫療費用每年約節省1,258萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### B. 節省中風後照護之醫療支出：

- a. 參考ECASS III臨床試驗，急性缺血性腦中風發作3至4.5小時內使用本品治療後3個月腦中風評量表（Modified Rankin Scale, MRS）為2至5分的病人佔38.9%，安慰劑組佔 47.8%，因此假設使用本品可避免8.9%的中風後病人成為輕度至重度殘疾[38]，以此推估避免輕度至重度殘疾之病人數每年約114人。
- b. 參考2014年至2018年國內急性後期照護計畫（post-acute care, PAC）的研究<sup>1</sup>，在MRS 2至4分的病人中，參加PAC病人第1年健保照護支出為162,464元，未參加PAC病人則為310,362元計畫，取兩者平均假設每減少1位中風後MRS 2至5分病人可為健保節省第一年照護支出236,413元[45]。
- c. 綜上，考量節省中風後照護人數及相關費用，建議者預估此部分醫療費用每年約節省2,695萬元。

### (6) 財務影響

基於此次給付修訂為新增急性缺血性腦中風3至4.5小時的使用，本品年度藥費即為對健保藥費的財務影響，未來五年約第一年增加3,653萬元至第五年增加3,642萬元。若考量其他醫療費用的節省，則對健保總額財務影響約第一年節省301萬元至第五年節省312萬元。

## 2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者的臨床地位設定合理，惟考量發生率、缺血中風占率、發作時段比率、符合施打比率及病人同意比率等層層參數推估，目標人數具有不確定性；另外，對於其他醫療服務節省的推估也有所疑慮。本報告主要依據健保資料庫分析目前本品於發作3小時內的使用情形，並參考國內外研究、建議者資料及專家意見等校正相關參數後進行3至4.5小時的財務影響推估。

### (1) 臨床地位

相較現行健保給付範圍本品限用於急性缺血性腦中風3小時內使用，本案建議擴增於3至4.5小時使用範圍後屬於新增關係為合理。

### (2) 目標族群

本報告根據2017年至2022年健保資料庫，並參考國內台灣臨床成效指標計畫

<sup>1</sup> 採用醫院觀點的成本分析研究，納入的直接醫療成本包括診斷費、監測費、檢查費、醫藥服務費、復健治療費及其他；以2020年美元匯率（新台幣30.5元=1美元）及3%折現呈現最後成本費用。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(Taiwan Clinical Performance Indicator, TCPI) 之定義[46]，分析18歲以上符合急性缺血性腦中風 (ICD-10-CM：I63、I67.89、I67.9) 且使用本品的人數，以對數成長率估算未來五年 (2024年至2028年) 族群，約為第一年3,100至第五年3,400人。接續，參考美國接受rt-PA研究，發作3至4.5小時病人數 (約1.16萬人) 約為發作3小時內病人數 (約5.38萬人) 的21% [47]，參考中國接受rt-PA研究，發作3至4.5小時病人數 (34人) 約為發作3小時內病人數 (85人) 的40% [48]，以及根據建議者提供之2021年台灣中風市場調查報告，於3至4.5小時確認約為3小時內確認的75%等，本報告先保守假設發作3至4.5小時病人數約為發作3小時內病人數的50%進行推估，後續再進行高低比例 (70%或30%) 的敏感度分析。

綜上，本報告預估未來五年 (2024年至2028年) 發作3至4.5小時須接受rt-PA的人數約為第一年1,600人至第五年1,700人。

### (3) 本品使用人數

基於新增臨床地位，上述目標族群即為本品新增使用人數，建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年1,600人至第五年1,700人 (其中男性約900至1,000人，女性約600至700人)。

### (4) 本品年度藥費

本報告認為建議者根據仿單設定推估療程藥費應屬合理，惟建議者於女性體重設定之藥品使用估算上，應該為需要2支而非1支；經諮詢臨床專家意見，考量使用本品有出血的風險，臨床上也有可能調整使用劑量為每公斤體重0.6至0.8 mg，因此參考建議者的估算方式。本報告依據本品使用人數及本品的健保支付價，推估未來五年本品年度藥費約第一年4,568萬元至第五年4,962萬元。

