



# 福適佳膜衣錠 5 毫克、10 毫克(Forxiga Film-coated Tablets 5 mg, 10 mg)

## 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	Forxiga Film-coated Tablets	成分	Dapagliflozin propanediol monohydrate
建議者	台灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	每一 5 mg 膜衣錠含 6.15 mg dapagliflozin propanediol monohydrate，相當於 5 mg dapagliflozin； 每一 10 mg 膜衣錠含 12.3 mg dapagliflozin propanediol monohydrate，相當於 10 mg dapagliflozin。		
主管機關許可適應症	第二型糖尿病 使用限制：不建議 Forxiga 用於第一型糖尿病或糖尿病酮酸中毒之治療。		
建議健保給付之適應症內容	第二型糖尿病 (查驗中心註： ICD-9-CM codes 250.00 Diabetes mellitus without mention of complication, type II or unspecified type, not stated as uncontrolled 250.02 Diabetes mellitus without mention of complication, type II or unspecified type, uncontrolled ICD-10-CM codes E11.9 Type 2 diabetes mellitus without complications E11.65 Type 2 diabetes mellitus with hyperglycemia)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，參考 DPP4 抑制劑以及其他口服降血糖藥品之健保藥品給付規定。		
建議療程	Forxiga 的建議起始劑量是 5 mg 每天 1 次。在耐受 Forxiga 5 mg 每天 1 次的患者，需要額外血糖控制時，劑量可增至 10 mg 每天 1 次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		



## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：建議以 DPP-4 抑制劑（如：sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin）為主要核價參考品，而 TZD 類藥物、glipizide 和 metformin 為可能的核價參考品選項。
- 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）：

#### ■ 單方治療

Zhang 2014 的研究，統合分析比較 dapagliflozin 單方和 metformin 單方治療的 2 項試驗。結果顯示 dapagliflozin 比較 metformin 治療，於 HbA1c 值、空腹血糖的改變量並無顯著差異；無論 dapagliflozin 每日 5 mg 組或 10 mg 組，皆顯著比 metformin 治療組減少較多的體重。而統合分析比較 dapagliflozin 單方和安慰劑組治療的 4 項試驗，結果顯示無論是 dapagliflozin 每日 5 mg 組或 10 mg 組，皆顯著比安慰劑減少更多的 HbA1c、空腹血糖和體重；低血糖事件並沒有顯著差異。

#### ■ 與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用

無論單方或併用 metformin、glimepiride、或 insulin ± 口服降血糖藥物(OADs)，在 Musso 2012 的研究裡，統合分析 7 項 dapagliflozin 比較安慰劑的臨床試驗，結果顯示 dapagliflozin 每日 5 mg 組或 10 mg 組，顯著比安慰劑組減少更多的 HbA1c、空腹血糖、收縮壓和舒張壓。在 Clar 2012 的研究中，於 HbA1c 和體重也有一致的統合分析結果。而在 Zhang 2014 的研究，統合分析的結果顯示在 HbA1c、空腹血糖、體重也有一致性的表現。Zhang 2014 研究顯示，dapagliflozin 每日 5 mg 組或 10 mg 組的低血糖發生事件與安慰劑相當，風險比依序為 1.14(95% CI: 0.95~1.36)和 1.10 (95% CI: 0.92~1.32)。Musso 2012 研究顯示，dapagliflozin 每日 5 mg 組顯著比安慰劑組更容易發生泌尿道感染事件 (OR = 1.62; 95% CI: 1.07~2.45)，無論 dapagliflozin 每日 5 mg 組或 10 mg 組，皆顯著比安慰劑更容易發生生殖道感染事件，勝算比依序為 3.75 (95% CI: 2.11~6.69) 和 3.53 (95% CI: 2.03~6.14)。

#### 1. Dapagliflozin + metformin 間接比較 sitagliptin + metformin

Dapagliflozin 和 sitagliptin 間接比較結果，於 18 週至 52 週的 HbA1c 值改變量之平均差無顯著差異；在 104 週的數據則顯示 dapagliflozin 顯著比 sitagliptin 減少較多的 HbA1c 值（平均差[MD] = -0.19%; 95% CI: -0.36~-0.02%）[PBAC 評



估報告]。

2. Dapagliflozin + metformin 間接比較 DPP4 抑制劑、TZD、或 SU 等藥品 + metformin

- Goring 2014 研究以 sulphonylurea(包含 glipizide、gliclazide、或 glimepiride) 作為共同參考品，經網絡統合分析結果顯示 HbA1c 值改變量的平均差，在 dapagliflozin 每日 10 mg 組相較於 DPP4 抑制劑、TZD、或 SUs 皆無統計上顯著差異；體重改變量的平均差在 dapagliflozin 每日 10 mg 組相較於 DPP4 抑制劑或 SU 皆顯著減少更多，依序為-2.74 公斤(95% credible interval [CrI]: -5.35~-0.10 公斤)和-4.67 公斤(95% CrI: -4.67~-2.35)；低血糖事件發生率顯示 dapagliflozin 每日 10 mg 組與 TZDs 和 DPP4 抑制劑相當，但 dapagliflozin 每日 10 mg 組顯著比 SU 有較低的發生率，OR 為 0.06 (% CrI: 0.02~0.17)。

3. Dapagliflozin + metformin 比較 glipizide + metformin

- 與 metformin 併用下，dapagliflozin 於 HbA1c 改變量的差異值不劣效於 glipizide，平均差(MD)為 0.00%(95% CI: -0.11~0.11%)；體重顯著比 glipizide 減輕較多 (MD = -4.65 公斤; 95% CI: -5.14~-4.17)，收縮壓降低顯著多於 glipizide，低血糖發生率亦顯著低於 glipizide；但泌尿生殖道感染風險顯著較高[SMC 評估報告]。

4. Dapagliflozin + sulphonylurea 間接比較 DPP4 抑制劑或 GLP1 受體促效劑 + sulphonylurea

- Orme 2014 研究以安慰劑作為共同參考品，經網絡統合分析顯示 dapagliflozin 每日 10 mg、DPP4 抑制劑、GLP1 受體促效劑相較於安慰劑的 HbA1c 改變量皆達到顯著差異。以網絡統合分析間接比較 dapagliflozin 10 mg 和 DPP4 抑制劑或 GLP1 受體促效劑，顯示 HbA1c 改變量的平均差相當；在體重方面，dapagliflozin 10 mg 組減少量顯著多於 DPP4 抑制劑組 (WMD = -2.11; 95 % CrI: -2.09~-1.33)，而與 GLP1 受體促效劑組相當；dapagliflozin 10 mg 組顯著比 GLP1 受體促效劑組較少低血糖事件 (OR = 0.16; 95% CrI: 0.03~0.65)，上述網絡統合分析與 Bucher 間接比較分析的結果一致。

■ 與 insulin 併用

- Dapagliflozin 間接比較 pioglitazone 於 24 週至 48 週的 HbA1c 改變量平均差無顯著差異，惟考量整體納入試驗的適切性，最終委員會認為



dapagliflozin 是否不劣於 glitazones 的證據尚不明確。在 dapagliflozin 間接比較 exenatide 的 HbA1c 平均差為 0.16% (95% CI: -0.12~0.46%)，未能滿足不劣效性的假說 (臨界值為 0.40%) [PBAC 評估報告]。

- 與 insulin 併用下，dapagliflozin 於 HbA1c 改變量顯著比安慰劑減少較多，體重和收縮壓顯著比安慰劑減少較多，低血糖事件發生率較安慰劑高，dapagliflozin 併用 insulin 可減少 insulin 用量[NICE]。

#### ■ 泌尿生殖道感染的合併分析

- Johnson 等人合併 12 項 dapagliflozin 的隨機分派、安慰劑對照之臨床試驗，針對單方或合併 metformin、insulin、sulfonylurea、TZD 治療在 12 週至 24 週後的感染事件評估。結果顯示 dapagliflozin 5 mg、dapagliflozin 10 mg、和安慰劑組，確診為泌尿道感染的比率依序為 5.68%、4.27%、和 3.73%，其中 dapagliflozin 5 mg 組相較於安慰劑組達到統計上顯著差異。確診為外陰陰道炎、龜頭炎、相關生殖器感染者的比率依序為 5.68%、4.78%、和 0.86%，其中 dapagliflozin 無論是 5 mg 或 10 mg 相較於安慰劑組皆達到統計上顯著差異。

四、 醫療倫理：無相關資料可供參考

五、 成本效益：建議者提供一份適用我國政策情境之成本效果分析，在中央健康保險署觀點下，相較於現有標準的 DPP4 抑制劑治療，dapagliflozin 的治療可以讓每名糖尿病患者增加 0.296 QALYs，同時也讓每名糖尿病患者的健保醫療成本增加新台幣 32,472 元，ICER 值為新台幣 109,689。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，但整體執行品質有所缺失，由於部分假設缺乏穩健實證，致使該報告無法做為合適資訊以供政策制定者參考。就反應國情的程度來看，該報告的比較療效證據及病程轉換機率多取自國外研究，但未合理說明是否適用於我國，故查驗中心認為該報告反應我國臨床治療現況的程度有限。

六、 財務衝擊：廠商預估本品納入健保後，年度藥物費用可能介於 1.4 億元至 11 億元之間，每年對健保造成的財務影響約在 3200 萬元~2.5 億元之間。查驗中心評估廠商的分析結果存有低估的風險，查驗中心認為若綜合上述考量：本品納入健保給付後，使用本品的病人數將受許多因素影響，如市場競爭、第二型糖尿病之發生率及成長率等。若調整其他具不確定性之參數，如參考健保署提供之申報量來調整 DPP4 抑制劑用量成長率且重新估計病人數，並調整 DPP4 抑制劑之健保給付價格，而未來五年使用本品人數為 1 萬 6000 人~31 萬人，依本案廠商訴求價格，對健保造成的財務影響可能超過 10 億元。若本品藥價與上市多年之口服降血糖藥物給付價格相似，則對健保的財務影響不大。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名		DPP 4 抑制劑 以JANUVIA 為例	Glipizide 以 MINIDIAB 為例	Metformin 以 GLUCOPHAG E為例	TZD 類 以ACTOS 為 例
主成分/ 含量	Dapagliflozin 5 mg, 10 m	Sitagliptin/ 100mg	Glipizide 5mg	METFORMI N/ 500mg、 850mg、 1000mg	Pioglitazone/ 15mg、30 mg
劑型/包 裝	膜衣錠/2 片 ×14 錠鋁箔盒 裝	膜衣錠	錠劑	錠劑	錠劑
WHO/A TC 碼	A10BX09	A10BH01	A10BB07	A10BA02	A10BG03
主管機 關許可 適應症	第二型糖尿 病	第二型糖尿 病	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	第二型糖尿 病
健保給 付價	擬訂中	28 元/錠	1.5-2 元/錠	1.5-2.28 元/錠	15 mg:15.8 元 /錠；30 mg:22.1 元/錠
仿單建 議劑 量與用 法	起始劑量是 5 mg 每天 1 次。在耐受 5 mg 每天 1 次 的患者，需要 額外血糖控 制時，劑量可 增至 10 mg 每天 1 次。	每日一次，每 次 100mg	每日最高劑 量為 45mg	成人每日最 高治療劑量 為 3000mg； 小兒每日最 高治療劑量 為 2000mg。	每日一次，每 次 15mg-45mg
療程		每日	每日	每日	每日

每療程 花費	擬訂中	每日藥費約 28 元	每日藥費約 13.5-18 元	每日藥費約 6-6.84 元	每日藥費 15.8~37.9 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）					
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			v	v	
具間接比較 （indirect comparison）		v			v
近年來，最多病人使用 或使用量最多的藥品		v			
目前臨床治療指引建 議的首選					
其他考量因素，請說 明：					
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。					

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 104 年 4 月 17 日止查無評估資料。
PBAC (澳洲)	<p>依據民國 104 年 4 月 17 日查詢 dapagliflozin 於澳洲健保藥品補助系統的收載條件，說明 Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 10 mg/ tablet 必須經事前快速審查的方式 (每次最大給藥數量為 1 包裝單位，即 28 顆；得再領藥 5 次) 使用於下列兩大臨床條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 必須與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用；且 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 儘管以 metformin 或一種 sulfonylurea 治療，病人必須有或曾經有一次 HbA1c 檢驗值大於 7%；或</li> <li>- 對於臨床上需以血糖監測替代測量 HbA1c 檢驗值者，儘管以 metformin 或一種 sulfonylurea 治療，在過去 2 週的血糖測量中必須有或曾經有其中 20% 的血糖測量次數中檢驗值高於 180 mg/dL (10 mmol/L)。</li> <li>- HbA1c 檢驗值和測量日期，必須在開始以一項 DPP4 抑制劑 (gliptin)、一項 TZD (glitazone)、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，被記錄在病歷上。</li> <li>- 在開始使用一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，HbA1c 必須是在 4 個月內的檢驗值。</li> <li>- 血糖監測可在下列情況做為 HbA1c 檢驗值的替代： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 紅血球生命週期減短，包括溶血性貧血、血紅素病變；和/或</li> <li>(2) 過去 3 個月內曾經接受紅血球的輸血。</li> </ol> </li> <li>- 血糖監測的結果必須記錄在病歷內，且必須是在以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品開始治療時之 4 個月內的檢驗值。</li> <li>- 先前已證實無法以 metformin 或一種 sulfonylurea 控制糖尿病的病人，在 PBS 補助下使用本藥時，不須重新驗證此項條件。</li> </ul> </li> <li>2. 必須與 insulin 併用；且 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 儘管以 insulin 合併口服抗糖尿病藥品治療，或對 metformin 禁忌者以 insulin 單方治療，在開始一項 DPP4 抑制劑 (gliptin)、一項 TZD (glitazone)、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療之前，病人必須有或曾經有</li> </ul> </li> </ol>

	<p>一次 HbA1c 檢驗值大於 7%；或</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 對於臨床上不適合測量 HbA1c 檢驗值者，儘管以 insulin 合併口服抗糖尿病藥品治療的病人，或對 metformin 禁忌者以 insulin 單方治療，在開始以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療前，過去 2 週的血糖測量中，必須有或曾經有其中 20% 的血糖測量次數中檢驗值高於 180 mg/dL。</li> <li>- HbA1c 檢驗值和測量日期，必須在開始以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，被記錄在病歷上。</li> <li>- 在開始使用一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，HbA1c 必須是在 4 個月內的檢驗值。</li> <li>- 血糖監測可在下列情況做為 HbA1c 檢驗值的替代： <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 紅血球生命週期減短，包括溶血性貧血、血紅素病變；和/或</li> <li>(2) 過去 3 個月內曾經接受紅血球的輸血。</li> </ul> </li> <li>- 血糖監測的結果必須記錄在病歷內，且必須是以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品開始治療時之 4 個月內的檢驗值。</li> </ul>
NICE (英國)	<p>於民國 102 年 6 月公告 TA 288 單一科技評價指引，Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 5 mg、10 mg 規格藥品推薦用於：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建議 dapagliflozin 併用 metformin 的雙重藥物治療做為第二型糖尿病的治療選擇，其處置比照指引 CG 87 內有關雙基胜肽酶抑制劑 (DPP4u 抑制劑) 的使用建議。</li> <li>2. 建議 dapagliflozin 併用 insulin，同時併或不併用其他抗糖尿病藥品的處方做為第二型糖尿病的治療選擇。</li> <li>3. 除非是臨床試驗使用，不建議 dapagliflozin 併用 metformin 和 sulfonylurea 的三合療法用來治療第二型糖尿病。</li> <li>4. 正接受前述第 1 項或第 3 項中未被建議的 dapagliflozin 雙重藥物治療或三合療法之病人，建議 dapagliflozin 治療持續到病人與他們的臨床醫師認為適合停藥為止。</li> </ol>

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；  
pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2014 年 4 月併入 CADTH，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。





# 【福適佳膜衣錠 5 毫克、10 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 104 年 7 月 1 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

第二型糖尿病屬於多重病因的複雜性疾病，基因遺傳與外在環境皆可能影響β細胞功能和肌肉、肝臟、胰臟、脂肪組織、腦部等對胰島素的敏感性[1]，此外胃腸道的腸泌素（incretin）分泌缺乏或產生阻抗、α細胞升糖素（glucagon）的分泌增加、腎臟對葡萄糖再吸收增加也對第二型糖尿病的發展扮演著重要的角色[2]。

糖化血色素（glycated hemoglobin，簡稱 HbA1c）是第二型糖尿病血糖控制的主要指標。美國糖尿病學會（American Diabetes Association，ADA）、歐洲糖尿病研究學會（European Association for the Study of Diabetes，EASD）[3]、國際糖尿病聯盟（International Diabetes Federation，IDF）[4]、和我國糖尿病學會[5]對 HbA1c 的總體控制目標值皆設定為 7%（相當於 53.0 mmol/mol），但須考量病人的個別罹病史來訂定較嚴格的目標值（如 HbA1c < 6.5%）或較寬鬆的目標值（如 HbA1c < 8.0%），包括糖尿病罹病時間、大小血管併發症、低血糖或其他治療副作用相關風險、預期壽命、認知功能、其他重大既有疾病、病人與家屬的態度和配合度、醫療資源與支持系統等因素[3, 5]。我國糖尿病學會在參酌 ADA、

