



吸補力吸入膠囊 50 微克 (Seebri Breezhaler 50 μ g Inhalation Power, hard capsules)

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	吸補力吸入膠囊 50 微克	成分	Glycopyrronium bromide 0.063 mg (equivalent to Glycopyrronium 0.050mg)
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	1.5 mg (30 顆膠囊，每顆 50 mcg)		
衛生署許可適應症	慢性阻塞性肺疾之維持治療		
建議健保給付之適應症內容	慢性阻塞性肺疾之維持治療		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程			
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：查驗中心建議以 tiotropium 作為參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

相對療效實證資料來自於兩項隨機分派、雙盲、對照之第三期臨床試驗 A2303 (GLOW-2) 和 A2304 (GLOW-1) 結果。由兩項隨機分派試驗結果顯示，在主要療效指標-試驗第 12 周受試者的 FEV₁ 的最低值(trough FEV₁ 值)，與安慰劑相比 glycopyrronium bromide 顯現出具統計顯著的改善結果，而 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 則具有相近的改善慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能療效。



- 試驗 A2303 (GLOW-2) 為一項為期 52 周之隨機分派、雙盲、安慰劑對照、tiotropium 公開標籤、平行分組的第三期臨床試驗，用以評估 glycopyrronium bromide 在治療年齡大於等於 40 歲之中重度慢性阻塞性肺疾病患者的療效與安全性表現；試驗共納入 1,066 位受試者，以 2:1:1 的比例分配至三組中 (glycopyrronium bromide 組、安慰劑組以及公開標籤之 tiotropium 組)。主要療效指標為試驗第 12 周受試者 trough FEV₁ 值的比較。
- 試驗 A2304 (GLOW-1) 為一項為期 26 周之隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組之第三期臨床試驗。用以評估 glycopyrronium bromide 在治療慢性阻塞性肺疾病患者的療效、安全性與耐受性等方面的表現，共納入 822 位受試者。主要療效指標為試驗第 12 周受試者 trough FEV₁ 值的比較。

1. Glycopyrronium 和 tiotropium 相比較：

- 無雙盲、隨機分派之直接比較數據可供參考。
- Glycopyrronium 與 GLOW-2 試驗中公開標籤 tiotropium 組的試驗結果：
 - i. 主要療效指標，治療 12 周之 trough FEV₁ 值：
差異值不具統計顯著 (mean difference 0.019L; 95% CI -0.018~0.057)。
 - ii. 中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化頻率：
差異值不具統計顯著 (CADTH 計算之結果：rate ratio 0.82; 95% CI 0.61~1.09)。
 - iii. 至第一次中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化時間：
差異值不具統計顯著 (hazard ratio 1.09; 95% CI 0.83~1.42)。
 - iv. 受試者至少發生一次副作用的比例：
兩組比例相近(76.6% vs. 74.2)。

2. Glycopyrronium 和安慰劑相比較：

- 樞紐試驗 A2303 (GLOW-2) 和 A2304 (GLOW-1)
 - i. 主要療效指標，試驗第 12 周的 trough FEV₁ 值：
在 glycopyrronium bromide 組較安慰劑組為高，差異值具統計顯著，在 GLOW-1 的平均差異值(mean difference)為 0.108L (95% CI 0.079~0.137)，在 GLOW-2 為 0.097L (95% CI 0.065~0.130)；治療差異值(約 100 毫升)被認為是具有臨床意義的。
 - ii. 其他療效指標，包括中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化頻率、至第一次中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化的時間、至第一次中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化的時間、治療 26 周後呼吸困難情況轉變評量(Transition Dyspnea Index, TDI)、聖喬治呼吸問卷分數 (St. George's Respiratory Questionnaire,



SGRQ) 等，均顯示方向一致的結果，即 glycopyrronium bromide 表現優於安慰劑組。

- iii. 相對安全性分析：試驗第 6 個月的安全性數據結果顯示，整體副作用的發生頻率 glycopyrronium bromide 組的表現較 tiotropium 組或安慰劑組為低 (59.8% vs. 65.2% vs. 66.7%)。其中，以發生比例最高之副作用(慢性阻塞性肺疾)來看，glycopyrronium bromide 組的表現亦較 tiotropium 組或安慰劑組為低(22.42% vs. 27.72% vs.30.28%)。典型的抗膽鹼劑副作用部分，glycopyrronium bromide 組受試者發生口乾的頻率較 tiotropium 組或安慰劑組為高(2.23% vs.1.50 vs. 1.12%)，其他抗膽鹼劑副作用(如便秘、視力模糊)發生頻率則較低。

四、 醫療倫理：查無醫療倫理相關之國內資料可供參考。

五、 成本效益：廠商針對本案遞送一份國內藥物經濟學研究，分析結果為：若模擬期間為 3 年，病人使用 Glycopyrronium bromide 相較於使用 Tiotropium Respimat，可增加 0.0030 個生命年、0.0089 個 QALY(經健康生活品質校正生命年)，並減少醫療花費共新台幣 2,089 元；若模擬期間為 25 年，病人使用 Glycopyrronium bromide 相較於使用 Tiotropium Respimat，可增加 0.2352 個生命年、0.2197 個 QALY，並減少醫療花費共新台幣 7,501 元。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計大致合宜，且廠商提供全民健保資料庫分析結果作為經濟模型的成本參數，有助於瞭解我國本土成本耗用情況，然而數項疑義於廠商報告中未清楚說明，增加本報告應用於我國決策過程的不確定性。

六、 財務衝擊：廠商估算本藥物納入健保後五年內，年度藥費約為七千萬元至一億九千萬元，由於取代相同支付價格的藥物(Tiotropium Respimat)，因此不對健保造成財務衝擊。查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析大致清楚而合理。

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	Seebri Breezhaler	Spiriva Inhalation	Spiriva Respimat
主成分/ 含量	Glycopyrronium 50 mcg/cap。	Tiotropium 18mcg/cap	Tiotropium 5mcg/ 2 puff /dose
劑型/包 裝	30 顆膠囊，每顆 50 mcg	30 顆膠囊，每顆 18 mcg	吸入劑/提供 30 個劑量 (60 噴)。
WHO/AT C 碼	R03BB06	R03BB04	R03BB04
衛生署許 可適應症	慢性阻塞性肺疾之維持治療	慢性阻塞性肺疾 (包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療。	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	無	無
健保給付 價	擬訂中	1514 元	1709 元
仿單建議 劑量與用 法	建議劑量為一次一粒膠囊，使用 Seebri Breezhaler 吸入器每天吸一次。	每日吸入一顆膠囊，定時以易得噴 R 吸入器 (HANDIHALER device) 吸入使用	每日一次，每次定時按二次噴藥
療程	維持性治療	維持性治療	維持性治療
每療程 花費	擬訂中	每月藥費 1,514 元 每年藥費 18,168 元	每月藥費 1,709 元 每年藥費 20,508 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 (加拿大)	於民國 102 年 5 月公告 HTA 報告一份，建議給付本藥物於慢性阻塞性肺疾病人的長期支氣管擴張維持治療。
PBAC (澳洲)	至民國 102 年 12 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 102 年 12 月 25 日止查無資料。

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【吸補力吸入膠囊 50 微克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 103 年 1 月 3 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。唯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[1, 2]

針對本案申請藥品 Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide) 的適應症「慢性阻塞性肺疾」，以關鍵字“慢性阻塞性肺病”或“chronic obstructive pulmonary disease, COPD”經網頁搜尋，共查獲數份國內外發表的治療指引與文獻。此處將以台灣胸腔暨重症加護醫學會於 2012 年發表之「慢性阻塞性肺病診治指引」為主軸，輔以 2013 年新版之 GOLD 指引(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)，重點介紹慢性阻塞性肺病相關治療現況。

慢性阻塞性肺病是一種漸進性、伴有肺臟及呼吸道有害微粒或氣體的慢性發炎反應，特徵是持續性的呼吸氣流受阻。慢性阻塞性肺病的急性發作^a(exacerbation)以及共病症^b(comorbidity)將會造成病人的整體病況加重。這種持續性的呼吸氣流受阻是由於肺部慢性阻塞性細支氣管炎以及肺實質結構破壞(肺氣腫)所造成，減弱了呼吸道在呼氣時保持通暢的能力。

^a 依據 GOLD 指引，急性發作被定義為病人具有呼吸道症狀惡化特徵的緊急事件(acute event)，病人惡化的情形是超過平日表現屬於正常的症狀差異情況，並且需要更改治療藥物以因應[2]。

^b 慢性阻塞性肺病患者常有的共病包括心血管疾病、骨骼肌失能、代謝症候群、骨質疏鬆、憂鬱症、肺癌等[1]。

影響慢性阻塞性肺病發展的風險因子包括吸菸、基因、年齡、性別、職場塵埃與化學物質、室內空氣污染^c、慢性支氣管炎、氣喘/支氣管過敏反應等。其中以吸菸、職場塵埃與化學物質、室內空氣污染為最重要的影響因子。

慢性阻塞性肺病的診斷必須先確認病人是否有呼吸困難、咳嗽、咳痰等症狀，有無風險因子，再輔以肺量計檢查^d (spirometry)做確診。COPD 的疾病評估則是根據肺量計檢查呼氣氣流受阻的嚴重程度、未來發生急性惡化的風險、以及症狀對生活品質的影響、確認有無其他共病症等因素共同決定。其中，吸入支氣管擴張劑後的肺量計檢測結果(FEV₁/FVC 值仍舊小於70%) 為臨床上慢性阻塞性肺病確診的工具。新版 GOLD 指引根據病人症狀、肺量計分級和急性惡化風險進行綜合評估，將慢性阻塞性肺病人群分為 ABCD 四級。

A 群病人	低風險，較少症狀
通常是輕度或中度呼氣氣流受阻*，且/或每年 0-1 次急性惡化，加上 mMRC 分級 0-1 級或 CAT<10 分 ^e 。	
B 群病人	低風險，較多症狀
通常是輕度或中度呼氣氣流受阻，且/或每年 0-1 次急性惡化，加上 mMRC 分級 ≥2 級或 CAT ≥10 分。	
C 群病人	高風險，較少症狀
通常是重度或極重度呼氣氣流受阻*，且/或每年 ≥2 次急性惡化，加上 mMRC 分級 0-1 級或 CAT<10 分。	
D 群病人	高風險，較多症狀
通常是重度或極重度呼氣氣流受阻，且/或每年 ≥2 次急性惡化，加上 mMRC 分級 ≥2 級或 CAT ≥10 分。	

*輕度或中度呼氣氣流受阻通常是 GOLD 1 或 GOLD 2; 重度或極重度呼氣氣流受阻通常是 GOLD 3 或 GOLD 4。

慢性阻塞性肺病的治療分為「穩定期的處置」、「急性惡化的處置」、「共病症的處置」等三部分。由於本案申請藥品 glycopyrronium bromide 的目標族群屬於穩定期的慢性阻塞性肺病患者，所以，以下將重點介紹穩定期相關的治療選擇。

慢性阻塞性肺病穩定期的治療：

^c 意指住宅通風不良，由於烹飪或暖氣設備造成的室內空氣污染[2]。

^d 肺量計應測量自吸飽氣開始，盡全力呼出的氣體總量(用力呼氣肺活量; FVC)，以及此過程中第一秒的呼氣量(用力呼氣一秒量; FEV₁)，並計算二者的比率(FEV₁/FVC)[1]。

^e 目前有數種問卷被用來評估慢性阻塞性肺病患者的症狀，GOLD 指引建議使用修改過的英國醫學研究會問卷(the modified British Medical Research Council, mMRC)，或是 COPD 評估測試(COPD Assessment Test, CAT)。mMRC 問卷只評估呼吸困難造成的失能，分為 0 級到 4 級; CAT 問卷則是包含 8 個項目的問卷，分數在 0 到 40 分之間，廣泛涵蓋病人日常生活及身心健康受疾病影響的程度[1]。

1. 戒菸：

可以使用尼古丁口香糖、吸入劑、皮膚貼片等尼古丁替代療法增加長期戒菸成功率。適合當作支持性介入治療(而非單獨使用)的協助戒菸藥物有 varenicline、bupropion、nortriptyline。

2. 藥物治療：

慢性阻塞性肺病的藥物治療是為了降低病人症狀、急性惡化發作的頻率和嚴重度、改善病人健康狀態並增加運動耐受力(exercise tolerance)。截至目前為止，尚未有任何臨床試驗的主/次要療效指標結果顯示某項藥品可以改善病人肺功能持續下降的問題。某些試驗的事後分析(post-hoc analysis)雖然展現使用長效支氣管擴張劑和/或吸入性類固醇可以減緩病人肺功能惡化的情況，但是，這樣的結論仍需要進一步的試驗以確認。

