

艾舒肺膜衣錠 20 毫克 (Adcirca FilmCoated Tablets 20 mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Adcirca Film-Coated Tablets 20 mg ^a	成分	tadalafil
建議者	美時化學製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	美時化學製藥股份有限公司		
含量規格劑型	20 mg/tab		
主管機關許可適應症 ^a	本案尚未取得我國藥品許可證，建議者宣稱之適應症為：「用於治療肺動脈高血壓(WHO Group I)，以改善運動能力」。		
建議健保給付之適應症內容	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 Functional Class III及IV)患者。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>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 Functional Class III及IV)患者</u> 2. <u>不得與任何有機硝酸鹽類藥物合併使用</u>		
建議療程	每日一次，每次 40 mg(兩顆 20 mg 錠劑)		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

^a 本案藥品為平行送審案件，本報告所列之產品名稱、適應症、仿單建議療程用法等皆取自建議書；其中，適應症為建議者申請查驗登記宣稱之適應症。實際藥品名稱、適應症、用法用量等以衛生主管機關核發之藥品許可證與仿單為準。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告考量 WHO ATC code、相對療效實證、臨床指引、具我國藥品許可證藥品，以及健保給付現況，認為本案適當之參考品為 sildenafil。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得兩項臨床試驗與兩項網絡統合分析為 tadalafil 實證。然而，上述納入之研究雖是以 tadalafil 進行，但其出資者並非本案建議者，亦不清楚是否使用本案藥品進行^b。由於本案屬於平行送審，本報告進行評估時本案藥品尚未取得藥品許可證，本報告亦無從得知我國法規審查單位對於上述研究是否可應用至本案藥品之看法。惟基於健保署審議需求，本報告仍摘錄相關結果如後。

（一）相對療效

1. PHIRST 樞紐試驗為一項為期 16 周、多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在評估 tadalafil 於肺動脈高血壓的療效及安全性。試驗納入 12 歲以上、原發性或遺傳性，與厭食劑、結締組織疾病、人類免疫不全病毒感染、先天性心臟病相關且有症狀的肺動脈高壓；並排除 6 分鐘步行距離少於 150 公尺或大於 450 公尺的病人。病人於篩選時除已服用 bosentan 至少 12 周，則可繼續服用外，不允許併用其他肺動脈高血壓藥品。

受試族群	40 mg 組與安慰劑組受試者分別有 79 人與 82 人 ^c 。 兩組受試者年齡平均約 54 歲、以白人為主（80%以上）、半數受試者病程在 0 至 2 年、6 成以上受試者病因為特發性或遺傳性。受試者 6 分鐘步行距離平均約在 350 公尺、近 7 成病人 WHO 功能分級為 III 級，而其餘為 II 級。	
分組	Tadalafil 40 mg 組 (n=79)	安慰劑組 (n=82)
療效指標		
主要指標—與基礎期相比，16 周時 6 分鐘步行距離差異	兩組差異為 33 m，95%信賴區間 15 to 50，p<0.001	
次要指標		
WHO 功能分級	未達統計上顯著差異	

^b Eli Lilly and Company 之產品名稱亦為 Adcirca，本報告不清楚建議者建議之本案藥品是否與 Eli Lilly and Company 之產品相同。

^c 試驗另有 10 mg 組、20 mg 組，因不符建議者對本案藥品建議用法用量，故本報告不摘錄相關資訊。

Borg dyspnea score	未達統計上顯著差異	
臨床惡化比例	5%	16%
	P=0.038	
延長至惡化時間	P=0.041	

- PHIRST 延伸試驗中，52 周時，原先為 40 mg 組之 59 人 6 分鐘步行仍與完成主要試驗時維持相似（平均[413±81]與[410±78]公尺）。
- AMBITION 試驗為一項多國多中心、隨機分派、雙盲對照之第 III 期試驗，旨在評估合併 ambrisentan, tadalafil，相較於單用 ambrisentan 或是 tadalafil（比較合併治療組與合併兩單用組受試者），在肺動脈高壓的療效及安全性。由於未對 tadalafil 單獨治療組與 ambrisentan 單獨治療組進行統計檢定比較，詳細內容參見內文。
- Petrovič 等人於 2020 年發表之網絡統合分析研究結果顯示 tadalafil 相較於安慰劑，以及皮下注射 treprosrinil 可改善 6 分鐘步行距離；但與其他治療相比則無統計上顯著差異。

(二) 生活品質

PHIRST 試驗結果顯示 tadalafil 40 mg 組在 SF-36^d 的身體功能、因身體問題導致的角色限制、身體疼痛、一般健康、活力、社交功能等 6 個領域皆優於安慰劑組（皆 $p < 0.01$ ）；EQ-5D index scores 與視覺類比量表^e 結果亦同（兩項 $p < 0.02$ ）。

(三) 相對安全性

- PHIRST 試驗顯示 tadalafil 耐受性良好，常見的不良反應為頭痛、肌痛以及潮紅。54 位受試者報告之 74 筆嚴重不良事件中，12 筆與試驗藥物有關。
- Barnes 等人於 2019 年發表之系統性文獻回顧暨統合分析結果顯示，第五型磷酸雙水解酶抑制劑（phosphodiesterase 5 inhibitor, PDE5i）有較高的比例發生頭痛（勝算比 1.97, 95%信賴區間 1.33 to 2.92）、胃腸道不適（勝算比 1.63, 95%信賴區間 1.07 to 2.48）、潮紅（勝算比 4.12, 95%信賴區間 1.83 to 9.26）、肌肉關節疼痛（勝算比 2.52, 95%信賴區間 1.59 to 3.99）。

四、醫療倫理：無系統性收集資訊可供參考。

五、成本效益：

- 加拿大 CDA-AMC 於 99 年 7 月公告評估報告，廠商提交一份成本效用分析，評估 tadalafil 合併支持性療法相較於安慰劑合併支持性療法的 ICER 為 70,753 加幣/QALY gained。成本部分，tadalafil 的每日成本低於 sildenafil、ambrisentan、

^d SF-36 問卷共 36 題，評估身體功能、因身體問題導致的角色限制、身體疼痛、一般健康、活力、社交功能、因心理問題導致的角色限制、心理健康等 8 個領域。

^e EQ-5D 問卷共兩部分，第一部份為 index scores 評估行動能力、自我照護、日常活動、疼痛、抑鬱等 5 個領域，第二部份以視覺類比量表(visual analog scale, VAS)評估健康狀況。

bosentan 及 sitaxsentan 等藥品。基於 tadalafil 有較低的每日成本，CDA-AMC 建議在 tadalafil 的成本不超過 sildenafil 的前提下同意給付。

2. 澳洲 PBAC 於 100 年 11 月公告評估報告，廠商表示 tadalafil 的療效及安全性不劣於 sildenafil，故提交一份最小成本分析，等效劑量為 tadalafil 40mg(每日一次)與 sildenafil 60mg(每日三次，每次 20mg)。PBAC 基於此最小成本分析結果，建議給付 tadalafil。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品納入給付後將取代 sildenafil，其參考健保署公告之 103 至 111 年使用量分析，將 sildenafil 使用量轉換為使用人數後推估未來人數，並假設本品市占率為 5%至 60%來推估本品使用人數；建議者再依據仿單用法（本品每日使用 2 錠 20mg；sildenafil 每日使用 3 錠 20mg），以及估算 sildenafil 原廠藥及學名藥之加權平均價格後，推估本品與被取代品之藥費。
2. 本報告認為建議者之推估架構為合宜，惟調整以較新年度的 sildenafil 申報量估算未來使用量及使用人數，亦以較新年度之藥品使用量分析檔，略調整 sildenafil 的加權平均價格。建議者與本報告推估之未來五年（114 至 118 年）財務影響結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	110 人至 1,660 人	110 人至 1,720 人
本品年度藥費	第一年約 0.20 億元至 第五年約 3.03 億元	第一年約 0.20 億元至 第五年約 3.14 億元
財務影響	第一年約節省 390 萬元至 第五年約節省 6,000 萬元	第一年約節省 400 萬元至 第五年約節省 6,200 萬元

健保藥品專家諮詢會議後更新之財務影響

本案經 113 年 12 月藥品專家諮詢會議討論，本報告以初核價格更新財務影響，預估本品納入給付後之年度藥費約為第一年 1,430 萬元至第五年 2.22 億元，藥費財務影響在第一年約節省 990 萬元至第五年約節省 1.54 億元。

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 ^a	參考品 1
商品名	Adcira	Revatio ^f
主成分/含量	tadalafil；20 mg/tab	sildenafil；20 mg/tab
劑型/包裝	膜衣錠；鋁箔盒裝	膜衣錠；鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	G04BE08	G04BE03
主管機關許可適應症	用於治療肺動脈高血壓 (WHO Group I)，以改善運動能力	成人肺動脈高血壓(WHO Group I) 之治療以改善運動能力
健保給付條件	擬訂中	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 Functional Class III 及 IV) 患者。 2.不得與任何有機硝酸鹽藥物合併使用。
健保給付價	擬訂中	200 元
仿單建議劑量與用法	每日一次，每次 40 mg(兩顆 20 mg 錠劑)	每日三次，每次 20 mg
療程	每日使用	每日使用
每療程花費	擬訂中	600 元/日
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：		

