

全民健康保險藥事小組會議參考資料
泰福羅坦眼藥水 (Taflotan Ophthalmic solution)
醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Taflotan Ophthalmic solution	成分	Tafluprost
廠商名稱	台灣參天製藥股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <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		
含量規格劑型	Tafluprost 0.015 mg/mL，2.5 mL/瓶，每包裝 10 瓶		
衛生署許可適應症	隅角開放性青光眼及高眼壓症		
廠商申請健保給付之適應症內容	隅角開放性青光眼及高眼壓症		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商建議療程	一般劑量：1 天 1 次，1 次 1 滴。		
廠商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		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：依據我國衛生署適應症、ATC 分類碼，以及有無直接性比較臨床試驗，建議以 latanoprost 和 travoprost 作為參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、相對療效與安全性：
 - 與 latanoprost 相比 –
 - PBAC 與 SMC 所評估的，是不含防腐劑劑型。本中心進行系統性文獻蒐尋及廠商檢附資料，就兩篇本品與 latanoprost 相比的研究報告，分別為 Uusitalo et al. 2010 及 Kuwayama et al. 2008。
 - Uusitalo et al. 2010 試驗，是一項 tafluprost 0.0015% 比 latanoprost 0.005%，為期 24 個



月的不劣性臨床試驗（隨機分派、雙盲、平行分組、多國多中心；533 位病人）。結果顯示不論是 ITT 或是 PP 族群分析，治療 24 個月後之療效結果(整體治療差異)，其以 RM-ANOVA 分析法與 RM-ANCOVA 分析之不劣性假設檢定，無法達到一致的結論。

- Kuwayama et al. 2008 試驗，是一項 tafluprost 0.0015% 比 latanoprost 0.005%，為期 4 週的不劣性臨床試驗（隨機分派、單盲、平行分組、多中心；109 位病人）。結果顯示，主要療效指標在 PP 族群中，第 4 週與基線點眼壓的改變量，tafluprost 組和 latanoprost 組依次為 -6.6 ± 2.5 mmHg 和 -6.2 ± 2.5 mmHg。兩組差異為 -0.41 mmHg，95% 信賴區間介於 -1.42 至 0.60 mmHg，上界未超出事前規劃的臨界值 2 mmHg，支持 tafluprost 組降眼壓效果不劣於 latanoprost 組；ITT 族群分析結果相似於 PP 族群。

與 travoprost 相比 –

- 本中心進行系統性文獻蒐尋僅得一篇 tafluprost 0.0015% 比 travoprost 0.004%，為期 12 週的交叉設計臨床試驗(Schnober et al. 2010)。
- 此試驗(隨機分派、雙盲、交叉設計；51 位病人)結果顯示 7 個測量時間點中，travoprost 組有 5 個時間點（10 am, 12 pm, 4 pm, 6 pm, 8pm）眼壓顯著比 tafluprost 組低（ $p < 0.05$ ）。夜間 8 時，travoprost 組和 tafluprost 組的平均眼壓依次為 17.1 ± 3.17 mmHg 和 17.7 ± 3.23 mmHg（ $p = 0.01$ ）。

本品之相對安全性比較 –

- 常見不良反應為睫毛生長、眼睛痛、眼睛刺激感、眼睛搔癢感、眼睛充血、結膜充血、結膜變色等症狀。

四、 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

五、 健保財務衝擊：廠商預估本品納入健保後的第一年至第五年，將可能取代其他前列腺素衍生物點眼液劑，並因此每年節省 34 萬至 836 萬元的健保藥費支出；此預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但略為高估被取代藥品之藥費。經校正後，本中心預估本品納入健保後的第一年至第五年，約可節省健保 18 萬至 405 萬的藥費支出。

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

	本案申請藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Taflotan ophthalmic solution	Xalatan 50ug/ml (0.005%)	Travatan ophthalmic solution 0.004%
主成分/含量	Tafluprost	Latanoprost	Travoprost
劑型/包裝	點眼液劑 2.5 mL/瓶	點眼液劑 2.5 mL/瓶	點眼液劑 2.5 mL/瓶
ATC 碼	S01EE05	S01EE01	S01EE04
衛生署許可適應症	隅角開放性青光眼及高眼壓症	六歲以上兒童與成人之青光眼、高眼壓	降低隅角開放性青光眼、慢性隅角閉鎖性青光眼且曾施行週邊虹膜切開術之病人或高眼壓患者之眼壓
使用族群	隅角開放性青光眼病人、高眼壓症病人	青光眼病人、高眼壓症病人	隅角開放性青光眼病人、慢性隅角閉鎖性青光眼病人、高眼壓症病人
健保給付條件		1.限對 β -blockers 使用效果不佳或不適用之青光眼病患使用。宜先以單獨使用為原則。 2.療效仍不足時，得併用其他青光眼用藥。 3.每三週得處方一瓶。	
健保給付價	廠商申請價	590 元	562 元
仿單建議劑量與用法	1 天 1 次，1 次 1 滴	1 天 1 次，1 次 1 滴	1 天 1 次，1 次 1 滴
療程	長期使用	長期使用	長期使用
每療程花費	略	以一個月使用一瓶計算，每月花費 590 元	以一個月使用一瓶計算，每月花費 562 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		✓	✓
具間接比較			

(indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	✓	✓
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：	ATC 分類碼同屬 S01EE 類別	ATC 分類碼同屬 S01EE 類別

* Xalatan®與 Travoprost®二者作為 Taflotan®之參考品並無優先順序之別。

註：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至民國 101 年 5 月 14 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	2012 年 3 月 PBAC 會議結論建議以未設定給付條件(unrestricted benefits) 方式將 Saflutan® (tafluprost 15 µg/ml, 0.3 ml 不含防腐劑劑型) 列於一般科與眼科明細表 (General and Optometrical Schedules)，用於治療高眼壓症與原發性隅角開放性青光眼。
NICE (英國)	至民國 101 年 5 月 14 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【泰福羅坦眼藥水】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 101 年 5 月 28 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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

水樣液（aqueous humor）通稱為房水，是眼球內供給養分與排出代謝廢物的重要物質。房水主要來自睫狀體分泌，經瞳孔由後房流入前房，最後由兩條通路排出眼球之外，第一條通路是經由前房隅角的小樑網狀組織（trabecular meshwork）流到 Schlemm 氏管，再由鞏膜靜脈叢（episcleral veins system）流出；第二條通路是葡萄膜鞏膜通路（uveoscleral outflow），即房水流到前房隅角後，穿過虹膜根部與睫狀體間隙到睫狀體和脈絡膜上腔，然後流出鞏膜[1-3]。估計大約 80% 的房水是由小樑網狀組織通路流出，剩餘部分由葡萄膜鞏膜通路流出[1, 3]。房水不斷的分泌與排出成為動態循環，在大小固定的眼球中，會產生一道由內向外的力量，稱為眼內壓或眼壓（intraocular pressure, IOP），正常人的眼壓大約介於 10 至 20 毫米汞柱（mmHg）[3]，平均約為 15.5 mmHg（標準差為 2.6 mmHg）[3, 4]。房水分泌、排出，以及靜脈壓力不平衡時，眼壓會產生變化，若眼壓大於 21 mmHg 即可視為高眼壓症（ocular hypertension）[4]。眼壓過高不一定會有視野缺損現象或是發生視神經異常，不過高眼壓與青光眼（glaucoma）具有高度相關性[1, 2, 5, 6]，眼壓過高可導致視神經血液循環不良，視神經循環不良促使視神經萎縮損傷，終致視野缺損，甚至失明[1, 5, 6]。

糖尿病視網膜病變、青光眼及老年性黃斑部病變是已開發國家三大失明的主因。依據內政部統計年報，民國 90 年至 100 年視覺障礙者總計人數，以及先天或疾病因素致殘疾人數有逐年上升的趨勢，人數統計請見下表[7]。另依據財團法人中華眼庫基金會在 2004 年委託蓋洛普市場調查股份有限公司以焦點團體討論會、深度訪談與多管道資料蒐集法的方式訪問居住在台北地區的 1260 位失明民眾，在成功訪問的 400 份有效樣本中回答失明主要原因為後天青光眼者佔 8.25%，回答醫師診斷病名為開放性青光眼者佔 7.25%[8]。

年度	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
總計	41,190	44,889	45,672	47,524	49,677	51,759	54,319	55,569	56,928	55,603	56,373
先天	6,037	6,145	6,258	6,360	6,431	6,554	6,647	6,708	6,664	6,663	6,708
疾病	22,837	25,206	26,016	27,244	29,051	30,676	32,817	34,590	36,054	34,839	35,361

依據行政院衛生署各年度衛生統計系列(四)全民健康保險醫療統計資料顯示，門、住診合計青光眼（不分類型）人數亦有逐年上升的趨勢，民國 90 年至 99 年罹患青光眼總人數，以及男、女性別罹患人數依次羅列於下表[9]：

年度	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
總計	142,897	155,303	161,926	187,344	195,177	206,546	215,275	227,312	242,517	261,856
男	67,614	73,585	77,473	88,294	92,700	97,992	102,568	108,103	115,333	124,425
女	75,283	81,718	84,453	99,050	102,477	108,554	112,707	119,209	127,184	137,431

青光眼通常是用來描述因視網膜神經節細胞（retinal ganglion cells）死亡，導致視神經損傷變形，形成視神經盤凹陷（glaucomatous cupping），進展成視野不可逆損的疾病術語[1, 2]。除先天性青光眼外，青光眼主要分為兩大類：隅角開放性青光眼（open-angle glaucoma, OAG）和隅角閉鎖性青光眼（angle-closure glaucoma, ACG），兩者個別又分為原發性（primary）與次發性（secondary）[5, 6]。原發性 OAG 是青光眼較常見的類型，可能僅單眼或雙眼同時發生，這類病人不一定合併有高眼壓的症狀；續發性 OAG 可能是長期使用類固醇或是眼球出血造成；OAG 初期經常沒有症狀，隨著病程進展，逐漸發生周邊視野模糊，直至晚期剩餘中心視力（tunnel vision）或失明[5, 6]；亞洲人 OAG 發生的類型，眼壓經常仍是在正常範圍內[10]。原發性 ACG 因為眼部結構出現不正常情況導致隅角閉鎖使房水排出受阻，造成急性 ACG 發生，通常視力惡化快速，合併眼眶周圍疼痛及充血，嚴重時出現噁心、嘔吐和頭痛等症狀，眼壓可能高達 50 mmHg 以上[5, 6]。