EASD、IDF 的建議以及實證研究後，建議餐前血糖值宜介於 80 至 130 mg/dL，餐後血糖值目標在 160 mg/dL 以下，期望透過病人的自我管理與臨床的監測照護，得以教育病人在早期介入治療、維持穩定血糖值、達到長期 HbA1c < 7%、避免發生嚴重低血糖的照護目標[5]。

根據我國糖尿病學會在 2015 年出刊的糖尿病臨床照護指引，說明糖尿病人血糖控制至 HbA1c < 7%，有助於減少小血管病變的風險，針對第二型糖尿病人，血糖控制至 HbA1c < 6.5%，可進一步減少腎病變的風險，但需一併衡量低血糖和心血管疾病的風險[5]。整體而言，第二型糖尿病的治療涵蓋營養、運動、藥物和衛教等面向，飲食和運動等生活型態的調整為基本的步驟，縱然已接受藥物治療亦應維持適當生活型態的控制[3-5]。除了胰島素外，常見的抗糖尿病藥品尚包括雙胍類 (biguanide)、磺醯脲類 (sulfonylurea, SU)、非磺醯脲類 (meglitinide)、阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor)、thiazolidinedione (TZD)、二肽基酶-4 抑制劑 (dipeptidyl peptidase-4 [DPP4] inhibitor)、鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitor)、和類升糖素肽-1 受體促效劑 (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonist) 等類別，除後者的 exenatide 和 liraglutide 為皮下注射藥劑外，其餘為口服劑型 (請參見表三)。

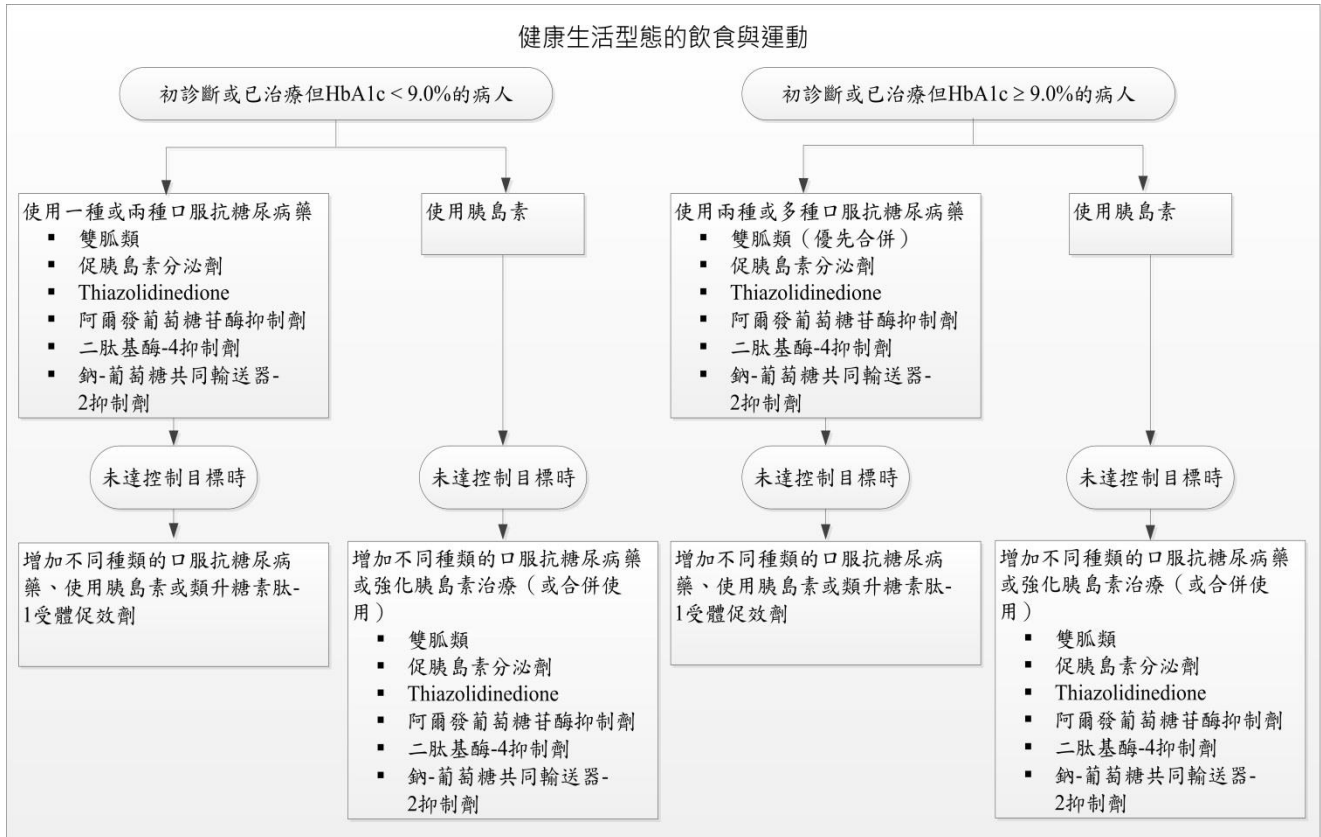
表三 國內上市之降血糖藥品

藥品分類	藥品名稱 <small>括弧內為 ATC 碼</small>
口服抗糖尿病藥	
(1) Biguanides 雙胍類	metformin (A10BA02)、buformin (A10BA03)
(2) Insulin secretagogues 促胰島素分泌劑	
i. Sulfonylureas 磺醯脲類	
- First-generation	chlorpropamide (A10BB02)、tolbutamide (A10BB03)、tolazamide (A10BB05)、acetohexamide (A10BB31)
- Second-generation	glyburide (A10BB01)、glipizide (A10BB07)、gliquidone (A10BB08)、gliclazide (A10BB09)
- Third-generation	glimepiride (A10BB12)
ii. Meglitinides (glinides) 非磺醯脲類	repaglinide (A10BX02)、nateglinide (A10BX03)、mitiglinide (A10BX08)
(3) $\alpha$ -glucosidase inhibitors 阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑	acarbose (A10BF01)、miglitol (A10BF01)

藥品分類	藥品名稱 <small>括弧內為 ATC 碼</small>
(4) Thiazolidinediones 胰島素增敏劑	rosiglitazone (A10BG02)、pioglitazone (A10BG03)
(5) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors 二肽基酶-4 抑制劑	sitagliptin (A10BH01)、vildagliptin (A10BH02)、saxagliptin (A10BH03)、alogliptin(A10BH04)、linagliptin(A10BH05)
(6) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors 鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑	dapagliflozin (A10BX09)、empagliflozin (A10BX12)
(7) Combined formulations	metformin/glyburide 複方、 metformin/rosiglitazone 複方、 metformin/pioglitazone 複方、 metformin/repaglinide 複方、 metformin/glimepiride 複方、 metformin/sitagliptin 複方、 metformin/saxagliptin 複方、 metformin/vildagliptin 複方
注射型抗糖尿病藥	
(1) Insulins and analogues 胰島素及其類似藥物	
i. 速效胰島素類似物	insulin lispro (A10AB04)、insulin aspart (A10AB05)、insulin glulisine (A10AB06)
ii. 短效胰島素	regular insulin (A10AB01)
iii. 中效胰島素	isophane insulin (A10AC01)
iv. 長效胰島素類似物	insulin glargine (A10AE04)、insulin detemir (A10AE05)
v. 預混型胰島素	70/30 human insulin、70/30 aspart insulin、50/50 aspart insulin、75/25 lispro insulin、50/50 lispro insulin
(2) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists 類升糖素肽-1 受體促效劑	exenatide(A10BX04)、liraglutide(A10BX07)

我國 2015 年糖尿病臨床照護指引說明第二型糖尿病人若無禁忌症，藥物治療的首選建議為 metformin，症狀嚴重者可考慮使用胰島素控制；對大多數病人的治療原則而言，是儘可能將血糖控制在正常範圍，及早使用多種低至中劑量的口服抗糖尿病藥品來治療，會是一種很好的選擇，建議遵循醫囑及依照病人個體的特質，如血糖高低、肝、腎、心臟功能、藥物的療效和副作用等，採取不同的

治療方式，並適度調整藥物種類與劑量，使病人的HbA1c能在3至12個月內達到治療的目標[5]。針對第二型糖尿病人高血糖的處理流程，指引的建議摘錄如圖一，指引另針對治療處置說明使用強化胰島素治療時，通常不需同時使用促胰島素分泌劑；同時使用胰島素和 thiazolidinedione 可能會增加水腫的機會，所以建議注意病人心臟功能變化[5]。



圖一 第二型糖尿病人高血糖的處理流程

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案建議藥品 Forxiga<sup>®</sup> Film-coated Tablets 5 mg, 10 mg 各含有相當於於 5 mg 和 10 mg dapagliflozin 的 dapagliflozin propanediol，其中 dapagliflozin 是近端腎小管負責再吸收過濾至尿液葡萄糖的鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 (SGLT2) 之抑制劑，透過抑制 SGLT2 來減少葡萄糖再吸收，以及減低腎葡萄糖的閾值，從而增加葡萄糖由尿液排泄[6]。Dapagliflozin 的 ATC 分類碼為 A10BX09[7]，屬 alimentary tract and metabolism/drugs used in diabetes/blood glucose lowering drugs, excl. insulins/other blood glucose lowering drugs, excl. insulins 類別，ATC 分類同屬 A10BX 者尚有其他 12 種成分<sup>a</sup>，其中作用在 SGLT2 者除本案藥品外，有

<sup>a</sup> 其餘包括胃腸到糖份吸收的 guar gum (A10BX01)、非磺醯脲類的 epgalinide (A10BX02)、nateglinide (A10BX03)、mitiglinide (A10BX08)、GLP-1 促效劑的 exenatide (A10BX04)、liraglutide (A10BX07)、lixisenatide (A10BX10)、albiglutide (A10BX13)、amylin 類似物的

canagliflozin (A10BX11) 和 empagliflozin (A10BX12) 兩項主成分，僅有 empagliflozin 我國上市[8]，並於健保署新藥收載流程審議中。

若以「第二型糖尿病」做為適應症關鍵字查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷，除本案藥品外尚有 183 筆品項資料[8]。

考量 dapagliflozin 與 metformin 和 glipizide 有直接比較的臨床試驗，與 sulphonylurea(即 glipizide、gliclazide、或 glimepiride)、DPP4 抑制劑(即 sitagliptin、vildagliptin、或 saxagliptin)、TZD (即 pioglitazone)、GLP1 受體促效劑(即 exenatide) 有間接比較的分析，故臚列上述藥物之許可適應症、健保給付條件等資訊於表四。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼[7] 成分名	我國許可適應症[8]	劑型[8]	單位含量 [8]	健保現行給付條件 [9]
Glipizide A10BB07 (18 筆品項)	糖尿病 第二型糖尿病	110 錠劑  121 持續 性藥效錠 161 持續 釋放膜衣 錠	5 mg/tablet  10 mg/tablet	基於我國主管機關 許可適應症健保收 載，無另行規範給付 條件。
Gliclazide A10BB09 (49 筆品項)	成人型糖尿病 糖尿病	110 錠劑  121 持續 性藥效錠	80 mg/tablet  30 mg/tablet  60 mg/tablet	基於我國主管機關 許可適應症健保收 載，無另行規範給付 條件。
Glimepiride A10BB12 (23 筆品項)	非胰島素依賴型(第 二型)糖尿病	110 錠劑	1 mg/tablet  2 mg/tablet  4 mg/tablet	基於我國主管機關 許可適應症健保收 載，無另行規範給付 條件。
Sitagliptin A10BH01 (4 筆品項)	第二型糖尿病	116 膜衣 錠	25 mg/tablet  50 mg/tablet  100 mg/tablet	基於我國主管機關 許可適應症健保收 載，無另行規範給付 條件。

pramlintide (A10BX05)，以及可能引起心臟瓣膜疾病且已下市之 benfluorex (A10BX06)。除 benfluorex，上述 lixisenatide 和 albiglutide 於我國未上市。

ATC 分類碼[7] 成分名	我國許可適應症[8]	劑型[8]	單位含量 [8]	健保現行給付條件 [9]
Vildagliptin A10BH02 (1 筆品項)	第 2 型糖尿病。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)	110 錠劑	50 mg/tablet	若與 sulphonylurea 合併使用時，vildagliptin 每日建議劑量為 50mg。
Saxagliptin A10BH03 (2 筆品項)	第二型糖尿病	116 膜衣錠	2.5 mg/tablet 5 mg/tablet	基於我國主管機關許可適應症健保收載，無另行規範給付條件。
Pioglitazone A10BG03 (28 筆品項)	第二型糖尿病患者 (非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM)	110 錠劑	15 mg/tablet 30 mg/tablet	基於我國主管機關許可適應症健保收載，無另行規範給付條件。
Exenatide A10BX04 (3 筆品項)	第 2 型糖尿病	270 注射劑	0.25 mg/mL 2 mg/vial	Exenatide (如 Byetta); liraglutide (如 Victoza) 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

ATC 分類碼[7] 成分名	我國許可適應症[8]	劑型[8]	單位含量 [8]	健保現行給付條件 [9]
				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。
Empagliflozin A10BX12 (2 筆品項)	第二型糖尿病	116 膜衣錠	10 mg/tablet 25 mg/tablet	建議收載中

### 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 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2015 年 4 月 17 日止查無評估資料。
PBAC (澳洲)	於 2012 年 3 月、2013 年 7 月、2014 年 7 月和 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告。於 2013 年 1 月、2014 年 2 月、2014 年 6 月公告。 Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大)

於 2015 年 4 月 17 日搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁，僅獲得 1 項描述 dapagliflozin 正在進行共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 程序，預計



2015 年 10 月底召開加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 的進度說明[10]。

## (二)PBAC (澳洲)

澳洲 Bristol-Myers Squibb 公司在 2012 年 3 月分別遞送兩件申請案[11, 12] 至澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 審查，皆是申請以事前快速審查的方式收載 Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 10 mg/tablet，其中一件申請與 metformin 或一種 sulfonylurea 合併用於治療第二型糖尿病[11]，另一件申請與 insulin 合併用於治療第二型糖尿病[12]，惟當時 PBAC 皆決議拒絕收載。2013 年 7 月[13]和 2014 年 11 月[14]PBAC 會議分別就上述議案的廠商再送件內容討論，最後決議收載，查驗中心於 2015 年 4 月 17 日查詢澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 有關 dapagliflozin 的收載條件，內容說明 Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 10 mg/tablet 必須經事前快速審查的方式 (每次最大給藥數量為 1 包裝單位，即 28 顆；得再領藥 5 次) 使用於下列兩大臨床條件[15]：

事前快速審查 (Authority Required [STREAMLINED])

### 1. 與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用(dual therapy)；且

- 儘管以 metformin 或一種 sulfonylurea 治療，病人必須有或曾經有一次 HbA1c 檢驗值大於 7%；或
- 對於臨床上需以血糖監測替代測量 HbA1c 檢驗值者，儘管以 metformin 或一種 sulfonylurea 治療，在過去 2 週的血糖測量中必須有或曾經有其中 20% 的血糖測量次數中檢驗值高於 180 mg/dL (10 mmol/L)。
- HbA1c 檢驗值和測量日期，必須在開始以一項 DPP4 抑制劑 (gliptin)、一項 TZD (glitazone)、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，被記錄在病歷上。
- 在開始使用一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，HbA1c 必須是在 4 個月內的檢驗值。
- 血糖監測可在下列情況做為 HbA1c 檢驗值的替代：
  - (1) 紅血球生命週期減短，包括溶血性貧血、血紅素病變；和/或
  - (2) 過去 3 個月內曾經接受紅血球的輸血。
- 血糖監測的結果必須記錄在病歷內，且必須是在以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品開始治療時之 4 個月內的檢驗值。

- 先前已證實無法以 metformin 或一種 sulfonylurea 控制糖尿病的病人，在 PBS 補助下使用本藥時，不須重新驗證此項條件。

## 2. 必須與 insulin 併用；且

- 儘管以 insulin 合併口服抗糖尿病藥品治療，或對 metformin 禁忌者以 insulin 單方治療，在開始一項 DPP4 抑制劑 (gliptin)、一項 TZD (glitazone)、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療之前，病人必須有或曾經有一次 HbA1c 檢驗值大於 7%；或
- 對於臨床上不適合測量 HbA1c 檢驗值者，儘管以 insulin 合併口服抗糖尿病藥品治療，或對 metformin 禁忌者以 insulin 單方治療的病人，在開始以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療前，於過去 2 週的血糖測量中，必須有或曾經有其中 20% 的血糖測量次數中檢驗值高於 180 mg/dL。
- HbA1c 檢驗值和測量日期必須在開始以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，被記錄在病歷上。
- 在開始使用一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，HbA1c 必須是在 4 個月內的檢驗值。
- 血糖監測可在下列情況做為 HbA1c 檢驗值的替代：
  - (1) 紅血球生命週期減短，包括溶血性貧血、血紅素病變；和/或
  - (2) 過去 3 個月內曾經接受紅血球的輸血。
- 血糖監測的結果必須記錄在病歷內，且必須是在以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品開始治療時之 4 個月內的檢驗值。