### (5) 其他醫療費用

本報告認為建議者估算可節省的醫療費用部分的考量應屬合理，惟對節省中風後照護之醫療的比例較有疑慮，本報告校正相關參數，其他則依建議者之設定。本報告推估未來五年的其他醫療費用部分約第一年節省3,702萬元至第五年節省4,025萬元，相關考量與評論如後：

#### A. 節省部分LVO病人使用EVT費用：

- a. 根據目前臨床指引，IVT加EVT已為急性缺血性腦中風病人建議的臨床處置，諮詢專家意見表示若病人使用IVT後影像檢查發現血管已經打通，則後續是有可能不需要再進行EVT，相關比例與建議者設定相近。
- b. 本報告認為建議者參考國內醫療服務與特材項目等費用進行推估應屬

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

合理。

- c. 綜上，本報告預估後續不須使用EVT之病人數約第一年91人至第五年99人，此部分醫療費用約第一年節省1,527萬元至第五年節省1,661萬元。
- B. 節省中風後照護之醫療支出：
- a. 建議者是採用ECASS III臨床試驗中依計畫書族群（per-protocol population, PP）的結果，而PP是分析遵照醫囑完成治療之病人，可能有高估治療效果的疑慮，本報告認為應將所有受試者納入分析以避免健康受試者效應，因此參考該試驗之意圖治療族群（intention-to-treat, ITT）結果作為保守分析，校正使用本品可避免中風後病人成為輕度至重度殘疾比例約5.9%。
  - b. 對於建議者採用國內PAC計畫的醫療照護費用部分，本報告認為該研究納入各項直接醫療成本，且考量有無參加PAC計畫的病人花費，相關設定應屬合理[45]。
  - c. 綜上，本報告預估避免中風後病人成為輕度至重度病人數約第一年92人至第五年100人，預估此部分醫療費用約第一年節省2,175萬元至第五年節省2,364萬元。

### (6) 財務影響

基於此次給付修訂為新增急性缺血性腦中風3至4.5小時的使用，本品年度藥費即為對健保藥費的財務影響，未來五年約第一年增加4,568萬元至第五年增加4,962萬元。若考量其他醫療費用的節省，則對健保總額財務影響約第一年增加867萬元至第五年增加937萬元。

### (7) 敏感度分析

本報告認為發作3至4.5小時病人會使用rt-PA的新增人數具有不確定性，因此進行高低推估的敏感度分析，結果分述如後：

- A. 假設發作3至4.5小時病人數約為發作3小時內病人數的70%：預估本品使用人數約第一年2,200人至第五年2,400人，本品年度藥費約第一年增加6,395萬元至第五年增加6,947萬元，年度藥費即為對健保藥費的財務影響；若考量其他醫療費用的節省，對健保總額財務影響約第一年增加1,215萬元至第五年增加1,305萬元。
- B. 假設發作3至4.5小時病人數約為發作3小時內病人數的30%：預估本品使用人數約第一年900人至第五年1,000人，本品年度藥費約第一年增加2,741萬元至第五年增加2,977萬元，年度藥費即為對健保藥費的財務影響；若考量其他醫療費用的節省，對健保總額財務影響約第一年增加518萬元至第五年增加552

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

萬元。

建議者與本報告之推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估 (2024 年至 2028 年)	查驗中心推估 (2024 年至 2028 年)
本品使用人數	1,300人至1,300人	1,600人至1,700人
本品年度藥費	3,653萬元至3,642萬元	4,568萬元至4,962萬元
其他醫療費用*	節省3,953萬元至節省3,953萬元	節省3,702萬元至節省4,025萬元
藥費財務影響	增加3,653萬元至增加3,642萬元	增加4,568萬元至增加4,962萬元
總額財務影響	節省301萬元至節省312萬元	增加867萬元至增加937萬元