青光眼目前無法治癒，隨病程發展，大約 50% 的青光眼病人必須使用 2 種類別以上的藥物治療[11]，未來更可能得結合數種治療方式以延緩視力惡化[1, 12]。除了移除導致高眼壓的藥物外，當前 OAG 的治療主要是以降低眼壓為主，

通常藉由藥物減少睫狀體房水的製造量、促進房水透過 trabecular meshwork 或 uveoscleral outflow 路徑排出，或是藉由雷射或外科方式疏通或創造新的房水排出路徑[1, 12]。藥物治療包括局部性眼睛用藥或全身性治療，局部性眼藥主要分為五大類及其複方產品。處方抗青光眼藥品時，除須考慮各類藥品之禁忌症與潛在副作用外，亦須考慮病人用藥的配合度[5, 6, 11-13]。以下為五大類藥品及其複方產品，括弧內為 ATC 分類碼。

1. α_2 腎上腺激素性藥物 (α_2 -selective adrenergic agonists) — 減少房水生成或/併增加房水排出。常見藥品為 dipivefrine (S01EA02)、apraclonidine (S01EA03)、brimonidine (S01EA05)。
2. 擬副交感神經興奮藥物 (parasympathomimetic agents) — 增加房水自小樑網狀組織排出。常見藥品為 pilocarpine (S01EB01)、carbachol (S01EB02)。
3. 碳酸酐酶抑制劑 (carbonic anhydrase inhibitors) — 減少房水產生。常見藥品包括 dorzolamide (S01EC03)、brinzolamide (S01EC04)。
4. β 受體阻斷劑 (β -blockers) — 減少睫狀體製造房水。常見藥品包括 timolol (S01ED01)、betaxolol (S01ED02)、levobunolol (S01ED03)、metipranolol (S01ED04)、carteolol(S01ED05)。
5. 前列腺素衍生物 (prostaglandin analogues) — 增加房水自葡萄膜鞏膜通路排出。常見藥品包括 latanoprost (S01EE01)、unoprostone (S01EE02)、bimatoprost (S01EE03)、travoprost (S01EE04)、tafluprost (S01EE05)。
6. 複方產品 — 包括 timolol 合併 dorzolamide、timolol 合併 latanoprost、timolol 合併 pilocarpine、timolol 合併 travoprost、timolol 合併 brimonidine。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Taflotan[®]之主成分為 tafluprost，對 fluoroprostaglandin 接受器 $PGF_{2\alpha}$ 具高度親和性，臨床前體內試驗發現 tafluprost 可以增加葡萄膜鞏膜通路排出房水[14]。衛生署核可適應症為「隅角開放性青光眼及高眼壓症」。

Tafluprost 的 ATC 分類碼為 S01EE05，屬 antiglaucoma preparations and miotics 之 prostaglandin analogues 類別。ATC 同屬 S01EE 者尚有其他 4 種成分：latanoprost (S01EE01)、unoprostone (S01EE02)、bimatoprost (S01EE03)、travoprost (S01EE04)[15]。經查詢衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁未註銷單方品項，latanoprost 有 3 張藥品許可證，unoprostone 有 1 張藥品許可證、bimatoprost 有 2 張藥品許可證、travoprost 有 2 張藥品許可證，均可用於治療隅角開放性青光眼和高眼壓症[16]，並皆已納入健保給付[17]（請參見附錄表一），惟「限對 β -blockers 使用效果不佳或不適用之青光眼病患使用。宜先以單

獨使用為原則。療效仍不足時，得併用其他青光眼用藥」[18]（請參見附錄一）。

當前澳洲與英國上市的 tafluprost 點眼液劑是不含防腐劑的劑型，相較於我國目前僅含有防腐劑劑型的 tafluprost 上市，該防腐劑成分為苯扎氯銨[19]（benzalkonium chloride，ATC 分類碼為 D08AJ01，屬於 antiseptics and disinfectants 類別），用於抗菌及防腐作用，其他 S01EE 類別藥品所含防腐劑種類與含量請見附錄表二。

基於 tafluprost 與 latanoprost 有 4 週和 24 個月療程的平行分組設計直接比較臨床試驗，tafluprost 與 travoprost 有 12 週療程的交叉設計直接比較臨床試驗，且 tafluprost 與 latanoprost 或 travoprost 的 ATC 分類碼屬於同類別，衛生署核可適應症治療範圍均包含隅角開放性青光眼及高眼壓症之降眼壓，因此本中心建議以 latanoprost 和 travoprost 作為療效參考品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	至民國 101 年 5 月 14 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	民國 101 年 3 月 PBAC 會議結論建議以未設定給付條件方式列於一般科與眼科明細表
NICE（英國）	至民國 101 年 5 月 14 日止查無資料。
其他	民國 98 年 11 月 SMC 委員會接受 tafluprost 限制使用於確定對 benzalkonium chloride 具敏感性而無法耐受目前可得前列腺素（prostaglandin）藥品的病人群。
	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
	廠商申請資料。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

（一）CADTH（加拿大）

至民國 101 年 5 月 14 日止，於加拿大藥物與醫療科技處（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）公開網站查無 tafluprost 資料。

(二) PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 在 2012 年 3 月會期，建議以未設定給付條件 (unrestricted benefits) 方式將 Saflutan[®] (tafluprost 15 µg/ml, 每單劑量單位為 0.3 ml, 不含防腐劑劑型) 列於一般科與眼科明細表 (General and Optometrical Schedules), 用於治療高眼壓症與原發性隅角開放性青光眼[20]。此建議納入收載 (positive recommendation) 名單未提供評估細節。

(三) NICE (英國)

至民國 101 年 5 月 14 日止，於英國國立健康及臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 公開網站查無 tafluprost 資料。

(四) 其他醫療科技評估組織

1. SMC (蘇格蘭) [21]

英國核可 tafluprost 主成分上市的產品為 15 µg/ml、單劑量包裝 (single-dose container)、不含防腐劑 (benzalkonium chloride, BAK) 的 Saflutan[®], 每單劑量包裝為 0.3 ml。Saflutan[®] 上市核可適應症為「減少開放性隅角青光眼和高眼壓症上升的眼壓。作為單藥治療時，可用於 1.能從無防腐劑眼藥獲益的病人；2.對第一線治療沒有充分反應的病人；3.對第一線治療無法耐受或有禁忌症的病人。作為 β 受體阻斷劑的輔助治療^a」[22]。

2009 年 11 月蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 基於核可適應症，接受 tafluprost 限制使用於確定對 BAK 具敏感性而無法耐受目前可得前列腺素 (prostaglandin) 藥品的病人群^b。在比較性療效部分，委員會主要是參考 5 項第三期臨床試驗 (tafluprost 含防腐劑比 tafluprost 不含防腐劑；從 latanoprost 轉換成不含防腐劑的 tafluprost 治療；tafluprost 比 latanoprost 0.005%；tafluprost 比 timolol 0.5%；timolol 有/無附加 tafluprost 治療) 的結果。研究中所有病人年齡均大於 (含) 18 歲，且具隅角開放性青光眼或高眼壓症診斷。除轉

^a Reduction of elevated intraocular pressure in open angle glaucoma and ocular hypertension - as monotherapy in patients: who would benefit from preservative free eye drops; insufficiently responsive to first line therapy; intolerant or contraindicated to first line therapy - as adjunctive therapy to beta-blockers.

^b Tafluprost is restricted to use in patients who cannot tolerate currently available prostaglandin preparations due to proven sensitivity to the preservative benzalkonium chloride.

換治療研究外，所有主要療效指標是以重複測量變異數分析（repeated measurements analysis of variance）模式，分析受試者之具治療意向（intention to treat, ITT）族群和遵循計劃書（per protocol, PP）族群的日常眼壓（diurnal IOP）從基線值(baseline)的改變量。若不同治療間眼壓改變差異值的 95%信賴區間介於 -1.5 mmHg 和 +1.5 mmHg，則兩者療效相當具等效性（equivalence）；若信賴區間上界小於 1.5 mmHg，則兩者療效相似具不劣效性（non-inferiority）。除 2 項不含防腐劑的試驗外，其餘 3 項臨床試驗結果簡述於下：

一項隨機、雙盲、不劣性試驗^c，隨機分派 533 位在基線點至少有一眼眼壓在 22~34 mmHg 之間的病人到 tafluprost（264 人）每天 1 滴或 latanoprost（264 人）每天 1 滴的組別，共治療 6 個月。前 6 個月共有 498 位病人完成治療，35 位病人中斷治療（tafluprost 23 位；latanoprost 12 位）；420 位病人持續進入延伸試驗至第 24 個月。第 6 個月以 RM-ANCOVA 模式估計整體治療差異為 1.44 mmHg，95 %信賴區間上界為 1.84，超過計畫書規劃的 1.5 mmHg，因此不能證明 tafluprost 組比 latanoprost 組具不劣效性。兩組降眼壓的效果可持續至第 24 個月，但是以 RM-ANCOVA 模式計算 tafluprost 組對 latanoprost 組在任何時間點的不劣性結果並未獲得證實。兩組使用的眼藥水均含有 BAK，latanoprost 組（0.2 mg/ml，在 prostaglandins 類別中，latanoprost 的 BAK 濃度是最高的）的濃度是 tafluprost 組（0.1 mg/ml）的 2 倍，兩組不良事件報告相近，但 tafluprost 組不良事件發生數較 latanoprost 組高。

另一項雙盲、不劣性試驗，隨機分派 458 位在基線點至少一眼眼壓介於 22~34 mmHg 之間的病人到 tafluprost 每天 1 次和安慰劑（vehicle）每天 1 次（267 人）或 timolol maleate 0.5% 每天 2 次（191 人）的組別(未說明治療期間)，排除有重大心臟和呼吸系統疾病病人。在 ITT 族群中，tafluprost 組對 timolol 組的眼壓差異為 -0.28 mmHg，95 %信賴區間上界為 0.21，在 PP 族群中，兩組差異為 -0.19 mmHg，上界為 0.30，均未超過 1.5，故結果顯示 tafluprost 組不劣於 timolol 組。兩組 BAK 濃度一樣，且均為一天使用 2 次。tafluprost 組有較多的不良事件，但 timolol 組有較多的病人中斷治療（9/191 比 6/267）。

輔助治療（adjunctive therapy）試驗是針對經由開放方式(open-label)投予 timolol maleate 0.5% 每天 2 次治療 4 週，眼壓仍介於 22~30 mmHg 之間的病人，隨機分派再加上 tafluprost 或安慰劑的組別，治療 6 週；然後再接受 6 週的延伸治療，延伸治療中原本接受安慰劑治療者轉換為 tafluprost 治療。在第 6 週時，ITT 族群的兩組眼壓具顯著差異達 -1.49 mmHg，上界為 -0.66，tafluprost 組顯著比安慰劑組佳。第 12 週時，轉換為 tafluprost 治療的病人與整體試驗中以 tafluprost 治療者有相近的降眼壓效果。

^c 此處與 Uusitalo et al. 2010 所發表的試驗數據略有差異。

(五) 其他

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

1. 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請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	納入條件：open angle glaucoma 排除條件：無
Intervention	Tafluprost (preserved formulation), monotherapy, adjunctive therapy
Comparator	無限制
Outcome	無限制
Study design	Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase III; Systematic Review.

