



呼特康 250/10 微毫克高壓驅動吸入器劑 (Flutiform 50/5mcg per actuation Pressurised, Inhalation,Suspension)

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	Flutiform pMDI 50/5 mcg、125/5 mcg、250/10 mcg 呼特康高壓驅動吸 入器	成分	Fluticasone propionate/Formeterol fumarate dihydrate
建議者	台灣萌帝藥品有限公司		
藥品許可證持有商	台灣萌帝藥品有限公司		
含量規格劑型	Fluticasone propionate /Formoterol fumarate dihydrate : 50/5 mcg、 125/5 mcg、250/10 mcg		
主管機關許可適應症 (註) ^a	適用於以吸入型皮質類固醇與「是需要使用的」吸入型短效型 β_2 致效劑無法有效控制氣喘的病患。或適用於同時使用一種吸 入型皮質類固醇與長效 β_2 致效劑，已可有效控制氣喘的病患。 註：相關國際疾病分類代碼:ICD-9-CM-493、ICD-10-CM-J45		
建議健保給付之適應 症內容	同適應症		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程(註) ^a	每日一般劑量 fluticasone propionate /formeterol fumarate dehydrate 500/20 mcg，每日最大劑量 fluticasone propionate /formeterol fumarate dehydrate 1000/40 mcg。每天使用 2 次，每 次吸入 2 次。		
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		

^a 本案申請藥品截至民國 103 年 9 月 26 日，尚未正式取得衛生福利部核發之許可證，適應症、建議療程內容係依據本案廠商申請資料。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：可以做為核價參考品的藥品包括 fluticasone 以及 formoterol、或 salmeterol/fluticasone、或 formoterol/ budesonide、或 formoterol/ beclometasone；其中 fluticasone/salmeterol、budesonide/formoterol 因曾與本品執行直接比較，可列為重要參考。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證係經文獻蒐尋主要查獲三項臨床試驗文獻，包括：與 fluticasone, formoterol 合併使用及單方 fluticasone 直接比較研究；及與 budesonide/formoterol 和 fluticasone/salmeterol 直接比較研究的安全與療效評估。

1. Fluticasone/formoterol 與合併使用 fluticasone, formoterol 直接比較的研究

- 此為一項隨機分派、雙盲之不劣性試驗，共納入 18 歲以上 620 名嚴重持續氣喘達 6 個月以上者（吸入性類固醇治療至少 fluticasone 500 mcg /day 或相當劑量的其他吸入性類固醇）。
- 藥品治療方式
 Fluticasone/formoterol 250/10 mcg；一天兩次，每次噴兩下(2 puffs)；
 Fluticasone/formoterol 50/10 mcg；一天兩次，每次噴兩下；
Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg合併使用；一天兩次，每次噴兩下；
 Fluticasone 250 mcg；一天兩次，每次噴兩下。
- 主要療效指標結果，肺功能FEV₁從基期用藥前到第8週用藥前的平均變化，於 fluticasone/formoterol 組改善的程度不劣於fluticasone, formoterol合併使用的對照組，兩組之間最小平方平均治療差值(LS mean difference)為0.079公升。
 - i. Fluticasone/formoterol 250/10組：0.346公升；
 - ii. Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg合併使用組：0.267公升；
 (LS mean difference 0.079公升, 95%信賴區間[CI] -0.032到0.190公升)。
- 共同主要療效指標結果，肺功能FEV₁從基期用藥前到第8週用藥2小時後的平均變化，在fluticasone/formoterol組改善的程度不劣於fluticasone, formoterol合併使用的對照組，兩組之間最小平方平均治療差值為0.040公升。
 - i. Fluticasone/formoterol 250/10組：0.517公升；
 - ii. Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg合併使用組：0.477公升；
 (LS mean difference 0.040公升；95% CI -0.069到0.149公升)

2. Fluticasone/formeterol 與 budesonide/formoterol 直接比較的研究

- 此試驗納入 334 位病人的為期 12 週之雙盲、隨機分派研究。279 人接受隨機分派，140 人至 fluticasone/formoterol 250/10 mcg 組與 139 人至 budesonide/formoterol 400/12 mcg 組。主要評估指標是 FEV₁ 從基期用藥前到第 12 週用藥前的平均變化。
- 主要評估指標結果，用藥前的肺功能 FEV₁ 從基期到第 12 週的變化於 fluticasone/formoterol 與 budesonide/formoterol 效果相當。最小平方平均治療差值為 -0.044 L，且 95% 信賴區間的下限大於 -0.2 L 的預定不劣性界線 (95% CI: -0.130 到 0.043 公升)。
- 次要評估指標結果，肺功能 FEV₁ 從基期 (用藥前) 到第 12 週時用藥後 2 小時的平均變化，也顯示 fluticasone/formoterol 與 budesonide/formoterol 相較具有不劣性。

3. Fluticasone/formeterol 與 fluticasone/salmeterol 直接比較的研究

- 此試驗納入 228 位病人，為期 12 週的開放標籤之隨機分派研究。共 202 名中重度持續氣喘達 6 個月以上者被隨機分派至 fluticasone/formoterol 組 (100/10 mcg 或 250/10 mcg; 101 人) 或 fluticasone/salmeterol 組 (100/50 mcg 或 250/50 mcg; 101 人)。主要療效指標為平均用藥前肺功能 FEV₁，次要評估指標則是支氣管擴張效果的出現時間 (定義為用藥後第一個 FEV₁ 數值比用藥前數值上升至少 12% 的時間點)。
- 主要療效指標結果，於追蹤 12 週時，肺功能 FEV₁ 指標評估顯示 fluticasone/formoterol 組不劣於 fluticasone/salmeterol 組 (最小平方平均治療差值 [least-squares mean difference] 為 -0.061 公升; 95% CI: -0.161 到 0.040 公升)。
- 次要療效指標結果，病人用藥後產生的支氣管擴張效果以 fluticasone/formoterol 組的藥效起始所需時間短於 fluticasone/salmeterol 組。

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：廠商預估本品納入給付後，年度藥物費用可能介於 2,100 萬元到 1.9 億元之間，並不會造成健保支出增加；查驗中心認為財務分析受本案藥品之核價參考品與市場占有率等因素影響，查驗中心接受廠商所預估之年度藥費，然而預算衝擊部分，查驗中心評估將介於 400 萬到 5,700 萬之間。

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
商品名	Flutiform pMDI 50/5、 125/5、250/10 mcg	Flixotide Accuhaler、 Evohaler 50、 250 mcg	Oxis Turbuhaler 9mcg/dose	Symbicort Turbuhaler 80/4.5mcg、 160/4.5mcg、320/9mcg	Seretide 100 Accuhaler Seretide 250 Accuhaler Seretide50/500 Accuhaler	Seretide 50、125、250 (Evohaler)	Foster
主成分 (含量)	Fluticasone/ Formoterol 50/5、125/5、 250/10 mcg	每單位劑量分 別為 Fluticasone 50 mcg、250 mcg	每單位劑量為 Formoterol 9 mcg	每單位劑量分別為 Budesonide/formoterol ：80/4.5mcg、160/4.5 mcg、320/9mcg	每個錫箔囊內含 Fluticasone/Salmeterol： 100/50 mcg、250/50 mcg、500/50 mcg	每次噴出 Fluticasone/Salmeterol： 50/25 mcg、125/25 mcg、 250/25 mcg	每次排出閥門 Beclometasone/ Formoterol： 100/6mcg
劑型/包 裝	按壓定量吸入 劑/可使用 120 次	Flixotide Accuhaler- 50mcg、 250mcg：乾粉吸入劑/60 個錫箔膠 囊。 Flixotide Evohaler 50mcg：-優氣吸 入劑/可噴 120 次 Flixotide Evohaler 250mcg：-優氣 吸入劑/可噴 60 次 Oxis Turbuhaler – 定量粉狀吸入劑/60 單位劑量		Symbicort Turbuhaler 80/4.5mcg：定量粉狀 吸入劑/120 次劑量 Symbicort Turbuhaler 160/4.5mcg：定量粉狀 吸入劑/120 次劑量 Symbicort Turbuhaler 320/9 mcg-定量粉狀 吸入劑/60 次劑量	乾粉吸入劑/60 個錫箔 膠囊	優氣吸入劑：可以噴 120 下(120dose)	定量吸入劑 (口腔吸入劑)/ 可以使用 120 次
ATC 碼	R03AK11	R03BA05	R03AC13	R03AK07	R03AK06	R03AK06	R03AK08

主管機關許可適應症	適用於以吸入型皮質類固醇與「是需要使用的」吸入型短效型β2致效劑無法有效控制氣喘的病患。或適用於同時使用一種吸入型皮質類固醇與長效β2致效劑，已可有效控制氣喘的病患。	Flixotide：用於預防性治療成人及兒童氣喘。Oxis：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。成人慢性阻塞性肺部疾病(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塞。	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人有較嚴重之慢性阻塞性肺疾(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人之治療。	適用於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。 註：SERETIDE 125 EVOHALER、SERETIDE 250 (ACCUHALER、EVOHALER)之適應症除上述外，另有SERETIDE 適用於嚴重慢性阻塞性肺部疾病(FEV1<50%預期值，FEV1/FVC<70%)之維持治療，包括慢性支氣管炎和肺氣腫。註：SERETIDE 500/50 Accuhaler 之適應症為：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。	Foster 適用於需規律使用吸入型皮質類固醇與長效beta 2致效劑合併治療的氣喘病患。	
給付條件	擬訂中	全民健康保險呼吸道病患吸入製劑給付規定表(詳見附錄)				
健保給付價	擬訂中	Flixotide Accuhaler-50mcg:182元、250 mcg:516元 FlixotideEvohaler-50mcg:220元、250 mcg:516元 Oxis Turbuhaler：874元	80/4.5mcg：1,063元 160/4.5 mcg：1,186元 320/9mcg：1,186元	100/50mcg:773元 250/50 mcg:1003元 500/50 mcg:1350元	50/25mcg:773元 125/25 mcg:1003元 250/25 mcg:1350元	938元
仿單建議劑量與用法	一天兩次，每次吸入(吸)兩次	Flixotide:100-1000mcg 每日2次 Oxis：每次吸入1劑，每天1或2次。有些病人需要每次吸入2劑，每天1-2次。	每天使用兩次，每次1-2劑	每天使用兩次，每次吸入一單位	每天使用兩次，每次吸兩單位	每天使用兩次 每次一或兩劑

療程	持續治療	持續治療		持續治療	持續治療	持續治療	持續治療
每療程 花費	擬訂中	每月藥費: 220-2064 元	每月藥費: 437-1748 元	每月藥費:532-2372 元	每月藥費:773-1350 元	每月藥費:773-1350 元	每月藥費:938 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：		✓	✓				✓
<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 9 月 26 日止，查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於民國 102 年 7 月公告，PBAC 基於成本最小化的基礎 (cost-minimisation basis)，建議收載 fluticasone/eformoterol pressurised metered dose inhalers (MDI) 用於規律治療氣喘。
NICE (英國)	至民國 103 年 9 月 26 日止，查無相關醫療科技評估報告。

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。

【呼特康 250/10 微毫克高壓驅動吸入器】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 10 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

氣喘（asthma）是一種常見的兒童呼吸道慢性病，通常氣喘發病於兒童幼年期並持續至成年期[1]。根據全球氣喘創議組織（Global Initiative for Asthma, GINA）於 2014 年發表之氣喘全球負擔（global burden of asthma）報告指出，目前全球約有 3 億人口罹患氣喘，預估到 2025 年會額外增加約 10 億人 [2]。

氣喘嚴重度的分類，在早期 GINA 依據病人症狀的輕重、氣道管徑或阻力大小、肺功能的變異等因素將氣喘的嚴重度分類為輕度間歇型（intermittent）、輕度持續型（mild persistent）、中度持續型（moderate persistent）、以及重度持續型（severe persistent）4 級 [2]。但因「氣喘嚴重度」所反應的是病人本身既有的疾病現況和他對治療的反應結果，因此 GINA 從 2006 年開始修訂新版治療指引，改以病人現階段「氣喘控制」的狀況來區分病人的嚴重程度：針對「日間症狀」、「對日常活動的限制」、「夜間症狀/夜間醒來」、「對緩解藥品治療的需求」、「肺功能（FEV1 或晨間尖峰呼氣流速 [peak expiratory flow, PEF]）」等方面，區分為是否達到「完全控制」、「部分控制」或「控制不良」；除此之外，氣喘控制也須考量未來的風險因子，如發作、不穩定性、肺功能快速下降、治療的副

