

# 全民健康保險藥事小組會議參考資料

## 胰妥善注射液 (Victoza Injection)

### 醫藥科技評估報告

#### 廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	胰妥善注射液 Victoza	成分	liraglutide
廠商名稱	台灣諾和諾德藥品股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	liraglutide 6 mg/mL 每支注射筆 18 mg (3 mL)		
廠商申請適應症	第 2 型糖尿病。當患者已接受 metformin 或 sulphonylurea 單一治療至最大可忍受劑量仍未達理想血糖控制時，與 metformin 或 sulphonylurea 併用；或當患者已接受 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 兩種藥物治療仍未達理想血糖控制時，與 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 併用。		
衛生署許可適應症	同上		
廠商建議療程	每日劑量：(1) 一般劑量：1.2 mg (2) 最大劑量：1.8 mg CDE 註：根據中文仿單「...對於所有患者，Victoza 起始劑量為每日 0.6 mg，使用一星期。使用 0.6 mg 作為起始劑量是為了要減少在調整劑量過程中所造成的胃腸不適症狀，該劑量無法有效控制血糖。在給予每日 0.6 mg 一星期後，劑量應增加為每日 1.2 mg。如果 1.2 mg 劑量並沒有達到理想的血糖控制時，可增加劑量為 1.8 mg。...」		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____ (CDE 註：健保局藥品給付規定對於糖尿病用藥部份，所給予的使用限制內容如下(100 年版本)： 5.1. 糖尿病用藥 Drugs used in diabetes 5.1.1. Acarbose (如 Glucobay)；miglitol (如 Diaban) (86/1/1、87/4/1、89/6/1、91/7/1、98/12/1)		

	<p>限用於非胰島素依賴型糖尿病之治療。</p> <p>5.1.2.Guar gum (如 Guarina ; Guarem )限糖尿病例治療使用。</p> <p>5.1.3 Exenatide (如 Byetta)(100/5/1)</p> <p>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。</p> <p>2.本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑 (如 sitagliptin 成分) 等藥物併用。</p> <p>5.1.4.vildagliptin(100/8/1)</p> <p>若與 sulphonylurea 合併使用時, vildagliptin 每日建議劑量為 50mg。</p>
廠商送審需求與主張	無
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥

## 醫藥科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 核價參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，則依據 ATC 編碼相近、給付規定及適應症相仿、及具有 head-to-head 隨機臨床試驗等考量，CDE 建議以 exenatide 作為本品之第一參考品選擇。另外 insulin glargine 與本案申請藥品亦有直接比較之臨床證據，且同為注射劑型，亦為合理的參考品選擇。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：請參見下表二。
- 相對療效與安全性：

#### 與 exenatide 相比

- LEAD 6 試驗：發表於 2009 年，受試者 929 人，為期 26 週的隨機平行多國的公開標籤試驗，主要比較 [liraglutide 1.8 mcg once daily + OAD] 與 [exenatide 10 mcg twice daily + OAD] 兩種三合療法(triple therapy)在治療第二型糖尿病患者時，療效與安全性方面的差異。
- 其主要療效指標為「change from baseline in HbA1c after 26 weeks of treatment」，本品與 exenatide 分別可降 1.12% (SE 0.08)及 0.79% (SE 0.08)，兩者降幅之平均差異為-0.33% (-0.47 to -0.18)，具統計顯著意義。
- 次要療效指標：本品比上 exenatide 有較多比例的病人達到 HbA1c 目標值；若

以 7% 為標的，本品在目標達成的勝算比為 2.02(1.31 to 3.11)，若以 6.5% 為標的，本品在目標達成的勝算比為 2.73(1.68 to 4.43)。低血糖事件(minor hypoglycaemic episodes)發生率較低，其相對危險性為 0.55 (0.34 to 0.88)。

- 安全性比較：在受試者報告的不良事件發生率方面，liraglutide 組與 exenatide 組的表現相近 (74.9% vs. 78.9%)。在嚴重不良事件發生率方面，liraglutide 組則有較高的發生率表現 (5.1% vs. 2.6%)。受試者因不良事件退出試驗的比例，liraglutide 組較低 (9.8% vs. 13.4%)。

#### 與 insulin glargine 相比

- LEAD 5 試驗：為期 26 週的隨機平行多國的公開標籤試驗，主要比較 [liraglutide 1.8 mcg once daily +metformin + glimepiride] (N=230) 與 [insulin glargine +metformin + glimepiride] (N=232) 及 [placebo +metformin + glimepiride] (N=114) 用於治療第二型糖尿病患者時，療效與安全性方面的差異。
- 在「change from baseline in HbA1c after 26 weeks of treatment」，本品與 insulin glargine 分別可降 1.33% (SE 0.09) 及 1.09% (SE 0.09)，兩者降幅之平均差異為 -0.24% (-0.39 to -0.08)，具統計顯著意義。

4. 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。
5. 健保財務衝擊：廠商預估本品納入健保後的第一年至第五年，將可能取代 exenatide 及 insulin 合併 DPP-4 抑制劑的使用者，預估每年帶來的預算衝擊為 2,700 萬至近二億元，CDE 認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但對市佔率估算之合理性較難評估。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2
商品名	胰妥善注射液 Victoza Injection	降爾糖注射劑 Byetta Injection	蘭德仕注射劑 Lantus, Solution for Injection
主成份/含量	liraglutide 6 mg/ml	exenatide 0.25 mg/ml	insulin glargine 100 IU/ml
劑型/包裝	注射劑 / 3 ml 注射筆裝，1-10 支裝	注射劑 / 1.2 及 2.4 ml 注射筆裝 100 支以下盒裝	注射劑 / 3 ml 注射匣 單次使用注射筆
ATC 碼	A10BX07	A10BX04	A10AE04
衛生署許可適應症	第 2 型糖尿病。當患者已接受 metformin 或 sulphonylurea 單一治療至最大可忍受劑量仍未達理想血糖控制時，與 metformin 或 sulphonylurea 併用；或當患者已接受 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 兩種藥物治療仍未達理想血糖控制時，與 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 併用。	第 2 型糖尿病。	糖尿病。
使用族群	第 2 型糖尿病病患	第 2 型糖尿病病患	糖尿病病患
健保給付條件	同衛生署許可適應症。	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.本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑（如 sitagliptin 成分）等藥物併用。	
健保給付價	申請中	1.2 ml 每支 3,017 元， 2.4 ml 每支 3,017 元	300 IU 每支 454 元
仿單建議劑量與用法	起始劑量為 0.6 mg/天，一星期後增為 1.2 mg/天，視血糖控制情形可增加劑量至 1.8 mg/天。投予方式為在任何時間每日投予一次，以皮下注射方式注射在腹壁、大腿或上臂。	起始劑量為每次 5 mcg，一天二次，一個月後，視血糖控制情形可增加劑量至每次 10 mcg。投予方式為於早餐及晚餐餐前 60 分鐘內之任何時間注射，以皮下注射大腿、腹部或上臂的方式投予。	每日一次於固定同一時間採皮下注射方式給予（可任選某一時間），可由腹部、三角肌、或大腿注射。依病患個別狀況調整劑量。
療程	長期使用	長期使用	長期使用
每療程花費	略	每次 5 mcg： 50.3~100.6 元/天 每次 10 mcg： 100.6~201.1 元/天	視病患情形而訂，變異極大。若以 WHO 之每日定義劑量 40 IU 作計算，每日藥費約 60.5 元。

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	不建議給付
澳洲 PBAC	不建議給付
英國 NICE	建議將 liraglutide 每日 1.2 mg 收載作為第二型糖尿病的三合療法（與 metformin 及 sulphonylurea 合併使用，或與 metformin 及 TZD 合併使用）及合併療法（與 metformin 或 sulphonylurea 合併使用）；使用於三合療法時，給付建議與 exenatide 相同，必須用於 HbA1c $\geq 7.5\%$ （或經病患同意之更高的切點值）之病患，且病患需符合 (1) 病患之身體質量指數 (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ （歐裔）並有與體重過重相關之心理或健康問題者，或 (2) 病患之身體質量指數 (BMI) $< 35 \text{ kg/m}^2$ （歐裔）且使用胰島素治

療對工作帶來嚴重不便或體重減輕將帶來其他重要的肥胖相關合併症上的益處。Liraglutide 之三合療法，如同 exenatide，唯有在出現有好的代謝反應時（HbA1c 至少降低 1 個百分點，且半年後體重至少比起始體重減少 3%），才可繼續使用。作為合併療法時，僅可使用於 (1) 對 metformin 或 sulphonylurea 無法耐受或具有禁忌症之病人，且 (2) 同時對 TZD 及 DPP-4 抑制劑無法耐受或具有禁忌症之病人。Liraglutide 之合併療法，唯有在出現有好的代謝反應時（HbA1c 至少降低 1 個百分點），才可繼續使用。Liraglutide 每日 1.8 mg 並不建議作為第二型糖尿病病人之治療選擇。

## 【胰妥善注射液】醫藥科技評估報告

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 100 年 11 月 23 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

### 一、疾病治療現況

糖尿病是一種慢性全身性的代謝疾病，以高血糖為臨床表現特徵。

病理生理學上，可被簡單歸因為胰島素分泌方面、胰島素在周邊組織作用方面，或是兩者皆出現缺損異常所造成的，及血糖的製造異常增加[1]。

就分類上而言，目前不再以發生年齡與治療方法來分類，而是以造成的病因來分類 [1, 2]：

- 第一型糖尿病 (type 1 diabetes, resulting from  $\beta$ -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
- 第二型糖尿病 (type 2 diabetes, resulting from a progressive insulin

secretory defect on the background of insulin resistance)

- 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, diabetes diagnosed during pregnancy that is not clearly overt diabetes)
- 其他特殊類型糖尿病 (other specific types of diabetes due to other causes, e.g., genetic defects in  $\beta$ -cell function, genetic defects in insulin action, diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis), and drug- or chemical-induced (such as in the treatment of HIV/AIDS or after organ transplantation))

依據 2011 年美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 在糖尿病照護期刊 (Diabetes Care) 所發表的臨床指引 (Standards of Medical Care in Diabetes - 2011) 中所公布的資料，診斷糖尿病的標準為 [2]：

- **糖化血色素 A1C  $\geq 6.5\%$  or**

(The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.\*)

- **空腹血漿血糖 FPG  $\geq 126\text{mg/dl}$  (7.0mmol/l) or**

(Fasting is defined as no caloric intake for at least 8h.) or

- **口服葡萄糖耐受試驗 (OGTT) 第 2 個小時的血漿血糖 (2-h plasma glucose)  $\geq 200\text{mg/dl}$  (11.1mmol/l) or**

(The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75g anhydrous glucose dissolved in water.\*)

- **病人有典型的高血糖症狀或高血糖危象 (hyperglycemic crisis) 而且隨機血漿血糖  $\geq 200\text{mg/dl}$  (11.1mmol/l).**

\*In the absence of unequivocal hyperglycemia, result should be confirmed by repeat testing.