2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於民國 101 年 5 月 15 日，以（tafluprost 和 open angle glaucoma）做為關鍵字進行搜尋^d。

3. 搜尋結果

Cochrane 資料庫獲得 11 篇臨床試驗文獻，查無系統性文獻回顧文獻；PubMed 文獻資料庫獲得 14 篇文獻；排除其中 Cochrane 資料庫中有 4 篇與 PubMed 資料庫相同，共得 21 篇文獻。

^d 搜尋策略：

PubMed:((open angle glaucoma) AND tafluprost

Cochrane: "tafluprost" in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Central Register of Controlled Trials
OR in Cochrane Database of Systematic Reviews

依 PICOS 進行篇名和摘要篩選，共排除 18 篇文獻：5 篇受試者為健康族群；5 篇治療處置著重於 tafluprost 不含防腐劑劑型；1 篇是 tafluprost 比安慰劑用於治療正常眼壓性青光眼病人（日文全文，英文摘要；摘錄摘要部分於本報告附錄二）；1 篇是有關 prostaglandin analogues (PGs) 和 prostaglandin/timolol 複方的統合分析，但統合分析結果未含 tafluprost；4 篇一般性回顧文獻；1 篇第二期臨床先導試驗和 1 篇第二期臨床試驗文獻。

剩餘 3 篇，其中 1 篇是 tafluprost 0.0015% 比 latanoprost 0.005% 為期 24 個月的臨床試驗 (Uusitalo et al. 2010[23])，1 篇是 tafluprost 0.0015% 比 travoprost 0.004%，為期 12 週的臨床試驗 (Schnober et al. 2010[24])，和 1 篇 timolol 附加 tafluprost 0.0015% 或附加安慰劑的較優性試驗 (Egorov et al. 2009[25])；摘錄於下：

3.1 Tafluprost 0.0015% 比 latanoprost 0.005%，為期 24 個月 (Uusitalo et al. 2010[23])

此為隨機分派、雙盲、平行分組、多國多中心的第三期不劣性臨床試驗。在 2004 年 7 月至 2005 年 5 月間隨機分派 8 國 49 試驗中心的 533 位病人至 tafluprost 0.0015% 治療組 (269 人) 或 latanoprost 0.005% 對照組 (264 人)，研究目的在比較這兩組病人的長期療效與安全性。Tafluprost 組和 latanoprost 組病人的平均年齡依次為 62.5 和 62.4 歲；女性居多，分佔 59.5% 和 57.6%；99% 以上為白種人；角膜平均厚度依次為 554.9 和 558.5 μm ；隨機分派前，所使用的抗青光眼藥品以 PG 最多依次佔 32.7% 和 32.2%，其次為 β -blocker 依次佔 29.4% 和 30.3%，同時使用 PG 與 β -blocker 者依次佔 5.9% 和 4.5%；較差眼睛在基線點的平均 (mean \pm standard deviation [SD]) 眼壓依次為 24.3 ± 3.0 和 23.8 ± 2.8 mmHg。

納入病人條件：

- 大於 (含) 18 歲；
- 具隅角開放性青光眼 (包括原發性隅角開放性青光眼、色素性青光眼或囊膜性青光眼) 或高眼壓症診斷；
- 基線點上午 8 時測量結果，至少有一眼未經治療眼睛的眼壓介於 22 到 34 mmHg 之間；
- 最佳矯正視力[°]logMAR 值不超過 +0.6 (相當於 Snellen 20/80)。

排除條件：(排除條件完整內容請參見原文 Table 1)

- 孕婦，哺乳期、準備懷孕或未有效避孕的婦女；

[°] 使用早期治療糖尿病視網膜病變研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 視力檢查表測量。

- 具任何控制不佳全身性疾病者（如高血壓、糖尿病）；
- 本試驗篩選前六個月內曾接受青光眼濾過性手術（filtration surgery, or trabeculectomy）或其他眼球手術（包括雷射手術）；
- 基線點任一眼睛在任何時間點的眼壓超過 34 mmHg；
- 試驗開始前 3 個月內，曾發生任何活動性眼外疾病、發炎、眼睛和/或眼瞼感染；
- 根據隅角鏡（gonioscopy）測量，前房隅角 Shaffer 分級小於 2；
- 進行性視野缺損。

治療方式：篩選合格病人依先前使用降眼壓藥物之不同，各進入不同之藥物代謝排除期（washout period；完整內容請參見原文 Table 1）。初始治療為期 12 個月，之後進入延伸試驗繼續治療 12 個月。Tafluprost 組和 latanoprost 組各有 229/269 人（85.1%）和 247/264 人（93.6%）完成第一階段（第 0-12 月）治療；隨後各有 196 人和 224 人進入第二階段（第 12-24 月）治療；完成完整 24 個月治療者，兩組各有 185/269 人（68.8%）和 217/264 人（82.2%）。

- a. Tafluprost 組：每天夜間 8 時 1 滴；
- b. Latanoprost 組：每天夜間 8 時 1 滴。

統計分析族群：

- ITT 族群分析：使用至少接受過 1 次劑量和至少具 1 次可用療效測量結果之族群；
- PP 族群分析：ITT 族群中排除違反研究計畫者以及 3 個研究中心的病人（未歸還藥瓶人數高於平均數 12.2%，分別佔 65.0%、57.7%和 33.3%）族群分析；
- 安全性族群：至少接受 1 次劑量的治療藥品，並有後續安全性測量結果的病人群。

療效指標：

- 主要療效指標：整體日常眼壓自基線點的改變。眼壓分析分別在第 6 個月、第 12 個月和整個 24 個月之間的持續效果分析；主要療效指標以重複測量共變數分析（repeated measurements analysis of covariance, RM-ANCOVA）；在第 3、6、12、18、24 月的時間點，以 RM AN(C)OVA 分析 tafluprost 和 latanoprost 間之整體治療差異。不劣性分析採用的差

異臨界值 (non-inferiority margin) 為 1.5 mmHg^f。

- 安全性與耐受性指標：不良事件、眼球安全 (最佳矯正視力、結膜發紅、生物顯微鏡、眼底鏡評估、視野檢查、虹膜顏色/睫毛/眼瞼攝影)、滴注不適感、全身性 (血壓和心跳) 與實驗室檢驗相關變項。

研究結果：

1. 自第 2 週觀察點，即可觀察到 tafluprost 組和 latanoprost 組的降眼壓效果，效果持續至第 24 個月觀察點。
2. 第 24 個月時，tafluprost 組和 latanoprost 組自基線點眼壓依次平均減少 7.1 mmHg 和 7.7 mmHg。
3. 至第 24 個月的持續性降眼壓效果是使用重複測量共變數分析 (RM-ANCOVA) 和重複測量變異數分析 (repeated measurements analysis of variance, RM-ANOVA)，用於分析的病人至少在 3 個月及之後有眼壓測量結果，共計 511 位病人。以 ITT 族群分析 tafluprost 組 和 latanoprost 組整體治療差異，以 RM-ANOVA 分析結果為 0.95mmHg，95%信賴區間上界為 1.38，未超出事前規劃的臨界值 1.5，顯示 tafluprost 組降眼壓效果不劣於 latanoprost 組；以 RM-ANCOVA 分析結果為 1.20 mmHg，95%信賴區間上界為 1.52，超出臨界值，無法接受 tafluprost 組不劣於 latanoprost 組的假設。
4. PP 族群分析中，在第 24 個月的治療差異以 RM-ANOVA 分析結果為 0.75 mmHg，95%信賴區間上界為 1.32，未超出臨界值，顯示 tafluprost 組降眼壓效果不劣於 latanoprost 組；以 RM-ANCOVA 分析結果為 1.07 mmHg，上界為 1.55，超出臨界值，無法接受 tafluprost 組不劣於 latanoprost 組的假設。
5. 兩組各 264 位病人納入安全性分析。完成 24 個月治療期，至少發生 1 項不良事件在 tafluprost 組和 latanoprost 組的人數依次為 176/264 (66.7%) 和 162/264 (61.4%)；tafluprost 組有 127 位 (48.1%) 病人發生 400 件眼睛相關不良事件，latanoprost 組有 117 位 (44.3%) 病人發生 286 件眼睛相關不良事件。滴注不適感 (drop discomfort) 在兩組沒有統計上差異 (p = 0.402)。兩組最佳矯正視力維持穩定，logMAR 值比基線值改變大於 0.2 者，tafluprost 組和 latanoprost 組人數比依次為 11.4%和 14%。以攝影評估結膜發紅 (conjunctival redness) 嚴重程度，在第 24 個月平均增加 0.2 分 (5 分法；0 分表示正常，4 分表示非常紅)，

^fUusitalo et al. 2008 文獻說明不劣性分析之上界值 (the upper limit of non-inferiority) 採用 1.5 mmHg，此為青光眼研究不劣性試驗分析中被視為標準接受的數值 (Strohmaier et al. 1998; Goni 2005, Diestelhorst & Larsson 2006; Cox et al. 2008)。