\*節省部分 LVO 病人使用 EVT 費用以及節省中風後照護之醫療支出。

# 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. Natalia S Rost and Erica Camargo Faye. Definition, etiology, and clinical manifestations of transient ischemic attack. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-clinical-manifestations-of-transient-ischemic-attack>. Published 2022. Accessed May 3, 2023.
2. Caplan LR. Stroke: Etiology, classification, and epidemiology. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/stroke-etiology-classification-and-epidemiology>. Published 2022. Accessed May 3, 2023.
3. 腦中風防治手冊（第一版）。衛生福利部國民健康署。 [https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/9642/File\\_9087.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/9642/File_9087.pdf). Published 2018. Accessed May 3, 2023.
4. 邱弘毅。腦中風之現況與流行病學特徵。社團法人台灣腦中風學會。 <https://www.stroke.org.tw/GoWeb2/include/index.php?Page=5-1&paper02=4156067525bc96c3a9ee9b>. Published 2018. Accessed May 3, 2023.
5. Sung-Chun Tang L-KT, Shin-Joe Yeh, Chih-Hao Chen, Hsin-Hsi Tsai, Jiann-Shing Jeng. Secular Trends of Stroke Subtypes in Taiwan ~ National Taiwan University Hospital Stroke Registry, 1995~2018. 社團法人台灣腦中風學會。 [https://www.stroke.org.tw/GoWeb2/include/file/2019/1/9.V1\(1\)-50-60.pdf](https://www.stroke.org.tw/GoWeb2/include/file/2019/1/9.V1(1)-50-60.pdf). Published 2019. Accessed May 3, 2023.
6. Aroor S, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time). *Stroke* 2017; 48(2): 479-481.
7. Jamarly Oliveira-Filho MTM. Initial assessment and management of acute stroke. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke>. Published 2023. Accessed May 5, 2023.
8. NIHSS (中文版)。 [https://www.taic.mohw.gov.tw/public/dept\\_down/ufile/1156969b8ec3b3766068adf48eb061f8.pdf](https://www.taic.mohw.gov.tw/public/dept_down/ufile/1156969b8ec3b3766068adf48eb061f8.pdf) 和 <https://www.vghtc.gov.tw/UploadFiles/WebFiles/WebPagesFiles/Files/f3802ff1-0016-44af-939f-fb045f9d5a4a/20190419%20NIHSS%E4%BB%8B%E7%B4%B9%E5%8F%8A%E6%87%89%E7%94%A8.pdf> Accessed May 8, 2023.
9. 支付標準查詢。衛生福利部中央健康保險署。 <https://info.nhi.gov.tw/INAE5000/INAE5001S01>. Accessed May 5, 2023.
10. 健保特殊材料品項網路查詢服務。衛生福利部中央健康保險署。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://info.nhi.gov.tw/INAE2000/INAE2000S01>. Accessed May 5, 2023.
11. 陳志弘、謝函潔、宋昇峯、謝鎮陽、陳柏霖、蔡力凱、黃虹瑜、鄭建興、急性缺血中風靜脈血栓溶解治療指引共識小組. 2019 台灣腦中風學會急性缺血中風靜脈血栓溶解治療指引. 社團法人台灣腦中風學會. <https://www.stroke.org.tw/GoWeb2/include/getfile.php?file=f01&KeyID=15470912835f1681ac14cd3>. Published 2019. Accessed May 3, 2023.
  12. 栓體舒注射液 20 毫克 ACTILYSE INJECTION 20MG. 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司. [https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000744%E8%99%9F](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000744%E8%99%9F). Published 2023. Accessed May 3, 2023.
  13. ACTIVASE (alteplase) for injection, for intravenous use [package insert on the Internet]. Genentech, Inc. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/103172s52681bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/103172s52681bl.pdf). Published 2022. Accessed May 10, 2023.
  14. European Medicines Agency — Medicines. European Union. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Accessed May 10, 2023.
  15. MHRA — Products. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). <https://products.mhra.gov.uk/>. Accessed May 10, 2023.
  16. ACTILYSE 50 MG POWDER AND SOLVENT FOR SOLUTION FOR INJECTION AND INFUSION, ACTILYSE 10 MG POWDER AND SOLVENT FOR SOLUTION FOR INJECTION AND INFUSION, ACTILYSE 20 MG POWDER AND SOLVENT FOR SOLUTION FOR INJECTION AND INFUSION [package insert on the Internet]. Boehringer Ingelheim International GmbH <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/0d4de5c5a7f9fc30dc78ac2b7fabd30eb960f3a6>. Published 2023. Accessed May 10, 2023.
  17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12): e344-e418.
  18. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal* 2021; 6(1): I-LXII.
  19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed May 11, 2023.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