以下針對 dapagliflozin 與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用、或與 insulin 併用，於 2012 年 3 月至 2014 年 11 月期間在 PBAC 會議討論的相對療效與相對安全性，重點簡略說明：

### 1. 與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用：

Bristol-Myers Squibb 公司建議以 sitagliptin (一種 DPP4 抑制劑) 為主要參考品，PBAC 同意其為適當的參考品；此外 Bristol-Myers Squibb 公司建議 pioglitazone (一種 TZD) 也是可能的次要參考品，但缺乏直接比較或適當的間接比較證據；PBAC 同意 pioglitazone 為適當的次要參考品[11]。

2012 年 3 月發布的 PBAC 委員會摘要文件[11]說明 Bristol-Myers Squibb 公司的申請書提供 3 項 dapagliflozin 比較 sitagliptin 的間接比較分析，前述處方是與 metformin 或是一種 sulfonylurea (glipizide 或 glimepiride) 合併使用的雙重藥

物療法 (dual therapy)，並各自透過 metformin 合併 placebo、metformin 合併 glipizide、或 glimepiride 合併 placebo 做為共同參考品來進行間接比較分析；其中包括 dapagliflozin 的 3 項隨機分派對照試驗 (randomized controlled trials, RCTs) 和 sitagliptin 的 5 項 RCTs。該公司於申請書中，假設 dapagliflozin 不劣於 sitagliptin 的 HbA1c 臨界值 (non-inferiority margin) 為 0.35% (亦即 dapagliflozin 自基礎值的改變量相較於 sitagliptin 的改變量，其差異值的 95% 信賴區間上界值不超出 0.35%)；PBAC 委員會據以往經驗，認為 HbA1c 的最小臨床重要差異值 (minimal clinically important differences, MCIDs) 從 0.3% 至 0.4% 是合適的不劣效性臨界值，此外先前案例也曾援用法規指引，說明以 HbA1c 0.3% 差異值做為不劣效性臨界值和具臨床有意義減少的參考值。

間接比較分析的結果包括 HbA1c 改變量的最小平方均差 (least squares mean difference, LSMD)、病人通報至少 1 次或以上低血糖，以及體重減輕的比率。就 dapagliflozin 比較 sitagliptin 雙重藥物療法於 HbA1c 降低效果的間接分析不具統計上的顯著差異而言 (請參見表五至表七)，PBAC 委員會觀察到除了以 metformin + placebo 為共同參考品的間接比較結果上界值 (95% 信賴區間介於 -0.17 至 0.39%) 未能符合 0.35% 不劣效性臨界值的設定外，其餘申請書內提出的間接比較結果滿足不劣性的假設；該公司於申請書認為可能與 Raz 2008 試驗 HbA1c 的平均基礎值是 > 9%，高於其他臨床試驗有關，若以排除 Raz 2008 試驗做為敏感性分析 (sensitivity analysis)，則平均治療差值的上界為 0.3%；PBAC 委員會參酌 < 0.4% 是曾被接受的往例，法規指引的建議是使用 > 0.3%，以及 2010 年 saxagliptin 的案例是使用 0.3%，不過 PBAC 認為排除 Raz 2008 試驗並不恰當，因為若收載用於澳洲健保藥品補助系統 (PBS) 下，就有可能用於 HbA1c > 9% 的病人；PBAC 進一步也注意到評估期間分析 dapagliflozin 相較於 sitagliptin 降低 HbA1c 的差值為 0.15% (95% 信賴區間 [confidence interval, CI] 介於 -0.15% 至 0.45%)，這結果並未滿足申請書假定的不劣效性臨界值。

PBAC 委員會同時考量 Bristol-Myers Squibb 公司提出 dapagliflozin 與 insulin 併用和與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用的兩件申請案有關下列議題：

- 除 HbA1c 外，缺乏臨床性指標的結果；
- Dapagliflozin 在血糖控制方面是否具不劣效性，尚具不確定性；
- 可能增加泌尿生殖道感染的風險，與乳癌和膀胱癌具有不明確的關聯性；
- 可能取代的是較便宜的藥品，特別是 sulfonylurea 類藥品。

在 2012 年 3 月的 PBAC 會議，委員會參酌當下的證據，認為 dapagliflozin 合併 metformin 或一種 sulfonylurea 的雙重藥物治療，無論是在相對療效或相對安全性上，不劣效於與 sitagliptin 雙重藥物治療的證據仍顯不足，因此會議決議

不載 dapagliflozin。

表五 以 metformin + placebo 為共同參考品的間接比較 (18 至 30 週)

試驗編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (95% CI)			平均治療差 (95% CI)
	metformin + dapagliflozin	metformin + placebo	metformin + sitagliptin	
CT-014	-0.84 (-0.98~-0.70)	-0.30 (-0.44~-0.16)		-0.54 (-0.74~-0.34)
Charbonnel 2006		-0.02 (-0.15~0.10)	-0.67 (-0.77~-0.57)	-0.65 (-0.77~-0.53)
Raz 2008		0.0 (-0.20~0.30)	-1.0 (-1.20~-0.80)	-1.0 (-1.40~-0.70)
Scott 2008		-0.22 (-0.36~-0.08)	-0.73 (-0.87~-0.60)	-0.51 (-0.70~-0.32)
		三項 metformin + sitagliptin 試驗的統 合分析結果 ( $I^2 = 59\%$ , $p = 0.09$ )		-0.65 (-0.84~-0.47)
		排除 Raz 2008 試驗後，metformin + sitagliptin 的統合分析結果 ( $I^2 =$ $33\%$ , $p = 0.22$ )		-0.60 (-0.73~-0.47)
納入全部試驗： metformin + dapagliflozin 間接比較 metformin + sitagliptin 的結果				0.11 (-0.17~0.39)
排除 Raz 2008 試驗： metformin + dapagliflozin 間接比較 metformin + sitagliptin 的結果				0.06 (-0.18~0.30)

註：CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫。

表六 以 metformin + glipizide 為共同參考品的間接比較 (52 週和 104 週)

試驗編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (95% CI)			平均治療差 (95% CI)
	metformin + dapagliflozin	metformin + glipizide	metformin + sitagliptin	
52 週				
CT-004	-0.52 (-0.69~-0.44)	-0.52 (-0.60~-0.44)		0.0 (-0.11~0.11)
Merck 024		-0.51 (-0.60~-0.43)	-0.56 (-0.64~-0.47)	0.04 (-0.04~0.13)
metformin + dapagliflozin 間接比較 metformin + sitagliptin 的結果 (52 週)				-0.04 (-0.18~0.10)
104 週				
CT-004	-0.32 (-0.42~-0.21)	-0.14 (-0.25~-0.03)		-0.18 (-0.33~-0.03)
Merck 024		-0.35	-0.33	0.01

試驗編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (95% CI)			平均治療差 (95% CI)
	metformin + dapagliflozin	metformin + glipizide	metformin + sitagliptin	
		(-0.44~-0.26)	(-0.42~-0.25)	(-0.08~0.10)
metformin + dapagliflozin 間接比較 metformin + sitagliptin 的結果 (104 週)				-0.19 (-0.36~-0.02)

註：CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫。

表七 以 glimepiride + placebo 為共同參考品的間接比較 (24 週)

試驗編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (95% CI)			平均治療差 (95% CI)
	glimepiride + dapagliflozin	glimepiride + placebo	glimepiride + sitagliptin	
CT-005	-0.82 (-0.94~-0.70)	-0.13 (-0.26~-0.01)		-0.68 (-0.86~-0.51)
Hermansen 2007		0.27 (0.09~0.45)	-0.30 (-0.48~-0.12)	-0.57 (-0.82~-0.32)
glimepiride + dapagliflozin 間接比較 glimepiride + sitagliptin 的結果				-0.11 (-0.41~0.19)

註：CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫。

2013 年 7 月的 PBAC 委員會摘要文件[13]說明 Bristol-Myers Squibb 公司的再申請仍提供 3 項 dapagliflozin 比較 sitagliptin 的間接比較分析, 3 項間接比較共同參考品的選擇與 2012 年 3 月相同, 除其中以 metformin 合併 placebo 做為共同參考品的比較分析納入的臨床試驗有所不同外, 本次再申請案所引用的資料與 2012 年 3 月相同。再申請書以 0.4% 做為 dapagliflozin (10 mg) 不劣於 sitagliptin (100 mg) 的 HbA1c 臨界值。

PBAC 委員會對再申請書的基礎分析中排除 HbA1c 基礎值較高的 sitagliptin 臨床試驗: Raz 2008 和 Yang 2012, 以及納入治療期較短的 sitagliptin 臨床試驗: Rosenstock 2011 和 Rosenstock 2012 試驗, 委員會表示意見; PBAC 認為 sitagliptin 的比較性療效可能無法在 24 週的短時間內呈現, 因此認為納入條件並不恰當; 此外若納入 HbA1c 基礎值較高的 Raz 2008 和 Yang 2012 試驗, 則 sitagliptin 的統合分析有顯著的異質性。假若排除 Rosenstock 2011 和 Rosenstock 2012 試驗, 納入 Raz 2008 和 Yang 2012 試驗, 則信賴區間上界值將超過 0.4%, 顯示 dapagliflozin 未能滿足不劣效於 sitagliptin 的假說。PBAC 也顧及 2012 年 3 月當時以 metformin 合併 glipizide 或 glimepiride 合併 placebo 做為共同參考品的間接比較分析, 結果顯示 dapagliflozin 相較於比較品於 HbA1c 的改變量普遍達到預先定義的 0.35% 至 0.40% 之臨界點範圍。

Sitagliptin 研究顯示有比較多的病人達到 HbA1c < 7%，不過再申請案的間接比較結果顯示 dapagliflozin 和 sitagliptin 沒有統計上顯著差異。以 glimepiride 合併 placebo 為共同參考品的研究，其風險差顯著差異的來源可能與救援藥品的使用差異和接續救援的數據收集有關。

PBAC 委員會注意到 dapagliflozin 於近端的利尿、尿鈉排泄、卡路里漏於尿液等作用與血壓和體重小幅減少有關，這些效果有可能影響臨床實務對 dapagliflozin 或其他藥品的選擇。

PBAC 了解間接比較固有的限制，以及再申請案的分析沒能比 2012 年 3 月的資料提供更多的相對療效評估，不過整體而言 PBAC 接受 dapagliflozin 不劣效於 sitagliptin。

在相對安全性方面，dapagliflozin 的上市後評估數據尚不可得，從現有證據仍無法預測不良事件的影響性，特別是新機轉對於較大年紀且併有既存疾病族群的影響。Dapagliflozin 相較於 sitagliptin 在至少發生 1 次不良事件、至少發生 1 次嚴重不良事件、導致中斷治療的不良事件發生率上沒有顯著差異，此與 2012 年 3 月的報告有一致性的結果。再申請案新增的 CT-003 試驗顯示 dapagliflozin 相較於安慰劑，有較多的一般性不良事件與女性泌尿生殖道感染，然而在 sitagliptin 有關的試驗中泌尿生殖道感染並不是常見不良事件。

2014 年 7 月 Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 的持有商 (AstraZeneca) 申請修改給付條件中的用字，如將 condition 改為 disease 與將 controlled 改為 managed，最終委員會未同意修改[16]。

## 2. 與 insulin 併用

2012 年 3 月發布的 PBAC 委員會摘要文件[12]說明 Bristol-Myers Squibb 公司建議以 pioglitazone (一種 TZD) 為主要參考品，PBAC 認為除了 pioglitazone，insulin 也是適當的參考品。

申請書提供一份 dapagliflozin 10 mg/day 合併 insulin (約有 50% 的病人也同時使用其他口服抗糖尿病藥品) 比較 pioglitazone 30 mg/day 或 45 mg/day 合併 insulin 的間接比較分析，此分析是以 placebo 合併 insulin 做為共同參考品。其中包括 dapagliflozin 的 1 項隨機分派對照試驗(RCT)和 pioglitazone 的 4 項 RCTs。申請書假設 dapagliflozin 不劣於 pioglitazone 的 HbA1c 臨界值為 0.35% (亦即 dapagliflozin 自基礎值的改變量相較於 pioglitazone 的改變量，其差異值的 95% 信賴區間上界值不超出 0.35%)。

申請書提出的主要療效結果包括 HbA1c 改變量，次要結果指標包括體重減

輕的比率、病人通報至少 1 次或以上低血糖的比率，以及 insulin 使用量的改變。PBAC 委員會注意到 CT-006 試驗的療效是 24 週和 48 週的治療結果，缺乏長期的療效結果，此外 PBAC 也注意到 dapagliflozin 和 pioglitazone 試驗間具有相當大的差異，致使間接比較結果具有不確定性（請參見表八）。PBAC 認為就申請書的間接比較關鍵分析而言，其選擇納入或排除試驗標準的理由不夠強烈，再者申請書排除的 Rosenstock 2002 試驗是 pioglitazone 合併 insulin 處方的樞紐試驗，申請書將其排除並不適當。主要指標結果的間接比較分析中，僅 CT-006 試驗併 Mattoo 2005 試驗的 insulin + dapagliflozin 比較 insulin + pioglitazone 的間接比較結果達到不劣效性 0.35% 的臨界值，而以納入 Mattoo 2005 和 Rosenstock 2002 試驗做為敏感性分析的比較結果並未滿足不劣效性假設，因此委員會未接受 dapagliflozin 在血糖控制上不劣於 pioglitazone 的宣稱，並認為 dapagliflozin 是否不劣於 glitazones 和其他抗血糖藥品的證據尚不明確。雖然 PBAC 注意到 dapagliflozin 合併 insulin 的處方在減輕體重方面較 pioglitazone 合併 insulin 具有統計上的顯著差異，但是否能因此對心血管或其他健康上具有好處並不能確定；CT-006 試驗雖可見 dapagliflozin 的效果，但是否對大血管或小血管的結果指標能有助益並無數據佐證。雖然 dapagliflozin 或 pioglitazone 合併 insulin 於不良事件上的間接比較結果並沒有顯著差異，但 PBAC 關注 dapagliflozin 的長期安全性，特別是在泌尿生殖道感染、乳癌和膀胱癌的風險。在 2012 年 3 月的 PBAC 會議，委員會最終決議不收載 dapagliflozin。

表八 以 insulin + placebo 為共同參考品的間接比較

試驗編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (se)			平均治療差 (95% CI)
	insulin + dapagliflozin	insulin + placebo	insulin + pioglitazone	
CT-006 (n = 387)	-0.90 (0.05)	-0.30 (0.05)		-0.60 (-0.74~-0.45)
Mattoo 2005 (n = 289)		-0.14 (0.08)	-0.69 (0.09)	-0.55 (-0.75~-0.35)
Jacob 2007 (n = 39)		NR	NR	-0.60 (-1.34~0.14)
Fernandez 2008 (n = 20)		NR	NR	-0.30 (-0.92~0.32)
Henriksen 2011 (n = 208)		0.66 (0.16)	-0.56 (0.10)	-1.22 (-1.69~-0.75)
Rosenstock 2002		-0.26 (0.08)	-1.26 (0.08)	-1.0 (-1.28~-0.72)

試驗編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (se)			平均治療差 (95% CI)
	insulin + dapagliflozin	insulin + placebo	insulin + pioglitazone	
(n = 375)*				
		四項 insulin + pioglitazone 試驗的統 合分析結果 ( $I^2 = 61\%$ , $p = 0.05$ )		-0.68 (-1.06~-0.31)
		Mattoo 2005 和 Henriksen 2011 試驗的 統合分析結果 ( $I^2 = 85\%$ , $p = 0.01$ )		-0.85 (-1.50~-0.20)
		Mattoo 2005 和 Rosenstock 2002 試驗 的統合分析結果		-0.76 (-1.20~-0.32)
納入全部試驗： insulin + dapagliflozin 間接比較 insulin + pioglitazone 的結果				0.08 (-0.33~0.49)
納入 Mattoo 2005 和 Henriksen 2011 試驗： insulin + dapagliflozin 間接比較 insulin + pioglitazone 的結果				0.25 (-0.42~0.92)
僅納入 Mattoo 2005 試驗（關鍵分析）： insulin + dapagliflozin 間接比較 insulin + pioglitazone 的結果				-0.05 (-0.29~0.19)
納入 Mattoo 2005 和 Rosenstock 2002 試驗： insulin + dapagliflozin 間接比較 insulin + pioglitazone 的結果				0.16 (-0.30~0.68)

註：se 為標準誤 (standard error) 的縮寫；CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫；n 為納入病人數的縮寫 (number of included patient)。\* Rosenstock 2002 試驗納入的病人群被隨機分派為 insulin + 15 mg pioglitazone、insulin + 30 mg pioglitazone、或 insulin + placebo 等三組，PBAC 委員會僅以其中 insulin + 30 mg pioglitazone 和 insulin + placebo 組別的結果納入統合分析與間接比較分析。

Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 的持有商 (AstraZeneca) 於 2014 年再度申請與 insulin 併用於治療第二型糖尿病 [14]。不同於 2012 年 3 月，廠商建議以調升劑量 (up-titration) 或強化 (intensification) 的 insulin 治療做為主要參考品，以 exenatide 和 lixisenatide 做為次要參考品，但 exenatide 在評估當下未獲 PBS 收載於與 insulin 併用，lixisenatide 也未獲 PBS 收載。申請書提供 dapagliflozin 比較調升劑量的 insulin (上述兩處方皆與 insulin 併用) 的非正規多步驟間接比較分析，其中以 exenatide 和不同的 insulin 處方做為共同參考品，除 CT-006 試驗，另統合 2 項 exenatide 試驗 (GWCO 和 GWDM)。需要注意的是各試驗病人群在基礎值的特徵、先前使用 metformin 治療的比率、insulin 類型、劑量、和調整過程、救援處方、缺失值的處理方法等存有差異，受限於試驗之間的異質性，試驗間的數據並不具有可比較性，此外試驗間的數據也缺乏可交換性，因此難以利用此間接比較估計等效劑量。

Dapagliflozin 10 mg 一天一次合併 insulin，間接比較 exenatide 10 µg 一天兩次合併 insulin (請參見表九)，若以最終觀察值 (last observation carried forward, LOCF) 處理缺失值，結果顯示兩處方自基礎值的改變量差異值的 95% 信賴區間上界值 0.39%，未超出預先定義的 0.40% 臨界值內；若使用重複測量混合效應模



型 (mixed-effect model repeated measure, MMRM) 處理缺失值，則 HbA1c 平均治療差異的間接比較結果為 0.16 (95% CI: -0.13~0.46)，顯示上界值未能滿足不劣效性的假說 (臨界值為 0.40%)。此外 GWDM 試驗顯示 exenatide 10 µg 一天兩次合併 insulin glargine 於 HbA1c 的平均改變量相較於 insulin lispro 一天三次合併 glargine，未達到顯著差異 (請參見表十)。Insulin 使用劑量的平均改變量，於 dapagliflozin 10 mg 一天一次合併 insulin，間接比較 exenatide 10 µg 一天兩次合併 insulin，顯示沒有統計顯著差異 (請參見表十一)。GWDM 試驗顯示 exenatide 10 µg 一天兩次合併 insulin glargine 於 insulin 的平均改變量，相較於 insulin lispro 一天三次合併 glargine 顯著較少，兩組的平均變化差異達到統計上顯著意義 (請參見表十二)。委員會考量以常規的間接比較分析來比較 dapagliflozin 與 up-titration insulin，相較於臨床實務上 insulin 的使用，是難以進行分析與解釋的，因此認為此案不劣效性的結果或許可被接受。

間接比較顯示以 dapagliflozin 相較於以 exenatide 治療的病人，出現治療相關的不良事件可能較少 (勝算比 [odds ratio, OR] 為 0.67, 95% CI: 0.33~1.37)，但嚴重不良事件可能較多 (OR = 1.59, 95% CI: 0.47~5.38)，惟皆未達統計上顯著差異。因不良事件中斷治療的比率不高，exenatide 稍微高於 dapagliflozin。以 dapagliflozin 治療相較於以 exenatide 治療，較可能出現低血糖 (OR = 1.34, 95% CI: 0.68~2.65)、泌尿道感染 (OR = 4.25, 95% CI: 0.31~58.2)、和生殖道感染 (OR = 27.84, 95% CI: 1.09~710.5)，其中生殖道感染的差異達到統計上顯著意義。以 exenatide 治療相較於以 dapagliflozin 治療的病人，較可能出現噁心 (OR = 0.06, 95% CI: 0.02~0.49) 和嘔吐 (OR = 0.38, 95% CI: 0.03~5.19)。

整體而言，基於 dapagliflozin 併用 insulin 的多步驟間接比較分析 (相較於 exenatide 併用最佳化的 insulin 治療)，在 24 至 30 週的期間，以 dapagliflozin 治療的病人約可降低 0.11% 的 HbA1c，但缺乏長期的數據；每 100 位以 dapagliflozin 併用 insulin 的病人相較於以 exenatide 併用最佳化 insulin 治療的病人，在 24 至 30 週的期間，大約會多 5 位病人發生生殖道感染。2014 年 11 月的會議最終決議推薦收載 dapagliflozin 併用 insulin 用於治療第二型糖尿病 [14]。

表九 以 placebo + insulin 為共同參考品間接比較 HbA1c 改變量差異值

試驗 編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (se)				平均治療差 (95% CI)
	dapagliflozin + insulin n = 194	placebo + insulin n = 193	placebo + optimized glargine n = 112	exenatide + optimized glargine n = 100	
CT-006	-0.9 (0.515)	-0.3 (0.0521)			-0.6 (-0.74~-0.45)
GWCO			-1.0	-1.71	-0.71

		(0.09)	(0.09)	(-0.95~-0.47)
dapagliflozin 間接比較 exenatide (以 LOCF 方法處理缺失值)				0.11 (-0.17~-0.39)
dapagliflozin 間接比較 exenatide (以 MMRM 方法處理缺失值)				0.16 (-0.13~-0.46)

註：se 為標準誤 (standard error) 的縮寫；CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫；n 為納入病人數的縮寫 (number of included patient)。

表十 以 exenatide 直接比較 up-titration insulin 的 HbA1c 改變量差異值

試驗 編號	HbA1c 自基礎值至終點改變量的最小平方均值 % (se)		平均治療差 (95% CI)
	Optimized lispro + optimized glargine n = 276	exenatide + optimized glargine n = 100	
GWDM	-1.07 (0.05)	-1.1 (0.05)	-0.03 (-0.16~-0.11)

註：se 為標準誤 (standard error) 的縮寫；CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫；n 為納入病人數的縮寫 (number of included patient)。

表十一 以 placebo + insulin 為共同參考品間接比較 insulin 劑量改變差異值

試驗 編號	insulin 自基礎值至終點的改變量 insulin units/day (se)				平均劑量變 化差異 units/day (95% CI)
	dapagliflozin + insulin n = 194	placebo + insulin n = 193	placebo + optimized glargine n = 112	exenatide + optimized glargine n = 100	
CT-006	-1.16 (0.935)	5.08 (0.943)			-6.23 (-8.84~-3.63)
GWCO			19.71 (2.1)	13.19 (2.2)	-6.52 (-12.24~-0.79)
dapagliflozin 間接比較 exenatide (以 LOCF 方法處理缺失值)					0.29 (-5.98~6.56)

註：se 為標準誤 (standard error) 的縮寫；CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫；n 為納入病人數的縮寫 (number of included patient)。

表十二 以 exenatide 直接比較 up-titration insulin 的 insulin 劑量改變差異值

試驗 編號	insulin 自基礎值至終點的改變量 insulin units/day (se)		平均劑量變化 差異 units/day (95% CI)
	Optimized lispro + optimized glargine n = 276	exenatide + optimized glargine n = 100	
GWDM	-31.8 (3.609)	-4.4 (2.388)	-36.2

			(-43.5~-27.7)
--	--	--	---------------

註：se 為標準誤 (standard error) 的縮寫；CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫；n 為納入病人數的縮寫 (number of included patient)。

### (三)NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 在 2013 年 6 月發布的單一科技評價指引 (technology appraisal guidance 288)，針對 Forxiga® (dapagliflozin) 5 mg、10 mg 規格藥品推薦用於[17]：

1. 建議 dapagliflozin 併用 metformin 的雙重藥物治療做為第二型糖尿病的治療選擇，其處置比照指引 CG87[18]內有關雙基胜肽酶抑制劑(DPP4 抑制劑)的使用建議。
2. 建議 dapagliflozin 併用 insulin，同時併或不併用其他抗糖尿病藥品的處方做為第二型糖尿病的治療選擇。
3. 除非是臨床試驗使用，不建議 dapagliflozin 併用 metformin 和 sulfonylurea 的三合療法用來治療第二型糖尿病。
4. 正接受前述第 1 項或第 3 項中未被建議的 dapagliflozin 雙重藥物治療或三合療法之病人，建議 dapagliflozin 治療持續到病人與他們的臨床醫師認為適合停藥為止。

Bristol-Myers Squibb 和 AstraZeneca 公司於申請書提供以下療效證據：

- 5 項隨機分派對照試驗 (RCTs)，其中包括 3 項單獨以 metformin 治療仍控制不佳的病人群，以及 2 項經 insulin 合併或不合併口服抗糖尿病藥品治療仍控制不佳的病人群 (請參見表十三)。
- 網絡統合分析 (network meta-analyses, NMA)，主要提供 HbA1c 平均改變量、體重平均改變量、收縮壓平均改變量、病人經驗至少 1 次低血糖事件比率的分析結果。
  - 與 metformin 併用的 24 (± 6) 週分析：納入 NMA 分析的治療類別包括 DPP4 抑制劑、GLP1 受體促效劑、TZD、placebo、dapagliflozin，共 15 項試驗納入分析。
  - 與 metformin 併用的 52 (± 6) 週分析：納入 NMA 分析的治療類別包括 DPP4 抑制劑、TZD、SU、dapagliflozin，共 6 項試驗納入分析。
  - 與 metformin 併用的收縮壓改變量之 24 週分析：納入 NMA 分析的治療類別包括 DPP4 抑制劑、GLP1 受體促效劑、SU、TZD、placebo、

dapagliflozin，共 8 項試驗納入分析。

- 與 insulin 併用的 24 ( $\pm$  8) 週分析：納入 NMA 分析的治療類別包括 DPP4 抑制劑、TZD、placebo、dapagliflozin，共 4 項試驗納入分析。

表十三 五項隨機分派對照試驗

試驗編號	病人族群	治療組	對照組	主要療效指標	療程
附加於 metformin					
4 Nauck 2011	Metformin 單方治療 控制不佳者	Dapagliflozin 2.5 mg 調高至 $\leq$ 10 mg	Glipizide 5 mg 調高至 $\leq$ 20 mg	HbA1c 的 改變量	52 週
12 Bolinder 2012	Metformin 單方治療 控制不佳者	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	體重減輕	24 週
14 Bailey 2010	Metformin 單方治療 控制不佳者	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	HbA1c 的 改變量	24 週
附加於 insulin					
6 Wilding 2012 <sup>b</sup>	Insulin 併或不併用 其他抗糖尿病藥品 治療控制不佳者	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	HbA1c 的 改變量	24 週
9 Wilding 2009	Insulin 併或不併用 其他抗糖尿病藥品 治療控制不佳者	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	HbA1c 的 改變量	12 週

表十四 五項隨機分派對照試驗結果摘錄

試驗 編號	組別	分析 終點	HbA1c 平均 基礎 值, %(SD)	自基礎值的平均改變量			低血糖, n/N(%)
				HbA1c, % (95% CI)	體重, Kg (95% CI)	收縮壓, mmHg (95% CI)	
附加於 metformin							
4 Nauck 2011	Dapagliflozin (N=406)	52 週	7.69 (0.86)	-0.52 (-0.60~-0.44)	-3.22 (-3.56~2.87)	-4.3 (-5.4~-3.2)	14/400 (3.5)
	Glipizide (N=408)		7.74 (0.89)	-0.52 (-0.60~-0.44)	1.44 (1.09~1.78)	0.8 (-0.3~1.9)	162/401 (40.8)
12 Bolinder 2012	Dapagliflozin (N=91)	24 週	7.19 (0.44)	-0.39 (-0.48~-0.29)	-2.96 (-3.51~-2.41)	-2.70 (-4.90~-0.60)	2/91 (2.2)
	Placebo		7.16	-0.10	-0.88	0.10	3/91

<sup>b</sup> 原始試驗與本報告 (四) .2(2)小節引用的 Wilding 2010 研究同病人群。

試驗編號	組別	分析終點	HbA1c 平均基礎值, % (SD)	自基礎值的平均改變量			低血糖, n/N(%)
				HbA1c, % (95% CI)	體重, Kg (95% CI)	收縮壓, mmHg (95% CI)	
	(N=91)		(0.53)	(-0.20~-0.01)	(-1.43~-0.34)	(-2.00~2.20)	(3.3)
14 Bailey 2010	Dapagliflozin (N=135)	24 週	7.92 (0.82)	-0.84 (-0.98~-0.70)	-2.86 (-3.33~-2.39)	-5.1 (-7.7~-2.5)	5/135 (3.7)
	Placebo (N=137)		8.11 (0.96)	-0.30 (-0.44~-0.16)	-0.89 (-1.35~-0.42)	-0.2 (-2.6~2.2)	4/137 (2.9)
附加於 insulin							
6 Wilding 2012	Dapagliflozin (N=194)	24 週	8.57 (0.82)	-0.96 (NR)	-1.67 (-2.02~-1.31)	-6.9 (-8.7~-5.1)	83/196 (42.3)
	Placebo (N=193)		8.47 (0.77)	-0.39 (NR)	0.02 (-0.34~0.38)	3.9 (-5.7~-2.1)	69/197 (35.0)
9 Wilding 2009	Dapagliflozin (N=24)	12 週	8.4 (0.7)	-0.61 (-0.87~-0.36)	-4.51 (-5.48~-3.53)	-7.2 (-12.1~-2.3)	7/24 (29.2)
	Placebo (N=23)		8.4 (0.9)	0.09 (-0.19~0.37)	-1.88 (-2.89~-0.88)	2.8 (-4.9~10.5)	3/23 (13.0)

註：SD 為標準差 (standard deviation) 的縮寫；CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫；N 為納入病人數 (number of included patient) 的縮寫，n 為事件發生人數；NR 為無數據 (not reported) 的縮寫。

#### 1. 與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用的臨床試驗 (請參見表十四)

- 試驗 14 和試驗 12 的治療期為 24 週。試驗 14 中，dapagliflozin 合併 metformin 治療 (-0.84%) 相較於 placebo 合併 metformin 治療 (-0.30%) 在 HbA1c 的改變量差異達到統計上顯著，p 值為 < 0.0001；試驗 12，dapagliflozin 合併 metformin 治療 (-0.39%) 相較於 placebo 合併 metformin 治療 (-0.10%) 在 HbA1c 的改變量差異達到統計上顯著，p 值為 < 0.0001。在體重減輕方面，dapagliflozin 合併 metformin 治療相較於 placebo 合併 metformin 治療在試驗 12 和試驗 14 也顯著減少較多 (p < 0.0001)。在收縮壓方面，試驗 14 的 dapagliflozin 合併 metformin 治療組相較於 placebo 合併 metformin 治療組降低較多，但未提供 p 值，於試驗 12 雖有降低趨勢，但未達顯著差異。低血糖的發生率在兩組無顯著差異。
- 試驗 4 的治療期為 52 週。Dapagliflozin 合併 metformin 治療於 HbA1c 改變量的差異值不劣效於 glipizide 合併 metformin 治療 (臨界值為 0.35%)；在體重減輕方面，dapagliflozin 合併 metformin 治療的體重減少量顯著多於 glipizide 合併 metformin 治療 (p < 0.0001)；在收縮壓方面，dapagliflozin 合併 metformin 治療的收縮壓降低量顯著多於 glipizide 合併 metformin 治療 (p < 0.0001)；在至少發生 1 次低血糖事件的發生

率方面，dapagliflozin 合併 metformin 治療組顯著低於 glipizide 合併 metformin 治療組，依序為 3.5% 比 40.8% ( $p < 0.0001$ )。

## 2. 與 insulin 併用的臨床試驗（請參見表十四）

- 試驗 9 的治療期為 12 週。Dapagliflozin 合併 insulin 治療組 (-0.61%) 相較於 placebo 合併 insulin 治療組 (+0.09%) 的 12 週 HbA1c 減少量較多（試驗 9），但未提供 p 值結果。
- 試驗 6 的治療期為 24 週。Dapagliflozin 合併 insulin 治療組 (-0.96%) 相較於 placebo 合併 insulin 治療組 (-0.39%) 的 24 週 HbA1c 減少量顯著較多，p 值小於 0.001。根據試驗 6 的 24 週結果，顯示 dapagliflozin 合併 insulin 治療組相較於 placebo 合併 insulin 治療組在體重減少 ( $p < 0.0001$ ) 和收縮壓降低 ( $p = 0.02$ ) 方面皆達顯著差異，但有較多的病人發生至少 1 次的低血糖事件（未提供 p 值），以及顯著減少較多的平均每日 insulin 用量，兩組依序為每日減少 1.16 國際單位和增加 5.08 國際單位的用量 ( $p < 0.0001$ )。

## 3. 廠商就事先計畫（pre-planned）的人種、族群、HbA1c 基線值、年齡、性別、身體質量指數等次族群進行分析。結果顯示 dapagliflozin 治療對於 HbA1c 基線值愈高者，從基礎值減少 HbA1c 的百分比愈多，但其餘次族群分析結果無顯著差異。