兩組沒有統計上差異 ($p = 0.830$)。第 24 個月，未曾以 PG 治療的病人中，latanoprost 組比 tafluprost 組有稍多病人出現虹膜色素沉澱現象 (iris pigmentation)，但兩組差異未達統計上顯著意義 ($p = 0.848$)。整體上，兩組有輕微角膜變薄的趨勢，tafluprost 組兩眼中央角膜厚度 (μm) 改變量中位數依次為右眼-10 和左眼-7，latanoprost 組兩眼依次為右眼-7 和左眼-5。兩組基線點與第 24 個月的視野無顯著變化，血壓或心跳亦無臨床顯著變化，基線點與第 12 個月的實驗室數據無顯著變化。下表摘錄兩組常見不良反應，完整內容請參見原文 Table 3。

不良反應 人數(百分比)	Tafluprost 組(264 人)				Latanoprost 組(264 人)				p Value
	輕	中	重	Total	輕	中	重	Total	
睫毛生長	13 (4.8)	4 (1.5)	0	17 (6.4)	8 (3.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	11 (4.2)	0.237
眼睛痛	11 (4.2)	4 (1.5)	0	15 (5.6)	6 (2.3)	1 (0.4)	0	7 (2.7)	0.058
眼睛刺激感	10 (3.8)	4 (1.5)	0	14 (5.3)	11 (4.2)	3 (1.1)	0	14 (5.3)	0.998
眼睛充血	8 (3.0)	5 (1.9)	1 (0.4)	14 (5.3)	4 (1.5)	3 (1.1)	0	7 (2.7)	0.172
睫毛變色	8 (3.0)	5 (1.9)	0	13 (4.8)	7 (2.7)	3 (1.1)	0	10 (3.8)	0.531
結膜充血	9 (3.4)	2 (0.8)	0	11 (4.2)	4 (1.5)	0	0	4 (1.5)	0.073
白內障	2 (0.8)	6 (2.3)	0	8 (3.0)	4 (1.5)	5 (1.9)	1 (0.4)	10 (3.8)	0.333
乾眼	4 (1.5)	3 (1.1)	0	7 (2.7)	5 (1.9)	0	0	5 (1.9)	0.531

3.2 Tafluprost 0.0015% 比 travoprost 0.004%，為期 12 週 (Schnober et al. 2010[24])

此為隨機分派、雙盲、交叉設計的臨床試驗，研究目的是比較 tafluprost 0.0015% 治療與 travoprost 0.004% 治療於日常 (8 am 到 8 pm) 降眼壓的療效與安全性。51 位原發性青光眼或高眼壓症病人先被隨機分派至以 tafluprost 或 travoprost 治療 6 週的組別，之後互換藥品繼續治療 6 週。病人全為白種人，女性居多 (60.8%)，平均年齡 (mean \pm standard deviation [SD]) 為 68.8 ± 9.0 歲。

納入病人條件：

- 大於 (含) 21 歲；
- 至少有一眼臨床診斷為原發性隅角開放性青光眼或高眼壓症診斷；
- 篩選時，研究者判斷病人需要改變降眼壓治療以改善療效、耐受性或配合度；
- 基線點上午 8 時測量結果，至少有一眼眼壓大於 21 mmHg，同一眼下午 4 時眼壓大於 (含) 19 mmHg，兩眼在所有日常時間點眼壓需小於 35 mmHg；
- 兩眼視野與視神經必須經研究者判斷在整個研究期間具臨床穩定性；

- 雙眼最佳矯正視力至少要有 Snellen 20/200。

排除條件：(排除條件完整內容請參見原文)

- 任一眼的隅角過度狹窄；
- 任何眼球混濁或病人不能配合適當眼底或前房檢查的情況；
- 任一眼最近發生感染性或非感染性結膜炎、角膜炎或葡萄膜炎；
- 本試驗篩選前3個月內曾接受眼睛傳統手術或雷射手術；
- 除青光眼外，罹患任何導致視網膜或視神經惡化的疾病；
- 孕婦，哺乳期、準備懷孕或未有效避孕的婦女；

治療方式：篩選合格病人依先前使用降眼壓藥物之不同，各進入不同之藥物代謝排除期（完整內容請參見原文）。初始治療6週，之後轉換藥品進行第二階段治療6週（原文未說明2治療階段間是否有 wash-out 期）。隨機分派的51位病人中，最後48位病人、92隻眼完成試驗。

- a. Tafluprost 組：先以 tafluprost 治療6週；再以 travoprost 治療6週。治療期間在每天夜間8時對接受治療的眼睛投藥1滴。
- b. Travoprost 組：先以 travoprost 治療6週；再以 tafluprost 治療6週。治療期間在每天夜間8時對接受治療的眼睛投藥1滴。

療效指標：

- 主要療效指標：以 matched-pairs 方式進行重複測量分析具有治療意向族群(ITT population)在夜間8時（用藥前測量）的平均眼壓。
- 次要療效指標：使用重複測量分析與 paired t-test 分析各時間點平均眼壓。
- 其他指標：症狀調查問卷、充血程度、視力、不良事件。

研究結果：

1. Travoprost 組的12小時平均眼壓顯著比 tafluprost 組低，依次為 16.9 mmHg 與 17.5 mmHg ($p = 0.01$)。
2. 7個測量時間點中，travoprost 組有5個時間點(10 am, 12 pm, 4 pm, 6 pm, 8pm)顯著比 tafluprost 組低($p < 0.05$)。夜間8時，travoprost 組和 tafluprost 組的平均眼壓依次為 17.1 ± 3.17 mmHg 和 17.7 ± 3.23 mmHg ($p = 0.01$)。
3. 除充血外，其餘兩組在各症狀（對光敏感、視力模糊昏暗、刺痛/燒灼、異物感、或疼痛）的分數未顯著增加。研究者觀察自基線點以來的充血程度，travoprost 組和 tafluprost 組均顯著增加，依次增加 0.26 ± 0.56 ($p < 0.01$) 和 0.42 ± 0.54 ($p < 0.01$)，travoprost 組增加量顯著較 tafluprost

組少 ($p < 0.01$)。以裂隙燈鏡檢 (slit-lamp biomicroscopy) 觀察，結膜水腫、角膜清晰度、水晶體清晰度、眼瞼紅斑與基線點沒有差異。視力無顯著改變，travoprost 組和 tafluprost 組依次為 0.01 ± 0.02 和 0.00 ± 0.02 ， p 值為 0.49。兩組病人報告的耐受分數沒有統計上顯著差異。

3.3 Timolol 附加 tafluprost 0.0015% 或 timolol 附加安慰劑的較優性試驗 (Egorov et al. 2009[25])

此為隨機分派、雙盲、平行分組、多國多中心的第三期較優性臨床試驗。在 2005 年隨機分派 4 國 10 試驗中心經 timolol 控制不佳的 185 位病人至 tafluprost 0.0015% 治療組 (96 人) 或安慰劑 (vehicle) 組 (89 人)，研究目的是要比較病人在 timolol 治療之外，再加上 tafluprost 治療或僅加上安慰劑的療效與安全性。完成第一階段 6 週治療在 tafluprost 組和安慰劑組各有 90 人和 85 人；第二階段 6 週治療期，安慰劑組病人改採 tafluprost 治療，兩組各有 89 人和 82 人完成第二階段。Tafluprost 組和安慰劑組病人全為白種人，平均年齡依次為 66.3 ± 8.7 和 68.0 ± 9.0 歲；女性居多，分佔 59.4% 和 52.8%；77% 以上病人診斷為原發性隅角開放性青光眼。

納入病人條件：

- 未曾使用過 PG 治療的原發性隅角開放性青光眼、囊膜性青光眼、色素性青光眼或高眼壓症病人；
- 大於 (含) 18 歲；
- 在 4 週以 timolol 治療的準備期 (run-in period) 後，至少 1 眼在日常眼壓測量點 (8 am, 10 am, 4 pm) 中，至少有 1 次的眼壓值介於 22~ 30 mmHg 之間；
- 最佳矯正視力[§]logMAR 值不超過 +0.6 (相當於 Snellen 20/80)。

排除條件：(排除條件完整內容請參見原文 Table 1)

- 懷孕、可能或準備懷孕的婦女；
- 具任何控制不佳全身性疾病者 (如高血壓、糖尿病)；
- 對 β -blocker 治療有任何禁忌；
- 使用隱形眼鏡；
- 眼睛外部有任何疾病或不正常；
- 前房隅角的 Shaffer 分級小於 2；
- 進行性視野缺損。

[§] 使用早期治療糖尿病視網膜病變研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 視力檢查表測量。

- 先前曾參加 tafluprost 臨床試驗；前 1 個月曾參加其他藥物臨床試驗；酒精或藥物濫用；研究期間預期會使用其他抗青光眼藥物者。

治療方式：篩選眼壓介於 22 到 30 mmHg 的病人，針對病眼使用 timolol maleate 0.5%（一天 2 次，8 am 和 8 pm）治療至少 4 週，期間停止其他抗青光眼藥物。若病人至少有 1 眼的日常眼壓，至少 1 次（8 am, 10am, 4pm）仍在 22 至 30 mmHg 間，則可進入臨床試驗。隨後病人被隨機分派到加上 tafluprost 0.0015% 治療或加上安慰劑治療的組別治療 6 週；timolol maleate 0.5% 是以開放方式（open-label）提供，tafluprost 0.0015% 和安慰劑是以遮蔽（masked）方式提供。第二階段是為期 6 週的延伸治療，除 timolol 繼續使用外，所有接受安慰劑的病人均轉換成 tafluprost 治療；此階段所使用的 timolol 和 tafluprost 皆是以開放方式提供。兩組接受治療藥品的平均時間為 2.7 個月（10.8 週）。

- a. Tafluprost 組：每天夜間 8 時 10 分投與 1 滴；治療 12 週。
- b. 安慰劑組：每天夜間 8 時 10 分投與 1 滴；治療 6 週後，轉換成 tafluprost 繼續治療 6 週。

統計分析族群：

- ITT 族群分析：使用至少接受過 1 次劑量和至少具 1 次可用療效測量結果之族群分析；
- PP 族群分析：ITT 族群中，排除因重大違反研究計畫而足以改變治療結果者。

