

全民健康保險藥事小組會議參考資料

迪開舒膜錠(Daxas 500 micrograms film-coated tablets)

醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Daxas	成分	roflumilast
廠商名稱	台灣武田藥品公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ ■無同成分健保給付藥品		
含量規格劑型	roflumilast 500 mcg/ tablet		
衛生署許可適應症	適用於重度慢性阻塞性肺疾(使用支氣管擴張劑後 FEV ₁ 低於預期數值的 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。		
廠商申請健保給付之適應症內容	同上		
廠商提出給付條件	■無		
廠商建議療程	每日一次 500 mcg/tablet roflumilast		
廠商自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥(新成分)		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：無合適之核價參考品
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：
加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及 SMC 均未同意收載 roflumilast 用於成人重度 COPD(FEV₁ <50% predicted)作為支氣管擴張治療之附加治療。
- 三、 相對療效與安全性：
 - 臨床療效證據主要來自六個與安慰劑進行比較，總人數 7453 人的 phase III 試驗 (M2-124、M2-125、M2-127、M2-128、M2-111 and M2-112)。其中，M2-111 (N=1173)及 M2-112 (N=1513)為早期 phase III 臨床試驗，M2-124 (N=1523)及 M2-125 (N=1568)為關鍵樞紐試驗(pivotal studies)；M2-127

(N=933)及 M2-128 (N=743)為 add-on studies。

■ 主要療效指標：

◆ 中度或重度慢性阻塞性肺疾病惡化的比率方面。Roflumilast 組相較於安慰劑組，在中度或重度 COPD 之降低惡化發作(exacerbation)發生率及肺功能方面有小而具統計意義的改善：mean difference (MD)在 M2-124 研究為-0.19，即平均每人每年減少 0.19 次；在 M2-125 研究為-0.28。在 M2-127 研究發現惡化發作之相對危險性(RR)為 0.79 (95% 信賴區間 0.58-1.08)；在 M2-128 研究發現惡化發作之相對危險性為 0.84 (95% 信賴區間 0.57-1.23)。

◆ FEV₁。Roflumilast 組相較於安慰劑組，其兩組 FEV₁ 相較於基礎值的改善程度之差異，mean difference 在 M2-124 研究為 39 mL (95% 信賴區間 18-60 mL)；在 M2-125 研究為 58 mL (95% 信賴區間 41-75 mL)；在 M2-128 研究為 81 mL (95% 信賴區間 51-110 mL)。

■ 安全性方面，Roflumilast 會導致體重下降，且與精神障礙(包括抑鬱和自殺)和失眠的風險增加具相關性。不良事件可能是 roflumilast 組高退出試驗率(withdrawals)的重要因素(大約 30%)。因此三國報告認為研究結果的效度(validity)可能會受到受到高頻率的退出試驗(withdrawals)及違反計畫書(protocol violations)的影響。

■ 此外，據 CADTH 參考 FDA 對於 roflumilast 的評估報告，對於 M2-124、M2-125 試驗中，roflumilast 降低惡化發作(exacerbation)發生率的進一步分析，指出此差異主要是來自中等程度惡化降低而非嚴重程度的惡化降低，且 roflumilast 組相較於安慰劑組所觀察到的降低的中度或重度 COPD 惡化率約於 28 至 36 週時呈現減弱，而在試驗終結前已消失。

● 廠商附上一篇於 2011 年發表於 Respirology 期刊之有關本案藥品於亞洲執行的隨機雙盲臨床試驗文獻。

■ 驗證一日一次投與 roflumilast 500 µg 相較於安慰劑，治療亞洲 COPD 病患之療效與安全性。試驗隨機分派 411 位含括香港、馬來西亞、菲律賓、南韓及台灣的 COPD 患者(roflumilast, n = 204; placebo, n = 207)，納入試驗的病患其 FEV₁ 預測值為 30-80%，在四週的 run-in 期後，試驗治療評估 12 週。

■ 主要評估指標為肺功能(FEV₁)相較於基礎值的平均變化，主要的次要評估指標為隨機分派後，每次訪視之肺功能(FEV₁)相較於基礎值的變化，其他評估指標包括 COPD 惡化的時間(中度惡化的定義為需服用口服類固醇或抗生素，重度惡化的定義為需住院)及不良反應等。試驗結果：相較於安慰劑組之療效(FEV₁ 之變化及 COPD 惡化的時間)與安全性(含不

良反應)均類似於先前於白種人族群所進行之試驗結果。

四、成本效益：無本土成本效果分析結果可供參考。

五、健保財務衝擊：廠商預估本品納入健保五年內，每年的年度藥費（即健保淨衝擊）約為 0.89 億~4.81 億元。有關此部份，查驗中心認為國內重度 COPD 的治療選項甚多，加上本品一旦給付之後之臨床定位尚不清楚，目前無法確定本品在臨床使用上可能取代哪些產品，這也使得本品之財務衝擊預估相當困難。

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

	本案申請藥品	參考品 1
商品名	Daxas	無合適之核價參考品
主成分/含量	roflumilast/ 500mcg	
劑型/包裝	膜衣錠	
ATC 碼	R03DX07	
衛生署許可適應症	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	
健保給付條件	申請中	
健保給付價	申請中	
仿單建議劑量與用法	500mcg，一天一次	
療程	慢性病長期使用	
每療程花費	略	
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：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	未同意收載 (July, 2011)
PBAC (澳洲)	未同意收載 (July 2011)
NICE (英國)	未同意收載 (January 2012)

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

【迪開舒膜錠 Daxas[®]】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 101 年 9 月 25 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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，造成的社經負擔十分龐大且與日俱增 [1,3]。

依據我國行政院衛生署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之主要使用的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診治指引(GOLD Guideline) [2,3]。

台灣胸腔暨重症加護醫學會以2011年新版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診治指引亦可做一參考，列舉如下：

- 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[4]
- Chronic obstructive pulmonary disease (updated). Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (**ICSI**); 2010[5]
- 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[6]
- 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[7]
- 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[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。肺量計是確診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]。

^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。

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)、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，來決定選用乙二型交感神經刺激劑、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]。

2011年GOLD guideline對A、B、C、D四群COPD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，首選藥物為短效抗膽鹼藥物(必要時使用)或短效乙二型交感神經刺激劑(必要時使用)；次要選擇為長效抗膽鹼藥物或長效乙二型交感神經刺激劑，或短效乙二型交感神經刺激劑和短效抗膽鹼藥物；替代選擇可選擇茶鹼類藥物。
- 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乙二型交感神經刺激劑；次要選擇為長效抗膽鹼藥物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/或短效抗膽鹼藥物，或茶鹼類藥物。
- 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+長效乙二型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和長效乙二型交感神經刺激劑；替代選擇可選擇磷酸雙酯