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

^f Sildenafil 已過專利期，我國已有學名藥上市，此處以原廠商品名為例。

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
CDA-AMC (加拿大)	於民國 99 年 7 月公告，建議比照給付 sildenafil 方式，在 tadalafil 成本不高於 sildenafil 條件下，給付 tadalafil。 【建議理由】：目前 tadalafil 的每日藥費低於 sildenafil，且明顯低於其他相同治療地位的肺動脈高壓藥物。在一項隨機雙盲試驗中，tadalafil 與安慰劑相比顯著改善 6 分鐘步行距離及生活品質。
PBAC (澳洲)	於民國 100 年 11 月公告，建議給付 tadalafil 用於 WHO 功能分級 III 的原發性肺動脈高血壓或與結締組織病變相關的肺動脈高血壓。 【建議理由】：基於與 sildenafil 比較的最低成本分析 (cost minimisation)，tadalafil 每日一次，每次 40 mg 與 sildenafil 每日三次，每次 20 mg 等效。
NICE (英國)	至民國 113 年 9 月 3 日止，查無相關資料。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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

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

【艾舒肺膜衣錠 20 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 03 月 22 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）分為五類[1]，group 1 為肺動脈高壓（pulmonary artery hypertension, PAH）、group 2 為左心疾病相關的肺高壓、group 3 為肺部疾病相關的肺高壓、group 4 為肺動脈栓塞相關的肺高壓、group 5 為其他疾病相關的肺高壓。Group 1 肺動脈高壓又可分為(1)特發性；(2)遺傳性；(3)藥物或毒素引起；(4)與結締組織疾病、人類免疫不全病毒感染、肝門靜脈高壓、先天性心臟病、血吸蟲病相關；(5)伴有靜脈/微血管特徵的肺動脈高壓；(6)新生兒持續性肺高壓。其中特發性[§]及遺傳性肺動脈高壓為我國衛生福利部國民健康署公告之罕見疾病，另根據 113 年 7 月罕見疾病通報個案統計表[2]，原發性及遺傳性肺動脈高壓的個案數為 608 人；死亡數為 251 人。

依世界衛生組織的功能分級（WHO functional class）[3]，肺動脈高壓的症狀嚴重程度分為四級，class I 為病人身體活動沒有限制，一般的活動不會造成呼吸困難、疲勞、胸痛、幾近昏厥；class II 為病人身體活動受輕微限制，休息時無症

[§] 舊稱原發性(primary)，衛生福利部國民健康署於 2020 年修訂名稱為特發性或遺傳性(idiopathic or heritable)

狀，一般的活動會造成呼吸困難、疲勞、胸痛、幾近昏厥；class III為病人身體活動受明顯限制，休息時無症狀，稍微活動會造成呼吸困難、疲勞、胸痛、幾近昏厥；class IV為任何活動都有症狀，並有明顯的右心衰竭徵兆，休息時即有呼吸困難或疲勞，任何活動都會加劇不適程度。

根據 2022 年歐洲心臟學會及歐洲呼吸學會的肺高壓診斷及治療指引[4]，對於原發性、遺傳性、藥物、結締組織病變相關的肺動脈高壓，若肺血管活性測試陽性，第一線治療選擇為高劑量鈣離子通道阻斷劑（Class I；Level C）^h，若治療後 WHO functional class 仍為III或IV，或血液動力學參數無明顯改善，則應開始肺動脈高壓藥物治療，治療流程同肺血管活性測試陰性族群。

若肺血管活性測試陰性，對於沒有心肺共病ⁱ的病人，且風險程度為低或中風險^j，則建議初始治療為內皮素受體拮抗劑（endothelin receptor antagonist, ERA）合併第五型磷酸雙水解酶抑制劑（phosphodiesterase 5 inhibitor, PDE5i）（Class I；Level B）；若風險程度為高，則建議併用 ERA、PDE5i、以及前列腺素類似物注射劑（prostacyclin analogue, PCA）（Class II a；Level C）。對於有心肺共病的病人，則建議初始治療為單用 ERA 或 PDE5i（Class II a；Level C）。初始治療使用 ERA 合併 PDE5i 的藥物組合時，指引建議 ambrisentan 合併 tadalafil，或是 macitentan 合併 tadalafil（Class I；Level B），其他併用組合為應考慮使用（Class II a；Level B）。

先天性心臟病相關的肺動脈高壓中最嚴重的形式稱為艾森門格症候群（Eisenmenger Syndrome）；因先天性構造缺損導致左心血液分流至右心，造成肺動脈高壓，爾後由於肺動脈高壓隨時間逐漸惡化，全身血液至肺部分流（shunt）倒轉，形成肺部至全身分流，導致缺氧及發紺。治療上，bosentan 建議用於有症狀的艾森門格症候群病人以改善運動能力（Class I；Level B），應考慮使用其他 ERA、PDE5i、riociguat、PCA 以及前列腺素受體致效劑（prostacyclin receptor agonist）（Class II a；Level C）。對於已矯正的先天性心臟病相關肺動脈高壓患者，低或中風險者應考慮使用口服合併治療；高風險者應考慮使用包含前列腺素類似物注射劑的合併治療（Class II a；Level C）。

^h 指引將建議分為 class I（建議）、class IIa（應考慮）、class IIb（可能考慮）、class III（不建議）；證據等級分為 A（來自多項隨機對照研究或統合分析）、B（來自一項隨機對照研究或大型非隨機研究）、C（專家共識或是小型研究）。

ⁱ 包括肥胖、高血壓、糖尿病、冠心病、輕度實質性肺病。

^j 依右心衰竭徵兆、症狀惡化速度、昏厥、WHO 功能分級、6 分鐘步行距離、心肺運動功能測試、生化指標、心臟超音波、心臟核磁共振影像、血液動力學參數，病人分為低風險（預估 1 年死亡率 <5%）、中風險（預估 1 年死亡率 5 至 20%）、高風險（預估 1 年死亡率 >20%）。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品Adcirca Film-Coated Tablets 20 mg，主成分為tadalafil，是第五型磷酸雙水解酶（PDE5）抑制劑，可增加環狀單磷鳥糞核糖苷（cGMP）的濃度，從而使肺部血管平滑肌細胞鬆弛及使肺部血管床的血管擴張。此案為平行送審案件，依美時化學製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）送審資料，目前申請查驗登記宣稱之適應症為「用於治療肺動脈高血壓（WHO Group I），以改善運動能力」。建議者此次建議本案藥品的健保給付適應症為「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 Functional Class III及IV）患者」，且不得與任何有機硝酸鹽類藥物合併使用。其中，特發性肺動脈高壓與遺傳性肺動脈高壓為衛生福利部國民健康署公告之罕見疾病。

Tadalafil的WHO/ATC分類碼為G04BE08[5]，歸類於genito urinary system and sex hormones (G) / urologicals (G04) / urologicals (G04B) / drugs used in erectile dysfunction (G04BE)中。此分類項中，除本案藥品外，我國尚有alprostadil、papaverine、sildenafil、apomorphine、vardenafil已核准上市。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》網頁[6]，以「肺動脈高血壓」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」，搜尋到40筆資料。經查詢衛生福利部中央健康保險署最新版藥品給付規定第二節心臟血管及腎臟藥物[7]，共8項藥品已給付於肺動脈高血壓並訂有給付規定，為iloprost、sildenafil、ambrisentan、riociguat、bosentan、macitentan、selexipag、treprostinil；而epoprostenol則已納入健保給付而未訂給付規定。根據給付規定，肺動脈高血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 Functional Class 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 Functional Class 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。

參考臨床診療指引、衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》、及健保署藥品給付規定第二節心臟血管及腎臟藥物，本報告認為與本案藥品具相近治療地位之藥品如表三所示^k。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

^k 考量 selexipag 的適應症為「與 ERA 或 PDE5i 併用」，或「單用於無法適用 ERA 或 PDE5i 時」，因此本報告認為 selexipag 不為相近治療地位之藥品。

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關 適應症	劑 型	單位含 量	健保現行給付條件
Phosphodiesterase 5 inhibitors				
G04BE08 Tadalafil	用於治療肺動脈高血壓 (WHO Group I) 以改善運動能力	膜衣錠	20 mg/tab	建議收載中
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/tab	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 Functional Class III 及 IV) 患者。 2.不得與任何有機硝酸鹽藥物合併使用。
Prostacyclin analogues				
B01AC09 Epoprostenol	原發性肺動脈高血壓*	凍晶注射劑	0.5 mg/vial	未訂給付規定。
B01AC21 Treprostinil	特發性或遺傳性肺動脈高壓 (WHO functional class III 及 IV)*	注射劑	1、2.5、5、10 mg/mL	1.吸入劑：限用於治療 WHO Group I 原發性肺動脈高血壓合併 NYHA class III 症狀。 2.注射劑：限用於特發性或遺傳性肺動脈高壓 (WHO functional class III 及 IV)，並符合下列條件：WHO 功能性分級第 III 級且非屬於 high risk 病人，須先經 iloprost 吸入劑或口服 ambrisentan、bosentan、macitentan、sildenafil、riociguat 或 selexipag 治療反應不佳或有禁忌症或有實證顯示疾病快速惡化或預後不佳。 3.需經事前審查核准後使用，每次申請以 24 週為限，期滿須經再次申請核准後才得以續用。

