

潤娃 易利達 92/22 mcg 乾粉吸入劑 (Relvar Ellipta 92/22 mcg Inhalation Powder)

醫療科技評估報告

「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	Relvar Ellipta 92/22 mcg Inhalation Powder	成分	Fluticasone furoate /Vilanterol
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	Fluticasone furoate 92 mcg /vilanterol 22mcg		
主管機關許可適應症	「慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療」及「降低有惡性病史之 COPD 惡化」		
建議健保給付之適應症內容	「慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療」及「降低有惡性病史之 COPD 惡化」 (查驗中心註：與慢性阻塞性肺病相關之疾病分類代碼包括 ICD-9=490、491、492、493.2、496/ICD-10=J40-J44)		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日吸入一次 fluticasone furoate 92 mcg /vilanterol 22mcg		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：建議可優先以 salmeterol/fluticasone 作為本品的核價參考品，而 formoterol/budesonide (R03AK07)及 tiotropium (HandiHaler) (R03BB04)可作為次要的核價參考品選擇。
- 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)：

1. Fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 直接比較研究

- 共有3項試驗皆為12週、隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、平行分組的比較性試驗。在各試驗中，符合資格的病人以1:1的比例被隨機分派至每天早上以ELLIPTA®乾粉吸入器給予fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 mcg 1次的療法，或每天以Diskus/Accuhaler™給予fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 250/50 mcg兩次的療法（均給予12週）。
- 在主要療效評估指標部分，在全部3項試驗中和彙整分析中，相較於基期波谷數值，FF/VI 100/25 mcg 組和 FP/SAL 250/50 mcg 組的0至24小時加權平均FEV₁（wmFEV₁）都獲得改善。在試驗1中，FF/VI和FP/SAL的治療差異（80 mL）達到統計上顯著，在試驗2和試驗3中治療差異（分別為29 mL和25 mL）未達到顯著，在全部3項試驗的彙整分析中可以發現小幅度但統計上顯著的治療差異（41 mL）。第84天用藥後0至4小時、0至12小時以及12至24小時的加權平均FEV₁（wmFEV₁）顯示，試驗1中FF/VI和FP/SAL在所有指標上都有顯著差異，而彙整分析中只在0至4小時和0至12小時上才有顯著差異。針對全部3項試驗中於第84天24小時內記錄到的FEV₁指標，進行比較後得到的結果顯示FF/VI在肺功能上至少與FP/SAL相當。

2. Fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 直接比較研究

- 試驗設計為12週、隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、平行分組與fluticasone propionate/salmeterol 500/50的直接比較性與安全性試驗。在納入528名成人，符合資格的病人會先進入為期2週的單盲安慰劑導入期，之後以1:1隨機分派至fluticasone furoate/vilanterol（FF/VI）100/25 mcg 組（n=266），或fluticasone propionate/salmeterol（FP/SAL）500/50 mcg 組（n=262）。
- 主要療效評估指標為在第84天時，0至24小時加權平均FEV₁相較於基期波谷值的變化在治療組之間的差異。試驗結果，相較於基期波谷數值，FF/VI 100/25 mcg 組（[mean±SD, 130±222] mL）和FP/SAL 500/50 mcg 組（[mean±SD, 108±221] mL）的0至24小時加權平均FEV₁（wmFEV₁）都獲得改善。而FF/VI和FP/SAL的治療差異（22 mL）未達到統計上顯著。

3. 未查詢到 Fluticasone furoate/vilanterol 與 formoterol/budesonide 之直接比較研究。

4. Fluticasone furoate/vilanterol 與 tiotropium 直接比較研究

- 此為多中心、隨機分派、盲性、雙虛擬、平行分組的12週試驗，對於每天給予1次fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 和 tiotropium (TIO)進行比較。主要評估

指標為 12 週時主動脈脈波速度 (aPWV) 相較於基期的變化。安全評估指標包括不良事件發生率、生命徵象及臨床實驗室檢驗數值。共有 257 名 aPWV ≥ 11 m/s 的 COPD 患者接受隨機分派；其中 87% 先前曾發生心血管事件且/或具有心血管風險。研究結果，在第 12 週時主動脈脈波速度 (aPWV) 在 FF/VI 和 TIO 組之間的平均差異並未達到統計上顯著差異 ($p=0.484$)。而在安全性部分，不良事件的整體發生率在 FF/VI 組 (24%) 和 TIO 組 (26%) 之間相似。

- 四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。
- 五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效用分析可供參考。
- 六、 財務衝擊：廠商估計若將本品納入健保給付，第一年至第五年間各約有 2,000 人至 7,000 人將接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 4,000 萬元至 1.2 億元的本品藥費支出，考量取代部份現有高劑量 LABA/ICS 的藥費後，預估本品將額外為健保帶來近 600 萬至 1,700 萬元的藥費支出。查驗中心認為此分析中病人數可能因臨床地位假設及成長率假設等因素而低估本品可能帶來的健保藥費影響。查驗中心重新估算後認為本品若納入健保後約有 3,000 人至 9,000 人使用本品，依廠商建議價計算，各年之年度藥費約為 5,000 萬元至 1.6 億元，考量取代部份現有高劑量 LABA/ICS 的藥費後，預估本品將額外為健保帶來近 800 萬至 2,800 萬元的藥費支出。然而，此預估可能受本品取代各種 LABA/ICS 藥品的市佔比例影響而具有不確定性；若本品取代 salmeterol/fluticasone 250/50 mcg 的比例較其他高劑量 LABA/ICS 藥品使用為低，則本品為健保帶來之額外藥費支出將較查驗中心所估算的 800 萬至 2,800 萬元為低。

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
商品名	Relvar Ellipta 92/22mcg Inhalation Powder	Seretide Accuhaler (125/25、 250/25、250/50、 500/50)	Symbicort Turbohaler (160/4.5、320/9)	Spiriva/Inhalation power, Hard capsule with handihaler device
主成分/ 含量	Fluticasone furoate 92 mcg/ Vilanterol 22 mcg	fluticasone propionate/ salmeterol (每單位劑量 125/25 mcg、 250/25 mcg、 250/50 mcg、或 500/50 mcg)	budesonide/ formoterol (每單位劑量 160/4.5 mcg、 320/9 mcg)	Tiotropium 18 mcg/ hard capsule
劑型/包裝	口腔吸入劑	口腔吸入劑	口腔吸入劑	口腔吸入劑
WHO/ ATC 碼	R03AK10	R03AK06	R03AK07	R03BB04
主管機關許 可適應症	「慢性阻塞性 肺病 (COPD) 患者之氣道阻 塞症狀的維持 治療」及「降低 有惡性病史之 COPD 惡化」	每單位劑量 125/50 mcg、 250/25 mcg 及 250/50 mcg:可逆 性呼吸道阻塞疾 病 (ROAD) 之常 規治療，包括適 合使用支氣管擴 張劑及皮質類固 醇組合療法之患 有氣喘的兒童與 成人。這可能包 括：正在使用長 效乙型作用劑 (β -agonist) 及吸 入型皮質類固醇 之有效維持劑量 的患者。正在接 受吸入型皮質類	氣喘適合使用 類固醇及長效 β 2 作用劑 (β 2-agonist) 合 併治療的支氣 管氣喘 (bronchial asthma)。慢性 阻塞性肺部疾 病患有較嚴重 之慢性阻塞肺 疾 (FEV1 少於 預測值之 50%) 及有反覆惡化 病史，已定期使 用長效型支氣 管擴張劑而仍 有嚴重症狀病 患之治療。	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。

		<p>固醇療法，而仍有症狀之患者。接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之患者。嚴重慢性阻塞性肺部疾病 (FEV1<50% 預期值，FEV1/FVC<70%) 之維持治療，包括慢性支氣管炎和肺氣腫。</p> <p>每單位劑量 500/50 mcg：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。</p>		
健保給付條件	擬訂中	依我國許可適應症內容	依我國許可適應症內容	依我國許可適應症內容
健保收載日 (民國年/月/日)	--	125/25: 91/9/1; 250/25: 94/7/1; 250/50: 91/3/1; 500/50: 99/10/1	160/4.5: 91/4/1; 320/9: 98/10/1	92/12/1
健保給付價	擬訂中	250/50 及 125/25：1,003 元 500/50 及 250/25：1,350 元	160/4.5 及 320/9：1,186 元	1,502 元
仿單建議劑量與用法	每日吸入一次	每日吸入二次，每次劑量 250/50 mcg (可使用 1 單位 250/50 mcg 或使用 2 單位 125/25 mcg)；或每日二次，每次	每日吸入二次，每次劑量 320/9 mcg (可使用 1 單位 320/9 mcg 或 2 單位 160/4.5 mcg)	每日吸入一次 18 mcg/dose

		劑量 500/50 mcg (可使用 1 單位 500/50 mcg 或 2 單位 250/25 mcg)		
療程	持續治療	持續治療	持續治療	持續治療
每療程 花費	擬訂中	每 30 天藥費： 每次劑量 250/50 mcg：1,003 元 每次劑量 500/50 mcg：1,350 元	每 30 天藥費： 每次劑量 320/9 mcg：1,186 元	每 30 天藥費： 1,502 元
參考品建議理由（請打 勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓		✓
具間接比較 （indirect comparison）				
近年來，最多病人使用或使用 量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的首 選				
其他考量因素，請說明：			✓ ATC 前五碼同	
<p>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。</p>				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 103 年 7 月 29 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	PBAC 於民國 103 年 3 月公布評估報告，駁回 (rejected) fluticasone furoate/vilanterol 給付於慢性阻塞性肺病治療。主因考量在安全性部分，PBAC 不採納提案中認為「FF/VI 100/25 在安全性方面不劣於 FP/SAL 500/50」的宣稱。且 PBAC 認為，fluticasone furoate/vilanterol 在臨床上並未具有明確之臨床迫切需求 (unmet clinical need) 的地位，尤其考量到吸入型皮質類固醇 (ICS) 在 COPD 治療上易變的臨床地位。
NICE (英國)	至民國 103 年 7 月 29 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。

【潤娃 易利達 92/22 mcg 乾粉吸入劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 103 年 9 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。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

一、疾病治療現況

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

目前國際診治照護COPD之主要臨床指引，是由美國國家心肺及血液研究中心和世界衛生組織（WHO）共同進行的慢性阻塞性肺病全球倡議組織 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)，為增進對COPD的認識，減少 COPD 造成的傷害和死亡所發布的 GOLD 診療指引 (GOLD Guideline, updated 2014)。2014年版的GOLD診療指引對於COPD呼吸道阻塞狀況(severity of

airflow limitation in COPD)進行分類，將之分期為 GOLD 1 (mild)、GOLD 2 (moderate)、GOLD 3 (severe)、GOLD 4 (very severe)，測量方法是以肺量計測量吸入氣管擴張劑之後(post-bronchodilator)的第1秒用力吐氣量 (FEV₁)，分別介於 FEV₁≥80% predicted、50%≤FEV₁<80% predicted、30%≤FEV₁<50% predicted、和 FEV₁<30% predicted；此外，更新的治療準則並且建議根據症狀對生活品質的影響、呼氣氣流受阻嚴重度的風險、疾病急性惡化之風險等多層面向進行評估。此種分類方法結合共病症的評估，較過去僅使用呼氣氣流受阻程度作為分期標準的單維分期方式更能反映出COPD的複雜性 [1]。2014年全球慢性阻塞性肺病倡議組織 (GOLD) 依病人症狀多寡、肺功能狀況及急性惡化風險高低，將病人分為 A、B、C、D四個族群，對於穩定期COPD病人的類別定義及建議的起始藥品治療如下述 [1]：

A 群病人為低風險，輕度症狀。

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

B 群病人為症狀嚴重，但風險仍低。

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

C 群病人為症狀輕微，但急性惡化風險高。

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

D 群病人不但症狀嚴重，急性惡化風險亦高。

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

雙酯酶4抑制劑，或長效抗膽鹼藥品和長效乙二型交感神經刺激劑，或長效抗膽鹼藥品和磷酸雙酯酶4抑制劑；替代選擇可選擇carbocysteine，短效乙二型交感神經刺激劑和/或短效抗膽鹼藥品，或theophylline類藥品。

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

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

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

Fluticasone furoate/vilanterol（Relvar Ellipta）是每日給予1次的皮質類固醇/長效型乙二型交感神經刺激劑（ICS/LABA）複方吸入製劑，2014年全球慢性阻塞性肺病倡議組織（GOLD）更新版建議，對於患有重度或極重度氣流限制（FEV₁ < 50%）的慢性阻塞性肺病（COPD）患者以及過去1年內發作次數大於等於2次（或需要住院的發作次數大於等於1次）者而言，吸入型皮質類固醇/

