



啡那輸注溶液及口服液 (Peyona solution for infusion and oral 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	Peyona 20mg/ml solution for infusion and oral solution	成分	Caffeine citrate
建議者	和聯生技藥業股份有限公司		
藥品許可證持有商	和聯生技藥業股份有限公司		
含量規格劑型	輸注溶液及口服液；20 mg/mL		
主管機關許可適應症	治療原發性呼吸暫停		
建議健保給付之適應症內容	治療原發性呼吸暫停		
建議健保給付條件	☒ 無 ☐ 有，_____		
建議療程	起始劑量：20 mg/kg (一次給予) 維持劑量：5 至 10 mg/kg (每天給予一次)		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☐ 非突破創新新藥 ☒ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。惟若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，本報告綜合考量 WHO ATC code、相對療效實證、國際臨床指引及世界衛生組織出版之早產兒或低出生體重兒照護建議，針對早產兒呼吸暫停，建議使用 caffeine 治療，若無法取得 caffeine 時，可考慮使用其他 methylxanthines 如 theophylline 或 aminophylline；然而，theophylline 與 aminophylline 並未獲我國主管機關許可用於「治療原發性呼吸暫停」，因此，本報

告認為本案無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二，至民國 113 年 10 月 23 日止，查無主要醫療科技評估組織公告之相關資料。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對治療原發性早產兒呼吸暫停，使用 caffeine 的療效證據主要來自一項第三期、隨機分派、三盲、安慰劑對照臨床試驗 CAP 及其後續追蹤分析。該試驗納入出生體重介於 500 至 1250 公克間、出生一至十天之嬰兒，並於嬰兒出生年齡中位數 3 天時給藥，給藥目的包括治療呼吸暫停、預防呼吸暫停與促進拔除插管，其中，用於本案藥品適應症治療呼吸暫停者約佔試驗族群 40%，給藥至主治醫師判斷不再需要治療，而試驗建議連續五天未使用正壓呼吸器時可以考慮停藥。

試驗結果顯示，與安慰劑相比，caffeine 用於早產兒呼吸暫停可改善嬰兒矯正年齡 18 至 21 個月時的死亡或神經發展障礙，也可降低 36 週後仍需接受輔助氧氣治療（或稱為支氣管肺發育不良）的病人比例；詳如內文表六與表八整理，而依照不同給藥目的進行之次族群分析顯示 caffeine 的效果在各次族群間沒有證據顯示存在異質性；caffeine 常見的不良事件包括心搏過速與輸注部位發炎。

療效指標	Caffeine 組 (發生人數/總人數)	安慰劑組 (發生人數/總人數)	勝算比 (95% CI)	p 值
主要療效指標（複合指標）				
矯正年齡 18 至 21 個月死亡或神經發展障礙, n/N (%)	377/937 (40.2)	431/932 (46.2)	0.77 (0.64 to 0.93)	0.008
個別分析主要複合療效指標				
18 個月前死亡, n/N (%)	62/974 (6.4)	63/970 (6.5)	0.97 (0.67 to 1.40)	0.87
腦性麻痺, n/N (%)	40/909 (4.4)	66/901 (7.3)	0.58 (0.39 to 0.87)	0.009
認知發展遲緩, n/N (%)	293/867 (33.8)	329/858 (38.3)	0.81 (0.66 to 0.99)	0.04
嚴重失聰, n/N (%)	17/303 (1.9)	22/905 (2.4)	0.77 (0.40 to 1.45)	0.41
雙眼失明, n/N (%)	6/911 (0.7)	8/905 (0.9)	0.74 (0.26 to 2.15)	0.58
次要療效指標（初次出院前評估）				
支氣管發育不良比例, n/N (%)	350/936 (36.3)	447/954 (46.9)	0.63 (0.52 to 0.76)	< 0.001
壞死性腸炎比例, n/N (%)	63/1,006 (6.3)	67/1,000 (6.7)	0.93 (0.65 to 1.33)	0.63

腦損傷比例, n/N (%)	126/967 (13.0)	138/966 (14.3)	0.90 (0.69 to 1.18)	0.44
早產兒視網膜病變比例, n/N (%)	322/822 (39.2)	362/838 (43.2)	0.84 (0.68 to 1.03)	0.09

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：本案無成本效益相關資訊可供參考。

六、財務衝擊：

- 建議者預期本品給付於「治療原發性早產兒呼吸暫停(AoP)」後，臨床地位為新增關係，建議者根據我國出生人口數及早產兒比例推估未來五年早產兒人數，並根據國外資料計算不同週齡之早產兒人數，再依 AoP 發生率、需接受藥物治療比例計算本品使用人數；藥費部分，建議者依國外資料設定不同懷孕週數之早產兒體重，並假設會持續使用本品至矯正年齡為 34 週，而週齡 35 週至未滿 37 週者則設定為使用 10 天。
- 本報告認為建議者之分析架構大致合宜，但考量國發會已發布最新人口推估結果，故本報告以最新推估的出生人口數以及排除死產後的早產兒比例，計算未來五年早產兒人數；另外，為能盡量反映我國臨床情境，本報告參考國內研究設定不同週齡之占比，並根據臨床專家意見調整早產兒發生呼吸暫停比例以及接受藥物治療比例。另經檢視相關資料並諮詢臨床專家意見，本報告認為本品的最佳停藥時機點尚未有定論，但建議者推估藥費之方式尚屬合理，故沿用建議者之設定。
- 建議者與本報告之未來五年(115 至 119 年)推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
新生兒人數	14.8 萬人至 14.1 萬人	12.8 萬至 11.7 萬
早產兒人數	1.8 萬人至 1.7 萬人	1.4 萬人至 1.3 萬人
本品使用人數	1,096 人至 1,042 人	967 人至第五年 919 人
本品年度藥費	4,490 萬元至 4,272 萬元	3,432 萬元至 3,265 萬元
財務影響	4,490 萬元至 4,272 萬元	3,432 萬元至 3,265 萬元

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	參考品
商品名	Peyona®	無合適參考品
主成分/含量	caffeine citrate, 20 mg/ mL	-
劑型/包裝	輸注溶液及口服液/ 1mL type I glass 安瓿 瓶裝	-
WHO/ATC 碼	N06BC01	-
主管機關許可適應症	治療原發性早產兒呼吸暫停	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	起始劑量：20 mg/kg (一次給予) 維持劑量：5 mg/mL (每 24 小時一次)，若早產兒對於建議起始劑量的臨床反應不足，可於 24 小時後給予最多 10 - 20 mg/kg 的第二劑起始劑量。 在考量早產兒體內因半衰期較長而可能造成 caffeine 累積以及與懷孕後週數相關而持續增加的 caffeine 代謝能力後，可考慮給予較高的維持劑量 10 mg/kg。	-
療程 ^a	根據仿單說明，目前尚未建立理想的治療期間。大規模多中心試驗結果顯示治療期間中位數為 37 日。臨床上會依據個別病人治療情況做調整，建議應在 5 至 7 日未發生呼吸暫停事件時，停止給藥。	-
每療程	擬訂中	-

^a 根據美國兒科醫學會（American Academy of Pediatrics, AAP）指引，若符合下列任一條件，可以考慮停用 caffeine citrate：（1）嬰兒在停用正壓呼吸器 5 至 7 天後，沒有發生臨床顯著呼吸暫停或心搏過緩情形或（2）嬰兒在矯正胎齡（postmenstrual age, PMA）為 33 至 34 週時，沒有發生臨床顯著呼吸暫停或心搏過緩情形。

花費		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		-
具間接比較 (indirect comparison)		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 113 年 10 月 23 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於民國 113 年 10 月 23 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於民國 113 年 10 月 23 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。

【啡那輸注溶液及口服液】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 113 年 11 月 20 日

前言：

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

早產兒呼吸暫停（apnea of prematurity, AOP）是由於呼吸控制發育尚未成熟所引起的一種早產兒發育障礙[1]，通常會在出生 1 至 2 天後發生且在前七天內發生，大多與中樞神經發育不成熟有關，但也有可能因繼發的因素如體溫不穩定、呼吸窘迫症、感染等導致呼吸暫停；AOP 可分為三類，包括佔 40% 的無阻塞中樞性呼吸暫停，佔 10% 的阻塞性呼吸暫停，佔 50% 的中樞性呼吸暫停後出現呼吸道阻塞稱為混合性呼吸暫停[2]。在美國兒科醫學會（American academy of pediatrics, AAP）2016 年出版早產兒呼吸暫停指引中[3]，早產兒呼吸暫停的定義為呼吸暫停 20 秒以上或 20 秒以下伴隨心搏過緩（心跳少於每分鐘 100 次）、發紺或面色蒼白。呼吸暫停的症狀頻率及嚴重度與妊娠週數（gestational age）成反比，而幾乎所有極度早產^b和極低、超低體重出生兒^c都會受到呼吸暫停影響。

依 2023 年出生通報統計年報顯示，我國早產兒(<37 週)占出生數比例從

^b 世界衛生組織定義未滿 37 週出生的嬰兒為早產，根據懷孕週數可以分為極度早產（不足 28 週）、高度早產（28 至 32 週）、中晚期早產（32 至 37 週）[4]。

^c 根據台灣早產兒基金會出生體重低於 2,500 公克為低體重出生兒、低於 1,500 公克為極低體重出生兒、低於 1,000 公克為超低體重出生兒[5]。

2008 年 8.98% 逐漸上升至 2023 年之 10.88%，早產兒占出生數比例有逐年上升之趨勢。此外，於 2023 年出生體重小於 1,500 公克之極低體重出生兒佔出生數比例 1.07%，出生體重 1,500 至 2,499 公克^d之低體重出生兒 9.87%[6]。一項觀察性研究中指出，所有妊娠週數小於 28 週出生的早產兒都曾被診斷出呼吸暫停，30 週至 34 週間出生的早產兒有 85% 曾被診斷出呼吸暫停，滿 34 週後出生的嬰兒中僅有 20% 曾被診斷出呼吸暫停[3]。

根據世界衛生組織（World health organization, WHO）2022 年出版早產兒或低出生體重兒照護建議[7]，caffeine 被建議用於治療早產兒呼吸暫停（強烈建議，中證據等級^e），WHO 指引發展團隊（guideline development group, GDG）引用一篇 Cochrane 系統性文獻回顧，該文獻納入 18 項隨機對照試驗評估使用 methylxanthines（aminophylline、caffeine、theophylline）治療早產兒呼吸暫停對比安慰劑或無 methylxanthines 治療的差異，歸納結論為所有早產兒都建議使用 caffeine 或其他 methylxanthines^f治療早產兒呼吸暫停。WHO 根據 CAP 試驗建議 caffeine 起始劑量（loading dose）20 mg/kg，後續維持劑量每天 5 mg/kg 持續六週，實際用藥天數應基於臨床判斷。

根據美國兒科醫學會 2016 年早產兒呼吸暫停指引[3]，caffeine 為早產兒呼吸暫停治療首選，因 caffeine 較其他 methylxanthines 藥物半衰期更長、治療指數較佳且無須監測藥物濃度；caffeine 起始劑量為 20 mg/kg，後續每天 5 至 10 mg/kg，治療持續至停止正壓呼吸器輔助後未出現 AAP 定義的呼吸暫停或心搏過緩 5 至 7 天，或是矯正胎齡（postmenstrual age, PMA，指評估日期與最後一次月經起日相減之週數）達 33 至 34 週，而常規性的監測血中 caffeine 濃度對於治療沒有幫助；經鼻式正壓呼吸器通常與 methylxanthines 藥物合併使用，可以有效降低早產兒呼吸暫停的頻率及嚴重程度，它的作用為支撐上呼吸道通暢，減少阻塞性呼吸暫停的風險，也能透過幫助維持較高的吐氣末肺容積（end-expiratory lung volume）減少中樞性呼吸暫停期間血氧飽和度下降。歐洲 2023 年新生兒呼吸窘迫症候群共識指引中提到，體重低於 1,251 公克的嬰兒在機械輔助通氣（mechanical ventilation）治療後或接受呼吸暫停治療時，會以 caffeine 起始劑量 20 mg/kg，維持劑量每天 5 至 10 mg/kg，用來減少對於呼吸器輔助的需求，進而降低早產兒支氣管肺發育不全，長期觀察中也顯示出 caffeine 對於改善神經發展的結果[8]。

^d 國民健康署出生通報統計年報僅統計低於 1,500 公克、1500 至 2499 公克、2500 至 3999 公克及 ≥4000 公克。

^e 世界衛生組織建議強度是根據指引審查委員會標準訂定，「強烈建議」為適用所有早產兒極低體重新生兒；「有條件建議」為在某些條件下建議執行；「良好照護聲明」即使沒有、很少或是低確定性證據，仍應在多數情況下執行該項照護。證據等級採用 GRADE 評核系統（The grading of recommendations, assessment, development and evaluations）分為高、中、低、極低。

^f WHO 考量在中低收入國家中 theophylline 與 aminophylline 比 caffeine 更容易取得，建議若無法使用 caffeine 時，可考慮使用其他 methylxanthines(theophylline 或 aminophylline)。

英國國家健康與照顧卓越研究院 (National institute for health and care excellence, NICE) 於 2019 年發布早產兒呼吸照護指引，對於 caffeine 的建議為：30 週前出生的早產兒應常規使用 caffeine，最好於出生三天內就開始使用[§]，起始劑量為 20 mg/kg，24 小時後以每天 5 mg/kg 做為維持劑量；如果呼吸暫停仍發生則增加到每日 20 mg/kg，而若未達治療預期效果，維持劑量可超過 20 mg/kg 惟需同時監測藥物血中濃度，並於臨床狀況穩定時考慮在 33 至 35 週時停止使用 caffeine[9]。