治療慢性阻塞性肺病常用的藥物種類分為支氣管擴張劑(bronchodilators)、乙二型交感神經刺激劑(beta₂-agonists)、抗膽鹼藥物(anticholinergics)、茶鹼類藥物(methylxanthines)、類固醇藥物(corticosteroids)、磷酸雙酯酶4抑制劑(phosphodiesterase-4 inhibitors)等幾類。由於每位病人的症狀、呼氣氣流受阻情況，以及急性惡化的嚴重度不同，所以藥物的選擇因人而異。GOLD 指引對於 ABCD 四級病人的藥物選擇請參見附錄表一。

3. 非藥物治療：

肺部復健(rehabilitation)主要目的有三，即減少病人呼吸道症狀、提高病人生活品質，以及增進日常之身心活動。復健內容包括運動訓練、戒菸、營養諮商、衛教等。

4. 其他治療：

包括氧氣治療、使用呼吸器、外科手術等。

給予慢性阻塞性肺病患者常規的追蹤檢測是非常重要的。因為，即使得到最好的照護，病人肺功能仍會隨著時間進展而變壞。應持續監測症狀及呼氣氣流受阻程度，以決定何時調整治療策略，並確定可能產生的併發症[1]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[3-6]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面下，查詢到本案申請藥品 glycopyrronium 之 ATC 碼共有 4 種。其中，與本案劑型相符者為 R03BB06，屬用於氣道阻塞之吸入劑類(R03B, other drugs for obstructive airway disease, inhalants)之抗膽鹼劑(R03BB,

anticholinergics)成分。此一分類層級之下，共有 6 項不同的藥物成分，即 ipratropium bromide、oxitropium bromide、stramoni preparations、tiotropium bromide、aclidinium bromide、glycopyrronium bromide。經逐一查核，目前已經獲得我國上市許可者共有 ipratropium bromide 與 tiotropium bromide 等 2 種成分。

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，鍵入關鍵字「慢性阻塞性肺疾」，可獲得 8 筆資料，共包括 ipratropium bromide、salbutamol sulfate、tiotropium bromide、roflumilast、indacaterol maleate、glycopyrronium bromide 等 6 種成分。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件 ^f
R03BB06 glycopyrronium bromide	慢性阻塞性肺疾之維持治療	口腔吸入劑	本案藥品 建議收載中
R03BB01 ipratropium bromide	<ul style="list-style-type: none"> 慢性阻塞性支氣管炎、支氣管氣喘。 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。 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。 	吸入用液劑、口腔 氣化噴霧劑、口腔 吸入劑、噴霧劑、	目前健保給付 共 13 個品項
R03BB04 tiotropium bromide	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。	口腔吸入劑、吸入 用膠囊劑、口腔吸 入劑	目前健保給付 2 個品項，然並未 包含吸入用膠 囊劑型。
R03AC02 salbutamol sulfate	支氣管氣喘、慢性阻塞性肺疾	口腔吸入劑、錠 劑、注射劑、糖漿 劑、口腔氣化噴霧 劑、吸入用液劑	目前健保給付 54 個品項
R03AC18 indacaterol maleate	慢性阻塞性肺疾之維持治療	吸入用膠囊劑	目前健保給付 1 個品項
R03DX07 roflumilast	Daxas 適用於重度慢性阻塞性肺疾(使用支氣管擴張劑後 FEV ₁ 低於預期數值的	膜衣錠	未收載

^f 經查證，健保署公告之「藥品給付規定通則」[6]對於呼吸道吸入劑給付規定分為「固定劑量吸入劑」、「粉狀吸入劑」與「液態吸入劑」等三大類。由於內容繁多，請參閱附錄表二之表格。又，本案申請藥品 glycopyrronium bromide 屬口腔吸入劑型(DPI)之抗膽鹼劑藥物，在給付規定中，並未對此類藥物給予給付限制。

(micronized) 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。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；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（加拿大）	於民國 2013 年 5 月 15 日公告。
PBAC（澳洲）	至 2013 年 12 月 23 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2013 年 12 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/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2013 年 12 月 10 日收訖(查驗中心接案第一天)

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

(一)CADTH（加拿大）[7]

在 CADTH 網頁，經鍵入關鍵字“glycopyrronium”後，獲得 2013 年 5 月公告之評估報告一份。CDEC (Canadian Drug Expert Committee)委員會建議有條件收載 glycopyrronium bromide，用於治療慢性肺疾病患者。

1. 收載內容：

依據 tiotropium 給付條件[§]，給付 glycopyrronium bromide 用於治療慢性阻塞性肺疾病患者。

2. 建議理由：

- 由 GLOW-1 與 GLOW-2 兩項隨機分派試驗數據顯示，在主要療效

[§] 經查證，加拿大 CADTH 網頁中並無任何與 tiotropium 相關之資訊可供參考。

指標試驗第 12 周受試者 FEV₁ 最低值^h(trough FEV₁)部分，與安慰劑相比，glycopyrronium bromide 顯現出具統計顯著的改善結果。試驗 GLOW-1、GLOW-2 以及一項網絡統合分析(network meta-analysis)結果顯示，glycopyrronium bromide 與 tiotropium 具有相近的改善慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能療效。

- 在建議使用的劑量下，glycopyrronium bromide 的每日藥費少於 tiotropium 的每日藥費(1.77 加幣/50 毫克 vs. 2.17 加幣/18 毫克)。

3. 適應症內容：

加拿大衛生部核准 glycopyrronium bromide 上市之適應症為「用於包括支氣管炎與肺氣腫之慢性阻塞性肺疾病人的長期支氣管擴張維持治療ⁱ」。

4. 參考資料：(由共同藥品審查部門^j準備的資訊提供給委員參考)

- (1) 經由系統性文獻回顧納入的三項樞紐試驗(GLOW-1、GLOW-2、GLOW-4)；
- (2) 對於廠商藥物經濟評估結果的評值；
- (3) 病人代表團體的意見。

5. 試驗結果^k：

分析的三項試驗為：

- GLOW-1：納入 822 位受試者，為一項為期 26 周之雙盲、安慰劑對照試驗。
- GLOW-2：納入 1,066 位受試者，為一項為期 52 周之雙盲、安慰劑對照試驗，其中一組設為 tiotropium 公開標籤組。
- GLOW-4：共納入 163 位受試者，為一項 52 周公開標籤試驗，比較 glycopyrronium bromide 與 tiotropium。

GLOW-2 以及 GLOW-4 試驗並非設計用來比較 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 的療效。在 GLOW-1 與 GLOW-2 試驗中，主要療效指標

^h 此一最低值定義為服用藥物後 23 小時 15 分鐘以及 23 小時 45 分鐘的 FEV₁ 值平均數。FEV₁(Forced Expiratory Volume in the first second)第一秒的最大呼氣量，即在深吸一口氣之後，於一秒鐘內所能吐出的最大氣體體積。這項測試是一項重要的肺功能指標。

ⁱ 原文為“*For the long-term maintenance bronchodilator treatment in patients with COPD, including chronic bronchitis and emphysema.*”

^j 即 CADTH 的 Common Drug Review (CDR)單位。

^k 本中心依據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的審查報告，重點摘要 glycopyrronium bromide 樞紐試驗內容於附錄一以供參考。

為試驗第 12 周受試者的 trough FEV₁；副作用事件則觀察 GLOW-4 試驗結果。

(1) 療效部分各項指標結果：

A. 中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化頻率：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：差異值不具統計顯著。
(rate ratio 0.72; 95% CI: 0.50~1.03)
 - GLOW-2：差異值具統計顯著。
(rate ratio 0.66; 95% CI: 0.50~0.89)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：差異值不具統計顯著。
(由 CADTH 計算之結果：rate ratio 0.82; 95% CI 0.61~1.09)
 - GLOW-4：差異值具統計顯著。
(由 CADTH 計算之結果：rate ratio 0.72; 95% CI 0.45~0.95)

B. 至第一次中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化的時間：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：差異值具統計顯著。
(hazard ratio 0.69; 95% CI 0.50~0.95)
 - GLOW-2：差異值具統計顯著。
(hazard ratio 0.66; 95% CI 0.52~0.85)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：差異值不具統計顯著。
(hazard ratio 1.09; 95% CI 0.83~1.42)

C. 治療 12 周之 FEV₁ 最低值 (trough FEV₁)：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：差異值具統計顯著。
(mean difference 0.108L; 95% CI 0.079~0.137)
 - GLOW-2：差異值具統計顯著。
(mean difference 0.097L; 95% CI 0.065~0.130)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：差異值不具統計顯著。
(mean difference 0.019L; 95% CI -0.018~0.057)

D. 治療 26 周後呼吸困難情況轉變評量(TDI¹)：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：差異值具統計顯著。
(mean difference 1.04; 95% CI 0.58~1.50)
 - GLOW-2：差異值具統計顯著。
(mean difference 0.81; 95% CI 0.30~1.32)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：差異值不具統計顯著。
(mean difference -0.13; 95% CI -0.625~0.367)

E. SGRQ 分數^m：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：差異值具統計顯著。
(mean difference -2.81; 95% CI -4.70~-0.93)
 - GLOW-2：差異值具統計顯著。
(mean difference -3.32; 95% CI -5.29~-1.35)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：差異值不具統計顯著。
(mean difference -0.48; 95% CI -2.45~1.49)
 - GLOW-4：差異值不具統計顯著。
(由 CADTH 計算之結果：mean difference -3.04; 95% CI -7.29~1.21)

(2) 安全性與耐受性部分結果：

A. 受試者至少發生一次副作用的比例：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：安慰劑組比例較高(57.6% vs. 65.2%)
 - GLOW-2：兩組比例相近(76.6% vs. 76.5%)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：兩組比例相近(76.6% vs. 74.2)
 - GLOW-4：兩組比例相近(82.9% vs. 82.5%)

B. Glycopyrronium 組最常見的副作用：

- 慢性阻塞性肺疾病急性惡化：發生比例為 20%~36% 之間

¹ 呼吸困難情況轉變評量表 (Transition Dyspnea Index, TDI)，即以問卷方式進行，比較病人從進入試驗一開始的呼吸困難情況以及試驗完成時的呼吸困難情況。

^m 即聖喬治呼吸問卷 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)，以問卷方式進行，用以評估病人的肺功能與生活品質；共有 50-item，分數介於 100 到 0 之間，分數較高表是生活品質較低。

- 鼻咽炎：發生比例為 5%~31%之間

C. 受試者至少發生一次嚴重副作用的比例：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：安慰劑組稍高(7.5% vs. 9.0%)
 - GLOW-2：安慰劑組稍高(12.4% vs. 16.0%)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：tiotropium 組稍高(12.4% vs. 15.0%)
 - GLOW-4：tiotropium 組稍高(13.0% vs. 15.0%)

D. 受試者因為副作用而退出試驗的比例：

- glycopyrronium bromide 與安慰劑比較：
 - GLOW-1：安慰劑組稍高(5.8% vs. 7.1%)
 - GLOW-2：安慰劑組稍高(8.0% vs. 11.6%)
- glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較：
 - GLOW-2：兩組比例相近(8.0% vs. 7.5%)
 - GLOW-4：tiotropium 組稍高(8.9% vs. 12.5%)

6. 委員會考量的其他要點：

(1) 與 tiotropium 的直接比較試驗：

系統性文獻回顧搜尋結果並沒有發現任何臨床試驗，是設計用來比較 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 在治療慢性阻塞性肺疾病患的療效與安全性差異。一項由廠商提供的網絡統合分析結果顯示，這兩項藥物的療效相近。

(2) 試驗結果的臨床意義：

依據報告，對於 trough FEV₁ 而言，具有臨床意義之最小差異值ⁿ (minimum clinically important difference, MCID) 範圍介在 0.1L ~0.14 L 之間。由試驗結果我們發現，glycopyrronium bromide 與安慰劑的 trough FEV₁ 差異結果，與前述 MCID 範圍的下限值接近 (GLOW-1：0.108 L；GLOW-2：0.097 L)。

ⁿ 具有臨床意義之最小差異值主要是為了協助解釋一項評量分數改變的意義。在臨床研究中，經常以某項療效指標是否具有統計顯著(statistical significance)去判斷其是否具有療效。但是，某些情況下，具有統計顯著的結果並不一定具有臨床意義(clinical significance)。此時，具有臨床意義之最小差異值便成為一項指標分數變化是否具有臨床重要意義的最小閾值[8]。

(二)PBAC (澳洲) [9]

在澳洲衛生部網頁，經鍵入關鍵字“glycopyrronium”後，並未獲得相關評估報告可以參考。惟於搜尋到的資料當中，有一份 2013 年 11 月的會議議案，其中顯示，廠商於澳洲申請 glycopyrronium 給付用於「慢性阻塞性肺疾的維持治療」。