酶4抑制劑，或短效乙二型交感神經刺激劑和/或短效抗膽鹼藥物，或茶鹼類藥物。

D 群病人不但症狀嚴重，急性惡化風險亦高。首選藥物的選擇理由和C群病人相同，都將減少急性惡化風險視為首要考量。次要選擇為三種藥物的合併綜合使用（吸入型類固醇／長效乙二型交感神經刺激劑／長效抗膽鹼藥物），包括吸入型類固醇和長效抗膽鹼藥物、或吸入型類固醇+長效乙二型交感神經刺激劑和長效抗膽鹼藥物、或吸入型類固醇+長效乙二型交感神經刺激劑和磷酸雙酯酶4抑制劑、或長效抗膽鹼藥物和長效乙二型交感神經刺激劑、或長效抗膽鹼藥物和磷酸雙酯酶4抑制劑。

COPD患者之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。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。

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]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「roflumilast」作為關鍵字查詢我國衛生署藥物許可證網頁，含相同成分之藥品僅有本案藥品 [9]。

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。其中與本案具類似適應症「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%)，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療」之藥品成份有「salmeterol xinafoate & fluticasone propionate」、「formoterol fumarate dehydrate & fudesonide」及「formoterol fumarate dihydrate& budesonide」三複方[9]。

成份名稱	劑型	許可之適應症
salmeterol xinafoate	吸入劑	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）。
formoterol fumarate dihydrate	吸入劑	治療可逆性呼吸道阻塞(包括夜間氣喘及預防運動引起的支氣管痙攣)。特別是針對需長期接受經常性支氣管擴張劑治療的患者。這類患者亦須使用經常性且適當劑量的吸入性抗發炎劑(如皮質類固醇及用於兒童的 sodium cromoglycate)或口服皮質類固醇。成人慢性阻塞肺部疾病(COPD)。及當氣喘患者使用適當之類固醇治療後，尚無法獲得充分之控制時,用來解除其支氣管阻。
formoterol fumarate dihydrate, fudasonide	吸入劑	氣喘。適合使用類固醇及長效 beta-2 作用劑(beta-2 agonist)合併治療的支氣管氣喘(bronchial asthma)。慢性阻塞性肺部疾病(COPD):患有較嚴重之慢性阻塞肺疾(FEV1 少於預測值之 50%)及有反覆惡化病史,已定期使用長效型支氣管擴張劑,而仍有嚴重症狀病患之治療。
indacaterol maleate	吸入劑	慢性阻塞性肺疾之維持治療。
ipratropium bromide	口腔噴霧劑	慢性阻塞性支氣管炎、支氣管氣喘。
ipratropium bromide	口腔噴霧劑	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。
ipratropium bromide	吸入劑	慢性阻塞性支氣管炎、支氣管氣喘。
salbutamol sulfate(吸入劑	支氣管氣喘、慢性阻塞性肺疾
salmeterol xinafoate micronized, fluticasone propionate micronized	吸入劑	可逆性呼吸道阻塞疾病(ROAD)之常規治療，包括適合使用支氣管擴張劑及皮質類固醇組合療法之患有氣喘的兒童與成人。這可能包括：正在使用長效乙型作用劑(β -agonist)及吸入型皮質類固醇之有效維持劑量的患者。正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之患者。接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之患者。嚴重慢性阻塞性肺部疾病(FEV ₁ <50%預期值，FEV ₁ /fvc<70%)之維持治療，包括慢性支氣管炎和肺氣腫。

formoterol fumarate dihydrate, budesonide	吸入劑	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(FEV_1 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。
salmeterol xinafoate, fluticasone propionate	吸入劑	成人及 12 歲以上青少年之嚴重氣喘及中至重度($FEV_1 < 60\%$)慢性阻塞性肺部疾病之維持性治療。
tiotropium	吸入劑	慢性阻塞性肺疾 (包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療。

Roflumilast 之 ATC code 為 R03DX07，相同類別之藥品成分 (R03DX respiratory system/ drugs for obstructive airway diseases/ other systemic drugs for obstructive airway diseases/ other systemic drugs for obstructive airway diseases) 如下表 [10]：

ATC code	成份名稱	我國是否核可上市	許可之適應症
R03DX07	roflumilast	本案藥品	適用於重度慢性阻塞性肺疾(使用支氣管擴張劑後 FEV_1 低於預期數值的 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。
R03DX01	amlexanox	X	
R03DX02	eprozinol	X	
R03DX03	fenspiride	V	支氣管炎
R03DX05	omalizumab	V	附加療法用於改善已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑(B_2 -agonist)治療下仍有頻繁的日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化紀錄的重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童(6歲及以上)的氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低($FEV_1 < 80\%$)。樂無喘僅適用於證實為 IgE 媒介型的氣喘病人。

R03DX06	seratrodast	X	
---------	-------------	---	--

與本案藥品屬相同 ATC 類別，目前仍於我國上市，且具類似適應症「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，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療」之藥品成份為無 [9,10,11]。另查詢最新版全民健保藥品給付規定，未查獲針對慢性阻塞性肺疾的給付規範 [11]。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane 資料庫相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH(加拿大)	July, 2011
NICE (英國)	January 2012
PBAC (澳洲)	July 2011
其他	SMC August 2010、Cochrane 2011
	廠商申請資料

(一)CADTH (加拿大) [13]

Roflumilast 是一種選擇性的 phosphodiesterase 4 (PDE4)抑制劑，在加拿大衛生部被核准用於治療慢性支氣管炎相關之重度慢性阻塞性肺疾病(例如有慢性咳嗽、痰多病史的患者)，有頻繁發作及病情惡化病史的成人患者接受支氣管擴張劑治療維持治療之添加治療。

CADTH 在 2011 年七月的 CEDAC 會議中，對 roflumilast (Daxas® — Nycomed Canada Inc.)做出不建議收載的決議。

不收載的理由有二：

1. 在 roflumilast 被核可上市的兩個雙盲隨機對照試驗中，roflumilast 和安慰劑的臨床結果(clinical outcomes)在重度慢性阻塞性肺疾病惡化 (severe COPD

exacerbations)、生活品質或死亡等方面，沒有達到統計顯著的差異。

2. 兩個雙盲試驗中，roflumilast 和安慰劑在 FEV1 (pre-bronchodilator 後用力呼氣一秒的量)及中度或重度慢性阻塞性肺疾病惡化的比率之二個主要測量指標的結果差異都很小。

備註 (Of Note)：

由於沒有包含活性比較品的 RCT 試驗，因此既有的臨床試驗被認為對於重度 COPD 病患的臨床療效改善實質性有限，因為其不被允許長效抗膽鹼藥物 (long-acting anticholinergics)和/或吸入性類固醇(inhaled corticosteroids)之併用治療(concomitant treatment)。

