

Tyvaso inhalation solution

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Tyvaso	成分	Treprostinil
建議者	科懋生物科技股份有限公司		
藥品許可證持有商	-		
含量規格劑型	吸入用液劑；0.6 mg/mL，2.9 mL/ampoule		
主管機關許可適應症	WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀 ^a		
建議健保給付之適應症內容	原發性肺動脈高血壓		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程 ^b	<p>每日給藥 4 次，每次給藥約需 2 至 3 分鐘，給藥間隔約為 4 小時。</p> <p>起始劑量為每次治療吸 3 次 (treprostinil 18 mcg)，每天 4 次治療。如果患者不能耐受吸 3 次，則降低為吸 1 至 2 次，耐受之後再增加為 3 次。</p> <p>維持劑量為每隔 1 至 2 週，應增加劑量，每次治療多吸 3 次，如果患者可以耐受，則調整到目標劑量：每次治療吸 9 次 (treprostinil 54 mcg)。若因不良反應而難以調整到目標劑量，則以最高耐受劑量來持續治療。</p>		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 <u>Remodulin Inj.</u> ，從民國 95 年 7 月 1 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

^a 本品經署授食字第 1011409066 號公告認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項，惟尚未取得藥品許可證，故此為認定為罕藥之適應症內容。

^b 因尚無衛生福利部核定版本，此係依據本案建議者所檢附的仿單擬稿。

本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議與本品 ATC 前五碼相同的藥品包括口服 selexipag、靜脈注射用 epoprostenol、皮下注射用 treprostinil 及吸入用 iloprost 等為可能的療效參考品；而經諮詢臨床專家意見，考量吸入劑型的臨床使用時機，本報告認為本案藥品之主要參考品為 iloprost 口腔吸入劑（詳如內文及表一整理）。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告在此共納入 1 項第三期、隨機分派、安慰劑對照試驗「TRIUMPH 試驗」，以及其為期 24 個月的開放式作業、單臂、延伸試驗「TRIUMPH open label 試驗」。針對本案目標病人群，可呈現「treprostinil 口腔吸入劑合併其他肺動脈高血壓治療劑」之相對療效與安全性結果；惟需留意未有「單獨使用 treprostinil 口腔吸入劑」於目標病人群作為初始治療的相關證據。

TRIUMPH 試驗旨在已接受 bosentan (69%)或 sildenafil (31%)口服藥品治療至少 3 個月以上，NYHA 功能性分級為第 III 級(98%)或第 IV 級且 6 分鐘行走距離介於 200 至 450 公尺的肺動脈高血壓病人中，探討合併 treprostinil 口腔吸入劑或安慰劑的相對療效與安全性。共納入 235 位病人，其中病因為原發性或家族性肺動脈高壓者佔 56%。

主要療效指標為第 12 週量測的尖峰 6 分鐘行走距離。結果顯示 treprostinil 口腔吸入劑組（115 人）相較於基期的改變量中位數為+21.6 公尺（四分位距為-8.0 至 54.0 公尺），而安慰劑組（120 人）則為+3.0 公尺（四分位距為-26.0 至 31.5 公尺）；兩組差異達統計上顯著（Hodges-Lehmann between-treatment median difference= 20 公尺；95% CI= 8.0 至 32.8； $p[eCMH]^c = 0.0004$ ， $p[WRS]^d = 0.0016$ ）。在其他療效指標方面，除生活品質與 NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)檢測數值有改善外，其他如臨床惡化事件、第 12 週的伯格呼吸困難分數、NYHA 功能性分級、肺動脈高壓表徵與症狀等指標則均沒有改善。

四、醫療倫理：

本品業經公告認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項；未有其他系統性之相關資料可參考。

五、成本效益：

未於相關文獻資料庫及 CADTH/pCODR、PBAC、NICE 等組織之網頁查獲與本案

^c Tested with nonparametric analysis of covariance within the framework of extended Cochran-Mantel-Haenszel (eCMH) test. Cochran-Mantel-Haenszel mean score test was used on the standardized ranks of the residuals from an ordinary least squares regression with change in 6MWD at week 12 as a linear function of etiology (as a categorical variable) and baseline 6MWD (as a continuous variable).

^d Further tested with the Wilcoxon rank sum (WRS) test, for confirmatory purposes.

藥品相關之成本效益評估研究或報告。

六、財務衝擊：

1. 建議者預估本案藥品納入給付後，將取代相同給藥途徑及相同藥理機轉之 Ventavis 的部分市場，並以自行推估之市占率，推估未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 94 人，本品年度藥費約為第一年 6,200 萬至第五年 1 億 9 千萬，而在扣除 Ventavis 被取代的藥費後，整體財務影響約為第一年 350 萬元至第五年 2,400 萬元。
2. 建議者之財務影響推估架構清楚且概要說明各項參數推估與假設，而本報告認為建議者在病人數及藥費推估上應屬合理，但本報告認為建議者在本品停藥病人比例的推估上具有不確定性，因建議者係參考為期 12 週的試驗結果推估本品停藥比例為 11%，但本報告檢視同試驗之後續追蹤研究，12 個月停藥率為 23%，因此本報告重新以該比例進行校正，重新推估之本品年度藥費約為第一年 5,700 萬至第五年 1 億 7 千萬，整體財務影響約為第一年 350 萬元至第五年 2,100 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 108 年 8 月健保署藥品專家諮詢會議討論，初步建議納入給付並初步核定支付價格；因此，本報告依據該次會議結論更新財務影響推估。本報告預估未來五年(109 年至 113 年) 本案藥品使用人數為第一年約 32 人至第五年約 91 人，年度藥費為第一年約 5,400 萬元至第五年約 1 億 6,500 萬元，而在扣除取代 Ventavis 的藥品費用後，對健保整體無財務影響。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Tyvaso inhalation solution	Ventavis nebuliser solution
主成分/含量	Treprostinil ; 0.6 mg/mL	Iloprost ; 0.01 mg/mL
劑型/包裝	吸入用液劑；安瓿裝	吸入用液劑；安瓿裝

WHO/ATC 碼	B01AC21	B01AC11
主管機關許可適應症	WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀	原發性肺動脈高血壓
健保給付條件	擬訂中	(1) 限用於原發性肺動脈高血壓之治療 (2) 需經事前審查核准後使用
健保給付價	擬訂中	865 元/安瓿
仿單建議劑量與用法	<p>每日給藥 4 次，每次給藥約需 2 至 3 分鐘，給藥間隔約為 4 小時。</p> <p>起始劑量為每次治療吸 3 次 (treprostinil 18 mcg)，每天 4 次治療。如果患者不能耐受吸 3 次，則降低為吸 1 至 2 次，耐受之後再增加為 3 次。</p> <p>維持劑量為每隔 1 至 2 週，應增加劑量，每次治療多吸 3 次，如果患者可以耐受，則調整到目標劑量：每次治療吸 9 次 (treprostinil 54 mcg)。若因不良反應而難以調整到目標劑量，則以最高耐受劑量來持續治療。</p>	<p>每次應從 2.5 微克的劑量開始(以霧化器吸嘴吸用)。可依個人需要及耐受性將劑量調高到 5.0 微克。</p> <p>根據個人需要量及耐受程度每天吸用次數可以是 6 到 9 次。</p> <p>依吸嘴及霧化器的類型，通常每次吸用時間約為 4 至 10 分鐘。</p>
療程	依據醫囑，每日持續治療	依據醫囑，每日持續治療
每療程花費	擬訂中	每日藥費 5,190 元至 7,785 元 (每日使用 6 至 9 個安瓿)
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		-
具間接比較 (indirect comparison)		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：	ATC 前五碼相同、均為口腔吸入劑型，臨床使用時機同為無法耐受口服藥品或擔心使用注射藥品的病人	

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 108 年 6 月 18 日止，查無相關報告。
PBAC (澳洲)	至民國 108 年 6 月 18 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	至民國 108 年 6 月 18 日止，查無相關報告。

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

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

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

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

【Tyvaso inhalation solution】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 108 年 09 月 23 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

肺高壓（Pulmonary hypertension, PH）是血液動力學結合病理生理學的一種情況，其定義為在休息狀態下經右側心臟導管檢查顯示平均肺動脈壓（mean pulmonary arterial pressure, mPAP） ≥ 25 mmHg[°]。平均肺動脈壓的計算公式為「(右心室心輸出量 \times 肺血管阻力) + 肺泡阻塞壓力」；其中造成肺高壓的主因為肺血管阻力增加；而肺血管阻力增加與肺小動脈出現阻塞性血管病變、肺血管截面積減少及發生缺氧性血管收縮有關[1]。

