

可拿糖膜衣錠 100 毫克 (Canaglu Tablets 100mg)

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	可拿糖膜衣錠 100 毫克 (Canaglu Tablets 100mg)	成分	canagliflozin hydrate
建議者	台田藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	台田藥品股份有限公司		
含量規格劑型	每錠含有 canagliflozin hydrate 102 毫克(相當於 canagliflozin 100 毫克); 膜衣錠		
主管機關許可適應症	第二型糖尿病		
建議健保給付之適應症內容	第二型糖尿病		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同現行健保藥品給付規定中對於糖尿病用藥之使用條件： <ol style="list-style-type: none"> 1. 原則上第二型糖尿病治療應優先使用 metformin，或考慮早期開始使用胰島素。除有過敏、禁忌症、不能耐受或仍無法理想控制血糖的情形下，可使用其他類口服降血糖藥物。 2. TZD 製劑、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑、以及含該 3 類成分之複方製劑，限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用。 3. 第二型糖尿病病人倘於使用三種口服降血糖藥物治療仍無法理想控制血糖者，宜考慮給予胰島素治療。 4. 特約醫療院所應加強衛教第二型糖尿病病人，鼓勵健康生活型態的飲食和運動，如控制肥胖、限制熱量攝取等措施。 5. 第二型糖尿病病人使用之口服降血糖藥物成分，以最多四種(含四種)為限。 		
建議療程	每日限處方 1 粒		
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：本案藥品 canagliflozin 之 ATC 分類碼為 A10BK02，ATC 分類碼前五碼同屬「A10BK」（為 SGLT-2 抑制劑）之藥品成分另有 dapagliflozin 及 empagliflozin，皆已於我國上市並取得健保給付，雖未有 SGLT-2 抑制劑之間直接比較試驗，但查有間接比較分析的研究；另考量 canagliflozin 100 毫克每日一次作為雙重藥品合併治療時與 glimepiride 及 sitagliptin 具有直接比較試驗資料；因此，本報告認為 dapagliflozin、empagliflozin、glimepiride 及 sitagliptin 皆可為本案藥品 canagliflozin 之療效參考品。另外，綜合參考健保給付規定、國內外治療指引及間接比較分析之研究結果，本報告認為其他 DPP-4 抑制劑及、thiazolidinediones 類藥品、GLP-1 受體促效劑等具有相似適應症並取得健保給付之藥品，亦可為本案藥品 canagliflozin 之次要療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

1. 主要直接比較試驗

在 2 項 canagliflozin 用作雙重藥品合併治療的隨機分派對照試驗中，canagliflozin 有分別與 glimepiride（CANTATA-SU 試驗；第 52 週及第 104 週分析）及 sitagliptin（CANTATA-D 試驗；第 52 週分析）進行直接比較。CANTATA-SU 試驗的結果顯示在主要雙盲期（第 52 週）時，canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果不劣於 glimepiride（LS mean difference= -0.01 % [95 % CI= -0.11 to 0.09]），而在延伸雙盲期（第 104 週）時，canagliflozin 100 毫克持續具有下降 HbA1C 值的效果，且與 glimepiride 的差異值較第 52 週時增加（LS mean difference= -0.09 % [95 % CI= -0.20 to 0.01]）。CANTATA-D 試驗的結果顯示在第 52 週時，canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果不劣於 sitagliptin（LS mean difference= 0 % [95 % CI= -0.12 to 0.12]），下降空腹血糖值、體重及收縮壓的效果則顯著優於 sitagliptin（ $p < 0.001$ ）。

2. 主要間接比較試驗

(1) 在 2 項 SGLT-2 抑制劑之間相比的系統性文獻回顧及網絡統合分析中，無論是將 SGLT-2 抑制劑用作單一治療或雙重藥品合併治療分別探討，或將 SGLT-2 抑制劑用於各線治療的結果合併分析，其結果皆顯示 canagliflozin 100 毫克與 dapagliflozin（10 毫克）、empagliflozin（10、25 毫克）對血糖、血壓及體重的控制效果相當。

(2) 在 5 項不同降血糖藥品用作雙重藥品合併治療、三藥合併治療或與基礎胰島素併用相比的系統性文獻回顧及網絡統合分析中，其結果大致顯示所有納入評估的降血糖藥品可程度不一地降低 HbA1C 值，但這些藥品對於體重、血壓的影響與造成低血糖與其他不良事件的風險不一，臨床上需依個別病人的情形做治療選擇；其中本案藥品 canagliflozin 具有降低血糖、血壓及體重的效果，發生低血糖的風險與安慰劑

相比為無差異或增加（各研究結果不盡相同），但可能增加生殖道感染的風險。

四、醫療倫理：無系統性的文獻資料可供參考。

五、成本效益：

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。

CADTH: 兩種規格廠商所送的價格相同且較 sitagliptin 低，其 ICUR 值為加幣 \$35,150/QALY。

PBAC: 建議者提供最低成本分析(cost minimization analysis) 比較本品 300mg 與 sitagliptin 100mg。PBAC 認為，本品列為第三線治療將不會對澳洲健保醫療費用支出造成影響。

NICE: 建議者提供了本品和不同降血糖藥品併用(雙重或三合療法)下的成本效益分析結果，委員會最後認為本品不論雙重療法、三合療法、或與 insulin 併用皆符合成本效益。

六、財務衝擊：

預估本品將取代目前健保已給付的 SGLT-2 抑制劑及 DPP-4 抑制劑市場，並假設糖尿病患者使用 SGLT-2 抑制劑治療比例趨勢與 DPP-4 抑制劑納入健保後呈相同線性成長。因此以健保署分析 2012 年至 2016 年使用 DPP-4 抑制劑於治療第二型糖尿病之人數，估算未來五年 (2018 年至 2022 年) SGLT-2 抑制劑治療人數。再依據建議者假設的本品市占率，估算本品使用人數及本品年度藥費，約為第一年的 1 億 5,373 萬元至第五年的 17 億 5,705 萬，扣除所取代的藥費(已給付的 SGLT-2 抑制劑及 DPP-4 抑制劑)，財務影響約為第一年節省 432 萬元至第五年節省 4,936 萬元之間。

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
商品名	Canaglu [®]	以研發廠牌 Januvia [®] 為例	Forxiga [®]	Jardiance [®]
主成分/含量	Canagliflozin ; 100 mg	Sitagliptin ; 50 mg、100 mg	Dapagliflozin ; 5 mg、10 mg	Empagliflozin ; 10 mg、25 mg

劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	膜衣錠/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	A10BK02	A10BH01	A10BK01	A10BK03
主管機關許可適應症	第二型糖尿病	第二型糖尿病	第二型糖尿病	第二型糖尿病
健保給付條件	擬訂中	第二型糖尿病	第二型糖尿病 (每日限處方 1 粒)	第二型糖尿病 (每日限處方 1 粒)
健保給付價	擬訂中	50 mg : 14.3 元 ; 100 mg : 26.7 元	29.9 元	32.0 元
仿單建議劑量與用法	100 mg 每日一次	100 mg 每日一次	5 mg 每日一次 ; 可耐受且需額外 血糖控制時, 可 提升至 10 mg 每 日一次	10 mg 每日一 次 ; 當耐受良 好, 可提升至 25 mg 每日一次
療程	100mg/每日	100mg/每日	5mg~10mg/每日	10mg~25mg/ 每日
每療程花費	擬訂中	26.7 元	29.9 元	32.0 元
參考品建議理由 (請打勾"✓")				
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓		
具間接比較 (indirect comparison)			✓	✓
近年來, 最多病人使用或使用 量最多的藥品		✓		
目前臨床治療指引建議的首 選				
其他考量因素, 請說明:			✓ (ATC code 前五 碼相同)	✓ (ATC code 前五 碼相同)

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 ^a
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 104 年 1 月 15 日公告，建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，與 <u>metformin, sulfonylurea</u> 合併作為三藥合併治療，惟僅限用於原採取 <u>metformin, sulfonylurea</u> 合併治療仍未能有效控制血糖且 insulin 非其治療選項的病人，並建議 canagliflozin 的藥品計劃費用不應超過 DPP-4 抑制劑。
PBAC (澳洲)	於民國 102 年 7 月公告，建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，與 metformin 或 sulfonylurea 合併作為雙重藥品合併治療。
NICE (英國)	首先，於民國 103 年 6 月 25 日公告，建議收載 canagliflozin 以「合併治療」用於第二型糖尿病，方式包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 與 metformin 合併作為雙重藥品合併治療，限用於對 sulfonylurea 治療具禁忌症或無法耐受的病人，又或是對低血糖或低血糖造成之後果具顯著風險的病人。 2. 與 <u>metformin, sulfonylurea</u> 或 <u>metformin, thiazolidinedione</u> 合併作為三藥合併治療。 3. 與 insulin (無論有無使用其他降血糖藥品) 合併使用。 而後，於民國 105 年 5 月 25 日公告，建議收載 canagliflozin 以「單一治療」用於第二型糖尿病，限用於對 metformin 治療具禁忌症或無法耐受，且不適用 sulfonylurea 或 thiazolidinedione 的病人，供其作為 DPP-4 抑制劑的另一治療選擇。

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。

^a 有關 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 公告之醫療科技評估報告，其評估之藥品皆為 Invokana[®] (canagliflozin) 且具 100 毫克及 300 毫克等兩種含量規格，而本品之商品名為 Canaglu[®]，且本品之可用情形略有不同(上市規格僅有 100 毫克，仿單核准用量及本案建議者之建議療程皆僅限每日 1 錠)。

【可拿糖膜衣錠 100 毫克】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 106 年 8 月 25 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

第二型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）為具有高血糖特徵的代謝異常疾病，約佔糖尿病人總數的 90 至 95 % [1]，屬於多重病因的複雜性疾病，一般認為基因遺傳與外在環境皆扮演重要角色，其核心病理生理學缺陷為胰島素分泌缺失及胰島素阻抗（insulin resistance） [2]。糖尿病的診斷可依據病人的糖化血色素（glycated hemoglobin, HbA1C）或血漿葡萄糖濃度（診斷標準如下表所示）；除非具有明確的臨床表現，如病人出現典型高血糖症狀（多尿、頻渴和體重減輕）或高血糖危象（hyperglycemic crisis）且隨機血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dL，否則須重複檢測以確診為糖尿病 [1, 2]。

糖化血色素* $\geq 6.5\%$	或
空腹 [¶] 血漿葡萄糖 ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)	或
口服葡萄糖耐受試驗 [§]	或
第 2 小時血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	
出現典型高血糖症狀（多尿、頻渴和體重減輕）或高血糖危象 且隨機血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	

*糖化血色素的檢測方法宜有 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 的認證或符合 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) assay。

¶空腹的定義為至少 8 小時未攝取熱量。

§口服葡萄糖耐受試驗需要依照世界衛生組織的規定，口服溶於 300 mL 水的 75 g 無水葡萄糖。

隨著全球肥胖、缺乏運動的生活型態及老年人口的增加，在 1980 年至 2004 年間 T2DM 的發生率及盛行率成長了 4 倍，在 2015 年糖尿病成為全球第六大造成失能的原因，而心血管疾病為造成 T2DM 相關病症及致死的主因，需要加強控制血糖、血脂肪及血壓以將發生併發症及疾病進展的風險降至最低[3]；在美國糖尿病協會（The American Diabetes Association, ADA）於 2017 年發布的治療指引中，建議理想的血糖控制目標為 HbA1C 值降至 < 7.0 %、空腹（餐前）血糖介於 80 至 130 mg/dL 之間、餐後 1 至 2 小時血糖低於 180 mg/dL，但目標值的設定需依病人情形^b作個別化考量[4]；積極的血糖控制在幾項大型隨機對照試驗中被證實與減少小血管併發症（如視網膜病變、腎病變及神經病變）有關，但對於大血管併發症（如心血管疾病及中風）的效益尚未明確建立，然而在尋求理想血糖控制的同時亦應警惕地避免低血糖的發生，曾有觀察性研究在 12 個月的研究期間內發現嚴重低血糖與致死率增加有關[3, 4]。

ADA 於 2017 年發布的治療指引針對 T2DM 的初始藥品治療建議[5]如下：

- （一） 若病人對 metformin 無禁忌症且可耐受，以 metformin 單一治療為首選^c。
- （二） 若病人 HbA1C 值 \geq 9.0 %，則考慮採取雙重治療（dual therapy）。
- （三） 若病人具有症狀及/或 HbA1C 值 \geq 10.0 % 及/或血中葡萄糖濃度 \geq 300 mg/dL，則考慮開始 insulin 治療（可併用或不併用其他藥品）。

若治療 3 個月後仍未能達到 HbA1C 值治療目標，則考慮加入第二個藥品與 metformin 合併使用，可選用的藥品包括 sulfonylureas 類藥品、thiazolidinediones 類藥品、二肽基酶-4 抑制劑（dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors）、鈉-葡萄糖共同運輸器-2 抑制劑（sodium-glucose cotransporter-2 [SGLT-2] inhibitors）、類升糖素肽-1 受體促效劑（glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists）及基礎胰島素（basal insulin）；若採取雙重治療 3 個月後仍未能達到 HbA1C 值治療目標，則採取三藥合併治療（triple therapy）；若採取三藥合併治療 3 個月後仍未能達到 HbA1C 值治療目標，則合併 insulin 治療。藥品治療的選擇應以病人為中心，綜合考量療效、低血糖風險、對於體重的影響、可能的副作用、花費及病人意願等面向；另外，指引亦強調可促進健康的生活型態調整應與藥品治療並重而行。

依據中華民國糖尿病學會於 2015 年發布之「糖尿病臨床照護指引」[2]，對於 T2DM 病人高血糖的處理流程，建議除採取健康生活型態的飲食和運動外，對於初診斷或已治療而 HbA1C 值 < 9.0 % 的病人，建議使用胰島素或 1 至 2 種

^b 血糖控制目標的設定應綜合考量低血糖或其他藥品相關不良事件的風險（低 vs. 高）、糖尿病罹病時間（短 vs. 長）、預期壽命（長 vs. 短）、認知功能（佳 vs. 差）、糖尿病大小血管併發症（無 vs. 嚴重）、其他重大疾病（無 vs. 嚴重）、病人態度與配合度（積極 vs. 消極）、醫療資源與支持系統（佳 vs. 有限）等因素，從而為病人制定較為嚴格（如 HbA1C 值 < 6.5 %）或較為寬鬆（如 HbA1C 值 < 8 %）的個人化血糖控制目標。

^c 若對 metformin 具禁忌症或無法耐受，可供選擇的替代藥品如同考量雙重治療時的治療選擇。

口服抗糖尿病藥品 (oral antidiabetic drugs, OADs)，而對於已治療但 HbA1C 值仍 $\geq 9.0\%$ 的病人，建議使用胰島素或 2 至多種 OADs；可選用的 OADs 包括雙胍類 (biguanides, 如 metformin) (建議首選)、促胰島素分泌劑 (sulfonylureas 類藥品及 meglitinide 類藥品)、thiazolidinediones 類藥品、阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (alpha-glucosidase inhibitors)、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑。當使用 OADs 後仍未達控制目標時，建議增加不同種類的 OADs、使用胰島素或 GLP-1 受體促效劑；當使用胰島素後仍未達控制目標時，則建議增加不同種類的 OADs 及/或使用強化胰島素治療；抗糖尿病藥品的選擇需依照病人個別情況而定，並避免發生低血糖；建議適時調整抗糖尿病藥品和胰島素，希望能使 HbA1C 值在 3 至 12 個月內達到治療目標。

本案藥品有效成分為 canagliflozin，於美國[6]、歐盟[7]、加拿大[8, 9]、澳洲[10]等先進國家上市之商品名皆為 Invokana[®]，具 100 毫克及 300 毫克等兩種含量規格，而於我國[11]上市之商品名則與日本[12]同為 Canaglu[®]，僅有 100 毫克單一含量規格；canagliflozin 屬 SGLT-2 抑制劑，具有與 insulin 獨立之作用機轉，係藉由抑制腎臟近端小管中的葡萄糖轉運蛋白 SGLT-2，進而減少腎臟對葡萄糖的再吸收，促使葡萄糖自尿液中排出，達到降低血糖的效果，並連帶導致滲透性利尿 (osmotic diuresis) 及整體卡路里自尿液中流失[13, 14]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「糖尿病」作為適應症關鍵字於行政院衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[11]查詢，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，查詢筆數超過 500 筆，故需設法縮小查詢範圍。

Canagliflozin 之 ATC 分類碼[15]為 A10BK02，ATC 分類碼前五碼同屬「A10BK」(sodium-glucose co-transporter 2 [SGLT2] inhibitors/ blood glucose lowering drugs, excl. insulins/ drugs used in diabetes/ alimentary tract and metabolism) 之藥品成分尚有 dapagliflozin 及 empagliflozin，皆已於我國上市並取得健保給付[11, 16]。

承上，ATC 分類碼前四碼同屬「A10B」(blood glucose lowering drugs, excl. insulins/ drugs used in diabetes/ alimentary tract and metabolism) 之藥品共計有 10 大類；在初步排除異環 sulfonamide 類藥品 (A10BC, 我國現無未註銷許可證) 及口服降血糖複方藥品 (A10BD) 後，尚餘 8 大類藥品 (如下表第 1 欄)。

進一步查詢健保署所公告「全民健康保險藥品給付規定」[17]內容，糖尿病用藥共列有 10 大類，針對第二型糖尿病之治療建議應優先使用 metformin，或者

慮早期開始使用胰島素；在初步排除 metformin（治療首選）、胰島素及複方製劑後，尚餘 7 大類藥品（如下表第二欄）。

ATC 分類碼前四碼同屬「A10B」	我國給付規定	直接比較試驗	間接比較分析
biguanides 類藥品 (A10BA, 如 metformin)	首選	○	
sulfonylureas 類藥品 (A10BB, 如 glimepiride)	○	○	○
alpha-glucosidase 抑制劑 (A10BF, 如 acarbose)	○		△*
thiazolidinediones 類藥品 (A10BG, 如 pioglitazone)	○		○
DPP-4 抑制劑 (A10BH, 如 sitagliptin)	○	○	○
GLP-1 類似物 (A10BJ, 如 exenatide)	○		○
SGLT-2 抑制劑 (A10BK, 如 canagliflozin)	○		○
其他降血糖藥品 (A10BX, 我國現有未註銷許可證者為 guar gum 及 meglitinide 類藥品)	○		△*

*考量並非所有間接比較分析皆有納入 alpha-glucosidase 抑制劑及 meglitinide 類藥品，且間接比較分析之結果顯示此兩類藥品對於 HbA1C 值的控制效果較為不佳，故本報告未將此兩類降血糖藥品視為與本案藥品具有相近治療地位之藥品。

再者，考量與 canagliflozin 具直接比較試驗（metformin、glimepiride 及 sitagliptin）及間接比較分析之藥品（如上表第三、四欄），最終本報告認為與本案藥品 canagliflozin 具有相近治療地位之藥品包含 sulfonylurea 類藥品、thiazolidinedione 類藥品、DPP-4 抑制劑、GLP-1 受體促效劑及同屬 SGLT-2 抑制劑之 dapagliflozin 及 empagliflozin，並彙整現於我國具未註銷許可證之單方藥品相關資料如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[11, 16, 17]