20. Systemic Thrombolysis by Alteplase for Acute Ischemic Stroke. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2022/RD0066%20Alteplase%20for%20acute%20ischemic%20stroke%20Final.pdf>. Published 2022. Accessed May 11, 2023.
21. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (7).
22. Xi C, Yu S, Chengfang H, Yu G, Yunxian Y. Intravenous thrombolysis with 0.9 mg/kg alteplase for acute ischaemic stroke: a network meta-analysis of treatment delay. *Postgraduate Medical Journal* 2020; 96(1141): 680.
23. Lan L, Rong X, Li X, et al. Reperfusion therapy for minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior* 2019; 9(10): e01398.
24. Brian Scott A, Gary F, Lehana T, Alex R-G, Meghan M-M, Eric M. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 hours after acute ischaemic stroke: trial reanalysis adjusted for baseline imbalances. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2020; 25(5): 168.
25. Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, et al. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Neurology* 2016; 15(10): 1028-1034.
26. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015; 46(3): 746-756.
27. Lorenzano S, Vestri A, Lancia U, et al. Thrombolysis in elderly stroke patients in Italy (TESPI) trial and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke* 2019; 16(1): 43-54.
28. Whiteley WN, Thompson D, Murray G, et al. Effect of Alteplase Within 6 Hours of Acute Ischemic Stroke on All-Cause Mortality (Third International Stroke Trial). *Stroke* 2014; 45(12): 3612-3617.
29. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee — Public Summary Documents by Product. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed May 11, 2023.
30. The Pharmaceutical Benefits Scheme - Medicine Status Website. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed May 11, 2023.
31. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed May 11, 2023.
32. Alteplase for treating acute ischaemic stroke [TA264]. editor. National

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta264/resources/alteplase-for-treating-acute-ischaemic-stroke-pdf-82600551992005>. Published 2012. Accessed May 11, 2023.
33. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management [NG128]. editor. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128/resources/stroke-and-transient-ischaemic-attack-in-over-16s-diagnosis-and-initial-management-pdf-66141665603269>. Published 2022. Accessed May 11, 2023.
34. Scottish Medicines Consortium – Medicines advice. editor. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed May 11, 2023.
35. alteplase, 10mg, 20mg, 50mg, powder and solvent for solution for injection and infusion (Actilyse®) [SMC ID:714/11]. editor. Scottish Medicines Consortium. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1236/alteplase\\_actilyse\\_final\\_june\\_2012\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1236/alteplase_actilyse_final_june_2012_for_website.pdf). Published 2012. Accessed May 11, 2023.
36. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(13): 1317-1329.
37. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet* 2008; 372(9646): 1303-1309.
38. Therapeutic Goods Administration (TGA). editor. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.tga.gov.au/>. Accessed May 11, 2023.
39. Australian Public Assessment Report for Alteplase. editor. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-actilyse.pdf>. Published 2011. Accessed May 11, 2023.
40. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 2014; 384(9958): 1929-1935.
41. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- individual patient data meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2016; 15(9): 925-933.
42. Huaguang Z, Yi Y, Huisheng C, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 hours after acute ischaemic stroke: the first multicentre, phase III trial in China. *Stroke and Vascular Neurology* 2020; 5(3): 285.
43. Chen Y-W, Sung S-F, Chen C-H, et al. Intravenous Thrombolysis Administration 3–4.5 h After Acute Ischemic Stroke: A Retrospective, Multicenter Study. *Frontiers in Neurology* 2019; 10.
44. Mueller L, Pult F, Meisterernst J, et al. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy. *Eur J Neurol* 2017; 24(8): 1016-1021.
45. Chiu CC, Wang JJ, Hung CM, et al. Impact of Multidisciplinary Stroke Post-Acute Care on Cost and Functional Status: A Prospective Study Based on Propensity Score Matching. *Brain Sci* 2021; 11(2).
46. TCPI. 台灣臨床成效指標 (TCPI) 綜合照護指標執行手冊修訂清單 [https://tcpi.jct.org.tw/Files/2021.01%E7%B6%9C%E5%90%88%E7%85%A7%E8%AD%B7%E4%BF%AE%E8%A8%82%E6%B8%85%E5%96%AE0105\\_%E9%99%84%E4%BB%B6\\_132549837703110838.pdf](https://tcpi.jct.org.tw/Files/2021.01%E7%B6%9C%E5%90%88%E7%85%A7%E8%AD%B7%E4%BF%AE%E8%A8%82%E6%B8%85%E5%96%AE0105_%E9%99%84%E4%BB%B6_132549837703110838.pdf). Published 2021. Accessed May 15, 2023.
47. Kim JT, Fonarow GC, Smith EE, et al. Treatment With Tissue Plasminogen Activator in the Golden Hour and the Shape of the 4.5-Hour Time-Benefit Curve in the National United States Get With The Guidelines-Stroke Population. *Circulation* 2017; 135(2): 128-139.
48. Xu ZP, Li HH, Li YH, Zhang Y, Wu Q, Lin L. Feasibility and outcomes of intravenous thrombolysis 3-4.5 hours after stroke in Chinese patients. *J Clin Neurosci* 2014; 21(5): 822-826.