肺高壓依照血液動力學、病理生理學、臨床表徵與治療方式分類。根據 2018 年在法國尼斯舉行的第六屆世界肺高壓專題討論會（6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH），肺高壓被區分為五大類（Group 1 至 Group 5）；詳如下表。其中本案藥品 Tyvaso solution for oral inhalation 0.6 mg/mL 的目標給付族群「原發性肺動脈高壓」隸屬於「第一類肺動脈高壓（Group 1）」之下[2]。而在這些分類中，「原發性肺動脈高壓」為我國衛生福利部國民健康署（以下簡稱國健署）公告之罕見疾病[3]。

[°] 一般正常人在休息狀態下 mPAP 為 14.0 ± 3.3 mmHg。

Group 1	肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH) : (1) 原發性肺動脈高壓 (idiopathic PAH, iPAH ; 舊稱 primary PH, PPH) (2) 遺傳性肺動脈高壓 (heritable PAH, hPAH) (3) 藥物或毒素導致的肺動脈高壓 (4) 結締組織疾病、愛滋病毒感染、門靜脈高壓、先天性心臟病、血吸蟲病 (schistosomiasis) 等疾病續發之肺動脈高壓 (5) 對鈣離子通道阻斷劑長期有反應的肺動脈高壓明顯與肺靜脈/肺微血管有關的肺動脈高壓 (6) 新生兒持續性肺高壓
Group 2*	與左心疾病相關的肺高壓
Group 3*	與肺部疾病和/或缺氧相關的肺高壓
Group 4*	與肺動脈阻塞相關的肺高壓
Group 5*	不確定和/或多因素機制相關的肺高壓，包括血液系統疾病、全身性與代謝性疾病、複雜性先天性心臟病等其他原因

*在此不細述 Group 2 至 Group 5 的次分類。

肺動脈高壓的定義除須符合肺高壓 $mPAP \geq 25$ mmHg 外，還須符合肺動脈楔壓 (pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) < 15 mmHg 合併肺血管阻力大於 3 個伍氏單位 (Woods unit)。病理機轉為增生性的血管病變，包括末梢肺動脈的三層管壁內膜、中膜、外膜出現過度增生與肥大；肺小動脈與微動脈產生栓塞。上述表現與體內的分子路徑如內皮素路徑、前列腺環素路徑、和一氧化氮 (NO) / 可溶性鳥苷酸環化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) / 環單磷酸鳥苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 路徑有關[4]。肺動脈高壓病人的臨床症狀沒有特異性，包括呼吸困難、疲憊、虛弱、心絞痛、昏厥與腹脹；當右心室衰竭容易出現下肢水腫與心絞痛造成的胸痛；當心輸出量不足容易發生昏厥。肺動脈高壓的診斷除右心導管檢查外，還須包括完整的心臟超聲波、肺功能檢查、胸部電腦斷層等，並排除因其他心、肺、血栓或其他疾病所造成的心肺血流動力學異常[5]。

關於 PAH 的預後，儘管 PAH 在治療上有了長足的進步，有研究顯示接受肺動脈高壓治療的病人第一年死亡率仍然高達 9% [6]；而當 PAH 病人出現昏厥症狀、世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 功能性分級越差、6 分鐘行走距離越短、心肺運動功能越差、平均右心房壓力越大、心輸出量越少、B 型利鈉勝肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 上升等，皆是預後不佳的可能因子[7]。WHO 根據紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 原用於心臟衰竭的功能性分級制度，制定一套評估肺高壓病人日常生活受肺高壓影響嚴重程度的系統，其四項 WHO 功能性分級 (WHO functional classification, WHO FC) 臚列於下[8]：

- (一) 第 I 級：日常身體活動沒有限制，一般的身體活動不會造成過度的呼吸困難、疲憊、胸痛或幾乎昏厥。

- (二) 第 II 級：日常身體活動輕微受限制，休息時感到舒適，但一般的身體活動會導致過度的呼吸困難、疲憊、胸痛或幾乎昏厥。
- (三) 第 III 級：日常身體活動明顯受限，休息時感到舒適，但在比一般身體活動更輕微的活動量下就導致過度的呼吸困難、疲憊、胸痛或幾乎昏厥。
- (四) 第 IV 級：從事任何日常身體活動都會出現症狀。這些病人有明顯的右心衰竭症狀，就算是休息時也會感到呼吸困難和/或疲憊，任何的身體活動都會增加不舒服的感覺。

由於肺高壓具非特異性症狀、多重病因與廣泛分類，導致欲準確估算肺高壓及其不同類別的盛行率頗為困難[1]。肺高壓中的第一類肺動脈高壓（Group 1）以原發性肺動脈高壓佔大多數[9]；在台灣，根據國健署公告的罕見疾病通報個案統計表顯示，截至 2019 年 5 月 31 日止，我國原發性肺動脈高壓的累計通報個案數共 483 人，其中已有 93 人死亡[10]。

PAH 的治療目標是讓病人處於穩定的狀態並滿足較佳的預後條件以降低死亡風險。PAH 的治療策略依次可以分成三個階段[7]：

- (一) 第一階段：總體評估（包括活動能力、是否懷孕、服藥遵醫囑性等）、支持性療法（如口服抗凝血劑、利尿劑、氧氣、digoxin）、轉介至專門醫院、急性血管反應度測試（acute vasoreactivity testing）以找尋適合使用鈣離子通道阻斷劑治療的病人。
- (二) 第二階段：有血管反應（vasoreactive）的病人使用高劑量鈣離子通道阻斷劑做為初始治療。沒有血管反應的病人使用針對 PAH 的治療藥品（specific drug therapy）做為初始治療，若屬於低至中度風險病人（WHO FC 第 II 或 III 級），考慮使用單一藥品或合併口服藥品治療；若屬於高度風險病人（WHO FC 第 IV 級），使用含靜脈注射前列腺環素類似物在內的合併藥品治療。
- (三) 第三階段：若對初始治療反應不足，考慮加上第二種或第三種藥品合併治療或肺移植。

根據歐洲心臟學會/歐洲呼吸學會（European Society of Cardiology / European Respiratory Society, ESC/ERS）於 2015 年發布的肺高壓診斷與治療指引[7]，對於肺動脈高壓（Group 1）的治療建議依病人的 WHO 功能性級別有所不同。本報告將 2015 年 ESC/ERS 指引中列出的「單一藥品初始治療選項」彙整於表三；而對初始治療反應不足病人，將指引中列出的「加入（add-on）第二或第三種藥品合併治療選項（sequential combination）」彙整於表四^f。

^f 考量我國健保給付規定肺動脈高壓治療劑原則上不得併用，針對原發性肺動脈高壓病人僅得在符合「WHO FC III 及 IV 嚴重且危及生命之原發性肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療成效不佳」情況者，經事前審查核准通過接受合併治療。故本報告另將 2015 年 ESC/ERS 指引中列

根據 2015 年 ESC/ERS 肺高壓診斷與治療指引，本案藥品 treprostinil 口腔吸入劑被建議做為 WHO FC 第 III 級肺動脈高壓病人的初始治療選項(建議等級 I、證據等級 B)；另外，該指引也有提及當 WHO FC 第 III 級肺動脈高壓病人在使用 sildenafil 或 bosentan 做為初始治療反應不佳時，可加上 treprostinil 口腔吸入劑合併治療(建議等級 IIa、證據等級 B)。

表三、2015 年 ESC/ERS 指引依據 WHO 功能性級別所列出的單一藥品初始治療選項

治療藥品	WHO FC II		WHO FC III		WHO FC IV		
	建議等級	證據等級	建議等級	證據等級	建議等級	證據等級	
鈣離子通道阻斷劑 (Calcium channel blockers)	I	C	I	C	-	-	
內皮素受體拮抗劑(Endothelin receptor antagonists)							
Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	
Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	
Macitentan	I	B	I	B	IIb	C	
磷酸二酯酶抑制劑(Phosphodiesterase type 5 inhibitors)							
Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	
Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	
Vardenafil	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
鳥苷酸環化酶刺激物(Guanylate cyclase stimulators)							
Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	
前列腺環素類似物(Prostacyclin analogues)							
Epoprostenol	靜脈注射	-	-	I	A	I	A
Iloprost	吸入	-	-	I	B	IIb	C
	靜脈注射	-	-	IIa	C	IIb	C
Treprostinil	皮下注射	-	-	I	B	IIb	C
	吸入	-	-	I	B	IIb	C
	靜脈注射	-	-	IIa	C	IIb	C
	口服	-	-	IIb	B	-	-
Beraprost	-	-	IIb	B	-	-	
前列腺環素 IP 受體促進劑(prostacyclin IP receptor agonist)							
Selexipag (oral)	I	B	I	B	-	-	
※建議等級分為 I (建議使用)、IIa (應該考慮使用)、IIb (可以考慮使用)。 ※證據等級分為 A (資料源自多個臨床試驗或統合分析)、B (資料源自單一臨床試驗或大型非隨機研究)、C (資料源自專家一致意見、小型研究或回溯性研究)。							