(三)NICE (英國) [10]

在 NICE 網頁，經鍵入關鍵字“glycopyrronium”後，並未獲得相關醫療科技評估報告可供參考。惟搜尋結果中有 1 篇與本案申請藥品適應症相同之「新藥實證總結^o」，其中有部分內容述及 glycopyrronium bromide 相關實證資料的評估意見。故而，此處將重點摘要這些內容以供參考。

1. 適應症內容：

Glycopyrronium bromide 於 2012 年 11 月在英國上市，許可適應症為「為了緩解慢性阻塞性肺疾成年病人症狀的支氣管擴張維持治療^p」。

2. 實證參考資料：

- (1) NICE 治療指引(NICE CG101)；
- (2) 兩項第三期臨床試驗(GLOW-1、GLOW-2)結果；
- (3) NHS 提供的疾病盛行率資料；
- (4) 歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的審查報告；
- (5) 廠商的產品資料；
- (6) Tiotropium 的系統性文獻回顧(Cochrane Reviews)。

3. 治療選擇與臨床治療地位：

針對已經使用短效支氣管擴張劑，卻仍舊出現呼吸困難或者急性惡化的穩定慢性阻塞性肺疾病患者，根據 NICE 治療指引建議，可以選擇的維持治療包括以下幾類藥物：

^o 原文為“Evidence summary: new medicine”。針對重要的新藥藥品或者是現存藥品之新適應症，新藥實證總結提供重要的實證資料以供 NHS 是否收載相關藥品之參考。新藥實證總結會蒐集相關實證資料並評估其證據力強弱，但是，此份資料並非 NICE 治療指引。

^p 原文為“*For maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*”

- (1) 一項長效乙二型交感神經刺激劑(LABA)^q
- (2) 一項長效抗膽鹼藥物(LAMA)^r
- (3) 在吸入器中合併使用一項長效乙二型交感神經刺激劑以及一項吸入性類固醇(ICS)^s

可能的藥品則包括 glycopyrronium bromide、aclidinium bromide、tiotropium、formoterol、salmeterol、indacaterol 等幾項。

一位慢性阻塞性肺疾病患者應該接受何種藥物治療，應綜合考量藥物療效、耐受程度、可能的副作用以及吸入器是否合適等因素。根據已經發表的文獻顯示，在幾項維持治療藥物當中，以長效乙二型交感神經刺激劑與長效抗膽鹼藥物之 tiotropium 表現出顯著降低病人相關療效指標的風險(例如慢性阻塞性肺疾病急性惡化)。為了英國各地區給付單位確認 glycopyrronium bromide 的治療地位，仍舊需要 glycopyrronium bromide 與目前已經給付藥品之療效比較結果(active comparators comparison)以利政策決定。

另一方面，雖然 glycopyrronium bromide 目前一天使用一次，但是，根據歐洲藥品管理局審查報告，一天使用兩次 glycopyrronium bromide 將會更有效控制病情。所以，歐洲藥品管理局已經要求廠商進行一項上市後試驗，進一步研究 glycopyrronium bromide 最適宜的用法用量^t。

4. 試驗結果：

略^u。

5. 實證資料評值：

(1) 臨床試驗設計：

- 雖然 GLOW-1 與 GLOW-2 為兩項品質良好的臨床試驗，但是仍舊有其侷限性。根據歐洲藥品管理局的審查報告，這些試驗

^q 即 long-acting beta₂ agonist

^r 即 long-acting muscarinic antagonist

^s 即 inhaled corticosteroid

^t 經查證(源自於 clinicaltrials.gov 資料[11])，廠商自 2012 年 10 月開始進行一項關於 glycopyrronium bromide 每日使用劑量範圍的第二期臨床研究(NCT01703624)。該項研究在英國的五個試驗中心進行，供納入 37 位年齡在 40~75 歲之間中重度慢性阻塞性肺疾病患者。試驗共分為五組，分別給予受試者 12.5 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫的 glycopyrronium bromide 或者是安慰劑。試驗於 2013 年 10 月結束。目前尚無任何試驗結果公告可供參考。

^u 由於此份報告評估的樞紐試驗與加拿大 CADTH 所評估者相同，所以此處之內容將予以略過。另外，本中心摘要 glycopyrronium bromide 樞紐試驗內容於附錄一以供參考。

的受試者納入標準，並未排除氣喘的病人。但仍充份遵循受試者納入/排除標準進行篩選進入試驗的受試者，故可以反映一般臨床上會遇到的中重度慢性阻塞性肺疾病患者的情況。

- GLOW-1 與 GLOW-2 兩項試驗的分組隱匿^v (allocation concealment)情況不明，這樣可能會造成試驗結果的偏差。
- 這些試驗受試者的疾病嚴重程度多半屬於中度慢性阻塞性肺疾病患者(GLOW-1 約佔 61%，GLOW-2 約佔 64%)。目前仍未有任何針對輕度或極重度慢性阻塞性肺疾病患者的發表文獻可供參考，而臨床上慢性阻塞性肺疾病患者疾病嚴重程度不一，所以，臨床實務援用這兩項樞紐試驗結果時應謹慎。

(2) 療效/安全性長期數據：

對於 glycopyrronium bromide 使用超過 1 年的療效/安全性資訊仍付之闕如。

(3) Glycopyrronium bromide 的治療地位：

仍需要更多穩健的證據去確立 glycopyrronium bromide 的臨床治療地位，即需要 glycopyrronium bromide 與其他維持治療藥物(例如長效乙二型交感神經刺激劑、長效抗膽鹼藥物等)的直接比較結果。

(4) Tiotropium 組非盲化的試驗設計：

在 GLOW-2 試驗中，glycopyrronium bromide 組與公開標籤 tiotropium 組的療效表現相近。但是，由於 tiotropium 組非盲化的試驗設計，使得試驗結果可能有偏差產生。然於執行臨床試驗時要盲化 tiotropium 組是有困難的，因為 tiotropium 膠囊上印製有商標，這個商標是無法被移除或重新包裝成沒有商標的膠囊。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [13]

在蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)網頁，經鍵入關鍵字

^v 分組隱匿指在臨床試驗中，無論是臨床照護相關人員(如醫師、護理人員或其他相關人員)或病患，都不知道下一個收案的病患會被分到對照組或試驗組的那一組。分組隱匿是確保隨機對照試驗能夠正確執行的重要原則之一[12]。

“glycopyrronium”後，共獲得2012年12月公告的評估報告一份。SMC委員會建議收載 glycopyrronium 作為「為了緩解慢性阻塞性肺疾成年病人症狀的支氣管擴張維持治療」。

A. 評估之適應症內容：

Glycopyrronium bromide 於2012年11月在蘇格蘭地區上市，許可適應症為「為了緩解慢性阻塞性肺疾成年病人症狀的支氣管擴張維持治療^w」。

B. 比較品：

主要比較品為 tiotropium。其他同屬長效抗膽鹼藥物的比較品尚有 aclidinium。除此之外，屬於長效乙二型交感神經刺激劑的比較品有 salmeterol 與 formoterol。

C. 相對療效/安全性實證資料總結：

略^x。

D. 病人與公眾意見：

沒有任何病友團體對於 glycopyrronium bromide 給付問題表達意見。

E. 委員會考量要點：

(a) 臨床試驗設計：

- 納入試驗的受試者皆屬於中重度慢性阻塞性肺疾病患者，所以對於極重度慢性阻塞性肺疾病患者的第三期臨床試驗結果仍付之闕如。
- 納入分析的兩項試驗期分別為26周與52周，主要療效指標評估在試驗第12周，這樣的測試時間對於慢性疾病是相對較短的。但是，這項一年的研究結果顯示，glycopyrronium bromide 的支氣管擴張療效仍舊維持。

^w 原文為“*As a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*”

^x 由於此份報告評估的樞紐試驗與加拿大 CADTH 所評估者相同(GLOW-1 & GLOW-2 試驗)，所以此處將予以略過。另外，本中心摘要 glycopyrronium bromide 樞紐試驗內容於附錄一以供參考。

(b) 試驗結果的臨床意義：

根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的審查報告，目前尚沒有訂定標準當病人肺功能改善至某個程度時被認為是與臨床上改善具相關的。兩項樞紐試驗主要療效指標顯示，glycopyrronium 組病人試驗第 12 周的 trough FEV₁ 較其基礎值改善結果，與安慰劑相比，分別有 97 毫升以及 108 毫升的改善。這個試驗結果被認為是具有臨床意義的。

慢性阻塞性肺疾病患者的治療首要目標是降低急性惡化的比例以及減緩其健康狀況衰退的速率，並不是改善肺功能狀態，所以，幾項次要療效指標被認為是具有臨床意義的。

(c) 與其他藥品的直接比較試驗：

目前沒有直接、盲化(blinded)的試驗比較 glycopyrronium bromide 與其他臨床使用的藥品(active comparators)，例如 tiotropium 或 aclidinium。

廠商提供一份網絡統合分析(Bayesian network meta-analysis)結果，間接比較 glycopyrronium bromide 與 tiotropium。這項間接分析共納入 2 項 glycopyrronium bromide 試驗、18 項 tiotropium 試驗(其中包括 16 項試驗使用的藥物為 18 毫克 tiotropium、3 項試驗使用的藥物為 5 毫克 tiotropium)，並以安慰劑作為共同比較品進行分析。這些試驗的主/次要療效指標包括 FEV₁ 值、FVC 值、呼吸困難情況轉變評量¹、SGRQ 分數^m、慢性阻塞性肺疾病急性惡化等。這項間接比較僅分析療效部分，並沒有分析安全性部分的差異。

這些被納入分析的試驗雖然大致類似，但是試驗之間的異質性仍然顯著，並且在間接比較當中，並沒有呈現敏感度分析(sensitivity analysis)的結果。

試驗結果顯示，在接受治療 12 周與 24 周之後，glycopyrronium bromide 的療效皆不劣於 tiotropium。

(d) Tiotropium 組非盲化的試驗設計：

GLOW-2 試驗包含了一組公開標籤 tiotropium 組，而這項試驗並非設計用以評估 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 的療效差異。試驗結果顯示這兩項藥物的療效相近，但是，由於 tiotropium 組非

盲化的設計，可能使得試驗結果產生偏差。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/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：慢性阻塞性肺疾病患者 排除條件：無
Intervention	glycopyrronium bromide
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1)系統性文獻回顧類；(2)臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 12 月 24 日，以（glycopyrronium bromide）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

A. The Cochrane Library

在 The Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字“glycopyrronium bromide”，共獲得 101 筆資料。如果修改關鍵字為“glycopyrronium bromide chronic obstructive pulmonary disease”，則可以獲得 8 筆資料。其中，包括臨床試驗 6 筆[14-19]、Cochrane Reviews 1 筆[20]、科技評估報告 1 筆[21]。經過標題閱讀後，並無與本案研究主題相符之相對療效研究結果可供參考。惟其中 1 篇科技評估報告為英國威爾斯地區藥物策略組(All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG)委託班戈大學(Bangor University)進行的醫療科技評估結果。由於其研究主題與本案研究主題相同，所以，將重點摘要相關內容以供參考：

a. 參考資訊：

班戈大學根據廠商於 2012 年 10 月提供的實證資料進行評估，並於

2013 年 2 月完成評估報告一份。

威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)則綜合考量班戈大學完成的評估報告、廠商回覆意見、臨床專家意見、病人專家與照護者的意見、一般民眾意見後，做出是否給付 glycopyrronium bromide 的建議。

b. 商品資訊：

• Glycopyrronium bromide 適應症：

為了緩解慢性阻塞性肺疾病成年患者症狀，做為一項支氣管擴張維持治療^y。

• Glycopyrronium bromide 上市日期：

2012 年 9 月 28 日

c. 比較品：

威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)建議以 tiotropium (Spiriva)為比較品^z。

d. 臨床療效實證資料：

廠商提供的資料當中，包含 glycopyrronium bromide 三項樞紐試驗 (GLOW-1、GLOW-2 & GLOW-3)以及一份間接比較結果。由於，GLOW-1 以及 GLOW-3 兩項試驗所比較者為 glycopyrronium bromide 與安慰劑，所以，樞紐試驗部分威爾斯地區藥物策略組 (AWMSG)僅評估 GLOW-2 一項。

• GLOW-2 試驗：

GLOW-2 試驗是一項為期 52 周之多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、tiotropium 公開標籤、平行分組的第三期臨床試驗，用以評估 glycopyrronium bromide 在治療年齡大於等於 40 歲之中重度慢性阻塞性肺疾病患者的療效與安全性表現。試驗共納入 1,066 位受試者，以 2:1:1 的比例分配至三組中，即 glycopyrronium bromide 組、安慰劑組以及公開標籤之 tiotropium 組。療效分析

^y 原文為“Glycopyrronium bromide is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease.”