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
Sulfonylureas 類藥品				
A10BB01 glibenclamide	糖尿病	錠劑	5 mg/tab	已收載，詳參藥品給付規定第 5 節激素及影響內分泌機轉藥物，其中對於 sulfonylureas 類藥品無另行規範之給付條件。
A10BB02 chlorpropamide	糖尿病	錠劑	250 mg/tab	
A10BB03 tolbutamide	糖尿病	錠劑	250 mg/tab; 500 mg/tab	
A10BB05 tolazamide	成人型糖尿病	錠劑	100 mg/tab	
A10BB07 glipizide	糖尿病	錠劑	5 mg/tab	
		持續性藥效錠	5 mg/tab; 10 mg/tab	

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
A10BB08 gliquidone	中年與老年人 糖尿病	錠劑	30 mg/tab	
A10BB09 gliclazide	成人型糖尿病	錠劑	80 mg/tab	
		持續性藥效錠	30 mg/tab; 60 mg/tab	
A10BB12 glipepride	非胰島素依賴型(第二型) 糖尿病	錠劑	1 mg/tab; 2 mg/tab; 4 mg/tab	
Thiazolidinediones 類藥品				
A10BG02 rosiglitazone	第二型糖尿病	膜衣錠	4 mg/tab	已收載，詳參藥品給付規定第5節激素及影響內分泌機轉藥物，其中對於thiazolidinediones 類藥品無另行規範之給付條件。
A10BG03 pioglitazone	第二型糖尿病	錠劑	15 mg/tab; 30 mg/tab	
DPP-4 抑制劑				
A10BH01 sitagliptin	第二型糖尿病	膜衣錠	50 mg/tab; 100 mg/tab	已收載，詳參藥品給付規定第5節激素及影響內分泌機轉藥物，另規定若與sulphonylurea 合併使用時，vildagliptin 每日建議劑量為50mg。
A10BH02 vildagliptin	第二型糖尿病 ^d 。	錠劑	50 mg/tab	
A10BH03 saxagliptin	第二型糖尿病	膜衣錠	2.5 mg/tab; 5 mg/tab	
A10BH04 alogliptin	第二型糖尿病	膜衣錠	6.25 mg/tab; 12.5 mg/tab 25 mg/tab	
A10BH05 linagliptin	第二型糖尿病	膜衣錠	5 mg/tab	
GLP-1 受體促效劑				
A10BJ01 exenatide	第二型糖尿病	注射劑	0.25 mg/ml; 2 mg/vial	已收載，詳參藥品給付規定第5節激素及影響內分泌機轉藥物，另規定： 1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulphonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。

^d 作為單一治療：針對僅經由運動與飲食無法良好控制的患者，以及因不耐受或是禁忌症而認定為不適合使用 metformin 的患者。作為合併治療：宜用於已使用 metformin 或 sulphonylurea 或 thiazolidinedione 且血糖控制不佳者。作為三合一治療：當飲食及運動加上 sulphonylurea 及 metformin 雙重療法無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin 可與 sulphonylurea 及 metformin 併用作為三合一口服療法。當飲時及運動加上穩定劑量的胰島素無法提供適當的血糖控制時，vildagliptin 亦適合與胰島素合併使用（併用或不併用 metformin）。

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
				2. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。
A10BJ02 liraglutide	第二型糖尿病。當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。	注射劑	6 mg/ml	已收載，詳參藥品給付規定第 5 節激素及影響內分泌機轉藥物，另規定： 1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。 2. 當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。 3. 本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。
A10BJ03 lixisenatide	第二型糖尿病	注射劑	10mcg/0.2ml; 20mcg/0.2ml	建議收載中
A10BJ05 dulaglutide	第二型糖尿病	注射劑	1.5mg/0.5ml; 0.75mg/0.5ml	已收載，詳參藥品給付規定第 5 節激素及影響內分泌機轉藥物，其中對於 dulaglutide 無另行規範之給付條件。
SGLT-2 抑制劑				
A10BK01 dapagliflozin	第二型糖尿病	膜衣錠	5 mg/tab; 10 mg/tab	已收載，詳參藥品給付規定第 5 節激素及影響內分泌機轉藥物，另規定 SGLT-2 抑制劑每日限處方 1 粒
A10BK03 empagliflozin	第二型糖尿病	膜衣錠	10 mg/tab; 25 mg/tab	

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)	於 2015 年 1 月 15 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 6 月 25 日及 2016 年 5 月 25 日分別公告 canagliflozin 用於合併療法及單一療法之評估報告。
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 蘇格蘭藥品委員會的縮寫。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

Canagliflozin (Invokana[®]) 於加拿大核准適應症[8, 9]為治療第二型糖尿病成年病人，輔助飲食及運動以改善其血糖控制，適用情形包括：

1. 當對 metformin 具禁忌症或無法耐受時，用作單一治療。
2. 當飲食及運動合併 metformin 或 sulfonylurea 仍未能有效控制血糖時，與 metformin 或 sulfonylurea 合併使用。
3. 當飲食及運動合併雙重治療 (metformin, sulfonylurea 或 metformin, pioglitazone) 仍未能有效控制血糖時，與 metformin, sulfonylurea 或 metformin, pioglitazone 合併使用。
4. 當飲食及運動合併雙重治療 (metformin, sitagliptin) 仍未能有效控制血糖時，與 metformin, sitagliptin 合併使用。
5. 當飲食及運動合併 insulin (無論有無使用 metformin) 仍未能有效控制血糖時，與 insulin 合併使用 (無論有無使用 metformin)。

於 CADTH 之公開網頁查獲一份與本品成分相同惟商品名不同之藥品評估報告 (canagliflozin, Invokana[®]) [18]，公告日期為 2015 年 1 月 15 日；值得注意的是 Invokana[®] 於加拿大上市有 100 毫克及 300 毫克等兩種含量規格，供臨床醫師依病人情形選用[°]，而本品 (Canaglu[®]) 上市規格僅有 100 毫克，且仿單核准用量及本案建議者 (台田藥品股份有限公司) 之建議療程皆僅限每日 1 錠。

[°] Invokana[®] 於加拿大仿單刊載之建議起始劑量為 100 毫克每日一次，如病人可耐受此劑量而需較嚴格的血糖控制，且其腎絲球過濾率估計值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m²，並對血管內體積降低相關不良事件具低風險時，可考慮將劑量調升為 300 毫克每日一次。

1. 給付建議

加拿大藥品專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，如符合下列臨床情境及條件^f：

【臨床情境 (clinical criterion)】

當合併 metformin, sulfonylurea 治療仍未能有效控制血糖，且 insulin 非其治療選項時，加入 canagliflozin 與 metformin, sulfonylurea 共同治療。

【條件 (condition)】

Canagliflozin 的藥品計劃費用不應超過 DPP-4 抑制劑。

2. 建議理由

- (1) DIA3015 試驗 (CANTATA-D2) 及 DIA3002 試驗 (CANTATA-MSU) 等 2 項隨機對照試驗證實 canagliflozin 對於改善血糖控制、降低體重、降低收縮壓 (systolic blood pressure, SBP) 的效果優於安慰劑及 sitagliptin。
- (2) CADTH 經共同藥品審查 (Common Drug Review, CDR)，依據加拿大嬌生公司的申請價格(100 毫克或 300 毫克皆為 2.62 美元)估算，canagliflozin 相對於 sitagliptin 的遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 為絕對優勢 (dominant) 到每一個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 需花費 35,150 美元之間。

3. CDEC 考量摘要

CDEC 納入決策考量的資料包括針對 canagliflozin 與 metformin, sulfonylurea 合併治療相關隨機對照試驗所進行之系統性文獻回顧 (systematic review)、針對加拿大嬌生公司提供的藥品經濟評估所進行之評析 (critique)、以及病友團體提出的意見；以下僅摘要病友團體意見及療效相關評估內容：

- (1) 病友團體意見 (僅有一個病友團體回復)
 - A. 第二型糖尿病控制不良可能導致嚴重的長期併發症，如失明、心臟疾病、腎臟問題、神經損傷及勃起功能障礙等。
 - B. 血糖波動可能對病人的工作、社會及家庭參與能力造成負面影響，且可能中斷其日常生活的正常活動。

^f 背景說明：CADTH 於 2013 年公告之「Optimal Use Recommendations for Second- and Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes」報告中指出，對於合併 metformin, sulfonylurea 治療仍未能有效控制血糖的病人，建議選用 NPH (neutral protamine Hagedorn) insulin 加入治療；若病人無法使用 insulin 作為第三線治療選擇，CDEC 推薦加入 DPP-4 抑制劑與 metformin, sulfonylurea 共同治療。

- C. 糖尿病及其相關的負面標籤與病人的心理及情緒負擔有關。
- D. 許多現有治療可能造成顯著的體重增加及低血糖。

(2) 臨床試驗

共納入 2 項第三期、雙盲、隨機對照試驗—DIA3015 試驗 (CANTATA-D2) 及 DIA3002 試驗 (CANTATA-MSU)，針對合併 metformin, sulfonylurea 治療仍未能有效控制血糖的第二型糖尿病病人，探討加入 canagliflozin 的療效及安全性；試驗資訊如下：

試驗名稱	DIA3015 (CANTATA-D2)	DIA3002 (CANTATA-MSU)
總收納人數	755 人	469 人
試驗期間	52 週	前 26 週為主要試驗期，後 26 週為延伸試驗期
背景治療藥品	<u>metformin, sulfonylurea</u>	<u>metformin, sulfonylurea</u>
試驗藥品	● canagliflozin 300 mg QD	● canagliflozin 300 mg QD ● canagliflozin 100 mg QD
對照藥品	● sitagliptin 100 mg QD (活性藥品對照)	● placebo (安慰劑對照)
納入標準	已使用 metformin 達最大耐受劑量 (≥ 1500 mg/day) 及 sulfonylurea (≥ 50 % 最大建議劑量) 仍血糖控制不良 (HbA1C ≥ 7 %) 之第二型糖尿病病人	

DIA3015 試驗 (CANTATA-D2) 雖為活性藥品對照試驗，惟 canagliflozin 之試驗劑量為 300 毫克每日一次，不同於本案評估劑量 (100 毫克每日一次)，而 DIA3002 試驗 (CANTATA-MSU) 則為安慰劑對照試驗；本報告基於 CADTH 此次納入評估之 2 項隨機對照試驗，對於本案評估 canagliflozin 使用劑量為 100 毫克每日一次之相對療效助益有限，在此僅摘要安全相關數據 (詳如下表)。

有關低血糖事件，在 DIA3015 試驗中，canagliflozin 300 毫克與 sitagliptin 100 毫克的發生率相似 (43.2 % 對比 40.7 %)，而在 DIA3002 試驗中，canagliflozin 組的發生率則高於安慰劑組 (27.4 至 30.1 % 對比 15.4 %)；有關女性及男性生殖感染事件，在 DIA3015 試驗及 DIA3002 試驗中，皆觀察到 canagliflozin 組的發生率高於對照組 (sitagliptin 或安慰劑)。

試驗名稱	DIA3015 (CANTATA-D2)		DIA3002 (CANTATA-MSU)		
	canagliflozin 300 mg, (377 位)	sitagliptin 100 mg (378 位)	canagliflozin 300 mg (156 位)	canagliflozin 100 mg (157 位)	placebo (156 位)
Any AE	76.7 %	77.5 %	62.2 %	57.3 %	63.5 %
SAE	6.4 %	5.6 %	3.8 %	3.2 %	5.8 %
WDAE	5.3 %	2.9 %	5.8 %	5.7 %	3.2 %
低血					
糖 Any	43.2 %	40.7 %	30.1 %	27.4 %	15.4 %
糖 嚴重	4.0 %	3.4 %	0.0 %	0.6 %	0.6 %
生殖 女性	15.3 %	4.3 %	17.4 %	14.8 %	5.0 %
感染 男性	9.2 %	0.5 %	3.4 %	6.6 %	1.3 %

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; WDAE = withdrawal due to adverse event

(二) PBAC (澳洲)

Canagliflozin (Invokana[®]) 於澳洲核准適應症[10]為治療第二型糖尿病成年病人，輔助飲食及運動以改善其血糖控制，適用情形包括：

1. 單一療法：當飲食及運動仍未能有效控制血糖，且對 metformin 具禁忌症或無法耐受時。
2. 合併療法：當飲食及運動合併其他降血糖藥品（包含 insulin）仍未能有效控制血糖時。

於 PBAC 之公開網頁查獲一份與本品成分相同惟商品名不同之藥品評估報告 (canagliflozin, Invokana[®]) [19]，公告日期為 2013 年 7 月；Invokana[®] 於澳洲亦上市有 100 毫克及 300 毫克等兩種含量規格，供臨床醫師依病人情形選用[§]。

1. 給付建議

PBAC 建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，與 metformin 或 sulfonylurea 合併作為雙重治療 (dual therapy)，且係用於第三線治療—意即當病人的血糖無法藉由合併 metformin, sulfonylurea 治療有效控制時，SGLT-2 抑制

[§] Invokana[®] 於澳洲仿單刊載之建議劑量為 100 毫克或 300 毫克每日一次，300 毫克的劑量可考慮給予需要較嚴格的血糖控制且對血管內體積降低相關不良事件具低風險的第 1 期或第 2 期慢性腎臟病病人【eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² 或肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) ≥ 60 mL/min】。對於使用環利尿劑 (loop diuretics) 的病人及年齡 75 歲以上的病人應以 100 毫克作為起始劑量；對於有證據顯示其血管內體積降低的病人，在開始使用 Invokana[®] 前建議先予矯正之；對於可耐受 Invokana[®] 100 毫克而需較嚴格血糖控制的病人，可將劑量調升為 300 毫克。

劑可與 DPP-4 抑制劑、thiazolidinedione、GLP-1 受體促效劑共同作為與 metformin 或 sulfonylurea 合併使用的治療選擇。

PBAC 是基於與 sitagliptin 比較之最小成本 (cost-minimization) 原則建議收載 canagliflozin，兩者的等效劑量 (equi-effective dose) 為 canagliflozin 300 毫克對比 sitagliptin 100 毫克。

2. 相對療效及相對安全性

此次評估以「sitagliptin」為比較品，亦納入與 canagliflozin 具相似藥理作用的「dapagliflozin」進行補充性比較。澳洲嬌生公司提供的證據資料整理如下表，canagliflozin 與 sitagliptin 具直接比較試驗及間接比較分析，與 dapagliflozin 之間則僅有間接比較分析；PBAC 認為其中以 3006 試驗 (CANTATA-D) 具有最高的證據品質，並認為澳洲嬌生公司若能提供 canagliflozin 100 毫克與 sitagliptin 50 毫克的比較將是有用的資訊，惟澳洲嬌生公司說明現無臨床試驗資料可供比較。

與 SITA 之直接比較	與 SITA 之間接比較
3006 試驗 (CANTATA-D) (52 週) ● <u>CANA 300 mg, MET</u> (N= 367) ● <u>CANA 100 mg, MET</u> (N= 368) ● <u>SITA 100 mg, MET</u> (N= 366)	共同參考品 (common reference) : <u>placebo, SU</u> ● <u>CANA 300 mg, SU</u> (N= 72) ● <u>SITA 100 mg, SU</u> (N= 106)
與 SITA 之補充性直接比較	與 DAPA 之補充性間接比較
3015 試驗 (CANTATA-D2) (52 週) ● <u>CANA 300 mg, MET, SU</u> (N= 377) ● <u>SITA 100 mg, MET, SU</u> (N= 378)	共同參考品：placebo, MET ● <u>CANA 300 mg, MET</u> (N= 367) ● <u>DAPA 10 mg, MET</u> (N= 135) 共同參考品：SU, MET ● <u>CANA 300 mg, MET</u> (N= 485) ● <u>DAPA 10 mg, MET</u> (N= 406) 共同參考品：placebo, SU ● <u>CANA 300 mg, SU</u> ● <u>DAPA 10 mg, SU</u>

CANA= canagliflozin; DAPA= dapagliflozin; MET= metformin; SITA= sitagliptin; SU= sulfonylurea

本報告基於 3015 試驗 (CANTATA-D2) 及澳洲嬌生公司的間接比較分析所選用之 canagliflozin 劑量皆為 300 毫克，不同於本案評估劑量 (100 毫克每日一次)，故在此僅摘要 3006 試驗 (CANTATA-D) 之試驗結果 (詳如下表) 及 PBAC 對於 canagliflozin 與 sitagliptin 的相對安全性觀點。

【相對療效 (comparative effectiveness)】

3006 試驗 (CANTATA-D) (52 週, mITT)	<u>canagliflozin 300 mg, metformin</u> (N= 360)	<u>canagliflozin 100 mg, metformin</u> (N= 365)	<u>sitagliptin 100 mg, metformin</u> (N= 354)
相較於基期的 HbA1C 值變化			
LSM change (SE)	-0.88 (0.05)	-0.73 (0.05)	-0.73 (0.05)
Difference in LSM change (95 % CI) vs. sitagliptin	-0.15 (-0.27 to -0.03)	0.00 (-0.12 to 0.12)	—
治療反應者 (HbA1C 值下降至小於 7 %)			
病人比例 (%)	54.7	41.1	50.6
OR (95 % CI) vs. sitagliptin	1.28 (0.92 to 1.76)	0.66 (0.48 to 0.91)	—

mITT= modified intent to treat (修正後治療意向族群, 即隨機分派後至少接受一劑試驗藥品的受試族群); LSM= least squares mean (最小平方均值); SE= standard error (標準誤); CI= confidence interval (信賴區間); OR= odds ratio

註: **粗斜體**代表達統計上顯著差異 (p<0.05)。

3006 試驗 (CANTATA-D) 預設的不劣性臨界值 (non-inferiority margin) 為 0.3 % , 因此 PBAC 認為 canagliflozin 300 毫克及 100 毫克對於降低 HbA1C 值的效果皆不劣於 sitagliptin , 其中 canagliflozin 300 毫克對於降低 HbA1C 值的效果顯著優於 sitagliptin , 但認為 HbA1C 值僅為替代療效指標, 相較於基期的小額變化量差異是否具有臨床重要性並不明確, 且以 HbA1C 值下降至小於 7 % 的病人比例來看, canagliflozin 300 毫克組和 sitagliptin 100 毫克組的結果是相近的, 而 canagliflozin 100 毫克組則有較低比例。

PBAC 指出 canagliflozin 對近端腎小管利尿作用 (proximal diuresis)、利鈉利尿作用 (natriuresis) 及使卡路里自尿液排出的作用可能與血壓及體重的些微下降有關, 並認為這樣的作用可能會是驅使臨床上選用 canagliflozin 而非其他藥品的因素。

【相對安全性 (comparative safety)】

PBAC 指出無論在直接比較試驗或間接比較分析中, canagliflozin 相較於 sitagliptin 在發生至少一個不良事件的病人比例、發生至少一個嚴重不良事件的病人比例及因不良事件導致退出試驗的病人比例上皆無顯著差異; 但 PBAC 亦指出 canagliflozin 相較於 sitagliptin 有顯著較高比例的男性、女性生殖道黴菌感染 (genital mycotic infection) 及滲透性利尿相關不良事件, 且 canagliflozin 相較於安慰劑亦有顯著較高比例在試驗早期發生黴菌性外陰陰道炎 (mycotic vulvovaginitis); 最後, PBAC 尚指出目前對於 canagliflozin 的長期安全性資料及心血管安全性資料尚不清楚。

(三) NICE (英國)

Canagliflozin 於歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准適應症[7]為治療第二型糖尿病成年病人，以改善其血糖控制，適用情形包括：