在治療第二型糖尿病方面，依據 ADA 最新的指引建議，在診斷病人罹患第二型糖尿病之時，即應給予 metformin 合併生活型態改變 (lifestyle changes, MNT and exercise) 的處方，並且隨著病程的進展，應增加其他作用機轉的降血糖藥物 (包括早期開始使用胰島素)，以達到將病人之糖化血色素維持在小於 7% 的目標。相關的治療流程圖，無論是美國臨床內分泌專家協會 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 或者是美國糖尿病



學會(ADA)與歐洲糖尿病研究學會(European Association for the Study of Diabetes, EASD)共同發表的治療流程圖中，我們都可以瞭解到，在經過生活型態改變之後，仍無法將糖化血色素維持在目標範圍內的病人，進一步的治療建議，可以選擇的藥物種類繁多，包括 insulin、sulfonylureas、thiazolidinediones (TZD)、 $\alpha$ -glucosidase inhibitors (AGI)、GLP-1 analogues、DPP-4 inhibitors 等幾類藥品[2-4]。

在預防第二型糖尿病方面，由於在糖尿病前期，病人會有一段時期的 IGT (impaired glucose tolerance)，預防糖尿病研究 (the Diabetes Prevention Program, DPP) 的結果顯示，IGT 病人嚴格的生活型態改變 (intensive life style, 飲食控制和每天 30 分鐘運動，每週至少 5 天)，與對照組比較，會預防或延遲第二型糖尿病達 58%。另外在 Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) 和中國大慶的研究也同樣支持嚴格的生活型態改變的重要性 [1]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

- (1) 在衛生署「藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業」頁面下，於「適應症」部份鍵入“第二型糖尿病”，共可以獲得未註銷許可證資料 21 筆，其中所屬劑型為注射劑（或注射液）者，共有 3 筆，分別為本案申請藥品 Victoza 與 Byetta。Byetta 有 2 張許可證，為同劑型劑量之 Byetta injection 0.25mg/mL，其差異在於一為美國進口一為英國進口之商品 [5]。
- (2) 在 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 頁面下，經鍵入成份名 liraglutide 後得知，本案申請藥品之 ATC 碼為 A10BX07，屬“Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins”類藥物，同屬此層分類的其他藥品尚有[6]：

ATC code	Name	DDD	U	Adm. R	健保是否給付 [7]
A10BX01	guar gum				共 5 個品項， 給付價 NT 6.8 或 6.9
A10BX02	repaglinide	4	mg	O	共 9 個品項， 給付價 NT 3.8 ~ 8.0
A10BX03	nateglinide	0.36	g	O	共 11 個品項， 給付價 NT 4.83 ~ 6.90
A10BX04	exenatide	15	mcg	P	共 2 個品項， 給付價 NT 3636
A10BX05	pramlintide				X

A10BX06	benfluorex	0.45	g	O	X
<b>A10BX07</b>	<b>liraglutide</b>	<b>1.2</b>	<b>mg</b>	<b>P</b>	<b>本案申請藥品</b>
A10BX08	mitiglinide	30	mg	O	X

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	September 28, 2011
澳洲 PBAC	(1) November 2010 (評估報告) (2) July 2011 (會議結論)
英國 NICE	October 2010
其他	廠商送審資料

#### （一）加拿大 [8]

根據網頁上的資料顯示，CEDAC 最終的評估結果於 2011 年 9 月 28 日公布。以下為其評估內容之重點摘要：

- (1) CEDAC 委員會做出拒絕收載 liraglutide 的建議。
- (2) 拒絕收載的理由：

基於一份包含 6 個隨機分派試驗的系統性文獻回顧報告結果，與其他抗高血糖藥物相比，liraglutide 合併 metformin 或合併 [metformin + a sulfonylurea]，表現出相近或較佳的降低 HbA1c 能力。Liraglutide 與其他類藥物相比，同時顯示出體重減少的表現(具統計顯著的結果)。對於是否能夠影響糖尿病相關的發病率或死亡率方面的表現，目前則仍未知。

- (3) 適應症：

Liraglutide has a Health Canada indication for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with:

- metformin, when diet and exercise plus maximal tolerated dose of metformin do not achieve adequate glycemic control, or
- metformin and a sulfonylurea, when diet and exercise plus dual

therapy with metformin and a sulfonylurea do not achieve adequate glycemic control.

(4) 臨床試驗：

系統性文獻回顧所分析的 6 個隨機分派試驗，共分為 2 個區塊來研究，一為合併療法 (dual therapy)，一為三合療法 (triple therapy)。在合併療法的部份，共納入 4 個為期 26 週的試驗，即 LEAD-1、LEAD-2、Study 1860、Study 1796。在三合療法的部份，則納入了 2 個為期 26 週的試驗，即 LEAD-5 與 LEAD-6。

由於 CEDAC 與澳洲 PBAC 所納入討論的臨床試驗部份，僅 Study 1796 PBAC 沒有納入分析，且 CEDAC 評估結果與 PBAC 相近，因此，此處將略過 CEDAC 對於這些試驗的說明。較詳細之試驗相關資訊，請參閱澳洲 PBAC 部分的說明。

至於 Study 1796，其主要是研究 liraglutide 1.8 mg, 1.2 mg 或 0.6 mg 與 glimepiride 4 mg 在療效與安全性方面的差異。雖然，目前我國健保已給付之 glimepiride 共有 17 個品項，惟其使用途徑皆為口服(錠劑)，再者，glimepiride 的 ATC 碼為 A10BB12，所屬的 ATC 分類為“Sulfonamides, urea derivatives”，與本案申請藥品 liraglutide 所屬的 ATC 分類“Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins” (ATC 碼為 A10BX07) 不同。故而，此處將略過此一試驗相關之內容與結果。

(5) CEDAC 委員會其他討論要點：

- (A) 根據療效評估結果指出，對於已經使用 metformin 或 sulfonylurea 無法良好控制血糖的病人，CEDAC 認為讓此類病人使用 liraglutide 是最符合成本效益的。對於已經使用 metformin 加上一種 sulfonylurea 仍無法良好控制血糖的病人，CEDAC 認為讓此類病人使用 insulin NPH 是最符合成本效益的。
- (B) 委員會瞭解到，目前仍沒有直接的證據去顯示是否 liraglutide 可以降低糖尿病人在微血管或大血管方面的病變 (reduce microvascular or macrovascular outcomes)。另一方面，對於一個新作用機轉的藥物來說，HbA1c 與心血管療效指標的關係可能也會有所不同。至於 liraglutide 的藥物安全性在長期的表現，特別是與心血管相關的指標，目前仍沒有資料。(目前有一個大型隨機安慰劑對照試驗正在進行中，主要在評估使用 liraglutide 後，病人在心血管方面的表現。)
- (C) 委員會對於臨床試驗中，關於 liraglutide 致使體重改變的結果有疑義。

- (D) 委員會瞭解到，美國 FDA 所發布，關於使用 liraglutide 將有可能導致胰腺炎與甲狀腺 C 細胞瘤 (thyroid C-cell tumours) 的警告。
- (E) 由於 liraglutide 的使用途徑是皮下注射，因此，從病人的接受度來說，與胰島素相較，可能會欠缺使用方便的優勢。
- (F) 委員會瞭解到，從分析的試驗資料中得知，liraglutide 1.2 mg 與 1.8 mg 在療效部份，其治療效果表現差異微小 (little difference)。

## (二) 澳洲

### (1) 2010 年 11 月公告之評估報告 [9]

- A. PBAC 做出拒絕收載 liraglutide 的建議。
- B. 適應症：2010 年 8 月 26 日 liraglutide 獲得在澳洲上市的許可證，其內容為 —

Liraglutide was TGA registered as an adjunct to diet and exercise for treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to achieve glycaemic control in:

- Dual combination therapy, added to metformin or a sulfonylurea, in patients with insufficient glycaemic control despite the use of maximally tolerated or clinically adequate doses of metformin or sulfonylurea monotherapy; and
- Triple combination therapy, added to metformin and a sulfonylurea in patients with insufficient glycaemic control despite dual therapy.

- C. 藥商提出之收載給付條件：

Listing for type 2 diabetes mellitus patients as:

#### (a) Triple therapy

Combination therapy with metformin and a sulfonylurea.

- Initiation of therapy, in combination with metformin and a sulfonylurea, in type 2 diabetes mellitus patients who have an HbA1c greater than 7% despite maximally tolerated doses of metformin and a sulfonylurea.

The date of the HbA1c measurement, which must be no greater than 4 months old at the time of application, must be provided.

- Continuation of therapy, in combination with metformin and a sulfonylurea, in type 2 diabetes mellitus patients where the patient has previously been issued with an authority prescription for liraglutide or exenatide.

(b) **Dual therapy**

Combination therapy with metformin or a sulfonylurea.

- Initiation of therapy, in combination with either metformin or a sulfonylurea, in type 2 diabetes mellitus patients who have an HbA1c greater than 7% and in whom a combination of metformin and a sulfonylurea is contraindicated or not tolerated.

The date of the HbA1c measurement, which must be no greater than 4 months old at the time of application, must be provided.

- Continuation of therapy, in combination with either metformin or a sulfonylurea, in type 2 diabetes mellitus patients where the patient has previously been issued with an authority prescription for liraglutide, exenatide or a DPP-IV inhibitor.

