

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg Inhalation Powder

學名：包含三種成分 fluticasone furoate /umeclidinium/vilanterol

事由：

有關荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）再次建議將治療慢性阻塞性肺病之新成分新藥「肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑（TRELEGY[®] ELLIPTA[®] 92/55/22 mcg Inhalation Powder）」（以下簡稱本品）納入全民健康保險給付一案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）於民國 107 年 12 月接獲衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託，就建議者重新提出之價格協助更新財務影響評估，作為健保署後續會議研議之用。

完成時間：民國 108 年 3 月 29 日

評估結論

1. 至 108 年 1 月 7 日止，PBAC、NICE 與 SMC 公布之 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 醫療科技評估報告，相關整理已於本中心 107 年 8 月完成之「肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑（TRELEGY[®] ELLIPTA[®] 92/55/22 mcg Inhalation Powder）」醫療科技評估內呈現，故本報告不另贅述，僅加拿大 CADTH/pCODR 於民國 107 年 8 月公告與本品相關之醫療科技評估報告，建議在本品藥費成本較低的條件下收載本品，用於接受二合一吸入型療法未能達到病情控制的 COPD 病人。
2. 建議者預估本品納入收載後，於民國 108 至 112 年接受本品治療的病人數約為第一年的 2,800 名至第五年的 19,200 名，依據本次提出的調降後價格計算，本品年度藥費約在第一年的 7,100 萬元至第五年的 4 億 9,000 萬元間，取代現行藥品後，年度藥費財務影響約為第一年節省 1,700 萬元至第五年節省 1 億 2,000 萬元；而扣除其他醫療費用節省後，年度總額財務影響約為第一年節省 2,100 萬元至第五年節省 1 億 4,000 萬元。
3. 本報告以建議者調整後之建議給付價重新進行財務影響分析，推估本品納入健保給付後，於民國 109 至 113 年之本品使用人數約為第一年 4,400 人至第五年 22,400 人，本品年度藥費約為第一年的 1 億 1,000 萬元至第五年的 5 億 7,000 萬元，取代現有藥品的藥費後，年度藥費財務影響約為第一年節省 1,600 萬元至第五年節省 8,300 萬元；而考量其他醫療費用節省後，對健保總額的財務影響約為第一年節省 1,800 萬元至第五年節省 9,400 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 108 年 2 月份藥品專家諮詢會議審議，本報告依據健保署之核算支付價

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

格，並將被取代藥品的價格更新為 108 年 4 月生效之最新支付價後，重新計算本品之財務影響。預估本品納入健保給付後，於 108 至 112 年接受本品治療的病人數為 4,377 至 22,405 人，本品年度藥費約為 9,300 萬元至 4 億 8,000 萬元，扣除被取代藥費後，藥費財務影響為第一年約節省 3,300 萬元至第五年約節省 1 億 7,000 萬元；而將其他醫療費用的節省納入考量後，本品對健保總額的財務影響約為第一年節省 3,500 萬元至第五年節省 1 億 8,000 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

健保署於 2018 年 5 月函請本中心，針對治療慢性阻塞性肺病之新成分新藥「肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑 (TRELEGY[®] ELLIPTA[®] 92/55/22 mcg Inhalation Powder)」納入健保給付一案進行醫療科技評估，本中心業於同年 8 月完成完整評估報告。本案經 2018 年 9 月藥品專家諮詢會議審議，並提出初核價格。

此次建議者另提建議給付價格並更新財務影響資料，健保署於 2018 年 12 月再度委託本中心提供財務評估意見。本中心此次將以補充報告格式，就建議者之送審資料與調降價格進行經濟評估，作為後續會議參考之用。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告，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) | 於 2018 年 8 月公告相關評估報告。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2017 年 12 月公告相關評估報告。 |
| NICE (英國) | 於 2018 年 6 月公告一份實證摘要 (ES18)。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 2 月公告一份相關評估報告 (1303/18)。 |

至 2019 年 1 月 7 日止，PBAC、NICE 與 SMC 公布之 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (縮寫成 FF/UMEC/VI 複方，以下簡稱本品) 醫療科技評估報告，相關整理已於本中心 2018 年 8 月完成之「肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑 (TRELEGY® ELLIPTA® 92/55/22 mcg Inhalation Powder)」醫療科技評估內呈現，故本報告不另贅述，僅對加拿大 CADTH/pCODR 於 2018 年 8 月公告之評估報告內容進行摘述[1]，簡述如下：

加拿大藥物專家委員會 (CDEC) 建議收載 FF/UMEC/VI 複方用於治療慢性阻塞性肺病(COPD)，包括慢性支氣管炎和肺氣腫患者，做為長期、每日吸入一次的維持治療，須符合下列條件：(1) 病患不應以三合一吸入型療法做為 COPD 的起始治療；(2) 本品適用於接受二合一吸入型療法未能達到病情控制之患者；(3) 本品的藥費成本不應超過其他三合一療法組合的藥費。

建議收載的理由乃基於 FULFIL 試驗與 IMPACT 試驗的結果，本品相較於 BUD/FOR 複方、FF/VI 複方、UMEC/VI 複方，能顯著改善病患的中度至重度急性惡化發生率；另依據一篇本品與 FF/VI 複方,UMEC 單方合併治療 比較的不劣性試驗，結果顯示本品在病患的肺功能改善上不劣於比較品。在廠商的建議價格下，本品相較於二合一療法 (如 FF/VI 複方、UMEC/VI 複方) 具有成本效益。然而，當與其他三合一療法行比較時，本品的成本效益具有顯著的不確定性。目前尚無證據顯示本品在臨床上的療效優於其他的 LAMA/LABA/ICS 組合。

(二) 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者調降本品的建議支付價格，並提供價格更新後之財務影響結果，建議者預估本品納入收載後，於 2019 至 2023 年接受本品治療的病人數約為第一年的 2,800 名至第五年的 19,200 名，依據建議者提出的調降後價格計算，本品年度藥費約在第一年的 7,100 萬元至第五年的 4 億 9,000 萬元間，取代現行藥品後，年度藥費財務影響約為第一年節省 1,700 萬元至第五年節省 1 億 2,000 萬元；而扣除其他醫療費用節省後，年度總額財務影響約為第一年節省 2,100 萬元至第五年節省 1 億 4,000 萬元。

本報告依據建議者更新之建議價格，重新進行財務影響分析，相關假設及參數推估皆與前次評估報告相同，惟將分析年度調整為 2020 年至 2024 年，簡述如下：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品將取代「11 種 MITT」之部分市場。本報告認為，本品可能取代所有現行已被給付的三合一療法組合，包括 LABA/ICS 複方合併 LAMA、LABA/LAMA 複方合併 ICS、LAMA 單方與 LABA 單方合併 ICS。
2. 符合適應症之病人數推估：依據本品之核可適應症，本案目標族群應為「已接受 ICS 與 LABA 合併治療仍有顯著症狀或惡化之患者」，因此包含（1）過去曾接受 ICS 與 LABA 合併治療而現行使用三合一療法者；以及（2）目前接受 ICS 合併 LABA 治療仍然惡化需考量升階治療者。本報告分析健保資料庫中使用三合一療法與二合一療法的 COPD 病人數，並參考 FULFIL 臨床試驗與國內研究之參數，推估 2020 年至 2024 年符合適應症之病人數約為第一年 35,000 至第五年 40,700 人。
3. 本品使用人數推估：本報告參考建議者自行假設之市佔率，推估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年之本品使用人數約為 4,400 人至 22,400 人。
4. 本品年度藥費：本報告依據仿單建議之用法用量，並以調降後之建議給付價計算本品藥費，推估未來五年之本品年度藥費約為第一年的 1 億 1,000 萬元至第五年的 5 億 7,000 萬元。
5. 被取代的年度藥費：本報告以 2017 年健保資料庫計算各種治療組合之用藥人數及使用分佈，並以最新健保價格計算藥費成本。推估被本品取代的年度藥費約為第一年 1 億 3,000 萬元至第五年 6 億 6,000 萬元。
6. 其他醫療費用：建議者表示本品可節省病患因急性惡化所衍生的其他醫療費用。然而，現有證據並不足以支持本品相較於其他三合一療法能顯著減少病患的急性惡化次數，因此，本品能否在其他醫療費用上有所節省具不確定性。本報告暫依本品可能節省急性惡化相關醫療費用之假設進行分析，並以

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

IMPACT 試驗、建議者提供之間接比較中的急性惡化相關參數，推估本品納入健保給付後，在其他醫療費用上第一年約節省 210 萬元至第五年約節省 1,100 萬元。

7. 財務影響：依據本報告上述之用藥人數、藥費成本及其他醫療成本之重新推估結果，本案之藥費財務影響約為第一年節省 1,600 萬元至第五年節省 8,300 萬元，扣除其他醫療成本後，對健保總額之財務影響約為第一年節省 1,800 萬元至第五年節省 9,400 萬元。

四、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH/pCODR 於 2018 年 8 月公告與本品相關之醫療科技評估報告，建議在本品藥費成本較低的條件下收載本品，用於接受二合一吸入型療法未能達到病情控制的 COPD 病患。
2. 本報告以建議者調整後之建議給付價重新進行財務影響分析，推估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年之本品使用人數約為第一年 4,400 人至第五年 22,400 人，本品年度藥費約為第一年的 1 億 1,000 萬元至第五年的 5 億 7,000 萬元，取代現有藥品的藥費後，年度藥費財務影響約為第一年節省 1,600 萬元至第五年節省 8,300 萬元；而考量其他醫療費用節省後，對健保總額的財務影響約為第一年節省 1,800 萬元至第五年節省 9,400 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 2 月份藥品專家諮詢會議審議，本報告依據健保署之核算支付價格，並將被取代藥品的價格更新為 2019 年 4 月生效之最新支付價後，重新計算本品之財務影響。預估本品納入健保給付後，於 2019 至 2023 年接受本品治療的病人數為 4,377 至 22,405 人，本品年度藥費約為 9,300 萬元至 4 億 8,000 萬元，扣除被取代藥費後，藥費財務影響為第一年約節省 3,300 萬元至第五年約節省 1 億 7,000 萬元；而將其他醫療費用的節省納入考量後，本品對健保總額的財務影響約為第一年節省 3,500 萬元至第五年節省 1 億 8,000 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol | CADTH.ca. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/fluticasone-furoateumeclidiniumvilanterol>. Accessed Jan 7, 2019.



肺樂喜易利達92/55/22 mcg乾粉吸入劑 (TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg 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 | TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg Inhalation Powder | 成分 | fluticasone furoate /umeclidinium/vilanterol |
| 建議者 | 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 | | |
| 含量規格劑型 | 一盒30劑（60個儲藥囊）。 每次定量劑量含fluticasone furoate 100 µg、umeclidinium bromide 74.2 µg(相當於umeclidinium 62.5 µg)、vilanterol trifenate 40 µg (相當於vilanterol 25 µg) 之乾粉吸入劑。 | | |
| 主管機關許可適應症 | 適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效β2作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化(exacerbations)控制不佳之慢性阻塞性肺病(COPD)患者的維持治療。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 同許可適應症。 | | |
| 建議健保給付條件 | <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有， | | |
| 建議療程 | 持續使用 | | |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥 | | |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有 <ul style="list-style-type: none"> ● Anoro Ellipta (umeclidinium/vilanterol 55 µg/22 µg) ● Relvar Ellipta (fluticasone furoate/vilanterol 92 µg/22 µg) ● Incruse Ellipta (umeclidinium 55µg) | | |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量ATC分類、適應症、直接比較證據，本報告建議與本申請藥品具有相近治療地位之藥品為包括：健保現已給付之ICS/LABA, LAMA合併治療、LABA/LAMA, ICS合併治療之藥品組合皆可為本案可能的療效參考品。然而，本報告僅尋獲FF/UMEC/VI複方與同成分多裝置三重療法FF/VI複方，UMEC合併治療之直接比較研究，並未尋獲FF/UMEC/VI複方與其它成分組合三重療法之直接比較證據，僅有建議者提供未發表之間接比較結果。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告共尋獲一項FF/UMEC/VI複方與同成分多裝置三重療法 FF/VI複方, UMEC合併治療之 Bremner et al. 2018 不劣性試驗；以及兩項FF/UMEC/VI複方與二重療法直接比較之隨機對照試驗，分別為IMPACT試驗與FULFIL試驗。

IMPACT試驗結果顯示，FF/UMEC/VI複方在減少中至重度惡化發生率上顯著優於UMEC/VI複方及FF/VI複方；FULFIL試驗結果顯示，FF/UMEC/VI複方在FEV₁改善及健康相關生活品質二者共同結果指標皆顯著優於budesonide/formoterol複方。然而，兩試驗之研究限制為，受試者在進入試驗前之穩定期皆持續使用原維持治療藥品組合，試驗中被分到二重療法組的病人中，有部分受試者於試驗前原使用三重療法，進入試驗後形同降階治療，將可能導致負面效應。此外，Bremner et al. 2018 不劣性試驗結果顯示，FF/UMEC/VI單裝置複方與二裝置複方 FF/VI複方, UMEC合併治療兩者在FEV₁改善情形相似。

在安全性方面，IMPACT試驗及FULFIL試驗結果發現，FF/UMEC/VI複方相較於UMEC/VI複方及budesonide/formoterol複方發生肺炎風險可能較高。

四、醫療倫理：

雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但在NICE實證資料摘要中提及，當下單一裝置三重治療在病人偏好、配合度、易於使用上是否有任何益處。固然使用多個裝置有困難或容易混淆之病人可能會偏好使用單一裝置，但單一裝置無法調整劑量。此外，本品劑型是乾粉型式，可能會有偏好或較會使用定量吸入劑^a（搭配儲霧瓶^b或不搭配）之病人不願採用。FF/UMEC/VI每日僅需給藥一次，可減少給藥次數。

五、成本效益：

^a metered-dose inhaler

^b spacer

建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。英國NICE的評估報告中顯示，相較於其他三合一療法，使用本品每人每年可節省6至160英鎊。

六、財務衝擊：

本報告認為建議者的分析架構清楚且多有提供文獻佐證，但有關建議者設定本品將取代現行三合一療法之假設，本報告考量本品適應症為「已接受ICS與LABA合併治療仍然有顯著症狀或惡化之患者」，因此重新依據此適應症範圍推估目標族群人數及財務影響。本報告推估未來五年本品使用人數為第一年4,198人至第五年21,618人，本品年度藥費約為第一年1億4,000萬元至第五年7億1,000萬元，對健保之藥費財務影響為第一年增加約1,500萬元至第五年增加約7,900萬元，在扣除其他醫療成本後，對健保總額之財務影響為第一年增加約1,300萬元至第五年增加約6,900萬元。本報告針對本品市佔率進行敏感度分析，當本品市佔率為低推估時，本品對健保總額財務影響約為第一年增加800萬元至第五年增加6,200萬元；當本品市佔率為高推估時，本品對健保總額財務影響約為第一年增加1,900萬元至第五年增加7,500萬元。