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關 適應症	劑 型	單位含 量	健保現行給付條件
B01AC11 Iloprost	原發性肺動脈 高血壓*	吸 入 用 液 劑	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。
Endothelin receptor antagonists				
C02KX02 Ambrisentan	1. 治療肺動 脈 高 血 壓 (WHO group I),藉以改善運 動能力及延緩 臨床惡化 2. 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、10 mg/tab	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。
C02KX01 Bosentan	1. 治療因先 天性心臟病續 發 WHO Class III 肺動脈高 血壓患者 2. 原發性肺 動脈高血壓*	膜 衣 錠	62.5、 125 mg/tab	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.需經事前審查核准後使用。 4.每次限用 1 粒。

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關 適應症	劑 型	單位含 量	健保現行給付條件
C02KX04 Macitentan	1. 治療肺動脈高血壓 (WHO Group I) 之成人病患，以延緩疾病惡化 2. 原發性肺動脈高血壓*	膜衣錠	10 mg/tab	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： (1) 限符合下列各項條件之病患使用： I. 經右心導管檢查，證實確實符合肺動脈高血壓之診斷。II. 結締組織病變導致之肺動脈高血壓成年患者(須經肺動脈高血壓相關檢查，如肺功能、高解析胸部電腦斷層、肺部通氣及灌注核醫掃描、血液檢查、心臟超音波檢查、或六分鐘走路測試等排除其他病因)，且使用現有藥物(如：sildenafil)治療 3 個月後成效仍不佳，且無其他藥物可供選擇者。III. 經風濕免疫專科醫師會診，確認有需使用者。 (2) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限。申請時須檢附 NYHA Functional class、六分鐘步行測試、心臟超音波或心電圖、心房衰竭指數(Pro-BNP or NT Pro-BNP)等檢查結果，專科醫師會診意見等病歷紀錄。 (3) 使用後每 6 個月需重新評估一次治療之療效，前述檢查結果皆無較使用前改善者，應暫停使用並加強結締組織病本身疾病之控制。必要時得於 3 個月後再行申請使用 1 次，惟若再行使用 6 個月後狀況仍無進步者，則不得再使用。 (4) 每日限用 1 粒。
* 為罕藥適應症。				

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CDA-AMC、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
CDA-AMC (加拿大)	於 2010 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2011 年 11 月公告。
NICE (英國)	截至 2024 年 9 月 3 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2012 年 6 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 8 月收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大) [8]

CDA-AMC 於 2010 年 6 月建議比照給付 sildenafil[29]或類似方式，在 tadalafil 成本不高於 sildenafil 情形下，給付用於肺動脈高血壓¹。

1. 建議理由

當時 tadalafil 的每日藥費低於 sildenafil，且明顯低於其他相同治療地位的肺動脈高壓藥物。在一項隨機雙盲試驗中，tadalafil 與安慰劑相比顯著改善 6 分鐘步行距離及生活品質。

委員會也注意到，sildenafil 學名藥的可近性可能減少 tadalafil 的藥費節省。此外，PHIRST 試驗（報告中稱為 LVGY 試驗）中 tadalafil 的 6 分鐘步行（six-minute walk distance, 6MWD）在未接受過 bosentan 治療的次族群較優，故委員會認為試驗結果未支持 bosentan 合併 tadalafil 的療效。

2. 療效證據與考量

證據主要來自一雙盲隨機對照試驗（PHIRST 試驗），根據預先設立的統計方

¹ 本報告認為 CDA-AMC 建議給付範圍應是比照其許可適應症。Tadalafil 當時於加拿大之許可適應症為用於原發性肺動脈高血壓，或與結締組織病變、先天性心臟病或厭食劑使用相關的肺動脈高血壓，WHO 功能分級 II 或 III，且對常規治療無反應。參考 sildenafil 的醫療科技評估報告，常規治療指的是利尿劑、digoxin、warfarin、鈣離子通道阻斷劑。

法，tadalafil 與安慰劑相比顯著改善 6MWD，但無法宣稱改善 WHO 功能分級、Borg dyspnea score 或是平均發生臨床惡化時間。此外，tadalafil 相較於安慰劑組顯著改善 SF-36 分數^m中的 6 個面向（身體功能、角色功能、身體疼痛、整體健康狀況、活力、社會功能）以及 EuroQol 分數ⁿ。

根據預設的次族群分析，tadalafil 組中未曾使用過 bosentan 的病人與使用 bosentan 的病人相比，有較佳的 6 分鐘步行距離改善（44 公尺 vs. 23 公尺）；同時，委員會也注意到，tadalafil 組中未使用 bosentan 的病人 6MWD 改善幅度，與 sildenafil 在其試驗中表現相似。不過，委員會指出 6MWD 的最小臨床有重要改變仍不確定。

(二) PBAC（澳洲）[10]

PBAC 於 2011 年 11 月會議中建議給付 tadalafil 用於 WHO 功能分級 III 的原發性肺動脈高血壓或與結締組織病變相關的肺動脈高血壓。基於與 sildenafil 比較的最低成本分析(cost minimisation)，tadalafil 每日一次，每次 40mg 與 sildenafil 每日三次，每次 20 mg 等效。

1. 比較品

PBAC 認為 sildenafil 為合適的比較品，因與 tadalafil 有相同機轉、相同的給付族群，臨床上最有可能取代 sildenafil。

2. 療效證據

澳洲廠商提供一份以 tadalafil 試驗(P-HIRST)以及 sildenafil 試驗(SUPER)為材料之間接比較。比較結果顯示兩者在改善平均 6 分鐘步行距離的差異並不顯著（差異 0.03 公尺，95%CI^o -30.4 to 30.3），功能改善、臨床惡化、血液動力學參數也同樣無顯著差異。

對於該份間接比較，PBAC 注意到的不確定性來源有：(1)P-HIRST 試驗因允許 tadalafil 併用 bosentan（占 53%），僅取試驗中一部分單用 tadalafil 的病人納入間接比較，而 SUPER 則未允許 sildenafil 併用其他肺動脈高壓藥品。(2)P-HIRST 是在第 16 周評估療效指標，而 SUPER 則是在第 12 周評估。(3)兩試驗在 6 分鐘步行距離改善程度的 95%CI 寬。(4)兩試驗病人在 WHO 功能分級 II 或 III 的比例不

^m SF-36 問卷共 36 題，評估身體功能、因身體問題導致的角色限制、身體疼痛、一般健康、活力、社交功能、因心理問題導致的角色限制、心理健康等 8 個領域。

ⁿ EQ-5D 問卷共兩部分，第一部份為 index scores 評估行動能力、自我照護、日常活動、疼痛、抑鬱等 5 個領域，第二部份以視覺類比量表(visual analog scale, VAS)評估健康狀況。

^o 為 confidence interval，信賴區間的縮寫。

同。

儘管間接比較的品質不佳，PBAC 仍接受 tadalafil 的療效及安全性不劣於 sildenafil，且在不影響藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme）的花費，故建議給付 tadalafil。

(三) NICE（英國）

截至 2024 年 9 月 3 日止查無資料。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[11]

SMC於2012年7月公布，建議給付tadalafil用於成人肺動脈高血壓，且WHO功能分級II或III，以改善運動功能，初次使用限由蘇格蘭肺血管單位的專科醫生或相近專科醫生開立。此建議的前提是基於能改善tadalafil成本效益的病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）持續可用。

A. 比較品

Sildenafil為當時唯一其他核准的PDE5抑制劑；此外，內皮素受體拮抗劑（如 bosentan、ambrisentan）也可用於治療肺動脈高壓。

B. 臨床療效議題

依 P-HIRST 試驗，tadalafil 每日 40 mg 與安慰劑相比能顯著增加 6 分鐘步行距離（中位數 26 公尺，平均 33 公尺）。但歐洲藥品管理局（European Medicines Agency）建議因 6 分鐘步行距離缺乏與運動能力改善跟存活期的關聯性，單獨作為主要療效指標有所限制。儘管 tadalafil 能改善生活品質，但並非所有次要療效指標（如 WHO 功能分級、Borg dyspnea score）達統計顯著。

考量到 tadalafil 與 bosentan 的潛在藥物交互作用，試驗另對 bosentan 並用與否進行次族群分析，但受限於樣本數小，檢力不足，目前 tadalafil 用於已接受 bosentan 治療病人的療效尚未確定。

英國廠商另提供一份間接比較，比較對象為 tadalafil 每日一次，每次 40mg 與 sildenafil 每日三次，每次 20mg，結果顯示兩者在 6 分鐘步行距離、WHO 功能分

級改善、臨床惡化、血液動力學參數並無顯著差異。但該份間接比較的內部效度受限於兩試驗在基本特性以及療效指標量測時間點有所差異，且樣本數小；外部效度則受限於此份間接比較未納入合併 tadalafil, bosentan 的病人。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	原發性肺動脈高血壓、結締組織病變導致之肺動脈高血壓、先天性心臟病併發之肺動脈高血壓
Intervention	tadalafil
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	第三期隨機對照試驗(phase III randomized controlled trials)、系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(systematic reviews /meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 11 日止，以“pulmonary artery hypertension”、“tadalafil”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

於 PubMed 搜尋到 50 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 11 筆文獻；於 Embase 搜尋到 214 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 18 筆文獻；於 Cochrane 搜尋到 176 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 5 筆文獻。經全文閱讀後，排除重複文獻、不符合 PICOS 的文獻及研討會摘要後，有 4 篇試驗相關文獻、1 篇 Cochrane 統合分析，以及近五年內發表的 2 篇統合分析符合本案之 PICOS。