# 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

#### 附錄一、含 rt-PA 成分藥品（如 Actilyse）之健保給付規定

<p><b>2.1.2.1. rt-PA（如 Actilyse Inj）、tenecteplase（如 Metalyse）：</b></p> <p><b>用於血管（不含腦血管）血栓時：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.限具有心臟專科醫師之醫院使用。</li> <li>2.應使用於胸痛急性發作十二小時內，心電圖至少有二導極呈現心肌缺氧變化，使用硝化甘油舌下片歷經三十分鐘尚未能解除胸痛，有急性心肌梗塞之臆斷者。</li> <li>3.懷疑有急性肺動脈栓塞病人。</li> <li>4.有周邊血管血栓病人。</li> <li>5.應使用於無出血傾向之病人。有出血傾向之病人，或最近有手術或出血現象之病人應避免使用。</li> <li>6.使用本藥劑前宜先檢查病患血小板、出血時間、凝血時間、凝血原時間及血漿纖維原含量。</li> <li>7.醫院於病例發生時，應填寫「全民健康保險使用 rt-PA（Actilyse）或 tenecteplase（Metalyse Inj.）申報表（血管（不含腦血管）血栓病患用）」（請詳附表二-A）併附兩張有意義之不同時段心電圖於當月份醫療費用申報。</li> <li>8.醫院如擬將 rt-PA 或 tenecteplase 列為常備藥品，請於申報時檢附心臟病診斷設備，加護病房（ICU 或 CCU）之相關資料，經本保險同意後再按使用規定辦理。</li> </ol>
<p><b>2.1.2.2. rt-PA（如 Actilyse Inj）用於急性缺血性腦中風時：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.限急性缺血性腦中風三小時內使用。</li> <li>2.使用醫院應具有神經內、外專科醫師及加護病房或同等級之設施。</li> <li>3.使用本藥品前，應先作病人腦部電腦斷層或磁振造影檢查、神經學檢查（含 NIHSS）、心電圖、胸部 X 光、凝血時間、凝血酶原時間、肝腎功能及血糖，並且必須符合「急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表」（請詳附表二-C）之條件。</li> <li>4.醫院於病例發生後，於當月醫療費用申報時，應填寫「全民健康保險使用 rt-PA（Actilyse）申請表（急性缺血性腦中風病患用）」（請詳附表二-B），並附注射前及 24 小時、36 小時後之腦部電腦斷層（或磁振造影檢查）與 NIHSS。</li> </ol>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄二、急性缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表