- D. 藥商訴求：藥商於送審資料中宣稱 liraglutide 在臨床療效部份，其表現優於 exenatide 和 sitagliptin；在藥物安全性部份，liraglutide 則與 exenatide 和 sitagliptin 表現相當。
- E. 比較藥品：藥商選擇 exenatide 和 sitagliptin 作為比較藥品。惟 PBAC 委員會則認為，從臨床與經濟兩方面來考量，主要的比較藥品應為 exenatide。
- F. 臨床試驗：藥商於送審資料中提供了 8 個臨床試驗以顯示 liraglutide 在臨床上的表現。在這 8 個試驗中，主要是以 study 1797 (LEAD 6) 與 study 1860 為主要參考依據，其餘 6 個試驗則做為支持性證據。以下為相關資訊的重點摘要 —

- (a) **Study 1797**：發表於 2009 年，受試者 929 人，為期 26 週的隨機平行多國的公開標籤試驗，主要比較 [liraglutide 1.8 mcg once daily + OAD] 與 [exenatide 10 mcg twice daily + OAD] 在治療第二型糖尿病患者時，療效與安全性方面的差異。
- (b) **Study 1860**：發表於 2010 年，受試者 665 人，為期 26 週的隨機平行的公開標籤試驗，主要比較 [liraglutide 1.2 mcg once daily 與 1.8 mcg once daily] 與 [sitagliptin 100 mg once daily + metformin] 在治療第二型糖尿病患者時，療效與安全性方面的差異。
- (c) **支持性研究**：包括 study 1573 (LEAD 3)、study 1436 (LEAD 1)、study 1572 (LEAD 2)、study 1574 (LEAD 4) 以及 study 1697 (LEAD 5) 等發表在 2009 年的試驗。每個試驗分別討論不同藥物組合間，在治療第二型糖尿病患者時，療效與安全性方面的差異。惟此一方面的試驗結果 PBAC 並未公布於評估報告中，故而，此處將略過不談。

(CDE 註：PBAC 的評估報告中僅列出其中 5 個試驗的資訊。)

G. 試驗結果：

- (a) **臨床療效**：

<b>Study 1797</b>	
liraglutide or exenatide added to metformin and/or a sulfonylurea (liraglutide 1.8 mg vs. exenatide 10 mg)	
Primary outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>change from baseline in HbA1c after 26 weeks of treatment</u> mean difference -0.33% [95% CI : -0.47, -0.18] 具統計顯著</li> </ul>
Secondary outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>proportion of patients reaching HbA1c targets</u> HbA1c &lt; 7%      odds ratio: 2.02 [95% CI 1.31, 3.11] 具統計顯著 HbA1c ≤ 6.5%    odds ratio: 2.73 [95% CI 1.68, 4.43] 具統計顯著</li> <li>■ <u>minor hypoglycaemic episodes</u> relative risk: 0.55 [95% CI 0.34, 0.88] 具統計顯著</li> </ul>
Other outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>reduction in fasting plasma glucose, triglyceride and free-fatty acid levels</u></li> </ul>

	<p>liraglutide 組有較大的降幅，具統計顯著（無詳細數字）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>mean reduction in body weight</u> 兩組結果相近 mean difference -0.38 kg, [95% CI -0.99 kg to 0.23 kg]</li> <li>■ <u>difference between two groups in fasting C-peptide, pro-insulin to insulin ratio, total cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, the homeostasis model assessment index of insulin resistance, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure</u> 兩組差異未達統計顯著</li> </ul>
<b>Study 1860</b>	
liraglutide or sitagliptin added to metformin (liraglutide 1.8 mg/d or 1.2 mg/d vs. sitagliptin 100 mg/d)	
Primary outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>change from baseline in HbA1c after 26 weeks of treatment</u> 1.8mg/day mean difference -0.60 [95% CI -0.77, -0.43] 具統計顯著 1.2mg/day mean difference -0.34 [95% CI -0.51, -0.16] 具統計顯著</li> </ul>
Secondary outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>minor hypoglycaemic episodes</u> 單純從數據上來看，liraglutide 組有較多受試者發生此種事件，但是，此項比較獲得具統計顯著的結果僅在 liraglutide 1.8 mg/d 與 sitagliptin 100 mg/d 的比較上 (p=0.0206)</li> </ul>
Other outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>reduction in fasting blood glucose</u> liraglutide 1.2 mg/d 與 1.8 mg/d 分別與 sitagliptin 100 mg/d 相比，26 週的試驗結果顯示 liraglutide 兩組皆有較大之降幅，其中尤以 liraglutide 1.8 mg/d 組為甚，此一結果具統計顯著（無詳細數字）。</li> <li>■ <u>weight reduction</u> liraglutide 1.2 mg/d 與 1.8 mg/d 分別與 sitagliptin 100 mg/d 相比，試驗結果顯示 liraglutide 兩組皆有較大之降幅，其中尤以 liraglutide 1.8 mg/d 組為甚，此一結果具統計顯著（無詳細數字）。</li> <li>■ <u>waist circumference</u></li> </ul>

	<p>liraglutide 1.2 mg/d 與 1.8 mg/d 組受試者在試驗第 26 週有較大之降低幅度，此一結果具統計顯著（無詳細數字）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>reduction in systolic blood pressure</u> 試驗第 26 週的結果不具統計顯著意義（無詳細數字）。</li> <li>■ <u>reduction in diastolic blood pressure</u> 與 liraglutide 1.8 mg/d 相比，sitagliptin 有較大之降幅，此一結果具統計顯著（無詳細數字）。</li> <li>■ <u>fasting lipid parameters</u> 除了 total cholesterol 此一指標之外，其餘指標未獲得具統計顯著結果（無詳細數字）。</li> <li>■ <u>fasting insulin or the HOMA index of insulin resistance</u> 未獲得具統計顯著結果（無詳細數字）。</li> <li>■ <u>fasting C-peptide, pro-insulin to insulin ratio and HOMA-B%</u> 在這幾項指標的比較，liraglutide 組與 sitagliptin 組的表現獲得具統計顯著差異的結果（無詳細數字）。</li> </ul>
--	--

(b) **生活品質**：(patient reported outcomes assessed by Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)

● Study 1797 —

試驗第 26 週的結果顯示，liraglutide 組與 exenatide 組受試者的整體治療滿意度 (overall treatment satisfaction) 皆上升，惟 liraglutide 組有較大的上升幅度 ( $p < 0.0001$  具統計顯著)。另一方面，兩組受試者發生高血糖或者低血糖的頻率皆降低，惟 liraglutide 組的降幅較大 ( $p = 0.0021$  and  $p = 0.0401$  具統計顯著)

● Study 1860 —

所有治療組受試者的整體治療滿意度 (overall treatment satisfaction) 皆上升，惟 liraglutide 1.8 mg/d 組有較大的上升幅度 (與 sitagliptin 100 mg/d 組相比， $p = 0.03$  具統計顯著)。另



一方面，liraglutide 1.2 mg/d 組與 sitagliptin 100 mg/d 組間，其表現則無統計顯著差異 (p=0.3962)

(c) **藥物安全性：**

● **Study 1797** —

在受試者報告的不良事件發生率方面，liraglutide 組與 exenatide 組的表現相近 (74.9% vs. 78.9%)。在嚴重不良事件發生率方面，liraglutide 組則有較高的發生率表現 (5.1% vs. 2.6%)。受試者因不良事件退出試驗的比例，liraglutide 組較低 (9.8% vs. 13.4%)。

● **Study 1860** —

在受試者報告的不良事件方面，liraglutide 組的發生率偏高 (66.1% liraglutide 1.2 mg; 72.9% liraglutide 1.8 mg; 58% sitagliptin 100 mg)。在嚴重不良事件發生率方面，liraglutide 組與 exenatide 組的表現相近 (2.7% liraglutide 1.2 mg; 2.8% liraglutide 1.8 mg; 1.8% sitagliptin 100 mg)。受試者因不良事件退出試驗的比例，sitagliptin 組較低 (1.8% sitagliptin; 6.2% liraglutide 1.2 mg; 6.8% liraglutide 1.8 mg)。

- (d) **支持性研究的結果：**一般來說，這些研究的結果都顯示，與其他抗糖尿病藥物相比，liraglutide 無論做為單一療法 (monotherapy)、合併療法 (dual therapy) 或三合療法 (triple therapy) 時，皆具有降低 HbA1c 方面的相對療效。惟 liraglutide 1.2 mg 與 1.8 mg 分別合併 metformin 治療時，與 glimepiride 合併 metformin 相比，在 mean change in HbA1c 此一指標方面，兩組表現沒有差異。(無詳細數字)

H. **PBAC 建議與理由：**

由於臨床療效與經濟部份的不確定性，所以，PBAC 基於無法接受和不確定的成本效益比值，拒絕收載 liraglutide。以下總結 PBAC 的說明：

- (a) **在療效部份，** Study 1797 的結果顯示，liraglutide 1.8 mg/day 較 exenatide 10 mg twice daily 在主要療效指標 (降低 HbA1c) 方面有較好且具統計顯著的表現 (incremental benefit of

-0.33%)，而且 PBAC 有考量這個差異量的臨床意義。

Pre-PBAC Response 指出，根據臨床治療指引或者是專家的建議，一致認為這樣的差異量是具臨床意義的。另一方面，PBAC 委員會也瞭解到，若依照法規單位的資料，0.3% 的 HbA1c 差異量為 non-inferiority margin 且屬臨床有意義的 HbA1c 降低量。

除此之外，Pre-PBAC Response 更進一步提出「降低 HbA1c 數值和降低糖尿病相關併發症風險之間有線性關係以及 UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) 研究顯示，並沒有降低 HbA1c 數值的閾值效應(threshold effect)存在」的回覆。但是，PBAC 委員會並沒有被這樣的說明說服，委員會並不認為對於每一個 HbA1c 數值都有相對應的線性關係存在，因此，最終仍做出「對此一 0.33% 差異的臨床效益程度具不確定性」的結論。

基於臨床試驗所顯示的結果與「liraglutide 較 exenatide 為佳」仍屬不確定等結論，PBAC 對於藥商於送審資料中陳述 liraglutide 優於 (superior to) exenatide 的宣稱，做出存疑的結論。

另一方面，PBAC 也發現到送審資料當中並沒有提供 Study 1797 中 liraglutide 1.2 mg 與 exenatide 5-10 mg 相比較的結果。Liraglutide 1.2 mg 的療效是由迴歸分析以及經濟分析中預測出來的。

- (b) 在藥物安全性部份，liraglutide 組與 exenatide 組受試者在不良事件方面的表現相近。
- (c) 在使用方便性方面，雖然藥商並未在送審資料中驗證此一方便性的問題，但是 PBAC 瞭解到，與一天需要注射兩次的 exenatide 相比，liraglutide 一天只需要注射一次，較為方便。