考量現行以三合一療法為維持治療的病人有可能轉為使用本品，故本報告另進行情境分析，推估在此情境下，未來五年本品使用人數為第一年5,225至第五年27,616人，本品年度藥費約為1億7,000萬元至9億1,000萬元，藥費財務影響為第一年增加約1,900萬元至第五年增加約1億元，在扣除其他醫療成本後，對健保總額之財務影響為第一年增加約1,700萬元至第五年增加約8,800萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

| | 本案藥品 | 參考品 1 | | 參考品 2 | |
|-----------|---|---|-------------------------------------|---|---|
| 商品名 | Trelegy® Ellipta® | Relvar® Ellipta® | Incruse® Ellipta® | Seretide® 250 Evohaler | Spiriva® Respimat® 2.5mcg |
| 主成分/含量 | 每次遞送劑量 fluticasone furoate/umeclidinium/ vilanterol 92/55/22 µg | 每次遞送劑量 fluticasone furoate, vilanterol 92/22 µg | 每次遞送劑量 umeclidini um 55 µg | 每噴遞送劑量 salmetero l/fluticaso ne propionat e 25/250 µg | 每噴遞送劑量 tiotropium 2.5 µg |
| 劑型/包裝 | 乾粉吸入劑 14、30劑量塑膠殼裝，含劑量計數之吸入器 | 乾粉吸入劑 含劑量計數之吸入器 30劑量塑膠殼裝 | 乾粉吸入劑 30劑量塑膠殼裝 含劑量計數之吸入器 | 口腔吸入劑 25/250 MCG, 120劑量罐裝 附含劑量計數之吸入器 | 口腔吸入劑 30劑量鋁罐裝 附舒沛噴吸入器 |
| WHO/ATC碼 | R03AL08 | R03AK10 | R03BB07 | R03AK06 | R03BB04 |
| 主管機關許可適應症 | 適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效β ₂ 作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化(exacerbations)控制不佳之慢性阻塞性肺病(COPD)患者的維持治療。 | 1.1 慢性阻塞性肺病的維持治療：慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療。降低有惡化病史患者之COPD惡化。 1.2 氣喘的治 | 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)之維持治療及降低惡化。適用於已接受吸入性皮質類固醇(每日劑量相當於≥800µg budesonide)與長效β ₂ 促進劑(agonist)而 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|------------|--|------------|----------------|--|
| | | 療：治療適合使用吸入型皮質類固醇及長效 β 2作用劑合併治療的18歲及以上氣喘患者。 | | | 仍未控制症狀，且過去一年發生一次或以上嚴重惡化之成人支氣管氣喘患者，作為維持性支氣管擴張劑附加治療。 |
| 健保給付條件 | 同主管機關許可適應症 | 參見附錄一 | | | |
| 健保給付價 | 擬訂中 | 836元 | 1,156元 | 1,138元 | 1,612元 |
| 仿單建議劑量與用法 | 每天一次經口吸入一劑 | 每天一次經口吸入一劑 | 每天一次經口吸入一劑 | 每天一次經口吸入一劑（二噴） | 每天一次經口吸入一劑（二噴） |
| 療程 | 持續治療 | 持續治療 | 持續治療 | 持續治療 | 持續治療 |
| 每療程花費 | 擬訂中 | 每30日1,992元 | | 每30日2,750元 | |
| 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： | | 同成分同劑量多裝置組合 | | | |

註1：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。

註2：參考品順序並未反映建議順序。

* SERETIDE適用於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。SERETIDE適用於嚴重慢性阻塞性肺部疾病(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。

[^] 間接比較為建議者提供之內部資料，並未公開發表。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 至民國107年6月21日止，仍在評估中；預計於107年7月30日至8月1日公布最終建議。 |
| PBAC (澳洲) | 於民國107年4月13日公布2017年12月會議結果，建議給付用於治療前FEV ₁ 必須小於50%預測值，並且必須要在規律使用長效支氣管擴張療法下仍有一再發生惡化，且伴有明顯症狀之COPD病人。 |
| NICE (英國) | 至民國107年6月21日止查無給付建議。 |

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

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

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

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

【肺樂喜[®] 易利達[®] 92/55/22 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 107 年 08 月 08 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

GOLD^a 2018 年指引[1]定義慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease [COPD]）特徵為持續性呼吸道症狀，伴隨氣道和/或肺泡異常導致之呼吸氣流受限。原因常為暴露於有毒物質或微粒。呼吸氣流受限是由小呼吸道疾病（如阻塞性細支氣管炎）以及肺實質損傷（肺氣腫）綜合造成，其相對貢獻比例因人而異。慢性發炎會引發結構改變、小呼吸道狹窄、肺實質損傷。小呼吸道阻塞後會導致氣流受限，黏液分泌與纖毛功能失調。

在診斷方面，Han 等人建議[2]可由下列方式確診 COPD：一、以肺容積測量（spirometry）結果發現有氣流受阻情形（FEV₁/FVC^b低於 0.7 或低於健康族群之

^a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

^b FEV₁: forced expiratory volume in one second，用力呼氣第一秒容積；FVC: forced vital volume，用力呼氣肺活量。

正常下限^c者，加上 FEV₁ 小於 80% 預測值)，且在投予吸入性支氣管擴張劑後仍無法完全恢復；二、無其他可能病因或診斷；三、對於首次測量 FEV₁/FVC 介於 0.6 至 0.8 之間者，GOLD 指引[1]建議應在隔一段時間後再次測量肺容積，以確認有持續性氣流受阻情形。

GOLD 指引[1]建議以改良版「ABCD」分組來引導 COPD 治療，台灣 COPD 指引[3]亦遵從此建議。在以肺容積測量確診 COPD 後，依照急性惡化病史和症狀，根據過去一年內惡化及惡化至需要住院次數，以及 mMRC (Modified British Medical Research Council) 問卷或 COPD Assessment Test (CAT)^d 問卷評估之呼吸困難與症狀嚴重度結果來交叉分組，如表三所示。COPD 惡化定義為一次急性呼吸道症狀惡化至需要額外治療。

表三、GOLD 指引 2018 年版 ABCD 分組，評估症狀及惡化風險因子[1]

| 過去一年內惡化史 | | 症狀 | |
|------------------------|---|-----------------------|---------------------|
| 惡化 2 次以上或惡化至需要住院 1 次以上 | C | D | |
| 惡化 1 次以下 (不需住院) | A | | B |
| | | mMRC 0 至 1 或 CAT < 10 | mMRC ≥ 2 或 CAT ≥ 10 |

mMRC: Modified British Medical Research Council Questionnaire; CAT COPD Assessment Test

對於不同組別穩定病人族群，GOLD 指引[1]建議以不同起始藥品以及調整藥品 (升階/降階) 作為穩定期之治療，如圖一；然而，GOLD 指引對於個別治療類別並未建議或推薦單一成分。GOLD 指引認為 C 組及 D 組治療建議缺乏直接證據，需要更多資料供評估驗證。

1. A 組病人應視病人呼吸困難程度給予長效或短效支氣管擴張劑；若有症狀有改善，則應持續使用。
2. B 組病人初始治療應有一項長效支氣管擴張劑^e。對於 B 組病人，目前並無證據顯示哪一類長效支氣管擴張劑在 B 組病人初期減緩症狀上較優，應視病人主觀症狀緩解與否來選擇。
 - I. 對於使用單一項支氣管擴張劑無法緩解之病人，建議合併兩種治療。若病人初始呼吸困難症狀嚴重，可考慮在初始治療時就合併兩種支氣管擴張劑。
 - II. 若使用兩種合併治療仍無法改善症狀，建議降階回到使用一種支氣

^c 健康族群中 FEV₁/FVC 比值最低之第五百分位訂為正常下限。

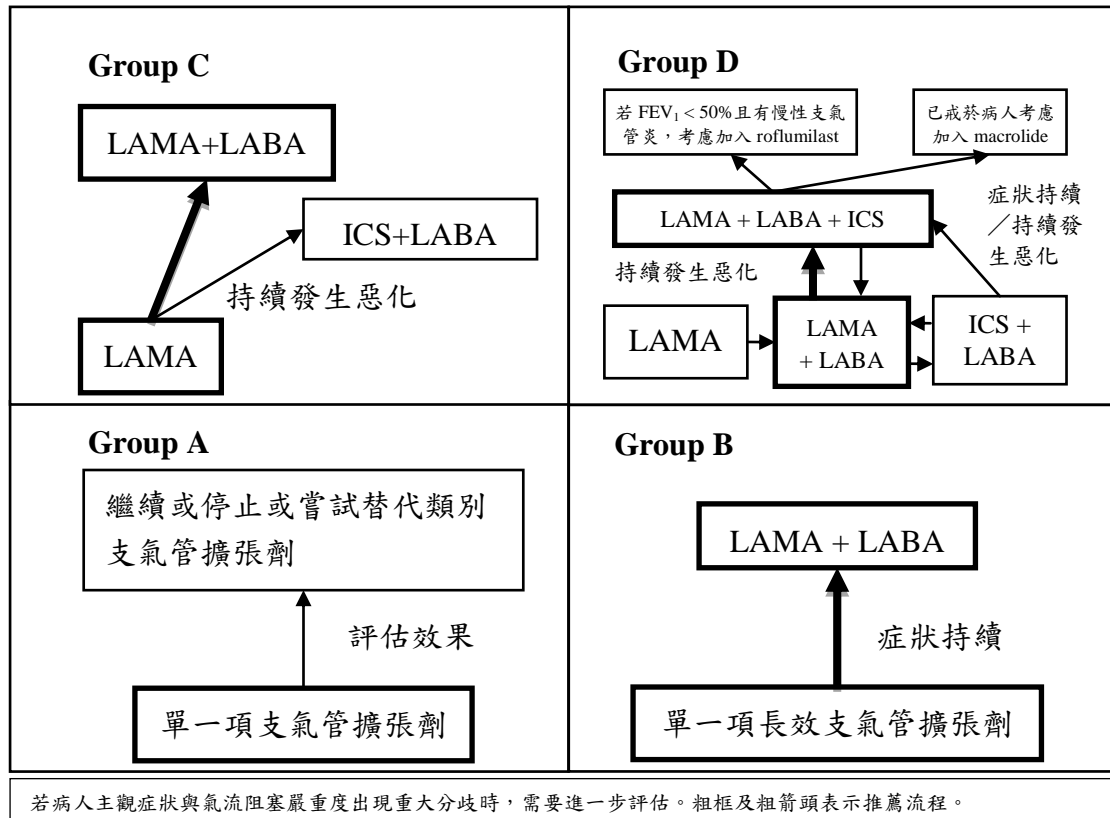
^d mMRC 0 至 1 或 CAT < 10

^e 可為長效抗膽鹼藥品 (long-acting muscarinic antagonists) 或長效乙二型擬交感神經劑 (long-acting β_2 agonists)。

管擴張劑。

3. C 組病人初始治療應使用長效抗膽鹼藥品 (long-acting muscarinic antagonists [LAMA])。持續發生惡化之病人可能會對加入長效乙二型擬交感神經劑 (long-acting β_2 agonists [LABA]) 或是 ICS^f, LABA 合併治療獲得好處。然而, ICS 會提高肺炎發生風險, 因此建議以 LABA, LAMA 合併治療為主。
4. D 組病人初始治療建議為 LABA, LAMA 合併治療。若要僅使用一項藥品, 建議為 LAMA。
 - I. 對於具有合併氣喘病史或已證實有氣喘之特定病人, 可考慮以 ICS, LABA 合併治療作為首選。
 - II. 高血中嗜酸性球計數者亦可考慮使用 ICS, 但此部分仍有爭議。
 - III. 對於使用 LABA, LAMA 合併治療後仍持續發生惡化之病人, 建議可升階使用 ICS, LABA, LAMA 合併治療或是轉換至使用 ICS, LABA 合併治療; 後者使用後若仍無改善, 可再加入 LAMA。
 - IV. 若 ICS, LABA, LAMA 合併治療後病人仍持續發生惡化, 可依情形考慮做下列選擇:
 - i. $FEV_1 < 50\%$ 預測值且有支氣管炎病人可考慮加入 roflumilast, 特別是在過去一年內有發生惡化至住院至少一次之病人;
 - ii. 加入 macrolide。其中 azithromycin 是具有最佳證據之藥品。然而必須要考慮到可能會導致細菌產生抗藥性;
 - iii. 停止使用 ICS。

^f Inhaled corticosteroids, 吸入性皮質類固醇



圖一、GOLD 2018 指引藥物治療流程建議[1]。

Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 複方 (Trelegy[®] Ellipta[®] 肺樂喜[®] 易利達[®], 以下簡稱 FF/UMEC/VI 複方) 為一項固定劑量複方之乾粉吸入劑。本案建議者荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 (以下稱建議者) 於 2018 年 3 月 6 日取得新藥查驗登記許可函, 核定之適應症為「適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β_2 作用劑合併治療, 仍然有顯著症狀或惡化(exacerbation)控制不佳之慢性阻塞性肺病(COPD)患者的維持治療」。本報告於 2018 年 6 月 20 日至衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[4] 查詢時可查得本案藥品資料。

值得注意的是, Trelegy[®] Ellipta[®] 已於美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 更新核准適應症, 可用於治療需要長期維持性療法之 COPD 病人; 亦可用於減少具惡化史之 COPD 病人惡化發生風險[5]。此部分適應症更新是基於 IMPACT 試驗[6]結果。

FF/UMEC/VI 複方三項成分之藥理機轉分類分別為 ICS, LAMA, LABA。Fluticasone furoate 為合成三氟化皮質類固醇, 對 COPD 症狀產生影響之確切機制目前仍不明。皮質類固醇已被證實會對多種涉及發炎反應細胞類型與媒介物產生廣泛作用, 上述抗發炎作用可能有助於其療效。Fluticasone furoate 在體外試驗顯示, 對人類糖皮質激素受體之結合親和力約為 fluticasone propionate 之 1.7 倍。Umeclidinium 為長效型抗膽鹼藥品, 對於 muscarinic 受體亞型 M₁ 至 M₅ 親和力

大致相同。Umeclidinium 在氣道中可抑制平滑肌上之 M₃ 受體，使支氣管擴張。Vilanterol 為長效乙二型擬交感神經劑，可刺激細胞內腺苷酸環化酶（adenyl cyclase），繼而催化三磷酸腺苷（adenosine triphosphate）轉化成環腺苷酸（cyclic adenosine monophosphate），使支氣管平滑肌鬆弛，抑制立即過敏媒介物質自細胞（特別是肥大細胞）中釋放。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 FF/UMEC/VI 複方為同時包含 ICS、LAMA、和 LABA 三種藥理機轉藥品成分之固定劑量複方。本品之主管機關許可適應症與建議健保給付之適應症同為「適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效β₂作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化（exacerbations）控制不佳之慢性阻塞性肺病（COPD）患者的維持治療」。

本案藥品 FF/UMEC/VI 複方於世界衛生組織 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類系統[7]中之分類碼為 R03AL08，屬 R03AL Adrenergics in combination with anticholinergics incl. triple combinations with corticosteroids 類別。此分類包含合併擬交感神經劑與抗膽鹼劑之雙重療法複方成分藥品，以及合併擬交感神經劑、抗膽鹼劑與類固醇之三重療法複方成分藥品，例如 fenoterol/ipratropium bromide 複方、salbutamol/ipratropium bromide 複方、vilanterol/umeclidinium bromide 複方、indacaterol/glycopyrronium bromide 複方、formoterol/aclidinium bromide 複方、olodaterol/tiotropium bromide 複方、formoterol/glycopyrronium bromide 複方、formoterol/glycopyrronium bromide/beclometasone 複方等。

此外，本報告以「COPD」、「慢性阻塞性」於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁適應症查詢，註銷狀態設定為未註銷，去除掉非本案藥品相關之適應症之藥品後，共查詢到單方 LAMA 藥品包含 tiotropium bromide、glycopyrronium bromide、umeclidinium bromide、aclidinium bromide；單方 LABA 藥品包含 indacaterol maleate、olodaterol；ICS/LABA 複方藥品包含 fluticasone/salmeterol 複方、budesonide/formoterol 複方、beclomethasone/formoterol 複方、fluticasone furoate/vilanterol 複方；LABA/LAMA 複方包含 indacaterol/glycopyrronium 複方、vilanterol/umeclidinium bromide 複方、olodaterol/tiotropium；ICS/LAMA/LABA 複方 fluticasone furoate/umeclidinium bromide/vilanterol 複方；PDE4 抑制劑[§]roflumilast。

目前我國健保於 COPD 病人治療所需吸入劑給付方面，LABA/LAMA 複方

[§] Phosphodiesterase-4 inhibitor

吸入劑、ICS/LABA 複方吸入劑、LABA 或 LAMA 單方吸入劑等皆有給付（如附錄表一，並設置給付條件（如附錄一）。LABA 給付規定為限中等以上嚴重度 COPD 病人使用，每月至多使用一支；LAMA 則是限制每月最大劑量為 180 噴（puff）；ICS 每月最大處方量為兩瓶[8]。複方製劑則比照單方吸入劑之給付規定。

本品為同時包含 ICS、LAMA、和 LABA 三種藥理機轉藥品成分之三重療法。根據本品之主管機關許可適應症與建議健保給付之適應症，本案藥品 FF/UMEC/VI 複方之適應症已限制 COPD 病人必須先使用過 ICS, LABA 合併治療後仍控制不佳方能使用；且依據 GOLD 指引建議，對於使用雙重療法 ICS, LABA 合併治療或 LABA, LAMA 合併治療後仍未能適當控制者，建議可升階使用三項成分合併治療（triple therapy）。因此，本報告認為本案藥品 FF/UMEC/VI 複方之目標族群應包括：（1）已使用三項成分合併治療（不區分使用何成分）欲轉換至三合一複方者；（2）已使用 ICS, LABA 合併治療（包含單一裝置吸入器或多裝置，且不區分使用何種成分者）後，仍有顯著症狀或惡化等控制不佳情形欲升階為三重療法者。