值得注意的是，上述納入之研究雖是以 taladafil 進行，但其出資進行之廠商為 Eli Lilly and Company，而非本案建議者。然而，本案藥品建議者申請查驗登記之藥品英文名稱為「Adcirca」，與本報告查得之國際醫療科技評估報告所評估之 Eli Lilly and Company 產品名稱相同、美國藥品許可證名稱亦為「Adcirca」。

由於本案屬於平行送審，本報告進行評估時本案藥品尚未取得藥品許可證，本報告亦無從得知我國法規審查單位對於上述研究看法及審查結果。惟基於健保署審議需求，本報告仍摘錄相關結果如後。

A. 隨機對照試驗

a. PHIRST 樞紐試驗[12-14]

PHIRST 是一項為期 16 周、多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在評估 tadalafil 於肺動脈高壓的療效及安全性。此試驗由 Eli Lilly and Company 出資進行。

病人納入條件為(1)12 歲以上；(2)原發性或遺傳性，與厭食劑、結締組織疾病、人類免疫不全病毒感染、先天性心臟病相關且有症狀的肺動脈高壓，排除條件為 6 分鐘步行距離小於 150 公尺或大於 450 公尺。病人在篩選時若已服用 bosentan 至少 12 周，則可繼續服用 bosentan，此外，試驗期間不允許併用靜脈注射 epoprostenol、靜脈注射或吸入 iloprost，以及皮下注射 treprostinil。

病人以 6 分鐘步行距離 (<325 m vs. \geq 325 m)、肺動脈高壓病因(原發性或遺傳性或與厭食劑相關 vs. 其他)、bosentan 的使用(有 vs. 無)分層，隨機分派至 tadalafil 每日 2.5 mg、10 mg、20 mg、40 mg，或是安慰劑。完成 16 周試驗的病人將納入為期 52 周的雙盲延伸試驗，繼續使用 tadalafil 20 mg (原本使用每日 20 mg 的病人)或是 40 mg (原本使用其他劑量組與安慰劑組的病人)。

主要療效指標為與基礎期相比，安慰劑校正的 6 分鐘步行距離改善幅度；次要療效指標為 WHO 功能分級、至惡化時間^p、Borg dyspnea score^q、生活品質^{mn}。統計上，從 tadalafil 每日 40 mg 開始，若主要療效指標達雙側顯著水準 0.01，則依序測試更低劑量，當特定劑量的主要療效指標達顯著，則依 WHO 功能分級、至臨床惡化^r時間、Borg dyspnea score 的順序測試次要療效指標，次要療效指標雙側顯著水準為 0.05。

由於 tadalafil 仿單核准之建議用法用量為每日 40 mg，故以下摘錄每日 40 mg 組與安慰劑組之比較結果。

I. 基本特性

如表四所示，tadalafil 40 mg 組與安慰劑組病人基本特性分布平均，病人主

^p 惡化的定義包含死亡、肺移植、心房中膈造口術、因肺動脈高壓惡化住院、開始其他肺動脈高壓藥物治療、WHO 功能分級惡化。

^q 用於評估自我感覺的呼吸困難度，總分介於 0 到 10，越高分呼吸越困難。

^r 定義包含死亡、因 PAH 惡化住院、開始使用新的 PAH 藥物、WHO 功能分級惡化。

要以女性、白人、原發性/遺傳性肺動脈高壓為主，且約有一半的病人併用 bosentan。

表四 PHIRST 試驗受試者基本特性

	Tadalafil 40 mg (n=79)	安慰劑 (n=82)
年齡(歲)	53±15	55±15
女性	59 (75)	65 (79)
種族		
白人	64 (81)	72 (88)
亞洲	8 (10)	3 (4)
非裔	4 (5)	7 (9)
其他	3 (4)	0 (0)
體重(kg)	74±19	77±22
病程		
0 到 2 年	41 (52)	49 (60)
2 到 4 年	14 (18)	13 (16)
大於 4 年	24 (30)	20 (24)
病因		
特發性/遺傳性	46 (58)	54 (66)
食欲抑制藥物 (anorexigen)	4 (5)	2 (2)
結締組織疾病	19 (24)	16 (20)
心房中膈缺損	8 (10)	9 (11)
心室中膈缺損或動脈導管未閉的手術後超過一年	2 (3)	1 (1)
併用 bosentan	42 (53)	45 (55)
6 分鐘步行距離(m)	352±78	343±84
Borg dyspnea score	4±2	4±2
WHO 功能分級		
I	2 (3)	1 (1)
II	26 (33)	23 (28)
III	51 (65)	56 (68)
IV	0 (0)	2 (2)
註：連續變項以平均值±標準差呈現；類別變項以人數(%)呈現。		

II. 療效結果

Tadalafil 每日 40 mg 與安慰劑相比，在治療 16 周後，統計上可顯著改善 6 分鐘步行距離（33 m，95% CI 15 to 50， $p < 0.001$ ）。次族群分析中，整體來說，各項次族群中，tadalafil 40 mg 組病人在 6 分鐘步行距離皆傾向較安慰劑組佳，與所有受試者分析結果方向一致。其中，未併用 bosentan 的病人改善幅度（44 m，

95% CI 20 to 69, $p < 0.001$) 較併用 bosentan 的病人 (23 m, 95% CI -2 to 48, $p = 0.09$) 佳; WHO 功能分級 III 與 IV 的病人改善幅度 (36 m, 95% CI 11 to 60, $p = 0.02$) 較 WHO 功能分級 I 與 II 的病人 (24 m, 95% CI 0 to 48, $p = 0.04$) 佳。

次要療效指標上, tadalafil 40 mg 組相較於安慰劑組未顯著改善 WHO 功能分級以及 Borg dyspnea score。由於 WHO 功能分級並未達統計上顯著差異, 故 tadalafil 每日 40 mg 組雖然較安慰劑組統計上顯著延長至惡化時間 ($p = 0.041$), 但仍僅能做探索性分析; 此外, 臨床惡化的比例也顯著較低 (5% vs. 16%, $p = 0.038$)。

延伸試驗 (PHIRST2) 中, 69 位使用 tadalafil 每日 40 mg 的病人繼續使用 tadalafil 每日 40 mg, 其中 59 位病人完成為期 52 周的延伸試驗。這 59 位病人在延伸試驗前後的 6 分鐘步行距離相似 (試驗前 [413±81] 公尺 vs. 試驗後 [410±78] 公尺), 顯示 tadalafil 的療效仍維持。

III. 安全性結果

Tadalafil 每日 40 mg 與安慰劑組的安全性結果如表五所呈現。整體而言, tadalafil 任何劑量均耐受良好, 常見的不良反應為頭痛、肌痛以及潮紅。整個試驗共 54 位病人報告 74 筆嚴重不良事件, 其中僅 12 筆與試驗藥物有關, 分別為噁心、嘔吐、視網膜動脈阻塞、呼吸困難、異常勃起、食道靜脈瘤出血、低血壓、胃炎、經血過多、嗜血症候群、頭痛、藥物過敏。3 位病人於試驗期間死亡, 1 位安慰劑組病人死於肺動脈高壓惡化、1 位 tadalafil 每日 10 mg 病人突然死亡、1 位 tadalafil 每日 20 mg 病人死於嗜血症候群。

表五 PHIRST 試驗不良事件比例

人數(%)	Tadalafil 40 mg (n=79)	安慰劑 (n=82)
頭痛	33 (42)	12 (15)
腹瀉	9 (11)	8 (10)
噁心	9 (11)	5 (6)
背痛	8 (10)	5 (6)
消化不良	8 (10)	2 (2)
潮紅	10 (13)	2 (2)
肌痛	11 (14)	3 (4)
呼吸困難	5 (6)	3 (4)
肢體疼痛	9 (11)	2 (2)
肌肉痙攣	2 (3)	2 (2)

IV. 生活品質

Tadalafil 每日 40 mg 與安慰劑組相比, 顯著改善 SF-36 的身體功能、因身體

問題導致的角色限制、身體疼痛、一般健康、活力、社交功能等 6 個領域（所有 $p < 0.01$ ），也統計上顯著改善 EQ-5D index scores 以及 VAS（所有 $p < 0.02$ ）。

b. AMBITION 試驗[15]

AMBITION 為多國多中心、隨機分派、雙盲對照之第III期試驗，旨在評估合併 ambrisentan, tadalafil，相較於單用 ambrisentan 或是 tadalafil（合併治療組與合併兩單用組受試者比較），在肺動脈高壓的療效及安全性。此試驗由 Gilead Sciences and GlaxoSmithKline 出資進行。考量我國健保給付規定，ambrisentan 合併 tadalafil 為第二線治療，因此不為 tadalafil 單用的比較品，而試驗中也未直接比較單用 ambrisentan 及單用 tadalafil，故於此僅摘錄試驗中 ambrisentan 組及 tadalafil 組的基本特性及療效結果，如表六所示，以供參考。單從療效及安全性結果的數據上直觀來看，ambrisentan 與 tadalafil 的療效與安全性字面上相似。