## (2) 2011 年 7 月公告之會議結論[10]

- A. PBAC 再次做出拒絕收載 liraglutide 的建議。(基於不確定的成本效益結果)
- B. 根據 PBAC 所公布的會議記錄顯示，藥商於第二次送審資料中，對以下資料進行修正：
  - (a) 藥商訴求：liraglutide 在相對療效部份表現優於 (superior to) exenatide，在相對安全性部份，則與 exenatide 相當。

(b) 比較藥品：僅選擇 exenatide 做為比較藥品。

(CDE 註：第一次送審時，藥商選擇 exenatide 和 sitagliptin 作為比較藥品。)

- C. 對於藥商的訴求，PBAC 委員會接受 pivotal trial 當中，兩組間 HbA1c 有 0.33% 的差異是有些微臨床意義的 (marginally clinically meaningful)，且是傾向 liraglutide 療效較佳的 (favor liraglutide)。但是，PBAC 委員會也同時注意到這個差異量其 95% 信賴區間 (95% confidence interval) 的上界 (upper limit) 可以只到 -0.18%。

### (三) 英國 [11]

NICE 於 2010 年 10 月公布 TA203 報告 (Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus)。由於其用以評估的主要內容 (LEAD 1, LEAD 2, LEAD 4, LEAD 5, LEAD 6) 與加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 所評估者極為接近，因此，以下將僅對未重覆的評估結論做重點摘要：

#### (1) NICE 建議 liraglutide 的使用情況

1.1 Liraglutide 1.2mg daily in triple therapy regimens (in combination with metformin and a sulphonyurea, or metformin and a thiazolidinedione) is recommended as an option for the treatment of people with type 2 diabetes, only if used as described for exenatide in ‘Type 2 diabetes: the management of type diabetes’ (NICE clinical guideline 87); that is, when control of blood glucose remains or becomes inadequate ( $HbA1c \geq 7.5\%$ , or other higher level agreed with the individual), and the person has:

- a body mass index (BMI)  $\geq 35\text{kg/m}^2$  in those of European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological or medical problems associated with high body weight, or
- a BMI  $< 35\text{kg/m}^2$ , and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities.

1.2 Treatment with liraglutide 1.2mg daily in a triple therapy regimen should be only be continued as described for exenatide in ‘Type2

diabetes: the management of type 2 diabetes' (NICE clinical guideline 87); that is, if a beneficial metabolic response has been shown (defined as a reduction of at least 1 percentage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months).

1.3 Liraglutide 1.2mg daily in dual therapy regimens ( in combination with metformin or a sulphonylurea) is recommended as an option for the treatment of people with type 2 diabetes, only if:

- the person is intolerant of either metformin or a sulphonylurea, or treatment with metformin or a sulphonylurea is contraindicated, and
- the person is intolerant of thiazolidinediones and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, or treatment with thiazolidinediones and DPP-4 inhibitors is contraindicated.

1.4 Treatment with liraglutide 1.2mg daily in a dual therapy regimen should only be continued if a beneficial metabolic response has been shown (defined as a reduction of at least 1 percentage point in HbA1c at 6 months).

1.5 Liraglutide 1.8mg daily is not recommended for the treatment of people with type 2 diabetes.

1.6 People with type 2 diabetes currently receiving liraglutide who do not meet the criteria specified in section 1.1 or 1.3, or who are receiving liraglutide 1.8mg, should have the option to continue their current treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

- (2) 在療效部份，藥商除了提供前述之 6 個隨機分派試驗之外，也提供了一份 MTC (mixed treatment comparison) 的分析結果。這份 MTC 包括了 6 個 LEAD 試驗以及 1860 試驗，用以去比較在做為三合療法時(合併 metformin 與一個 sulphonylurea 藥物)，liraglutide 與 sitagliptin、rosiglitazone、exenatide、insulin glargine 等藥物在臨床療效方面的差異。
- (3) 在臨床療效結果部份，NICE 委員會會提出以下結論：

- (A) **三合療法**：委員會瞭解到，與 insulin 相比，liraglutide 在某些方面表現較佳，特別是對病人體重方面的影響。另外，服用 liraglutide 的時間不受用餐時間影響、更有彈性，可能可以讓病人有更好的生活品質。除此之外，liraglutide 一天一針的投予方式也較 exenatide 有優勢。
- (B) **MTC**：委員會認為，因為第二型糖尿病的疾病進程是一個持續進

行的情形，因此，(a) 合併 (pool) 所有合併治療 (dual therapy) 與三合治療 (triple therapy) 組的療效結果 (overall effects for treatment) 並不適當。(b) 委員會也不同意藥商所給予的前提假設「在不同的治療方式與疾病嚴重度情況下，其治療效果可以互相比較」。總結來說，委員會對於 MTC 所使用的前提假設，抱持著一個審慎保守的態度，認為其中有很大一部份仍屬不確定的情形，因此，所分析出來的最終結果無法被歸類於十分穩固 (robust)。

(C) 合併療法：委員會認為 —

- (a) 針對合併療法，合適的比較藥品為 sulphonylureas, thiazolidinediones 與 DPP-4 inhibitors。
- (b) 在 LEAD 1 試驗中 (liraglutide+sulphonylurea vs. rosiglitazone+sulphonylurea)，其結果顯示，liraglutide 有較多降低 HbA1c 的表現。但是委員會聽取臨床專家的意見得知，在英國有 10-15% 的病人會接受 sulphonylurea+thiazolidinedione 這樣的治療方案，而其中主要是接受 pioglitazone 而非 rosiglitazone 的治療；另一方面，這些病人即使接受 rosiglitazone 的治療，也都以 8 mg 的劑量進行治療而不是試驗中的 4 mg 進行治療。除此之外，臨床專家也表示，在某些試驗中顯示將 rosiglitazone 劑量增加到 8 mg 時，病人 HbA1c 降低的情況會有增加的現象，但在實際臨床上並未看到。因此，委員會總結，如果將 LEAD 1 中使用 rosiglitazone 4 mg 合併 sulphonylurea 的情況外推到臨床上所有的病人的時候，試驗數據的結果將會有什麼樣的程度改變仍未可知。
- (c) 在 LEAD 2 試驗中，liraglutide+metformin 組的表現，在 HbA1c 這個療效指標方面，並沒有比 glimepiride+metformin 組為佳。但是，在病人體重和血壓等指標方面，liraglutide 表現較佳。委員會認為在病人血糖控制的改善方面，liraglutide 的表現並沒有優於 (superior to) sulphonylureas，如果 NICE 更換目前所建議使用的治療模式，使用 liraglutide 這個注射針劑，將會讓大眾以為這個更換的理由完全是因為其他的因素而非血糖控制這項因素。另一方面，任何降血糖藥物的主要目的應該是血糖控制，亦即試驗的主要療效指標。雖然體重與血壓的控制也會帶給病人利益，但是它們屬於次要療效指標，是當做替代療法時合適的指標。
- (d) 在 1860 這個試驗中 (比較 liraglutide+metformin vs. sitagliptin+metformin)，liraglutide 組降低的 HbA1c 較多，且有較多的體重減少 (weight loss)。但是，在降低 HbA1c 方面，liraglutide 表現的優勢僅略高於 sitagliptin 組 0.34% (1.24% with

liraglutide 1.2 mg vs. 0.9% reduction with sitagliptin)。

- (D) 比較 liraglutide 1.2 mg 與 1.8 mg：首先，委員會根據 ERG (Evidence Review Group) 自己進行的統合分析結果得知，在降低病人 HbA1c 的表現上，liraglutide 1.2 mg 與 liraglutide 1.8 mg 的療效相近 (no significant difference)。再者，委員會發現目前並沒有檢驗劑量由 liraglutide 1.2 mg 調整至 1.8 mg 時，其療效差異的試驗發表可供參考。由臨床專家處則得知，一般在實際臨床上，此種劑量上調 (dose escalation) 的經驗有限。故而，基於沒有任何穩固的 (robust) 證據證明較高劑量 liraglutide 對於血糖控制的額外利益，委員會不建議 liraglutide 1.8 mg 用於治療第二型糖尿病病人。
- (E) 臨床試驗的限制：委員會認為這些短期試驗內包括了幾個平行比較組，因此每組中的受試人數相對較少。另外，也由於受試期太短無法得到長期療效指標的結果，所以引用了一些替代療效指標 (surrogate endpoints) 進行評估。在進行樣本數計算時 (sample size calculation) 也同樣地基於這些替代療效指標，所以無法很有力地顯現臨床病症 (clinical events) 方面的差異。綜合以上種種情形，增加了委員會在評估 liraglutide 治療利益時的不確定性。
- (F) 副作用方面的表現：委員會總結，liraglutide 短期的副作用表現屬於可接受的範圍，長期副作用的表現目前仍無資料可供參考。

#### (四) 其他

##### 藥商送審資料

- (1) 藥商以系統性文獻回顧方式進行分析。
- (2) 療效評估部份採用了直接比較與間接比較兩種方式呈現。
- (3) 另外幾項提供討論的要點：
  - (A) 對於第一類突破創新新藥，由於其未來如蒙藥事小組審核通過，將以國際中位價給付，故而，此類申請藥品不需要提供「核價參考品」。
  - (B) 藥商對於療效參考品的選擇以及送審資料中所提供的實證資料(用以佐證申請藥品突破創新價值的部份)，其相關方法學的應用仍有需要再討論之處。

#### 四、療效評估結論

1. 加拿大、澳洲、英國對於 liraglutide 的評估結果

- 加拿大 CEDAC 委員會於 2011 年 9 月做出拒絕收載 liraglutide 的建議。
- 澳洲 PBAC 於 2011 年 7 月再次做出拒絕收載 liraglutide 的建議。(基於不確定的成本效益結果)
- 英國 NICE 於 2010 年 10 月公布 TA203 報告“Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus”。對於 liraglutide 1.2 mg 的使用建議，請參閱本報告第 15 頁；對於 liraglutide 1.8 mg 的部份，委員會不建議將之用於治療第二型糖尿病的病人。

## 2. 加拿大、澳洲、英國評估報告中所引用的臨床試驗數據

加拿大、澳洲、英國等國的評估報告中所引用的臨床試驗數據，是依據 liraglutide 做為合併療法(dual therapy)與三合療法(triple therapy)的兩個不同面向去進行分析。然而，由於本案申請藥商於送審資料第 7 頁「核價/療效參考品相關資訊」部份，所選擇的比較藥品為 exenatide，又，藥商在進行突破創新新藥療效部份說明的時候，也並未將合併療法與三合療法區分開來分別分析，因此，下方僅簡要列出 liraglutide 與 exenatide 直接比較之臨床試驗結果以供參考。(liraglutide 1.2mg 沒有直接比較的數據可供參考)