綜上所述，世界衛生組織、美國兒科醫學會、歐洲新生兒呼吸窘迫症候群共識及英國國家健康與照顧卓越研究院，皆建議使用 caffeine 治療早產兒呼吸暫停，治療方法為起始劑量 20 mg/kg，維持劑量每天 5 至 10 mg/kg (若呼吸暫停仍持續或未達治療效果，英國建議可增加維持劑量至每天 20 mg/kg 或以上)，而使用 caffeine 治療天數目前尚未有共識。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

本案藥品「啡那輸注溶液及口服液 20 mg/ml」之成分為 caffeine citrate (咖啡因檸檬酸鹽)，其組成有 50% 為有效成分 caffeine。Caffeine 在結構上與 methylxanthines 類之 theophylline 及 theobromine 有關。依據受體結合研究以及達到治療早產兒呼吸暫停療效濃度時的觀察，已知其大部分作用來自於 adenosine 受體的拮抗作用，包括 A₁ 與 A_{2A} 兩種子型[10]。而 adenosine 是一種存在於大腦中的嘌呤核苷酸 (purine nucleoside)，adenosine 與其受體的作用造成了許多生理現象，例如中樞呼吸抑制、鎮靜、抗利尿、降低腎絲球過濾率、平滑肌收縮與舒張、運動活動等[11]。

本案藥品經衛生福利部核可之適應症為「治療原發性早產兒呼吸暫停」。和聯生技股份有限公司 (以下簡稱建議者) 此次申請本案藥品納入健保之給付範圍同衛生福利部核可適應症，因此，本案藥品之治療目標病人群為發生「原發性早產兒呼吸暫停」的病人。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

1. WHO ATC 分類碼

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug

[§] 委員會引用的證據表示出生三天內使用 caffeine 可減少早產兒支氣管肺發育不全，治療 15 天與 30 天可以降低支氣管肺發育不全的發生率。

Statistics Methodology) 網站之 ATC/DDD Index 頁面查詢[12]，本案藥品 caffeine 之 ATC 代碼為 N06BC01，其分類屬於 N06BC 黃嘌呤衍生物(xanthine derivatives)。除本案藥品外，同屬 N06BC 的其他藥品尚有 1 項成分為：propentofylline，但此項藥物並未於我國具藥品許可證。

2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

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[13]，以「早產兒」、「呼吸暫停」作為適應症之關鍵字，並限制許可證種類為「藥品」且註銷狀態為「未註銷」進行查詢，可用於「原發性早產兒呼吸暫停」的藥品僅有本案藥品。

3. 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2024 年 9 月 26 日公告之健保藥品給付規定[14]，目前尚無藥品之給付規定載明用於「原發性早產兒呼吸暫停」之藥物治療。

4. 國際指引治療選擇

WHO 2022 年早產兒或低體重出生兒照護建議，建議所有早產兒都使用 caffeine 或其他 methylxanthines 治療早產兒呼吸暫停；美國兒科醫學會 2016 年早產兒呼吸暫停指引建議 caffeine 為早產兒呼吸暫停治療首選，經鼻式正壓呼吸器與 methylxanthines 藥物合併使用；歐洲 2023 年新生兒呼吸窘迫症候群共識指引中提到，體重低於 1,251 公克的嬰兒在機械輔助通氣（mechanical ventilation）治療後或接受呼吸暫停治療時會以 caffeine 用來減少嬰兒對於呼吸器輔助的需求，進而降低早產兒支氣管肺發育不全。英國國家健康與照顧卓越研究院 2019 年發布早產兒呼吸照護指引建議 30 週前出生的早產兒應於出生三天內常規使用 caffeine 至 33 至 35 週時停止使用。

5. 具有相近治療地位之藥品

綜合上述資料，本報告考量國際指引中提及之相關治療選擇，輔以我國早產兒呼吸暫停現行之治療模式、我國藥品許可證、健保收載情況及藥品給付規定，得知 WHO 建議在沒有 caffeine 可以使用的情況下可以考慮其他甲基黃嘌呤類藥物（Methylxanthines）如 aminophylline、theophylline^h，彙整與本案藥品用於「原發性早產兒呼吸暫停」具有相近治療地位之藥品相關資訊於表三。

^h 目前健保尚未有核可適應症用於早產兒呼吸暫停之治療，我國曾進行以 caffeine 相比 aminophylline、theophylline 療效及安全性的研究，詳見「電子資料庫相關文獻」章節。

表三 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
N06BC01 caffeine	原發性早產兒 呼吸暫停。	輸注溶 液及口 服液	20 mg/mL	建議收載中。
R03DA05 aminophylline	心因性支氣管 氣喘及支氣管 痙攣。	注射劑	0.25g/10mL	健保未收載。
R03DA04 theophylline	支氣管痙攣。	內服液 劑	5.34mg/mL	健保未收載。

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 library/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。本報告將摘述蘇格蘭 SMC 於 2013 年 9 月 9 日發布之評估報告內容。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2024 年 10 月 23 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 10 月 23 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2024 年 10 月 23 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 2013 年 9 月 9 日公告。 歐洲藥品管理局審查報告：於 2009 年 4 月公告。
	Cochrane library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 10 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)

截至 2024 年 10 月 23 日止，加拿大藥品及醫療科技評估機構(CDA-AMC)

公開網頁，以「caffeine」為關鍵字進行檢索，未查獲相關評估報告。

(二) PBAC（澳洲）

截至 2024 年 10 月 23 日止，以關鍵字「caffeine」搜尋澳洲藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme）網頁，未查獲相關評估報告。

(三) NICE（英國）

截至 2024 年 10 月 23 日止，以關鍵字「caffeine」搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院（NICE）公開網頁，未查獲相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[15]

A. SMC 給付建議

SMC 於 2013 年 9 月 9 日針對 caffeine 發布建議給付報告，建議將 caffeine 用於原發性早產兒呼吸暫停的治療。此建議僅適用於已核准的蘇格蘭用藥可近性協議（Patient Access Scheme）或可直接取得相等或更低的公告價格。Caffeine 應在有足夠監測病人設施的新生兒加護病房進行治療，對於先前未經治療的嬰兒，建議的劑量為起始劑量 20mg/kg 緩慢靜脈注射或以輸液幫浦或其他裝置輸注 30 分鐘以上，間隔 24 小時後以維持劑量每天給予 5 mg/kg，透過靜脈輸注或口服給予。

B. 參考品

委員會將 caffeine citrate 10 mg/mL 可輸注及口服溶液列為參考品ⁱ。

C. 主要療效證據

主要療效證據來自於兩項研究，第一項為短期雙盲安慰劑對照試驗，評估

ⁱ 2003 年歐洲藥物管理局（European medicines agency, EMA）授權 caffeine citrate 20 mg/mL 以孤兒藥資格用以治療原發性早產兒呼吸暫停。自 2008 年起，非專利的 caffeine citrate 10 mg/mL 於英國上市，並獲得 SMC 及 NHS Scotland 核可使用，蘇格蘭臨床專家指出過去蘇格蘭地區的新生兒病房也使用該項藥品；而本案藥品根據與 caffeine citrate 10 mg/mL 相同的樞紐性試驗實證文件申請早產兒呼吸暫停適應症並獲得 EMA 於 2009 年核准。

caffeine 減少呼吸暫停作用的療效，主要療效指標為成功減少 50%呼吸暫停次數或完全消除呼吸暫停，分析 82 位嬰兒(caffeine 組 45 位)從試驗開始記錄 10 天，結果顯示呼吸暫停發生次數減少 50%的病人比例於 caffeine 組為 69%、於安慰劑組為 43%，完全消除呼吸暫停發作的病人比例於 caffeine 組為 24%、於安慰劑組為 0%。

另一項為評估 caffeine 治療早產兒呼吸暫停試驗 (Caffeine therapy for apnea of prematurity, CAP) 是一項多中心、隨機雙盲安慰劑對照試驗，試驗目的為評估 caffeine 治療的短期及長期療效和安全性，主要療效指標為早產兒矯正年齡 (corrected age, 指評估日期與預產期相減之年齡) 18 至 21 個月時死亡或嚴重神經發展障礙 (腦性麻痺、認知遲緩、失聰或失明) 的複合指標，被記錄該項複合指標的 caffeine 組病人有 40%、安慰劑組病人有 46%，勝算比 (odds ratio, OR) 為 0.77 (95% CI: 0.64 to 0.93)。將複合指標分開來看，與安慰劑相比，caffeine 顯著降低腦性麻痺及認知延遲發生率，但在死亡率、失聰及失明部分則沒有顯著差異。次要療效指標為初次出院前評估，包括死亡、支氣管肺發育不全、腦損傷、壞死性腸炎和早產兒視網膜病變，其中除了支氣管肺發育不全發生率 caffeine 組較低外 (caffeine 組與安慰劑組分別為 36%與 47%) 外，其他指標於兩組間均沒有顯著差異。根據主要療效指標進行次族群分析[16]，分為治療呼吸暫停、預防呼吸暫停及輔助拔管等三個次族群，治療呼吸暫停的 400 名 caffeine 組中有 141 名嬰兒及 367 名安慰劑組中有 153 名嬰兒發生死亡或神經發展障礙，勝算比(odds ratio) 為 0.76 (95% CI: 0.57 to 1.02)。

安全性部分，於短期雙盲安慰劑對照試驗中，最常見的不良事件為便秘與皮疹，6 名病人 (caffeine 組 2 名，安慰劑組 4 名) 停用試驗藥物後出現壞死性腸炎，其中一名 caffeine 組病人被認為可能與藥物有關。在 CAP 試驗中，37 名病人顯示出 caffeine 中毒的症狀或徵兆而減少劑量或停止治療；caffeine 對於生長影響部分，在隨機分派後的前三週，caffeine 組病人體重增加少於安慰劑組，第四週與第六週時兩組則無顯著差異，在矯正年齡 18 至 21 個月時，兩組在身高、體重及頭圍數據於平均值、中位數沒有顯著差異。一項 Cochrane 報告比較了 caffeine 與 theophylline 於早產兒呼吸暫停的治療效果，引用三項研究共 66 位早產兒，比較心搏過速或餵食不耐受導致劑量調整的不良事件，三項研究中 caffeine 組不良事件比率較低 (relative risk=0.17, 95% CI: 0.04 to 0.72)。

委員會認為兩項研究都顯示直接的健康結果，短期雙盲安慰劑對照試驗呈現出 caffeine 治療七至十天相比於安慰劑組能顯著減少至少 50%呼吸暫停次數 (caffeine 組 68.9%，安慰劑組 43.2%， $p = 0.02$) 和治癒呼吸暫停 (caffeine 組 24.4%，安慰劑組 0%， $p = 0.005$)；CAP 試驗設計良好且執行得當，其研究限制為同時將治療呼吸暫停、預防呼吸暫停及輔助拔管的早產兒列為使用 caffeine 的試驗對象，而符合治療呼吸暫停適應症的早產兒只佔整體試驗對象的 40%，在事

後針對此次族群的分析中，早產兒矯正年齡 18 至 21 個月時存活且沒有神經發展障礙的 OR 與整體試驗族群相似。

(2) 歐洲藥品管理局[17]

歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）於 2009 年 4 月公布審核結果，caffeine citrate 核准適應症「治療原發性早產兒呼吸暫停」，其療效依據是 Erenberg 等人於 2000 年發表的隨機雙盲安慰劑對照試驗[18]，而安全性依據為 Barbara 等人於 2006 年發表的大型隨機對照試驗（Caffeine therapy for apnea of prematurity, CAP）[19]。

EMA 審查報告中指出，caffeine 相比於安慰劑在六天內降低呼吸暫停症狀減少至少 50%，但研究有其侷限性，試驗的主要療效指標在試驗計畫書中被更改、用以計算樣本數的療效指標並未報告其結果、使用插補法估算療效結果時產生顯著誤差，未進行敏感性分析、在 caffeine 組中僅有 46.7%和安慰劑組 32.4%新生兒完成了 10 天的雙盲試驗，兩組都有大量新生兒轉為使用開放式（open-label）caffeine 治療並退出試驗。委員會認為作為補充安全性結果而引用的 CAP 試驗在臨床療效相關結果具有更可靠的證據力及效益，惟須注意的是試驗中有 60%的新生兒分配到了預防呼吸暫停組及輔助拔管組，並且沒有排除有潛在繼發性疾病^j引起呼吸暫停的新生兒。總體而言，委員會認為 caffeine 在治療呼吸暫停發生的療效已經確定。

在安全性部分，急性使用的安全性報告有限，主要是缺乏完整的數據資料，而依據 CAP 試驗顯示 caffeine 沒有相關安全性疑慮；有一項研究中推論壞死性腸炎為 caffeine 的潛在安全性風險；另外，在動物實驗裡觀察到大鼠行為缺陷，但缺乏人類相關臨床證據。由於 caffeine 都會在醫院監測生理狀況下給予，因此不確定性的風險較可以控制。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane library/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

^j 與呼吸暫停相關的潛在繼發性疾病包括中樞神經疾病、原發性肺部疾病、代謝症候群與心血管疾病、體溫異常及阻塞性呼吸暫停等。

指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	早產兒呼吸暫停
Intervention	caffeine citrate
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）、系統性文獻回顧（systematic review, SR）、統合分析（meta-analysis, MA）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 23 日止，以「Apnea」、「Prematurity」及「caffeine citrate」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

