

喘寶定量吸入劑 100/6/12.5 mcg/dose (Trimbow)

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	Trimbow	成分	Beclometasone dipropionate、Formoterol fumarate dihydrate、Glycopyrronium
建議者	友華生技醫藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	友華生技醫藥股份有限公司		
含量規格劑型	每劑含 beclometasone dipropionate/ formoterol fumarate dehydrate/ glycopyrronium 100/6/12.5 微克 加壓式定量吸入劑/ 120 劑容器包裝		
主管機關許可適應症	適用於重度以上 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病(COPD)成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，做為維持治療使用，以控制症狀及降低惡化發生。		
建議健保給付之適應症內容	適用於重度以上 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病(COPD)成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，做為維持治療使用，以控制症狀及降低惡化發生。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	依醫師處方持續使用，建議劑量為每天兩次，每次吸入兩劑。		
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：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、相對療效比較證據後，認為我國健保已收載藥品中，與本品具有直接比較試驗的 Ultibro (Glycopyrronium bromide/indacaterol)、Foster (Beclomathasone dipropionate /formoterol fumarate dehydrate) 以及 Spiriva (Tiotropium bromide) 藥品為可能的療效參考品；而與本品治療地位相近的 Trelegy (Umeclidinium

bromide/Vilanterol trifenate/Fluticasone furoate) 藥品，亦為可能為潛在的療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本品相對療效及安全性證據來自於 TRIBUTE、TRINITY 及 TRILOGY 三項樞紐試驗文獻，為本品與單獨 LAMA 療法或 (LABA/LAMA) 複方或 (ICS/LAMA) 複方或開放式三重療法（合併 ICS/LABA, LAMA）的直接比較試驗，皆為隨機分派、多國多中心、雙盲性的第三期臨床試驗。主要評估指標為中度到嚴重的 COPD 惡化率或治療後 FEV1 與基值的變化。本品的不良事件發生比例，在三項試驗中本品皆與對照組相近（詳如內文整理），簡要摘要如後。

試驗結果顯示：LABA/LAMA/ICS 三重複方療法相較於 LAMA 單方或 LABA/LAMA 複方療法，可降低中度到嚴重的 COPD 惡化率。

- (1). TRIBUTE 樞紐試驗結果顯示：本品 (beclometasone dipropionate /formoterol/ glycopyrronium, 簡稱 BDP/FF/G) 三重複方療法較 (IND/GLY)^a 複方療法，可顯著降低中度到嚴重的 COPD 惡化率 (Rate Ratio: 0.848, 95% CI: 0.723 to 0.995, p=0.043)。本品與對照品的不良事件發生比例相近，常見的有：COPD (36% vs. 38%)、鼻咽炎 (6% vs. 5%)、頭痛 (4% vs. 4%) 與肺炎 (2% vs. 2%)。
- (2). TRINITY 樞紐試驗結果顯示：本品 (BDP/FF/G) 三重複方療法相較於 tiotropium 組，可顯著降低中度到嚴重的 COPD 惡化率 (RR: 0.80; 95% CI: 0.69 至 0.92, p=0.0025)，兩組三重療法的惡化率沒有顯著差異 (RR: 1.01; 95% CI: 0.85 至 1.21, p=0.89)。三組的不良事件發生比例相近 (55%，58%，58%)，大多為輕至中度事件。
- (3). TRILOGY 樞紐試驗結果顯示：試驗組在治療後第 26 週的 FEV1 與基值的變化較少於對照組 0.081 公升 (具統計上顯著差異)，治療 2 小時後 FEV1 與基值的變化，試驗組少於對照組 0.117 公升 (具統計上顯著差異)。兩組的不良事件發生比例相近 (54% vs.56%)。

四、醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益：

- 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。
- 2、英國 NICE 於 107 年 5 月公告一份實證摘要，表示 NICE 以個別藥品費用及使用頻率換算，使用本品 30 天的藥費 (30-day cost) 推估，基於每年使用 12 支吸入器的前提下，使用本品每人每年可節省 6 至 160 英鎊之成本。蘇格蘭 SMC 於 106 年 10 月公告一份簡要報告建議，主要基於本品的成本低於 beclometasone

^a Indacaterol/glycopyrronium 簡稱 IND/GLY

dipropionate/formoterol fumarate 100 micrograms/ 6 micrograms 與 glycopyrronium 44 micrograms 分開給藥的成本，同意收載本品用於經 ICS/LABA 合併治療仍無法適當控制之中至重度 COPD 成人病患的維持治療，而限定之給付條件為嚴重型 COPD 病人，其用力呼氣一秒量需小於 50% 預測值。

六、財務衝擊：

依據建議者提供的財務影響分析，預估本品將會取代合併 Seretide 250，Spiriva、合併 Seretide 125，Spiriva、合併 Symbicort Rapihaler/Turbuhaler，Spiriva 及合併 Foster，Spiriva 以上四種治療組合。建議者依據文獻中 COPD 盛行率、診斷率以及台灣 Group D 病人占比推估目標族群，進一步考量未來有另一三合一藥品會共同進入市場以此假設本品市占率。據此，未來五年本品使用人數為第一年約 4,000 人至第五年約 19,000 人，本品年度藥費為第一年約 1 億 400 萬元至第五年約 4 億 8,700 萬元，考量本品將取代現行藥品市場之費用節省後，推估於民國 109 至 113 年對健保藥費財務影響為第一年節省約 2,200 萬元至第五年節省約 1 億 200 萬元。

本報告認為建議者所提出之財務影響分析邏輯大致清楚合理，惟其在推估目標族群時所引用之參數經驗證，可能無法反映全台灣實際狀況（例如：COPD 盛行率等），並且從相關文獻指出 COPD 盛行率逐年上升且常被低估；除此，建議者在被取代品之選擇具有不確定性，因此本報告改以健保資料庫分析結果推估目標族群及分析可能被取代藥品。

經分析健保資料庫中同時併用三機轉成份藥品的使用量後，另加上一項目前已納入健保給付的三合一乾粉吸入劑 Trelegy[®] Ellipt，共 19 種治療組合可能被本品取代。本報告認為建議者推估目標族群時所使用之部分參數具有不確定性，因此依據實際分析健保資料庫，計算(1)過去曾接受 ICS 與 LABA 合併治療而現行使用三合一療法的病人及(2)目前接受 ICS 合併 LABA 治療仍然惡化需考量升階治療之患者，綜合上述，未來五年之目標族群為第一年約 35,000 至第五年約 41,000 人。本報告參考建議者所假設本品未來市占率，推估本品使用人數為第一年約 3,500 人至第五年約 16,300 人，本品年度藥費為第一年約 8,900 萬元至第五年約 4 億 1,300 萬元，對於健保整體財務影響為第一年節省約 1,400 萬元至第五年節省約 1,700 萬元。

本報告基於(1)健保給付適應症中嚴重惡化次數定義不甚明確及(2)本品市佔率及未來總體三合一吸入器會取代同時併用兩種吸入器之比例具有不確定性，本報告分別調整上述參數進行敏感度分析，如後表整理：

	調整之參數	整體財務影響
敏感度一	本品適應症中在“重度以上 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病(COPD)”之定義，本報告改以本品臨床試驗之認定標準，再參考國內研	第一年節省約 1,800 萬元至第五年節省約 2,000 萬元

	究顯示使用 LABA/ICS 固定複方的病人曾發生至少 1 次的嚴重惡化比例，約 40 至 45% 推估	
敏感度二	將與 Trelegy [®] Ellipt 之新情境市占率均減少 30% 以進行敏感度分析，	第一年增加約 70 萬元至第五年增加約 4,300 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響預估

本案藥品經民國108年9月健保署藥品專家諮詢會議討論並提出建議初核價格，因此本報告依據初核價格更新財務影響推估，預估本品年度藥費為第一年約7,400萬元至第五年約3億4,700萬元，對健保整體財務影響為第一年節省約2,800萬元至第五年節省約8,300萬元。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5	參考品 6	參考品 7
商品名	Trimbow	Ultibro Breezhaler	Onbrez Breezhaler	Seebri Breezhaler	Foster, Foster Nexthaler	Spiriva	Spiriva Respimat	Trelegy
主成分/含量	Beclometasone dipropionate/100 微克，Formoterol fumarate dehydrate /6 微克，Glycopyrronium /12.5 微克	Glycopyrronium bromide/110 微克，indacaterol malate/ 50 微克	Indacaterol malate/ 150 微克	Glycopyrronium bromide 50 微克	Beclomathas one dipropionate 100 微克，formoterol fumarate dehydrate 6 微克	Tiotropium bromide 18 微克	Tiotropium bromide 2.5 微克	Umeclidinium bromide 92 微克，Vilanterol trifenate 55 微克，Fluticasone furoate 22 微克
劑型/包裝	加壓式定量吸入劑/120 劑容器包裝	430 吸入用膠囊劑 /2-1000 粒鋁箔盒裝附吸入器	430 吸入用膠囊劑 /2-1000 粒鋁箔盒裝附吸入器	430 吸入用膠囊劑/30 粒膠囊盒裝附吸入器，	103 口腔吸入劑/100 毫升以下鋁罐瓶裝	103 口腔吸入劑 /2-1000 顆鋁箔盒裝附吸入器	103 口腔吸入劑/100 毫升以下鋁罐裝附吸入器	407 乾粉吸入劑/ 14、30 劑量塑膠殼裝，含劑量計數吸入器
WHO/ATC 碼	R03AL09	R03AL04	R03AC18	R03BB06	R03AK08	R03BB04	R03BB04	R03AL08
主管機關許可	於重度以上(FEV1 少於預測值之 50%)	慢性阻塞性肺疾 (COPD; 包	慢性阻塞性肺疾	慢性阻塞性肺疾之維持	慢性阻塞性肺病	慢性阻塞性肺疾 (包括	慢性阻塞性肺疾 (包括慢性	適用於已接受吸入性皮質類