表六 AMBITION 試驗內容

研究設計	多國多中心、隨機分派、雙盲對照試驗	
納入條件	(1) 18 至 75 歲； (2) 體重 40 公斤以上； (3) WHO 功能分級II或III； (4) 原發性或遺傳性，與藥物、結締組織疾病、人類免疫不全病毒感染、先天性心臟病相關的肺動脈高壓； (5) 未曾接受肺動脈高壓藥物治療，或是接受治療少於 14 天且在試驗開始的 7 天內未接受肺動脈高壓藥物治療。	
主要療效指標	至臨床上失敗的時間 ^s	
次要療效指標	基期至第 24 周的氮端腦利納肽前體(NT-proBNP)變化、6 分鐘步行距離變化、WHO 功能分級改善	
基本特性		
	Ambrisentan (n=126)	Tadalafil (n=121)
年齡(歲)(平均值±標準差)	53.9±14.7	54.5±15.2
女性人數(%)	100 (79)	100 (83)
BMI(平均值±標準差)	27.6±6.5	28.6±7.2
白人人數(%)	107 (85)	106 (88)
共病人數(%)		
高血壓	52 (41)	43 (36)
糖尿病	13 (10)	17 (14)
冠心病	2 (1)	2 (2)
病因人數(%)		

^s 定義為死亡、因肺動脈高壓住院、疾病惡化以及不滿意的長期臨床療效。

原發性	72 (57)	66 (55)
遺傳性	3 (2)	4 (3)
結締組織疾病	44 (35)	40 (33)
先天性心臟病	1 (1)	3 (2)
NT-proBNP(ng/L)(四分位距)	1171.0 (383.5 to 2091.0)	869.0 (297.0 to 1731.0)
6 分鐘步行距離中位數(公尺)(四分位距)	368.5 (310.0 to 427.5)	363.3 (287.0 to 421.5)
WHO 功能分級人數(%)		
II	38 (30)	41 (34)
III	88 (70)	80 (66)
療效結果		
	Ambrisentan (n=126)	Tadalafil (n=121)
主要療效指標(%)		
臨床上失敗的比例		
死亡	43 (34)	34 (28)
因肺動脈高壓住院	2 (2)	6 (5)
疾病惡化	18 (14)	12 (10)
不滿意的長期臨床療效	12 (10)	4 (3)
合併治療組與該組比較的	11 (9)	12 (10)
風險比 (95% CI)	0.48 (0.31 to 0.72)	0.53 (0.34 to 0.83)
次要療效指標—24 周時		
NT-proBNP 變化(ng/L)	-56.2	-43.8
6 分鐘步行距離改善(公尺)	27.00 (-14.00 to 63.28)	22.70 (-8.25 to 66.00)
WHO 功能分級改善(%)	42 (34)	39 (33)
安全性結果 (試驗三組任一組發生 10%以上)		
人數(%)	Ambrisentan (n=126)	Tadalafil (n=121)
任何不良事件導致停藥	14 (11)	14 (12)
嚴重不良事件	45 (36)	50 (41)
周邊水腫	41 (33)	34 (28)
頭痛	41 (33)	42 (35)
鼻塞	19 (15)	15 (12)
腹瀉	29 (23)	23 (19)
暈眩	24 (19)	14 (12)
昏厥	7 (6)	10 (8)

B. 統合分析

a. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension[16]

本研究於 2019 年由 Barnes H 等人發表，為 Cochrane 團隊所執行，旨在探討 PDE5i 用於治療成人或小兒肺高壓的療效。作者搜尋了 MEDLINE、Embase 以及 CENTRAL 等資料庫，納入條件比較 PDE5i 與安慰劑或是其他肺動脈高壓治療藥物、為期至少 12 周的隨機對照試驗。

研究共收入 19 項用於 group 1 肺動脈高壓的試驗進行統合分析。與安慰劑相比，PDE5i 更有可能改善 WHO 功能分級^t (OR^u 8.59, 95% CI 3.95 to 18.72)、6 分鐘步行距離進步 48 公尺^v (95% CI 40 to 56)、降低 88% 的 14 周死亡率^w (OR 0.22, 95% CI 0.07 to 0.68)；6 分鐘步行距離外證據信心為中，其餘均為高；不良事件上，PDE5i 有較高的比例發生頭痛 (OR 1.97, 95% CI 1.33 to 2.92)、胃腸道不適 (OR 1.63, 95% CI 1.07 to 2.48)、潮紅 (OR 4.12, 95% CI 1.83 to 9.26)、肌肉關節疼痛 (OR 2.52, 95% CI 1.59 to 3.99)。

與 ERA 相比，PDE5i 則未顯著改善 WHO 功能分級 (OR 0.94, 95% CI 0.55 to 1.60) 以及死亡率 (OR 3.19, 95% CI 0.74 to 13.64)；兩項實證信心程度均為中。

作者認為，PDE5i 在肺動脈高壓病人中有明顯益處，且 sildenafil、tadalafil、vardenafil 均有效，臨床的選擇上可考量個別副作用特性，同時整體證據品質高，增加了結果的信賴度。

b. Efficacy and safety of novel-targeted drugs in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a Bayesian network meta-analysis[17]

本研究於 2021 年由 Fu W 等人發表，旨在比較各肺動脈高壓藥品的療效及安全性。作者搜尋了 Pubmed、Cochrane library 等資料庫，納入條件為比較品是安慰劑或其他肺動脈高壓藥品的隨機對照試驗、group 1 肺高壓、病人主要為成人、追蹤時間至少 12 周。此研究由 State Key Laboratory of Respiratory Disease (SKLRD-MS-201901), the National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901500), and the Construction Plan of High-level University Clinical Research Promotion Plan of Guangzhou Medical University (B185004065) 出資進行。

研究收入 50 項試驗，病人數共 10,996 人。與安慰劑相比，tadalafil 顯著改善 WHO 功能分級 (OR 3.14, 95% CI 1.05 to 9.42)、減少臨床惡化 (OR 0.34, 95% CI 0.17 to 0.67)，但顯著增加不良事件發生 (OR 4.82, 95% CI 1.42 to 16.36)，但未呈現 6 分鐘步行距離改善以及死亡率的結果。

^t 其中有 2 項 tadalafil 的試驗，2 試驗統合的結果為 OR 7.71, 95% CI 1.88 to 31.72。

^u 為 odds ratio, 勝算比縮寫。

^v 其中有 3 項 tadalafil 的試驗，3 試驗統合的結果為進步 38.46 公尺，95% CI 27.6 to 49.31。

^w 其中有 2 項 tadalafil 的試驗，2 試驗統合的結果為 OR 0.5, 95% CI 0.05 to 5.63。

作者結論認為，PCA 合併 ERA 以及 PDE5i 合併 ERA 為最佳的治療選擇，但受限於研究間病人族群及藥物療程的差異，以及併用藥物治療的比較均為間接比較，結果應保守解讀。本報告認為，本篇結果顯示 tadalafil 並未顯著改善 6 分鐘步行距離，與 PHIRST 試驗結果不一致，且未呈現 tadalafil 與個別藥品組合的比較結果，結果宜保守解讀。

c. Comparative effectiveness of pulmonary arterial hypertension drugs in treatment-naive patients: a network meta-analysis[18]

本研究於 2020 年由 Petrovič M 等人發表，旨在比較初次接受肺動脈高壓藥物治療的療效。作者搜尋了 Pubmed、Embase、Cochrane library、ClinicalTrials.gov，納入條件為比較品是安慰劑或其他肺動脈高壓藥品的隨機對照試驗、英文、追蹤時間至少 8 周、病人併用其他肺動脈高壓藥物比例低於 50%。作者聲稱此研究未接受任何資助。

研究收入 21 項試驗，病人數共 3,713 人。在 6 分鐘步行距離上，tadalafil 顯著優於安慰劑 (43 m, 95% CrI^x 28 to 58) 以及皮下注射 treprostinil (32 m, 95% CrI 16 to 49)，顯著劣於 ambrisentan 合併 tadalafil (26 m, 95%CrI 12 to 39)，但與其他治療相比則未達統計上顯著差異；在 12 個藥品組合^y中的平均排名為 6.4。

作者結論認為，合併 ambrisentan, tadalafil 有最佳的 6 分鐘步行距離結果；各藥品組合間並沒有統計顯著的死亡率差異，以及因不良事件停藥比例差異。惟須注意納入試驗中較少合併治療與單藥治療的直接比較，限制了結果的穩健性。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供了 1 篇臨床指引、4 篇前瞻性臨床試驗、3 篇系統性文獻回顧、2 篇網絡統合分析、1 篇回溯性病例研究；其中臨床指引[4]、2 篇前瞻性臨床試驗[12, 15]、1 篇系統性文獻回顧[16]、1 篇網絡統合分析[18]已於前文呈現，於此不再贅述。其餘文獻中，2 篇臨床試驗旨在評估 sildenafil 轉換為 tadalafil 的療效及安全性[19, 20]，與本案 PICO 不符；1 篇系統性文獻回顧僅有摘要[21]、另 1 篇系統性文獻回顧旨在彙整 tadalafil 的臨床證據[22]，於此不予摘錄；1 篇回溯性病例研究旨在評估 sildenafil 轉換為 tadalafil 的療效及安全性[23]，與本案 PICO 不符；故以下呈現 1 篇網絡統合分析的內容。

1. A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted

^x 為 credible interval，可信區間縮寫。

^y 包含 ambrisentan + tadalafil、IV treprostinil、epoprostenol、bosentan 250 mg、sildenafil、ambrisentan、tadalafil、riociguat、iloprost、口服 treprostinil 或 beraprost、bosentan 125 mg、SC treprostinil。

drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension[24]