本報告於 2024 年 10 月 23 日止，使用前述關鍵字及檢索策略進行搜尋，於 PubMed 查獲 209 筆資料；於 Embase 查獲 191 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 82 筆資料。排除重複資料後逐筆閱讀標題及摘要進行篩選，排除與 PICO 不符的資料，初步納入 7 筆資料，其中包含隨機對照試驗 CAP 與其長期追蹤文獻共計 3 篇文獻[19-21]及 2 篇 Cochrane Review[22, 23]、1 篇系統性文獻回顧/統合分析[24]。因搜尋結果無我國對於治療原發性早產兒呼吸暫停相關臨床試驗研究或系統性回顧暨統合分析文獻，也未查獲將本案藥品 caffeine 與其他 methylxanthine 相比的臨床試驗，故另外摘述 1 篇台灣回溯性病例對照研究[25]，以下內容進一步摘要與彙整各篇文獻內容。

A. CAP 試驗[19]

a. 試驗設計

研究目的	研究 caffeine 治療極低體重早產兒的短期和長期療效與安全性。
研究設計	- 為一個隨機分派、三盲(受試者、醫師、研究人員)、安慰劑對照、多中心的第三期臨床試驗 - 試驗預計收案 2000 名嬰兒，並以 1：1 隨機分派至 caffeine 組及同等體積生理食鹽水安慰劑組。
研究族群 [26]	納入條件 - 出生體重 500 公克至 1250 公克。 - 出生第一天至第十天。 - 臨床人員認定的合適受試者。

	排除條件： - 畸形特徵或先天畸形對預期壽命或神經發展產生負面影響。 - 無法配合長期追蹤。 - 先前已經使用過 methylxanthine 治療。
試驗組	- Caffeine 起始劑量 20 mg/kg 靜脈輸注或緩慢靜脈注射。 - 起始劑量 24 小時後開始每日維持劑量 5 mg/kg 靜脈輸注或緩慢靜脈注射。 - 若呼吸暫停持續，每日維持劑量最高可增加至 10 mg/kg。 - 每七天依據體重調整維持劑量，且當嬰兒可耐受全腸內餵養時，可改由口服給藥。 - 經由主治醫師判斷不再需要治療後可停止給藥或建議連續五天未使用正壓呼吸器時可以考慮停藥。
對照組	同等體積生理食鹽水。
研究指標	主要療效指標(複合指標)： - 矯正年齡 18 至 21 個月時受試者死亡或神經發展障礙複合指標發生比率 短期次要療效結果： - 支氣管發育不良比例* - 壞死性腸炎比例[†] - 腦損傷比例[‡] - 早產兒視網膜病變比例[§]
統計分析及其他資訊	- 假設死亡或神經發展障礙的發生率為 20%，研究收案每組各 1,000 名新生兒使研究具有 80% 的統計檢定力，來檢測主要療效指標降低 25% 相對風險。 - 次要療效指標使用羅吉斯迴歸模型分析，利用迴歸係數衡量自變項與依變項影響程度，以勝算比及 95% 的信賴區間呈現。 - 迴歸係數除以標準誤的值作為 z 檢驗統計量。 - 使用 t 檢定比較兩組之間的平均增加體重與頭圍。 - 使用無母數檢定或費雪精確檢驗分析試驗藥物和附加治療。 - 所有 p 值都是雙尾。

*本試驗支氣管肺發育不良的定義為早產兒 36 週時還需要給予氧氣。

[†]壞死性腸炎透過手術、屍體解剖或放射學檢查來診斷。

[‡]於出生第 14 天至 28 天內進行顱內超音波檢查是否有腦損傷跡象，如果新生兒尚未出院，則在第 34 至 36 週之間再次檢查腦部損傷的跡象。

[§]視網膜依據國際標準檢查。

b. 受試者基期資料

於 1999 年 10 月 11 日至 2004 年 10 月 22 日期間收案 2,006 名新生兒，6 名

新生兒（caffeine 組 4 名，安慰劑組 2 名）不符合收案資格但納入分析中，所有受試者都追蹤到初次出院，並行後續長期追蹤。納入的受試者中加拿大 994 名、美國 58 名、澳洲 520 名、歐洲及以色列 434 名，除了性別外，兩組嬰兒及母親的基期特徵相似。詳細受試者基期資料如表四。

表四、受試者與其母親基期資料*

試驗分組 人數	caffeine 組 N=1,006	安慰劑組 N=1,000
母親		
年齡(歲)	30±6	30±6
種族或民族, n (%) (病人自述)		
白人	797 (79)	789 (79)
非裔	67 (7)	71 (21)
亞洲	84 (8)	82 (8)
其他或未知	58 (6)	58 (6)
產前使用皮質類固醇, n (%)	890 (88)	873 (87)
絨毛羊膜腔炎, n (%)	138 (14)	133 (13)
剖婦產, n (%)	628 (62)	626 (63)
嬰兒(出生時)		
出生體重(公克)	964±186	958±181
妊娠週數(週)	27±2	27±2
女嬰, n (%)	508 (50)	470 (47)
出生體重低於妊娠週數 10%*, n (%)	161 (16)	158 (16)
出生於教學醫院, n (%)	903 (90)	890 (89)
單胞胎, n (%)	721 (72)	712 (71)
阿帕嘉分數 (第 5 分鐘) [†]		
中位數	8	8
四分位距(interquartile range)	7 to 9	7 to 9
年齡(天)		
中位數	3	3
四分位距(interquartile range)	2 to 5	1 to 5
使用 caffeine 的適應症		
治療呼吸暫停, n (%)	429 (43)	401 (40)
預防呼吸暫停, n (%)	234 (23)	220 (22)
促進拔除插管, n (%)	341 (34)	378 (38)
其他, n (%)	2 (<1)	1 (<1)
給予氧氣(%)	478 (48)	474 (47)

試驗分組 人數	caffeine 組 N=1,006	安慰劑組 N=1,000
使用任何正壓呼吸器, n (%)	822 (82)	845 (84)
氣管插管, n (%)	519 (52)	543 (54)
出生和隨機分派之間接受的治療, n (%)		
表面張力素(surfactant)	679 (68)	677 (68)
氣胸胸腔引流	14 (1)	14 (1)
預防性 indomethacin	40 (4)	44 (4)
indomethacin 治療動脈導管閉鎖不全	159 (16)	178 (18)
ibuprofen 治療動脈導管閉鎖不全	11 (1)	8 (<1)
手術治療動脈導管閉鎖不全	5 (<1)	1 (<1)
肺出血使用血液製品	14 (1)	3 (<1)
[*] ±符號於表格中為平均數±標準差。 [†] 又稱為 SGA(small for gestational age)，是指出生體重低於同樣妊娠週數嬰兒第十百分位或低於負二個標準差者。 [*] 阿帕嘉分數 (Apgar score)：胎兒出生的第 1、5 分鐘，評估胎兒整體的狀況。從 5 個項目評 0 至 2 分：外觀膚色、脈搏、刺激反應、肌肉張力及呼吸。8 至 10 分為正常，4 至 7 分需要部份處置，3 分以下需要立刻急救。		

c. 受試者用藥資訊與合併治療

研究中兩組嬰兒在矯正胎齡 (postmenstrual age, PMA) 中位數 28 週接受了第一劑 caffeine 或安慰劑，並於矯正胎齡中位數 35 週前停藥，caffeine 組的給藥時間中位數為 37 天 (IQR：24 to 46)，安慰劑組為 36 天 (IQR：23 to 46 天)，試驗中 caffeine 組 23 名、安慰劑組 14 名共 37 名嬰兒 (1.8%) 出現疑似 caffeine 的中毒症狀因而停藥或降低劑量。190 名嬰兒 (9.5%) 接受至少一次開放式 (open-label) methylxanthines 治療，其中 112 名嬰兒是因嬰兒父母或臨床醫療人員要求改用開放式 methylxanthines 治療，安慰劑組改用開放式 methylxanthines 治療的頻率大於 caffeine 組 ($p=0.01$)。嬰兒透過插管使用正壓呼吸器、使用任何正壓呼吸器和氧氣治療，caffeine 組均比安慰劑組約提早一週時間停止使用 ($p<0.001$)，另外在臨床醫師評估後進行的合併治療措施部分，caffeine 組在 doxapram 治療、產後使用皮質類固醇及紅血球的輸血治療 ($p<0.001$) 皆低於安慰劑組。詳細數據如表五。

d. 相對療效結果

本試驗的主要療效指標為早產兒矯正年齡 18 至 21 個月的死亡、腦性麻痺、認知發展遲緩、失聰及失明的複合指標，本篇研究尚未報告主要療效指標結果，只有分析短期次要療效結果包括：初次出院前評估支氣管肺發育不良、腦損傷、壞死性腸炎、早產兒視網膜病變、嬰兒生長情況和出院前死亡率。

在 36 週後仍存活的 963 名 caffeine 組嬰兒，其中 350 名 (36.3%) 接受了輔助氧氣治療，954 名安慰劑組中 447 名 (46.9%) 嬰兒接受了輔助氧氣治療，試驗中定義 36 週後仍接受輔助氧氣治療為支氣管肺發育不良；兩組調整後的勝算比^k為 0.63 (95% CI:0.52 to 0.76; $p<0.001$)。初次出院前的死亡率、腦損傷和壞死性腸炎在兩組間沒有顯著差異，在隨機分派後的三週內，caffeine 組的嬰兒體重增加少於安慰劑組，而四到六週之間沒有觀察到體重增加的顯著差異，兩組的平均頭圍在隨機分派後六週內相似。在事後分析中，caffeine 組的嬰兒接受動脈導管閉鎖手術的人數顯著低於安慰劑組。而兩組出院前的死亡與次要療效指標整理於表六。

表五、使用試驗藥物、開放式治療和其他治療措施

	caffeine 組 (N=1,006)	安慰劑組 (N=1,000)	<i>p</i> 值
首次給藥時的矯正胎齡週數			
中位數(IQR)	28.1 (26.6 to 29.3)	27.7 (26.4 to 29.1)	0.09
最後一次給藥時的矯正胎齡週數			
中位數(IQR)	34.4 (33.0 to 35.9)	34.7 (32.9 to 36.1)	0.05
疑似 caffeine 的毒性導致劑量減少, n (%)	23 (2.3)	14 (1.4)	0.18
開放式 caffeine 治療, n (%)			
所有用途	90 (9.0)	100 (10.0)	0.45
替換至開放式治療	43 (4.3)	69 (6.9)	0.01
合併治療措施			
最後一次進行氣管插管的週數(IQR)	29.1 (28.0 to 31.0)	30.0 (28.7 to 31.9)	<0.001
最後一次使用正壓呼吸器的週數(IQR)	31.0 (29.4 to 33.0)	32.0 (30.3 to 34.0)	<0.001
最後一次使用氧氣週數(IQR)	33.6 (30.6 to 36.9)	35.1 (32.9 to 37.6)	<0.001
Dexapram, n (%)	12 (1.2)	37 (3.7)	<0.001
產後皮質類固醇治療, n (%)	145 (14.4)	202 (20.2)	<0.001
紅血球的輸血治療(IQR)	1 (0 to 3)	2 (0 to 4)	<0.001
縮寫：IQR, interquartile range。			

^k 使用治療方式及研究中心為變項，利用羅吉斯回歸模型的參數進行調整，目的是為了調整不同研究中心對於結果的影響。

表六、初次出院時死亡比率及短期次要療效指標

療效指標	caffeine 組 (N=1,006)	安慰劑組 (N=1,000)	調整後的勝算比(95% CI)	p 值
死亡, n (%)	52 (5.2)	55 (5.5)	0.93 (0.63 to 1.38)	0.73
支氣管肺發育不全, n (%) *	350 (36.3)	447 (46.9)	0.63 (0.52 to 0.76)	<0.001
早產兒視網膜病變, n (%) †	322 (39.2)	362 (43.2)	0.84 (0.68 to 1.03)	0.09
腦損傷, n (%) ‡	126 (13.0)	138 (14.3)	0.90 (0.69 to 1.18)	0.44
壞死性腸炎, n (%)	63 (6.3)	67 (6.7)	0.93 (0.65 to 1.33)	0.63
使用動脈導管閉鎖不全藥物治療, n (%) §¶	293 (29.3)	381 (38.1)	0.67 (0.55 to 0.81)	<0.001
進行動脈導管閉鎖不全的手術, n (%) ¶	45 (4.5)	126 (12.6)	0.32 (0.22 to 0.45)	<0.001
*此結果為在第 36 週仍存活的嬰兒(caffeine 組 936 名, 安慰劑組 954 名)進行評估。 †此結果為 35 個中心受視網膜檢查的嬰兒(caffeine 組 822 名, 安慰劑組 838 名), 在 caffeine 組共有 531 名(53%)嬰兒, 安慰劑組 490 名(49%)嬰兒在初次出院前轉院, 轉院後進行的視網膜檢查數據於 18 個月追蹤時收集。 ‡嬰兒隨機分派後至少接受一次顱部超音波檢查(caffeine 組 967 名, 安慰劑組 966 名), 在 caffeine 組中有 33 名, 安慰劑組 41 名嬰兒出現顱內病灶; caffeine 組中有 24 名, 安慰劑組 37 名嬰兒出現周腦室白質軟化症; caffeine 組中有 6 名, 安慰劑組 16 名嬰兒出現腦穿通性囊腫; caffeine 組中有 93 名, 安慰劑組 99 名嬰兒出現腦室擴大症。 §每組各有 14 名嬰兒接受了 ibuprofen 治療, 而 caffeine 組有 282 名嬰兒和安慰劑組有 372 名嬰兒接受了 indomethacin 治療。 ¶此結果排除了在隨機分派前已接受動脈導管閉鎖不全手術的嬰兒(caffeine 組中有 5 名, 安慰劑組 1 名)				