療效指標：

- 主要療效指標：第 6 週時，整體日常眼壓自基線點的改變量。規劃以 RM-ANCOVA 和 RM-ANOVA 分析第 2、4、6 週時間點的改變量。較優性分析所採用的定義是指兩組眼壓變化量差異值的 95% 信賴區間上界不得超過 0 mmHg。
- 次要療效指標：第 6 週各日常眼壓測量點（8 am, 10 am, 4 pm）的改變量；第 2 和 4 週整體日常眼壓改變量和各日常眼壓測量點的改變量；第 6 週對治療有反應者的比例。
- 延伸期療效指標：第 12 週時，整體日常眼壓自基線點的改變量；各測量時間點自基線點的改變量；有治療反應者的比例。
- 安全性與耐受性指標：不良事件、最佳矯正視力、結膜發紅、生物顯微鏡、眼底鏡評估、視野檢查、虹膜顏色、睫毛和眼瞼攝影、血壓、心跳。

研究結果：

1. 第 6 週時，ITT 族群以 RM-ANCOVA 分析結果顯示 tafluprost 組自基線點的改變量範圍介於 -5.49 到 -5.82 mmHg；兩組整體眼壓差異為 -1.49 mmHg，95%信賴區間上界為 -0.66 mmHg ($p < 0.001$)，小於事先訂定的 0 mmHg。以 RM-ANOVA 分析顯示兩組眼壓差異為 -1.54 mmHg，95%信賴區間上界為 -0.69 mmHg ($p < 0.001$)，結果支持 tafluprost 組優於安慰劑組；PP 族群有相似的結果（文獻未提供數據）。
2. Tafluprost 組在第 2 週和第 4 週的所有時間點均呈現降眼壓之較優性（文獻未提供統計檢定結果）。
3. 第 6 週眼壓減少 30%以上反應率的人數比例，在 tafluprost 組和安慰劑組各為 26.7%和 14.1%。
4. 延伸治療期間（6-12 週），tafluprost 組的眼壓繼續下降；第 12 週時，tafluprost 組自基線點眼壓改變量介於 -6.22 和 -6.79 mmHg 之間。安慰劑組自第 6 週轉換成 tafluprost 治療，以 RM-ANCOVA 分析 ITT 族群顯示日常眼壓平均改變量為 -2.39 mmHg，95%信賴區間上界為 -1.89 ($p < 0.001$)；這些病人眼壓的改變量類似 tafluprost 組前 6 週的改變量，兩組眼壓差異為 -0.09 mmHg，95%信賴區間上界為 0.62 ($p = 0.812$)。
5. 第一階段的 6 週期間，tafluprost 組和安慰劑組各有 45%和 35%病人報告不良事件。Tafluprost 組中有 3 位病人因不良事件中斷治療，2 位病人發生可能或確定與治療藥物相關的過敏性結膜炎（allergic conjunctivitis），另 1 位病人發生可能與治療藥物相關的症狀，如耳鳴（tinnitus）、眩暈（vertigo）、視力模糊（blurred vision）和眼睛搔癢感（eye pruritus）。Tafluprost 組發生眼睛不良事件的比例比安慰劑組多，各佔 42%和 29%，多屬輕微。最常見的不良事件為結膜充血（conjunctival hyperemia），佔所有病人的 16%，其中 12%可能與治療相關；tafluprost 組與安慰劑組依次為 14.6%和 9.0%。安慰劑組病人沒發生虹膜顏色改變或眼瞼色素沉澱現象；tafluprost 組，發現約 5-6%病人有輕微虹膜色素沉澱，17-19%病人增加輕微結膜症狀，3-4%發生輕微眼瞼色素沉澱現象。
6. 整個 12 週期間，tafluprost 組和安慰劑組不良事件發生率各為 30%和 35%。1 位病人自安慰劑轉換成 tafluprost 治療後，因不良事件中斷治療。第 12 週，一位安慰劑轉 tafluprost 治療的病人右眼出現輕微虹膜色素沉澱，另一位病人右眼出現輕微眼瞼色素沉澱，15-18%的治療眼睛出現輕微睫毛症狀。整體虹膜色素沉澱發生在 5-8%的治療眼睛，65-70%的治療眼睛有睫毛症狀，6-7%的眼睛出現眼瞼色素沉澱。
7. 兩組在整個研究期間的最佳矯正視力穩定。大部分病人沒有或只有輕微結膜發紅現象。第一階段 6 週治療期間與治療相關的不良事件請見下表，完整內容請參見原文 Table III：

不良事件 人數(百分比)	Tafluprost 組(96 人)				安慰劑組(89 人)				總計 (185 人)
	輕	中	重	Total	輕	中	重	Total	
結膜充血	10(10.4)	4(4.2)	0	14(14.6)	6(6.7)	2(2.2)	0	8(9.0)	22(11.9)
眼睛搔癢感	11(11.5)	2(2.1)	1(1.0)	14(14.6)	0	0	0	0	14(7.6)
眼睛刺激感	2(2.1)	1(1.0)	0	3(3.1)	1(1.1)	0	0	1(1.1)	4(2.2)
眼睛充血	1(1.0)	2(2.1)	0	3(3.1)	0	0	0	0	3(1.6)
眼瞼紅斑	2(2.1)	0	0	2(2.1)	1(1.1)	0	0	1(1.1)	3(1.6)
視力模糊	0	1(1.0)	1(1.0)	2(2.1)	0	0	0	0	2(1.1)
過敏性結膜炎	0	1(1.0)	1(1.0)	2(2.1)	0	0	0	0	2(1.1)
乾眼	2(2.1)	0	0	2(2.1)	0	0	0	0	2(1.1)
睫毛生長	1(1.0)	0	0	1(1.0)	1(1.1)	0	0	1(1.1)	2(1.1)
視野缺損	0	0	0	0	1(1.1)	0	0	1(1.1)	1(0.5)
眼壓增加	0	0	0	0	0	1(1.1)	0	1(1.1)	1(0.5)

(六) 廠商申請資料

6.1 Tafluprost 0.0015% 比 latanoprost 0.005%，為期 4 週 (Kuwayama et al. 2008[26])

廠商申請書附件四提供一篇隨機分派、單盲、平行分組、多中心的不劣性臨床試驗（原文以日文發表，廠商除原文外，提供英文翻譯版本）。在 2004 年 5 月至 2005 年 5 月間，隨機分派位於日本的 30 試驗中心 109 位病人至 tafluprost 0.0015% 治療組（55 人）或 latanoprost 0.005% 對照組（54 人），研究目的在比較這兩種藥品用於治療原發性隅角開放性青光眼或高眼壓症病人的療效與安全性。

納入病人條件：

- 大於（含）20 歲；
- 基線點至少有一眼的眼壓高達 22 mmHg，雙眼眼壓須小於 35 mmHg；

排除條件：（排除條件完整內容請參見原文 Table 2）

- 填具試驗同意書前三個月內曾接受眼球外科手術（包括治療青光眼之雷射術）；
- 曾接受角膜屈光手術（corneal refractive surgery）；
- 有虹膜炎病史；
- 具中度或重度心臟、肝臟、腎臟或血液性疾病；
- 試驗期間使用隱形眼鏡。

治療方式：病人填具同意書後，依先前使用降眼壓藥物之不同，各進入不同藥物代謝排除期（完整內容請參見原文）。隨後病人被隨機分派至 tafluprost 組或 latanoprost 組治療 4 週。Tafluprost 組有 4 人（7.27%）因不良事件退出治療，其中 2 人因發生中度紅斑退出；1 人發生輕度藥物相關不良反應，經評估雖不需停藥，但病人主動中斷治療；1 人所發生的不良事件與治療藥物無關。

c. Tafluprost 組：每天上午 10 時 1 滴；

d. Latanoprost 組：每天上午 10 時 1 滴。

統計分析族群：

- ITT 族群分析：使用治療期間有眼壓測量數據的所有隨機分派病人族群；
- PP 族群分析：使用整個研究期間用藥配合度至少 75%，第 4 週有眼壓測量數據的病人族群；
- 安全性族群：至少接受 1 次劑量的治療藥品。

療效指標：

- 主要療效指標：治療結束時，眼壓自基線點的改變量。不劣性分析採用的差異臨界值（non-inferiority margin）為 2 mmHg。
- 次要療效指標：從基線點到第 2 週、第 4 週眼壓變化百分比。
- 安全性與耐受性指標：不良事件、眼科檢查結果、血壓、心跳與實驗室檢驗結果。

研究結果：

1. PP 族群共計 97 人。Tafluprost 組和 latanoprost 組病人的平均（mean ± standard deviation [SD]）年齡依次為 59.0 ± 13.9 和 59.0 ± 14.2 歲；男性居多，分佔 60.9%和 52.9%；病人診斷以高眼壓症居多，分佔 60.9%和 51.0%；有青光眼用藥史分佔 60.9%和 58.8%；較差眼睛在基線點的平均眼壓依次為 23.8 ± 2.3 和 23.7 ± 2.3 mmHg。
2. 主要療效指標：PP 族群，分析第 4 週與基線點眼壓的改變量，tafluprost 組和 latanoprost 組依次為 -6.6 ± 2.5 mmHg 和 -6.2 ± 2.5 mmHg。兩組差異為 -0.41 mmHg，95%信賴區間介於 -1.42 至 0.60 mmHg，上界未超出事前規劃的臨界值 2 mmHg，支持 tafluprost 組降眼壓效果不劣於 latanoprost 組。
3. 次要療效指標：PP 族群，分析第 2 週與基線點眼壓的改變量，tafluprost 組和 latanoprost 組依次為 -6.6 ± 2.5 mmHg 和 -5.9 ± 2.3 mmHg，經

paired t-test 檢定達統計上顯著差異（兩組 p 值均小於 0.01）。兩組差異為 -0.64 mmHg，95%信賴區間介於 -1.60 至 0.33 mmHg。兩組眼壓變化百分比依次為 $-27.5 \pm 9.5\%$ 和 $-25.9 \pm 9.7\%$ （兩組 p 值均小於 0.01）。第 4 週與基線點眼壓變化百分比依次為 $-27.6 \pm 9.6\%$ 和 $-25.9 \pm 9.7\%$ （兩組 p 值均小於 0.01）。第 4 週眼壓至少減少 20% 的病人比例，兩組依次為 80.4% 和 70.6%，未達統計上顯著差異。