1、 收案條件 (必須均為"是")	
是	否
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	臨床懷疑是急性缺血性腦中風，中風時間明確在 3 小時內並已完成各項檢查。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	腦部電腦斷層沒有顱內出血。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	年齡在 18 歲以上。
2、 排除條件 (必須均為"否")	
是	否
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	輸注本藥前，缺血性發作的時間已超過 3 小時或症狀發作時間不明。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	輸注本藥前，急性缺血性腦中風的症狀已迅速改善或症狀輕微。(例如 NIHSS<4 分)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	臨床 (例如 NIHSS>25 分) 及/或適當之影像術評估為嚴重之中風 (電腦斷層大於 1/3 中大腦動脈灌注區之低密度變化)。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	中風發作時併發癲癇。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	最近 3 個月內有中風病史或有嚴重性頭部創傷。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	過去曾中風且合併糖尿病。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	中風發作前 48 小時內使用 heparin，目前病人活化部分凝血酶原時間 (aPTT) 之值過高。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	血小板<100,000/mm <sup>3</sup> 。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	活動性內出血。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	顱內腫瘤、動靜脈畸形或血管瘤。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	收縮壓>185mmHg 或舒張壓>110mmHg，或需要積極的治療 (靜脈給藥) 以降低血壓至前述界限以下。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	血糖<50mg/dL 或>400mg/dL。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	目前或過去 6 個月內有顯著的出血障礙、易出血體質。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	病人正接受口服抗凝血劑，如 warfarin sodium (INR>1.3)。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	中樞神經系統損害之病史 (腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱的手術)。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	懷疑或證實包括蜘蛛膜下腔出血之顱內出血或其病史。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	嚴重且未被控制的動脈高血壓。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	過去 10 天內曾動過大手術或嚴重創傷 (包括最近之急性心肌梗塞所伴隨的任何創傷)、最近頭部或顱部曾發生創傷。
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	過久的或創傷性的心肺復甦術 (超過 2 分鐘)、分娩、過去 10 天內曾

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 對無法壓制之部位施行血管穿刺（如鎖骨下靜脈或頸靜脈穿刺）。
- 嚴重肝病，包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓（食道靜脈曲張）及急性肝炎。
  - 出血性視網膜病變，如糖尿病性（視覺障礙可能為出血性視網膜病變的指標）或其他出血性眼疾。
  - 細菌性心內膜炎，心包炎。
  - 急性胰臟炎。
  - 最近3個月內曾患胃腸道潰瘍。
  - 動脈瘤，靜/動脈畸形。
  - 易出血之腫瘤。
  - 對本藥之主成分或賦型劑過敏者。
  - 其他（例如在排除條件未提到但會增加出血危險狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者）。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄三、美國國家衛生研究院腦中風量表（National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）中文版

項目	說明	等級定義
1a：意識程度	如果病人對疼痛刺激完全沒有動作（除了反射動作以外），才計3分。	0 = 警覺，反應敏銳 1 = 嗜睡，但稍刺激即可喚醒，回答問題、反應皆正常 2 = 木僵，需要重複刺激或強烈疼痛刺激才有動作反應 3 = 昏迷，只有反射性動作或完全沒有反應
1b：意識程度	回答問題， <b>1.月份</b> ， <b>2.年齡</b> 。答案必須完全正確才得分。只依第一次的反應計分。 失語症和木僵的病人無法理解問題時計2分。其他非失語症問題如因插管、口腔氣管外傷、嚴重構音困難、或語言問題（外語、方言等）而無法回答者計1分。	0 = 兩題都答對 1 = 答對一題 2 = 兩題都答錯
1c：意識程度	執行命令， <b>1.閉、開眼</b> ， <b>2.握、鬆拳（好邊的手）</b> 。若病人嘗試做但因無力而做得不完全，仍給分。如果病人沒反應，就做給他學。只評估病人第一次的嘗試。	0 = 兩個命令都做對 1 = 作對一個命令 2 = 兩個命令都做錯
2：眼球運動	只測水平方向的自主或反射性眼球運動。若病人有共軛偏視，但仍可以經由自主或反射性眼睛運動矯正，計1分。若病人有單眼運動神經（CN III, IV, VI）病變，計1分。	0 = 正常 1 = 部分輕癱 2 = 完全偏向一側，無法以反射性頭眼運動矯正
3：視野	上1/4和下1/4視野分別以數手指或視覺威脅測試之。若有明顯的不對稱，包括1/4偏盲，才計1分。若病人因任何原因兩眼眼盲，計3分。單眼全盲，以另一眼計分，兩眼不一致時，以較佳者計分。此時可測兩側同時刺激，若有忽略現象，計1分，並且在第11項計分。	0 = 正常 1 = 部分偏盲 2 = 完全偏盲 3 = 兩側全盲（含皮質盲）
4：面部肌力	展示牙齒，提高眉毛，閉眼睛，請病人做動作或跟著學。無法	0 = 正常