綜合上述資料，針對本案目標病人群，可能的療效參考品為健保已給付之三重療法選項，包括 ICS/LABA/LAMA 三合一複方、ICS/LABA, LAMA 合併治療、LABA/LAMA, ICS 合併治療。惟目前除本案藥品外，沒有已獲得我國上市許可之 ICS/LABA/LAMA 三合一複方藥品，故本報告認為健保現已給付之 ICS/LABA, LAMA 合併治療、LABA/LAMA, ICS 合併治療之藥品組合皆可為本案合理的療效參考品。

與 FF/UMEC/VI 複方相近之藥品列於附錄表一。

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 2018 年 6 月 21 日止，仍在評估中；預計於 2018 年 7 月 30 至 8 月 1 日公布 CDEC 建議。 |
| PBAC（澳洲） | 於 2018 年 4 月 13 日公布 2017 年 12 月會議結果。 |
| NICE（英國） | 至 2018 年 6 月 21 日止查無給付建議，2018 年 6 月 |

| | |
|--|-----------------------------------|
| | 14 公布一份實證資料摘要 (evidence summary)。 |
| 其他實證資料 | |
| SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 | 於 2018 年 2 月 12 日公布。 |
| 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)

於 CADTH 網站以「trelegy」為關鍵字查詢，尋獲一項針對 FF/UMEC/VI 複方用於 COPD 病人維持治療的共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR)，目前仍在評估中，預計於 2018 年 7 月 18 日召開藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 審議會[9]。加拿大建議者 GlaxoSmithKline Inc. 建議給付規定為病人需經肺容積測量後確診為中至重度 COPD，且具有下列三項之一：一、以一項支氣管擴張劑治療後仍有惡化風險；二、以一項雙重療法 (ICS/LABA 或 LABA/LAMA) 治療後仍有症狀或有惡化風險；三、目前正在使用 ICS, LABA, LAMA 合併治療。表定 CDEC 公布建議及報告時間為 2018 年 7 月 30 日至 8 月 1 日。

(二) PBAC (澳洲)

於 PBAC 會議公開摘要網頁以「trelegy」為關鍵字查詢，尋獲 2017 年 12 月 PBAC 會議紀錄之公開摘要[10]。以下將重點摘錄所述。

FF/UMEC/VI 複方於澳洲適應症為用於中至重度 COPD 成年病人，且需要使用 LAMA, LABA, ICS 合併維持治療者；此藥品不適用於 COPD 起始治療。澳洲建議者 GlaxoSmithKline Australia 申請建議給付 FF/UMEC/VI 之臨床條件為，病人在治療前 FEV₁ 必須小於 50% 預測值，並且在規律使用長效支氣管擴張療法下仍反覆發生惡化，且伴有明顯症狀者。

1. PBAC 建議

PBAC 建議以事前申請快速授權的方式給付 FF/UMEC/VI 複方用於治療 COPD 病人。PBAC 認為建議者所提出之給付條件限制是適當的。PBAC 過去未曾將三重療法 (triple therapy) 評估為具成本效益，PBAC 建議若協商本品價格較現行已給付之 LABA/LAMA 固定劑量複方 (fixed dose combination) 能具少量

價格優勢時，則 Trelegy® 會具有可接受之成本效益。

PBAC 基於建議者提供之間接比較結果證據，接受 FF/UMEC/VI 複方在安全性及治療效果上並不劣於 ICS, LABA, LAMA 合併治療；然而，此治療組合並非決定 FF/UMEC/VI 複方成本效果最合適的主要比較品，上述結果僅可供參考。

PBAC 認為，基於送審資料中提供之間接比較，三重療法 FF/UMEC/VI 複方相較於雙重療法 LABA/LAMA 複方可能對肺功能及惡化風險有小幅改善。然而，PBAC 指出未經 ESC^h 評估之 IMPACT 試驗結果顯示，改善程度較間接比較中呈現之結果小。因此，三重療法相較於雙重療法之遞增效益難以有可靠的量化結果。

PBAC 注意到 COPD 藥品的上市後回顧，認為三重療法與雙重療法 LABA/LAMA 相比可能會與傷害風險上升有關，特別是肺炎；因此，PBAC 認為 FF/UMEC/VI 複方合適的臨床治療地位應為已使用雙重療法仍未能適當控制之後。

2. 相對療效

由於 GlaxoSmithKline Australia 宣稱 FF/UMEC/VI 複方與 fluticasone propionate 500 µg/salmeterol 50 µg 複方, tiotropium 18 µg 合併治療 在臨床療效及安全性上具不劣性，以及與 LABA, LAMA 合併治療 相比在療效上具優越性且在安全性上具不劣性，申請書提議以 fluticasone propionate 500 µg/salmeterol 50 µg 複方, tiotropium 18 µg 合併治療 之三重療法，以及任何其他 LABA/LAMA 複方之雙重療法作為比較品。ESC 認為以此代表眾多複方組合是合適的。

在三重療法對比三重療法的相對療效，建議者提出了一項利用 ICS/LABA 複方為共同參考品，進行 FF/UMEC/VI 複方與 fluticasone propionate/salmeterol 固定劑量複方之間接比較。在三重療法對比二重療法方面，建議者以 ICS/LABA 複方作為共同參考品進行 FF/UMEC/VI 複方與 LABA/LAMA 複方之間接比較；及一項利用 ICS/LABA 複方為共同參考品，間接比較任何三重療法藥品組合與 LABA/LAMA 複方作為補充資料；一項直接比較試驗作為補充資料。納入試驗特徵請參見表四

表四、向 PBAC 遞交申請書中所附試驗特徵[10]

| 試驗名 | N | 設計／追蹤期間 | 受試者族群 | 主要結果指標 |
|--------------------------|-------|-----------------------------------|------------------|------------------------------------|
| FF/UMEC/VI 複方相關試驗 | | | | |
| FULFIL[11] | 1,810 | MC, R, DB, DD, SUP (25 週試驗，延長至 | 中度 COPD 且有數次惡 | FEV ₁ 波谷 (trough) 改變 |

^h Economic Sub Committee，經濟評估次委員會

| 試驗名 | N | 設計／追蹤期間 | 受試者族群 | 主要結果指標 |
|-----------------------------------|-------|------------------------------|--------------------------|---|
| | | 52 週) | 化史，以及重 | 量、SGRQ 改變量 |
| IMPACT[6] | 10,33 | MC, R, DB, SUP 5 (52 週) | 中至重度 COPD 且有 數次惡化史 | 惡化年發生率 |
| ICS, LABA, LAMA 三重療法 | | | | |
| Trial 200109 | 619 | MC, R, DB, SUP (12 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ 波谷改變量 |
| Trial 200110 | 620 | MC, R, DB, SUP (12 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ 波谷改變量 |
| Trial 201314 | 236 | MC, R, DB, SUP (12 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ 波谷改變量 |
| GLISTEN | 773 | MC, R, DB, SUP (12 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ 波谷改變量 |
| Aaron (2007) | 449 | MC, R, DB, DD, SUP (52 週) | 中至重度 COPD | 有惡化病人比例 |
| Cazzola (2007) | 90 | MC, R, DB, SUP (12 週) | 重度 COPD | FEV ₁ 波谷改變量 |
| LABA/LAMA fixed dose combinations | | | | |
| AFFIRM | 933 | MC, R, DB, DD, SUP (24 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ 波峰 (peak) 改變量 |
| FLAME | 3,362 | MC, R, DB, DD, NI (52 週) | 中至重度 COPD | 年惡化發生率 |
| ILLUMINATE | 523 | MC, R, DB, DD, SUP (26 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ AUC _{0-12h} 改 變量 |
| LANTERN | 744 | MC, R, DB, DD, NI (26 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ 波谷改變量 |
| DB2116134 | 717 | MC, R, DB, DD, SUP (12 週) | 中至重度 COPD | FEV ₁ 加權平均改 變量 |

AUC: area under the curve; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; DB: double blind; DD: double-dummy; FEV₁: forced expiratory volume in one second; MC: multi-center; NI: noninferiority; R: randomized; SGRQ: St George Respiratory questionnaire; SUP: superiority

A. 三重療法與三重療法之間接比較

FF/UMEC/VI 複方與 fluticasone propionate/salmeterol/tiotropium 間接比較結果已被刪減；12 週結果中，除相較於基期 (baseline) 之 FEV₁ 波谷變化量達到

統計上顯著差異外，相較於基期之 SGRQⁱ總分改變量〔平均差異為 1.67 (95% CI^j 為-0.64 至 3.97)〕、相較於基期之救援藥品使用量、發生 1 次以上中至重度惡化病人比例等在兩組間並無統計上顯著差異。PBAC 認為 FF/UMEC/VI 複方與 fluticasone propionate/salmeterol/tiotropium 複方兩者間並無臨床上重要差異。申請書中也承認各試驗中嚴重 COPD 病人數、FEV₁ 預測值、正在抽菸者、惡化史、可回復程度等皆有差異，不確定這些試驗是否具有足夠的相似性以納入間接比較分析。

B. 三重療法與 LABA, LAMA 合併治療之間接比較

含 FF/UMEC/VI 之三重療法 (FF/UMEC/VI 複方或是 FF/VI 複方, UMEC 合併治療) 與 LABA/LAMA 複方間接比較結果參見表四。PBAC 認為此間接比較結果顯示，相較於 LABA/LAMA 複方，FF/UMEC/VI 複方可能與改善肺功能 (MCID^k 為 100 mL) 有關，但對於功能性症狀改善 (MCID 為 4 分)、減少救援性藥品使用量 (無 MCID) 的影響有限；對惡化影響則不明 (結果不一致)。此結果與補充資料中任何三重療法藥品組合與 LABA/LAMA 之間接比較結果具有一致性，但與補充資料中之直接比較結果有所不同。直接比較顯示 fluticasone propionate/salmeterol 複方, tiotropium 合併治療與 LABA/LAMA 複方相比可改善惡化次數，但對肺功能改善、功能性症狀、救援性藥品使用量則影響有限。間接比較結果如表五。申請書中承認間接比較所納入之試驗中，嚴重 COPD 病人數、平均基期 FEV₁ 預測值、正在抽菸者、惡化史、可回復程度等皆有差異，不確定這些試驗是否具有足夠的相似性以納入間接比較分析。PBAC 指出，送審資料並未適當說明間接比較所使用之方法學，包含在某些結果中選擇將不同時間點之結果合併分析，以及把自基期改變量與終點測量一起比較。

表五、含 FF/UMEC/VI 之三重療法與 LABA/LAMA 複方間接比較結果[10]

| 結果 (介入為 FF/UMEC/VI) | 時間點 | 比較結果 (95% CI) |
|---|---------|-----------------------|
| 與基期時相比 FEV ₁ 波谷變化量 (mL; 平均差異) | 12 週 | 結果已被刪減* |
| | 24/26 週 | 109 (48 to 171)* |
| | 52 週 | 117 (67 to 167)* |
| FEV ₁ 波谷有反應 (與基期時相比增加 100 mL 以上) 人數比例 (OR) | 12 週 | 結果已被刪減* |
| | 24/26 週 | 1.71 (1.18 to 2.48)* |
| 與基期時相比 SGRQ 總分改變量 (平均差異) (結果 < 0 表示 FF/UMEC/VI 較佳) | 12 週 | -1.20 (-2.89 to 0.48) |
| | 24/26 週 | -1.69 (-3.39 to 0.02) |
| | 52 週 | -1.40 (-4.35 to 1.55) |

ⁱ St George Respiratory questionnaire

^j Confidence interval, 信賴區間

^k Minimal clinically important differences, 最小臨床重要差異值

| 結果 (介入為 FF/UMEC/VI) | 時間點 | 比較結果 (95% CI) |
|---------------------------------------|---------|-----------------------|
| SGRQ 總分有反應 (與基期時相比減少 4 分以上) 人數比例 (OR) | 12 週 | 1.52 (0.81 to 2.84) |
| | 24/26 週 | 1.35 (0.89 to 2.04) |
| | 52 週 | 1.20 (0.79 to 1.83) |
| 與基期時相比救援藥品使用量 (每日噴數) | 12 週 | 結果已被刪減 |
| | 24/26 週 | -0.01 (-0.37 to 0.35) |
| | 52 週 | 結果已被刪減 |
| 中至重度惡化發生比 (RR) | 24/26 週 | 0.79 (0.59 to 1.07) |
| | 52 週 | 0.68 (0.44 to 1.03) |
| 發生 1 次以上中至重度惡化病人比例 (OR) | 12 週 | 結果已被刪減* |
| | 24/26 週 | 0.89 (0.58 to 1.40) |

*達統計上顯著差異者。

CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FF: fluticasone furoate; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; OR: odds ratio; RR: rate ratio; SGRQ: St George Respiratory questionnaire; UMEC: umeclidinium; VI: vilanterol

C. 三重療法與二重療法之直接比較 (IMPACT 試驗[6])

IMPACT 試驗並未經過 ESC 的獨立評估。PBAC 認為此試驗結果顯示，相較於 ICS/LABA 複方及 LABA/LAMA 複方，FF/UMEC/VI 複方可能與改善惡化次數及肺功能有關；但對於功能性症狀及救援藥品的使用量則影響有限。在 FF/UMEC/VI 複方相較於 LABA/LAMA 複方於 52 週時波谷 FEV₁ 的改善，IMPACT 試驗比起間接比較之估計結果改善幅度較小 [比 UMEC/VI 多 54 mL (95% CI 為 39 至 69 mL)；比 FF/VI 多 97 mL (95% CI 為 85 至 109 mL)]。

此試驗受試者在進入試驗前必須要持續使用維持治療至接受試驗治療前一天為止，然而上述研究設計可能會干擾結果之解讀。建議者 GlaxoSmithKline Australia 在次委員會前回應中 (pre-subcommittee response) 表示此研究設計可反映真實使用情境，因此可應用至一般整體族群。

D. 三重療法與 ICS/LABA 之直接比較 (FULFIL 試驗[11])

FULFIL 試驗結果顯示了 FF/UMEC/VI 複方與 ICS/LABA 複方相比可能可改善肺功能和惡化次數，但對功能性症狀及救援性藥品使用量影響有限。

與 IMPACT 試驗相似，受試者必須要持續使用原本維持治療之藥品 (單方 ICS 或雙重治療或三重治療，搭配或不搭配 theophylline) 至接受試驗治療前一天為止。建議者聲稱此設計可以反映臨床實務，而不是像一般試驗使用人工洗除 (washout) / 穩定 (run-in) 期。然而，PBAC 認為未於穩定期統一使用 ICS/LABA 或 LABA/LAMA 作為治療選項，將會限制評估 FF/UMEC/VI 複方作為升階治療之推論能力。

相較於 IMPACT 中 FF/UMEC/VI 複方與 ICS/LABA 複方之比較結果，FULFIL

試驗之結果呈現出更大之差異（52 週時 FEV₁ 平均波谷差異在兩試驗分別為 179 mL 及 97 mL；52 週時減少惡化風險分別為 RR 0.56 及 0.85）。此部分差異原因並不清楚。

3. 相對安全性

缺乏正式的量性分析評估 FF, VI, UMEC 合併治療 比較他種療法之相對安全性。由於在 COPD 藥品上市後回顧中已有報告顯示長期使用 ICS 會提升肺炎風險，因此，可以合理假設 FF/UMEC/VI 複方比起 LABA/LAMA 複方可能會與更多不良事件有關。藥品次委員會（Drug Utilisation Sub Committee）認同對於長期不必要之 ICS 使用會有安全性上的擔憂；此外，還認為隨著 FF/UMEC/VI 複方的可得性增加，病人可能會加快升階至使用三重療法，而且在沒有觀察到臨床效益時醫師可能也較不願意停止使用 ICS，上述原因皆可能進一步導致長期使用 ICS 之風險及相關傷害增加。