4. ITT 族群分析結果相似於 PP 族群（原文未提供數據）。
5. 共 109 位病人納入安全性分析。和 latanoprost 組不良事件發生率依次為 47.3% (26/55) 和 57.4% (31/54)。可能與治療藥物有關的不良反應率依次為 40.0% (22/55) 和 48.1% (26/54)。兩組沒有統計上顯著差異。Tafluprost 組常見不良反應為結膜充血 (16.4%)、眼睛充血 (10.9%)、眼睛搔癢感 (9.1%)、眼睛刺激感 (7.3%)；latanoprost 組常見不良反應為眼睛刺激感 (18.5%)、結膜充血 (13.0%)、眼睛充血 (5.6%)、眼睛搔癢感 (11.1%)。以裂隙燈顯微鏡比較基線點和治療後結膜充血情形，顯示兩組均有顯著改變。兩組最佳矯正視力無顯著改變。藥物治療相關的實驗室檢查值異常在 tafluprost 組和 latanoprost 組人數比例各佔 1.8% 和 11.1%，相較基線值為小改變，無臨床意義。兩組相關不良反應羅列於下，完整內容請見原文表 9。

不良反應人數 (百分比)	Tafluprost 組 (55 人)	latanoprost 組 (54 人)
結膜充血	9(16.4)	7(13.0)
眼睛充血	6(10.9)	3(5.6)
眼睛搔癢感	5(9.1)	6(11.1)
眼睛刺激感	4(7.3)	10(18.5)
眼瞼紅斑	3(5.5)	1(1.9)
眼睛痛	2(3.6)	2(3.7)
點狀角膜炎	2(3.6)	-
畏光	2(3.6)	-
異物感	1(1.8)	4(7.4)
眼部不適	1(1.8)	2(3.7)
視力模糊	-	2(3.7)
角膜上皮損傷	-	2(3.7)

四、療效評估結論

1. 依據我國衛生署適應症、ATC 分類碼，以及有無直接性比較臨床試驗，本中心建議以 latanoprost 和 travoprost 作為療效參考品。

2. 澳洲 PBAC 於民國 101 年 3 月，建議以未設定給付條件(unrestricted benefits)方式將 Saflutan® (tafluprost 15 µg/ml, 0.3 ml 單劑量包裝，不含防腐劑劑型)列於一般科與眼科明細表 (General and Optometrical Schedules)，用於治療高眼壓症與原發性隅角開放性青光眼。查無評估報告。
3. 蘇格蘭 SMC 於民國 98 年 11 月基於核可適應症「減少開放性隅角青光眼和高眼壓症上升的眼壓。作為單藥治療時，可用於 1.能從無防腐劑眼藥獲益的病人；2.對第一線治療沒有充分反應的病人；3.對第一線治療無法耐受或有禁忌症的病人。作為β受體阻斷劑的輔助治療」，同意接受 Saflutan® (tafluprost 15 µg/ml, 0.3 ml 單劑量包裝，不含防腐劑劑型)限制使用於確定對 benzalkonium chloride 具敏感性而無法耐受目前可得前列腺素 (prostaglandin) 藥品的病人群。
4. 至民國 101 年 5 月 14 日止，查無加拿大 CADTH 和英國 NICE 針對 tafluprost 藥品之相關評估報告。
5. 本報告搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫文獻，依 PICOS 篩選得 3 篇相關文獻，其中 1 篇是 tafluprost 0.0015%比 latanoprost 0.005%為期 24 個月的不劣性臨床試驗 (Uusitalo et al. 2010)；不劣 1 篇是 tafluprost 0.0015%比 travoprost 0.004%，為期 12 週的交叉設計臨床試驗 (Schnober et al. 2010)；1 篇是 timolol 附加 tafluprost 0.0015%或 timolol 附加安慰劑的較優性試驗 (Egorov et al. 2009)。此外，廠商申請資料提供 1 篇是 tafluprost 0.0015%比 latanoprost 0.005%，為期 4 週的不劣性臨床試驗 (Kuwayama et al. 2008)。
6. Uusitalo et al. 2010 試驗 (隨機分派、雙盲、平行分組、多國多中心；533 位病人) 結果顯示 ITT 族群分析中，24 個月整體治療差異以 RM-ANOVA 分析結果為 0.95mmHg，95%信賴區間上界為 1.38，未超出事前規劃的臨界值 1.5，顯示 tafluprost 組降眼壓效果不劣於 latanoprost 組；以 RM-ANCOVA 分析結果為 1.20 mmHg，95%信賴區間上界為 1.52，超出臨界值，無法接受 tafluprost 組不劣於 latanoprost 組的假設。PP 族群分析中，在第 24 個月的治療差異以 RM-ANOVA 分析結果為 0.75 mmHg，95%信賴區間上界為 1.32，未超出臨界值 1.5，顯示 tafluprost 組降眼壓效果不劣於 latanoprost 組；以 RM-ANCOVA 分析結果為 1.07 mmHg，上界為 1.55，超出臨界值，無法接受 tafluprost 組不劣於 latanoprost 組的假設。不劣性假設檢定上，雖 ITT 族群與 PP 族群趨勢一致，但 RM-ANOVA 分析結果與 RM-ANCOVA 分析結果未達一致性。
7. Kuwayama et al. 2008 試驗 (隨機分派、單盲、平行分組、多中心；109 位病人) 結果顯示，主要療效指標在 PP 族群中，分析第 4 週與基線點眼壓的改變量，tafluprost 組和 latanoprost 組依次為 -6.6 ± 2.5 mmHg 和 -6.2 ± 2.5 mmHg。兩組差異為 -0.41 mmHg，95%信賴區間介於 -1.42 至 0.60 mmHg，上界未超出事前規劃的臨界值 2 mmHg，支持 tafluprost 組降眼壓效果不劣於 latanoprost 組；ITT 族群分析結果相似於 PP 族群 (文獻未提供 ITT 分析

數據)。

8. Schnober et al. 2010 試驗 (隨機分派、雙盲、交叉設計; 51 位病人) 結果顯示 7 個測量時間點中, travoprost 組有 5 個時間點 (10 am, 12 pm, 4 pm, 6 pm, 8pm) 眼壓顯著比 tafluprost 組低 ($p < 0.05$)。夜間 8 時, travoprost 組和 tafluprost 組的平均眼壓依次為 17.1 ± 3.17 mmHg 和 17.7 ± 3.23 mmHg ($p = 0.01$)。
9. Egorov et al. 2009 試驗 (隨機分派、雙盲、平行分組、多國多中心; 185 位病人) 結果顯示 ITT 族群中, 以 RM-ANCOVA 分析 timolol 附加 tafluprost 組或 timolol 附加安慰劑兩組整體眼壓差異為 -1.49 mmHg, 95% 信賴區間上界為 -0.66 mmHg ($p < 0.001$), 小於事先訂定的 0 mmHg; 以 RM-ANOVA 分析顯示兩組眼壓差異為 -1.54 mmHg, 95% 信賴區間上界為 -0.69 mmHg ($p < 0.001$), 小於事先訂定的 0 mmHg; 結果支持 tafluprost 組優於安慰劑組; PP 族群有相似的結果 (文獻未提供 PP 分析數據)。
10. Tafluprost 常見不良反應為睫毛生長、眼睛痛、眼睛刺激感、眼睛搔癢感、眼睛充血、結膜充血、結膜變色等症狀。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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
CADTH（加拿大）	至民國 101 年 5 月 14 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	2012 年 3 月 PBAC 會議結論建議以未設定給付條件方式列於一般科與眼科明細表
NICE（英國）	至民國 101 年 5 月 14 日止查無資料。
其他	2009 年 11 月 SMC 委員會接受 tafluprost 限制使用於病人確定對 benzalkonium chloride 具敏感性而無法耐受目前可用的前列腺素（prostaglandin）用藥
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
	廠商申請資料。

（一）CADTH（加拿大）

至民國 101 年 5 月 14 日止尚未查獲相關資料。

（二）PBAC（澳洲）

澳洲 PBAC 在 2012 年 3 月會期，建議將 Saflutan[®]（tafluprost 15 µg/ml，每單劑量單位為 0.3 ml，不含防腐劑劑型）列於一般科與眼科明細表（General and Optometrical Schedules），用於治療高眼壓症與原發性隅角開放性青光眼[20]，但並無其他評估細節可供參考。

（三）NICE（英國）

至民國 101 年 5 月 14 日止尚未查獲相關資料。

（四）其他醫療科技評估組織

1、SMC（蘇格蘭）[21]

蘇格蘭 SMC 於 2009 年 11 月公布了對 tafluprost 的評估結果，但該報告係針對不含防腐劑 (benzalkonium chloride, BAK) 的劑型 (Saflutan®) 所進行的評估，且該藥品為蘇格蘭當時唯一不含防腐劑的前列腺素衍生物點眼液劑，而含防腐劑的 tafluprost 並未在英國上市。此次廠商申請於我國健保收載的藥品 Taflotan® 為含有防腐劑之劑型，與蘇格蘭 SMC 所評估的 Saflutan® 並不全然相同。

蘇格蘭 SMC 同意 tafluprost 用於降低開放性隅角青光眼和高眼壓症病人之眼壓，但僅可作為下列三種病人的單藥治療：(1) 能從無防腐劑眼藥獲益的病人；(2) 對第一線治療沒有充分反應的病人；或 (3) 對第一線治療無法耐受或有禁忌症的病人等；或是作為 β 受體阻斷劑的輔助治療，但皆必須限制在因為對 benzalkonium chloride 防腐劑敏感而對於現有的前列腺素衍生物點眼液劑無法耐受的病人群來使用[22]。