作用等。基於此，嚴重性氣喘 (severe asthma) 是指需要高強度的治療 (high intensity treatment) 以維持良好的控制，或已使用高強度治療還是無法達到良好控制的狀況 [2]。

氣喘的診斷，我國乃依據 2011 年「台灣氣喘診療指引」和 2010 年「台灣兒童氣喘診療指引」，除了病史、身體檢查、標準化兒童氣喘診斷問卷等，肺功能測量可作為 5 歲以上氣喘病人確診之依據，肺功能測量以下述 3 種方法較為普及 [1-3]：肺量計 (spirometry)、尖峰呼氣流速 (PEF) 變異度、肺功能圖形檢查 (forced expiratory flow-volume loop) 用於判斷氣道阻塞是否有臨床相關性，以及疾病嚴重程度的分類。若病人持續有氣喘的症狀，但肺功能檢測卻顯示正常，則可以測量其呼吸道對於吸入乙醯甲基膽素 (methacholine)、組織胺、甘露醇 (mannitol) 或運動的誘發反應 [1-3]。檢測呼吸道過敏原的方法，包括皮膚針刺試驗或血清特異性免疫球蛋白 IgE [1-3]；其它可顯示有無過敏性發炎的檢測項目還有呼氣一氧化氮(eNO)、呼氣凝集物、催痰抹片及周邊血液嗜酸性白血球計數，以及嗜鹼性白血球體外組織胺釋放等 [1-3]。

氣喘的治療目標是為達到並維持病況的控制 (to achieve and maintain clinical control)，可分為支持性療法和藥品治療，治療藥品又可分為氣喘控制型藥品 (controller) 和氣喘緩解型藥品 (reliever) [1, 2]。

- (A) 支持性療法 [2]：目的是為了減少慢性或急性症狀、減少發炎反應、延緩病程進展。其內容包含了建立良好的醫病互動關係、改善生活環境以減少接觸過敏原、避免吸菸、良好管理既有疾病等。
- (B) 藥品治療 [2, 4]：氣喘治療藥品大致可以分為控制型藥品 (controllers) 與緩解型藥品 (relievers) 兩大類：
 - a. 控制型藥品：藉由長期每天使用使其抗發炎功效作用以達到病況穩定，其中包括了吸入性及全身性投予類固醇 (inhaled and systemic glucocorticosteroids) 方式、白三烯受體拮抗劑 (leukotriene modifiers)、長效型乙型吸入劑合併類固醇 (long-acting inhaled β 2-agonists in combination with inhaled glucocorticosteroids)、緩釋型的茶鹼 theophylline、cromones、抗 IgE 抗體、口服類固醇 [2, 4]。
 - b. 緩解型藥品：此類藥品是在有需要的情況下才使用，以其快速作用的機制改善病人支氣管變窄與其他相關的症狀。其中包括了 rapid-acting inhaled β 2-agonists、inhaled anticholinergics、short-acting theophylline、short-acting oral β 2-agonists [2, 4]。

依據全球氣喘創議組織 (GINA) 於 2014 年編修版中所建議之氣喘控制與緩解藥品如表一[2]。

表一、以氣喘控制及風險最小化為導向之治療步驟 [2]

藥品選擇	降階	治療階梯			升階
	第 1 階	第 2 階	第 3 階	第 4 階	第 5 階
氣喘衛教、環境控制					
較佳控制型藥品	--	低劑量吸入性類固醇	低劑量吸入性類固醇加長效吸入式乙二型交感神經興奮劑*	中/高劑量吸入性類固醇加長效吸入式乙二型交感神經興奮劑	轉介使之接受 add-on 治療，如抗免疫球蛋白 E (IgE) 抗體
其他控制型藥品	考慮低劑量吸入性類固醇 (ICS)	白三烯受體拮抗劑 (LTRA)	中/高劑量吸入性類固醇	高劑量吸入性類固醇加白三烯受體拮抗劑(或加茶鹼*)	加上低劑量口服類固醇
	--	低劑量茶鹼*	低劑量吸入性類固醇加白三烯受體拮抗劑(或加茶鹼*)	--	--
緩解型藥品	有症狀時使用速效吸入式乙二型交感神經興奮劑		有症狀時使用速效吸入式乙二型交感神經興奮劑；或，低劑量吸入性類固醇加長效吸入式乙二型交感神經興奮劑		

*對於 6-11 歲兒童，不建議使用茶鹼 (theophylline)，較佳的第三階治療為中劑量吸入性類固醇。

而全球氣喘創議組織報告指出，有關成人及青少年吸入型皮質類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 等效劑量相關說明如表四 [2]。

Dose level	CIC-HFA	BDP-HFA	BDP-CFC	FP-DPI	FP-HFA	BUD-DPI BUD-nebules
Low	80-160 mcg	100-200 mcg	200-500	100-250 mcg	100-250 mcg	200-400 mcg
Medium	160-320 mcg	200-400 mcg	>500-1000	>250-500 mcg	>250-500 mcg	400-800 mcg
High	320 mcg and above	Over 400 mcg	>1000	Over 500mcg	Over 500mcg	Over 800 mcg

ICS : inhaled corticosteroid; CIC : ciclesonide; BDP : beclomethasone dipropionate; FP : fluticasone propionate; BUD : budesonide; CFC: chlorofluorocarbon propellant; HFA: hydrofluoroalkane propellant; DPI: dry powder inhaler

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本評估藥品 fluticasone propionate /formeterol fumarate dehydrate 是每日給予 2 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。其藥物許可證資料為「適用於適合使用複方劑 (一種吸入性皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑) 之氣喘患者的常態治療:適用於以吸入性皮質類固醇與「視需要使用的」吸入型短效型 beta 2 致效劑無法有效控制氣喘的病人。適用於同時使用一種吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑,以可有效控制氣喘的病人。」(衛部藥輸字第 026343 號、衛部藥輸字第 026344 號及衛部藥輸字第 026345 號)。
2. Fluticasone propionate/formeterol fumarate dehydrate 之 ATC code 為 R03AK11, 屬於 adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics 類別, ATC 分類同屬於 R03AK 者且國內已上市者有, salmeterol/fluticasone (R03AK06)、formoterol/budesonide (R03AK07) 及 formoterol/beclomethasone (R03AK08) 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 [6]。而本申請藥品 fluticasone propionate /formeterol fumarate dehydrate 除與合併用藥 fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg 及單方藥品直接比較研究;另外, fluticasone propionate /formeterol 與 formoterol/budesonide (R03AK07) [7] 及 salmeterol/fluticasone (R03AK06) [8] 亦分別有直接比較研究。
3. 以「氣喘」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」、「formoterol/budesonide」、「salbutamol」等單複方藥品 (表五) [9]。

表五 與本案藥品具有相近治療地位之主要藥品 [9-12]

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	吸入劑	Accuhaler ^b Evohaler ^c	依我國 許可適

^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)

	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 (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。			應症內容
R03AK07 Formoterol/budesonide	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人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人之治療。	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
R03AK08 Formoterol/ beclomethasone	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,而仍有嚴重症狀病人之治療。	吸入劑	Formoterol 6 mcg/dose/beclomethasone 100mcg/dose	依我國許可適應症內容
Fluticasone propionate	用於預防性治療成人及兒童氣喘。或成人及十六歲以上青少年重度氣喘之預防及氣喘急性發作之治療，四歲至十六歲之兒童及青少年：氣喘急性發作之治	乾粉吸入劑 鼻用氣化噴霧劑 氣化噴霧用溶	Fluticasone propionate 50 mcg/dose、250 mcg/dose、500 mcg/dose	依我國許可適應症內容

MCG/DOSE + SALMETEROL 25 (50) MCG/DOSE

	療。	液劑		
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
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。	吸入劑	4.5 mcg/dose; 9.0 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

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 9 月 10 日止查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2014 年 9 月 10 日止查無相關醫療科技評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	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) [1]

至 2014 年 9 月 10 日止查無相關醫療科技評估報告。

加拿大衛生部於 2009 年發表，針對 LABA, ICS 合併吸入劑用於 12 歲以上氣喘病人使用之臨床療效之系統性文獻回顧《Long-Acting Beta2-Agonist and Inhaled Corticosteroid Combination Therapy for Adult Persistent Asthma: Systematic Review of Clinical Outcomes and Economic Evaluation》[13]，以下摘要重點整理：

在此份系統性文獻評估報告內容 [13]，主要參考3個治療指引，包括：

- 1.加拿大胸腔科學會（CTS）：The Canadian Consensus Guidelines, which were developed by the Canadian Thoracic Society (CTS) [4]；
- 2.美國國家氣喘教育及防治計畫：The National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) guidelines [14], which were developed with the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the United States National Institutes of Health (NIH)；
- 3.全球氣喘創議組織：The Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines [15].

在此份報告中提及，所有治療指引皆建議LABA與ICS的合併療法僅可於ICS單一藥品治療之後仍無法有效控制氣喘時使用[13]。尚無治療指引針對不同的

LABA/ICS 固定合併製劑（如：salmeterol/fluticasone 固定合併製劑及 formoterol/budesonide 固定合併製劑）使用於持續治療作相對療效之比較，並提出相關建議。在此3份治療指引所能提供的資訊中，並無法回答「由固定劑量合併製劑 (fixed-dose) 轉換成可變劑量組合療法 (variable-dose) 是否存在臨床效益」[13]。而在綜合建議與結語 (Executive Summary) 部分，重點摘要整理如後：

臨床文獻回顧部分 (Clinical Review)[13]

此研究針對持續型成人氣喘 (persistent adult asthma) 的處置，進行了1項系統性文獻回顧 (systematic review)，以找出所有比較LABA, ICS合併治療與ICS單一藥品治療 (monotherapy) 或與另1種 LABA/ICS固定組合製劑比較的隨機分派試驗 (randomized controlled trial, RCT)，並進行統合分析[13]，摘要如後：

結果：

在統合分析顯示，針對未曾接受類固醇治療 (steroid-naïve) 的成年病人，LABA, ICS合併治療在改善晨間尖峰呼氣流速 (PEF) 及延長無症狀天數 (symptom-free days, SFDs) 的效果上，相較於給予ICS單一藥品治療呈現具臨床意義的益處 (clinically meaningful benefit)。基於1項為期12週的試驗結果指出，假設試驗中對照組的氣喘發作風險約為50%，則預防1次發作所需的治療人數 (number needed to treat) 為4人 (95% 信賴區間為3至24) [13]。

在37個隨機分派試驗比較了LABA, ICS合併治療與相似劑量ICS單一藥品治療的療效 (efficacy)。統合分析結果指出：LABA, ICS合併治療在改善晨間及晚間尖峰呼氣流速 (morning and evening PEF)，及延長無症狀天數 (SFDs) 與最佳控制天數的效果上，相較於給予相似劑量ICS單一藥品治療可呈現具臨床意義的益處。假設試驗中對照組的氣喘發作風險為27%，則預防1次發作所需的治療人數 (number needed to treat) 為19人 (95%信賴區間為13至38) [13]。

在31個隨機分派試驗比較了LABA, ICS合併治療與給予較高劑量 ICS單一藥品治療的療效。統合分析指出：LABA, ICS合併治療在改善晨間尖峰呼氣流速 (morning PEF)、降低氣喘發作風險，延長無症狀天數 (SFDs) 與最佳控制天數的效果上，相較於給予較高劑量ICS單一藥品治療可呈現具臨床意義的好處。試驗結果指出：LABA, ICS合併治療在改善晚間尖峰呼氣流速 (evening PEF)、改善一秒內用力呼氣容積的絕對數值及佔預期值的百分比、減少SABA的使用及改善生活品質的效果方面，在臨床上與較高劑量的ICS治療效果相當。假設試驗中對照組的氣喘發作風險為28%，則預防一次發作所需的治療人數 (number needed to treat) 為23人 (95% 信賴區間為16至52) [13]。

在12個隨機分派試驗評估了各種LABA, ICS合併治療在持續型成年氣喘病人 (adult persistent asthma)的相對療效 (relative efficacy)。統合分析指出：各種LABA, ICS合併治療之間，在肺功能、氣喘症狀的控制程度，或健康相關生活品質的改善效果上，並不存在具臨床意義的差異 [13]。