長效型乙二型交感神經刺激劑的複方製劑可以作為一項維持療法 [1]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本評估藥品 vilanterol 22 mcg /fluticasone furoate 92 mcg inhalation powder 之藥物許可證資料為「慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療」及「降低有惡性病史之 COPD 惡化」(衛部藥輸字第 026318 號)。
2. Vilanterol 22 mcg/ fluticasone furoate 92 mcg 之 ATC code 為 R03AK10，屬於 adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics 類別，ATC 分類同屬於 R03AK 者且國內已上市、具相近治療地位者有 salmeterol/fluticasone (R03AK06) 及 formoterol/budesonide (R03AK07) 與本申請藥品同為 LABA/吸入型皮質類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 所組成的複方製劑。而本申請藥品 vilanterol 22 mcg /fluticasone furoate 92 mcg 與 salmeterol/fluticasone (R03AK06) [6,7]及 tiotropium HandiHaler (R03BB04) 有直接比較研究 [8]。
3. 以「COPD」或「慢性阻塞性肺部疾病」作為關鍵字於行政院衛生福利部食品藥物管理署網頁查詢，治療疾病之藥品成分有「salmeterol xinafoate」、「salmeterol xinafoate /fluticasone propionate」、「formoterol fumarate dihydrate」、「formoterol fumarate dehydrate /fudesonide」、「indacaterol maleate」、「ipratropium bromide」、「salbutamol」、「tiotropium」、「formoterol fumarate dehydrate & budesonide」、「glycopyrronium」及「roflumilast」、「glycopyrronium bromide/ indacaterol maleate」及「umeclidinium /vilanterol」等單複方藥品 (表三) [9]。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之主要藥品 [9-11]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件 ^a
R03AK06 Salmeterol/fluticasone	可逆性呼吸道阻塞疾病 (ROAD)之常規治療，包括適合使用支氣管擴張劑及皮質類固醇組合療	吸入劑	Accuhaler ^b Evohaler ^c	依我國 許可適 應症內 容

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

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

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

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件 ^a
	法之患有氣喘的兒童與成人。這可能包括：正在使用長效乙型作用劑(β-agonist)及吸入型皮質類固醇之有效維持劑量的患者。正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之患者。接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之患者。嚴重慢性阻塞性肺部疾病(FEV1<50% 預期值，FEV1/FVC<70%)之維持治療，包括慢性支氣管炎和肺氣腫。			
R03AK07 Formoterol/budesonide	氣喘適合使用類固醇及長效 β2 作用劑(β2-agonist)合併治療的支氣管氣喘(bronchial asthma)。慢性阻塞性肺部疾病患有較嚴重之慢性阻塞肺疾(FEV1 少於預測值之50%)及有反覆惡化病史，已定期使用長效型支氣管擴張劑而仍有嚴重症狀病患之治療。	吸入劑	Formoterol 4.5 mcg /80 mcg/dose budesonide; Formoterol 4.5 mcg /160 mcg/dose budesonide; Formoterol 4.5 mcg /320 mcg/dose budesonide;	依我國 許可適 應症內 容
R03BB04 Tiotropium	慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療。	口腔吸入劑	2.5mcg, solution for inhalation; or 18μG, inhalation power, hard capsule with handihaler device	依我國 許可適 應症內 容
R03BB06 Glycopyrronium bromide	慢性阻塞性肺疾之維持治療	吸入用膠囊劑	50 mcg/cap, inhalation powder hard capsules	依我國 許可適 應症內 容
R03AL01 Ipratropium/fenoterol	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	噴霧劑	Ipratropium 40 mcg/dose/ fenoterol 100 mcg/dose; Ipratropium 40 mcg/dose/ fenoterol 50 mcg/dose	依我國 許可適 應症內 容
R03AL02	支氣管痙攣併發中度到	口腔氣	Ipratropium 0.5 mg/dose/	依我國

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件 ^a
Ipratropium/ Salbutamol	重度之慢性阻塞性肺疾病，需一種以上支氣管擴張劑治療者。或用於治療阻塞性呼吸道疾病併發的可逆性支氣管痙攣，需要一種以上支氣管擴張劑治療者。	化噴霧劑 口腔吸入劑	Salbutamol 2.5 mg/dose; Ipratropium 20 mcg/dose/ Salbutamol 120 mcg /dose;	許可適應症內容
R03AL Umeclidinium /vilanterol	慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者之氣道阻塞症狀的維持治療	吸入劑	umeclidinium 55/vilanterol 22 mcg/dose	尚未收載
R03AL04 Glycopyrronium bromide/ indacaterol maleate	慢性阻塞性肺疾之維持治療	吸入劑	每粒膠囊含有 143 ug indacaterol maleate 相當 於 110 ug indacaterol，及 63 ug glycopyrronium bromide 相當於 50 ug glycopyrronium。	尚未收載
R03AC02 Salbutamol sulfate	支氣管氣喘、慢性阻塞性肺疾	吸入劑	50-400 mcg/dose 1.0 to 2.0 mg/mL	依我國許可適應症內容
R03AC12 Salmeterol xinafoate	治療可逆性呼吸道阻塞（包括夜間型氣喘及預防運動引起的支氣管痙攣）、特別是針對需長期接受經常性支氣管擴張劑治療的患者、這類患者亦須使用經常性且適當劑量的吸入性抗發炎劑（如皮質類固醇以及用於兒童的 sodium cromoglycate）或口服皮質類固醇。成人慢性阻塞肺部疾病（COPD）。	吸入劑	50 mcg/dose rotadisks 25 mcg/dose evohaler 50 mcg/dose accuhaler	依我國許可適應症內容
R03AC13 Formoterol fumarate dihydrate	治療可逆性呼吸道阻塞（包括夜間氣喘及預防運動引起的支氣管痙攣）。特別是針對需長期接受經常性支氣管擴張劑治療的患者。這類患者亦須使用經常性且適當劑量的吸入性抗發炎劑（如皮質類固醇及用於兒童的 sodium cromoglycate）或口服皮質類固醇。成人慢性阻塞肺部疾病（COPD）。及當氣喘患者使用適當	吸入劑	4.5 mcg/dose; 9.0 mcg/dose	依我國許可適應症內容

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件 ^a
	之類固醇治療後，尚無法獲得充分之控制時，用來解除其支氣管阻。			
R03AC18 Indacaterol maleate	慢性阻塞性肺疾之維持治療。	吸入劑	150 mcg/dose	依我國 許可適 應症內 容
R01 AX03 R03 BB01 Ipratropium bromide	支氣管痙攣併發中度到重度之慢性阻塞性肺疾病，需一種以上支氣管擴張劑治療者。或慢性阻塞性支氣管炎、支氣管氣喘。或用於治療阻塞性呼吸道疾病併發的可逆性支氣管痙攣需要一種以上支氣管擴張劑治療者。	口腔氣 化噴霧 劑、口腔 噴霧 劑、口腔 吸入劑 等	20 mcg/dose 等	依我國 許可適 應症內 容
R03DX07 Roflumilast	適用於重度慢性阻塞性肺疾(使用支氣管擴張劑後FEV1 低於預期數值的50%)，並伴隨頻繁惡化病史的成年慢性支氣管炎患者，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療。	膜衣錠	500 mcg/tab	尚未收 載

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR（加拿大）	至 2014 年 7 月 29 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	於 2014 年 3 月公告。
NICE（英國）	至 2014 年 7 月 29 日止查無資料。
其他實證資料	
SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。	於 2014 年 3 月 7 日公告。

	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 7 月 29 日止查無相關療效評估報告 (正進行評估中)。

(二)PBAC (澳洲)

評估報告日期: 2014 年 3 月

PBAC 駁回 (rejected) fluticasone furoate/vilanterol 給付於慢性阻塞性肺病治療。主因考量在安全性部分，PBAC 不採納提案中認為「FF/VI 100/25 microgram/actuation 在安全性方面不劣於 FP/SAL 500/50」的宣稱。且 PBAC 認為，fluticasone furoate/vilanterol 在臨床上並未具有明確之臨床迫切需求(unmet clinical need) 的地位，尤其考量到吸入型皮質類固醇在 COPD 治療上易變的臨床地位(the changing clinical place) [12]。

此份報告重點摘要如後 [12]。

廠商在此次申請要求有條件的將 fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 在 COPD 維持治療的用途上列為 PBS 給付用藥的提案，其用藥條件給付重點摘要如後：

- 針對雖然接受規律 β -2 促效劑支氣管擴張劑治療，但 FEV₁ 仍低於正常預測值 50%、有反覆發作的病史且仍有顯著症狀的 COPD 患者，作為症狀療法使用。
- 本提案根據成本最小化的原則，利用不劣性宣稱（與 fluticasone propionate/salmeterol 固定劑量複方劑進行比較）尋求使 FF/VI 列為有條件給付用藥的機會。
- PBAC 認為，如欲建議 FF/VI 成為有條件給付用藥，則限制條件內應納入一項聲明，明確表示病人不得同時使用 LABA 的單藥療法。
- PBAC 注意到藥品中的個別成分 fluticasone furoate 和 vilanterol 目前無法透過 PBS 開立。PBAC 注意到 fluticasone (採用 propionate 的型態) 目前為 PBS 的無條件給付用藥，且有多種劑量和多種吸入器的劑型。

PBAC評估結果 [12]

- PBAC 駁回本次要求將 fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 使用在 COPD 維持治療的用途上列為 PBS 給付用藥的提案。PBAC 不採納提案中認為「FF/VI 100/25 在安全性方面不劣於 FP/SAL 500/50」的宣稱。此外，PBAC 認為 COPD 患者對於 FF/VI 並未具有明確之臨床迫切需求的地位，尤其考量到吸入型皮質類固醇在 COPD 治療上易變的臨床地位。
- 針對FF/VI固定劑量複方劑（fixed dose combination, FDC）和同時給予藥品的兩種成分療法，PBAC未能評估兩者的相對療效。PBAC建議最好先對成分fluticasone furoate和vilanterol進行個別的評估，再針對固定劑量複方劑進行評估。
- PBAC 認為提案中所提之對照藥品（主要對照藥品為 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 固定劑量複方劑，次要比較藥品為 budesonide/formoterol 400/12 固定劑量複方劑）為合適的對照藥品。
- PBAC 認為提案中關於相對安全性的宣稱並無充分的佐證。PBAC 認為使用 FF/VI 時伴隨的心血管風險在安全性的比較上，是一項重要的疑慮。整體而言，PBAC 認為試驗時間過短，無法做出 FF/VI 100/25 在相對安全性上不劣於 FP/SAL 500/50 的結論。
- PBAC 提出數項與 FF/VI 固定劑量複方劑有關的安全性疑慮（如表四），包括：氣喘和 COPD 患者的用藥方式不同，對於同時患有氣喘和 COPD 的病人可能造成問題；固定劑量複方劑的兩種成分均未推出單方製劑；vilanterol 的長期安全性資料有限；在 COPD 患者中，近來已針對極長效型 LABA 提出心血管方面的疑慮，而且針對 ICS 用於 COPD 的用途，近來也已提出肺炎風險方面的關切。針對 ICS/LABA 固定劑量複方劑在 COPD 處置上持續演進的臨床地位，PBAC 係於此脈絡下對前述疑慮進行考慮 [12]。
- 另外，PBAC 再次針對「COPD 治療用吸入器(inhalers)商品名及種類為數眾多，可使處方醫師和病人混淆」的現象提出疑慮。PBAC 認同確實存在高品質用藥（quality use of medicines, QUM）的問題：此一潛在的混淆現象可能導致病人同時使用多種 LABA 並引起相關的臨床後果。
- PBAC 進一步注意到，目前在 COPD 維持治療的用途上，PBS 的給付用藥中已有另外兩種 ICS/LABA 固定劑量複方劑。PBAC 認為第 3 種 ICS/LABA 製劑的臨床需求仍不明，尤其考量到 FF/VI 的相對安全性疑慮，以及（更廣義而言）ICS 療法使用於 COPD 患者中的安全性 [12]。
- PBAC 已注意到並感謝 Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) 針對 ICS/LABA 製劑於 COPD 治療中的臨床地位所提出的看法。

表四 臨床試驗中，主要不良事件整理 (HZC113107試驗) [7, 12]

不良反應事件種類	FF/VI (N= 266) n (%)	FP/SAL (N=262) n (%)	RR (95% CI)
任何不良反應事件	73 (27.4)	68 (26.0)	1.06 (0.80 to 1.40)
因不良事件而停藥 或中斷治療	6 (2.3)	3 (1.1)	1.97 (0.50 to 7.80)
非致命性嚴重不良 事件	6 (2.3)	3 (1.1)	1.97 (0.50 to 7.80)
藥品相關不良事件 反應	4 (1.5)	9 (3.4)	0.44 (0.14 to 1.40)
Adverse events of special interest			
與心血管相關不良 反應事件	9 (3.4)	1 (0.4)	8.87 (1.13 to 69.48)
Local steroid effects	3 (1.1)	10 (3.8)	0.30 (0.08 to 1.06)
肺炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0.49 (0.05 to 5.40)

(三)NICE (英國)

至 2014年7月29日止查無相關療效評估報告。而2013年6月，NICE發表一份關於 fluticasone furoate/vilanterol 之證據摘要報告('Evidence summaries: new medicines') (ESNM21)，重點摘要如後 [13]。

主要結論

由於此份評估報告的時間點，fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta)，正提出上市核准申請，針對於接受規律支氣管擴張劑治療時仍會發作的慢性阻塞性肺病 (COPD) 成年患者身上作為症狀療法使用。因評估當時尚無已發表之對 fluticasone furoate/vilanterol 和 COPD 的其他已上市療法進行比較的試驗結果文獻，因此難以評估其於英國健保 (NHS) 中的治療地位 [13]。

在英國國內約有 90 萬人已診斷出 COPD，且估計還有 200 萬人的 COPD 未獲得診斷[12]。COPD 會引起症狀、失能並導致生活品質下降，而這些狀況對於藥品療法以及其他對氣流阻塞影響有限或無影響的療法仍可能產生療效反應 [13]。COPD 可能經常發作，且發作時症狀會迅速、持續惡化，程度會超過一般平日的

波動 [13]。

英國 NICE 在 COPD 治療指引(NICE clinical guideline 101, June 2010)中，針對的 COPD 定義為[14]：

- 氣流阻塞乃定義為 FEV₁/FVC 比偏低 (FEV₁ 代表一秒用力呼氣量，FVC 代表用力肺活量)，例如 FEV₁/FVC 比低於 0.7。
- 若 FEV₁ 為預測正常值的 $\geq 80\%$ ，則只有在出現呼吸道症狀 (如喘不過氣或咳嗽) 時方可給予 COPD 的診斷。

根據NICE在COPD治療指引中，氣道阻塞嚴重性的分期，定義如表五^d [14]。

表五 有關COPD病人氣道阻塞嚴重性的分期 [14]

氣道阻塞嚴重性的分期 (severity of airflow obstruction)		
Post-bronchodilator FEV ₁ /FVC	FEV ₁ % predicted	Post-bronchodilator
小於 0.7	大於等於80%	Stage 1: Mild ^a
小於 0.7	50至79%	Stage 2: Moderate
小於 0.7	30至49%	Stage 3: Severe
小於 0.7	小於30%	Stage 4: Very severe ^b
Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV ₁ , forced expired volume in 1 second; FVC, forced vital capacity.		
^a Symptoms should be present to diagnose COPD in people with mild airflow obstruction.		
^b Or FEV ₁ <50% with respiratory failure.		

