



安肺樂 易利達 55/22 mcg 乾粉吸入劑 (Anoro Ellipta 55/22mcg Inhalation Powder)

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	Anoro Ellipta 55/22mcg Inhalation Powder	成分	umeclidinium/vilanterol
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	Umeclidinium 55/vilanterol 22 mcg		
主管機關許可適應症	慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療		
建議健保給付之適應症內容	慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日吸入一次 umeclidinium 55/vilanterol 22 mcg		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議以 tiotropium 單方或 salmeterol/fluticasone 複方為最相近的核價參考品選項，而其他經健保收載的 LABA 單方或 LABA/類固醇複方藥品亦為可能的核價參考品選項。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：查無主要醫療科技評估組織之給付建議。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

相對療效實證係經由電子資料庫文獻搜尋結果共有 7 項第 3 期臨床試驗針對 COPD 病人，每日投予 1 次吸入型 umeclidinium/vilanterol 的安全與療效之文獻。其中，有 4 項樞紐試驗分別為期 24 週、雙盲、以安慰劑為對照組(人數 = 1,532 和 1,489) 或以活性藥品為對照組(人數 = 843 和 869) 的多國試驗；另有 2 項支持性試驗分別為期 12

週、雙盲、交叉、多國之運動耐力試驗（人數= 349 和 308）；以及 1 項評估在 12 個月治療期間給予 umeclidinium/vilanterol 的安全性試驗結果。上述試驗均收納中至極重度 COPD（亦即 GOLD 第 2 到第 4 期）的成年（ ≥ 40 歲）患者。所有藥品皆經由乾粉吸入器，以每日一次的頻率給藥。在 4 項樞紐試驗的主要療效評估指標為第 169 天的用藥前測得之波谷一秒用力呼氣容積（波谷 FEV₁）的平均值，試驗結果如後。

1. Umeclidinium/vilanterol 與安慰劑比較

在樞紐安慰劑對照試驗中，兩種劑量的 umeclidinium/vilanterol（62.5 μg /25 μg 和 125 μg /25 μg ）均使 24 週時的 FEV₁ 顯著（ $p < 0.001$ ）優於安慰劑組，也優於相同劑量下的個別單方藥品。

2. Umeclidinium/vilanterol 與 tiotropium 直接比較研究

- 在試驗 1 中，以兩種 umeclidinium 劑量/vilanterol 時，第 169 天的波谷 FEV₁ 均顯著優於 tiotropium 18 μg 和 vilanterol 25 μg 單一療法。
- 在試驗 2 中，以 umeclidinium 125 μg /vilanterol 25 μg 時，第 169 天的波谷 FEV₁ 顯著優於 tiotropium 18 μg ，但未顯著優於 umeclidinium 125 μg 單一療法。由於預設統計檢定階層的限制，試驗 2 中進一步統計分析的結果嚴格來說不具推論性。該試驗注意到 umeclidinium 62.5 μg / vilanterol 25 μg 組第 169 天時的波谷 FEV₁ 優於 tiotropium 18 μg 組，但並未優於 umeclidinium 125 μg 單一療法。
- 在樞紐活性藥品對照試驗中的 24 週時，umeclidinium/vilanterol 125 μg /25 μg 或 62.5 μg /25 μg 的治療，可使波谷 FEV₁ 顯著高於 tiotropium bromide 18 μg 或 vilanterol 25 μg 組。兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量與 umeclidinium 單一療法之間、或兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量之間都沒有統計上顯著的差異。

3. 3 個月運動耐力研究

有 2 項 12 週運動耐力試驗，相較於安慰劑，使用兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量（62.5 μg /25 μg 和 125 μg /25 μg ）時和使用對應劑量的 umeclidinium 和 vilanterol 單一療法時，試驗結束時的波谷 FEV₁ 都顯著（ $p \leq 0.003$ ）獲得改善（共同主要評估指標）。

4. 藥品安全性整理

在 4 項樞紐、為期 6 個月的第 3 期臨床試驗（人數=4,733）以及一項為期 12 個月的雙盲、安慰劑對照之多國安全性試驗中（人數=562），吸入型 umeclidinium/vilanterol 整體而言耐受性良好。在安全性試驗中，治療 1 年後，治療期間出現之不良事件和嚴重不良事件的發生率（分別為 52 至 58% 和 6 至 7%）在所有治療組內（umeclidinium/vilanterol 125 μg /25 μg 、umeclidinium 125 μg 以及安慰劑組）皆相近。

- 四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。
- 五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效果研究可供參考。
- 六、 財務衝擊：廠商估計 umeclidinium/vilanterol 納入健保後之第一年到第五年間，逐年年度藥費約在 4,600 萬元到 1.71 億元間，逐年預算衝擊約介於-100 萬元到 -3,900 萬元間。查驗中心認為廠商假設「健保收載 umeclidinium/vilanterol 只會影響正在接受 tiotropium 藥品 (LAMA) 治療的病人群」恐致廠商估計的年度藥費被低估。查驗中心瞭解 umeclidinium/vilanterol 可能的臨床治療地位多元，難以準確估計 umeclidinium/vilanterol 取代其他現行藥品的數量及年度藥費，但是在預算衝擊的部分，因為 umeclidinium/vilanterol 的每月藥費略低於多數其他現行藥品（僅高於 LABA 單方），故其預算衝擊相對有限。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Anoro Ellipta/Inhalation	Spiriva/Inhalation power, Hard capsule with handihaler device	Spiriva Respimat 2.5mcg, Solution for Inhalation
主成分/含量	Umeclidinium 55/vilanterol 22 mcg	Tiotropium 18 mcg/hard capsule	Tiotropium 2.5mcg/puff, 30 dose/bot
劑型/包裝	口腔吸入劑	口腔吸入劑	口腔吸入劑
WHO/ATC 碼	R03AL03	R03BB04	R03BB04
主管機關許可適應症	慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療	慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)維持治療、降低惡化。	慢性阻塞性肺疾 (包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療
健保給付條件	擬訂中	第 6 節 呼吸道藥物 Respiratory tract drugs, 6.1.吸入劑 Inhalants (如附錄)	第 6 節 呼吸道藥物 Respiratory tract drugs, 6.1.吸入劑 Inhalants (如附錄)
健 給付價	擬訂中	1,502 元	1,690 元
仿單建議劑量與用法	每日吸入一次 umeclidinium 55/vilanterol 22 mcg	每日吸入一次 18 mcg/dose	每日吸入一次 5mcg/dose
療程	持續治療	持續治療	持續治療
每療程花費	擬訂中	每月藥費約 1,502 元	每月藥費約 1,690 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：		

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告 (待審中)
PBAC (澳洲)	至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告 (正進行評估中)。
NICE (英國)	至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告 (正進行評估中)。

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2014 年 4 月併入 CADTH；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。

【安肺樂 易利達 55/22 mcg 乾粉吸入劑】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 103 年 7 月 21 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 為慢性且不可逆的疾病，常具漸進性，其特徵為持續的肺臟呼氣氣流受阻 [1]。世界衛生組織預估2030年，慢性阻塞性肺病將為全球第4大致死疾病 [2]。另外，根據台灣胸腔暨重症加護醫學會在1990至1992年間的調查，台灣40歲以上成年人，慢性阻塞性肺病盛行率約16% [3]。衛生福利部國民健康署統計指出，民國101年我國慢性阻塞性肺病死亡率為每十萬人口27.2人，占全國十大死亡原因第7位 [3]。另外，由1990年到2004年橫跨28國的整合研究以及另一項日本研究，顯示COPD的盛行率在吸菸者與曾吸菸者皆高於未吸菸者、年過四十者高於未滿四十歲者、男性高於女性 [3]。

目前國際診治照護COPD之主要臨床指引為由美國國家心肺及血液研究中心和世界衛生組織（WHO）共同進行的慢性阻塞性肺病全球倡議組織 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)，為增進對COPD的認識，

減少COPD造成的傷害和死亡所發布的GOLD診療指引 (GOLD Guideline)。過去準則主要根據呼吸道阻塞狀況進行分類分期，測量方法單純以肺量計測量第一秒用力吐氣量 (FEV₁)分類，而近期更新的治療準則建議根據症狀對生活品質的影響、呼氣氣流受阻嚴重度的風險、急性惡化之風險等多角度的評估方式。此種分類方法結合共病症的評估，較過去僅使用呼氣氣流受阻程度作為分期標準的單維分期方式更能反映出COPD的複雜性 [1]。2014年全球慢性阻塞性肺病倡議組織 (GOLD) 依病人症狀多寡、肺功能狀況及急性惡化風險高低，將病人分為A、B、C、D四個族群，對於穩定期COPD病人的類別定義及建議的起始藥品治療如下述 [1]：

A 群病人為低風險，輕度症狀。

建議的起始藥品治療，首選藥品為短效抗膽鹼藥品（必要時使用）或短效乙二型交感神經刺激劑（必要時使用）；次要選擇為長效抗膽鹼藥品或長效乙二型交感神經刺激劑，或短效乙二型交感神經刺激劑合併短效抗膽鹼藥品；替代選擇可選擇茶鹼類藥品。

B 群病人為症狀嚴重，但風險仍低。

建議的起始藥品治療，首選藥品為長效抗膽鹼藥品或長效乙二型交感神經刺激劑；次要選擇為長效抗膽鹼藥品和長效乙二型交感神經刺激劑；替代選擇可選擇短效乙二型交感神經刺激劑和/或短效抗膽鹼藥品，或茶鹼類藥品。

C 群病人為症狀輕微，但急性惡化風險高。

建議的起始藥品治療，首選藥品為吸入型類固醇合併長效乙二型交感神經刺激劑或單用長效抗膽鹼藥品；次要選擇為長效抗膽鹼藥品合併長效乙二型交感神經刺激劑或長效抗膽鹼藥品合併磷酸雙酯酶第4型抑制劑或長效乙二型交感神經刺激劑合併磷酸雙酯酶第4型抑制劑；替代選擇可選擇短效乙二型交感神經刺激劑和/或短效抗膽鹼藥品，或茶鹼類藥品。

D 群病人不但症狀嚴重，急性惡化風險亦高。

首選藥品的選擇吸入型類固醇合併長效乙二型交感神經刺激劑和/或單用長效抗膽鹼藥品，以減少急性惡化風險視為首要考量。次要選擇為4種藥品選擇其中3種的合併綜合使用（吸入型類固醇／長效乙二型交感神經刺激劑／長效抗膽鹼藥品/和磷酸雙酯酶4抑制劑），例如吸入型類固醇+長效乙二型交感神經刺激劑和長效抗膽鹼藥物，或吸入型類固醇+長效乙二型交感神經刺激劑和磷酸雙酯酶4抑制劑，或長效抗膽鹼藥物和長效乙二型交感神經刺激劑，或長效抗膽鹼藥物和磷酸雙酯酶4抑制劑；替代選擇可選擇carbocysteine，短效乙二型交感神經刺