廠商於蘇格蘭 SMC 的申請資料中，遞送了一份追蹤時間為期一年的最低成本分析 (cost-minimisation analysis)，內容針對核可適應症的部份族群——對 benzalkonium chloride 防腐劑的毒性而無法耐受現有的前列腺素衍生物點眼液劑的病人群，來進行不含防腐劑的 tafluprost 與其他同樣不含防腐劑的非前列腺素衍生物點眼液劑之比較，比較品包含 β 受體阻斷劑類 (ATC 碼為 S01ED) 的 timolol、betaxolol、及 metipronolol，和 carbonic anhydrase inhibitors 類的 dorzolamide (ATC 碼為 S01EC03) 之藥費成本加權平均，相對療效部份則依據數個隨機臨床試驗的統合分析結果，假設 tafluprost 與其他非前列腺素衍生物點眼液劑的療效相當，但這些隨機臨床試驗皆為含有防腐劑的劑型所進行的比較。最低成本分析的結果顯示，tafluprost 與其他不含防腐劑的非前列腺素衍生物點眼液劑相較，在只考慮藥品成本下，每位病人每年將可節省 42 英鎊的藥費成本。綜合而言，tafluprost 的藥費成本稍低於不含防腐劑的 timolol 0.5%，亦較其他不含防腐劑的非前列腺素衍生物點眼液劑之藥費成本加權平均為低，因此，不含防腐劑的 tafluprost 在蘇格蘭的情境下是符合成本效益的。

(五) 其他

1. Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果

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

(1) 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請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：open angle glaucoma OR ocular hypertension 排除條件：--
Intervention	Tafluprost
Comparator	--
Outcome	--
Study design	costs and cost analysis

(2) 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 05 月 14 日進行搜尋（搜尋策略請見附錄三），搜尋結果共有三篇符合搜尋條件[27-29]，但經摘要閱讀後僅有一篇來自南韓，發表於 ISPOR 第 12 屆歐洲年會的研究摘要為針對本申請藥品所進行之經濟評估研究[29]，而此篇研究亦為廠商申請資料中所附之經濟效益評估文獻。以下摘錄該研究之內容：

該篇研究為來自 Sook Myung 女子大學的研究者所進行的研究，但未註明研究者與廠商之間的關係。該研究之目的為以社會觀點來比較 tafluprost 與 latanoprost 作為治療隅角開放性青光眼或高眼壓症病人的第一線治療之成本效益。該研究追蹤期間為一年，在研究期間內，病人在治療成功、換藥、加藥、及雷射或手術等狀態中進展變動，其中治療成功的定義為眼壓<20%的降低，換藥的定義則為因為嚴重不良事件而導致的換藥。眼壓降低速率及不同狀態的轉移機率參數由文獻回顧來取得。納入考量的成本包括藥費及青光眼相關成本。醫療資源的耗用及成本相關參數則來自韓國健保資料庫及臨床專家意見。研究的結果顯示 tafluprost 較 latanoprost 可更有效地降低眼壓（25.68% vs. 24.76%），也更便宜（603.08 vs. 615.33 美元）。因此，該研究的結論認為 tafluprost 在成本效益上較 latanoprost 更具有優勢（dominant），而敏感度分析的結果亦顯示該結果在大多數重要參數的變動上皆相當穩定。

CDE 對此研究的評論：由於此研究僅有研究摘要，而無全文可供參考，因此無法清楚了解該研究各參數的來源，尤其是療效參數的實證研究依據，而根據 tafluprost 與 latanoprost 的 head-to-head 隨機臨床試驗結果[23]，tafluprost 在降低眼壓的療效上並未優於 latanoprost，與此篇來自南韓的經濟評估結果並不一致。此外，由該篇摘要中亦無法得知 tafluprost 與 latanoprost 在韓國的相對藥費成本，因而使得此篇研究應用於我國情境的參考性相當低。

2. 廠商申請資料[29]

同 CDE 所進行的資料庫搜尋結果。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 S01EE05，屬「S01EE：Prostaglandin analogues」類 [15]，而同屬此類的其他四種成份藥品均為點眼液劑，且均已納入健保給付，包括：latanoprost (S01EE01)、unoprostone (S01EE02)、bimatoprost (S01EE03)及 travoprost (S01EE04)[17]，而各成份藥品之衛生署核可適應症均與本品相近[16]，並適用相同之藥品給付規定[18]，均限於對 β -blocker 使用效果不佳或不適用之青光眼病患使用，並宜先以單獨使用為原則，於療效仍不足時，才得併用其他青光眼用藥。其中 latanoprost 及 travoprost 與本品均有 head-to-head 隨機臨床試驗[23, 24]。基於 ATC 編碼相近、適應症相仿、及具有 head-to-head 隨機臨床試驗等考量，CDE 建議以 latanoprost 及 travoprost 之原開發廠藥品 Xalatan® (Latanoprost)及 Travatan® (Travoprost)作為本品之參考藥品選擇，且二者無優先順序之別。

藥品成份	ATC 碼	Head-to-head 隨機臨床試驗	現行健保給付規定
本品	S01EE05		
latanoprost	S01EE01	有	有
unoprostone	S01EE02	無	有
bimatoprost	S01EE03	無	有
travoprost	S01EE04	有	有

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前未查獲針對不同病人群所進行的成本效益分析研究。

(三) 疾病負擔

根據民國九十九年度全民健康保險醫療統計年報，當年度曾因青光眼 (ICD-9-CM 365) 而就診或住院的病人共有 261,856 人，其中男性約佔 48%，其就診率在 55 歲以後大幅增加，約在 1.7%至 5.3%之間，而該年度所有青光眼病

人在健保門住診部份的健保支出合計達 10.5 億元[9]。

在一項於 2002 年所推行針對 65 歲以上老人進行的全國視力篩檢活動中，青光眼的盛行率為 2.1%，而失明的盛行率則為 0.6% [30]。Tsai 等人根據 1995 年至 2004 年間經由台北市殘障登記所收集的資料進行分析，在研究期間共有 3,151 名病患登記具有視覺障礙，其中有 1,287 名病患已達失明程度，而青光眼則為導致失明的最主要原因，其他原因依序包括視神經病變、糖尿病視網膜病變、視網膜色素變性、老年性黃斑部退化、及近視性黃斑部退化等[31]。Chang 等人曾於 2003 年在高雄長庚醫院眼科部進行青光眼病人的回溯型世代追蹤研究[32]，共納入 186 名在 1986 年以後開始接受青光眼治療至少 2 年的病人，結果發現在平均追蹤 10.6 年後，共有 27 名病人（31 隻眼睛）發生失明，追蹤到 16 年時，至少一眼發生失明的累積發生率高達 71.4%，該研究並發現較大的年齡、較差的醫囑遵從率、及一開始即有一眼失明等因素皆顯著增加後續發生失明的機率。

在一篇碩士論文中[33]，作者利用 2004 年至 2008 年的全民健康保險資料庫分析青光眼局部眼用製劑的處方型態，結果發現 β -阻斷劑為最常見的青光眼局部眼用製劑（佔 40%），其次則為前列腺素衍生物（佔 27%），而複方製劑的處方率成長幅度則最快。在用藥種類的分析方面，合併二種以上的青光眼局部眼用製劑的比例達 28%，而合併二種、三種及四種眼用製劑的比例分別為 24.2%、3.7%、及 0.1%。

(四)預算衝擊部份

廠商預估本品納入健保後的第一年至第五年，將可能取代其他前列腺素衍生物點眼液劑，並因此每年節省 34 萬至 836 萬元的健保藥費支出。

廠商所使用的主要假設如下：

- (1) 依據市場調查資料來推估 2010 年及 2011 年時前列腺素衍生物點眼液劑的市場銷售量。
- (2) 分析 2007 年至 2010 年之全民健康保險醫療統計年報中青光眼門診就診人數，平均每年增加 10%，並假設 2012 年至 2016 年之青光眼就診人數每年均以 10% 穩定成長。
- (3) 根據廠商推估之未來五年市佔率來推估本藥品納入健保後取代原有前列腺素衍生物點眼液劑的病人數，並依此計算年度所需藥費。
- (4) 以 Xalatan® 之藥費來計算被取代的前列腺素衍生物點眼液劑藥費。
- (5) 將前述(3)及(4)之藥費相減後，求得本品納入健保後可節省的藥費。

CDE 認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，惟前述假設(4)採用

Xalatan®之藥費（每瓶 590 元）來作為所有前列腺素衍生物點眼液劑的藥費應為高估，而導致最後可節省藥費的高估。CDE 根據目前各前列腺素衍生物點眼液劑健保給付藥價（請參考附錄表一）及市佔率來進行加權平均，求得目前現有的前列腺素衍生物點眼液劑之平均藥費約為每瓶 572 元，以此數據重新估算預算衝擊，預估本品納入健保給付後依據目前申請價每年約可節省健保 18 萬至 405 萬的藥費支出。

七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH、澳洲 PBC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 中僅有澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 曾對 tafluprost 進行評估，並皆建議將其收載，但二者皆針對不含防腐劑的劑型 Saflutan®進行評估，與含防腐劑的本申請藥品 Taflotan®並不相同，進行收載的考量亦可能不盡相同。
2. 廠商預估本品納入健保後的第一年至第五年，將可能取代其他前列腺素衍生物點眼液劑，並因此每年節省 34 萬至 836 萬元的健保藥費支出，CDE 認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但因略為高估被取代藥品之藥費，而使得最後可節省藥費的高估，經校正後，CDE 預估本品納入健保後的第一年至第五年，約可節省健保 18 萬至 405 萬的藥費支出。

參考資料

1. Fan BJ, Wiggs JL. Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy. *The Journal of Clinical Investigation* 2010; 120(9): 3064-3072.
2. Tomarev SI. Eyeing a new route along an old pathway. *Nature Medicine* 2001; 7(3): 294-295.
3. Murgatroyd H, Bembridge J. Intraocular pressure. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2008; 8(3): 100-103.
4. Henderson P, Labbe T, Kass MA. Ocular Hypertension. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 3 ed: Mosby; 2008:1151-1153.
5. 林益章, 莊美幸, 方怡謨. 老年人視力障礙的常見原因. *基層醫學* 2007; 22(7): 235-243.
6. 張嘉仁, 文薜帷. 青光眼. *家庭醫學與基層醫療* 2010; 25(5): 196-200.
7. 19.身心障礙人數案成因分. 內政部統計處.
<http://www.moi.gov.tw/stat/year.aspx>. Accessed May 7, 2012.
8. 台灣地區致盲成因概況調查研究. 財團法人中華眼庫基金會.
mhtml:<http://www.cebf.org.tw/image/check.mht!file9044.files/frame.htm>.
Published 2004. Accessed May 7, 2012.
9. 衛生統計系列(四)全民健康保險醫療統計 行政院衛生署.
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1. Accessed May 7, 2012.
10. Quigley HA. Glaucoma. *The Lancet* 2011; 377(9774): 1367-1377.
11. Gross RL. Chapter 10.24 – Current Medical Management of Glaucoma. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 3 ed: Mosby; 2008:1220-1226.
12. Rhee DJ, Migdal CS. Chapter 10.23 – Which Therapy to Use in Glaucoma? In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 3 ed: Mosby; 2008:1216-1219.
13. Asia Pacific Glaucoma Guideline Second Edition. South East Asia Glaucoma Interest Group. <http://www.seagig.org/apgg2.php>. Published 2008. Accessed May 7, 2012.
14. Pantcheva M, Seibold L, Awadallah N, Kahook M. Tafluprost: a novel prostaglandin analog for treatment of glaucoma. *Advances in Therapy* 2011; 28(9): 707-715.
15. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2011. Accessed May 2, 2012.
16. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署.
<http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180.asp>. Accessed May 2, 2012.
17. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局.