出的「合併藥品初始治療選項 (upfront combination)」彙整於附錄一，供作參考。

表四、2015 年 ESC/ERS 指引依據 WHO 功能性級別對初始治療反應不足病人所列出的「加入 (add-on) 第二或第三種藥品合併治療選項 (sequential combination)」

處置/治療	WHO FC II		WHO FC III		WHO FC IV	
	建議等級	證據等級	建議等級	證據等級	建議等級	證據等級
以 macitentan 加入 sildenafil*	I	B	I	B	IIa	C
以 riociguat 加入 bosentan	I	B	I	B	IIa	C
以 selexipag 加入 ERA 及/或 PDE-5i*	I	B	I	B	IIa	C
以 sildenafil 加入 epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B
以吸入用 treprostinil 加入 sildenafil 或 bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
以吸入用 iloprost 加入 bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C
以 tadalafil 加入 bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
以 ambrisentan 加入 sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
以 bosentan 加入 epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C
以 bosentan 加入 sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
以 sildenafil 加入 bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
其他兩種藥物併用組合	IIb	C	IIb	C	IIb	C
其他三種藥物併用組合	IIb	C	IIb	C	IIb	C
以 riociguat 加入 sildenafil 或其他 PDE-5i	III	B	III	B	III	B

※建議等級分為 I (建議使用)、IIa (應該考慮使用)、IIb (可以考慮使用)、III (不建議使用)。
 ※證據等級分為 A (資料源自多個臨床試驗或統合分析)、B (資料源自單一臨床試驗或大型非隨機研究)、C (資料源自專家一致意見、小型研究或回溯性研究)。

縮寫：ERA, endothelin receptor antagonist; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor。

* 在隨機對照試驗中的主要療效指標為至臨床治療失敗的時間，或此藥品已證實可降低因任何原因導致的死亡率[all-cause mortality] (前瞻性定義)。

此外，台灣心臟學會 (Taiwan society of cardiology, TSOC) 於 2014 年發布肺動脈高壓治療指引[4]，本報告將其對於肺動脈高壓 (Group 1) 病人所列出的初始治療選項彙整於表五。

其中值得注意的是，2014 年 TSOC 指引主要參考 ESC/ERS 前於 2009 年發布的肺高壓診斷與治療指引做調整，而 ESC/ERS 指引已於 2015 年更新。根據 TSOC 指引，本案藥品 treprostinil 口腔吸入劑亦被建議用作 WHO FC 第 III 級肺動脈高壓病人初始治療的選項 (建議-證據等級為 I-A 或 I-B)。

表五、2014 年 TSOC 指引依據 WHO 功能性級別對肺動脈高壓（Group 1）病人所列出的初始治療選項

建議-證據	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC IV
I-A 或 I-B	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Bosentan ◆ Ambrisentan ◆ Sildenafil ◆ Macitentan ◆ Riocigaut ◆ Tadalafil 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Bosentan ◆ Ambrisentan ◆ Sildenafil ◆ Epoprostenol (i.v.) ◆ Iloprost (inhaled) ◆ Macitentan ◆ Riocigaut ◆ Tadalafil ◆ Trepostinil (s.c., inhaled) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Epoprostenol (i.v.)
IIa-C	-	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Iloprost (i.v.) ◆ Treprostinil (i.v.) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Bosentan ◆ Ambrisentan ◆ Sildenafil ◆ Tadalafil ◆ Iloprost (inhaled, i.v.) ◆ Macitentan ◆ Riocigaut ◆ Treprostinil (s.c., inhaled, i.v.)
IIb-B	-	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Beraprost 	
IIb-C	-	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Initial combination therapy 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Initial combination therapy

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Tyvaso solution for oral inhalation 0.6 mg/mL 之有效成分為 treprostinil，是前列腺環素類似物，可以直接擴張肺及全身動脈血管壁，並且抑制血小板凝集。

本案藥品經我國主管機關許可之適應症為用於 WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀之病人，然而建議者本次申請健保給付之適應症內容為用於原發性肺動脈高血壓病人，超出許可適應症之範圍ⁱ；故本報告假設

ⁱ 根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 12 條第 1 項第 4 款之規定，不符藥品許可證所載適應症規定者，全民健康保險不予給付；惟特殊病例得以個案向保險人申請事前審查，並經核准後給付[11]。

建議者本次申請健保給付之適應症與我國主管機關許可適應症相同，以本案藥品之治療目標病人群為「WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀之病人」進行評估。依據建議者提供之送審資料，本案藥品之治療定位可為單方使用做為目標病人群之初始治療，或合併其他肺動脈高血壓治療劑使用於對單一藥物療效不佳的目標病人群。

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[12]，查詢本案申請藥品 treprostinil 之 ATC 碼為 B01AC21，屬於抗血栓劑(B01A, antithrombotic agents) 中的非肝素血小板凝集抑制劑(B01AC, platelet aggregation inhibitors excl. heparin)。ATC 分類屬於 B01AC 者共有 26 種成分，除本案申請藥品外，目前已取得我國罕藥認定及/或藥品許可證適應症核准用於原發性肺動脈高壓治療之成分包括 epoprostenol (B01AC09)、iloprost (B01AC11) 與 selexipag (B01AC27)。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[13]，以「肺動脈高血壓」做為適應症關鍵字查詢，並限制許可適應症種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，共尋獲 43 筆資料，經逐項篩選，共有 8 種成分之許可適應症涵括「原發性肺動脈高血壓」治療，包括內皮素受體拮抗劑 ambrisentan、bosentan、macitentan，磷酸二酯酶抑制劑 sildenafil，鳥苷酸環化酶刺激物 riociguat，前列腺環素類似物 epoprostenol、iloprost，前列腺環素 IP 受體促進劑 selexipag。

再者，由於原發性肺動脈高血壓屬於我國罕見疾病^j，故本報告另搜尋食藥署於 2019 年 1 月發布之第十八期「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物年報」中所彙整的「衛生福利部公告罕見疾病藥物名單」[14]，再輔以搜尋於 2019 年 1 月後經公告認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項。結果共尋獲 8 種成分已獲得罕見疾病藥物認定且許可適應症涵括「原發性肺動脈高血壓」治療，包括 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil、selexipag、epoprostenol、iloprost、treprostinil；其中，僅有本案藥品之有效成分 treprostinil 尚未取得藥品許可證，treprostinil 共有兩種劑型取得罕見疾病藥物認定，包括針劑與口腔吸入劑。

最後，綜合上述資料，並參考健保收載情況[15]及藥品給付規定[16]，彙整與本案藥品具相近治療地位可用於「原發性肺動脈高血壓」治療的藥品相關資訊呈現如表六，以供參考。

^j 根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 4 條第 6 項規定，「未領有藥物許可證且屬特殊藥品、罕見疾病藥物或屬國內短缺藥物，經主管機關核准專案進口或專案製造之藥物，可向保險人建議收載。」[11]。

表六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ^k
B01AC09 Epoprostenol	原發性肺動脈高血壓	凍晶 注射劑	0.5 mg、 1.5 mg	原發性肺動脈高血壓之治療
B01AC11 Iloprost	原發性肺動脈高血壓	吸入 用液 劑	10 µg/mL、 20 µg/mL	1. 吸入劑：限用於原發性肺動脈高血壓之治療 2. 輸注液：限用於原發性肺動脈高血壓且合併右心室衰竭嚴重度高於 class III 3. 需經事前審查核准後使用
		注射 劑	20 µg/mL	
B01AC21 Trepstinil	1. 注射劑：原發性肺動脈高血壓 2. 吸入劑：WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀 (本案藥品)	注射 劑	1 mg/mL、 5 mg/mL	原發性肺動脈高血壓之治療
		吸入 用液 劑	0.6 mg/mL	建議收載中
B01AC27 Selexipag	用於原發性肺動脈高血壓(WHO functional class II-III)之成人患者。本品應與內皮素受體拮抗劑(endothelin receptor antagonist, ERA)及/或第五型磷酸二酯酶(phosphodiesterase type 5, PDE 5)抑制	膜衣 錠	200、 400、 600、 800、 1000、 1200、 1400、 1600 mcg	1. 限用於 WHO Functional Class III 之原發性肺動脈高壓患者，經 PDE-5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor)和/或 ERA (endothelin-receptor antagonist) 治療療效不佳者，合併 PDE-5i 或 ERA 使用