基於 FULFIL 試驗的結果，相對於 ICS/LABA 複方，FF/UMEC/VI 複方與提高感染風險有關（包含肺炎），次群組分析顯示此風險會隨著年齡上升而提高。FULFIL 試驗延伸追蹤族群的長期結果則顯現出兩組間在整體不良事件的發生率相似。

4. 不確定性

PBAC 認定之不確定性包含發生感染風險、FF/UMEC/VI 複方與 LABA/LAMA 相比提升之效益、未來財務影響等。

（三）NICE（英國）

NICE 於 2018 年 6 月 14 日公布了一份實證資料摘要（evidence summary），探討 FF/UMEC/VI 複方用於治療 COPD 當前最佳可得證據[12]；然須注意此摘要僅供醫療專業人員參考，並非 NICE 指引。此摘要主要納入兩項隨機分派試驗[6, 11]。以下將摘要其重點。

1. 核准適應症

FF/UMEC/VI 複方於歐盟核准適應症為在使用 ICS, LABA 合併治療 後仍未達到適當療效之中至重度 COPD 病人之維持治療。

2. 療效

在 COPD 惡化方面，Lipson et al. 2018 (IMPACT)[6] 試驗納入 10,355 名受試者並追蹤 52 週，在主要結果指標中至重度惡化年發生率，兩個共同主要治療比較的結果顯示，相對於 fluticasone furoate/vilanterol 複方，FF/UMEC/VI 複方在統計上顯著降低了 15%；與 umeclidinium/vilanterol 複方相比，FF/UMEC/VI 複方

則降低了 25%。在重度惡化年發生率方面，FF/UMEC/VI 複方與 fluticasone furoate/vilanterol 複方相比時則未達到統計上顯著差異，但與 umeclidinium/vilanterol 複方相比時則統計上了顯著降低 34%。

在健康相關生活品質方面，Lipson et al. 2017 (FULFIL)[11] 試驗納入了 1,811 名受試者，其中前 430 名受試者有延長追蹤至 52 週。在共同主要結果 SGRQ¹ 總分自基期改變量，發現 FF/UMEC/VI 複方在追蹤 24 週時統計上顯著優於 budesonide/formoterol 複方。然而，在 52 週時之結果並未發現統計上有顯著差異。而在 Lipson et al. 2018 中，FF/UMEC/VI 複方之 SGRQ 總分自基期改變量（共同主要結果）統計上顯著優於 fluticasone furoate/vilanterol 複方，亦優於 umeclidinium/vilanterol 複方；然而，此二組間差異均低於最小臨床重要差異值^m（4 單位）。

在肺功能改善方面，Lipson et al. 2017 試驗中，在波谷 FEV₁ 自基期改變量方面，FF/UMEC/VI 複方相較於 budesonide/formoterol 複方統計上達顯著改善。

3. 安全性

EPARⁿ 強調在 Lipson et al. 2017 試驗中，FF/UMEC/VI 複方比 budesonide/formoterol 複方較常發生肺炎（pneumonia）（分別為 2.2% 及 0.8%）。EPAR 進一步指出重點在於兩組皆有使用 ICS，而不同成分的 ICS 對引起肺炎的傾向是否有所差異仍屬未知。此試驗 52 週延長追蹤之次分組分析結果發現，兩組間肺炎發生率相似（分別為 1.9% 及 1.8%）。

Lipson et al. 2018 試驗中，FF/UMEC/VI 複方與 fluticasone furoate/vilanterol 複方相比肺炎發生風險並未達統計上顯著差異；然而，與 umeclidinium/vilanterol 複方相比，發生肺炎風險顯著較高。

英國藥品特性摘要（Summary of Product Characteristics）中指出，FF/UMEC/VI 複方最常被回報之不良反應為鼻咽喉炎（7%）、頭痛（5%）、上呼吸道感染（2%）。

4. 證據強度及限制

IMPACT 試驗納入之受試者為已規律使用維持治療後仍有症狀且有惡化史之病人群，而 FULFIL 試驗之受試者亦類似，但過去一年內發生中至重度惡化的病人比例較 IMPACT 試驗低。兩試驗皆排除診斷為氣喘或有其他明顯呼吸道疾病之病人，包括在試驗篩選期肺炎未在 14 天內緩解或是呼吸道感染未在 7 天內緩解者。FULFIL 試驗另排除篩選期內發生 COPD 惡化且未於 14 天內緩解者。

¹ St. George's Respiratory Questionnaire

^m Minimal clinically important differences

ⁿ European public assessment report

因此尚不清楚這些研究結果是否能應用至試驗條件外的病人群，例如：輕至中度 COPD 或伴有其他呼吸系統疾病者。另外，IMPACT 試驗排除患有氣喘者，納入 FEV₁ 介於 50 至 80% 預測值且過去一年內發生至少 2 次中等惡化或至少 1 次嚴重惡化之病人。對此，專家強調由於 COPD 惡化風險會隨著疾病嚴重程度增加；故在 IMPACT 試驗中，發生惡化頻率較高之中度 COPD 病人可能會包含有氣喘特徵但未有氣喘診斷病人，而此類病人可能會對 ICS 治療較為敏感。

雖然在 IMPACT 試驗中 FF/UMEC/VI 複方比起 UMEC/VI 複方組可減少 25% 之年惡化率，但 UMEC/VI 複方組之受試者在進入試驗前穩定期有接受 ICS, LABA, LAMA 合併治療 比例為 39%，在進入試驗時此群病人實為接受停止使用 ICS 之降階治療；目前仍不清楚停止 ICS 治療後是否會對惡化產生影響。此外，在 FF/VI/複方組中亦有 38% 受試者在進入試驗前是接受 ICS, LABA, LAMA 合併治療，故這部分受試者接受試驗治療後實為降階治療。

FULFIL 試驗亦面臨類似問題。Budesonide/formoterol 複方組中有 28% 病人在進入試驗前穩定期是接受 ICS, LABA, LAMA 合併治療，此群病人在進入試驗後亦為降階治療。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2018 年 2 月 12 日公告之評估報告，建議 NHS Scotland^o 在限定的條件下，收載 fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol (as trifenate) 用於治療經 ICS 及 LABA 合併治療仍無法適當控制之中至重度 COPD 成年病人之維持治療。給付條件限制病人須為嚴重 COPD 病人 (FEV₁ < 50% 預測值) [13]。委員會建議給付之原因為 Trelegy[®] Ellipta[®] 之成本較 fluticasone furoate/vilanterol (as trifenate) 92 µg/22 µg 及 umeclidinium 55 µg 分開給予低。

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：

^o National Health Service Scotland，英國國民健康服務蘇格蘭

| | |
|--------------|---|
| Population | 納入條件：COPD 病人 |
| Intervention | <u>fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 合併治療</u> |
| Comparator | 不設限 |
| Outcome | 不設限 |
| Study design | 系統性文獻回顧／統合分析 隨機對照試驗 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 27 日，以「COPD」、「chronic obstructive pulmonary disease」、「fluticasone furoate」、「umeclidinium」、「vilanterol」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

以上述相關關鍵字進行搜索後，於 PubMed 得到 24 筆紀錄，Embase 得到 16 筆紀錄，Cochrane Library 得到 39 筆紀錄，經排除重複與逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，本報告共尋獲三項 COPD 病人使用 FF/UMEC/VI 複方的相對療效與安全性評估試驗。其中包括一項 FF/UMEC/VI 單裝置複方與同成分多裝置三重療法 FF/VI 複方, UMEC 單方雙裝置合併治療之直接比較研究，Bremner et al. 2018 之不劣性試驗[15]；以及兩項 FF/UMEC/VI 複方與二重療法直接比較隨機對照試驗之 3 篇相關文獻，分別為樞紐試驗 FULFIL 試驗[11]及其 QoL 結果報告[14]、與 IMPACT 試驗[6]。IMPACT 試驗為 FF/UMEC/VI 複方比較 FF/VI 複方（屬 ICS/LABA）或 UMEC/VI 複方（屬 LAMA/LABA）；FULFIL 試驗為 FF/UMEC/VI 複方比較 budesonide/formoterol 複方（屬 ICS/LABA）。

A. FF/UMEC/VI 複方比較二重療法

a. Lipson et al. 2018 (IMPACT) [6]

此試驗為一項隨機分派雙盲第三期試驗，目標為比較 FF/UMEC/VI 複方與 FF/VI 複方、UMEC/VI 複方之間用於治療症狀嚴重、具惡化風險之病人時，中至重度 COPD 惡化之年發生率。此試驗納入受試者 CAT 分數須為 10 分以上；且 FEV₁ 小於 50% 預測值且過去一年內曾發生至少一次中至重度惡化，或 FEV₁ 介於 50% 至 80% 預測值且過去一年內至少發生兩次中至重度惡化。受試者須持續有接受維持治療，但並未限制先前維持治療種類及療法數。

在結果方面，FF/UMEC/VI 複方在減少中至重度惡化發生率上顯著優於 FF/VI 複方及 UMEC/VI 複方，中至重度惡化之年發生率分別為 0.91、1.07 和 1.21（FF/UMEC/VI 複方 vs FF/VI 複方，FF/UMEC/VI 複方 vs UMEC/VI 複方，p 值皆 <0.001）。然而，FF/UMEC/VI 複方在肺炎發生率方面亦顯著高於 UMEC/VI 複方（HR 1.53，95% CI 為 1.22 至 1.92；p<0.001）。

試驗特徵、受試者族群特徵如表六；結果摘錄如表七。此試驗贊助者為 GlaxoSmithKline。

b. Lipson et al. 2017 (FULFIL) [11]

此試驗為一項隨機分派雙盲第三期試驗，目標為比較 FF/UMEC/VI 複方與 budesonide/formoterol 複方在肺功能及健康相關生活品質上之差異。受試者主要納入條件與 IMPACT 試驗相似，惟 FEV₁ 小於 50% 預測值且 CAT ≥ 10 者前一年內不需有惡化病史；所有受試者在進入試驗前皆需有接受維持治療 3 個月以上。

在結果方面，FF/UMEC/VI 複方在肺功能及健康相關生活品質二者共同結果指標皆顯著優於 budesonide/formoterol 複方。次分組分析中，430 名受試者追蹤至 52 週之結果顯示，在中至重度惡化年發生率方面，FF/UMEC/VI 複方為 0.20，而 budesonide/formoterol 複方組為 0.36，rate ratio 為 0.56 (95% CI 為 0.37 至 0.85，p = 0.006)。此外，FF/UMEC/VI 複方組肺炎發生率為 2.2%，budesonide/formoterol 複方組肺炎發生率為 0.8%。

試驗特徵、受試者族群特徵如表六；結果摘錄如表八。此試驗贊助者為 GlaxoSmithKline。

B. FF/UMEC/VI 複方比較三重療法

a. Bremner et al. 2018[15]

此試驗為一項多中心、隨機分派、雙盲、平行之第三期不劣性試驗，目的為評估每日一次 FF/UMEC/VI 單裝置複方與每日一次 FF/VI 複方, UMEC 單方雙裝置合併治療間是否具不劣性。此試驗病人納入標準與前二項略有不同，受試者納入條件主要為 40 歲以上，診斷為 COPD 且 CAT ≥ 10 分、仍為抽菸者或曾為抽菸者且總抽菸量需在 10 包一年^p以上。此外，在使用氣管擴張劑後之 FEV₁ < 50 % 預測值者，過去一年內須至少有一次中至重度惡化史；而使用氣管擴張劑後之 FEV₁ 預測值在 50% 以上，未滿 80% 者，過去一年內須要有至少一次嚴重惡化至需要住院，或是至少 2 次中等惡化。納入試驗特徵如表六。

ITT^q分析結果顯示，在 24 週追蹤時，FF/UMEC/VI 單裝置複方組自基期 FEV₁ 改變量為 107 mL (95% CI 為 87 至 126)，FF/VI 複方, UMEC 單方合併治療組為 81 mL (95% CI 為 61 至 100)；兩組間差異為 26 mL (95% CI 為 -2 至 53)，達預先設定之不劣性臨界值。此外，24 週時以 SGRQ 總分改變量界定之有反應者在兩組比例分別為 50% 及 51%。詳細結果摘錄於表九。此試驗贊助者為 GlaxoSmithKline。

^p 例如每日抽 20 根 (一包) 持續 10 年，或是每日 10 根 (半包) 持續 20 年。

^q intent-to-treat，意圖治療

表六、納入試驗特徵整理

| 試驗 | 試驗設計／目的 | 受試者族群 | 介入／對照（人數） | 主要療效指標 |
|----------------------------------|---|---|--|--|
| Lipson et al. 2018 (IMPACT) [6] | <p>多國、多中心、隨機分派、雙盲、平行第三期試驗。準備期兩週，受試者會維持原先治療不變；接著以 2:2:1 比例隨機分派至三治療組，治療期間為 52 週。</p> <p>此試驗目的為評估以 FF/UMEC/VI 複方或 FF/VI 複方或 UMEC/VI 複方治療 52 週後中至重度 COPD 惡化發生率。</p> | <p>受試者須為 40 歲以上，有症狀的 COPD (CAT ≥ 10) 且有惡化史。受試者平均年齡為 65 歲、女性比例為 34%、曾吸菸者比例為 65%、FEV₁ 平均為預測值之 45.5%、64% 受試者為 GOLD 分級 3 至 4 級(重度至非常嚴重)；在過去一年內 45% 受試者發生一次中至嚴重惡化、43% 發生兩次、11% 發生三次以上。在篩選時，38% 受試者接受 <u>ICS, LABA, LAMA 合併治療</u>、29% 使用 <u>ICS, LABA 合併治療</u>，8% 使用 <u>LABA, LAMA 合併治療</u>。</p> | <p>介入為 FF/UMEC/VI 複方 100/62.5/25 µg 在同一裝置中給藥 (Ellipta®)，每日一次 (n=4,151)。</p> <p>對照組包含 UMEC/VI 複方 62.5/25 µg (n = 2,070)，及 FF/VI 複方 100/25 µg (n=4,134)，兩組皆為使用同一裝置 (Ellipta®) 給藥，每日一次。</p> | <p>治療期間中至重度惡化年發生率。</p> <p>共同主要治療比較包含 FF/UMEC/VI 複方比較 FF/VI 複方，及 FF/UMEC/VI 複方比較 UMEC/VI 複方</p> |
| Lipson et al. 2017 (FULFIL) [11] | <p>多國、多中心、隨機、雙盲、雙模擬、平行第三期試驗。準備期兩週，受試者會維持原先治療不變；接著以 1:1 比例隨機分派至二治療組，治療期間為 24 週。</p> <p>首 430 名進入研究之受試者會維持隱匿 (blinded) 並持續接受治療至 52 週。</p> <p>此試驗目的為比較每日一次 FF/UMEC/VI 複方與每日二次 <u>ICS, LABA 合併治療</u> 於 COPD</p> | <p>受試者須為 40 歲以上，GOLD ABCD 分組為 D 之病人，即有嚴重症狀且具有惡化風險之病人。受試者平均年齡為 63.9 歲、26% 為女性、44% 為仍抽菸者、FEV₁ 平均為預測值之 45.3%；35% 受試者在進入試驗前一年內沒有中至重度惡化史、28% 發生過 1 次、37% 發生至少兩次。在進入試驗前，有 28% 受試者使用 <u>ICS, LABA, LAMA 合併治療</u>、29% 使用 <u>ICS, LABA 合併治療</u>、10% 使用</p> | <p>介入為 FF/UMEC/VI 複方 100/62.5/25 µg 在同一裝置中給藥 (Ellipta®)，每日一次 (n=911)。</p> <p>對照為 budesonide/formoterol 400/12 µg 在同一裝置中給藥 (Turbuhaler®)，每日兩次 (n=899)</p> | <p>共同主要結果指標為 24 週時與基期相比，波谷 FEV₁ 變化量及 SGRQ 總分變化量。</p> |

| 試驗 | 試驗設計／目的 | 受試者族群 | 介入／對照（人數） | 主要療效指標 |
|-------------------------|---|--|--|---|
| Bremner et al. 2018[15] | <p>病人之肺功能及健康相關生活品質差異。</p> <p>多中心、隨機分派、雙盲、平行之第三期不劣性試驗。此試驗目的為評估每日一次 FF/UMEC/VI 單裝置複方與每日一次 <u>FF/VI 複方, UMEC 單方雙裝置合併治療</u> 間是否具不劣性。在進入試驗開始前會有兩週準備期，受試者會維持原先治療不變；接著以 1:1 比例隨機分派至二治療組並接受治療 24 週。</p> | <p><u>LABA, LAMA 合併治療。</u></p> <p>受試者須為 40 歲以上，罹患 COPD (CAT ≥ 10) 且有惡化史及至少抽菸每年 10 包以上之仍抽菸者或曾抽菸者。受試者平均年齡為 66.3 歲、26% 為女性、38% 為仍抽菸者、67% 過去一年內曾發生 2 次以上中等惡化或 1 次嚴重惡化。37% 進入試驗前接受 <u>ICS, LABA, LAMA 合併治療</u>、27% 接受 <u>ICS, LABA 合併治療</u>、13% 接受 <u>LABA, LAMA 合併治療</u>、5% 接受 <u>ICS, LABA, LAMA, xanthine 合併治療</u>、2% 接受 <u>ICS, LAMA 合併治療</u>、8% 是使用一項吸入劑、1% 接受 <u>LABA, LAMA, xanthine 合併治療</u>。</p> | <p>介入為每日吸入一次 FF/UMEC/VI 複方 100/62.5/25 μg 複方在同一裝置 (Ellipta®) 給藥 (n = 527)，及每日吸入一次 <u>FF/VI 複方 100/25 μg</u>，<u>UMEC 62.5 μg 單方</u> 兩者分別各一項裝置 (皆為 Ellipta®) 給藥 (n = 528)。</p> | <p>主要結果指標為與基期相比，24 週時之波谷 FEV₁ 變化量。次要結果指標包含 24 週時由 SGRQ 總分變化量判定之有反應者 (responders) 比例、與基期相比，24 週時 SGRQ 總分變化量等。</p> |

CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FF: fluticasone furoate; FEV₁: forced expiratory volume in one second; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting β₂ agonists; LAMA: long-acting muscarinic antagonists; SGRQ: St George Respiratory questionnaire; UMEC: umeclidinium; VI: vilanterol

表七、IMPACT 試驗結果整理

| 結果指標 | 介入 | | 對照 | |
|--------------------------------------|---|---|--|--|
| | FF/UMEC/VI 複方 (100/62.5/25µg) (n = 4,151) | FF/VI 複方 (100/25 µg) (n = 4,134) | UMEC/VI 複方 (62.5/25 µg) (n = 2,070) | |
| 主要試驗結果 | | | | |
| 治療期間中至重度惡化年發生率 | 0.91 | 1.07 RR 0.85 (95% CI 0.80 to 0.90; p < 0.001) | 1.21 RR 0.75 (95% CI 0.70 to 0.81; p < 0.001) | |
| 次要試驗結果 (節錄) | | | | |
| 發生中至重度惡化風險(依據首次惡化時間分析) | | HR 0.85 (95% CI 0.80 to 0.91; p < 0.001) | HR 0.84 (95% CI 0.78 to 0.91; p < 0.001) | |
| 治療期間嚴重惡化年發生率 | 0.13 | 0.15 RR 0.87 (95% CI 0.76 to 1.01; p = 0.06) | 0.19 RR 0.66 (95% CI 0.56 to 0.78; p < 0.001) | |
| 自基期至 52 週時 SGRQ 平均改變量 | -5.5 units (95% CI -5.9 to -5.0 units) | -3.7 units (95% CI -4.2 to -3.2 units) Difference -1.8 units (95% CI -2.4 to -1.1 units; p < 0.001) | -3.7 units (95% CI -4.4 to -3.0 units). Difference -1.8 units (95% CI -2.6 to -1.0 units; p < 0.001) | |
| 受試者自基期至 52 週 SRGQ 總分減少至少 4 單位人數 (比例) | 1,723 (42%) | 1,390 (34%) OR 1.41 (95% CI 1.29 to 1.55; p < 0.001). | 696 (34%) OR 1.41 (95% CI 1.26 to 1.57; p < 0.001) | |
| 治療期間全死因死亡 | 50 (1.20%) | 49 (1.19%) | 39 (1.88%) HR 0.58 (95% CI 0.38 to 0.88; unadjusted p = 0.01) | |
| 安全性及耐受性 [人數 (比例)] | | | | |
| 治療期間不良事件 | 2,897 (70%) | 2,800 (68%) | 1,429 (69%) | |
| 治療期間與治療藥品有關之不良事件 | 478 (12%) | 492 (12%) | 214 (10%) | |
| 治療期間因不良事件導致停止治療或退出試驗 | 252 (6%) | 327 (8%) | 187 (9%) | |
| 治療期間發生嚴重 (serious) 不良事件 | 895 (22%) | 850 (21%) | 470 (23%) | |
| 肺炎 | 317 (8%) | 292 (7%) | 97 (5%) | |
| 自基期至首次發生肺炎時間 風險比較 | | HR 1.02 (95% CI 0.87 to 1.19; p = 0.85) | HR 1.53 (95% CI 1.22 to 1.92; p < 0.001) | |

CI: confidence interval; FF: fluticasone furoate; FEV₁: forced expiratory volume in one second; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: rate ratio; SGRQ: St George Respiratory questionnaire; UMEC: umeclidinium; VI: vilanterol

表八、FULFIL 試驗結果整理

| 結果指標 | FF/UMEC/VI 複方 (100/62.5/25 µg) (n = 911) | Budesonide/formoterol 複方 (400/12 µg) (n = 899) | 分析 |
|---|---|---|---|
| 共同主要結果指標 | | | |
| 自基期至 24 週時波谷 FEV ₁ 最小平 方平均 (LS mean) 改變量 (mL) | 142 (95% CI 126 to 158) | -29 (95% CI -46 to -13) | Difference: 171 (95% CI 148 to 194; p<0.001). |
| 自基期至 24 週時 SGRQ 總分改變 量 | -6.6 units (95% CI -7.4 to -5.7 units) | -4.3 units (95% CI -5.2 to -3.4 units) | Difference: -2.2 units (95% CI -3.5 to -1.0 units; p < 0.001) |
| 次要結果指標 (節錄) | | | |
| 受試者自基期至 24 週時波谷 FEV ₁ 至少增加 100 mL 比例 | 50% (453/907) | 21% (184/892) | OR: 4.03 (95% CI 3.27 to 4.97; p < 0.001) |
| 受試者自基期至 24 週 SRGQ 總分 減少至少 4 單位比例 (人數/總人 數) | 50% (448/904) | 41% (368/893) | OR: 1.41 (95% CI 1.16 to 1.70; p < 0.001) |
| 安全性及耐受性 (節錄) | | | |
| 治療期間不良事件發生率 | 38.9% | 37.7% | |
| 治療期間發生嚴重 (serious) 不良 事件發生率 | 5.4% | 5.7% | |
| 治療期間死亡人數 (比例) | 6 (0.7%) | 6 (0.7%) | |
| 發生肺炎人數 (比例) | 20 (2.2%) | 7 (0.8%) | |
| 52 週延長追蹤結果 | | | |
| | (n = 210) | (n = 220) | |
| 自基期至 52 週時波谷 FEV ₁ 最小平 方平均 (LS mean) 改變量 (mL) | 126 (95% CI 92 to 159) | -53 (95% CI -87 to -20) | Difference: 179 (95% CI 131 to 226; p < 0.001) |
| 自基期至 52 週時 SGRQ 總分改變 量 | -4.6 (95% CI -6.5 to -2.6) | -1.9 (95% CI -3.9 to 0.1) | Difference: -2.7 (95% CI -5.5 to 0.2; p = 0.065) |

CI: confidence interval; FF: fluticasone furoate; FEV₁: forced expiratory volume in one second; LS: least square; OR: odds ratio; SGRQ: St George Respiratory questionnaire; UMEC: umeclidinium; VI: vilanterol

表九、Bremner et al. 2018 試驗結果整理

| 結果指標 | FF/UMEC/VI 複方 (100/62.5/25 µg) (n = 527) | FF/VI 複方(100/25 µg), UMEC 62.5 µg 單方合併治療 (n = 528) | 分析 |
|--|---|---|--|
| 主要結果指標 | | | |
| 自基期至 24 週時波谷 FEV ₁ 最小平方平均(LS mean)改變量(mL) | 107 (95% CI 87 to 126) | 81 (95% CI 61 to 100) | Difference: 26 (95% CI -2 to 53) |
| 次要結果指標 (節錄) | | | |
| 相較於基期，24 週時 SGRQ 總分有反應者比例 | 50% | 51% | OR: 0.92 (95% CI 61 to 100) |
| 自基期至 24 週時 SGRQ 總分改變量 | -5.8 units (95% CI -7.0 to -4.7 units) | -4.9 units (95% CI -6.1 to -3.8 units) | Difference: -0.9 units (95% CI -2.5 to 0.7 units) |
| 安全性 (節錄) | | | |
| 治療期間發生至少一項不良事件人數 (比例) | 255 (48%) | 253 (48%) | |
| 治療期間發生嚴重 (serious) 不良事件人數 (比例) | 52 (10%) | 57 (11) | |
| 治療期間發生嚴重不良事件致死人數 (比例) | 4 (< 1) | 4 (< 1) | |
| 發生肺炎人數 (比例) | 14 (3) | 21 (4) | |

CI: confidence interval; FF: fluticasone furoate; FEV₁: forced expiratory volume in one second; LS: least square; OR: odds ratio; SGRQ: St George Respiratory questionnaire; UMEC: umeclidinium; VI: vilanterol

(3) 電子資料庫搜尋文獻小結

FULFIL 試驗呈現出治療中至重度 COPD 病人時，FF/UMEC/VI 複方比 budesonide/formoterol 複方在肺功能及生活品質上確有較佳效益；而 IMPACT 試驗結果則顯示，與 FF/VI 複方及 UMEC/VI 複方相比時，FF/UMEC/VI 複方在中至重度惡化年發生率上有較佳結果。此外，Bremner et al. 2018 試驗結果則發現，FF/UMEC/VI 單裝置複方與 FF/VI 複方, UMEC 單方合併治療相比，在經過 24 週治療後之 FEV₁ 改變量達不劣性。

在安全性方面，IMPACT 試驗結果顯示 FF/UMEC/VI 複方在瞬時肺炎發生風險上顯著劣於 UMEC/VI 複方；FULFIL 試驗結果則發現，FF/UMEC/VI 複方組肺炎發生率為 2.2%，budesonide/formoterol 複方組肺炎發生率為 0.8%。

(五) 建議者提供資料

在相對療效部分，建議者建議參考品為需利用兩個裝置以上 (multiple inhaler triple therapy [MITT]) 給藥之 ICS, LABA, LAMA 合併治療。建議者並未以系統性文獻回顧方式進行證據搜尋，然而此部分建議者提供了一項建議者內部檔案之間接比較作為佐證。此間接比較目的為比較 FF/UMEC/VI 複方與其他非使用 Ellipta® 裝置同時使用包含 ICS、LAMA 和 LABA 之三重療法 (triple therapy combinations) 在治療 COPD 病人上之相對效能。主要結果顯示，FF/UMEC/VI 複方相較於其他三重療法之 MITT 藥品組合，在波谷 FEV₁ 改善方面達統計上顯著差異；然而在惡化年發生率方面則未達到統計上顯著差異。

此間接比較搜尋及納入文獻流程說明清楚，結果符合建議者宣稱，惟未提供所納入個別研究之偏差風險評估、未說明是否有評估研究間偏差風險、間接比較與直接比較結果間是否具一致性、亦未將敏感度分析結果全部呈現。此外，此間接比較中將所有 ICS, LABA 合併治療及 LABA, LAMA 合併治療分別合併為一組；其他三類成分合併治療則各自為介入組，而各自間直接比較研究數大多僅有一項。最後，此間接比較並未說明執行者及資助者為何，亦未公開發表。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 FF/UMEC/VI 複方為同時包含 ICS、LAMA、和 LABA 三種藥理機轉藥品成分之三重療法。依據本品之主管機關許可適應症與建議健保給付之適應症，本案藥品 FF/UMEC/VI 複方之目標族群應包括：(1) 過去曾使用過 ICS, LABA 合併治療，目前正在使用多重吸入器之三重療法病人；(2) 已使用 ICS, LABA 合併治療 後，仍有顯著症狀或惡化控制不佳之 COPD 病人。

針對本案目標病人群，本報告認為可能的療效參考品為同時使用包含 ICS、LAMA 和 LABA 之三重療法選項。由於目前除本案藥品外，沒有已獲得我國上市許可之 ICS/LABA/LAMA 三合一複方藥品，故本報告認為健保現已給付之 ICS/LABA, LAMA 合併治療、LABA/LAMA, ICS 合併治療 之藥品組合皆可為本案合理的療效參考品。然而，本報告僅尋獲 FF/UMEC/VI 複方與同成分多裝置三重療法 FF/VI 複方, UMEC 合併治療 之直接比較研究，並未尋獲 FF/UMEC/VI 複方與其它成分組合三重療法之直接比較證據，僅有建議者提供未發表之間接比較結果。

(二) 國際醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 針對 FF/UMEC/VI 複方用於 COPD 病人維持治療的共同藥物審查仍在評估中，表定 CDEC 公布建議及報告時間為 2018 年 7 月 30 日至 8 月 1 日。
2. 澳洲 PBAC 於 2017 年 12 月會議紀錄之公開摘要中建議以事前申請快速授權的方式給付 FF/UMEC/VI 複方用於治療 COPD 病人。須滿足的臨床條件為，病人在治療前 FEV1 必須小於 50% 預測值，且必須要在規律使用雙重療法 ICS/LABA 或 LABA/LAMA 下仍反覆發生惡化並伴有明顯症狀，或已使用三重療法穩定控制者。
3. 英國 NICE 於 2018 年 6 月 14 日公布了一份實證資料摘要，探討 FF/UMEC/VI 複方用於治療 COPD 當前最佳實證；其中主要摘錄 IMPACT 試驗及 FULFIL 試驗結果。

（三）電子資料庫相關文獻

針對 COPD 病人使用 FF/UMEC/VI 複方的相對療效與安全性評估文獻，經 PubMed、Cochrane Library 與 Embase 電子資料庫的文獻搜尋，本報告共尋獲一項 FF/UMEC/VI 複方與同成分多裝置三重療法 FF/VI 複方, UMEC 合併治療 之 Bremner et al. 2018 不劣性試驗；以及兩項 FF/UMEC/VI 複方與二重療法直接比較之隨機對照試驗，分別為 IMPACT 試驗與 FULFIL 試驗。

IMPACT 試驗結果顯示，FF/UMEC/VI 複方在減少中至重度惡化發生率上顯著優於 UMEC/VI 複方及 FF/VI 複方；FULFIL 試驗結果顯示，FF/UMEC/VI 複方在 FEV₁ 改善及健康相關生活品質二者共同結果指標皆顯著優於 budesonide/formoterol 複方。然而，兩試驗之研究限制為，受試者在進入試驗前之穩定期皆持續使用原維持治療藥品組合，試驗中被分到二重療法組的病人中，有部分受試者於試驗前原使用三重療法，進入試驗後形同降階治療，將可能導致負面效應。此外，Bremner et al. 2018 不劣性試驗結果顯示，FF/UMEC/VI 單裝置複方與二裝置複方 FF/VI 複方, UMEC 合併治療 兩者在 FEV₁ 改善情形相似。

安全性方面，IMPACT 試驗及 FULFIL 試驗結果發現，FF/UMEC/VI 複方相較於 UMEC/VI 複方及 budesonide/formoterol 複方發生肺炎風險可能較高。

（四）醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但在 NICE 實證資料摘要中提及，當下單一裝置三重治療在病人偏好、配合度、易於使用上是否有任何益處。固然使用多個裝置有困難或容易混淆之病人可能會偏好使用單一裝置，但單一裝置無法調整劑量。此外，本品劑型是乾粉型式，可能會有偏好或較會使用定量吸入劑^r（搭配儲霧瓶^s或不搭配）之病人不願採用。FF/UMEC/VI 每日僅需給藥一次，可減少給藥次數。

^r metered-dose inhaler

^s spacer

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 /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/pCODR (加拿大) | 至 2018 年 6 月 19 日止查無資料。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2017 年 12 月公告一份公開摘要文件。 |
| NICE (英國) | 於 2018 年 6 月公告一份實證摘要 (ES18)。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 2 月公告一份相關醫療科技評估報告 (1303/18)。 |
| 電子資料庫 | CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 共搜尋到 2 篇相關文獻。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者無提供國內外之成本效益研究資料。 |

