



昂帝博吸入膠囊 110/50 微克
(Ultibro Breezhaler 110/50 microgram, inhalation powder hard capsules)

醫療科技評估報告

「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	Ultibro Breezhaler 110/50 microgram, inhalation powder hard capsules	成分	glycopyrronium bromide/ indacaterol maleate
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	吸入用膠囊劑；30 粒膠囊盒裝內含 1 個吸入器 每粒膠囊含有 143 ug indacaterol maleate 相當於 110 ug indacaterol，及 63 ug glycopyrronium bromide 相當於 50 ug glycopyrronium。 輸出劑量(離開吸入器的劑量)為 110 ug indacaterol maleate，相當於 85 ug indacaterol，及 54 ug glycopyrronium bromide，相當於 43 ug glycopyrronium。		
主管機關許可適應症	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	■無		
建議療程	建議劑量為一次一粒膠囊，使用 Ultibro Breezhaler 吸入器每天吸一次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分複方之健保給付藥品		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議 indacaterol 和 glycopyrronium 可做為核價參考品，其他可能的核價參考品包括 tiotropium、Fluticasone/Salmeterol。



二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料係來自於文獻搜尋所得 11 項臨床試驗結果。與療效相關共八項試驗分別為 SHINE、SPARK、ILLUMINATE、BLAZE、BRIGHT、BEACON、GLOW6 及 vonNoord 2010 試驗；所收納之病患族群僅 BEACON 試驗符合 GOLD 2010 版 stage II 或 stage III 病情嚴重度病患，其餘七個試驗均為 GOLD 2008 版之中度至重度病患（SPARK 試驗為重度至極重度病患）；病患數量自 85 人至 2,224 人不等，試驗期自 7 天至 64 週不等；試驗設計為本品 indacaterol/glycopyrronium 複方與安慰劑或活性參考品 glycopyrronium、indacaterol 或 tiotropium 之比較，有一試驗(ILLUMINATE)為本複方與 salmeterol/fluticasone 併用比較，另有一試驗(BEACON)為本複方與 indacaterol, glycopyrronium 二個單方併用之比較。臨床療效評估指標包括 COPD 中、重度之急性發作(exacerbation)的年發作率、呼吸困難指數的改善、trough FEV₁ 等。另有三個安全性探討試驗，ENLIGHTEN 試驗為期 52 週之 indacaterol/glycopyrronium 110ug/50ug (n=226) 與安慰劑 (n=113) 比較試驗；ARISE 試驗在日本進行 52 週之 indacaterol/glycopyrronium 110 ug/50 ug (n=121)與 tiotropium 18 ug (n=39)比較之試驗；另一個為評估 indacaterol/glycopyrronium 600/100 µg、300/100 µg 及 150/100 µg 相較於 indacaterol 300 µg 或安慰劑，於試驗期 14 天時相較於基礎值之 24 小時心律變化的研究 (n=255)；受試病患均為 GOLD 2008 版本定義之輕度至重度的 COPD 病患。

1. 與 indacaterol, glycopyrronium 二個單方併用之比較：BEACON 試驗

Indacaterol/glycopyrronium 複方與 indacaterol, glycopyrronium 二個單方併用之比較，結果於試驗第四週時 trough FEV₁ 分別為 1.46 ± 0.02 公升和 1.46 ± 0.18 公升；第一天及第四週之 FEV₁ AUC_{0-4 hours} 在兩組類似；四週試驗期內之 COPD 症狀指數、救援藥品之使用在兩組亦為類似。

2. 與 indacaterol、glycopyrronium、tiotropium 及 salmeterol /fluticasone 比較：

Indacaterol/glycopyrronium 複方相較於活性參考品 indacaterol、glycopyrronium、tiotropium 及 salmeterol/fluticasone，對於中度至極重度 COPD 病患，在肺功能、呼吸困難指數，健康狀況和作為救援藥物等方面有達統計顯著之小的改善效果。但經由 NICE 新藥證據評估後認為此些差異的臨床意義尚不清楚，因此 indacaterol/glycopyrronium 的臨床治療定位在目前尚難以確定。

3. 安全性：

- BEACON 試驗中，複方 indacaterol/glycopyrronium 與 indacaterol、glycopyrronium 二個單方合併使用之比較，副作用的發生率分別為 25.6%及 25.2%。
- ENLIGHTEN 試驗中，不良事件的總發生率在 indacaterol/glycopyrronium 組與安慰劑組相似。



- ARISE 試驗中，整體不良反應發生率在複方組(84.9%)較 tiotropium 對照組(71.8%)為略高，其中鼻咽炎通報分別為 33.6% 和 30.8%；COPD 惡化分別為 26.9% 和 20.5%；肺炎分別為 7.6% 和 2.6%；上呼吸道感染分別為 7.6% 和 15.4%；嚴重不良反應發生率分別為 6.0% 和 5.1%。
- 在評估 indacaterol/glycopyrronium 600/100 μg 、300/100 μg 及 150/100 μg 相較於 indacaterol 300 μg 或安慰劑，相較於基礎值之 24 小時心律變化之為期 14 天的研究中，複方的三個劑量組及安慰劑組與 indacaterol 在用藥第 14 天時之 24 小時心律變化無臨床顯著差異；用藥第 1 天、第 7 天及第 14 天之 QTc interval 在各試驗組及對照組間也未具臨床相關的差異。

四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。

五、 成本效益：廠商針對本案遞送一份國內藥物經濟學研究，結果顯示本品療效在模擬至 1~3 年時與比較品差異不大，模擬至終身時，效果則略佳；但成本較高。相較於 tiotropium(18 mcg)、tiotropium(2.5 mcg)、salmeterol/fluticasone(50/500 mcg) 以及 salmeterol/fluticasone (50/250 mcg)，對應的遞增成本效果比值模擬至 1 年分別約為 NT\$2,689,600/QALY、NT\$1,418,476/QALY、NT\$4,217,800/QALY、NT\$6,180,500/QALY；模擬至終身則為 NT\$294,000/QALY、NT\$179,600/QALY、NT\$449,700/QALY 和 NT\$636,200/QALY。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題，惟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。

六、 財務衝擊：廠商預估本品納入健保五年內，約有 4,500~30,000 位病人使用本品，年度藥費 9,900 萬~6.7 億元，在假設取代 Fluticasone/Salmeterol、Budesonide/Formeterol、tiotropium、tiotropium, indacaterol、Fluticasone/Salmeterol, tiotropium 和 Budesonide/Formeterol, tiotropium 等六種藥品或藥品組合的情況下，廠商預估新藥年度藥費衝擊預估將可為健保省下 2,800 萬~1.5 億元。查驗中心認為廠商預算衝擊分析大致清楚，惟在考慮(1)本品會取代 LABA 單方，以及(2)同成分不同含量藥品之藥費需以市佔率加權計算後，本中心估計本品若納入健保後約有 4,700~32,000 位病人會使用，年度藥費為 1.0 億~7.1 億元，所節省藥費為 2,500 萬元~1.2 億元。在節省藥費的部分，主要受到本品所取代藥品或藥品組合之市場滲透率影響，具有不確定性。

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	參考品 3	參考品 4	參考品 5
商品名	Ultibro® Breezhaler	Onbrez®	Seebri®	Spiriva® Inhalation Powder	Spiriva® Respimat	Seretide® 50/500 Accuhaler	Seretide® 250 Evohaler
主成分/含量	Indacaterol maleate 110 µg, Glycopyrronium bromide 50 µg,	Indacaterol maleate 150 µg,	Glycopyrrolate 50 mcg/cap	Tiotropium 18mcg/cap	Tiotropium 5mcg/2puff/dose	fluticasone 500 mcg/ salmeterol 50 mcg	fluticasone 250 mcg/ salmeterol 25 mcg
劑型/包裝	30 粒膠囊盒裝內含 1 個吸入器	30 粒膠囊盒裝內含 1 個吸入器	30 顆膠囊，每顆 50 mcg	30 顆膠囊，每顆 18mcg	吸入劑/提供 30 個劑量(60 噴)。	60 劑量碟型塑膠殼裝	25/250 mcg, 60,120 劑量碟型塑膠殼裝
WHO/ATC 碼	R03AL04	R03AC18	R03BB06	R03BB04	R03BB04	R03AK06	R03AK06
主管機關許可適應症	治療慢性阻塞性肺疾之維持治療	慢性阻塞性肺疾之維持治療	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。	成人及 12 歲以上青少年之嚴重氣喘及中至重度 (FEV1<60%)慢性阻塞性肺部疾病之維持性治療。	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。

健保給付條件	擬訂中	無	無	無	無	無	無
健保給付價	擬訂中	947 元	1,225 元	1,502 元	1,690 元	1,350 元	1,350 元
仿單建議劑量與用法	每天 1 次，每次 1 粒膠囊。	每天 1 次，每次 1 粒膠囊，使用 Onbrez Breezhaler 吸入器吸入膠囊內的藥品。	每天 1 次，每次 1 粒膠囊，使用 Seebri Breezhaler 吸入器。	每天 1 次，每次 1 粒膠囊，定時以易得噴吸入器吸入使用。	每日一次，每次定時按二次噴藥。	每日最高可早晚各吸入一次，共兩次。	每日 2 次，每次吸 2 單位劑量。
療程	維持治療	維持治療	維持治療	維持治療	維持治療	維持治療	維持治療
每療程花費	擬訂中	年藥費為 11,364 元	年藥費為 10,704 元	年藥費為 18,084 元	年藥費為 20,280 元	年藥費為 16,200 元	年藥費為 16,200 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）							
具直接比較試驗（head-to-head comparison）				✓		✓	
具間接比較（indirect comparison）							
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品					✓		✓