1. 單一療法：當飲食及運動仍未能有效控制血糖，且對 metformin 具禁忌症或無法耐受時。
2. 合併療法：當飲食及運動合併其他降血糖藥品 (包含 insulin) 仍未能有效控制血糖時。

於 NICE 之公開網頁查獲兩份與本品成分相同惟商品名不同之藥品評估報告 (canagliflozin, Invokana[®]) [20, 21]，公告日期分別為 2014 年 6 月 25 日 (報告編號 TA315) 及 2016 年 5 月 25 日 (報告編號 TA390)；Invokana[®] 於歐盟同樣上市有 100 毫克及 300 毫克等兩種含量規格，供臨床醫師依病人情形選用^h。

1. 給付建議

NICE 建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，方式包括：

合併治療 (TA315)	(1) 與 metformin 合併用作雙重治療，限用下列情形之一的病人： <ul style="list-style-type: none"> - 對 sulfonylurea 治療具禁忌症或無法耐受 - 對低血糖或低血糖造成之後果具顯著風險 (2) 與 <u>metformin, sulfonylurea</u> 或 <u>metformin, thiazolidinedione</u> 合併用作三藥合併治療
	(3) 與 insulin 合併使用 (無論有無使用其他降血糖藥品)
單一治療 (TA390)	限用於對 metformin 治療具禁忌症或無法耐受，且不適用 sulfonylurea 或 thiazolidinedione 的病人，供其作為 DPP-4 抑制劑的另一治療選擇

2. 合併治療之實證資料與評議委員會 (Appraisal Committee) 結論

(1) 臨床試驗

在英國嬌生公司提供的 6 項隨機對照試驗中 (如下表)，其中 2 項試驗為評估 canagliflozin 用作雙重治療，3 項試驗為評估 canagliflozin 用作三藥合併治療，

^h Invokana[®] 於 EMA 仿單刊載之建議起始劑量為 100 毫克每日一次，如病人可耐受此劑量而需較嚴格的血糖控制，且其 eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m² 或 CrCl \geq 60 mL/min，可考慮將劑量調升為 300 毫克每日一次。對於年齡 75 歲以上的病人、已知患有心血管疾病的病人、或對 canagliflozin 初始治療所導致的利尿作用具有風險的病人，在調升其劑量時應小心；對於有證據顯示其體液缺乏 (volume depletion) 的病人，在開始使用 Invokana[®] 前建議先予矯正之。

另 1 項試驗則評估 canagliflozin 與 insulin 合併使用（無論有無使用其他降血糖藥品）；這些試驗收納的受試者皆在既有治療下仍未能有效血糖（除 DIA3009 試驗定義為 HbA1C 值在 7.0 至 9.5 % 之間，其餘試驗皆定義為 HbA1C 值在 7.0 至 10.5 % 之間）；主要試驗指標為相較於基期的 HbA1C 值變化，次要試驗指標包括體重變化、收縮壓變化及低血糖事件發生率等。

試驗名稱	治療期間	試驗組別
雙重治療（與 metformin 合併）		
DIA3009 試驗 (CANTATA-SU)	共 104 週； ➢ 前 52 週主要雙盲期 ➢ 後 52 週延伸雙盲期	● <u>CANA 100 mg, MET</u> (n=483) ● <u>CANA 300 mg, MET</u> (n=485) ● <u>glimepiride, MET</u> (n=484)
DIA3006 試驗 (CANTATA-D)	共 52 週； ➢ 前 26 週主要雙盲期 ➢ 後 26 週延伸雙盲期	● <u>CANA 100 mg, MET</u> (n=368) ● <u>CANA 300 mg, MET</u> (n=367) ● <u>SITA 100 mg, MET</u> (n=366) ● <u>placebo/SITA[*], MET</u> (n=183)
三藥合併治療（與 metformin, sulfonylurea 或 metformin, thiazolidinedione 合併）		
DIA3015 試驗 (CANTATA-D2)	共 52 週	● <u>CANA 300 mg, MET, SU</u> (n=378) ● <u>SITA 100 mg, MET, SU</u> (n=378)
DIA3002 試驗 (CANTATA-MSU)	共 52 週； ➢ 前 26 週主要雙盲期 ➢ 後 26 週延伸雙盲期	● <u>CANA 100 mg, MET, SU</u> (n=157) ● <u>CANA 300 mg, MET, SU</u> (n=156) ● <u>placebo, MET, SU</u> (n=156)
DIA3012 試驗 (CANTATA-MP)	共 52 週； ➢ 前 26 週主要雙盲期 ➢ 後 26 週延伸雙盲期	● <u>CANA 100 mg, MET, PIO</u> (n=115) ● <u>CANA 300 mg, MET, PIO</u> (n=114) ● <u>placebo/SITA[*], MET, PIO</u> (n=115)
與 insulin 合併使用（有使用或未使用其他降血糖藥品）		
DIA3008 insulin 次試驗 ⁱ	共 18 週	● <u>CANA 100 mg, insulin</u> 等 (n=566) ● <u>CANA 300 mg, insulin</u> 等 (n=587) ● <u>placebo, insulin</u> 等 (n=565)

CANA= canagliflozin; MET= metformin; SITA= sitagliptin; SU= sulfonylurea; PIO= pioglitazone

*在後 26 週的延伸雙盲期中，服用安慰劑的病人轉換為使用 sitagliptin。

實證審查團隊（Evidence Review Group, ERG）認為在 NICE 範疇中具有重要性的僅有活性藥品對照試驗，即 DIA3009 試驗（CANTATA-SU）、DIA3006 試驗（CANTATA-D）及 DIA3015 試驗（CANTATA-D2），並認為此 3 項試驗大致具有良好的方法學品質；但亦指出除 sitagliptin 及 glimepiride 外，尚缺乏 canagliflozin 與其他降血糖藥品的直接比較試驗。

ⁱ DIA3008 insulin 次試驗為 CANVAS 試驗（Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study）的一部分，其收納的受試者皆為具心血管疾病之病史或具心血管疾病高風險者。

本報告基於本案評估劑量為 100 毫克每日一次，而 DIA3015 試驗選用之 canagliflozin 劑量為 300 毫克，故在此僅摘要有關 DIA3009 試驗及 DIA3006 試驗之結果供委員參考。

在降低 HbA1C 值的效果方面，DIA3009 試驗第 52 週的結果顯示合併 canagliflozin 100mg, metformin 組相較於合併 glimepiride, metformin 組可多降低 HbA1C 值達 0.01% (95 % CI= -0.11 to 0.09)，而合併 canagliflozin 300mg, metformin 組降低 HbA1C 值的效果則顯著優於合併 glimepiride, metformin 組 (差值為-0.12 % [95 % CI = -0.22 to -0.02], $p < 0.001$)；DIA3006 試驗第 26 週的結果顯示合併 canagliflozin 100mg, metformin 組及合併 canagliflozin 300mg, metformin 組降低 HbA1C 值的效果皆顯著優於安慰劑組 (差值分別為-0.63 % [95 % CI = -0.76 to -0.48]及-0.77% [95 % CI = -0.91 to -0.64], $p < 0.001$ for both)，而合併 sitagliptin, metformin 組相較於安慰劑組的差值則為-0.66 % (95 % CI= -0.80 to -0.52)。

在收縮壓變化方面，DIA3009 試驗第 52 週的結果顯示 canagliflozin 兩個劑量組降低收縮壓的效果皆多於 glimepiride 組 (差值分別為-3.5 mmHg [95 % CI= -4.9 to -2.1]及-4.8 mmHg [95 % CI= -6.2 to -3.4])；而 DIA3006 試驗第 26 週的結果顯示 canagliflozin 兩個劑量組降低收縮壓的效果皆顯著優於安慰劑組 (差值分別為-5.36 mmHg [95 % CI= -7.28 to -3.44]及-6.58 mmHg [95 % CI= -8.50 to -4.65], $p < 0.001$ for both)，而 sitagliptin 組相較於安慰劑組的差值則為-3.54 mmHg (95 % CI= -5.27 to -1.41)。

在體重變化方面，DIA3009 試驗第 52 週的結果顯示 canagliflozin 兩個劑量組降低體重的效果皆顯著優於 glimepiride 組，canagliflozin 100 毫克組的體重相較於基期下降 4.2 公斤 (標準差[standard error, SE]= 0.2)，canagliflozin 300 毫克組下降 4.7 公斤(SE= 0.2)，而 glimepiride 組則反而增加 1 公斤(SE= 0.2)；DIA3006 試驗第 26 週的結果為 canagliflozin 100 毫克組體重相較於基期下降 3.7 公斤(SE= 0.2)，canagliflozin 300 毫克組下降 4.2 公斤 (SE= 0.2)，而 sitagliptin 組及安慰劑組皆下降 1.2 公斤 (SE 分別為 0.3 及 0.2)；另外，DIA3006 試驗至第 52 週分析時，canagliflozin 兩個劑量組降低體重的效果皆顯著優於 sitagliptin 組，其中 100 毫克組的體重相較於 sitagliptin 組多降低 2.1 公斤，300 毫克組則多降低 2.5 公斤 ($p < 0.001$ for both)。

	HbA1C 值變化 [§] , (95% CI)[%]	收縮壓變化 [§] , (95% CI)[mmHg]	體重變化 [§] , (95% CI)[kg] ^j
DIA3009 試驗 (CANTATA-SU); 第 52 週分析			
<u>CANA 100 mg, MET</u> (vs. glimepiride)	-0.01 (-0.11 to 0.09)	-3.5 (-4.9 to -2.1)	-5.2 (-5.7 to -4.7) *
<u>CANA 300 mg, MET</u> (vs. glimepiride)	-0.12 (-0.22 to -0.02) *	-4.8 (-6.2 to -3.4)	-5.7 (-6.2 to -5.1) *
DIA3006 試驗 (CANTATA-D); 第 26 週分析			
<u>CANA 100 mg, MET</u> (vs. placebo)	-0.63 (-0.76 to -0.48) *	-5.36 (-7.28 to -3.44) *	-2.5 (-3.1 to -1.9) *
<u>CANA 300 mg, MET</u> (vs. placebo)	-0.77 (-0.91 to -0.64) *	-6.58 (-8.50 to -4.65) *	-2.9 (-3.5 to -2.3) *
<u>SITA 100 mg, MET</u> (vs. placebo)	-0.66 (-0.80 to -0.52)	-3.54 (-5.27 to -1.41)	-0.0 (-0.6 to 0.6)

CANA= canagliflozin; MET= metformin; SITA= sitagliptin

*p< 0.001。

§此變化量為以分析時間點與基期測得之數值差異，所求取之最小平方均值(least square mean)。

(2) 網絡統合分析 (network meta-analysis)

英國嬌生公司另有進行網絡統合分析，納入 38 項試驗比較不同藥品與 metformin 合併治療（背景治療藥品為 metformin）、10 項試驗比較與 metformin, sulfonylurea 合併治療（背景治療藥品為 metformin 及 sulfonylurea）、2 項試驗比較與 metformin, pioglitazone 合併治療（背景治療藥品為 metformin 及 pioglitazone）及 14 項試驗比較與 insulin 合併治療（背景治療藥品為 insulin）。ERG 認為英國嬌生公司對 canagliflozin 治療效果的估算大致上未有偏差，對實證資料的解讀大部分適當且合理，但亦指出網絡統合分析中部分環路（loop）的直接比較證據較少，在解讀時應予注意，並指出分析中若能涵括背景治療藥品不含有 metformin 的分析，將更能反應 canagliflozin 在歐洲上市許可範圍下所有可能的使用情形。本報告在此僅摘要 canagliflozin 100 毫克與其他降血糖藥品的分析結果。

A. 背景治療藥品為 metformin (38 項試驗)

Canagliflozin 100 毫克相較於不同藥品與 metformin 合併使用作為雙重治療在第 52 週時的差異，分項說明於下：

^j 體重變化之詳細數據另摘自 NICE 於 2014 年 2 月 24 日公布之會前評估報告【Diabetes (type 2) - canagliflozin: evaluation report】，連結如下：

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta315/documents/diabetes-type-2-canagliflozin-evaluation-report4>。

- 【HbA1C 值】canagliflozin 100 毫克在數值上較 sitagliptin 100 毫克及 dapagliflozin 10 毫克下降的多。
- 【收縮壓】canagliflozin 100 毫克較 glimepiride、liraglutide 1.2 毫克及 sitagliptin 100 毫克下降的多。
- 【體重】canagliflozin 100 毫克較 sitagliptin 100 毫克、glimepiride 及 pioglitazone 30 毫克下降的多，與 dapagliflozin 10 毫克相似；當與 GLP-1 受體促效劑相比，則較少於 exenatide 10 微克，而較多於 liraglutide 1.2 毫克。
- 【低血糖事件】canagliflozin 100 毫克的風險較 glimepiride 低。

項目 相比藥品	HbA1C 值變化, (%) Median (CrI)	收縮壓變化, (mmHg) Median (CrI)	體重變化, (kg) Median (CrI)	低血糖事件, OR (CrI)
Glimepiride	0.00 (-0.45 to 0.46)	-3.52 (-5.02 to -2.05)	-3.97 (-5.54 to -2.48)	0.11 (0.07 to 0.16)
Pioglitazone 30 mg	0.11 (-0.44 to 0.84)	2.05 (-3.22 to 7.37)	-4.57 (-6.28 to -2.93)	
Sitagliptin 100 mg	-0.01 (-0.48 to 0.44)	-2.84 (-4.44 to -1.22)	-2.12 (-2.66 to -1.57)	1.77 (0.97 to 3.44)
Dapagliflozin 10 mg	-0.14 (-0.81 to 0.47)		-0.11 (-1.10 to 0.89)	3.65 (1.44 to 9.93)
Exenatide 10 mcg	0.02 (-0.65 to 0.55)		1.47 (-1.48 to 4.41)	
Liraglutide 1.2 mg	0.40 (-0.33 to 1.11)	-3.50 (-6.55 to -0.43)	-0.85 (-1.73 to 0.02)	

CrI= credible interval; OR= odds ratio; mcg= microgram

B. 背景治療藥品為 metformin 及 sulfonylurea (10 項試驗)

Canagliflozin 100 毫克相較於不同藥品與 metformin, sulfonylurea 合併使用作為三藥合併治療在第 26 週時的差異，分項說明於下：

- 【HbA1C 值】canagliflozin 100 毫克的效果與 sitagliptin 100 毫克及 exenatide 10 微克相似。
- 【收縮壓】canagliflozin 100 毫克較 sitagliptin 100 毫克下降的多。
- 【體重】canagliflozin 100 毫克較 sitagliptin 100 毫克下降的多，而與 exenatide 10 微克相似。
- 【低血糖事件】canagliflozin 100 毫克的風險與 sitagliptin 100 毫克及 exenatide 10 微克相似。

項目 相比藥品	HbA1C 值變化, (%) Median (CrI)	收縮壓變化, (mmHg) Median (CrI)	體重變化, (kg) Median (CrI)	低血糖事件, OR (CrI)
Sitagliptin 100 mg	0.07 (-1.48 to 1.64)	-5.76 (-9.02 to -2.53)	-2.03 (-7.78 to 3.76)	0.75 (0.43 to 1.29)
Exenatide 10 mcg	0.03 (-1.78 to 1.79)		0.47 (-6.09 to 7.24)	0.96 (0.46 to 2.00)

CrI= credible interval; OR= odds ratio; mcg= microgram

C. 背景治療藥品為 metformin 及 pioglitazone (2 項試驗)

Canagliflozin 100 毫克相較於 sitagliptin 100 毫克與 metformin, pioglitazone 合併使用作為三藥合併治療，在第 26 週時對 HbA1C 值的下降效果較小 (0.07%, 95% CrI= -0.19 to 0.33)，對體重具下降效果 (-2.70 kg, 95% CrI= -10.10 to 4.62)，而發生低血糖事件的風險相似 (OR= 0.86, 95% CrI= 0.10 to 7.09)；在收縮壓變化方面，因實證資料的限制，未進行統計分析。

D. 背景治療藥品為 insulin (14 項試驗)

Canagliflozin 100 毫克相較於不同藥品與 insulin 合併治療在第 26 週時的差異，分項說明於下：

- 【HbA1C 值】canagliflozin 100 毫克較 sitagliptin 100 毫克及 dapagliflozin 10 毫克下降的多；與 pioglitazone 30 毫克相似，但較 pioglitazone 45 毫克少。
- 【收縮壓】canagliflozin 100 毫克較 dapagliflozin 10 毫克下降的多。
- 【體重】canagliflozin 100 毫克較 pioglitazone 30 毫克、sitagliptin 100 毫克及 dapagliflozin 10 毫克下降的多。
- 【低血糖事件】因缺乏 canagliflozin 試驗在第 26 週的數據，未進行分析。

項目 相比藥品	HbA1C 值變化, (%) Median (CrI)	收縮壓變化, (mmHg) Median (CrI)	體重變化, (kg) Median (CrI)
Pioglitazone 30 mg	0.04 (-0.23 to 0.30)		-3.28 (-11.72 to 5.14)
Sitagliptin 100 mg	-0.01 (-0.17 to 0.16)		-2.10 (-2.67 to -1.53)
Dapagliflozin 10 mg	-0.01 (-0.17 to 0.15)	-0.92 (-3.93 to 2.08)	-0.41 (-1.01 to 0.20)
Exenatide 10 mcg	0.09 (-0.17 to 0.35)	0.38 (-3.46 to 4.23)	0.64 (-0.44 to 1.71)

CrI= credible interval; OR= odds ratio; mcg= microgram

(3) 不良事件

英國嬌生公司提供匯集的安全性資料，進行 canagliflozin 300 毫克組（3,085 人）、canagliflozin 100 毫克組（3,092 人）及 non-canagliflozin 組（包含 placebo、glimepiride 及 sitagliptin，共 3,262 人）的比較：

- A. 【任一不良事件發生率】三組相似；canagliflozin 300 毫克組為 77.0 %，canagliflozin 100 毫克組為 76.6 %，non-canagliflozin 組為 75.8 %。
- B. 【因不良事件導致退出試驗發生率】canagliflozin 300 毫克組（7.3 %）高於 canagliflozin 100 毫克組（5.6 %）及 non-canagliflozin 組（5.0 %）。
- C. 【評估者認為與試驗藥物相關之不良事件發生率】canagliflozin 組（300 毫克組為 29.4 %，100 毫克組為 33.6 %）稍高於 non-canagliflozin 組（21.8 %）。
- D. 【嚴重不良事件與死亡發生率】三組相似。
- E. 【生殖道黴菌感染】英國嬌生公司指出 SGLT-2 抑制劑因促使葡萄糖自尿液排出，生殖道黴菌感染的發生率較高；女性及男性生殖道黴菌感染的發生率在 canagliflozin 300 毫克、100 毫克組及 non-canagliflozin 組分別為 13.9 %、14.7 %、3.1 % 及 9.3 %、7.3 %、1.6 %。

(4) 評議委員會結論

- A. 基於英國境內對於第二型糖尿病的治療背景^k，委員會認為在合併 canagliflozin, metformin 作為雙重治療及合併 canagliflozin, insulin 治療的評估上，重要比較品為 DPP-4 抑制劑及 dapagliflozin；而在合併 canagliflozin, metformin, sulfonyleurea 作為三藥合併治療的評估上，因當時 dapagliflozin 未獲 NICE 建議收載用作三藥合併治療^l，故重要比較品僅有 DPP-4 抑制劑。