委員會對於本案之其他討論議題還包括：

1. 委員會注意到所審議的臨床試驗中並未針對特殊族群進行試驗，例如對於以 long-acting anticholinergics (LAMA)併用 long-acting β 2-agonist (LABA)及 inhaled corticosteroids (ICS)治療之重度 COPD 病患進行探討。針對此點，廠商已宣佈將進行一試驗期達 52 週的 REACT 試驗，比較 roflumilast 與安慰劑在 LABA plus inhaled corticosteroids 的固定組合(fixed combination)治療，加入或不加入 long-acting anticholinergics 的 COPD 病患的 RCT 試驗。
2. Roflumilast 組相較於安慰劑組，在中度或重度 COPD 之降低惡化發作 (exacerbation)發生率方面具有統計意義，而此差異主要是來自中等程度惡化降低而非嚴重程度的惡化降低。委員會討論了 FDA 對此差異於 M2-124 及 M2-125 二試驗的探索性分析結果，其指出 roflumilast 組相較於安慰劑組所觀察到的降低的中度或重度 COPD 惡化率約於 28 至 36 週時呈現減弱，而在試驗終結前已消失。
3. 研究結果的效度(validity)受到高頻率的退出試驗(withdrawals)及違反計畫書(protocol violations)的影響。
4. 試驗並未收集到與病患預後相關的一些重要資料，例如執行日常任務或工作的能力，以及針對 COPD 在生活品質方面的特殊變化。
5. 就試驗中表現出的最小臨床效益而言，委員會更關切 roflumilast 組所觀察到的較高的平均體重減輕及較高頻率之神經精神性(neuropsychiatric)與自殺相關的不良事件。

作為審議基礎之二個關鍵樞紐試驗的試驗設計及評估指標均十分類似，整理摘錄於下表：

試驗	試驗設計	試驗期程	試驗治療	收納人數	
M2-124	RCT	56 weeks (composed of a four-week single-blind placebo run-in period and a 52-week treatment period)	roflumilast 500 mcg daily with placebo	N = 1,523	40 years of age or greater with severe or very severe COPD ($FEV_1 \leq 50\%$ of predicted) associated with chronic bronchitis and a history of exacerbation. approximately 30% of patients from both trials withdrew
M2-125			Randomization was stratified by concomitant treatment with long-acting beta agonists (LABA) and by smoking status; approximately 50% of patients in both trials received concomitant LABA. The use of long-acting anticholinergics and/or inhaled corticosteroids was disallowed during the treatment periods of both trials.	N = 1,568	

試驗	主要療效指標	試驗結果
M2-124	co-primary outcomes were: (i) the mean change from baseline to end of treatment in pre-bronchodilator FEV_1 , and (ii) the mean rate of COPD exacerbations that required oral or parenteral corticosteroids and/or hospitalization, or that led to death.	<i>Efficacy or Effectiveness</i>
M2-125		<ul style="list-style-type: none"> ● The mean rate of moderate or severe COPD exacerbations was statistically significantly lower for roflumilast compared with placebo in both studies; the mean difference (MD) in combined moderate or severe COPD exacerbations per patient per year was -0.19 for study M2-124 and -0.28 for study M2-125. In both trials, the statistically significantly lower rate of COPD exacerbations for roflumilast compared with placebo was driven by differences in moderate exacerbations. Severe exacerbations were much less frequent and not statistically significantly different between roflumilast and placebo. ● Roflumilast groups had statistically significantly greater improvements from baseline to end of treatment in pre-bronchodilator FEV_1 (in mL) compared with placebo,; mean differences (95% confidence interval): 39 mL (18 mL to 60 mL) and 58 mL (41 mL to 75 mL) in studies M2-124 and M2-125, respectively. ● Quality of life, as assessed by the EQ-5D,

		<p>demonstrated no statistically significant improvement in patients treated with roflumilast compared with placebo. No COPD-specific quality of life measures (e.g., St. George's Respiratory Questionnaire) were collected in the trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Neither trial reported total hospitalizations, hospitalizations for COPD, or exercise tolerance. <p><i>Harms (Safety and Tolerability)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● The incidence of mortality and serious adverse events was similar between roflumilast and placebo in both trials. However, the long-term safety of roflumilast is uncertain, given that no data are currently available from studies longer than one year in duration, and postmarketing data are also of limited duration. ● In both trials, gastrointestinal and nervous system disorders were more frequently observed in roflumilast groups compared with placebo. Mean weight loss was 2.09 kg in the roflumilast group (based on pooled data from studies M2-124 and M2-125) compared with a weight gain of 0.08 kg for the placebo group. ● Two patients treated with roflumilast (compared with none treated with placebo) experienced suicide-related adverse events: one attempted in M2-124 and one completed in M2-125.
--	--	---

(二)NICE (英國) [12]

Roflumilast 於英國的適應症與台灣核可適應症相同。NICE 在 2012 年 1 月公告「Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease」科技評估報告(NICE technology appraisal guidance 244)，於評估報告中 NICE 委員會認為 roflumilast 之療效證據薄弱或缺乏，建議 roflumilast 僅能在臨床試驗中使用。

在臨床療效評估部分，NICE 評估了 M2-124、M2-125、M2-127、M2-128、M2-111 and M2-112 等六個臨床試驗，此六個試驗均為與安慰劑比較的 RCT 試驗。其中，M2-111 (N=1173) 及 M2-112 (N=1513) 為早期 phase III 臨床試驗，M2-124 (N=1523) 及 M2-125 (N=1568) 為關鍵樞紐試驗(pivotal studies)；M2-127 (N=933) 及 M2-128 (N=743) 為 add-on studies。

M2-124及M2-125的試驗設計和結果請參CADTH章節，M2-111、M2-112、M2-127及M2-128的試驗設計和結果請參下表：

試驗	試驗設計	試驗期程	試驗治療	收納人數
M2-111	RCT	1 year	roflumilast (500 micrograms once daily) with placebo	1173 severe or very severe COPD (post-bronchodilator FEV ₁ 50% predicted or less). Participants did not need to have chronic bronchitis or a history of frequent exacerbations.
M2-112				1513 severe or very severe COPD (post-bronchodilator FEV ₁ 50% predicted or less). Participants did not need to have chronic bronchitis or a history of frequent exacerbations.
M2-127	RCT	6 months	roflumilast (500 micrograms once a day) plus LABA (salmeterol, 50 micrograms twice a day) with LABA plus placebo	n = 933 moderate to severe COPD (post-bronchodilator FEV ₁ 40–70% predicted) did not need to have chronic bronchitis or a history of exacerbations (78% had chronic cough and sputum)
M2-128			roflumilast (500 micrograms once daily) plus LAMA (tiotropium, 18 micrograms once daily) with LAMA plus placebo	n = 743 moderate to severe COPD (post-bronchodilator FEV ₁ 40–70% predicted) had associated chronic bronchitis and frequent use of as-needed short-acting beta2 agonists (at least 28 puffs per week)

試驗	主要療效指標	試驗結果
M2-111	overall	exacerbations was lower in the roflumilast arm than in the comparator arm, the difference was not statistically significant. RR of 0.86, 95% CI 0.72 to 1.06, p = 0.1279 in

	exacerbation and pre- and post-bronchodilat or FEV1	M2-111. roflumilast was found to reduce the proportion of participants who experienced a moderate or severe exacerbation. Odds ratio 0.74, 95% CI 0.58 to 0.95, p = 0.015 lowest improvement in lung function was seen with a relative change of 38 ml (SE = 10) for roflumilast compared with placebo over the 1 year study.
M2-112		A statistically significant difference was observed for moderate exacerbations. (RR 0.82, standard error [SE] = 0.09).
M2-127		exacerbations was lower in the roflumilast arm than in the comparator arm, the difference was not statistically significant. RR of 0.79, 95% CI 0.58 to 1.08, p = 0.1408 roflumilast was found to reduce the proportion of participants who experienced a moderate or severe exacerbation. RR 0.60, 95% CI 0.43 to 0.82, p = 0.002
M2-128		exacerbations was lower in the roflumilast arm than in the comparator arm, the difference was not statistically significant. RR of 0.84, 95% CI 0.57 to 1.23, p = 0.3573 the greatest improvement in post-bronchodilator FEV ₁ with a relative change of 81 ml (95% CI 51 to 110) over the 6 months.