目前臨床治療指引建議的首選						
其他考量因素，請說明：						

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 6 月 30 日止尚在評估中。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 6 月 30 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 6 月 30 日止查無資料。

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

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

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

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

【昂帝博吸入膠囊】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 103 年 7 月 8 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

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)的特徵為持續的呼氣氣流受阻 (airflow limitation)，常具漸進性且伴有肺臟及呼吸道對有害微粒或氣體的慢性發炎反應。急性惡化 (exacerbation) 與共病症 (comorbidity) 與疾病的整體嚴重度有關。為全球重要的致病及致死原因 [1,3]。

依據我國衛生福利部公布的十大死亡原因統計資料，民國89年慢性呼吸道阻塞相關疾病 (ICD-9 簡表 490-493+496) 死亡率為每十萬人口為22.2人，居十大死因之第七位；民國98年慢性阻塞性肺病 (ICD-10 簡表J41-44 碼) 死亡率為每十萬人口為18.1人，亦居十大死亡原因之第八位，並造成70歲以下國人11年的生命年數損失，可見此疾病對國人健康之危害[1]。

目前國際診治照護COPD之主要臨床指引為由美國國家心肺及血液研究中心和世界衛生組織 (WHO) 共同進行的COPD全球性行動計畫(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, GOLD)，為增進對COPD的認識，減少COPD造成的傷害和死亡所發布的GOLD診療指引(GOLD Guideline) [2,3]。台灣胸腔暨重症加護醫學會以2011年版之GOLD Guideline為依據，於2012年更新臺灣版「慢

性阻塞性肺病2012診治指引」[1]。

其他各國於近期發表之COPD診療指引亦可做為參考，列舉如下：

- 美國與歐盟 (2011) 《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》 [4]。
- 美國ICSI (2010) 《Chronic obstructive pulmonary disease (updated)》 [5]。
- 加拿大 (2010) 《Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease—practical issues: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline》 [6]。
- 英國NICE (2010) 《Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care: update guideline》 [7]。
- 澳洲紐西蘭 (2010) 《The COPD-X Plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2011》 [8]。

COPD的典型症狀為慢性且漸進性的呼吸困難、咳嗽及咳痰。任何人有呼吸困難、慢性咳嗽、咳痰，及/或有暴露於危險因子之病史，均須懷疑是否為COPD。吸入支氣管擴張劑後的肺量計檢測結果是確診COPD的必要檢驗工具，但是肺量計結果不再是評估COPD嚴重度的唯一依據。因此COPD的診斷不能單靠肺功能，也不能只憑胸部X光或胸部電腦斷層的發現就作出診斷。若有典型COPD症狀的病人吸入支氣管擴張劑後之FEV₁/FVC值^a仍舊小於70%，就確定病人有不完全可回復的呼氣氣流受阻，也就是COPD的存在[1,2]。

COPD評估的目的在決定疾病的嚴重性，對病人健康的影響以及未來發生急性惡化、住院或死亡的風險，以作為治療處置的依據。由於COPD病人常有共病症，包括心血管疾病、骨骼肌失能、代謝症候群、骨質疏鬆、憂鬱症以及肺癌等，共病症本身即可能造成病人死亡或住院，不因呼氣氣流受阻之輕度、中度或重度而有所差異，因此在評估時需積極找出共病症的存在，並給予適當治療 [1, 2]。

2011年GOLD 對COPD的疾病評估做出重大改變。舊版的診治指引單純以肺量計結果作為嚴重度分級的工具，新版指引則是根據症狀對生活品質的影響、呼氣氣流受阻嚴重度的風險、急性惡化之風險及共病症的存在等多角度的評估方

^a 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）。有時亦會測量FEV₁與緩慢呼氣肺活量（vital capacity；VC）的比值來取代FEV₁ / FVC，此法雖然常得到較低的數值（尤其在呼氣氣流明顯受阻的情況下），但仍應以0.7當作閾值。肺量計檢查結果應與參考值比較，此參考值是根據年齡、身高、性別與種族而獲得。

式，將COPD病人分成A、B、C、D 四群。此種分類方法較過去僅使用呼氣氣流受阻程度作為分期標準的單維分期方式更能反映出COPD的複雜性，也可作為個人化治療的基礎 [1, 2]。

藥物治療可減緩COPD症狀，降低急性惡化的頻率與嚴重度，並改善健康狀態與運動耐受力。支氣管擴張劑是COPD症狀治療的主要藥物，可用於治療COPD的支氣管擴張劑包括抗膽鹼藥物(長效型/短效型)、 β_2 交感神經刺激劑(長效型/短效型)、茶鹼類、類固醇(吸入型/全身性)等藥物，及合併不同機轉、不同作用時間的藥物治療，以增加支氣管擴張程度與減少副作用。一般而言優先考慮使用吸入型製劑，再依病人對藥物的反應(以症狀緩解與副作用來判斷)和是否容易取得藥物，來決定選用 β_2 交感神經刺激劑、抗膽鹼藥物、茶鹼(theophylline)或合併使用。其他藥物治療包括疫苗(例如流感疫苗能減低COPD病人急性惡化及死亡)、抗生素、祛痰藥物(包括如ambroxol, erdosteine, carbocysteine, iodinated glycerol等)、免疫調節劑、止咳藥及血管擴張劑等，但證據力不一[1,2]。

2014年GOLD guideline對於穩定期COPD的處置，分A、B、C、D四群病患的類別定義及建議的起始藥物治療如下述 [1, 2]：

A 群病人為低風險，輕度症狀。

建議的起始藥物治療，首選藥物(first choice)為短效抗膽鹼藥物(必要時使用)或短效 β_2 交感神經刺激劑(必要時使用)；次要選擇(alternative choice)為長效抗膽鹼藥物或長效 β_2 交感神經刺激劑，或短效 β_2 交感神經刺激劑和短效抗膽鹼藥物；替代選擇(other possible treatment)^b可選擇茶鹼類(theophylline)藥物。

B 群病人為症狀嚴重，但風險仍低。

建議的起始藥物治療，首選藥物為長效抗膽鹼藥物或長效 β_2 型交感神經刺激劑；次要選擇為長效抗膽鹼藥物及長效 β_2 交感神經刺激劑；替代選擇可選擇短效 β_2 交感神經刺激劑和/或短效抗膽鹼藥物，或theophylline類藥物。

C 群病人為症狀輕微，但急性惡化風險高。

建議的起始藥物治療，首選藥物為吸入型類固醇+長效 β_2 交感神經刺激劑或單用長效抗膽鹼藥物；次要選擇為長效抗膽鹼藥物及長效 β_2 交感神經刺激劑，或長效抗膽鹼藥物及磷酸雙酯酶4抑制劑(phosphodiesterase-4 inhibitor)，或長效 β_2 交感神經刺激劑及磷酸雙酯酶4抑制劑；替代選擇可選擇短效 β_2 交感神經刺激劑和/或短效抗膽鹼藥物，或theophylline類藥物。

^b 此治療方案可單獨使用，或與首選藥物/次要選擇的方案合併使用。

D 群病人不但症狀嚴重，急性惡化風險亦高。

首選藥物建議為吸入型類固醇+長效β2交感神經刺激劑和/或單用長效抗膽鹼藥物；次要選擇為四種藥物（吸入型類固醇／長效β2交感神經刺激劑／長效抗膽鹼藥物/磷酸雙酯酶4抑制劑）不同組合之合併使用，包括吸入型類固醇+長效β2交感神經刺激劑和長效抗膽鹼藥物，或吸入型類固醇+長效β2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β2交感神經刺激劑，或長效抗膽鹼藥物和磷酸雙酯酶4抑制劑；替代選擇可選擇carbocysteine，短效β2交感神經刺激劑和/或短效抗膽鹼藥物，或theophylline類藥物。

穩定期COPD藥物治療目的主要在於預防及控制症狀、減低惡化的頻率和嚴重度、增進健康和增加運動耐受度；非藥物治療則包括肺部復健、運動訓練、呼吸訓練及氧氣治療等，以減少呼吸道症狀，提高病患生活品質，及增進日常身心活動。此外，治療COPD時需密切監測臨床症狀和呼吸道功能的變化，以瞭解疾病進行速度、病程中是否有接觸危險因子、是否出現併發症、是否有病情惡化，與其他共存疾病，例如缺血性心臟病、肺癌、肺結核、睡眠呼吸中止症、糖尿病、逆流性食道炎等病情狀況、是否需要調整藥物治療策略等 [1, 2, 3]。