^k 委員會聽聞臨床醫師表示大約 85% 病人是以 metformin 作為第二型糖尿病的起始治療（剩餘 15% 病人中則大多以 sulfonyleurea 作為起始治療），而後續經常選擇 sulfonyleurea 加入 metformin 用作雙重治療，對於不適用 sulfonyleurea 的病人（考量體重增加或低血糖），用以替代加入 metformin 治療的選擇包括 pioglitazone（TZD 類）、sitagliptin（DPP-4 抑制劑）及 dapagliflozin（SGLT-2 抑制劑），其中 DPP-4 抑制劑的使用逐步增加，而 pioglitazone 的使用因體重增加及安全性的考量逐步下降；前述治療方式亦可作為三藥合併治療或與 insulin 合併治療的治療選擇。委員會亦聽聞在選擇藥品用作三藥合併治療時，多數病人傾向加入第三個口服製劑，而非依 NICE 指引所建議開始注射 insulin，原因包括害怕低血糖、需要打針及對生活可能造成的影響（保有駕照、工作等）；委員會亦注意到 NICE 指引中對於 GLP-1 受體促效劑的使用建議是在很小或者特定的族群，如在雙重治療中建議用於無法使用其他數個口服治療選擇的病人，在三藥合併治療中建議用於高 BMI 值且有肥胖相關問題、insulin 治療對於工作具顯著影響或需要體重減輕效益的病人。

^l Canagliflozin 用作合併治療的 NICE 評估報告係於 2014 年 6 月 25 日公告（報告編號 TA315），當時針對 dapagliflozin 用作合併治療的 NICE 評估報告為 TA288（公告日期為 2013 年 6 月 26 日），係不建議收載 dapagliflozin 用作三藥合併治療；但值得注意的是，NICE 後已於 2016 年 11 月 23 日針對 dapagliflozin 用作三藥合併治療公告另一份評估報告（報告編號 TA418），給付建議已改為建議收載 dapagliflozin 與 metformin, sulfonyleurea 合併用作三藥合併治療。

- B. 在合併 canagliflozin, metformin 用作雙重治療的臨床效果上，基於前述臨床試驗及網絡統合分析結果，委員會結論為 canagliflozin 提供與其他降血糖藥品（包含重要比較品 DPP-4 抑制劑及 dapagliflozin）大致相當的血糖控制效果，且與 DPP-4 抑制劑相比可能提供更多的體重及血壓下降效果。
- C. 在合併 canagliflozin, sulfonylurea 用作雙重治療的臨床效果上，因英國嬌生公司未提交任何臨床資料，委員會結論為無法作出建議。
- D. 在合併 canagliflozin, metformin, sulfonylurea 用作三藥合併治療的臨床效果上，雖具有 canagliflozin 與 sitagliptin 直接比較的試驗資料，然僅選用較高劑量的 canagliflozin（300 毫克）；基於前述臨床試驗及網絡統合分析結果，委員會結論為 canagliflozin 與 DPP-4 抑制劑相比，具相當的血糖控制效果，而有更多的體重及血壓下降效果。
- E. 在合併 canagliflozin, metformin, pioglitazone 用作三藥合併治療的臨床效果上，雖無直接比較試驗，惟考量仍有小部份族群會使用 pioglitazone，基於既有安慰劑對照試驗及網絡統合分析結果，委員會結論為此治療組合具有臨床效果。
- F. 在合併 canagliflozin, insulin 治療的臨床效果上，委員會結論為雖然安慰劑對照試驗及網絡統合分析具有方法學上的限制，但其結果顯示 canagliflozin 與 DPP-4 抑制劑及 dapagliflozin 相比似乎些微更有效地降低 HbA1C 值及體重。
- G. 在不良事件方面，canagliflozin 對於低血糖及體重增加的風險與其他降血糖藥品相比相對較低，對於生殖道黴菌感染的風險與安慰劑相比雖然顯著較高，但多可藉由局部治療緩解且復發率低，而 CANVAS 安全性試驗尚在進行中；故委員會結論為 canagliflozin（100 毫克及 300 毫克）在短期治療中的不良事件是可處理的，但長期治療下的影響仍需要更多資料，特別是在心血管不良事件上。

3. 單一治療之實證資料與評議委員會結論

(1) 臨床試驗

NICE 評估團隊（the assessment group）納入評估的 2 項雙盲、隨機分派臨床試驗皆為安慰劑對照試驗，對於本案評估 canagliflozin 使用劑量為 100 毫克每日一次之相對療效助益有限，故本報告在此不多贅述。

(2) 網絡統合分析

在評估單一治療的範疇中未有 canagliflozin 與所有比較品的直接比較資料，故英國嬌生公司及 NICE 評估團隊皆有進行網絡統合分析；惟 NICE 評估團隊指出相關臨床試驗的納入標準未包含對 metformin 治療具禁忌症或無法耐受，故其研究對象與此部分評估範疇未盡相符。

本報告在此僅摘要 NICE 評估團隊所進行之網絡統合分析結果；其納入試驗期間為 24 至 26 週的安慰劑對照試驗，比較的藥品包括 canagliflozin (100 及 300 毫克)、dapagliflozin (10 毫克)、empagliflozin (10 及 25 毫克)、sulfonylurea、DPP-4 抑制劑 (linagliptin、sitagliptin、vildagliptin) 及 pioglitazone；分析結果如下：

- A. 相較於安慰劑，所有 SGLT-2 抑制劑對於 HbA1C 值及體重變化皆更為有效。
- B. 相較於 sitagliptin，對於 HbA1C 值變化，部分 SGLT-2 抑制劑更為有效 (canagliflozin 100 及 300 毫克；dapagliflozin)，部分則無差異 (empagliflozin 10 及 25 毫克)；所有 SGLT-2 抑制劑對於體重變化皆更為有效。
- C. 相較於 sulfonylurea，所有 SGLT-2 抑制劑對於 HbA1C 值變化皆無差異，對於體重變化則皆是更為有效。
- D. 相較於 pioglitazone，對於 HbA1C 值變化，部分 SGLT-2 抑制劑無差異 (canagliflozin 100 及 300 毫克；empagliflozin 25 毫克)，部分則效果較差 (dapagliflozin；empagliflozin 10 毫克)；所有 SGLT-2 抑制劑對於體重變化皆是更為有效。

(3) 評議委員會結論

- A. 委員會聽聞臨床醫師表示對於無法耐受 metformin 的病人 (約佔 5 至 15%)，最常被選用的治療藥品為 DPP-4 抑制劑及 sulfonylurea，有時候 pioglitazone 也是適用的，而 repaglinide 則鮮少被使用 (在威爾斯[Wales]近期 50 萬張處方中僅 4 張有開立 repaglinide)，但仍強調視個別病人情況做選擇是重要的，不存在有一體適用的治療選擇；綜上，委員會結論在評估單一治療的範疇中，最適當的比較品為 DPP-4 抑制劑、sulfonylurea 及 pioglitazone，但在臨床實務上最適當的比較品則因個別病人情況而異。
- B. 有關是否有證據顯示 SGLT-2 抑制劑之間存在療效差異，委員會聽聞臨床醫師表示尚無直接比較證據，委員會亦指出在網絡統合分析中，SGLT-2 抑制劑以 canagliflozin 及 empagliflozin 的較高劑量具最為顯著的療效差異，但認同在臨床試驗中的結果未必可在臨床實務中觀察到，因臨床試驗中一開始即是使用較高劑量，而在臨床實務上則需自低劑量開始調升，且委員會聽聞英國嬌生公司表示臨床實務上大部分病人是使用 canagliflozin 的較低劑量 (100 毫克)；綜上，委員會結論為無法自既有證據中決定 SGLT-2 抑制劑之間是否存在療效差異。
- C. 有關 SGLT-2 抑制劑相關不良事件，委員會聽聞臨床醫師表示有生殖道黴菌感染的疑慮，但多僅發生一次且情況不嚴重，而有關較為嚴重的不良事件 (如惡性腫瘤)，則尚無證據顯示 SGLT-2 抑制劑會增加此一風險 (但仍需要長期使用資料)；另有一位病人說明 SGLT-2 抑制劑的使用經驗，該位病人未經歷

任何不良事件，有被建議要多喝水以降低發生不良事件的風險，不過需要增加喝水頻率這點可能對部分的人造成不便；綜上，委員會結論為 SGLT-2 抑制劑的不良事件資料是可接受的。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 SMC 之公開網頁查獲一份與本品成分相同惟商品名不同之藥品評估報告 (canagliflozin, Invokana[®])，公告日期為 2014 年 6 月 9 日；Invokana[®] 於蘇格蘭境內亦上市有 100 毫克及 300 毫克等兩種含量規格，供臨床醫師依病人情形選用^m。

A. 給付建議

SMC 建議收載 canagliflozin 用於治療 18 歲以上之第二型糖尿病成年病人；當飲食及運動合併其他降血糖藥品 (包含 insulin) 仍未能有效控制血糖時，加入 canagliflozin 作為合併療法，惟僅限於下列情況：

- a. 與 metformin 合併用作雙重治療、
- b. 與 metformin 及標準治療 (standard of care) 合併用作三藥合併治療、
- c. 與 insulin 及標準治療合併使用。

B. 給付理由

當 canagliflozin 與不同降血糖藥品 (metformin、合併 metformin, sulfonylurea、合併 metformin, pioglitazone、insulin 併用/未併用其他降血糖藥品) 合併使用時，相較於安慰劑，canagliflozin 顯著更為有效地下降 HbA1C 值。當與 metformin 合併使用時，canagliflozin 不劣效於 sulfonylurea 及 DPP-4 抑制劑；當與 metformin, sulfonylurea 合併使用時，canagliflozin 不劣效於 DPP-4 抑制劑；且 canagliflozin 有降低體重及收縮壓的效果。

C. 相對療效證據摘要

a. 與 metformin 合併用作雙重治療

^m Invokana[®] 於 EMA 仿單刊載之建議起始劑量為 100 毫克每日一次，如病人可耐受此劑量而需較嚴格的血糖控制，且其 eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² 或 CrCl ≥ 60 mL/min，可考慮將劑量調升為 300 毫克每日一次。對於年齡 75 歲以上的病人、已知患有心血管疾病的病人、或對 canagliflozin 初始治療所導致的利尿作用具有風險的病人，在調升其劑量時應小心；對於有證據顯示其體液缺乏的病人，在開始使用 Invokana[®] 前建議先予矯正之。

此部分納入 2 項多中心、雙盲、第三期隨機對照試驗—CANTATA-SU 試驗 (3006 試驗) 及 CANTATA-D (3009 試驗)；由於此兩項試驗之相關資料已在本報告中摘要 PBAC 及 NICE 評估報告時加以說明，在此不多贅述。

b. 與 metformin 及標準治療 (standard of care) 合併用作三藥合併治療

此部分納入 3 項多中心、雙盲、第三期隨機對照試驗—CANTATA-D2 試驗 (3015 試驗)、CANTATA-MSU (3002 試驗) 及 CANTATA-MP 試驗 (3012 試驗)，前兩項試驗之背景治療藥品為 metformin, sulfonylurea，第三項試驗之背景治療藥品為 metformin, pioglitazone；此 3 項試驗之相關資料已在本報告中摘要 CADTH、PBAC 及 NICE 評估報告時略以說明，因 CANTATA-D2 試驗之試驗劑量為 canagliflozin 300 毫克每日一次，不同於本案評估劑量 (100 毫克每日一次)，而 CANTATA-MSU 試驗及 CANTATA-MP 試驗則為安慰劑對照試驗，故本報告基於此 3 項試驗對於本案評估 canagliflozin 使用劑量為 100 毫克每日一次之相對療效助益有限，並未摘要其試驗結果。

c. 與 insulin 及標準治療合併使用

此部分納入之試驗為進行中 CANVAS 試驗之 insulin 次試驗 (3008 試驗)；此項試驗之相關資料已在本報告中摘要 NICE 評估報告時略以說明，因屬安慰劑對照試驗，故本報告基於此項試驗對於本案評估 canagliflozin 使用劑量為 100 毫克每日一次之相對療效助益有限，並未摘要其試驗結果。

d. 網絡統合分析

依據英國治療指引及 SMC 現有給付建議，在廠商尋求給付的適應症下有許多降血糖藥品被認為是重要的比較品，其中 canagliflozin 僅與 sulfonylurea 或 DPP-4 抑制劑有作直接比較試驗；為進行經濟評估，嬌生公司提供 4 項網絡網絡統合分析，依市佔率及/或 SMC 給付狀態自各治療種類中擇一藥品進行分析，分別為 gliclazide、pioglitazone、sitagliptin、exenatide 及 dapagliflozin；結果如下：

I. 與 metformin 合併用作雙重治療—共納入 17 項試驗，比較品包含 gliclazide、pioglitazone、sitagliptin、exenatide 及 dapagliflozin，於第 52 週進行分析：

- (i) 在 HbA1C 方面，各治療藥品之間未見差異。
- (ii) 在體重方面，canagliflozin 兩個治療劑量與 exenatide 及 dapagliflozin 的效果相似，但較 gliclazide、pioglitazone 及 sitagliptin 下降的多。
- (iii) 在 BMI 方面，各治療藥品之間未見差異。
- (iv) 在收縮壓方面，canagliflozin 較 pioglitazone 及 sitagliptin 下降的多，而與 pioglitazone 的差異為劑量相關。

II. 與 metformin, sulfonylurea 合併用作三藥合併治療—共納入 9 項試驗，比較品包含 sitagliptin 及 exenatide，於第 26 週進行分析：

- (i) 在 HbA1C 及體重方面，canagliflozin 的效果與 sitagliptin 及 exenatide 相似。
- (ii) 在 BMI 及收縮壓方面，僅 sitagliptin 可進行比較，結果顯示 canagliflozin 的效果優於 sitagliptin。

III. 與 metformin, pioglitazone 合併用作三藥合併治療—共納入 2 項試驗，比較品包含 sitagliptin，於第 26 週進行分析：

- (i) 僅 HbA1C 及體重可進行比較，結果顯示兩者之間未見差異。

IV. 與 insulin 合併使用—共納入 14 項試驗，比較品包含 pioglitazone、sitagliptin、exenatide 及 dapagliflozin，於第 26 週進行分析：

- (i) 在 HbA1C 方面，各治療藥品之間未見差異。
- (ii) 在體重方面，各治療藥品之間有不同的結果。
- (iii) 在收縮壓方面，僅 exenatide 及 dapagliflozin 可進行比較，結果顯示未見差異。

D. 相對安全性證據摘要

- a. Canagliflozin 治療組發生不良事件的病人比例在前述 6 項試驗中是相似的（300 毫克為 63 至 77 %；100 毫克為 59 至 72 %），因不良事件導致退出試驗的病人比例是低的（2 至 8 %）。
- b. 除了 canagliflozin 在加入含有 sulfonylurea 或 insulin 為基礎的背景治療時，canagliflozin 治療組經歷低血糖事件的病人比例是低的。
- c. 可由 canagliflozin 作用機轉預測的不良事件，在 canagliflozin 治療組較常見於對照組，包括生殖道黴菌感染、泌尿道感染及與滲透性利尿相關之不良事件。
- d. 在查驗登記過程中，對於 canagliflozin 的心血管事件風險，曾以其第二期及第三期臨床試驗資料進行統合分析（meta-analysis），納入病人達 9,632 位，共計 10,383 病人一年（patient-year）（其中 6,888 年為 canagliflozin 治療組，3,495 年為對照組），結果顯示 canagliflozin 治療組相較於對照組，未增加重大心血管不良事件風險（HR [hazard ratio]= 0.95, 95 % CI= 0.70 to 1.37）。

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：第二型糖尿病成年病人 排除條件：無
Intervention	canagliflozin 100 mg 每日一次
Comparator	我國現有降血糖藥品
Outcome	主要療效指標為血糖控制，次要療效指標包含體重及血壓控制等
Study design	第三期隨機對照試驗、統合分析及系統性文獻回顧

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 7 月 28 日，以 (canagliflozin) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字「canagliflozin」後，僅查獲 1 篇 Cochrane Review[23]，此項研究是針對具有進展為第二型糖尿病風險的病人（葡萄糖耐受不良[impaired glucose tolerance]、空腹血糖異常[impaired fasting glucose]及/或 HbA1C 中度升高），探討 SGLT-2 抑制劑用以預防或延遲其進展為第二型糖尿病及相關併發症的效果，而非針對第二型糖尿病的治療，且此項研究最終因缺乏隨機對照試驗資料而未有結論，故本報告不在此摘要說明。

在 Pubmed 及 Embase 網頁，鍵入關鍵字「canagliflozin」並將研究設計限縮為「隨機對照試驗」、「統合分析」或「系統性文獻回顧」後，共分別查獲 116 及 212 筆資料；合併兩個資料庫所查獲的資料並去除重複後，剩餘 244 筆資料；經過逐筆閱讀標題與摘要，並去除文獻發表型態僅為研討會摘要（conference abstract）的資料後，針對本報告訂定的 PICOS—「canagliflozin 100mg 與我國現有降血糖藥品之相對療效比較」，共納入 4 篇隨機分派試驗文獻ⁿ [36-39]及 8 篇統合分析與系統性文獻回顧[40-47]做進一步摘要說明。

ⁿ 在文獻篩選過程中，另有發現研究組包含「canagliflozin 100 毫克每日一次」的其他隨機對照試驗，惟因皆為安慰劑對照試驗，故未做摘要說明，謹在此羅列試驗資訊供參：canagliflozin 作為單一治療(26 週及 52 週結果)[24, 25]、canagliflozin 與 sulphonylurea 合併治療[26]、canagliflozin

另外，在文獻篩選過程中發現有針對亞洲人（日本人）所進行的隨機分派試驗（惟皆為安慰劑對照試驗）[48-50]，亦有探討 canagliflozin 的療效及安全性是否具種族差異的研究[51-53]；惟綜覽其研究結果，未察見 canagliflozin 具有種族特異性的議題，故未在此摘要說明相關文獻。

再者，鑑於本報告所摘要之國外主要醫療科技評估組織之評估報告中，皆提及 canagliflozin 的長期安全性資料尚屬不足之情事，故在文獻搜尋過程中，有另行搜尋 CANVAS 試驗資訊，並查獲其試驗結果已於 2017 年 6 月由 Bruce Neal 等人發表於 *The New England journal of medicine* [54]，本報告將一併摘要說明。

綜上所述，有關電子資料庫相關文獻搜尋結果，在此共納入 13 篇文獻，將分為「有關 canagliflozin 與我國現有降血糖藥品之相對療效比較」及「有關 canagliflozin 之長期安全性資料」等兩部分做摘要說明：

A. 有關 canagliflozin 與我國現有降血糖藥品之相對療效比較

a. 隨機對照試驗

【Canagliflozin 作為單一治療】—比較品為 metformin

I. Julio Rosenstock 等人於 2016 年發表於 *Diabetes Care* 關於 canagliflozin 與 metformin 長效製劑（metformin extended-release, MET XR）合併使用作為第二型糖尿病初始治療的研究[36]，其主要研究假說為合併治療對於 HbA1C 值的下降效果顯著優於各個藥品之單一治療，而重要的次要研究假說包含 canagliflozin 100 毫克及 300 毫克作為單一治療時對於 HbA1C 值的下降效果不劣於 MET XR（預設的不劣性臨界值為 0.35 %）且對於體重的下降效果較 MET XR 大。