在12個隨機分派試驗比較了LABA, ICS合併治療和ICS單一療法，兩者降低類固醇劑量的潛在影響 (steroid-sparing effects)。統合分析結果未能顯現兩種療法在任何肺功能指標上存在具臨床意義的差異。試驗結果指出：較低劑量的LABA, ICS合併療法在改善1秒內用力呼氣容積的絕對數值及佔預期值的百分比，及減少SABA使用的效果方面，在臨床上與ICS療法效果相當。不過，在增加無症狀天數 (SFDs)與減少平均ICS劑量的效果方面，LABA, ICS合併治療較ICS單一療法具統計上顯著差異。次組群分析 (subgroup analyses) 也指出：在減少SABA使用的效果方面存在統計上顯著的差異，因此，對ICS劑量進行下階梯式減量 (step-down reduction) 時，使用LABA, ICS合併療法較佳。兩種治療方法在健康相關生活品質 (health-related quality of life)上，則不存在具臨床意義的差異[13]。

關於LABA, ICS合併治療相較於ICS單一藥品治療的安全性，則根據79個隨機分派試驗的數據進行評估。在10項關鍵安全性指標中 (包括: headache、withdrawal due to AE (adverse event)、upper respiratory tract infection、candidiasis、treatment-related AEs、worsening asthma、death、fatal SAE、all-cause mortality及hoarseness)，使用LABA, ICS合併療法時氣喘惡化 (worsening asthma) 的比例可降低22% (95% 信賴區間為34%至10%)；其餘的9項指標方面 (remaining nine measures)，LABA, ICS合併治療與ICS單一藥品治療之間不存在統計上顯著的差異[13]。

臨床療效部分的結論 [13]

1. 此系統性文獻評估部分說明：多數的持續性氣喘病人，最初且有效的起始治療為吸入性類固醇 [13]。
2. 給予 LABA, ICS 合併治療，可以改善部分的症狀且具有臨床的意義。

對於接受 ICS 且獲得控制的病人，若再加入 LABA 合併治療，可能可以降低每日使用 ICS 的劑量，且可以避免長期使用中、高劑量的 ICS 可能帶來的不良事件。另外，病人氣喘發作 (exacerbations) 的頻率及嚴重性也可能降低 [13]。

(二)PBAC (澳洲)

評估報告日期：2013 年 7 月

適應症 (TGA registered on 14 June 2013)

在適合使用複方製劑(含 1 種吸入型皮質類固醇及 1 種長效乙二型交感神經興奮劑)的情況下，用於規律治療氣喘。此藥品適用於以吸入型皮質類固醇和吸入型短效乙二型交感神經興奮劑(「需要時使用」)無法充分控制病情的病人，亦適用於已利用吸入型皮質類固醇和長效乙二型交感神經興奮劑充分控制病情的病人 [16]。

收載申請及 PBAC 之想法(Listing Requested and PBAC's View): 申請項目為有限制的給付(Restricted benefit)

先前接受口服劑型皮質類固醇及／或最佳劑量之吸入型皮質類固醇治療期間氣喘經常發作，而如今需要接受吸入型皮質類固醇和長效乙二型交感神經興奮劑之複方劑治療的病人 [16]。

PBAC 注意到提出申請的限制條件，與其他當前列為 PBS 用藥的氣喘維持治療用吸入性皮質類固醇 (ICS) / 長效乙二型交感神經興奮劑 (LABA) 固定劑量複方劑之限制條件不一致：病人在換成固定劑量複方劑之前，不必在併用吸入型 fluticasone 和 eformoterol 的療法上達到穩定 [16]。

臨床地位(Clinical Place for the Proposed Therapy)

Flutiform[®] 固定劑量複方劑(FDC)定量吸入器(MDI)將為需要接受 ICS 和 LABA 之複方治療的氣喘患者提供一項替代療法。Flutiform[®] 內的個別成分已分別列為 PBS 用藥，而其給藥裝置亦同。然而，PBAC 注意到固定劑量複方劑 (FDC) 產品選擇、適應症、限制條件、劑量、裝置種類和顏色的多樣性，有可能在這類產品的使用上造成混亂，進而損及藥品的適當運用 [16]。

比較品 [16]

建議以下列藥品做為比較藥品：1)同時併用單方 fluticasone, eformoterol 製劑治療，及；

2) fluticasone/salmeterol

PBAC 認為針對所欲申請的藥品收載評估，與 fluticasone/salmeterol 組成的 MDI 之間的比較是最有用處(most informative)的比較資料。委員會認同病人確實對 MDI 或 DPI 裝置選項都有偏好，同時注意到 fluticasone/salmeterol 複方劑是目前唯一一種列為 PBS 用藥的 MDI 製劑 [16]。

臨床試驗

此次申請主要依據2個直接比較的隨機分派研究，比較fluticasone/eformoterol MDI

FDC和fluticasone MDI, eformoterol MDI (FLT3503 and FLT3505)

FLT3503試驗係一為期8週的雙盲、隨機分派研究，共收納620位病人

- 一日2次 fluticasone/eformoterol FDC 500/20 mcg (bd) (n=154),
- 一日2次fluticasone 500 mcg , eformoterol 24 mcg bd (n=156),
- 一日2次fluticasone/eformoterol FDC 100/10 mcg bd (n=155)
- 或一日2次fluticasone 500 mcg (n=155) bd.

FLT3505試驗係一為期12週的開放標籤試驗，共收納210名病人被隨機分派至

- fluticasone/eformoterol FDC (low dose 100/10 mcg bd or high dose 250/10 mcg bd, n=105) 或
- fluticasone (low dose 100 mcg bd or high dose 250 mcg bd), concurrent eformoterol 12 mcg bd, n=105.

另有2個直接比較的隨機分派研究，比較fluticasone/eformoterol MDI FDC和fluticasone/salmeterol MDI FDC (FLT3501 and FLT3502)

FLT3501試驗為為期12週的開放標籤之隨機分派研究，共收納228位病人被隨機分派至

- 一日2次 fluticasone/eformoterol FDC (100/10 mcg或250/10 mcg bd; n=101) or
- 一日2次fluticasone/salmeterol FDC (100/50 mcg或250/50 mcg bd; n=101)

FLT3502^d試驗是為期12週的開放標籤之隨機分派研究，共收納211位4至12歲的兒童被隨機分派至

- 一日2次 fluticasone/eformoterol FDC (50/5 mcg bd; n=106) or
- 一日2次fluticasone/salmeterol FDC (50/25 mcg bd; n=105)

試驗結果 [16]

- 申請案宣稱，由於 FLT3501 和 FLT3502 試驗中，用藥前 FEV₁ 相較於基期的變化量之彙整平均差值的 95% 信賴區間下限大於 -0.2，滿足不劣性臨界值，因此在 FEV₁ 改善效果上，fluticasone/eformoterol FDC 不劣於 fluticasone/salmeterol FDC。
- PBAC 認同申請案中採用的不劣性臨界值係屬合理。申請案也宣稱，相較於同時給予 fluticasone 和 eformoterol 的情況，fluticasone/eformoterol FDC 的不劣性已於 FLT3503 試驗中得證，因為 95% 信賴區間下限大於 -0.2。
- 申請案指出，由於 FLT3505 在試驗評估終點上並未記錄用藥前 FEV₁，故取

^d The PBAC noted that FLT3502 was conducted in paediatric patients and that the TGA approval is restricted to patients aged 12 years and over, and agreed that this trial is of limited relevance to the listing requested.

基期的用藥前 FEV₁ 和試驗評估終點的用藥後 FEV₁ 兩者之平均差值作為評估指標。比較治療 8 至 12 週後之用藥後 FEV₁ 和用藥前 FEV₁ 的臨床意義不明。

- PBAC 認同申請案所提出的試驗結果顯示試驗期間不良事件極少，而且未於治療組間發現統計上顯著的差異。FLT3501 和 FLT3502 號試驗的不良事件指標支持 fluticasone/eformoterol FDC 相較於 fluticasone/salmeterol FDC 的不劣性宣稱，而 FLT3503 和 FLT3505 號試驗的不良事件指標則支持 fluticasone/eformoterol FDC 相較於同時給予 fluticasone, eformoterol 的不劣性宣稱。PBAC 注意到申請案在臨床試驗中找到的安全性疑慮之外，還針對其他潛在安全性疑慮提出額外的資料。整體而言，PBAC 認為文獻並未顯示 fluticasone/eformoterol FDC 有任何安全性疑慮。

Clinical Claim [16]

- 申請案指出，若以「同時給予 fluticasone, eformoterol」和「fluticasone/salmeterol FDC」作為比較基準，fluticasone/eformoterol FDC 在相對有效性上具有不劣性，在相對安全性上則為不劣／相當。
- PBAC 認為針對所欲申請的藥品收載評估，與 fluticasone/salmeterol 組成的 MDI 之間的比較是最有用處 (most informative) 的比較資料。
- PBAC 注意到，針對高劑量 250/10 fluticasone/eformoterol MDI 所提出的唯一一項臨床試驗證據，係以同時給予個別成分作為比較對象。申請案並未提出任何證據可證明此劑型不劣於高劑量 250/25 fluticasone/salmeterol MDI，或者可以在療效或毒性降低方面提供顯著的改善；PBAC 重申針對所欲申請的藥品收載評估，此為最有用處的比較資料。不過，PBAC 認為可以合理做出下列結論：相較於高劑量 fluticasone/salmeterol MDI，高劑量 fluticasone/eformoterol MDI 作為氣喘維持療法時，應可帶來類似的臨床預後 [16]。

建議及理由 [16]

PBAC 基於成本最小化的基礎 (cost-minimisation basis)，建議收載 fluticasone/eformoterol pressurised metered dose inhalers (MDI) 用於規律治療氣喘。而此申請藥品與比較品 (fluticasone propionate/ salmeterol) 的相對等效劑量整理如後 [16]：

- Fluticasone propionate 50 mcg/eformoterol fumarate 5 mcg MDI, 2 actuations twice daily 相當於 (is equivalent to) fluticasone propionate 50 mcg/ salmeterol 25 mcg MDI, 2 actuations twice daily；
- Fluticasone propionate 125 mcg/eformoterol fumarate 5 mcg MDI, 2 actuations

twice daily 相當於 fluticasone propionate 125 mcg / salmeterol 5 mcg MDI, 2 actuations twice daily ; and

- Fluticasone propionate 250 mcg/eformoterol fumarate 10 mcg MDI, 2 actuations twice daily 相當於 fluticasone propionate 250 mcg with salmeterol 25 mcg, 2 actuations twice daily.

PBAC 認為，對於低劑量和中劑量 fluticasone/eformoterol MDI 而言，這些等效劑量係與申請案中所提出、與 fluticasone/salmeterol MDI 作為比較對象的臨床試驗證據一致（PBAC 認為針對所欲申請的藥品納入作業，後者是最有用處的比較資料）。

PBAC 並未接受申請案中，希望依據每一噴的成分總和訂定新型 fluticasone / eformoterol MDI 之價格的提議。此方法並未考量到提案之 MDI 標準劑量相較於 eformoterol DPI 在噴藥次數上的差異（MDI 為 2 次，DPI 為 1 次）。因此，所提出的 fluticasone/eformoterol MDI 單月治療價格（50/5、125/5、250/10 x 30 天，每天兩次、每次噴 2 下），是以相同劑量 fluticasone MDI 的單月治療成本（50/125/250 mcg x 30 天，每天兩次、每次噴 2 下）加上最貼近劑量之 eformoterol DPI 的雙月治療成本（6/12 mcg x 60 天，每天 2 次、每次噴 1 下）[16]。

在此情境下，PBAC 也注意到 NAC 針對「未併用 ICS 時使用 LABA」所提出的安全性疑慮，以及開立 2 種吸入器時的相關風險。PBAC 已表明，希望對所有 ICS 和 LABA 的固定劑量複方劑型檢視其 PBS 限制給付條件，使該等限制給付條件與新版 NAC 治療指引的內容一致。本次回顧所考慮的其他議題包括：是否應於這些限制給付條件中指明某一類藥品或成分藥品，以及是否有任何年齡限制給付條件可套用 [16]。^e

(三)NICE（英國）

至 2014 年 09 月 10 日止查無 fluticasone/formoterol 之相關醫療科技評估報告。而 2012 年 10 月，NICE 發表一份關於 fluticasone/formoterol 之證據摘要報告 ('Evidence summaries: new medicines') (ESNM3: Asthma: fluticasone/formoterol [Flutiform] combination inhaler)，重點摘要如後 [17]：