適應症	<p>及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病 (COPD) 成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，做為維持治療使用，以控制症狀及降低惡化發生。</p>	<p>括慢性支氣管炎及肺氣腫) 之維持治療。降低有惡化病史病人之 COPD 惡化。</p>	<p>(COPD; 包括慢性支氣管炎及肺氣腫) 之維持治療。降低有惡化病史病人之 COPD 惡化。</p>	治療。	<p>(COPD)：患有較嚴重之慢性阻塞性肺病 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史，已定期使用長效型支氣管擴張劑，而仍有明顯症狀病患之治療。</p> <p>氣喘 (略)</p>	慢性支氣管炎及肺氣腫) 維持治療、降低惡化。	<p>支氣管炎及肺氣腫) 之維持治療及降低惡化。</p> <p>也適用於已接受吸入性皮質類固醇合併其他控制型藥物仍未控制症狀之 6 歲及以上的嚴重持續性氣喘病人，作為維持性支氣管擴張劑附加治療。</p>	<p>固醇與長效 $\beta 2$ 作用劑合併治療，或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療，而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者，以治療氣道阻塞。</p> <p>也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。</p>
健保給付條件	擬訂中	<p>6.1.1. 吸入劑 乙二型擬交感神經劑 ($\beta 2$-agonists)、抗膽鹼劑 (anticholinergics)、類固醇藥物吸入劑</p>	同左	同左	同左	同左	同左	<p>6.1.3. 吸入劑 (1) 限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療，且須同時符合以下條件：I .Gold Guideline</p>

		(steroid inhalants)等，依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」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。						Group D 病人或 ACO (asthma-COPD overlap) 病人。II.已接受吸入性皮質類固醇與長效 β 2 作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。 (2)每月限用 1 盒 (30 劑)。
健保給付價	擬訂中 廠商申請價：2,108 元/ canister	1274 元	865 元	1086 元	758 元	-	1592 元	1770 元
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每天兩次，每次吸入兩劑。每次定量給予 (離開氣閥之劑量) 100 微克 beclometasone dipropionate、6 微克	建議劑量為每天一次，每次吸入一粒膠囊。每次輸出劑量為	建議劑量為每天一次，每次吸入一粒膠囊。每次輸出劑量相當於	建議劑量為每天一次，每次吸入一粒膠囊。每次輸出劑量相當於 44	建議劑量為每天兩次，每次吸入兩劑。每次輸出劑量相當於	建議劑量為每天一次，每次吸入一粒膠囊。每次輸出劑量相當於	建議劑量為每天一次，每次按兩次噴藥。每噴一次相當於 tiotropium bromide 3.124	建議劑量為每天吸入一次。每次遞送劑量相當於 umeclidinium bromide 55 微

	formoterol fumarate dihydrate 和 10 微克 glycopyrronium (即為 12.5 微克 glycopyrronium bromide)。	glycopyrronium bromide 110 微克, indacaterol malate 50 微克。	120 微克 indacaterol。	微克 glycopyrronium。	beclomethasone dipropionate 84.6 微克, formoterol fumarate dehydrate 5.0 微克 (Foster)。 每次輸出劑量相當於 81.9 微克 beclomethasone dipropionate anhydrous 與 5.0 微克 formoterol fumarate dihydrate (Foster Nexthaler)	tiotropium bromide 22.5 微克。	微克。	克, vilanterol trifenate 22 微克, fluticasone furoate 92 微克
療程	依醫師處方持續使用。	依醫師處方持續使用。	依醫師處方持續使用。	依醫師處方持續使用。	依醫師處方持續使用。	依醫師處方持續使用。	依醫師處方持續使用。	依醫師處方持續使用。
每療程	擬訂中							

花費								
參考品建議理由（請打勾”√”）								
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）	√				√	√		
具間接比較 （indirect comparison）								
近年來，最多病人使用或使用 量最多的藥品								
目前臨床治療指引建議的首 選								
其他考量因素，請說明：								√

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 108 年 7 月 5 日止查無本品相關醫藥科技評估報告。
PBAC (澳洲)	至民國 108 年 7 月 5 日止查無本品相關醫藥科技評估報告。
NICE (英國)	民國 107 年 5 月公告一份實證摘要 (Evidence summary)，彙整 beclometasone/formoterol/glycopyrronium (Trimbow [®] ，以下簡稱本品) 複方藥品用於 COPD 的相關實證資料。

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 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

【喘寶定量吸入劑 100/6/12.5 mcg/dose】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 108 年 11 月 22 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）簡稱肺阻塞，是一種呼吸道長期發炎導致無法恢復之呼吸道阻塞，使得氣體無法通暢地進出呼吸道的疾病。全球每年有 300 萬人死於慢性阻塞性肺病（COPD），預計 2030 年有 450 人死因與 COPD 有關。估計全球的盛行率為 11.7%（95% CI: 8.4%至 15.0%）。隨著開發中國家的吸菸人口增加、室內生物質與燃料微粒暴露增加、高所得國家的老化人口增加，預計 COPD 在未來 30 年的盛行率將持續增加。全球每 10 秒鐘就有一个人死於 COPD，台灣一年更有超過 5 千人因 COPD 死亡。若肺功能 $FEV_1/FVC^a < 0.7$ 表示呼吸道有阻塞，即診斷為慢性阻塞性肺病。肺阻塞急性惡化的定義為：呼吸道症狀出現急性變差而且超出常態變化，以至於需要額外的治療[1]。

2019 年 GOLD^b 對 COPD 提出的國際治療指引建議：若病人使用

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

^b Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 成立於 1997 年，由美國的國際心臟、肺臟、血液、健康協會以及世界衛生組織專家所組成。致力於全球肺阻塞相關疾病的預防及治療，並推廣與提升全球對 COPD 疾病的警覺；<https://goldcopd.org/>。

LABA^c/LAMA^d治療仍出現惡化，建議血中嗜酸性球 (eosinophil) 計數大於 100 cells/uL 的病人加入 ICS^e治療，建議血中嗜酸性球計數小於 100 cells/uL 的病人加入 roflumilast 或 azithromycin 治療。若病人已使用 LABA/ICS 治療仍出現惡化，建議升級到加入 LAMA 的三重複方療法[2]。GOLD 指引針對評估 COPD 症狀與風險因子與不同的藥品建議，請詳見 107 年醫療科評估報告 107CDR05040。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本品 Trimbow 採用溶液劑型，內含吸入型類固醇 beclometasone dipropionate 100 微克、選擇性 β_2 -腎上腺素致效劑 formoterol 6 微克和高親和力的長效型抗膽鹼藥物 glycopyrronium 12.5 微克 (BDP/FF/GB, 100/6/12.5)，可釋出質量中位數氣動粒徑平均約為 1.1 微米的超細氣膠，使三種成分發生共同沈降[3]。我國衛生福利部審核通過之許可適應症為「適用於於重度以上 (FEV₁ 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，做為維持治療使用，以控制症狀及降低惡化發生」，目前進行查驗登記領證程序中。

(一)、 WHO ATC 分類碼 [4]

本案藥品 Trimbow 的 ATC 編碼^f為 R03AL09，藥品治療分類為 adrenergics in combination with anticholinergics incl. triple combinations with corticosteroids/ adrenergics, inhalants/ drugs for obstructive airway diseases/ respiratory system。以 ATC 分類前五碼 R03AL 查詢結果，除本品之外有 fenoterol/ ipratropium bromide、salbutamol/ ipratropium bromide、vilanterol/ umeclidinium bromide、indacaterol/ glycopyrronium bromide、formoterol/ aclidinium bromide、olodaterol/ tiotropium bromide、formoterol/ glycopyrronium bromide 七種複方成分，以及 vilanterol/ umeclidinium bromide/ fluticasone furoate、formoterol/ glycopyrronium bromide/ beclometasone 兩種三重複方成分。

(二)、 食品藥物管理署藥物許可證查詢 [5]

在我國食品藥品管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁下，限制許可證種類為未註銷狀態之藥品，尚查無本品 Trimbow 之許可證。以「ATC 前五碼 R03AL」查詢，查獲 Besmate、Combivent、Berodual、Atrolin、Ultibro、Anoro、Spiolto、Salbutamol 及 Trelegy 共有 9 個品項。以適應症「適用於重度以上 (FEV₁ 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病

^c 長效型乙二型交感神經刺激劑 (long-acting β_2 sympathomimetic agonists; LABA)

^d 長效型抗膽鹼劑 (long-acting muscarinic antagonists; LAMA)

^e 吸入型糖皮質激素 (inhaled glucocorticosteroid, ICS)

^f 世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 所制定的 ATC 編碼 (anatomical therapeutic chemical, ATC code)

(COPD) 成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，做為維持治療使用，以控制症狀及降低惡化發生」查詢，未查獲與本品具有相同適應症範圍之成分，僅查獲 Trelegy (Umeclidinium bromide/Vilanterol trifenate/Fluticasone furoate) 成分與本品具相近的適應症。

(三)、 中央健康保險署健保用藥品項查詢 [6]