## 4. 網絡統合分析結果

- a. 與 metformin 併用的 24 ( $\pm 6$ ) 週結果：在校正 HbA1c 基線值後，dapagliflozin 減少 HbA1c 的量顯著比安慰劑多，dapagliflozin 比較其他治療則無顯著差異；dapagliflozin 減少體重的量顯著比安慰劑、DPP4 抑制劑、TZD 較多；dapagliflozin 減少收縮壓的幅度顯著比安慰劑、SU 較多，但與 DPP4 抑制劑、TZD、GLP1 受體促效劑無顯著差異；發生至少一次低血糖風險者於 dapagliflozin 與其他藥品治療間，無顯著差異。
- b. 與 insulin 併用的 24 ( $\pm 8$ ) 週結果：dapagliflozin 減少 HbA1c 的量顯著比安慰劑多，dapagliflozin 比較 DPP4 抑制劑則無顯著差異；dapagliflozin 減少體重的量顯著比安慰劑、DPP4 抑制劑較多，改變量與 TZD 相近；dapagliflozin 相較於 TZD，發生低血糖事件的風險顯著較少，但相較於 DPP4 抑制劑和安慰劑則沒有顯著差異。

## 5. 有關 dapagliflozin 治療不良反應的數據，主要是彙整隨機分派安慰劑對照的臨床試驗結果，且大多是 24 週臨床試驗的結果。

- a. 相較於安慰劑，廠商報告 dapagliflozin 有較高的生殖泌尿道感染 (urinary tract

infection, UTI) 發生率，並與稍高的容積事件(如低血壓、低血容積、或脫水)有關；

- b. dapagliflozin 治療出現腎功能不全的發生率小於 1.5%，各治療組間無顯著差異；
- c. 接受 dapagliflozin (1.47%) 或安慰劑 (1.35%) 治療病人群的整體癌症發生率相當，但接受 dapagliflozin 治療族群的膀胱癌、攝護腺癌、乳癌發生率較安慰劑治療族群有偏高的趨勢，依序為 0.16% 比 0.03%、0.34% 比 0.16%、0.40% 比 0.22%；
- d. 在心血管事件方面，根據統合 14 項隨機分派對照試驗的結果未發現 dapagliflozin 治療會增加心血管風險(意指心血管因素死亡、心肌梗塞、和中風的複合指標結果)的證據，風險比(hazard ratio, HR)為 0.79 (95% CI: 0.54~1.17)。

以下擷錄委員會在相對療效與安全性方面的考量意見：

1. 委員會聽到病人專家說明 dapagliflozin 的優點，可做為因為害怕發生低血糖、以及害怕影響生活型態(例如無法駕車或失去工作)，而不願開始使用 insulin 治療或避免接受 insulin 治療者的另一種治療選擇。
2. 雖然 HbA1c 對減少較長期大血管併發症的影響仍具有些不確定性，但就臨床試驗所收集的中間替代指標結果，與較長期臨床結果的連結是可接受的。
3. 對於單用 metformin 治療控制不佳的第二型糖尿病病人，基於 RCTs 和網絡統合分析結果，metformin 再加上 dapagliflozin 的雙重藥物療法與其他抗糖尿病藥品有相近的血糖控制效果，但可能減少較多的體重。
4. 對於部份不耐受 metformin，或 metformin 為禁忌而須接受 sulfonylurea 治療者，由於廠商未提供 sulfonylurea 再加上 dapagliflozin 治療的臨床證據，因此無法就此雙重藥物療法提出建議。
5. 對於 insulin 治療控制不佳的第二型糖尿病病人，基於 RCTs 和網絡統合分析結果，insulin 再加上 dapagliflozin 的雙重藥物療法相較於 DPP4 抑制劑在體重減輕方面有較好的效果，在 HbA1c 降低的效果相當。
6. 在評估當下仍缺乏 dapagliflozin 做為三合治療處方的充分相對療效證據，因此 dapagliflozin 做為三合治療處方在臨床療效方面的初步分析結果，應審慎解釋。

#### (四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

## (1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 分別在 2013 年元月 14 日[19]、2014 年 3 月 10 日[20]、2014 年 7 月 7 日[21]公告接受 dapagliflozin 有限制的用於蘇格蘭國家健康服務 (National Health Service, NHS) 體系，限制條件依序為：

- 當 metformin 單方與飲食控制和運動仍不能適當控制血糖、且不適合使用 sulphonylurea 時，dapagliflozin 被限制用於合併 metformin 的雙重藥物療法。
- 當 insulin 與飲食控制和運動仍不能適當控制血糖時，dapagliflozin 限制於與 insulin 合併治療。
- 與 metformin 和 sulphonylurea 合併為三合療法，做為 DPP4 抑制劑的替代選擇。

以下分別擷錄委員會三次報告於相對療效與安全性上的考量：

1. 在 2013 年元月 14 日[19]考量的臨床證據 (請參見表十五)，在 dapagliflozin 合併 metformin 方面，包括 3 項多中心、隨機、雙盲、對照的第三期臨床試驗，其中 1 項為與 glipizide 比較的不劣效性研究和 2 項與安慰劑比較的研究。在 dapagliflozin 合併 insulin 方面，為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗。
  - SMC 委員會除臨床證據外，亦考量第二型糖尿病的治療指引與當下 SMC 已收載的治療流程藥品，以及臨床試驗病人群是否能反映英國第二型糖尿病的病人群。
  - 在臨床證據方面，dapagliflozin 與 metformin 合併，以及與 insulin 合併的治療顯示，在 HbA1c 與體重的改變量上均優於安慰劑；與 metformin 合併在 52 週的 HbA1c 結果不劣於 glipizide 合併 metformin，體重也顯著減少較多；四項試驗中有三項試驗於延伸期的治療結果顯示血糖控制的反應持續；dapagliflozin 對第二型糖尿病病人相對於 glipizide 的優點在較低的低血糖風險，但泌尿道和生殖道感染的發生率較高。此外對於 HbA1c 是否能連結到減少糖尿病的長期併發症，當下仍缺乏直接的臨床證據來證實 dapagliflozin 合併 metformin 或 insulin 可以減少小血管或大血管的併發症。當下缺乏治療相關的生活品質數據。
  - 根據與 metformin 併用的網絡統合分析，結果顯示相較於 DPP4 抑制劑和 pioglitazone，dapagliflozin 顯著減少較多的體重，而在 HbA1c、收縮壓、或低血糖風險則無顯著差異。相較於 sulphonylurea，dapagliflozin 有相近的 HbA1c 減少幅度，但較能改善體重、減少收縮壓、和減少低



血壓風險，結果支持 dapagliflozin 不劣效於 sulphonylurea 的比較性研究。

2. 2014 年 3 月 10 日的報告[20]追蹤 Wilding 2012 試驗至 104 週，dapagliflozin 10 mg 合併 insulin 相較於安慰劑合併 insulin 的病人群，在 104 週 HbA1c 改變量的平均差為-0.35% (95% CI: -0.55~-0.15%)；dapagliflozin 10 mg 病人群在校正安慰劑改變量後的體重，於 104 週時減少 3.33 公斤；dapagliflozin 10 mg 相較於安慰劑組，第 24 週每日 insulin 的平均用量差異為-6.8 單位，第 48 週為-11.2 單位，第 104 週為-19.2 單位。Dapagliflozin 10 mg 相較於安慰劑組發生治療相關的不良事件比率依序為 32%和 23%；兩組低血糖事件的發生率相當，其中因重大低血糖事件須要外在援助的比率依序為 1.5%和 1.0%；生殖道感染的比率依序為 14%和 5.6%；dapagliflozin 和安慰劑病人群發生腎功能不全或衰竭的比率依序為 3.1%和 2.0%；低血壓、脫水、或低血容積的發生率依序為 2.0%和 1.0%。Dapagliflozin 和控制組發生未明示或惡性腫瘤的比率相當，依序為 1.47%和 1.35%，其中兩組在攝護腺癌、膀胱癌、乳癌的發生率不相當，但未達統計上顯著差異。
  - SMC 委員會此次考量的方向與 2013 年元月 14 日的報告一致。
  - 針對以 insulin 在內的處方仍無法適當控制血糖的第二型糖尿病，SMC 委員會另參酌貝氏網絡統合分析結果，分析比較 DPP4 抑制劑、dapagliflozin、exenatide、和 lixisenatide 於 24 週 ( $\pm 6$  週) 的 HbA1c 和體重自基線的改變量，以及病人經驗低血糖的發生率。結果顯示 dapagliflozin 和 2 個 GLP1 受體促效劑 s 沒有顯著差異。另以 Bucher 方法分析的調整後間接比較 dapagliflozin 和 exenatide，以及間接比較 dapagliflozin 和 lixisenatide 於 HbA1c、體重、和收縮壓的改變量、低血糖事件勝算比、不良事件、和嚴重不良事件，結果亦無顯著差異。不過受限於所納入臨床試驗彼此間的異質性，上述分析的結果應審慎解釋。
3. 於 2014 年 7 月 7 日的報告[21]，廠商提出一項納入 218 位經 metformin (至少 1500 mg/day) 和 sulphonylurea (病人接受最大耐受劑量和最大建議劑量的半量) 至少 8 週的穩定劑量仍未能適當控制血糖的第二型糖尿病成人，隨機分派至接受 dapagliflozin 10 mg/day 或安慰劑組雙盲治療 24 週。結果顯示 dapagliflozin 和安慰劑組自基線值至 24 週的最小平方改變量依序為-0.86%和 -0.17%，兩組的治療差異為-0.69% (95% CI: -0.89~-0.49%)；次要指標顯示 dapagliflozin 組相較於安慰劑組有較大的 24 週改變幅度，其中兩組的空腹血糖 (fasting plasma glucose) 改變量差為-1.9 mmol/L (95% CI: -2.4~-1.3 mmol/L)，體重改變量差為-2.07 Kg (95% CI: -2.79~-1.35 Kg)，兩組在第 8 週的坐姿收縮壓改變量差為-3.76 mmHg (95% CI: -7.05~-0.48 mmHg)。廠商另提供 2 項第三期臨床試驗的次族群分析結果，兩試驗病人群是經近期治療血糖控制不佳的第二型糖尿病合併心血管疾病的病人群，其中各有 25%

(227/914) 和 22% (214/962) 的病人在基礎值同時服用 metformin 和 sulphonylurea。兩試驗次族群在第 24 週時接受 dapagliflozin 10 mg 和安慰劑組的 HbA1c 改變量依序為-0.6%比 0.0%和-0.6%比-0.1%，治療差異依序為-0.5% (95% CI: -0.7~-0.4%) 和-0.5% (95% CI: -0.7~-0.3%)；體重的改變量依序為-2.2 Kg 比 0.0 Kg 和-1.9 Kg 比-0.8 Kg，改變量差值依序為-2.2 Kg(95% CI: -2.9~-1.5 Kg) 和-1.1 Kg (95% CI: -1.8~-0.3 Kg)。三合治療不良事件的表現與先前報告一致，其中 dapagliflozin 組和安慰劑組發生低血糖的比率為 13%比 3.7%，兩組發生生殖道感染的人數依序為 6 人和 0 人，各組泌尿道感染的發生率為 6.4%。

- 由於缺乏 dapagliflozin 合併 metformin 和 sulphonylurea 與 DPP4 抑制劑合併 metformin 和 sulphonylurea 的直接比較，因此委員會參酌網絡統合分析的比較結果。其中包含 linagliptin、sitagliptin、saxagliptin 分別比較安慰劑的研究，以及 GLP1 受體促效劑 s、 $\alpha$ -glucosidase inhibitors、meglitinides、TZDs、和 insulin 等比較品，本次決策主要參酌 dapagliflozin、DPP4 抑制劑 s、和 GLP1 受體促效劑 s 的分析結果，惟此間接比較因異質性和未納入 vildagliptin 的研究而有些侷限。
- 委員會諮詢的臨床專家認為 dapagliflozin 是以 metformin 和 sulphonylurea 治療仍血糖控制不佳病人，加上 DPP4 抑制劑的替代療法。雖然仍缺乏長期數據，但 dapagliflozin 因為新的作用機轉，以及潛在對體重的有利因素而被臨床專家視為一種治療的進展。

表十五 SMC 參酌的四項隨機分派對照試驗結果摘錄

試驗編號	組別	分析終點	HbA1c 平均基礎值, %	HbA1c, % (95% CI)		體重, Kg (95% CI)	
				自基礎值的平均改變量	平均差異	自基礎值的平均改變量	平均差異
附加於 metformin							
Nauck 2011	Dapagliflozin <sup>‡</sup> (N=406)	52 週	NR	-0.52 (-0.60~-0.44)	0.00 (-0.11~0.11)	-3.22 (NR)	-4.65 (-5.14~-4.17)
	Glipizide <sup>‡</sup> (N=408)		NR	-0.52 (-0.60~-0.44)		1.44 (NR)	
	Dapagliflozin (N=315)	延伸 2 年	-	-0.32 (-0.42~-0.21)		-3.7 (NR)	
	Glipizide (N=309)		-	-0.14 (-0.25~-0.03)		1.36 (NR)	
Bolinder 2012	Dapagliflozin 10 mg (N=89)	24 週	NR	NR		-2.96 (NR)	-2.08 (-2.84~-1.32)
	Placebo (N=91)		NR	NR		-0.88 (NR)	
Bailey 2010	Dapagliflozin 2.5 mg (N=135)	24 週	7.92	NR		NR	

試驗編號	組別	分析終點	HbA1c	HbA1c, % (95% CI)		體重, Kg (95% CI)	
			平均基礎值, %	自基礎值的平均改變量	平均差異	自基礎值的平均改變量	平均差異
	Dapagliflozin 5 mg (N=133)		NR	NR		NR	
	Dapagliflozin 10 mg (N=132)		NR	-0.84 (-0.98~-0.70)		-0.54 (-0.74~-0.34)	NR
	Placebo (N=134)		8.11	-0.30 (-0.44~-0.16)	NR		
	Dapagliflozin (N=57)		延伸	-	-0.78	-0.80 (-1.08~-0.52)	NR
	Placebo (N=28)	2年	-	0.02	NR		
	附加於 insulin						
Wilding 2012	Dapagliflozin 2.5 mg (N=202)	24週	NR	NR		NR	
	Dapagliflozin 5 mg (N=211)		NR	NR		NR	
	Dapagliflozin 10 mg (N=194)		8.57	-0.96 (NR)	-0.57 (-0.72~-0.42)	-2.04 (NR)	
	Placebo (N=193)		8.47	-0.39 (NR)		NR	
	Dapagliflozin	48週	-	NR	-0.54 (-0.70~-0.38)	-2.43 (NR)	
	Placebo		-	NR		NR	
	Dapagliflozin	104週	-	NR	-0.65 (-0.90~-0.41)	NR	
	Placebo		-	NR		NR	

註：CI 為信賴區間 (confidence interval) 的縮寫；N 為納入病人數 (number of included patient) 的縮寫；NR 為無數據 (not reported) 的縮寫；‡dapagliflozin 自 2.5 mg 調升至 10 mg, glipizide 自 5 mg 調升至 20 mg, 或最大耐受劑量。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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：

<b>Population</b>	納入條件：patients with type 2 diabetes mellitus 排除條件：
<b>Intervention</b>	依仿單建議用法，dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day
<b>Comparator</b>	健保現有已收載之抗糖尿病藥物（existing anti-diabetes regimens）
<b>Outcome</b>	Inclusion: HbA1c, body weight, blood pressure, and adverse events, such as hypoglycemic, cardiovascular events. Exclusion: Pharmacokinetics, pharmacodynamics
<b>Study design</b>	以隨機分派對照臨床試驗為對象的系統性文獻回顧與統合分析，且具完整資訊與數據可供佐證之論文。

依照上述之 PICOS，以 dapagliflozin 做為關鍵字進行搜尋 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫（搜尋策略請見附錄二），經標題、摘要、或全文瀏覽後排除之論文請參見附錄三。

## (2) 搜尋結果

搜尋 Cochrane Library 和 PubMed 電子資料庫平台，各獲得 7 篇和 24 篇論文，排除 2 篇計畫書、6 篇重複、5 篇一般性回顧、3 篇 intervention 或 outcome 或 study design 不符合、3 篇敘述性描述藥理學、各期試驗結果的論文、3 篇統合整大類 SGLT2 抑制劑試驗且未提供 dapagliflozin 個別分析結果，以及排除 1 篇統合分析執行錯誤的論文。剩餘的 8 篇論文中有 6 篇為系統性文獻回顧結果[22-27]，其中 3 篇包含 dapagliflozin 組比較對照組的統合分析[23, 24, 26]；2 篇包含 dapagliflozin 與其他抗糖尿病藥品直接與間接比較的網絡統合分析結果[22, 25]；此外有 2 篇[28, 29]針對各臨床試驗泌尿生殖道感染數據的合併分析（pooled analysis）。在系統性文獻回顧中所納入的論文中除有 dapagliflozin 比較 metformin、比較 glipizide 的臨床試驗，或有 dapagliflozin 間接比較 DPP4 抑制劑、TZD、GLP1 受體促效劑的網絡統合分析外，未見 dapagliflozin 比較同類 canagliflozin 或 empagliflozin，或比較其他抗糖尿病藥品的臨床試驗或間接比較分析。