NICE 診療指引建議穩定型 COPD 時可使用下列吸入型療法[14]，在主要藥品治療部分中包括 fluticasone furoate/vilanterol 可能具有的治療地位有關的重要建議摘要如後 [14]：

- 必要時給予的短效型支氣管擴張劑，應作為緩解呼吸困難及運動能力受限時的初始經驗療法。
- 在必要時雖已使用短效型支氣管擴張劑，但仍有呼吸困難症狀或 COPD 發作的穩定型 COPD 患者中，則提供下列療法作為維持治療：
 - 若 FEV₁ 為預測值的 $\geq 50\%$ ：使用一種長效乙二型交感神經刺激劑 (LABA) 或一種長效型蕁毒鹼拮抗劑 (LAMA)
 - 若 FEV₁ 為預測值的 $< 50\%$ ：使用一種 LABA 和 1 種吸入型皮質類固醇 (ICS) 的複方吸入劑，或 1 種 LAMA。
- 在雖已接受 LABA 的維持治療，但仍有呼吸困難症狀或 COPD 發作，且 FEV₁ 為預測值的 $\geq 50\%$ 的穩定型 COPD 患者中：

^d 註：此分期與 GOLD 2014 版之分期幾近相同。

- 考慮使用一種 LABA 和 1 種 ICS 的複方吸入劑。
- 在病人拒絕使用或無法耐受 ICS 的情況下，考慮以 1 種 LAMA 併用 1 種 LABA。
- 在雖已使用 1 種 LABA 和 1 種 ICS 的複方劑但仍有呼吸困難症狀或 COPD 發作的 COPD 患者中，無論其 FEV₁ 多高，都應於原來的 LABA/ICS 複方劑之外添增 1 種 LAMA。
- 在雖已接受 LAMA 的維持治療，但仍有呼吸困難症狀或 COPD 發作的穩定型 COPD 患者中，無論其 FEV₁ 多高，都可考慮於原來的 LAMA 之外添增 1 種 LABA 和 1 種 ICS 的複方吸入劑。
- 選擇藥品時應考量病人的症狀反應與偏好，以及藥品減少 COPD 發作的能力、其副作用和費用。

相關實證回顧整理 [13]

此篇證據回顧的依據為：3 項針對 fluticasone furoate/vilanterol 治療慢性阻塞性肺病（COPD）之用途提供最佳已發表證據且已完整發表的隨機分派對照試驗（RCTs）。其中，Dransfield 等人（2013）曾發表下列 2 試驗的結果 [15]：2 項探討使用 fluticasone furoate/vilanterol 複方製劑（fluticasone furoate 有 3 種不同的劑量）是否能比單用 vilanterol 的情況，可以減少更多 COPD 發作事件之為期 52 週、隨機、雙盲、平行分組試驗。

此篇證據回顧所納入的另 1 項隨機對照試驗（Kerwin 等人，2013）則在 COPD 患者中[16]，對 2 種不同劑量的 fluticasone furoate/vilanterol、相同劑量強度的個別成分以及安慰劑進行比較。兩項共同主要療效評估指標為第 168 天時的加權平均 FEV₁（1 秒用力呼氣量；用藥後 0 至 4 小時），以及第 169 天時波谷 FEV₁（用藥後 23 至 24 小時）相較於基期的變化。有另 1 項試驗（Martinez 等人，2013）採用與 Kerwin 等人（2013）相同的設計，但由於研究方法上的理由而無法對 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 的結果進行統計分析 [17]。

另一項相關的第 3 期試驗已經完成，但結果尚未完整發表（試驗參照號碼：NCT01342913）。這項試驗針對 COPD 患者，於 12 週治療期內，評估 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 每日一次相較於 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mcg（Seretide 500 Accuhaler）每日兩次的 24 小時肺量計（FEV₁）效果 [13]。

Fluticasone /vilanterol 與單方製劑 vilanterol 25 micrograms 直接比較 (Dransfield et al. [2013]) [15]

此試驗包括 2 項同時進行、完全相同、為期 52 週的隨機、雙盲、平行分組試驗。

- I. 試驗族群：試驗 1 有 1622 名成人，試驗 2 有 1633 名成人。試驗 1 包括 15 個國家的 167 處試驗單位，試驗 2 包括 15 個國家的 183 處試驗單位。受試者為 ≥ 40 歲（平均 64 歲）、患有 COPD（給予支氣管擴張劑後 $FEV_1 \leq$ 預測值的 70%，平均範圍為 44.3% 到 46.4%，且 FEV_1/FVC [用力肺活量] 比 ≤ 0.7 ）、過去 1 年內至少發生 1 次需要以全身性或口服型皮質類固醇、抗生素治療或需要住院的 COPD 發作事件，且抽菸經驗 ≥ 10 包-年。
- II. 藥品使用組別比較及分派方式：受試者以大約相同的人數被隨機分派至 4 種療法方式（均以乾粉吸入器 Ellipta inhaler 每天早上使用 1 次）：
- Fluticasone furoate 50 micrograms (emitted dose 44 micrograms)/vilanterol 25 micrograms (emitted dose 22 micrograms)
 - Fluticasone furoate 100 micrograms (emitted dose 92 micrograms)/vilanterol 25 micrograms (emitted dose 22 micrograms)
 - Fluticasone furoate 200 micrograms (emitted dose 184 micrograms)/vilanterol 25 micrograms (emitted dose 22 micrograms)
 - Vilanterol 25 micrograms (emitted dose 22 micrograms)

療效評估指標結果：

- 主要療效評估指標為中度和重度 COPD 發作的年發生率。中度發作乃定義為需要以口服型皮質類固醇及/或抗生素治療的 COPD 症狀惡化，而重度發作乃定義為需要住院者。
- 次要和其他評估指標包括：首次出現中度或重度發作前所經時間、重度發作的年發生率、夜間因症狀而甦醒的次數，以及呼吸困難分數。具體的安全性評估指標包括血液學和臨床檢查項目、骨折和經臨床上確診之肺炎的發生率。兩試驗會分開接受分析，也會在一項預定的彙整分析中接受分析（對象為意圖治療族群）。

主要結果（表六）：

Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 的中度和重度 COPD 發作平均年發生率為 0.81 [14]，而單用 vilanterol 25 mcg 為 1.11。年發生率比為 0.7（95% 信賴區間 [CI] 為 0.6 到 0.8），相對降幅為 30% [14]。

表六 療效評估結果整理 [13, 15, 18]

	給予 1 日 1 次的 fluticasone furoate/vilanterol (mcg)			1 日 1 次的 vilanterol 25 mcg
	50/25	100/25	200/25	
療效 (ITT population)	人數=820	人數=806	人數=811	人數=818
主要療效指標				

中度和重度COPD發作的年發生率; LS mean yearly rate	0.93	0.81	0.85	1.11
LS mean yearly RR for moderate and severe exacerbations (95% CI) compared with vilanterol alone	0.8 (0.7 to 1.0), p=0.014	0.7 (0.6 to 0.8), p<0.0001	0.8 (0.7 to 0.9), p=0.0003	-

Fluticasone /vilanterol 與單方製劑 vilanterol 25 micrograms、fluticasone 或安慰劑組之直接比較 (Kerwin et al. [2013]) [16]

設計：24 週、雙盲、安慰劑對照隨機分派研究 [16]。

族群：9 個國家中的 1030 名成人，年齡為 ≥ 40 歲（平均 63 歲）、患有 COPD（給予支氣管擴張劑後 $FEV_1 \leq$ 預測值的 70%，平均範圍為 46.9% 到 49.9%，且 FEV_1/FVC 比 ≤ 0.7 ）、抽菸經驗 ≥ 10 包-年，且修訂版醫學研究會呼吸困難量表（Modified Medical Research Council Dyspnea Scale）分數 ≥ 2 分。受試者不需要有 COPD 發作的病史，但約有 4 分之 1 的受試者在進入試驗前 1 年內曾發生至少 1 次 COPD 中度發作（需要以口服型皮質類固醇及/或抗生素治療，但無須住院），且約有 7% 曾發生至少 1 次重度發作（需要住院）。

藥品使用組別比較及分派：受試者以大約相同的人數被隨機分派至 5 種療法方式（均以乾粉吸入器 Ellipta inhaler 每天早上使用一次）：

- Fluticasone furoate 50 micrograms (emitted dose 44 micrograms)/vilanterol 25 micrograms (emitted dose 22 micrograms)
- Fluticasone furoate 100 micrograms (emitted dose 92 micrograms)/ vilanterol 25 micrograms (emitted dose 22 micrograms)
- Fluticasone furoate 100 micrograms (emitted dose 92 micrograms)
- Vilanterol 25 micrograms (emitted dose 22 micrograms)
- 安慰劑組

療效評估指標

有 2 項共同主要療效評估指標：第 168 天時的加權平均 FEV_1 （用藥後 0 至 4 小時），以及第 169 天時波谷 FEV_1 （用藥後 23 至 24 小時）相較於基期的變化。主要分析是以意圖治療族群為對象，且作者將意圖治療族群分成預設的 2 個層級，以避免由於可能進行的配對比較甚多而偶然產生的假性統計上顯著發現：

- 第 1 級分析包含 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 和 vilanterol 25 mcg 之間在共同主要評估指標上的 6 項關鍵比較。
- 該研究只有當第 1 級內所有比較都達到統計上顯著時，才會接著進行第 2

級分析（包含 fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg 的相關比較）。結果第 1 級分析並未滿足預定的條件，因此第 2 級方面並未進行正式統計檢定。

- 次要和其他預後指標包括：呼吸困難分數、夜間甦醒次數以及其他症狀相關評估指標的變化，但分析中採用的統計階層意味著無法從這些預後指標的結果推論出統計顯著性。

結果

Kerwin 等人（2013）發現 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 在治療 24 週後改善用藥後加權平均 FEV₁（173 ml，95% CI：123 到 224 ml，p<0.001）和波谷 FEV₁（115 ml，95% CI：60 到 169 ml，p<0.001）的效果上，在統計上顯著優於安慰劑。不過，波谷 FEV₁ 在 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 和 vilanterol 25 mcg 之間並無統計上顯著的差異（48 ml，95% CI：-6.0 到 102 ml，p=0.082）

臨床效果整理 (Clinical effectiveness)

針對臨床效果相關證據的討論乃著重於 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg，因為這是已經提出上市核准申請的劑量。在其預定的彙整分析中，Dransfield 等人（2013）發現 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 的中度和重度發作平均年發生率為 0.81 [15]，而單用 vilanterol 25 mcg 為 1.11。年發生率比為 0.7（95% 信賴區間 [CI] 為 0.6 到 0.8），相對降幅為 30%。NICE 診療指引認為發作風險相對下降 ≥20% 即具有臨床意義。此劑量的 fluticasone furoate/vilanterol 也使首次中度或重度發作前所經時間相較於單用 vilanterol 25 mcg 組延長（hazard ratio：0.8，95% CI：0.7 到 0.9，p=0.0002）[15]。不過，試驗結果並未顯示 fluticasone furoate/vilanterol 可使重度發作（需要住院的發作）的平均年發生率相較於單用 vilanterol 25 mcg 組下降（rate ratio：0.9，95% CI：0.6 到 1.4，p=0.695）。

相較於單用 vilanterol 25 mcg 組，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 也能在夜間甦醒次數（平均差異：-0.08，95% CI：-0.12 到 -0.03，p=0.0012）和呼吸困難（平均差異：-0.09，95% CI：-0.014 到 -0.05，p<0.0001；此分數的範圍為 -2 到 +2，-2 代表「遠比平常少」，+2 代表「遠比平常多」）方面帶來統計上顯著的改善效果 [15]。

Kerwin 等人（2013）發現 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 在治療 24 週後改善用藥後加權平均 FEV₁（173 ml，95% CI：123 到 224 ml，p<0.001）和波谷 FEV₁（115 ml，95% CI：60 到 169 ml，p<0.001）的效果上，在統計上顯著優於安慰劑。不過，波谷 FEV₁ 在 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 和 vilanterol 25 mcg 之間並無統計上顯著的差異（48 ml，95% CI：-6.0 到 102 ml，p=0.082）[16]。

另 1 項由 Martinez 等人進行的試驗 (2013) [17] 採用與 Kerwin 等人 (2013) 類似的設計 [16]，目的是以 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 和 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 與其個別成分和安慰劑進行多重統計比較 [17]。作者採用與 Kerwin 等人 (2013) 相近的統計分析階層 (第 1 階段時包含對 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 的比較分析)。由於並未滿足預定的條件，因此並未進行第 2 階段 (包含 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 的相關比較)。