激劑和/或短效抗膽鹼藥物，或theophylline類藥物。

COPD評估的目的在決定疾病的嚴重性，對病人健康的影響以及未來發生急性惡化、住院或死亡的風險，以作為治療處置的依據 [1]。由於COPD病人常有共病症，包括心血管疾病、骨骼肌失能、代謝症候群、骨質疏鬆、憂鬱症以及肺癌等，共病症本身即可能造成病人死亡或住院，不因呼氣氣流受阻之輕度、中度或重度而有所差異，因此在評估時需積極找出共病症的存在，並給予適當治療 [1]。

藥品治療可減緩COPD症狀，降低急性惡化的頻率與嚴重度，並改善健康狀態與運動耐受力 [1]。支氣管擴張劑是COPD症狀治療的主要藥品，可用於治療COPD的支氣管擴張劑包括抗膽鹼藥品（長效型/短效型）、乙二型交感神經刺激劑（長效型/短效型）、茶鹼類、類固醇（吸入型/全身性）等藥品，及合併不同機轉、不同作用時間的藥品治療，以增加支氣管擴張程度與減少副作用 [1]。一般而言優先考慮使用吸入型製劑，再依病人對藥品的反應（以症狀緩解與副作用來判斷）和是否容易取得藥品，來決定選用乙二型交感神經刺激劑、抗膽鹼藥品、茶鹼（theophylline）或合併使用 [1]。其他藥品治療包括疫苗（例如流感疫苗能減低COPD病人急性惡化及死亡）、抗生素、祛痰藥品（包括如ambroxol, erdosteine, carbocysteine, iodinated glycerol等）、免疫調節劑、止咳藥及血管擴張劑等，但證據力不一 [1]。而藥品治療目的主要在於預防及控制症狀、減低惡化的頻率和嚴重度、增進健康和增加運動耐受力 [1]。

因此，現有的慢性阻塞性肺病（COPD）治療指引建議，給予單一療法時症狀未充分獲得控制的病人，應併用兩種作用機轉不同的支氣管擴張劑 [1]。相關研究亦指出，併用不同種類支氣管擴張劑（例如併用一種長效抗膽鹼藥品 [LAMA] 和一種長效型乙二型交感神經刺激劑 [LABA]）的臨床試驗證實此療法下，COPD 患者的一秒用力呼氣容積（FEV₁）改善幅度可能會優於單一療法 [4,5]。併用作用機轉不同的長效型支氣管擴張劑，是藉由直接抑制膽鹼受體活性使呼吸道平滑肌出現具有加成性的舒張作用，且同時透過 β₂ 腎上腺素受體路徑對支氣管收縮作用進行功能性拮抗 [6]。膽鹼性神經乃藉由活化呼吸道平滑肌和黏膜下腺中的蕁毒鹼受體，分別施展其支氣管收縮和黏液分泌效果 [6]。

本申請藥品 Anoro Ellipta/Inhalation (umeclidinium 55/vilanterol 22 mcg) 是一種由吸入性長效抗膽鹼藥品/長效型乙二型交感神經刺激劑 (LAMA/LABA) 所組成的複方製劑 [7]。Umeclidinium 為長效型抗膽鹼藥品，為 quinuclidine 衍生物，可競爭性抑制乙醯膽鹼與氣道平滑肌上之蕁毒鹼乙醯膽鹼接受體結合的作用，從而產生支氣管擴張的作用 [7]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本評估藥品 Anoro Ellipta/Inhalation (Umeclidinium 55/vilanterol 22 mcg) 之藥物許可證資料為「慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療」(FDA 藥字第 1025013631 號)。
2. Umeclidinium /vilanterol 之 ATC code 為 R03AL03，屬於 adrenergics in combination with anticholinergics 類別，ATC 分類同屬於 R03AL 者且國內已上市者有，fenoterol/ipratropium bromide (R03AL01)、salbutamol/ipratropium bromide (R03AL02) 及與本申請藥品同為 LAMA/LABA 所組成的複方製劑 glycopyrronium bromide/ indacaterol maleate (R03AL04) (健保尚未收載)。而本申請藥品 umeclidinium /vilanterol 與 tiotropium (R03BB04) HandiHaler (吸入性長效型抗膽鹼藥品，LAMA) 有直接比較研究 [8]。
3. 以「COPD」或「慢性阻塞性肺部疾病」作為關鍵字於行政院衛生福利部食品藥物管理署網頁查詢，治療疾病之藥品成分有「salmeterol xinafoate」、「salmeterol xinafoate /fluticasone propionate」、「formoterol fumarate dihydrate」、「formoterol fumarate dehydrate /fudasonide」、「indacaterol maleate」、「ipratropium bromide」、「salbutamol」、「tiotropium」、「formoterol fumarate dehydrate & budesonide」、「glycopyrronium」及「roflumilast」及「glycopyrronium bromide/ indacaterol maleate」等單複方藥品 [9]。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之主要藥品 [9-11]

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 ^a
R03BB04 Tiotropium	慢性阻塞性肺疾 (包括慢性支氣管炎及肺氣腫) 之維持治療。	口腔吸入劑	2.5mcg, solution for inhalation; or 18µG, inhalation power, hard capsule with handihaler device	依我國許可適應症內容
R03BB06 Glycopyrronium bromide	慢性阻塞性肺疾之維持治療	吸入用膠囊劑	50 mcg/cap, inhalation powder hard capsules	依我國許可適應症內容
R03AL01	下列支氣管痙攣疾患之預	噴霧劑	Ipratropium 40	依我國許

^a 第 6 節 呼吸道藥物 Respiratory tract drugs, 6.1.吸入劑 Inhalants (如附錄)

Ipratropium/fenoterol	防和治療、支氣管氣喘、阻塞性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣腫和伴支氣管痙攣之肺支氣管障害		mcg/dose/ fenoterol 100 mcg/dose; Ipratropium 40 mcg/dose/ fenoterol 50 mcg/dose	可適應症 內容
R03AL02 Ipratropium/ Salbutamol	支氣管痙攣併發中度到重度之慢性阻塞性肺疾病，需一種以上支氣管擴張劑治療者。或用於治療阻塞性呼吸道疾病併發的可逆性支氣管痙攣，需要一種以上支氣管擴張劑治療者。	口腔氣化 噴霧劑 口腔吸入 劑	Ipratropium 0.5 mg/dose/ Salbutamol 2.5 mg/dose; Ipratropium 20 mcg/dose/ Salbutamol 120 mcg /dose;	依我國許 可適應症 內容
R03AL04 Glycopyrronium bromide/ indacaterol maleate	慢性阻塞性肺疾之維持治療	吸入劑	每粒膠囊含有 143 ug indacaterol maleate 相當於 110 ug indacaterol，及 63 ug glycopyrronium bromide 相當於 50 ug glycopyrronium。	尚未收載
R03AK06 Salmeterol/fluticasone	可逆性呼吸道阻塞疾病 (ROAD) 之常規治療，包括適合使用支氣管擴張劑及皮質類固醇組合療法之患有氣喘的兒童與成人。這可能包括：正在使用長效乙型作用劑 (β -agonist) 及吸入型皮質類固醇之有效維持劑量的患者。正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之患者。接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之患者。嚴重慢性	吸入劑	Accuhaler ^b Evohaler ^c	依我國許 可適應症 內容

^b FLUTICASONE 125 (250) MCG/DOSE + SALMETEROL 25 (50) MCG/DOSE; FLUTICASONE 50 (100) MCG/DOSE + SALMETEROL 25 (50) MCG/DOSE

^c FLUTICASONE 50 (100) MCG/DOSE + SALMETEROL 25 (50) MCG/DOSE; FLUTICASONE 125 (250) MCG/DOSE + SALMETEROL 25 (50) MCG/DOSE, 口鼻噴霧/吸入劑, 120.00 (60.00) DOSE, 18MG; FLUTICASONE 250 (500) MCG/DOSE + SALMETEROL 25 (50) MCG/DOSE

	阻塞性肺部疾病 (FEV1<50% 預期值, FEV1/FVC<70%) 之維持治療, 包括慢性支氣管炎和肺氣腫。			
R03AK07 Formoterol/budesonide	氣喘適合使用類固醇及長效β2 作用劑(β2-agonist) 合併治療的支氣管氣喘 (bronchial asthma)。慢性阻塞性肺部疾病患有較嚴重之慢性阻塞肺疾 (FEV1 少於預測值之50%) 及有反覆惡化病史, 已定期使用長效型支氣管擴張劑而仍有嚴重症狀病患之治療。	吸入劑	Formoterol 4.5 mcg /80 mcg/dose budesonide; Formoterol 4.5 mcg /160 mcg/dose budesonide; Formoterol 4.5 mcg /320 mcg/dose budesonide;	依我國許可適應症內容
R03AK08 Formoterol/ beclomethasone	氣喘。適合使用類固醇及長效beta-2 作用劑(beta-2 agonist) 合併治療的支氣管氣喘 (bronchial asthma)。慢性阻塞性肺部疾病 (COPD): 患有較嚴重之慢性阻塞肺疾 (FEV1 少於預測值之50%) 及有反覆惡化病史, 已定期使用長效型支氣管擴張劑, 而仍有嚴重症狀病患之治療。	吸入劑	Formoterol 6 mcg/dose/ beclomethasone 100mcg/dose	依我國許可適應症內容
R03AC02 Salbutamol sulfate	支氣管氣喘、慢性阻塞性肺疾	吸入劑	50-400 mcg/dose 1.0 to 2.0 mg/mL	依我國許可適應症內容
R03AC12 Salmeterol xinafoate	治療可逆性呼吸道阻塞 (包括夜間型氣喘及預防運動引起的支氣管痙攣)、特別是針對需長期接受經常性支氣管擴張劑治療的患者、這類患者亦須使用經常性且適當劑量的吸入性抗發炎劑 (如皮	吸入劑	50 mcg/dose rotadisks 25 mcg/dose evohaler 50 mcg/dose accuhaler	依我國許可適應症內容

	質類固醇以及用於兒童的 sodium cromoglycate)或口服皮質類固醇。成人慢性阻塞肺部疾病(COPD)。			
R03AC13 Formoterol fumarate dihydrate	治療可逆性呼吸道阻塞(包括夜間氣喘及預防運動引起的支氣管痙攣)。特別是針對需長期接受經常性支氣管擴張劑治療的患者。這類患者亦須使用經常性且適當劑量的吸入性抗發炎劑(如皮質類固醇及用於兒童的 sodium cromoglycate)或口服皮質類固醇。成人慢性阻塞肺部疾病(COPD)。及當氣喘患者使用適當之類固醇治療後,尚無法獲得充分之控制時,用來解除其支氣管阻。	吸入劑	4.5 mcg/dose; 9.0 mcg/dose	依我國許可適應症內容
R03AC18 Indacaterol maleate	慢性阻塞性肺疾之維持治療。	吸入劑	150 mcg/dose	依我國許可適應症內容
R01 AX03 R03 BB01 Ipratropium bromide	支氣管痙攣併發中度到重度之慢性阻塞性肺疾病,需一種以上支氣管擴張劑治療者。或 慢性阻塞性支氣管炎、支氣管氣喘。或 用於治療阻塞性呼吸道疾病併發的可逆性支氣管痙攣需要一種以上支氣管擴張劑治療者。	口腔氣化噴霧劑、 口腔噴霧劑、 口腔吸入劑等	20 mcg/dose 等	依我國許可適應症內容
R03DX07 Roflumilast	適用於重度慢性阻塞性肺疾(使用支氣管擴張劑後FEV1 低於預期數值的50%),並伴隨頻繁惡化病史的成年慢性支氣管炎患	膜衣錠	500 mcg/tab	尚未收載