日期: 2012年10月12日

重點摘要 [17]

^e委員會要求其秘書處在 PBAC 對此議題進一步考量之前，應先要求 PBS 所補助之 ICS/ LABA 複方劑的廠商及其他相關利害關係人提出資料。

Fluticasone/formoterol (Flutiform) 是一種含有吸入型皮質類固醇 (ICS) 和長效乙二型交感神經興奮劑 (LABA) 的複方吸入劑型。此吸入劑型係於 2012 年 9 月於英國上市，在適合使用複方吸入劑型的情況下，可用於規律治療氣喘：

- 針對以 ICS 和「需要時使用」之吸入型短效乙二型交感神經興奮劑未能充分控制氣喘病情者，或
- 針對已使用 ICS 和 LABA 充分控制氣喘病情者。

Fluticasone/formoterol 有 3 種劑量：50/5 mcg、125/5 mcg 和 250/10 mcg。低劑量和中劑量已獲准用於≥12 歲者；高劑量則獲准用於≥18 歲者 [17]。

因源自 2 項已發表之不劣性試驗的證據指出，在以 FEV₁ (1 秒內用力吐氣量) 作為指標的肺功能上，fluticasone/formoterol 不劣於以不同吸入劑型給予的合併單方製劑 fluticasone, formoterol (劑量相當)，也不劣於 fluticasone/salmeterol 複方吸入劑型。其副作用特性均相似，在氣喘急性發作和嚴重不良事件上並未觀察到顯著的差異—雖然此兩項試驗的檢定力不足以測量這些預後指標。而在已發表的試驗中，尚無以未滿 18 歲之氣喘患者為對象的試驗 [17]。

考慮使用 fluticasone/formoterol 複方吸入劑型時，當地的決策者將必須遵循英國氣喘處置指引，將適合使用 ICS, LABA 時可行的其他治療選項一併納入考量。儘管有限的已發表文獻指出 fluticasone/formoterol 的療效和安全性與其他 ICS/LABA 複方吸入劑型相似，但吸入劑型裝置的選擇可能對個別病人相當重要，也可能必須納入決策者的考量項目之中[17]。

在療效證據部分，主要參考 2 項臨床試驗，摘要如後：

試驗 1: Bodzenta-Lukaszuk et al. [18]

試驗設計：隨機分派、雙盲之不劣性試驗

試驗族群：共納入 18 歲以上 620 名嚴重持續氣喘達 6 個月以上 (吸入性類固醇治療至少 fluticasone 500 mcg /day 或相當劑量的其他吸入性類固醇)

藥品治療方式

- Fluticasone/formoterol 250/10 mcg, 2 puffs，一日2次；
- Fluticasone/formoterol 50/10 mcg, 2 puffs，一日2次；
- Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg, 各給予2 puffs，一日2次；
- Fluticasone 250 mcg, 2 puffs，一日2次

結果如表六所示，

在主要療效指標部分，FEV₁從基期用藥前到第8週用藥前的平均變化，

- Fluticasone/formoterol 250/10組：0.346 litres；
- Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg：0.267 litres；

(LS mean difference 0.079 litres, 95% CI -0.032 to 0.190 [p<0.001])

共同主要療效指標部分，FEV₁從基期用藥前到第8週用藥2小時後的平均變化，

- Fluticasone/formoterol 250/10組：0.517 litres；
- Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg：0.477 litres；

(LS mean difference 0.040 litres 95% CI -0.069 to 0.149 [p<0.001])

表六 試驗1中主要結果摘要 [17, 18]

	Fluticasone/formoterol 250/10 micrograms 2 puffs twice Daily (人數=154) ^f	Fluticasone 250 micrograms 2 puffs twice daily plus formoterol 12 micrograms 2 puffs twice daily (人數 =156)	分析結果
主要療效指標 FEV ₁ 從基期用藥前 到第8週用藥前的 平均變化	0.346 litres	0.267 litres	LS mean difference 0.079 litres 95% CI -0.032 to 0.190 (p<0.001)
共同主要療效指標 FEV ₁ 從基期用藥前 到第8週用藥2小時 後的平均變化	0.517 litres	0.477 litres	LS mean difference 0.040 litres 95% CI -0.069 to 0.149 (p<0.001)
次要療效指標 (selected patient-oriented)			
至少1次輕至重度 氣喘發作比例	35.1%	35.3%	p=1.0
在第8週時，氣喘生 活品質問卷 (AQLQ)*平均分 數	5.34±1.07	5.30±1.00	p value not stated
不良事件反應比例	19.5% (30/154)	19.9% (31/156)	p value not stated

* Asthma Auality of Life questionnaire

試驗 2: Bodzenta-Lukaszuk et al.[8]

試驗設計：隨機分派、開放標籤、追蹤 12 個星期之不劣性試驗

試驗族群：共納入 18 歲以上 202 名中重度持續氣喘達 6 個月以上。參與試驗的病人，在基期時，90% 已正在使用吸入性類固醇且 77% 正在使用 LABA。

藥品治療方式

- Fluticasone/formoterol (50/5 或 125/5 mcg, 2 puffs twice daily)；
- Fluticasone/salmeterol (Seretide: 50/25 或 125/25 micrograms, 2 puffs twice daily)

^f ITT group

試驗結果

主要療效指標的結果，在追蹤 12 週時，肺功能指標 FEV₁ 評估部分，顯示 fluticasone/formoterol 組不劣於 fluticasone/salmeterol 組（表七）。

表七 試驗 2 中主要結果摘要 [8, 17]

	Fluticasone/formoterol 50/5 or 125/5 micrograms 2 puffs twice daily (n=101) ^g	Fluticasone/salmeterol 50/ 25 or 125/25 micrograms 2 puffs twice daily (n=101)	分析結果
主要療效指標 FEV ₁ 從基期用 藥前到第12週 用藥前的平均 變化	Not reported in paper	Not reported in paper	LS mean difference -0.074 litres (95% CI -0.174 to 0.027, p=0.014)
次要療效指標 (selected patient-oriented secondary outcomes)			
輕至重度氣 喘發作比例	10.9% (11/101)	11.9% (12/101)	P<0.999
嚴重氣喘發 作比例	3.0% (3/101)	1.0% (1/101)	p=0.621
在第 12 週 時，氣喘生活 品質問卷 (AQLQ) 平 均分數	5.4 (SD 1.1)	5.5 (SD 0.9)	p=0.051

臨床效果整理 [17]

兩試驗的主要評估指標均以 FEV₁ 作為肺功能指標。

在試驗 1 中，主要評估指標的意圖治療 (intention-to-treat) 和依計劃書 (per protocol) 分析的結果，均顯示 fluticasone/formoterol 不劣於 fluticasone, formoterol 的併用（劑量相當）。此外在所有次要評估指標上（包括肺功能指標、輕至中度急性發作以及生活品質 [以氣喘生活品質問卷分數測量]），fluticasone/formoterol 與 fluticasone, formoterol 的併用一樣有效 [17]。

試驗 2 中，主要評估指標的依計劃書分析顯示 fluticasone/formoterol 不劣於 fluticasone/salmeterol。已發表的文獻中並未報告意圖治療分析 (intention-to-treat) 的數據。

對於大部分的次要評估指標而言，fluticasone/formoterol 和 fluticasone/salmeterol

^g Full analysis set group

之間並無顯著差異。在 12 週的試驗全程中，可發現 fluticasone/formoterol 的藥效起始所需時間短於 fluticasone/salmeterol (hazard ratio: 1.64, 95% CI: 1.28 到 2.10, p 值 < 0.001)^h。

安全性

在兩項試驗中，fluticasone/formoterol 與對照藥品的副作用特性似乎相近—雖然並未通報差值的統計顯著程度。計入所有治療組的整體不良事件發生率，在試驗 1 中約為 20%，在試驗 2 則為 24%。大部分的不良事件都被認定為「輕或中度」，且最常與感染有關。經認定為重度的不良事件相當罕見（計入所有組別時，發生率低於 2%）[17]。

證據強度與限制

將前述試驗結果應用於臨床實務時必須謹慎。這些試驗所納入的受試者在基期時，大部分正在英國氣喘處置指引的第 4 階上接受治療（ICS 為劑量超過 800 mcg/日的 beclometasone 或等效價藥品，加上一種 LABA）。試驗 2 中約有 75% 的受試者一開始正接受高劑量 ICS/LABA 複方治療（第 4 階）[17]。

只有少部分的氣喘患者需要第 4 階的治療。Fluticasone/formoterol 在嚴重度較低之氣喘中的使用經驗相當有限；例如，單用一般劑量之 ICS 時氣喘控制程度仍不足的病人（第 2 階）。

兩項試驗的目的均以評估肺功能這類疾病導向指標（disease-oriented measure），作為主要評估指標。在病人導向評估指標（patient-oriented outcomes，例如氣喘急性發作和嚴重不良事件）上，並未觀察到顯著差異。不過，該等試驗的目的並非測量這些評估指標，且樣本數或試驗期長也不太可能足以偵測出任何可能存在的重大差異 [17]。

試驗 2 中的一項次要評估指標分析發現，fluticasone/formoterol 的藥效起始所需時間在試驗全程中始終優於 fluticasone/salmeterol。

在試驗 2 的已發表文獻中有數據通報不完整的現象：在主要評估指標上，僅提出依計劃書（per protocol）分析的結果。試驗 2 採用開放標籤的設計。這兩項試驗的分派隱匿條件不明，可能因而帶來偏誤。兩項試驗也都有導入期的設計，因此僅納入可展示正確吸入器使用技巧的病人 [17]。

關於 fluticasone/formoterol 複方吸入劑型，尚無已發表的長期療效或安全性

^h 全分析集 (full analysis set) 為對象的數據

數據；而針對其於兒童和未滿 18 歲者中的使用經驗，也沒有任何已發表的相關文獻 [17]。

(四)其他實證資料

a. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

評估日期：2012 年 10 月 8 日

重點摘要

- I. 建議收載 fluticasone propionate and formoterol fumarate metered dose inhaler (flutiform®) 於蘇格蘭地區使用 (NHS Scotland) [19]。
- II. Fluticasone/formoterol (Flutiform) 是一種含有吸入型皮質類固醇 (ICS) 和長效乙二型交感神經興奮劑 (LABA) 的複方吸入劑型。在適合使用複方吸入劑型的情況下，可用於規律治療氣喘：
 - 針對以 ICS 和「需要時使用」之吸入型短效乙二型交感神經興奮劑未能充分控制氣喘病情者，或
 - 針對已使用 ICS 和 LABA 充分控制氣喘病情者。

b. 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：氣喘患者 ⁱ
Intervention	吸入型 fluticasone/formoterol
Comparator	無設限
Outcome	FEV ₁ (1 秒內用力吐氣量)、氣喘急性發作和嚴重不良事件
Study design	隨機分派研究、系統性文獻回顧文獻及統合分析

ⁱ 限成人與 12 歲以上的青少年

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 9 月 18 日，以 (fluticasone/formoterol and asthma and randomized)^j 做為關鍵字進行搜尋。

(2) 搜尋結果

在結果部分，針對「氣喘」部分搜尋，在相對療效部分，主要包括與單方 fluticasone 或 formoterol 直接比較研究及 1 項第 3 期臨床試驗針對氣喘病人，每日投予 2 次吸入型 fluticasone/formoterol 分別與每日兩次 budesonide/formoterol 或 1 項與 fluticasone/salmeterol 的安全與療效評估 (如附錄表一整理)。因與合併 fluticasone, formoterol 或個別單方 fluticasone、formoterol 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與 budesonide/formoterol 或與 fluticasone/salmeterol 之直接比較的研究。

■ 與 budesonide/formoterol 直接比較的研究

Bodzenta-Lukaszyk 等人(2012)發表之 Fluticasone/Formoterol (250/10 mcg bid) Combination Therapy versus Budesonide/Formoterol (400/12 mcg bid) for the Treatment of Asthma: A Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial of Efficacy and Safety [7]。

此試驗為納入 334 位病人，為期 12 週的雙盲之隨機分派研究。

試驗設計

此試驗包含為期 7 (± 3) 天的篩選期，接著是 2 至 4 週的導入期及 12 週的治療期。試驗中安排病人在篩選時、導入期開始時、導入期結束時 (基期/隨機分派回診)，以及試驗治療 2、6 和 12 週後回診接受評估。