與 liraglutide 相關之臨床試驗詳細數據整理，請參閱附錄表一。

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
Lead 6	T2D pts; 18-80y; HbA1c 7-11% BMI ≤ 45	N=233; L1.8mg+ M+/ S N=231; E10µg+ M+/ S  [ E10µg twice a day]	change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) The mean A1C value L vs. E -1.12%(SE0.08) vs. -0.79%(SE0.08)  (2) Estimated Tx difference and 95% CI L vs. E            -0.33  (95% CI -0.47, -0.18, P<0.0001)

## 3. 藥商送審資料

(1)藥商以系統性文獻回顧方式進行分析。

(2)療效評估部份採用了直接比較與間接比較兩種方式呈現。

(3)另外幾項提供討論的要點：

(A)對於第一類突破創新新藥，由於其未來如蒙藥事小組審核通過，將以國際中位價給付，故而，此類申請藥品不需要提供「核價參考品」。

(B)藥商對於療效參考品的選擇以及送審資料中所提供的實證資料(用以佐證申請藥品突破創新價值的部份)，其相關方法學的應用仍有需

要再討論之處。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	September 28, 2011
澳洲 PBAC	(1) November 2010 (評估報告) (2) July 2011 (會議結論)
英國 NICE	October 2010
其他	廠商送審資料

### （一）加拿大[8]

依據加拿大專家藥物諮詢委員會（Canadian Expert Drug Advisory Committee，以下簡稱 CEDAC）於 2011 年 9 月發布的最終評估結果，根據目前申請價格，CEDAC 委員會並不建議收載 liraglutide。在經濟評估方面最主要的考量為 liraglutide 之每日藥費（加幣 4.89-7.34 元）高於其他藥品許多，包括 sulfonylureas（<加幣 1 元）、TZD（<加幣 3 元）、DPP-4 抑制劑（<加幣 3 元）、insulin NPH（<加幣 2 元）、及 insulin analogues（<加幣 3 元）。

在與 metformin 合併使用的合併療法情境下，廠商所提供成本效用分析中分別比較 liraglutide 及 sulfonylureas（glimepiride）、TZD（rosiglitazone）、DPP-4 抑制劑（sitagliptin）等不同的藥品之成本效益；而在與 metformin 及 sulfonylurea 合併使用的三合療法情境下，則是將 liraglutide 與 insulin glargine 相比較。成本效益模式的參數除成本及效用部份來自已發表之文獻外，其餘來源主要為 United Kingdom Prospective Diabetes Study 68 及 liraglutide 的隨機臨床試驗（LEAD 1、LEAD 2、LEAD 5 及 Study 1860）。

在廠商的分析中，在與 metformin 合併使用的合併療法情境下，liraglutide 相較於其他藥品之增加成本效果比（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）結果請見下表：

比較品	Sulfonylureas	TZD	DPP-4 抑制劑
ICER (加幣/QALY)	27,556 元	23,777 元	25,425 元



在與 metformin 及 sulfonylurea 合併使用的三合療法情境下，liraglutide 相較於 insulin glargine 之 ICER 值則為每 QALY 加幣 28,815 元。

然而，在前述廠商的分析中，廠商所使用的數個假設較不合理，且偏向 liraglutide，包括假設治療持續 5 年但其療效可維持 40 年、各類比較品中選擇藥費較高的藥品來進行比較（如選用 glimepiride，而非較便宜的 glicazide）、BMI 降低所帶來的效用改變可能高估、未考慮本品的副作用等。而在對這些假設進行調整後，liraglutide 相較於 sulfonylurea 或 insulin 之 ICER 值增加至加幣 70,000 元以上。

此外，在 CEDAC 的評估報告中亦提及，在加拿大醫療科技評估機構 Canadian Agency for Drugs and Technology in Health 所發佈的建議中，對於使用 metformin 治療控制不佳的病人，sulfonylurea 是成本效益最佳的選擇，而在接受 metformin 合併 sulfonylurea 治療仍控制不佳的病人，insulin NPH 則是成本效益最佳的選擇。

## （二）澳洲

### 2010 年 11 月公告之評估報告[9]

澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）在 2010 年 11 月的公告中做出拒絕收載 liraglutide 的決定。在經濟評估方面的理由為，liraglutide 相對於 exenatide 的 ICER 值即使在最佳的情況下亦可能會超過澳幣 70,000 元/QALY，基於如此高又具不確定性的 ICER 值，PBAC 遂拒絕收載 liraglutide。

廠商的申請中以 exenatide 及 sitagliptin 作為比較品，但 PBAC 認為從臨床（基於藥理及給藥途徑）及經濟考量來看，應選擇 exenatide 作為主要的比較品。在廠商所提供的成本效用分析乃應用 CORE Diabetes Model 及直接比較之隨機臨床試驗來預估長期的療效結果，其中治療時間為 5 年，而追蹤時間則長達 35 年。

根據 Study 1797 之資料所作的分析結果顯示，每天一次的 liraglutide 1.8 mg 相較於每天二次的 exenatide 10 mcg 之 ICER 值約為澳幣 45,000 元至 75,000 元之間。而根據 Study 1860 之資料所作的分析結果則顯示，每天一次的 liraglutide 1.2 mg 相較於每天 100 mg 的 sitagliptin 之 ICER 值約為澳幣 15,000 元至 45,000 元之間，而每天一次的 liraglutide 1.8 mg 之 ICER 值亦相近。廠商同時提供了 exenatide 及 sitagliptin 分別以 50% 作為權數進行加權平均的分析結果，其 ICER 值在澳幣 45,000 元至 75,000 元之間。但廠商並未說明以 50% 作為權數的理由。敏感度分析顯示影響結果的重要因子包括治療成本、對 HbA1c 的療效、折現率、及追蹤時間。

PBAC 注意到廠商的經濟評估模式中具有數個不確定的因素，尤其是模式中亦納入了並不具統計差異的療效差異，包括對收縮壓、舒張壓及血脂等的影響。而在將這些不具統計差異的療效差異排除後，liraglutide 相對於 exenatide 的 ICER 值即自澳幣 45,000 元至 75,000 元升高至澳幣 75,000 元至 105,000 元。

### 2011 年 7 月公告之會議結論[10]

PBAC 在 2011 年 7 月對於廠商的再次申請作出決議，由於在 liraglutide 的成本效益上仍具有一定的不確定性，因此 PBAC 仍決定不予以收載。

### (三) 英國[11]

NICE 於 2010 年 10 月公布的 TA203 報告(Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus) 中建議將 liraglutide 每日 1.2 mg 收載，與 metformin 及 sulphonylurea 合併使用或與 metformin 及 TZD 合併使用作為第二型糖尿病的三合療法，或與 metformin 或 sulphonylurea 合併使用作為第二型糖尿病的合併療法；詳細之給付規定請見表二。

廠商所提供的經濟評估均以 CORE Diabetes Model 為基礎。CORE Diabetes Model 為糖尿病決策分析工具，由 15 個小模組所組成，以模擬糖尿病的各種主要併發症的進展病史，這個模式並不針對特定治療作設計，使用者可視情形修改其中的參數。在此分析中，廠商假設病患接受 liraglutide 治療時間為 5 年，而追蹤時間則長達 40 年。

廠商根據各個不同的隨機臨床試驗進行了數種藥品之間的兩兩比較，結果整理如下表：

比較藥品	治療方式	Study	Δ QALY	Δ Cost	ICER
L1.8 mg vs. E10 mcg	與 M、Su 併用	LEAD-6	0.163	£ 1,638	£ 10,054
L1.8 mg vs. I	與 M、Su 併用	LEAD-5	0.241	£ 3,638	£ 15,130
L1.2 mg vs. Si100 mg	與 M 併用	1860 Trial	0.187	£ 1,842	£ 9,851
L1.8 mg vs. Si100 mg	與 M 併用	1860 Trial	0.308	£ 3,224	£ 10,465
L1.2 mg vs. R	與 S 併用	LEAD-1	0.331	£ 2,064	£ 6,226
L1.8 mg vs. R	與 S 併用	LEAD-1	0.398	£ 3,730	£ 9,376
L1.2 mg vs. G	與 M 併用	LEAD-2	0.238	£ 3,157	£ 13,257
L1.8 mg vs. G	與 M 併用	LEAD-2	0.245	£ 4,858	£ 19,837

L: liraglutide; E: exenatide; M: metformin; Su: sulphonylurea; Si: sitagliptin; I: insulin glargine; R: rosiglitazone; G: glimepiride。

此外，廠商並以遞增分析方法 (incremental analysis) 來比較 1.2 mg 及 1.8 mg 的 liraglutide，若根據 1860 試驗資料進行分析而得到的 1.8 mg 相較於 1.2 mg 的 ICER 值為 £ 11,414/QALY，但若改採 LEAD-2 試驗，則 ICER 值大幅增加至 £ 249,494，相當不穩定。且在之後根據 ERG (evidence review group) 之意見所作的修正後，以 LEAD-2 試驗資料所進行的分析更得到 liraglutide 1.8 mg 較 1.2 mg 療效較差，成本較高的結果。

廠商對於 BMI 較高的族群亦進行了次族群分析，並提供了不同切點的分析結果，結果顯示 liraglutide 在切點較高的族群中有較佳的成本效益（見下表）。

比較藥品	治療方式	次族群分析	
		BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>
L1.2 mg vs. Si100 mg	與 M 併用	£ 7,593	£ 6,125
L1.8 mg vs. Si100 mg	與 M 併用	£ 8,721	£ 6,091
L1.8 mg vs. E10 mcg	與 M、Su 併用	£ 11,535	£ 8,555
L1.8 mg vs. I	與 M、Su 併用	£ 12,053	£ 9,241

L: liraglutide; E: exenatide; M: metformin; Su: sulphonylurea; Si: sitagliptin; I: insulin glargine。

ERG (evidence review group) 認為廠商所仰賴的各個隨機臨床試驗（主要為 LEAD 系列試驗）都具有良好的品質，而廠商所作的分析亦良好而無偏差。但 ERG 認為在 insulin 的種類、mixed treatment comparison (以下簡稱為 MTC) 的方法及結果、BMI 改變、收縮壓改變及 HbA1c 改變所帶來的 utility 影響、等方面具有不確定性。