目前未有與本品具有相同適應症範圍的成分獲健保收載。僅查獲與本品適應症相近的 Trelegy 成分；Trelegy 之適應症為「適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β 2 作用劑合併治療，或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療，而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者，以治療氣道阻塞。也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化」(如表三)。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
R03AL09 Trimbow (beclometasone dipropionate/fo rmoreterol fumarate dehydrate/glyc opyrronium) (本品)	於重度以上(FEV1 少於 預測值之 50%)及有反覆 惡化病史的慢性阻塞性 肺病(COPD)成年病人， 在已使用吸入型皮質類 固醇與長效 beta 2 致效 劑合併療法仍未得到充 分治療時，做為維持治 療使用，以控制症狀及 降低惡化發生。	加壓式 定量吸 入劑/ 120 劑 容器包 裝	BDP 100 微克/ FF 6 微克/ GLY 12.5 微克	擬訂中
R03AL04 Ultibro (glycopyrroni um/ indacaterol malate)	慢性阻塞性肺疾 (COPD；包括慢性支氣 管炎及肺氣腫)之維持 治療。降低有惡化病史 病人之 COPD 惡化。	430 吸 入用膠 囊劑 /2-1000 粒鋁箔 盒裝附 吸入器	GLY 110 微克/IM 50 微克	6.1.1. 吸入劑 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」 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。
R03AK08 Foster Beclomathason e dipropionate 100 微克 , formoterol fumarate dehydrate 6 微 克	慢性阻塞性肺病 (COPD)：患有較嚴重之慢性阻塞性肺病(FEV1少於預測值之 50%)及有反覆惡化病史，已定期使用長效型支氣管擴張劑，而仍有明顯症狀病患之治療。 氣喘 (略)	103 口 腔吸入 劑 /100 毫升以 下鋁罐 瓶裝	BDP 100 微克/ FF 6 微克	同上 (6.1.1. 吸入劑)
R03BB04 Spiriva Tiotropium bromide	慢性阻塞性肺疾 (包括慢性支氣管炎及肺氣腫)維持治療、降低惡化。	103 口 腔吸入 劑 /2-1000 顆鋁箔 盒裝附 吸入器	18 微克	同上 (6.1.1. 吸入劑)
R03AL08 Trelegy (umeclidinium bromide /vilanterol trifenatate/ fluticasone furoate)	適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β2 作用劑合併治療，或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療，而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者，以治療氣道阻塞。也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。	407 乾 粉吸入 劑 / 14、30 劑量塑 膠殼 裝，含 劑量計 數吸入 器	UB 92 微 克/VT 55 微克/FF 22 微克	6.1.3. 吸入劑 (1). 限用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療，且須同時符合以下條件： I. Gold Guideline Group D 病人或 ACO (asthma-COP D overlap) 病人。II. 已接受吸入性皮質類固醇與長效 β2 作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。 (2). 每月限用 1 盒 (30 劑)。

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。⁸

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 7 月 5 日止查無本品相關的醫藥科技評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 7 月 5 日止查無本品相關的醫藥科技評估報告。
NICE (英國)	於 2018 年 5 月公告一份實證摘要 (ES17)。
其他實證資料	
	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) [7]

至 2019 年 7 月 5 日止查無本品相關醫藥科技評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

至 2019 年 7 月 5 日止查無本品相關醫藥科技評估報告。

(三) NICE (英國) [8]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 於 2018 年 5 月公告一份實證摘要 (Evidence summary)，彙整 beclometasone/formoterol/glycopyrronium (Trimbow[®]) 複方藥品用於 COPD 的相關實證資料。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2017 年 10 月公告 (no.1274/17) 建議本品使用於：建議收載 beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 87 micrograms / 5 micrograms / 9 micrograms (Trimbow[®]) 複方藥品用於經 ICS/LABA 合併治療仍無法適當控制之中至重度 COPD 成人病患的維持治療，而限定之給付條件為嚴重 COPD 病人，其用力呼氣一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 需小於 50% 預測值。

有關 SMC 建議收載本品之理由，乃是基於本品的成本低於 beclometasone dipropionate / formoterol fumarate 100 micrograms/ 6 micrograms 與 glycopyrronium 44 micrograms 分開給藥的成本。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：COPD 病人 排除條件：未設限
Intervention	包含 beclomethasone、glycopyrronium、formoterol 藥品的三合一療法
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機分派對照臨床試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 6 月 27 日，以 COPD、beclomethasone、glycopyrronium、formoterol、trelegy、umeclidinium、vilanterol 及 fluticasone 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 與 Embase 電子資料庫平台的系統性文獻回顧、統合分析、隨機分派對照臨床試驗之相關文獻，經逐筆篩選其標題摘要及內文，得到 14 篇相關文獻，經逐筆篩選其標題摘要及內文，排除針對臨床個案討論、第一期及第二期臨床試驗以及年份較舊的系統性文獻回顧。共摘錄 3 篇討論包含藥品 beclomethasone/formoterol/glycopyrronium (BDP/FF/G) 三合一療法針對 LAMA 單方、ICS/LABA 或 LABA/LAMA 二重複方或開放性三重複方合併 ICS/LABA，LAMA 的相對療效與安全性之證據的文獻，未有本品與同為三合一療法 Trelegy(LABA/LAMA/ICS)藥品的直接或間接比較試驗。

- a. 一篇由 Papi A.等人於 2018 年發表於 *Lancet* 討論本品療效及安全性的 TRIBUTE 樞紐試驗文獻，試驗資訊摘要如後表 [9]：

作者/年份	試驗特性	試驗組	試驗指標
Papi A. et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> 多國多中心、雙盲雙模擬、平行分組、隨機分派控制的第三期臨床試驗 TRIBUTE (NCT02579850) 納入 40 歲以上、嚴重或非常嚴重呼吸道氣流受阻 ($FEV_1 < 50\%$)、在試驗篩選前 12 個月曾發生中度或嚴重惡化且至少 2 個月前曾使用 ICS/LABA, ICS/LAMA, LABA/LAMA 或 LAMA 藥品治療 (不可曾接受三重療法) 的有症狀 COPD ($FEV_1 / FVC < 0.7$) 病 	Trimbow (BDP/FF/G) (n=764)	<ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標：治療 52 週後中度到嚴重的 COPD 惡化率 次要療效指標：首次發生中度到嚴重惡化的時間、首次發生嚴重惡化的時間、聖喬治呼吸問卷平均分數、在第 26 周與第 52 周的 FEV_1 反應及聖喬治呼吸問卷 (the St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) 反應、治療結束後的 EXACT 呼吸症狀總分、COPD 評估總分
		對照組 Ultibro (indacaterol /glycopyrronium, IND/GLY) (n=768)	

	<p>人 (n=1532)</p> <ul style="list-style-type: none"> 療效指標以意向治療 (intention-to-treat) 及依計畫書分析法 (per-protocol) 分析； 安全性分析納入至少使用一次藥品劑量之受試者 		
<p>試驗方法</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗導入期為兩週，所有受試者皆以開放標籤每日使用 IND 85 微克/GLY 43 微克吸入性藥物治療。 導入期結束後，試驗期為 52 週。受試者以 1:1 比例經由雙盲雙模擬法，分別使用 IND 85 微克/GLY 43 微克或安慰劑、BDP 87 微克/FF 5 微克/G 9 微克或安慰劑。訪視時間為第 4 週、第 12 週、第 26 週、第 40 週以及第 52 週。 受試者依國家與呼吸道氣流受阻程度 (FEV₁ 小於 30% 預測值或介於 30% 至 50% 預測值) 進行分組。 試驗各項基值於隨機分派時量測，試驗期間受試者以電子日誌記錄問卷內容。 <p>相對療效</p> <p>1. 主要療效指標 (ITT 分析)：</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療 52 週後，試驗組的中度到嚴重的 COPD 惡化率顯著低於對照組，兩組的 Rate Ratio 為 0.848 (95% CI: 0.723 至 0.995, p=0.043)。 對於慢性支氣管炎的次族群，試驗組的惡化率顯著低於對照組，兩組的 Rate Ratio 為 0.752 (95% CI: 0.605 至 0.935, p=0.010)。 對於肺氣腫的次族群，試驗組與對照組惡化率，兩組的 Rate Ratio 為 0.995 (95% CI: 0.754 至 1.314, p=0.974)。 對於合併慢性支氣管炎與肺氣腫的次族群，試驗組的惡化率低於對照組，兩組的 Rate Ratio 為 0.939 (95% CI: 0.605 至 1.459, p=0.781)。 對於嗜酸性球 200 微克以上的次族群，試驗組的惡化率低於對照組，兩組的 Rate Ratio 為 0.806 (95% CI: 0.646 至 1.007, 			

	<p>p=0.057)。</p> <p>2. 次要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> 對於首次發生中度到嚴重惡化的時間，兩組結果相近，Rate Ratio 為 0.901 (95% CI: 0.763 至 1.064, p=0.219) 對於首次發生嚴重惡化的時間，兩組 Rate Ratio 為 0.864 (95% CI: 0.613 至 1.219, p=0.405) FEV₁ 與基值差異的平均值，試驗組較對照組增加 22 毫升。 聖喬治呼吸問卷評估結果與基值差異的平均值，試驗組顯著較對照組下降 1.68 分數(毫升) (p ≤ 0.001)。 第 26 週與第 52 週的 FEV₁ 反應，兩組較基值增加 100mL 以上的人數比例分別為 23% 與 20% 及 19% 與 16%。 第 26 週與第 52 週的聖喬治呼吸問卷反應，兩組較基值減少 4unit 以上的人數比例分別為 41% 與 38% 及 41% 與 36%。 治療結束後的 EXACT 呼吸症狀總分，兩組沒有統計上顯著差異。 治療結束後的 COPD 評估總分，試驗與對照組分別較基值減少 0.8 分與 0.6 分。 <p>相對安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 本品與對照品的不良事件發生比例相近，常見的有：COPD (36% vs. 38%)、鼻咽炎 (6% vs. 5%)、頭痛 (4% vs. 4%)與肺炎 (2% vs. 2%)。 與治療相關的不良事件有口腔念珠菌症 (2% vs. 1%)、口乾 (<1% vs. 1%) 以及咳嗽 (<1% vs. 1%)。 肺炎於本品試驗組有 28 例 (4%) 與對照組 27 例 (4%)，兩組發生率相近。 試驗有 37 位受試者因不良事件而死亡，但未有與試驗藥品相關者。
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

b. 一篇由 Vestbo J. 等人於 2017 年發表於 *Lancet* 討論本品相對療效及安全性的 TRINITY 樞紐試驗文獻，試驗資訊摘要如下表[10]：