B. CAP 試驗長期追蹤結果[16, 20, 21]

後續追蹤的研究中指出[20], 主要療效指標為矯正年齡第 18 個月的死亡、腦性麻痺、認知發展遲緩、失聰及失明的複合指標評估結果, 但允許在第 18 個月到 21 個月之間進行評估, 聽力測試時間為矯正年齡第 12 個月至 21 個月之間進行, 必要時會於矯正年齡第 21 個月後繼續追蹤。評估時間於 2001 年 8 月 8 日開始至 2007 年 1 月 18 日結束, 以 caffeine 組 937 名 (93.1%) 及安慰劑組 932 名 (93.2), 共評估 1,869 名嬰兒, 嬰兒與其母親特徵詳細結果如表七。

後續追蹤研究中 937 名 caffeine 組嬰兒有 377 名 (40.2%) 死亡或有神經發展障礙 (腦性麻痺、認知發展遲緩、失聰或失明), 而安慰劑組 932 名中有 431

名 (46.2%) 死亡或有神經發展障礙，調整後的勝算比¹為 0.77 (95% CI, 0.64 to 0.93; $p = 0.008$)；以個別結果來看，在 18 個月之前，兩組的死亡率沒有顯著差異；失聰和雙眼失明在 caffeine 組的發生率較低，但在兩組間沒有統計上顯著差異；與安慰劑相比，caffeine 組的腦性麻痺發生率顯著較低 (4.4% : 7.3%；調整後的勝算比為 0.58；95% CI, 0.39 to 0.87； $p = 0.009$)，認知發展遲緩的發生率也統計上顯著較低 (33.8% : 38.3%；調整後的勝算比為 0.81；95% CI, 0.66 to 0.99； $p = 0.04$)。詳細結果如表八。

表七、嬰兒與其家庭特徵

特徵	caffeine 組 (N =937)	安慰劑組 (N=932)	<i>p</i> 值
嬰兒出生體重(公克)	961±186	952±181	0.29
妊娠週數(週)	27.4±1.8	27.3±1.8	0.45
女嬰人數, n (%)	468 (49.9)	435 (46.7)	0.17
出生體重低於第十百分位數人數, n (%)	149 (15.9)	148 (15.9)	1.00
產前接受皮質類固醇, n (%)	829 (88.5)	817 (87.7)	0.62
單胞胎, n (%)	672 (71.7)	668 (71.7)	1.00
隨機分派的年齡(天)			
中位數(IQR)	3 (2-5)	3 (1-5)	0.09
初次出院時療效結果, n (%)			
死亡	52 (5.5)	55 (5.9)	0.77
支氣管肺發育不良*	326 (36.4)	428 (48.3)	<0.001
腦損傷 [†]	116 (12.8)	126 (14.0)	0.49
追蹤時存活兒童的矯正年齡(月) [‡]			
中位數(IQR)	18.8 (18.3 to 19.9)	18.7 (18.2 to 19.7)	0.11
追蹤時的照顧者, n (%) [§]			0.43
新生母親	847 (96.8)	845 (97.2)	
收養母親	5 (0.6)	1 (0.1)	
寄養母親	10 (1.1)	11 (1.3)	
其他或未知	13 (1.5)	12 (1.4)	
種族或族裔, n (%)			0.63
白人	703 (80.3)	687 (79.1)	
非裔	60 (6.9)	55 (6.3)	
亞洲人	68 (7.8)	72 (8.3)	
其他或未知	44 (5.0)	55 (6.3)	

¹ 使用治療方式及研究中心為變項，利用羅吉斯回歸模型的參數進行調整，目的是為了調整不同研究中心對於結果的影響。

特徵	caffeine 組 (N =937)	安慰劑組 (N=932)	p 值
教育程度, n (%)			0.51
未完成高中學業	194 (22.2)	188 (21.6)	
完成高中或同等學歷 學院或大學	222 (25.4) 454 (51.9)	233 (26.8) 438 (50.4)	
未知	5 (0.6)	10 (1.2)	
單親父母, n (%)	86 (9.8)	77 (8.9)	0.56
家庭成員就業者, n (%)	766 (87.5)	761 (87.6)	0.94
* 支氣管肺發育不良的定義是嬰兒週數 36 週時使用氧氣治療(caffeine 組 895 名，安慰劑組 887 名)。 † 腦損傷定義為隨機分派後至少接受過一次顱部超音波檢查，發現任何顱內病灶、周腦室白質軟化症、腦穿通性囊腫、腦室擴大症(caffeine 組 903 名，安慰劑組 899 名)。 ‡ 數據不包含 caffeine 組 62 名，安慰劑組 63 名矯正年齡 18 個月前死亡的案例。 § 數據不包含 caffeine 組 62 名，安慰劑組 63 名矯正年齡 18 個月前死亡的案例，種族族裔為個案自述。			

表八、主要療效指標（複合指標）結果

主要療效指標（複合指標）	Caffeine 組(發生人數/總人數)	安慰劑組 (發生人數/總人數)	調整後的勝算比 (95% CI)**	p 值
死亡或神經發展障礙, n/N (%)	377/937 (40.2)	431/932 (46.2)	0.77 (0.64 to 0.93)	0.008
18 個月前死亡, n/N (%)*	62/974 (6.4)	63/970 (6.5)	0.97 (0.67 to 1.40)	0.87
腦性麻痺, n/N (%)†	40/909 (4.4)	66/901 (7.3)	0.58 (0.39 to 0.87)	0.009
認知發展遲緩, n/N (%)‡	293/867 (33.8)	329/858 (38.3)	0.81 (0.66 to 0.99)	0.04
嚴重失聰, n/N (%)†§	17/303 (1.9)	22/905 (2.4)	0.77§ (0.40 to 1.45)	0.41
雙眼失明, n/N (%)†	6/911 (0.7)	8/905 (0.9)	0.74§ (0.26 to 2.15)	0.58
* 此結果為矯正年齡為 18 個月時已存活情況的兒童。 ** 使用治療方式及研究中心為變項，利用羅吉斯回歸模型的參數進行調整，目的是為了調整不同研究中心對於結果的影響。 † 此結果數據不包括在檢查前死亡及存活但未接受檢查的兒童。 ‡ 認知發展遲緩的定義為心理發展分數低於 85 分。 § 這些數據為接受聽力檢查的兒童(caffeine 組 810 名，安慰劑組 805 名)以及未接受聽力檢查但在貝萊嬰幼兒發展量表評估期間沒有嚴重聽力喪失的兒童(caffeine 組 99 名，安慰劑組 100 名)。 § 勝算比沒有經過調整，因為個案數量太少。				

其他試驗結果部分，早產兒的視網膜病變在初次出院時兩組之間沒有顯著差異，但在後續追蹤分析中 caffeine 組嬰兒發生嚴重眼疾較少；大多數腦性麻痺屬於輕度，只有 31 名兒童（caffeine 組 12 名，安慰劑組 19 名）粗大動作功能分類系統（GMFCS）分級為階級 3 至階級 5^m。癲癇發生率以及身高、頭圍平均百分位數在兩組間相似，詳細資料於表九。針對 CAP 試驗中初次出院時的不良事件追蹤，研究中紀錄 907 名 caffeine 組及 899 名安慰劑組嬰兒，不良事件結果彙整如表十。

表九、其他試驗結果

其他療效指標	caffeine 組	安慰劑組	調整試驗中心後的勝算比 (95% CI)	p 值
早產兒視網膜病變所有階段, n/N (%) [*]	382/966 (39.5)	417/955 (43.7)	0.83 (0.69 to 1.01)	0.06
嚴重視網膜病變, n/N (%) [†]	49/965 (5.1)	75/955 (7.9)	0.61 (0.42 to 1.29)	0.01
GMFCS 階級三至五, n/N (%) [‡]	12/905 (1.3)	19/898 (2.1)	0.62 (0.30 to 1.29)	0.20
癲癇發作, n/N (%) [‡]	13/907 (1.4)	12/903 (1.3)	1.08 (0.49 to 2.38)	0.85
			調整試驗中心後的平均數差異 (95% CI)	p 值
身高百分位數 [¶]				
平均數	40.7	40.5	0.21 (-2.48 to 2.90)	0.88

^m Gross motor function classification system (GMFCS)將腦性麻痺兒童或青少年的粗大動作功能分為五個階級，兩歲以前各階級定義為：

階級 1	幼兒可以轉換坐姿，雙手可以自由地操作物品。幼兒在十八個月到兩歲期間，不需要使用任何移位輔具，即可步行。
階級 2	幼兒可以維持在地上的坐姿，但是可能需要用到他們的雙手來保持平衡。幼兒用腹部匍匐爬行或是用手和膝蓋爬行。幼兒可能可以攀扶著東西而站立，並且扶著家具走幾步。
階級 3	當下背部有支撐時，幼兒可以維持在地上的坐姿。幼兒可以翻身滾動，和用腹部向前匍匐爬行。
階級 4	幼兒可以控制頭部，但是軀幹要有所支撐，才可以維持在地上的坐姿。幼兒可以翻身成仰臥，也可能翻身成俯臥。
階級 5	：身體上的損傷侷限了幼兒在動作上的自主控制。幼兒無法維持俯臥以及坐立時頭和軀幹的反重力姿勢。幼兒需要成人的協助才能翻身。

其他療效指標	caffeine 組	安慰劑組	調整試驗中心後的平均數差異 (95% CI)	p 值
中位數(IQR)	38.5 (14.5 to 64.9)	36.8 (14.6 to 64.0)		
體重百分位數 [§]				
平均數	27.9	28.5	-0.59 (-3.22 to 2.05)	0.66
中位數(IQR)	16.8 (3.9 to 46.1)	28.5 (3.7 to 48.5)		
頭圍百分位數 ^{**}				
平均數	54.3	52.1	2.28 (-0.63 to 5.18)	0.12
中位數(IQR)	56.4 (27.0 to 83.8)	51.1 (25.0 to 81.8)		
*此結果為 36 週後仍存活的嬰兒及死亡前有紀錄視網膜病變的嬰兒。 †此結果為 36 週後仍存活的嬰兒，嚴重視網膜定義為第 4 期或第 5 期的單側或雙眼疾病。 ‡此結果不包括在測試前死亡的嬰兒及未接受測試的兒童。 ¶數據來自於 caffeine 組 886 名，安慰劑組 883 名。 §數據來自於 caffeine 組 892 名，安慰劑組 892 名。 **數據來自於 caffeine 組 890 名，安慰劑組 887 名。 縮寫：IQR(interquartile range)。				

表十、初次出院後的不良事件*

不良事件, n (%)	Caffeine 組	安慰劑組
有數據的兒童人數 (n)	907	899
至少一次再住院人數	432 (47.6)	448 (49.8)
再次住院原因		
呼吸道感染	231 (25.5)	232 (25.8)
氣喘	37 (4.1)	49 (5.5)
小兒生長遲緩	22 (2.4)	15 (1.7)
癲癇發作	6 (0.7)	8 (0.9)
分流管感染	1 (0.1)	0 (0)
分流管堵塞	1 (0.1)	1 (0.1)
腦膜炎	1 (0.1)	2 (0.2)
頭部創傷	3 (0.3)	0 (0)
其他神經系統問題	4 (0.4)	2 (0.2)
其他非神經系統的醫學問題	4 (0.4)	2 (0.2)
因執行手術而入院原因		
胃造口術	9 (1.0)	12 (1.3)

不良事件, n (%)	Caffeine 組	安慰劑組
其他腸胃道手術	13 (1.4)	14 (1.6)
腦室腹膜分流術	5 (0.6)	2 (0.2)
耳鼻喉手術	34 (3.7)	47 (5.2)
動脈導管閉鎖不全手術	1 (0.1)	4 (0.4)
眼科手術	12 (1.3)	21 (2.3)
泌尿生殖手術	13 (1.4)	17 (1.9)
疝氣手術	78 (8.6)	63 (7.0)
其他手術	7 (0.8)	16 (1.8)
慢性藥物使用，有收集數據的兒童數量 [†]	905	898
吸入性皮質類固醇	168 (18.6)	174 (19.4)
全身性皮質類固醇	21 (2.3)	26 (2.9)
支氣管擴張劑	169 (18.7)	189 (21.0)
抗癲癇藥	5 (0.6)	7 (0.8)
利尿劑	24 (2.7)	25 (2.8)
呼吸治療，有收集到數據的兒童數量	907	901
氧氣治療	145 (16)	172 (19.1)
正壓呼吸器治療	15 (1.7)	20 (2.2)
其他視力問題，有收集數據的兒童數量	903	893
單眼失明	7 (0.8)	6 (0.7)
近視(配戴眼鏡)	21 (2.3)	16 (1.8)
遠視(配戴眼鏡)	11 (1.2)	11 (1.2)
斜視(配戴眼鏡)	5 (0.6)	10 (1.1)
其他聽力問題，有收集數據的兒童數量	909	905
任何嚴重程度的聽力損失	145 (16)	157 (17.8)
*數據由主要照顧者獲得或在可能的情況下從兒童的病歷中獲得。 [†] 初次出院後至少服用 2 個月的藥物。 [‡] 缺少一名兒童正壓呼吸器資料。		

Davis 等人將 CAP 試驗中三種適應症次族群（治療呼吸暫停、預防呼吸暫停及輔助拔管）進行進一步分析[16]，研究中分析三種適應症次族群嬰兒使用 caffeine 治療與使用安慰劑在死亡或嚴重神經發展障礙、腦性麻痺、認知發展遲緩、支氣管肺發育不全、動脈導管閉鎖不全手術的發生人數，另外對於三種適應症次族群嬰兒使用 caffeine 治療與使用安慰劑在使用輔助氧氣治療、氣管插管和正壓呼吸器治療的使用人數及最後一次使用的平均週數。對於每項二元結果，利用羅吉斯回歸模型計算點估計值（point estimation）、勝算比及 95%信賴區間；對於嬰兒最後一次使用呼吸治療時的週數，以平均差異和 95%信賴區間呈現；利用羅吉斯回歸模型的交互作用分析（interaction analysis）來確定治療效果異質性的統計顯著性，異質性檢驗的 p 值若小於 0.05，則認為存在顯著次族群差異，其詳