	者，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療。			
--	---------------------	--	--	--

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 6 月 23 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 6 月 23 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 6 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。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告 (待審中)。

(二)PBAC (澳洲)

至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告 (正進行評估中)。

(三)NICE (英國)

至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告 (正進行評估中)。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告 (正進行評估中)。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者
Intervention	吸入型 umeclidinium/vilanterol
Comparator	無設限
Outcome	波谷一秒用力呼氣容積 (波谷 FEV ₁ [trough EFV ₁]) 的平均值。耐力折返行走測試 (endurance shuttle walk test) 中運動耐受時間 (exercise endurance time, EET)
Study design	隨機分派試驗、系統性文獻回顧文獻及統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 6 月 26 日，以 (umeclidinium and vilanterol and chronic obstructive pulmonary disease and randomized)^d 做為關鍵字進行搜尋。

^d ("GSK573719"[Supplementary Concept] OR "GSK573719"[All Fields] OR "umeclidinium"[All Fields]) AND ("vilanterol"[Supplementary Concept] OR "vilanterol"[All Fields]) AND ("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All

(2) 搜尋結果

在結果部分，針對「慢性阻塞性肺病 (COPD)」部分搜尋，共有 7 項第 3 期臨床試驗針對 COPD 病人，每日投予 1 次吸入型 umeclidinium/vilanterol 的安全與療效評估 [8,12-15]。其中，有 4 項之主要樞紐、24 週、雙盲、安慰劑對照 (人數 = 1,532 [12] 和 1,489 [13,14]) 或活性藥品對照 (人數 = 843 [16] 和 869 [17])^e 的多國試驗 [8]，而另外有 2 項 12 週、雙盲、交叉、多國、運動耐力試驗 (人數 = 349 [NCT01328444] 和 308 [NCT01323660] [15])，及 1 項評估在 12 個月治療期間給予 umeclidinium/vilanterol 的安全性試驗結果 [18]。因在已發表資料有限的情況下，試驗結果則部分擷取自美國食品藥物管理局新藥申請 (US FDA New Drug Application) 資料庫 [14]。上述第 3 期試驗收納中至重度 COPD 的成年 (≥40 歲) 患者 [12,13,15,16]。第 3 期上市申請試驗採用的 umeclidinium/vilanterol 劑量，則是以數項在 COPD 患者中進行的第 2 期劑量測定試驗 (dose-ranging studies) 之結果為依據；第 2 期試驗決定每日 1 次的用藥頻率下，umeclidinium 的最佳劑量為 62.5 和 125 µg，而 vilanterol 方面則為 25 µg [14]。所有藥品皆經由乾粉吸入器，以每日一次的頻率 [12,13,15,16]。

樞紐試驗

在 4 項主要樞紐試驗的主要療效評估指標為：第 169 天的用藥前測得之波谷一秒用力呼氣容積 (波谷 FEV₁) 的平均值 [12-14,16]。在運動耐力試驗中，共同主要評估指標為試驗結束時 (即第 84 天用藥前) 的波谷 FEV₁，以及耐力折返行走測試 (endurance shuttle walk test) 中運動耐受時間 (exercise endurance time, EET) 從基期到試驗終點的變化 [17]。所有分析的進行對象均為意圖治療 (intent-to-treat) 族群。

結果

在結果部分的整理分為：(1) 與安慰劑比較；(2) 與活性藥品對照 tiotropium 直接比較研究；(3) 2 項佐證性的 3 個月運動耐力研究；(4) 安全性相關研究結果；及 (5) 進行中的臨床試驗。各項重點摘要如後：

A. 與安慰劑比較 [12] (表四、表五-1)

- 第 169 天時波谷 FEV₁ 的最小平方平均值 (least-squares mean, LSM) 變化，在 umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg (人數=413)、umeclidinium 62.5 µg (人數=418)、vilanterol 25 µg (人數=421) 及安慰劑 (人數=280) 各組內分別為 0.171、0.119、0.076 及 0.004 L (以 umeclidinium/vilanterol 比上活性單一療法組和安慰劑時， $p < 0.001$) [12]。

Fields])

^e 納入意圖治療族群

- Umeclidinium 或 vilanterol 單一療法在改善波谷 FEV₁ 方面，都比安慰劑顯著（p 值均<0.001）來得有效 [12] (表五-1)。
- 次要和其他評估指標（包括 24 週時用藥後 0 到 6 小時內加權平均 FEV₁、其他時間點的波谷 FEV₁、連續 FEV₁ 以及波峰 FEV₁）也支持主要評估指標的分析結果 [12,14] (表五-1)。

小結

- 在樞紐安慰劑對照試驗中，兩種劑量的 umeclidinium/vilanterol（62.5 µg/25 µg 和 125 µg/25 µg）均使 24 週時的 FEV₁ 顯著（p < 0.001）優於安慰劑組，也優於相同劑量下的個別單方藥品 [12-14] (表五-1)。

B. 與 tiotropium 直接比較研究 [8,16,17]

Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials [8]

本申請藥品與 tiotropium 直接比較研究有兩項（試驗1及試驗2），其中，試驗所納入受試資格的條件為病人須≥40歲，且根據美國胸腔學會和歐洲呼吸學會的定義（ATS-ERS [19]），患有中至極重度慢性阻塞性肺病（COPD）（排除 GOLD 評估類別的 B 或 D 類的病人）[8]。

納入條件包括：

根據 ATS-ERS [19] 的定義，具有已確立的 COPD 臨床病史；目前或先前有吸菸習慣且抽菸史≥10 包年數；給予 salbutamol 後的 FEV₁：用力肺活量（FVC）比小於 0.70，且給予 salbutamol 後的 FEV₁ ≤ 正常預測值的 70%；且第 1 次試驗回診時修訂版醫學研究委員會呼吸困難程度計分量表（Medical Research Council [MRC] Dyspnoea Scale [20]）分數 ≥2 分。

排除條件包括：

第 1 次試驗回診前 12 週內曾因 COPD 或肺炎住院。因此，病人屬於 GOLD 評估類別的 B 或 D 類 [1]。病人目前若有氣喘或其他已知呼吸疾患的診斷，即排除於試驗之外。

隨機分派及盲性方式

病人以 1:1:1:1 的比例被隨機分派至 umeclidinium 125 µg/vilanterol 25 µg 組（實際給予劑量分別為 113 µg umeclidinium 和 22 µg vilanterol）、umeclidinium 62.5 µg /vilanterol 25 µg 組（給予劑量分別為 55 µg 和 22 µg）、tiotropium 18 µg 組（給予劑量為 10 µg），以及 vilanterol 25 µg（試驗 1；給予劑量 22 µg）或 umeclidinium 125 µg（試驗 2；給予劑量 113 µg）組，且全部皆以乾粉吸入器經口給藥。

上述試驗採用雙虛擬（double-dummy）的給藥設計，因此病人會獲得兩種吸入

器，一種含有活性藥品而另一種含有安慰劑^f。

給藥方式

所有試驗藥品皆為每天給予一次，持續 24 週。該試驗採用雙虛擬的設計，因為試驗內容包含以 ELLIPTA 乾粉吸入器和 HandiHaler 乾粉吸入器給藥的過程。採用 tiotropium 膠囊或對應之安慰劑膠囊，係以 HandiHaler 乾粉吸入器於每天早上給予一次，而 umeclidinium / vilanterol、umeclidinium、vilanterol 或對應之安慰劑則以 ELLIPTA 乾粉吸入器於每天早上給予一次。所有病人每天早上都會從 HandiHaler 乾粉吸入器吸入一劑，也會從 ELLIPTA 乾粉吸入器吸入一劑（一劑為活性藥品，另一劑為安慰劑）。試驗導入期和治療期全程中，皆允許以 salbutamol 緩解症狀，但接受肺量計檢查前至少 4 小時內須暫停使用 salbutamol。另外也允許病人以最高每日 1000 µg 之 fluticasone propionate 或等效藥品的穩定劑量，使用吸入型皮質類固醇。病人若滿足任何一項預設之退出條件（包括發生 COPD 惡化），即須退出試驗。

療效評估指標

主要評估指標：兩試驗的主要評估指標都是第 169 天的波谷 FEV₁（前一天用藥的 23 和 24 小時後測得之 FEV₁ 數值的平均）。次要評估指標為第 168 天用藥後 0 至 6 小時內的加權平均 FEV₁ (weighted mean FEV₁)。其他肺功能評估指標包括：其他時間點的波谷 FEV₁ 和用藥後 0-6 小時內加權平均 FEV₁、第 168 天用藥後 0 至 6 小時內的波峰 FEV₁、第 169 天的波谷 FVC、第 1 天用藥後 0 至 6 小時內 FEV₁ 上升幅度 ≥12% 且相較於基期上升 ≥0.200 L 的病人比例，以及第 169 天時波谷 FEV₁ 相較於基期上升 ≥0.100 L 的病人比例。

其他次要療效指標：（於基期時及試驗全程中評估）包括過渡呼吸困難指數（transition dyspnoea index, TDI）病灶分數 [21]；TDI 反應者（定義為 TDI 病灶分數 ≥1 單位的病人）的比例；日常活動時呼吸急促（Shortness of Breath with Daily Activity, SOBDA）日誌分數 [22-24]；SOBDA 反應者（定義為相較於基期下降 ≥0.1 單位）的比例；St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, 一種健康相關生活品質的指標) [25]；SGRQ 反應者（定義為 SGRQ 總分相較於基期下降 ≥4 單位）的比例；救援用 salbutamol 的使用狀況（未使用救援藥品的天數比例，以及平均每日吸藥次數）。

結果

- 在試驗 1 於 2011 年 3 月 21 日和 2012 年 4 月 24 日之間招收的 1141 名病人

^f所有病人和醫師在試驗期間都不清楚分派到的治療為何。不過，tiotropium 膠囊上有安慰劑膠囊所沒有的商標，雖然兩者的顏色十分相近。由於兩試驗都採用平行分組的設計，因此對於每一位病人而言，膠囊種類在整個試驗期間均保持一致。Tiotropium 和安慰劑的包裝外層會包上不透明的外標籤，藉此遮蔽 tiotropium 包裝上的資訊。HandiHaler 乾粉吸入器外層也會包上標籤，以遮蔽吸入器上用以識別的標記。

中，接受隨機分派者有 846 人、納入意圖治療族群中者有 843 人^g，而完成試驗者有 696 人（83%）（退出試驗人數最少的組別為 tiotropium 組和 umeclidinium 62.5 µg/vilanterol 25 µg 組）。

- 在試驗 2 中，有 1191 名病人於 2011 年 3 月 21 日和 2012 年 4 月 10 日之間進入試驗；接受隨機分派者有 872 人、納入意圖治療族群中者有 869 人，而完成試驗者有 670 人（77%）。退出試驗人數最少的組別為 tiotropium 組。就兩試驗整體而言，符合試驗計畫明定之退出條件的病人人數是以 umeclidinium 125 µg /vilanterol 25 µg 組高於任何其他治療組。