作者/年份	試驗特性	試驗組	試驗指標
Vestbo J. et al.,	• 多國多中心、雙盲雙模擬、平行分組、隨機分	固定三重療法	• 主要療效指標：試驗組相較於 tiotropium

2017	<p>派控制的第三期臨床試驗 TRINITY (NCT01911364)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 納入 40 歲以上、嚴重或非常嚴重呼吸道氣流受阻 ($FEV_1 < 50\%$)、在試驗篩選前 12 個月曾發生中度或嚴重惡化且至少 2 個月前曾使用 ICS/LABA、ICS/LAMA 或 LAMA 藥物治療 (不可曾接受三重療法) 後仍有症狀的 COPD ($FEV_1/FVC < 0.7$) 病人 (n=3433)。 • 療效指標以意向治療 (intention-to-treat) 及依計畫書分析法 (per-protocol) 分析; 安全性分析納入至少使用一次藥品劑量之受試者。 	<p>(BDP/FF/G) (n=1,078)</p> <p>對照組</p> <p>tiotropium (SDDPI) (n=1,075);</p> <p>開放三重療法 (合併 <u>BDP/FF</u> , <u>SDDPI</u>) (n=538)</p>	<p>組, 在治療 52 週後, 中度到嚴重的 COPD 惡化率。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 次要療效指標: 第 52 週 FEV_1 與基值的變化。
<p>試驗方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 試驗導入期為兩週, 所有受試者皆以開放標籤每日使用 tiotropium 18 微克 (SDDPI) 乾粉吸入性藥品治療。 • 導入期結束後, 受試者依 2:2:1 隨機分派進入試驗組 (BDP/FF/G)、tiotropium 組 (SDDPI) 以及合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u>, 進行 52 週試驗期。訪視時間為第 4 週、第 12 週、第 26 週、第 40 週以及第 52 週。 <p>相對療效</p> <p>1. 主要療效指標 (ITT 分析):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治療 52 週後, 試驗組的中度到嚴重的 COPD 惡化率於試驗 			

	<p>組 (BDP/FF/G)、tiotropium 組 (SDDPI) 以及合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 結果分別為 0.46, 0.57 以及 0.45。試驗組顯著較 tiotropium 組的惡化率低 (RR: 0.80; 95% CI: 0.69 至 0.92, p=0.0025)，合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組的惡化率也統計上顯著低於 tiotropium 組 (RR: 0.79; 95% CI: 0.66 至 0.94, p=0.0095)。兩組三重療法的惡化率沒有統計上顯著差異 (RR: 1.01; 95% CI: 0.85 至 1.21, p=0.89)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 分析年度的中度惡化率方面，試驗組、tiotropium 組以及合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組結果分別為 0.37, 0.44 以及 0.38。試驗組顯著低於 tiotropium 組 (RR:0.84, 95% CI: 0.71 至 0.98, p=0.0300)。合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組與 tiotropium 組未達統計上顯著差異 (p=0.11)。 • 分析年度的嚴重惡化率方面，試驗組、tiotropium 組以及合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組結果分別為 0.07, 0.10 以及 0.06。試驗組與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組皆顯著低於 tiotropium 組，分別為 RR: 0.68 (95% CI: 0.50 至 0.94, p=0.0174) 以及 RR: 0.58 (95% CI: 0.38 至 0.87, p=0.0088)。兩組三重療法沒有統計上顯著差異 (p=0.45)。 <p>2. 次要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治療第 52 週的 FEV₁ 與基值差異的平均值，試驗組、tiotropium 組與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組分別為：0.082 公升 (95% CI: 0.065 至 0.100)、0.021 公升 (95% CI: 0.003 至 0.039) 以及 0.085 公升 (95% CI: 0.061 至 0.110)。 • 試驗組的 FEV₁ 差異值顯著小於 tiotropium 組 0.061 公升，有達到優性試驗的目標 (95% CI: 0.037 至 0.086, p<0.0001)，分析方法為意向治療分析。 • 試驗組 FEV₁ 變化有達到差異值不劣於開放性三重療法的目標，兩組相差 0.003 公升 (95% CI: -0.033 至 0.027, p=0.85)，分析方法為 per-protocol。 • 每個訪視的 FEV₁ 與基值差異的平均值，試驗組與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組相較於 tiotropium 組，都有統計上顯著差異，p<0.001)。 • 治療第 52 週的吸氣量 (inspiratory capacity, IC) 與基值差異的平均值，試驗組與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組相較於 tiotropium 組，都有統計上顯著差異 (p<0.01)。兩組三重療法的吸氣量沒有統計上顯著差異。 • 對於首次發生中度到嚴重惡化，分析試驗期間的惡化趨勢結
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>果得知：試驗組與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組皆與 tiotropium 組有顯著差異，HR 分別為 0.84 (95% CI: 0.72 至 0.97, p=0.0154) 及 0.79 (95% CI: 0.66 至 0.95, p=0.0122)。</p> <p>相對安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 三組的不良事件發生比例相近 (55%，58%，58%)，大多為輕至中度事件。 • 與治療相關的不良事件為口乾 (<1%，1%，2%)、肌肉痙攣 (1%，0%，1%)、發聲困難 (<1%，<1%，1%) 以及口腔念珠菌感染 (<1%，<1%，1%)。 • 有一例嚴重不良事件 (狹心症) 發生在 tiotropium 組。 • 肺炎的不良事件發生率低，試驗組、tiotropium 組與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組分別有 21 例 (2%)、14 例 (1%) 以及 9 例 (2%)。 • 有 57 例因不良事件死亡，但未有死亡案例與治療相關。
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- c. 一篇由 Singh D. 等人於 2016 年發表於 *Lancet* 討論本品療效及安全性的 TRILOGY 試驗文獻，試驗資訊摘要如後表[11]：

作者/年份	試驗特性	試驗組	試驗指標
Singh D. et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> • 多國多中心、雙盲雙模擬、平行分組、隨機分派控制的第三期臨床 TRINITY 試驗 (NCT 01917331) • 納入 40 歲以上、嚴重或非常嚴重呼吸道氣流受阻 ($FEV_1 < 50\%$)、在試驗篩選前 12 個月曾發生中度或嚴重惡化且至少 2 個月前曾使用 ICS/LABA, ICS/LAMA, LABA/LAMA 或 LAMA 單一藥物治療 (不可曾接受三重療法) 後仍有症狀的 COPD 	BDP/FF/G (n=687)	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標：第 26 週量測 FEV_1 與基值的變化、治療 2 小時後 FEV_1 與基值的變化、呼吸困難指數 (Transitional Dyspnea Index, TDI focal score) • 次要療效指標：第 26 週及第 52 週的 FEV_1 反應率、治療 2 小時後 FEV_1 變化、TDI 反應率、SGRQ 分數反應率、中度到嚴重的 COPD 惡化率、首次發生中至重度惡化的時間
		對照組	
		BDP/FF (n=681)	

	<p>(FEV₁/FVC <0.7) 病人 (n=1,368)</p> <ul style="list-style-type: none"> 療效指標以意向治療 (intention-to-treat) 		
<p>試驗方法</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗導入期為兩週，所有受試者皆以開放標籤每日使用 BDP 100 微克/FF 6 微克藥品治療。 導入期結束後，受試者依 1:1 隨機分派進入試驗組 (BDP 100 微克/FF 6 微克/GB 12.5 微克) 或 (BDP 100 微克/FF 6 微克) 對照組，進行 52 週試驗期。 訪視時間為第 4 週、第 12 週、第 26 週、第 40 週以及第 52 週。 <p>相對療效</p> <p>1. 主要療效指標 (ITT 分析)：</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗組 (BDP/FF/GB) 在治療後第 26 週的 FEV₁ 與基值的變化較少於對照組 (BDP/FF) 0.081 公升 (95% CI: 0.052 至 0.109, p<0.001)，優於對照組，具統計上顯著差異。 治療 2 小時後 FEV₁ 與基值的變化，試驗組統計上顯著少於對照組 0.117 公升 (95% CI: 0.086 至 0.147, p<0.001)。 第 26 週呼吸困難指數兩組相差 0.21 單位 (95% CI: 0.08 至 0.51, p=0.160)，未有統計上顯著差異。 <p>2. 次要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 26 週兩組 FEV₁ 反應有顯著差異為 0.081 公升 (0.052 至 0.109, p<0.001)。第 52 週兩組 FEV₁ 反應有統計上顯著差異為 0.063 公升 (0.032 至 0.094, p<0.001)。 第 52 週兩組在治療 2 小時後 FEV₁ 變化有統計上顯著差異為 0.103 公升 (0.069 至 0.137, p<0.001)。 試驗組與對照組之 BDI 分數分別為 5.27 及 5.45。第 52 週呼吸困難指數兩組相差 0.21 單位 (95% CI: -0.10 至 0.53, p=0.186)，未有統計上顯著差異。 SGRQ 分數較基值減少 4 單位以上的人數，兩組在第 26 週有顯著差異 (321 例 vs. 246 例, Odds ratio: 1.52, p<0.001)。兩組在第 52 週未有統計上顯著差異 (297 例 vs. 244 例, Odds 			

	<p>ratio: 1.33, p=0.014)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 試驗組 (31%) 的中度到嚴重的 COPD 惡化率較低於對照組 (35%)。 • 試驗組相較於對照組，可顯著延長首次發生中至重度惡化的時間，兩者之 HR=0.80 (95% CI: 0.67 至 0.97, p=0.020)。 <p>相對安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 兩組的不良事件發生比例相近 (54% vs.56%)。 • 與治療相關的不良事件為口乾 (1% vs.<1%)、肌肉痙攣 (1% vs. <1%)、以及口腔念珠菌感染 (1% vs.<1%)。 • 肺炎於本品試驗組有 23 例 (3%) 與對照組 18 例 (3%)，兩組發生率相近。 • 有 31 例因不良事件死亡，兩組比例相近，但未有死亡案例與治療相關。
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(五) 建議者提供之資料