本研究於2018年由Wang S等人發表，旨在更新全面的網絡統合分析，提供肺動脈高壓的臨床指引參考。作者搜尋了Pubmed、Embase、Cochrane library、ClinicalTrials.gov，納入條件為隨機對照試驗、group 1肺高壓、比較對象為肺動脈高壓藥物或併用藥物或安慰劑，排除條件為追蹤時間少於8周、評估劑量或是給藥途徑的試驗。作者未說明此研究經費來源，但聲稱無相關利益衝突。

研究收入45項試驗，病人數共10,230人。Tadalafil相較於安慰劑，並未顯著改善WHO功能分級（OR 2.44, 95% CrI 0.51 to 12.81）、臨床惡化（OR 0.57, 95% CrI 0.11 to 2.83）、住院率（OR 0.45, 95% CrI 0.05 to 4.48）、死亡率（OR 0.79, 95% CrI 0.15 to 4.62）。

作者結論認為，ildenafil以及合併iloprost, bosentan有較佳的療效及安全性表現，但選擇上應考量病人情形及個別藥品特性。本報告認為，研究在6分鐘步行距離的指標上未將tadalafil納入比較，且在臨床惡化的結果與樞紐試驗不一致，且未評估偏差風險，結果宜保守解讀。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品Adcirca的主成分為tadalafil，建議者建議健保給付適應症於「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 Functional Class III及IV)患者」，其建議給付規定與目前sildenafil的給付規定一致。

針對本案目標族群，參考WHO/ATC分類碼、臨床治療指引、我國藥品許可適應症及健保給付規定，tadalafil之合適的療效參考品為sildenafil。

(二) 主要醫療科技評估組織給付建議

CDA-AMC 建議比照給付 sildenafil 方式，在 tadalafil 成本不高於 sildenafil 條件下，給付 tadalafil。當時 tadalafil 的每日藥費低於 sildenafil，且明顯低於其他相同治療地位的肺動脈高壓藥物。在一項隨機雙盲試驗中，tadalafil 與安慰劑相比顯著改善 6 分鐘步行距離及生活品質。

PBAC 建議在給付 tadalafil 用於 WHO 功能分級III的原發性肺動脈高血壓或與結締組織病變相關的肺動脈高血壓。基於與 sildenafil 比較的最低成本分析，tadalafil 每日一次，每次 40 mg 與 sildenafil 每日三次，每次 20 mg 等效。

與此次建議者建議的給付規定相比，CDA-AMC 及 PBAC 建議用於 WHO 功能分級 II 或 III，與樞紐試驗 PHIRST 納入的族群較為相似，而我國則是建議給付於 WHO 功能分級 III 或 IV 的族群。此外，CDA-AMC 及 PBAC 均是基於最低成本分析，認為 tadalafil 的每日藥費低於 sildenafil，而建議納入給付。

(三) 相對療效及安全性

本案屬於平行送審，本報告進行評估時藥品尚未取得藥品許可證。本報告獲得之實證主要來自 Eli Lilly and Company 出資進行之臨床試驗與納入該試驗進行之系統性文獻回顧、網絡統合分析；Eli Lilly and Company 於各國之產品名稱亦為 Adcirca。本報告無從得知我國法規審查單位對於本報告獲得之實證是否可應用至本案藥品。惟基於健保署審議需求，本報告仍摘錄相關實證結果如下。

證據主要來自 2 項臨床試驗及 4 篇統合分析。PHIRST 是一項為期 16 周、多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在評估 tadalafil 於肺動脈高壓的療效及安全性。結果顯示，Tadalafil 每日 40 mg 與安慰劑相比，顯著改善 6 分鐘步行距離 (33 m, 95% CI 15 to 50, $p < 0.001$)、延長至惡化時間 ($p = 0.041$)、SF-36 的身體功能、因身體問題導致的角色限制、身體疼痛、一般健康、活力、社交功能等 6 個領域 (皆 $p < 0.01$)，以及 EQ-5D index scores 與 VAS (兩項 $p < 0.02$)；惟未顯著改善 WHO 功能分級以及 Borg dyspnea score。安全性上，tadalafil 耐受良好，常見的不良反應為頭痛、肌痛以及潮紅。

AMBITION 為多國多中心、隨機分派、雙盲對照試驗，旨在評估 ambrisentan 合併 tadalafil，相較於單用 ambrisentan 或是 tadalafil，在肺動脈高壓的療效及安全性。該試驗雖未直接比較 ambrisentan 及 tadalafil，難以得知兩者在療效上的優劣，但單從療效及安全性結果的數據上直觀來看，ambrisentan 與 tadalafil 的療效與安全性大致相似。

Cochrane 的統合分析結論為，各種 PDE5i 在肺動脈高壓病人中有明顯益處，臨床的選擇上可考量個別副作用特性。其餘 3 篇統合分析均指出合併治療有較佳的療效表現，而在單用 tadalafil 的部分，與安慰劑相比，3 篇研究在 6 分鐘步行距離、WHO 功能分級、臨床惡化的結果並不一致。

綜合以上證據，本報告認為，tadalafil 療效優於安慰劑，且應與 sildenafil 相似，但目前與其他機轉的肺動脈高壓藥物相對療效證據不足。

(四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，國際主要醫療科技評估組織的報告中也未提及病人意見。

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 CDA-AMC、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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2010 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2011 年 11 月公告。
NICE (英國)	截至 2024 年 9 月 3 日為止查無資料
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2012 年 6 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	一篇成本效益文獻。

1. CDA-AMC (加拿大) [8]

CDA-AMC 建議若 tadalafil 的成本不超過 sildenafil，則以類似於 sildenafil 的方式給付。Tadalafil 於加拿大取得的適應症為原發性肺動脈高血壓，與結締組織病變、先天性心臟病或食欲抑制劑使用相關的肺動脈高血壓，且為 WHO 功能分級 II 或 III 並對傳統療法無反應的病人。

廠商提交一份成本效用分析(cost-utility analysis)，比較 tadalafil 合併支持性療法與安慰劑合併支持性療法的成本效用，評估期間 50 年，評估對象為不曾使用過 bosentan 的病人。臨床參數基於 LVGY 研究的事後分析結果，tadalafil 的治療效益來自以 WHO 功能分類 III 改善至 II 的病人所驅動之模型預測結果且與 LVGY 研究結果一致。分析結果顯示，與安慰劑合併支持療法相比，使用 tadalafil 合併支持性療法，每多增加一個人年(life year, LY)需多花費 43,813 加幣，每多增加一個生活品質校正人年(quality-adjusted life-year, QALY)需多花費 70,753 加幣。

Tadalafil 每日成本(40mg/日；26 加幣)低於 sildenafil(一日三次，每次 20mg；34 加幣)、ambriasantan(5mg/日；121 加幣)、bosentan(一日兩次，每次 125mg；130 加幣)及 sitaxsentan(100mg/日；126 加幣)，考慮到 sildenafil 的專利即將到期及未來 sildenafil 學名藥上市，都可能減少使用 tadalafil 相對於 sildenafil 所能節省的成本。

2. PBAC (澳洲) [9]

PBAC 基於成本最小化原則，建議將 20mg 的 tadalafil 納入 PBS 第 100 條高度專業化藥品計畫(highly specialized drugs program)，給付 tadalafil 用於治療 WHO 功能分類 III 原發性肺動脈高血壓與結締組織病變引起的繼發性肺動脈高血壓。

廠商提交一份最小成本分析，等效劑量為 tadalafil 40mg(每日一次)與 sildenafil 60mg(每日三次，每次 20mg)。預估五年內接受治療的病人少於 1 萬人，估計結果具不確定性；第五年淨財務成本(net financial cost)低於 1,000 萬加幣。PBAC 認為 tadalafil 將用於小部分族群上，且由專科醫師處方，不會擴大肺動脈高血壓藥品市場，亦不會增加 PBS 成本(cost neutral)。

3. NICE (英國)

截至 2024 年 9 月 3 日止，查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [10]

SMC 基於廠商提供持續性的病人用藥可近性方案(PAS)可改善 tadalafil 的成本效益，建議收載 tadalafil 用於治療 WHO 功能分類 II 及 III 的肺動脈高血壓以改善病人運動功能，並限制初次使用時須由蘇格蘭肺血管單位(Scottish Pulmonary Vascular Unit)的專科醫師或類似專科之醫師開立處方。

廠商提交一項簡單的最小成本分析，評估期間為 1 年，基於 tadalafil 與 sildenafil 具相同臨床治療地位，故以 sildenafil 作為被比較品。模型比較每日 40mg tadalafil 與一日三次 20mg 的 sildenafil 用於治療 WHO 功能分類 II 及 III 的肺動脈高血壓病人。療效相當的假設來自於未同時服用 bosentan 病人的調整後間接比較結果，分析包含 tadalafil LVGY 研究中不曾使用 bosentan 的次族群及 SUPER 試驗中 sildenafil 的意向治療(ITT)族群。間接比較結果顯示，tadalafil 與 sildenafil 的主要療效結果(六分鐘步行距離，6MWD)相近。模型中僅包含 tadalafil 與 sildenafil 的藥物採購成本，並假設病人接受完整一年的治療。

Tadalafil 年成本為 6,403 英鎊，較 sildenafil 的 4,544 英鎊多出 1,859 英鎊。

廠商亦提交病人用藥可近性方案，經病人用藥可近性方案評估小組(Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG)評估後認為可於蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)中施行，用藥可近性方案中有提供 tadalafil 藥價折扣。