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [9]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 預計於 2018 年 7 月 18 日召開加拿大藥物專家委員會會議 (CDEC meeting)，對 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 複方用於慢性阻塞性肺病 (COPD) 治療進行討論，評估報告預計於同年 7 月 30 日至 8 月 1 日間發布。

2. PBAC (澳洲) [10]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以

下簡稱 PBAC) 於 2017 年 12 月發佈一份公開摘要文件 (Public Summary Document), 建議以事前申請快速授權 (Authority Required-streamlined) 的方式收載 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 複方 (Trelegy[®]) 用於 COPD 治療, 病人須符合以下條件: (1) 病患的用力呼氣一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 小於 50% 預測值, 且 (2) 在規律接受長效支氣管擴張劑治療下, 仍反覆發生惡化且伴有明顯症狀。

PBAC 表示 COPD 的三合一療法 (triple therapy) 過去未被評估為具成本效益, 然而, 若能透過協商使 Trelegy 較現有 LAMA/LABA 固定劑量複方藥物具有價格優勢, 則 Trelegy 可被認為具有成本效益。

另在經濟評估部分, 廠商提交一份最小成本分析 (cost-minimization analysis), 基於臨床不劣性的主張, 將本品與 fluticasone propionate 500 微克/salmeterol 50 微克 複方併用 tiotropium 18 微克進行比較。廠商估計本品與比較品的等效劑量 (equi-effective dose) 為每日吸入一次 fluticasone furoate 100 微克/umeclidinium 62.5 微克/vilanterol 25 微克, 相當於每日吸入兩次 fluticasone propionate 500 微克/salmeterol 50 微克 合併每日吸入一次 tiotropium 18 微克, PBAC 認為其與先前的 COPD 相關公開資料具有一致性, 故表示認同。但廠商要求本品價格應與比較品的總成本相等, PBAC 認為以前並未進行過三合一療法用於 COPD 的成本效果評估, 因此廠商採用最小成本分析法可能會不合理; 然而, 廠商在次委員會會議前的回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 中則重申基於臨床不劣性宣稱, 採取最小成本分析方法應屬適當。但經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 表示, 應可利用 IMPACT 試驗的結果來執行成本效用分析 (cost utility analysis), 以確立三合一療法的成本效益。

而在最小成本分析中的藥費成本推估部分, 廠商參考 PBS 的最新公定價格, 以 30 天為療程計算比較品的成本; 但在本品藥費成本的推估上, 依據比較品的最大量之調劑價格 (dispensed price for maximum quantity, DPMQ) 所估算的本品成本, 會比以本品核准出廠價格 (approved ex-manufacturer price, AEMP) 所估算的成本來得高。

此外, 廠商於申請資料中一併送交一份成本結果分析 (cost-consequence analysis), 此分析乃立基於本品相較於 LAMA/LABA 複方可增加效益 (incremental benefit) 之假設。於成本結果分析中, 廠商是以 FEV₁ 的改善程度來推估本品藥費成本, 主要參考先前 PBAC 估計的每改善 1 毫升 FEV₁ 的價格, 並根據間接比較所顯示的額外增加使用 ICS 相較於僅使用 LAMA/LABA 複方可改善 55 毫升的結果, 將 LAMA/LABA 複方的最低價格加上此遞增價值, 推估本品藥價, 此外, 廠商另於 PBAC 會議前的回應 (Pre-PBAC Response) 中以 IMPACT 試驗的 FEV₁ 的改善程度重新推估本品藥價。PBAC 認為, 廠商的分析無法有效

解決各個治療之間在遞增成本與遞增結果上的差異，間接比較中 FEV₁ 的效益改變量有高度不確定性，且即使具有統計上的顯著差異，該改變量卻未具有臨床意義。因此，ESC 表示，在缺乏可信的遞增效益之下，本品的價格應更加接近 LAMA/LABA 二合一療法的價格。

另於財務影響方面，廠商假設有一部份原先使用 ICS/LABA 複方合併 LAMA 的病患會轉為使用本品，卻將使用其他三合一療法組合的病患排除，例如使用 LAMA/LABA 合併 ICS 者，PBAC 認為此做法不甚恰當。此外，廠商預期本品納入給付後並不會使 COPD 的整體市場有明顯成長，然而 PBAC 則表示將有額外的市場成長，其考量的理由如下：(1) 基於本品的便利性，且使用本品並無額外的部分負擔，因此原先適合以單方療法 (monotherapy) 或二合一療法治療的病患將會轉用本品；(2) IMPACT 試驗的正向結果將增加本品的開立，進而使三合一療法的市場成長；(3) 本品能有較佳的治療配合度 (adherence)；(4) 可能有仿單標示外使用 (off-label use)，例如用於氣喘或較不嚴重的 COPD 病患。

廠商預估本品納入給付後六年，在扣除來自病人部分負擔的收益後，對 PBS 帶來的整體淨成本在 1,000 萬澳幣以內，成本增加的主要原因為本品的部分負擔較 ICS/LABA 複方合併 LAMA 來得少。基於前述 PBAC 對於廠商財務推估之疑慮，PBAC 認為本品納入收載的實際成本可能高於廠商預估值；此外，藥物使用次委員會 (Drug Utilisation Sub Committee, DUSC) 也表示，本品雖能減少 COPD 惡化導致的住院，但使用 ICS 將增加肺炎風險，進而使住院率增加，因此就現有資訊而言，在住院部分的差異尚無法被量化。

於用藥品質的部分，廠商提出用藥疏失 (medication error)、適應症外的使用 (off-label use)、COPD 藥品擴增使用 (proliferation) 等議題。其承認本品可能有每日吸入多次的不當使用，然而本品的特色即為每日僅須吸入一次，因此發生此情形的可能性低，但仍有因併用其他藥物導致重複治療而造成不良事件的風險。在適應症外的使用上，廠商承認本品有用於氣喘或較不嚴重 COPD 病患的可能性。廠商認為收載本品能解決未被滿足的臨床治療需求 (unmet clinical need)，且並不會增加非必要的使用。然而 DUSC 表示，收載本品意即在 COPD 升階式治療 (stepwise management) 中的各階段皆能取得本品，可能加速升階至三合一療法的使用。由於本品的市佔率與市場成長有所低估，且在治療路徑中有提早使用本品的可能性，PBAC 認為應設立風險分攤機制 (risk sharing arrangements)，以廠商的估計為基礎並訂定上限值 (cap)，若超過上限值則本品的價格須降低至與 LAMA/LABA 二合一療法相同的價格。

總結來說，PBAC 建議使用 IMPACT 試驗的結果來執行成本效用分析，以確立三合一療法的成本效益，且分析的成本中應考量使用 ICS 所帶來的不良事件。此外，本品或其他三合一療法固定複方的天花板價格 (ceiling price)，不應高於

目前任何已收載藥品所組合成的三合一療法的最低成本。再者，PBAC 認為廠商估計的財務影響具高度不確定性且有所低估，建議 DUSC 於本品收載後兩年進行檢討，當三合一療法市場的成長若有不合理，可考慮將處方授權等級提高至電話授權（Authority Required-telephone）。

3. NICE（英國）[12]

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）於 2018 年 6 月公告一份實證摘要（Evidence summary），彙整 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 複方用於 COPD 的相關實證資料，以下針對經濟內容進行摘述。

NICE 列舉現有治療 COPD 的藥品及成本，包括三合一療法複方、LAMA/LABA 複方、ICS/LABA 複方、LABA 單方、LAMA 單方，進行本品與其他三合一療法的成本比較。使用本品 30 天的成本為 44.5 英鎊，與另一項三合一療法複方藥品 beclometasone/formoterol /glycopyrronium 的價格相同，且低於分別開立 fluticasone furoate/vilanterol 複方合併 umeclidinium 單方的 49.5 英鎊，而其他各 ICS/LABA 複方合併 LAMA 組合之藥費成本介於 45 至 58 英鎊，據此推估使用本品每人每年可節省 6 至 160 英鎊之成本。而在使用量上，NICE 表示由於無法區分所開立的處方是用於氣喘或 COPD，亦無法得知吸入器是單獨使用或做為三合一療法的一部份，因此無法就現有資料評估本品的使用量。

NICE 考量本品可能的治療地位，根據 NICE 的 COPD 治療指引，認為無論病患的 FEV₁ 數值為何，三合一療法應提供給已接受 ICS/LABA 複方（搭配 LAMA）仍有呼吸困難（breathless）或惡化的病患，或考慮用於已接受 LAMA 單方（搭配 ICS/LABA）仍有呼吸困難或惡化的病患。

此外，NICE 表示選擇藥品時應考量病患的症狀反應及偏好、藥品減少惡化的可能性、藥品副作用及成本等因素。有文獻證實本品能較 fluticasone furoate/vilanterol 減少中至重度惡化的比率，然而，其所減少的相對風險值不具臨床上的意義，且兩組在重度惡化的比率上並無統計上顯著差異。此外，本品相較於 budesonide/formoterol 能在 24 週後改善病患的健康相關生活品質，然而在 52 週後兩組則無差異。另有研究證實，相較於 fluticasone furoate/vilanterol 以及 umeclidinium/vilanterol，本品所改善的病患 SGRQ 總分具有臨床意義，且在呼吸困難（dyspnoea）上亦有所改善。另在藥品安全性上，依據歐洲公共評估報告（European public assessment report, EPAR）的內容，有研究顯示使用本品相較於使用 budesonide/formoterol 會較頻繁地發生肺炎，但由於兩藥品皆含有 ICS，尚無法確定當中的差異是否是因不同的 ICS 所導致。而有關成本的部分，本品的採購成本（acquisition cost）低於 ICS/LABA 複方合併 LAMA 的成本，與

beclometasone/formoterol/glycopyrronium 同為 44.5 英鎊。在病患因素的考量上，病患可能偏向或較擅於使用特定的吸入器設備，且對於吸藥輔助器（spacer）有不同偏好；因本品為乾粉吸入劑，無法搭配使用輔助器，而 beclometasone/formoterol/glycopyrronium 則可搭配使用壓力型定量吸入器（pressurized metered-dose inhaler），但現有的三合一療法仍須使用超過一種的吸入器，單一吸入器（single inhaler）的三合一療法對於使用藥品有困難的病患會更為合適。然而，本品在劑量調整上也缺乏彈性，若病患須更換治療則無法對單一成分進行調整。因此，NICE 建議，各地當局的決策者在思考本品的治療地位時，應將藥品的安全性、療效、成本及病患因素等部分納入考量。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[13]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC）於 2018 年 2 月發布的第 1303/18 號報告中，依據生命臨終及孤兒相似藥品（end-of-life and orphan-equivalent）審議流程審理此案，建議在限定條件下收載 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 複方，用於經 ICS/LABA 合併治療仍無法適當控制之中度至嚴重型 COPD 成人病患的維持治療，而限定之給付條件為嚴重型 COPD 病人，其用力呼氣一秒量（forced expiratory volume in one second, FEV₁）小於 50% 預測值。

有關 SMC 建議收載本品之理由，乃是基於本品的成本低於 fluticasone furoate/vilanterol 92 微克/22 微克與 umeclidinium 55 微克分開給藥的成本。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|---------------------|--|
| Population | 納入條件：chronic obstructive pulmonary disease 排除條件：未設限 |
| Intervention | ((fluticasone furoate) AND umeclidinium) |

| | |
|--------------|--|
| | AND vilanterol |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 20 日，以 fluticasone furoate、umeclidinium、vilanterol 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，僅查獲 2 篇研究進行 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) 與二合一療法的成本效益或病人醫療利用比較 [16, 17]，未查獲 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) 與其他三合一療法的相關經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並無提供國內外之成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

國內有關慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 盛行率的研究，因研究方法、病人族群、疾病定義及診斷標準之不同，導致研究結果略有差異。國內一項研究以電訪方式調查 40 歲以上人口，在 6,600 位受訪者中有 6.1% 符合慢性阻塞性肺病的定義 [18]；而另一個亞洲族群的研究，其於 2012 年以電訪或面訪進行調查，推估台灣 40 歲以上族群之慢性阻塞性肺病的盛行率為 9.5%，大部分的受訪者屬於 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 分級為 1 或 2 的輕至中度病患，而分級為 3 或 4 的嚴重患者則約佔 5% [19]。另根據衛生福利部統計處 2017 年度死因統計，慢性下呼吸道疾病居

十大死因第七位，其死亡率為每十萬人口 26.6 人，死亡人數共計 6,260 人，男性死亡率為女性的 2.6 倍，而因慢性阻塞性肺病早逝所造成的潛在生命年數損失約為 9.5 年[20]。

在醫療利用上，依據 2016 年全民健康保險醫療統計年報，因慢性阻塞性肺疾病和支氣管擴張症（ICD-10-CM 診斷碼介於 J40 至 J44 或為 J47）就醫之人數約 100 萬人，門、住診合計之健保支出約 43.2 億點[21]。此外，另一研究所調查的台灣地區 207 位慢性阻塞性肺病患者中，將近四成的病患在過去 12 個月曾發生一次以上的急性惡化並需至醫院急診就醫，中位數惡化次數為 3 次。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2018[7]編碼為 R03AL08，屬「R03A: adrenergics, inhalants」的「R03AL: adrenergics in combination with anticholinergics incl. triple combinations with corticosteroids」類，而同屬此類的藥品尚有另外 8 項。經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[4]與中央健康保險署《健保用藥品項查詢》網頁[22]，於我國上市許可適應症包含慢性阻塞性肺病範圍且納入健保給付之 R03AL 類藥品有 SAMA/SABA 複方藥品 fenoterol/ipratropium bromide (R03AL01)，以及 LAMA/LABA 複方藥品 vilanterol/umeclidinium bromide (R03AL03)、indacaterol/glycopyrronium bromide (R03AL04) 及 olodaterol/tiotropium bromide (R03AL06) 等 4 項。

而在本品相關的臨床試驗比較上，本品除與 R03AL 同類藥品 vilanterol/umeclidinium bromide 有直接比較試驗 (head-to-head comparison) 外，另與目前健保已收載之 vilanterol/fluticasone furoate (R03AK10) 及 formoterol/budesonide (R03AK07) 兩種 ICS/LABA 複方有直接比較試驗。

然而，根據本品申請之適應症內容，本品適用於「已接受 ICS 與 LABA 合併治療仍然有顯著症狀或惡化之患者」，但 SAMA/SABA 複方則用於症狀輕微且低風險的病患，故 fenoterol/ipratropium bromide 之病人族群與本品有所不同。此外，由於本品為三合一療法 (triple therapy)，應做為二合一療法 (dual therapy) 的後線治療，故上述之 LAMA/LABA 複方與 ICS/LABA 複方藥品在臨床治療地位上與本品不同，應不適合做為核價參考品。

綜合上述，本報告考量本品之 ATC 分類、適應症及直接比較臨床隨機對照試驗，因本品屬 LAMA/LABA/ICS 複方，基於同藥理作用或同治療類別之選取原則，本報告認為經健保收載的 LABA/ICS 複方合併 LAMA，或 LAMA/LABA 複方合併 ICS 皆為可能的核價參考品選項。