細結果如表十一、表十二。

表十一、依照 caffeine 治療適應症區分的嬰兒疾病和長期傷害

症狀與治療適應症	caffeine 組事件 發生人數/總人數	安慰劑組事件發 生人數/總人數	勝算比(95% CI)
死亡或嚴重神經發展障礙			
治療呼吸暫停組	141/400	153/367	0.76 (0.57 to 1.02)
預防呼吸暫停組	94/219	88/204	0.99 (0.67 to 1.46)
輔助拔管組	141/316	189/360	0.73 (0.54 to 0.99)
整體治療效果			0.80 (0.66 to 0.96)
異質性檢定 $p = 0.44$			
認知發展遲緩			
治療呼吸暫停組	110/374	117/341	0.80 (0.58 to 1.09)
預防呼吸暫停組	78/207	66/189	1.13 (0.75 to 1.70)
輔助拔管組	105/285	145/327	0.73 (0.53 to 1.01)
整體治療效果			0.84 (0.69 to 1.02)
異質性檢定 $p = 0.25$			
腦性麻痺			
治療呼吸暫停組	11/388	18/361	0.56 (0.26 to 1.19)
預防呼吸暫停組	10/215	9/200	1.04 (0.41 to 2.60)
輔助拔管組	19/305	39/339	0.51 (0.29 to 0.91)
整體治療效果			0.60 (0.40 to 0.90)
異質性檢定 $p = 0.43$			
支氣管肺發育不全			
治療呼吸暫停組	107/413	141/392	0.62 (0.46 to 0.84)
預防呼吸暫停組	84/226	94/211	0.74 (0.50 to 1.08)
輔助拔管組	158/322	212/350	0.63 (0.46 to 0.85)
整體治療效果			0.65 (0.54 to 0.78)
異質性檢定 $p = 0.76$			
動脈導管閉鎖不全手術			
治療呼吸暫停組	16/427	40/400	0.35 (0.19 to 0.64)
預防呼吸暫停組	10/233	23/220	0.38 (0.18 to 0.83)
輔助拔管組	19/339	66/378	0.28 (0.16 to 0.48)
整體治療效果			0.32 (0.23 to 0.46)
異質性檢定 $p = 0.77$			

表十二、最後使用呼吸相關治療時的嬰兒週數

呼吸治療類型與 治療適應症	caffeine 組人數/ 平均週數(標準差)	安慰劑組人數/ 平均週數(標準差)	週數平均差異 (95% CI)
最後使用輔助氧氣治療時嬰兒週數			
治療呼吸暫停組	410/33.1(4.9)	387/34.0(4.3)	-0.84 (-1.48 to -0.19)
預防呼吸暫停組	223/34.4(5.8)	208/35.0(4.4)	-0.61 (-1.66 to 0.37)
輔助拔管組	319/35.3(4.5)	347/36.8(5.4)	-1.53 (-2.29 to -0.77)
整體治療效果			-1.02 (-1.45 to -0.58)
異質性檢定 $p = 0.24$			
最後使用氣管插管時嬰兒週數			
治療呼吸暫停組	410/29.8(3.1)	387/30.4(3.1)	-0.61 (-1.04 to -0.19)
預防呼吸暫停組	224/30.0(3.3)	208/30.6(3.4)	-0.64 (-1.28 to -0.09)
輔助拔管組	319/30.3(3.3)	349/31.2(3.6)	-0.88 (-1.41 to -0.34)
整體治療效果			-0.69 (-0.99 to -0.40)
異質性檢定 $p = 0.72$			
最後使用正壓呼吸器時嬰兒週數			
治療呼吸暫停組	410/31.3(3.0)	387/32.2(3.1)	-0.86 (-1.29 to -0.43)
預防呼吸暫停組	224/31.5(3.2)	208/32.5(3.4)	-1.02 (-1.63 to -0.40)
輔助拔管組	319/31.9(3.5)	348/33.0(3.6)	-1.03 (-1.57 to -0.49)
整體治療效果			-0.98 (-1.28 to -0.69)
異質性檢定 $p = 0.86$			

依照 caffeine 使用適應症區分的結果，沒有證據顯示治療效果存在異質性，而解讀次族群數據時須謹慎，研究並沒有針對臨床適應症、藥物開始使用時間或呼吸治療程度進行分層分析，也沒有對次族群分組進行樣本數計算，雖然 caffeine 在不同次族群中的效果量（effect size）大小與方向皆有所不同，但並未發現具有統計意義的不良影響，此研究要強調的是治療效果在各次族群之間的一致性。

研究團隊於 2017 年發表 CAP 試驗追蹤 11 年結果[21]，追蹤時間為 2011 年 5 月 7 日至 2016 年 5 月 27 日，評估目標兒童 11 至 12 歲之間的這一年，主要療效指標為由學業成績、運動技能與行為問題組成的複合指標；學業成績不佳的定義是在句子理解、單字閱讀、拼字及數學計算四個測試中，至少有一項分數低於 70 分；運動技能以兒童動作評估測驗（movement ABC-2）測試手部靈巧、瞄準及接取物品以及平衡，總分低於第 5 百分位數被定義為運動障礙；行為問題被定義為在主要照顧者填寫的兒童行為檢查表中，總分大於 69 分[20, 21]。

主要評估結果部分，在 caffeine 組 457 名兒童中有 145 名（31.7%）有功能障礙，安慰劑組 463 名兒童中有 174（37.6%）有功能障礙，調整勝算比為 0.78，

95%信賴區間為 0.59 至 1.02， $p=0.07$ ，caffeine 組與安慰劑組比較起來只有在運動障礙風險顯著較低，調整勝算比為 0.66，95%信賴區間為 0.48 至 0.90， $p=0.009$ 。詳細結果於表十三。

表十三、功能障礙的主要評估結果

主要評估結果	caffeine 組	安慰劑組	中心調整後的勝算比(95% CI)	p 值
功能障礙人數, n/N (%)	145/457 (31.7)	174/463 (37.6)	0.78 (0.59 to 1.02)	0.07
學業成績不佳, n/N (%)				
四項測驗中的一項或多項	66/458 (14.4)	61/462 (13.2)	1.11 (0.77 to 1.61)	0.58
句子理解	24/450 (5.3)	11/454 (2.4)	1.88 (0.90 to 3.91)	0.09
單字閱讀	26/455 (5.7)	14/461 (3.0)	1.71 (0.93 to 3.12)	0.08
拼字	30/455 (6.6)	21/461 (4.6)	1.30 (0.75 to 2.27)	0.35
數學計算	58/469 (12.4)	50/472 (10.6)	1.24 (0.82 to 1.85)	0.30
運動障礙	90/457 (19.7)	130/473 (27.5)	0.66 (0.48 to 0.90)	0.009
行為問題	52/476 (10.9)	40/481 (8.3)	1.32 (0.85 to 2.07)	0.22

C. 系統性文獻回顧與統合分析類文獻資料彙整[22-24]

一項考科藍文獻回顧 (Cochrane Review) [22]，探討 caffeine 與 theophylline 在治療早產兒呼吸暫停的療效，納入五項試驗共 108 名嬰兒，納入的試驗品質評估為尚可至良好；在療效方面，治療一至三天（兩項研究）或五至七天（一項研究），caffeine 與 theophylline 在治療失敗率部分（無法使 50% 以上的嬰兒減少呼吸暫停次數）沒有差異，其中三項試驗發現 caffeine 的不良反應（心搏過速與餵食不耐受導致劑量調整）發生率較低（relative risk = 0.17, 95% CI：0.04 to 0.7）；作者的結論認為 caffeine 與 theophylline 相比在短期內對減少早產兒呼吸暫停、心搏過緩有相似的效果，而 caffeine 的治療優勢在於更高的治療比率（therapeutic ratio）ⁿ、更好的腸胃道吸收率、較長的藥物半衰期及較少的不良反應，使 caffeine

ⁿ 治療比率又稱為治療指數（therapeutic index, TI）是一種藥物的安全指標，為藥物毒性血中濃度與藥物有效血中濃度的比值，數值越大代表藥物越安全。

成為早產兒呼吸暫停的治療首選。納入的研究並沒有關於藥物包括 caffeine 與 theophylline 之長期療效與安全性資料。

另一篇關於 methylxanthine 用於預防及治療早產兒呼吸暫停療效與安全性的考科藍文獻回顧發表於 2023 年[23]，共納入 18 項隨機對照試驗共 2,705 名嬰兒，評估使用 methylxanthine 於早產兒用以預防呼吸暫停、治療呼吸暫停、預防再次插管的效果，將其治療呼吸暫停之結果。在 methylxanthine 治療早產兒呼吸暫停文獻回顧 GRADE 中等證據等級方面，在嬰兒 18 至 24 個月死亡或嚴重神經發展障礙複合指標，與未治療相比 caffeine 治療呼吸暫停可能會略微減少死亡或嚴重神經發展障礙。腦性麻痺或粗大動作障礙、生長遲緩部分只有一項研究顯示與未治療相比 caffeine 治療呼吸暫停對於兩者幾乎沒有影響或無影響；嬰兒 36 週後仍需要氧氣治療部分，只有一項研究顯示與未治療相比，caffeine 治療呼吸暫停可能減少嬰兒 36 週後需要氧氣治療比率，詳細結果於表十四。

作者認為，Methylxanthine 類藥物目前已經廣泛於臨床使用被當作標準治療，試驗中針對預防、治療呼吸暫停及預防再次插管都顯示出效益，目前仍在進行中的研究皆屬於小規模試驗，不太可能影響這篇研究的結論。

表十四、methylxanthine 治療早產兒呼吸暫停文獻回顧結果

療效指標	相對風險(95% CI)	研究人數	證據等級 (GRADE)	研究結論
嬰兒 18 至 24 個月死亡或嚴重神經發展障礙	risk ratio = 0.85 (95% CI : 0.71 to 1.01)	767	中 ^a	與未治療相比，caffeine 治療呼吸暫停可能會略微減少死亡或嚴重神經發展障礙。
出院前死亡	risk ratio = 0.49 (95% CI : 0.14 to 1.78)	154	低 ^b	與未治療相比，caffeine 治療呼吸暫停導致出院前死亡的差異很小或沒有差異。
嬰兒 18 至 24 個月嚴重神經發展障礙				沒有研究報告只關於嚴重神經發展障礙的影響。
腦性麻痺或粗大動作障礙	risk ratio = 0.60 (95% CI : 0.29 to 1.25)	729	中 ^a	與未治療相比，caffeine 治療呼吸暫停對於腦性麻痺或粗大動作幾乎沒有影響或無影響。沒有其他研究報告關於這項結果。
生長遲緩	risk ratio = 0.86 (95% CI : 0.69 to 1.06)	715	中 ^a	與未治療相比，caffeine 治療呼吸暫停對於生長遲緩幾乎沒有影響或無影響。沒有其他研究報告關於這項結果。
任何形態呼吸暫停	risk ratio = 0.70 (95% CI : 0.30 to 1.62)	43	極低 ^{c,d,e}	對於 methylxanthine 治療呼吸暫停證據非常不確定。
降低治療呼吸暫停失敗	risk ratio = 0.48 (95% CI : 0.33 to 0.70)	174	低 ^{d,e}	使用 methylxanthine，可能有助於降低治療早產兒呼吸暫停失敗的發生率。
治療後需要使用正壓呼吸器	risk ratio = 0.34 (95% CI : 0.12 to 0.97)	192	低 ^{d,e}	使用 methylxanthine，可能有助於減少正壓呼吸器的使用。
嬰兒 36 週後仍需要氧氣治療	risk ratio = 0.72 (95% CI : 0.58 to 0.89)	805	中 ^a	與未治療相比，caffeine 治療呼吸暫停可能減少嬰兒 36 週後需要氧氣治療比率。沒有其他 methylxanthine 研究關於

				這項結果。
GRADE 工作小組證據等級 高：高度信心真實效果與估計效果接近。 中：對於效果有中等信心，真實效果與估計效果接近，但有可能有差異。 低：對於效果信心有限，真實效果可能與估計效果有很大不同。 極低：對於效果沒有信心，真實效果可能與估計效果有很大不同。 縮寫：CI: confidence interval。				^a 由於不精確而降級，樣本量雖充足但只有一項試驗報告。 ^b 由於不精確而降級，樣本量較小、信賴區間非常寬。 ^c 由於不精確而降級，信賴區間內涵蓋顯著的效益或傷害，表示研究結果存在不確定性。 ^d 由於不精確而降級，整體樣本量較小。 ^e 由於偏差風險（缺乏盲性試驗）而降級。

Yiqun Miao 等人發表關於 caffeine 與 aminophylline 治療早產呼吸暫停的系統性回顧暨統合分析研究[24]，彙整 1975 年 5 月至 2022 年 6 月期間發表的文獻，最後納入兩篇隨機對照試驗及八篇觀察性研究，使用 Newcastle-Ottawa Scale 評估世代研究品質、Jadad 量表評估隨對照試驗的誤差風險，納入的八項世代研究品質範圍為 7 至 9 分而兩項隨機對照試驗品質中等，敏感度分析顯示可靠，未發現明顯發表偏誤；研究結果顯示 caffeine 與 aminophylline 在治療早產兒呼吸暫停的效果無顯著差異的(OR = 1.05, 95% CI : 0.40 to 2.74, $p = 0.914$)，研究間存在顯著異質性 ($I^2 = 51.6\%$, $P = 0.083$)，而 caffeine 造成的心搏過速與餵食不耐受的發生率較 aminophylline 為低 (心搏過速：OR = 0.22, 95% CI : 0.13 to 0.37, $P < 0.001$ ；餵食不耐受：OR = 0.40, 95% CI : 0.23 to 0.70, $P = 0.001$)，caffeine 整體不良反應發生率較低 (OR 0.41, 95%CI : 0.17 to 0.97, $P = 0.042$)，研究顯示 caffeine 與 aminophylline 有相似的療效，但 caffeine 引起的不良反應較 aminophylline 少。