^z 威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)於報告中亦提及，他們將於 2013 年 5 月評估另一項具有相同適應症的藥品 aclidinium bromide(Eklira® Genuair®)。

是針對所有接受隨機分派且使用過一次試驗藥物的受試者進行。主要療效指標為試驗第 12 周受試者 FEV₁ 的最低值^h (trough FEV₁)。

試驗結果總整理請參考附錄表四。總結來說，與安慰劑相比，glycopyrronium bromide 組受試者的 trough FEV₁ 值較高(1.469L vs. 1.372L; 差異值為 0.097L, p<0.001)。另一方面，tiotropium 組受試者的 trough FEV₁ 值亦較安慰劑組為高(1.455L vs. 1.372L; 差異值為 0.084L, p<0.001)。針對 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較部分，威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)認為這是一項額外的分析，而其結果之檢定力亦不足以顯示出具統計顯著的結果，即無法顯示 glycopyrronium bromide 之療效優於 tiotropium。在試驗第 12 周，glycopyrronium bromide 組與 tiotropium 組受試者的 trough FEV₁ 值差異為 0.014L(p=0.399)。

- 間接比較分析：

由於沒有直接比較 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 的研究結果，所以，廠商提供一份間接比較分析以供參考。這是一份網絡統合分析(Bayesian network meta-analysis)，依據納入的 21 項相關試驗結果，間接比較 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 在治療中重度慢性阻塞性肺疾病患者的療效。但是，基於商業機密原則，報告中並未呈現任何分析內容。

- 相對安全性分析：

相對安全性的分析是從 GLOW-2 試驗的數據中擷取出來，分別比較 glycopyrronium bromide、tiotropium 與安慰劑的表現。最常發生的副作用為慢性阻塞性肺疾病急性惡化(36.4% vs. 33.7% vs. 43.3%)、鼻咽炎(9.0% vs. 7.9% vs. 5.6%)以及上呼吸道感染(10.9% vs. 11.2% vs. 12.3%)等。另一方面，威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)也注意到歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)對於 glycopyrronium bromide 在藥物安全性方面的評價，認為對於中重度慢性阻塞性肺疾病患者來說，並無嚴重的相關副作用情況出現。但因考量潛在的心血管副作用，歐洲藥品管理局仍舊要求廠商進行一項上市後研究以監測心血管和腦血管相關副作用。

- e. 在療效評估部分，根據廠商提供的資料，威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)提出以下意見：

- 由於缺乏 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 的直接比較結果，廠商提供一份間接比較分析。如此一來雖然彌補了缺乏直接比較的缺漏，但是，這項間接比較分析仍有其先天的侷限性。
- GLOW-2 試驗可以做為 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較的額外分析結果。值得注意之處是，這項分析的檢定力未能顯示 glycopyrronium bromide 具統計顯著的優越性。但是，試驗結果顯示兩組受試者的療效相近。
- 目前沒有關於長期使用 glycopyrronium bromide 的療效證據。根據臨床試驗的研究，目前只有病人使用 glycopyrronium bromide 52 周的資料。
- 廠商所提供的資料，主要用以證明 glycopyrronium bromide 在治療中重度慢性阻塞性肺疾病患者的療效。然於 glycopyrronium bromide 核可上市適應症內容之中，並未對病人的疾病嚴重程度給予限制。威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)並不清楚樞紐試驗結果是否得以適當反應所有許可適應症當中允許使用族群的療效結果。
- 廠商所提供的資料中強調，要執行一項包含 tiotropium 在內的雙盲試驗是非常困難的，因為受試者在使用 tiotropium 後(藉由吸入器吸入)，便可以看到 tiotropium 的標誌。如果設法去製造一個具有相同標誌的 tiotropium 安慰劑亦是不可行的，因為會違反商標法(trademark protection)。
- GLOW-2 試驗中，除了進行一項 glycopyrronium bromide 與安慰劑的雙盲比較研究之外，也設了一個 tiotropium 公開標籤組進行相關的療效比較。廠商宣稱 tiotropium 雖然是以公開標籤的方式進行，但是並不會造成主要療效試驗結果的偏差。但是，在次要療效指標部分(如呼吸困難情況轉變評量表¹、SGRQ 分數^m)，可能會造成微量差異，因為這些評量是由受試者主觀評斷出來的結果。
- 雖然一天使用一次 glycopyrronium bromide 的療效已經於試驗中展現，但是，根據其他一些有限的資料顯示，一天兩次每次使用 25 毫克的 glycopyrronium bromide 可以顯現更佳的療效。歐洲藥品管理局已經要求廠商進行一項上市後的試驗，去進一步研究 glycopyrronium bromide 的最適用法用量。這是一項為期 26 周的多中心、隨機分派、雙盲、平行分組研究，用以評估一天使用一次 44 毫克的 glycopyrronium bromide 與一天使用兩次 25 毫克的 glycopyrronium bromide，在療效、安全性、病人耐受程度等方面的差異^t。

f. 威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)建議內容：

2013年3月，威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)建議於威爾斯地區給付 glycopyrronium bromide (Seebri® Breezhaler®)做為緩解慢性阻塞性肺疾病成年患者症狀的支氣管擴張維持治療藥品^{aa}。這項建議於2013年5月被英國衛生與社會服務部長批准，並將於2016年5月進行再次評估。

B. Embase

在Embase網頁下，經鍵入關鍵字“glycopyrronium bromide”，共獲得4,242筆資料。如果將關鍵字修改為“glycopyrronium bromide chronic obstructive pulmonary disease”，則可以獲得183筆資料。將這183筆資料分為「系統性文獻回顧」以及「臨床試驗」兩大類進行分析，獲得以下結果：

a. 系統性文獻回顧：

共搜尋到12篇[22-33]統合分析/系統性文獻回顧研究。經過標題閱讀後，並無與本案研究主題相符之相對療效研究可供參考。

b. 臨床試驗文獻：

共搜尋到31篇第三期臨床試驗/隨機分派試驗/主要臨床試驗。經過標題閱讀後，並無與本案研究主題相符之相對療效研究可供參考^{bb}。

(五)建議者提供之資料

廠商自評本案申請藥品屬非突破創新新藥。在提供臨床療效證據部份，廠商於送審資料中提出流行病學資料、國際治療準則、樞紐試驗結果等訊息。整體來說，內容大致清晰完整，查驗中心僅提出以下幾項討論議題：

1. 慢性阻塞性肺病治療方式：

送審資料第5頁提供「COPD 現行治療方式選擇與國際治療準則」相關說明。其中論述關於「治療分級與首選藥物」的議題：

^{aa} 原文為“Glycopyrronium bromide is recommended as an option for use within NHS Wales as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease.”

^{bb} 搜尋結果中與本案較相關者為 BEACON 試驗。該項試驗主要研究 QVA149 (indacaterol/glycopyrronium)與其成分之兩單方(即 indacaterol 或 glycopyrronium)的療效差異。

根據 GOLD 指引(2013 年版)，對於慢性阻塞性肺病患者，依照病人症狀對生活品質的影響、呼氣氣流受阻之嚴重程度、肺量計分級、急性惡化風險等，將病人分為 ABCD 四級。然而，於本案申請藥品樞紐試驗進行當時，GOLD 指引對於病人分級仍僅依照肺量計數據分四級，即輕度、中度、重度、極重度。這兩項分級並非一對一對等關係，於送審資料中「建議中重度 COPD 病患，應使用一至兩種長效型的支氣管擴張劑」等論述值得再予以釐清。

2. 療效參考品是否具有直接或間接比較資料：

根據歐洲藥品局的審查報告、加拿大 CADTH 的醫療科技評估報告、蘇格蘭醫藥協會 SMC 的評估報告、英國威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)的醫療科技評估報告等資料顯示，本案申請藥品 glycopyrronium bromide 的樞紐試驗為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照、tiotropium 公開標籤、平行分組之第三期臨床試驗。這樣的試驗設計被各國評估單位界定為「缺乏直接比較」，因而這些醫療科技評估組織皆說明其送審資料中已附上間接比較結果做為支持性證據。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品 glycopyrronium bromide (ATC 碼 R03BB06) 的適應症為「慢性阻塞性肺疾」，綜合考量與本品具同類 ATC 碼、相同適應症、符合診療指引建議、以及樞紐試驗結果，本中心建議以 tiotropium 作為療效參考品。

2. 相對療效與安全性

(1) Glycopyrronium 和 tiotropium 比較

(A) 無雙盲隨機分派直接比較數據可供參考。廠商亦未提供間接比較資料以供參考。

(B) Glycopyrronium 與公開標籤 tiotropium 組的試驗結果 (GLOW-2)

- 治療 12 周之 trough FEV₁ 值：
GLOW-2：差異值不具統計顯著。

(mean difference 0.019L; 95% CI -0.018~0.057)

- 中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化頻率：
GLOW-2：差異值不具統計顯著。
(CADTH 計算之結果：rate ratio 0.82; 95% CI 0.61~1.09)
- 至第一次中重度慢性阻塞性肺疾急性惡化時間：
GLOW-2：差異值不具統計顯著。
(hazard ratio 1.09; 95% CI 0.83~1.42)
- 受試者至少發生一次副作用的比例：
GLOW-2：兩組比例相近(76.6% vs. 74.2)

(2) Glycopyrronium 和安慰劑比較 (樞紐試驗)

歐洲藥品管理局 2012 年 8 月公布 glycopyrronium bromide 的審查報告，廠商提供兩項第三期臨床試驗結果用以證明 glycopyrronium bromide 療效。試驗 A2303 為一項為期 52 周之隨機分派、雙盲、安慰劑對照、tiotropium 公開標籤、平行分組之第三期臨床試驗。用以證明 glycopyrronium bromide 在治療慢性阻塞性肺疾病患者的療效、安全性與耐受性等方面的表現。試驗 A2304 則是一項為期 26 周之隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組之第三期臨床試驗。用以證明 glycopyrronium bromide 在治療慢性阻塞性肺疾病患者的療效、安全性與耐受性等方面的表現。

試驗 A2303 納入 1,066 位受試者，其中，76% 完成全部試驗；試驗 A2304 納入 822 位受試者，其中，80.5% 完成全部試驗。除了 A2304 試驗中有較高比例男性受試者此項差異之外，其餘基礎背景資料兩組相仿。

A2303 以及 A2304 兩項試驗結果，在主要療效指標部分均顯示，glycopyrronium bromide 組受試者試驗第 12 周的 trough FEV₁ 值較安慰劑組為高（具統計顯著的結果），治療差異（約 100 毫升）被認為是具有臨床意義的。其他療效指標也得出方向一致的結果，即 glycopyrronium bromide 表現優於安慰劑。所以，歐洲藥品管理局作出「glycopyrronium bromide 對於慢性阻塞性肺疾病患者的治療成效屬適度(modest)但具臨床意義」的結論。

試驗第 6 個月的安全性數據結果顯示，整體副作用的發生頻率 glycopyrronium bromide 組的表現較 tiotropium 組或安慰劑組為低 (59.8% vs. 65.2% vs. 66.7%)。其中，以發生比例最高之副作用(慢性

阻塞性肺疾)來看，glycopyrronium bromide 組的表現亦較 tiotropium 組或安慰劑組為低(22.42% vs. 27.72% vs.30.28%)。典型的抗膽鹼劑副作用部分，glycopyrronium bromide 組受試者發生口乾的頻率較 tiotropium 組或安慰劑組為高(2.23% vs.1.50 vs. 1.12%)，其他抗膽鹼劑副作用(如便秘、視力模糊)發生頻率則較低。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH

2013 年 5 月公告之評估報告一份。CDEC (Canadian Drug Expert Committee)委員會建議有條件收載 glycopyrronium bromide，用於治療慢性肺疾病患者。

收載內容：

依據 tiotropium 給付條件^{cc}，給付 glycopyrronium bromide 用於治療慢性阻塞性肺疾病患者。

建議理由：

- 由 GLOW-1 與 GLOW-2 兩項隨機分派試驗數據顯示，在主要療效指標試驗第 12 周受試者 trough FEV₁ 值的比較，與安慰劑相比，glycopyrronium bromide 顯現出具統計顯著的改善結果。試驗 GLOW-1、GLOW-2 以及一項網絡統合分析(network meta-analysis)結果顯示，glycopyrronium bromide 與 tiotropium 具有相近的改善慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能療效。
- 在建議使用的劑量下，glycopyrronium bromide 的每日藥費少於 tiotropium 的每日藥費(1.77 加幣/50 毫克 vs. 2.17 加幣/18 毫克)。