NICE委員會經評估與討論後，對療效與技術之相關面向作出如下結論：

主要結論
<ol style="list-style-type: none"> 1. Roflumilast僅建議用於慢性支氣管炎且有頻繁發作病史之成人重度COPD (post-bronchodilator FEV₁ <50% predicted)作為支氣管擴張治療的附加治療之臨床研究。 2. 委員會結論認為，雖然roflumilast可被假定有加成的效果(additive effect)，但其作為單一藥物療法的效果，以及與LABA單獨併用或與LAMA單獨併用的效果，是否會和roflumilast與LABA/ICS plus LAMA併用達到相同的效果，是有疑問的。只有直接的臨床證據可以證實此疑問。 3. Roflumilast的臨床研究應強化其附加治療效果於LAMA plus LABA/ICS，或對ICS無法耐受之LAMA plus LABA療法的好處。
Current practice

病人的臨床需求，包含替代治療的有效性	對於COPD嚴重惡化，尤其是需住院的病人，對生活品質有重大影響。此外，COPD的嚴重惡化與死亡風險具相關性。
The technology	
技術的效益--該創新技術是否具有重大和實質健康效益的潛在影響？	roflumilast在一些試驗中對於降低病情惡化率具有統計顯著差異，對於肺功能有小而具統計顯著的改善，雖然臨床專家不認為效果具臨床意義。
治療過程中之臨床定位？	對於已在服用三合療法者(triple therapy)之未來治療可能受益，對這些人來說，roflumilast添加入LAMA plus LABA/ICS三合療法可能具合理性。
副作用	不良事件可能是roflumilast組高退出試驗率(withdrawals)的重要因素(大約30%)。Roflumilast會導致體重下降，且與精神障礙(包括抑鬱和自殺)和失眠的風險增加具相關性。
Evidence for clinical effectiveness	
可用性、特性和證據的品質	廠商提交的證據來自六個roflumilast與安慰劑比較的試驗。委員會結論認為 roflumilast最可能用於附加入三合療法，但有關此一臨床定位，並沒有直接的臨床試驗證據。
臨床操作的適用性	Theophylline可用於重度COPD的病患，因此委員會認為是此病人群組中之適當的比較品，但沒有roflumilast與theophylline比較之資料。
證據的不確定性	雖然roflumilast可被假定有加成的效果(additive effect)，但其作為單一藥物療法的效果，以及與LABA單獨併用或與LAMA單獨併用的效果，是否會和roflumilast與LABA/ICS plus LAMA併用達到相同的結果，是有疑問的。只有直接的臨床證據可以證實此疑問。
支持證據的強度	roflumilast在試驗中顯示具有降低病情惡化率的證據，臨床試驗也顯示對於肺功能有小的、但不具臨床意義的改善。至於健康相關的生活品質則在試驗中未

	見到有意義的效果。
--	-----------

(三)PBAC (澳洲) [14]

PBAC 在 2011 年七月的會議中，對 roflumilast tablet 500 microgram, DAXAS® (Nycomed Pty Ltd)之申請做出不同意收載的決議。

本案廠商對 PBAC 提出的收載請求(restricted benefit listing requested by sponsor)為「成人慢性支氣管炎且近期病情加重之重度慢性阻塞性肺疾病患者，合併長效支氣管擴張劑之維持治療。」

PBAC 基於有效性的不確定性(uncertain effectiveness)及不確定且可能無法接受的成本效益(uncertain and likely unacceptable cost effectiveness)而拒絕此藥品的收載申請。

(四)其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭) [15]

SMC 在 2010 年八月的會議中，對 roflumilast tablet 500 microgram, DAXAS® (Nycomed Pty Ltd)使用於「maintenance treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁] post-bronchodilator <50% predicted) associated with chronic bronchitis in adult patients with a history of frequent exacerbations as add on to bronchodilator treatment.」之申請做出不建議收載的決議。

SMC 對 roflumilast 500 mcg/ tablet (DAXAS®)之主要評估依據為與 CADTH 相同的二個關鍵樞紐試驗，試驗設計及結果摘要請參見 CADTH 章節，SMC 委員會的討論要點摘要如下述：

1. Roflumilast為第一個選擇性PDE4抑制劑，同時可以口服每天一次，因此提供了重度COPD病患add-on therapy時另一種治療類別之選項。療效研究雖顯示對於肺功能具有臨床意義且達統計顯著的改善，然而COPD的治療目的是減少惡化的速率和緩慢健康情況下降的情形，而不在於是改善肺功能。在降低COPD的惡化率方面，roflumilast組相較於安慰劑組雖然有達到統計顯著的差異，但

此結果包含了輕度(mild)的惡化，exacerbation rate的降低僅在 moderate exacerbations達到統計意義而未在 severe exacerbations達到統計意義。

2. NICE對於COPD的臨床指引建議對於FEV₁< 50%預測值，有兩個以上惡化因子而需要以抗生素或口服類固醇治療12個月的重度COPD病患，使用LABA及/或anticholinergics藥物和吸入性類固醇。在二個關鍵樞紐試驗中，42%的病患在隨機分派前有接受過inhaled corticosteroids，但在試驗中不允許繼續使用。
3. 大約一半的病患在研究期間接受同時投與LABA，此將限制這項研究結果的臨床通用性。此外，這研究結果並未提供最適當的治療組合，特別是使用roflumilast作為一種替代選項或添加吸入性類固醇，這些問題使roflumilast的臨床定位難以確定。
4. 廠商並未執行間接比較，無相關比較資料；也未提供足夠有力的經濟分析資料。

(五)其他

1. Cochrane 資料庫[16]

以關鍵字“roflumilast”搜尋 Cochrane Library，查獲 Chong 等人於 2011 年所發表之「Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease (Review)」系統性回顧報告共 1 篇。

研究報告旨在評估 PDE4 inhibitors 類藥品對於 stable COPD 病患之療效與安全性。報告中針對 roflumilast 500 µg/250 µg 及 cilomilast^b 二成分共篩選 23 個 RCT 臨床試驗(nine trials for roflumilast, 9211 patients) or (fourteen trials for cilomilast , 6457 patients)納入分析。但報告中未針對 roflumilast 及 cilomilast 二成分進行相關的比較分析。