主要評估指標第 169 天的波谷 FEV₁ 比較結果

- 在試驗 1 中，以兩種 umeclidinium 劑量/vilanterol 時，第 169 天的波谷 FEV₁ 均顯著優於 tiotropium 18 µg 和 vilanterol 25 µg 單一療法。在所有其他回診中也觀察到顯著的改善效果（ $p < 0.01$ ）（表五-1）。
- 在試驗 2 中，以 umeclidinium 125 µg/vilanterol 25 µg 時，第 169 天的波谷 FEV₁ 顯著優於 tiotropium 18 µg，但未顯著優於 umeclidinium 125 µg 單一療法。該試驗的結果指出 umeclidinium 62.5 µg / vilanterol 25 µg 組第 169 天時的波谷 FEV₁ 優於 tiotropium 18 µg 組，但並未優於 umeclidinium 125 µg 單一療法（表五-1）。
- 在兩試驗的波谷 FEV₁ 彙整分析中，該試驗結果指出在第 169 天時 umeclidinium 125 µg / vilanterol 25 µg 組優於 tiotropium 18 µg（0.080 L [95% CI : 0.044 to 0.116 ; $p < 0.0001$]），而 umeclidinium 62.5 µg /vilanterol 25 µg 組也優於 tiotropium 18 µg 組（0.075 L [0.039 to 0.110 ; $p < 0.0001$]）。

第 168 天用藥後 0 至 6 小時內的加權平均 FEV₁ 比較結果

- 在試驗 1 中第 168 天用藥後 0 至 6 小時內的加權平均 FEV₁ 方面，兩種 umeclidinium 劑量/ vilanterol 時，都顯著優於 tiotropium 18 µg 組和 vilanterol 25 µg 組。在試驗 2 中，該試驗的結果指出兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量都優於 tiotropium 18 µg 組。
- 在兩試驗中 0 至 6 小時內加權平均 FEV₁ 的彙整分析中，第 168 天時 umeclidinium 125 µg/ vilanterol 25 µg 組優於 tiotropium 18 µg 組（0.09 L [95% CI : 0.056 to 0.126 ; $p < 0.0001$]），而 umeclidinium 62.5 µg/vilanterol 25 µg 組也優於 tiotropium 18 µg 組（0.084 [0.049 to 0.118 ; $p < 0.0001$]）。

第 168 天時用藥後 0 至 6 小時內波峰 FEV₁ 相較於基期的改善幅度方面

- 在試驗 1 中，結果指出在第 168 天時波峰 FEV₁ 相較於基期的改善幅度方面，兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量都顯著優於 tiotropium 18 µg 和 vilanterol 25

^g但有 20 名由 040688 號試驗主持人所招募的病人，因違反藥品優良臨床試驗規範而被排除於療效分析之外

µg 單一療法。

- 波峰 FEV₁ 的點估計值方面，試驗 2 中兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量都大於 tiotropium 18 µg 和 umeclidinium 125 µg 單一療法，但這些差值的 p 值(均 <0.05)。
- 在大多數其他的肺功能評估指標上，兩試驗中兩種 umeclidinium /vilanterol 劑量均優於 tiotropium 18 µg 組。

針對第 1 天用藥後 0 至 6 小時內 FEV₁ 上升幅度 ≥12% 且相較於基期上升 ≥ 0.200 L 的比較結果

- 在試驗 1 中，兩個 umeclidinium /vilanterol 組的病人在第 1 天用藥後 0 至 6 小時內 FEV₁ 上升幅度 ≥12% 且相較於基期上升 ≥0.200 L 之次要療效指標部分，均顯著高於 tiotropium 18 µg 組和 vilanterol 25 µg 組^h。
- 在試驗 2 方面，umeclidinium 125 µg /vilanterol 25 µg 組的病人在第 1 天用藥後 0 至 6 小時內 FEV₁ 上升幅度 ≥12% 且相較於基期上升 ≥0.200 L 之次要療效指標部分，亦高於 tiotropium 18 µg 組和 umeclidinium 125 µg 組；umeclidinium 62.5 µg / vilanterol 25 µg 組病人在第 1 天用藥後 0 至 6 小時內 FEV₁ 上升幅度 ≥12% 且相較於基期上升 ≥0.200 L 之次要療效指標部分，顯著優於 tiotropium 18 µg 組ⁱ。

針對在第 169 天的波谷 FEV₁ 相較於基期至少上升 0.100 L 的比較結果

- 在試驗 1 中，兩個 umeclidinium / vilanterol 組的病人在第 169 天的波谷 FEV₁ 相較於基期至少上升 0.100 L 的 odds，乃顯著高於 tiotropium 18 µg 組，但只有 umeclidinium 62.5 µg /vilanterol 25 µg 組病人的 odds 高於 vilanterol 25 µg 組。
- 在試驗 2 中，umeclidinium 125 µg / vilanterol 25 µg 組病人達成此門檻的 odds 高於 tiotropium 18 µg 組和 umeclidinium 125 µg 組，但 umeclidinium 62.5 µg / vilanterol 25 µg 組病人則未高於此兩組。

小結

在樞紐活性藥品對照試驗中的 24 週時，umeclidinium/vilanterol 125 µg/25 µg 或 62.5 µg/25 µg 的治療，可使波谷 FEV₁ 顯著 (p < 0.02) 高於 tiotropium bromide 18 µg 或 vilanterol 25 µg 組。兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量與 umeclidinium 單一療法之間、或兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量之間都沒有統計上顯著的差異

^h病人在第 1 天用藥後 0 至 6 小時內 FEV₁ 上升幅度 ≥12% 且相較於基期上升 ≥0.200L 之次要療效指標部分，umeclidinium 62.5µg / vilanterol 25 µg 組相較於 tiotropium 18 µg 組之勝算比 (odds ratio) 為 2.5 (1.7 to 3.7; p<0.0001)。

ⁱ Umeclidinium 62.5 µg / vilanterol 25 µg 組 vs. tiotropium 18 µg 組，odd ratio: 2.1 (1.4 to 3.1; p=0.0002); umeclidinium 62.5 µg / vilanterol 25 µg 組 vs. umeclidinium 125 µg 組，odd ratio: 1.3 (0.9 to 2.0; p=0.10)。

[17]。

討論

1. 這 2 項隨機分派、平行分組、活性藥品對照試驗的結果顯示，以每天一次的 umeclidinium/vilanterol 進行治療時，COPD 患者的肺功能改善較僅接受 tiotropium 單一療法時佳，且兩種療法的安全性特性相近。
2. 使用併用療法時的肺功能也顯著優於 vilanterol 單一療法。此研究結果並未顯示 umeclidinium/ vilanterol 療法在主要以波谷 FEV₁ 為療效指標上顯著優於 umeclidinium 單一療法，但在其他肺功能評估指標上，併用療法的改善幅度較大。
3. 在試驗 2 中，在第 169 天的波谷 FEV₁ 上，都可以觀察到 umeclidinium 125 µg/vilanterol 25 µg 組顯著優於 tiotropium 組。Umeclidinium 62.5 µg /vilanterol 25 µg 組與 tiotropium 組在第 169 天之波谷 FEV₁ 上的差異，在試驗 1 中也達到顯著，而在試驗 2 中則觀察到改善現象。
4. 在這 2 項試驗中，所有療法都在呼吸困難症狀（以 TDI 測得）上產生有意義的改善效果，且同一名病人相較於基期的上升量大於 1.0 的最小臨床重要差異（minimal clinically important difference, MCID）[26]。所有療法也都在健康相關生活品質（以 SGRQ 測得）上產生有意義的改善效果。TDI 的結果也獲得 SOBDA 日誌分數的佐證（此項療效指標可測量與日常活動有關的呼吸困難 [22]）。在 TDI、SGRQ 或 SOBDA 分數上均未觀察到療法之間的差異。不過，這 2 項試驗的檢定力並不足以在前述評估指標上偵測治療組之間的差異。
5. 在試驗 2 中，相較於 tiotropium 18 µg，umeclidinium 125 µg / vilanterol 25 µg 可降低救援用 salbutamol 的用量，而 umeclidinium 62.5 µg/vilanterol 25 µg 在試驗 1 中也有同樣效果，顯示 umeclidinium /vilanterol 療法比 tiotropium 18 µg 更能改善病人的症狀。
6. 在 2 項試驗中，該試驗在 COPD 惡化風險上均未觀察到治療組之間有任何顯著差異。兩項試驗曾證實 LAMA 療法比長效型 β 腎上腺素受體促效劑（LABA）療法更能有效減少惡化事件 [31,32]。其次，在另一項試驗中 [33]，試驗主持人指出 LAMA/LABA 的併用在減少惡化事件上並未優於 LAMA 單一療法。然而，這 2 項試驗並非專為檢視 umeclidinium / vilanterol 療法對 COPD 惡化之影響而設計。未來仍需要執行檢定力足以偵測 LAMA/LABA 的併用療法是否相較於 LAMA 單一療法帶來任何額外益處，且以惡化事件作為主要評估指標的試驗，才能針對 umeclidinium / vilanterol 療法是否比長效型支氣管擴張劑單一療法更能有效減少惡化事件的問題獲得明確的答案。
7. 在各試驗中，不良事件的發生率在不同療法之間相近。檢視兩試驗族群時，該試驗在同時罹患之內科疾患和非 COPD 相關藥品治療的使用狀況上觀察到差異的存在，這可能可以解釋為何試驗 2 所通報的不良事件比試驗 1 來得多。其他抗膽鹼效果（如尿液滯留和眼部疾患）和 β₂ 腎上腺素受體促進效果（如

電解質失衡和顫抖)在使用任何療法的病人中發生率不到 3%，而且在不同治療組之間發生率相近。口乾(可伴隨吸入型抗膽鹼藥品的使用而出現 [34])在所有治療組內的發生率都很低。沒有任何一種療法對脈搏速率、血壓或心電圖參數造成顯著的影響。這 2 項試驗的安全性數據僅收集 6 個月(亦即在介入治療期間收集);未來還需要針對臨床實務族群進行試驗,以進一步評估 umeclidinium / vilanterol 的長期安全性。

8. 關於此試驗,其中一項限制在於並不清楚併用藥品(例如救援用的 salbutamol)所帶來的影響,雖然這樣的處境在臨床實務上相當常見,而且此問題為 COPD 試驗設計中典型的特色。未來仍有必要進行進一步的分析,以判定 LAMA/LABA 併用療法(如 umeclidinium / vilanterol)對肺功能的影響是否能轉化成病人自評臨床療效指標的改善現象。

佐證性 3 個月運動耐力研究

有 2 項 12 週運動耐力試驗 [14,15],相較於安慰劑,使用兩種 umeclidinium/vilanterol 劑量(62.5 µg/25 µg 和 125 µg/25 µg)時和使用對應劑量的 umeclidinium 和 vilanterol 單一療法時,試驗結束時的波谷 FEV₁ 都顯著 ($p \leq 0.003$) 獲得改善(共同主要評估指標) [14,15] (表五-2)。