(2) 澳洲 PBAC

查無相關評估報告可以參考。

(3) 英國 NICE

查無 NICE 指引可供參考。搜尋結果中有一篇「新藥實證總結 (Evidence summary: new medicine)」，其中，對於 glycopyrronium bromide 樞紐試驗內容提出一些意見如下：

^{cc} 經查證，加拿大 CADTH 網頁中並無任何與 tiotropium 相關之資訊可供參考。

■ 臨床試驗設計

- 雖然 GLOW-1 與 GLOW-2 為兩項品質良好的臨床試驗，但是仍舊有其局限性。根據歐洲藥品管理局的審查報告，這些試驗的受試者納入標準中，並未排除可能是氣喘的病人。但仍充份遵循受試者納入/排除標準進行篩選進入試驗的受試者故可以反映一般臨床上會遇到的中重度慢性阻塞性肺疾病患者的情況。
- GLOW-1 與 GLOW-2 兩項試驗的分組隱匿 (allocation concealment) 情況不明，這樣可能會造成試驗結果的偏差。
- 這些試驗受試者的疾病嚴重程度多半屬於中度慢性阻塞性肺疾病患者 (GLOW-1 約佔 61%，GLOW-2 約佔 64%)。目前仍未有任何針對輕度或極重度慢性阻塞性肺疾病患者的發表文獻可供參考，而臨床上慢性阻塞性肺疾病患者疾病嚴重程度不一，所以，臨床實務援用這兩項樞紐試驗結果時應謹慎。

■ 療效/安全性長期數據

對於 glycopyrronium bromide 使用超過 1 年的療效/安全性資訊仍付之闕如。

■ Tiotropium 組非盲化的試驗設計

在 GLOW-2 試驗中，glycopyrronium bromide 組與公開標籤 tiotropium 組的療效表現相近。但是，由於 tiotropium 組非盲化的試驗設計，使得試驗結果可能會有偏差。然於執行臨床試驗時要盲化 tiotropium 組是有困難的，因為 tiotropium 膠囊上印製有商標，這個商標是無法被移除或重新包裝成沒有商標的將囊。

4. 醫療倫理

查無國內相關資料可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

2013 年 12 月 24 日以 “glycopyrronium bromide” 做為關鍵字，透過 Cochrane/Embase 等文獻資料庫進行搜尋。搜尋結果查無相對療效研究可供參考。然搜尋結果中有一篇由英國威爾斯地區藥物策略組 (All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG) 委託班戈大學 (Bangor University) 進行的醫療科技評估報告，內容述及 AWMSG 對於 glycopyrronium bromide 療效評估的意見值得參考：

- 由於缺乏 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 的直接比較結果，廠商提供一份間接比較分析。如此一來雖然彌補了缺乏直接比較的缺漏，但是，這項間接比較分析仍有其先天的侷限性。
- GLOW-2 試驗可以做為 glycopyrronium bromide 與 tiotropium 比較的額外分析結果。值得注意之處是，這項分析的檢定力未能顯示 glycopyrronium bromide 具統計顯著的優越性。但是，試驗結果顯示兩組受試者的療效相近。
- 目前沒有關於長期使用 glycopyrronium bromide 的療效證據。根據臨床試驗的研究，目前只有病人使用 glycopyrronium bromide 52 周的資料。
- 廠商所提供的資料，主要用以證明 glycopyrronium bromide 在治療中重度慢性阻塞性肺疾病患者的療效。然於 glycopyrronium bromide 核可上市適應症內容之中，並未對病人的疾病嚴重程度給予限制。威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)並不清楚樞紐試驗結果是否得以適當反應所有許可適應症當中允許使用族群的療效結果。
- 廠商所提供的資料中強調，要執行一項包含 tiotropium 在內的雙盲試驗是非常困難的，因為，受試者在使用 tiotropium 後(藉由吸入器吸入)，便可以看到 tiotropium 的標誌。如果設法去製造一個具有相同標誌的 tiotropium 安慰劑亦是不可行的，因為會違反商標法(trademark protection)。
- GLOW-2 試驗中，除了進行一項 glycopyrronium bromide 與安慰劑的雙盲比較研究之外，也設了一個 tiotropium 公開標籤組進行相關的療效比較。廠商宣稱 tiotropium 雖然是以公開標籤的方式進行，但是並不會造成主要療效試驗結果的偏差。但是，在次要療效指標部分(如呼吸困難情況轉變評量表、SGRQ 分數)，可能會造成微量差異，因為這些評量是由受試者主觀評斷出來的結果。
- 雖然一天使用一次 glycopyrronium bromide 的療效已經於試驗中展現，但是，根據其他一些有限的資料顯示，一天兩次每次使用 25 毫克的 glycopyrronium bromide 可以顯現更佳的療效。歐洲藥品管理局已經要求廠商進行一項上市後試驗，進一步研究 glycopyrronium bromide 的最適用法用量。這是一項為期 26 周的多中心、隨機分派、雙盲、評分分組研究，用以評估一天使用一次 44 毫克的 glycopyrronium bromide 與一天使用兩次 25 毫克的 glycopyrronium bromide，在療效、安全性、病人耐受程度等方面的差異。
- 2013 年 3 月，威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)建議於威爾斯地區給付 glycopyrronium bromide (Seebri® Breezhaler®) 做為緩解慢性阻塞性肺疾病成年患者症狀的支氣管擴張維持治療藥品。這項建議於 2013 年 5 月被英國衛生與社會服務部長批准，並將於 2016 年 5 月再次進行評估。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析(cost-effectiveness analysis)及成本效用分析(cost-utility analysis)，採用健保署觀點，針對 Glycopyrronium bromide 作為 COPD 之維持性治療，進行國內藥物經濟學研究。

此份報告將 COPD 病人之健康狀態分為輕度(mild)、中度(moderate)、重度(severe)、極重度(very severe)；在每一個健康狀態下又區分為無急性惡化(no exacerbation)、非嚴重急性惡化(non-severe exacerbation)、嚴重急性惡化(severe exacerbation)；接著將上述三種疾病嚴重程度各自再分停止使用藥物與未停止使用藥物兩組。目標族群是 COPD 病患，利用馬可夫模型運算成本與健康效益，評估期間為模擬分別為 3 年、25 年(終身)；比較方案為 Glycopyrronium bromide 以及 tiotropium 兩種治療方案。

研究假設藥物治療初期可以改善 FEV₁，病人之疾病嚴重度可能減輕或是避免病情急性惡化；模型假設只有在第一個循環週期，藥物治療介入後，病人的疾病嚴重程度可以自較為惡化的健康狀態回到較佳健康狀態，其餘循環週期則只能持續惡化。模型應用的療效證據數據，係採用 GLOW2 試驗資料。

成本主要包括藥物費用、疾病維持期費用、急性惡化期費用。廠商建議 Glycopyrronium bromide 藥價與 Tiotropium Respimat 目前之健保給付價格相同，Tiotropium Respimat 則依據健保價；疾病維持期費用、急性惡化期費用，為全民健康保險資料庫分析結果。

成本效用分析結果，若模擬期間為 3 年，平均每位病人使用 Glycopyrronium bromide 相較於使用 tiotropium，可增加 0.0030 個生命年與增加 0.0089 個 QALY(經健康生活品質校正生命年)，並減少醫療花費共新台幣 2,089 元；若模擬期間為 25 年，病人使用 Glycopyrronium bromide 相較於使用 tiotropium，可增加 0.2352 個生命年與增加 0.2197 個 QALY，並減少醫療花費共新台幣 7,501 元。

敏感度分析部分，大部分單因子敏感度分析、機率性敏感度分析之結果皆呈現，Glycopyrronium bromide 相較於 tiotropium，相當可能符合成本效益；其中，當評估時間為 3 年，急性惡化率是影響經濟評估結果的關鍵參數，若改採用 GLOW 1 資料中急性惡化數據之信賴區間以執行敏感度分析，則 Glycopyrronium

bromide 相較於 tiotropium 可能將不再符合成本效益，遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，簡稱 ICER 值）為 3,578,000 元。

此份報告結論認為，若 Glycopyrronium bromide 與 tiotropium 健保支出價格相同，用於台灣罹患 COPD 之病人，Glycopyrronium bromide 相較於 tiotropium，符合成本效益的機會相當高。

2. 查驗中心評論

此份報告的研究主題與研究設計大致合宜，且廠商針對 COPD 病人，進行全民健保資料庫分析，作為經濟模型成本參數的重要依據，有助於瞭解我國 COPD 之健保支出。不過該報告存有部分疑義與限制，若要援引前述報告結果宜先釐清相關細節。查驗中心尊重廠商商業機密另函予本案建議者提出意見，包括比較療效證據、國內死亡率校正、健康生活品質校正權重、模型架構、敏感度分析參數範圍等，建議再詳以說明

（二） 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	於 2013 年 5 月公告 HTA 報告一份。
PBAC（澳洲）	至 2013 年 12 月 20 日止，查無資料。
NICE（英國）	於 2013 年 1 月公告 ESNM 報告一份。
其他醫療科技評估組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2012 年 12 月公告 HTA 報告一份。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果：兩篇成本效益分析研究、一篇醫藥科技評估報告。
建議者提供之資料	未提供其他成本效益研究。

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。

ESNM 為 Evidence summary :new medicine 的縮寫

1. CADTH（加拿大）[7]

於 2013 年 5 月發表的報告中，評估 Glycopyrronium bromide 用於罹患慢性阻塞性肺疾(COPD)病人之維持性治療，是否納入給付範圍。

在經濟評估方面，於廠商所遞送的財務影響報告，研究方法為最小成本分析法(cost minimization analysis)。主要針對慢性阻塞性肺疾(COPD)病人，比較 Glycopyrronium bromide 與 tiotropium 用於維持性治療，所進行的成本效益研究。根據 GLOW1 與 GLOW2 之事後檢定分析以及一項統合分析結果，廠商假設 Glycopyrronium bromide 與 tiotropium 具有相似的療效；最後，加拿大藥品專家會議(Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 基於 Glycopyrronium bromide 每日藥費(1.77 加幣/50 mcg)較 tiotropium(2.17 加幣/18 mcg)為低，因而建議 Glycopyrronium bromide 納入給付。

2. PBAC (澳洲)

至 2013 年 12 月 20 日止查無資料。

3. NICE (英國) [10]

至 2013 年 12 月 20 日止查無相關醫藥科技評估報告。

僅尋獲一篇於 2013 年 1 月發表之「ESNM9: Chronic obstructive pulmonary disease: Glycopyrronium bromide」，報告中未執行成本效益評估，與藥費成本相關內容摘要如下：

在英國 Glycopyrronium bromide 包裝單位分為 6 日包裝及 30 日包裝，兩種包裝皆內含一個吸入器(Breezhaler)，30 日包裝內含 30 顆膠囊，可使用一個月，價格為 27.50 英鎊，而 6 日包裝內含 6 顆膠囊，價格為 5.50 英鎊，若以上述價格估算，每位病人每年使用 Glycopyrronium bromide 約為 330 英鎊。

若比較 Glycopyrronium bromide、tiotropium 以及 aclidinium bromide 三種藥物之 30 日藥費，Glycopyrronium bromide 所需費用最低(Glycopyrronium bromide :27.50 英鎊、tiotropium:33.50-35.50 英鎊、aclidinium bromide 28.60 英鎊)。相關藥物費用如下表：

藥物	用法用量	30 日費用
Glycopyrronium bromide bromide (Seebri Breezhaler)	每日一次，每次 50 mcg	27.50 英鎊
Aclidinium bromide (Eklira Genuair)	每日兩次，每次 322mcg	28.60 英鎊
Tiotropium	每日一次，每次 18 mcg	34.87 英鎊 (再次領藥)

(Spiriva HandiHaler)		refill : 33.50 英鎊)
Tiotropium (Spiriva Respimat)	每日一次，每次 5 mcg	35.50 英鎊
Formoterol (Formoterol Easyhaler, Atimos Modulite, Foradil, Oxis Turbohaler)	每日兩次，每次 12mcg	11.88-24.80 英鎊
Salmeterol (Serevent Accuhaler, Serevent Evohaler,Neovent)	每日兩次，每次 50 mcg	29.26 英鎊
Indacaterol (Onbrez Breezhaler)	每日 150 mcg	29.26 英鎊

在估算使用量的部分，報告中提到以現有的資料並不容易預估 Glycopyrronium bromide 之使用量。然而，於 2011 年到 2012 年，在英國初級照顧(primary care)系統使用了 tiotropium 共 400 萬支，產生 1.55 億英鎊的費用。廠商估計於 2013 年 Glycopyrronium bromide 將佔整體 LAMA 使用量的 1.3%，至 2017 年將成長到 6.7%。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [13]