以下擷錄 8 篇論文有關 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 的相關分析結果（系統性文獻回顧論文的基本資料、所納入的各項臨床試驗與相關論文請參見附錄四至附錄六）。

### A. Dapagliflozin 比較安慰劑或 metformin 或 glipizide 的系統性文獻回顧

#### a. Kleefstra 2013 研究[27]

Kleefstra 等人 (2013) 透過 Medline 搜尋到 11 項 dapagliflozin 相關的隨機、雙盲設計之臨床試驗，雖以 forest plot 呈現治療組與對照組於 HbA1c 和體重的平均差異趨勢，但未進行統合分析[27]。Kleefstra 2013 研究[27]採用的 11 項研究中，dapagliflozin 的劑量包含 5 mg/day、10 mg/day、20 mg/day、50 mg/day，對照組包括安慰劑、metformin、或 glipizide，治療療程包括 12 週、24 週、48 週、50 週、和 52 週。結果說明 dapagliflozin 組相較於安慰劑組的 HbA1c 平均改變量平均再減少 0.28% 至 0.78%；相較於緩釋劑型的 metformin 組，HbA1c 平均改變量的差為 -0.17% 至 -0.01%；在治療 48 至 52 週後，相較於安慰劑組的 HbA1c 平均改變量平均再減少 0.40% 至 0.54%。在體重方面，dapagliflozin 組相較於安慰劑組或 metformin 組，平均改變量減少 1.0 kg 至 2.4 Kg，相較於 glipizide 組少約 4.7 Kg；在不良事件方面，顯示有 3 項研究的血清肌酸酐 (creatinine) 濃度稍微上升，而在 dapagliflozin 相較於 glipizide 的試驗則稍有下降的趨勢；有 7 項研究顯示 dapagliflozin 組發生泌尿道感染的比率約是對照組的 2 倍，依序約為 2.8%~11% 和 1.5%~6.4%；11 項試驗顯示 dapagliflozin 組相較於對照組的生殖道感染發生率為 3%~13% 和 < 3%；無論泌尿道感染或生殖道感染的發生率，皆與 dapagliflozin 的劑量無關。11 項試驗中有 1 項試驗 (Wilding 2009) 的低血糖發生率明顯較安慰劑組高，另 1 項與 glipizide 比較的研究 (Nauck 2011) 則顯示 glipizide 組明顯較 dapagliflozin 組有較高的低血糖發生率。沒有試驗提供生活品質、小血管或大血管併發症、或死亡率的結果[27]。

### B. Dapagliflozin 比較安慰劑的統合分析

#### a. Musso 2012 研究[24]

Musso 等人 (2012) 透過 Medline、Cochrane CENTRAL、EMBASE、clinicaltrials.gov 等資料庫搜尋 SGLT2 抑制劑相關藥品的臨床試驗，結果納入 7 項 dapagliflozin 比較安慰劑的臨床試驗，其中 2 項為單方治療，5 項為附加上 metformin、glimepiride、或 insulin ± 口服抗糖尿病 (oral antidiabetic drugs, OADs) 的合併治療；療程包括 2 週、12 週、24 週、和 48 週。Musso 2012 研究統合分析 HbA1c、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、身體質量指數 (body mass index, BMI)、血壓自基礎值的改變量、低血糖事件、生殖泌尿道感染事件等數據，結果顯示 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 顯著比安慰劑減少更多的 HbA1c、FPG、收縮壓和舒張壓，dapagliflozin 5 mg/day 顯著比安慰劑組有較高發生泌尿道感染事件的比率，無論 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 皆顯著比安慰劑更容易發生生殖道感染事件，各項指標統合結果請參見表十六。

表十六 Musso 2012 研究的統合分析結果[24]

結果指標	組別	分析時間點	RCT 個數	dapagliflozin	placebo	統合估計值	$I^2$
				病人數	病人數	95% CI	
HbA1c 自基礎值的改變量, %	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	5	680	679	MD*: -0.50 (-0.58~-0.41)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	6	697	702	MD*: -0.60 (-0.69~-0.52)	0%
FPG 自基礎值的改變量, mg/dL	dapagliflozin 5 mg/day	2-48 weeks	7	691	687	MD*: -17.08 (-21.01~-13.14)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	7	697	702	MD*: -19.89 (-23.91~-15.88)	0%
BMI 自基礎值的改變量, %	dapagliflozin 5 mg/day	2-48 weeks	7	691	687	MD*: -1.14 (-2.00~-0.29)	90%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	7	697	702	MD*: -1.75 (-2.17~-1.33)	21%
收縮壓自基礎值的改變量, mmHg	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	6	681	683	MD*: -3.59 (-5.13~-2.06)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	7	699	706	MD*: -4.43 (-5.98~-2.88)	9%
舒張壓自基礎值的改變量, mmHg	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	6	681	683	MD*: -1.34 (-2.25~-0.43)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	7	699	706	MD*: -1.44 (-2.36~-0.53)	0%
低血糖事件	dapagliflozin 5 mg/day	2-48 weeks	7	692	691	OR‡: 1.20 (0.86~1.67)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	7	699	706	OR‡: 1.21(0.87~1.67)	0%
泌尿道感染事件	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	6	680	679	OR‡: 1.62 (1.07~2.45)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	7	697	702	OR‡: 1.42 (0.93~2.17)	0%
生殖道感染事件	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	6	680	679	OR‡: 3.75 (2.11~6.69)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	7	697	702	OR‡: 3.53 (2.03~6.14)	9%

註：RCT, randomized controlled trial; \* IV, random-effects model; ‡ M-H, fixed-effect model; FPG, fasting plasma glucose; BMI, body mass index; OR, odds ratio; MD, mean difference。

#### b. Clar 2012 研究[26]

Clar 等人 (2012) 透過 Medline、Science Citation Index、Cochrane Library、EMBASE、clinicaltrials.gov、controlled-trials.com、美國 FDA、歐盟 EMA 等資料庫或平台搜尋 SGLT2 抑制劑相關藥品的臨床試驗，結果納入 1 項 dapagliflozin 比較 glipizide (平均 16.4 mg) 和 6 項比較安慰劑的臨床試驗，主要為附加上

metformin、glimepiride、或 insulin ± OADs 的合併治療；療程包括 12 週、24 週、48 週、和 52 週。Clar 2012 研究僅統合分析 dapagliflozin 比較安慰劑於 HbA1c、FPG、體重、收縮壓自基礎值的改變量、低血糖事件、不良事件等數據(除 HbA1c 和體重,其餘指標因提供資訊不足,故此處省略),結果顯示 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 顯著比安慰劑減少更多的 HbA1c 和體重,各項指標統合結果請參見表十七。

表十七 Clar 2012 研究的統合分析結果[26]

結果指標	組別	分析時間點	RCT 個數	dapagliflozin	placebo	統合估計值	$I^2$
				病人數	病人數	95% CI	
HbA1c 自基礎值的改變量, %	dapagliflozin 10 mg/day	12-26 weeks	6	701	687	MD*: -0.54 (-0.67~-0.40)	70%
	dapagliflozin 10 mg/day	48-52 weeks	3	383	373	MD*: -0.54 (-0.69~-0.38)	66%
體重自基礎值的改變量, Kg	dapagliflozin 10 mg/day	12-26 weeks	6	713	701	MD*: -1.81 (-2.04~-1.57)	6%
	dapagliflozin 10 mg/day	48-52 weeks	3	387	380	MD*: -2.36 (-2.85~-1.88)	0%

註：RCT, randomized controlled trial; \* IV, random-effects model; MD, mean difference。

#### c. Zhang 2014 研究[23]

Zhang 等人 (2014) 透過 Medline、EMBASE、Cochrane Library 等資料庫或平台搜尋 dapagliflozin 的臨床試驗,結果納入 10 項 dapagliflozin 比較安慰劑或 metformin 的臨床試驗,其中 4 項為單方治療,6 項為附加上 metformin、glimepiride、pioglitazone、或 insulin ± OADs 的合併治療;療程包括 12 週、24 週、48 週、和 52 週。Zhang 2014 研究統合分析 HbA1c、FPG、體重自基礎值的改變量、達到 HbA1c < 7% 的比率、低血糖事件等數據,若僅統合單方治療的試驗,結果顯示無論是 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 皆顯著比安慰劑減少更多的 HbA1c、FPG、和體重,低血糖事件則沒有顯著差異(請參見表十八);若統合 dapagliflozin 比較安慰劑合併治療和單方治療的試驗,亦顯示 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 顯著比安慰劑減少更多的 HbA1c、FPG、和體重,顯著比安慰劑有較多的病人達到 HbA1c < 7% 的比率,風險比 (risk ratio, RR) 依序為 1.42 (95% CI: 1.20~1.68) 和 1.47 (95% CI: 1.22~1.76),惟兩組於低血糖事件無顯著差異(請參見表十九)。

表十八 Zhang 2014 研究中僅統合單方治療的分析結果[23]

結果指標	組別	分析時間點	RCT 個數	dapagliflozin alone	placebo	統合估計值	I <sup>2</sup>
				病人數	病人數	95% CI	
HbA1c 自基礎值的改變量, %	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	4	256	272	MD†: -0.60 (-0.74~-0.46)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	3	193	204	MD†: -0.63 (-0.79~-0.48)	0%
FPG 自基礎值的改變量, mg/dL	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	4	256	272	MD*: -1.20 (-1.66~-0.74)	59%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	3	193	204	MD*: -1.18 (-1.56~-0.81)	18%
體重自基礎值的改變量, Kg	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	4	256	266	MD†: -1.34 (-1.96~-0.72)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	3	193	204	MD†: -1.14 (-1.83~-0.46)	0%
低血糖事件	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	4	258	272	RR‡: 1.02 (0.37~2.82)	11%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	3	193	204	RR‡: 1.45 (0.52~4.04)	0%

註：RCT, randomized controlled trial; \* IV, random-effects model; ‡ M-H, fixed-effect model; † IV, fixed-effect model; FPG, fasting plasma glucose; RR, risk ratio; MD, mean difference。

表十九 Zhang 2014 研究中統合合併治療和單方治療的分析結果[23]

結果指標	組別	分析時間點	RCT 個數	dapagliflozin	placebo	統合估計值	I <sup>2</sup>
				病人數	病人數	95% CI	
HbA1c 自基礎值的改變量, %	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	9	1079	1085	MD*: -0.51 (-0.59~-0.44)	10%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	10	1135	1138	MD*: -0.57 (-0.67~-0.46)	57%
達到 HbA1c < 7%	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	4	442	451	RR‡: 1.42 (1.20~1.68)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	3	381	391	RR‡: 1.47 (1.22~1.76)	23%
FPG 自基礎值的改變量, mg/dL	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	7	727	748	MD†: -1.08 (-1.27~-0.89)	65%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	8	788	801	MD†: -1.13 (-1.30~-0.95)	0%
體重自基礎值的改變量, Kg	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	9	1081	1077	MD*: -1.46 (-1.79~-1.14)	16%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	10	1135	1136	MD*: -1.88 (-2.17~-1.60)	12%
低血糖事件	dapagliflozin 5 mg/day	12-48 weeks	9	1087	1092	RR‡: 1.14 (0.95~1.36)	0%



結果指標	組別	分析時間點	RCT 個數	dapagliflozin	placebo	統合估計值	$I^2$
				病人數	病人數	95% CI	
	dapagliflozin 10 mg/day	12-48 weeks	10	1141	1145	RR $^{\ddagger}$ : 1.10 (0.92~1.32)	23%

註：RCT, randomized controlled trial; \* IV, random-effects model;  $\ddagger$  M-H, fixed-effect model;  $\dagger$  IV, fixed-effect model; FPG, fasting plasma glucose; RR, risk ratio; MD, mean difference。

### C. Dapagliflozin 比較 metformin 的統合分析

#### a. Zhang 2014 研究[23]

依據前項 Zhang 2014 研究，經統合 dapagliflozin 單方比較 metformin 單方治療的 2 項試驗，結果顯示 dapagliflozin 與 metformin 治療於 HbA1c、FPG 的改變量無顯著差異，惟無論 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 皆顯著比 metformin 治療減少較多的體重，體重改變量的平均差值依序為-1.17 (95% CI: -1.73~-0.62) 和-1.26 (95% CI: -1.82~-0.71) (請參見表二十)。

表二十 Zhang 2014 研究中統合 dapagliflozin 單方比較 metformin 單方的分析結果 [23]

結果指標	組別	分析時間點	RCT 個數	dapagliflozin	metformin	統合估計值	$I^2$
				病人數	病人數	95% CI	
HbA1c 自基礎值的改變量, %	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	2	254	251	MD $^{\dagger}$ : 0.09 (-0.09~0.26)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	2	266	264	MD $^{\dagger}$ : -0.05 (-0.21~0.11)	0%
FPG 自基礎值的改變量, mg/dL	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	2	261	256	MD $^*$ : -0.28 (-0.68~0.12)	39%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	2	263	263	MD $^*$ : -0.45 (-0.91~0.01)	50%
體重自基礎值的改變量, Kg	dapagliflozin 5 mg/day	12-24 weeks	2	261	256	MD $^{\dagger}$ : -1.17 (-1.73~-0.62)	0%
	dapagliflozin 10 mg/day	12-24 weeks	2	266	264	MD $^{\dagger}$ : -1.26 (-1.82~-0.71)	0%

註：RCT, randomized controlled trial; \* IV, random-effects model;  $\ddagger$  M-H, fixed-effect model;  $\dagger$  IV, fixed-effect model; FPG, fasting plasma glucose; RR, risk ratio; MD, mean difference。

### D. Dapagliflozin 間接比較安慰劑或其他抗糖尿病藥物的系統性文獻回顧

#### a. 針對 metformin 單方治療未能適當控制血糖者，間接比較加上 dapagliflozin 和

## 其他抗血糖藥品的相對療效與安全性

Goring 等人 (2014) [22] 透過 Medline、EMBASE、Cochrane CENTRAL 資料庫，以及 2010 至 2012 相關研討會論文摘要集、臨床試驗資料庫平台等搜尋 dapagliflozin 和口服抗糖尿病藥品至少治療 52 週的臨床試驗，結果納入 6 項隨機分派對照臨床試驗，雖不排除與安慰劑的比較試驗，但納入的試驗有 4 項為 DPP4 抑制劑(即 sitagliptin、vildagliptin、或 saxagliptin)比較 sulphonylurea(即 glipizide、gliclazide、或 glimepiride) 試驗[30-33]、1 項為 TZD (即 pioglitazone) 比較 sulphonylurea(即 gliclazide)[34]、1 項為 dapagliflozin 10 mg/day 比較 sulphonylurea (即 glipizide) [35]。在各項口服抗糖尿病藥品的試驗中，HbA1c 平均基礎值的範圍介於 7.3% 至 8.7%，平均改變量介於 -0.44% 至 -1.01%；平均體重介於 84 公斤至 93 公斤，平均改變量介於 +1.6 公斤至 -3.2 公斤。以 sulphonylurea (SU) 作為共同參考品，經網絡統合分析結果顯示 HbA1c 改變量的平均差 (mean difference) 在 dapagliflozin 10 mg/day 相較於 DPP4 抑制劑、TZD、或 SUs 皆無統計上顯著差異 (請參見表二十一)；體重改變量的平均差在 dapagliflozin 10 mg/day 相較於 DPP4 抑制劑或 SUs 皆顯著減少更多，依序為 -2.74 Kg (95% credible interval [CrI]: -5.35~-0.10 Kg) 和 -4.67 Kg (95% CrI: -4.67~-2.35)；低血糖事件的發生率方面，顯示 dapagliflozin 10 mg/day 與 TZDs 和 DPP4 抑制劑相當，但 dapagliflozin 10 mg/day 相較於 SUs 顯著有較低的勝算比 (odds ratio, OR)，OR 為 0.06 (% CrI: 0.02~0.17)。

表二十一 Goring 2014 研究以網絡統合分析間接比較 dapagliflozin 10 mg/day 和 DPP4 抑制劑與 TZD 的相對療效[22]

比較	模式類型	mean difference (95 % CrI)		OR (95 % CrI)
		HbA1c	體重	低血糖事件
Dapagliflozin 比 DPP4 抑制劑	Fixed effect	-0.08 (-0.20~0.04)	-2.85 (-3.39~-2.30)	0.65 (0.32~1.15)
	Random effects	-0.08 (-0.25~0.10)	-2.74 (-5.35~-0.10)	0.81 (0.18~2.59)
Dapagliflozin 比 TZD	Fixed effect	-0.02 (-0.18~0.14)	No estimate	0.72 (0.18~2.22)
	Random effects	-0.02 (-0.24~0.21)	No estimate	0.92 (0.09~3.88)
Dapagliflozin 比 SU	Fixed effect	0.00 (-0.11~0.11)	-4.66 (-5.16~-4.17)	0.05 (0.03~0.09)
	Random effects	0.00 (-0.16, 0.16)	-4.67 (-7.03~-2.35)	0.06 (0.02, 0.17)
DPP4 抑制劑比 SU	Fixed effect	0.08 (0.04~0.13)	-1.81 (-2.03~-1.59)	0.09 (0.06~0.11)
	Random effects	0.08 (-0.01~0.16)	-1.92 (-3.12~-0.80)	0.09 (0.04~0.15)