^k 肺動脈高壓治療劑原則上不得併用，惟符合下列之一情況者，得經事前審查核准通過接受合併治療：1. WHO FC III 及 IV 嚴重且危及生命之原發性肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療成效不佳時。2. WHO FC III 之先天性心臟病續發肺動脈高血壓患者，使用單一藥物治療三個月後成效不佳時。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ^k
	劑合併使用；或單獨使用於病患無法適用 ERA 且無法適用 PDE5 抑制劑時。			2. 需經事前審查核准使用 3. 每日現最多使用 4 粒
C02KX01 Bosentan	原發性肺動脈高血壓	膜衣錠	62.5 mg、125 mg	1. 用於原發性肺動脈高血壓 2. 用於因先天性心臟病續發 WHO Functional Class III 肺動脈高血壓(伴隨先天性 Systemic-to-pulmonary shunts 與 Eisenmenger physiology) 3. 需經事前審查核准使用 4. 每次限用 1 粒
C02KX02 Ambrisentan	適用於治療原發性肺動脈高血壓 (PAH)，藉以改善運動能力及延緩臨床惡化	膜衣錠	5 mg、10 mg	1. 限用於原發性肺動脈高血壓之治療 2. 需經事前審查核准後使用 3. 每次限用 1 粒
C02KX04 Macitentan	原發性肺動脈高血壓	膜衣錠	10 mg	1. 用於原發性肺動脈高血壓： (1) 需經事前審查核准使用 (2) 每日限用 1 粒 2. 用於結締組織病變導致之肺動脈高血壓 (略)
C02KX05 Riociguat	1. 慢性血栓栓塞性肺高壓(略) 2. 肺動脈高血壓 (PAH, WHO Group1)：用於治療 PAH 的成人	膜衣錠	0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mg	1. 限用於 (1) 原發性肺動脈高血壓之治療 (2) 無法手術或術後仍持續發生或復發、肺功能分級為

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ^k
	病患，以改善運動能力、改善 WHO 功能層級並延緩臨床症狀惡化 ¹			WHO 第 II 到第 III 級的慢性血栓栓塞性肺高壓之成年患者 2. 需經事前審查核准後使用 3. 每次限用 1 粒
G04BE03 Sildenafil	成人肺動脈高血壓 (WHO Group I) 之治療以改善運動能力	膜衣錠	20 mg	1. 用於原發性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓或先天性心臟病併發之肺動脈高血壓 (Eisenmenger 症候群) 運動能力差 (WHO FC III 及 IV) 患者 2. 不得與任何有機硝酸鹽藥物合併使用

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 6 月 10 日止，查無相關報告。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 6 月 10 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	至 2019 年 6 月 10 日止，查無相關報告。
其他實證資料	至 2019 年 6 月 10 日止，查無 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。

¹ 許可證適應症段落刊載下列說明：「病患接受 riociguat 單一藥物治療或合併使用內皮素受體拮抗劑或前列腺素類藥物均可展現治療效益。試驗有效性的建立主要來自 WHO 功能層級 II 和 III 的病患，以及病因為原發性或遺傳性的 PAH 病患，或與結締組織疾病相關的 PAH 病患。」

	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2019 年 5 月 20 日（查驗中心開始進行評估的第一日）收訖。

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

(一)CADTH/pCODR（加拿大）

2019 年 6 月 10 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字「treprostinil」進行搜尋，共尋獲 2 份評估報告，惟其內容為評估 treprostinil 針劑用於 WHO FC III 及 IV 的肺動脈高壓病人，非 treprostinil 口腔吸入劑型，故未有與本案相關之評估報告。

(二)PBAC（澳洲）

2019 年 6 月 10 日於 PBAC 網頁鍵入關鍵字「treprostinil」進行搜尋，共尋獲 1 份評估報告，惟其內容為評估 treprostinil 針劑用於 WHO FC III 及 IV 的肺動脈高壓病人，非 treprostinil 口腔吸入劑型，故未有與本案相關之評估報告。

(三)NICE（英國）^m

2019 年 6 月 10 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字「treprostinil」進行搜尋，沒有尋獲任何相關評估報告。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）^m

2019 年 6 月 10 日於 SMC 網頁鍵入關鍵字「treprostinil」進行搜尋，沒有尋獲任何相關評估報告。

^m 由於英國與蘇格蘭均未有任何相關評估報告，本報告搜尋本案藥品 treprostinil 口腔吸入劑 (Tyvaso[®])於歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)核准之情形。歐盟人體用藥委員會(Committees for Human Medicinal Products, CHMP)在審查 Tyvaso 的樞紐性試驗 TRIUMPH 時，查核(inspection)兩處臨床試驗執行地點發現不符合藥品優良臨床試驗準則(non-GCP compliant)，且違反的事項對療效與安全性結果有嚴重影響，故對廠商目前提出資料的可信度有所存疑且無法評估利益與風險。2010 年 2 月 17 日，廠商告知 CHMP 欲撤銷 Tyvaso 申請做為肺動脈高血壓病人的 add-on 治療[17]。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	肺動脈高血壓
Intervention	inhaled treprostinil
Comparator	未設限
Outcome	右心房平均壓、平均肺動脈壓、肺血管阻力指數、6分鐘行走距離測試、心肺運動功能測試、WHO FC 分級的進步或退步、肺動脈高壓相關併發症、死亡率
Study design	系統性文獻回顧暨統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 6 月 10 及 27 日，以「pulmonary arterial hypertension」、「treprostinil」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，於 Cochrane Library 得到 107 筆資料、PubMed 得到 28 筆資料、Embase 得到 54 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終納入 2 篇研究。其中一篇為為期 12 週的 TRIUMPH 試驗；一篇為延續 TRIUMPH 試驗，觀察至第 24 個月的 TRIUMPH open label 研究。

Treprostinil 口腔吸入劑用於 WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人之治療，主要證據來自第三期、雙盲、安慰劑對照的 TRIUMPH 試驗，將其試驗設計摘要整理如表七、研究結果整理如表八；TRIUMPH open label 研究為延伸 TRIUMPH 的開放式作業、單臂試驗。

以下將重點摘要納入之研究，呈現 treprostinil 口腔吸入劑合併其他肺動脈高血壓治療劑用於上述病人群之相對療效與安全性結果。然而，本報告未尋獲單獨使用 treprostinil 口腔吸入劑做為原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病

人初始治療之臨床試驗、系統性文獻回顧或統合分析。

A. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension (TRIUMPH 試驗)[18]

a. 目的

針對正在接受 bosentan 或 sildenafil 口服藥品治療但紐約心臟學會功能性分級仍屬第 III (98%病人) 或 IV 級且 6 分鐘行走距離介於 200 至 450 公尺的肺動脈高血壓病人，評估加上 treprostinil 口腔吸入劑合併治療的療效與安全性。

b. 病人基本特性

共納入 235 位病人，加上 treprostinil 口腔吸入劑試驗組及加上安慰劑對照組分別有 115 人及 120 人。其中原發性或家族性肺動脈高壓者佔 56%，其餘病人的肺動脈高壓則因膠原血管疾病 (collagen vascular disease)、HIV 感染或服用抑制食慾藥品 (anorexigens) 所導致。在背景治療方面，使用 bosentan 及 sildenafil 治療的病人分別佔 69% 及 31%。

c. 主要療效指標結果

主要療效指標為第 12 週尖峰 6 分鐘行走距離 (peak 6MWD [6-minute walk distance])ⁿ，加上 treprostinil 口腔吸入劑試驗組較加上前的 6 分鐘行走距離之中位數改變為增加 21.6 公尺 (四分位距為 -8.0 至 54.0 公尺)；加上安慰劑對照組較加上前的 6 分鐘行走距離之中位數改變為增加 3.0 公尺 (四分位距為 -26.0 至 31.5 公尺)；兩組間改變的中位數差異 (Hodges-Lehmann [H-L] between-treatment median difference) 為 20 公尺 (95% CI= 8.0 至 32.8, p[eCMH]^o= 0.0004, p[WRS]^p= 0.0016)。

d. 其他療效指標結果

試驗組與安慰劑組相比，除生活品質與 N 端前 B 型利鈉肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP) 檢測數值有改善外，在其他療效指標如臨床惡化事件、第 12 週的伯格呼吸困難分數、NYHA 功能性分級、肺動脈高壓表徵與症狀等均沒有改善。

ⁿ 尖峰 6 分鐘行走距離的定義為吸入 treprostinil 或安慰劑後 10 至 60 分鐘間量測 6 分鐘行走距離。

^o Tested with nonparametric analysis of covariance within the framework of extended Cochran-Mantel-Haenszel (eCMH) test. Cochran-Mantel-Haenszel mean score test was used on the standardized ranks of the residuals from an ordinary least squares regression with change in 6MWD at week 12 as a linear function of etiology (as a categorical variable) and baseline 6MWD (as a continuous variable).