安全性

針對 Dransfield 等人之隨機分派研究 (2013) 所進行的彙整分析顯示，接受 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 治療的病人中有 7.7% 發生導致病人停止參與或退出試驗的不良事件，而接受 vilanterol 25 mcg 治療者則為 5.5%。與關於 COPD 的 NICE 診療指引所注意到的內容相同的是，長期使用吸入型皮質類固醇會帶來特定某些風險。肺炎和骨頭疾患 (包括骨折) 等局部皮質類固醇副作用在 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內的發生率高於 vilanterol 組。

Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內有 6 例非創傷性骨折 (0.74%)，而 vilanterol 組內則有 2 例 (0.24%)。Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內的肺炎發生率約為 vilanterol 組的 2 倍 (6.3% 比上 3.3%)。此外，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內有 3.1% (25/806) 的病人發生必須住院的肺炎，而 vilanterol 25 mcg 組內則為 0.98% (8/818)。Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內有 1 例致死的肺炎相關不良事件，而 vilanterol 25 mcg 組內則無。在 COPD 患者中使用吸入型皮質類固醇所伴生的肺炎或其他下呼吸道感染潛在風險，先前已由藥品暨醫療產品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 加以闡明。

在 Kerwin 等人 (2013) 的試驗中 [16]，接受 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 和安慰劑治療的病人中，有相同的比例曾發生導致病人停止參與或退出試驗的不良事件 (9%)。肺炎在 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內的發生率為 2%，在安慰劑組內為 1%。

相關實證等級及研究限制 (evidence strengths and limitations)

Kerwin 等人 (2013) 證實在 COPD 患者中最長使用 24 週時，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 比安慰劑更能對肺功能 (以波谷 FEV₁ 作為指標) 產生有利的影響 [16]。不過，NICE 診療指引認為 COPD 治療之 FEV₁ 的最小臨床重要差異為 100 ml [14]，而該等差異的 95% 信賴區間下限並未達到此門檻。

關於 COPD 的 NICE 診療指引建議，支氣管擴張劑治療的有效性不應單以肺功能作為評估指標，而應包含其他多種指標，例如症狀、日常活動、運動耐力及症狀

緩解速度的改善狀況。Dransfield 等人 (2013) 證實相較於單用 vilanterol 25 mcg 組, fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 可使中度和重度發作的年發生率下降, 亦可延長首次中度或重度發作前所經時間, 但無法降低必須住院之 COPD 發作的發生率 [15]。Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 可對症狀指標 (夜間甦醒次數和呼吸困難分數) 帶來統計上顯著的效益, 但在絕對數值上差異甚小且臨床意義不明。Kerwin 等人 (2013) 也評估了對呼吸困難的影響, 但觀察到的差異小於最小臨床重要差異, 因此結果無法進行統計評估 [16]。

Dransfield 等人 (2013) 和 Kerwin 等人 (2013) 的試驗還有數項研究方法上的限制性, 會影響這些試驗在評估 fluticasone furoate 合併 vilanterol 療法於 NHS 中的治療地位時的能力 [15, 16]。Dransfield 等人 (2013) 的試驗為何對 1 種常見病症進行 2 項同時進行、完全相同的試驗, 且採用試驗中心數目相對於招募病人人數偏多的設計 (使得每 1 個中心僅招募少量病人), 其背後的原理仍不明 [15]。主要評估指標有 1 部分會受到當地的實務做法影響 (是否開始使用全身性皮質類固醇或抗生素, 或住院), 而實務做法可能會因試驗單位而異 [13]。所有試驗中的對照藥品都是安慰劑或 vilanterol 25 mcg, 而非已獲准用於 COPD、已有許多使用經驗的複方療法或單藥單方療法。

由於此份評估報告 (ESNM21) 的時間點, 有 1 項尚未完整發表的試驗 (試驗參照號碼: NCT01342913) 對 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 每日 1 次療法和 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mcg (Seretide 500 Accuhaler) 每日 2 次療法進行了比較。此試驗的長度相對較短 (12 週), 且測量的是疾病導向預後 (24 小時肺量計效果 [FEV₁]), 因此將使試驗可推導出的結論受到限制 [13]。

(四) 其他實證資料

● 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

評估日期: 2014 年 3 月 7 日 [19]

主要結論

1. 建議收載 fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta®)^c 於蘇格蘭地區且需限於特定條件使用 (NHS Scotland)。
2. 蘇格蘭藥品委員會 (SMC) 核准於特定條件使用:

^c Indication under review: symptomatic treatment of adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) <70% predicted normal (post-bronchodilator) with an exacerbation history despite regular bronchodilator therapy.

- 限用於重度 COPD 患者 (FEV₁ 小於正常預測值的 50%)
3. 在相對療效比較部分，在 1 項試驗曾針對 fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mcg 相較於 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mcg 的療效提供數據，結果在 24 小時加權平均的肺量計 (FEV₁) 於治療 12 週後相較於基期波谷值的變化上，並未發現兩療法之間有統計上顯著的差異。

慢性阻塞性肺病 (COPD) 主要是由吸菸所引起，其特色為出現不完全可逆且經常引起 COPD 發作 (症狀迅速、持續惡化，程度會超過一般平日的波動) 的氣流阻塞。在蘇格蘭，還有另外兩種 ICS/LABA 複方吸入劑獲准用於治療 COPD (fluticasone propionate/salmeterol [Seretide Accuhaler[®]] 以及 budesonide/formoterol fumarate dihydrate [Symbicort Turbohaler[®]])。這兩種製劑皆已獲得蘇格蘭藥品委員會 (SMC) 核准，可用於重度 COPD 患者 (FEV₁ 小於正常預測值的 50%)，而 fluticasone propionate/salmeterol 則不建議使用於 FEV₁ 落在正常預測值的 50% 到小於 60% 之間的 COPD 患者。英國 NICE 的指引建議，當 FEV₁ 小於 50% (且雖然已於需要時給予短效型支氣管擴張劑，但仍有 COPD 發作事件或持續喘不過氣的症狀) 時，應給予 ICS 和 LABA 的複方吸入劑 [14]。當 FEV₁ ≥ 50% 時，治療方式應為單用 LABA 或長效型葷毒鹼拮抗劑 (LAMA)；然而，如果雖已給予 LABA 的維持治療卻持續有 COPD 發作事件或喘不過氣的症狀，則應考慮使用 ICS/LABA 的複方吸入劑。NICE 建議利用吸入支氣管擴張劑後測得之 FEV₁ 相較於正常預測值的比例來診斷 COPD [13]。對吸入支氣管擴張劑之前和之後測得的 FEV₁ 預測值比例進行比較的試驗顯示，吸入支氣管擴張劑後的 FEV₁ 會比吸入前的 FEV₁ 高出約 4 至 8% [16, 17, 20, 21]。

在 1 項試驗曾針對 fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mcg 相較於 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mcg 的療效提供數據，結果在 24 小時加權平均 FEV₁ 於治療 12 週後相較於基期波谷值的變化上，並未發現兩療法之間有統計上顯著的差異 [19]。

在 2 項試驗曾針對多種劑量的 fluticasone furoate/vilanterol 療法和單用 vilanterol 22 mcg 的療法，比較其中度/重度發作的年發生率。雖然單用 vilanterol 尚未取得上市核准，但歐洲藥品管理局 (EMA) 仍認可其為合適之對照藥品 [19]。

彙整分析 (以及其中 1 項試驗) 顯示，兩療法在中度/重度發作的發生率上有統計上顯著的差異，且以 fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mcg 組優於 vilanterol 22 mcg 組。不過，EMA 注意到 fluticasone/vilanterol 92/22 mcg 和 vilanterol 22 mcg 之間每年 0.3 件中度/重度 COPD 發作的差異 (彙整分析中的數據) 乃低於臨床上有意義的差異 (每年 1 件)。但此差異與近期一篇 Cochrane 回顧 (並未納入任何 fluticasone furoate/vilanterol 試驗) 所通報的、ICS/LABA 複方吸入劑和單用

LABA 之間在年發作率上的差異相近 [22]。整體而言，EMA 認為在中度 COPD 發作事件上，fluticasone furoate/vilanterol 92/22 mcg 相較於 vilanterol 22 mcg 所帶來的影響具有臨床意義，但該等影響對於重度 COPD 發作事件而言在統計上或臨床上皆無意義 [19]。

所有試驗都要求病人完成導入期 (run-in period)，並於導入期內評估病人對治療的服藥配合度 (adherence)。因此只有確實配合使用吸入治療的病人才會納入試驗之中，故臨床實務上的療效可能會有別於試驗中的療效。HZC112206 [16] 和 HZC112207 號試驗 [17] (為期 24 週，安慰劑對照之第 3 期臨床研究) 由於並未要求病人在進入試驗時須有 COPD 發作的病史，因此對於該試驗所探討的適應症而言，適切性較低 [16, 17]。目前在治療長度超過 12 週的條件下，並無以已核准劑量之 ICS/LABA 複方吸入劑作為基準的比較性數據。此外在治療長度超過 1 年的條件下，也缺乏療效或安全性數據 [19]。

與其他 ICS/LABA 複方吸入劑比較後得到的療效及安全性數據目前仍相當有限。提案廠商納入了貝氏階層式多重比較統合分析 (mixed treatment comparison, MTC)，以於 3 項評估指標上提供相較於 budesonide/formoterol fumarate dihydrate 和 fluticasone propionate/salmeterol 的相對療效數據。主要療效評估指標為 FEV₁ 相較於基期的變化，而次要評估指標為中度/重度 COPD 發作的年發生率，以及聖喬治呼吸問卷 (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) 總分[§]相較於基期的變化。報告中提到以住院天數、年齡、性別、抽菸史、COPD 發作史和基期時的 FEV₁ 預測值比例作為共變項的分析結果 [19]。FEV₁ 的多重比較統合分析涵蓋 28 項試驗、COPD 發作率的多重比較統合分析涵蓋 15 項試驗，而 SGRQ 的多重比較統合分析則涵蓋 20 項試驗。廠商提案中的 COPD 發作率多重比較統合分析，僅收錄於納入條件中規定受試者必須有 COPD 發作病史的試驗，但此限制條件並未套用於其他評估指標上。在所有的多重比較統合分析中，不同試驗在基期特性和共通對照組的評估指標上都有差異。比較結果顯示：在 FEV₁ 和 SGRQ 相較於基期的變化上，fluticasone furoate/vilanterol 大致上都與 fluticasone propionate/salmeterol 和 budesonide/formoterol fumarate dihydrate 相當。不過在中度/重度 COPD 發作的年發生率此項評估指標上存在相當程度的不確定性，而無法得出結論。無論在試驗的納入條件或 FEV₁ 評估指標中，在多重比較統合分析比較中均未區分使用支氣管擴張器之前或之後的 FEV₁。此外，並未進行不良事件發生率的比較 [19]。

整體而言，在接受 fluticasone furoate/vilanterol 治療的 COPD 患者中可以觀察到肺炎案例 (以及住院的肺炎案例) 增加的現象 (相對於單用 vilanterol 而言)，且部分事件最後導致病人死亡。在這類病人中，肺炎的危險因子包括：目前為吸菸

[§] St George's Respiratory Questionnaire，一種健康相關生活品質的指標

者、先前有肺炎病史、身體質量指數 $<25 \text{ kg/m}^2$ ，以及 FEV_1 小於預測值的 50% [23]。在比較 ICS/LABA 複方吸入劑和單用 LABA 的 Cochrane 回顧中，肺炎的 odds ratio 為 1.55（95% CI 為 1.2 到 2.01），且追蹤時間中位數為 1 年 [22]。作者做出下列結論：有中等品質的研究證據顯示接受 ICS/LABA 治療時肺炎發生風險較高。

根據蘇格蘭藥品委員會所諮詢的臨床專家認為：相較於每天給予 2 次的對照藥品，病人對每天給予 1 次的 fluticasone furoate/vilanterol 療法接受度可能較高；臨床專家並指出其治療地位可能在其他藥品服藥配合度 (compliance) 不佳的情況之下替代選項。不過，由於試驗採用雙盲設計，因此無法對此進行評估 [19]。

● 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：慢性阻塞性肺病 (COPD) 病人
Intervention	吸入型 fluticasone furoate/vilanterol
Comparator	無設限
Outcome	波谷一秒用力呼氣容積 (波谷 FEV_1 [trough EFV_1]) 的平均值、或相較於基期的變化、中度/重度發作的發生率、SGRQ 總分相較於基期的變化及安全性等。
Study design	隨機分派試驗、系統性文獻回顧文獻及統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 8 月 05 日，以 (Fluticasone furoate/vilanterol and chronic obstructive pulmonary disease and randomized)^h 做為關鍵字進行搜尋。

^h ("fluticasone furoate"[Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate"[All Fields]) AND ("vilanterol"[Supplementary Concept] OR "vilanterol"[All Fields]) AND ("pulmonary disease,

(2) 搜尋結果

在結果部分，針對「慢性阻塞性肺病 (COPD)」部分搜尋，在相對療效部分，主要包括與單方vilanterol或fluticasone furoate直接比較研究 [16, 17] 及2項第3期臨床試驗針對COPD病人，每日投予1次吸入型fluticasone furoate/vilanterol分別與每日兩次fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg (Seretide250 Accuhaler)、fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mcg (Seretide 500 Accuhaler) 或1項與tiotropium 18 mcg的安全與療效評估 [7, 8, 23]。因單方vilanterol直接比較研究結果部分在前段章節已整理，所以，本段章節的整理著重在fluticasone propionate/salmeterol或與tiotropium 18 mcg之直接比較的研究。