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	合作的病人可用疼痛刺激，由臉上的表情是否對稱來判斷。儘量除去臉上的膠帶。	1 = 輕癱（鼻唇溝消失，微笑不對稱） 2 = 部分癱瘓（下臉面幾乎/完全癱瘓） 3 = 完全癱瘓（上下臉面完全癱瘓）
5aL：左上肢運動	上肢前舉，手掌朝下，坐姿時上抬 90 度，平躺時上抬 45 度。請病人做動作或跟著學。	（左右側各自計分） 0 = 正常：持續 10 秒不墜 1 = 輕癱，10 秒內手臂下滑，但未完全落下 2 = 僅能抬起對抗重力，無法抬至 90 度（或 45 度） 3 = 僅能水平移動，無法抬起 4 = 完全癱瘓 96 或 UN（untestable）= 截肢或關節融合，說明：_____
5bR：右上肢運動		
6aL：左下肢運動	平躺時腳抬高 30 度，分別測之。請病人做動作或跟著學。髖部截肢才計 96 分，並說明。	（左右側各自計分） 0 = 正常：持續 5 秒不墜 1 = 輕癱：5 秒內腿下滑，但未完全落下 2 = 僅能抬起對抗重力，無法抬至 30 度 3 = 僅能水平移動，無法抬起 4 = 完全癱瘓 96 或 UN = 截肢或關節融合，說明：_____
6bR：右下肢運動		
7：肢體運動失調（小腦功能）	以指—鼻—指測試及足跟脛測試兩種方法檢查，須兩側分別測試。眼盲時測法：手臂伸直，手指返回觸摸鼻尖。只有當病人運動失調超出無力的程度可以解釋時才計分。若病人無法瞭解配合或完全癱瘓，則計 0 分。截肢計 96 分，並說明。	0 = 無 1 = 一上肢或一下肢 2 = 兩肢體 若有運動失調，是位於： 右上肢 1 = 是 2 = 否 96 = 截肢或關節融合，說明：_____ 左上肢 1 = 是 2 = 否 96 = 截肢或關節融合，說明：_____