2014年GOLD guideline 對於治療急性惡化的COPD之最主要三類藥物，分別為支氣管擴張劑、類固醇及抗生素[2]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「COPD」或「慢性阻塞性肺部疾病」作為關鍵字查詢我國衛生署藥物許可證網頁，治療疾病之藥品成分有「salmeterol xinafoate」、「salmeterol xinafoate & fluticasone propionate」、「formoterol fumarate dihydrate」、「formoterol fumarate dehydrate & fudesonide」、「indacaterol maleate」、「ipratropium bromide」、「salbutamol」、「tiotropium」及「formoterol fumarate dehydrate & budesonide」等眾多單複方藥品，劑型均為吸入劑或口腔噴霧劑。

本案「glycopyrronium bromide」及「indacaterol maleate」二單方成分均已於我國核准上市並於健保署收載給付，許可之適應症亦均為「慢性阻塞性肺疾之維持治療」，但無本案「glycopyrronium bromide/indacaterol maleate」之固定劑量複方組合。無論單複方，glycopyrronium 及 indacaterol 二成份之藥品許可證持有商均為本案申請者。[9, 10]

與本案具類似適應症「重度慢性阻塞性肺疾，作為支氣管擴張之維持治療」的複方藥品成份有「salmeterol xinafoate & fluticasone propionate」、「formoterol fumarate dehydrate & fudesonide」、及「formoterol fumarate dihydrate& budesonide」

三複方共八品項[9]。

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)	本案廠商於今年(2014)向 CADTH 提出給付申請，至 6 月 20 日止尚未完成評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 6 月 20 日止查無資料。
NICE (英國)	2014 年 2 月。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2014 年 6 月 20 日止尚在審議中。
	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)

本案廠商於今年(2014)向 CADTH 提出給付申請，至 6 月 20 日止尚未完成評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

至 2014 年 6 月 20 日止查無資料。

(三) NICE (英國) [11]

NICE 於今年(2014) 2 月發表一份針對「indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler)」用於 Chronic obstructive pulmonary disease 的新藥證據評估報告 (Evidence summary: new medicine) (NICE ESNM 33) [11]。

Indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler 85/43 micrograms)為每日一次，LABA/LAMA 複方吸入劑。在歐洲核准用於成人 COPD 支氣管擴張及症狀緩解之維持治療。

在此份證據評估報告，療效證據主要來自 2 個已發表之研究(SPARK 及 BLAZE) [12,13]。另輔以兩個以肺功能作為主要療效評估指標的研究(SHINE 及 ILLUMINATE)[14,15]，及一個 52 週的安全性研究(ENLIGHTEN)[16]。

療效方面：

在 SPARK 試驗(n=2224)中，indacaterol/glycopyrronium 相較於 glycopyrronium 單獨使用可顯著降低重度或極重度 COPD 病患之中至重度急性發作(exacerbation)的年發作率達 12%。(相對危險性 relative risk [RR] 0.88, 95% 信賴區間 confidence interval [CI] 0.77-0.99, p=0.038); 在此相同的療效指標，indacaterol/glycopyrronium 相較於開放標籤 tiotropium 單獨使用非顯著降低重度或極重度 COPD 病患之中至重度急性發作(exacerbation)的年發作率達 10% (RR 0.90, 95% CI 0.79-1.02, p=0.096)。在 indacaterol/glycopyrronium 的歐洲公眾評估報告(European public assessment report for indacaterol/glycopyrronium)中，減少 12%，被認為是「非常小」的臨床效果，無法支持廠商有關「降低急性發作」訴求。NICE 對於 COPD 的臨床指引認為降低 20% 以上的病情急性發作惡化相對風險才具臨床重要性。

BLAZE 試驗 (N=247) 中，indacaterol/glycopyrronium 相較於安慰劑，可顯著改善中度或重度 COPD 病患之呼吸困難指數(dyspnoea scores)；平均差(mean difference)超過 1 點的改善被認為具臨床重要性(本試驗之平均差以最小平方差 least squares mean [LSM] difference 估算結果為 1.37, 95% CI 為 0.95-1.79; p<0.001)。Indacaterol/glycopyrronium 相較於 tiotropium，亦可顯著改善呼吸困難指數(LSM difference 0.49, 95% CI 0.07 - 0.91; p=0.021)。但是相較於安慰劑其差異可能不具臨床重要性。

SHINE 試驗(n=2144)以肺功能作為主要療效指標，indacaterol/glycopyrronium 相較於 indacaterol、glycopyrronium、開放標籤之 tiotropium 及安慰劑(其平均差 LSM differences 分別為 70 ml、90 ml、80 ml 及 200 ml; 所有比較其 p 值均小於 0.001)，可顯著改善 trough FEV₁，相較於活性參考品，indacaterol/glycopyrronium 在 FEV₁ 的變化具臨床重要性。

ILLUMINATE 研究(n=523)中，FEV₁ 在試驗 26 週時之 0 至 12 小時的曲線下面積 (FEV₁ AUC_{0-12h})，indacaterol/glycopyrronium 110/50 ug 組顯著高於 salmeterol/fluticasone 50/500ug 組(LSM difference 138 ml, 95% CI 100 - 176 ml; p<0.0001)。

安全性方面：

在為期 52 週的 ENLIGHTEN 安全性研究(n=339)中，不良事件的總發生率在 indacaterol/glycopyrronium 組與安慰劑組相似(57.8% vs. 56.6%; p 值未報告)。Indacaterol/glycopyrronium 組有 13 人出現不良事件以致停藥 (5.8%)，安慰劑組則有 7 人因不良事件而停藥 (6.2%，p 值未報告)。有關 Ultibro Breezhaler 的產品特性總結報告，在長達 15 個月的治療期，indacaterol/ glycopyrronium 顯示出與二單方合併使用類似的不良反應，主要是典型的 anticholinergic 及 β -adrenergic 症狀。

Indacaterol/glycopyrronium 複方吸入劑，預計會比二單方吸入劑合併使用節省成本及更為方便。但是，相較於既有藥物諸如 formoterol、salmeterol 及 tiotropium，indacaterol 及 glycopyrronium(單方合併使用或複方使用)之相對療效及長期安全性在目前仍不清楚，特別是在降低急性發作方面。此外，雖然此複方吸入劑提供之臨床有效劑量(clinically effective dose)與 indacaterol 單方使用相同，但與處方之規定劑量(stated dose)仍可能有差異，可能會混淆處方者及患者。

NICE 於 2010 年更新之「Chronic obstructive pulmonary disease」(NICE clinical guideline 101)[17]建議藥物治療的選擇應考慮個人的症狀反應、喜好、藥物降低急性發作的可能性、副作用和成本。採用 LAMA 及 LABA 雙重治療應於 ICS (與 LABA 合併治療的情形下)效果下降或無法耐受的情況下才考慮。此份臨床指引中尚未納入 indacaterol/glycopyrronium 複方作為 COPD 照護之用。

目前有一個正在招募受試者，為期 52 週的研究(ClinicalTrials.gov NCT01782326)[18]，比較 indacaterol/glycopyrronium 及 fluticasone/salmeterol 對於中度至極重度 COPD 病情惡化(exacerbation)之效果，此份評估報告期望該研究可為此二種治療方法提供更好的長期相對安全性數據。

整體而言，此份評估報告結論如下：

1. 療效方面：

Indacaterol/glycopyrronium 相較於活性比較品(indacaterol, glycopyrronium, tiotropium and fluticasone/salmeterol)，對於中度至極重度 COPD 病患，在肺功能、呼吸困難 (dyspnoea)，健康狀況和作為救援藥物等方面有達統計顯著之小的改善效果。但此些差異的臨床意義尚不清楚，歐洲藥品管理局(European Medicines Agency)認為，此降低的程度不足以支持其降低病情急性惡化的訴求，以致這些評估指標改善的臨床效益都不確定，因此 indacaterol/ glycopyrronium 的臨床治療定位在目前尚難以確定。歐洲藥品管理局指出，雖然不同治療方法之間的療效差異尚未能呈現對於總病患群體之臨床治療效益，但對於治療有反應者的分析顯

示，此一療效差異對於個別病人具有重要幫助。

2. 安全性方面：

在為期 52 週的 ENLIGHTEN 安全性研究中，不良事件的總發生率在 indacaterol/glycopyrronium 組與安慰劑組相似(未報告 p 值)。在 Ultibro Breezhaler 的產品特性總結報告中，長達 15 個月的治療期，indacaterol/ glycopyrronium 顯示出與二單方合併使用類似的不良反應，主要是典型的 anticholinergic 及 β -adrenergic 症狀。但是 indacaterol and glycopyrronium (alone or in combination) 相較於目前既有的藥物，諸如 formoterol、salmeterol 及 tiotropium 等之長期安全性仍不清楚，特別是在降低急性發作方面。目前一個正在進行中，為期 52 週的研究，比較 indacaterol/glycopyrronium 及 fluticasone/salmeterol 對於中度至極重度 COPD 病情惡化(exacerbation)之效果，可望為此二種治療方法提供更好的長期相對安全性數據。

3. 其他考量：

雖然此複方吸入劑提供之臨床有效劑量(clinically effective dose)與 indacaterol 單方使用相同，但與處方之規定劑量(stated dose)仍可能有差異，可能會混淆處方者及患者。