^p Further tested with the Wilcoxon rank sum (WRS) test, for confirmatory purposes.

e. 安全性結果

Treprostinil 口腔吸入劑組及安慰劑組分別有 6% 及 3% 病人因不良事件導致退出試驗。Treprostinil 口腔吸入劑組最常發生的不良事件為咳嗽 (54% 病人)，其次依序為頭痛、噁心、頭暈與潮紅 (flushing)；其中與安慰劑相比，咳嗽、頭痛及潮紅顯著發生較多。使用 treprostinil 口腔吸入劑發生的嚴重不良事件包括肺動脈高血壓惡化、昏厥、貧血、腹痛、糖尿病、腹瀉、胃潰瘍與右心室衰竭等。

f. 結論

使用 bosentan 或 sildenafil 治療仍有症狀的肺動脈高血壓病人，加上 treprostinil 口腔吸入劑可以改善病人的運動能力。

B. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the TReprostinil sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension[19]

a. 目的

觀察完成為期 12 週、雙盲、安慰劑對照組 TRIUMPH 試驗的病人，全數改為開放標籤並使用 bosentan 或 sildenafil 加上 treprostinil 口腔吸入劑 24 個月的長期療效與安全性結果。

b. 療效指標結果

共有 206 位病人進入開放標籤延伸試驗，其中有 122 位 (59%) 參與試驗超過 24 個月。

持續治療的病人其 6 分鐘行走距離在第 6、12、18、24 個月較原本加上 treprostinil 口腔吸入劑前之中位數改變分別為增加 28、31、32 與 18 公尺。NYHA 功能性分級較加上 treprostinil 口腔吸入劑前進步的病人比例在第 6、12、18、24 個月分別有 36%、37%、34% 與 36%。利用明尼蘇達心臟衰竭生活品質量表 (Minnesota Living with Heart Failure, MLWHF) 於每 6 個月量測至第 24 個月的生活品質，在所有面向包括生理健康、整體評估與情緒影響都有顯著進步。

存活率在第 12、18、24 個月分別為 97%、94% 與 91%。沒有發生臨床惡化 (Clinical worsening, 定義為加上新的肺動脈高血壓治療劑、疾病進展或死亡) 的病人比例在第 12、18、24 個月分別為 82%、74% 與 69%。

c. 安全性結果

最常發生的不良事件為已知與前列環素類似物藥品相關者，包括頭痛（34%）、噁心（21%）、嘔吐（10%），或與口腔吸入劑投予途徑相關的不良事件，包括咳嗽（53%）、咽喉痛（13%）、胸痛（13%）。

d. 結論

長期使用 treprostinil 口腔吸入劑至第 24 個月仍能持續對肺動脈高血壓病人展現治療效益。

表七 TRIUMPH 試驗設計摘要

TRIUMPH 試驗		
設計 與 病人	試驗設計	第三期、雙盲 (participant, care provider, investigator, outcome assessor 均盲)、隨機分派、安慰劑對照
	試驗地區	美國、奧地利、比利時、法國、德國、愛爾蘭、以色列、義大利、西班牙、英國共 30 個試驗中心
	收納標準	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床狀況穩定的肺動脈高血壓，可以是原發性、家族性，或由膠原血管疾病 (collagen vascular disease) 或 HIV 感染或服用抑制食慾藥品 (anorexigens) 導致，合併 NYHA 功能性級別為第 III 或 IV 級 ● 進入試驗前持續使用 bosentan (125 mg, 每天 1 次) 或 sildenafil 任一劑量 (≥ 20 mg, 每天 3 次) 至少三個月以上 ● 不樂觀的 6 分鐘行走距離介於 200 至 450 公尺 ● 過去 13 個月經心導管檢查持續符合肺動脈高壓：$mPAP \geq 25$ mmHg (at rest)、肺動脈楔壓 ≤ 15 mmHg 合併肺血管阻力 > 3 mm Hg/L/min ● 過去 12 個月內須有胸部影像學診斷為肺動脈高血壓
	排除標準	<ul style="list-style-type: none"> ● 打算懷孕、已經懷孕或正在哺乳 ● 非收納標準所列因素造成的肺動脈高血壓 ● 過去 3 個月曾經改變或中斷肺動脈高血壓治療藥物，包括但不限於內皮素受體拮抗劑或鈣離子阻斷劑 ● 過去 30 天曾接受前列環素類似物治療或之後打算開始使用 ● 過去 30 天曾接受 treprostinil 口腔吸入劑治療或之後打算開始使用其他臨床試驗藥物 ● 對 treprostinil sodium 或其他前列環素類似物不耐受 ● 有較高出血風險者 ● 過去 1 個月使用除抗凝血劑外之其他種類藥品慢性治

		療（不同類別的血管擴張劑、利尿劑）肺動脈高血壓 ● 有骨骼肌肉疾病或其他任何會影響步行的疾病
	病人數目	235 人
藥品	試驗組	以超聲波霧化器投予 treprostini 吸入劑合併使用口服 bosentan 或 sildenafil 初始劑量為每次 3 吸 (treprostini 18 mcg)，每天 4 次；維持劑量為每次 9 吸 (treprostini 54 mcg)，每天 4 次
	對照組	以超聲波霧化器投予安慰劑吸入劑合併使用口服 bosentan 或 sildenafil 初始階段每次 3 吸，每天 4 次；維持階段每次 9 吸，每天 4 次
結果	主要結果	第 12 週尖峰 6 分鐘行走距離*
	其他結果	至發生臨床惡化事件的時間 [†] 、伯格呼吸困難分數 (Borg Dyspnea Score) [‡] 、NYHA 功能性分級、第 12 週低谷 6 分鐘行走距離 [¶] 、第 6 週尖峰 6 分鐘行走距離、利用明尼蘇達心臟衰竭量表評估生活品質 、肺動脈高壓表徵與症狀改變、N 端前 B 型利鈉肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP) ^{††} 、安全性結果

* 尖峰 6 分鐘行走距離定義為吸入研究藥品後 10 至 60 分鐘量測 6 分鐘行走距離。

† 臨床惡化事件是指發生死亡、移植、因肺動脈高血壓惡化導致住院、加上其他肺動脈高血壓治療劑。

‡ 伯格呼吸困難分數是在完成 6 分鐘行走距離測試後病人自述 0 分（沒有感受到任何呼吸急促）至 10 分（最強烈的感受到呼吸急促）。

¶ 低谷 6 分鐘行走距離定義為吸入研究藥品至少 4 小時後量測 6 分鐘行走距離。

|| 明尼蘇達心臟衰竭評估量表 (Minnesota Living with Heart Failure [MLWHF] questionnaire) 評估三個面向包括生理健康、整體評估與情緒影響，分數越低表示狀況越好。