研究結果：試驗中使用 PDE4 inhibitor 治療相較於安慰劑對於 FEV₁ 有顯著改善(MD 45.59 mL; 95% confidence interval (CI) 39.15 to 52.03)；在生活品質及 COPD 相關症狀有小的改善(StGeorge's Respiratory Questionnaire MD-1.04; 95%CI -1.66 to -0.41)，但在運動的耐受性方面沒有改變；PDE4 inhibitor 與降低 COPD exacerbation 有相關性(OR 0.78; 95% CI 0.72 to 0.85)。治療組相較於對照組有較多不良反應事件，特別是胃腸道方面的症狀及頭痛，試驗期間 roflumilast

^b cilomilast 在台未上市，也未登錄 ATC code。

與受試者的體重減輕具相關性。

作者結論認為：對於COPD的病患，PDE4 inhibitors在改善肺功能方面相較於安慰劑，對於改善肺功能和降低惡化率方面可能有好處，但在改善生活品質或症狀方面只有少幅影響。胃腸道方面的副作用和體重減輕是常見的不良反應。PDE4 inhibitors使用於COPD治療管理之最佳臨床定位尚待確定，需要長期的試驗以確認是否PDE4 inhibitors能改善FEV1的下降、醫療保健的效益或COPD的死亡率。

2. 廠商申請資料

本案廠商於(2012年)9月13日檢送有關本案之參考資料，僅檢附一份於2011年發表於Respirology期刊之有關本案藥品於亞洲執行的隨機雙盲臨床試驗文獻。

此臨床試驗的目的在驗證一日一次投與roflumilast 500 µg相較於安慰劑，治療亞洲COPD病患之療效與安全性。試驗隨機分派411位包括香港、馬來西亞、菲律賓、南韓及台灣的COPD患者(roflumilast, n = 204; placebo, n = 207)，納入試驗的病患其FEV1預測值為30-80%，在四週的run-in期後，試驗治療評估12週。試驗的主要評估指標為肺功能(FEV1)相較於基礎值的平均變化，主要的次要評估指標為隨機分派後，每次訪視之肺功能(FEV1)相較於基礎值的變化，其他評估指標包括COPD惡化的時間(中度惡化的定義為需服用口服類固醇或抗生素，重度惡化的定義為需住院)及不良反應等。試驗中允許使用之其他藥物包括salbutamol(作為rescue medication)、短效抗膽鹼劑(若於試驗前4週已規律穩定投予，則可作為試驗之併用藥品)、其他共存疾病之治療藥品及疫苗。試驗結果：相較於安慰劑組之療效(FEV1之變化及COPD惡化的時間)與安全性(含不良反應)均類似於先前於白種人族群所進行之試驗結果。

四、療效評估結論

1. 與本案藥品成分(roflumilast)屬相同 ATC 類別，目前仍於我國上市，且核可用於「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」適應症之藥品成份者為無。但具類似適應症「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%)，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療」之藥品成份有與本案具類似適應症「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%)，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療」之藥品成份有「salmeterol xinafoate & fluticasone propionate」、「formoterol fumarate dehydrate & fudesonide」、及

- 「formoterol fumarate dihydrate& budesonide」三複方，劑型均為吸入劑。
2. Roflumilast 的臨床療效證據主要來自六個總人數 7453 人的 phase III 試驗，六個 RCT 試驗均為與安慰劑進行比較的試驗。
 3. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及 SMC 均未同意收載 roflumilast 用於成人重度 COPD (post-bronchodilator FEV₁ <50% predicted)作為支氣管擴張治療之附加治療。

不同意的理由如下：

臨床療效證據及臨床可用性

- Roflumilast 和安慰劑在 FEV₁ 及中度或重度慢性阻塞性肺疾病惡化的比率之二個主要測量指標的結果差異都很小，且一些臨床專家不認為此效果具臨床意義；至於重度慢性阻塞性肺疾病惡化（severe COPD exacerbations）、生活品質或死亡等方面則未見到有意義的效果。
- Roflumilast 組相較於安慰劑組，在中等程度或嚴重程度 COPD 之降低惡化發作(exacerbation)發生率方面具有統計意義，而此差異主要是來自中等程度惡化降低而非嚴重程度的惡化降低。且 Roflumilast 組相較於安慰劑組所觀察到的降低的中度或重度 COPD 惡化率約於 28 至 36 週時呈現減弱，在試驗終結前已消失。
- 由於沒有包含活性比較品的 RCT 試驗，因此既有的臨床試驗被認為對於重度 COPD 病患的臨床療效改善實質性有限，因為其不被允許長效抗膽鹼藥物 (long-acting anticholinergics) 和 / 或吸入性類固醇 (inhaled corticosteroids) 之併用治療 (concomitant treatment)。
- 臨床試驗並未針對特殊的族群進行試驗，例如對於以 long-acting anticholinergics (LAMA) 治療併用 long-acting β 2-agonist (LABA) 及 inhaled corticosteroids (ICS) 治療之重度 COPD 病患進行探討。
- 試驗並未收集到與病患預後相關的一些重要資料，例如執行日常任務或工作的能力，及針對 COPD 在生活品質方面的特殊變化。

不良反應

- Roflumilast 組觀察到較高的平均體重減輕及較高頻率之神經精神性 (neuropsychiatric) 與自殺相關的不良事件。
- 研究結果的效度 (validity) 受到高頻率的退出試驗 (withdrawals) 及違反計畫書 (protocol violations) 的影響。不良事件可能是 roflumilast 組高退出試驗率的重要因素 (大約 30%)。

臨床定位

- 廠商提交的證據來自六個roflumilast與安慰劑比較的試驗。Roflumilast最可能用於附加入三合療法(LAMA plus LABA/ICS或對ICS無法耐受之LAMA plus LABA)；但有關此一臨床定位，並沒有直接的臨床試驗證據，因此roflumilast作為單一藥物療法的效果，以及與LABA單獨併用或與LAMA單獨併用的效果，是否會和roflumilast與LABA/ICS plus LAMA併用達到相同的效果，是有疑問的。也沒有roflumilast與類似治療定位之藥品(例如theophylline)之比較資料。
4. 本案廠商於(2012年)9月13日檢送有關本案之參考資料，僅檢附一份於2011年發表於 *Respirology* 期刊之有關本案藥品於亞洲執行的隨機雙盲臨床試驗文獻。試驗比較一日一次投與 roflumilast 500 µg 相較於安慰劑，對於治療亞洲 COPD 病患之療效與安全性。納入隨機分派之病患共 411 位，其 FEV₁ 預測值為 30-80%，試驗治療評估 12 週。試驗的主要評估指標為肺功能(FEV₁)相較於基礎值的平均變化，其他評估指標包括每次訪視之肺功能(FEV₁)變化、COPD 惡化的時間及不良反應等。試驗中允許使用之其他藥物包括 salbutamol(作為 rescue medication)、短效抗膽鹼劑(若於試驗前 4 週已規律穩定投予，則可作為試驗之併用藥品)、其他共存疾病之治療藥品及疫苗。試驗結果：相較於安慰劑組之療效(FEV₁ 之變化及 COPD 惡化的時間)與安全性(含不良反應)均類似於先前於白種人族群所進行之試驗結果。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料，輔以蘇格蘭 SMC 之醫療科技評估報告及 Cochrane/PubMed 獲得之相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	2011 年 7 月
PBAC（澳洲）	2011 年 7 月，僅 PBAC 會議決策結果，無詳細報告
NICE（英國）	2012 年 1 月
SMC（蘇格蘭）	2010 年 8 月
Cochrane/PubMed	相關成本效益研究兩篇