■ 與fluticasone propionate/salmeterol 250/50直接比較的研究

Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients [6]

試驗設計 [6]

共有3項試驗皆為12週、隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、平行分組的比較性試驗。試驗1是在2011年3月18日和12月14日間，於6個國家（捷克共和國、德國、波蘭、羅馬尼亞、俄羅斯、美國）的51處中心進行。試驗2是在2011年3月18日和2012年1月26日間，於5個國家（義大利、南非、西班牙、烏克蘭、美國）的48處中心進行。試驗3是在2012年10月15日和2013年6月17日間，於5個國家（德國、羅馬尼亞、俄羅斯、烏克蘭、美國）的68處中心進行[6]。

在各試驗中，符合資格的病人都會先進入為期2週的單盲安慰劑導入期；若滿足試驗條件，就會以1:1的比例被隨機分派至每天早上以ELLIPTA®乾粉吸入器給予fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 mcg 1次的療法（100/25 mcg的劑量強度代表乾粉吸入器送出的藥量為92 mcg的FF和22 mcg的VI），或每天以Diskus/Accuhaler™給予fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 250/50 mcg兩次的療法（均給予12週）。病人會根據可逆性（吸入4次albuterol的10至15分鐘後，FEV₁比用藥前數值上升≥12%且上升≥200 mL）接受分層。病人對試驗治療的服藥配合度乃藉由檢視吸入器上的劑量計數器評估。

chronic obstructive"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

在試驗期間向病人供應開放標示 albuterol，作為緩解症狀之用途。試驗中可使用穩定劑量之 ipratropium 與化痰劑，亦可接受每日時數 ≤ 12 小時的氧氣療法。

療效評估

主要療效評估指標為 0 至 24 小時加權平均 FEV₁ 相較ⁱ於基期波谷值的變化在治療組之間的差異^j。基期波谷 FEV₁ 是在第 1 天（即導入期結束時）用藥前 30 分鐘和 5 分鐘時之 FEV₁ 測量值的平均。第 84 天時，加權平均 FEV₁（wmFEV₁）則是由用藥前 5 分鐘及用藥後 5、15、30、60 分鐘和 2、4、6、8、12、13、14、16、20、24 小時之測量值算出。次要療效評估指標為第 1 天藥效出現前所經時間（定義為用藥後最初 4 小時內，FEV₁ 相較於基期上升 100 mL 前所經過的時間）。試驗 3 還額外納入 1 項次要評估指標：12 週後波谷 FEV₁ 相較於基期的變化。其他療效評估指標為：第 84 天時 FVC 相較於基期的變化、FEV₁ 上升 100 mL 的病人比例，以及（試驗 1 和試驗 2 才有）第 84 天時的用藥前吸氣量（inspiratory capacity, IC），和救援藥品（albuterol）用量 [6]。

結果 [6]

主要療效評估指標

在全部 3 項試驗中和彙整分析中，相較於基期波谷數值，FF/VI 100/25 mcg 組和 FP/SAL 250/50 mcg 組的 0 至 24 小時加權平均 FEV₁（wmFEV₁）都獲得改善（表七及表八）。在試驗 1 中，FF/VI 和 FP/SAL 的治療差異達到統計上顯著（80 mL； $p < 0.001$ ）。在試驗 2 和試驗 3 中，差異（分別為 29 mL 和 25 mL）均未達到顯著（ $p = 0.267$ ； $p = 0.137$ ）。在全部 3 項試驗的彙整分析中可以發現小幅度但統計上顯著的治療差異：41 mL，且 $p < 0.001$ 。試驗 2 和試驗 3 主要治療比較結果未達到顯著的現象，代表在這些試驗中無法推論其他評估指標也會達到顯著性（彙整數據的分析是在事後進行，並未接受任何檢定階層的处理）。第 84 天用藥後 0 至 4 小時、0 至 12 小時以及 12 至 24 小時的加權平均 FEV₁（wmFEV₁）顯示，試驗 1 中 FF/VI 和 FP/SAL 在所有指標上都有顯著差異，而彙整分析中只在 0 至 4 小時和 0 至 12 小時上才有顯著差異。針對全部 3 項試驗中於第 84 天 24 小時內記錄到的 FEV₁ 指標，進行比較後得到的結果顯示：FF/VI 在肺功能上至少與 FP/SAL 相當[6]。

次要療效評估指標

在全部 3 項試驗中，藥效出現（相較於基期上升 ≥ 100 mL）前所經時間中位數在 FF/VI 組內為 15 到 16 分鐘，在 FP/SAL 組內為 15 到 30 分鐘。彙整數據方面，藥效出現前所經時間中位數在 FF/VI 組內為 15 分鐘，在 FP/SAL 組內為 19 分鐘。藥效出現前所經時間的差異只在試驗 1（ $p = 0.012$ ）和彙整數據（ $p = 0.018$ ）中達

ⁱ此加權平均 FEV₁ 的計算方式如下：先算出用藥後 24 小時內的曲線下面積（AUC），再除以 24 小時。

^j雖然 FEV₁ AUC 的數值通常表示為 L*hr 或 mL*hr，但此加權平均法可讓結果表示為單一 FEV₁ 數值。

到統計上顯著 [6]。

在試驗 3 中，治療 12 週後的波谷 FEV₁ 在 FF/VI 治療組和 FP/SAL 治療組之間並無統計上顯著的改善 (p=0.089) [6]。

討論

- 試驗 1 中觀察到的 24 小時肺功能改善現象以及 FF/VI 100/25 mcg 較佳的現象在臨床上和統計上都達到顯著，而且伴隨 FEV₁ 較快速上升的現象。試驗 2 和試驗 3 中觀察到的治療差異在數值上是以 FF/VI 100/25 mcg 優於 FP/SAL 250/50 mcg，但並未達到臨床或統計上顯著。儘管 FF/VI 100/25 mcg 的治療效果在彙整分析中達到統計上顯著，但該試驗認為這可能是樣本數較大所致，因為該試驗不覺得差異的點估計值具有臨床意義。兩種療法的服藥配合度皆良好，且整體而言安全特性相近 [6]。
- 對 3 項試驗收集到的所有數據進行仔細分析後，並未發現試驗族群之間有任何差異（無論整體而言或區分治療組）可輕易解釋不同試驗在主要評估指標分析的結果上為何有差異。結果的差異也並非病人服藥配合度不佳所致，因為服藥配合度已利用劑量計數器評估，而且在全部 3 項試驗中皆為良好。該試驗的結論認為：針對所觀察到的差異，最可能合理的解釋是不同試驗之間自然存在的變異性 [6]。
- 臨床試驗中的病人對藥品的服藥配合度通常很高，而此 3 項試驗的劑量計數器數據也透露出此一訊息 [6]。不過，長期以來也普遍認為吸入性療法的服藥配合度在實際臨床情境中往往未臻理想。該試驗的發現顯示每天給予 1 次的 FF/VI 可能透過 2 種相關的機制提升病人服藥配合度。首先，雖然該試驗只在試驗 1 和彙整數據中觀察到藥效出現前所經時間（透過 FEV₁ 評估而得）有差異，而且 FF/VI 和 FP/SAL 之間的差異只有 4 分鐘，但是有些病人可能會在使用 FF/VI 時感受到肺功能較快獲得改善；雖然此機制仍無法確定，因為此預後指標並無存在已久的最小臨床重要差異，不過此一可能性相當重要，因為該試驗已經知道清晨 COPD 症狀的快速緩解可帶來較高的日間活動程度 [20]，而且在 1 項針對 719 名 COPD 患者進行的全歐調查中，65.8% 的病人認同「立即見效的規律治療讓我有理由繼續接受規律治療」 [21]。其次，由於 FF/VI 的尖峰支氣管擴張效果出現在用藥後 4 小時，且 FF/VI 和 FP/SAL 都會受到肺功能的晝夜週期變化影響，因此使用 FF/VI 時對 FEV₁ 額外帶來的效益大部分都出現在最初 12 小時內；這可能對日常活動帶來潛在效益。
- 該試驗的安全性相關發現顯示：在 3 項試驗中，FF/VI 和 FP/SAL 的不良事

件整體發生率相當接近，且嚴重不良事件的整體發生率甚低。雖然值得特別關注的心血管不良事件（可能與 LABA 有關），其發生率在治療組之間並無差異，但該試驗確實觀察到接受 FP/SAL 治療者的局部類固醇副作用（主要是念珠菌症）發生率高於 FF/VI 治療組。過往試驗顯示，相較於單用 LABA 療法，fluticasone propionate 和 fluticasone furoate 都會使 COPD 患者的肺炎發生風險上升 [2,3,12]。雖然數據上 FF/VI 組內肺炎案例多於 FF/SAL 組（7 例比上 4 例），但整體發生率相當低，因此無法對其相對風險做出確切的結論。值得注意的是，這些試驗所納入研究的族群並無多種發作風險，且由於發作風險與肺炎發生風險相近，因此此次的 3 項試驗不適合回答此一問題 [22]。

- 作者認為判定 fluticasone furoate 和 fluticasone propionate 的劑量相等性是一個複雜的問題 [6]，因為臨床療效及毒性與多項因子有關，包括類固醇效價、結合時間，也可能包括共存疾病（亦即氣喘而非 COPD）中發生的病理生物學反應。雖然目前缺乏在 COPD 患者中的兩者的相對效價數據，但目前已知在氣喘患者中改善肺功能時，fluticasone furoate 的效價為 fluticasone propionate 的 4 倍 [23,24]。
- 上述試驗有一些侷限，包括主要分析結果分歧；這代表關於 FF/VI 相對於 FP/SAL 在肺功能上所帶來的優勢，該試驗仍無法做出確切的結論。雖然事後彙整分析在大量的病人樣本數之下顯示出統計上顯著的治療差異，但治療差異觀察值（41 mL）仍小於肺功能最小臨床重要差異的建議值 [18]。此外，在救援藥品 albuterol 的用量上治療組之間並無差異，顯示 FEV₁ 雖然獲得改善，但急性呼吸困難事件在接受 FF/VI 治療者中並未特別減少。由於缺少病人自評預後指標，該試驗無法判定 FF/VI 對整體症狀和健康狀況的影響（此兩者與肺功能的相關性甚低 [25]）。另外，試驗長度只有 12 週，而且如先前所述並未納入 COPD 發作風險高的族群，因此無法針對 FF/VI 和 FP/SAL 在這些事件和重大不良事件（如肺炎）發生率上的相對效果做出任何推論 [6]。

表七 Fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol 之直接比較
臨床試驗設計與病人資訊比較 [6]

Dransfield et al. [6]	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件
		收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	
Study 1	隨機、多中心、雙盲	519	對照組治療	實際治療/收納	根據ATS-ERS的定義，具有已確立的COPD臨床病史（大於
			FF/VI	260	
			FP/SAL	259	

Study 2	隨機、多中心、雙盲	511	FF/VI	259	等於40歲)；目前或先前有吸菸習慣且抽菸史≥10包年數；給予albuterol後的FEV ₁ ：用力肺活量(FVC)比小於0.70，且給FEV ₁ ≤ 正常預測值的70%
			FP/SAL	252	
Study 3	隨機、多中心、雙盲	828	FF/VI	412	
			FP/SAL	416	
Pooled data	-	1858	FF/VI	931	
			FP/SAL	927	

表八 Fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol 之直接比較
臨床試驗研究結果療效之比較資訊 [6]

	Study 1		Study 2		Study 3		Pooled data	
	FF/VI n=260	FP/SAL n=259	FF/VI n=259	FP/SAL L n=252	FF/VI n=412	FP/SAL L n=416	FF/VI n=931	FP/SAL n=927
第 84 天，0 至 24 小時加權平均 FEV ₁ (mL) 相較於基期波谷值的變化在治療組之間的差異								
LS mean change from baseline (SE)	174 (15)	94 (16)	142 (18)	114 (18)	168 (12)	142 (12)	162 (9)	122 (9)
LS mean treatment difference (95% CI)	80 (37, 124) p < 0.001		29 (-22, 80) p = 0.267 ^a		25 (-8, 59) p = 0.137 ^a		41 (17, 65) p < 0.001	
第 1 天藥效出現前所經時間								
藥效出現時間 (中位數) (分鐘)	15	30	16	30	15	15	15	19
p-value of treatment difference	p = 0.012						p = 0.018	
在第 85 天時，trough FEV ₁ 相較於基期的變化 (mL)								
LS mean change from baseline (SE)	143 (16)	72 (16)	120 (19)	96 (19)	151 (13)	121 (13)	140 (9)	101 (9)
LS mean treatment difference (95% CI)	70 (26, 115) p = 0.002		24 (-29, 77)		30 (-5, 65)		39 (14, 64) p = 0.002	
CI=confidence interval; FEV ₁ = forced expiratory volume in 1 s; FF=fluticasone furoate; FP=fluticasone propionate; LS = least squares; SAL=salmeterol; SE=standard error; VI=vilanterol; wm = weighted mean. ^a No inferences (p-values) provided for secondary/other endpoints in Study 2, as primary endpoint did not show an effect.								