此為 26 週、雙盲、第三期的隨機對照試驗，納入條件為 18 至 75 歲、以飲食及運動仍未能有效控制血糖（ $7.5\% \leq \text{HbA1C 值} \leq 12.0\%$ ）且未接受降血糖藥品治療（從未接受治療或篩選前已停藥 ≥ 12 週）的第二型糖尿病病人；以篩選時測得之 HbA1C 值作分層（ $< 9.0\%$ 或 $\geq 9.0\%$ ），將 1,186 位受試者以 1:1:1:1 的比例隨機分派至使用合併 canagliflozin 100mg, MET XR (237 位)、合併 canagliflozin 300mg, MET XR(237 位)、canagliflozin 100mg(237 位)、canagliflozin

與 metformin, sulphonylurea 合併治療[27]、canagliflozin 與 metformin, pioglitazone 合併治療[28]、canagliflozin 與 metformin, sitagliptin 合併治療（canagliflozin 之初使劑量為 100 毫克，可於 6 週後調升為 300 毫克）[29]、canagliflozin 與 insulin 合併治療（併用或未併用其他降血糖藥品）[30]、canagliflozin 與腸泌素擬似物（incretin mimetic, 即 DPP-4 抑制劑或 GLP-1 受體促效劑）合併治療（併用或未併用其他降血糖藥品）[31]、canagliflozin 用於年邁（55 至 80 歲）之第二型糖尿病病人（26 週及 104 週結果）[32, 33]、canagliflozin 用於第三期慢性腎臟病（ $\text{eGFR} \geq 30$ 且 $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）之第二型糖尿病病人（26 週及 52 週結果）[34, 35]。

300mg (238 位)、MET XR (237 位)；主要療效指標為第 26 週時 HbA1C 值相較於基期的變化，次要療效指標包含第 26 週時空腹血糖值(fasting plasma glucose, FPG)、體重、空腹血脂肪及收縮壓相較於基期的變化、HbA1C 值下降至 < 7 % 的病人比例及安全性資料。

部分試驗結果摘要如下表，其中 canagliflozin 100 毫克對於 HbA1C 值的下降效果不劣於 MET XR (HbA1C 值分別較基期下降 1.37 % 及 1.30 %; $p=0.001$ for non-inferiority)，並較 MET XR 顯著下降更多體重 (體重分別較基期下降 2.8 kg 及 1.9 kg; $p=0.016$)；在不良事件發生率方面，與 SGLT-2 抑制作用相關不良事件 (如生殖道黴菌感染、滲透性利尿相關不良事件[多尿<pollakiuria>、頻尿<polyuria>]及體液缺乏相關不良事件[姿勢性暈眩、低血壓]) 的發生率在使用 canagliflozin 組較 MET XR 組高 (0.4 to 4.4 % 對比 0 to 0.8 %)，因不良事件導致退出試驗的比例在各研究組間為 1.3 至 3.0 %，低血糖的發生率在使用 canagliflozin 組為 3.0 至 5.5 %，在 MET XR 組為 4.6 %。

研究組別	<u>CANA</u> <u>100 mg,</u> <u>MET</u>	<u>CANA</u> <u>300 mg,</u> <u>MET</u>	CANA 100 mg	CANA 300mg	MET
療效指標					
HbA1C 值 (LS mean change from baseline)[%]	-1.77	-1.78	-1.37	-1.42	-1.30
LS mean difference vs. MET	-0.46 ($p=0.001$)	-0.48 ($p=0.001$)	-0.06 ($p^*=0.001$)	-0.11 ($p^*=0.001$)	
LS mean difference vs. CANA 100 mg	-0.40 ($p=0.001$)				
LS mean difference vs. CANA 300 mg		-0.36 ($p=0.001$)			
體重 (LS mean change from baseline)[kg]	-3.2	-3.9	-2.8	-3.7	-1.9
LS mean difference vs. MET	-1.2 ($p=0.001$)	-2.0 ($p=0.001$)	-0.9 ($p=0.016$)	-1.8 ($p=0.002$)	
收縮壓 (LS mean change from baseline)[mmHg]	-2.2	-1.7	-2.2	-2.4	-0.3
LS mean difference vs. MET	-1.9 [‡]	-1.3 [‡]			

CANA= canagliflozin; LS mean= least square mean。

* p -value for non-inferiority; ‡未達統計上顯著差異

【Canagliflozin 與 metformin 合併作為雙重治療】—比較品為 glimepiride 及 sitagliptin

II. CANTATA-SU 試驗—canagliflozin 相較於 glimepiride 用於無法單以 metformin 有效控制第二型糖尿病的病人，由 William T Cefalu 等人於 2013 年發表於

Lancet 關於第 52 週的研究結果[37]，後由 Lawrence A. Leiter 等人於 2015 年發表於 *Diabetes Care* 關於第 104 週的研究結果[38]。

III. CANTATA-D 試驗—canagliflozin 相較於安慰劑及 sitagliptin 用於無法單以 metformin 有效控制第二型糖尿病的病人，由 F. J. Lavallo-González 等人於 2013 年發表於 *Diabetologia* 關於第 52 週的研究結果[39]。

此 2 項試驗在本報告摘要 PBAC、NICE 及 SMC 評估報告中有所提及，在此，除提供更為詳盡的試驗資訊外，並額外報告 CANTATA-SU 試驗於第 104 週的研究結果供參考。

CANTATA-SU 試驗的結果顯示在主要雙盲期（第 52 週）時，canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果不劣於 glimepiride（LS mean difference= -0.01 % [95 % CI= -0.11 to 0.09]），並具有下降體重（-3.7 kg 對比 0.7 kg）和收縮壓（-3.3 mmHg 對比 0.2 mmHg）的效果；glimepiride 組及 canagliflozin 100 毫克組分別有 39 位（8 %）及 24 位（5 %）受試者發生嚴重不良事件，canagliflozin 100 毫克組相較於 glimepiride 組通報有較多生殖道黴菌感染事件（女性為 26 位[11 %] 對比 5 位[2 %]；男性為 17 位[7 %]對比 3 位[1 %]）、泌尿道感染事件（31 位[6 %] 對比 22 位[5 %]）及滲透性利尿相關不良事件（頻尿事件為 12 位[3 %]對比 1 位[<1 %]，多尿事件為 4 位[<1 %]對比 2 位[<1 %]）。而在延伸雙盲期（第 104 週）時，canagliflozin 100 毫克持續具有下降 HbA1C 值的效果，與 glimepiride 的差異值較第 52 週時增加（LS mean difference= -0.09 % [95 % CI= -0.20 to 0.01]），並持續具有下降體重（-3.6 kg 對比 0.8 kg）和收縮壓（-2.0 mmHg 對比 1.7 mmHg）的效果，低血糖風險亦較低（6.8 % 對比 40.9 %），且延伸至第 104 周的觀察未見額外安全性訊息。

CANTATA-D 試驗的結果顯示在第 26 週時，canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果顯著優於安慰劑（LS mean difference= -0.62% [95% CI= -0.76 to -0.48]），下降空腹血糖值、體重及收縮壓的效果亦顯著優於安慰劑（ $p < 0.001$ ）；而在第 52 週時，canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果不劣於 sitagliptin（LS mean difference= 0% [95% CI= -0.12 to 0.12]），下降空腹血糖值、體重及收縮壓的效果則顯著優於 sitagliptin（ $p < 0.001$ ）；整體不良事件發生率和因不良事件導致退出試驗的比例在 4 個研究組間相似，但以 canagliflozin 100 毫克較高；生殖道黴菌感染事件及滲透性利尿相關不良事件在 canagliflozin 組較高，但嚴重程度為輕至中度，且很少導致受試者因此退出試驗；低血糖事件發生率在 canagliflozin 組亦較高（canagliflozin 兩個劑量組為 6.8 %，sitagliptin 組為 4.1 %，安慰劑組為 2.7 %）。

〔臨床試驗之設計與病人資訊比較〕

試驗名稱	試驗設計	收納病人總數	收納病人分組治療與人數		主要納入條件
			試驗組治療	接受至少 1 劑治療 / 收納	
			對照組治療	接受至少 1 劑治療 / 收納	
CANTATA-SU [§] (NCT00968812)	第三期、157 個中心、19 個國家、隨機、雙盲、活性藥品對照試驗	1452	canagliflozin 100 mg QD	483/483	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 18 至 80 歲的第二型糖尿病病人 ✓ 血糖控制不良 (HbA1C 值為 7.0 % 至 9.5 %) ✓ 穩定使用 metformin 達 10 週以上 (每日劑量 ≥ 2000 毫克 [無法耐受較高劑量者，每日劑量可為 ≥ 1500 毫克])
			canagliflozin 300 mg QD	485/485	
			glimepiride QD (逐漸調升至 6 或 8 mg/day)	482/484	
CANTATA-D [¶] (NCT01106677)	第三期、169 個中心、22 個國家、隨機、雙盲、安慰劑及活性藥品對照試驗	1284	canagliflozin 100 mg QD	368/368	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 18 至 80 歲的第二型糖尿病病人 ✓ 血糖控制不良 (HbA1C 值為 7.0 % 至 10.5 %) ✓ 穩定使用 metformin 達 8 週以上 (每日劑量 ≥ 2000 毫克 [無法耐受較高劑量者，每日劑量可為 ≥ 1500 毫克])
			canagliflozin 300 mg QD	367/367	
			sitagliptin 100 mg QD	366/366	
			前 26 週 placebo，後 26 週轉換為 sitagliptin 100mg QD	183/183	

§CANTATA-SU 試驗期間為 2 週單盲、安慰劑導入期 (placebo run-in period) → 52 週主要雙盲期 (2009/8/28 至 2011/12/21) → 52 週延伸雙盲期；主要療效指標為第 52 週時 HbA1C 值與基期的差異，不劣性臨界值 (non-inferiority margin) 預設為 0.3 %，若不劣性成立，將進一步評估優越性；次要療效指標包括空腹血糖值、體重、血壓值及空腹血脂與基期的差異、HbA1C 值下降至目標值 (<7.0 % 或 <6.5 %) 的病人比例、低血糖事件及不良事件 (特別是泌尿道感染及生殖道感染事件)。

¶CANTATA-D 試驗期間為 2010/4 至 2012/8 (2 週單盲、安慰劑導入期 → 26 週安慰劑及活性藥品對照雙盲治療期 [period I] → 26 週活性藥品對照雙盲治療期 [period II] → 4 週追蹤期)；主要療效指標為第 26 週時 HbA1C 值與基期的差異，第 52 週時 HbA1C 值與基期的差異則列為重要的次要療效指標，此試驗主要假說為第 26 週時 canagliflozin 300 毫克下降 HbA1C 值的效果優於安慰劑，次要假說為第 26 週時 canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果優於安慰劑，以及第 52 週時 canagliflozin 300 毫克或兩個劑量皆不劣於 sitagliptin，不劣性臨界值預設為 0.3%，若不劣性成立，將進一步評估優越性；其他次要療效指標包括第 26 週及第 52 週時空腹血糖值、體重、收縮壓及空腹血脂與基期的差異、HbA1C 值下降至目標值 (<7.0%) 的病人比例、低血糖事件及不良事件 (特別是泌尿道感染及生殖道感染事件)。

〔 CANTATA-SU 試驗之第 52 週及第 104 週研究結果 〕

療效指標	研究組別 (分析時間)	Canagliflozin 100 mg		Canagliflozin 300 mg		Glimepiride	
		第 52 週	第 104 週	第 52 週	第 104 週	第 52 週	第 104 週
HbA1C 值 (%)	LS mean change from baseline	-0.82	-0.65	-0.93	-0.74	-0.81	-0.55
	LS mean difference vs. <i>glimepiride</i> (95 % CI)	-0.01 (-0.11 to 0.09)	-0.09 (-0.20 to 0.01)	-0.12 (-0.22 to -0.02)	-0.18 (-0.29 to -0.08)		
體重 (kg)	LS mean change from baseline	-3.7	-3.6	-4.0	-3.6	0.7	0.8
	LS mean difference vs. <i>glimepiride</i> (95 % CI)	-4.4 (-4.8 to -3.9)*	-4.3 (not reported)	-4.7 (-5.2 to -4.3)*	-4.4 (not reported)		
收縮壓 (mmHg)	LS mean change from baseline	-3.3	-2.0	-4.6	-3.1	0.2	1.7
	LS mean difference vs. <i>glimepiride</i> (95 % CI)	-3.5 (-4.9 to -2.1)	-3.7 (-5.2 to -2.3)	-4.8 (-6.2 to -3.4)	-4.8 (-6.2 to -3.4)		

LS mean= least square mean °

*p< 0.0001

〔 CANTATA-D 試驗之第 26 週及第 52 週研究結果 〕

療效指標	研究組別 (分析時間)	Canagliflozin 100 mg		Canagliflozin 300 mg		Sitagliptin 100 mg		Placebo/ sitagliptin 100 mg	
		第 26 週	第 52 週	第 26 週	第 52 週	第 26 週	第 52 週	第 26 週	第 52 週
HbA1C 值 (%)	LS mean change from baseline	-0.79	-0.73	-0.94	-0.88	-0.82	-0.73	-0.17	
	between treatment differences (LS mean [95 % CI])	vs. placebo -0.62 (-0.76 to -0.48)*	vs. sitagliptin 0.00 (-0.12 to 0.12)	vs. placebo -0.77 (-0.91 to -0.64)*	vs. sitagliptin -0.15 (-0.27 to -0.03)	vs. placebo -0.66 (-0.80 to -0.52)			
體重 (kg)	LS mean change from baseline	-3.3	-3.3	-3.6	-3.7	-1.1	-1.2	-1.1	
	between treatment differences (LS mean [95 % CI])	vs. placebo -2.2* (not reported)	vs. sitagliptin -2.1 [¶] (not reported)	vs. placebo -2.5* (not reported)	vs. sitagliptin -2.5 [¶] (not reported)	vs. placebo 0			
收縮壓 (mmHg)	LS mean change from baseline	-3.8	-3.5	-5.1	-4.7	-1.8	-0.7	1.5	
	between treatment differences (LS mean [95 % CI])	vs. placebo -5.4 (-7.3 to -3.4)*	vs. sitagliptin -2.9 (-4.5 to -1.3) [¶]	vs. placebo -6.6 (-8.5 to -4.7)*	vs. sitagliptin -4.0 (-5.6 to -2.4) [¶]	vs. placebo -3.3 (-5.3 to -1.4)			

LS mean= least square mean °

*p< 0.001 vs. placebo; [¶]p< 0.001 vs. sitagliptin

b. 統合分析及系統性文獻回顧

【SGLT-2 抑制劑之間相比】— monotherapy、dual therapy 及各線治療合併分析

- I. Deepson S Shyangdan 等人於 2015 年發表於 *BMJ open* 關於 SGLT-2 抑制劑之間相比的系統性文獻回顧及網絡統合分析[40]，研究族群為無法單獨以飲食及運動，或無法以 metformin 單一治療有效控制血糖的第二型糖尿病病人(意即探討 SGLT-2 抑制劑用作單一治療或雙重治療)；本報告在此僅擷取我國現有 SGLT-2 抑制劑之分析結果。

此篇研究於 MEDLINE 及 EMBASE 系統性搜尋 2005 年 1 月至 2015 年 1 月間的隨機對照試驗，納入旨在探討 SGLT-2 抑制劑用於無法單獨以飲食及運動，或無法以 metformin 單一治療有效控制血糖的第二型糖尿病病人，且試驗期間至少為 24 週者；最終共納入 13 項隨機對照試驗。

結果顯示：

- (i) 在用作單一治療時，HbA1C 值下降至 < 7 % 的病人比例在 canagliflozin 100 毫克、dapagliflozin 10 毫克與 empagliflozin 的兩個劑量 (10 及 25 毫克) 之間無統計上顯著差異；
 - (ii) Canagliflozin 100 毫克相較於 dapagliflozin 10 毫克與 empagliflozin 的兩個劑量(10 及 25 毫克)統計上顯著下降較多的 HbA1C 值(差值分別為 0.44% [95% CrI: 0.32 to 0.55]、0.29 % [95% CrI: 0.15 to 0.43]、0.17 % [95% CrI: 0.03 to 0.31]) 及較多的體重(差值分別為 1.37 kg [95% CrI: 0.92 to 1.83]、1.07 kg [95% CrI: 0.59 to 1.56]、0.85 kg [95% CrI: 0.37 to 1.33])；
 - (iii) Canagliflozin 100 毫克下降收縮壓的效果顯著多於 empagliflozin 10 毫克(差值為 2.56 mmHg [95% CrI: 0.30 to 4.57])，與 dapagliflozin 10 毫克與 empagliflozin 25 毫克則無顯著差異。
 - (iv) 另外，在用作雙重治療時，canagliflozin 100 毫克與 dapagliflozin 10 毫克在 HbA1C 值下降至 < 7 % 的病人比例上無顯著差異，但少於 empagliflozin 的兩個劑量 (10 及 25 毫克)，而對於 HbA1C 值、體重及收縮壓的下降效果則皆無差異。
 - (v) 此篇研究的結論為 SGLT-2 抑制劑之間少有臨床上顯著的差異，在作為單一治療時，canagliflozin 對於 HbA1C 值的下降效果最大，而 dapagliflozin 的下降效果最小，但在作為雙重治療時則無顯著差異。
- II. F. Zaccardi 等人於 2016 年發表於 *Diabetes, obesity & metabolism* 關於 SGLT-2 抑制劑之間相比的系統性文獻回顧及網絡統合分析[41]，未對於研究族群的背景治療有所設限(意即將 SGLT-2 抑制劑用於各線治療的結果合併分析)。

此篇研究納入 2015 年 11 月 3 日前所發表有關 canagliflozin (100 及 300 毫克)、dapagliflozin (5 及 10 毫克) 或 empagliflozin (10 及 25 毫克) 的隨機對照試驗資料 (研究期間 \geq 24 週); 最終共納入 38 項試驗 (23,997 位受試者),

結果顯示:

- (i) 相較於安慰劑, 所有 SGLT-2 抑制劑皆可顯著下降 HbA1C 值、空腹血糖值 (fasting plasma glucose, FPG)、體重、血壓 (數據詳如下表);
- (ii) 相較於安慰劑、dapagliflozin 10 毫克及 empagliflozin 10 毫克, canagliflozin 100 毫克增加發生低血糖的風險 (OR=1.5、1.5、1.4), 而在排除使用 insulin 或 sulfonylureas 的試驗資料所作的敏感性分析中, canagliflozin 100 毫克相較於 dapagliflozin 10 毫克仍增加發生低血糖的風險, 但所有 SGLT-2 抑制劑相較於安慰劑發生低血糖的風險則轉為無統計上顯著差異;
- (iii) 相較於安慰劑及 empagliflozin 25 毫克, dapagliflozin 10 毫克增加發生泌尿道感染的風險 (OR= 1.4、1.4);
- (iv) 相較於安慰劑, 所有 SGLT-2 抑制劑皆增加發生生殖道感染的風險 (OR= 4.2 to 5.6), SGLT-2 抑制劑之間無顯著差異;
- (v) 此篇研究的結論為 SGLT-2 抑制劑雖然會增加發生生殖道感染的風險, 但可有效改善第二型糖尿病的心血管代謝指標 (cardiometabolic markers), 不過尚需要長期研究資料以釐清此效益是否可帶來心血管併發症風險的降低。