NICE 於 2010 年更新之「Chronic obstructive pulmonary disease」(NICE clinical guideline 101)建議藥物治療的選擇應考慮個人的症狀反應、喜好、藥物降低急性發作的潛力、副作用和成本。採用 LAMA 及 LABA 雙重治療應於 ICS (與 LABA 合併治療的情形下)效果下降或無法耐受的情況下才考慮。此份臨床指引中尚未納入 indacaterol/glycopyrronium 複方作為 COPD 照護之用。

Indacaterol/glycopyrronium 不被認為適宜納入 NICE 的技術評價及臨床指引計畫中，目前也未被安排入 NICE 的評估工作計劃中。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC (蘇格蘭) 至 2014 年 6 月 20 日止仍在審議中，尚未完成評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：COPD 排除條件：未限定
Intervention	indacaterol/glycopyrronium
Comparator	未限定
Outcome	未限定
Study design	RCT

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 6 月 20 日，以[indacaterol/glycopyrronium]做為關鍵字進行搜尋，Embase 及 Pubmed 資料庫之近五年資料搜尋策略如下：

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

#1	indacaterol/glycopyrronium[All Fields] AND ("2009/06/26"[PDat] : "2014/06/24"[PDat])
----	--

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	'glycopyrronium'/exp AND 'indacaterol'/exp
#2	#1 AND 'randomized controlled trial'/de AND 'chronic obstructive lung disease'/de AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py)

(2) 搜尋結果

■ Cochrane 資料庫

以 indacaterol/glycopyrronium 作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2014 年 6 月 20 日止僅查獲一份於今年(2014)發表之「Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis」之系統性文獻回顧報告[19]。

此份系統性文獻回顧報告收集 2013 年 9 月前有關 long-acting beta₂-agonists (LABAs; formoterol, indacaterol, salmeterol)、long-acting muscarinic antagonists (LAMAs; aclidinium, glycopyrronium, tiotropium)、inhaled corticosteroids (ICSs; budesonide, fluticasone, mometasone)、combination long-acting beta₂-agonist (LABA) and inhaled corticosteroid (LABA/ICS) (formoterol/budesonide, formoterol/mometasone, salmeterol/fluticasone)及安慰劑等，試驗期至少 6 個月之相互比較的 71 個 RCT 試驗進行統合分析，所納入的試驗包括前述章節已摘錄報告之 SPARK 試驗[12]及 SHINE 試驗[14]。

分析結論認為在 ICS 單獨使用至少 6 個月及 12 個月的情況下，加入 LABA 與 ICS 合併使用可改善生活品質及肺功能；但對於 LABA 及 LAMA 合併使用則未作討論。

■ Embase 暨 PubMed 資料庫

Embase 暨 PubMed 資料庫中近五年有關 indacaterol/glycopyrronium 用於 COPD 之文獻，扣除於重複及無摘要者，共查獲 15 篇相關文獻。其中 5 篇為前述章節中曾作過討論的 BLAZE、SHINE、ENLIGHTEN、SPARK 及 ILLUMINATE 等試驗 [12-16]，其餘 10 篇文獻中有 1 篇為臨床試驗計畫(IGNITE program)[20]，4 篇為對於本藥品的回顧性報告、報導或評論[21-24]，5 篇為臨床研究報告 [25-29]。摘要整理如下：

1. IGNITE program[20]

IGNITE program 為描述針對本藥品(QVA, Ultibro®)擬進行之臨床計畫。目前已完成 8 個試驗。8 個試驗之試驗設計簡要摘錄如下表[20, 廠商資料]：

study	comparator						population	P't no.	Study duration	Primary outcomes
	Ultibro®	A	B	C	D	E				
SHINE	V	V	V	V	V		Moderate	2,144	26 wks	Trough

				to severe			FEV ₁
SPARK	V	V	V	Severe to very severe	2,224	64 wks	Rate of exacerbation
ENLIGHTEN	V	V		Moderate to severe	339	52 wks	Long term safety
ILLUMINATE	V		V	Moderate to severe	523	26 wks	AUC _{0-12h} FEV ₁
BLAZE	V		V	Moderate to severe	247	6 wks	Dyspnea improvement
ARISE	V		V	Moderate to severe	158	52 wks	Long term safety
BRIGHT	V	V	V	Moderate to severe	85	3 wks	Exercise endurance time
BEACON	V	V	V	V stage II 或 stage III	193	4 wks	Trough FEV ₁

A: placebo; B: glycopyrronium; C: indacaterol; D: tiotropium;
 E: Salmeterol /Fluticasone (SFC);
 F: indacaterol 150ug & glycopyrronium 50ug free combination

其中 BLAZE、SHINE、ENLIGHTEN、SPARK 及 ILLUMINATE 五試驗之試驗結果已於前述 NICE 評估報告章節中作過討論。

2. 對於本藥品的回顧性報告、報導或評論[21-24]

有 3 篇為對於 Ultibro® 藥品之報導或評論[21-23]。Ulrik 於今年(2014) 4 月發表的系統性文獻回顧報告[24]中，收集已發表的 9 篇臨床試驗報告(共 6,166 位受試者)，比較固定劑量，一天一次的 indacaterol/ glycopyrronium 與其他長效支氣管擴張劑(indacaterol, glycopyrronium, tiotropium)、fixed-combination long-acting β 2-agonist/inhaled corticosteroid (salmeterol/fluticasone twice daily)及安慰劑，用於中度至極重度 COPD 病患，在呼吸困難程度(dyspnea score)、健康狀態(health status)、肺功能(level of lung function)、中度或重度的急性發作率(rate of moderate or severe exacerbations)及運動耐力時間(exercise endurance time)等療效指標之效果。試驗結果：以上具活性之藥品對於 COPD 的重要臨床指標皆有改善；在運動耐力方面，固定劑量的 indacaterol/glycopyrronium 較安慰劑對於運動耐力時間有顯著改善，但相較於活性比較品 tiotropium，則無顯著差異。報告結論認為，一般而言，固定

劑量，一天一次的 indacaterol/ glycopyrronium 在臨床優於單方的長效支氣管擴張劑(indacaterol, glycopyrronium, tiotropium) (不論是否與吸入性類固醇合併使用)。

3. 5 篇臨床研究報告[25-29]

i. BRIGHT 試驗[25]

此研究納入 85 位中度至重度 COPD 受試者，隨機、雙盲評估 QVA149 (fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium) 110/50 µg 相較於安慰劑或 tiotropium 18 µg(once daily)，在為期三週的 crossover 試驗中，對病患運動耐力(exercise endurance time at Day 21)的效果評估。

試驗結果：85 位納入試驗的受試者中有 86% 完成試驗。QVA149 較安慰劑於試驗第 21 天時，對於運動耐力時間有顯著改善(平均差為 60 秒， $p = 0.006$)；但相較於活性比較品 tiotropium，則無顯著差異。

ii. GLOW6 試驗[26]

此研究納入 449 位中度至重度 COPD 受試者，隨機、雙盲評估 indacaterol 150µg plus glycopyrronium 50µg (IND + GLY, n=226)相較於 indacaterol 150 µg 單獨使用(IND + PBO, n=223)，在為期 12 週的試驗中，對病患肺功能(trough FEV₁ at week 12)的效果評估。其他療效指標還包括第一天時的 trough FEV₁、AUC30min-4h (FEV₁ area under the curve from 30 minutes to 4 hours)、peak FEV₁、第一天及第 12 週時的 FVC (inspiratory capacity and trough forced vital capacity) 及 transition dyspnea index (TDI) focal score、COPD 症狀及救援藥品的使用(rescue medication use over 12 weeks)。

試驗結果：449 位納入試驗的受試者中有 94% 完成試驗。IND + GLY 相較於 IND + PBO，於試驗第 12 週時，對於 trough FEV₁ 有顯著改善；此外，IND + GLY 也相較於 IND + PBO，在 peak FEV₁、FEV₁ AUC30min-4h 及 trough FVC at day 1 and week 12 等療效指標達到顯著改善(all $p < 0.01$)；TDI focal score 及 COPD 症狀(percentage of days able to perform usual daily activities and change from baseline in mean daytime respiratory score)也較對照組有改善($p < 0.05$)。試驗組及對照組的副作用發生率類似。

iii. BEACON 試驗[27]

此研究納入 193 位 stage II 或 stage III COPD ([GOLD] 2010)受試者，隨機、雙盲評估 QVA149(fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium) 110/50 µg 相較於 free-dose concurrent administration of indacaterol (150 µg) plus glycopyrronium (50 µg) (IND+GLY)，在為期四週的試驗中，對病患 trough FEV₁ 的效果評估。其他評估指標還包括第一天及第四週之 FEV₁ AUC0-4 hours (FEV₁ area under the curve from 0 to 4 hours)、四周試驗期內之 COPD 症狀指數(symptom scores)、救援藥品之使用、安全性及耐受性。

試驗結果：193 位納入試驗的受試者中有 187 位(96.9%)完成試驗。QVA149 較 IND+GLY 於試驗第四週時，Trough FEV₁ 分別為 1.46 ± 0.02 公升與 1.46 ± 0.18 公升；第一天及第四週之 FEV₁ AUC0-4 hours 在試驗組及對照組為類似；四周試驗期內之 COPD 症狀指數、救援藥品之使用在試驗組及對照組亦為類似；副作用的發生率在試驗組及對照組分別為 25.6% 及 25.2%。在四週試驗期及隨後 30 天的追蹤期中，二組都沒有死亡報告。

iv. 評估 QVA149 心血管安全性的研究[28]