D. 我國回溯性病例對照文獻資料[25]

一項台灣單中心回溯性病例對照研究，對象為 2018 年 2 月至 12 月台大兒童醫院新生兒加護病房 23 週至 35 週，出生體重大於 500 公克嬰兒，對照 2017 年 1 月至 2018 年 2 月使用 aminophylline 或 theophylline 的嬰兒。排除患有繼發性呼吸暫停、出院前死亡、呼吸暫停合併顯著先天異常疾病以及住院期間同時接受 aminophylline 或 theophylline 的嬰兒。共有 48 名早產兒被納入 caffeine 組，對照組採 1：2 比例依照妊娠週數配對，兩組間妊娠週數與出生體重沒有差異，其他受試者基期資料如性別、絨毛羊膜腔炎的發生率以及治療開始時間，在 caffeine 組和對照組之間均可比較，受試者基期資料參考表十五。

表十五、台灣研究受試者基期資料

	caffeine 組	對照組 ^d	<i>p</i> 值
人數	48	96	
性別男性, n (%)	28 (58.3)	51 (53.1)	0.55 ^b
妊娠週數(週)	30.08 ± 2.73	29.96 ± 2.57	0.79 ^a
出生體重(公克)	1293 ± 392.0	1329.9 ± 453.9	0.62 ^a
自然分娩, n (%)	7 (14.6)	26 (27.1)	0.09 ^b
單胞胎, n (%)	32 (66.7)	69 (71.9%)	0.52 ^b
絨毛羊膜腔炎, n (%)	5 (10.4)	6 (6.3)	0.51 ^c
阿帕嘉分數(1 分鐘)	5 (4 to 7)	6 (4 to 7)	0.89 ^a
阿帕嘉分數(5 分鐘)	8 (7 to 9)	8 (7 to 9)	0.92 ^a
開始給藥時間(天)	4.25 ± 4.47	3.05 ± 2.75	0.09 ^a
^a t 檢定； ^b 卡方檢定； ^c 費雪精確性檢定； ^d aminophylline 或 theophylline。			

Caffeine 給藥方法為起始劑量 20 mg/kg，隨後每天一次維持劑量 5 mg/kg，依照每日調升 10 mg/kg 逐漸調整劑量達到臨床效果；aminophylline 或 theophylline（aminophylline，25mg/mL；theophylline 5.34 /mL），起始劑量 5mg/kg，每日維持劑量 3 mg/kg，分三次給藥。如果連續七天沒有呼吸暫停發生就停止用藥。

主要療效指標為 caffeine 用藥持續時間和心搏過速發生率的差異，心搏過速以每分鐘心跳大於 160 次(beats per minute, bpm)、每分鐘心跳大於個體基礎心跳 10 次以及在開始用藥的前七天，每分鐘心跳高於個體基礎心跳 20%。基礎心跳的定義為給藥開始前 8 小時的平均心跳；次要療效指標為插管時間、間歇性正壓呼吸器使用時間、持續性正壓呼吸器使用時間、住院期間使用呼吸器總天數、支氣管肺發育不全發生率、任何程度的腦室出血、出血後水腦症、腦室擴大症以及需要治療的早產兒視網膜病變。

主要療效指標部分，caffeine 組與對照組治療中位數時間分別為 11 天與 17 天 ($p=0.002$)，心搏過速比率分別為 8.3%及 34.4% ($p=0.001$)，每分鐘心跳大於個體基礎心跳 10 次發生率分別為 41.7%與 63.5% ($p=0.01$)；次要療效指標部分，呼吸器使用時間中位數兩組間沒有顯著差異 ($p=0.29$)，詳細結果如表十六。

表十六、療效結果、發病率及不良反應

	caffeine 組(48 人)	對照組(96 人) ^d	<i>p</i> 值
主要療效指標			
用藥時間(天)	11 (8 to 19)	17 (10 to 37)	0.002 ^a
心搏過速(>160 bpm)	4 (8.3%)	33 (34.4%)	0.001 ^b
基礎心跳 +10 bpm	20 (41.7%)	61 (63.5%)	0.01 ^b
基礎心跳 > 20%	3 (6.3%)	11 (11.5%)	0.39 ^b
次要療效指標			
插管(天)	0	0	0.36 ^a
非侵入性正壓呼吸器(天)	30 (4 to 70)	14 (4 to 44)	0.28 ^a
總使用天數(天)	31 (4 to 73)	14 (4 to 44)	0.29 ^a
支氣管肺發育不全, n (%)	12 (25%)	13 (13.5%)	0.09 ^b
腦室出血, n (%)	4 (8.3%)	19 (19.8%)	0.09 ^b
出血後水腦症	0	1 (1.0%)	1.0 ^c
腦室擴大, n (%)	2 (4.2%)	5 (5.2%)	1.0 ^c
早產兒視網膜病變, n (%) [*]	4 (8.3%)	4 (4.2%)	0.44 ^b
經腸道餵食時間(天)	9 (7 to 13)	10 (7 to 15)	0.47 ^a
[*] 視網膜病變以玻璃體內注射 bevacizumab。			
^a 獨立雙樣本無母數檢定； ^b 卡方檢定； ^c 費雪精確性檢定； ^d aminophylline 或 theophylline。			

研究的結論為，使用 caffeine 治療早產兒呼吸暫停比 aminophylline 或 theophylline 用藥天數更短（11 天比上 17 天），心搏過速的發生次數更少，而使用呼吸器時間在兩組之間沒有顯著差異，推論 caffeine 治療比 aminophylline 或 theophylline 更有效且副作用更少。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2024 年 10 月接獲建議者送審資料一份，建議給付 Peyona[®]（caffeine citrate）用於治療「原發性早產兒呼吸暫停」，在送審資料中與相對療效評估較相關者為附件 5「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」與附件 13「療效文獻全文影本」內容大多已摘錄於本報告中，惟其中一篇短期、雙盲暨安慰劑對照試驗[18]，因試驗設計當嬰兒需使用正壓呼吸器時為其病人排除條件，且試驗中 caffeine 治療至多 12 天，與目前 AAP 治療指引建議內容不同，指引建議包括早產兒呼吸暫停應使用正壓呼吸器合併 methylxanthines 藥物可減少阻塞性呼吸暫停的風險、可降低早產兒呼吸暫停的頻率及嚴重度，且建議使用 caffeine 至嬰兒未出現呼吸暫停或心搏過緩 5 至 7 天，或是矯正胎齡達 33 至 34 週，故本報告未摘錄其相關內容。

在建議者提供之系統性文獻回顧方面，建議者僅說明文獻回顧的執行摘要（executive summary），且將文獻回顧分為三個部分，分別為 caffeine 相比安慰劑試驗文獻、caffeine 相比 theophylline 及 aminophylline 副作用相關文獻及美國兒科醫學會、歐洲治療共識及 WHO 治療指引；然而，本報告無法得知此文獻回顧分為三部分的理由，且建議者並未提供系統性文獻回顧的步驟包括 PICOS 之邏輯、搜尋之電子資料庫、詳細之搜尋策略、搜尋執行日期及篩選標準與流程。綜合上述，本報告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，因此，如果建議者能夠彌補此一部分之不足，或將使建議者於送審資料中的論述更為完整、穩健。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 caffeine citrate 的許可適應症為「治療原發性早產兒呼吸暫停」。本次建議者所提出的建議給付範圍與適應症相同，未另建議訂定臨床或病人給付條件，因此，本案藥品之治療目標病人群為發生「原發性早產兒呼吸暫停」的病人。

現我國除本案藥品外，沒有其他任何藥品經主管機關核准可用於本案之目標病人群。本報告認為與本案藥品目前於我國無適當療效參考品；不過，現行臨床

上可能會 off-label 使用其他 methylxanthine 類藥品如 aminophylline 與 theophylline 可視為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 10 月 23 日止，以「caffeine」為關鍵字檢索主要醫療科技評估組織網站，加拿大 CDA-AMC、英國 NICE，澳洲 PBAC 未尋獲相關評估報告。其他醫療科技評估組織 SMC 於 2013 年 9 月 9 日針對 caffeine citrate 發布醫療科技評估報告，建議將 caffeine citrate 用於原發性早產兒呼吸暫停的治療，應在有足夠監測病人設施的新生兒加護病房進行治療。建議的劑量為起始劑量 20mg/kg 緩慢靜脈注射或以輸液幫浦或其他裝置輸注 30 分鐘以上，間隔 24 小時後以維持劑量每天給予 5 mg/kg，透過靜脈輸注或口服給予。

(三) 相對療效與安全性

於電子資料庫以「caffeine citrate」進行搜尋，經排除重複文獻以及逐筆文獻標題及摘要閱讀後，本案藥品實證主要來自一項第三期臨床試驗 CAP 與其後續追蹤分析。

CAP 試驗為隨機、三盲、安慰劑對照的多中心試驗，研究 caffeine 治療極低體重早產兒的短期和長期療效與安全性。於 1999 年 10 月 11 日至 2004 年 10 月 22 日期間收案 2,006 名新生兒，在嬰兒透過插管使用正壓呼吸器、使用任何正壓呼吸器和氧氣治療，caffeine 組均比安慰劑組提早約一週時間停止使用 ($p < 0.001$)，caffeine 組在 doxapram 治療、產後使用皮質類固醇及紅血球的輸血治療 ($p < 0.001$) 皆低於安慰劑組。

試驗中 36 週後仍存活的 963 名 caffeine 組嬰兒，其中 350 名 (36.3%) 與安慰劑組 447 名 (46.9%)，接受了輔助氧氣治療，兩組調整後的勝算比為 0.63 (95% CI: 0.52 to 0.76; $p < 0.001$)。初次出院前的死亡率、腦損傷和壞死性腸炎在兩組間沒有顯著差異，在隨機分派後的三週內，caffeine 組的嬰兒體重增加少於安慰劑組，而四到六週之間沒有觀察到體重增加的顯著差異，兩組的平均頭圍在試驗過程中相似，在事後分析中，caffeine 組的嬰兒接受動脈導管閉鎖手術的人數顯著低於安慰劑組。

後續追蹤的研究中，主要療效指標為矯正年齡第 18 個月的死亡、腦性麻痺、認知遲緩、失聰及失明的綜合評估結果，937 名 caffeine 組嬰兒有 377 名 (40.2%) 死亡或有神經發展障礙，而安慰劑組 932 名中有 431 名 (46.2%) 死亡或有神經發展障礙，調整後的勝算比為 0.77，95% CI，0.64 to 0.93; $p = 0.008$ ；與安慰劑相比，caffeine 組顯著降低了腦性麻痺的發生率 (4.4%：7.3%；調整後的勝算比為 0.58；95% CI，0.39 to 0.87； $p = 0.009$) 和認知遲緩的發生率 (33.8%：38.3%；

調整後的勝算比為 0.81；95% CI，0.66 to 0.99； $p = 0.04$ ）。

研究團隊於 2017 年發表 CAP 試驗追蹤 11 年結果，caffeine 組與安慰劑組比較起來只有在運動障礙風險顯著較低，調整勝算比為 0.66，95%信賴區間為 0.48 至 0.90， $p = 0.009$ 。

我國有針對 caffeine 與 aminophylline 或 theophylline 進行回溯性病例對照研究，研究結論為使用 caffeine 治療早產兒呼吸暫停比 aminophylline 或 theophylline 用藥天數更短（11 天比上 17 天），心搏過速的發生次數更少，而使用呼吸器時間在兩組之間沒有顯著差異，推論 caffeine 治療比 aminophylline 或 theophylline 更有效且副作用更少。

整體而言，針對原發性早產兒呼吸暫停，與未治療相比 caffeine 治療呼吸暫停可能會略微減少嬰兒 18 至 21 個月死亡或嚴重神經發展障礙及減少嬰兒 36 週後需要氧氣治療比率；安全性部分，CAP 試驗中報告在 caffeine 治療開始前三週有潛在減少體重增加的副作用，但在首次出院前死亡率、腦損傷及壞死性腸炎沒有顯著影響，而 SMC 報告中安全性部分提及 caffeine 最常見的不良事件為便秘與皮疹。

值得留意的部分是，目前世界各國指引對於何時停止使用藥物尚未有定論，經國內專家諮詢，目前會採用美國兒科醫學會建議，由臨床專業人員評估在結束正壓呼吸器輔助後未出現臨床定義的呼吸暫停或心搏過緩 5 至 7 天，或是矯正胎齡達 33 至 34 週時考慮停止 caffeine 治療兩者先到者為基準；本報告摘錄 CAP 試驗 caffeine 的給藥時間中位數為 37 天（IQR：24 to 46），而目前國內研究自費情境下使用中位數時間為 11 天（IQR：8 to 19），故臨床實務須考量並留意治療天數的不同。

（四）醫療倫理

目前無系統性蒐集之相關資訊可供參考。

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 CRD/INAHTA/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)	至 2024 年 10 月 23 日止，查無相關報告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 10 月 23 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	至 2024 年 10 月 23 日止，查無相關報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 於 2013 年 9 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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. CDA-AMC (加拿大)