於 2012 年 12 月發表的報告中，評估 Glycopyrronium bromide 用於罹患慢性阻塞性肺疾(COPD)病人之維持性治療，是否納入給付範圍。

在經濟評估方面，於廠商所遞送的財務影響報告，研究方法為最小成本分析法，比較方案為 Glycopyrronium bromide 及 tiotropium (18 mcg 與 5 mcg)，評估時間為一年。療效數據依據一篇比較 Glycopyrronium bromide 及 tiotropium 之貝式統合分析結果，假設 Glycopyrronium bromide 及 tiotropium 之各項療效評估參數都是相當的。在成本部分，廠商僅將藥費納入模型當中。分析結果為若使用 Glycopyrronium bromide 每位病人每年之藥費為 334.58 英鎊，Tiotropium 18 mcg 每位病人每年之藥費為 408.95 英鎊，Tiotropium 5 mcg 每位病人每年之藥費為 431.92 英鎊。年度藥費以使用 Glycopyrronium bromide 為最低。相似藥物費用如下表：

藥物	用法用量	年度藥物費用
Glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler)	每日一次，每次 44 mcg	330 英鎊

Tiotropium (Spiriva Respimat)	每日一次，每次 5 mcg	426 英鎊
Tiotropium (Spiriva HandiHaler)	每日一次，每次 18 mcg	403 英鎊*
Aclidinium bromide (Eklira Genuair)	每日兩次，每次 322mcg	343 英鎊

*包括一支吸入器之費用

在預算衝擊部分，廠商預估本藥物納入給付後第一年使用人數為 77,450 人，至第五年使用人數為 82,424 人，第一年使用率為 1.3%，至第五年使用率為 6.7%。第一年到第五年之藥物費用約為 33 萬英鎊至 184 萬英鎊，所造成的財務影響為第一年節省 7.8 萬英鎊，至第五年節省 42.8 萬英鎊。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：Chronic obstructive pulmonary disease 排除條件：無
Intervention	Glycopyrronium bromide
Comparator	Tiotropium
Outcome	無
Study design	Cost-effectiveness analysis or Cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 12 月 22 日，以 (glycopyrronium、COPD、cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表五。

(2) 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終尋獲與本案相關的經濟評估文獻 2 篇、醫藥科技評估報告 1 篇，內容摘要如下：

第一篇為 Torres 等人於 2013 年發表在 Value in Health 的研究[35]，採取西班牙國家衛生體系立場，比較 Glycopyrronium bromide 與 tiotropium 用於重度與極重度 COPD 病人的成本效益。

Torres 等人的研究使用馬可夫模型，基礎案例分析時限為五年(以 3 個月為一循環週期)，將 COPD 病人之健康狀態分為輕度(mild)、中度(moderate)、重度(severe)、極重度(very severe)、死亡；在每一個健康狀態下，疾病嚴重程度再分為無急性惡化(no exacerbation)、輕度急性惡化(mild exacerbation)、嚴重急性惡化(severe exacerbation)。模型使用療效參數與效用值來自文獻回顧，成本部分只計算直接醫療成本，疾病維持期費用與急性惡化期費用來自文獻回顧；結果與成本皆以 3% 為年折現率進行折現；研究結果以 Glycopyrronium bromide 相較於比較品，「每增加一個生命年(LYG)」及「每增加一個品質校正生活年數(QALY)」需多花多少錢來呈現。

研究結果呈現，在 5 年模擬期間，Glycopyrronium bromide 組之成本費用為 2,225.18 歐元，而 tiotropium 組之成本費用為 2374.18 歐元；Glycopyrronium bromide 累積 4.321 個 LYG 與 3.388 個 QALY，Tiotropium 組累積 4.315 個 LYG 與 3.377 個 QALY。

結論為在西班牙國家衛生體系立場，Glycopyrronium bromide 相較於 Tiotropium，成本費用較低且可累積較多生命年(LYG)與品質校正生活年數(QALY)。

第二篇為 Stallberg 等人於 2013 年發表在 Value in Health 的研究[36]，主要採取瑞典社會觀點，比較 Glycopyrronium bromide 與 tiotropium 用於重度至極重度 COPD 病人的成本效益。

Stallberg 等人的研究使用馬可夫模型，模擬 COPD 病人的疾病進程並估算對病人的品質校正生活年數(QALY)之影響。研究假設藥物治療初期可以改善 FEV1 數值，可能減輕病人之疾病嚴重度或是避免病情急性惡化。模型使用療效參數包括年度急性惡化率，來自臨床試驗(GLOW2)。疾病維持期之直接費用與間接費用、急性惡化期費用以及效用值來自以發表之文獻；評估時間為 3 年，結果與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。

研究結果呈現，在 3 年模擬期間，Glycopyrronium bromide 組相較於 tiotropium 組，可多累積 0.005 個 QALY，而 Glycopyrronium bromide 組之成本費用為 73,752 瑞典克朗/8,630 歐元，而 tiotropium 組之成本費用為 79,357 瑞典克朗/9,286 歐元，

以 Glycopyrronium bromide 組之成本費用較低。

結論為在瑞典社會觀點，Glycopyrronium bromide 相較於 Tiotropium 是較具有成本效益的 COPD 治療選項。

第三篇為於 2013 年由威爾斯地區藥物策略組(AWMSG)所公告的醫藥科技評估報告[21]，經濟評估相關內容摘要如下：

廠商所遞送的財務影響報告，研究方法為最小成本分析法(cost minimization analysis, CMA)，針對 Glycopyrronium bromide 用於罹患慢性阻塞性肺疾(COPD)病人之維持性治療，經濟評估所採用之比較品包括 tiotropium 18 mcg(Spiriva®) 以及 tiotropium 5 mcg (Spiriva® Respimat®)。研究評估時間為 5 年，結果與成本皆以 3.5 % 為年折現率進行折現，廠商另外執行年折現率為 0%、6%之敏感度分析。

評估結果呈現，相較與 tiotropium 18 mcg(Spiriva®) 以及 tiotropium 5 mcg (Spiriva Respimat®)，在療效類似的假設下，Glycopyrronium bromide 係可節省成本的治療選項。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

由於各研究對 COPD 的定義及診斷不盡相同，難以收集精確的流行病學資料。中華民國胸腔病學會在 1990-1992 年間，針對桃園大溪鎮與苗栗頭份鎮進行 COPD 的流行病學調查結果發現：40 歲以上人口之 COPD 盛行率，頭份地區為 15.80%，大溪地區為 17.70% (ICD-9 診斷碼為 490-493 及 496 者) [1]。相關研究也發現：COPD 之盛行率，吸菸者高於未吸菸者，年過四十歲者高於四十歲以下者，男性之 COPD 盛行率高於女性。

世界衛生組織的資料顯示：在 2004 年的東亞與太平洋地區，COPD 造成 1,311 萬個失能調整生命年(disability-adjusted life year, DALY)，佔總疾病造成 DALY 之 4.0%[37]；而根據國內行政院衛生福利部民國 98 年的統計資料，COPD 造成 70 歲以下生命年數損失約 11 年[1]。若以 ICD-9 診斷碼 490-492 及 496 定義 COPD，根據行政院衛生福利部民國 99 年的衛生統計資料[38]，民國 99 年國

內慢性呼吸道阻塞相關疾病的人數合計共 1,020,503 人。

在醫療資源耗用部分，民國 99 年國內慢性呼吸道阻塞相關疾病（ICD9 診斷碼為 490-492 及 496 者）的醫療費用點數（含門診及住院醫療費用）[39]，共計 3,550,767 千點；而 Chiang 分析 2002 年-2003 年台灣某醫學中心 COPD 住院病人的醫療資源使用情況發現[40]：COPD 的醫療支出與疾病嚴重度有關，中度 COPD ($30 \leq FEV1\% < 50$)與重度 COPD ($FEV1\% < 30$) 病人一年的疾病急性惡化次數平均為 2.6 次及 3.5 次，一年的直接醫療花費分別約 14.9 萬及 28.8 萬元。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DD Index 2013 編碼為 R03BB06[3]，屬「R03B：OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, INHALANTS」的「R03BB: Anticholinergics」類，同屬於此類藥品中 tiotropium (R03BB04)已收載於健保給付，且作用機轉相同(LAMA)，因此查驗中心建議以 tiotropium 作為本藥物之核價參考品(包括 Tiotropium HandiHaler 以及 Tiotropium Respimat)。

(三)財務影響

廠商預估 Glycopyrronium bromide 納入健保五年內，年度藥費約七千萬元至一億九千萬元，由於廠商假設可能完全取代部分同價格之 Tiotropium Respimat 的使用量，不取代較低價 Tiotropium HandiHaler 的使用量，因此不會對健保造成任財務衝擊，建議者估算方式如下：

1. 利用民間資訊管理公司統計藥物銷售量資料庫，取得 2009-2012 年與 2013 年 1-6 月的 tiotropium 使用量，以估算使用病人數，進一步推估本品納入健保給付五年內之 LAMA 藥物使用人數。
2. 依據民間資訊管理公司統計藥物銷售量資料庫，顯示 Tiotropium HandiHaler 銷售金額逐年減少，而 Tiotropium Respimat 銷售金額快速增加，因此廠商假設 glycopyrronium bromide 納入健保後，將僅取代部分現有治療藥品 Tiotropium Respimat 之使用量。
3. 廠商評估市場滲透率約介於 15%- 30%，年度藥費約 7000 萬-1.9 億元。
4. 在估算財務衝擊部分，由於廠商建議 glycopyrronium bromide 藥價與 Tiotropium Respimat 支付價格相同，因此廠商預估本藥物納入健保後，並不會對健保造成任財務衝擊。

綜合而言，查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析大致清楚而合理，惟廠商

設定將本藥物只取代 Tiotropium Respimat 之假設具不確定性，查驗中心了解目前 COPD 病人多使用 Tiotropium Respimat，而使用 Tiotropium HandiHaler 的病人數逐年減少，但若 glycopyrronium bromide 取代部分現有治療藥物 Tiotropium HandiHaler，則因兩者間的藥價差距，健保財務支出可能略為增加。

七、經濟評估結論

1. 廠商針對本案遞送一份國內藥物經濟學研究，分析結果為：若模擬期間為3年，病人使用 Glycopyrronium bromide 相較於使用 Tiotropium Respimat，可增加0.0030個生命年、0.0089個QALY(經健康生活品質校正生命年)，並減少醫療花費共新台幣2,089元；若模擬期間為25年，病人使用 Glycopyrronium bromide 相較於使用 Tiotropium Respimat，可增加0.2352個生命年、0.2197個QALY，並減少醫療花費共新台幣7,501元。
2. 承上，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計大致合宜，且廠商提供全民健保資料庫分析結果作為經濟模型的成本參數，有助於瞭解我國本土成本耗用情況，然而數項疑義於廠商報告中未清楚說明，增加本報告應用於我國決策過程的不確定性。
3. 加拿大與蘇格蘭SMC皆針對本藥物完成醫療科技評估報告，同樣做出建議收載的決定，主要基於最小成本分析結果呈現本藥物相較於tiotropium藥費支出較低之結果。
4. 廠商估算本藥物納入健保後五年內，年度藥費約為七千萬元至一億九千萬元，由於取代相同支付價格的藥物(Tiotropium Respimat)，因此不對健保造成財務衝擊。查驗中心認為廠商所作的預算衝擊分析大致清楚而合理。

參考資料

1. 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. <http://www.tspccm.org.tw/guide/guide.asp>. Published 2012. Accessed Dec. 23th, 2013.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Executive Committee. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. Published 2013. Accessed Dec. 23th, 2013.
3. ATC / DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2013. Accessed Sep. 20th, 2013.
4. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(svhex5n24qubce454lbljm2v\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(svhex5n24qubce454lbljm2v))/H0001.aspx). Accessed.
5. 健保用藥品項查詢. 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 Sep. 11th, 2013.
6. 全民健康保險藥品給付規定- 102 年版. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版\(整份帶走\).doc](http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版(整份帶走).doc). Accessed.
7. Common Drug Review - Glycopyrronium bromide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/en/products/cdr?q=glycopyrronium>. Published 2013. Accessed Dec. 20th, 2013.
8. 具有臨床意義之最小差異值 (minimal clinically important difference, MCID) 簡介. 台灣大學. <http://homepage.ntu.edu.tw/~clhsieh/MCID.doc>. Accessed Dec. 25th, 2013.
9. Agenda for the November 2013 PBAC meeting. Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/11-2013>. Published 2013. Accessed Dec. 20th, 2013.
10. ESNM9: Chronic obstructive pulmonary disease: glycopyrronium bromide. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesnewmedicines/home.jsp>. Published 2013. Accessed Dec.20th, 2013.
11. Clinicaltrial.gov - find studies. U.S. National Institutes of Health. <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/home>. Accessed Dec. 24th, 2013.