	Plabebo vs. Cana 100mg	Plabebo vs. Dapa 10mg	Plabebo vs. Dapa 5mg	Plabebo vs. Empa 25mg	Plabebo vs. Empa 10mg
HbA1C 值*	0.76	0.66	0.56	0.66	0.60
(%)	(0.66, 0.86)	(0.58, 0.74)	(0.44, 0.67)	(0.56, 0.76)	(0.50, 0.70)
空腹血糖值*	1.60	1.38	1.12	1.48	1.34
(mmol/L)	(1.35, 1.85)	(1.19, 1.56)	(0.87, 1.37)	(1.27, 1.70)	(1.12, 1.56)
體重*	1.86	2.18	1.58	2.24	2.13
(kg)	(1.49, 2.23)	(1.90, 2.47)	(1.18, 1.99)	(1.91, 2.58)	(1.79, 2.47)
收縮壓*	3.89	3.01	2.84	3.66	3.33
(mmHg)	(2.88, 4.90)	(2.13, 3.89)	(1.54, 4.14)	(2.77, 4.54)	(2.41, 4.25)
低血糖 [§]	0.66	0.97	0.93	0.81	0.90
	(0.55, 0.78)	(0.82, 1.15)	(0.57, 1.52)	(0.65, 1.00)	(0.71, 1.14)
生殖道感染 [§]	0.19	0.18	0.23	0.24	0.24
	(0.14, 0.27)	(0.13, 0.25)	(0.15, 0.36)	(0.15, 0.36)	(0.16, 0.37)
泌尿道感染 [§]	0.82	0.74	0.90	1.03	0.92
	(0.63, 1.05)	(0.60, 0.91)	(0.63, 1.30)	(0.85, 1.26)	(0.74, 1.13)

Cana= canagliflozin; Dapa= dapagliflozin; Empa= empagliflozin。

*數值代表 mean difference (95 % CI); §數值代表 odds ratio (95% CI)。

註: **粗斜體**代表達統計上顯著差異。

【liraglutide 與不同 SGLT-2 抑制劑相比】— dual therapy 及 triple therapy

III. Maria Lorenzi 等人於 2017 年發表於 *Diabetes therapy* 關於 liraglutide 與 SGLT-2 抑制劑相比的網絡統合分析[42]，研究族群為無法以 metformin（單獨使用、與 sulfonylureas 合併使用、或與 thiazolidinediones 合併使用）有效控制血糖的第二型糖尿病病人。

此篇研究以系統性文獻回顧的方式搜尋 2014 年 10 月前發表有關 liraglutide（1.2 及 1.8 毫克）、canagliflozin（100 及 300 毫克）、empagliflozin（10 及 25 毫克）或 dapagliflozin（5 及 10 毫克）的隨機對照試驗資料，除安慰劑對照試驗外，亦納入以 sitagliptin（100 毫克）為對照組者；最終共納入 16 項隨機對照試驗，試驗期間為 12 至 52 週，試驗間的受試者基期特性及研究設計相似；

結果顯示：

- (i) 在下降 HbA1C 值及空腹血糖值的效果與 HbA1C 值下降至目標值 (< 7 % 或 ≤ 7 %) 的病人比例等 3 方面，liraglutide 的兩個劑量（特別是 1.8 毫克）大致在統計上顯著優於 SGLT-2 抑制劑；
- (ii) 在下降體重的效果方面，除了 canagliflozin 300 毫克顯著優於 liraglutide 1.2 毫克，liraglutide 與 SGLT-2 抑制劑大致相當；
- (iii) 在發生低血糖的風險方面，各治療組間則無差異；此篇研究的結論為 liraglutide 相較於 SGLT-2 抑制劑，可改善 HbA1C 值及空腹血糖值，對體重的影響相當，發生低血糖的風險則無差異。

另整理此項研究中 canagliflozin 100 毫克 liraglutide 兩個劑量相比的結果如下：

療效指標 比較藥品	Change from baseline between treatments (mean difference [95% CrI])			HbA1C 值下 降至目標值 的病人比例, OR [95% CrI]
	HbA1C 值 (%)	空腹血糖值 (mmol/dL)	體重(kg)	
Canagliflozin 100mg vs. liraglutide 1.2mg	0.37 (0.08 to 0.67), p< 0.05	0.35 (-0.13 to 0.83)	-0.46 (-1.19 to 0.27)	0.34 (0.20 to 0.64), p< 0.05
Canagliflozin 100mg vs. liraglutide 1.8mg	0.54 (0.24 to 0.84), p< 0.05	0.53 (0.04 to 1.01), p< 0.05	-0.15 (-0.83 to 0.59)	0.23 (0.13 to 0.42), p< 0.05

【25 個降血糖藥品相比】— add-on to metformin as dual therapy

IV.Elizabeth S. Mearns 等人於 2015 年發表於 *PLoS ONE* 關於不同降血糖藥品與 metformin 合併使用的網絡統合分析[43]，比較的藥品包括 alpha-glucosidase 抑制劑(miglitol、acarbose)、膽酸結合劑[bile acid sequestrants](colesevelam)、sulfonylureas 類藥品 (glibenclamide、gliclazide、glimepiride、glipizide)、meglitinide 類藥品 (repaglinide、nateglinide)、thiazolidinedione 類藥品 (rosiglitazone、pioglitazone)、DPP-4 抑制劑 (alogliptin、linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin)、SGLT-2 抑制劑 (canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin)、GLP-1 類似物 (exenatide、lixisenatide、liraglutide)、長效型基礎胰島素 (insulin glargine) 及複方製劑 (alogliptin/pioglitazone、empagliflozin/linagliptin)。

此篇研究以系統性文獻回顧的方式於 MEDLINE、CENTRAL、clinicaltrials.gov 及法規單位官網搜尋 2014 年 5 月前的隨機對照試驗資料，納入旨在探討不同降血糖藥品加入穩定使用 metformin (每日劑量 ≥ 1500 毫克或使用最大耐受劑量達 4 周以上) 後仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人者，比較藥品為美國 FDA (Food and Drug Administration) 或歐盟核准上市的藥品 (含非胰島素藥品及每日使用一次的長效基礎胰島素)；最終共納入 62 項隨機對照試驗 (32,185 位受試者)，試驗期間為 12 至 52 週；

結果顯示：

- (i) 所有藥品相較於安慰劑皆能顯著下降 HbA1C 值，但程度不一 (與基期相比，可較安慰劑多下降的範圍自 miglitol 的 0.43 % 到 glibenclamide 的 1.29 %)，然而若以美國 FDA 所採用臨床相對療效的不劣性臨界值 (0.3 至 0.4 %) 來看，則 colesevelam、nateglinide 及 miglitol 下降 HbA1C 值的效果相較於安慰劑未達臨床顯著差異，故這些藥品在作為附加治療的選擇上較不具吸引力；
- (ii) 另外，insulin glargine、sulfonylureas 類藥品及 nateglinide 相較於安慰劑，與發生低血糖風險增加有關 (RR [relative risk]= 4.00 to 11.67)。
- (iii) SGLT-2 抑制劑、GLP-1 類似物、miglitol、empagliflozin/linagliptin 複方製劑相較於安慰劑，可顯著下降體重 (下降範圍為 1.15 至 2.26 kg)，而 sulfonylureas 類藥品、thiazolidinedione 類藥品、repaglinide、insulin glargine 及 alogliptin/pioglitazone 複方製劑則造成體重增加 (增加範圍為 1.19 至 2.44 kg)；SGLT-2 抑制劑、empagliflozin/linagliptin 複方製劑、liraglutide 及 sitagliptin 可下降收縮壓 (下降範圍為 1.88 至 5.43 mmHg)；
- (iv) 未有任何藥品相較於安慰劑顯示增加泌尿道感染的風險，然而 SGLT-2 抑制劑與生殖道感染風險增加有關 (RR= 2.16 to 8.03)；此篇研究的結論為

加入不同降血糖藥品與 metformin 併用對 HbA1C 值、體重、收縮壓的控制及發生低血糖、泌尿道感染、生殖道感染的風險不一，這些差異會影響醫師在決定 metformin 附加治療時的選擇。

【13 個降血糖藥品相比】— add-on to metformin, sulphonylurea as triple therapy

V. E. S. Mearns 等人於 2015 年發表於 *Diabetic medicine* 關於不同降血糖藥品與 metformin 及 sulphonylurea (SU) 合併使用的網絡統合分析[44]，比較的藥品包括 alpha-glucosidase 抑制劑 (acarbose)、thiazolidinedione 類藥品 (pioglitazone、rosiglitazone)、DPP-4 抑制劑 (linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin)、SGLT-2 抑制劑 (canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin)、GLP-1 類似物 (exenatide、liraglutide)、insulin glargine。

此篇研究以系統性文獻回顧的方式於 MEDLINE、CENTRAL、clinicaltrials.gov 及法規單位官網搜尋 2014 年 5 月前發表的隨機對照試驗資料，納入旨在探討不同降血糖藥品加入穩定使用 metformin 及 SU (使用 metformin \geq 1500 mg 或最大可耐受劑量且 SU \geq 50 % 最大劑量達 3 週以上) 後仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病成年病人者；最終共納入 20 項隨機對照試驗，試驗期間為 16 至 52 週；

結果顯示：

- (i) 所有藥品相較於安慰劑/對照組皆可下降 HbA1C 值，儘管程度不一 (可多下降的範圍自 acarbose 的 0.6 % 到 liraglutide 的 1.20 %)；
- (ii) SGLT-2 抑制劑相較於安慰劑/對照組可下降體重 (下降範圍為 1.43 至 2.07 kg)，而 thiazolidinedione 類藥品、insulin glargine 及 sitagliptin 則造成體重增加 (增加範圍為 1.48 至 3.62 kg)；
- (iii) 相較於安慰劑/對照組、pioglitazone、insulin glargine 及 sitagliptin，SGLT-2 抑制劑、rosiglitazone 及 liraglutide 可下降收縮壓 (下降範圍為 2.41 至 8.88 mmHg)；
- (iv) insulin glargine、thiazolidinedione 類藥品、liraglutide、sitagliptin 及 canagliflozin 相較於安慰劑/對照組會增加發生低血糖的風險 (RR= 1.92 to 7.47)，其中 insulin glargine 及 rosiglitazone 相較於大部分的降血糖藥品會增加發生低血糖的風險 (RR= 2.81 to 7.47)；
- (v) 未有任何藥品增加泌尿道感染的風險，然而 canagliflozin 相較於安慰劑/對照組會增加生殖道感染的風險達 3.9 倍；
- (vi) 此篇研究的結論為加入這些降血糖藥品與 metformin, sulphonylurea 併用具有不同的療效及安全性結果，這些特性應在醫師選擇附加治療時納入考量。

【10 個降血糖藥品相比】— add-on to metformin, thiazolidinedione as triple therapy

VI.W. J. Saulsberry 等人於 2015 年發表於 *International journal of clinical practice* 關於不同降血糖藥品與 metformin 及 thiazolidinedione (TZD) 合併使用的網絡統合分析[45]，比較的藥品包括 sulfonylureas 類藥品 (glibenclamide、glimepiride)、DPP-4 抑制劑 (linagliptin、sitagliptin)、SGLT-2 抑制劑 (canagliflozin、empagliflozin)、GLP-1 類似物 (exenatide、liraglutide、dulaglutide、taspoglutide)。

此篇研究以系統性文獻回顧的方式於 MEDLINE 及 CENTRAL 搜尋 2015 年 1 月 8 日前發表的隨機對照試驗資料，納入旨在探討降血糖藥品加入穩定使用 metformin 及 TZD (使用 metformin \geq 1500 mg 且 TZD \geq 50 % 最大劑量達 4 週以上) 後仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人者；最終共納入 11 項隨機對照試驗 (5,353 位受試者)，試驗期間為 24 至 54 週；

結果顯示：

- (i) 所有藥品相較於安慰劑皆能顯著下降 HbA1C 值 (與基值相比，可較安慰劑多下降的範圍為 0.55 至 1.17 %)；
- (ii) 在體重方面，相較於安慰劑，sulfonylureas 類藥品與體重增加有關 (增加範圍為 3.31 至 7.29 kg)，而 SGLT-2 抑制劑及 GLP-1 類似物與體重下降有關 (下降範圍分別為 2.08 至 2.95 kg 及 1.53 至 2.20 kg)，sitagliptin 則無影響；
- (iii) 在收縮壓方面，相較於安慰劑，GLP-1 類似物及 canagliflozin 可下降收縮壓 (下降範圍為 2.39 至 5.05 mmHg)；
- (iv) 在發生低血糖的風險方面，相較於安慰劑，dulaglutide、exenatide 及 glimepiride 與風險增加有關 (RR= 2.65 to 6.17)；
- (v) 在泌尿道及生殖道感染方面，既有資料中未發現任何藥品相較於安慰劑的風險較高 (前者可納入分析的藥品僅有 canagliflozin、dulaglutide、exenatide、sitagliptin，後者則僅有 1 項 canagliflozin 試驗報告生殖道感染的結果[canagliflozin 組為 9 件，安慰劑組為 0 件; RR= 10.0; 95 % CI= 0.53 to 100.0])；
- (vi) 此篇研究的結論為所有納入評估的降血糖藥品皆可降低 HbA1C 值，儘管程度不一，不過這些藥品對於體重、收縮壓控制及低血糖風險等方面有不同結果，故在選擇藥品時應考量病人特性。

【8 類降血糖藥品相比】— as triple therapy

VII. Crystal Man Ying Lee 等人於 2016 年發表於 *Diabetes Research and Clinical Practice* 關於三藥合併治療用於第二型糖尿病的網絡統合分析[46]，比較的藥

品包括 alpha-glucosidase 抑制劑、sulfonylureas 類藥品、meglitinide 類藥品、thiazolidinedione 類藥品、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑、GLP-1 受體促效劑、insulin。

此篇研究於 PubMed 及 Cochrane Library 搜尋 2015 年 4 月 8 日前發表的隨機對照試驗資料，試驗須包含其中一個研究組為三藥合併治療，並須報告兩個研究組對下降 HbA1C 值的效果差異；最終共納入 40 項隨機對照試驗（15,182 位受試者），試驗期間為 20 至 54 週；

結果顯示：

- (i) 除了 alpha-glucosidase 抑制劑和 meglitinide 類藥品外，其餘六類藥品相較於在雙重治療中加入安慰劑或者不加入其他藥品皆可顯著下降 HbA1C 值(可多下降的範圍自 DPP-4 抑制劑的 0.56 % 到 thiazolidinedione 類藥品的 0.94 %)；
- (ii) 而在此六類藥品中，相較於在雙重治療中加入安慰劑或者不加入其他藥品，加入 sulfonylureas 類藥品、thiazolidinedione 類藥品及 insulin 會造成體重增加，加入 SGLT-2 抑制劑及 GLP-1 受體促效劑則可下降體重；
- (iii) 此外，相較於在雙重治療中加入安慰劑或者不加入其他藥品，thiazolidinedione 類藥品、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑、GLP-1 受體促效劑及 insulin 等五類藥品與發生低血糖的風險增加有關；
- (iv) 此篇研究的結論認為整體來說不同三藥合併治療的組合對於血糖控制的效果相似，但在不良事件資料有一些差異，此項研究提供 HbA1C 值、體重和低血糖方面的比較數據供參考。

【4 類降血糖藥品相比】— add-on to basal insulin

VIII. D. Raccach 等人於 2017 年發表於 *Diabetes and Metabolism* 關於不同降血糖藥品與基礎胰島素 (basal insulin) 合併使用的系統性文獻回顧[47]，比較的藥品包括快速作用型胰島素 (rapid-acting insulin, RAI)、GLP-1 受體促效劑、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑。

此篇系統性文獻回顧於 MEDLINE、EMBASE 及 EBSCOhost 搜尋英文文獻，評估的指標包括 HbA1C 值、空腹血糖值、飯後血糖值 (postprandial plasma glucose, PPG) 及體重的變化與安全性資料；最終共納入 88 篇文獻，

結果顯示：

- (i) 所有藥品皆可下降 HbA1C 值及空腹血糖值，而有關無法以基礎胰島素有效控制血糖的病人來說最重要的指標—飯後血糖值，則以 RAI 及 GLP-1 受體促效劑的下降效果最為顯著；
- (ii) GLP-1 受體促效劑及 SGLT-2 抑制劑觀察到有下降體重的效益；然而因此篇研究僅納入英文文獻，恐有出版偏差 (publication bias) 的疑慮，而各篇文獻中不同的研究設計及合併藥品亦限制了各研究間的比較；此篇研究的結論支持這些降血糖藥品與基礎胰島素 (basal) 併用的效果，但應以個別病人為基礎將體重增加、便利性/順從性、不良事件 (特別是低血糖) 等其他因素納入考量，以最佳化病人的治療結果。

B. 有關 canagliflozin 之長期安全性資料

Bruce Neal 等人於 2017 年發表於 *The New England journal of medicine* 關於 CANVAS 計畫的結果[54]，報告 canagliflozin 用於具心血管疾病病史或高心血管疾病風險的第二型糖尿病病人之心血管、腎臟及安全性結果。

CANVAS 計畫整合 2 項隨機對照試驗的結果 (CANVAS 試驗及 CANVAS-R 試驗)，共收納 10,142 位高心血管風險的第二型糖尿病病人，受試者隨機分派至使用 canagliflozin 或安慰劑，平均追蹤時間為 188.2 週，主要療效指標為由心血管疾病死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中風所組成之複合性指標；

在結果部分，

- a. 受試者的平均年齡為 63.3 歲，35.8 % 為女性，平均糖尿病罹病時間為 13.5 年，65.6 % 具有心血管疾病病史，eGFR 平均值為 76.5 mL/min/1.73 m²，69.8 % 為正常白蛋白尿 (normalalbuminuria)；
- b. 主要療效指標在 canagliflozin 組的發生比例較安慰劑組低 (每千病人一年有 26.9 位對比 31.5 位發生事件；HR= 0.86; 95% CI= 0.75 to 0.97; p< 0.001 for non-inferiority [預設臨界值為 1.3]; p= 0.02 for superiority)；雖然以研究假說的檢驗次序來看，腎臟指標的研究結果不具統計上顯著性，但以對於白蛋白尿 (albuminuria) 惡化的影響 (HR= 0.73; 95 % CI= 0.67 to 0.79)，以及由持續檢測到 eGFR 下降 40 %、需要腎臟替代療法 (renal-replacement therapy [透析或腎臟移植]) 或腎因性死亡 (death from renal causes) 所組成之複合性指標的結果 (HR= 0.60; 95% CI= 0.47 to 0.77) 來看，canagliflozin 的治療可能是具有效益的；
- c. 不良事件方面與先前報告與 canagliflozin 相關的風險一致 (包括滲透性利尿、體液缺乏、男性及女性生殖感染)，除了在此試驗觀察到 canagliflozin 的治療增加截肢的風險 (每千病人一年有 6.3 位對比 3.4 位發生事件；HR= 1.97; 95% CI= 1.41 to 2.75)，71 % 受試者的截肢位置是在腳趾或蹠骨 (metatarsal)；

- d. 此篇文獻的結論為對於具有高心血管風險的第二型糖尿病病人而言，canagliflozin 的治療相較於安慰劑可降低心血管事件的風險，但會增加截肢的風險，主要位置是在腳趾或蹠骨。

(五) 建議者提供之資料 (療效部分)