試驗族群

進入此試驗者之資格為：年齡 ≥ 12 歲，且篩選前已有至少 6 個月的中至重度持續型可逆性氣喘病史。中至重度氣喘的特徵如下：正以 250 至 1000 μg fluticasone 或等效之吸入型皮質類固醇 (ICS) 進行治療，或正以 200 至 500 μg fluticasone 或等效之 ICS 併用一種 LABA 進行治療。病人必須在篩選期開始或結束時，於適當停用氣喘用藥後 (接受肺功能檢測前 12 小時內未使用 LABA、6 小時內未使用短效型支氣管擴張劑)，展現出第 1 秒用力呼氣量 (FEV_1) 為預測正常值的

^j fluticasone/formoterol[All Fields] AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

≥50%且≤80%，病人也必須在同1次回診中呈現出FEV₁可逆性（吸入salbutamol [噴4次，每次100 µg]後10至15分鐘內FEV₁升幅≥15%）。所有病人都必須具備令人滿意的吸入器操作技巧及正確使用電子日誌系統的能力。此外於導入期最後7天內，病人必須至少有3天曾使用救援藥品，且至少3天有氣喘症狀或1個晚上曾因氣喘而有睡眠干擾，才能接受隨機分派。

排除條件包括：前1年內曾發生危及性命之氣喘發作、篩選前4週內曾因氣喘住院或至急診室就醫、篩選前1個月內曾使用全身性皮質類固醇、前6個月內曾使用omalizumab、最近（篩選前12個月內）曾抽菸或有相當於≥10包年的抽菸經驗（亦即每天至少20根菸，持續10年）、篩選前4週內曾罹患臨床上重大之呼吸道感染，以及患有重大不可逆活動性肺病（例如慢性阻塞性肺病、囊腫纖維化、支氣管擴張及結核病）。另外也禁止於前1週內使用β阻斷劑、三環抗憂鬱劑、單胺氧化酶抑制劑、astemizole、quinidine型抗心律不整藥品或強效CYP3A4抑制劑。

療效分析

主要評估指標是FEV₁從基期用藥前到第12週用藥前的平均變化。主次要評估指標（與主要評估指標一樣都接受不劣性檢定）為FEV₁從基期用藥前到第12週用藥2小時後的平均變化，以及因缺乏療效而停藥的案例數。「用藥前」和「用藥後」FEV₁的定義在所有情況中都是相對於晨間劑量而言。其他次要評估指標包括：日誌PEFR (peak expiratory flow rate)、氣喘症狀分數、無氣喘症狀的天數、睡眠干擾分數、未中途醒來的夜間數、氣喘控制天數、重度氣喘發作、救援藥品用量、病人對試驗藥品的評估結果，以及氣喘生活品質問卷（AQLQ）分數。

結果

共有334人參與試驗，279人接受隨機分派至fluticasone/formoterol 250/10 mcg bid組 (n=140) 與budesonide/formoterol 400/12 mcg bid組 (n=139)。在主要評估指標（用藥前FEV₁從基期到第12週的變化），fluticasone/formoterol與budesonide/formoterol效果相當。最小平方平均治療差值為-0.044 L，且95%信賴區間（CI）的下限大於-0.2 L的預定不劣性界線（95% CI：-0.130 到 0.043L；p<0.001）。在FEV₁從基期（用藥前）到第12週時用藥後2小時的平均變化，以及因缺乏療效而停藥等次要療效評估指標上，也說明fluticasone/formoterol與budesonide/formoterol相較下具有不劣性。在所有其他次要評估指標上，兩治療組也都獲得了類似的結果。

■ 與budesonide/formoterol直接比較的研究

Cukier 等人 (2013) 發表之 Fluticasone/formoterol dry powder^k versus

^k此試驗用藥為fluticasone/formoterol dry powder，與本申請藥品為fluticasone/formoterol pressurized,

budesonide/formoterol in adults and adolescents with uncontrolled or partly controlled asthma [20]

此試驗為納入 274 位氣喘控制不佳的病人（年齡限於 12 至 65 歲），為期 12 週的開放標籤之隨機分派研究。試驗的目的主要為證實 fluticasone/formoterol 相較於 budesonide/formoterol 的不劣性。在結果部分，共 196 人接受隨機分派至 fluticasone/formoterol 250/12 mcg bid 組 (n=97) 與 budesonide/formoterol 400/12 mcg bid 組 (n=99)。在主要評估指標為平均早晨之尖峰呼氣流速 (PEF)，fluticasone/formoterol 與 budesonide/formoterol 相當 (表八)。

表八 Outcome variables in the intention-to-treat population (mean change from baseline)

	fluticasone/formoterol	budesonide/formoterol	P 值
早晨之尖峰呼氣流速 (PEF) (L/min)			
Baseline (Mean ± SD)	355.6 (115.5)	345.1 (124.2)	0.32
End of Study (Mean± SD)	379.9 (137.3)	356.6 (134.4)	
Change from baseline (Mean ±SD)	24.3 (85.9)	11.5 (92.6)	
Pre broncodilatador FEV1 (L)			
Baseline (Mean ± SD)	2.52 (0.71)	2.51 (0.77)	0.01
End of Study (Mean± SD)	2.66 (0.74)	2.52 (0.73)	
Change from baseline (Mean± SD)	0.14 (0.41)	0.01 (0.27)	

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

Bodzenta-Lukaszyk 等人 (2011) 發表之 Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study [8] (FLT3501)

此試驗為納入228位病人，為期12週的開放標籤之隨機分派研究。試驗的目的為針對在成年患者中控制輕中度至重度持續型氣喘的用途，證實 fluticasone/formoterol 相較於 fluticasone/salmeterol 的不劣性。主要療效評估指標為根據平均用藥前第1秒用力呼氣量 (FEV₁)；試驗的次要目的則是在下列方面比較2種療法：因缺乏療效而停藥的案例、藥效出現前所經時間（定義為「用藥後

metered dose inhaler不同。

第一個FEV₁數值比用藥前上升至少12%的時間點」)；尖峰呼氣流速 (PEF) 和其他肺功能參數；救援藥品用量；氣喘症狀分數；氣喘引起的睡眠干擾；口服型或腸道外皮質類固醇每日劑量；氣喘發作事件；病人對試驗藥品的評估結果；氣喘生活品質問卷 (AQLQ) 分數；以及自述不良事件 (AE)。此試驗包含一段為期4至10天的篩選期，目的為評估受試資格。完成篩選期時，病人會再次接受受試資格的評估，並隨機分派至各試驗治療組。包括：一日2次 fluticasone/formoterol FDC (100/10 mcg或250/10 mcg bd；n=101) 或一日2次fluticasone/salmeterol FDC (100/50 mcg或250/50 mcg bd；n=101) [8]。

受試者納入與排除試驗的條件[8]

此試驗納入於篩選前已患有輕中度至重度持續型氣喘至少 6 個月的男性和女性 (年齡≥18 歲)。病人在適當停用氣喘藥品後 (如適用)，必須在篩選期間呈現出落在預測正常值 [17]之≥40%且≤85%的FEV₁ 數值。病人也必須在吸入 salbutamol (噴兩次，每次 100 µg) 後，於FEV₁上呈現出≥15%的可逆性，才有資格接受隨機分派。只有具備能夠正確吸入器操作技巧的病人才能進入試驗。

排除條件包括：過去1年內曾發生危及性命之氣喘發作；篩選前4週內曾因氣喘住院或至急診室就診；篩選前1個月內曾使用全身性皮質類固醇；過去6個月內曾使用 omalizumab；篩選前1週內曾使用白三烯受體拮抗劑；最近 (篩選前12個月內) 曾抽菸或有相當於≥10包年的抽菸經驗 (例如：每天至少20根菸，持續10年)；患有重大不可逆活動性肺病；以及篩選前4週內曾罹患臨床上重大之呼吸道感染。另外也禁止 (於前1週內) 使用β阻斷劑、三環抗憂鬱劑、單胺氧化酶抑制劑、astemizole、quinidine 型抗心律不整藥品或強效 CYP3A4 抑制劑。目前正在使用可能對支氣管痙攣和/或肺功能造成影響的藥品，也是一項排除條件。

療效分析[8]

主要療效指標為平均用藥前 FEV₁。次要評估指標則是支氣管擴張效果的出現時間 (定義為用藥後第一個 FEV₁ 數值比用藥前數值上升至少 12%的時間點)。

在12週治療期間，病人會在第0週 (基期)、第2、第6和第12週時接受肺功能檢測 (用力肺活量 [FVC]、排出 25%、50%、75%容積時的最大呼氣流量 [MEF25、MEF50、MEF75]，以及 PEFr)。這些檢測每1項都是在給予試驗藥品前30分鐘內進行，並於治療後5、10、30、60、90和120分鐘時再次進行。¹另外，病人會每天記錄自己的晨間和夜間最大流速。病人也會接受氣喘發作的評估 (第2、6、12週時)、填寫 AQLQ (第0、12週時)，並於第12週時評估其試驗藥品 (採用範圍從極差到極佳的5分量表)。

輕至中度發作的定義如下：用藥前晨間 PEFr 低於基期數值的幅度，連續≥2天都>30%；連續≥2天都因為氣喘而於夜間醒來；或者每天使用 salbutamol 救援藥

¹試驗中會請受試者完成至少3次可接受的動作 (依據美國胸腔學會/歐洲呼吸學會指引)，判定其中兩個最大 FEV₁ 測量值的差值是否未超過 0.15 L，藉此評估 PEFr 測量值的再現性。記錄 PEFr 時，將選擇最佳 FEV₁ 測量值。

品的次數連續 ≥ 2 天都超過4次。重度發作則是指需要額外治療的氣喘惡化，或因氣喘而至急診室就醫或住院。在整個治療期內，病人都會利用電子日誌每天記錄下列資訊：救援藥品用量、氣喘症狀分數、氣喘引起的睡眠干擾、晨間和夜間PEFR，以及試驗藥品用量。

結果 (表九) [8]

共 202 名中重度持續氣喘達 6 個月以上的受試者被隨機分派至一日 2 次 fluticasone/formoterol FDC (100/10 mcg 或 250/10 mcg bd; n=101) 或一日 2 次 fluticasone/salmeterol FDC (100/50 mcg 或 250/50 mcg bd; n=101)。

- 主要療效指標結果，在追蹤12週時，肺功能指標FEV₁評估部分，顯示 fluticasone/formoterol 組不劣於 fluticasone/salmeterol 組 (least-squares [LS] mean of the treatment difference at week 12 為 (-0.061) L; 95% CI: -0.161 到 0.040; p = 0.007)。
- 次要療效指標的結果，fluticasone/formoterol 的藥效起始所需時間短於 fluticasone/salmeterol [8, 21]。
 - 用藥後最初120分鐘內，fluticasone/formoterol (n = 101) 產生的支氣管擴張效果會比fluticasone/salmeterol (n = 101) 更早出現，在第0天 (hazard ratio [HR] = 1.47 [95% CI: 1.05到2.05]) 和第84天 (HR = 1.77 [95% CI: 1.14到2.73]) [21]。
 - 病人在用藥後5分鐘內達到支氣管擴張方面，在第0天時 fluticasone/formoterol 組幾乎是 fluticasone/salmeterol 組的4倍 (odds ratio [OR] = 3.97 [95% CI: 1.96到8.03])，而第84天時則幾乎是10倍 (OR = 9.58 [95% CI: 2.14到42.90]) [21]；
 - 用藥後120分鐘期間最小平方 (LS) 平均FEV₁的整體上升百分比，在第0天 (LS平均治療差值: 4.70% [95% CI: 1.57到7.83]; P = 0.003) 和第84天 (2.79% [95% CI: 0.65到4.93]; P = 0.011) 均以 fluticasone/formoterol 組顯著大於 fluticasone/salmeterol 組 [21]。

表九 在追蹤 12 週時，肺功能指標 FEV₁ 評估部分

Parameter	Change from baseline (L) LS mean (95% CI)	Difference between groups (L) LS mean (95% CI)	p value for non-inferiority
Pre-dose FEV ₁			
Fluticasone/formoterol	0.196 (0.117 to 0.275)	-0.061 (-0.161 to 0.040)	0.007
Fluticasone/salmeterol	0.257 (0.177 to 0.336)		
Post-dose FEV ₁			

Fluticasone/formoterol	0.464 (0.374, 0.555)	-0.013 (-0.129, 0.103)	0.002
Fluticasone/salmeterol	0.477 (0.384, 0.569)		
FEV1, forced expiratory volume in the first second; LS, least-squares mean.			