此研究納入 255 位輕度至重度的 COPD 病患(其平均年齡 63.8 歲、76.5% 為男性、其 post-bronchodilator FEV₁ 為 53.2%、FEV₁/FVC forced vital capacity 為 50.0%、平均 24 小時心律為 79.6 bpm)，隨機、雙盲評估 QVA149(fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium) 600/100 µg、300/100 µg 及 150/100 µg 相較於 indacaterol 300 µg 或安慰劑，一天投予一次，在為期 14 天的試驗中，QVA149 試驗組相較於安慰劑及 indacaterol 對照組，在用藥第 14 天時相較於基礎值之 24 小時心律變化(24-h mean heart rate)。

用藥第 14 天時之 24 小時心律變化在 QVA149 的三個劑量組及安慰劑組與 indacaterol 對照組間無臨床顯著差異。用藥第 1 天、第 7 天及第 14 天之 QTc interval 在各試驗組及對照組間也沒有觀察到具臨床相關的差異。

v. 評估 QVA149 300/50 µg 相較於 indacaterol 300 µg、indacaterol 600 µg 或安慰劑之 trough FEV₁ 效果評估[29]

此研究納入 154 位 moderate to severe COPD 病患，隨機、雙盲評估 QVA149(fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium) 300/50 µg 相較於 indacaterol 300 µg、indacaterol 600 µg 或安慰劑，在為期 7 天的試驗中，對病患 trough FEV₁ 的效果評估(mean of 23 h 15 min and 23 h 45 min post-dose values on day 7)。其他評估指標還包括第 1 天的 trough FEV₁。

試驗結果：154 位納入試驗的受試者中有 135 位(87.7%)完成試驗(其平均年齡 61.7 歲、61.4% 為男性、其 post-bronchodilator FEV₁ 為 52.2%、FEV₁/FVC forced vital capacity 為 47.6%)。在第 7 天 trough FEV₁ 的治療差異估算(treatment difference)在 QVA149 300/50 µg 相較於安慰劑為 226 ml (95% CI 192 to 260; p<0.001); 在 QVA149 300/50 µg 相較於 indacaterol 300µg 及 600 µg 組分別為 123 ml (95% CI 89 to 157; p<0.001) 與 117 ml (95% CI 83 to 150; p<0.001); 類似的結果在第 1 天 trough FEV₁ 也被觀察到。

(五) 建議者提供之資料

本案建議者提供 indacaterol 及 glycopyrronium 固定劑量複方組成之八篇臨床試驗文獻、歐盟 EMA 對本案之審議報告、一篇在日本進行之 ARISE 試驗之報告摘要及 GOLD 2014 臨床指引。

八篇臨床試驗文獻均已於前述章節報告[12-16, 25, 27, 29]，歐盟 EMA 對本案之審議報告也在 NICE 的評估報告中引述及討論過，此處不再贅述。

ARISE 試驗共納入 160 位 40 歲以上，病情於中度至重度的日本 COPD 病患 (GOLD 2008)，隨機分配投與本案藥品(QVA149 110/50 ug)(n=121)或 tiotropium 18 ug(n=39)，試驗期 52 週，主要療效指標為觀察相關之副作用及耐受性。試驗結果：整體不良反應發生率在 QVA149 組(84.9%)較 tiotropium 對照組(71.8%)為略高，其中鼻咽炎通報在 QVA149 組為 40 例(33.6%)，tiotropium 對照組為 12 例(30.8%); COPD 惡化在 QVA149 組為 32 例(26.9%)，tiotropium 對照組為 8 例(20.5%); 肺炎在 QVA149 組為 9 例(7.6%)，tiotropium 對照組為 1 例(2.6%); 上呼吸道感染在 QVA149 組為 9 例(7.6%)，tiotropium 對照組為 6 例(15.4%); 嚴重不良反應(SAE)發生率在 QVA149 組亦較 tiotropium 對照組為高(16.0% vs. 5.1%)。此試驗報告僅以摘要方式呈現。

GOLD 2014 臨床指引在前面章節已簡述。

四、療效評估結論

(一) 參考品：

與本案藥品療效及安全性相關之臨床試驗共11個。其中僅一個試驗符合GOLD 2010版之stage II或stage III病情嚴重度病患，其餘試驗均為GOLD 2008版之中度至重度病患(SPARK試驗為重度至極重度病患)。試驗之活性參考品多為本品與glycopyrronium、indacaterol單方比較或與antimuscarinic作用劑tiotropium之比較，有一試驗與長效β2作用劑salmeterol併用吸入性類固醇fluticasone比較(ILLUMINATE試驗，試驗期26週，療效評估指標： $AUC_{0-12h} FEV_1$)，而僅有一試驗與本複方之二個單方於相同劑量的合併使用比較(BEACON試驗，試驗期4週，療效評估指標： $trough FEV_1$)。

在2014版GOLD指引中，對B群病患(症狀嚴重，但風險仍低)的建議起始藥物治療：首選藥物為長效抗膽鹼藥物或長效β2型交感神經刺激劑；次要選擇為長效抗膽鹼藥物及長效β2交感神經刺激劑。對C群病患(症狀輕微，但急性惡化風險高)的建議起始藥物治療：首選藥物為吸入型類固醇+長效β2交感神經刺激劑或單用長效抗膽鹼藥物；次要選擇為長效抗膽鹼藥物及長效β2交感神經刺激劑，或長效抗膽鹼藥物及磷酸雙酯酶4抑制劑(phosphodiesterase-4 inhibitor)，或長效β2交感神經刺激劑及磷酸雙酯酶4抑制劑。對於D群病患(症狀嚴重，急性惡化風險亦高)的藥物治療建議：首選藥物為吸入型類固醇+長效β2交感神經刺激劑和/或單用長效抗膽鹼藥物；次要選擇為四種藥物(吸入型類固醇/長效β2交感神經刺激劑/長效抗膽鹼藥物/磷酸雙酯酶4抑制劑)不同組合的合併使用，包括吸入型類固醇+長效β2交感神經刺激劑和長效抗膽鹼藥物，或吸入型類固醇+長效β2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β2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。

臨床試驗結果：indacaterol/glycopyrronium相較於活性參考品(indacaterol、glycopyrronium、tiotropium及fluticasone/salmeterol)，對於中度至極重度COPD病患，在肺功能、呼吸困難，健康狀況和作為救援藥物等方面有達統計顯著之小的改善效果。本案藥品與二個單方於相同劑量的合併使用比較，在4週試驗期內之Trough FEV_1 、 $FEV_1 AUC_{0-4 \text{ hours}}$ 、COPD症狀指數、救援藥品之使用及副作用發生率等均為類似。

綜上考量，基於有臨床試驗直接比較證據，查驗中心建議indacaterol、glycopyrronium單方合併使用、indacaterol 150ug、glycopyrronium 50ug、tiotropium 18ug 及fluticasone/salmeterol 50/500ug複方均可考慮作為為療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 CADTH 與蘇格蘭 SMC 至 6 月 20 日止尚未完成評估報告。澳洲 PBAC 至 2014 年 6 月 20 日止查無資料。

英國 NICE 於今 (2014) 年 2 月針對本案藥品「indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler)」用於 COPD 治療，發表一份新藥證據評估報告(NICE ESNM 33)。在此份證據評估報告，療效及安全性證據來自 SPARK、BLAZE、SHINE、ILLUMINATE 與 ENLIGHTEN 五項臨床試驗報告，同時輔以歐洲藥品管理局 (EMA)對於本案的評估報告。評估報告結論如下：

療效方面：

Indacaterol/glycopyrronium 相較於活性參考品(indacaterol、glycopyrronium、tiotropium 及 fluticasone/salmeterol)，對於中度至極重度 COPD 病患，在肺功能、呼吸困難 (dyspnoea)，健康狀況和作為救援藥物等方面有達統計顯著之小的改善效果。但此些差異的臨床意義尚不清楚，歐洲藥品管理局(EMA)認為，此降低的程度不足以支持其降低病情急性惡化的訴求，以致這些評估指標改善的臨床效益都不確定，因此 indacaterol/ glycopyrronium 的臨床治療定位在目前尚難以確定。

安全性方面：

在為期 52 週的 ENLIGHTEN 安全性研究中，不良事件的總發生率在 indacaterol/glycopyrronium 組與安慰劑組為相似。但是 indacaterol and glycopyrronium (alone or in combination)相較於目前暨有的藥物諸如 formoterol, salmeterol 及 tiotropium 等之長期安全性仍不清楚，特別是在降低急性發作方面。

此外，固定劑量的複方吸入劑提供之臨床有效劑量(clinically effective dose)雖與 indacaterol 單方使用相同，但與臨床實際處方(stated dose)之使用劑量仍可能有差異，可能會混淆處方者及患者。NICE 於 2010 年「Chronic obstructive pulmonary disease」(NICE clinical guideline 101)建議藥物治療的選擇應考慮個人的症狀反應、喜好、藥物降低急性發作的可能性、副作用和成本。採用 LAMA 及 LABA 雙重治療應於 ICS (與 LABA 合併治療的情況下)效果下降或無法耐受的情況下才考慮。