†† BNP 為心室心肌細胞受壓力時分泌的產物，經修飾後的 NT-pro-BNP 可以判斷心臟衰竭的嚴重程度，數值越高越嚴重。

表八 TRIUMPH 試驗結果整理

	TRIUMPH 試驗	
	treprostini 口腔吸入劑 合併 bosentan 或 sildenafil (N=115)	安慰劑 合併 bosentan 或 sildenafil (N=120)
第 12 週尖峰 6 分鐘行走距離		
較加上研究藥物前中位數改變(四分位距)	增加 21.6 公尺 (減少 8.0 至增加 54.0)	增加 3.0 公尺 (減少 26.0 至增加 31.5)
H-L between-treatment median difference	增加 20 公尺 (95% CI：增加 8.0 至增加 32.8)	

p 值(eCMH)	0.0004	
p 值(Wilcoxon rank sum)	0.0016	
臨床惡化事件		
沒有發生臨床惡化的病人比例	111 人 (97%)	114 人 (95%)
發生臨床惡化種類與病人數	4 人因肺動脈高血壓住院	1 人死亡、 5 人因肺動脈高血壓住院
明尼蘇達心臟衰竭生活品質量表		
H-L between-treatment median difference	整體評估面向：改善 4 分 (p= 0.027) 生理健康面向：改善 2 分 (p= 0.037)	
NT-pro-BNP (僅有 155 位病人具有基期檢測數據)		
較加上研究藥物前中位數改變 (四分位距)	減少 57 pg/mL (減少 396 至增加 34)	增加 40 pg/mL (減少 93 至增加 288)
H-L between-treatment median difference	減少 187 pg/mL (95% CI: -333 至-64)	
p 值	0.0014	
退出試驗		
病人數 (%)	13 (11.3)	10 (8.3)
因不良事件退出試驗		
病人數 (%)	7 (6.1)	4 (3.3)
值得注意的傷害 (Notable harm)		
咳嗽, N(%)*	62 (54)	35 (29)
頭痛, N(%)*	47 (41)	27 (23)
噁心, N(%)	22 (19)	13 (11)
頭暈, N(%)	20 (17)	18 (15)
潮紅, N(%)*	17 (15)	1 (< 1)

* 試驗組與對照組間有顯著差異 (p< 0.05)。

(五)建議者提供之資料

本案為科懋生物科技股份有限公司之 Tyvaso[®] (treprostinil) 口腔吸入劑 0.6 mg/mL 申請案。根據建議者提供之送審資料，treprostinil 口腔吸入劑可以單方使用做為目標病人群之初始治療，或合併其他肺動脈高血壓治療劑使用於對單一藥物療效不佳的目標病人群。

在送審資料中與療效評估較為相關者，僅有附件四之「建議收載藥品相關文獻資料」，內容為納入文獻之英文全文，其中，納入之文獻為 treprostinil 口腔吸

入劑做為 add-on 藥品合併 bosentan 或 sildenafil 用於治療原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人之臨床試驗「TRIUMPH」與其延伸之觀察研究「TRIUMPH open label」。上述研究結果均已整理於報告內文，故在此不贅述。

建議者另外檢附一篇文獻探討原本使用 iloprost 口腔吸入劑合併 ERA 或 PDE-5i 的肺動脈高血壓病人，將 iloprost 口腔吸入劑快速轉換（rapid transition）成 treprostinil 口腔吸入劑的安全性、臨床狀態與生活品質。文獻發現最常發生的不良事件依序為咳嗽（74%）、頭痛（44%）、噁心（30%）；於第 12 週 6 分鐘行走距離較轉換前增加 16.0 公尺（ $p < 0.001$ ）；且每天花在治療的時間較原本減少 1.4 小時；以此做出原本使用 iloprost 口腔吸入劑可以安全的轉換至 treprostinil 口腔吸入劑同時維持臨床狀態的結論[20]。

整體而言，首先，於送審資料中，建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，我們無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。接著，建議者提供 treprostinil 口腔吸入劑的療效證據為安慰劑對照試驗與沒有對照組的單臂研究，並未提供 treprostinil 口腔吸入劑與其具相近治療地位如 iloprost 口腔吸入劑或口服 selexipag 等藥品相比之研究。最後，建議者並未提供 treprostinil 口腔吸入劑「單方使用」做為原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人之初始治療的相關證據，故無法評估 treprostinil 口腔吸入劑單方使用於目標病人群之療效。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

綜合考量本案申請藥品 treprostinil 口腔吸入劑 0.6 mg/mL 目前於我國主管機關取得的許可適應症內容「原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人」，以及建議者所建議健保給付之適應症內容「原發性肺動脈高血壓病人」；本報告將進行醫療科技評估的目標病人群調整為「WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人」。

針對本案目標病人群，根據 2015 年 ESC/ERS 肺高壓診斷與治療指引，建議可單獨使用做為 WHO FC class III 肺動脈高壓病人初始治療的選項（建議-證據等級為 I-A 或 I-B 者）包括口服 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil、tadalafil、riociguat、selexipag，靜脈注射 epoprostenol，皮下注射 treprostinil，口腔吸入 iloprost、treprostinil；而對單一藥物療效不佳的 WHO FC class III 肺動脈高壓病人，建議可合併其他肺動脈高血壓治療劑的選項（建議-證據等級為 I-A

或 I-B 者)包括口服 macitentan(加上 sildenafil)、riociguat(加上 bosentan)、selexipag (加上 ERA 或 PDE-5i)、sildenafil (加上 epoprostenol)⁹。上述藥品已被健保給付用於原發性肺動脈高血壓之治療者包括口服 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil、riociguat、selexipag，靜脈注射 epoprostenol，皮下注射 treprostinil，口腔吸入 iloprost。

更進一步考慮已被健保收載且具相同 ATC 前五碼者 (B01AC) 有靜脈注射 epoprostenol、皮下注射 treprostinil、口腔吸入 iloprost 與口服 selexipag；經諮詢臨床專家表示使用口服藥品出現無法耐受的頭痛、頭暈、腹瀉，或使用靜脈注射擔心放置中央靜脈導管容易感染，或使用皮下注射出現注射部位疼痛、紅斑、硬塊的病人，可以考慮使用口腔吸入劑。

綜合考量我國許可適應症、國際臨床指引、健保給付規定、ATC 分類碼、臨床專家意見，本報告認為本案藥品 treprostinil 口腔吸入劑合適之療效參考品為 iloprost 口腔吸入劑。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

2019 年 6 月 10 日於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 等醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「treprostinil」進行搜尋，均未尋獲與本案藥品 treprostinil 口腔吸入劑相關之評估報告。

(三) 相對療效與相對安全性

Treprostinil 口腔吸入劑合併其他肺動脈高血壓治療劑使用於對單一藥物療效不佳的原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人之療效與安全性證據來自一項第三期、隨機分派、安慰劑對照試驗 TRIUMPH。值得注意的是，本報告未尋獲 treprostinil 口腔吸入劑單方使用做為原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人之初始治療的相關證據。

TRIUMPH 試驗中，針對正在接受 bosentan 或 sildenafil 口服藥品治療但控制不佳的原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀病人，加上 treprostinil 口腔吸入劑或安慰劑，並於第 12 週量測尖峰 6 分鐘行走距離。加上 treprostinil 口腔吸入劑試驗組較加上前的 6 分鐘行走距離之中位數改變為增加 21.6 公尺 (四分位距為-8.0 至 54.0 公尺)；加上安慰劑對照組較加上前的 6 分鐘行走距離變化量之中位數改變為增加 3.0 公尺 (四分位距為-26.0 至 31.5 公尺)；兩組間改變的中

⁹ 以本案藥品 treprostinil 口腔吸入劑加入使用 sildenafil 或 bosentan 做為初始治療反應不佳的 WHO FC 第 III 級肺動脈高壓病人作為合併治療時，建議等級為 IIa，證據等級 B。

位數差異 (Hodges-Lehmann between-treatment median difference) 為 20 公尺 (95% CI= 8.0 至 32.8, $p=0.0016$, $p[eCMH]^r= 0.0004$, $p[WRS]^s=0.0016$)。

安全性部分，treprostinil 口腔吸入劑最常發生的不良事件為咳嗽、頭痛、噁心、頭暈與潮紅 (flushing)；其中與安慰劑相比，咳嗽、頭痛及潮紅顯著發生較多。使用 treprostinil 口腔吸入劑發生的嚴重不良事件包括肺動脈高血壓惡化、昏厥、貧血、腹痛、糖尿病、腹瀉、胃潰瘍與右心室衰竭等。

(四) 醫療倫理

本品業經公告認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項；未有其他系統性之相關資料可參考。

^r Tested with nonparametric analysis of covariance within the framework of extended Cochran-Mantel-Haenszel (eCMH) test. Cochran-Mantel-Haenszel mean score test was used on the standardized ranks of the residuals from an ordinary least squares regression with change in 6MWD at week 12 as a linear function of etiology (as a categorical variable) and baseline 6MWD (as a continuous variable).

^s Further tested with the Wilcoxon rank sum (WRS) test, for confirmatory purposes.