不過, NCT01323660 和 NCT01328444 兩試驗中僅有一項 (NCT01323660) 顯示使用 umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg 或 125 µg/25 µg 時,12 週時的用藥 3 小時後的運動耐力時間 (EET) 在統計上顯著優於安慰劑組(共同主要評估指標)。在 NCT01323660 試驗中,12 週時運動耐力時間 (EET) 相較於基期的 LSM (least square mean) 變化量方面,umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg 組和 125 µg/25 µg 組與安慰劑組之間的校正後差值分別為 69.4 秒和 65.8 秒(相較於安慰劑, p 值均 ≤ 0.005)。在運動耐力時間 (EET) 從基期到第 12 週的變化上,併用療法和單一療法組之間並無顯著差異 [14,15]。

藥品安全性整理

在 4 項樞紐、6 個月、第 3 期臨床試驗(人數 = 4,733)以及一項 12 個月、雙盲、安慰劑對照、多國安全性試驗中 (NCT01316887; 人數 = 562) [18,35],吸入型 umeclidinium/vilanterol 整體而言耐受性良好 [18,35]。在這些試驗和另外 9 項時間較短的試驗中,有 1,124 人曾施用至少一劑 umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg,而有 1,330 人曾施用至少一劑 umeclidinium/vilanterol 125 µg/25 µg [35]。在 9 項較短期試驗所通報的不良反應,係與 6 個月和 12 個月試驗所觀察到的不良反應一致。

在 4 項樞紐 6 個月試驗中,發生在 umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg 組病人(人數 = 842)身上的最常見不良反應(亦即發生率 $\geq 1\%$,且在 umeclidinium/vilanterol 組內比在安慰劑組內常見者)為咽炎(2%,安慰劑組 [人數 = 555] 為 $<1\%$)、

腹瀉 (2% 比 1%)、肢體疼痛 (2% 比 1%)、鼻竇炎 (1% 比 <1%)、下呼吸道感染 (1% 比 <1%)、便秘 (1% 比 <1%)、肌肉痙攣 (1% 比 <1%)、頸部疼痛 (1% 比 <1%) 以及胸痛 (1% 比 <1%) [35]。上述不良事件在 umeclidinium 62.5 µg (人數 = 418) 和 vilanterol 25 µg (人數 = 1,034) 單一療法組內的發生率均 ≤2%。

在安全性試驗中，治療 1 年後，治療期間出現之不良事件和嚴重不良事件的發生率 (分別為 52 至 58% 和 6 至 7%) 在所有治療組內 (umeclidinium/vilanterol 125 µg/25 µg、umeclidinium 125 µg 以及安慰劑組) 皆相近 (僅摘要發表) [18]。在上述所有治療組內，治療期間出現之不良事件中最常見者為頭痛 (8 至 11%)。生命徵象或實驗室檢驗結果方面並未出現臨床上重大的影響：心房性心律不整的發生率在 umeclidinium/vilanterol 組內和安慰劑組內相近 [18]。發生率 ≥1% 且發生率高於安慰劑組的不良反應為：頭痛、背痛、鼻竇炎、咳嗽、泌尿道感染、關節痛、噁心、眩暈、腹痛、肋膜痛、病毒性呼吸道感染、牙痛以及糖尿病 [35]。

進行中的臨床試驗

- 一項進行中 (NCT01822899) 和兩項預定進行的 12 週、雙盲、多國、第 3 期試驗 (其中一項正在招募受試者 [NCT01817764] 而另一項尚未開始招募 [NCT01879410]) 將在 COPD 患者中，評估 umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg 相較於 fluticasone propionate/salmeterol 的療效 [36]。
- 一項 4 週、雙盲、交叉、第三期試驗 (NCT01491802) (目前正在招募受試者) 目前正在加拿大進行，目的是在 GOLD 第 2 期 COPD 患者中，以 umeclidinium 125 µg 單一療法作為比較基準，評估 umeclidinium/vilanterol 125 µg/25 µg 併用療法對運動性呼吸困難、運動耐力和神經化學耦合作用 (neurochemical coupling) 的影響 [36]。
- 一項 12 週、多國、第 3 期試驗 (NCT01899742) (尚未開始招募受試者) 將在接受 tiotropium bromide 單一療法時仍有症狀的 COPD 患者中，評估 umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg 相較於 tiotropium bromide 單一療法的療效 [36]。

表四 臨床試驗之設計與病人資訊比較 [8, 14]

作者 年代 Study ID year	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件
		收納病人 總數	試驗組治療	實際治療 /收納	納入
Pivotal bronchodilator (or lung function) efficacy and safety studies -- COPD patients					
Study 113373 [Mar 2011-Apr 2012] [12]	安慰劑 對照，24 週	1532	Umec/VI 62.5/25 QD	413	- 大於等於40歲 - COPD by ATS criteria
			Umec 62.5 QD	418	
			VI 25 QD	421	
			安慰劑組	280	
Study 113361 [Mar 2011-Sep 2012] [13,14]	安慰劑 對照，24 週	1489	Umec/VI 125/25 QD	403	-大於等於40歲 - COPD by ATS criteria
			Umec 125 QD	407	
			VI 25 QD	404	
			安慰劑組	275	
Study 113360 [Mar 2011-Apr 2012] [16]	活性對 照，24 週	843	Umec/VI 125/25 QD	214	-大於等於40歲 - COPD by ATS criteria
			Umec/VI 62.5/25 QD	212	
			VI 25 QD	209	
			Tiotropium 18 QD	208	
Study 113374 [2009-2011] [17]	活性對 照，24 週	869	Umec/VI 125/25 QD	215	-大於等於40歲 - COPD by ATS criteria
			Umec/VI 62.5/25 QD	217	
			Umec 125 QD	222	
			Tiotropium 18 QD	215	
Exercise endurance efficacy and safety studies -- COPD patients					
Study 114417 [Mar 2011-Jun 2012]	安慰劑 對照，12 週	641	Umec/VI 125/25 QD	144	-大於等於40歲 - COPD by ATS criteria
			Umec/VI 62.5/25 QD	152	
			Umec 125 QD	50	
			Umec 62.5 QD	49	
			VI 25 QD	76	
			安慰劑組	170	
Study 114418	安慰劑	554	Umec/VI 125/25 QD	128	-大於等於40歲

[Mar 2011-July 2012]	對照，12週		Umec/VI 62.5/25 QD	130	- COPD by ATS criteria
			Umec 125 QD	41	
			Umec 62.5 QD	40	
			VI 25 QD	64	
			安慰劑組	151	
Safety study -- COPD patients					
Study 113359 [Jan 2011-July 2012]	安慰劑 對照，52週	562	Umec/VI 125/25 QD	226	-大於等於40歲 - COPD by ATS criteria
			Umec 125 QD	227	
			安慰劑組	109	
<p>* Study ID shown (top to bottom) as GSK's study number, as referenced in the proposed Anoro Ellipta product label, and [month and year study started-completed]; † XO=cross over, PG=parallel group; ‡Umec=umeclidinium in Ellipta device; VI=vilanterol in Ellipta device</p>					

表五-1 研究結果療效之比較資訊 (Bronchodilator studies; Mean change from baseline in trough FEV1 at day 169 [ITT population]) [8, 14]

Treatment	人數	Change (L)	Diff vs. comp † (95% CI)	P 值	Diff vs. treatment ‡ (95% CI)	P 值
與安慰劑組之比較試驗 (Study 113373) [Mar 2011-Apr 2012] [12]						
Umeq/VI 62.5/25 QD	413	0.20	0.17 (0.13, 0.21)	<0.001	-	-
Umeq 62.5 QD	418	0.17	0.12 (0.08, 0.16)	<0.001	0.05 (0.02, 0.09)	<0.001
VI 25 QD	421	0.08	0.07 (0.03, 0.11)	<0.001	0.10 (0.06, 0.13)	<0.001
安慰劑組	280	0.00	-	-	0.17 (0.13, 0.21)	<0.001
與安慰劑組之比較試驗 (Study 113361) [Mar 2011- Sep 2012] [13,14]						
Umeq/VI 125/25 QD	403	0.20	0.24 (0.20, 0.28)	<0.001	-	-
Umeq 125 QD	407	0.13	0.16 (0.12, 0.20)	<0.001	0.08 (0.05, 0.11)	<0.001
VI 25 QD	404	0.09	0.12 (0.09, 0.16)	<0.001	0.11 (0.08, 0.15)	<0.001
安慰劑組	275	-0.03	-	-	0.24 (0.20, 0.28)	<0.001
與tiotropium 18 mcg 組之直接比較試驗 (Study 113360) [Mar 2011 -Apr 2012] [16]						
Umeq/VI 125/25 QD	208	0.21	0.09 (0.04, 0.14)	0.004	0.09 (0.04, 0.14)	<0.001
Umeq/VI 62.5/25 QD	207	0.21	0.09 (0.04, 0.14)	0.006	0.09 (0.04, 0.14)	<0.001
VI 25 QD	209	0.12	0.00 (-0.05, 0.05)	0.995	-	-
Tiotropium 18 QD	208	0.12	-	-	-	-
與tiotropium 18 mcg 組之直接比較試驗 (Study 113374) [2009-2011] [8, 17]						
Umeq/VI 125/25 QD	215	0.22	0.07 (0.03, 0.12)	0.03	0.04 (-0.01, 0.09)	0.142
Umeq/VI 62.5/25 QD	217	0.21	0.06 (0.01, 0.11)	0.018	-	-
Umeq 125 QD	222	0.19	0.04 (-0.01, 0.09)	0.138	-	-
Tiotropium 18 QD	215	0.15	-	-	-	-
† Diff vs comp (difference versus comparator) for studies 13373 and 13361 is from placebo, and for studies 13360 and 13374 is from tiotropium; ‡ Diff (difference) for study13360 is from VI, and for study 13374 is from Umeq; §Nominal p-value. The p-values reported here do not take into account the testing hierarchy pre-specified in the statistical analysis plan. Statistical significance for this difference cannot be claimed as a result of failure of predefined testing hierarchy in the clinical trial design.						