■ 與 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 直接比較的研究 (HZC113107 試驗) [7]

試驗族群：共納入 528 名成人，年齡為 ≥ 40 歲、患有 COPD（給予支氣管擴張劑後 $FEV_1 \leq$ 預測值的 70%，且 FEV_1/FVC 比 ≤ 0.7 ）、抽菸經驗 ≥ 10 包-年。受試者需要有 COPD 發作的病史（受試者在進入試驗前 3 年內曾發生至少 1 件 COPD 中度發作 [需要以口服型皮質類固醇及/或抗生素治療，或因重度發作需要住院]）[7]。

試驗設計：12 週、隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、平行分組與 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 的直接比較性與安全性試驗。

藥品使用組別比較及分派：

在各試驗中，符合資格的病人都會先進入為期 2 週的單盲安慰劑導入期；若滿足續用條件，就會以 1:1 的比例被隨機分派至每天早上以 ELLIPTA[®] 乾粉吸入器給予 fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 mcg 1 次的療法 (n=266)，或每天以 Accuhaler 給予 fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 500/50 mcg 兩次的療法（均給予 12 週）(n=262)。

療效評估 [7]

主要療效評估指標為在第 84 天時，0 至 24 小時加權平均 FEV_1 相較於基期波谷值的變化在治療組之間的差異 [7]。

次要療效評估指標為第 1 天藥效出現前所經時間（定義為用藥後最初 4 小時內， FEV_1 相較於基期上升 100 mL 前所經過的時間）及在 12 週後波谷 FEV_1 相較於基期的變化等 [7]。

結果 [7] (表九)

主要療效評估指標

- 相較於基期波谷數值，FF/VI 100/25 mcg 組 ([mean \pm SD, 130 \pm 222] mL) 和 FP/SAL 500/50 mcg 組 ([mean \pm SD, 108 \pm 221] mL) 的 0 至 24 小時加權平均 FEV_1 (wm FEV_1) 都獲得改善。而 FF/VI 和 FP/SAL 的治療差異未達到統計上顯著 (22 mL; p=0.282) [7]。

表九 相關療效指標結果整理 (HZC113107 試驗) [7]

	FF/VI 100/25 mcg (n=266)	FP/SAL 500/50 mcg (n=262)	Least squares mean difference (95% CI)
第 84 天加權平均 FEV_1 (wm FEV_1)(mL)	130 \pm 222	108 \pm 221	22 (-18 to 63)
Trough FEV_1 (mL) on day 85	111 \pm 241	111 \pm 241	23 (-20 to 66)

SGRQ total score at week 12	-4.3±11.8	-3.0±11.8	-1.3 (-3.5 to 0.8)
-----------------------------	-----------	-----------	--------------------

■ 與 tiotropium 直接比較研究

Long-acting Bronchodilators and Arterial Stiffness in Patients with COPD: A Comparison of Fluticasone Furoate/Vilanterol with Tiotropium [8]

因相關研究指出以主動脈脈波速度 (aortic pulse wave velocity, aPWV) 測得之動脈硬化程度若上升, 可預測心血管事件及死亡事件的發生, 且動脈硬化程度在慢性肺病 (COPD) 患者中也會上升。相關研究指出, 長效型乙型促效劑 (LABA) /吸入型皮質類固醇 (ICS) 在基期 aPWV ≥ 11 m/s 的病人中可降低 aPWV。此試驗以 tiotropium bromide (TIO) 18 mcg 作為比較基準, 評估 ICS/LABA 複方製劑 fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 mcg (以 ELLIPTA™ 乾粉吸入器給藥) 對於主動脈脈波速度 (aPWV) 的影響^k [8]。

研究方法:

此為多中心、隨機分派、盲性、雙虛擬、平行分組的 12 週試驗, 目的是對 FF/VI 和 TIO (均為每天給予 1 次) 進行比較。主要評估指標為 12 週時主動脈脈波速度 (aPWV) 相較於基期的變化。安全評估指標包括不良事件發生率、生命徵象及臨床實驗室檢驗數值 [8]。

病人納入研究的條件為: 需具有已確立的 COPD 臨床病史 (大於等於 40 歲); 目前或先前有吸菸習慣且抽菸史 ≥ 10 包年數; 給予 albuterol/salbutamol 後的 FEV₁: 用力肺活量 (FVC) 比小於 0.70, 且給 FEV₁ \leq 正常預測值的 70% 及 aPWV ≥ 11 m/s。

結果:

共有 257 名主動脈脈波速度 (aPWV) ≥ 11 m/s 的 COPD 患者接受隨機分派; 其中 87% 先前曾發生心血管事件且/或具有心血管風險。第 12 週時 aPWV 在 FF/VI 和 TIO 之間的平均差異並未達到顯著 (p=0.484)。

主要療效指標, 在第 84 天時, 主動脈脈波速度 (aPWV) 相較於基期的變化:

- FF/VI 100/25 mcg 組: -0.859 m/s;
- TIO 18 mcg 組: -1.18 m/s (FF/VI 組 vs. TIO 組, p=0.484)。

^k 原文指出: 「Increased arterial stiffness as measured by aortic pulse wave velocity (aPWV) predicts cardiovascular events and mortality, and is elevated in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients.」

使用 FF/VI 100/25 mcg 組及 TIO18 mcg 組，在主要療效指標部分（在第 84 天時，主動脈脈波速度 [aPWV] 相較於基期的變化）兩組未達統計上顯著差異。

次要療效指標，在第 84 天時，波谷 FEV₁ 相較於基期的變化 (SE for mean/mean change) (表十)：

- FF/VI 100/25 mcg 組 (n=112)：0.117 (0.0221)；
- TIO18 mcg 組 (n=112)：0.080 (0.0219)。
- FF/VI 組 vs TIO 組：0.037 (95% CI：-0.024 to 0.099，p=0.232)

使用 FF/VI 100/25 mcg 組及 TIO18 mcg 組，在次要療效指標部分（在第 84 天時，波谷 FEV₁ 相較於基期的變化）兩組未達統計上顯著差異 [8]。

表十 波谷 FEV₁ 相較於基期的變化較於基期的變化整理 [8]

	FF/VI 100/25 mcg 組 (n=127)	TIO 18 mcg 組 (n=130)
在第 84 天時，波谷 FEV ₁ 相較於基期的變化		
n ^l	117	122
n ^m	112	112
LS mean	1.406	1.368
LS mean change (SE for mean/mean change)	0.117 (0.0221)	0.080 (0.0219)
FF/VI vs. TIO		
Difference	0.037	
95% 信賴區間	-0.024 to 0.099	
P 值	0.232	
FEV ₁ = forced expiratory volume in 1 s LS = least square.		

安全性 [8]

不良事件的整體發生率在 FF/VI 組 (24%) 和 TIO 組 (26%) 之間相似 (表十一)。

^l Number of patients with analyzable data for one or more time points

^m Number of patients with analyzable data at day 84

表十一 Fluticasone Furoate/Vilanterol 與 tiotropium 直接比較之臨床試驗中不良事件比較 [8]

	FF/VI100/25 mcg 組 (n=127)	TIO 18 mcg 組 (n=130)
整體不良事件, n (%)	31 (24)	34 (26%)
COPD (worsening 或 exacerbation)	5 (4)	7 (5)
鼻咽炎(nasopharyngitis)	5 (4)	4 (3)
肺炎 (pneumonia)	2 (2)	0 (0)
頭痛	3 (2)	5 (4)

(五)建議者提供之資料

查驗中心在2014年8月6日收到本案廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中，主要為藥品fluticasone furoate/vilanterol之仿單及與對照藥品fluticasone propionate/salmeterol之相對療效與安全性分析等英文參考文獻，此部分已重點整理於報告內文中，在此段落不再贅述。

四、療效評估結論

- 療效參考品：本評估藥品 vilanterol 22 mcg/fluticasone furoate 92 mcg inhalation powder 之 ATC code 為 R03AK10，ATC 分類同屬於 R03AK 者且國內已上市、具相近治療地位者，有 salmeterol/fluticasone (R03AK06) 及 formoterol/budesonide (R03AK07) 與本申請藥品同為 LABA/ ICS 所組成的複方製劑。而本申請藥品 vilanterol/fluticasone furoate 與 salmeterol/fluticasone (R03AK06)及 tiotropium HandiHaler (R03BB04) 分別有直接比較研究。查驗中心建議 salmeterol/fluticasone、formoterol/budesonide 或 tiotropium HandiHaler 可做為療效參考品。
- 主要醫療科技評估組織報告：
 - 2.1 澳洲 PBAC 於 2014 年 3 月公布評估報告，駁回 (rejected) fluticasone furoate/vilanterol 給付於慢性阻塞性肺病治療。主因考量在安全性部分，PBAC 不採納提案中認為「FF/VI 100/25 microgram/actuation 在安全性

方面不劣於 FP/SAL 500/50」的宣稱。且 PBAC 認為，fluticasone furoate/vilanterol 在臨床上並未具有明確之臨床迫切需求 (unmet clinical need) 的地位，尤其考量到吸入型皮質類固醇 (ICS) 在 COPD 治療上易變的臨床地位(the changing clinical place)。

2.2 英國 NICE 至 2014 年 7 月 29 日止查無相關療效評估報告。而 2013 年 6 月，NICE 發表 1 份關於 fluticasone furoate/vilanterol 之證據摘要報告 (ESNM21)。由於此份評估報告的時間點，fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta) 正提出在英國上市核准申請，以於接受規律支氣管擴張劑治療時仍會發作的慢性阻塞性肺病 (COPD) 成年患者身上作為症狀療法使用。因評估當時尚無已發表之對 fluticasone furoate/vilanterol 和 COPD 的其他已上市療法進行比較的試驗結果文獻，因此難以評估其於英國健保 (NHS) 中的治療地位。

2.3 加拿大 CADTH 至 2014 年 7 月 29 日止查無相關療效評估報告 (正進行評估中)。

2.4 蘇格蘭 SMC 於 2014 年 3 月 7 日公布，建議收載 fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta®) 於蘇格蘭地區於特定條件 (限用於重度 COPD 患者 [FEV₁ 小於正常預測值的 50%]) 使用。

3. 相對療效與安全性：

在相關實證文獻中，主要包括與單方 vilanterol 或 fluticasone furoate 直接比較研究及 2 項第 3 期臨床試驗針對 COPD 病人，每日投予 1 次吸入型 fluticasone furoate/vilanterol 分別與每日兩次 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg (Seretide250 Accuhaler)、fluticasone propionate/salmeterol 500/50 mcg (Seretide 500 Accuhaler) 或 1 項與 tiotropium 18 mcg 的安全與療效評估，重點摘要如後：

3.1 Fluticasone /vilanterol 與單方製劑 vilanterol 25 mcg 直接比較結果

- Dransfield 等人 (2013) 的研究包括 2 項同時進行、完全相同、為期 52 週的隨機、雙盲、平行分組試驗。主要療效評估指標為中度和重度 COPD 發作的年發生率。結果指出 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 的中度和重度 COPD 發作平均年發生率為 0.81，而單用 vilanterol 25 mcg 為 1.11。年發生率比為 0.7 (95% 信賴區間 [CI] 為 0.6 到 0.8)，相對降幅為 30%。相較於單用 vilanterol 25 mcg 組，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 也能在夜間甦醒次數 (平均差異：-0.08，95% CI：-0.12 到 -0.03，p=0.0012) 和呼吸困難 (平均差異：-0.09，95% CI：-0.014 到 -0.05，p<0.0001；此分數的範圍為 -2 到 +2，-2 代表「遠比平常少」，+2 代表「遠比平常多」) 方面帶來統計上顯著的改善效果。
- Kerwin 等人 (2013) 的研究發現，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 在治療 24 週後改善用藥後加權平均 FEV₁ (173 ml，95% CI：123 到 224 ml，p<0.001) 和波谷 FEV₁ (115 ml，95% CI：60 到 169 ml，p<0.001)

的效果上，在統計上顯著優於安慰劑。不過，波谷 FEV₁ 在 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 和 vilanterol 25 mcg 之間並無統計上顯著的差異（48 ml，95% CI：-6.0 到 102 ml，p=0.082）。

- 在安全性方面的整理，針對 Dransfield 等人之隨機分派研究（2013）所進行的彙整分析顯示，接受 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 治療的病人中有 7.7% 發生導致病人停止參與或退出試驗的不良事件，而接受 vilanterol 25 mcg 治療者則為 5.5%。與關於 COPD 的 NICE 診療指引所注意到的內容相同的是，長期使用吸入型皮質類固醇會帶來特定某些風險。肺炎和骨頭疾患（包括骨折）等局部皮質類固醇副作用在 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內的發生率高於 vilanterol 組。Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組內的肺炎發生率約為 vilanterol 組的 2 倍（6.3% 比上 3.3%）。

3.2 Fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 直接比較結果

- 共有 3 項試驗皆為 12 週、隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、平行分組的比較性試驗。在各試驗中，符合資格的病人以 1:1 的比例被隨機分派至每天早上以 ELLIPTA[®] 乾粉吸入器給予 fluticasone furoate/vilanterol（FF/VI）100/25 mcg 1 次的療法，或每天以 Diskus/Accuhaler[™] 給予 fluticasone propionate/salmeterol（FP/SAL）250/50 mcg 兩次的療法（均給予 12 週）。
- 在主要療效評估指標部分，在全部 3 項試驗中和彙整分析中，相較於基期波谷數值，FF/VI 100/25 mcg 組和 FP/SAL 250/50 mcg 組的 0 至 24 小時加權平均 FEV₁（wmFEV₁）都獲得改善。在試驗 1 中，FF/VI 和 FP/SAL 的治療差異達到統計上顯著（80 mL；P<0.001）。在試驗 2 和試驗 3 中，差異（分別為 29 mL 和 25 mL）均未達到顯著（p=0.267；p=0.137）。在全部 3 項試驗的彙整分析中可以發現小幅度但統計上顯著的治療差異：41 mL，且 p<0.001。試驗 2 和試驗 3 主要治療比較結果未達到顯著的現象，代表在這些試驗中無法推論其他評估指標也會達到顯著性（彙整數據的分析是在事後進行，並未接受任何檢定階層的處理）。第 84 天用藥後 0 至 4 小時、0 至 12 小時以及 12 至 24 小時的加權平均 FEV₁（wmFEV₁）顯示，試驗 1 中 FF/VI 和 FP/SAL 在所有指標上都有顯著差異，而彙整分析中只在 0 至 4 小時和 0 至 12 小時上才有顯著差異。針對全部 3 項試驗中於第 84 天 24 小時內記錄到的 FEV₁ 指標，進行比較後得到的結果顯示：FF/VI 在肺功能上至少與 FP/SAL 相當。