1. 健保給付規定部分，本案建議者 (台田藥品股份有限公司) 建議本案藥品 canagliflozin 之給付規定同現行糖尿病用藥之給付規定，並比照其他 SGLT-2 抑制劑，另規定使用條件為「每日限處方 1 粒」。
2. 參考品部分，依據建議者之送審資料，係預估 canagliflozin 將取代現有 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑，並建議以 dapagliflozin、empagliflozin 及 sitagliptin 作為參考品。
3. 療效實證資料部分，建議者提供 2 篇有關 canagliflozin 與 metformin 合併使用作為雙重治療之隨機對照試驗文獻[37, 39]、2 篇有關 canagliflozin 分別與 metformin, sulphylurea 或 metformin, thiazolidinedione 合併使用作為三藥合併治療之隨機對照試驗文獻[27, 28]、1 篇有關不同 SGLT-2 抑制劑相比之統合分析與系統性文獻回顧[40]、1 篇 canagliflozin 用於中度腎功能不全之第二型糖尿病病人之隨機對照試驗文獻[34]作為佐證；基於前述文獻資料皆已在本報告「電子資料庫相關文獻」一節中討論，在此不多贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 canagliflozin 之 ATC 分類碼為 A10BK02，ATC 分類碼前五碼同屬「A10BK」(為 SGLT-2 抑制劑)之藥品成分另有 dapagliflozin 及 empagliflozin，皆已於我國上市並取得健保給付，雖未有 SGLT-2 抑制劑之間直接比較試驗，但查有間接比較分析的研究；另考量 canagliflozin 100 毫克每日一次作為雙重治療時與 glimepiride 及 sitagliptin 具有直接比較試驗資料；因此，本報告認為 dapagliflozin、empagliflozin、glimepiride 及 sitagliptin 可為本案藥品 canagliflozin 之療效參考品。

本案藥品 canagliflozin 作為單一治療時雖與 metformin 具有直接比較試驗，惟考量健保給付規定及國內外治療指引皆建議 metformin 為口服降血糖藥品之首選，僅在病人對於 metformin 具禁忌症或無法耐受時方建議使用其他降血糖藥品，故本報告不認為 metformin 可作為本案藥品 canagliflozin 之合適參考品。

另外，綜合參考健保給付規定、國內外治療指引及間接比較分析之研究結果，本報告認為除 glimepiride 之其他 sulfonylureas 類藥品、除 sitagliptin 之其他 DPP-4 抑制劑及、thiazolidinediones 類藥品、GLP-1 受體促效劑等具有相似適應症並取得健保給付之藥品，亦可為本案藥品 canagliflozin 之次要療效參考品。

(二) 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

1. CADTH/pCODR (加拿大)

依據 CADTH 於 2015 年 1 月 15 日公布之評估報告，建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，如符合下列臨床情境及條件：

【臨床情境 (clinical criterion)】

當合併 metformin, sulfonylurea 治療仍未能有效控制血糖，且 insulin 非其治療選項時，加入 canagliflozin 與 metformin, sulfonylurea 共同治療。

【條件 (condition)】

Canagliflozin 的藥品計劃費用不應超過 DPP-4 抑制劑。

2. PBAC (澳洲)

依據 PBAC 於 2013 年 7 月公布之評估報告，建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，與 metformin 或 sulfonylurea 合併作為雙重治療 (dual therapy)，且係用於第三線治療—意即當病人的血糖無法藉由合併 metformin, sulfonylurea 治療有效控制時，SGLT-2 抑制劑可與 DPP-4 抑制劑、thiazolidinedione、GLP-1 受體促效劑共同作為與 metformin 或 sulfonylurea 合併使用的治療選擇。

3. NICE (英國)

依據 NICE 於 2014 年 6 月 25 日(報告編號 TA315)及 2016 年 5 月 25 日(報告編號 TA390)公布之評估報告，建議收載 canagliflozin 用於治療第二型糖尿病，方式包括：

合併治療 (TA315)	(1) 與 metformin 合併用作雙重治療，限用下列情形之一的病人： <ul style="list-style-type: none"> - 對 sulfonylurea 治療具禁忌症或無法耐受 - 對低血糖或低血糖造成之後果具顯著風險
	(2) 與 <u>metformin, sulfonylurea</u> 或 <u>metformin, thiazolidinedione</u> 合併用作三藥合併治療
	(3) 與 insulin 合併使用 (無論有無使用其他降血糖藥品)
單一治療	限用於對 metformin 治療具禁忌症或無法耐受，且不適用

(TA390) sulfonylurea 或 thiazolidinedione 的病人，供其作為 DPP-4 抑制劑的另一治療選擇

4. SMC (蘇格蘭)

依據 SMC 於 2014 年 6 月 9 日公布之評估報告，建議收載 canagliflozin 用於治療 18 歲以上之第二型糖尿病成年病人；當飲食及運動合併其他降血糖藥品(包含 insulin) 仍未能有效控制血糖時，加入 canagliflozin 作為合併療法，惟僅限於下列情況：

- (1) 與 metformin 合併用作雙重治療、
- (2) 與 metformin 及標準治療 (standard of care) 合併用作三藥合併治療、
- (3) 與 insulin 及標準治療合併使用。

(三) 相對臨床療效及安全性

1. 有關 canagliflozin 與我國現有降血糖藥品之相對療效比較

(1) 隨機對照試驗

在 1 項 canagliflozin 用作單一治療的隨機對照試驗中，有將 canagliflozin 與 metformin 相比的結果列為次要療效指標，試驗結果顯示 canagliflozin 100 毫克對於 HbA1C 值的下降效果不劣於 metformin 長效製劑(HbA1C 值變化分別為 -1.37% 及 -1.30% ; p = 0.001 for non-inferiority)，另較 metformin 長效製劑顯著下降更多體重 (體重變化分別為 -2.8 kg 及 -1.9 kg; p= 0.016)。

在 2 項 canagliflozin 用作雙重治療的隨機對照試驗中，canagliflozin 有分別與 glimepiride (CANTATA-SU 試驗；第 52 週及第 104 週分析) 及 sitagliptin (CANTATA-D 試驗；第 52 週分析) 進行直接比較。CANTATA-SU 試驗的結果顯示在主要雙盲期 (第 52 週) 時，canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果不劣於 glimepiride (LS mean difference= -0.01% [95% CI= -0.11 to 0.09])，而在延伸雙盲期 (第 104 週) 時，canagliflozin 100 毫克持續具有下降 HbA1C 值的效果，且與 glimepiride 的差異值較第 52 週時增加 (LS mean difference= -0.09% [95% CI= -0.20 to 0.01])。CANTATA-D 試驗的結果顯示在第 52 週時，canagliflozin 100 毫克下降 HbA1C 值的效果不劣於 sitagliptin (LS mean difference= 0% [95% CI= -0.12 to 0.12])，下降空腹血糖值、體重及收縮壓的效果則顯著優於 sitagliptin (p< 0.001)。

(2) 統合分析及系統性文獻回顧

在 2 項 SGLT-2 抑制劑之間相比的系統性文獻回顧及網絡統合分析中，無論是將 SGLT-2 抑制劑用作單一治療或雙重治療分別探討，或將 SGLT-2 抑制劑用於各線治療的結果合併分析，其結果皆顯示 canagliflozin 100 毫克與 dapagliflozin (10 毫克)、empagliflozin (10、25 毫克) 對血糖、血壓及體重的控制效果大致相當。

在 1 項 liraglutide 與不同 SGLT-2 抑制劑相比的系統性文獻回顧及網絡統合分析中，將比較藥品用作雙重治療及三藥合併治療的結果合併分析，其結果顯示 liraglutide (1.2、1.8 毫克) 相較於 SGLT-2 抑制劑 (canagliflozin 100 毫克、dapagliflozin [5、10 毫克]、empagliflozin [10、25 毫克])，可改善 HbA1C 值及空腹血糖值，對體重的影響相當，發生低血糖的風險則無差異。

在 5 項不同降血糖藥品用作雙重治療、三藥合併治療或與基礎胰島素併用相比的系統性文獻回顧及網絡統合分析中，其結果大致顯示所有納入評估的降血糖藥品可程度不一地降低 HbA1C 值，但這些藥品對於體重、血壓的影響與造成低血糖與其他不良事件的風險不一，臨床上需依個別病人的情形做治療選擇；其中本案藥品 canagliflozin 具有降低血糖、血壓及體重的效果，發生低血糖的風險與安慰劑相比為無差異或增加 (各研究結果不盡相同)，但可能增加生殖道感染的風險。

2. 有關 canagliflozin 之長期安全性資料

在整合 2 項隨機對照試驗結果 (CANVAS 試驗及 CANVAS-R 試驗) 的 CANVAS 計畫中，報告了 canagliflozin 用於具心血管疾病病史或高心血管疾病風險的第二型糖尿病病人之心血管、腎臟及安全性結果，共收納 10,142 位受試者，平均追蹤時間為 188.2 週，主要療效指標為由心血管疾病死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中風所組成之複合性指標；試驗結果顯示 canagliflozin 的治療相較於安慰劑可降低心血管事件的風險 (每千病人一年有 26.9 位對比 31.5 位發生事件；HR= 0.86; 95% CI= 0.75 to 0.97; $p < 0.001$ for non-inferiority; $p = 0.02$ for superiority)，但會增加截肢的風險 (每千病人一年發生 6.3 位對比 3.4 位；HR= 1.97; 95% CI= 1.41 to 2.75)，主要位置是在腳趾或蹠骨。

(四) 醫療倫理

無系統性的文獻資料可供參考。

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)	於 2015 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 6 月及 2016 年 5 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 5 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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 (加拿大)

經搜索於加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 查獲一份醫療科技評估報告與本案藥品成分相同但商品名不同 (Invokana®)[18]，CDEC 於 2015 年 1 月建議收載 canagliflozin(以下簡稱本品)用於第二型糖尿病，其給付規範如下：1) 當病患使用 metformin 及 sulfonylurea 仍血糖控制不佳，且暫不考慮 insulin 治療時，可以加入本品作為三合治療 (triple therapy)使用。2) 其藥物費用不應超過 DPP-4 抑制劑。原因如下：1)兩篇隨機臨床試驗均呈現本品與安慰劑和 sitagliptin 相比在血糖控制、減輕體重、及降低收縮壓均有較好的效果。2) 廠商所送的價格於 100mg 或 300mg 均為加幣\$2.62，本品和 sitagliptin 相比，

價格較低且有較高的 QALY。其 ICUR (Incremental cost-utility ratio) 值為加幣 \$35,150/QALY。

2. PBAC (澳洲)

經搜索澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 查獲一份醫療科技評估報告與本案藥品成分相同但商品名不同 (Invokana®)[19]，PBAC 於 2013 年 7 月建議收載本品用於第二型糖尿病，給付規定為使用第一線治療 metformin 或 sulfonylurea 及第二線治療 metformin 和 sulfonylurea，且 HbA1c 仍高於 7% 之患者，則可選擇第三線治療使用合併 SGLT2 (包括本品) 或下列藥物作雙重治療 (double therapy)：、DPP-4 抑制劑、thiazolidinedione、GLP-1。PBAC 目前尚未給付本品使用單方治療 (monotherapy)，或與 DPP-4 抑制劑、thiazolidinedione、GLP-1 等藥品作雙重治療，或與 metformin 及 sulfonylurea 做三合治療。

建議者提供最低成本分析 (cost minimization analysis) 比較本品 300mg 與 sitagliptin 100mg。此分析不包括藥品的副作用費用。PBAC 建議由於本品引起副作用生殖器黴菌性感染 (genital mycotic infections) 的機率比使用 sitagliptin 高，因此所降低的醫療費用支出會較不顯著。因為副作用而增加的費用還包括監控、回診及黴菌感染治療。PBAC 認為，將本品列為第三線治療將不會對澳洲健保醫療費用支出造成影響；為了監控實際使用不超出第三線的限制，PBAC 建議對所有 PBS 給付的 SGLT-2 抑制劑簽訂相同的風險分擔協定。

3. NICE (英國)

經搜索於英國國家健康及卓越研究院 (NICE) 查獲兩份醫療科技評估報告與本案藥品成分相同但商品名不同 (Invokana®)[20]，NICE 於 2014 年 6 月公佈委員會建議收載本品用於第二型糖尿病，給付規定如下：1) 雙重治療：當病患不適用 (有顯著的低血糖風險) 或無法耐受 sulfonylurea 時，本品與 metformin 合併治療第二型糖尿病。2) 三合治療：本品與 metformin 和 sulfonylurea 或與 metformin 和 thiazolidinedione 合併治療。3) 本品單獨或偕同其他糖尿病用藥與 insulin 合併治療。

廠商提供的經濟模型結果如下：1) 雙重治療：本品 100mg 和 metformin vs. sulfonylurea 和 metformin，ICER 值為 £1,537/QALY；本品 100mg 和 metformin vs. DPP-4 抑制劑和 metformin，ICER 值為 £97/QALY；本品 100mg 和 metformin vs. dapagliflozin 和 metformin，ICER 值為 £2,993/QALY；本品 100mg 和 metformin vs. GLP-1 和 metformin 療效較差 QALYs (-0.048)，費用較少 (-£2424)；本品 100mg 和 metformin 比 pioglitazone 和 metformin 不具成本效益，療效較差 QALYs (-0.159)，費用較高 (£2833)。2) 雙重治療：本品 300mg 和 metformin vs. sulfonylurea

和 metformin，ICER 值為£4,899/QALY；本品 300mg 和 metformin vs. DPP-4 抑制劑和 metformin，ICER 值為£18,349/QALY；本品 300mg 和 metformin vs. dapagliflozin 和 metformin，ICER 值為£21,626/QALY；本品 300mg 和 metformin vs. GLP-1 和 metformin，ICER 值為£76,214/QALY；本品 300mg 和 metformin 比 pioglitazone 和 metformin 不具成本效益，療效較差 QALYs (-0.141)，費用較高 (£3353)。3) 三合治療：本品 100mg 和 metformin 和 sulfonylurea 比. DPP-4 抑制劑和 metformin 和 sulfonylurea 具有成本效益，療效較好 QALYs (0.016)，費用較少(-£42)；本品 100mg 和 metformin 和 sulfonylurea 比. GLP-1 抑制劑和 metformin 和 sulfonylurea 具有成本效益，療效較好 QALYs (0.001)，費用較少(-£1297)；本品 100mg 和 thiazolidinedione 和 sulfonylurea vs. DPP-4 抑制劑和 thiazolidinedione 和 sulfonylurea，ICER 值為£1,095/QALY；4) 三合治療：本品 300mg 和 metformin 和 sulfonylurea vs. DPP-4 抑制劑和 metformin 和 sulfonylurea，ICER 值為£13,287/QALY；本品 300mg 和 metformin 和 sulfonylurea 比. GLP-1 抑制劑和 metformin 和 sulfonylurea 具有成本效益，療效較好 QALYs (0.004)，費用較少 (-£685)；本品 300mg 和 thiazolidinedione 和 sulfonylurea vs. DPP-4 抑制劑和 thiazolidinedione 和 sulfonylurea，ICER 值為£21,430/QALY

經濟評估方面委員會認為 HbA1c 的數值改變為影響成本效益的關鍵，本品 (100mg 及 300mg) 不論與 metformin 併用 (雙重療法)、與 metformin 和 sulfonylurea 或 thiazolidinedione 併用(三合療法)、或與 insulin 併用皆符合成本效益。

NICE 於 2016 年 5 月公布第二次的評估報告[21]，當病患同時合併飲食及運動仍無法有效控制血糖，且對於 metformin 有禁忌症或無法耐受，可使用本品、dapagliflozin、empagliflozin 作為單方治療，但僅限於 pioglitazone、sulfonylureas 不適用時。本品及其他 SGLT2 與 pioglitazone 相比時，ICER 值>£52,400/QALY；本品及其他 SGLT2 與 sulfonylurea 相比時，ICER 值>£71,000/QALY；本品及其他 SGLT2 與 DPP-4 抑制劑相比時，ICER 值為£3,600- £29,300/QALY。整體而言，BMI 的數值改變為影響成本效益的關鍵。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

經搜索蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 查獲一份醫療科技評估報告與本案藥品成分相同但商品名不同 (Invokana®)[22]，SMC 於 2014 年 5 月建議收載本品用於第二型糖尿病。給付規定如下：1) 本品與 metformin 雙重治療。2) 本品與 metformin 及其他口服降血糖藥三合治療。3) 本品與 insulin 雙重治療或佐以其他標準治療。

建議者做了以下成本效用 (cost utility)分析；雙重療法中合併 metformin，本品與 pioglitazone，sulfonylureas，DPP-4 抑制劑 (sitagliptin)，dapagliflozin，和 GLP-1 (exenatide) 比較。三合療法中與 metformin 和 sulfonylurea 或 thiazolidinedione 併用，本品與 DPP-4 抑制劑 (sitagliptin) 比較，其中在與 metformin 和 sulfonylurea 併用中，本品和 GLP-1 (exenatide)及長效 insulin 做比較。建議者用微模擬 (micro simulation) 模型，每一周期為一年，共 40 年。八個健康狀況分別為：無副作用、慢性腎臟疾病、神經病變 (neuropathy)、視網膜病變 (retinopathy)、及微小血管病變 (如中風、心肌梗塞、心衰竭。) 主要的臨床證據來自網絡統合分析 (network meta analysis。) 儘管模型中有些不確定性，諸如利用短期的臨床療效去推測長期的臨床療效，模型中仍展現出本品的經濟價值。

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/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

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

Population	Diabetes
Intervention	Canagliflozin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 7 月 17 日，以 diabetes，canagliflozin，cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

根據經濟評估，單方治療中，NICE 提出本品與 sulfonylureas 或 pioglitazone

相比不具有成本效益，但是與 DPP-4 抑制劑相比具有成本效益。英國、愛爾蘭、法國、比利時、瑞典、挪威、西班牙、葡萄牙、斯洛伐克和捷克國家均表示雙重治療與 metformin 合併時，本品與 sitagliptin 相比具成本效益。愛爾蘭、比利時、瑞典、挪威、波蘭、和捷克國家均表示雙重治療與 sulfonylureas 合併時，本品與 sitagliptin 相比具成本效益。英國、愛爾蘭、法國、比利時、挪威、西班牙、葡萄牙、斯洛伐克、捷克、加拿大、和巴西國家均表示三合治療與 metformin 及 sulfonylurea 合併時，本品與 sitagliptin 相比具成本效益。[55]

使用英國國民健康局觀點，利用 ECHO-T2DM 經濟模型評估本品 (100 或 300mg)、dapagliflozin (10mg)、empagliflozin (25mg) 單方治療的成本效益。模型評估時間為 40 年，資料來源為 26 周的網絡統合分析。本品 100mg 的成本效益比 dapagliflozin、empagliflozin 好。本品 300mg vs. dapagliflozin 的 ICER 值為 £9,429/QALY；本品 300mg vs. empagliflozin 的 ICER 值為 £13,491/QALY[56]。