表五-2 研究結果療效之比較資訊 (Exercise endurance; Mean change from baseline in trough FEV1 at week 12 [ITT population]) [14]

Treatment	人數	Change (L)	Diff vs. Umecl † (95% CI)	P 值	Diff vs. VI ‡ (95% CI)	P 值
Study 114417						
Umecl/VI 125/25 QD	144	0.14	0.03 (-0.03 to 0.09)	0.320	0.07 (0.02 to 0.12)	0.007
Umecl/VI 62.5/25 QD	152	0.18	0.12 (0.07 to 0.18)	<0.001	0.11 (0.06 to 0.17)	<0.001
Umecl 125 QD	50	0.11	-	-	-	-
Umecl 62.5 QD	49	0.05	-	-	-	-
VI 25 QD	76	0.07	-	-	-	-
安慰劑組	170	-0.03	-	-	-	-
Study 114418						
Umecl/VI 125/25 QD	128	0.22	0.01 (-0.06 to 0.07)	0.849	0.15 (0.10 to 0.20)	<0.001
Umecl/VI 62.5/25 QD	130	0.20	0.10 (0.04 to 0.18)	<0.001	0.13 (0.08 to 0.18)	<0.001
Umecl 125 QD	41	0.21	-	-	-	-
Umecl 62.5 QD	40	0.10	-	-	-	-
VI 25 QD	64	0.07	-	-	-	-
安慰劑組	151	-0.04	-	-	-	-
† Umecl/VI 125/25 vs. Umecl 125, Umecl/VI 62.5/25 vs. Umecl 62.5						
‡ Umecl/VI 125/25 vs. VI 25, Umecl/VI 62.5/25 vs. VI 25						

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2014 年 06 月 15 日收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，主要為藥品 umeclidinium/vilanterol 之主要相關臨床試驗，及疾病現況、流行病學資料、藥品作用機轉綜論等英文參考文獻，及與對照藥品 (tiotropium) 之相對療效與安全性分析，此部分已重點整理於報告內文中，在此不再贅述。

四、療效評估結論

1. 本申請藥品 Umeclidinium /vilanterol 之 ATC code 為 R03AL03，屬於 adrenergics in combination with anticholinergics 類別，ATC 分類同屬於 R03AL 者且國內已上市且健保已給付者有，fenoterol/ipratropium bromide (R03AL01)、salbutamol/ipratropium bromide (R03AL02) 及與本申請藥品同為 LAMA/LABA 所組成的複方製劑 glycopyrronium bromide/ indacaterol maleate (R03AL04) (健保尚未收載)。而本申請藥品 umeclidinium /vilanterol 與 tiotropium (R03BB04) HandiHaler 有直接比較之臨床研究。
2. 在主要醫療科技評估組織部分，至 2014 年 06 月 23 日止查無相關療效評估報告。
3. 在電子資料庫相關文獻搜尋，在結果部分，共有 7 項第 3 期臨床試驗針對 COPD 病人，每日投予 1 次吸入型 umeclidinium/vilanterol 的安全與療效。其中，有 4 項之主要樞紐、24 週、雙盲、以安慰劑為對照組 (人數 = 1,532 和 1,489) 或活性藥品為對照組 (人數 = 843 和 869) 的多國試驗，而另外有 2 項 12 週、雙盲、交叉、多國、運動耐力試驗 (人數= 349 和 308)。及 1 項評估在 12 個月治療期間給予 umeclidinium/vilanterol 的安全性試驗結果。上述第 3 期試驗收納中至極重度 COPD (亦即 GOLD 第 2 到第 4 期) 的成年 (≥ 40 歲) 患者。所有藥品皆經由乾粉吸入器，以每日一次的頻率給藥。在 4 項主要樞紐試驗的主要療效評估指標為：第 169 天的用藥前測得之波谷一秒用力呼氣容積 (波谷 FEV₁) 的平均值。在運動耐力試驗中，共同主要評估指標為試驗結束時 (即第 84 天用藥前) 的波谷 FEV₁，以及耐力折返行走測試 (endurance shuttle walk test) 中運動耐受時間 (EET) 從基期到試驗終點的變化。在結果部分的整理分為：(1)與安慰劑比較；(2)與活性藥品對照 tiotropium 直接比較研究；(3) 2 項佐證性的 3 個月運動耐力研究；(4)安全性相關研究結果；及(5) 進行中的臨床試驗。
 - 與安慰劑比較

在樞紐安慰劑對照試驗中，兩種劑量的 umeclidinium/vilanterol (62.5 μ g/25 μ g

和125 µg/25 µg)均使24週時的FEV₁顯著 (p < 0.001) 優於安慰劑組，也優於相同劑量下的個別單方藥品。

- 與tiotropium直接比較研究

在試驗1中，以兩種umeclidinium劑量/vilanterol時，第169天的波谷FEV₁均顯著優於tiotropium 18 µg和vilanterol 25 µg單一療法。在所有其他回診中也觀察到顯著的改善效果 (p<0.01)。

在試驗2中，以umeclidinium 125 µg/vilanterol 25 µg時，第169天的波谷FEV₁顯著優於tiotropium 18 µg，但未顯著優於umeclidinium 125 µg單一療法。由於預設統計檢定階層的限制，試驗2中進一步統計分析的結果嚴格來說不具推論性。該試驗注意到umeclidinium 62.5 µg / vilanterol 25 µg組第169天時的波谷FEV₁優於tiotropium 18 µg組，但並未優於umeclidinium 125 µg單一療法。在樞紐活性藥品對照試驗中的24週時，umeclidinium/vilanterol 125 µg/25 µg或62.5 µg/25 µg的治療，可使波谷FEV₁顯著高於tiotropium bromide 18 µg或vilanterol 25 µg組。兩種umeclidinium/vilanterol劑量與umeclidinium單一療法之間、或兩種umeclidinium/vilanterol劑量之間都沒有統計上顯著的差異。

- 佐證性3個月運動耐力研究

有2項12週運動耐力試驗，相較於安慰劑，使用兩種umeclidinium/vilanterol劑量 (62.5 µg/25 µg和125 µg/25 µg) 時和使用對應劑量的umeclidinium和vilanterol單一療法時，試驗結束時的波谷FEV₁都顯著 (p ≤ 0.003) 獲得改善 (共同主要評估指標)。

- 藥品安全性整理

在4項樞紐、6個月、第3期臨床試驗 (人數 = 4,733) 以及一項12個月、雙盲、安慰劑對照、多國安全性試驗中 (NCT01316887; 人數 = 562)，吸入型umeclidinium/vilanterol整體而言耐受性良好。在安全性試驗中，治療1年後，治療期間出現之不良事件和嚴重不良事件的發生率 (分別為52至58%和6至7%) 在所有治療組內 (umeclidinium/vilanterol 125 µg/25 µg、umeclidinium 125 µg 以及安慰劑組) 皆相近 (僅摘要發表)。

- 進行中的臨床試驗

主要有一項進行中 (NCT01822899) 和兩項預定進行的12週、雙盲、多國、第3期試驗 (其中一項正在招募受試者 [NCT01817764] 而另一項尚未開始招募 [NCT01879410]) 將在COPD患者中，評估umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg相較於fluticasone propionate/salmeterol的療效。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 6 月 17 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 6 月 17 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 6 月 17 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告，預計於 2014 年 8 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
建議者提供之資料	建議者未提供本案建議藥品 umeclidinium/vilanterol 之經濟評估文獻。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2014 年 6 月 17 日止，未尋獲加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 針對 umeclidinium/vilanterol 用於慢性阻塞性肺病之醫療科技評估報告。

由 CADTH 網站查詢到一筆評估記錄，是廠商於 2014 年 2 月 28 日提出申請，目前正在等候評估作業與排會討論，尚未完成評議或形成建議[37]。

2. PBAC (澳洲)

截至 2014 年 6 月 17 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 針對 umeclidinium/vilanterol 用於慢性阻塞性肺病之醫療科技評估報告。

由 PBAC 網站查詢到一筆評估記錄，PBAC 於 2014 年 3 月提會討論 umeclidinium/vilanterol 用於「以下兩個慢性阻塞性肺病成年病人群：(1) 經常規支氣管擴張治療，含 LAMA^a單獨治療、LABA^b單獨治療，或 LAMA, LABA 合併治療，仍持續氣道阻塞症狀者 (To request a Restricted Benefit listing for the treatment of adult patients with chronic obstructive pulmonary disease where symptoms persist despite regular bronchodilator treatment with a long acting muscarinic agonist and/or long acting beta2-agonist); (2) 現行處方為 LAMA, LABA 合併治療且達治療穩定期者 (or for the treatment of adult patients who have been stabilised on a combination of a LAMA and a LABA in separate devices)，但尚未完成評議或形成建議[38]。

3. NICE (英國)

截至 2014 年 6 月 17 日止，未尋獲英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 針對 umeclidinium/vilanterol 用於慢性阻塞性肺病之醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2014 年 6 月 17 日止，未尋獲蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 針對 umeclidinium/vilanterol 用於慢性阻塞性肺病之醫療科技評估報告。

由 SMC 網站查詢到一筆評估記錄，SMC 擬於 2014 年 7 月 1 日提會討論 umeclidinium/vilanterol 用於「慢性阻塞性肺病成年病人，作為緩解氣道阻塞症狀的維持治療 (Maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease)」，但尚未完成評議或形成建議 [39]。

5. 電子資料庫相關文獻

^a LAMA 是 long-acting anticholinergics 的縮寫，意即長效型抗膽鹼藥物。

^b LABA 是 long-acting β 2-agonist 的縮寫，意即長效型 β 2 交感神經刺激劑。

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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）、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	Patients with chronic obstructive pulmonary disease
Intervention	‘umeclidinium AND vilanterol’ OR ‘Anoro AND Ellipta’
Comparator	不設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only).
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 6 月 18 日進行搜尋，搜尋關鍵字與記錄請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

就本案建議藥品 umeclidinium/vilanterol，未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本案建議藥品 umeclidinium/vilanterol 之經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

查驗中心曾於「迪開舒膜錠（Daxas 500 micrograms film-coated tablets）醫療科技評估報告[40]」中，回顧慢性阻塞性肺病之疾病負擔，以下內容轉錄自上述報告，僅就現有資料更新統計數據。

慢性阻塞性肺病的盛行率，受限於各研究的定義及診斷標準略有不同，難以精確估計。國內一項社區調查研究，於 1990 年到 1992 年間在桃園縣大溪鎮與苗栗縣頭份鎮兩地進行，定義個案為 ICD-9-CM 診斷碼介於 490 到 493 或為 496 者（含 493 氣喘），則兩地 40 歲以上人口的盛行率各為 15.8% 與 17.7% [41]。綜合各國的流行病學研究結果，盛行率較高的族群包括：吸菸者（相較於未吸菸者）、年過 40 歲者（相較於 40 歲以下者），及男性（相較於女性） [41]。

若未得適當治療，慢性阻塞性肺病可能導致嚴重的健康損害或餘命損失。台灣胸腔暨重症加護醫學會指出，我國因慢性阻塞性肺病早逝而造成的生命年數損失約 11 年 [41]。此外，回顧全球性的疾病負擔研究 [1]，發現 1990 年因慢性阻塞性肺病造成的失能情況校正人年數損失（disability-adjusted life year，以下簡稱 DALYs），佔全疾病造成 DALYs 之 2.0%，排序為第 20 位 [42-44]，預估到 2030 年排序將提前到第七位 [45]。

關於醫療利用與費用，2012 年因慢性阻塞性肺病（ICD-9-CM 診斷碼介於 490 到 492 間或為 496）尋求健保醫療服務（門、住、急診合計）近 110 萬人，其中男性約佔 56%，健保支出約 35.39 億點 [46]。進一步探討影響醫療費用的因素，國內學者分析某醫學中心的病歷資料，統計 2002 年到 2003 年間因慢性阻塞性肺病就醫個案其一年內的醫療利用與費用，依疾病嚴重度分為中 A（ $50 \leq FEV_1 < 80$ ）、中 B（ $30 \leq FEV_1 < 50$ ）、重度（ $FEV_1 < 30$ ）三級，各級病人平均急性發作的次數各為 0.85 次、2.6 次與 3.5 次，各級每人每年平均醫療費用約為 4 萬元、15 萬元及 29 萬元 [47]。