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2014 年 9 月 5 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/formoterol 之仿單及與對照藥品 fluticasone propionate/salmeterol 或與 budesonide/formoterol 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

1. 臨床治療地位：

於建議者建議健保給付適應症之下，參酌相關臨床試驗實證資料文獻、疾病治療現況、以及臨床診療指引建議，本申請藥品 Flutiform[®] (fluticasone/formoterol) 固定劑量複方劑型 (pMDI) 之臨床治療地位，將可提供需要接受 ICS 和 LABA 複方治療的氣喘患者一項替代治療選項。查驗中心認為其臨床治療地位與 Symbicort (budesonide/formoterol)、Seretide (fluticasone/salmeterol) 以及 Foster (beclometasone/formoterol) 相當。

2. 療效參考品：

- (1) 建議者建議以 Symbicort turbuhaler 為療效參考品。
- (2) 本申請藥品 Flutiform[®] pMDI 之 ATC code 為 R03AK11。
- (3) 本申請藥品與合併使用 fluticasone, formoterol 或個別單方 fluticasone、formoterol 具直接比較研究結果；此外，本申請藥品亦分別與 budesonide/formoterol (R03AK07) 及 fluticasone/salmeterol (R03AK06) 有直接比較的臨床研究。

綜上考量，查驗中心建議可以 fluticasone, formoterol 單方合併使用、Symbicort (budesonide/formoterol)、或 Seretide (fluticasone/salmeterol) 做為療效參考品。

3. 相對療效與安全性：

在相關實證文獻中，主要包括與 fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg 及單方直接比較研究及第 3 期臨床試驗針對氣喘病人，每日投予 2 次吸入型 fluticasone/formoterol 分別與每日兩次 budesonide/formoterol 或與 fluticasone/salmeterol 的安全與療效評估。重點摘要如後：

3.1 與合併使用 fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg 及單方 fluticasone 250 mcg 直接比較研究

此為 1 隨機分派、雙盲之不劣性試驗，共納入 18 歲以上 620 名嚴重持續氣喘達 6 個月以上（吸入性類固醇治療至少 fluticasone 500 mcg /day 或相當劑量的其他吸入性類固醇）。

藥品治療方式

- Fluticasone/formoterol 250/10 mcg, 2 puffs twice daily ;
- Fluticasone/formoterol 50/10 mcg, 2 puffs twice daily ;
- Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg, 各給予 2 puffs twice daily
- Fluticasone 250 mcg, 2 puffs twice daily

結果

在主要療效指標部分，FEV₁從基期用藥前到第8週用藥前的平均變化：

- Fluticasone/formoterol 250/10組：0.346 litres
- Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg：0.267 litres

(LS mean difference 0.079 litres, 95% CI -0.032 to 0.190 [p<0.001])

共同主要療效指標部分，FEV₁從基期用藥前到第 8 週用藥 2 小時後的平均變化：

- Fluticasone/formoterol 250/10組：0.517 litres
- Fluticasone 250 mcg, formoterol 12 mcg：0.477 litres

(LS mean difference 0.040 litres 95% CI -0.069 to 0.149 [p<0.001])

3.2 與budesonide/formoterol直接比較的研究

此試驗為納入 334 位病人，為期 12 週的雙盲之隨機分派研究。主要評估指標是 FEV₁ 從基期用藥前到第 12 週用藥前的平均變化。在結果部分，共 279 人接受隨機分派至 fluticasone/formoterol 250/10 mcg bid 組 (n=140) 與 budesonide/formoterol 400/12 mcg bid 組 (n=139)。在主要評估指標（用藥前 FEV₁ 從基期到第 12 週的變化）上，fluticasone/formoterol 與 budesonide/formoterol 效果相當。最小平方平均治療差值為-0.044 L，且 95% 信賴區間（CI）的下限大於-0.2 L 的預定不劣性界線（95% CI：-0.130 到 0.043L；p<0.001）。在 FEV₁ 從基期（用藥前）到第 12 週時用藥後 2 小時的平均變化，以及因缺乏療效而停藥等次要評估指標上，也說明 fluticasone/formoterol 了與 budesonide/formoterol 相較下具有不劣性。在所有其他次要評估指標上，兩治療組也都獲得了類似的結果。

3.3 與fluticasone propionate/salmeterol直接比較的研究

此試驗為納入 228 位病人，為期 12 週的開放標籤之隨機分派研究。主要療效指標為平均用藥前 FEV₁。次要評估指標則是支氣管擴張效果的出現時間（定義為用藥後第一個 FEV₁ 數值比用藥前數值上升至少 12% 的時間點）。

試驗結果，共 202 名中重度持續氣喘達 6 個月以上備隨機分派至一日 2 次 fluticasone/formoterol FDC (100/10 mcg 或 250/10 mcg bd; n=101) 或 1 日 2 次 fluticasone/salmeterol FDC (100/50 mcg 或 250/50 mcg bd; n=101)。

- 主要療效指標結果，在追蹤12週時，肺功能指標FEV₁評估部分，顯示 fluticasone/formoterol 組不劣於 fluticasone/salmeterol 組 (least-squares [LS] mean of the treatment difference at week 12 (-0.061 L; 95% CI: -0.161到 0.040; p = 0.007)。
- 次要療效指標的結果，fluticasone/formoterol 的藥效起始所需時間短於 fluticasone/salmeterol。
 - ◆ 用藥後最初120分鐘內，fluticasone/formoterol (n = 101) 產生的支氣管擴張效果會比 fluticasone/salmeterol (n = 101) 更早出現，在第 0 天 (hazard ratio [HR] = 1.47 [95% CI : 1.05到2.05]) 和第 84 天 (HR = 1.77 [95% CI : 1.14到2.73])。
 - ◆ 病人在用藥後 5 分鐘內達到支氣管擴張方面，在第 0 天時 fluticasone/formoterol 組幾乎是 fluticasone/salmeterol 組的 4 倍 (odds ratio [OR] = 3.97 [95% CI : 1.96到8.03])，而第 84 天時則幾乎是 10 倍 (OR = 9.58 [95% CI : 2.14到42.90])；
 - ◆ 用藥後 120 分鐘期間最小平方 (LS) 平均 FEV₁ 的整體上升百分比，在第 0 天 (LS 平均治療差值：4.70% [95% CI : 1.57到7.83]；P = 0.003) 和第 84 天 (2.79% [95% CI : 0.65到4.93]；P = 0.011) 均以 fluticasone/formoterol 組顯著大於 fluticasone/salmeterol 組。

4. 主要醫療科技評估組織報告：

4.1 澳洲 PBAC 於 2013 年 7 月公布評估報告，PBAC 基於成本最小化的基礎 (cost-minimisation basis)，建議收載 fluticasone/formoterol pressurised metered dose inhalers (MDI) 用於規律治療氣喘。

4.2 英國 NICE 至 2014 年 9 月 10 日止，查無相關療效評估報告。而 2012 年 10 月，NICE 發表 1 份關於 fluticasone/formoterol 之證據摘要報告 (ESNM3)。其主要結論為：

Fluticasone/formoterol (Flutiform) 是一種含有吸入型皮質類固醇 (ICS) 和長效乙二型交感神經興奮劑 (LABA) 的複方吸入劑型。此吸入劑型係於 2012 年 9 月於英國上市，在適合使用複方吸入劑型的情況下，可用於規律治療氣喘：

- 針對以 ICS 和「需要時使用」之吸入型短效乙二型交感神經興奮劑未能充分控制氣喘病情者，或
- 針對已使用 ICS 和 LABA 充分控制氣喘病情者。

4.3 加拿大 CADTH 至 2014 年 9 月 10 日止，查無相關療效評估報告。

4.4 蘇格蘭 SMC 於 2012 年 10 月 8 日公布，建議收載 fluticasone propionate and formoterol fumarate metered dose inhaler (flutiform®) 於蘇格蘭地區使用

(NHS Scotland)。

- Fluticasone/formoterol (Flutiform) 是一種含有吸入型皮質類固醇 (ICS) 和長效乙二型交感神經興奮劑 (LABA) 的複方吸入劑型。在適合使用複方吸入劑型的情況下，可用於規律治療氣喘：
- 針對以 ICS 和「需要時使用」之吸入型短效乙二型交感神經興奮劑未能充分控制氣喘病情者，或
- 針對已使用 ICS 和 LABA 充分控制氣喘病情者。

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 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 9 月 17 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2014 年 9 月 17 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2014 年 9 月 17 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 的搜尋結果：至 2014 年 9 月 18 日止查無資料。
建議者提供之資料	廠商為提供經濟評估文獻

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 9 月 17 日止查無資料。

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 2013 年 7 月公開摘要文件[16]，建議給付 Flutiform (fluticasone

/ formoterol)於氣喘^a病人。

廠商提供的經濟評估係以最小成本分析法，比較 Flutiform(fluticasone / formoterol)，以及 fluticasone、formoterol 兩成分相加之費用。然而，PBAC 並不接受這樣的經濟評估與核價方式，PBAC 認為 Flutiform 合適的比較品為含有 fluticasone/salmeterol 的加壓定量吸入劑，並接受 Flutiform 與 fluticasone/salmeterol 的加壓定量吸入劑之有效劑量轉換方式。(詳見療效部分)

PBAC 不接受廠商申請 Flutiform 的價格以兩項單方藥物(fluticasone / formoterol)以各吸入一次的方式換算，原因為廠商未考量到 MDI(定量吸入劑)與 DPI(乾粉吸入劑)每吸入一次的劑量是不同的，廠商所估算的 Flutiform 單月治療費用，實則為 fluticasone MDI(等劑量)之一個月治療成本加上 formoterol DPI(相近劑量)兩個月的治療成本。

委員會注意到若低、中強度的 Flutiform 之核價方式，是以 fluticasone 50 毫克或 125 毫克(每天使用兩次，每次吸入兩下)的單月治療費用加上 formoterol 12 毫克(每天使用兩次，每次吸入一下)的單月治療費用，則低、中強度 Flutiform 之價格可能接近於 PBAC 所建議以 fluticasone/salmeterol 對等劑量換算而得的價格。然而，委員會不採用此估算方式，因委員會注意到這樣的核價方式將造成高強度 Flutiform 250/10mcg 之價格高過高強度的 fluticasone/salmeterol 定量吸入劑，但與高強度的 Flutiform 與高強度的 fluticasone/salmeterol 療效相近之立場(療效結論)不一致。

預估 Flutiform 使用量的部分，廠商預估 Flutiform 若納入健保給付第五年，處方量可能介於 100,000 – 200,000 筆之間，對於 PBS 造成的財務影響將介於 1,000 萬-3,000 萬澳幣之間。PBAC 注意到廠商預估 Flutiform 納入 PBS，可能造成預算衝擊，主要是因為廠商提出的藥價高於 PBAC 建議價的緣故。

最後，基於 Flutiform 與 fluticasone/salmeterol MDI 的最小成本分析結果，PBAC 建議將 Flutiform 納入給付清單。

3. NICE (英國)

至 2014 年 9 月 17 日止查無相關醫療評估報告。僅查獲一篇於 2012 年 10 月公布，有關 Flutiform 之證據摘要報告 ('Evidence summaries: new medicines') (ESNM3: Asthma: fluticasone/formoterol [Flutiform] combination inhale)[17]，其中

^a適應症 (TGA registered on 14 June 2013)

在適合使用複方製劑(含 1 種吸入型皮質類固醇及 1 種長效乙二型交感神經興奮劑)的情況下，用於規律治療氣喘。此藥品適用於未以吸入型皮質類固醇和吸入型短效乙二型交感神經興奮劑(「需要時使用」)充分控制病情的病人，亦適用於已利用吸入型皮質類固醇和長效乙二型交感神經興奮劑充分控制病情的病人。

並未進行經濟評估。但其報告提及費用部分，如下說明：

Flutiform 共有三種單位含量(50/5mcg、125/5mcg、250/10mcg)，可用於氣喘病人的維持性治療，使用方法為每天兩次、每次兩下。費用如下表所列：

表十、Flutiform 三種單位含量之價格(可以使用 120 次, 120-dose units)

	單位含量	價格
低	50/5 mcg	18.00 英鎊
中	125/5mcg	29.26 英鎊
高	250/10mcg	45.56 英鎊

Fluticasone 與 formoterol 各有多種類型的吸入劑，在市面上供病人使用；此外，有三種 ICS/LABA 複方吸入劑已在英國上市，相關費用如下表：