(三) 相對療效與安全性 (人體健康):

本案藥品 QVA149 (fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium) 療效及安全性相關之臨床試驗共 11 個。其中有關安全性探討之試驗有 3 個，療效探討之試驗有 8 個。

安全性方面

3 個安全性探討之試驗中，有一個為 QVA149 110ug/50ug (n=226)與安慰劑 (n=113)比較之試驗(ENLIGHTEN, 試驗期 52 週)；一個為在日本進行，QVA149 110/50 ug (n=121)與 tiotropium 18 ug (n=39)比較之試驗(ARISE, 試驗期 52 週)；另一個為評估 QVA149 600/100 µg、300/100 µg 及 150/100 µg 相較於 indacaterol 300 µg 或安慰劑，相較於基礎值之 24 小時心律變化的研究(n=255)(試驗期 14 天)。受試病患均為 GOLD 2008 版本定義之輕度至重度的 COPD 病患。

ENLIGHTEN 試驗中，不良事件的總發生率在 indacaterol/glycopyrronium 組與安慰劑組相似(未報告 p 值)。

ARISE 試驗中，整體不良反應發生率在 QVA149 組(84.9%)較 tiotropium 對照組(71.8%)為略高，其中鼻咽炎通報在 QVA149 組為 40 例(33.6%)，tiotropium 對照組為 12 例(30.8%)；COPD 惡化在 QVA149 組為 32 例(26.9%)，tiotropium 對照組為 8 例(20.5%)；肺炎在 QVA149 組為 9 例(7.6%)，tiotropium 對照組為 1 例(2.6%)；上呼吸道感染在 QVA149 組為 9 例(7.6%)，tiotropium 對照組為 6 例(15.4%)；嚴重不良反應(SAE)發生率在 QVA149 組亦較 tiotropium 對照組為高(16.0% vs. 5.1%)。

在評估 QVA149 600/100 µg、300/100 µg 及 150/100 µg 相較於 indacaterol 300 µg 或安慰劑，相較於基礎值之 24 小時心律變化之為期 14 天的研究中，QVA149 的三個劑量組及安慰劑組與 indacaterol 對照組在用藥第 14 天時之 24 小時心律變化無臨床顯著差異；用藥第 1 天、第 7 天及第 14 天之 QTc interval 在各試驗組及對照組間也沒有臨床相關的差異被觀察到。

療效方面

八個試驗所收納之病患族群僅 BEACON 試驗符合 GOLD 2010 版之 stage II 或 stage III 病情嚴重度病患，其餘七個試驗均為 GOLD 2008 版之中度至重度病患(SPARK 試驗為重度至極重度病患)，病患數量自 85 人至 2,224 人不等，試驗期自 7 天至 64 週不等。試驗之活性參考品多為本品與 glycopyrronium、indacaterol 單方比較或與 antimuscarinic 作用劑 tiotropium 之比較，有一試驗與長效 β2 作用劑 salmeterol 併用吸入性類固醇 fluticasone 比較(ILLUMINATE 試驗，試驗期 26

週，療效評估指標：AUC_{0-12h} FEV₁），僅有一試驗與本複方之二個單方的合併使用比較(BEACON 試驗，試驗期 4 週，療效評估指標：trough FEV₁)。(參下表)

study	comparator						population	P't no.	Study duration	Primary outcomes
	Ultibro®	A	B	C	D	E F				
SHINE	V	V	V	V	V		Moderate to severe	2,144	26 wks	Trough FEV ₁
SPARK	V		V		V		Severe to very severe	2,224	64 wks	Rate of exacerbation
ILLUMINATE	V					V	Moderate to severe	523	26 wks	AUC _{0-12h} FEV ₁
BLAZE	V				V		Moderate to severe	247	6 wks	Dyspnea improvement
BRIGHT	V	V			V		Moderate to severe	85	3 wks	Exercise endurance time
BEACON	V		V	V		V	stage II 或 stage III	193	4 wks	Trough FEV ₁
GLOW6	V			V			Moderate to severe	449	12 wks	trough FEV ₁
Van Noord 2010	V	V		V			Moderate to severe	154	7 days	trough FEV ₁
	300/50 µg			300 600 µg						

A: placebo; B: glycopyrronium; C: indacaterol; D: tiotropium 18ug;

E: Salmeterol /Fluticasone (SFC) 50/500ug;

F: indacaterol 150ug & glycopyrronium 50ug free combination

相關試驗設計及試驗結果請參考內文。依據 NICE 評估報告：indacaterol/glycopyrronium 相較於活性參考品(indacaterol、glycopyrronium、tiotropium 及 fluticasone, salmeterol)，對於中度至極重度 COPD 病患，在肺功能、呼吸困難 (dyspnoea)，健康狀況和作為救援藥物等方面有達統計顯著之小的改善效果。但此些差異的臨床意義尚不清楚，歐洲藥品管理局(EMA)認為，此降低的程度不足以支持其降低病情急性惡化的訴求，以致這些評估指標改善的臨床效益都不確定，因此 indacaterol/ glycopyrronium 的臨床治療定位在目前尚難以確定。

與本複方之二個單方的合併使用比較之 BEACON 試驗結果：QVA149 較 IND+GLY 於試驗第四週時，Trough FEV₁ 分別為 1.46 L ± 0.02 與 1.46 L ± 0.18；第一天及第四週之 FEV₁ AUC_{0-4 hours} 在試驗組及對照組為類似；四周試驗期內

之 COPD 症狀指數、救援藥品之使用在試驗組及對照組亦為類似；副作用的發生率在試驗組及對照組分別為 25.6% 及 25.2%。

經諮詢胸腔科醫師，trough 及 peak FEV₁ 僅作為 COPD 病患照護之參考指標，真正的臨床指標除病患於喘、運動力及生活品質等方面的主觀感受外，還應包括相較於其他對照藥品之肺功能長期改善情形及急性發作次數。

台灣有參與 SHINE 試驗，台灣之可評估受試者人數 55 人(試驗總人數 2,144 人)。

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

本案建議者（廠商）提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析（cost-effectiveness analysis, CEA）及成本效用分析（cost-utility analysis, CUA），分別使用生命年（life years, 簡稱 LYs）及經健康生活品質校正人年（quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs）為長期效果指標。採用健保署觀點，針對本品作為 40 歲以上 COPD 病患之維持治療進行國內藥物經濟學研究，比較品為 tiotropium(18 mcg)、tiotropium(2.5 mcg)、salmeterol/fluticasone(50/500 mcg) 以及 salmeterol/fluticasone (50/250 mcg)。

該報告依據臨床試驗的病人特性（如年齡、身高、性別、抽菸狀態等），設定放入馬可夫模型（Markov model）之世代（cohort），配合相關臨床試驗和成本參數以模擬病人 1 年、3 年、5 年、10 年和終身的健康結果與醫療成本，模型週期長度為 6 個月，結果與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。

模型應用的比較療效證據，主要依據直接比較臨床試驗 ILLUMINATE[15]與 SPARK[12]，由於目前臨床試驗並未針對本品同成分不同含量的比較品進行研究，因此廠商假設同成分不同含量的比較藥品療效相等。疾病惡化（exacerbation）參數則利用間接比較分析獲得。代入模型的健康效用值，是利用已發表的迴歸預測模型推估，自變項包含性別、FEV1 percent predicted、近一年急診次數、近一年住院次數、共病數和身體質量指數（body mass index, BMI）。藥費部分，本品單價依照廠商建議給付價格，比較品則為其健保已給付價格；其它醫療成本包含維持治療與急性惡化費用來自全民健保資料庫分析結果。

在廠商的基礎方案分析中，本品長期效果在模擬至 1~3 年時與比較品差異不大，模擬至終身時，效果則略佳；但成本較高。相較於 tiotropium (18 mcg)、tiotropium(2.5 mcg)、salmeterol/fluticasone(50/500 mcg) 以及 salmeterol/fluticasone (50/250mcg)，對應的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, 簡稱 ICER 值）模擬至 1 年分別約為 NT\$2,689,600/QALY、NT\$1,418,476/QALY、NT\$4,217,800/QALY、NT\$6,180,500/QALY；模擬至終身則為 NT\$294,000/QALY、NT\$179,600/QALY、NT\$449,700/QALY 和 NT\$636,200/QALY。

2. 查驗中心評論

對於廠商所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題，惟存有部分疑義與限制，如該報告的比較療效證據主要來自於國外研究，但未提供參數是否適用於我國，因此報告在反應我國臨床治療現況的程度有所限制，若要援引前述報告結果宜先釐清相關細節。