3.3 Fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 直接比較結果

- 在納入 528 名成人，年齡為 ≥40 歲、患有 COPD 且受試者需要在進入試驗前 3 年內曾發生至少 1 件 COPD 中度發作。

- 試驗設計：12 週、隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、平行分組與 fluticasone propionate/salmeterol 500/50 的直接比較性與安全性試驗。

- 藥品使用組別比較及分派：

在各試驗中，符合資格的病人都會先進入為期 2 週的單盲安慰劑導入期；若滿足續用條件，就會以 1:1 的比例被隨機分派至每天早上以 ELLIPTA[®] 乾粉吸入器給予 fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 mcg 1 次的療法 (n=266)，或每天以 Accuhaler 給予 fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 500/50 mcg 兩次的療法 (均給予 12 週) (n=262)。主要療效評估指標為在第 84 天時，0 至 24 小時加權平均 FEV₁ 相較於基期波谷值的變化在治療組之間的差異。在結果部分，相較於基期波谷數值，FF/VI 100/25 mcg 組 ([mean±SD, 130±222] mL) 和 FP/SAL 500/50 mcg 組 ([mean±SD, 108±221] mL) 的 0 至 24 小時加權平均 FEV₁(wmFEV₁) 都獲得改善。而 FF/VI 和 FP/SAL 的治療差異未達到統計上顯著 (22 mL; p=0.282)。

3.4 Fluticasone furoate/vilanterol 與與 tiotropium 直接比較研究

- 此為多中心、隨機分派、盲性、雙虛擬、平行分組的 12 週試驗，目的是對 Fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 和 tiotropium (TIO)(均為每天給予 1 次) 進行比較。主要評估指標為 12 週時主動脈脈波速度 (aPWV) 相較於基期的變化。安全評估指標包括不良事件發生率、生命徵象及臨床實驗室檢驗數值。在結果部分，共有 257 名 aPWV ≥ 11 m/s 的 COPD 患者接受隨機分派；其中 87% 先前曾發生心血管事件且/或具有心血管風險。在第 12 週時主動脈脈波速度 (aPWV) 在 FF/VI 和 TIO 組之間的平均差異並未達到統計上顯著差異 (p=0.484)。而在安全性部分，不良事件的整體發生率在 FF/VI 組 (24%) 和 TIO 組 (26%) 之間相似。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥品經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥品經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 8 月 15 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2014 年 8 月 15 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2014 年 3 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/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。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 8 月 15 日止，未尋獲加拿大 CADTH 針對 fluticasone furoate/vilanterol 進行之醫療科技評估報告

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2014 年 3 月發布的一則公開摘要文件[12]，建議不收載 fluticasone furoate/vilanterol 用於治療慢性阻塞性肺炎 (Chronic obstructive

pulmonary disease，以下簡稱 COPD)^a。

廠商在此次遞交的申請資料中基於 fluticasone furoate 100 mcg/vilanterol 25 mcg 不劣於 fluticasone Propionate 500 mcg/salmeterol 50 mcg 的主張提供了一個比較兩者之間的最低成本分析 (Cost-minimization analysis)，本品的藥價與 fluticasone Propionate 500 mcg/salmeterol 50 mcg 相同，並不會額外帶來藥費支出。根據廠商所提供的資料，PBAC 認為提出的等效劑量是合理的，但 PBAC 同時注意到廠商在治療氣喘病人的收載申請中是以 fluticasone Propionate 250 mcg/salmeterol 50 mcg 作為本品的等效劑量，且過去廠商曾向 PBAC 提出更低的申請價。廠商另外提出了氣喘病人及 COPD 病人間的加權平均價格，作為本品的建議價，但 PBAC 認為該比例並不同於現行其他藥品所採用的加權比例。在預算影響的部分，廠商預估 fluticasone furoate/vilanterol 收載後，廠商另外提出的折讓可達到更多成本節省的效果，第五年可能節省約近 1,000 萬澳幣。

然而，PBAC 顧慮本品之商品名與日益增加之 COPD 固定組合吸入劑可能會造成醫療人員與病患的混淆，進而造成重複使用 LABAs 並造成臨床上的後果。PBAC 注意到雖然臨床上經常使用 LABAs 治療 COPD，但是 vilanterol 在此適應症是新成分。PBAC 也考慮到 ICS/LABAs 使用在 COPD 病患不能忽略目前有越來越多的證據顯示類固醇類的吸入劑使用在 COPD 病患有安全上的顧慮，所以臨床治療也漸漸地改變。PBAC 注意到澳洲與紐西蘭胸腔協會 (Thoracic Society of Australia and New Zealand) 憂心單方藥品 (salmeterol 與 formoterol) 的低使用量，顯示臨床上處方醫師可能傾向使用從 ICS/LABAs 開始治療 COPD。然而，基於副作用的疑慮，特別是肺炎，協會並不建議使用固定組合吸入劑。

最後，PBAC 拒絕收載 fluticasone furoate/vilanterol 用於 COPD 的病人，係 fluticasone furoate/vilanterol 安全性之考量，且目前也未有明確臨床上的需求 (unmet clinical need)。

3. NICE (英國)

至 2014 年 8 月 15 日止，未尋獲英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE) 針對 fluticasone furoate/vilanterol 進行之科技評議指引 (Technology Appraisal Guidance)。搜尋結果中有一篇「新藥實證總結 (Evidence summary: new medicine)」[24]，其中提到 fluticasone furoate/vilanterol 並不適合 NICE 科技評議，所以目前尚未將本品排入 NICE 工作議程。

^a PBAC 亦同時公佈一份 fluticasone furoate/vilanterol 用於治療氣喘病患之公開摘要文件。本文僅針對廠商此次申請之 COPD 適應症，列出摘要以供參考。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭醫藥協會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2014 年 3 月 7 日發布第 953/14 號建議[19]，建議收載 fluticasone furoate/vilanterol 作為症狀治療用於 FEV₁<70% 並且在規律用藥下仍有惡化病史的成人 COPD 病患^b。

廠商在送審資料中提交了一個最低成本分析，評估期間為 5 年，用以評估 fluticasone furoate/vilanterol 相較於 fluticasone propionate/salmeterol (每日二次 500/50 mcg)、budesonide/formoterol fumarate dehydrate (每日二次 400/12 mcg)^c 用於有規律使用氣管擴張治療成人 COPD 病患且 FEV₁<70% 的症狀治療。

Fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol、budesonide/formoterol fumarate dihydrate 相比的相對療效證據是基於 Bayesian 交錯療效比較法 (mixed treatment comparison) 評估 fluticasone furoate/vilanterol 不劣於兩項比較品的機率。另有一項 12 週的研究直接比較 fluticasone furoate/vilanterol 與 fluticasone propionate/salmeterol，但是該研究並無法證實本品優於參考品。而目前尚未有直接療效證據比較 fluticasone furoate/vilanterol 與 formoterol fumarate dihydrate。

在此最低成本分析中僅有將藥費列入考量，結果呈現第 1 到 5 年的成本。本品每年藥費為 337 英鎊，較 fluticasone propionate/salmeterol 的每年 496 英鎊與 budesonide/formoterol fumarate dehydrate 的每年 461 英鎊為低。在五年的最低成本分析中，Fluticasone furoate/vilanterol 的逐年成本為 338-1,645 英鎊，fluticasone propionate/salmeterol 的逐年成本為 498-2,422，而 formoterol fumarate dihydrate 的逐年成本為 462-2,249 英鎊。換而言之，使用 fluticasone furoate/vilanterol 可以達到節省成本的效果，和 fluticasone propionate/salmeterol 相比逐年節省 160-777 英鎊，和 formoterol fumarate dihydrate 相比逐年節省 124-604 英鎊。因此，fluticasone furoate/vilanterol 在最低成本的基礎上，fluticasone furoate/vilanterol 是比較優先的選擇。雖然兩項參考品過去評估的標準是 FEV₁<50%，但是因為參考品並非常規使用在 FEV₁<50% -70% 的病患，所以並沒有另外對病情較嚴重情境提出證明。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

^b SMC 亦同時公佈一份 fluticasone furoate/vilanterol 用於治療氣喘病患之建議。本文僅針對廠商此次申請之 COPD 適應症，列出摘要以供參考。

^c 此兩項藥品皆已被 SMC 收載，當時以 FEV₁<50% 作為預估標準。

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)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	Patients with chronic obstructive pulmonary disease
Intervention	fluticasone furoate/vilanterol
Comparator	不設限
Outcome	--
Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-minimization analysis; cost-benefit analysis; cost analysis
Exclusion criteria	Journal article only.

依照上述之 PICOS，於 2014 年 8 月 15 日透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

針對本案建議藥品並未尋獲針對此次建議收載之適應症所進行之成本效果分析或成本分析。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並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

針對建議者此次申請的適應症，與慢性阻塞性肺病相關之疾病分類代碼主要包括 ICD-9-CM 代碼之 490、491、492、493.2 (慢性阻塞性氣喘[併阻塞性肺病])、

496 及 ICD-10-CM 代碼之 J40-J44，其中 ICD-9-CM 的 490 及 ICD-10-CM 的 J40 同時包含急性支氣管炎，可能會因此納入部份不屬於慢性阻塞性肺病的病人。各代碼對應之名稱如表十。

表十、建議健保給付之適應症內容相關疾病分類代碼

代碼	名稱
慢性阻塞性肺病	
ICD-9-CM	
490	支氣管炎，未明示急性或慢性者
491	慢性支氣管炎
492	肺氣腫
493.2	慢性阻塞性氣喘(併阻塞性肺病)
496	慢性氣道阻塞
ICD-10-CM	
J40	支氣管炎，未明示急性或慢性者
J41	單純性或/及膿黏液性慢性支氣管炎
J42	未明示類型之慢性支氣管炎
J43	肺氣腫
J44	慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病的盛行率，受限於各研究的定義及診斷標準略有不同，難以精確估計。國內一項社區調查研究，於 1990 年到 1992 年間在桃園縣大溪鎮與苗栗縣頭份鎮兩地進行，定義個案為 ICD-9-CM 診斷碼介於 490 到 493 或為 496 者（含 493 氣喘），則兩地 40 歲以上人口的盛行率各為 15.8% 與 17.7% [25]。綜合各國的流行病學研究結果，盛行率較高的族群包括：吸菸者（相較於未吸菸者）、年過 40 歲者（相較於 40 歲以下者），及男性（相較於女性） [25]。

若未得到適當治療，慢性阻塞性肺病可能導致嚴重的健康損害或餘命損失。台灣胸腔暨重症加護醫學會指出，我國因慢性阻塞性肺病早逝而造成的生命年數損失約 11 年 [25]。此外，回顧全球性的疾病負擔研究 [1]，發現 1990 年因慢性阻塞性肺病造成的失能情況校正人年數損失（disability-adjusted life year，以下簡稱 DALYs），佔全疾病造成 DALYs 之 2.0%，排序為第 20 位 [26-28]，預估到 2030 年排序將提前到第七位 [29]。

關於醫療利用與費用，依據行政院衛生福利部 2012 年的衛生統計資料，該年度因慢性阻塞性肺病（ICD-9-CM 診斷碼介於 490 到 492 間或為 496）尋求健保醫療服務（門、住、急診合計）近 110 萬人，其中男性約佔 56%，健保支出約 35.39 億點 [30]。進一步探討影響醫療費用的因素，國內學者分析某醫學中心的病歷資料，統計 2002 年到 2003 年間因慢性阻塞性肺病就醫個案其一年內的醫療

利用與費用，依疾病嚴重度分為中 A ($50 \leq FEV_1 < 80$)、中 B ($30 \leq FEV_1 < 50$)、重度 ($FEV_1 < 30$) 三級，各級病人平均急性發作的次數各為 0.85 次、2.6 次與 3.5 次，各級每人每年平均醫療費用約為 4 萬元、15 萬元及 29 萬元[31]。

(二)核價參考品之建議

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

本案建議藥品 vilanterol/fluticasone furoate 在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 R03AK10，屬「R03A：adrenergics, inhalants」的「R03AK: adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics」類[32]。同屬此類與本申請藥品同為 LABA/吸入型皮質類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 的複方製劑尚有 3 種藥品取得我國上市許可，包括 salmeterol/fluticasone (R03AK06)、formoterol/budesonide (R03AK07) 及 formoterol/beclomethasone (R03AK08) 等，但僅有前二者 salmeterol/fluticasone 及 formoterol/budesonide 具有與本案申請給付適應症相符的適應症[27]，並均獲健保收載[26]。其中 salmeterol/fluticasone (R03AK06)(250/50 mcg 每日二次及 500/50 mcg 每日二次)[6, 7]與本品具有直接比較 (head-to-head comparison) 臨床隨機對照試驗。此外，與本品具有直接比較隨機臨床對照試驗的藥品尚包括 vilanterol (25 mcg)單方、及 tiotropium (HandiHaler)單方(R03BB04)[8]，但 vilanterol 在我國並無單方藥品的上市許可。綜合以上，查驗中心在考量本品之 ATC 分類、臨床治療地位、健保給付適應症、及具有直接比較臨床隨機對照試驗後認為，可優先以 salmeterol/fluticasone (R03AK06, 250/50 mcg 或 500/50 mcg)作為本品的核價參考品；此外，formoterol/budesonide (R03AK07)及 tiotropium (HandiHaler)(R03BB04)單方分別因與本品 ATC 分類前 5 碼相同及與本品具有直接比較臨床隨機對照試驗，建議可作為次要的核價參考品選擇。