評議委員會注意到目前尚無 liraglutide 與 TZD 及 DPP-4 抑制劑作為三合治療（合併 metformin 及 sulfonylurea 使用）的臨床試驗，廠商則是應用 MTC 的方式來取得 liraglutide 與 TZD 及 DPP-4 抑制劑彼此間的相對療效，並據此進行後續的成本效益分析。評議委員會徵詢 DSU (decision support unit) 對 MTC 分析的意見，然而，DSU 認為廠商所進行的 MTC 使用了非傳統的方法及假設，增加了成本效益的不確定性，因此，委員會認為並沒有足以信賴的結果可支持 liraglutide 在三合治療下相對於 TZD 及 DPP-4 抑制劑為具有成本效益的選擇。另外，在與 exenatide 的比較上，評議委員會注意到在 NICE 對 exenatide 所作的建議使用族群中，liraglutide 是個符合成本效益的三合治療之另一個選擇。

在作為合併治療時，委員會注意到敏感度分析顯示成本效益的主要影響因素為 HbA1c 的下降、及因體重減輕及血壓降低所帶來的效益。廠商亦遞交了一份新的成本效益分析，其中對 BMI 的相關改變及所帶來影響等假設都作了修正，修正後得到的 ICER 值皆有幅度不等的提高，詳細結果如下表。然而，修正後的

次族群分析中（依 BMI 進行分組），在與某些藥品的比較中卻出現了與預期不相符的結果，即在 BMI 較高的族群中未觀察到較佳的成本效益。委員會認為此現象可能與次族群分析時部份分組的樣本數相當小所致。

比較藥品	治療方式	調整前 ICER 值	調整後 ICER 值
L1.2 mg vs. Si100 mg	與 M 併用	£ 9,851	£ 14,600
L1.2 mg vs. R	與 S 併用	£ 6,226	£ 7,550
L1.2 mg vs. G	與 M 併用	£ 13,257	£ 25,300

L: liraglutide; E: exenatide; M: metformin; Su: sulphonylurea; Si: sitagliptin; I: insulin glargine; R: rosiglitazone; G: glimepiride。

此外，廠商遞交 NICE 及蘇格蘭 SMC（Scottish Medicines Consortium）的分析結果有相當大的差異，其中可能的原因包括假設的治療期間及追蹤期間並不相同，以及其他對 liraglutide 在血壓、血脂及體重上的作用之相關假設等亦有所不同，然而此差異亦代表模式中仍有許多參數具有相當大的不確定性。委員會認為由於須接受合併治療的糖尿病病患人數眾多，因此在合併治療部份的證據需要具有較高的確定性。此外，liraglutide 的長期安全性資料目前仍較缺乏，且作為合併療法的其他藥品皆為口服劑型。因此，在考量療效與成本效益的證據及其不確定性之後，委員會決議不建議將 liraglutide 1.2 mg 列為第二型糖尿病的一般合併治療選擇，除非對 metformin 或 sulphonylurea 無法耐受或具有禁忌症之病人，且必須同時對 TZD 及 DPP-4 抑制劑無法耐受或具有禁忌症之病人才可使用 liraglutide 1.2 mg。

在考量不同劑量的 liraglutide 時，委員會參考廠商所作的遞增分析結果（incremental analysis），在 BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> 的族群中，若根據 1860 試驗資料進行分析而得到的 1.8 mg 相較於 1.2 mg 的 ICER 值為 £ 6,800/QALY，若改採 LEAD-2 試驗，則 ICER 值增加為 £ 22,600/QALY。在考量臨床使用 1.8 mg 的 liraglutide 的經驗仍相當少，且仍無證據顯示 1.8 mg 可較 1.2 mg 有顯著的效益，以及不確定性相當高的成本效益結果，委員會乃決議 liraglutide 1.8 mg 在 NHS 下並不符合成本效益，也因此不應建議使用於治療第二型糖尿病。

#### （四）其他

在廠商的申請文件中亦提供了三篇有關 liraglutide 與其他藥品相比之成本效益研究（不含會議論文），分別包括 liraglutide 與 exenatide 作為三合療法（與 metformin 及 sulphonylurea 合併使用）之比較[12]、liraglutide 與 TZD（rosiglitazone）作為合併療法（與 glimepiride 合併使用）之比較[13]、及 liraglutide 與 glimepiride 作為單獨治療的比較等[14]，除了在 liraglutide 與 exenatide 作為二合療法相比較

時，liraglutide 的療效及總成皆高於 exenatide 之外（ICER 值為 42,282 美元/QALY），其餘研究中 liraglutide 之療效均優於比較藥品且 liraglutide 組還具有較低的總醫療成本，即 liraglutide 相對於其他比較藥品具有絕對優勢。

## 六、我國之適用性

### （一）核價參考藥品選擇之建議依據

本品以第一類新藥進行收載之申請；若藥事小組委員認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。

但若本品尚不能稱為第一類新藥，則 CDE 建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 A10BX07，屬「A10BX：Other blood glucose lowering drugs, excluding insulins」類，而同屬此類已納入健保給付的藥品共有五項，包括：guar gum、repaglinide、nateglinide、exenatide、及 mitiglinide [15]，其中僅有 exenatide 與本品同為注射劑型，且 exenatide 之健保給付規定（請見「附錄一、Exenatide 之健保給付規定」）與本品之衛生署核可適應症較為接近，並與本品有 head-to-head 隨機臨床試驗（LEAD 6 試驗）。基於 ATC 編碼相近、給付規定及適應症相仿、及具有 head-to-head 隨機臨床試驗等考量，CDE 建議以 exenatide 作為本品之第一參考品選擇。

此外，除了 exenatide，本品與 glimepiride、rosiglitazone、insulin glargine 等藥品亦有 head-to-head 之隨機臨床試驗（LEAD 5 試驗），其中 insulin glargine 亦為注射劑型，因此 CDE 建議以 insulin glargine 作為本品之第二參考品選擇。

### （二）用在哪些病人較符合成本效益

根據廠商遞交給英國 NICE 之成本效益分析中的次族群分析[11]，BMI 較高（例如  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ）者具有較佳的成本效益。

### （三）疾病負擔

根據民國九十八年度全民健康保險醫療統計年報[16]，當年度曾因糖尿病（ICD-9-CM 250）而就診或住院的病人共有 1,433,621 人，其中男性及女性各佔一半。該年度所有糖尿病病人，在健保門住診部份的健保支出合計達 160 億元。

Chang 等人[17]根據我國 1999 年至 2004 年之健保資料檔進行我國糖尿病盛行率及發生率的長期趨勢分析，結果發現在經過年齡標準化之後，糖尿病的盛行率不論性別均呈現逐年增加的趨勢，尤其是在<40 歲及 80 歲以上的族群中，而在年齡標準化發生率的長期趨勢方面，則是大致維持穩定，在女性族群還出現降低的趨勢，但在年紀<40 歲的年輕族群中卻出現發生率快速增加的現象。

#### (四) 預算衝擊部份

廠商預估本品納入健保後的第一年至第五年，將可能取代 exenatide 及 insulin 合併 DPP-4 抑制劑的使用者，預估每年帶來的預算衝擊為 2,700 萬至近二億元。

廠商所使用的主要假設如下：

- (1) 廠商的預算衝擊是以本品納入健保後的第一年至第五年，在所有使用降血糖藥之第二型糖尿病病患中的市佔率來進行推估。
- (2) 在使用本品的病患中逐年有部份病患為取代 exenatide 的使用者，其餘的部份則來自取代 insulin 合併 sitagliptin 的使用者。
- (3) Exenatide 之每月藥費為 3,636 元。
- (4) Insulin 合併 DPP-4 抑制劑之每月藥費約為 2,382 元，其中廠商以 sitagliptin 來代表 DPP-4 抑制劑。

CDE 認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但對市佔率估算之合理性較難評估，以下就前述幾項主要假設進行討論：

- (1) 在市佔率之估算部份，難以評估其合理性，且具有不確定性。
- (2) 本品與 exenatide 之治療地位較為相近，因此在本品納入健保給付後將取代部份 exenatide 之使用者的假設應屬合理；然而在 insulin 合併 sitagliptin 的部份，CDE 認為本品納入健保後可能僅延後 insulin 的使用時機，並非完全的取代，此部份可能會略為低估帶來的預算衝擊。另外，唯有在本品不可與 DPP-4 抑制劑（如 sitagliptin）併用的限制成立下，廠商所述本品將取代 insulin 合併 sitagliptin 的假設推論才成立，但在廠商的申請文件中並未提出此一限制。
- (3) Exenatide 之每月藥費自今年 12 月起將自 3,636 元調整為 3,017 元，在未調整本品申請價的情況下，可能帶來的預算衝擊將增加。
- (4) Insulin 之藥費估算較為困難，但若以 WHO 所公佈之每日定義劑量 40 IU 計算，insulin glargine 或 insulin detemir 每月藥費皆為 1,816 元，而 insulin aspart 之每月藥費則約為 1,012 元，合併 sitagliptin（每月藥費為 1,020 元）之藥費後合計為 2,836 元及 2,032 元，與廠商所作的推估相近。

另外，廠商所提供的資料中，被取代藥物總費用預估之計算結果與其計算公

式略有出入，但對財務衝擊之估算不致造成太大之影響。

## 七、經濟評估結論

1. 加拿大、澳洲及英國皆曾對 liraglutide 進行評估，其中僅有英國 NICE 建議將其收載，以下說明之：

- (1) 加拿大 CEDAC 拒絕收載之經濟考量為 liraglutide 每日藥費較其他藥品為高。
- (2) 澳洲 PBAC 認為應以 exenatide 作為 liraglutide 的主要比較品，但因廠商的經濟評估模式中亦納入了幾個並不具統計差異的療效差異，包括對收縮壓、舒張壓及血脂等的影響，而再將這些不具統計差異的療效差異排除後，liraglutide 相對於 exenatide 的 ICER 值即自澳幣 45,000 元至 75,000 元升高至澳幣 75,000 元至 105,000 元，PBAC 乃作出不予以收載的決定。
- (3) 對於 liraglutide 與 metformin 及 sulphonylurea 合併使用，或與 metformin 及 TZD 合併使用作為三合治療，英國 NICE 評議委員會認為並沒有足以信賴的結果可支持 liraglutide 相對於 TZD 及 DPP-4 抑制劑為具有成本效益的選擇，但在 NICE 對 exenatide 所作的建議使用族群中，liraglutide 則是另一個符合成本效益的治療選擇。因此英國 NICE 建議將 liraglutide 每日 1.2 mg 收載作為第二型糖尿病的三合治療選擇，給付建議則與 exenatide 相同（須考量病人 HbA1c 及 BMI，詳見表二）。
- (4) 對於 liraglutide 與 metformin 或 sulphonylurea 合併使用，英國 NICE 評議委員會認為由於須接受二種藥物合併治療的糖尿病病患人數眾多，因此此部份的證據需要具有較高的確定性，而在考量療效與成本效益的證據及其不確定性之後，委員會決議不建議將 liraglutide 1.2 mg 列為第二型糖尿病的一般合併治療選擇，除非對 metformin 或 sulphonylurea 無法耐受或具有禁忌症之病人，且必須同時對 TZD 及 DPP-4 抑制劑無法耐受或具有禁忌症之病人才可使用 liraglutide 1.2 mg。
- (5) 在考量臨床使用 1.8 mg 的 liraglutide 的經驗仍相當少，且仍無證據顯示 1.8 mg 可較 1.2 mg 有顯著的效益，以及不確定性相當高的成本效益結果，英國 NICE 評議委員會乃決議 liraglutide 1.8 mg 在 NHS 下並不符合成本效益，也因此不應建議使用於治療第二型糖尿病。