Lopez et al. 針對使用 26 週本品、dapagliflozin 或 empagliflozin 的第二型糖尿病患者，探討經安慰劑調整後每下降 1% HbA1C 的花費。利用美國 FDA 核准仿單的臨床試驗評估血糖控制不良的糖尿病病人於單方 SGLT-2、複方 (合併 metformin)、三合 (合併 metformin, sulfonylurea) 的效用。藥費則由美國的線上版紅書 (Red Book) 提供。本品 100mg 或 300mg，dapagliflozin 5mg 或 10mg，和 empagliflozin 10mg 或 25mg 均為美金 \$11.43 元，並假設每下降 1% HbA1c 為一次效用。本品 100mg 達到每次效用於單方、雙重及三合治療的費用範圍為美金 \$2,286- \$3,355。本品 300mg 達到每次效用的費用範圍為美金 \$1,793- \$2,702 元。Dapagliflozin 5mg 達到每次效用於單方、雙重治療的費用範圍為美金 \$4,161- \$5,201 元。Dapagliflozin 10mg 達到每次效用費用範圍為美金 \$2,972 至 \$4,161 元。Empagliflozin 10mg 達到每次效用於單方、雙重及三合治療的費用範圍為美金 \$2,972- \$3,467。Empagliflozin 25mg 達到每次效用費用範圍為美金 \$2,311- \$3,467 元。[57]

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據全民健康保險醫療統計年報，在 2014 年門、住診合計糖尿病 (ICD-9-CM 診斷碼為 250) 患者總人數為 1,906,928 人，每十萬人口就診率為 8,127 人，男性為 8,324 人，女性為 7,932 人；就診率隨年齡成長而增加，以 70-74 歲者之 30,600 人為最高。於醫療費用方面，門住診合計醫療費用統計為 199 億點，占「內分泌、營養及新陳代謝疾病與免疫性疾患」醫療費用的 54.6%、占全部醫療費用的

3.3%[58]。台灣成人罹患第二型糖尿病的納入健保的比率從 2000 年的 4.46%，升高至 2010 年的 7.57%，其花費也從 2000 年的 19.03%，增加至 2010 年的 28.86%，其中糖尿病病人的花費比非糖尿病病人多出 2.8 倍，並且罹患糖尿病六年以上、社經地位較低、及無定期檢查的病人會有較高的花費。[59]。

(二)核價參考品之建議

本品於 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 A10BK02，屬於「A10：Drugs used in diabetes」的「A10BK：Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors」類，同屬此分類且目前已納入健保給付的藥品共有 2 種，包括 A10BK01(dapagliflozin)；A10BK03(empagliflozin)。並且 dapagliflozin 和 empagliflozin 與本品有間接比較試驗。另外，屬於 DPP-4 抑制劑的 sitagliptin 與本品有直接比較試驗，並且是近年來最多病人使用的藥品，因此亦列為參考品。基於以上考量，本報告認為 dapagliflozin、empagliflozin、及 sitagliptin 皆為可能的核價參考品選擇。

(三)財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後，預期將取代 SGLT-2 抑制劑（如 dapagliflozin 及 empagliflozin）及 DPP-4 抑制劑。預估未來五年（2018 年-2022 年）本品使用人數約為第一年的 14,134 人至第五年的 161,612 人，再依據建議者提出的建議價格計算，本品納入健保後的年度藥費約為第一年的 1 億 5,425 萬元至第五年的 17 億 6,375 萬元間。本品取代 dapagliflozin、empagliflozin、及 sitagliptin 等藥費後，推估本品財務影響約為第一年的 1 億 4,992 萬元至第五年的 17 億 1,420 萬元之間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 本品臨床定位：建議者認為本品將取代目前健保已給付的兩種 SGLT-2 抑制劑，包括 empagliflozin (Jardiance®) 及 dapagliflozin (Forxiga®) 及 DPP-4 抑制劑。
2. 符合治療條件的病人數推估：
假設 SGLT-2 抑制劑納入健保後，糖尿病患者使用 SGLT-2 抑制劑治療比例趨勢與 DPP-4 抑制劑納入健保相同，為參考健保署公布 2009-2016 年藥品使用量分析中 DPP-4 抑制劑的申報數量，接著除以各藥品之 DDD (defined daily dose) 和使用天數，計算得知 DPP-4 抑制劑藥品各年度使用人數。並以線性回歸推估後續年度治療人數，因此推估未來五年（2018 年至 2022 年）SGLT-2 抑制劑治療人數為第一年的 176,673 人至第五年的 538,705 人

3. 本品使用人數：根據建議者假設本品市占率，推估本品使用人數約為第一年 14,134 人至第五年 161,612 人之間。
4. 本品年度藥費：建議者依仿單建議劑量為成人每日一次，推估每人每年約需使用 365 顆本品，再根據建議給付價格計算本品年度藥費約為第一年的 1 億 5,425 萬元至第五年的 17 億 6,375 萬元間
5. 取代品年度藥費：建議者分別假設 dapagliflozin、empagliflozin、及 sitagliptin 未來五年的使用比例及被本品取代的比例，再根據下述被取代品每人每年使用量及其健保價格計算，被取代品年度藥費約為第一年 433 萬元至第五年 4,995 萬元之間。
 - (1) dapagliflozin：依仿單建議每人每日使用一次計算，可得每人每年需 365 顆。
 - (2) empagliflozin：依仿單建議每人每日使用一次計算，可得每人每年需 365 顆。
 - (3) sitagliptin：參考 WHO 之定義 DDD 作為換算標準，並以目前在 DPP-4 抑制劑的占有率做加權平均方式，估算其藥品每日藥費為 25 元，計算平均每人每年之藥費為 9,125 元。
6. 財務影響：假設本品納入健保給付後，財務影響約為第一年 1 億 4,992 萬元至第五年的 17 億 1,420 萬元之間。

本報告對建議者財務影響分析所做的評論如下：

1. 建議者所提供的預算影響分析架構大致清楚。
2. 臨床使用地位：依據糖尿病臨床指引及參採先前查驗中心針對 SGLT-2 藥品的評估報告 (Jardiance®及 Forxiga® [60])，查驗中心認為本品納入健保後主要會取代的藥品包括 TZD、DPP-4 抑制劑、GLP-1 受體促效劑及 SGLT-2 抑制劑等藥品。根據歐等人的文獻，2013 年台灣糖尿病藥物使用的比例由高到低排序如下：Sulfonylurea (45.6%)、Metformin (22.8%)、insulin (12.5%)、DPP-4 抑制劑 (10.7%)、Acarbose (3.6%)、Meglitinide (2.8%)、TZD (1.9%)、GLP-1 (1.8%)，此外 DPP-4 抑制劑的使用量於 2008-2013 年呈現線性成長，Sulfonylurea 和 insulin 有漸漸減少的趨勢，而其他藥品則呈現持平的狀態 [61]。基於文獻中的用藥比例及用藥趨勢及健保給付規範，故查驗中心認為建議者僅就本品取代 DPP-4 抑制劑藥品及 empagliflozin (Jardiance®) 及 dapagliflozin (Forxiga®) 的市場進行財務影響分析雖不完整，但可接受。
3. 符合治療條件的病人數推估：建議者以 15 歲以上的糖尿病患者做基數推算，然而本品在仿單用法用量中標明成人使用，因此有多估的可能，查驗中心將基數修改成 18 歲以上糖尿病患者；此外查驗中心另外委請健保署分析 2012 年至 2016 年使用 DPP-4 抑制劑（包括單方及與 metformin 複方製劑：Januvia、Onglyza、Glavus、Trajenta、Nesina、Janumet、Kombiglyze、Galvus Met、及 Trajenta Duo）於治療第二型糖尿病之人數（ICD-9 碼=250.0

或 ICD-10 碼=E11)。重新估算未來五年 (2018 年至 2022 年) SGLT-2 抑制劑治療人數為第一年的 176,079 人至第五年的 536,661 人

4. 本品使用人數及本品年度藥費：根據建議者假設本品市占率，重新估算本品使用人數約為第一年 14,086 人至第五年 159,168 人之間，本品年度藥費約為第一年的 1 億 5,373 萬元至第五年的 17 億 5,705 萬元之間。
5. 財務影響：建議者在估算財務影響時，因計算公式有誤，故呈現的財務影響約為第一年 1 億 4,992 萬元至第五年的 17 億 1,420 萬元之間。本報告根據以上重新估算的數據，並修正錯誤的公式，估算本品納入健保給付後，扣除可取代的現有藥費後，財務影響約為第一年節省 432 萬元至第五年節省 4,936 萬元之間。
6. 敏感度分析：本報告另對本品市占率進行敏感度分析，分析建議者假設市占率加減 5% 對於本品財務影響的改變。敏感度分析結果顯示，若將市占率增加 5%，本品未來五年財務影響約為第一年節省 702 萬元至第五年節省 5,759 萬元之間。若將市占率減少 5%，本品未來五年財務影響約為第一年節省 162 萬元至第五年節省 4,114 萬元之間。

綜述以上，本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性，且計算公式有誤，經修改後重新估算未來五年使用人數約為第一年 14,086 人至第五年 159,168 人之間，本品年度藥費約為第一年的 1 億 5,373 萬元至第五年的 17 億 5,705 萬元之間，扣除可取代的現有藥費後，財務影響約為第一年節省 432 萬元至第五年節省 4,936 萬元之間。敏感度分析得知高推估市占率增加 5% 的財務影響約為第一年節省 702 萬元至第五年節省 5,759 萬元之間；低推估市占率增加 5% 的財務影響約為第一年節省 162 萬元至第五年節省 4,114 萬元之間。此外，本品亦可能與其他糖尿病藥品如 TZD、DPP-4 抑制劑、GLP-1 等合併使用，但此部分的並用情形會受到健保醫療費用審查機制的限制，且並用情形複雜具高度不確定性，因此評估並未將與其他藥品的併用部分納入財務影響分析中。

七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估報告，所查獲的醫療科技評估報告均與本案藥品成分相同但商品名不同 (Invokana®)：
 - (1) CADTH 於 2015 年 1 月建議收載本品用於第二型糖尿病，給付規定為當病患使用 metformin 及 sulfonylurea 仍血糖控制不佳，且暫不考慮 insulin 治療時，可以加入本品作為三合治療 (triple therapy) 使用。
 - (2) PBAC 於 2013 年 7 月建議收載本品用於第二型糖尿病給付規定為使用第一線治療 metformin 或 sulfonylurea 及第二線治療 metformin 和 sulfonylurea，且 HbA1c 仍高於 7% 之患者，則可選擇第三線治療使用合併 SGLT2 (包括本品) 或下列藥物作雙重治療 (double therapy)：DPP-4 抑制劑、thiazolidinedione、GLP-1。PBAC 目前尚未給付本品使用單方治療 (monotherapy)，或與 DPP-4 抑制劑、thiazolidinedione、GLP-1 等藥品作雙重治療，或與 metformin 及 sulfonylurea 做三合治療。
 - (3) NICE 於 2014 年 6 月公佈委員會建議收載本品用於第二型糖尿病，給付規定如下：1) 雙重治療：當病患不適用 (有顯著的低血糖風險) 或無法耐受 sulfonylurea 時，本品與 metformin 合併治療第二型糖尿病。2) 三合治療：本品與 metformin 和 sulfonylurea 或與 metformin 和 thiazolidinedione 合併治療。3) 本品單獨或偕同其他糖尿病用藥與 insulin 合併治療。
 - (4) SMC 於 2014 年 9 月建議收載本品用於第二型糖尿病，給付規定如下：1) 本品與 metformin 雙重治療。2) 本品與 metformin 及其他口服降血糖藥三合治療。3) 本品與 insulin 雙重治療或佐以其他標準治療。
2. 針對本品此次之適應症及價格改變，建議者未提交本土經濟評估報告。
3. 本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性，且計算公式有誤。經調整計算，推估未來五年使用人數約為第一年 14,086 人至第五年 159,168 人之間，本品年度藥費約為第一年的 1 億 5,373 萬元至第五年的 17 億 5,705 萬元之間，扣除可取代的現有藥費後，財務影響約為第一年節省 432 萬元至第五年節省 4,936 萬元之間。敏感度分析的市占率高推估時的財務影響約為第一年節省 702 萬元至第五年節省 5,759 萬元之間；市占率低推估時的財務影響約為第一年節省 162 萬元至第五年節省 4,114 萬元之間。此外，本品亦可能與其他糖尿病藥品如 TZD、DPP-4 抑制劑、GLP-1 等合併使用，但此部分的並用情形會受到健保醫療費用審查機制的限制，且並用情形複雜具高度不確定性，因此評估並未將與其他藥品的併用部分納入財務影響分析中。

參考資料

1. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care* 2017; 40(Suppl 1): S11-s24.
2. 社團法人中華民國糖尿病學會. 2015 糖尿病臨床照護指引. Published 2015. Accessed July 18, 2017.
3. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10085): 2239-2251.
4. Glycemic Targets. *Diabetes care* 2017; 40(Suppl 1): S48-s56.
5. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes care* 2017; 40(Suppl 1): S64-s74.
6. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. INVOKANA (CANAGLIFLOZIN). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=204042>. Accessed July 18, 2017.
7. European Medicines Agency. Invokana (canagliflozin). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed July 18, 2017.
8. Health Canada. Drug Product Database online query. INVOKANA (Canagliflozin tablets 100mg). <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=91013>. Accessed July 18, 2017.
9. Health Canada. Drug Product Database online query. INVOKANA (Canagliflozin tablets 300mg). <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=91014>. Accessed July 18, 2017.
10. The Therapeutic Goods Administration. ARTG search. INVOKANA canagliflozin (as hemihydrate). <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=canagliflozin&collection=tga-artg>. Accessed July 18, 2017.
11. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed July 18, 2017.
12. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. カナグル錠 100mg (CANAGLU Tablets 100mg [カナグリフロジン水和物, canagliflozin hydrate]).

- <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3969022F1>. Accessed July 18, 2017.
13. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American journal of medicine* 2017; 130(6s): S4-s17.
 14. Nigro SC, Riche DM, Pheng M, Baker WL. Canagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *The Annals of pharmacotherapy* 2013; 47(10): 1301-1311.
 15. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed August 8, 2017.
 16. 健保用藥品項查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 . <http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed July 18, 2017.
 17. 藥品給付規定 . 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 July 18, 2017.
 18. Canagliflozin (Invokana) for Type 2 Diabetes Mellitus. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Available from: <https://www.cadth.ca/canagliflozin-invokana-type-2-diabetes-mellitus>. Published January 25, 2015. Accessed July 18, 2017.
 19. Canagliflozin, tablet, 100 mg and 300 mg, Invokana®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Available from: <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin>. Published July 2013. Accessed July 18, 2017.
 20. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes [TA315]. National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta315>. Published June 25, 2014. Accessed July 18, 2017.
 21. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes [TA390]. National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390>. Published May 25, 2016. Accessed July 18, 2017.
 22. canagliflozin (Invokana®). Scottish Medicines Consortium. Available from: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/963_14_canagliflozin_Invokana/canagliflozin_Invokana. Published June 9, 2014. Accessed July 18, 2017.

23. Hemmingsen B, Krogh J, Metzendorf M-I, Richter B. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; (4). DOI: 10.1002/14651858.CD012106.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012106.pub2/abstract>.
24. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013; 15(4): 372-382.
25. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Current medical research and opinion* 2014; 30(2): 163-175.
26. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and Safety of Canagliflozin Used in Conjunction with Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Therapy* 2015; 6(3): 289-302.
27. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *International journal of clinical practice* 2013; 67(12): 1267-1282.
28. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(5): 467-477.
29. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, et al. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016; 18(8): 812-819.
30. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2015; 38(3): 403-411.
31. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; 18(1): 82-91.

32. Bode B, Stenlof K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital practice (1995)* 2013; 41(2): 72-84.
33. Bode B, Stenlof K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015; 17(3): 294-303.
34. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013; 15(5): 463-473.
35. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(10): 1016-1027.
36. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naive Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2016; 39(3): 353-362.
37. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2013; 382(9896): 941-950.
38. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycaemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes care* 2015; 38(3): 355-364.
39. Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56(12): 2582-2592.
40. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* 2016; 6(2): e009417.
41. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; 18(8): 783-794.
42. Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, Skovgaard R, Zoratti M, Jansen J. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network

- Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2017; 8(1): 85-99.
43. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PloS one* 2015; 10(4).
 44. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015; 32(12): 1530-1540.
 45. Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. *International journal of clinical practice* 2015; 69(11): 1221-1235.
 46. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2016; 116: 149-158.
 47. Raccach D. Basal insulin treatment intensification in patients with type 2 diabetes mellitus: A comprehensive systematic review of current options. *Diabetes and Metabolism* 2017; 43(2): 110-124.
 48. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Takahashi N, Susuta Y, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2014; 15(11): 1501-1515.
 49. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week open-label study. *Journal of diabetes investigation* 2015; 6(2): 210-218.
 50. Inagaki N, Harashima S, Maruyama N, Kawaguchi Y, Goda M, Iijima H. Efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. 2016; 15: 89.
 51. Ji L, Han P, Liu Y, et al. Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015; 17(1): 23-31.
 52. Gavin JR, 3rd, Davies MJ, Davies M, Vijapurkar U, Alba M, Meininger G. The efficacy and safety of canagliflozin across racial groups in patients with

- type 2 diabetes mellitus. *Current medical research and opinion* 2015; 31(9): 1693-1702.
53. Davidson JA, Aguilar R, González FJL, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes patients of different ethnicity. *Ethnicity and Disease* 2016; 26(2): 221-228.
 54. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2017.
 55. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: an evidence-based review of its place in therapy. *Core evidence* 2017; 12: 1-10.
 56. Schroeder M, Johansen P, Willis M, Neslusan C. The Cost-Effectiveness of Canagliflozin (CANA) Versus Dapagliflozin (Dapa) 10mg and Empagliflozin (EMPA) 25mg in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) as Monotherapy in the United Kingdom. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015; 18(7): A607.
 57. Lopez JM, Macomson B, Ektare V, Patel D, Botteman M. Evaluating Drug Cost per Response with SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *American health & drug benefits* 2015; 8(6): 309-318.
 58. 衛生福利部統計處. 104 年度全民健康保險醫療統計年報. <http://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1919-113.html>. Accessed July 28, 2014.
 59. Cheng JS, Tsai WC, Lin CL, et al. Trend and factors associated with healthcare use and costs in type 2 diabetes mellitus: a decade experience of a universal health insurance program. *Medical care* 2015; 53(2): 116-124.
 60. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 恩排糖膜衣錠 Jardiance Film-Coated Tablets 及福適佳膜衣錠 Foxiga Film-Coated Tablets 醫療科技評估報告補充資料. http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiV3baQsKvVAhXGAbwKHd7OCCIQFggpMAE&url=http%3A%2F%2Fnihta.cde.org.tw%2FReadFile%2F%3Fp%3DAssess%26n%3D523b9e3a-62af-4053-ba62-4becbba1b901.pdf&usg=AFQjCNEuGDN_1LP-1BHYLp6KpkDKftPOug. Accessed.
 61. Ou HT, Chang KC, Liu YM, Wu JS. Recent trends in the use of antidiabetic medications from 2008 to 2013: A nation-wide population-based study from Taiwan. *Journal of diabetes* 2017; 9(3): 256-266.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	2017/07/28	'canagliflozin in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	1
Pubmed	2017/07/28	1 "canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]	514
		2 ("canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	66
		3 ("canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	51
		4 #2 OR #3	116
Embase	2017/07/28	1 'canagliflozin'/exp OR canagliflozin	1,388
		2 #1 AND 'randomized controlled trial'/de	87
		3 #1 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	132
		4 #2 OR #3	212

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		("canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields])	
PubMed	2017/7/17	insipidus"[All Fields])	29
Cochrane Library	2017/7/17	canagliflozin and cost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4