- http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=83
1. Published 2012. Accessed May 7, 2012.
18. 藥品給付規定內容(最新版)：第十四章 眼科製劑 行政院衛生署中央健康保險局. http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap14.doc. Accessed May 9, 2012.
19. 全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書(A1)：泰福羅坦眼藥水 TAFLOTAN ophthalmic solution. In: 台灣參天製藥股份有限公司; 2012.
20. Tafluprost, eye drops (preservative-free), 15 micrograms per mL (0.0015%), single dose units 0.3 mL, 30, Saflutan[®]. Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/march-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>. Published 2012. Accessed May 14, 2012.
21. tafluprost 15 micrograms/ml preservative-free eye drops singledose container (Saflutan[®]), No.(581/09). Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tafluprost%20%20Saflutan%20%20FINANAL%20November%202009%20for%20website.pdf>. Published 2009. Accessed April 18, 2012.
22. SAFLUTAN 15 micrograms/ml eye drops, solution, single-dose container. electronic Medicines Compendium (eMC). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22237/SPC/SAFLUTAN+15+micrograms+ml+eye+drops,+solution,+single-dose+container#INDICATIONS>. Accessed May 14, 2012.
23. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A, on behalf of the Phase III SI. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmologica* 2010; 88(1): 12-19.
24. Schnober D, Hofmann G, Maier H. Diurnal IOP-lowering efficacy and safety of travoprost 0.004% compared with tafluprost 0.0015% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology* 2010; 4(1): 1459-1463.
25. Egorov E, Ropo A. Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction in intraocular pressure in patients with glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007; 85: 0-0.
26. Yasuaki K, Sadao K. Phase III Confirmatory Study of 0.0015% DE-085 (Tafluprost) Ophthalmic Solution as Compared to 0.005% Latanoprost Ophthalmic Solution in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Journal of the eye* 2008; 25(11): 1595-1602.
27. Aptel F, Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues

- and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma. *Current medical research and opinion* 2011; 27(10): 1949-1958.
28. Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2011; 16(2): 293-307.
 29. Song HJ, Kang SH, Heo JH, Lee EK. Cost effectiveness analysis of tafluprost compared with latanoprost on the treatment of primary open angle glaucoma in South Korea. *Value in Health* 2009; 12(7): A456-457.
 30. Tsai CY, Woung LC, Chou P, et al. The current status of visual disability in the elderly population of Taiwan. *Japanese journal of ophthalmology* 2005; 49(2): 166-172.
 31. Tsai IL, Woung LC, Tsai CY, et al. Trends in blind and low vision registrations in Taipei City. *European journal of ophthalmology* 2008; 18(1): 118-124.
 32. Chang LC, Teng MC, Chang HW, Lai IC, Lin PW, Tsai JC. The probability of blindness in patients treated for glaucoma. *Chang Gung medical journal* 2005; 28(7): 492-497.
 33. 陳怡菁. 台灣青光眼盛行率及青光眼局部眼用製劑之處方趨勢研究 高雄醫學大學; 2011.
 34. 藥品查詢：XALATAN 0.005%, 舒而坦眼藥水. 光田綜合醫院.
<http://www.ktgh.com.tw/Public/tbDrug/20081231127507055.pdf>. Accessed May 14, 2012.
 35. Label and Approval History: XALATAN (Brand Name Drug), (NDA) 020597. U.S. Food and Drug Administration.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020597s044lbl.pdf. Published 2012. Accessed May 14, 2012.
 36. Label and Approval History: RESCULA (Brand Name Drug), (NDA) 021214. U.S. Food and Drug Administration.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/21214lbl.pdf. Published 2000. Accessed May 14, 2012.
 37. Label and Approval History: LUMIGAN (Brand Name Drug), (NDA) 021275. U.S. Food and Drug Administration.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021275s023lbl.pdf. Published 2012. Accessed May 14, 2012.
 38. Label and Approval History: TRAVATAN (Brand Name Drug), (NDA) 021257. U.S. Food and Drug Administration.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021257s025lbl.pdf. Published 2012. Accessed May 14, 2012.
 39. Kuwayama Y, Komemushi S, Tafluprost Multi-center Study Group. 正常眼圧緑

内障を対象とした 0.0015%タフルプロストの眼圧下降効果に関するプラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検第 III 相臨床試験 [Intraocular pressure lowering effect of 0.0015% tafluprost as compared to placebo in patients with normal tension glaucoma: randomized, double-blind, multicenter, phase III study]. *Journal* 2010; 114(5): 436-443. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20545217>. Accessed May 15, 2012.

附錄

附錄表一 我國已上市前列腺素衍生物點眼液劑之核可適應症[16]與健保給付價格[17]

主成分	ATC 分類碼	適應症	許可證 張數	成分含量	規格量	健保給付價
Latanoprost	S01EE01	青光眼及降低眼壓過高患者之眼內壓	2	0.05 mg/ml	2.5 ml	413~414
		六歲以上兒童與成人之青光眼、高眼壓	1	0.05 mg/ml	2.5 ml	590
Isopropyl Unoprostone	S01EE02	廣角開放性青光眼、高眼壓症	1	1.2 mg/ml	5 ml	500
Bimatoprost	S01EE03	隅角開放性青光眼及高眼壓症	1	0.3 mg/ml	3 ml	560
		適用於降低慢性隅角開放性青光眼或高眼壓患者之眼內壓	1	0.1 mg/ml	3 ml	560
Travoprost	S01EE04	降低隅角開放性青光眼、慢性隅角閉鎖性青光眼且曾施行週邊虹膜切開術之病人或高眼壓患者之眼壓	2	0.04 mg/ml	2.5 ml	562
Tafluprost	S01EE05	隅角開放性青光眼及高眼壓症	1	0.015 mg/ml	2.5 ml	申請中

附錄一 藥品給付規定(最新版)[18]

第 14 章 眼科製劑 Ophthalmic preparations

14.6. Carbonic Anhydrase Inhibitor (如 Trusopt、Azopt 1% Sterile Ophthalmic Suspension) : (90/10/1)

限對 β -blocker 有禁忌、不適或使用效果不佳之青光眼病患使用。

14.7. 前列腺素衍生物類：latanoprost (如 Xalatan)；isopropyl unoprostone (如 Rescula)；travoprost (如 Travatan)；bimatoprost (如 Lumigan)及其複方製劑 (如 Xalacom、Duotrav) 等：(93/2/1、97/9/1)

1. 限對 β -blockers 使用效果不佳或不適用之青光眼病患使用。宜先以單獨使用為原則。
2. 療效仍不足時，得併用其他青光眼用藥。
3. 每三週得處方一瓶。

附錄表二 前列腺素衍生物類別點眼液劑中，防腐劑種類與含量

主成分	原廠藥名	防腐劑種類與含量		參考 來源
		polyquaternium-1	benzalkonium chloride	
Latanoprost	Xalatan 0.005%	-	0.2 mg/ml (0.02%)	[27, 28]
Isopropyl unoprostone	Rescula 0.15%*	-	0.15 mg/ml (0.015%)	[29]
Bimatoprost	Lumigan 0.01%	-	0.2 mg/ml (0.02%)	[16, 30]
Bimatoprost	Lumigan 0.03%	-	0.05 mg/ml (0.005%)	[16, 30]
Travoprost	Travatan 0.004% (Belgium)	0.01 mg/ml (0.001%)	-	[16]
Travoprost	Travatan 0.004% (US)	-	0.15 mg/ml (0.015%)	[16, 31]
Tafluprost	Taflotan 0.0015%		0.01 mg/ml (0.001%)	[19]

*我國核可 isopropyl unoprostone (Rescula®) 含量為 1.2 mg/ml (0.12%)，衛生署核可仿單未說明 benzalkonium chloride 詳細含量[16]。

附錄二 Kuwayama et al. 2010 英摘整理[32]

本研究為隨機分派、雙盲、平行分組、多中心的第三期臨床試驗。主要目的在比較正常眼壓性青光眼 (normal tension glaucoma) 病人使用 0.0015% tafluprost 或安慰劑治療的療效與安全性。94 位病人被隨機分派至 tafluprost 組或安慰劑組，在每天早上給藥，持續 4 週。

結果顯示自基線點至第 4 週時，tafluprost 組和安慰劑組的眼壓平均改變量依次為 -4.0 ± 1.7 mmHg 和 -1.4 ± 1.8 mmHg，兩組差異達統計上顯著意義 ($p < 0.001$)。Tafluprost 組在第 2 週和第 4 週眼壓下降百分比顯著高於安慰劑組 (摘要未提供詳細數據)。

Tafluprost 組和安慰劑組各有 51% 和 8.9% 的病人報告藥物不良反應 (摘要未提供詳細數據)。

附錄三 經濟評估文獻搜尋策略

{"glaucoma, open-angle"[MeSH Terms] OR ("glaucoma"[All Fields] AND "open-angle"[All Fields]) OR "open-angle glaucoma"[All Fields] OR ("open"[All Fields] AND "angle"[All Fields] AND "glaucoma"[All Fields]) OR "open angle glaucoma"[All Fields] OR "ocular hypertension"[MeSH Terms] OR ("ocular"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "ocular hypertension"[All Fields]}

AND

{"tafluprost"[Supplementary Concept] OR "tafluprost"[All Fields]}

AND

{"costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR "costs"[All Fields]}