（一）CADTH（加拿大）[13]

CADTH 於 2011 年 5 月的會議中，不建議收載 roflumilast。

在經濟評估的部份，廠商提交一個成本效用分析模型，分析時限為五年，模型模擬重度 COPD 病人 FEV₁ 的自然病史、藥物對 FEV₁ 的治療效果，及疾病惡化情形。該分析共有三組治療的比較：

- (1) 「Roflumilast 加 LABA」 vs. LABA alone；
- (2) 「Roflumilast 加 tiotropium」 vs. tiotropium alone；
- (3) 「Roflumilast 加 tiotropium」 vs.「tiotropium 加吸入型 corticosteroid/LABA」。

CADTH 委員會認為廠商分析中的主要限制為「療效持續時間的假設」。廠商假設 roflumilast 的療效可持續五年，然而，臨床試驗數據顯示：「roflumilast 加 LABA」與 LABA alone 兩種治療，於試驗第 44 週的疾病惡化率相似；廠商之假設可使 roflumilast 治療組多獲得 0.0622 QALY，但於臨床試驗中並未能觀察到不同治療組病人生活品質的差異。

在建議劑量下，roflumilast 的每日藥費為加幣 2.10 元，與 tiotropium 之每日要費相同，比 LABA 之每日藥費（加幣 1.45-1.87 元）高。

（二）PBAC（澳洲）[14]

PBAC 目前查無詳細之醫療科技評估報告。PBAC 於 2011 年 7 月的會議，

以不確定的療效、不確定及可能無法接受的成本效益分析結果，拒絕收載 roflumilast。

(三)NICE (英國) [12]

Roflumilast 於英國的適應症與台灣核可適應症相同。NICE 對於 roflumilast 的科技評估報告於 2012 年 1 月公佈：NICE 委員會認為 roflumilast 之療效證據薄弱或缺乏，建議 roflumilast 僅能在臨床試驗中使用。

廠商分析

廠商提交之經濟評估模型主要探討 roflumilast 附加於支氣管擴張劑的治療，用於重度 COPD 伴隨頻繁惡化病史的慢性支氣管炎患者，與標準治療相比的成本效果。分析模型為馬可夫模型，共分為五種健康狀態：重度 COPD（一線治療及二線治療各一個狀態，定義為使用支氣管擴張劑後 FEV₁ 為預期的 30-49%）、非常重度 COPD（一線治療及二線治療各一個狀態，定義為使用支氣管擴張劑後 FEV₁ 小於預期的 30%）及死亡。分析週期為 1 個月，分析時限為終身（30 年）。療效主要觀察病人治療後的惡化率，並由臨床試驗數據中獲得各狀態的生活品質效用值（以 EQ-5D 問卷測量）。成本項目包含 COPD 治療、狀態維持及惡化時的處理費用。

廠商之經濟分析結果顯示：「roflumilast 加 LAMA、LABA/ICS」，與「LAMA、LABA/ICS」相比，ICER 值為 16,567 英鎊/QALY gained；在無法耐受 ICS 的病人群，ICER 值為 13,764 英鎊。

NICE 委員會評估結論

- 成本效果分析中最主要的影響因素：roflumilast 降低疾病惡化的效果及其對病人生活品質、相關成本的影響，更進一步，roflumilast 對疾病惡化相關死亡率的影響。
- 分析模型中的不確定性：比起廠商基礎案例分析之 roflumilast 使用一年，NICE 委員會認為 roflumilast 使用終身較能反應臨床現狀。然而，目前沒有證據顯示 roflumilast 長期使用的療效，若 roflumilast 的療效隨著時間遞減，則 ICER 值可能顯著增加。
- 在 roflumilast 的臨床試驗中，roflumilast 的副作用可能是造成病人高退出率的重要因素，然而，經濟分析模型並未考量此點，也因此 roflumilast 副作用的相關成本、對生活品質造成的影響皆無法在經濟分析的結果中呈現。
- NICE 委員會並未發現使用 roflumilast 特別符合成本效益的次族群。

由於相關數據的缺乏，NICE 委員會結論認為廠商之經濟分析結果有高度的不確定性，且其經濟分析無法正確地反應 roflumilast 附加於 triple therapy 的成本效益。

(四)其他醫療科技評估組織

1、 SMC (蘇格蘭) [14]

SMC 於 2010 年 8 月的報告中，不建議收載 roflumilast。

在經濟評估方面，廠商提交一個成本效用分析，分析時限為 30 年，主要探討 roflumilast 加 LABA，用於重度 COPD 伴隨頻繁惡化病史的慢性支氣管炎患者，與 LABA alone 相比的成本效果；分析中使用之 LABA 為 salmeterol。

療效指標主要以病人使用支氣管擴張劑後的 FEV₁ 數據，反應病人的疾病惡化及肺功能改善情形，並從臨床試驗中測量病人的生活品質效用值 (EQ-5D 測量)。醫療資源的使用情形，主要根據某些假設 (經由蘇格蘭的專家驗證)、已發表之成本效用分析及 NICE/Global Initiative for Chronic Lung Disease 臨床指南來進行估算。

廠商之基礎案例分析結果：roflumilast 加 LABA，比起 LABA alone，可多獲得 0.257 QALY，增加花費為 3,398 英鎊，ICER 值為 13,212 英鎊/QALY gained。

SMC 認為廠商之經濟分析的主要缺失如下：

- (1) 不合適的比較品。蘇格蘭的臨床專家指出：重度 COPD 伴隨頻繁惡化病史的慢性支氣管炎患者，現行治療為 LABA 與吸入型類固醇的合併治療，並常常合併長效抗膽鹼藥品的使用。
- (2) 臨床數據的使用有缺失。當兩組治療的效果沒有統計顯著差異時，假設 roflumilast 能降低重度惡化比率是不合適的。

基於上述兩點，SMC 認為廠商之經濟分析不夠穩固(robust)，無法被 SMC 接受。

(五)其他

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

1. 搜尋條件

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

Population	納入條件：Chronic obstructive pulmonary disease 排除條件：無
Intervention	roflumilast
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis or Cost-utility analysis

2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，本中心於民國 101 年 9 月 3 日，以 roflumilast 及 cost 做為關鍵字進行搜尋，共查獲 2 篇本品之經濟評估研究，簡單摘要如下。

第一篇為 Rutten-van Molken 等人於 2007 年發表在 *Pharmacoeconomics* 的研究[16]。該研究為 piggyback 研究，主要伴隨一個為期一年、隨機對照、多國家的臨床試驗一同進行。研究主要探討 roflumilast 與安慰劑相比，用於重度及非常重度 COPD 病人的成本效果，分析立場分為兩種：英國之社會立場及英國之 NHS 立場。