(二)核價參考品之建議

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

首先，本案建議藥品 umeclidinium/vilanterol 在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 R03AL03，屬「R03A：adrenergics, inhalants」的「R03AL：adrenergics in combination with anticholinergics」類 [11]。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統 [9] 與健保用藥查詢系統 [10]，同屬 R03AL 類、未經註銷且獲健保收載的產品包括 ipratropium/fenoterol（R03AL01，共 1 筆）及 ipratropium/salbutamol（R03AL02，共 5 筆），其適應症分別為「下列支氣管痙攣疾患之預防和治療：支氣管氣喘、阻塞性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣腫和伴支氣管痙攣之肺支氣管障害。」與「用於治療阻塞性呼吸道疾病併發的可逆性支氣管痙攣，需要一種以上支氣管擴張劑治療者。」，與本案建議藥品 umeclidinium/vilanterol 的適應症相近但略有不同，且前述藥品皆屬

SAMA^c/SABA^d複方，而國際臨床治療指引[1]建議 SAMA/SABA 複方適用於 A 輕微症狀且低風險的病人群，與本案建議藥品 umeclidinium/vilanterol 的治療地位亦有所不同（LAMA, LABA 合併治療適用於 B 嚴重症狀但低風險、C 輕微症狀但高風險或 D 嚴重症狀且高風險的病人群）。

本案建議藥品 umeclidinium/vilanterol 的兩項成分分屬 LAMA 與 LABA。目前健保未收載 LAMA/LABA 複方產品[10]，但已收載多項 LAMA 單方、LABA 單方或 LABA/類固醇複方產品：

1. 吸入劑型的 LAMA 藥品包括：tiotropium (R03BB04，共 2 筆)；
2. 而吸入劑型的 LABA 藥品包括：salmeterol (R03AC12，共 3 筆)、formoterol (R03AC13，共 1 筆)、indacaterol (R03AC18，共 1 筆)；
3. 而吸入劑型的 LABA/類固醇複方產品包括：salmeterol/fluticasone 複方 (R03AK06，共 5 筆)、formoterol/budensonide 複方 (R03AK07，共 3 筆) 及 formoterol/beclometasone 複方 (系統登載 beclomethasone 疑為誤植，R03AK08，共 1 筆)。

進而查詢健保藥品給付規定[48]，目前 LAMA 藥品的適應症為慢性阻塞性肺疾病，未見相關給付規定限縮適用病人群，而 LABA 藥品則是限用於中度持續性以上之哮喘及中等嚴重以上之慢性阻塞性肺疾病人使用。

關於具臨床對照試驗 (head-to-head comparison) 之藥品，查驗中心考量相關試驗曾以 tiotropium 單方[49-52]或 salmeterol/fluticasone 複方[53]為臨床治療對照 (active comparators)，其中本案建議藥品與 tiotropium 單方、umeclidinium 單方或 vilanterol 單方的直接比較試驗結果已經發表[8]，是為重要的核價參考藥品選擇之一。

綜觀上述，查驗中心建議最相近的核價參考品選項依序為 tiotropium 單方或 salmeterol/fluticasone 複方，而其他經健保收載的 LABA 單方或 LABA/類固醇複方藥品亦為可能的核價參考品選項。

(三)財務影響

依據本案建議者 (廠商) 提供的預算衝擊分析，若依廠商建議給付條件收載 umeclidinium/vilanterol，假設目標病人群的治療現況是：使用任一種 tiotropium 藥品，則比較治療現況與新給付情境，其五年內的財務衝擊主要來自

^c SAMA 是 short-acting anticholinergics 的縮寫，意即短效型抗膽鹼藥物。

^d SABA 是 short-acting β_2 -agonist 的縮寫，意即短效型 β_2 交感神經刺激劑。

umeclidinium/vilanterol 與現有藥品間的藥價差，其年度藥費受到以下兩個因素影響：1. 目標市場規模（病人數或使用量）；2. umeclidinium/vilanterol 在目標病人群的市場滲透率。基於上述情境，廠商估計 umeclidinium/vilanterol 納入健保後之第一年到第五年間，逐年年度藥費約在 4,600 萬元到 1.71 億元間，逐年預算衝擊約介於-100 萬元到-3,900 萬元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 目標市場規模，廠商假設健保收載 umeclidinium/vilanterol 只會影響正在接受 tiotropium 藥品治療的病人群，以使用量推估法進行預測：(1) 以 2010 年到 2014 年^o國內藥品行銷統計資料為基礎，統計 tiotropium 藥品國內市場銷量；(2) 預測未來五年 tiotropium 藥品的年銷量；(3) 根據過去 tiotropium 兩項產品的市佔率消長情形，假設未來五年內適喘樂易得噴吸入劑 (tiotropium 18 mcg) 的銷量逐年遞減 36%，剩餘市場為適喘樂舒沛噴吸入劑 (tiotropium 2.5 mcg) 所據。
2. 市場滲透率，廠商假設 umeclidinium/vilanterol 納入健保後，逐年市場的滲透率呈線性遞增（廠商機密資料，故未摘錄於本報告），取代 tiotropium 兩項產品的比例相當，取代量係依據兩項產品的市場佔有率而異。
3. 每月藥費（或每人年藥費），廠商分別就 umeclidinium/vilanterol 與 tiotropium 藥品兩部分估計藥費。
 - (1) umeclidinium/vilanterol 的每月藥費：仿單建議劑量為每日一次，每包裝約可使用 30 日，故以建議支付價格得計每月藥費。
 - (2) tiotropium 藥品的每月藥費：兩項產品的仿單建議計量皆為每日一次，每包裝約可使用 30 日，故以現行健保支付價格得計每月藥費。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析的架構簡單明快，但是各項假設（例如年銷量=季銷量*4、每年 12 盒、tiotropium 藥品剩餘銷量為適喘樂舒沛噴吸入劑所據）與預測模型（疑似線性迴歸模型）欠缺適當說明，亦未說明取捨、選用特定假設的理由，致使驗證工作實有窒礙難行之處。
2. 查驗中心注意到廠商將藥品銷量換算為用藥人年數，惟此項換算不會影響分析結果，建議可予省略，以減少各項假設所致的不確定性。
3. 關於廠商假設健保收載 umeclidinium/vilanterol 只會影響正在接受 tiotropium

^o 其中 2014 年僅得第一季市場銷售資料，廠商應是採假設全年銷售量為單季銷售量的 4 倍，以此推估 2014 年的總銷量。

藥品 (LAMA) 治療的病人群，查驗中心認為此項假設有低估之虞。考量廠商未建議相關的給付條件，依此 umeclidinium/vilanterol 可能的臨床治療地位多元，亦可能影響正在使用 LABA 單方 (B 病人群)，或 LABA, 吸入性類固醇 等二合一治療 (C 病人群與 D 病人群)，或 LAMA, LABA, 吸入性類固醇 等三合一治療 (D 病人群) 的病人群。

GOLD	輕微症狀	嚴重症狀
高風險	C 病人群 首選 <u>LAMA</u> 首選 <u>LABA, ICS</u> 次要 <u>LAMA, LABA</u> 次要 <u>LAMA, phosphodiesterase inhibitor</u> 次要 <u>LABA, phosphodiesterase inhibitor</u>	D 病人群 首選 <u>LABA, ICS</u> 首選 <u>LAMA</u> 首選 <u>LABA, LABA, ICS</u> 次要 <u>LABA, ICS, phosphodiesterase inhibitor</u> 次要 <u>LAMA, LABA</u> 次要 <u>LAMA, phosphodiesterase inhibitor</u>
低風險	A 病人群 首選 <u>SAMA</u> 首選 <u>SABA</u> 次要 <u>LAMA</u> 次要 <u>LABA</u> 次要 <u>SAMA, SABA</u>	B 病人群 首選 <u>LAMA</u> 首選 <u>LABA</u> 次要 <u>LAMA, LABA</u>

- 承上，查驗中心考量 umeclidinium/vilanterol 可能的臨床治療地位多元，難以準確估計 umeclidinium/vilanterol 取代其他現行藥品的數量及年度藥費。在預算衝擊的部分，因為 umeclidinium/vilanterol 的每月藥費略低於多數其他現行藥品 (僅高於 LABA 單方)，故其預算衝擊相對有限。
- 查驗中心曾於「昂帝博吸入膠囊 110/50 微克(Ultibro Breezhaler 110/50 microgram, inhalation powder hard capsules)醫療科技評估報告[54]」中，就另一項 LAMA/LABA 複方產品的預期申報量執行一則敏感度分析，估計逐年用藥人數約介於 4,700 人到 32,000 人，逐年年度藥費介於 1.0 億元到 7.1 億元。本案建議藥品若與前述 LAMA/LABA 複方產品同時獲健保收載，可能共享前述市場規模；抑或本案建議藥品單獨獲健保收載，則可能獨享前述市場規模，逐年年度藥費高於廠商估計結果。

綜合上述，查驗中心認為廠商假設「健保收載 umeclidinium/vilanterol 只會影響正在接受 tiotropium 藥品 (LAMA) 治療的病人群」恐致廠商估計的年度藥費被低估。查驗中心瞭解 umeclidinium/vilanterol 可能的臨床治療地位多元，難以準確估計 umeclidinium/vilanterol 取代其他現行藥品的數量及年度藥費，但是在預算衝擊的部分，因為 umeclidinium/vilanterol 的每月藥費略低於多數其他現行藥品 (僅高於 LABA 單方)，故其預算衝擊相對有限。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究或相關文獻，查驗中心亦未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
2. 關於其他國家的 HTA 組織評估報告，澳洲 PBAC 已於 2014 年 3 月、蘇格蘭將於 2014 年 7 月提會討論本案藥品 umeclidinium/vilanterol 的收載決策，加拿大 CADTH 已於 2014 年 2 月接獲廠商申請，惟上述國家皆尚未完成評議或
3. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據等因素，建議以 tiotropium 單方或 salmeterol/fluticasone 複方為最相近的核價參考品選項，而其他經健保收載的 LABA 單方或 LABA/類固醇複方藥品亦為可能的核價參考品選項。
4. 在預算衝擊部分，廠商估計 umeclidinium/vilanterol 納入健保後之第一年到第五年間，逐年年度藥費約在 4,600 萬元到 1.71 億元間，逐年預算衝擊約介於 -100 萬元到 -3,900 萬元間。查驗中心認為廠商假設「健保收載 umeclidinium/vilanterol 只會影響正在接受 tiotropium 藥品 (LAMA) 治療的病人群」恐致廠商估計的年度藥費被低估。查驗中心瞭解 umeclidinium/vilanterol 可能的臨床治療地位多元，難以準確估計 umeclidinium/vilanterol 取代其他現行藥品的數量及年度藥費，但是在預算衝擊的部分，因為 umeclidinium/vilanterol 的每月藥費略低於多數其他現行藥品（僅高於 LABA 單方），故其預算衝擊相對有限。

參考資料

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Published 2014. Accessed.
2. 慢性阻塞性肺病 (慢阻肺) 2012 診治指引. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. **Availabe from:** <http://web.tygh.gov.tw/chest/2012E/COPD2012..pdf> (Accessed June 18, 2014)
3. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal* 2006; 28(3): 523-532.
4. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012; 67(9): 781-788.
5. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *The European respiratory journal* 2005; 26(2): 214-222.
6. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2(4): 297-304; discussion 311-292.
7. Procopiou PA, Barrett VJ, Bevan NJ, et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *Journal of medicinal chemistry* 2010; 53(11): 4522-4530.
8. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *The lancet Respiratory medicine* 2014; 2(6): 472-486.
9. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(2lrbrayivkv3lf45jbaymyy0\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(2lrbrayivkv3lf45jbaymyy0))/H0001.aspx). Accessed June 17, 2014.
10. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed June 17, 2014.

11. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2014. Accessed June 17, 2014.
12. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory medicine* 2013; 107(10): 1538-1546.
13. Celli BR, Crater G, Kilbride S, et al. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A2435.
14. GlaxoSmithKline. Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee Meeting: FDA briefing document. NDA 203-975: umeclidinium and vilanterol inhalation powder for the long-term, oncedaily maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2013. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm367411.pdf>. Accessed 10 June 2014.
15. Maltais F, Singh S, Donald A, et al. Effects of a combination of vilanterol and umeclidinium on exercise endurance in subjects with COPD: two randomised clinical trials [abstract no. P761]. In: 23rd Annual congress of the European Respiratory Society, Barcelona 7–11 Sep 2013. .
16. Anzueto A, Decramer M, Kaelin T, et al. The efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol compared with tiotropium or vilanterol over 24 weeks in subjects with COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A4268.
17. GlaxoSmithKline. DB2113374: a multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [ClinicalTrials.gov identifier NCT01316913]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 23 June 2014.
18. Donohue J, Niewoehner D, Brooks J, et al. Long-term safety and tolerability of umeclidinium/vilanterol and umeclidinium in COPD [abstract no. P760]. In: 23rd Annual congress of the European Respiratory Society, Barcelona, 7–11 Sep 2013.
19. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *The European*

- respiratory journal* 2004; 23(6): 932-946.
20. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, et al. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC pulmonary medicine* 2010; 10: 32.
 21. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85(6): 751-758.
 22. Howard K, Berry P, Petrillo J, et al. Development of the Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire (SOBDA). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2012; 15(8): 1042-1050.
 23. Wilcox TK, Chen WH, Howard KA, et al. Item selection, reliability and validity of the Shortness of Breath with Daily Activities (SOBDA) questionnaire: a new outcome measure for evaluating dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Health and quality of life outcomes* 2013; 11: 196.
 24. Watkins ML, Wilcox TK, Tabberer M, et al. Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire: validation and responder thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ open* 2013; 3(10): e003048.
 25. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *Copd* 2005; 2(1): 75-79.
 26. Witek TJ, Jr., Mahler DA. Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnea index. *Journal of clinical epidemiology* 2003; 56(3): 248-255.
 27. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122(1): 47-55.
 28. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58(5): 399-404.
 29. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *The European respiratory journal* 2013; 42(6): 1484-1494.
 30. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *The European respiratory journal* 2011; 38(4): 797-803.

31. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2011; 364(12): 1093-1103.
32. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 524-533.
33. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The lancet Respiratory medicine* 2013; 1(3): 199-209.
34. Boehringer Ingelheim. Tiotropium prescribing information. <http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Spiriva/Spiriva.pdf> (accessed June 30, 2014).
35. GlaxoSmithKline. Anoro Ellipta (umeclidinium and vilanterol) inhalation powder: USA prescribing information. 2014. <http://www.rxlist.com/anoro-ellipta-drug.htm>. (Accessed 23 June 2014).
36. Scott LJ, Hair P. Umeclidinium/Vilanterol: first global approval. *Drugs* 2014; 74(3): 389-395.
37. UMECLIDINIUM / VILANTEROL (Anoro Ellipta — GlaxoSmithKline Inc.) Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Canadian Drug Expert Committee (CDEC). <http://www.cadth.ca/en/search?q=umeclidinium>. Published 2014. Accessed June 17, 2014.
38. UMECLIDINIUM BROMIDE AND VILANTEROL TRIFENATATE, umeclidinium bromide 62.5 microgram/actuation + vilanterol trifenate 25 microgram/actuation inhalation: powder for, 30 actuations, AnoroTM Ellipta[®] (Major submission). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/03-2014>. Published 2014. Accessed June 17, 2014.
39. Scottish Medicines Consortium. Umeclidinium bromide / vilanterol (Anoro) for Maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/umeclidinium_bromide_vilanterol_Anoro. Published 2014. Accessed June 17, 2014.

40. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 迪開舒膜錠(Daxas 500 micrograms film-coated tablets)醫療科技評估報告.
[http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/21916_1_%E8%BF%AA%E9%96%8B%E8%88%92%E8%86%9C%E9%8C%A0\(Daxas%20500%20micrograms%20film-coated%20tablets%20\)%E9%86%AB%E8%97%A5%E7%A7%91%E6%8A%80%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A\(101.9.28%E6%96%B0%E5%A2%9E\).pdf](http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/21916_1_%E8%BF%AA%E9%96%8B%E8%88%92%E8%86%9C%E9%8C%A0(Daxas%20500%20micrograms%20film-coated%20tablets%20)%E9%86%AB%E8%97%A5%E7%A7%91%E6%8A%80%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A(101.9.28%E6%96%B0%E5%A2%9E).pdf). Published 2012. Accessed July 18, 2014.
41. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. 慢性阻塞性肺病 2012 診治指引.
<http://web.tygh.gov.tw/chest/2012E/COPD2012..pdf>. Published 2012. Accessed.
42. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *The European respiratory journal* 2006; 27(2): 397-412.
43. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-1504.
44. Murray CJL, López AD, Health HSOP, Organization WH, Bank W. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 ; summary: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996.
45. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine* 2006; 3(11): e442.
46. 行政院衛生福利部統計處. 101 年度全民健康保險醫療統計年報二、門、住診合計就診率統計，按性別及年齡別分 行政院衛生福利部統計處.
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4718. Accessed June 18, 2014.
47. Chiang CH. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology (Carlton, Vic)* 2008; 13(5): 689-694.
48. 藥品給付規定：第六節 呼吸道藥物. 行政院衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed June 17, 2014.
49. The Purpose of This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18 mcg Once Daily Over a 24-week Treatment Period in Subjects With COPD. Available from:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777334?term=umeclidinium+AND+vilanterol&rank=8> (Accessed June 18, 2014).
50. The Purpose of the This Study is to Evaluate the Spirometric Effect (Trough FEV1) of Umeclidinium/Vilanterol 62.5/25 mcg Once Daily Compared With Tiotropium 18mcg Once Daily Over a a 12-week Treatment Period in Subjects With COPD Who Continue to Have Symptoms on Tiotropium. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01899742?term=umeclidinium+AND+vilanterol&rank=13> (Accessed June 18, 2014).
 51. 24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GW642444 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316900?term=umeclidinium+AND+vilanterol&rank=19> (Accessed June 18, 2014).
 52. 24-week Trial Comparing GSK573719/GW642444 With GSK573719 and With Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316913?term=umeclidinium+AND+vilanterol&rank=20> (Accessed June 18, 2014).
 53. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium Bromide/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Over 12 Weeks in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01822899?term=umeclidinium+AND+vilanterol&rank=6> (Accessed June 18, 2014).
 54. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 昂帝博吸入膠囊 110/50 微克 (Ultibro Breezhaler 110/50 microgram, inhalation powder hard capsules) 醫療科技評估報告. Published 2014. Accessed July 11, 2014.

附錄

第 6 節 呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

6.1. 吸入劑 Inhalants

1. 乙二型擬交感神經劑 (β_2 -agonists)、抗膽鹼劑 (anticholinergics)、類固醇藥物吸入劑 (steroid inhalants) 等，依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」(91/8/1) 及「兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」規定辦理；呼吸道藥物複方製劑比照辦理。
2. Formoterol fumarate dehydrate (如 Oxis Turbuhaler)，依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」(91/8/1) 及「兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」規定辦理。

附錄表一全民健康保險呼吸道疾患吸入製劑給付規定表

	固定劑量吸入劑(MDI)(91/8/1)	粉狀吸入劑(DPI)	液態吸入劑 (nebulizer)
乙二型擬交感神經劑 (β_2 -agonists)	一、一般使用頻率每日四到六次。 二、每月最大劑量為 180 劑 (puff)。 三、不建議長期規則使用。 四、長效劑型每日兩次(BID)，限中度持續性以上之哮喘及中等嚴重以上之慢性阻塞性肺疾病患者使用，不建議急性發作時使用，每月至多使用一支，開立時病歷上應詳細記載氣喘發作狀況及尖峰呼氣流速之數據。	使用劑量及調整方式同固定劑量吸入劑(MDI)。	一、阻塞性肺疾病急性發作時，每 20 分鐘至一小時使用一次。 二、急性症狀消失後恢復為每日四到六次。 三、視情況繼續居家使用，每次處方以一週為限。 四、每月最大劑量為 60 小瓶(vial)。
抗膽鹼劑 (anticholinergics)	一、一般性使用為每日四到六次。 二、每月最大劑量為 180 劑 (puff)。 三、如配合儲備艙(spacer)或間歇液態吸入劑的使用，則每月使用劑量可以降低。		一、阻塞性肺疾病急性發作時，每 20 分鐘至一小時使用一次。 二、急性症狀消失後恢復為每日四到六次。 三、視情況(*)繼續居家使用，每月最大劑量為 120 小瓶(vial)。
類固醇藥物吸入劑 (steroid inhalants)	一、維持劑量視個人而定，一般建議為每日 200-800 mcg。 二、病況不穩時可加倍劑量，三到五日後回復到 200-800 mcg 的建議維持劑量。 三、最大處方量每個月兩瓶，需註明上次取藥日期。	使用劑量及調整方式同固定劑量吸入劑(MDI)。	一、阻塞性肺疾病併有其他不適合口服、靜脈注射的狀況、具有人工呼吸道需要使用類固醇的狀況。 二、拔管後、使用固定劑量吸入劑或粉狀吸入劑效果不彰、或使用技巧無法配合等狀況使用。 三、適應症或狀況消失後應儘速改用其他劑型，一般使用以不超過一週為原則。

***小容積化霧器或液態吸入劑**

- 一、病人被判斷為無法有效地操作固定劑量吸入劑 (MDI) 裝置
- 二、病患肺活量低於 7 mL × 1.5/kg 或吸氣流量 (inspiratory flow) 低於每分鐘 30 公升，或停止呼吸之能力低於 4 秒時。
- 三、使用固定劑量吸入劑之病患，反覆發作急性呼吸道阻塞損及使用此裝置之能力。
- 四、使用固定劑量吸入劑或粉狀吸入劑 (DPI) 效果並不理想時，亦可使用小容積化霧器或液態吸入劑，惟必須定期評估。

附錄表二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2014	20140618	#1 umeclidinium AND vilanterol #2 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 #1 AND #2	0
EMBASE 1980-2014	20140618	#1 umeclidinium AND vilanterol #2 (((economic)) OR (cost)) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #3 #1 AND #2 filter publication type as 'article' or 'article in press'	2
Cochrane Library 1800-2014	20140618	umeclidinium AND vilanterol Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140618	umeclidinium AND vilanterol limited to 'NHS EED'	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20140618	#1 umeclidinium AND vilanterol	CEPS0 CETD0 CJTD1