建議者提供藥品許可證、藥品中文仿單以及建議收載藥品的相關文獻資料。整體而言，建議者所提供的療效資料論述完整，惟納入之療效實證並未提供文獻的檢索方法及篩選條件，故無法得知這些資料是否足以完整代表目前可獲得的實證資料。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

基於建議者所申請喘寶定量吸入劑 Trimbow (Beclometasone dipropionate/Formoterol fumarate dihydrate/Glycopyrronium, 100/6/12.5 mcg/dose) 適用於重度以上 (FEV₁ 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史的慢性阻塞性肺病 (COPD) 成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，做為維持治療使用，以控制症狀及降低惡化發生。本報告認為我國健保已收載藥品中，與本品具有直接比較試驗的 Ultibro (Glycopyrronium bromide/indacaterol)、Foster (Beclomathasone dipropionate/formoterol fumarate dehydrate) 以及 Spiriva (Tiotropium bromide) 藥品為可能的療效參考品；與本品治療地位相近的 Trelegy (Umeclidinium bromide/Vilanterol trifenate/Fluticasone furoate) 藥品，雖與本品無直接或間接比較研究，但可能為

潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2019 年 7 月 5 日止，加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 查無與本品相關之醫藥科技評估報告。英國 NICE 於 2018 年 5 月公告一份實證摘要 (Evidence summary)，彙整 beclometasone/formoterol/glycopyrronium (Trimbow[®]) 複方藥品用於 COPD 的相關實證資料整理。

蘇格蘭藥物委員會於 2017 年 10 月公告 (no.1274/17) 建議收載 beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 87 micrograms / 5 micrograms / 9 micrograms (Trimbow[®]) 複方藥品用於經 ICS/LABA 合併治療仍無法適當控制之中至重度 COPD 成人病人的維持治療，而限定之給付條件為嚴重型 COPD 病人，其用力呼氣一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 需小於 50% 預測值。

有關 SMC 建議收載本品之理由，乃是基於本品的成本低於 beclometasone dipropionate / formoterol fumarate 100 micrograms/ 6 micrograms 與 glycopyrronium 44 micrograms 分開給藥的成本。

(三) 相對療效與安全性

本品相對療效及安全性證據來自於 TRIBUTE, TRINITY, TRILOGY 三項樞紐試驗文獻，為本品與單獨 LAMA 療法或 (LABA/LAMA) 複方或 (ICS/LAMA) 複方或開放式三重療法 (合併 ICS/LABA, LAMA) 的直接比較試驗。皆為隨機分派、多國多中心、雙盲性的第三期臨床試驗。未有本品與同為三合一療法 LABA/LAMA/ICS 藥品 Trelegy 的直接或間接比較試驗證據。主要評估指標為中度到嚴重的 COPD 惡化率或治療後 FEV₁ 與基值的變化。

試驗結果顯示：LABA/LAMA/ICS 三重複方療法相較於 LAMA 單方或 LABA/LAMA 複方療法，可降低中度到嚴重的 COPD 惡化率。本品的不良事件發生比例，在三項試驗中皆與對照組相近。摘要說明如後表四及表五：

1. TRIBUTE 樞紐試驗結果顯示：本品 BDP/FF/G 三重複方療法較 IND/GLY 複方療法，可顯著降低中度到嚴重的 COPD 惡化率 (Rate Ratio [RR]: 0.848, 95% CI: 0.723 至 0.995, p=0.043)。
2. TRINITY 樞紐試驗結果顯示：本品三重複方療法相較於 tiotropium 組，可顯著降低中度到嚴重的 COPD 惡化率 (RR: 0.80; 95% CI: 0.69 至 0.92, p=0.0025)，兩組三重療法的惡化率沒有統計上顯著差異 (RR: 1.01; 95% CI: 0.85 至 1.21, p=0.89)。

3. TRILOGY 樞紐試驗結果顯示：試驗組在治療後第 26 週的 FEV1 與基值的變化較顯著少於對照組 0.081 公升，治療 2 小時後 FEV1 與基值的變化，試驗組顯著少於對照組 0.117 公升。

(四) 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考。

表四、本品相對療效摘要整理表

TRIBUTE 樞紐試驗		TRINITY 樞紐試驗			TRILOGY 樞紐試驗	
Papi A. 等人 2018 年發表於 <i>Lancet</i>		Vestbo J. 等人 2017 年發表於 <i>Lancet</i>			Singh D. 等人 2016 年發表於 <i>Lancet</i>	
BDP/FF/G LABA/LAMA/ICS (n=764)	IND/GLY LABA/LAMA (n=768)	BDP/FF/G LABA/LAMA/ICS (n=1078)	Tiotropium (SDDPI) LAMA (n=1075)	合併 BDP/FF, SDDPI ICS/LABA+LAMA (n=538)	(BDP/FF/G) LABA/LAMA/ICS (n=687)	(BDP/FF) ICS/LAMA (n=681)
主要療效指標						
治療 52 週後，試驗組的中度到嚴重的 COPD 惡化率顯著低於對照組，兩組的 Rate Ratio 為 0.848 (95% CI: 0.723 至 0.995, p=0.043)。		<ul style="list-style-type: none"> 治療 52 週後，試驗組的中度到嚴重的 COPD 惡化率於試驗組 BDP/FF/G、tiotropium 組 (SDDPI) 以及合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 結果分別為 0.46、0.57 以及 0.45。 試驗組顯著較 tiotropium 組的惡化率低 (RR: 0.80; 95% CI: 0.69 至 0.92, p=0.0025)。 合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組的惡化率顯著低於 tiotropium 組 (RR: 0.79; 95% CI: 0.66 至 0.94, p=0.0095)。 兩組三重療法 BDP/FF/G 與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 的惡化率沒有統計上顯著差異 (RR: 1.01; 95% CI: 0.85 至 1.21, p=0.89)。 			<ul style="list-style-type: none"> 試驗組在治療後第 26 週的 FEV₁ 與基值的變化較少於對照組 0.081 公升 (95% CI: 0.052 至 0.109, p<0.001)，具統計上顯著差異。 治療 2 小時後 FEV₁ 與基值的變化，試驗組少於對照組 0.117 公升 (95% CI: 0.086 至 0.147, p<0.001)，具統計上顯著差異。 第 26 週呼吸困難指數兩組相差 0.21 單位 (95% CI: 0.08 至 0.51, p=0.160)，未有統計上顯著差異。 	
關鍵次要療效指標						
對於首次發生中度到嚴重惡		治療第 52 週的 FEV ₁ 與基值差異的平均值，試驗			第 26 週兩組 FEV ₁ 反應有顯著差	

<p>化的時間，試驗組與對照組結果相近，兩組 Rate Ratio 為 0.901 (95% CI: 0.763 至 1.064, p=0.219)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 對於首次發生嚴重惡化的時間，兩組 Rate Ratio 為 0.864 (95% CI: 0.613 至 1.219, p=0.405) 綜觀整體試驗，試驗組的校正後 FEV₁ 與基值差異的平均值，較對照組增加 22 毫升。試驗組的校正後聖喬治呼吸問卷評估結果與基值差異的平均值，統計上顯著較對照組下降 1.68 分數 (毫升) (p ≤ 0.001)。 	<p>組、tiotropium 組與合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> 組分別為：0.082 公升 (95% CI: 0.065 至 0.100)、0.021 公升 (95% CI: 0.003 至 0.039) 以及 0.085 公升 (95% CI: 0.061 至 0.110)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 試驗組的 FEV₁ 差異值統計上顯著小於 tiotropium 組 0.061 公升 (95% CI: 0.037 至 0.086, p< 0.0001)。 試驗組的 FEV₁ 變化有達到差異值不劣於開放性三重療法的目標，兩組相差 0.003 公升 (95% CI: -0.033 至 0.027, p=0.85)。 	<p>異為 0.081 公升 (0.052 至 0.109, p<0.001)。第 52 週兩組 FEV₁ 反應有顯著差異為 0.063 公升 (0.032 至 0.094, p<0.001)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 52 週兩組在治療 2 小時後 FEV₁ 變化有統計上顯著差異為 0.103 公升 (0.069 至 0.137, p<0.001)。 試驗組與對照組之 BDI 分數分別為 5.27 及 5.45。第 52 週呼吸困難指數兩組相差 0.21 單位 (95% CI: -0.10 至 0.53, p=0.186)，未有統計上顯著差異。
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