2. 廠商預估本品納入健保後的第一年至第五年，將可能取代 exenatide 及 insulin 合併 DPP-4 抑制劑的使用者，預估每年帶來的預算衝擊為 2,700 萬至近二億元，CDE 認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但對市佔率估算之合理性較難評估，而在未調整本品申請價的情況下，exenatide 之每月藥費的調降將增加可能帶來的預算衝擊。

## 參考資料

1. 林肇堂等. 第三版 ed: 國立台灣大學醫學院; 2006.
2. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. 2011;34.
3. Helena W Rodbard PSJ, Jaime A Davidson et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: an Algorithm for Glycemic Control. Endocrine Practice 2009;15.
4. David M Nathan JBB, Mayer B. Davidson et al. Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy Diabetes Care 2008;31.
5. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. (Accessed at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
6. WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
7. 行政院衛生署中央健康保險局. 健保用藥品項查詢.
8. Health CAfDaTi. Common Drug Review\_CEDAC Final Recommendation\_Liraglutide. 2011.
9. Ageing AGDoHa. Public Summary Document\_Liraglutide. 2010.
10. Outcomes PM. "Subsequent" decisions not to recommend. 2011.
11. Excellence NIfHaC. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 2010.
12. Lee WC, Conner C, Hammer M. Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. Clinical therapeutics 2010;32:1756-67.
13. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Conner C, Hammer M, Blonde L. Long-term outcomes in patients with type 2 diabetes receiving glimepiride combined with liraglutide or rosiglitazone. Cardiovascular diabetology 2009;8:12.
14. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Conner C, Hammer M, Blonde L. A simulation of the comparative long-term effectiveness of liraglutide and glimepiride monotherapies in patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2009;29:1280-8.
15. ATC/DDD Index 2010. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2009. (Accessed November 19, 2010, at [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).)
16. 98 年全民健康保險統計. (Accessed 10/25, 2011, at [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu\\_id=661&WD\\_ID=689&webdata\\_id=3413](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu_id=661&WD_ID=689&webdata_id=3413).)



17. Chang CH, Shau WY, Jiang YD, et al. Type 2 diabetes prevalence and incidence among adults in Taiwan during 1999-2004: a national health insurance data set study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27:636-43.

## 附錄一 Exenatide 之健保給付規定

## 第 5 章 激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

### 5.1. 糖尿病用藥 Drugs used in diabetes

(發文日期:中華民國 100 年 4 月 15 日,發文字號:健保審字第 1000024474 號)

(發文日期:中華民國 100 年 6 月 28 日,發文字號:健保審字第 1000031819 號)

#### 5.1.3 Exenatide (如 Byetta)(100/5/1)

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. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑(如 sitagliptin 成分)等藥物併用。

附錄表一 藥商納入統合分析的 7 份臨床試驗之 PICO 資料

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
Lead 1	T2D pts; 18-80 y; HbA1c 7-11%(m)* HbA1c 7-10%(c)*; BMI ≤ 45	N=233; L 0.6mg+ G + Rp N=228; L1.2mg + G + Rp N=234; L1.8mg + G + Rp N=114; Lp +G + Rp N=232; Lp +G + R 4mg  [G 2-4mg/day; R 4mg/day]	P – change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) L1.2mg or 1.8mg -1.1% vs. Placebo +0.2% R -0.4% (2) Estimated Tx difference and 95%CI to p L1.8mg -1.4% (1.6,-1.1) L1.2mg -1.3%(1.5, -1.1) L0.6mg -0.8%(-1.1, -0.6) R -0.7%(-0.9, -0.4) (3) All L doses were superior to p. (p<0.0001) (4) 2 higher L dose were superior to R. (p<0.0001) (5) L0.6mg was non-inferior to R. (6) R was surperior to p. (p<0.0001)
Lead 2	T2D pts; 18-80y; HbA1c7-11%(m)* HbA1c 7-10%(c)*; BMI ≤ 45	N=242; L0.6mg+ M N=241; L1.2mg+ M N=242; L1.8mg+ M N=244; G4.0mg+ M N=122; Lp + M  [G 4mg/day; M titrate up to 2000mg/day]	P - change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) The mean A1C values (mean±SD) L1.2mg or 1.8mg -1.0±0.1% L0.6mg -0.7±0.1% G4.0mg -1.0±0.1% Placebo -0.1±0.1% (2) Estimated Tx difference and 95%CI to p L1.8mg -1.1%(-1.3, -0.9) L1.2mg -1.1%(-1.3, -0.9) L0.6mg -0.8%(-1.0, -0.6) (3) All L doses were superior to p. (4) 2 higher dose were non-inferior to G.

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
				L1.8mg vs. G -0.0%(-0.2, 0.2) L1.2mg vs. G -0.0%(-0.2, 0.2)
Lead 3	T2D pts; 18-80y; HbA1c 7-11% <sup>ϕ</sup> ; HbA1c 7-10% <sup>ψ</sup> ; BMI ≤ 45	N=251; L1.2mg N=247; L1.8mg N=248; G8.0mg  [G 8mg/day]	P – change from baseline HbA1c after 52weeks	(1) L1.8mg -1.14%(SD1.23) L1.2mg -1.14%(SD1.24) G8.0mg -0.51%(SD1.20) (2) Decrease proportion of HbA1c L1.8mg vs. G -0.62% (95%CI -0.83, -0.42, P<0.0001) L1.2mg vs. G -0.33% (95%CI -0.53, -0.13, P=0.0014) L1.8mg vs. L1.2mg -0.29% (95%CI -0.50, -0.09, P=0.0046)
Lead 4	T2D pts; 18-80y; HbA1c 7-11% <sup>ϕ</sup> ; HbA1c 7-10% <sup>ψ</sup> ; BMI ≤ 45	N=178; L1.2mg+ M+ R N=178; L1.8mg+ M+ R N=177; p +M+ R  [R 4mg twice daily; M titrate up to 2000mg/day]	P - change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) The mean A1C values (mean±SE) L1.2mg or 1.8mg -1.5±0.1% P -0.5±0.1% (2) Decrease proportion of HbA1c L1.8mg vs. p -1.1%(95%CI -1.1, -0.8) L1.2mg vs. p -0.9%(95%CI -1.1, -0.8)
Lead 5	T2D pts; 18-80y; HbA1c 7.5-10%(m)* HbA1c 7-10%(c)*; BMI ≤ 45	N=230; L1.8mg+ M+ G N=232; IG + M+ G N=114; p +M+ G  [G 4mg/day; M titrate up to 2000mg/day]	P - change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) L1.8mg -1.33%(SEM0.09) IG -1.09%(SEM0.09) p -0.24%(SEM0.11) (2) Estimated Tx difference and 95%CI L vs. p -1.09% (95%CI -1.28, -0.90, P<0.0001)

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
				L vs. IG                    -0.24% (95%CI -0.39, -0.08, P=0.0015) IG vs. p                    -0.85% (95%CI -1.04,-0.66, P<0.0001)
Lead 6	T2D pts; 18-80y; HbA1c 7-11%(m, c)* BMI ≤ 45	N=233; L1.8mg+ M+ / S N=231; E10 μg+ M+ / S [ E10μg twice a day]	P - change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) The mean A1C value L vs. E                    -1.12%(SE0.08) vs. -0.79%(SE0.08) (2) Estimated Tx difference and 95%CI L vs. E                    -0.33 (95%CI -0.47, -0.18, P<0.0001)
Lead 7	T2D pts; 18-80y; HbA1c 7.5-10%(m)*; BMI ≤ 45	N=225; L1.2mg+ M N=221; L1.8mg+ M N=219; S100mg(oral)+ M	P - change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) The mean reduction of A1C L1.8mg                    -1.50%(95%CI -1.63, -1.37) L1.2mg                    -1.24%(95%CI -1.37, -1.11) S100mg                    -0.90%(95%CI -1.03, -0.77) (2) Estimated Tx difference and 95%CI L1.8 vs. S                    -0.60%(95%CI -0.77, -0.43) L1.2 vs. S                    -0.34%(95%CI -0.51, -0.16) (3) 2 higher L dose were superior to S. (p<0.0001)

OGLAs: oral glucose-lowering agents; y: years old; m: previous OGLA monotherapy; c: previous OGLA combination therapy;

L: liraglutide; G: glimepiride; R: rosiglitazone; p: placebo; M: metformin; P: primary outcome; IG: insulin glargine;

E: exenatide; S: sitagliptin;

\*: treatment for ≥ 3 months; Φ :treat with diet and exercise; Ψ :treat with oral antidiabetic monotherapy

附錄表二 藥商納入間接比較分析的 17 份臨床試驗之 PICO 資料

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
Lead 1	T2D pts; 18-80 y; HbA1c 7-11%(m)* HbA1c 7-10%(c)*; BMI ≤ 45; 116 sites in 21 countries, primarily Europe and Asia;	N=233; L 0.6mg+ G + Rp N=228; L1.2mg + G + Rp N=234; L1.8mg + G + Rp N=114; Lp +G + Rp N=232; Lp +G + R 4mg  [G 2-4mg/day; R 4mg/day]	Primary outcome – change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) L1.2mg or 1.8mg -1.1% vs. Placebo +0.2% R -0.4% (2) Estimated Tx difference and 95%CI to p L1.8mg -1.4% (1.6,-1.1) L1.2mg -1.3%(1.5, -1.1) L0.6mg -0.8%(-1.1, -0.6) R -0.7%(-0.9, -0.4) (3) All L doses were superior to p. (p<0.0001) (4) higher L dose were superior to R. (p<0.0001) (5) L0.6mg was non-inferior to R. (6) R was surperior to p. (p<0.0001)
Lead 2	T2D pts; 18-80y; HbA1c7-11%(m)* HbA1c 7-10%(c)*; BMI ≤ 45; 21 countries;	N=242; L0.6mg+ M N=241; L1.2mg+ M N=242; L1.8mg+ M N=244; G4.0mg+ M N=122; Lp + M  [G 4mg/day; M titrate up to 2000mg/day]	Primary outcome – change from baseline HbA1c after 26 weeks	(1) The mean A1C values (mean±SD) L1.2mg or 1.8mg -1.0±0.1% L0.6mg -0.7±0.1% G4.0mg -1.0±0.1% Placebo -0.1±0.1% (2) Estimated Tx difference and 95%CI to p L1.8mg -1.1%(-1.3, -0.9) L1.2mg -1.1%(-1.3, -0.9) L0.6mg -0.8%(-1.0, -0.6) (3) All L doses were superior to p. (4) 2 higher dose were non-inferior to G.