研究共收納 1,514 位 40 歲以上，使用支氣管擴張劑後 FEV1 低於預期數值 50% 的 COPD 病人，於收案後病人被隨機分配至 roflumilast 500 μ g 組(一天一次，n=761) 或安慰劑組 (n=753)。研究開始前，有 62% 病人曾使用吸入性類固醇，這些病人在研究中可繼續使用劑量穩定(stable dosage)的吸入性類固醇；若有需要，兩組病人皆可使用短效的支氣管擴張劑(salbutamol 或 anticholinergic)。

成本估算包含直接醫療成本及生產力成本，病人每次回診的醫療資源耗用情形都會被記錄下來，並以 2004 年英國醫療服務的單價進行成本估算，roflumilast 的藥費假設為每天 1 英鎊。分析採 intention-to-treat analysis，分析結果以「每避免一次疾病惡化」，或「每新增一位疾病改善病人」(疾病改善定義為 St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 改善至少 4 分)，需多花多少錢來呈現。

分析結果：兩組病人的疾病惡化率都很低，沒有統計顯著差異；疾病改善 (SGRQ 分數) 的人數比率，roflumilast 組 (0.19) 略高於安慰劑組 (0.14)，但

也沒有統計顯著差異。站在社會立場，「每避免一次疾病惡化」的 COPD 相關成本為 2,356 元英鎊，「每新增一位疾病改善病人」的 COPD 相關成本為 4,712 元英鎊。在非常重度的 COPD 病人群 (n = 223)，安慰劑組的疾病惡化率為每位病人每年 1.7 次，roflumilast 組為每位病人每年 1.1 次。接受 roflumilast 治療可降低 35% 疾病惡化率，這使得 roflumilast 比安慰劑占優勢(roflumilast dominating placebo，成本較低且效果較佳)。在研究進行前醫療資源使用較高的病人群 (n = 549)，roflumilast 組比安慰劑組，可降低疾病惡化率 19%，ICER 值換算為「每避免一次疾病惡化」需多花 804 元英鎊。

作者結論認為：雖然 roflumilast 的使用可減少某些醫療資源的成本，但整體而言仍會增加 COPD 的整體治療成本。對於非常重度的 COPD 病人，由於 roflumilast 可顯著降低病人的疾病惡化率，所以對於這群病人，使用 roflumilast 可能節省花費。

第二篇為 Sun 等人於 2011 年發表在 Journal of medical economics 的研究 [17]，主要站在美國保險人立場，比較 roflumilast 與 tiotropium 之合併治療，與 tiotropium 單方治療相比，用於重度至非常重度 COPD 病人的成本效益。

Sun 等人的研究使用馬可夫模型，基礎案例分析時限為五年，模型共有五個健康狀態：(1) 重度 COPD, (2) 重度 COPD 伴隨頻繁惡化病史 (3) 非常重度 COPD, (4) 非常重度 COPD 伴隨頻繁惡化病史,及(5) 死亡。模型之參數來自臨床試驗數據及已發表之文獻，成本部分包含直接醫療成本及藥費，研究結果以「每避免一次疾病惡化」及「每增加一個品質校正生活年(QALY)」需多花多少錢來呈現。

研究結果：基礎案例分析結果顯示，「每避免一次疾病惡化」及「每避免一次重度的疾病惡化」分別需多花 589 美元及 5,869 美元；「每增加一個 QALY」需多花 15,815 美元。改變主要參數的單維敏感度分析結果顯示：「每增加一個 QALY」需多花 1,963-32,773 美元。

研究主要限制：模型中某些重要參數的資料來源與本研究之研究環境不同。特別是 roflumilast 用於重度 COPD 病人的療效參數(相對危險比, relative risk estimate)，來自於一個小型的臨床試驗，而該試驗原本並不是設計來呈現 roflumilast 對疾病惡化頻率改善的效果。

研究結論：對於重度至非常重度的 COPD 病人，增加 roflumilast 於 tiotropium 的治療是符合成本效益的。

本研究由 Forest Research Institute 贊助。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

在療效比較品方面，本品於臨床試驗中均與安慰劑進行比較，缺乏本品與活性藥品比較的證據。

在核價參考品方面，本中心試著以相似 ATC code 或相似適應症角度來選擇核價比較品，以下分別進行陳述：

1. 相似 ATC code: 本品之 ATC code 為 R03DX07, 目前 ATC code 前五碼相同, 且於國內有上市核准者為 fenspiride 及 omalizumab (ATC code 分別為 R03DX03 及 R03DX05)。然而, 上述兩藥品與本品之適應症並不相同 (各藥品之許可適應症請參見本報告「疾病治療藥品於我國之收載現況」部分), 故兩藥品皆不適合做為本品之核價參考品。
2. 相似適應症: 本品之適應症指出: 本品為附加於支氣管擴張劑的維持治療。在重度 COPD 病人, 本品的治療模式可能為「roflumilast 合併 LABA/ICS (或 LAMA)」, 或「roflumilast 合併 LAMA、LABA/ICS」兩種, 本處將針對本品之不同治療模式, 分別討論本品的可能核價參考品。
 - 若本品的治療模式主要為「roflumilast 合併 LABA/ICS (或 LAMA)」: (1) 當病人使用 LABA/ICS 病情控制不佳時, LAMA 可能是可增加的治療選擇之一, 故健保目前有給付的 LABA: tiotropium 可能可作為本品之核價參考品。(2) 當病人使用 LAMA 病情控制不佳時, LABA/ICS 可能是可增加的治療選擇之一, 故單方之 salmeterol、formoterol 及 indacaterol (上述三品項同屬健保有給付之 LABA), 或複方之 formoterol/budesonide、salmeterol/fluticasone 可能可作為本品之核價參考品。然而上述品項的使用途徑及藥理機轉與 roflumilast 皆不同, 故不建議作為本品之核價參考品。
 - 若本品之使用方式主要為「roflumilast 合併 LAMA、LABA/ICS」: 當病人使用 LAMA、LABA/ICS 病情控制不佳時, 由於能進一步選擇的有效治療有限, 故在此情境下本中心並無任何合適之核價參考品可供建議。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

本品目前並無國內的成本效果分析可供參考, 故無法建議本品於國內用在哪些病人群較符合成本效益。Rutten-van Molken 等人於英國的研究發現: roflumilast 用於非常重度 COPD 病人群, 與安慰劑相比, 可能較佔優勢。

(三) 疾病負擔

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

世界衛生組織的資料顯示：在 2004 年的東亞與太平洋地區，COPD 造成 1,311 萬個失能調整生命年(disability-adjusted life year, DALY)，佔總疾病造成 DALY 之 4.0% [4]；而根據國內行政院衛生署民國 98 年的統計資料，COPD 造成 70 歲以下生命年數損失約 11 年 [1]。

若以 ICD-9 診斷碼 490-492 及 496 定義 COPD，根據行政院衛生署民國 99 年的衛生統計資料 [19]，民國 99 年國內慢性呼吸道阻塞相關疾病的人數合計共 1,020,503 人。