(三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，預估 Trelegy Ellipta® (fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol) 納入健保給付用於「已接受吸入性皮質類固醇與長效 β_2 作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化(exacerbations)控制不佳之慢性阻塞性肺病(COPD)患者的維持治療」，將取代 11 種多個吸入器的三合一療法(Multiple Inhaler Triple Therapy, 以下簡稱 MITT) 之部分市場，估計於 2019 年至 2023 年有 2,773 至 19,242 名病患符合給付條件並接受本品治療。本品年度藥費約為第一年的 9,100 萬元至第五年的 6 億 3,000 萬元，取代現行藥品後，年度藥費財務影響約為第一年 300 萬元至第五年 2,300 萬元。而扣除其他醫療費用節省後，年度總額財務影響約為第一年節省 11 萬元至第五年節省 76 萬元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品納入給付後，將取代「11 種 MITT」之部分市場，包括 SAL/FP 50/500 Evo + Tio、SAL/FP 50/500 + Tio、SAL/FP 50/250 Evo + Tio、SAL/FP 50/250 + Tio、BDP/FOR 100/6 + Tio、BUD/FOR 320/9 Turbuhaler + Tio、BUD/FOR 320/9 Rapihaler + Tio、FF/VI + Tio、FF/VI + UMEC 等 9 種 LABA/ICS 複方合併 LAMA，以及 VI/UMEC + ICS、GLY/IND + ICS 等 2 種 LABA/LAMA 複方合併 ICS。
2. 符合適應症之病人數推估：建議者以 2012 年至 2016 年健保資料庫中各年度三合一療法的使用人數，推算病人數成長率為 12%，據此推估在本品納入健保給付後，未來五年（2019 年至 2023 年）符合適應症之病人數為第一年 22,836 至第五年 36,023 人。
3. 本品使用人數推估：建議者參考過去公司產品的市佔率變化，並考量本品特性後，預期本品給付後第一年至第五年的市佔率為第一年 12.5% 至第五年 55%，做為取代 LABA/ICS 複方合併 LAMA 的比例；此外，建議者表示由於 ICS 的適應症未包含 COPD，因此未預估本品取代 LABA/LAMA 複方合併 ICS 的比例。據此，推估未來五年本品使用人數為第一年 2,773 人至第五年 19,242 人。
4. 本品年度藥費：建議者依據仿單建議，每月使用本品一盒，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 9,100 萬元至第五年 6 億 3,000 萬元。
5. 被取代品的年度藥費支出減少：建議者分析 2012 年至 2016 年健保資料庫中 11 種 MITT 之使用人次並計算各項 MITT 人次分布後，以推估之本品市佔率估算 MITT 被本品取代的使用人數及藥費成本，據此，預估在本品納入健保

給付後，健保於 11 種 MITT 所減少的年度藥費支出為第一年約 8,800 萬元至第五年約 6 億 1,000 萬元。

6. 其他醫療費用：建議者預期本品納入健保給付可節省 COPD 病患因急性惡化所衍生的醫療費用。其以 IMPACT 試驗收案時的臨床數據，計算原本使用 MITT 病患之年度中重度急性惡化總次數為 1.69，並且假設其中有 79% 屬於中度惡化、21% 屬於重度惡化。建議者另參考國內文獻中 COPD 病患因急性惡化產生的醫療成本，分別計算中度與重度急性惡化之年度醫療費用。針對使用本品的病患，建議者依據其執行的間接比較（indirect treatment comparison）結果，以本品相較於 SAL/FP 50/500 Evo + Tio 的急性惡化次數相對值（incidence rate ratio）0.97，計算使用本品的病患發生中重度急性惡化的總次數為 1.64，並同樣以 79% 與 21% 的比例分別估計中度與重度急性惡化的次數及年度醫療費用。預估本品納入健保給付後，在其他醫療費用上第一年約可節省 300 萬元至第五年約節省 2,300 萬元。

7. 財務影響

- (1) 健保藥費預算觀點：將本品藥費扣除被取代藥費後，預估本品納入給付未來五年的年度藥費財務影響為第一年約 3 百萬元至第五年約 2 千 3 百萬元。
- (2) 健保總額預算觀點：考量其他醫療費用節省後，預估本品納入給付未來五年的年度總額財務影響為第一年節省約 10 萬元至第五年節省約 80 萬元。
8. 敏感度分析：建議者表示，根據 IMPACT 試驗收案時的臨床數據顯示，原本使用 MITT 的病患轉為使用本品後發生中重度急性惡化的總次數由 1.69 減少至 1.22，而重度惡化的比例降為 16%，其餘 84% 屬於中度惡化。因此，建議者於敏感度分析中調整使用本品之病患發生中重度急性惡化的總次數，以及中度與重度惡化之占比，估計 2019 年至 2023 年，在其他醫療費用上第一年可節省約 4,900 萬元至第五年節省 3 億 4,000 萬元，本品的年度總額財務影響為第一年節省約 4,500 萬元至第五年節省 3 億 2,000 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚且多有提供文獻佐證，本報告針對建議者之估算評論如下：

1. 臨床使用地位

建議者預期本品將取代「11 種 MITT」之部分市場。本報告認為，本品應取代所有可能的三合一療法組合，包括 LABA/ICS 複方合併 LAMA、LABA/LAMA 複方合併 ICS、LAMA 單方與 LABA 單方合併 ICS。各種已收載藥品依商品名分列如下：LABA/ICS 複方（Seretide[®]、Symbicort[®]、Foster[®]、Relvar[®]、Airflusal[®]）、LABA/LAMA 複方（Anoro[®]、Ultibro[®]、Spiolto[®]）、LAMA 單方（Spiriva[®]、Seebri[®]、

Incruse[®])、LABA 單方 (Onbrez[®]、Striverdi[®])。ICS 則包括 beclomethasone dipropionate、budesonide、fluticasone propionate、ciclesonide 等成分。本報告將上述藥品進行排列組合，並以 COPD 相關疾病分類代碼 (ICD-9-CM=ICD-9=490、491、492、493.2、496，ICD-10-CM=J40-J44) [23]與藥品代碼做為分析條件，分析 2013 至 2017 年健保資料庫申報資料。排除於分析期間無使用量的組合後，有 13 種 LABA/ICS 複方合併 LAMA、3 種 LABA/LAMA 複方合併 ICS、2 種 LABA 單方與 LAMA 單方合併 ICS，共 18 種治療組合可能被本品取代。

此外，有關建議者設定本品將取代現行三合一療法之假設，本報告考量本品之建議給付適應症為「已接受 ICS 與 LABA 合併治療仍然有顯著症狀或惡化之患者」，且根據國內外臨床照護指引[1,3]，接受 ICS 合併 LABA 治療或 LABA 合併 LAMA 治療仍有惡化者，皆可升階使用三合一療法，並非所有現行使用三合一療法的病患過去皆曾使用 ICS 與 LABA 合併治療，因此本報告認為本品將取代已接受 ICS 與 LABA 合併治療仍然有顯著症狀或惡化之患者的三合一療法部分市場。然而，考量現行以三合一療法為維持治療的病人有可能轉為使用本品，因此本報告將另進行情境分析，推估可能之財務影響。

2. 符合適應症之病人數推估

建議者以現行使用三合一療法人數推估符合適應症之人數，但如上所述，依照本品適應症，本報告認為本案目標族群為已接受 ICS 與 LABA 合併治療仍然有顯著症狀或惡化之患者，因此包含 (1) 過去曾接受 ICS 與 LABA 合併治療而現行使用三合一療法的病患，以及 (2) 目前接受 ICS 合併 LABA 治療仍然惡化需考量升階治療之患者。

因此本報告透過健保資料庫分析使用三合一療法的 COPD 病人數，並參考 FULFIL 臨床試驗中使用本品者約有 69.5% 先前使用的藥物包含 ICS 合併 LABA 治療，據此推估未來五年中，過去曾接受 ICS 與 LABA 合併治療而現行使用三合一療法的病人數為第一年 18,716 至第五年 24,851 人；此外，本報告另依據國內研究所顯示之約有 24.6-28.3% 使用 LABA/ICS 固定複方的病患曾發生 2 次以上的嚴重惡化[24]之數據，推估未來五年經接受 ICS 合併 LABA 治療仍然惡化需考量升階治療之病人數為第一年 14,870 人至第五年為 14,455 人；因此推估未來五年符合適應症之病人數為第一年 33,587 至第五年 39,305 人。

3. 本品使用人數推估

建議者依產品行銷資料自行設定市佔率，用以推估本品納入健保給付後之使用人數；因本報告難以驗證市佔率推估之合理性，故暫以建議者推估之市佔率推估本品使用人數。依據本報告推算之目標人數及建議者假設之市佔率，推估本品納入健保給付後，未來五年本品使用人數為第一年 4,198 人至第五年 21,618 人。

此外，由於本品市佔率具有不確定性，本報告將另進行敏感度分析評估可能之財務影響。

4. 本品年度藥費

建議者依照仿單建議之用法用量進行藥費估算應屬合理。本報告依據上述推估之本品使用人數，估算未來五年本品年度藥費約為第一年 1 億 4,000 萬元至第五年 7 億 1,000 萬元。

5. 被取代品的年度藥費支出減少

建議者以 2012 年至 2016 年健保資料庫試算被取代品費用，而本報告重新以 2017 年健保資料計算各種治療組合之用藥人數及使用分佈，並以最新健保價格計算藥費成本。推估本品納入健保給付而產生的被取代品年度藥費支出減少約為第一年 1 億 2,000 萬元至 6 億 3,000 萬元。

6. 其他醫療費用

建議者表示，本品可節省病患因急性惡化所衍生的其他醫療費用。本報告經文獻搜尋，於評估時間查無本品與其他三合一療法進行直接或間接比較之相關公開研究，僅有一篇與同成分之 LABA/ICS 複方合併 LAMA 進行比較之不劣性試驗[15]，文中表示兩組發生中重度急性惡化之人數比例相近。而依據建議者提供的間接比較，本品相較於其他三合一療法的急性惡化次數相對值亦未達到統計上的顯著性。因此，本品在其他醫療費用上是否能有所節省具有不確定性。

本報告暫依建議者假設之本品納入給付後有節省急性惡化相關醫療費用之可能性進行財務影響分析。針對使用本品之病患，本報告以 IMPACT 試驗中的中度與重度惡化總次數 0.91，以及重度惡化次數 0.13 為依據[6]，推算中度惡化次數，並參考國內研究[25]之平均醫療費用，分別計算中度與重度急性惡化的醫療總費用。而針對使用其他三合一療法之患者，考量 SAL/FP 50/500 Evo + Tio 為國內目前最多病患使用的治療組合，故依據建議者提供的間接比較資料，以相對值 0.97 估算中度與重度惡化次數分別為 0.804 與 0.134。推估本品納入健保給付後，於 2019 至 2023 年在其他醫療費用上所節省的費用為第一年約 200 萬元至第五年約 1,000 萬元。

7. 財務影響

依據本報告上述之用藥人數、藥費成本及其他醫療成本之重新推估結果，本案之藥費財務影響為第一年增加約 1,500 萬元至第五年增加約 7,900 萬元，在扣除其他醫療成本後，對健保總額之財務影響為第一年增加約 1,300 萬元至第五年

增加約 6,900 萬元。

8. 敏感度分析

由於本品納入給付後，實際取代現有三合一療法的比例受市場機制影響大，不確定性高，故本報告進一步將本品市佔率增減 5% 做為敏感度分析。分析結果如下：

- (1) 本品市佔率為低推估：本品之藥費財務影響約為第一年增加 900 萬元至 7,200 萬元，對健保總額財務影響約為第一年增加 800 萬元至第五年增加 6,200 萬元。
- (2) 本品市佔率為高推估：本品之藥費財務影響約為第一年增加 2,100 萬元至第五年增加 8,600 萬元，對健保總額財務影響約為第一年增加 1,900 萬元至第五年增加 7,500 萬元。

9. 情境分析：

考量現行以三合一療法為維持治療的病人可能轉為使用本品，因此本報告另進行情境分析，推估可能之財務影響。在此情境下，目標族群除符合本品適應症之族群外，其他未經 ICS 與 LABA 合併治療者亦可能為目標族群，推估未來五年本品使用人數為第一年 5,225 人至第五年 27,616 人，本品年度藥費約為 1 億 7,000 萬元至 9 億 1,000 萬元，本案之藥費財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年增加約 1 億元，在扣除其他醫療成本後，對健保總額之財務影響為第一年增加約 1,700 萬元至第五年增加約 8,800 萬元。

而在此情境下，另將本品市佔率調整為低推估時，本品之藥費財務影響約為第一年增加 1,100 萬元至 9,100 萬元，對健保總額財務影響約為第一年增加 1,000 萬元至第五年增加 8,000 萬；而將本品市佔率調整為高推估時，本品之藥費財務影響約為第一年增加 2,700 萬元至第五年增加 1 億 1,000 萬元，對健保總額之財務影響約為第一年增加 2,300 萬元至第五年增加 9,500 萬。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國情境之成本效益分析。
2. 回顧各國相關的 HTA 報告，各國大致在本品成本較低或建立風險分攤機制的條件下建議收載本品。澳洲 PBAC 於 2017 年 12 月的報告中建議收載本品用於 FEV₁ 小於 50% 預測值，並在規律接受長效支氣管擴張劑治療下仍反覆發生惡化且伴有明顯症狀之 COPD 病患，而針對廠商所提交的最小成本分析及成本結果分析，由於廠商所推估的成本具有不確定性，因此 PBAC 認為應設定風險分攤機制；而 NICE 於 2018 年 6 月的實證摘要中，推估相較於其他三合一療法，使用本品每人每年可節省 6 至 160 英鎊；此外，蘇格蘭 SMC 於 2018 年 2 月公告，基於本品的成本低於同成分藥品分開給藥的成本，故建議在限定條件下收載本品，做為經 ICS/LABA 合併治療仍無法適當控制之中度至嚴重型 COPD 成人病患的維持治療，病患的 FEV₁ 須小於 50% 預測值。
3. 於財務影響部分，本報告認為建議者的分析架構清楚且多有提供文獻佐證，但有關建議者設定本品將取代現行三合一療法之假設，本報告考量本品適應症為「已接受 ICS 與 LABA 合併治療仍然有顯著症狀或惡化之患者」，因此重新依據此適應症範圍推估目標族群人數及財務影響。本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 4,198 人至第五年 21,618 人，本品年度藥費約為第一年 1 億 4,000 萬元至第五年 7 億 1,000 萬元，對健保之藥費財務影響為第一年增加約 1,500 萬元至第五年增加約 7,900 萬元，在扣除其他醫療成本後，對健保總額之財務影響為第一年增加約 1,300 萬元至第五年增加約 6,900 萬元。
4. 由於本品市佔率推估具有不確定性，故本報告進行敏感度分析，當本品市佔率為低推估時，本品之藥費財務影響約為第一年增加 900 萬元至 7,200 萬元，對健保總額財務影響約為第一年增加 800 萬元至第五年增加 6,200 萬元；當本品市佔率為高推估時，本品之藥費財務影響約為第一年增加 2,100 萬元至第五年增加 8,600 萬元，對健保總額財務影響約為第一年增加 1,900 萬元至第五年增加 7,500 萬元。
5. 考量現行以三合一療法為維持治療的病人有可能轉為使用本品，故本報告另進行情境分析，推估在此情境下，未來五年本品使用人數為第一年 5,225 至第五年 27,616 人，本品年度藥費約為 1 億 7,000 萬元至 9 億 1,000 萬元，藥費財務影響為第一年增加約 1,900 萬元至第五年增加約 1 億元，在扣除其他醫療成本後，對健保總額之財務影響為第一年增加約 1,700 萬元至第五年增加約 8,800 萬元。

參考資料

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2018 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Published 2018. Accessed on.
2. MeiLan King Han MTD, Fernando J Martinez,. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>. Published 2018. Accessed on June 19, 2018.
3. 衛生福利部國民健康署, 臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心, 台灣胸腔暨重症加護醫學會, 臺灣實證醫學會. 台灣肺阻塞臨床照護指引. 衛生福利部國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/7001/File_6347.pdf. Published 2017. Accessed on June 19, 2018.
4. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed on June 21, 2018.
5. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=209482>. Published 2018. Accessed on July 2, 2018.
6. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-1680.
7. WHOCC - ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AL08. Published 2017. Accessed on June 19, 2018.
8. 中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付規定. 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/02hospital/hospital_file/chap6.doc. Published 2018. Accessed on June 19, 2018.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol | CADTH.ca. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,. <https://www.cadth.ca/fluticasone-furoateumeclidiniumvilanterol>. Published 2018. Accessed on June 21, 2018.