查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整該報告的疑義與限制如下：

- (1) 研究者與贊助者關係之揭露（檢核項目 2.8）：廠商未說明國內藥物經濟學研究的執行者（廠商內部同仁或委外執行單位）相關資訊。
- (2) 比較療效證據與流行病學資料（檢核項目 3.1~3.3, 3.8）需要進一步說明所獲取參數是否能反應我國臨床治療現況：包含 FEV₁ 改善指標、急性惡化率（exacerbation）、病患起始的肺功能（starting FEV₁）、每週期固定降低 FEV₁ 數值和健康效用值。
- (3) 研究架構和假設需進一步說明（檢核項目 4.1~4.2）：
 - A. 未提供驗證之數據結果。
 - B. 未討論病患停換藥機制與機率，如療效未達到標準或發生嚴重副作用。
 - C. 相關假設及假設理由未專章說明，如（a）假設預測病患生活品質迴歸模型中的急診次數、住院次數與共病數為定值之說明。（b）同成分不同含量藥物之療效相等說明。
- (4) 數據引用和計算之正確性（檢核項目 4.6~4.7）需進一步說明與確認：
 - A. Placebo 急性惡化率取自一篇針對以單方作為 COPD 維持治療的統合分析數據，然而所標示文獻無法對應報告說明，亦未提供最後擷取數據。
 - B. 未呈現每週期固定降低的 FEV₁ 數值，無法評估數據引用之正確性和適當性。
 - C. 表 10 和表 12 分別呈現兩不同成分藥品之成本效益結果，然而在兩藥物療效參數與副作用參數有所差異的情況下，LY 和 QALY 模擬結果卻看似相同，可能是模型架構或分析計算有誤。
- (5) 報告撰寫邏輯與陳述（檢核項目 4.9）需進一步確認：
 - A. 報告方法說明將進行不同折現率（0%與 5%）的單維敏感度分析，結果卻未呈現。
 - B. starting FEV₁（第 14 頁）與 FEV₁ declined at every cycle（經濟評估報告參考文獻 21）參數的內文與表格標題（table 5 normal lung function decline）說明不一致，亦造成讀者混淆。

(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/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 2014 年 6 月 30 日止尚在評估中。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 6 月 30 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 6 月 30 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告至 2014 年 6 月 4 日止 尚在評估中。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

2014 年 2 月 3 日提出申請，至 2014 年 6 月 30 日止尚在評估中。

2. PBAC (澳洲)

至 2014 年 6 月 30 日止查無相關經濟評估報告。

3. NICE (英國)

至 2014 年 6 月 30 日止查無相關經濟評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 6 月 30 日止查無相關經濟評估報告。

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	COPD
Intervention	Indacaterol/glycopyrronium, Ultibro Breezhaler
Comparator	未設限
Outcome	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only) .
Study design	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 6 月 5 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

無查獲任何 Ultibro Breezhaler 相關經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

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 101 年的衛生統計資料，民國 101 年國內慢性呼吸道阻塞相關疾病的就診人數合計共 1,098,840 人[30]。在醫療資源耗用部分，民國 101 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），共計 3,538,534 千點[31]；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[32]: 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/DDD Index2014 編碼為 R03AL04，屬「R03A：ADRENERGICS, INHALANTS」的「R03AL：Adrenergics in combination with anticholinergics」類。參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，複方製劑的核價方式得採各單方健保支付價合計乘以百分之七十，或單一主成分價格核算藥價，因此查驗中心建議的核價參考品包括 indaceterol 和 glycopyrronium。

其他可能的參考品，可考慮曾與 indaceterol/glycopyrronium 執行直接比較 (head-to-head comparison) 隨機對照臨床試驗且健保已給付藥品，如 tiotropium、Fluticasone/Salmeterol。

(三)財務影響

廠商預估本品納入健保五年內，約有 4,500~30,000 位病人使用本品，年度藥費 9,900 萬~6.7 億元，在假設取代 Fluticasone/Salmeterol、Budesonide/Formeterol、tiotropium、tiotropium, indacaterol、Fluticasone/Salmeterol, tiotropium 和 Budesonide/Formeterol, tiotropium 等六種藥品或藥品組合的情況下，依據取代不同藥物或藥品組合比例並配合健保給付價格，廠商預估新藥年度藥費衝擊預估將可為健保省下 2800 萬~1.5 億元。廠商估算方式如下：

1. 本品臨床地位：廠商定位為對現有所使用的藥物仍未達理想狀態、醫療需求尚未被充分滿足之病患族群，包含(1)現今使用 COPD 單方或單一吸入器型治療藥物(如 LAMA、LABA、LABA/ICS)仍症狀未能完全改善。(2)因 COPD 疾病進程發展，現已同時使用含有 LAMA 與 LABA 成份支氣管擴張劑吸入器藥物之 free combination 使用者 (包含 LABA/ICS 與 LAMA 併用之 triple combination)，因本品一次吸入的方便性減少操作負擔而轉換使用。依據上述臨床定位假設可取代 Fluticasone/Salmeterol(LABA/ICS)、Budesonide/Formeterol (LABA/ICS)、tiotropium (LAMA)、tiotropium, indacaterol (LAMA, LABA)、Fluticasone/Salmeterol, tiotropium (LAMB/ICS, LAMA)和 Budesonide/Formeterol, tiotropium (LAMB/ICS, LAMA)等六種藥品或藥品組合。
2. 病人數推估：

- (1) 利用民間資訊管理公司統計藥物銷售量資料庫，取得 2009~2013 年 Fluticasone/Salmeterol、Budesonide/Formeterol 以及 tiotropium 的使用量，以估算使用病人數。
 - (2) 依據藥物使用方式分析結果估算 Fluticasone/Salmeterol 單獨使用或與 tiotropium 合併使用；Budesonide/Formeterol 單獨使用或與 tiotropium 合併使用；以及 tiotropium 單獨使用或者是與 indacaterol 合併之各項比例以推估六種藥品或藥品組合之使用人數。
 - (3) 假設使用人數應考慮配合度比例來回推真正需要使用藥物者，亦即為應使用量高於目前銷售量。
3. 被取代藥品之年度藥費：依據仿單建議之給藥方式以及健保給付價格計算。
 4. 市場滲透率與本品年度藥費：依據六種藥品或藥物組合之特性予以不同比例之市場滲透率，在本品取代相關藥物後，本品可能使用之總人數為 4,500~30,000 位病人，年度藥費約為 9,900 萬~6.7 億元。
 5. 預算衝擊分析：由於廠商建議本品藥價較 tiotropium, indacaterol、Fluticasone/Salmeterol, tiotropium 和 Budesonide/Formeterol, tiotropium 等合併藥物使用方式之價格低，在假設本品取代的現有市場，至少一半屬於此處方型態的情況下，廠商預估本藥物納入健保後，可為健保省下 2800 萬~1.5 億元。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析大致清楚。查驗中心了解慢性阻塞性肺炎的藥品處方型態多，不易準確預測未來趨勢，然為助於政策制定者了解預測值的不確定性，查驗中心彙整相關藥物資訊以供參考（表三）。
2. 臨床地位：廠商假設本品會取代 LABA/ICS、LAMB、LABA,LAMA 或 LABA/ICS, LAMA 等六種藥物或藥物組合，然而，依據 GOLD(2014)建議症狀嚴重但風險低的病患（B 群病人），可用 LABA 或 LAMA 單方治療，次要選擇則為 LABA/LAMA 合併治療，因此分析時應考慮本品與 LABA 單方治療間的取代關係。
3. 被取代藥品之年度藥費：由於部分藥品之品項依據不同含量有不同價格，然而廠商僅以最高劑量之藥費進行估算，進而使預算衝擊結果偏利於本品。
4. 市場滲透率：廠商假設本品取代 tiotropium, indacaterol、Fluticasone/Salmeterol, tiotropium 和 Budesonide/Formeterol, tiotropium 等合併藥物使用方式的比例佔所有取代市場的一半以上，雖然過去因無 LABA/LAMA 的複方使用，病患必須同時使用兩個單方吸入劑，並因方便性而轉用本品，然而此一假設具有不確定性，在兩單方合計價格高於本品的情況下，此分析結果將偏利於本品。
5. 若依據廠商預算衝擊的基本架構，並考量(1)本品可能會取代 LABA 單方治療，取代的比例假設與 LAMA 單方使用相同；(2)同成分不同含量藥品之藥

費依據市佔率加權計算後，本中心估算本品若納入健保後約有 4,700~32,000 位病人使用本品，年度藥費 1.0 億~7.1 億元，所節省藥費為 2,500 萬元~1.2 億元。

綜合而言，查驗中心認為廠商預算衝擊分析大致清楚，惟在考慮(1)本品會取代 LABA 單方，以及(2)同成分不同含量藥品之藥費需以市佔率加權計算後，本中心估計本品若納入健保後約有 4,700~32,000 位病人會使用，年度藥費為 1.0 億~7.1 億元，所節省藥費為 2,500 萬元~1.2 億元。在節省藥費的部分，主要受到本品所取代藥品或藥品組合之市場滲透率影響，具有不確定性。