表五、本品相對安全性摘要整理表

TRIBUTE 樞紐試驗		TRINITY 樞紐試驗			TRILOGY 樞紐試驗	
Papi A. 等人 2018 年發表於 <i>Lancet</i>		Vestbo J. 等人 2017 年發表於 <i>Lancet</i>			Singh D. 等人 2016 年發表於 <i>Lancet</i>	
BDP/FF/G (n=764)	IND/GLY (n=768)	BDP/FF/G (n=1078)	Tiotropium (SDDPI) (n=1075)	合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u> (n=538)	BDP/FF/G (n=687)	BDP/FF (n=681)
<ul style="list-style-type: none"> 本品與對照品的不良事件發生比例相近，常見的有：COPD (36% vs. 38%)、鼻咽炎 (6% vs. 5%)、頭痛 (4% vs. 4%) 與肺炎 (2% vs. 2%)。 與治療相關的不良事件有口腔念珠菌症 (2% vs. 1%)、口乾 (<1% vs. 1%) 以及咳嗽 (<1% vs. 1%)。 肺炎於本品試驗組有 28 例 (4%) 與對照組 27 例 (4%)，兩組發生率相近。 未有與試驗藥品相關者。 		<ul style="list-style-type: none"> 三組的不良事件發生比例相近 (55%，58%，58%)，大多為輕至中度事件。 與治療相關的不良事件為口乾 (<1%，1%，2%)、肌肉痙攣 (1%，0，1%)、發聲困難 (<1%，<1%，1%) 以及口腔念珠菌感染 (<1%，<1%，1%)。 有一例嚴重不良事件 (狹心症) 發生在 tiotropium 組。 肺炎的不良事件發生率低，試驗組、tiotropium 組與 (合併 <u>BDP/FF, SDDPI</u>) 組分別有 21 例 (2%)、14 例 (1%) 以及 9 例 (2%)。 未有死亡案例與治療相關。 			<ul style="list-style-type: none"> 兩組的不良事件發生比例相近 (54% vs. 56%)。 與治療相關的不良事件為口乾 (1% vs. <1%)、肌肉痙攣 (1% vs. <1%)、以及口腔念珠菌感染 (1% vs. <1%)。 肺炎於本品試驗組有 23 例 (3%) 與對照組 18 例 (3%)，兩組發生率相近。 未有死亡案例與治療相關。 	

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 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 2019 年 7 月 1 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 7 月 1 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2018 年 5 月公告一份實證摘要 (ES17)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2017 年 10 月公告一份簡要報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供兩篇研究文獻摘要。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2019 年 7 月 1 日止查無相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2019 年 7 月 1 日止查無相關醫療科技評估報告。

3. NICE (英國) [8]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱NICE)於2018年5月公告一份實證摘要(Evidence summary)，彙整beclometasone/formoterol/glycopyrronium (Trimbow[®]，以下簡稱本品)複方

藥品用於COPD的相關實證資料，本報告僅針對經濟相關內容進行摘述如下。

此份實證摘要於經濟部分僅針對藥品價格進行討論，NICE以個別藥品費用及使用頻率換算，使用本品30天的藥費（30-day cost）為44.5英鎊（與另一項同為三合一療法藥品 fluticasone/vilanterol/umeclidinium 92/55/22 micrograms, Trelegy[®] 之價格相同），且低於分別開立 beclometasone/formoterol 複方合併 glycopyrronium 單方的56.82英鎊，而其他ICS/LABA複方合併LAMA單方組合之藥費介於45至58英鎊之間。據此推估，基於每年使用12支吸入器的前提下，使用本品每人每年可節省6至160英鎊之成本。

4. 其他醫療科技評估組織

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC）於 2017 年 10 月公告一份簡要報告（SMC No 1274/17）[12]，建議收載 beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 87 micrograms / 5 micrograms / 9 micrograms（Trimbow[®]）複方藥品用於經 ICS/LABA 合併治療仍無法適當控制之中至重度 COPD 成人病人的維持治療，而限定之給付條件為嚴重型 COPD 病人，其用力呼氣一秒量（forced expiratory volume in one second, FEV1）需小於 50% 預測值。

有關 SMC 建議收載本品之理由，乃是基於本品的成本低於 beclometasone dipropionate / formoterol fumarate 100 micrograms/ 6 micrograms 與 glycopyrronium 44 micrograms 分開給藥的成本。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
-------------------	---------------------------------------------------

	排除條件：無設限
Intervention	Trimbow® (beclometasone/formoterol/glycopyrronium)
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, 和 cost-benefit analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於 2019 年 7 月 2 日，以上述關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

經本報告進行資料庫搜尋，且進一步查閱文獻內容後，收錄與本案藥品相關經濟文獻共兩篇，且均為研討會摘要（該研究之作者與本品製造商相關）。本報告將分別摘述如下。

第一篇研究執行國家為英國，研究目的為比較本品、ICS/LABA 複方併用 LAMA 單方、ICS/LABA 複方以及 LAMA 單方[§]共四種治療策略用於中至重度 COPD 患者之成本效用分析[13]。

依照 2017 年 GOLD 治療指引，建立了包含五個健康狀態（GOLD I~IV 及死亡狀態）的馬可夫模型，以 4 周為一週期，評估期間為終生。依據處於個別健康狀態下，病患有不同的機率發生嚴重惡化或非嚴重惡化（severe/non-severe exacerbation），若發生嚴重疾病惡化者則可能會死亡。治療策略之相關療效參數、模型中病人基本特徵（如起始年齡、性別分布及疾病嚴重狀態分布比例等）以及效用參數（以 EQ-5D 測量）均取自於兩項臨床試驗，TRILOGY 和 TRINITY 試驗資料。健康照護成本包含藥品維持治療成本、疾病惡化相關成本、及肺炎事件相關成本，且將成本及療效參數均進行 3.5% 折現。

基礎分析結果顯示，本品相較於 ICS/LABA 複方併用 LAMA 單方是具有成本效益的（遞增成本為-1,534 英鎊，遞增效用為-0.019QALY），而機率性敏感度分析也顯示相較於其他比較策略，本品有最高的機率（42%）能產生最高的淨貨幣利益（Net monetary benefit, NMB）。

[§] 該研究所納入分析之 ICS 為 beclometasone dipropionate（BDP），LABA 為 formoterol fumarate dehydrate（FF），LAMA 為 tiotropium。

第二篇研究執行國家亦為英國，目的為使用 TRIBUTE 臨床試驗資料來比較本品和 LABA/LAMA 複方 (indacaterol/glycopyrronium) 用於中至重度 COPD 患者之成本效用分析[14]。

此研究之方法及模型架構均與前篇相似，基礎分析結果顯示本品相較於 LABA/LAMA 複方的 ICER 值為 3,816 英鎊/QALY，是具有成本效益的 (閾值約為 20,000 英鎊/QALY)。而機率性敏感度分析也顯示相較於其他比較策略，本品有約有 80.3%的機率能產生最高的 NMB。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者所提供之兩篇成本效益研究資料已涵蓋於上述章節，故不在此贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部統計處公告民國 106 年度全民健康保險醫療統計年報，慢性阻塞性肺疾病及支氣管擴張症之診斷人數約為 99 萬人，相關醫療費用約每年 47 億點[15]。

根據 Wang 等人於亞太地區的研究顯示，COPD 病人之平均年度醫療成本(包含醫療資源使用及藥物成本)約為\$1,660 美元，其中的直接醫療成本約有 60% 是來自藥物的使用，且減少約 30-40%的生產力^h，COPD 病人接受 CAT 量表之評估，平均分數約為 17.5 分，顯示 COPD 會對病人造成中度的影響[16]。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼為 R03AL09，屬「R03A ADRENERGICS, INHALANTS」的「R03AL Adrenergics in combination with anticholinergics incl. triple combinations with corticosteroids」類，除本品外，同屬「R03AL」類且有納入健保給付之 SAMA/SABA 複方藥品 fenoterol/ipratropium bromide、LAMA/LABA 複方藥品 vilanterol/umeclidinium bromide、indacaterol/glycopyrronium bromide、olodaterol/tiotropium bromide 以及 ICS/LAMA/LABA 三合一藥品 vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate

^h 藉由工作生產力及活動障礙量表 (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) 評估病人之生產力損失

等 5 項。

另外，本品分別與 beclometasone dipropionate 合併 formoterol fumarate 及 indacaterol 合併 glycopyrronium（此二比較藥品均為兩合一藥品）在治療 COPD 方面有隨機分派雙盲臨床試驗[9-11]。

綜合上述，考量與本品 ATC 編碼前五碼相似、同藥理機轉（排除用於症狀輕微且低風險 COPD 病人之短效 SAMA/SABA 複方藥品）或有直接比較試驗之藥品，本報告建議以 fluticasone furoate/umeclidinium bromide/vilanterol trifenate（目前台灣已給付之品項為 Trelegy^{®i}）、beclometasone dipropionate/formoterol fumarate、indacaterol/glycopyrronium、vilanterol/umeclidinium bromide、olodaterol/tiotropium bromide 等 5 品項皆可能為本品之核價參考品。

(三) 財務影響

依據建議者提供之財務影響分析顯示，若本品納入健保給付後，假設本品市佔率，推估未來五年本品使用人數為第一年約 4,000 人至第五年約 19,000 人，本品年度藥費為第一年約 1 億 400 萬元至第五年約 4 億 8,700 萬元，考量本品將取代現行藥品市場之費用節省後，推估於 2020 至 2024 年對健保藥費財務影響為第一年節省約 2,200 萬元至第五年節省約 1 億 200 萬元。

1. 臨床使用地位

建議者認為本品納入健保給付後將用於「重度以上(FEV1 少於預測值之 50%)及有反覆惡化病史的慢性阻塞型肺病(COPD)成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，做為維持治療使用」之適應症，且會取代以下四種藥品組合之市場，包括(1)合併 Seretide 250, Spiriva、(2) 合併 Seretide 125, Spiriva、(3)合併 Symbicort Rapihaler/Turbuhaler, Spiriva 以及(4)合併 Foster, Spiriva。

2. 目標族群

ⁱ Trelegy[®] 之主管機關許可適應症為「適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β 長作用劑合併治療，或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療，而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者，以治療氣道阻塞；也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化」；另根據健保給付規定 6.1.3，使用 Trelegy[®] 須同時符合以下條件：I. Gold Guideline Group D 病人或 ACO (asthma-COPD overlap) 病人。II. 已接受吸入性皮質類固醇與長效 β 接作用劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。

建議者根據國家發展委員會人口推估及統計部資料，計算未來五年 40 歲以上人口數，且參考 2015 年台灣流行病學調查及 COPD 改善方案文章顯示，40 歲以上 COPD 盛行率及診斷率分別為 6.1% 和 47.5%，另外參考 TOLD study[17] 指出台灣 Group D^j 病患占整體 COPD 病患約 11.6%。據此，建議者推估未來五年目標族群約有每年 41,000 人至 48,000 人。