(三)財務影響

依據本案建議者(廠商)提供的預算影響分析，若將本品納入健保給付，將取代使用高劑量 LABA/ICS 的病人，預估第一年至第五年間各約有 2,000 人至 7,000 人將接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 4,000 萬元至 1.2 億元的本品藥費支出，考量取代部份現有高劑量 LABA/ICS 的藥費後，預估本品將額外為健保帶來近 600 萬至 1,700 萬元的藥費支出。

廠商採用的主要假設與理由分列如下。

1. 本品臨床地位：廠商認為本品納入健保給付後，將取代現有的高劑量 LABA/ICS 藥品，包括 salmeterol/fluticasone 250/25 mcg (120 dose)、salmeterol/fluticasone 500/50 mcg (60 dose)、formoterol/budesonide 160/4.5 mcg (120 dose)、及 formoterol/budesonide 320/9 mcg (60 dose)。
2. 目標市場規模：利用健保資料庫分析 2004-2010 年用於治療 COPD (定義為 ICD-9-CM=491、492、496 者)的高劑量 LABA/ICS 使用量及使用病人數(以每人每年每日服藥進行用量與病人數的換算)，另搭配民間資訊管理公司統計藥物銷售量資料庫，取得 2010-2013 年高劑量 LABA/ICS 藥品用量資料，以推估未來 5 年後(2015 年至 2016 年)的目標市場規模。廠商假設高劑量 LABA/ICS 藥品使用病人數年成長率約為 0.13%。
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，salmeterol/fluticasone 250/25 mcg (120 dose)及 salmeterol/fluticasone 500/50 mcg (60 dose)之每年藥費約為 16,200 元(=1,350 元*12)，formoterol/budesonide 160/4.5 mcg (120 dose)及 formoterol/budesonide 320/9 mcg (60 dose)之每年藥費為 14,232 元(=1,186 元*12)。
4. 市場滲透率與本品年度藥費：假設本品取代前述數種高劑量 LABA/ICS 藥品的機會均等，而本品納入後之市場滲透率逐年成長。在本品納入健保取代相關藥物後第一年至第五年本品使用人數推估約為 2,000 人至 7,000 人，依廠商建議價計算，各年之年度藥費約為 4,000 萬元至 1.2 億元。
5. 預算影響分析：由於廠商建議本品藥價較前述數種高劑量 LABA/ICS 藥品之價格高，考量取代部份現有高劑量 LABA/ICS 的藥費後，預估本品將額外為健保帶來近 600 萬至 1,700 萬元的藥費支出。

查驗中心針對廠商所作的預算影響的評論如下：

1. 廠商預算影響分析架構大致清楚，多數估算過程均有提供相關資訊以供驗證。
2. 本品臨床地位：查驗中心原則上認同廠商對本品臨床地位的假設，即本品納入健保給付將取代現有的高劑量 LABA/ICS 藥品，然而查驗中心認為除了廠商所納入的前述數種藥品外，本品亦可能會取代部份 salmeterol/fluticasone 250/50 mcg 的既有市場，因此查驗中心認為可能因此低估使用病人數，而使廠商低估本品的預算影響。
3. 目標市場規模：廠商對未來五年高劑量 LABA/ICS 藥品使用病人數的推估過程大致清楚，但缺少對 2015 年至 2019 年使用人數的年成長率 0.13%之估算依據加以說明，查驗中心依據健保資料庫分析顯示，近 3 年高劑量 LABA/ICS 使用人數年成長率約為 3%，遠高於廠商之假設，因此查驗中心認為可能因此低估未來使用病人數，而使廠商低估本品的預算影響。
4. 被取代藥品之年度藥費：由於廠商的分析並未納入本品取代 salmeterol/fluticasone 250/50 mcg (每日二次)的可能性，而其每年藥費約為 12,036 元

(=1,003 元*12)，較廠商原納入的其他 LABA/ICS 藥品為低，因此查驗中心認為可能因此高估了被取代藥品的年度藥費，而使廠商低估本品的預算影響。

5. 若依據廠商預算影響的基本架構，並考量(1)本品亦可能取代 salmeterol/fluticasone 250/50 mcg 治療，取代的比例假設與其他高劑量 LABA/ICS 藥品使用相同(此修訂將增加病人數及被取代藥品之年度藥費)；(2)病人數年成長率約為 3%；(3)各種高劑量 LABA/ICS 藥品的市佔率改為健保署提供之 2013 年藥品使用量資料，以更貼近健保給付市場現況，並依該市佔率將不同藥品之藥費予以加權計算；本中心估算本品若納入健保後約有 3,000 人至 9,000 人使用本品，依廠商建議價計算，各年之年度藥費約為 5,000 萬元至 1.6 億元，考量取代部份現有高劑量 LABA/ICS 的藥費後，預估本品將額外為健保帶來近 800 萬至 2,800 萬元的藥費支出。

綜合而言，查驗中心認為廠商預算影響分析架構大致清楚，多數估算過程均有提供相關資訊以供驗證，惟病人數可能因臨床地位假設及成長率假設等因素而低估本品可能帶來的健保藥費影響。查驗中心重新估算後認為本品若納入健保後，依廠商建議價計算，預估本品將額外為健保帶來近 800 萬至 2,800 萬元的藥費支出。然而，此預估可能受本品取代各種 LABA/ICS 藥品的市佔比例影響而具有不確定性；若本品取代 salmeterol/fluticasone 250/50 mcg 的比例較其他高劑量 LABA/ICS 藥品使用為低，則本品為健保帶來之額外藥費支出將較查驗中心所估算的 800 萬至 2,800 萬元為低。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究或相關文獻，查驗中心亦未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
2. 關於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE 的評估情形，目前僅有澳洲 PBAC 已於 2014 年 3 月發布本品的收載決策，雖然廠商提出本品與 salmeterol/fluticasone 500/50 mcg 之最低成本分析顯示本品不會帶來額外的藥費支出，且廠商另外提出的藥價折讓可能帶來藥費成本的節省，但最後 PBAC 仍因安全性考量及臨床使用的混淆可能不建議收載本品用於治療慢性阻塞性肺炎。
3. 蘇格蘭 SMC 於 2014 年 3 月 7 日公布本品的評議結果，建議收載本品用以治療重度 COPD 病人(FEV_1 小於正常預測值的 50%)，除療效方面的考量外，經濟評估方面由於本品相較於 fluticasone propionate/salmeterol (每日劑量 500/50 mcg) 及 budesonide/ formoterol fumarate dihydrate (每日劑量 1600/48)之藥費更低，因此可帶來整體藥費的節省。

4. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量本品之 ATC 分類、臨床治療地位、健保給付適應症、及具有直接比較臨床隨機對照試驗後認為，可優先以 salmeterol/fluticasone (R03AK06, 250/50 mcg 或 500/50 mcg)作為本品的核價參考品，此外，formoterol/budesonide (R03AK07)及 tiotropium (HandiHaler) (R03BB04)單方分別因與本品 ATC 分類前 5 碼相同及與本品具有直接比較臨床隨機對照試驗，建議可作為次要的核價參考品選擇。
5. 預算影響分析方面，查驗中心認為廠商的分析架構大致清楚，多數估算過程均有提供相關資訊以供驗證，惟病人數可能因臨床地位假設及成長率假設等因素而低估本品可能帶來的健保藥費影響。查驗中心重新估算後認為本品若納入健保後約有 3,000 人至 9,000 人使用本品，依廠商建議價計算，各年之年度藥費約為 5,000 萬元至 1.6 億元，考量取代部份現有高劑量 LABA/ICS 的藥費後，預估本品將額外為健保帶來近 800 萬至 2,800 萬元的藥費支出。然而，此預估可能受本品取代各種 LABA/ICS 藥品的市佔比例影響而具有不確定性；若本品取代 salmeterol/fluticasone 250/50 mcg 的比例較其他高劑量 LABA/ICS 藥品使用為低，則本品為健保帶來之額外藥費支出將較查驗中心所估算的 800 萬至 2,800 萬元為低。

參考資料

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Published 2014. Accessed.
2. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012; 67(9): 781-788.
3. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 214-222.
4. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(4): 297-304; discussion 311-292.
5. Domingo, C. (2013) Ultra-LAMA, ultra-LABA, ultra-inhaled steroids? The future has landed. *Arch Bronchopneumol*. Available at: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1579-2129\(13\)00042-6.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1579-2129(13)00042-6.pdf) (accessed June 30, 2014).
6. Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respir Med* 2014.
7. Agusti A, de Teresa L, De Backer W, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *The European respiratory journal* 2014; 43(3): 763-772.
8. Pepin JL, Cockcroft JR, Midwinter D, Sharma S, Rubin DB, Andreas S. Long-acting Bronchodilators and Arterial Stiffness in Patients with COPD: A Comparison of Fluticasone Furoate/Vilanterol with Tiotropium. *Chest* 2014.
9. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生福利部食品藥物管理署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(2lrbrayivkv3lf45jbaymyy0\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(2lrbrayivkv3lf45jbaymyy0))/H0001.aspx). Accessed August 05, 2014.
10. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed August 05, 2014.

11. 藥品給付規定：第六節 呼吸道藥物. 行政院衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed August 05, 2014.
12. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). FLUTICASONE FUROATE AND VILANTEROL TRIFENATATE, dry powder inhaler, fluticasone furoate 100 microgram/actuation + vilanterol trifenate 25 microgram/actuation, Breo® Ellipta®, GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/fluticasone-vilanterol-copd> (Accessed 05 August, 2014).
13. National Institute for Health and Care Excellence. ESNM21: Chronic obstructive pulmonary disease: fluticasone furoate plus vilanterol Published: 18 June 2013. Available from: <http://www.nice.org.uk/Advice/esnm21> (Accessed July 29, 2014).
14. NICE. Update to Clinical guideline 101; Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. June 2010. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG101> (Accessed August 12, 2014).
15. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 210-223.
16. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mug; 100/25 mug) on lung function in COPD. *Respir Med* 2013; 107(4): 560-569.
17. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mug) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med* 2013; 107(4): 550-559.
18. McKeage K. Fluticasone Furoate/Vilanterol: A Review of Its Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs* 2014.
19. Scottish Medicines Consortium (SMC). Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms inhalation powder (Relvar Ellipta®) SMC No. (953/14). Available from:
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/953_14_fluticasone_furoate_vilanterol_Relvar/fluticasone_furoate_vilanterol_Relvar_Ellipta (Accessed July 30, 2014)
20. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient

- outcomes. *Copd* 2009; 6(5): 320-329.
21. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102(8): 1099-1108.
 22. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
 23. GlaxoSmithKline UK. Summary of product characteristics for fluticasone furoate 92 micrograms / vilanterol 22 micrograms (Relvar Ellipta®).
 24. NICE. ESNM34: Asthma: fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta) combination inhaler; 2014.
 25. 台灣胸腔暨重症加護醫學會. 慢性阻塞性肺病 2012 診治指引. <http://web.tygh.gov.tw/chest/2012E/COPD2012..pdf>. Published 2012. Accessed.
 26. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
 27. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-1504.
 28. Murray CJL, López AD, Health HSoP, Organization WH, Bank W. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 ; summary: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996.
 29. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
 30. 行政院衛生福利部統計處. 101 年度全民健康保險醫療統計年報二、門、住診合計就診率統計，按性別及年齡別分 行政院衛生福利部統計處. http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4718. Accessed June 18, 2014.
 31. Chiang CH. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology* 2008; 13(5): 689-694.
 32. UMECLIDINIUM / VILANTEROL (Anoro Ellipta — GlaxoSmithKline Inc.) Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Canadian Drug Expert Committee (CDEC). <http://www.cadth.ca/en/search?q=umeclidinium>. Published 2014. Accessed June 17, 2014.

附錄

第 6 節 呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

6.1.吸入劑 Inhalants

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

2.Formoterol fumarate dehydrate (如 Oxis Turbuhaler)，依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」(91/8/1)及「兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」規定辦理。

附錄表一、全民健康保險呼吸道疾患吸入製劑給付規定表

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

***小容積化霧器或液態吸入劑**

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

附錄表二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2014.08.15	1 "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	35,937
		2 ("fluticasone furoate" [Supplementary Concept] AND "vilanterol" [Supplementary Concept]) OR("fluticasone furoate"[tiab]AND"vilanterol"[tiab])	44
		3 "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR "cost-benefit analysis"[tiab] OR ("cost-benefit analysis"[tiab] OR "cost-benefit analysis"[tiab] OR "costeffectiveness"[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR "cost-utility"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR "economic evaluation"[tiab])	79,036
		4 Journal Article[Publication Type]	
		5 #1AND #2 AND #3 AND #4	0
Embase	2014.08.15	1 'chronic obstructive pulmonary disease'/exp	77,624
		2 'fluticasone furoate'/exp AND 'vilanterol'/exp	46
		3 ('cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-utility' OR 'cost-minimization' OR 'economic evaluation'):ti,ab OR 'economic evaluation'/exp	224,074
		4 [article]/lim OR [article in press]/lim	
		5 #1AND #2 AND #3 AND #4	0
Cochrane Library	2014.08.15	fluticasone furoate vilanterol in Economic Evaluations	0