TZD 比 SU	Fixed effect	0.02 (-0.09~0.13)	No estimate	0.10 (0.03~0.24)
	Random effects	0.02 (-0.15~0.18)	No estimate	0.12 (0.02~0.37)

註：DPP4 抑制劑, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; TZD, thiazolidinedione; SU, sulphonylurea; OR, odds ratio; CrI, credible interval。

b. 針對 sulphonylurea 單方治療未能適當控制血糖者，間接比較加上 dapagliflozin 和 DPP4 抑制劑或 GLP1 受體促效劑的相對療效與安全性

Orme 等人(2014)[25]透過 Medline、Medline in Process、EMBASE、Cochrane CENTRAL 資料庫，以及 2012 至 2013 相關研討會論文摘要集、臨床試驗資料庫等針對不適合 metformin 治療，且經 sulphonylurea 單方治療（經最大劑量的半量或最大耐受劑量治療至少 8 週）未能適當控制血糖的病人群，搜尋 dapagliflozin 和口服抗糖尿病藥品治療 24 ± 6 週的臨床試驗，結果納入 5 項隨機分派、安慰劑對照臨床試驗，其中 3 項為 DPP4 抑制劑（即 sitagliptin、vildagliptin、或 linagliptin）[36-38]、1 項為 GLP1 受體促效劑（即 exenatide）[39]、1 項為 dapagliflozin 10 mg/day[40]比較安慰劑的臨床試驗。各項口服抗糖尿病藥品試驗中，治療時間從 18 週至 30 週，HbA1c 平均基礎值的範圍介於 8.07% 至 8.7%。以安慰劑作為共同參考品，經網絡統合分析（NMA）結果顯示 dapagliflozin 10 mg/day、DPP4 抑制劑、GLP1 受體促效劑相較於安慰劑的 HbA1c 改變量皆達到顯著差異。Dapagliflozin 10 mg/day 相較於安慰劑於體重的改變量顯著減少較多，加權平均差（weighted mean difference, WMD）為 -1.54 Kg（95% CrI: -2.16~-0.92 Kg），而 DPP4 抑制劑相較於安慰劑則增加較多，WMD 為 0.57 Kg（95% CrI: 0.09~1.06 Kg），但 GLP1 受體促效劑與安慰劑相當。Dapagliflozin 10 mg/day 和 DPP4 抑制劑相較於安慰劑在低血糖事件的發生率上相當，但 GLP1 受體促效劑則顯著高於安慰劑，OR 為 10.89（% CrI: 4.24~38.28）。上述網絡統合分析與直接比較統合分析的結果一致。若以網絡統合分析間接比較 dapagliflozin 10 mg/day 和 DPP4 抑制劑或 GLP1 受體促效劑，則顯示 HbA1c 改變量的 WMD 無顯著差異；在體重方面，dapagliflozin 10 mg/day 減少量顯著多於 DPP4 抑制劑（WMD = -2.11; 95% CrI: -2.09~-1.33），而與 GLP1 受體促效劑相當；在低血糖發生率方面，dapagliflozin 10 mg/day 顯著比 GLP1 受體促效劑較少發生（OR = 0.16; 95% CrI: 0.03~0.65）；上述網絡統合分析與 Bucher 間接比較分析的結果一致。上述網絡統合分析因納入試驗數較少，應謹慎解釋分析結果。（請參見表二十二）

表二十二 Orme 2014 研究以直接、Bucher 間接、或網絡統合分析比較 dapagliflozin 10 mg/day 和安慰劑、DPP4 抑制劑與 TZD 的相對療效[25]

比較	HbA1c 改變量		體重改變量		低血糖事件	
	NMA	直接/統合分析	NMA	直接/統合分析	NMA	直接/統合分析
	WMD	MD	WMD	MD	OR	OR
Dapagliflozin 比安慰劑	-0.69 (-0.86~-0.52)	-0.69 (-0.86~-0.52)	-1.54 (-2.16~-0.92)	-1.54 (-2.16~-0.92)	1.75 (0.67~4.89)	1.71 (0.66~4.48)
DPP4 抑制劑 比安慰劑	-0.56 (-0.70~-0.41)	-0.56 (-0.70~-0.41)	0.57 (0.09~1.06)	0.57 (0.09~1.05)	1.87 (0.82~4.72)	1.8 (0.78~4.17)
GLP1 受體促效劑 比安慰劑	-0.80 (-1.04~-0.56)	-0.79 (-1.02~-0.55)	-0.65 (-1.37~-0.07)	-0.65 (-1.37~-0.07)	10.89 (4.24~38.28)	10.05 (3.60~28.06)
	NMA	Bucher 間接比較	NMA	Bucher 間接比較	NMA	Bucher 間接比較
Dapagliflozin 比 DPP4 抑制劑	-0.13 (-0.35~0.09)	-0.13 (-0.35~0.09)	-2.11 (-2.90~-1.33)	-2.11 (-2.90~-1.33)	0.94 (0.25~3.50)	0.95 (0.27~3.37)
Dapagliflozin 比 GLP1 受體促效劑	0.11 (-0.18~0.40)	0.10 (-0.19~0.39)	-0.89 (-1.84~0.07)	-0.89 (-1.84~0.06)	0.16 (0.03~0.65)	0.17 (0.04~0.69)
GLP1 受體促效劑 比 DPP4 抑制劑	-0.24 (-0.52~0.04)	-0.23 (-0.50~0.04)	-1.23 (-2.09~-0.36)	-1.22 (-2.09~-0.35)	5.89 (1.56~26.06)	5.58 (1.49~20.99)

註：DPP4 抑制劑, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP1 受體促效劑, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; NMA, network meta-analyses; WMD, weighted mean difference; MD, mean difference; OR, odds ratio; CrI, credible interval。

## E. 泌尿生殖道感染的合併分析

### a. 泌尿道感染

Johnsson 等人<sup>c</sup> (Johnsson 2013a 研究[28]) 合併 12 項 (3 項第二 b 期和 9 項第三期) dapagliflozin 的隨機分派、安慰劑對照之臨床試驗，針對無論單方或合併 metformin、insulin、sulfonylurea、TZD 在治療 12 週至 24 週後的糖尿 (glucosuria) 與泌尿道感染事件評估。共計納入 4545 位病人，其中接受 dapagliflozin 2.5 mg/day、dapagliflozin 5 mg/day、dapagliflozin 10 mg/day、安慰劑治療的病人各有 814 人、1145 人、1193 人、1393 人；各組的病人特徵和基礎值相當，HbA1c 的平均基礎值約為 8.1% 至 8.4%；BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> 者約占 85%，BMI  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> 者

<sup>c</sup> Johnsson 2013a 和 Johnsson 2013b 研究皆是由 Bristol-Myers Squibb 和 AstraZeneca 公司贊助之研究。

約占 55%；各組糖尿病罹病的時間不等，平均約從 5.3 年至 6.7 年；dapagliflozin 或安慰劑治療的平均時間約為 150 天。24 週時，dapagliflozin 2.5 mg/day、dapagliflozin 5 mg/day、dapagliflozin 10 mg/day、和安慰劑的單次尿液葡萄糖排出量自基礎值的平均改變量依序為 +1480.5 mg/dL、+2149.9 mg/dL、+2592.3 mg/dL、和 -241.0 mg/dL。Johnsson 等人分析 12 項臨床試驗任一組別有 ≥ 1% 病人發生臨床泌尿道感染的比率，結果顯示 dapagliflozin 5 mg/day、dapagliflozin 10 mg/day、和安慰劑組別依序為 4.72%、3.60%、和 2.73%，臨床診斷為膀胱炎 (cystitis) 的比率依序為 0.61%、0.59%、和 0.72%，各組發生率於女性皆高於男性（請參見表二十三）；確診為泌尿道感染者的比率依序為 5.68%、4.27%、和 3.73%，其中 dapagliflozin 5 mg/day 相較於安慰劑達到統計上顯著差異（請參見表二十四）。

表二十三 Johnsson 2013a 研究中分析任一組別有 ≥ 1% 的病人發生泌尿道感染之比較<sup>¶</sup>

	Dapagliflozin			安慰劑
	2.5 mg/day	5 mg/day	10 mg/day	
總病人數	814	1145	1193	1393
女性人數	400 (49.1%)	581 (50.7%)	598 (50.1%)	677 (48.6%)
男性人數	414 (50.9%)	564 (49.3%)	595 (49.9%)	716 (51.4%)
<b>■ 徵象、症狀、事件疑似為泌尿道感染</b>				
整體人數與百分比, n (%)				
泌尿道感染	23 (2.83%)	56 (4.89%)	52 (4.36%)	39 (2.80%)
解尿困難	3 (0.37%)	10 (0.87%)	12 (1.01%)	6 (0.43%)
膀胱炎	6 (0.74%)	13 (1.14%)	11 (0.92%)	13 (0.93%)
占女性人數與百分比, n (%)				
泌尿道感染	21 (5.25%)	48 (8.26%)	39 (3.27%)	35 (5.17%)
解尿困難	3 (0.75%)	10 (1.72%)	12 (2.01%)	6 (0.89%)
膀胱炎	2 (0.5%)	7 (1.20%)	7 (1.17%)	10 (1.48%)
占男性人數與百分比, n (%)				
泌尿道感染	2 (0.48%)	8 (1.42%)	13 (2.18%)	4 (0.14%)
膀胱炎	4 (0.97%)	6 (1.06%)	4 (0.67%)	3 (0.42%)
<b>■ 臨床診斷為泌尿道感染</b>				
整體人數與百分比, n (%)				
泌尿道感染	25 (3.07%)	54 (4.72%)	43 (3.60%)	38 (2.73%)
膀胱炎	2 (0.25%)	7 (0.61%)	7 (0.59%)	10 (0.72%)
占女性人數與百分比, n (%)				
泌尿道感染	21 (5.25%)	48 (8.26%)	39 (6.52%)	35 (5.17%)
膀胱炎	2 (0.50%)	7 (1.20%)	7 (1.17%)	10 (1.48%)
占男性人數與百分比, n (%)				
泌尿道感染	4 (0.97%)	6 (1.06%)	4 (0.67%)	3 (0.42%)

註：<sup>¶</sup> 請參考原文表二[28]，Johnsson 2013a 研究排除 dapagliflozin 1 mg/day、dapagliflozin 20 mg/day、dapagliflozin 50 mg/day 的組別。

表二十四 確診為泌尿生殖道感染者

	dapagliflozin			安慰劑
	2.5 mg/day	5 mg/day	10 mg/day	
總病人數	814	1145	1193	1393
確診為泌尿道感染者	29 (3.56%)	65 (5.68%)	51 (4.27%)	52 (3.73%)
相較於安慰劑組之 p 值	0.8373	0.0201	0.4823	
確診為外陰陰道炎、龜頭炎、相關生殖器感染者	33 (4.05%)	65 (5.68%)	57 (4.78%)	12 (0.86%)
相較於安慰劑組之 p 值	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	

## b. 生殖道感染

Johnsson 等人 (Johnsson 2013b 研究[29]) 在 2013 年以前項 Johnsson 2013a 研究相同的方法，合併相同 12 項臨床試驗中的病人群以分析外陰陰道炎 (vulvovaginitis)、龜頭炎 (balanitis)、和相關生殖器感染。結果顯示 12 項臨床試驗任一組別有  $\geq 1\%$  病人發生臨床生殖道感染的比率，於 dapagliflozin 5 mg/day、dapagliflozin 10 mg/day、和安慰劑組別依序為 5.76%、5.53%、和 0.07%，各組發生率於女性皆高於男性 (請參見表二十五)；確診為外陰陰道炎、龜頭炎、相關生殖器感染者的比率依序為 5.68%、4.78%、和 0.86%，其中 dapagliflozin 無論是 5 mg/day 或 10 mg/day 組別相較於安慰劑組皆達到統計上顯著差異 (請參見表二十四)。

表二十五 Johnsson 2013b 研究中分析任一組別有  $\geq 1\%$  的病人發生生殖道感染之比較<sup>¶</sup>

	Dapagliflozin			安慰劑
	2.5 mg/day	5 mg/day	10 mg/day	
總病人數	814	1145	1193	1393
女性人數	400 (49.1%)	581 (50.7%)	598 (50.1%)	677 (48.6%)
男性人數	414 (50.9%)	564 (49.3%)	595 (49.9%)	716 (51.4%)
<b>■ 徵象、症狀、事件疑似為生殖道感染</b>				
所有事件之病人數與百分比, n (%)	47 (5.77%)	80 (6.99%)	83 (6.96%)	29 (2.08%)
所有事件之女病人數與百分比, n (%)	34 (8.50%)	63 (10.84%)	58 (9.70%)	23 (3.39%)
外陰陰道黴菌感染	8 (2.00%)	13 (2.24%)	20 (3.34%)	5 (0.74%)
陰道感染	6 (1.50%)	14 (2.41%)	10 (1.67%)	1 (0.15%)
外陰陰道搔癢	5 (1.25%)	11 (1.89%)	9 (1.51%)	6 (0.89%)
生殖器搔癢	5 (1.25%)	6 (1.03%)	7 (1.17%)	3 (0.44%)
外陰陰道念珠菌病	3 (0.75%)	10 (1.72%)	4 (0.67%)	1 (0.15%)
黴菌性生殖器感染	3 (0.75%)	6 (1.03%)	1 (0.17%)	0 (0.00%)
所有事件之男病人數與百分比, n (%)	13 (3.14%)	17 (3.01%)	25 (4.20%)	6 (0.84%)

生殖器搔癢	2 (0.48%)	1 (0.18%)	8 (1.34%)	4 (0.56%)
龜頭炎	4 (0.97%)	7 (1.24%)	7 (1.17%)	1 (0.14%)
<b>■臨床診斷為生殖道感染</b>				
所有事件之病人數與百分比, n (%)	36 (4.42%)	66 (5.76%)	66 (5.53%)	16 (0.07%)
所有事件之女病人數與百分比, n (%)	23 (5.75%)	49 (8.43%)	41(6.86%)	10 (1.48%)
外陰陰道黴菌感染	8 (2.00%)	13 (2.24%)	20 (3.34%)	5 (0.74%)
陰道感染	6 (1.50%)	14 (2.41%)	10 (1.67%)	1 (0.15%)
外陰陰道念珠菌病	3 (0.75%)	10 (1.72%)	4 (0.67%)	1 (0.15%)
黴菌性生殖器感染	3 (0.75%)	6 (1.03%)	1 (0.17%)	0 (0.00%)
所有事件之男病人數與百分比, n (%)	10 (2.42%)	16 (2.84%)	16 (2.69%)	2 (0.28%)
龜頭炎	4 (0.97%)	7 (1.24%)	7 (1.17%)	1 (0.14%)

註：<sup>1</sup> 請參考原文表二[29]，Johnsson 2013b 研究排除 dapagliflozin 1 mg/day、dapagliflozin 20 mg/day、dapagliflozin 50 mg/day 的組別。

#### (五)建議者提供之資料

台灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下簡稱阿斯特捷利康公司）建議以 sitagliptin 做為參考品，惟 dapagliflozin 與 sitagliptin 並無直接比較的臨床試驗，阿斯特捷利康公司係以 Goring 2014 研究網絡統合分析間接比較 dapagliflozin 與 DPP4 抑制劑（含 1 項 sitagliptin、2 項 vildagliptin、或 1 項 saxagliptin 試驗）的論文佐證，Goring 2014 研究結果已於（四）2.A.a 小節說明，不贅述於此。