3. 本品使用人數

建議者考量未來將有另一項三合一藥品會共同取代市場，以此假設本品未來可能之市占率。將上述目標族群乘上本品市占率後，預估本品使用人數為第一年約 4,000 人至第五年約 19,000 人。

4. 原情境年度總藥費

根據國內藥品資料管理公司 2018 年第 4 季資料估算原有四項藥品之市占率，並假設每人每年使用量均為 12 支，以此計算加權平均藥費為每人每年約 31,000 元。建議者推估於原情境下，未來五年之年度總藥費為第一年約 12 億 6,000 萬元至第五年約 14 億 7,400 萬元。

5. 新情境年度總藥費

建議者假設本品每人每年使用量為 12 支，且依據本品建議給付價格計算每人每年藥費約為 25,000 元，以此推估本品年度藥費為第一年約 1 億 400 萬元至第五年約 4 億 8,700 萬元。若包含其他被取代藥品之藥費，於新情境下未來五年之年度總藥費為第一年約 12 億 3,900 萬元至第五年約 13 億 7,200 萬元。

6. 財務影響

建議者將新情境年度總藥費與原情境年度總藥費相減，預估未來五年對健保的財務影響為第一年節省約 2,200 萬元至第五年節省約 1 億 200 萬元。

本報告認為建議者之財務影響推估大致清楚合理，惟其在部分參數之引用以及被取代品之考量具有不確定性，本報告重新執行之財務影響及相關評論如下。

1. 臨床使用地位

^j 依照 GOLD guideline 之疾病嚴重分級，屬於 Group D 的定義為過去一年內惡化 2 次以上或惡化至需要住院 1 次以上，以及 mMRC (Modified British Medical Research Council) 問卷 ≥ 2 或 COPD Assessment Test (CAT) 問卷 ≥ 10 ；另外，目前 2017 年台灣肺阻塞臨床照護指引建議 Group D 病人可使用 ICS+LABA+LAMA 三合一療法[18]。

- (1) 本報告同意本品納入健保給付後應會取代現有藥品之市場。
- (2) 依據本品申請之適應症且參考健保藥品查詢網頁顯示，目前已有一項三合一乾粉吸入劑 Trelegy[®] Ellipt (Umeclidinium bromide、Vilanterol trifenate、Fluticasone furoate) 給付用於慢性阻塞性肺病患者的維持治療；另外亦有3種機轉藥品成分併用包括 LABA/ICS 複方合併 LAMA、LABA/LAMA 複方合併 ICS、LAMA 單方與 LABA 單方合併 ICS 三大類組合^k可用於 COPD 患者。
- (3) 本報告分析 2013 至 2017 年健保資料庫中符合 COPD 相關疾病分類代碼 (ICD-9-CM=ICD-9=490、491、492、493.2、496，ICD-10-CM=J40-J44) 且使用上述藥品排列組合，排除於分析期間無使用量的組合後，有 13 種 LABA/ICS 複方合併 LAMA、3 種 LABA/LAMA 複方合併 ICS、2 種 LABA 單方與 LAMA 單方合併 ICS，再加上前述的三合一吸入劑 Trelegy[®] Ellipt，共 19 種治療組合可能被本品取代。

2. 目標族群

- (1) 建議者分析之財務影響，其目標族群推估過程大致合理，惟所使用的部分參數未檢附相關資料來源（如疾病診斷率僅以文字敘述），因此本報告無法確認其適當性；另外建議者所引用之 COPD 盛行率的相關文獻[19]，經本報告驗證後，該研究是以電話訪問進行調查，其接受調查之反應率僅有 36.8%，因此該研究之疾病盛行率可能無法反映全台灣實際狀況。
- (2) 本報告參考一篇使用健保資料庫分析之研究顯示，於 2004 至 2010 年台灣之 COPD 盛行率逐年上升[20]，另考量到 COPD 疾病盛行率常被低估[21]，且臨床上診斷不易，據此，本報告實際分析健保資料庫以了解目前實際併用不同機轉藥品之病人數，並以此推估目標族群。
- (3) 依據本品申請之健保給付適應症，本品適用於「已接受 ICS 與 LABA 合併治療仍然有顯著症狀或惡化」之患者，因此本報告認為應包含以下兩部分族群：
 - a. 過去曾接受 ICS 與 LABA 合併治療而現行使用三合一療法的病人：

本報告透過健保資料庫分析使用三合一療法的 COPD 病人數，並

^k 除了建議者原先所提到之 Seretide、Spiriva、Symbicort Rapihaller、Turbuhaler 及 Foster 外，目前健保已收載之藥品亦包括：LABA/ICS 複方 (Seretide[®]、Symbicort[®]、Foster[®]、Relvar[®]、Airflusal[®])、LABA/LAMA 複方 (Anoro[®]、Ultibro[®]、Spiolto[®])、LAMA 單方 (Spiriva[®]、Seebri[®]、Incruse[®])、LABA 單方 (Onbrez[®]、Striverdi[®])、ICS 則包括 beclomethasone dipropionate、budesonide、fluticasone propionate、ciclesonide 等成分。

參考三項臨床試驗中使用本品之組別平均約有 69.7% 先前使用的藥物為 ICS 合併 LABA 治療[9-11]，據此推估未來五年，過去曾接受 ICS 與 LABA 合併治療 而現行使用三合一療法的病人數約為每年 2.0 萬至 2.6 萬人。

b. 目前接受 ICS 合併 LABA 治療 仍然惡化需考量升階治療之患者：

由於本品所申請之健保給付適應症中並未明確定義嚴重惡化之次數，因此本報告以 GOLD guideline 中 Group D 之定義為過去一年內惡化 2 次以上做為假設做為基礎分析，另以本品臨床試驗之收案條件「於過去一年內至少發生一次中至重度 COPD 惡化」做為情境敏感度分析。

本報告依 GOLD guideline 之定義作為分析基礎，本報告首先分析健保資料庫目前使用 ICS 合併 LABA 治療 病人數，再依據國內研究顯示約有 24.6-28.3% 使用 LABA/ICS 固定複方的病患曾發生 2 次以上的嚴重惡化[22]，推估未來五年經接受 ICS 合併 LABA 治療 且於次年惡化需考量升階治療之病人數約為每年 1.4 萬人。

c. 綜合上述，推估未來五年之目標族群為第一年約 35,000 至第五年約 41,000 人。

3. 本品使用人數

由於 Trelegy[®] Ellipt 今年才納入健保給付，目前市場對三合一治療吸入劑之需求尚未可以透過資料分析進行判斷，且受醫院進藥系統及其他等因素之影響，因此本報告難以驗證，暫時同意建議者之假設，將上述目標族群乘上本品市占率後，預估本品使用人數為第一年約 3,500 人至第五年約 16,300 人。

4. 原情境年度總藥費

- (1) 本報告以 2017 年健保資料計算各種併用藥品治療組合之用藥人數及使用分佈，並以最新健保價格計算加權平均藥費。
- (2) 由於 Trelegy[®] Ellipt 於今年度 7 月始納入健保給付，因此無法從健保資料庫取得使用比例；然而，基於該藥品為三合一吸入劑，本報告認為應會逐漸取代需併用不同藥品病人之市場，因此假設 Trelegy[®] 之市占率會逐年上升。
- (3) 綜合上述，本報告推估於原情境下，未來五年之年度總藥費為第一年約 9 億 9,400 萬元至第五年約 10 億 1,600 萬元。

5. 新情境年度總藥費

- (1) 本報告依據本品使用人數及建議者申請支付價格推估，本品年度藥費為第一年約 8,900 萬元至第五年約 4 億 1,300 萬元。
- (2) 基於本品和 Trelegy[®] Ellipt 之用藥方便性，能將三種成分一次性提供給患者治療使用，減少患者的操作負擔下，但因此情境難以利用健保資料庫進行驗證，因此本報告暫依建議者所假設之新情境本品市佔率以及本品和 Trelegy[®] Ellipt 會均分市場進行推估。另，Trelegy[®] Ellipt 目前已納入健保給付，因此假設於未來第一年至第二年 Trelegy[®] Ellipt 相較於本品會有較高的市佔率，至第三年起，假設兩藥品會均分三合一吸入劑之市場。據此推估於新情境下，未來五年之年度總藥費為第一年約 9 億 8,000 萬元至第五年約 9 億 9,900 萬元。

6. 財務影響

本報告將新情境年度總藥費與原情境年度總藥費相減，預估未來五年對健保的財務影響為第一年節省約 1,400 萬元至第五年節省約 1,700 萬元。

7. 敏感度分析

- (1) 健保給付適應症中嚴重惡化次數定義不甚明確，因此本報告另以本品臨床試驗收案條件「於過去一年內至少發生一次中至重度 COPD 惡化」做為假設，且參考國內研究顯示約有 40-45% 使用 LABA/ICS 固定複方的病患曾發生至少 1 次的嚴重惡化[22]，以此進行情境敏感度分析。

本報告推估本品使用人數為第一年約 4,400 人至第五年約 20,000 人，本品年度藥費為第一年約 1 億 1,200 萬元至第五年約 5 億 500 萬元，對健保整體財務影響為第一年節省約 1,800 萬元至第五年節省約 2,000 萬元。

- (2) 本品與 Trelegy[®] Ellipt 之各自市佔率以及未來總體三合一吸入器會取代同時併用兩種吸入器之比例具有不確定性，因此本報告將本品與 Trelegy[®] Ellipt 之新情境市佔率均減少 30% (兩藥品加總後之市佔率與原情境下僅有 Trelegy[®] Ellipt 藥品之市佔率相近)，以此進行敏感度分析。結果則顯示，本品年度藥費為第一年約 6,200 萬元至第五年約 2 億 8,900 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 70 萬元至第五年增加約 4,300 萬元。