- beclometasone/formoterol (Fostair) 定量吸入劑-適應症不包括用於 18 歲以下病人
- fluticasone/salmeterol (Seretide) 定量吸入劑與乾粉吸入劑-適應症不包括用於 4 歲以下幼童
- budesonide/formoterol (Symbicort) 乾粉吸入劑-適應症不包括用於 6 歲以下幼童

表十一、英國已上市的 ICS/LABA 複方吸入劑之費用(可使用 120 次, 120-dose units)

	低單位含量 (low strength)	中單位含量 (medium strength)	高單位含量 (high strength)
Flutiform 定量吸入劑	50/5 mcg 18.00 英鎊	125/5 mcg 29.26 英鎊	250/10 mcg 45.56 英鎊
Fostair 定量吸入劑	無資料	100/6 mcg* 29.32 英鎊	無資料
Seretide 定量吸入劑	50/25 mcg 18.00 英鎊	125/25 mcg 35 英鎊	250/25 mcg 59.48 英鎊
Symbicort 乾粉吸入劑	100/6 mcg 33.00 英鎊	200/6 mcg 38.00 英鎊	400/12 mcg 38.00 英鎊 (可使用 60 次, 60-dose units)

*Fostair 的 beclometasone 100mcg 約等同不含 CFC 吸入劑的 beclometasone 200 mcg

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 9 月 17 日止查無資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 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：氣喘(Asthma)
Intervention	Flutiform
Comparator	無限制
Outcome	ICER
Study design	cost analysis; review of cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2014 年 9 月 18 日，以 (Flutiform、asthma、cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終並未尋獲與本案相關的經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並未提供成本效益研究文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

Hwang 等人利用分析 2000 年-2007 年的健保資料庫，評估我國氣喘疾病盛行率一年約為 2.9%、累積八年約 11.9%[22]。早期(1999 年)的研究顯示，台北市成人氣喘病平均一年的盛行率約 4.1%，終身累積盛行率約為 7.8%[23]。

根據衛生福利部公布的 102 年死因分析，慢性下呼吸道疾病為國人十大死因的第七位，共有 5,959 人因慢性下呼吸道疾病死亡，占總死亡人數的 3.9%，其中男性死亡年齡中位數為 83 歲，女性死亡年齡中位數為 84 歲。分析年 70 歲以下十大死因生命年數損失，慢性下呼吸道疾病排名第 10 位，平均生命損失為 10.7 年[24]。

依據行政院衛生福利部公佈之全民健康保險醫療統計年報，顯示民國 101 年我國罹患氣喘（ICD-9-CM 碼為 493）的門、住診就醫人數為 894,886 人，其中男性為 442,471 人，略低於女性 452,415 人[25]。在醫療資源耗用部分，民國 101 年國內氣喘病人（ICD-9-CM 碼為 493）的醫療費用點數（含門診及住院醫療費用），共計 2,503,376,184 點[25]。

吳等人利用健保資料庫之 2005 年承保抽樣歸人檔，分析期間為 1997-2008 年，研究結果發現所有因氣喘而住院的個案中，男性多於女性（52.7% vs. 47.2%），平均年齡約為 43.35 歲，平均住院天數為 8.60 天，每次住院的平均醫療費用為 31,243 元[26]。

(二)核價參考品之建議

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，複方製劑的核價方式得採各單方健保支付價合計乘以百分之七十，或單一主成分價格核算藥價，因此查驗中心建議的核價參考品包括 fluticasone 以及 formoterol。

本案建議藥品在 WHO ATC/DDD Index 2014 編碼為 R03AK11，屬「R03A：adrenergics, inhalants」的「R03AK：Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics」類 [6]，ATC 前五碼相同的藥品中，目前健保收載的產品包括 salmeterol/fluticasone（R03AK06，共有 6 品項）、formoterol/budesonide（R03AK07，共有 3 品項）、formoterol/ beclometasone（R03AK08，1 品項），皆為可能的核價參考品。其中曾與 fluticasone/formoterol 執行直接比較（head-to-head comparison）隨機對照臨床試驗的藥品，如 fluticasone/salmeterol、budesonide/formoterol，可列為重要參考。

(三)財務影響

廠商依據民間統計公司數據，以估算本藥物潛在使用族群人數，預估得健保給付後，年度藥物費用可能介於兩千一百萬元到一億九千萬元之間，由於可能取代現有治療藥物，因此廠商預估不會造成健保支出增加，查驗中心將其估算方式整理如下：

1. 臨床治療位置，假設 Flutiform 納入健保給付後，可能與現有治療藥物 LABA/ICS 複方製劑(用於氣喘)相同。
2. 未來五年之病人數，依據民間統計公司數據，預估未來五年接受 LABA/ICS 複方製劑的氣喘病人數約 75,000-89,000 人。
3. 市佔率與使用人數，廠商認為 Flutiform 納入健保給付後第五年的市佔率可能介於 10%-20%之間，每年使用 Flutiform 的病人數最多不超過 15,000 人。
4. 使用量與年度藥費，廠商預估 Flutiform 納入健保後，每年使用量約 17,000-160,000 支，年度藥費介於 2,100 萬-1 億 9000 萬元。
5. 最後，經由分析 98 年-100 年全民健康保險資料庫，得知健保已給付的複方製劑(用於氣喘)係以 Symbicort160/4.5mcg 最為常用，廠商認為納入健保給付後將以中劑量品項(Flutiform 125/5mcg)之使用量最多，可能取代 Symbicort160/4.5mcg，廠商考量 Flutiform 125/5mcg 之建議價與 Symbicort160/4.5mcg 並無價差，因此認為不會對健保造成預算衝擊。

查驗中心就廠商提供之預算衝擊，提出以下意見：

1. 廠商提供了預算衝擊之運算過程，整體分析架構清楚，所採用之參數亦多有提出佐證或合理說明，有助於驗證工作之進行。
2. 針對廠商預估 Flutiform 納入健保之使用數量與年度藥費，查驗中心比對健保署提供近年複方製劑使用量(診斷為氣喘)，認為廠商之評估結果應屬合宜。
3. 然而，廠商認為目前給付的複方氣喘吸入劑品項以 Symbicort160/4.5mcg 用量最多，因此假設 Flutiform 納入健保後以取代 Symbicort 為主，查驗中心經查近三年之健保署申報資料，發現其他治療選項(例如 Seretide 與 Foster)之累積市佔率過半，若 Flutiform 取代部份現有治療藥品之使用量，因 Flutiform 建議價格較高，可能造成健保財務支出增加。

綜合上述，查驗中心認為廠商提供的預算衝擊大致合理，惟分析結果受到本案藥品之核價參考品與市場占有率等因素影響。查驗中心以本案建議價重新估算，認同廠商預估本案藥品的年度藥費可能介於 2,100 萬元到 1.9 億元之間，考量可能取代部分現有氣喘用藥(複方吸入劑)，預算衝擊將介於 400 萬至 5,700 萬之間。

七、經濟評估結論

1. 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。
2. 澳洲 PBAC 基於本品與 fluticasone/salmeterol MDI 的最小成本分析結果，建議將本品納入給付清單。
3. 查驗中心認為合適的核價參考品包括了：fluticasone 以及 formoterol、或 salmeterol/fluticasone、或 formoterol/budesonide、或 formoterol/beclometasone；其中 fluticasone/salmeterol、budesonide/formoterol 因曾與本品執行直接比較，可列為重要參考。
4. 廠商預估本品納入給付後，年度藥物費用可能介於 2,100 萬元到 1.9 億元之間，並不會造成健保支出增加；查驗中心認為財務分析受本案藥品之核價參考品與市場占有率等因素影響，查驗中心接受廠商所預估之年度藥費，然而預算衝擊部分，查驗中心評估將介於 400 萬到 5,700 萬之間。

參考資料

1. 台灣氣喘診療指引：根據 2009 年 GINA 編修。台北市：台灣氣喘諮詢委員會，2011。Available: http://www.taiwanasthma.com.tw/download_04.htm [accessed September 22, 2014].
2. The Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention The Global Initiative for Asthma; 2014. Available: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=1389> [accessed September 22, 2014].
3. 台灣兒童氣喘診療指引 2010 版對 5 歲以下兒童氣喘治療策略的建議。徐世達醫師。 Available: www.asthma.idv.tw/contents/2011.doc [accessed September 22, 2014].
4. Lemièrè C BT, Balter M, Bayliff C, Becker A, Boulet LP, et al. Adult asthma consensus guidelines update 2003. *Can Respir J* 2004; 11(Suppl A): 9A-18A.
5. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook 2006. Melbourne, 2006. Available: www.nationalasthma.org.au/handbook [accessed September 22, 2014].
6. ATC/DDD Index 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2014. [accessed September 22, 2014].
7. Bodzenta-Lukaszyk A, Buhl R, Balint B, Lomax M, Spooner K, Dissanayake S. Fluticasone/formoterol combination therapy versus budesonide/formoterol for the treatment of asthma: a randomized, controlled, non-inferiority trial of efficacy and safety. *J Asthma*. 2012; 49(10): 1060-1070.
8. Bodzenta-Lukaszyk A, Dymek A, McAulay K, Mansikka H. Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 28.
9. 行政院衛生福利部中央健康保險署。「全民健康保險氣喘醫療給付改善方案試辦計劃」 Available from http://www.nhi.gov.tw/resource/bulletin/78_bbs1109-3.doc [accessed September 22, 2014].
10. 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 September 22, 2014].
11. 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 September 22, 2014].
12. 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 September 22, 2014].

13. Kenneth Bond DC, Kathleen O' Gorman., et al. . CADTH. Long-Acting Beta2-Agonist and Inhaled Corticosteroid Combination Therapy for Adult Persistent Asthma: Systematic Review of Clinical Outcomes and Economic Evaluation. . 2009.
14. Shepherd J, Rogers G, Anderson R, et al. Systematic revview and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta₂ agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over: Health Technology Assessment; 2008.
15. The Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention The Global Initiative for Asthma; 2007. Available: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1389> [accessed September 22, 2014].
16. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Fluticasone propionate with eformoterol fumarate. July 2013 PBAC Meeting. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/fluticasone> [accessed September 22, 2014].
17. NICE. Asthma: fluticasone/formoterol (Flutiform) combination inhaler. NICE advice [ESNM3] Published date: October 2012. Available from: <https://www.nice.org.uk/Advice/ESNM3> [accessed September 22, 2014].
18. Bodzenta-Lukaszyk A, Pulka G, Dymek A, et al. Efficacy and safety of fluticasone and formoterol in a single pressurized metered dose inhaler. *Respir Med.* 2011; 105(5): 674-682.
19. Scottish Medicines Consortium (SMC). Fluticasone propionate and formoterol fumarate metered dose inhaler (flutiform®). Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/736_11_fluticasone_for_moterol_mdi_inhaler_Flutiform/fluticasone_formoterol_Flutiform [accessed September 22, 2014]
20. Cukier A, Jacob CM, Rosario Filho NA, et al. Fluticasone/formoterol dry powder versus budesonide/formoterol in adults and adolescents with uncontrolled or partly controlled asthma. *Respir Med.* 2013; 107(9): 1330-1338.
21. Aalbers R, Brusselle G, McIver T, Grothe B, Bodzenta-Lukaszyk A. Onset of bronchodilation with fluticasone/formoterol combination versus fluticasone/salmeterol in an open-label, randomized study. *Adv Ther.* 2012; 29(11): 958-969.
22. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(6): 589-594.
23. Jan IS, Chou WH, Wang JD, Kuo SH. Prevalence of and major risk factors for adult bronchial asthma in Taipei City. *Journal of the Formosan Medical Association* =