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

		右下肢 1 = 是 2 = 否 96 = 截肢或關節融合，說明：_____ 左下肢 1 = 是 2 = 否 96 = 截肢或關節融合，說明：_____
8：感覺功能	對針刺的感覺或表情，或縮回反應。只有因為中風引起的感覺喪失才算異常。測試多處【手臂（不是手），小腿，軀幹，臉】。只有明顯及嚴重的感覺喪失才計 2 分。木僵或失語症病人計 1 或 0 分。腦幹中風兩側感覺喪失計 2 分。若病人沒有反應且四肢癱瘓，計 2 分。昏迷的病人（1a=3）一律計 2 分。	0 = 正常 1 = 輕度喪失：針刺患側有感覺但較正常側遲鈍 2 = 重度喪失：完全無感覺
9：語言功能	測試內容需包括自發說話、命名、閱讀、複誦、理解。讓病人描述一張圖片，讀一段句子，說出圖片物品名稱。眼盲者描述手中物品特徵，插管的病人測書寫。 昏迷的病人（1a = 3）一律計 3 分。對木僵或不合作的病人，必須決定一個分數，但只有當完全不說話和對簡單的要求沒有反應時才記 3 分。	0 = 正常 1 = 輕中度失語症：言語不流暢或理解有困難，但仍可表達意思 2 = 重度失語症：施測者須反覆詢問及猜測其意思，包括木僵、不合作、完全運動性失語症或完全感覺性失語症 3 = 完全失語症，包括意識昏迷無反應者
10：構音困難	請病人讀或複誦。如果病人有嚴重的失語症，其自發的言語清晰度可加以評分。只有當插管或其他器官障礙導致不能發音時才計 96 分，並說明。不要告訴病人測試的目的。	0 = 正常 1 = 輕中度：某些自發音不清楚，但可以理解 2 = 重度：發音皆不清楚且無法理解，含完全無發音者
11：忽略	從前面的檢查可以得知是否有忽略。 若病人有失語症，但表現出可以注意兩側，計正常。 若病人無病識感，計不正常。	0 = 無 1 = 部分忽略：患側的視覺、聽覺、觸覺、空間感覺、注意力其中任一項對刺激反應消失 2 = 完全忽略：上述患側知覺感官反應消失二項以上者，無法辨識自己的手，或只注意一邊者

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄四、急性缺血性腦中風機械取栓術支付標準與顱內血管支架取栓裝置給付規定

急性缺血性腦中風機械取栓術 (Fee for neurovascular mechanical endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke)			
診療項目代碼	33143B	支付點數	45059
<p>1.適應症：急性腦血管缺血性中風病患符合「顱內血管支架取栓裝置使用條件」，並使用該裝置進行機械性血管內血栓移除術治療，且同時符合下列條件：</p> <p>(1)前循環在發作內 8 小時內、後循環在發作後 24 小時內。</p> <p>(2)影像診斷為顱內大動脈阻塞，包括內頸動脈、大腦中動脈的第 1 及第 2 段、大腦前動脈、基底動脈和脊椎動脈。</p> <p>(3)美國國衛院腦中風評估表 (NIH Stroke Scale) 評分<math>\geq 8</math> 及<math>\leq 30</math>。</p>			
<p>2.禁忌症：</p> <p>(1)蜘蛛網膜下腔出血</p> <p>(2)腦內出血</p> <p>(3)硬腦膜下出血/顱內出血</p>			
<p>3.支付規範：</p> <p>(1)限接受並通過下列任一學會之相關腦神經血管內介入治療專長訓練與認證之醫師施行。A.中華民國放射線醫學會授權之中華民國神經放射線醫學會 B.台灣神經外科醫學會授權之台灣神經血管外科與介入治療醫學會 C.台灣神經學會授權之台灣腦中風學會</p> <p>(2)不得同時申報 69001B、69002B、69003B。</p>			
顱內血管支架取栓裝置或顱內血管抽吸取栓裝置			
特殊材料給付規定分類碼	I203-12		
<p>應同時符合下列條件：</p> <p>1.前循環<sup>1</sup>在發作內 8 小時內、後循環在發作後 24 小時內。</p> <p>2.影像診斷為顱內大動脈阻塞，包括內頸動脈、大腦中動脈的第 1 及第 2 段、大腦前動脈、基底動脈和脊椎動脈。</p> <p>3.美國國衛院腦中風評估表 (NIH Stroke Scale) 評分<math>\geq 8</math> 及<math>\leq 30</math>。</p> <p>4.給付裝置以 1 項特材品項為原則，2 項特材品項為限，使用單一器械仍無法成功打通阻塞血管時，得視實際情況決定使用並得申報第 2 項特材品項，惟應檢附報告及影像以備查。</p>			

<sup>1</sup> 前循環：內頸動脈或大腦前、中動脈流經的區域；後循環：基底動脈或脊椎動脈流經的區域。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄五、建議者目標人數推估流程摘要