至 2024 年 10 月 23 日止，於 CDA-AMC 網頁未查詢到相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 10 月 23 日止，於 PBAC 網頁未查詢到相關評估報告。

3. NICE (英國)

至 2024 年 10 月 23 日止，於 NICE 網頁未查詢到相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2013 年 9 月發布一份關於 caffeine citrate (Peyona®) 的醫療科技評估報告，建議收載 caffeine citrate 用於治療患有原發性早產兒呼吸暫停 (primary apnoea of premature) 的新生兒。

經濟評估內容重點之摘要如後：

廠商提交一份關於 caffeine citrate (Peyona®) 用於患有原發性早產兒呼吸暫停新生兒的最低成本分析 (Cost-Minimization Analysis)，評估期間設定為一年。介入策略為 caffeine citrate 20mg/mL (Peyona®)，比較策略為 caffeine citrate 10mg/mL (非專利藥品)，兩種比較藥品之主成分及使用途徑皆相同，僅差異在單位濃度。分析結果主要根據一項蘇格蘭新生兒及兒科藥師小組 (The Scottish Neonatal and Paediatric Pharmacist Group) 針對所有蘇格蘭新生兒中心進行為期三週的調查結果。此調查記錄新生兒中心在三週調查期間，caffeine citrate 的總使用劑量，並以此外推 caffeine citrate 一年的總使用劑量。將外推得到的一年總使用劑量，換算成上述兩項比較藥品一年所需的安瓿數後，再乘上各自之藥品價格，以估計在不同比較策略下每位病人的平均藥品費用。分析假設藥品不共用，因此藥品費用以整瓶安瓿為計算單位。

廠商提交一份病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，提供藥品價格折扣，經評估小組評估為可接受之方案。廠商分析結果顯示，使用 caffeine citrate 10mg/mL，每位病人平均費用為 180.56 英鎊；使用 caffeine citrate 20mg/mL，在不考慮病人用藥可近性方案的情況下，每位病人平均費用為 448.50 英鎊。

綜上所述，委員會認為廠商提交之經濟評估架構無任何可能改變整體評估結果的缺點，考量廠商提交的病人用藥可近性方案可改善 caffeine citrate 的成本效益，在病人用藥可近性方案持續有效力或維持同等或更低之上市價格的情況下，同意收載 caffeine citrate 用於治療患有原發性早產兒呼吸暫停的新生兒。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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	Apnea of prematurity
Intervention	Caffeine
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 23 日止，以“Apnea of prematurity”、“Caffeine”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依照上述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 及 Embase 等資料庫進行文獻搜尋，經檢視標題及摘要後，僅有一篇研究摘要符合 PICO 條件，相關內容摘要如下：

Dukhovny 等人於 2011 年發表一篇採用第三方付費者 (third-party payer) 觀點的成本效益分析[27]。此研究使用 CAP 試驗 (Caffeine for Apnea of Prematurity trial) 取得之個別病患資料進行回溯性經濟評估，並採用治療意向法 (intention-to-treat approach) 進行分析。目標族群為出生體重小於 1250 公克並患有早產兒呼吸暫停的嬰幼兒，介入策略為 caffeine，比較策略為安慰劑。評估期間為自出生起至矯正年齡為 18 至 21 個月大止，此設定與 CAP 試驗資料相符，成本及效果的年折現率設定為 3%。成本及醫療資源使用相關資料主要來自 CAP 試驗資料、加拿大政府及醫院資料。分析呈現短期 (在矯正年齡為 36 週的存活病人中，未患有支氣管肺發育不全比例) 及長期 (在矯正年齡為 18 至 21 個月大的存活病人中，未患有神經發展障礙比例) 兩種健康結果。

研究結果顯示，無論在短期或長期健康結果指標，使用 caffeine 治療相較於安慰劑組，皆有較佳的健康結果及較低的平均成本，因此使用 caffeine 治療出生體重小於 1250 公克並患有早產兒呼吸暫停的嬰幼兒，在成本效益上具有優勢 (dominant)。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他相關成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

本報告查無國內早產兒呼吸暫停相關流行病學統計資料。另根據美國兒科學會（American Academy of Pediatrics, AAP）於 2016 年發布的早產兒呼吸暫停治療指引指出[3]，呼吸暫停發生率會隨著早產兒懷孕週數下降而增加，幾乎所有出生時懷孕週數小於 28 週的早產兒會發生呼吸暫停的情況；懷孕週數為 30 週的早產兒約有 85% 會發生呼吸暫停；懷孕週數為 34 週的早產兒則約有 20% 會發生呼吸暫停。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不須核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 N06BC01[12]，屬「N06B：PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS USED FOR ADHD AND NOOTROPICS」的「N06BC：Xanthine derivatives」類。同屬此分類的藥品成分共有 2 項，包括 caffeine 及 propentofylline。經查食品藥物管理署「西藥許可證查詢」網頁[13]，propentofylline 尚未於我國取得上市許可。

本報告另於食品藥物管理署「西藥許可證查詢」網頁[13]，以 caffeine citrate 核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「早產兒呼吸暫停」為適應症關鍵字進行查詢，適應症包含「早產兒呼吸暫停」的藥品僅本品一種。

綜上所述，基於 ATC 篩選基礎，同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則，本報告認為 caffeine citrate 目前無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者財務影響推估

若 Peyona®給付於「治療原發性早產兒呼吸暫停」，依建議者提供之財務影響評估結果，本品臨床地位為新增關係，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 1,096 人至第五年 1,042 人，本品年度藥費約為第一年 4,490 萬元至第五年 4,272 萬元，財務影響約為第一年 4,490 萬元至第五年 4,272 萬元。

建議者之推估過程說明如後：

(1) 臨床地位設定

建議者申請的建議給付範圍為「治療原發性早產兒呼吸暫停」。由於除了 Peyona®外，目前無其他早產兒呼吸暫停治療藥物取得我國食品藥物管理署上市許可，健保亦無給付其他同適應症藥品，因此建議者認為本品臨床地位應為「新增關係」。

(2) 目標族群人數

■ 不同懷孕週數之早產兒人數

建議者根據國家發展委員會人口推估查詢系統中[28]，出生人數的中推估資料，推估未來五年新生兒出生人數約為第一年 14.8 萬人至第五年 14.1 萬人，再參考國民健康署公告的 2023 年出生通報統計年報[6]，設定未來五年早產兒比例約佔整體新生兒的 12.01%，推估未來五年早產兒人數約為第一年 1.8 萬人至第五年 1.7 萬人。由於臺灣目前無各懷孕週數早產兒人數分佈的統計資料，建議者利用英國國家統計局公告的 2022 年英格蘭及威爾斯出生統計數據[29]，計算各懷孕週數早產兒的分佈比例（詳如後表），作為推估各懷孕週數早產兒人數的參數設定依據。

懷孕週數	小於 24 週	24 至 27 週	28 至 31 週	32 至 36 週
分佈比例	2%	4%	10%	84%

■ 不同懷孕週數之早產兒，發生原發性呼吸暫停且需接受藥物治療之人數

建議者根據一篇國外文獻[30]，設定不同懷孕週數下，早產兒發生呼吸暫停的比例（詳如下表），以此推估未來五年發生早產兒呼吸暫停的人數約為第一年 3,438 人至第五年 3,268 人。

懷孕週數	小於 24 週	24 至 27 週	28 至 31 週	32 至 36 週
早產兒呼吸暫停發生比例	78%	75%	52%	12%

建議者認為懷孕週數較大的早產兒，其呼吸暫停的症狀可能隨著神經發展逐漸完全，而自然消失或無藥物治療的必要，因此參考臨床專家諮詢意見，設定不同懷孕週數下，發生呼吸暫停之早產兒需給予藥物治療的比例（詳如下表），以此推估未來五年「患有早產兒呼吸暫停且需接受藥物治療」的人數約為第一年 1,096 人至第五年 1,042 人。

懷孕週數	小於 24 週	24 至 27 週	28 至 31 週	32 至 36 週
需接受藥物治療比例	75%	75%	35%	10%

(3) 本品使用人數

建議者假設所有需接受藥物治療的早產兒皆會使用本品，推估未來五年本品使用人數約為第一年 1,096 人至第五年 1,042 人。

(4) 本品年度藥費

建議者參考仿單建議用法用量（起始劑量為 20 毫克/公斤，一次性給藥；維持劑量 5 毫克/公斤，每 24 小時給藥一次）設定本品給藥劑量及頻率[31]，由於臺灣無不同懷孕週數早產兒的平均體重，建議者採用加拿大公共衛生部門(Public Health Agency of Canada)發布之新生兒各懷孕週數體重分布統計資料中的平均體重數據，作為不同懷孕週數早產兒體重的設定[32]（詳如下表）。關於 Peyona® 使用天數，建議者設定所有早產兒將持續使用 Peyona®至矯正年齡(postmenstrual age, PMA)為 34 週止，而懷孕週數為 35 週至未滿 37 週的早產兒，則參考臨床專家意見，設定使用天數約為 10 天。依據上述假設，在不考慮藥品共用情況下，建議者估算不同懷孕週數下，每人每年使用量約為 13 瓶至 77 瓶。依據上述設定及本品建議給付價格，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 4,490 萬元至第五年 4,272 萬元。

懷孕週數	小於 24 週 (以 23 週計)	24 至 27 週 (以 26 週計)	28 至 31 週 (以 30 週計)	32 至 36 週 (以 35 週計)
平均體重 (公斤)	0.598	0.909	1.487	2.607

(5) 財務影響

從健保藥費預算觀點，建議者推估若本品給付於「治療原發性早產兒呼吸暫停」，未來五年的財務影響約為第一年 4,490 萬元至第五年 4,272 萬元。

(6) 敏感度分析

建議者考量新生兒出生人數推估具有不確定性，因此針對新生兒出生人數進行敏感度分析，改採用國家發展委員會人口推估查詢系統中，出生人數的低推估及高推估資料進行推估，詳細敏感度分析結果如下表所列：

調整參數			健保藥費財務影響
新生兒 出生人數	高推估	15.6 萬人至 15.1 萬人	4,724 萬元至 4,586 萬元
	中推估 (基礎情境)	14.8 萬人至 14.1 萬人	4,490 萬元至 4,272 萬元
	低推估	13.9 萬人至 12.0 萬人	4,192 萬元至 3,638 萬元

查驗中心評論與校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，但在各懷孕週數早產兒的分佈比例設定應採用我國相關研究結果，以盡可能反映臺灣臨床情境；引用文獻可能低估極早期早產兒（懷孕週數小於 28 週）發生呼吸暫停的比例；另外在發生呼吸暫停且接受藥物治療比例可能使財務影響具有不確定性。

本報告對建議者之財務影響推估結果評論如下：

(1) 臨床地位

建議者說明目前除了 Peyona®外，無其他早產兒呼吸暫停治療藥物取得許可適應症，健保亦無給付其他同適應症藥品。本報告經查詢食品藥物管理署「西藥許可證查詢」網頁及「健保用藥品項網路查詢服務」[13,33]，我國目前確實無其他相同適應症治療藥品，雖然臨床上可能會使用 theophylline 或 aminophylline 治療呼吸暫停，但皆為仿單核准適應症外使用（off-label use），因此認為建議者設定本品臨床地位為「新增關係」係屬合理。

(2) 目標族群人數

■ 不同懷孕週數之早產兒人數

建議者根據國家發展委員會人口推估查詢系統中的中推估出生人數，推估未來五年新生兒出生人數，再參考 2023 年出生通報統計年報中的早產人數，設定

未來五年早產兒比例約佔整體新生兒的 12.01%。本報告認為上述推估方式應屬合理，然而人口推估查詢系統於 2024 年 10 月更新出生人數推估資料[28]，因此改採用最新版出生人數中推估資料後，推估未來五年新生兒出生人數約為第一年 12.8 萬人至第五年 11.7 萬人。

在早產兒比例的參數設定，建議者使用出生通報合計人數（活產+死產）計算早產兒佔比，本報告認為應不需將死產出生人數納入計算，因此改採用出生通報中的活產人數重新計算後，2023 年早產兒比例約佔整體新生兒的 10.88%，然而觀察近年早產比例有逐年增加趨勢，為避免低估早產兒人數，本報告根據 2023 年出生通報統計年報中提供之 2019 年至 2023 年早產兒比例[6]，改以線性迴歸重新推估未來五年早產兒比例約為 11.08%至 11.47%。依據上述設定，經重新計算後，推估未來五年早產兒人數約為第一年 1.4 萬人至第五年 1.3 萬人。

建議者採用 2022 年英格蘭及威爾斯出生統計數據，計算各懷孕週數早產兒的分佈比例，本報告考量不同國家間，早產兒懷孕週數分佈情形可能略有差異，因此改參考一篇國內研究結果[34]，設定各懷孕週數早產兒的分佈比例。此研究透過全國出生通報檔，分析 2001 年至 2009 年臺灣早產兒發生趨勢及危險因子。本報告根據研究結果所呈現的 2009 年活產早產兒出生時懷孕週數分佈人數，計算不同懷孕週數早產兒的分佈比例如下表：

懷孕週數	小於 24 週	24 至 27 週	28 至 31 週	32 至 36 週
分佈比例	0.65%	2.44%	6.50%	90.41%

■ 不同懷孕週數之早產兒，發生原發性呼吸暫停且需接受藥物治療之人數

建議者根據一篇國外文獻，設定不同懷孕週數下，早產兒發生呼吸暫停的比例。考量引用文獻年代較久遠，且該文獻指出，在當時時空背景下，懷孕週數小於 30 週的早產兒存活率低，可能低估早產兒呼吸暫停的發生率，因此本報告另外參考美國兒科學會於 2016 年發布的早產兒呼吸暫停治療指引及諮詢臨床專家意見[3]，重新設定早產兒發生呼吸暫停的比例（詳如下表）。臨床指引及臨床專家皆認為，一般而言，所有懷孕週數小於 28 週的早產兒皆會發生呼吸暫停，而懷孕週數為 30 週及 34 週的早產兒發生呼吸暫停的比例分別約有 85%及 20%。