10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document December 2017 PBAC Meeting. 5.03 FLUTICASONE FUROATE 100 mcg + UMECLIDINIUM 62.5 mcg + VILANTEROL 25 mcg, powder for inhalation, 30 actuations, Trelegy® Ellipta®, GlaxoSmithKline Australia. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/files/fluticasone-furoate-umeclidinium-vilanterol-psd-12-2017.pdf>. Published 2018. Accessed on June 21, 2018.
11. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-446.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol (Trelegy). Evidence summary. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/es18/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-fluticasone-furoate-umeclidinium-and-vilanterol-trelegy-pdf-1158122061781>. Published 2018. Accessed on June 21, 2018.
13. Scottish Medicines Consortium. fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol (as trifenate) 92 micrograms / 55 micrograms / 22 micrograms inhalation powder (Trelegy® Ellipta®). Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3104/fluticasone_furoate_trelegy_ellipta_abbreviated_final_jan_2018_for_website.pdf. Published 2018. Accessed on June 21, 2018.
14. Tabberer M, Lomas DA, Birk R, et al. Once-Daily Triple Therapy in Patients with COPD: Patient-Reported Symptoms and Quality of Life. *Adv Ther* 2018; 35(1): 56-71.
15. Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res* 2018; 19(1): 19.
16. Zhang S, Shah D, Risebrough N, Martin A, Briggs A, Ismaila A. Economic Evaluation of Single Inhaler Triple Therapy For Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Using The Galaxy Model. *Value in Health* 2017; 20(9): A646.
17. Ismaila AS, Birk R, Shah D, et al. Once-Daily Triple Therapy in Patients with Advanced COPD: Healthcare Resource Utilization Data and Associated Costs from the FULFIL Trial. *Advances in therapy* 2017; 34(9): 2163-2172.
18. Cheng S-L, Chan M-C, Wang C-C, et al. COPD in Taiwan: a national

- epidemiology survey. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015; 10: 2459.
19. Lim S, Lam DC-L, Muttalif AR, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pacific family medicine* 2015; 14(1): 4.
 20. 106 年度死因統計 . 衛生福利部統計處 . <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3960-113.html>. Accessed Jun 27, 2018.
 21. 105 年度全民健康保險醫療統計年報 . 衛生福利部統計處 . <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-3717-113.html>. Accessed Jun 27, 2018.
 22. 健保用藥品項查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9>. Accessed Jun 27, 2018.
 23. 潤娃 易利達 92/22 mcg 乾粉吸入劑(Relvar Ellipta 92/22 mcg Inhalation Powder) 醫療科技評估報告 . 衛生福利部中央健康保險署 . https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=2410463300CBD875&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Jun 29, 2018.
 24. Yang H-H, Lai C-C, Wang Y-H, et al. Severe exacerbation and pneumonia in COPD patients treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017; 12: 2477.
 25. Chan M-C, Tan EC-H, Yang M-C. Cost-effectiveness analysis of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium as maintenance treatment for COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2018; 13: 1079.

附錄

附錄一 全民健康保險藥品給付規定第6節呼吸道藥物摘錄

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。

全民健康保險呼吸道疾患吸入製劑給付規定表摘錄

| | 固定劑量吸入劑(MDI)(91/8/1) | 粉狀吸入劑(DPI) |
|-------------------------------------|--|--------------------------|
| 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)。 |
| 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。 | |
| 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)。 |

附錄表一 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|--|---|-------|--|--|
| LABA/LAMA/ICS 複方吸入劑 | | | | |
| R03AL08 vilanterol/umeclidinium/fluticasone furoate 本案藥品 | 適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β_2 作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化(exacerbations)控制不佳之慢性阻塞性肺病(COPD)患者的維持治療。 | 乾粉吸入劑 | 兩條送藥帶，分別裝有 fluticasone furoate 100 μ g 及混合 vilanterol trifenate 40 μ g/umeclidinium bromide 74.2 μ g 儲藥囊各 30 個 | 建議收載中 |
| R03AL09 formoterol/glycopyrronium bromide/beclometasone | 我國尚未上市 | | | |
| LABA/ICS 複方吸入劑 | | | | |
| R03AK06 salmeterol xinafoate/fluticasone propionate | SERETIDE 適用於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 | 口腔吸入劑 | salmeterol xinafoate /fluticasone propionate <ul style="list-style-type: none"> ■ SERETIDE 50 EVOHALER: 每噴含 36.25 μg/50 μg ■ SERETIDE 125 EVOHALER: 每噴含 36.25 μg/125 μg ■ SERETIDE 250 EVOHALER: 每噴含 36.25 μg/250 μg | 健保已收載；給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第 6 節呼吸道藥物（附錄一）。 |

| 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 |
|----------------|---|-------|---|----------|
| | <p>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。SERETIDE 適用於嚴重慢性阻塞性肺部疾病 (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。</p> | 乾粉吸入劑 | <p>salmeterol xinafoate /fluticasone propionate</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Seretide 50/500 Accuhaler: 每錫箔囊含 72.5 µg/500 µg ■ SERETIDE 100 ACCUHALER: 每錫箔囊含 72.5 µg/100 µg ■ SERETIDE 250 ACCUHALER: 每錫箔囊含 72.5 µg/250 µg | |
| | <p>Salmeterol (as xinafoate) 50 mcg/fluticasone propionate 250 mcg 適用於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</p> | 乾粉吸入劑 | <p>salmeterol xinafoate /fluticasone propionate</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ AIRFLUSAL/device FORSPIRO 50 mcg/250 mcg: 每錫箔囊 (blister) 含 73 µg/ 250 µg ■ AIRFLUSAL/device FORSPIRO 50MCG/500MCG: 每錫箔囊 (blister) 含 73 µg/ 500 µg | |

| 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 |
|----------------------------------|---|-------|---|---|
| | 醇之患者。Salmeterol (as xinafoate) 50 mcg/fluticasone propionate 250 mcg 適用於嚴重慢性阻塞性肺部疾病(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 | 1. 氣喘 (Asthma) 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)。2. 慢性阻塞性肺部疾病 (COPD) 適用於 18 歲以上患有慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)，使用氣管擴張劑後之第一秒吐氣量 (post-bronchodilator FEV1) 少於預測值之 70% 及已定期使用支氣管擴張劑，而仍有惡化病史的病患之治療。 | 乾粉吸入劑 | formoterol fumarate dihydrate /budesonide <ul style="list-style-type: none"> ■ SYMBICORT TURBUHALER 320/9 μG/DOSE: 每次遞送劑量為 9 μg /320 μg ■ SYMBICORT TURBUHALER 160/4.5MCG/DOSE: 每次遞送劑量為 4.5 μg /160 μg | 健保已收載；給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第 6 節呼吸道藥物 (附錄一)。 |

| 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 |
|---|---|-------|---|--|
| R03AK08 formoterol/beclomethasone | 氣喘: Foster 適用於需規律使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併治療的氣喘病患。慢性阻塞性肺病(COPD): 患有較嚴重之慢性阻塞性肺病(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, 而仍有明顯症狀病患之治療。 | 口腔吸入劑 | formoterol fumarate dihydrate/beclomethasone dipropionate ■ Foster: 6 µg/ 100 µg | 健保已收載; 給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第 6 節呼吸道藥物 (附錄一)。 |
| | | 乾粉吸入劑 | formoterol fumarate dihydrate/beclomethasone dipropionate ■ Foster NEXThaler: 6 µg/ 100 µg | |
| R03AK09 formoterol/mometasone | 我國尚未上市 | | | |
| R03AK10 vilanterol/fluticasone furoate | 1.1 慢性阻塞性肺病的維持治療: 慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療。降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。1.2 氣喘的治療: 治療適合使用吸入型皮質類固醇及長效 β2 作用劑合併治療的 18 歲及以上氣喘患者。 | 乾粉吸入劑 | vilanterol trifenate /fluticasone furoate ■ Relvar Ellipta 92/22 mcg Inhalation Powder: 兩條送藥帶, 分別裝有 vilanterol trifenate 40 µg 儲藥囊及 fluticasone furoate 100 µg 儲藥囊各 30 個 | 健保已收載; 給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第 6 節呼吸道藥物 (附錄一)。 |

| 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 |
|---|---|--------|---|--|
| R03AK11 formoterol/fluticasone | 「適用於適合使用複方劑(一種吸入型皮質類固醇與長效 β 2致效劑)之氣喘患者的常態治療」: 1.適用於以吸入型皮質類固醇與「視需要使用的」吸入型短效型 β 2致效劑無法有效控制氣喘的病患。 2.適用於同時使用一種吸入型皮質類固醇與長效 β 2致效劑時, 已可有效控制氣喘的病患。 | 口腔吸入劑 | formoterol fumarate dehydrate/fluticasone propionate <ul style="list-style-type: none"> ■ Flutiform 50/5mcg per actuation Pressurised, Inhalation, Suspension: 每次噴出 5 μg/ 50 μg ■ Flutiform 125/5mcg per actuation Pressurised, Inhalation, Suspension: 每次噴出 5 μg/ 125 μg ■ Flutiform 250/10mcg per actuation Pressurised, Inhalation, Suspension: 每次噴出 10 μg/ 250 μg | 健保已收載; 給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第 6 節呼吸道藥物 (附錄一)。 |
| R03AK12 salmeterol/budesonide | 我國尚未上市 | | | |
| LABA/LAMA 複方吸入劑 | | | | |
| R03AL04 indacaterol/glycopyrronium bromide | 慢性阻塞性肺疾 (COPD; 包括慢性支氣管炎及肺氣腫) 之維持治療。降低有惡化病史病人之 COPD | 吸入用膠囊劑 | indacaterol maleate/glycopyrronium bromide 每顆膠囊含 143 μ g/ 63 μ g | 健保已收載; 給付規定參照全民健康保險藥品給 |

| 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 |
|--|---|--------|---|---|
| | 惡化。 | | | 付規定第 6 節呼吸道藥物 (附錄一)。 |
| R03AL03 vilanterol/umeclidinium bromide | 慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療 | 乾粉吸入劑 | vilanterol trifenate /umeclidinium bromide 兩條送藥帶，分別裝有 vilanterol trifenate 40 µg 儲藥囊及 umeclidinium bromide 74.2 µg 儲藥囊各 30 個 | |
| R03AL06 olodaterol/ tiotropium | 適用於慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之長期維持治療 | 口腔吸入劑 | olodaterol hydrochloride / tiotropium bromide monohydrate 每次劑量含 62.48 µg/54.72 µg | 健保已收載；給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第 6 節呼吸道藥物 (附錄一)。 |
| R03AL07 formoterol/glycopyrronium bromide | 我國尚未上市 | | | |
| LAMA 單方吸入劑 | | | | |
| R03BB04 tiotropium bromide | 慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療及降低惡化。適用於已接受吸入性皮質類固 | 吸入用膠囊劑 | 每顆硬膠囊含 tiotropium bromide monohydrate micronized 22.5 µg | 健保已收載；給付規定參照全民健康保險藥品給 |

| 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 |
|-----------------------------------|--|--------|--|--|
| | 醇(每日劑量相當於 $\geq 800\mu\text{g}$ budesonide)與長效 $\beta 2$ 促進劑(agonist)而仍未控制症狀，且過去一年發生一次或以上嚴重惡化之成人支氣管氣喘患者，作為維持性支氣管擴張劑附加治療。 | 口腔吸入劑 | 每1噴遞送 tiotropium bromide monohydrate 3.124 μg | 付規定第6節呼吸道藥物(附錄一)。 |
| R03BB06 glycopyrronium bromide | 慢性阻塞性肺疾之維持治療。 | 吸入用膠囊劑 | 每顆含 glycopyrronium bromide 63 μg | 健保已收載；給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第6節呼吸道藥物(附錄一)。 |
| R03BB07 umeclidinium bromide | 慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療 | 乾粉吸入劑 | 每儲藥囊中含 umeclidinium bromide (micronised) 74.2 μg | 健保已收載；給付規定參照全民健康保險藥品給付規定第6節呼吸道藥物(附錄一)。 |
| R03BB05 aclidinium bromide | 適用於慢性阻塞性肺病(COPD)患者之長期維持性支氣管擴張治療。 | 乾粉吸入劑 | 每次定量 aclidinium bromide 400 μg ，遞送 aclidinium bromide 375 μg 。 | 健保未收載 |

| 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 |
|--|--|----------------|--|--|
| | | 劑 | | |
| LABA 單方吸入劑 | | | | |
| R03AC18 indacaterol maleate | 慢性阻塞性肺疾之維持治療 | 吸入 用膠 囊劑 | 每顆硬膠囊含 indacaterol maleate 194 µg | 健保已收載；給 付規定參照全民 健康保險藥品給 付規定第 6 節呼 吸道藥物（附錄 一）。 |
| R03AC19 olodaterol | 慢性阻塞性肺疾(COPD)之長期維 持治療 | 口腔 吸入 劑 | 每 1 噴遞送 olodaterol hydrochloride 2.7 µg | |
| 其他藥品 | | | | |
| R03DX07 roflumilast | Daxas 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者，作為 支氣管擴張劑治療的維持治療。 | 膜衣 錠 | 每錠含 roflumilast 500 µg | 健保未收載 |
| 註：複方劑型或劑量組合未有 COPD 相關適應症者未列於此表中；與本次申請適應症無關者以灰階表示 LABA: long-acting β_2 agonists，長效乙二型交感神經興奮劑；LABA: long-acting muscarinic antagonists，長效抗膽鹼藥品；ICS: inhaled corticosteroids，吸入性皮質類固醇 | | | | |

附錄表二 相對療效文獻搜尋策略

查詢日期：2018年6月27日

| Pubmed | | |
|---------------|---|--------------------|
| Search | Query | Items found |
| #1 | Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" | 33,011 |
| #2 | Search (COPD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease") | 76,390 |
| #3 | Search ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive") OR ((COPD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease")) | 76,390 |
| #4 | Search (((vilanterol) AND fluticasone furoate) AND umeclidinium) | 25 |
| #5 | Search (((("vilanterol" [Supplementary Concept]) AND "fluticasone furoate" [Supplementary Concept]) AND "GSK573719" [Supplementary Concept]) | 9 |
| #6 | Search (((((vilanterol) AND fluticasone furoate) AND umeclidinium))) OR (((("vilanterol" [Supplementary Concept]) AND "fluticasone furoate" [Supplementary Concept]) AND "GSK573719" [Supplementary Concept])) | 25 |
| #7 | Search (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive") OR ((COPD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease")))) AND (((((vilanterol) AND fluticasone furoate) AND umeclidinium))) OR (((("vilanterol" [Supplementary Concept]) AND "fluticasone furoate" [Supplementary Concept]) AND "GSK573719" [Supplementary Concept])) | 24 |
| Embase | | |
| No. | Query | Results |
| #1 | 'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease' | 11,077 3 |
| #2 | 'fluticasone furoate'/exp OR 'fluticasone furoate' | 982 |
| #3 | 'vilanterol'/exp OR 'vilanterol' | 860 |
| #4 | 'umeclidinium'/exp OR 'umeclidinium' | 522 |
| #5 | #2 AND #3 AND #4 | 134 |
| #6 | 'fluticasone furoate plus umeclidinium plus vilanterol'/exp OR 'fluticasone furoate plus umeclidinium plus vilanterol' | 18 |
| #7 | #5 OR #6 | 134 |
| #8 | #1 AND #7 | 106 |
| #9 | #1 AND #7 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) | 81 |
| #10 | #1 AND #7 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR | 16 |

| | [review]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) | |
|------------------|--|--------|
| Cochrane Library | | |
| ID | Search | Hits |
| #1 | MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees | 5,044 |
| #2 | Chronic Obstructive Pulmonary Disease | 10,963 |
| #3 | #1 or #2 | 11,266 |
| #4 | vilanterol | 395 |
| #5 | fluticasone furoate | 625 |
| #6 | umeclidinium | 234 |
| #7 | #4 and #5 and #6 | 54 |
| #8 | #3 and #7 | 39 |

附錄表三 經濟評估文獻搜尋策略

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 | 篩選後篇數 |
|------------------|------------|--|----|-------|
| PubMed | 2018.06.20 | #1 ((fluticasone furoate) AND umeclidinium) AND vilanterol #2 chronic obstructive pulmonary disease #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3 | 1 | 1 |
| EMBASE | 2018.06.20 | #1 ((fluticasone furoate) AND umeclidinium) AND vilanterol #2 chronic obstructive pulmonary disease #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3 | 7 | 2 |
| Cochrane Library | 2018.06.20 | #1 ((fluticasone furoate) AND umeclidinium) AND vilanterol #2 chronic obstructive pulmonary disease #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3 | 1 | 0 |
| CRD | 2018.06.20 | #1 ((fluticasone furoate) AND umeclidinium) AND vilanterol #2 chronic obstructive pulmonary disease #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3 | 0 | 0 |