七、經濟評估結論

關於此次建議者欲申請將 Trimbow[®]（以下簡稱本品）納入健保給付用於經 ICS/LABA 合併治療仍無法適當控制之中至重度 COPD 成人病人的維持治療，本報告僅搜尋到蘇格蘭 SMC 之一份簡要報告建議給付收載本品。

依據建議者提供的財務影響分析，預估本品將會取代合併 Seretide 250，Spiriva、合併 Seretide 125，Spiriva、合併 Symbicort Rapihaler/Turbuhaler，Spiriva 及合併 Foster，Spiriva 以上 4 種治療組合。建議者依據文獻中 COPD 盛行率、診斷率以及台灣 Group D 病患占比推估目標族群，進一步考量未來有另一三合一藥品會共同進入市場以此假設本品市占率。據此，未來五年本品使用人數為第一年約 4,000 人至第五年約 19,000 人，本品年度藥費為第一年約 1 億 400 萬元至第五年約 4 億 8,700 萬元，考量本品將取代現行藥品市場之費用節省後，推估於 2020 至 2024 年對健保藥費財務影響為第一年節省約 2,200 萬元至第五年節省約 1 億 200 萬元。

本報告認為建議者所提出之財務影響分析邏輯大致清楚合理，惟其目標族群推估之部分參數及被取代品之選擇具有不確定性。

經分析健保資料庫中同時併用三機轉成份藥品的使用量後，另加上一項目前已納入健保給付的三合一乾粉吸入劑 Trelegy[®] Ellipt，共 19 種治療組合可能被本品取代。本報告認為建議者推估目標族群時所使用之部分參數具有不確定性，因此實際分析健保資料庫，計算(1)過去曾接受 ICS 與 LABA 合併治療而現行使用三合一療法的病人及(2)目前接受 ICS 合併 LABA 治療仍然惡化需考量升階治療之患者，綜合上述，未來五年之目標族群為第一年約 35,000 至第五年約 41,000 人。本報告參考建議者所假設本品未來市占率，推估本品使用人數為第一年約 3,500 人至第五年約 16,300 人，本品年度藥費為第一年約 8,900 萬元至第五年約 4 億 1,300 萬元，對於健保整體財務影響為第一年節省約 1,400 萬元至第五年節省約 1,700 萬元。

健保給付適應症中嚴重惡化次數定義不甚明確，因此本報告另以本品臨床試驗收案條件「至少發生一次中至重度 COPD 惡化」，且參考國內研究顯示約有 40-45% 使用 LABA/ICS 固定複方的病人曾發生至少 1 次的嚴重惡化，以此推估對健保整體財務影響為第一年節省約 1,800 萬元至第五年節省約 2,000 萬元。(1)本品與 Trelegy[®] Ellipt 之各自市占率以及未來總體三合一吸入器會取代同時併用兩種吸入器之比例具有不確定性，因此本報告將本品與 Trelegy[®] Ellipt 之新情境市占率均減少 30% 以進行敏感度分析，推估對健保整體財務影響為第一年增加約 70 萬元至第五年增加約 4,300 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響預估

本案經2019年9月的健保署藥品專家諮詢會議後，本報告依據健保署初步核定本品之給付價格，重新推估財務影響。本品使用人數為第一年約3,500人至第五年約16,300人，本品年度藥費為第一年約7,400萬元至第五年約3億4,700萬元，在扣除被取代品藥費後，對於健保整體財務影響為第一年節省約2,800萬元至第五年節省約8,300萬元。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署、台北醫學大學考科藍台灣研究中心、台灣胸腔暨重症加護學會、台灣實證醫學會. 台灣肺阻塞臨床照護指引. <https://health99.hpa.gov.tw/media/public/pdf/21954.pdf>. Published 2017. Accessed July 05, 2019.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention (2019 Report). <https://goldcopd.org/gold-reports/>. Published 2019. Accessed July 05, 2019.
3. S.p.A. CF. 喘寶定量吸入劑 100/6/12.5 mcg/dose 藥品中文仿單. Accessed June 27, 2019.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index (R03AL09). https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AL09. Published 2018. Accessed June 27, 2019.
5. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢 (ATC: R03AL). <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Published 2019. Accessed June 27, 2019.
6. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢. <https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Published 2019. Accessed June 27, 2019.
7. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health C. CDEC HTA recommendation. <https://www.cadth.ca/search?keywords=trimbow>. Accessed Jun 27, 2019.
8. National Institute for Health and Care Excellence N. Chronic obstructive pulmonary disease: beclometasone, formoterol and glycopyrronium (Trimbow) evidence summary [ES17]. <https://www.nice.org.uk/advice/es17/chapter/Key-points>. Published 2018. Accessed June 27, 2019.
9. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2018; 391(10125): 1076-1084.
10. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10082): 1919-1929.
11. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled

- corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 388(10048): 963-973.
12. Scottish Medicines Consortium. beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 87 micrograms / 5 micrograms / 9 micrograms metered dose inhaler (Trimbow®) Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1299/beclometasone_trimbow_abbreviated_final_sept_2107_for_website.pdf. Published 2017. Accessed Jul 1, 2019.
 13. Gosden TB, Dhanjal J, Arper D, Madoni A, Friggi E. Assessing the cost effectiveness of a new, first-in-class triple fixed dose combination therapy for COPD patients. *Value in Health* 2017; 20(9): A647.
 14. Gosden TB, Pitcher A, Nour N, Madoni A, Friggi E. A cost-effectiveness analysis of a first-in-class, triple fixed dose combination therapy against LABA/LAMA therapy in moderate-severe COPD. *Value in Health* 2018; 21: S235.
 15. 衛生福利部統計處. 106 年度全民健康保險醫療統計年報-門、住診合計人數 / 醫療費用統計 ---- 按性別及年齡別分 . <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-4268-45871-113.html>. Published 2017. Accessed Jul 24, 2019.
 16. Wang Y, Ghoshal AG, Bin Abdul Muttalif AR, et al. Quality of Life and Economic Burden of Respiratory Disease in Asia-Pacific-Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases Study. *Value in health regional issues* 2016; 9: 72-77.
 17. Hsieh MJ, Huang SY, Yang TM, et al. The impact of 2011 and 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) guidelines on allocation and pharmacological management of patients with COPD in Taiwan: Taiwan Obstructive Lung Disease (TOLD) study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2018; 13: 2949-2959.
 18. 台灣肺阻塞臨床照護指引 . 2017. Available from: <https://www.tspccm.org.tw/media/5639>. Accessed Jul 23, 2019.
 19. Cheng SL, Chan MC, Wang CC, et al. COPD in Taiwan: a National Epidemiology Survey. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015; 10: 2459-2467.
 20. Tsai YH, Yang TM, Lin CM, Huang SY, Wen YW. Trends in health care resource utilization and pharmacological management of COPD in Taiwan from 2004 to 2010. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017; 12: 2787-2793.
 21. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence,

- severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63(5): 402-407.
22. Yang HH, Lai CC, Wang YH, et al. Severe exacerbation and pneumonia in COPD patients treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017; 12: 2477-2485.

附錄

附錄表一、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Pub Med	2019/6/27	1	((("pulmonary disease, 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 "copd"[All Fields]) AND ("beclomethasone"[MeSH Terms] OR "beclomethasone"[All Fields] OR "beclometasone"[All Fields])) AND ("formoterol fumarate"[MeSH Terms] OR ("formoterol"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[All Fields] OR "formoterol"[All Fields])) AND glycopyrronium[All Fields] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	6
		2	((("beclomethasone"[MeSH Terms] OR "beclomethasone"[All Fields]) AND glycopyrronium[All Fields]) AND ("formoterol fumarate"[MeSH Terms] OR ("formoterol"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[All Fields] OR "formoterol"[All Fields])) AND ("pulmonary disease, 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 "copd"[All Fields]) AND Meta-Analysis[ptyp]	0
		3	((("beclomethasone"[MeSH Terms] OR "beclomethasone"[All Fields]) AND glycopyrronium[All Fields]) AND ("formoterol fumarate"[MeSH Terms] OR ("formoterol"[All Fields] AND "fumarate"[All Fields]) OR "formoterol fumarate"[All Fields] OR "formoterol"[All Fields])) AND ("pulmonary disease, 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 "copd"[All Fields]) AND systematic[sb]	0

Emb ase	2019/0 7/20	# 1	('beclomethasone'/exp OR beclomethasone) AND ('glycopyrronium'/exp OR glycopyrronium) AND ('formoterol'/exp OR formoterol) AND ('chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive lung disease')	5 0
		# 2	#1 AND ('meta analysis (topic)'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	1 4
		# 3	#1 AND (trelegy) #1 AND umeclidinium AND bromide, AND vilanterol AND trifenate, AND fluticasone AND furoate	0

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	2019.07.02	1	“chronic pulmonary lung disease” OR COPD	140,633
		2	Trimbow OR (beclometasone AND formoterol AND glycopyrronium)	19
		3	economic OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (cost-minimization)	930,253
		4	#1 AND #2 AND #3	1
Embase	2019.07.02	1	“chronic pulmonary lung disease” OR COPD	141,008
		2	Trimbow OR (beclometasone AND formoterol AND glycopyrronium)	169
		3	economic OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility' OR 'cost benefit' OR 'cost minimization'	582,145
		4	#1 AND #2 AND #3	7
Cochrane Library	2019.07.02	1	Trimbow OR (beclometasone AND formoterol AND glycopyrronium)	45
		2	economic OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (cost-minimization)	35,380
		3	#1 AND #2	2
Airiti	2019.07.02	1	Trimbow OR (beclometasone AND formoterol AND glycopyrronium)	0