依據上述假設，經重新計算後，推估未來五年發生早產呼吸暫停的人數約為第一年 3,777 人至第五年 3,592 人。

懷孕週數	小於 24 週	24 至 27 週	28 至 31 週	32 至 36 週
早產兒呼吸暫停發生比例	100%	100%	85%	20%

建議者參考臨床專家諮詢意見，設定不同懷孕週數下，發生呼吸暫停之早產兒需給予藥物治療的比例，本報告經諮詢新生兒相關臨床專家意見，專家表示臨床上會考量早產兒整體狀況及呼吸暫停嚴重程度，評估使用藥物治療的利弊，並非所有發生呼吸暫停的早產兒皆會使用藥物，因此本報告認為此參數設定尚可接受。然而，在懷孕週數小於 28 週的用藥比例設定有低估的可能，本報告參考臨床專家意見，設定所有懷孕週數小於 28 週的早產兒皆會接受藥物治療。此外，臨床專家認為在懷孕週數介於 28 週至 31 週間的早產兒中，每個早產兒身體狀態差異較大，使用藥物治療的比例大約在 30% 至 50% 間，考量到此區間的用藥比例可能具有不確定性，故暫沿用廠商假設，後續將針對「懷孕週數介於 28 週至 31 週，發生呼吸暫停的早產兒中，需給予藥物治療的比例」之設定，參考臨床專家意見進行敏感度分析。

依據上述假設，經重新計算後，推估未來五年「患有早產兒呼吸暫停且需接受藥物治療」的人數約為第一年 967 人至第五年 919 人。

(3) 本品使用人數

建議者假設所有需接受藥物治療的早產兒皆會使用本品。本報告認為合理，故依建議者設定，推估未來五年本品使用人數約為第一年 967 人至第五年 919 人。

(4) 本品年度藥費

建議者參考仿單建議用法用量及加拿大政府發布之新生兒各懷孕週數體重分布統計資料，設定本品給藥劑量、頻率及各懷孕週數早產兒體重，本報告認為上述設定尚屬合理。經查詢我國目前無各懷孕週數體重統計資料，因此本報告另外參考 Fenton 早產兒生長曲線圖 (Fenton Preterm Growth Charts) [35]，Fenton 早產兒生長曲線圖為常用來監測早產兒生長情況的工具，並獲得多國兒科醫學會支持與使用，經比對後，建議者採用的加拿大體重分布統計資料與 Fenton 早產兒生長曲線圖之數據差異不大，故沿用建議者體重設定。

關於 Peyona® 使用天數，建議者設定所有早產兒將持續使用 Peyona® 至矯正年齡 (PMA) 為 34 週止，而懷孕週數介於 35 週至未滿 37 週的早產兒，則參考臨床專家意見，設定使用天數約為 10 天。經諮詢臨床專家意見，專家表示目前臨床上對於 caffeine citrate 的最佳停藥時機點尚未有定論，不過未來 caffeine citrate 納入給付後，治療方式應會逐漸朝向仿單或臨床指引建議用法。根據美國兒科醫學會指引[3]，若符合下列任一條件，可以考慮停用 caffeine citrate：(1) 嬰兒在停用正壓呼吸器 5 至 7 天後，沒有發生臨床顯著呼吸暫停情形 或 (2) 嬰兒在矯正年齡 (PMA) 為 33 至 34 週時，沒有發生臨床顯著呼吸暫停情形；NICE 臨床指引亦建議[9]，若嬰兒在矯正年齡 (PMA) 為 33 至 35 週時，臨床狀況穩定，可以考慮停用 caffeine citrate。綜上所述，本報告認為建議者使用天數設

定應屬合理，故沿用建議者設定，在不考慮藥品共用情況下，推估不同懷孕週數下，每人每年使用量約為 13 瓶至 77 瓶。

建議者在計算使用天數時，分別以 23 週、26 週、30 週及 35 週作為各懷孕週數分組的切點，考量到不同懷孕週數切點對用藥天數計算有很大的影響，本報告後續將針對「各懷孕週數分組切點」進行敏感度分析。

依據上述設定及本品建議給付價格，本報告推估未來五年本品年度藥費約為第一年 3,432 萬元至第五年 3,265 萬元。

(5) 財務影響

從健保藥費預算觀點，本報告推估若本品給付於「治療原發性早產兒呼吸暫停」，未來五年的財務影響約為第一年 3,432 萬元至第五年 3,265 萬元。

(6) 敏感度分析

考量「新生兒出生人數」、「懷孕週數介於 28 週至 31 週，發生呼吸暫停的早產兒中，需給予藥物治療的比例」及「各懷孕週數分組切點」具有不確定性，本報告針對上述參數進行敏感度分析，分析結果如下表所列：

調整參數			健保藥費財務影響
新生兒 出生人數	基礎分析	12.8 萬人至 11.7 萬人	3,432 萬元至 3,265 萬元
	低推估	12.3 萬人至 11.2 萬人	3,316 萬元至 3,125 萬元
	高推估	13.1 萬人至 12.0 萬人	3,526 萬元至 3,330 萬元
接受藥物 治療比例 (懷孕週數 28 週-31 週)	基礎分析	35%	3,432 萬元至 3,265 萬元
	低推估	30%	3,329 萬元至 3,168 萬元
	高推估	50%	3,742 萬元至 3,561 萬元
懷孕週數 分組切點	基礎分析	以 23 週、26 週、30 週及 35 週為切點	3,432 萬元至 3,265 萬元
	低推估 (取各分組最大值 作為切點)	以 23 週、27 週、31 週及 36 週為切點	3,069 萬元至 2,920 萬元
	高推估 (取各分組最小值 作為切點)	以 23 週、24 週、28 週及 32 週為切點	4,269 萬元至 4,060 萬元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 蘇格蘭 SMC 建議收載 caffeine citrate 用於治療患有原發性早產兒呼吸暫停（primary apnoea of premature）的新生兒。廠商提交的最低成本分析結果顯示，使用 caffeine citrate 20mg/mL，在不考慮病人用藥可近性方案的情況下，每位病人平均費用為 448.50 英鎊。委員會認為廠商提交之經濟評估架構無任何可能改變整體評估結果的缺點，考量廠商提交的病人用藥可近性方案可改善成本效益，在方案持續有效力或維持同等或更低之上市價格的情況下，同意收載 caffeine citrate 用於治療患有原發性早產兒呼吸暫停的新生兒。

(二) 財務影響

1. 建議者推估若 Peyona®給付於「治療原發性早產兒呼吸暫停」，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 1,096 人至第五年 1,042 人，本品年度藥費約為第一年 4,490 萬元至第五年 4,272 萬元，財務影響約為第一年 4,490 萬元至第五年 4,272 萬元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，但在各懷孕週數早產兒的分佈比例設定應採用我國相關研究結果，以盡可能反映臺灣臨床情境；引用文獻的研究限制可能低估早產兒發生呼吸暫停的比例；另外在發生呼吸暫停且接受藥物治療比例可能使財務影響具有不確定性。
3. 本報告依據人口推估查詢系統更新出生人數推估資料，並改以線性迴歸推估未來五年早產兒比例。根據國內文獻，調整各懷孕週數早產兒的分佈比例，另外經諮詢臨床專家意見後，調整早產兒發生呼吸暫停的比例及接受藥物治療的比例。推估未來五年（2026 年至 2030 年），本品使用人數約為第一年 967 人至第五年 919 人，本品年度藥費約為第一年 3,432 萬元至第五年 3,265 萬元。

參考資料

1. Martin R. Management of apnea of prematurity. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/management-of-apnea-of-prematurity?search=apnea%20of%20prematurity&source=search_result&selectedTitle=1%7E34&usage_type=default&display_rank=1. Published 2024. Accessed October 22, 2024.
2. Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Apnea in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008; 75(1): 57-61.
3. Eichenwald EC. Apnea of Prematurity. *Pediatrics* 2016; 137(1).
4. Preterm birth. World health organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Published 2023. Accessed November 1, 2024.
5. 認識早產與矯正年齡. 財團法人台灣早產兒基金會. <https://www.pbf.org.tw/resources/health-education/diseases/what-is-preemie>. Published 2021. Accessed November, 2024.
6. 112 年出生通報統計年報. 衛生福利部國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/18408/File_24893.pdf. Published 2024. Accessed November 5, 2024.
7. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. World health organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262>. Published 2022. Accessed October 22, 2024.
8. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology* 2023; 120(1): 3-23.
9. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm. National institute for health and care excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng124>. Published 2019. Accessed October 24, 2024.
10. 啡那輪注溶液及口服液. 衛生福利部食品藥物管理署. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_pdf/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC027090%E8%99%9F. Published 2017. Accessed October, 2024.
11. Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate - Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatr Neonatol* 2017; 58(5): 391-397.
12. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed October 23, 2024.

13. 西藥許可證查詢．衛生福利部食品藥物管理署．
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed October 23, 2024.
14. 最新版藥品給付規定內容．衛生福利部中央健康保險署．
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2024.
Accessed October 25, 2024.
15. Medicines advice - caffeine citrate (Peyona®) (No: 814/12). Scottish Medicines Consortium.
https://scottishmedicines.org.uk/media/1398/caffeine_citrate_peyona_final_august_2013_amended_290813_for_website.pdf. Published 2013. Accessed October 23, 2024.
16. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: Benefits May Vary in Subgroups. *The Journal of Pediatrics* 2010; 156(3): 382-387.e383.
17. Peyona (previously Nymusa). European Medicines Agency (EMA) - European Union.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/peyona>. Published 2009. Accessed November 1, 2024.
18. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy* 2000; 20(6): 644-652.
19. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(20): 2112-2121.
20. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1893-1902.
21. Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, et al. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2017; 171(6): 564-572.
22. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (1).
23. Marques KA, Bruschettini M, Roehr CC, Davis PG, Fiander M, Soll R. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023; (10).
24. Miao Y, Zhou Y, Zhao S, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17(9): e0274882.
25. Lin Y-C, Tan Y-L, Yen T-A, Chen C-Y, Tsao P-N, Chou H-C. Specific Premature Groups Have Better Benefits When Treating Apnea With Caffeine

- Than Aminophylline/Theophylline. *Frontiers in Pediatrics* 2022; 10.
26. Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP). National library of medicine clinical trial.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00182312?cond=Apnea%20of%20Prematurity&intr=Caffeine%20citrate&rank=5#study-overview>. Published 2005. Accessed November 1, 2024.
 27. Dukhovny D, Lorch SA, Schmidt B, et al. Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity. *Pediatrics* 2011; 127(1): e146-155.
 28. 人口推估查詢系統. 國家發展委員會. https://pop-proj.ndc.gov.tw/Custom_Detail_Statistics_Search.aspx?n=41&Query=f7e517c6-59e5-4954-84bf-233a124feb67. Published 2024. Accessed November 5, 2024.
 29. Birth characteristics dataset (2022 edition). Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/file?uri=/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/livebirths/datasets/birthcharacteristicsinenglandandwales/2022/birthcharacteristics2022.xlsx>. Published 2024. Accessed November 5, 2024.
 30. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J* 1981; 17(4): 273-276.
 31. 藥品仿單查詢平台. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://mcp.fda.gov.tw/>. Accessed November 9, 2024.
 32. Birth Weight for Gestational Age. Canadian Perinatal Surveillance System. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/rhs-ssg/bwga-pnag/pdf/bwga-pnag_e.pdf. Accessed November 5, 2024.
 33. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed November 5, 2024.
 34. Wang LK, Chen WM, Chen CP. Preterm birth trend in Taiwan from 2001 to 2009. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(6): 1547-1554.
 35. Fenton Preterm Growth Charts. University of Calgary. <https://ucalgary.ca/resource/preterm-growth-chart/preterm-growth-chart>. Accessed November 5, 2024.

附錄

附錄一、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed（搜尋日期：2024 年 10 月 23 日止）		
#1	"Apnea"[MeSH Terms]	53,257
#2	"Premature Birth"[MeSH Terms]	23,601
#3	"caffeine citrate" [Supplementary Concept]	137
#4	#1 AND #2 OR #3	209
EMBASE（搜尋日期：2024 年 10 月 23 日止）		
#1	'apnea'/exp	136,047
#2	'prematurity'/exp	147,362
#3	'caffeine citrate'/exp	676
#4	#1 AND #2 AND #3	191
Cochrane Library（搜尋日期：2024 年 10 月 23 日止）		
#1	MeSH descriptor: [Apnea] explode all trees	4,750
#2	MeSH descriptor: [Caffeine] explode all trees	2,887
#3	#1 AND #2	82

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2024/10/23	1	Apnea of prematurity	3,326
		2	Caffeine	40,133
		3	#1 AND #2	542
		4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	20
Cochrane Library	2024/10/23	1	Apnea of prematurity	836
		2	Caffeine	5,860
		3	#1 AND #2	213
		4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	9
Embase	2024/10/23	1	Apnea of prematurity	1,286
		2	Caffeine	66,538
		3	#1 AND #2	510
		4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	21
CRD	2024/10/23	1	Apnea of prematurity	9
		2	Caffeine	69
		3	#1 AND #2	2
		4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR	1

			(cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	
INAHTA	2024/10/23	1	Apnea of prematurity	0