在醫療資源耗用部分，民國 99 年國內慢性呼吸道阻塞相關疾病 (ICD9 診斷碼為 490-492 及 496 者) 的醫療費用點數 (含門診及住院醫療費用) [20]，共計 3,550,767 千點；而 Chiang 分析 2002 年-2003 年台灣某醫學中心 COPD 住院病人的醫療資源使用情況發現 [21]：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。

(四) 預算衝擊部份

廠商預估本品納入健保五年內，每年的年度藥費約 0.89 億~4.81 億，且由於本品為附加治療，故本品納入給付並不會取代現有治療的使用藥費，有鑑於此，本品對健保藥費之每年淨衝擊也為 0.89 億~4.81 億。

針對廠商之財務衝擊分析，由於報告內容並未清楚交代計算過程及數據來源，故本中心無法驗證其分析之正確性。

本中心重新進行財務衝擊分析

由於本品之適應症為「適用於重度慢性阻塞性肺疾，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」，故本中心利用

「2005 年承保抽樣歸人檔」(樣本共 100 萬人)之 2006~2010 年資料，嘗試了解目前台灣重度慢性阻塞性肺疾的病人人數。

本中心抓取可能適用本品的病人族群之操作型定義為「個案之 ICD9 診斷碼為 490、491、492 或 496，且藥品處方中出現 LAMA 單方、或出現 LAMA 單方與 ICS 單方之合併治療、或出現 LABA 單方與 ICS 單方之合併治療，或出現 LABA/ICS 複方產品」。

分析結果如下表(由 100 萬人承保抽樣歸人檔放大 23 倍)，2006 年至 2010 年 ICD9 診斷碼為 490、491、492 或 496，且藥品處方使用 LAMA 之病人數推估為 9,683~20,056 人；藥品處方使用 LAMA+ICS 之病人數推估為 2,024~6,923 人；藥品處方使用 LABA+ICS 之病人數推估為 13,501~13,777 人。2006 年至 2010 年，上述三種處方之病人群合計為 25,208~40,756 人。本中心另外分析，ICD9 診斷碼為 490、491、492 或 496，且藥品處方包含 LABA+ICS+LAMA 三種治療之病人數，推估為 782~2,921 人。

單位：人數

年度	2006	2007	2008	2009	2010
ICD9 診斷碼為 490、491、492 或 496，且藥品處方僅使用 LAMA 者	9,683	12,006	14,536	18,009	20,056
ICD9 診斷碼為 490、491、492 或 496，且藥品處方使用 LAMA+ICS 者	2,024	3,634	4,416	5,796	6,923
ICD9 診斷碼為 490、491、492 或 496，且藥品處方使用 LABA+ICS 者	13,501	14,099	14,329	14,513	13,777
小計	25,208	29,739	33,281	38,318	40,756
ICD9 診斷碼為 490、491、492 或 496，且藥品處方使用 LABA+ICS+LAMA 者	782	1,610	2,415	2,783	2,921

本處根據健保資料庫分析結果，以迴歸模式預測 2012 年至 2016 年之本品可能適用病人人數如下表。2012 年至 2016 年之本品可能適用病人人數，推估為 49,330 人~65,200 人。

年度	2012	2013	2014	2015	2016
本品可能適用病人人數	49,330	53,298	57,265	61,233	65,200

本品之每個月療程費用約 2,500 元，若以每位病人 1 年使用 6 個月計算（廠商根據本品於國外的使用經驗，估計病人使用本品的服藥配合度約為 50%，換算每位病人一年使用本品的時間約 6 個月），每位病人一年使用本品之藥費約為 1.5 萬元。

本品的年度藥費受本品市佔率的影響甚大，本品之市佔率每增加 10%，2012 年至 2016 年使用本品之人數即增加約 4,900~6,520 人，每年的年度藥費預估約 5,500 萬~9,500 萬元。

在財務衝擊方面，由於重度 COPD 的治療選項甚多，故無法確定本品在臨床使用上可能取代哪些產品，這也使得本品之財務衝擊預估變得困難。若本品之治療模式主要取代 LAMA（即病人原使用 LABA/ICS 合併治療，但疾病控制不佳，不使用 LAMA 而改使用本品與 LABA/ICS 一同合併治療；此處之 LAMA 以健保給付之 tiotropium 為例），則在本品市佔率 10% 的情況下，本品造成之年度財務衝擊約為 1,700 萬~2,900 萬元。

七、經濟評估結論

1. 澳洲 PBAC 與英國 NICE 認為本品之經濟評估結果不確定性較高，無法反應本品於臨床使用的成本效益。
2. 在核價參考品的選擇上，若本品的治療模式主要為「roflumilast 合併 LABA/ICS」或「roflumilast 合併 LAMA」，則在相似適應症上，可考慮單方之 LAMA: tiotropium、單方之 LABA: salmeterol、formoterol、ndacaterol，或複方之 formoterol/budesonide 作為核價參考品。然而上述品項的使用途徑及藥理機轉與 roflumilast 皆不同，故不建議作為本品之核價參考品。
3. 國內重度 COPD 的病人數甚多，本品的市佔率每增加 10%，推估 2012 年至 2016 年使用本品之人數即增加約 4,900~6,520 人，年度藥費約 5,500 萬~9,500 萬元。在財務衝擊方面，由於重度 COPD 的治療選項甚多，故無法確定本品在臨床使用上可能取代哪些產品，這也使得本品之財務衝擊預估相當困難。

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. 2011
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 Aug 21, 2012, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
10. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. (Accessed Aug 21, 2012, at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.)
11. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed Aug 21, 2012, at http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703.)
12. TA244 Chronic obstructive pulmonary disease - roflumilast: guidance (Accessed Aug 21, 2012, [Http://guidance.nice.org.uk/TA244/Guidance/pdf/English](http://guidance.nice.org.uk/TA244/Guidance/pdf/English))
13. CEDAC final recommendation- roflumilast (daxas — nycomed canada inc.)

- (Accessed Aug 21, 2012, at <Http://www.cadth.ca/en/search?Q=roflumilast>)
14. JULY 2011 PBAC MEETING OUTCOMES - "1st time" decisions not to recommend
(Accessed Aug 21, 2012, at <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/1st-time-decisions>)
 15. SMC No. (635/10)--roflumilast 500 microgram tablets (Daxas®) (Accessed Aug 21, 2012, at http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/635_10_roflumilast_Daxas/roflumilast_Daxas)
 16. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011
 17. Rutten-van Molken MP, van Nooten FE, Lindemann M, Caeser M, Calverley PM. A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(8): 695-711.
 18. Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R, et al. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. *J Med Econ*; 14(6): 805-815.
 19. 行政院衛生署. 99年度全民健康保險醫療統計年報-門、住診合計患者人數統計 . <http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81952>. Accessed September 6th, 2012.
 20. 行政院衛生署. 99年度全民健康保險醫療統計年報-門、住診合計就醫總醫療費用統計. <http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=81956>. Accessed September 6th, 2012.
 21. Chiang CH. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. *Respirology* 2008; 13(5): 689-694.