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	截至 2019 年 6 月 18 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	截至 2019 年 6 月 18 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	截至 2019 年 6 月 18 日止，查無相關評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 截至 2019 年 6 月 18 日止，查無相關評估報告。
電子資料庫	PubMed/Embase/Cochrane 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無提供與本次申請情境相同之資料。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

2019 年 6 月 18 日在 CADTH 網頁鍵入“treprostinil”，有關本品使用於原發性肺動脈高血壓患者，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。

2. PBAC (澳洲)

2019 年 6 月 18 日在 PBAC 網頁鍵入“treprostinil”，有關本品使用於原發性肺動脈高血壓患者，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。

3. NICE (英國)

2019年6月18日在NICE網頁鍵入“treprostinil”，有關本品使用於原發性肺動脈高血壓患者，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

2019年6月18日在SMC網頁鍵入“treprostinil”，有關本品使用於原發性肺動脈高血壓患者，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列PICOS做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件： Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension
Intervention	Tyvaso (treprostinil)
Comparator	-
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之PICOS，透過PubMed/Embase/Cochrane等文獻資料庫，於2019年6月5日，以Tyvaso (treprostinil)做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於Pubmed、Embase、Cochrane等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之PICOs不一致之文獻及無法調閱全文之文獻後，無符合本次建議者申請情境之相關成本效益分析研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未針對與本次申請情境相同，提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

查驗中心於 2012 年曾執行一項由健康保險局（現衛生福利部中央健康保險署）委託有關修訂肺動脈高血壓藥品 sildenafil（如 Revatio）擴增藥品給付範圍於先天性心臟病合併肺動脈高血壓研究案[21]，分析 2008 年至 2012 年因肺動脈高血壓尋求健保醫療服務（含門、住診）之人數^g，於分析期間逐年盛行個案約為 7,300 人至 8,000 人，粗略分類，估計其中屬原發性肺動脈高血壓^h約為 3,000 人至 3,600 人。惟健保資料庫中未進一步登錄相關疾病嚴重程度指標，因此無法判別病患於世界衛生組織中功能分級定義之情形。

(二) 核價參考品之建議

本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下說明。

本案建議藥品成分 treprostinil 在 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼[22]為 B01AC21，屬「B01AC：Platelet aggregation inhibitors excl. heparin」類，本分類同作用機轉藥物含 ditazole、cloricromen、picotamide、clopidogrel、ticlopidine、acetylsalicylic acid、dipyridamole、carbasalate、calcium、epoprostenol、indobufen、iloprost、abciximab、aloxiprin、eptifibatide、tirofiban、triflusal、beraprost、prasugrel、cilostazol、ticagrelor、cangrelor、vorapaxar、selexipag、combinations 及 acetylsalicylic acid, combinations with proton pump inhibitors 等藥品成分品項。

經衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[23]，以適應症「原發性肺動脈高血壓」查詢，再依據健保給付藥品查詢，未註銷且已獲健保收載品項中，與本品同屬「B01AC 類」之成分包含：iloprost(B01AC11, 吸入用液劑、注射劑)、epoprostenol(B01AC09, 凍晶注射劑)、selexipag(B01AC27, 膜衣錠)。其餘亦收載之藥品成分品項包括 bosentan(C02KX01, 膜衣錠)、ambrisentan

^g 篩選門、住診申報記錄中就醫診斷任一欄位為 416.0、416.8、416.1 及 416.9 者，依加密身分證字號歸戶後，再從中住診一次(含)以上或門診兩次(含)以上者為潛在肺動脈高血壓病人。

^h 依就醫日期(年)，當年任一次就醫紀錄診斷碼為 416.8 者歸類為續發型 (SPAH)，剩餘個案中當年任一次就醫紀錄診斷碼為 416.0 者歸類為原發型 (IPAH)，最後剩餘個案歸類為未明型別 (nonspecific PAH)。

(C02KX02, 膜衣錠)、macitentan(C02KX04, 膜衣錠)。其餘收載之藥品成分品項包括 sildenafil(G04BE03, 膜衣錠)、riociguat(C02KX05, 膜衣錠)。

另一方面，回顧本品 treprostinil 相關臨床試驗，是以安慰劑為對照藥品。

綜觀上述，根據 ATC code 前 5 碼、相同藥理機轉及相同給藥途徑本報告建議以 iloprost 吸入用液劑為核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，若依建議者建議給付條件收載本品，則原發性肺動脈高血壓合併 NYHA III 症狀治療之新給付情境，其五年內的財務影響主要來自本品取代參考品 Ventavis 之比率，即為本品之市占率。基於上述情境，建議者估計本品收載使用於原發性肺動脈高血壓合併 NYHA III 症狀的前五年內，使用人數約為 33 人至 94 人，所衍生之財務影響約在 350 萬元至 2,400 萬元。

建議者採用的主要假設及理由分列如後：

1. 臨床地位：本品與 Ventavis 具相同 ATC 前五碼、相近治療地位、相同給藥途徑及相同藥理機轉。在建議者所建議之給付規定下，本品預期取代 Ventavis，對於健保署而言為取代關係。
2. 目標病人數推估：建議者參考 Ventavis 於衛生福利部食品藥物管理署所公告「適用罕見疾病防治法及藥物法」之藥物年報及衛生福利部中央健康保險署所公告醫令申報數量進行目標病人數推估，並假設 2019 年後五年使用 Ventavis 的人數固定為 110 人。
3. 使用人數推估：建議者認為本品會逐漸取代 Ventavis，預估使用人數為第一年 33 人至第五年 94 人。並於財務影響分析模型中進行兩組不同市占率之敏感度分析。
4. 本品年度藥費：依據本品仿單用法用量，每人每日使用一瓶，而一組本品內含 28 日份藥物，因此需要一年需要 13 組 kit；建議者進一步考量部分病患會有停藥的情形，並參考文獻設定本品停藥比例為 11% [24]，並假設當病人於年中停藥時，本品年度使用量降為 7 組 kit。另外，本品的 starter kit 品項中包含專門吸入器，使用年限為兩年，患者使用超過兩年則需要更換，因此建議者將此處方行為納入模型中考量。依據上述假設及推估，建議者預估本品年度藥費約為第一年 6,200 萬至第五年 1 億 9 千萬。
5. 被取代年度藥費：依據 Ventavis 仿單用法用量，每人每日建議使用 6-9 瓶；

建議者採每日 6 瓶計算 Ventavis 被取代藥費，預估被取代年度藥費約為第一年 5,900 萬至第五年 1 億 7 千萬。

6. 財務影響：建議者預估本品收載後五年內財務影響約為第一年 350 萬元至第五年 2,400 萬元。
7. 敏感度分析：建議者針對本品不同市占率假設進行敏感度分析，其對應財務影響分析彙整如後表。

	財務影響
基礎方案	約第一年350萬元至第五年2,400萬元。
市占率低推估	約第一年230萬元至第五年1,960萬元。
市占率高推估	約第一年460萬元至第五年2,030萬元。

查驗中心針對建議者所做的財務影響評估分析評論如下：

1. 建議者財務影響分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，且檢附電子檔有助於驗證工作進行。
2. 本案藥品 Tyvaso (treprostinil) 口腔吸入劑型，主管機關衛生福利部食品藥物管理署核可適應症為「WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀ⁱ」，然本次建議者擬建議健保給付之適應症內容為「原發性肺動脈高血壓」，建議給付範圍大於主管機關所核可適應症，因此本報告之財務影響評估將以衛生福利部食品藥物管理署核可適應症進行財務影響評估分析。
3. 臨床地位：本報告同意建議者所述，考量 ATC 前五碼、相近治療地位、相同給藥途徑及相同藥理機轉等因素，認為相同臨床使用地位之用藥為 Ventavis。
4. 目標病人數推估：本報告經諮詢臨床專家及分析健保資料庫，亦參考 Ventavis 於衛生福利部食品藥物管理署所公告「適用罕見疾病防治法及藥物法」之藥物年報及衛生福利部中央健康保險署所公告醫令申報數量，採三期移動平均法進行目標病人數推估，並參考文獻 NYHA class III 病人為 98% [28]，推估第一年病人數約為 108 人，而第二至五年病人數約為 107 人。據此，本報告認為建議者推估之目標族群人數每年固定 110 人應屬合理。
5. 使用人數推估：依據建議者所假設之市占率，預估使用人數約為第一年 32 人至第五年 91 人。並調整市占率進行財務影響之高低推估。