臨床專家表示，約 50%的肺動脈高血壓病人以高於藥品仿單標示的劑量使用 sildenafil，因此 tadalafil 節省的費用可能更高。由於間接比較乃對不曾使用 bosentan 病人在單獨使用 tadalafil 與單獨使用 sildenafil 後的療效進行比較，未比較同時合併其他藥物後的療效，故 tadalafil 與 sildenafil 療效相當之假設具不確定性，此為間接比較之限制，然而，整體而言，兩藥品療效相近的結論是合理的。

5. 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)、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：pulmonary hypertension 排除條件：無
Intervention	tadalafil or Adcirca
Comparator	不設限
Outcome	ICER、ICUR
Study design	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 8 月 28 日止，以 (pulmonary hypertension) 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

共搜尋到 51 篇文獻，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，僅一篇符合主題 PICOS。

Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension :

A Modelling Study. [24]

採安大略省健康照護系統觀點(Ontario healthcare system perspective)，研究族群為加拿大的 functional class (FC) II 及 III 肺動脈高血壓(pulmonary arterial hypertension, PAH)且先前未接受過治療的病人，介入策略為第一線口服 PAH 藥物合併支持性療法，口服藥物包含 bosentan、ambrisentan (5mg、10mg)、riociguat、tadalafil、sildenafil，比較策略為支持性療法。以馬可夫模型進行成本效用分析，模型包含 NYHA FC I、II、III、IV 且使用口服藥物的四種健康狀態以及 FC III、IV 且使用口服藥物合併 epoprostenol 的兩種健康狀態及死亡總共七種狀態，週期為 3 個月，評估期間為終身(30 年)，成本與效用折現率皆為 5%，根據 PAH 的新發生登錄資料庫假設病人於 50 歲開始接受治療且其中 70%為女性。模型中的轉移機率來自一篇網絡統合分析，死亡機率來自加拿大生命表及 PAH 登錄資料庫，效用值及成本來自公開資料與臨床專家意見。FC II 與 III 的 PAH 病人成本效益分析結果相近，sildenafil 合併支持性療法所節省的成本最多且增加的效益最高，是最具成本效益的策略，優於其他藥物。敏感度分析結果顯示，除了 sildenafil 與 tadalafil 之外，其他 PAH 藥物作為最具成本效益策略的機率趨近於零。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇成本效益研究資料，同本報告上述搜尋結果。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

肺動脈高血壓(pulmonary arterial hypertension, PAH)依病因可分為七種：(1)原發性、(2)遺傳性、(3)藥物或毒物引起、(4)與以下因素有關：結締組織疾病、人類免疫不全病毒感染、肝門靜脈高壓、先天性心臟病、血吸蟲病、(5)對鈣離子阻斷劑長期有反應者、(6)肺靜脈阻塞/肺微血管有明顯徵候、(7)新生兒持續性肺高壓。Anderson 等人於 2022 年報導[25]，西方國家肺動脈高血壓病人之病因有 55%為原發性，21%與結締組織疾病相關，12%與先天性心臟疾病相關，其餘病因占 12%。亞洲地區肺動脈高血壓病人之病因組成與西方國家不同，36%為原發性，24%為與結締組織相關，23%與先天性心臟疾病相關，其他病因占 17%。

依據一篇 2022 年系統性文獻回顧的結果[26]，全球肺動脈高血壓(pulmonary arterial hypertension, PAH)的盛行率介於 0.37 人/每 10 萬人至 15 人/每 10 萬人，平均值為 3 人/每 10 萬人；發生率介於 0.008/每 10 萬人年至 1.4/每 10 萬人年，平均值為 0.40/每 10 萬人年；一年存活率介於 67%至 99%，平均值為 86%。我國

已將原發性與遺傳性肺動脈高血壓納入罕見疾病，依據罕見疾病個案通報統計表[27]，截至 2024 年 8 月共通報 608 名病人，其中 251 人已死亡，存活者 357 人。

(二) 核價參考品之建議

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

Adcirca®(tadalafil)在 WHO ATC/DDD Index[5]之編碼為 G04BE08，屬「G04B: Urologicals」的「G04BE: Drugs used in erectile dysfunction」。同屬此分類的藥品成分共有 12 項，於我國取得上市核可且與本品所申請之適應症相近的成分僅 sildenafil(G04BE03)，適應症為成人肺動脈高血壓(WHO Group I)之治療以改善運動能力，此藥品已被健保收載。本報告基於 WHO ATC/DDD Index、同藥理作用或同治療類別之選取原則，認為 sildenafil 為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者建議本品收載條件與目前健保已給付之 sildenafil 相同，皆為「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 Functional Class III 及 IV)患者。2. 不得與任何有機硝酸鹽藥物合併使用」，因此預期將取代 sildenafil 之市場。預估未來五年(2025 年至 2029 年)本品使用人數在第一年約 110 人至第五年約 1,660 人，本品年度藥費在第一年約 0.20 億元至第五年約 3.03 億元，對健保財務影響約第一年節省 390 萬元至第五年約節省 6,000 萬元。

建議者之財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

1. 臨床地位

建議者認為本品將取代 sildenafil 之市場，為取代關係。

2. 目標族群人數

建議者利用健保署網站公告 2014 至 2022 年藥品使用量分析[28]之「sildenafil, 一般錠劑膠囊劑, 20mg」年度使用量，以線性迴歸方式推估未來五年(2025 年至 2029 年)使用量，再參考仿單用法用量，假設每人每日使用 3 錠，每年使用 365 天，據此推估未來五年目標族群人數，第一年約 2,140 人至第五年約 2,770 人。

3. 本品使用人數

建議者參考 2022 年 IQVIAIMS 銷售數據之其他國家本品市占率，據此假設本品納入健保給付後市占率第一年 5%至第五年 60%，未來第一年本品使用人數約 110 人至第五年約 1,660 人。

4. 本品年度藥費

建議者參考仿單用法用量，假設每人每日使用 1 次 40mg(2 顆 20mg 錠劑)，每年使用 365 天，依本品建議價估算，每人年藥費約 18.3 萬元，本品年度藥費在第一年約 0.20 億元至第五年約 3.03 億元。

5. 被取代的年度藥費

- (1). 原情境：建議者參考 2021 藥品使用量分析[28]，估算 Revatio®(sildenafil)申報量占 98.97%，Relung®(sildenafil)申報量占 1.03%，據此估算被取代品加權平均藥價約 199.7 元/錠，再以原情境年度使用量估算 sildenafil 藥費，第一年約 4.69 億元至第五年約 6.05 億元。
- (2). 新情境：建議者以目標族群人數扣除新情境本品使用人數後，估算新情境中 sildenafil 的使用人數，假設每人每日使用 3 錠，每年使用 365 天，以前述加權平均藥價估算新情境的 sildenafil 藥費，第一年約 4.45 億元至第五年約 2.42 億元。

綜上，被取代的藥費在第一年約 0.23 億元至第五年約 3.63 億元。

6. 財務影響

本品年度藥費扣除被取代的藥費即為財務影響，第一年約節省 390 萬元至第五年約節省 6,000 萬元。

7. 敏感度分析

- (1). 調高市占率：假設本品市占率為第一年 5%至第五年 70%，預估本品使用人數為第一年約 110 人至第五年約 1,940 人，本品藥費在第一年約 0.20 億元至第五年約 3.53 億元，被取代的藥費在第一年約 0.23 億元至第五年約 4.24 億元，財務影響在第一年約節省 390 萬元至第五年約節省 7,000 萬元。
- (2). 調低市占率：假設本品市占率為第一年 1%至第五年 15%，預估本品使用人數為第一年約 20 人至第五年約 420 人，本品藥費在第一年約 0.04 億元至第五年約 0.76 億元，被取代的藥費在第一年約 0.05 億元至第五年約 0.91 億元，財務影響在第一年約節省 80 萬元至第五年約節省 1,500 萬元。

本報告針對建議者財務影響之評論及調整如下：

1. 臨床地位

本報告同意建議者假設本品為取代關係，將取代 sildenafil 部分市場。

2. 目標族群人數

本報告參考建議者以使用量方式估算，惟調整為使用較新年度(2014 至 2023 年)健保藥品申報量推估未來五年申報量，再參考仿單用法用量，假設每人每日使用 3 錠，每年使用 365 天，據此推估未來五年目標族群人數，第一年約 2,210 人至第五年約 2,870 人。

3. 本品使用人數

本報告參考建議者假設之市占率(5%至 60%)估算本品使用人數，第一年約 110 人至第五年約 1,720 人。

4. 本品年度藥費

參考建議者估算方式，依仿單用法用量及本品建議價計算，每人年藥費約 18.3 萬元，本品年度藥費在第一年約 0.20 億元至第五年約 3.14 億元。

5. 被取代的藥費

本報告調整以較新的藥品使用量分析檔(2023 年)估算 sildenafil 健保加權平均藥價為 199.57 元/錠，參考仿單用法用量，假設每天使用 3 錠，每年使用 365 天，每人年被取代品藥費約 21.9 萬元，再以未來五年本品使用人數估算被取代的藥費，第一年約 0.24 億元至第五年約 3.76 億元。

6. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代的藥費即為財務影響，第一年約節省 400 萬元至第五年約節省 6,200 萬元。