- Taiwan yi zhi 2004; 103(4): 259-263.
24. 衛生福利部統計處 民國 102 年死因統計.
<http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/DisplayStatisticFile.aspx?d=46319>. Accessed September-19, 2014.
 25. 衛生福利部統計處 101 年度全民健康保險醫療統計年報.
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4716. Accessed september-19, 2014.
 26. 張偉斌, 游漢欽, 吳忠敏. 氣喘住院病患特性及醫療費用之影響因子. 北市醫學雜誌 2014; 11(2): 146-160.
 27. 行政院衛生署中央健康保險局. 全民健康保險藥品給付規定-101 年版. 第六章呼吸道藥物 (respiratory tract drugs) 規定. Available from
http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/20928_1_藥品給付規定條文.doc Accessed Apr 21, 2011.
 28. McKeage K. Fluticasone propionate/formoterol fumarate: a review of its use in persistent asthma. *Drugs* 2013; 73(2): 195-206.
 29. Pearlman DS, Laforce C, Kaiser K. Fluticasone propionate/formoterol fumarate combination therapy has superior efficacy to both fluticasone and formoterol alone [abstract no. P3990]. 21st Annual Congress of the European Respiratory Society, Amsterdam; 24-28 Sep 2011.
 30. Mansur A, Kaiser K. Long-term safety study and efficacy of futicasone/formoterol combination therapy in asthma. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012. doi:10.1089/jamp.2012.0977.
 31. Bodzenta-Lukaszyk A, Buhl R, Balint B, et al. Fluticasone/formoterol combination therapy versus budesonide/ formoterol for the treatment of asthma: a randomized, controlled, non-inferiority trial of efficacy and safety. *J Asthma.* 2012;. doi:10.3109/02770903.2012.719253.
 32. Bodzenta-Lukaszyk A, van Noord JA, Schroder-Babo WG, et al. Fluticasone propionate/formoterol fumarate combination therapy has comparable efficacy to its individual components administered concurrently [abstract no. P4007]. 21st Annual Congress of the European Respiratory Society, Amsterdam; 24–28 Sep 2011.
 33. Corren J, Mansfield LE, Pertseva T, Blazhko V, Kaiser K. Efficacy and safety of fluticasone/formoterol combination therapy in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med.* 2013; 107(2): 180-195.
 34. Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, Kaiser K. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2012; 12: 67.
 35. Pertseva T, Dissanayake S, Kaiser K. Efficacy and safety of fluticasone/formoterol compared to fluticasone alone in patients with asthma [abstract no. 2191]. European

Respiratory Society Annual Congress, Vienna; 1–5 Sep 2012.

附錄

第 6 章 呼吸道藥物 Respiratory tract drugs [27]

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。

6.2. 其他 Miscellaneous

6.2.1. Surfactant (如 Exosurf; Survanta): (85/1/1)

1. 新生兒 hyaline membrane disease 引起的呼吸窘迫症候群 (respiratory distress syndrome)。
2. 治療條件: 患有 hyaline membrane disease 引起呼吸窘迫症候群的新生兒, 需使用人工呼吸器, 且 FIO_2 設定於 40 % 以上, 仍無法維持 blood gas Pa O_2 大於 80 mmHg 以上或 O_2 artery/ O_2 alveoli 小於 0.2, 並排除其他原因, 如肺炎所引起的呼吸窘迫情況。
3. 使用時機: 出生後 48 小時內最多使用 4 劑量, 第一劑量建議在出生後 8 小時內使用。

6.2.2. Loratadine syrup (如 Clarityne): (88/6/1、97/12/1)

依全民健康保險藥品給付規定之通則八使用本項藥品(97/12/1)。

6.2.3. Zafirlukast (如 Accolate tabs): (88/8/1, 90/1/1 修訂)

1. 限用於成人「輕度至中度持續支氣管哮喘」疾患。
2. 病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率及 PEFr 值之變化。
3. 每月最大量限六十粒。
4. 本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用。

6.2.4. Montelukast sodium (如 Singulair Coated Tab, Singulair Chewable Tabs): (90/7/1)

1. 限用於六歲以上之小兒及成人「輕度至中度持續性支氣管哮喘」疾患。
2. 病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率及 PEFr 值之變化。
3. 每月最大量限三十粒。
4. 本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用。

※「輕度持續支氣管哮喘 (mild persistent asthma)」之定義:

- (1) 氣喘發作次數每週多於一次, 但並非每天發作。
- (2) 發作時會影響日常生活及睡眠。
- (3) 夜晚發作次數每月多於二次。

(4) 尖峰呼氣流速 (Peak Expiratory Flow Rate; PEFr) 或第一秒呼氣量大於 80% 預測值；每日變異值為 20-30%。

6.2.5. Montelukast sodium 4mg

(如 Singulair Chewable Tab. 4mg、Singulair oral granules 4mg)：

(92/1/1、100/7/1)

須符合下列各項條件：

1. 限用於「輕度至中度持續支氣管哮喘病人」。
2. Chewable Tab. 4mg 限用於二歲~五歲嬰幼兒、oral granules 4mg 限用於 6 個月~五歲嬰幼兒。
3. 病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率。
4. 每月最大量限三十粒(包)。
5. 本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用

6.2.6. Omalizumab (如 Xolair)：(97/6/1、100/6/1)

1. 限用於

(1) 12 歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病人，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。

- I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test) 或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。
- II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 70~700IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者不在此限。
- III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑 (青少年大於 400mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於 800mcg beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量) 及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑 (β 2-agonist)、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者。
- IV. 需經證實為氣喘病人，支氣管擴張試驗顯示 FEV1 reversibility 超過 12% 與絕對值增加 200mL 以上，或使用類固醇後 FEV1 增加 20% 以上。

(2) 6 至 12 歲兒童經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病人，需符合下列條件。(100/6/1)

- I. 臨床病史顯示對某過敏原過敏或經由體內試驗 (如 skin prick test) 或體外 IgE 試驗 (如 CAP、MAST、RAST、FAST、ELISA test 等) 呈陽性反應者。
- II. 必須檢附「免疫球蛋白 IgE 檢驗結果」。免疫球蛋白 Total IgE 檢驗結果必須介於 30~1300IU/mL，但使用抗 IgE 製劑後 IgE 值降低者

不在此限。

III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑（大於 400mcg Beclomethasone dipropionate/day 以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量）及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑（ β 2-agonist）、口服類固醇治療、口服 theophylline 或抗白三烯素類藥品仍控制不良者。

IV. 需經證實為氣喘病人，支氣管擴張試驗顯示 FEV1 reversibility 超過 12%，或使用類固醇後 FEV1 增加 20% 以上。

2. 需經事前審查核准後使用。
3. 每月使用不得超過 2 次。
4. 應於病歷上詳細記載上個月發作次數、頻率及肺功能(如 PEFr 值或 FEV1 值)之變化。
5. 使用 16 週後需進行評估，與未使用前比較，症狀確實改善，方可繼續使用。

備註：「症狀改善」的定義為每日症狀或 PEFr 的改善，或減少口服或吸入性類固醇的使用，或減少非常規回診的次數或急診就醫或住院次數。

全民健康保險呼吸道疾患吸入製劑給付規定表[27]

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

*小容積化霧器或液態吸入劑

- 一、病人被判斷為無法有效地操作固定劑量吸入劑 (MDI) 裝置
- 二、病人肺活量低於 $7 \text{ mL} \times 1.5/\text{kg}$ 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人，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。

全民健康保險兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表

	固定劑量吸入劑 (MDI)	粉狀吸入劑 (DPI)	液態吸入劑 (Nebulizer)
乙二型擬交感神經劑 (β_2 -agonists)	<p>一、需要時才使用，不建議長期規則使用。</p> <p>二、每日最多六次(puffs)，每月最多一百次。</p> <p>三、長效劑型每日一至兩次(BID)，急性發作不建議使用。</p>	使用劑量及調整方式同固定劑量吸入劑(MDI)。	<p>一、阻塞性肺病(如氣喘、哮喘等)急性發作時，每二十分至二小時使用一次。</p> <p>二、急性症狀緩解後治療，有需要才使用，每日最多六次，每月最高用量三十次。</p> <p>三、氣喘病人可合併使用吸入性類固醇，可減少長期使用。</p> <p>四、視情況居家使用，以二天為限。</p>
抗膽鹼劑 (anticholinergics)	<p>一、一般性使用為每日四到六次。</p> <p>二、每月最大用量一百次，配合 spacer 使用，使用劑量可以降低。</p>		<p>一、阻塞性肺病(如氣喘、哮喘等)急性發作時，每二十分至二小時使用一次。</p> <p>二、沒有急性重症發作時，每月用量三十次以內。</p>
類固醇藥物吸入劑 (steroid inhalants)	<p>一、有需要應規則使用，配合簡易尖峰吐氣量計(PEFR)調整。</p> <p>二、維持劑量在每日 50-800 mcg。</p> <p>三、每月最大用量一至二瓶。</p>	使用劑量及調整方式同固定劑量吸入劑(MDI)。	<p>一、阻塞性肺病(如氣喘、哮喘等)急性發作，在確定診斷下，每十二小時使用一劑(0.05mg/kg，上限 2mg/次)。</p> <p>二、拔管前後之病人，亦適合使用，不超過二天。</p> <p>三、使用一至三天後，應轉成其他 MDI 劑型使用。超過三天使用，應說明理由。</p>

*MDI 使用於年紀小者，可配合 spacer 或 aerochamber 使用。

附錄表一 Summary of phase III trials evaluating the efficacy of fluticasone/formoterol in patients with asthma [28-32]

研究	試驗設計	氣喘嚴重度	研究期間	比較品	主要療效指標	主要結果
Bodzenta-Lukaszyk et al.[18]	隨機分派、雙盲、多中心	Mod-severe (大於等於 18 歲)	8 週	<u>合併使用 FP, FOR</u> 或 FP	Noninferiority study. Mean change in pre-morning dose FEV1; mean change in pre-morning dose FEV1 to 2 h post dose	Noninferiority vs <u>合併使用 FP, FOR</u> demonstrated
Bodzenta-Lukaszyk et al.[32]	隨機分派、開放標籤、多中心	Mild to mod-severe (大於等於 12 歲)	12 週	<u>合併使用 FP, FOR</u>	Noninferiority study. Mean change in premorning dose FEV1 to 2 h post dose	Noninferiority vs <u>合併使用 FP, FOR</u> demonstrated
Bodzenta-Lukaszyk et al.[8]	隨機分派、開放標籤、多中心	Mild to mod-severe ((大於等於 18 歲)	12 週	FP/SAL	Noninferiority study. Mean change in predose FEV1	Noninferiority vs FP/SAL demonstrated
Bodzenta-Lukaszyk et al.[7]	隨機分派、雙盲、多中心	Mod-severe (大於等於 12 歲)	12 週	BUD/FOR	Noninferiority study. Mean change in predose FEV1	Noninferiority vs BUD/FOR demonstrated
Corren et al.[33]	隨機分派、雙盲、多中心	Mod-severe (大於等於 12 歲)	12 週	FP 或 FOR 或 PL	Mean change in pre-morning dose	More effective than PL, FOR or FP

					FEV1; mean change in pre-morning dose FEV1 to 2 h post dose; discontinuation due to lack of efficacy	
Mansur and Kaiser[30]	開放標籤	Mild to mod-severe (大於等於 12 歲)	6 或 12 個月	-	Safety	Fluticasone/formoterol had a good safety and efficacy profile over the 6- and 12-month study periods. ¹
Nathan et al.[34]	隨機分派、雙盲、多中心	Mild to mod (大於等於 12 歲)	12 週	FP 或 FOR 或 PL	Mean change in pre-dose FEV1; mean change in pre-dose FEV1 to 2 h post dose; discontinuation due to lack of efficacy	More effective than PL, FOR or FP
Pearlman et al. [29]	隨機分派、雙盲、多中心	Mild to mod (大於等於 12 歲)	12 週	FP 或 FOR	Mean change in pre-morning dose FEV1; mean change in pre-morning dose FEV1 to 2 h post dose	More effective than FP or FOR

¹ Altogether, 174 patients (36.9%) reported AEs, including 67 (29.9%) in the 100/10 mcg b.i.d. and 107 (43.1%) in the 250/10 mcg b.i.d. group, with the majority either mild or moderate in severity.

Pertseva et al.[35]	隨機分派	NR (大於等於 12 歲)	12 週	Two different formulations of FP	Mean change in pre-morning dose FEV1 to 2 h post dose	More effective than both FP formulations
BL baseline, BUD budesonide, db double blind, FEV1 forced expiratory volume in 1 s, FOR formoterol, FP fluticasone propionate, mc multicentre, mod moderate, NR not reported, ol open label, PL placebo, r randomized, SAL salmeterol						

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 1950-2014	20140918	#1 Flutiform #2 asthma #3 cost #4 #1 and #2 and #3	1
Cochrane Library 1800-2013	20140918	Flutiform (economic evaluation)	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140918	Flutiform	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20140918	Flutiform	2