ⁱ 依據署授食字第 1011406124 號。

6. 本品年度藥費：本報告經驗證本品仿單用法用量及諮詢臨床專家，亦假設模型中停藥病人平均每年每人使用本品 7 組 kit，經查建議者所使用停藥比例之參考文獻，因係一篇追蹤期間為 12 週之 TRIUMPH 試驗研究結果，本報告考量追蹤時間過短可能會有低估停藥比例，因此另外參考 Benza 等人於 2011 年所發表之 TRIUMPH 試驗後續長期追蹤文獻，參採其第 12 個月之停藥比例 23%^[25]，重新預估本品年度藥費約為第一年 5,700 萬至第五年 1 億 7 千萬。
7. 被取代年度藥費：本報告經驗證 Ventavis 仿單用法用量及諮詢臨床專家，同意建議者採每日 6 瓶進行 Ventavis 費用計算，預估被取代年度藥費約為第一年 5,400 萬至第五年 1 億 5 千萬。
8. 財務影響：本報告預估本品收載後五年內財務影響約為第一年 350 萬元至第五年 2,100 萬元。
9. 敏感度分析：本報告針對本品之市占率進行高推估及低推估之財務影響分析彙整如後表。

	財務影響
基礎方案	約第一年350萬元至第五年2,100萬元。
市占率低推估	約第一年240萬元至第五年1,900萬元。
市占率高推估	約第一年480萬元至第五年2,000萬元。

七、經濟評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議及經濟考量

本報告截至 2019 年 6 月 18 日，在 NICE、CADTH、PBAC、SMC 網頁鍵入“treprostinil”，有關本品使用於原發性肺動脈高血壓患者，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。

2. 我國決策情境相關經濟證據

- (1) 建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
- (2) 本報告經搜尋學術資料庫未查獲依國內、外政策情境執行相關之成本效果分析或成本分析。
- (3) 在財務影響評估部分，建議者預估其五年內的財務影響約由第一年 350 萬元至第五年 2,400 萬元。經查驗中心驗證及校正，預估本品收載後五年內財務影響約為第一年 350 萬元至第五年 2,100 萬元。針對本品市占率之敏感度分析彙整如下表。

	財務影響	
基礎方案	建議者	約第一年350萬元至第五年2,400萬元。
	本報告	約第一年350萬元至第五年2,100萬元。
市占率 低推估	建議者	約第一年230萬元至第五年1,960萬元。
	本報告	約第一年240萬元至第五年1,900萬元。
市占率 高推估	建議者	約第一年460萬元至第五年2,030萬元。
	本報告	約第一年480萬元至第五年2,000萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 8 月健保署藥品專家諮詢會議討論，初步建議納入給付並初步核定支付價格。因此，本報告依據本品初核價格更新財務影響推估，推估未來五年(2020 年至 2024 年)使用人數為第一年約 32 人至第五年約 91 人，年度藥費為第一年約 5,400 萬元至第五年約 1 億 6,500 萬元，扣除取代 Ventavis 的藥品費用後，對健保整體並無財務影響。

參考資料

1. Lewis J Rubin WH. The epidemiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (Group 1). UpToDate. <https://www.uptodate.com>. Accessed June 10th, 2019.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2019; 53(1): 1801913.
3. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=43&pid=1065>. Accessed June 10th, 2019.
4. Hsu C-H, Ho W-J, Huang W-C, et al. 2014 Guidelines of Taiwan Society of Cardiology (TSOC) for the management of pulmonary arterial hypertension. *Acta Cardiologica Sinica* 2014; 30(5): 401.
5. 蔡依霖, 宋思賢. 肺動脈高壓的診斷, 治療和臨床處置. *臨床醫學月刊* 2018; 81(6): 348-351.
6. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *European Respiratory Review* 2012; 21(123): 8-18.
7. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2015; 37(1): 67-119.
8. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl): 7s-10s.
9. Peacock A, Murphy N, McMurray J, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2007; 30(1): 104-109.
10. 108 年 5 月罕見疾病通報個案統計表. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3811&pid=10786>. Accessed June 11th, 2019.
11. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=662F82A7CEF597C3&topn=3FC7D09599D25979. Accessed June 10th, 2019.
12. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Center for Drug Statistics

- Methodology. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed June 10th, 2019.
13. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed June 10th, 2019.
 14. 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物年報. 衛生福利部食品藥物管理署. https://www.pharmaceutic.idv.tw/download/document/year_report/108%E5%B9%B4%E8%97%A5%E7%89%A9%E5%B9%B4%E5%A0%B1.pdf. Accessed June 10th, 2019.
 15. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed April 19th, 2019.
 16. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-108 年版. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed April 19th, 2019.
 17. Tyvaso: Withdrawal of the marketing authorisation application. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/tyvaso>. Accessed June 10th, 2019.
 18. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(18): 1915-1922.
 19. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011; 30(12): 1327-1333.
 20. Bourge RC, Tapsos VF, Safdar Z, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular therapeutics* 2013; 31(1): 38-44.
 21. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 修訂肺動脈高血壓藥品 sildenafil (如 Revatio®) 擴增藥品給付範圍於先天性心臟病合併肺動脈高血壓. Published 2012. Accessed 10 June, 2019.
 22. ATC/DDD index 2019. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed 23 May, 2019.
 23. 衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統. <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed 23 May, 2019.
 24. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to

oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(18): 1915-1922.

25. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011; 30(12): 1327-1333.

附錄

附錄一 2015 年 ESC/ERS 肺高壓診斷與治療指引依據 WHO 功能性級別對肺動脈高壓 (Group 1) 病人所列出的「合併藥品初始治療選項 (upfront combination)」

處置/治療	WHO FC II		WHO FC III		WHO FC IV	
	建議等級	證據等級	建議等級	證據等級	建議等級	證據等級
ambrisentan 加 tadalafil [*]	I	B	I	B	IIb	C
其他 ERA 加 PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
bosentan 加 sildenafil 加靜脈注射 epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
bosentan 加靜脈注射 epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
其他 ERA 或 PDE-5i 加皮下注射 treprostinil			IIb	C	IIb	C
其他 ERA 或 PDE-5i 加其他靜脈注射的前列腺環素類似物			IIb	C	IIb	C
※建議等級分為 I (建議使用)、IIa (應該考慮使用)、IIb (可以考慮使用)。 ※證據等級分為 A (資料源自多個臨床試驗或統合分析)、B (資料源自單一臨床試驗或大型非隨機研究)、C (資料源自專家一致意見、小型研究或回溯性研究)。						

縮寫：ERA, endothelin receptor antagonist; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor。

* 在隨機對照試驗中的主要療效指標為至臨床治療失敗的時間，或此藥品已證實可降低因任何原因導致的死亡率[all-cause mortality] (前瞻性定義)。

附錄二 療效評估文獻回顧搜尋策略

1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/6/27	"pulmonary arterial hypertension"	1,340
#2	2019/6/27	MeSH descriptor: [Familial Primary Pulmonary Hypertension] explode all trees	66
#3	2019/6/27	treprostinil	180
#4	2019/6/27	(#1 or #2) and #3	107
納入篇數：0			

2. Pubmed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/6/27	("Familial Primary Pulmonary Hypertension/drug therapy"[Mesh] OR "Familial Primary Pulmonary Hypertension/therapy"[Mesh] OR "pulmonary arterial hypertension"[tiab])	10,931
#2	2019/6/27	"treprostinil"[tiab]	459
#3	2019/6/27	(#1 and #2) AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	28
納入篇數：2			

3. Embase

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/6/27	'pulmonary hypertension'/exp	90,539
#2	2019/6/27	'pulmonary arterial hypertension':ab,ti	19,679
#3	2019/6/27	'treprostinil':ab,ti	963
#4	2019/6/27	#1 OR #2	91,509
#5	2019/6/27	#3 AND #4	823
#6	2019/6/27	#3 AND #4 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	54
納入篇數：1 (與 Pubmed 搜尋結果重複)			

附錄三、經濟文獻資料庫搜尋結果

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2019.6.5	1	Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	985	
		2	Tyvaso	8	
		3	treprostinil	511	
		4	(Cost-consequence analysis)OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	252,955	
		5	#1 AND #2 OR #3 AND #4	11	0
Embase	2019.6.5	1	Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	4,638	
		2	Tyvaso	82	
		3	treprostinil	2,478	
		4	(Cost-consequence analysis)OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	119,657	
		5	#1 AND #2 OR #3 AND #4	24	0
Cochrane Library	2019.6.5	1	Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension	299	
		2	Tyvaso	4	
		3	treprostinil	180	
		4	(Cost-consequence analysis)OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	19,848	
		5	#1 AND #2 OR #3 AND #4	3	0