12. 實證臨床指引平台 - 名詞解釋. 國家衛生研究院. <http://ebpg.nhri.org.tw/Module/Content.aspx?catalog=94>. Published 2006. Accessed Dec. 26th, 2013.
13. SMC Advice - Glycopyrronium. Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=glycopyrronium&Submit=Search. Published 2013. Accessed Dec. 20th, 2013.
14. Verkindre C, Fukuchi Y, Flémale A, et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respiratory medicine* 2010; 104(10): 1482-1489. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.04.006. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/641/CN-00771641/frame.html>.
15. Arievich H, Overend T, Renard D, et al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD. *BMC pulmonary medicine* 2012; 12: 74. DOI: 10.1186/1471-2466-12-74. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/968/CN-00839968/frame.html>.
16. D'Urzo A, Ferguson GT, Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory research* 2011; 12: 156. DOI: 10.1186/1465-9921-12-156. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/052/CN-00834052/frame.html>.
17. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *The European respiratory journal* 2012; 40(5): 1106-1114. DOI: 10.1183/09031936.00040712. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/474/CN-00839474/frame.html>.
18. Beeh KM, Singh D, Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2012; 7: 503-513. DOI: 10.2147/COPD.S32451. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/242/CN-00834242/frame.html>.
19. Sechaud R, Renard D, Zhang-Auberson L, Motte S, Drollmann A, Kaiser G. Pharmacokinetics of multiple inhaled NVA237 doses in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *International journal of clinical*

- pharmacology and therapeutics* 2012; 50(2): 118-128. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/011/CN-00834011/frame.html>.
20. Burke Joseph P, Eastment Jacques G, Bowman Rayleen V, Fong Kwun M, Yang Ian A. Glycopyrronium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (10). DOI: 10.1002/14651858.CD010798. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010798/abstract>.
 21. Glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler) 44 micrograms inhalation powder as hard capsules (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000419/frame.html>.
 22. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis. *Respiratory Research* 2013; 14(1).
 23. Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of COPD* 2013; 8: 405-423.
 24. Lopez-Campos JL, Acuna CC. What is in the guidelines about the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Review of Respiratory Medicine* 2013; 7(2 SUPPL.): 43-51.
 25. Baloira A. Which is the optimal bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Review of Respiratory Medicine* 2013; 7(2 SUPPL.): 17-24.
 26. Aclidinium for COPD? *Drug and therapeutics bulletin* 2013; 51(4): 45-48.
 27. Tashkin DP. Tiotropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Practice* 2013; 10(2): 141-155.
 28. Cazzola M, Segreti A, Rogliani P. Comparative effectiveness of drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs of Today* 2012; 48(12): 785-794.
 29. Frampton JE. Aclidinium: In chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012; 72(15): 1999-2011.
 30. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of clinical benefit. *International Journal of COPD* 2012; 7: 673-678.
 31. Rabasseda X. A report from the 106th International Conference of the

- American Thoracic Society (May 14-19, 2010 - New Orleans, Louisiana, USA). *Drugs of Today* 2010; 46(8): 609-629.
32. Restrepo RD. A stepwise approach to management of stable COPD with inhaled pharmacotherapy: A review. *Respiratory Care* 2009; 54(8): 1058-1081.
 33. Barnes PJ, Stockley RA. COPD: Current therapeutic interventions and future approaches. *European Respiratory Journal* 2005; 25(6): 1084-1106.
 34. Assessment report - Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide). European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002430/human_med_001580.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2012. Accessed Dec. 20th, 2013.
 35. Torres C. BI, Casado M.A., et al ISPOR 16th Annual European Congress and 4th Latin America Conference Research Abstracts Cost-Effectiveness Analysis of Glycopyrronium Bromide in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain Value in Health 2013; 16(7): A372-A372.
 36. Costa-Scharplatz M. TM, Ställberg B., et al. ISPOR 16th Annual European Congress and 4th Latin America Conference Research Abstracts Cost-Effectiveness of Glycopyrronium Compared to Tiotropium in COPD Patients from a Swedish Societal Perspective. Value in Health 2013; 16(7): A371-A372.
 37. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al; for the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155:179-91.
 38. 行政院衛生署. 99 年度全民健康保險醫療統計年報-門、住診合計患者人數統計. <http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81952>. Accessed September 6th, 2012.
 39. 行政院衛生署. 99 年度全民健康保險醫療統計年報-門、住診合計就醫總醫療費用統計. <http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81956>. Accessed September 6th, 2012.
 40. Chiang CH. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology* 2008; 13(5): 689-694.

附錄

附錄一 Glycopyrronium bromide 樞紐試驗 A2303 & A2304[34]

在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“glycopyrronium”後，共搜尋到審查報告5份，其中，glycopyrronium bromide 單方之審查報告3份，glycopyrronium bromide/indacaterol 複方之審查報告2份。3份單方審查報告中，屬 Seebri Zreethaler 商品名者共一份。Seebri Zreethaler 獲得歐盟國家上市許可的適應症內容為「為了緩解慢性阻塞性肺疾成年病人症狀的支氣管擴張維持治療^a」。

美國食品藥物管理局(US FDA)網頁，經鍵入關鍵字“glycopyrronium”後，查無 Seebri Breezhaler(glycopyrronium)相關審查報告。

以下將重點摘要歐洲藥品管理局2012年8月公布 glycopyrronium bromide 單方的審查報告以供參考。

1. 試驗設計與目的：

廠商提供兩項第三期臨床試驗結果用以證明 glycopyrronium bromide 療效。由於這兩項試驗非常類似，所以下列說明並未完全分開描述兩項試驗內容。

- (1) 試驗 A2303: 為一項為期52周之隨機分派、雙盲、安慰劑對照、tiotropium 公開標籤、平行分組之第三期臨床試驗。用以證明 glycopyrronium bromide 在治療慢性阻塞性肺疾病患者的療效、安全性與耐受性等方面的表現。
- (2) 試驗 A2304: 為一項為期26周之隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組之第三期臨床試驗。用以證明 glycopyrronium bromide 在治療慢性阻塞性肺疾病患者的療效、安全性與耐受性等方面的表現。

2. 受試者納入/排除標準：

納入標準：

- (1) 年齡大於等於40歲之男性或女性成年患者；
- (2) 依據 GOLD 治療指引（2008年版）分級標準，納入病況穩定之中重度（第二或三級）慢性阻塞性肺疾病患者。

^a 原文為“Seebri Breezhaler is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).”

(3) 目前仍在吸菸或之前有吸菸史的病人。這些病人是：

- 過去 10 年每天吸菸 20 支；或
- 過去 20 年每天吸菸 10 支。

(4) 病人吸入支氣管擴張劑後其 FEV₁ 數據大於等於 30%、小於 80% 之預測值，FEV₁/FVC 值小於 70%。

排除標準：

- (1) 進入試驗前 6 周有下呼吸道感染情況；
- (2) 有其他肺部共病；
- (3) 有氣喘病史；
- (4) 有肺部腫瘤；
- (5) 患有心電圖 QT 間期過長症候群(long QT syndrome)。

3. 試驗藥物與治療方式：

(1) 試驗 A2303(為期 52 周)：

受試者在進入一個 7 天的觀察期以及接續 14 天的暖身期(run-in period)後，以 2:1:1 的比例分配至 glycopyrronium bromide 組、安慰劑組或公開標籤之 tiotropium 組。藥物每天以單一劑量乾粉吸入器(single-dose dry-powder inhaler, SDDPI; Breezhaler) 使用一次。除此之外，受試者在進入試驗前已經穩定使用之其他藥物（如吸入型類固醇藥物^b、鼻腔內類固醇藥物^c、H₁ 受體拮抗劑^d），被准許繼續使用。但是，受試者被要求停止使用長效支氣管擴張劑^e，並以急救藥物^f代替。先前合併使用長效乙型交感神經致效劑^g以及吸入型類固醇藥物的受試者，將給予吸入型類固醇藥物相等劑量之複方藥品替代。

(2) 試驗 A2304(為期 26 周)：

受試者在進入一個 7 天的觀察期以及接續 14 天的暖身期(run-in period)後，以 2:1 的比例分配至 glycopyrronium bromide 組或安慰劑組。藥物每天以單一劑量乾粉吸入器使用一次。除此之外，受試者在進入試驗前

^b 即 inhaled corticosteroids, ICS

^c 即 intranasal corticosteroids

^d 即 H₁ antagonists

^e 即 long-acting bronchodilator therapy

^f 試驗過程中給予受試者之急救藥物係指 salbutamol/albuterol 吸入劑。

^g 即 long-acting β₂-agonist (LABA)

已經穩定使用之其他藥物（如吸入型類固醇藥物、鼻腔內類固醇藥物、H1 受體拮抗劑），被准許繼續使用。但是，受試者被要求停止使用長效支氣管擴張劑，並以急救藥物^h代替。先前合併使用長效乙型交感神經致效劑以及吸入型類固醇藥物的受試者，將給予吸入型類固醇藥物相等劑量之複方藥品替代。

4. 療效指標：

主要療效指標：

治療 12 周後之 FEV₁ 最低值(trough FEV₁)。此一最低值定義為服用藥物後 23 小時 15 分鐘以及 23 小時 45 分鐘的 FEV₁ 值平均數。

次要療效指標：

包括呼吸困難情況轉變評量表ⁱ、SGRQ 分數^j、至慢性阻塞性肺疾病第一次急性惡化的時間^k、慢性阻塞性肺疾病急性惡化的次數、使用急救藥物的次數、病人日誌中關於慢性阻塞性肺疾病症狀資料蒐集等。

5. 試驗結果：

(1) 受試者參與試驗情況：

試驗 A2303：

共有 1993 位病人接受篩選，最終 1066 位進入試驗。其中，810(76.0%) 位完成全部的試驗。受試者退出試驗原因的前兩名為「藥物副作用」與「退回知情同意書^l」。相關數據如下表：

	glycopyrronium n (%)	安慰劑 n (%)	Tiotropium n (%)
隨機分派人數	529	269	268
中斷試驗人數	118 (22.3%)	76 (28.3%)	62 (24.0)
中斷試驗主要原因分析			
藥物副作用	40 (33.9%)	29 (38.2%)	18 (29.0)
退回知情同意書	40 (33.9%)	23 (30.3%)	26 (41.9%)

^h 試驗過程中給予受試者之急救藥物係指 salbutamol/albuterol 吸入劑。

ⁱ 呼吸困難情況轉變評量表 (Transitional Dyspnoea Index, TDI)，即以問卷方式進行，比較病人從進入試驗一開始的呼吸困難情況以及試驗完成時的呼吸困難情況。

^j 即聖喬治呼吸問卷 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)，以問卷方式進行，用以評估病人的肺功能與生活品質。

^k 即 time to first exacerbation of COPD

^l 即 subject withdrew consent

對試驗藥物療效不滿意	20 (16.9%)	9 (11.8%)	6 (9.7%)
------------	------------	-----------	----------

試驗 A2304：

共有 1324 位病人接受篩選，最終 822 位進入試驗。其中，662(80.5%) 位完成全部的試驗。受試者退出試驗原因的前兩名為「藥物副作用」與「退回知情同意書」。相關數據如下表：

	glycopyrronium n (%)	安慰劑 n (%)
隨機分派人數	552	270
中斷試驗人數	102 (18.5%)	58 (21.5%)
中斷試驗主要原因分析		
藥物副作用	30 (29.4%)	16 (27.6%)
退回知情同意書	38 (37.3%)	14 (24.1%)
對試驗藥物療效不滿意	5 (4.9%)	5 (8.6%)

(2) 受試者的背景資料：

除了 A2304 試驗中有較高比例男性受試者的差異之外，A2303 與 A2304 兩項試驗受試者的基礎背景資料相仿^m。相關數據如下表：

	A2303 (n=1060)	A2304 (n=817)
年齡 (歲)	63.6	63.9
性別 – 男性(%)	64.2	81.9
種族 – 亞裔(%)	5.0	35.4
COPD 嚴重程度 (依據 GOLD2008 分類標準)		
中度(moderate)	678(64.0%)	497(60.8%)
重度(severe)	373(35.2%)	316(38.7%)
極重度(very severe)	8(0.8%)	4(0.5%)
COPD 患病時間 (年, 中位數)	7.32	6.07
COPD 急性惡化史		
0 次	206(76.9%)	643(78.7%)
1 次	43(16.0%)	133(16.3%)
大於 1 次	19(7.1%)	41(5.0%)
使用吸入型類固醇藥物	568(53.6%)	437(53.5%)
FEV ₁ (使用支氣管擴張劑之前)	1.357(L)	1.320(L)
FEV ₁ (使用支氣管擴張劑之後)	1.545(L)	1.476(L)