表三、與本品臨床定位相似之 COPD 用吸入劑藥物整理

機轉	ATC code	英文品名	成份含量	仿單建議劑量 與用法	健保代碼/ 給付日期	單價	年藥費
LAMA/ ICS	R03AK06	Seretide® 50/500, Accuhaler	fluticasone 500mcg/ salmeterol 50 mcg	每日 2 次，每次吸 1 下。	B0248491C5/ 991001	1,350	16,200
		Seretide® 250, Accuhaler	fluticasone 250 mcg/ salmeterol 50 mcg		B023203137/ 910301	1,003	12,036
		Seretide® 100 Accuhaler	fluticasone 100 mcg/ salmeterol 50 mcg		B023202127/ 910301	773	9,276
		Seretide® 250, Evohaler	fluticasone 250 mcg/ almeterol 25 mcg		B023481157/ 940701	1,350	16,200
	Seretide® 125, Evohaler	fluticasone 125mcg/ salmeterol 25 mcg	B023482137/ 910901	1,003	12,036		
	Seretide® 50, Evohaler	fluticasone 50mcg/ salmeterol 25 mcg	B023480127/ 910901	773	9,276		
	R03AK07	Symbicort® turbuhaler 320/9 µG/dose	budesonide 320 mcg/ formoterol 9 mcg	每天 2 次，每次吸 1 劑，18 歲 以上病患有些可能需要每天 2 次，每次多達 2 劑。	B0239801E7/ 981001	1,186	14,232
		Symbicort® turbuhaler 160/4.5µG/dose	budesonide 160 mcg/ formoterol 4.5 mcg		每天 1 次，每次吸 2 劑；或每 日 2 次，每次吸 1 劑。部分病 患可能需要每天 2 次，每次多 達 2 劑。	B0232651E7/ 910401	1,186

LAMA	R03BB04	Spiriva® 18µG, inhalation powder	tiotropium 18 mcg	每日吸入一顆膠囊，定時以易得噴吸入器吸入使用。	B0237061E4/ 921201	1,502	18,084
		Spiriva® 2.5mcg, Solution for Inhalation	tiotropium 5 mcg	每日一次，每次定時按二次噴藥。	B025033161/ 990301	1,690	20,280
	R03BB06	Seebri®	glycopyrrolate 50 mcg	一次一粒膠囊，使用 Seebri Breezhaler 吸入器每天吸一次。	B026157400/ 1030501	1,225	14,700
LABA	R03AC12	Serevent®	Salmeterol 50 mcg	每天 2 次，每次吸 1 下，對嚴重的病患每次最多可吸至 2 下。	B021547116/ 861001	892	10,704
	R03AC13	Oxis®	Formoterol 9 mcg	每次吸入 2 劑，每天 1~2 次；有些病人可能需要每次吸入 4 劑。	B0230601E4/ 90.10.01	874	10,488
	R03AC18	Onbrez®	indacaterol 150 mcg	一天一粒 150 微克膠囊，使用 Onbrez Breezhaler 吸入器吸入膠囊內的藥品。	B025282443/ 1001201	947	11,364

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，結果顯示本品療效在模擬至 1~3 年時與比較品差異不大，模擬至終身時，效果則略佳；但成本較高。相較於 tiotropium(18 mcg)、tiotropium(2.5 mcg)、salmeterol/fluticasone(50/500 mcg) 以及 salmeterol/fluticasone (50/250 mcg)，對應的遞增成本效果比值模擬至 1 年分別約為 NT\$2,689,600/QALY、NT\$1,418,476/QALY、NT\$4,217,800/QALY、NT\$6,180,500/QALY；模擬至終身則為 NT\$294,000/QALY、NT\$179,600/QALY、NT\$449,700/QALY 和 NT\$636,200/QALY。
2. 承上，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題，惟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。
3. 未查獲三國醫療科技評估報告。
4. 關於核價參考品，參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，複方製劑的核價方式得採各單方健保支付價合計乘以百分之七十，或單一主成分價格核算藥價，因此查驗中心建議 indaceterol 和 glycopyrronium 可做為核價參考品，其他可能的核價參考品包括 tiotropium、Fluticasone/Salmeterol。
5. 在財務影響方面，廠商預估本品納入健保五年內，約有 4,500~30,000 位病人使用本品，年度藥費 9,900 萬~6.7 億元，在假設取代 Fluticasone/Salmeterol、Budesonide/Formeterol、tiotropium、tiotropium, indacaterol、Fluticasone/Salmeterol, tiotropium 和 Budesonide/Formeterol, tiotropium 等六種藥品或藥品組合的情況下，廠商預估新藥年度藥費衝擊預估將可為健保省下 2,800 萬~1.5 億元。查驗中心認為廠商預算衝擊分析大致清楚，惟在考慮(1)本品會取代 LABA 單方，以及(2)同成分不同含量藥品之藥費需以市佔率加權計算後，本中心估計本品若納入健保後約有 4,700~32,000 位病人會使用，年度藥費為 1.0 億~7.1 億元，所節省藥費為 2,500 萬元~1.2 億元。在節省藥費的部分，主要受到本品所取代藥品或藥品組合之市場滲透率影響，具有不確定性。

參考資料

1. 慢性阻塞性肺病診治指引, 2012. 台灣胸腔暨重症加護醫學會
2. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2014
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)
3. Chronic obstructive pulmonary disease
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/352746805-3/0?type=med&eid=9-u1.0-1_mt_1014271
4. 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
5. Chronic obstructive pulmonary disease (updated). Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2010
6. Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S, et al; The Canadian Thoracic Society COPD Committee Expert Working Group. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease—practical issues: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J.* 2010;17:159-68
7. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care: update guideline. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2010
8. McKenzie DK, Abramson M, Crockett AJ, et al; on behalf of The Australian Lung Foundation. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2011. The Australian Lung Foundation and The Thoracic Society of Australia and New Zealand; 2010
9. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed June 20, 2014, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
10. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed June 20, 2014, at http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703.)
11. Chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol/glycopyrronium (Ultibro Breezhaler) (NICE ESNM33) (Accessed June 20, 2014, <http://publications.nice.org.uk/chronic-obstructive-pulmonary-disease-indacaterol-glycopyrronium-ultibro-breezhaler-esnm33>)
12. Jadwiga A Wedzicha, Marc Decramer, Joachim H Ficker, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator

- QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 1, Issue 3, Pages 199 - 209, May 2013
13. Donald A. Mahler, Marc Decramer, Anthony D'Urzo, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study *Eur Respir J* 2014 43:1599-1609(Published online before print October 31, 2013)
 14. Eric D. Bateman, Gary T. Ferguson, Neil Barnes, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *ERJ* December 1, 2013 vol. 42 no. 6 1484-1494 (Published online before print May 30, 2013)
 15. Claus F Vogelmeier, Eric D Bateman, John Pallante, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol—fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respiratory Medicine*, Volume 1, Issue 1, Pages 51 - 60, March 2013(Published Online: 06 December 2012)
 16. Ronald Dahl, Kenneth R. Chapman, Michael Rudolf, Rajendra Mehta, Pearl Kho, Vijay K.T. Alagappan, Hungta Chen, Donald Banerji. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respiratory Medicine*. Volume 107, Issue 10, Pages 1558–1567, October 2013
 17. QVA vs. Salmeterol/Fluticasone, 52-week Exacerbation Study
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782326?term=qva149&rank=16>
 18. Chronic obstructive pulmonary disease (NICE clinical guideline 101)
<http://guidance.nice.org.uk/CG101>
 19. Kayleigh M Kew, Sofia Dias, Christopher J Cates. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. (2014)
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010844.pub2/abstract>
 20. Price D., Mezzi K., Fedele M.J., Chen H., Banerji D. Dual-bronchodilation with once-daily QVA149 in patients with moderate-to-severe COPD: Overview of the IGNITE program. *Thorax* 2013 68 SUPPL. 3(A183-A184)(Abstract only)
 21. Frampton JE. QVA149 (Indacaterol/Glycopyrronium Fixed-Dose Combination): A Review of Its Use in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs*. 2014 Mar;74(4):465-88
 22. Schachter EN. Indacaterol/glycopyrronium bromide fixed-dose combination for the treatment of COPD. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Jul;49(7):437-46.
 23. Râjnoveanu R.M., Antoniu S., Ulmeanu R. Combined long-acting bronchodilator single therapy for COPD. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2014 15:1(139-142)

24. Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Apr 1;9:331-8.
25. Beeh K.-M., Korn S., Beier J., Jadayel D., Henley M., D'Andrea P., Banerji D. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Respiratory Medicine* 2014 108:4(584-592)
26. Vincken W., Aumann J., Chen H., Henley M., McBryan D., Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: The GLOW6 study. *International Journal of COPD* 2014 9(215-228)
27. Dahl R., Jadayel D., Alagappan V.K.T., Chen H., Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: The BEACON study. *International Journal of COPD* 2013 8(501-508)
28. Van De Maele B., Fabbri L.M., Martin C., Horton R., Dolker M., Overend T. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2010 7:6(418-427)
29. Van Noord J.A., Buhl R., LaForce C., Martin C., Jones F., Dolker M., Overend T. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010 65:12(1086-1091)
30. 衛生福利部統計處。101 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 - 按性別及年齡別分
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4718. Accessed July 7th, 2014.
31. 衛生福利部統計處。101 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 - 按性別及年齡別分
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4718. Accessed July 7th, 2014.
32. Chiang CH. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology* 2008; 13(5):689-694.

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2014	20140605	#1 ((Ultibro) OR Breezhaler) OR QVA #2 (cost) OR costs #3 #1 AND #2	4
Embase	20140605	#1 ((Ultibro) OR Breezhaler) OR QVA #2 (cost) OR costs #3 #1 AND #2	20
Cochrane Library 1800-2014	20140605	((Ultibro) OR Breezhaler) OR QVA Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140605	((Ultibro) OR Breezhaler) OR QVA limited to 'NHS EED'	0