Trial	Population	Intervention	Outcome	Result														
8	T2D pts; 18-75y; HbA1c 6.8-10%(M)£; BMI 25-40; 17 sites in US	N=45; E10µg+ M N=47; R4mg+ M N=45; E10µg+R4mg+ M  [ E10µg bid; R4mg bid; Combination dose as above]	Primary outcome – glucose-potentiated arginine-stimulated incremental insulin area under the curve (ASI-iAUC)	(1) A1C decreased in all groups, but the decrement in E+R was significantly greater than with E or R alone.														
9	T2D pts; 18-80y; HbA1c7-11%(m)* HbA1c 7-10%(c)*; BMI ≤45 17 sites in China, 10 sites in South Korea and 24 sites in India.	N=231; L0.6mg+ M N=233; L1.2mg+ M N=233; L1.8mg+ M N=231; G4.0mg+ M  [G 4mg/day; M titrate up to 2000mg/day]	Primary outcome - change from baseline HbA1c after 16 weeks	<p>(1) The mean A1C reduction from baseline</p> <table border="0"> <tr> <td>L1.8mg</td> <td>-1.4%</td> </tr> <tr> <td>L1.2mg</td> <td>-1.3%</td> </tr> <tr> <td>L0.6mg</td> <td>-1.0%</td> </tr> <tr> <td>G4mg</td> <td>-1.3%</td> </tr> </table> <p>(2) Mean HbA1c reduction</p> <table border="0"> <tr> <td>L1.8mg</td> <td>-1.45%</td> </tr> <tr> <td>L1.2mg</td> <td>-1.36%</td> </tr> <tr> <td>G4mg</td> <td>-1.39%</td> </tr> </table> <p>(3) L1.8mg vs. G      -0.06%(-0.23, 0.11) L1.2mg vs. G      0.03%(-0.14, 0.20)</p> <p>(4) HbA1c was significantly reduced in all groups compared with baseline.</p> <p>(5) Treatment with L1.2mg and 1.8mg was non-inferior to G.</p>	L1.8mg	-1.4%	L1.2mg	-1.3%	L0.6mg	-1.0%	G4mg	-1.3%	L1.8mg	-1.45%	L1.2mg	-1.36%	G4mg	-1.39%
L1.8mg	-1.4%																	
L1.2mg	-1.3%																	
L0.6mg	-1.0%																	
G4mg	-1.3%																	
L1.8mg	-1.45%																	
L1.2mg	-1.36%																	
G4mg	-1.39%																	



Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
10	T2D pts (intolerant to M at the max dosage 3000mg/d); >18y; HbA1c 7.5-10%(m)*; BMI ≤ 45; 8 sites in Italy.	N=63; E10μg N=65; G5mg  [ E10μg bid; G5mg tid]	Primary outcome - change from baseline body weight, BMI and HbA1c after 3,6,9, 12 months.	(1) The body weight and BMI values obtained with E were significantly lower than the values obtained with G after 6,9, and 12 months. (2) After 12 months we observed a statistically significant improvement of HbA1c, FPG, and PPG compared to baseline in both groups without any significant difference between 2 groups.
11	T2D pts; >18y; HbA1c7.1-10.5%; BMI ≤ 45; Pts had been receiving IG at a min of 20U/d w/o any other insulin, alone or in combination w a stable dose of M or P (or both agents)*; 59 centers in 5 countries (Greece, Israel, Mexico, UK and USA)	N=137; E+ IG N=122; p+ IG  [E10μg bid; At randomization, pts w A1C >8.0% continued to receive their current insulin glargine dose; those w A1C ≤ 8.0% decreased their dose by 20%.]	Primary outcome - change from baseline HbA1c after 30 weeks	(1) Reduction of HbA1c from baseline E+optimized IG -1.74% (95%CI -1.91%, -1.56%) p+optimized IG -1.04% (95%CI -1.22%, -0.86%) (2) Between groups difference -0.69% (95%CI -0.93%, -0.46%)

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
12	T2D pts; >18y; HbA1c7.1-10.0%; BMI 25-45; Pts are taking stable doses of TZD for 120 days or combined M and TZD for at least 90 days; 28 sites, in Canada, Mexico, Romania, South Africa and US	N=111; E10µg N=54; p [ E10µg bid]	Primary outcome - change from baseline HbA1c after 16 weeks	(1) E vs. p -0.84%(SE 0.20) vs. -0.10%(SE0.23) (2) Mean tx difference -0.74% (95%CI -1.06, -0.41; p<0.001) (3) Mean reduction in HbA1c were significantly greater with E at week 8 and persisted until study end.
13	T2D pts; 18-75y; HbA1c6.6-10.0%(m)%; BMI 25-39.9; 11 sites in US	N=96; E10µg+ LF N=98; p +LF [ E10µg bid]	Primary outcome - change in body weight from baseline to week 24	(1) Body weight significantly decreased from baseline in both tx groups, beginning at week 4 (p<0.0001). (2) E+LF had significantly more weight loss than p+LF, beginning at week 8. (p<0.01) (3) At endpoint, E+LF had a greater proportion of pts w weight loss of >5% 48% vs. 33%, p=0.04 >10% 24% vs. 9%, p<0.01

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
14	Japanese T2D pts; 20-75y; HbA1c 7-10%(SU, SU+a BG or SU+a TZD); HbA1c 6.5-9.5% ( $\alpha$ -GI or meglitinide derivative) BMI $\geq$ 50; 20 centers in Japan	N=40; p N=38; E2.5 $\mu$ g N=37; E5.0 $\mu$ g N=38; E10 $\mu$ g  [E2.5 $\mu$ g, E5.0 $\mu$ g, E10 $\mu$ g bid; SU could be discontinued or the dose reduced]	Primary outcome - change from baseline HbA1c after 12 weeks	(1) Reduction of HbA1c from baseline E2.5 $\mu$ g      -0.9 $\pm$ 0.1%(p<0.001) E5.0 $\mu$ g      -1.2 $\pm$ 0.1%(p<0.001) E10 $\mu$ g      -1.4 $\pm$ 0.1%(p<0.001) p              +0.02 $\pm$ 0.1%  (2) E5.0 $\mu$ g (SU dose reduction or discontinuation vs. w/o) -1.1 $\pm$ 0.2% vs. -1.3 $\pm$ 0.1%  (3) E10 $\mu$ g (SU dose reduction or discontinuation vs. w/o) -1.2 $\pm$ 0.2% vs. -1.6 $\pm$ 0.2%
15	T2D pts; 21-75y; HbA1c7.0-11.0%; BMI 25-39.9; Pts had been tx w a stable dose of M and/or SU*; 23 sites in 4 countries, 242 pts from Cina, 99 from India, 80 from Korea and 51 from Taiwan	N=234; E10 $\mu$ g N=232; p  [ E10 $\mu$ g bid; pts continued to take their usual MET or MET/SU combination therapy for the duration of the study.]	Primary outcome - change from baseline HbA1c after 16 weeks	(1) Improvements in HbA1c (LS mean [95%CI]) were significantly greater in the E group compared w the p group. (LS mean between-group difference was -0.9 [-1.0, -0.7]%)  (2) Baseline to endpoint improvements in HbA1c (E group, range -1.1% to -1.3%) and between-treatment difference in HbA1c change (E minus p, range -0.8% to -0.9%) were similar across all four countries.

Trial	Population	Intervention	Outcome	Result
16	T2D pts; ≥ 18y; HbA1c6.5-10.0%(m) Φ; BMI 25-45; 23 centers across US, Puerto Rico, Romania, Russia and India	N=77; E5.0μg N=78; E10μg N=78; p  [E10μg bid]	Primary outcome - change from baseline HbA1c after 24 weeks	(1) Significant differences in HbA1c change from baseline were observed in both E groups vs. p at 8,12,16 and 24 weeks. (all, p ≤ 0.001) (2) At the end point, the change from baseline HbA1c were E5.0μg            -0.7% (SE0.1%, P=0.003) E10μg            -0.9%(SE0.1%, P<0.001) p                    -0.2%(SE0.1%)
17	T2D pts; 21-75y; HbA1c7.1-10.0%; BMI 25-45; Pts were tx w a stable dosage of a TZD(R ≥ 4mg/d, or P ≥ 30mg/d) for at least 4 months; 49 sites in Canada, Spain and USA	N=121; E10μg N=112; p  [E10μg bid]	Primary outcome - change from baseline HbA1c after 16 weeks	(1) Reduction of HbA1c from baseline (mean±SE) E                    -0.89±0.09% (P<0.001) p                    +0.09±0.10% (2) The mean between-group difference in HbA1c (E minus p at week 16) -0.98% (95%CI -1.21%, -0.74%, P<0.001)

OGLAs: oral glucose-lowering agents; y: years old; m: previous OGLA monotherapy; c: previous OGLA combination therapy;

L: liraglutide; G: glimepiride; R: rosiglitazone; p: placebo; M: metformin; ; IG: insulin glargine; E: exenatide;

S: sitagliptin; P: pioglitazone; TZD: thiazolidinedione; \*: treatment for ≥ 3 months; Φ :treat with diet and exercise; Ψ :treat with oral antidiabetic monotherapy; £: at least 6 weeks; LF: lifestyle modification