^m 試驗 A2304 男性受試者比例較高的原因是由於收納較多來自日本的病人(A2304 35.4% vs. A2303 5.0%)。

(3) 試驗結果：(療效部分)

試驗 A2303ⁿ：

	glycopyrronium	安慰劑	tiotropium
治療 12 周之數據			
試驗人數	513 人	245 人	253 人
FEV ₁ 最低值 ^o	1.469±0.014(L)	1.372±0.0173(L)	1.455±0.0170(L)
與安慰劑比較	0.097±0.0167(L), p<0.001	-	0.083±0.0193(L), p<0.001
治療 26 周之數據			
試驗人數	470 人	217 人	238 人
呼吸困難評量 ^p	2.13±0.240(分)	1.32±0.289(分)	2.26±0.281(分)
與安慰劑比較	0.81±0.260(分), p=0.002	-	0.94±0.297(分), p=0.002
試驗 52 周之數據			
試驗人數	499 人	248 人	251 人
SGRQ 分數	40.85±0.854(分)	44.16±1.040(分)	41.32±1.024(分)
與安慰劑比較	-3.32±1.004(分), p<0.001	-	-2.84±1.155(分), p=0.014

試驗 A2304：

	glycopyrronium	安慰劑
治療 12 周之數據		
試驗人數	512 人	243 人
FEV ₁ 最低值 ^q	1.408±0.0105(L)	1.301±0.0137(L)
與安慰劑比較	0.108±0.0148(L), p<0.001	-
治療 26 周之數據		
試驗人數	493 人	240 人
呼吸困難評量 ^r	1.84±0.257(分)	0.80±0.294(分)
與安慰劑比較	1.04±0.235(分), p<0.001	-

ⁿ 分析對象為所有進入隨機分派受試者中至少接受一次試驗藥物治療者，即 Full Analysis Set (FAS)。

^o 此處的數據是以 FEV₁ 的最小平方平均值 (least squares mean, LSM) ± 標準誤(standard error) 呈現。

^p 即呼吸困難情況轉變評量表(TDI score)，此處的數據是以評量分數±標準誤呈現。

^q 此處的數據是以 FEV₁ 的最小平方平均值 (least squares mean, LSM) ± 標準誤(standard error) 呈現。

^r 即呼吸困難情況轉變評量表(TDI score)，此處的數據是以評量分數±標準誤呈現。

試驗人數	502 人	246 人
SGRQ 分數	39.50±0.813(分)	42.31±0.992(分)
與安慰劑比較	-2.81±0.961(分), p=0.004	-

由以上表格內數據我們可以瞭解到，A2303 以及 A2304 兩項試驗在幾項療效指標均顯示方向一致且與臨床相關的病況改善結果。兩項試驗的主要療效指標部分均顯示，glycopyrronium bromide 組受試者試驗第 12 周的 FEV₁ 最低值較安慰劑組為高（具統計顯著的結果）。但是，值得注意之處是，由呼吸困難評量表與 SGRQ 分數測量結果顯現 glycopyrronium bromide 組受試者在症狀緩解方面的效益，很大一部分並未在臨床上顯現出顯著的差異(clinically significant differences)。除此之外，兩項試驗結果皆顯示，與安慰劑組相比，glycopyrronium bromide 組有中等程度(modest)降低中重度慢性阻塞性肺疾病的急性惡化頻率，以及受試者使用急救藥物的頻率。

Glycopyrronium bromide 與 tiotropium 相互療效比較的結果也在試驗 A2303 中呈現。Glycopyrronium bromide 組的表現與 tiotropium 組相近^s，有幾項指標則較 tiotropium 略佳。

整體而言，在主要療效指標部分，glycopyrronium bromide 組與安慰劑組的治療差異(約 100 毫升)被認為是具有臨床意義的。其他療效指標也得出方向一致的結果，即 glycopyrronium bromide 表現優於安慰劑。所以，歐洲藥品管理局作出「glycopyrronium bromide 對於慢性阻塞性肺疾病患者的治療成效屬適度(modest)但具臨床意義」的結論。

(4) 試驗結果：(藥物安全性部分)

試驗前 6 個月，受試者於隨機分派後，接受試驗藥物的時間長短如下表：

	Glycopyrronium N=1075	Tiotropium N=267	安慰劑 N=535
暴露時間(天)			
平均數(標準差)	163.7(46.96)	166.0(44.76)	157.5(55.54)
中位數	182.0	182.0	182.0
暴露時間分類分析			
全體數據病人數(%)	1075(100.00)	267(100.00)	535(100.00)
≥12 周之病人數(%)	965(89.77)	244(91.39)	458(85.61)
≥26 周之病人數(%)	842(78.33)	229(85.77)	399(74.58)

暴露時間 = (最後一次接受試驗藥物的日期) - (第一次接受試驗藥物的日期) + 1

^s 在主要療效部分，glycopyrronium bromide 組與 tiotropium 組的治療差異為 14 毫升左右。

試驗前 6 個月，受試者發生副作用的部分數據結果如下表：(依照副作用發生比例高低順序排列)

	Glycopyrronium N=1075 n(%)	Tiotropium N=267 n(%)	安慰劑 N=535 n(%)
任何副作用	643(59.81%)	174(65.17%)	357(66.73%)
慢性阻塞性肺疾	241(22.42%)	74(27.72%)	162(30.28%)
上呼吸道感染	64(5.95%)	19(7.12%)	43(8.04%)
口乾	24(2.23%)	4(1.50%)	6(1.12%)
便秘	10(0.93%)	0	8(1.50%)

從 6 個月的安全性數據結果顯示，整體副作用的發生頻率 glycopyrronium bromide 組的表現較 tiotropium 組或安慰劑組為低(59.8% vs. 65.2% vs. 66.7%)。其中，以發生比例最高之副作用(慢性阻塞性肺疾)來看，glycopyrronium bromide 組的表現亦較 tiotropium 組或安慰劑組為低(22.42% vs. 27.72% vs.30.28%)。典型的抗膽鹼劑副作用部分，glycopyrronium bromide 組受試者發生口乾的頻率較 tiotropium 組或安慰劑組為高(2.23% vs.1.50 vs. 1.12%)，其他抗膽鹼劑副作用(如便秘、視力模糊)發生頻率則較低。

整體而言，在藥物安全性部分沒有特殊需要注意之處。試驗中觀察到的副作用都屬中重度慢性阻塞性肺疾病人典型的副作用。基於 glycopyrronium bromide 的藥理機轉，幾項預期的抗膽鹼劑副作用(特別是口乾)被觀察到，但是一般來說這些副作用的發生頻率並不高。

(5) 討論(Benefit-Risk Balance)：

在討論章節內容中值得注意之處為，關於使用 glycopyrronium bromide 時，每天的最適劑量為何的問題。根據 A2208 試驗^t結果顯示，一天兩次^u的用法用量可以使得療效結果更好。所以，歐洲藥品管理局要求廠商進行後續的試驗以獲得此一方面的答案^v。

^t A2208 試驗為一劑量探索試驗(dose-finding study)。

^u 此處指 glycopyrronium bromide 25 毫克或 50 毫克一天使用兩次。

^v 經查證(源自於 clinicaltrials.gov 資料[11])，廠商自 2012 年 10 月開始進行一項關於 glycopyrronium bromide 每日使用劑量範圍的第二期臨床研究(NCT01703624)。該項研究在英國的五個試驗中心進行，供納入 37 位年齡在 40~75 歲之間中重度慢性阻塞性肺疾病患者。試驗共分為五組，分別給予受試者 12.5 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫的 glycopyrronium bromide 或者是安慰劑。試驗於 2013 年 10 月結束。目前尚無任何試驗結果公告可供參考。

附錄表一 COPD 起始藥物治療

(本表格源自於台灣胸腔暨重症加護醫學會出版之慢性阻塞性肺病診治指引)

病人分群	首選藥物	次要選擇	替代選擇
A	短效抗膽鹼藥物 (必要時使用) 或 短效乙二型交感神經刺激劑 (必要時使用)	長效抗膽鹼藥物 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和 短效抗膽鹼藥物	茶鹼
B	長效抗膽鹼藥物 或 長效乙二型交感神經刺激劑	長效抗膽鹼藥物 和 長效乙二型交感神經刺激劑	短效乙二型交感神經刺激劑 和/或 短效抗膽鹼藥物 茶鹼
C	吸入型類固醇+長效乙二型交感神經刺激劑 或 單用長效抗膽鹼藥物	長效抗膽鹼藥物 和 長效乙二型交感神經刺激劑	磷酸雙酯酶 4 抑制劑 短效乙二型交感神經刺激劑 和/或 短效抗膽鹼藥物 茶鹼
D	吸入型類固醇+長效乙二型交感神經刺激劑 或 單用長效抗膽鹼藥物	吸入型類固醇和長效抗膽鹼藥物 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	Carbocysteine 短效乙二型交感神經刺激劑 和/或 短效抗膽鹼藥物 茶鹼

附錄表二 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)	<p>一、一般使用頻率每日四到六次。</p> <p>二、每月最大劑量為 180 劑 (puff)。</p> <p>三、不建議長期規則使用。</p> <p>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。</p>	<p>使用劑量及調整方式同固定劑量吸入劑(MDI)。</p>	<p>一、阻塞性肺疾病急性發作時，每 20 分鐘至一小時使用一次。</p> <p>二、急性症狀消失後恢復為每日四到六次。</p> <p>三、視情況繼續居家使用，每次處方以一週為限。</p> <p>四、每月最大劑量為 60 小瓶(vial)。</p>
抗膽鹼劑 (anticholinergics)	<p>一、一般性使用為每日四到六次。</p> <p>二、每月最大劑量為 180 劑 (puff)。</p> <p>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。</p>		<p>一、阻塞性肺疾病急性發作時，每 20 分鐘至一小時使用一次。</p> <p>二、急性症狀消失後恢復為每日四到六次。</p> <p>三、視情況(*)繼續居家使用，每月最大劑量為 120 小瓶(vial)。</p>

<p>類固醇藥物吸入劑 (steroid inhalants)</p>	<p>一、維持劑量視個人而定，一般建議為每日 200-800 mcg。</p> <p>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。</p> <p>三、最大處方量每個月兩瓶，需註明上次取藥日期。</p>	<p>使用劑量及調整方式同固定劑量吸入劑 (MDI)。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
---	--	---------------------------------	---

***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。

附錄表三 療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20131224	#1 'glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium AND ('bromide'/exp OR bromide)	4242 54306
1950-2014		#2 chronic AND obstructive AND pulmonary AND ('disease'/exp OR disease)	183 31
		#3 #1 AND #2	12
		#4 #3 AND ('major clinical study'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	
		#5 #3 AND ('meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	
Cochrane Library	20131224	' glycopyrronium bromide'	101
1800-2014		' glycopyrronium bromide chronic obstructive pulmonary disease'	8

附錄表四 GLOW-2 試驗結果 (資料來源:威爾斯地區藥物策略組 AWMSG 評估報告)

	治療組			治療差異(最小平方平均值, least squares mean)		
	glycopyrronium	安慰劑	tiotropium	Glycopyrronium vs. 安慰劑	Tiotropium vs. 安慰劑	Glycopyrronium vs. tiotropium
主要療效指標						
試驗 12 周之 FEV ₁ 最低值 (升)	1.469	1.372	1.455	0.097 p<0.001	0.083 p<0.001	0.014 p=0.399
次要療效指標						
試驗 26 周之呼吸困難評量 (總分)	2.13	1.32	2.26	0.81 p=0.002	0.94 p=0.002	-0.13
試驗 52 周之 SGRQ 分數 (總分)	40.85	44.16	41.32	-3.32 p<0.001	-2.84 p=0.014	-0.48
至第一次中重度慢阻肺急 性惡化時間	-	-	-	HR 0.66 p=0.001	HR 0.61 p=0.001	-
試驗 52 周期間，慢阻肺急 性惡化次數≥1 次的受試者 人數	172/524(32.8%)	107/266(40.2%)	80/266(30.1%)	-	-	-
試驗 52 周期間，平均每天 使用急救藥物次數較基礎 值之改變	-1.58	-1.20	-1.83	-0.37 p=0.039	-0.63 p=0.003	0.25

附錄表五 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2013	20131222	#1 glycopyrronium #2 cost #3 COPD #4 #1 AND #2 AND #3	9
EMBASE 1980-2013	20131222	#1 glycopyrronium #2 cost #3 COPD #4 #1 AND #2 AND #3	24
Cochrane Library 1800-2013	20131222	glycopyrronium bromide (限於醫藥科技評估報告)	1
NHS Center for Reviews and Dissemination	20131222	glycopyrronium	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20131222	glycopyrronium	2