7. 敏感度分析

- (1). 調高市占率：假設本品市占率為第一年 5%至第五年 70%，預估本品使用人數為第一年約 110 人至第五年約 2,010 人，本品藥費在第一年約 0.20 億元至第五年約 3.67 億元，被取代品藥費在第一年約 0.24 億元至第五年約 4.39 億元，財務影響在第一年約節省 400 萬元至第五年約節省 7,240 萬元。
- (2). 調低市占率：假設本品市占率為第一年 1%至第五年 15%，預估本品使用人數為第一年約 20 人至第五年約 430 人，本品藥費在第一年約 0.04 億元至第五年約 0.79 億元，被取代品藥費在第一年約 0.05 億元至第五年約 0.94 億

元，財務影響在第一年約節省 80 萬元至第五年約節省 1,550 萬元。

本報告調整以較新年度(2014 至 2023 年)被取代品(sildenafil)申報量預估未來五年申報量，並以最新藥品使用量分析檔(2023 年)估算被取代品加權平均藥價後重新估算財務影響。建議者與本報告之財務影響評估結果綜整如後表。

項目	市占率	預估項目	建議者 (第一年至第五年)	查驗中心 (第一年至第五年)
基本 分析	5% 至 60%	使用人數	110 人至 1,660 人	110 人至 1,720 人
		本品藥費	0.20 億元至 3.03 億元	0.20 億元至 3.14 億元
		財務影響	-390 萬元至-6,000 萬元	-400 萬元至-6,200 萬元
敏感度 分析 1	5% 至 70%	使用人數	110 人至 1,940 人	110 人至 2,010 人
		本品藥費	0.20 億元至 3.53 億元	0.20 億元至 3.67 億元
		財務影響	-390 萬元至-7,000 萬元	-400 萬元至-7,240 萬元
敏感度 分析 2	1% 至 15%	使用人數	20 人至 420 人	20 人至 430 人
		本品藥費	0.04 億元至 0.76 億元	0.04 億元至 0.79 億元
		財務影響	-80 萬元至-1,500 萬元	-80 萬元至-1550 萬元

七、經濟評估結論

(一). 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 建議在 tadalafil 成本不超過 sildenafil 的情況下，可給付 tadalafil 用於治療原發性肺動脈高血壓，與結締組織病變、先天性心臟病或食欲抑制劑使用相關的肺動脈高血壓，且為 WHO 功能分級 II 或 III 並對傳統療法無反應的病人。
2. 澳洲 PBAC 則基於 tadalafil 與 sildenafil 的成本最小化原則，建議給付 tadalafil 用於治療 WHO 功能分類 III 的原發性肺動脈高血壓與結締組織病變引起的繼發性肺動脈高血壓病人。
3. 蘇格蘭 SMC 基於持續可獲得的病人用藥可近性方案下，建議給付 tadalafil 用於治療 WHO 功能分級 II 或 III 的肺動脈高血壓病人。

(二). 財務影響

1. 建議者估計第一年至第五年使用人數約 110 人至 1,660 人，財務影響約節省 390 萬元至節省 6,000 萬元。
2. 本報告調整以 2014 至 2023 年被取代品(sildenafil)申報量估算未來五年使用量，據此估算未來五年使用人數，並以較新年度藥品使用量分析檔(2023 年)估算被取代品加權平均申報藥價，據此估算被取代品藥費，調整後第一年至第五年使用人數約 110 人至 1,720 人，財務影響約節省 400 萬元至節省 6,200 萬元。
3. 本報告與建議者財務影響差異結果主要來自調整以近五年被取代品申報量估算未來五年使用量，使得本品使用人數較建議者估算結果增加；此外，本報告使用較新年度藥品使用量分析結果，使得被取代品加權平均藥價略為下降，被取代品年度藥費略低於建議者之估算結果。
4. 本報告以 2024 年 12 月的健保署藥品專家諮詢會議初核價格更新財務影響，藥費財務影響在第一年約節省 990 萬元至第五年約節省 1.54 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響

本案經 2024 年 12 月的健保署藥品專家諮詢會議討論後，建議納入給付並提出本品初核價格。本報告以專家諮詢會議初核價格更新財務影響，預估本品納入給付後之藥費在第一年約 1,430 萬元至第五年約 2.22 億元，藥費財務影響在第一年約節省 990 萬元至第五年約節省 1.54 億元。敏感度分析結果顯示，若本品市占率上升至 5%至 70%，未來五年藥費財務影響約為節省 990 萬元至節省 1.79 億元；若本品市占率降至 1%至 5%，未來五年藥費財務影響約為節省 200 萬元至節省 3,850 萬元。

參考資料

1. Lewis J Rubin, Hopkins W. The epidemiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (Group 1). editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/the-epidemiology-and-pathogenesis-of-pulmonary-arterial-hypertension-group-1?search=pulmonary%20%20artery%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3#H1. Published 2024. Accessed Sep. 23, 2024.
2. 113 年 7 月罕見疾病通報個案統計表. editor. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4810&pid=18339>. Published 2024. Accessed Sep. 15, 2024.
3. William Hopkins, Rubin LJ. Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1) in adults: Pulmonary hypertension-specific therapy. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-arterial-hypertension-group-1-in-adults-pulmonary-hypertension-specific-therapy?search=pulmonary%20%20artery%20hypertension%20functional%20class&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H244328193. Published 2024. Accessed Sep. 23, 2024.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61(1).
5. ATC/DDD Index 2024. editor. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed Sep. 23, 2024.
6. 西藥、醫療器材許可證相關查詢. editor. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/>. Published 2024. Accessed Sep. 23, 2024.
7. 第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 editor. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2024. Accessed Sep. 23, 2024.
8. CEDAC FINAL RECOMMENDATION - TADALAFIL. editor. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/tadalafil>. Published 2010. Accessed Sep. 23, 2024.
9. Public Summary Document - Tadalafil, tablet, 20 mg, Adcirca® - November 2011 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-tadalafil-nov11>. Published 2011. Accessed Sep. 23, 2024.
10. Medicines advice - tadalafil (Adcirca®) [SMC ID:710/11]. editor. Scottish Medicines Consortium.

- <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tadalafil-adcirca-fullsubmission-71011/>. Published 2012. Accessed Sep. 23, 2024.
11. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119(22): 2894-2903.
 12. Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, Angalakuditi M. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(10): 2479-2485.
 13. Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 768-774.
 14. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(9): 834-844.
 15. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): Cd012621.
 16. Fu W, He W, Li Y, et al. Efficacy and safety of novel-targeted drugs in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a Bayesian network meta-analysis. *Drug Deliv* 2021; 28(1): 1007-1019.
 17. Petrovič M, Locatelli I. Comparative effectiveness of pulmonary arterial hypertension drugs in treatment-naive patients: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020; 9(1): 7-22.
 18. Frantz RP, Durst L, Burger CD, et al. Conversion from sildenafil to tadalafil: results from the sildenafil to tadalafil in pulmonary arterial hypertension (SITAR) study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19(6): 550-557.
 19. Sabri MR, Beheshtian E. Comparison of the therapeutic and side effects of tadalafil and sildenafil in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2014; 35(4): 699-704.
 20. Saggarr R, Rahhali N, Senatore A, et al. Efficacy and Safety of Tadalafil and Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension: Results of a Systematic Literature Review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2024; 209: A2149.
 21. Henrie AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. Clinical utility of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *Core Evid* 2015; 10: 99-109.
 22. Shapiro S, Traiger G, Hill W, Zhang L, Doran AK. Safety, tolerability, and efficacy of overnight switching from sildenafil to tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Ther* 2013; 31(5): 274-279.
 23. Wang S, Yu M, Zheng X, Dong S. A Bayesian network meta-analysis on the

- efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv* 2018; 25(1): 1898-1909.
24. Coyle K, Coyle D, Blouin J, et al. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. *Pharmacoeconomics* 2016; 34(5): 509-520.
 25. Anderson JJ, Lau EM. Pulmonary Hypertension Definition, Classification, and Epidemiology in Asia. *JACC Asia* 2022; 2(5): 538-546.
 26. Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, et al. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study. *Pulm Circ* 2022; 12(1): e12020.
 27. 衛生福利部國民健康署. 113 年 8 月罕見疾病通報個案統計表. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4810&pid=18412>. Accessed Sep. 24, 2024.
 28. 中央健康保險署. 藥品使用量分析. Accessed Aug. 30, 2024.
 29. CEDAC FINAL RECOMMENDATION - SILDENAFIL CITRATE. editor. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/sildenafil-citrate>. Published 2006. Accessed Oct. 3, 2024.

附錄

附錄一 療效文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字	篇數
Pubmed	2024/9/11	#1 (tadalafil) AND (pulmonary artery hypertension) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	50
Embase	2024/9/11	#1 'pulmonary artery hypertension'/exp OR 'pulmonary artery hypertension' OR (pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension))	146044
		#2 'tadalafil'	9388
		#3 #1 AND #2	2479
		#4 #3 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	214
Cochrane library	2024/9/11	#1 (pulmonary artery hypertension) AND (tadalafil) (Word variations have been searched)	176

附錄二 經濟文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 8 月 28 日止)		
#1	tadalafil OR Adcirca	2,882
#2	Pulmonary hypertension	84,952
#3	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	319,165
#4	#1 AND #2 AND #3	8
Embase (搜尋日期：2024 年 8 月 28 日止)		
#1	tadalafil OR Adcirca	9,369
#2	Pulmonary hypertension	188,986
#3	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	337,090
#4	#1 AND #2 AND #3	39
Cochrane (搜尋日期：2024 年 8 月 28 日止)		
#1	tadalafil OR Adcirca	1,340
#2	Pulmonary hypertension	7,254
#3	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	35,727
#4	#1 AND #2 AND #3	4