### 四、療效評估結論

#### 1. 療效參考品

Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 為一種 SGLT2 抑制劑，同治療機轉藥品 empagliflozin 雖已獲我國衛生主管機關核准上市，惟尚未收載於我國健保系統。另考量 dapagliflozin 做為初始藥物治療時，與 metformin 有直接比較的臨床試驗；對於經 metformin 或其他口服抗糖尿病藥品治療不佳的病人，dapagliflozin 併用 metformin 的治療處方也與 glipizide 併用 metformin 治療，有直接比較的臨床試驗；此外 dapagliflozin 與 sulphonylurea（含 glipizide、gliclazide、或 glimepiride）、DPP4 抑制劑（含 sitagliptin、vildagliptin、或 saxagliptin）、TZD（即 pioglitazone）、GLP1 受體促效劑（即 exenatide）具有間接比較分析的研究；因此查驗中心認為除 metformin 和 glipizide 之外，sitagliptin、vildagliptin、或 saxagliptin 等 DPP4 抑制劑藥品、pioglitazone、或 exenatide 亦可做為次要參考品。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- A. 至 2015 年 4 月 17 日止，dapagliflozin 於加拿大 CADTH 仍在進行共同藥物審查程序，尚未有評估資料公布。
- B. 澳洲健保藥品補助系統收載 Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 10 mg/ tablet 是必須經事前快速審查通過 (Authority Required [STREAMLINED])；每次最大給藥數量為 1 包裝單位，即 28 顆；得再領藥 5 次)，得使用於下列兩大臨床條件 (依據 2015 年 4 月 17 日查詢結果)：
- a. 必須與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用；且
- 儘管以 metformin 或一種 sulfonylurea 治療，病人必須有或曾經有一次 HbA1c 檢驗值大於 7%；或
  - 對於臨床上需以血糖監測替代測量 HbA1c 檢驗值者，儘管以 metformin 或一種 sulfonylurea 治療，在過去 2 週的血糖測量中必須有或曾經有其中 20% 的血糖測量次數中檢驗值高於 180 mg/dL (10 mmol/L)。
  - HbA1c 檢驗值和測量日期，必須在開始以一項 DPP4 抑制劑 (gliptin)、一項 TZD (glitazone)、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，被記錄在病歷上。
  - 在開始使用一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，HbA1c 必須是在 4 個月內的檢驗值。
  - 血糖監測可在下列情況做為 HbA1c 檢驗值的替代：
    - (1) 紅血球生命週期減短，包括溶血性貧血、血紅素病變；和/或
    - (2) 過去 3 個月內曾經接受紅血球的輸血。
  - 血糖監測的結果必須記錄在病歷內，且必須是在以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品開始治療時之 4 個月內的檢驗值。
  - 先前已證實無法以 metformin 或一種 sulfonylurea 控制糖尿病的病人，在 PBS 補助下使用本藥時，不須重新驗證此項條件。
- b. 必須與 insulin 併用；且
- 儘管以 insulin 合併口服抗糖尿病藥品治療，或對 metformin 禁忌者以 insulin 單方治療，在開始一項 DPP4 抑制劑 (gliptin)、一項 TZD (glitazone)、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療之前，病人必須有或曾經有一次 HbA1c 檢驗值大於 7%；或
  - 對於臨床上不適合測量 HbA1c 檢驗值者，儘管以 insulin 合併口服抗糖尿病藥品治療，或對 metformin 禁忌者以 insulin 單方治療的病人，在開始以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療前，過去 2 週的血糖測量中，必須有或曾經有其中 20% 的血糖測量次數中檢驗值高於 180 mg/dL。
  - HbA1c 檢驗值和測量日期，必須在開始以一項 gliptin、一項



glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，被記錄在病歷上。

- 在開始使用一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品治療時，HbA1c 必須是在 4 個月內的檢驗值。
- 血糖監測可在下列情況做為 HbA1c 檢驗值的替代：
  - (1) 紅血球生命週期減短，包括溶血性貧血、血紅素病變；和/或
  - (2) 過去 3 個月內曾經接受紅血球的輸血。
- 血糖監測的結果必須記錄在病歷內，且必須是以一項 gliptin、一項 glitazone、一項 GLP1 受體促效劑或一項 SGLT2 抑制劑藥品開始治療時之 4 個月內的檢驗值。

C. 英國 NICE 在 2013 年 6 月公告 TA 288 指引，說明 Forxiga® (dapagliflozin) 5 mg、10 mg 規格藥品推薦用於：

- a. 建議 dapagliflozin 併用 metformin 的雙重藥物治療做為第二型糖尿病的治療選擇，其處置比照指引 CG 87 內有關雙基胜肽酶抑制劑 (DPP4 抑制劑) 的使用建議。
- b. 建議 dapagliflozin 併用 insulin，同時併或不併用其他抗糖尿病藥品的處方做為第二型糖尿病的治療選擇。
- c. 除非是臨床試驗使用，不建議 dapagliflozin 併用 metformin 和 sulfonylurea 的三合療法用來治療第二型糖尿病。
- d. 正接受前述第 1 項或第 3 項中未被建議的 dapagliflozin 雙重藥物治療或三合療法之病人，建議 dapagliflozin 治療持續到病人與他們的臨床醫師認為適合停藥為止。

### 3. 相對療效與安全性 (人體健康)

#### a. 單方治療

根據 Zhang 2014 研究統合 dapagliflozin 單方比較 metformin 單方治療的 2 項試驗，結果顯示 dapagliflozin 比較 metformin 治療於 HbA1c、FPG 的改變量無顯著差異；惟無論 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 皆顯著比 metformin 治療減少較多的體重。若統合 dapagliflozin 單方比較安慰劑單方治療的 4 項試驗，結果顯示無論是 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 皆顯著比安慰劑減少更多的 HbA1c、FPG、和體重，而低血糖事件則沒有顯著差異。

#### b. 與 metformin 或一種 sulfonylurea 併用

無論單方或併用 metformin、glimepiride、或 insulin ± OADs，Musso 2012 研究統合 7 項 dapagliflozin 比較安慰劑的臨床試驗，結果顯示 dapagliflozin 5

mg/day 或 10 mg/day 顯著比安慰劑減少更多的 HbA1c、FPG、收縮壓和舒張壓。Clar 2012 研究於 HbA1c 和體重也有一致的統合分析結果；Zhang 2014 研究在 HbA1c、FPG、體重的統合分析結果也有一致性的表現。Zhang 2014 研究顯示 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 的低血糖發生事件與安慰劑相當，風險比依序為 1.14 (95% CI: 0.95~1.36) 和 1.10 (95% CI: 0.92~1.32)。Musso 2012 研究顯示 dapagliflozin 5 mg/day 顯著比安慰劑更容易發生泌尿道感染事件 (OR = 1.62; 95% CI: 1.07~2.45)，無論 dapagliflozin 5 mg/day 或 10 mg/day 皆顯著比安慰劑更容易發生生殖道感染事件，勝算比依序為 3.75 (95% CI: 2.11~6.69) 和 3.53 (95% CI: 2.03~6.14)。

(1) Dapagliflozin + metformin 間接比較 sitagliptin + metformin

- 依據澳洲 2012 年 3 月 PBAC 的報告，說明 dapagliflozin 間接比較 sitagliptin 於 18 至 52 週 HbA1c 改變量的平均差無顯著差異；但 104 週的數據則顯示 dapagliflozin 顯著比 sitagliptin 減少較多的 HbA1c (MD = -0.19%; 95% CI: -0.36~-0.02%)。

(2) Dapagliflozin + metformin 間接比較 DPP4 抑制劑、TZD、或 SUs 等藥品 + metformin

- Goring 2014 研究以 sulphonylurea (包含 glipizide、gliclazide、或 glimepiride) 作為共同參考品，經網絡統合分析結果顯示 HbA1c 改變量的平均差在 dapagliflozin 10 mg/day 相較於 DPP4 抑制劑、TZD、或 SUs 皆無統計上顯著差異；體重改變量的平均差在 dapagliflozin 10 mg/day 相較於 DPP4 抑制劑或 SUs 皆顯著減少更多，依序為 -2.74 Kg (95% credible interval [CrI]: -5.35~-0.10 Kg) 和 -4.67 Kg (95% CrI: -4.67~-2.35)；低血糖事件發生率顯示 dapagliflozin 10 mg/day 與 TZDs 和 DPP4 抑制劑相當，但 dapagliflozin 10 mg/day 顯著比 SUs 有較低的發生率，OR 為 0.06 (% CrI: 0.02~0.17)。
- 依據 2013 年 6 月英國 NICE 的 TA288 指引，說明 dapagliflozin 比較 DPP4 抑制劑、TZD 的 HbA1c 改變量無顯著差異；減少體重的量顯著較多；收縮壓的減少量顯著比 sulphonylurea 較多，但與 DPP4 抑制劑、TZD、GLP1 受體促效劑無顯著差異；dapagliflozin 至少發生一次低血糖者相較於其他藥品治療的風險比無顯著差異。

(3) Dapagliflozin + metformin 比較 glipizide + metformin

- 依據 2013 年 6 月英國 NICE 的 TA288 指引與 SMC 的報告，說明與 metformin 併用下，dapagliflozin 於 HbA1c 改變量的差異值不劣效於 glipizide，MD 為 0.00% (95% CI: -0.11~0.11%)；體重顯著比 glipizide

減輕較多 (MD = -4.65 Kg; 95% CI: -5.14~-4.17)，收縮壓降低顯著多於 glipizide，低血糖發生率亦顯著低於 glipizide；但泌尿生殖道感染風險顯著較高。

(4) Dapagliflozin + sulphonylurea 間接比較 DPP4 抑制劑或 GLP1 受體促效劑 + sulphonylurea

- Orme 2014 研究以安慰劑作為共同參考品，經網絡統合分析顯示 dapagliflozin 10 mg/day、DPP4 抑制劑、GLP1 受體促效劑相較於安慰劑的 HbA1c 改變量皆達到顯著差異。以網絡統合分析間接比較 dapagliflozin 10 mg/day 和 DPP4 抑制劑或 GLP1 受體促效劑，顯示 HbA1c 改變量的平均差相當；在體重方面，dapagliflozin 10 mg/day 減少量顯著多於 DPP4 抑制劑 (WMD = -2.11; 95 % CrI: -2.09~-1.33)，而與 GLP1 受體促效劑相當；dapagliflozin 10 mg/day 顯著比 GLP1 受體促效劑較少低血糖事件 (OR = 0.16; 95% CrI: 0.03~0.65)，上述網絡統合分析與 Bucher 間接比較分析的結果一致。

c. 與 insulin 併用

- 依據澳洲 2012 年 3 月 PBAC 的報告，說明 dapagliflozin 間接比較 pioglitazone 於 24 至 48 週的 HbA1c 改變量平均差無顯著差異，惟委員會考量整體納入試驗的適切性，最終委員會認為 dapagliflozin 是否不劣於 glitazones 的證據尚不明確。此外根據 2014 年 11 月的報告，說明 dapagliflozin 間接比較 exenatide 的 HbA1c 平均差為 0.16% (95% CI: -0.12~0.46%)，未能滿足不劣效性的假說 (臨界值為 0.40%)
- 依據 2013 年 6 月英國 NICE 的 TA288 指引，說明與 insulin 併用下，dapagliflozin 於 HbA1c 改變量顯著比安慰劑減少較多，體重和收縮壓顯著比安慰劑減少較多，低血糖事件發生率較安慰劑高，dapagliflozin 併用 insulin 可減少 insulin 用量。
- 依據 2013 年 6 月英國 NICE 的 TA288 指引，說明 dapagliflozin 減少 HbA1c 的量顯著比安慰劑多，dapagliflozin 比較 DPP4 抑制劑則無顯著差異；dapagliflozin 減少體重的量顯著比安慰劑、DPP4 抑制劑較多，但與 TZD 相近；dapagliflozin 相較於 TZD，低血糖事件的發生風險顯著較少，但相較於 DPP4 抑制劑和安慰劑則沒有顯著差異。

d. 泌尿生殖道感染的合併分析

- Johnsson 等人合併 12 項 dapagliflozin 的隨機分派、安慰劑對照之臨床試驗，針對單方或合併 metformin、insulin、sulphonylurea、TZD 治

療在 12 週至 24 週後的感染事件評估。結果顯示 dapagliflozin 5 mg/day、dapagliflozin 10 mg/day、和安慰劑組確診為泌尿道感染的比率依序為 5.68%、4.27%、和 3.73%，其中 dapagliflozin 5 mg/day 相較於安慰劑達到統計上顯著差異；確診為外陰陰道炎、龜頭炎、相關生殖器感染者的比率依序為 5.68%、4.78%、和 0.86%，其中 dapagliflozin 無論是 5 mg/day 或 10 mg/day 相較於安慰劑組皆達到統計上顯著差異。

4. 醫療倫理：無系統性收集的資料可供參考。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

#### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土的藥物經濟學報告，採中央健康保險署觀點（簡稱健保署）來探討 dapagliflozin 用於國內第二型糖尿病患者治療之成本效益。分析方式為成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) 以及成本效用分析 (cost-utility analysis)，評估期間以長期（終生）為基準，此模型採用之介入策略為 dapagliflozin 10mg 每日一次和 sitagliptin 100mg 每日一次（兩組均須併用 metformin），兩組均以終生使用該介入策略或者使用該介入策略直到糖化血色素(HbA1c)結果超過美國內分泌依學會所建議的 9% 來模擬。

此經濟評估分析根據人口統計學及糖尿病相關危險因子建立病患世代 (patient cohort)，而兩組介入策略中病患的危險因子（包括：糖化血色素、身體質量指數、總膽固醇、高密度膽固醇、或收縮壓）則會因使用不同藥物而有所差異。病患世代中的每名病患將會透過模型進行半年期的模擬直至死亡或是四十年。在每半年期的決策開始時會隨機檢查所有事件的發生，包括致死與非致死事件（微血管病變、大血管病變、低血糖、任何原因導致的死亡率及不良反應事件）。在致死事件發生時，所有花費、生命年 (life years, LYs) 及健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 會進行累加並結束此病患的模擬。

療效主要指標為糖化血色素的降低，其他亦包括身體質量指數、總膽固醇、高密度膽固醇、以及收縮壓，而不良事件則納入低血糖發作次數及糖尿病相關併發症。成本部分，模型中納入健保署公告之 DPP4 抑制劑類價格及 SGLT-2 抑制劑類產品做為估算標準，並計算糖尿病相關之後遺症會所產生的相關治療費用。主要的療效證據引用或衍伸自 S. Goring et al. 的 Network meta-analysis[42]，僅有部份參數有進行本土化。不良事件的參數則是來自美國 FDA 的新聞稿[41]。

基礎方案分析結果顯示，相較於現有標準的 DPP4 抑制劑類治療，dapagliflozin 的治療可讓每名糖尿病患者增加 0.296 QALYs，同時需多花費 \$32,472 元，ICER 值為新台幣 109,689 元/QALY。在改變不同參數下（如：人口學特性、不良事件或效用值等）的單因子敏感度分析結果顯示，dapagliflozin 相對於 DPP4 抑制劑類的 ICER 值落於新台幣 63,757 元至 163,589 元之間。

#### 2. 查驗中心評論

對於廠商所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，但整體執行品質有所缺失，由於部分假設缺乏穩健實證，致使該報告無法做為合適資訊以供政策制定者參考。就反應國情的程度來看，該報告的比較療效證據及病程轉換機率多取自國外研究，但未合理說明是否適用於我國，故查驗中心認為該報告反應我國臨床治療現況的程度有限。

查驗中心按「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整該報告的疑義與限制如下：

- (1) 相關數據引用之正確性：在安全性/不良事件的相關參數，係說明引用美國 FDA 公布的新聞稿，查驗中心無法藉由該份新聞稿確認參數的品質。此外，研究中未說明血壓值和生化指數等參數變化是如何影響中長期併發症（心血管疾病、腎臟疾病、截肢等）以及死亡的機率。
- (2) 納入成本之正確性：該報告使用健保署公告之 DPP-4 抑制劑藥品之藥價，然而，健保署於 104 年 4 月 1 日起調整糖尿病相關藥品之價格，與模型中所使用之藥價有所不同。而在其他醫療成本方面，該報告所引用的資料無法適切提供疾病當下情況及疾病後續發展，且部份數據來源為專家意見而非資料庫或既有統計資料。
- (3) 相關假設之合理性：該報告並未專章說明相關假設，且部分假設未說明其合理性，例如：人口學特性部份，模型中使用 60 歲以上且糖尿病病史平均超過 10.5 年的病人來進行模擬，卻假設這些病人無任何糖尿病相關併發症之病史。
- (4) 敏感度分析結果：該報告進行了機率性敏感度分析，卻未提供納入參數和分佈資料，且單因子敏感度分析的上下值選擇也未加以說明。另外，報告中未詳加考慮相對療效的不確定性，尤其資料來源為引用和延伸間接比較結果。
- (5) 整體執行品質：查驗中心認為廠商報告撰寫的邏輯清楚，但仍有部分疑義。相關疑義包括：
  - A. 圖表與內文疑有錯誤：圖表 6 標題與內文皆說明為 3 倍 GDP 下機率敏感度分析結果，然而圖中的閾值說明其圖示為 1 倍 GDP，與內文說明互為矛盾。
  - B. 未檢送模型之電子檔，無法驗證分析結果計算之正確性。
  - C. 參考文獻有誤。

## (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 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給

付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2015 年 6 月 12 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2012 年 3 月、2013 年 7 月、2014 年 7 月和 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 10 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/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/pCODR (加拿大)

於 2015 年 6 月 12 日搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁，僅獲得 1 項說明 dapagliflozin 正在進行共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 程序的說明 [10]。

## 2. PBAC (澳洲)

PBAC 於 2012 年 3 月決議拒絕收載 Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 10 mg/tablet 用於治療第二型糖尿病[11, 12]。於 2013 年 7 月[13]和 2014 年 11 月[14] PBAC 會議分別就上述議案的廠商再送件內容討論，最後決議 Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozin) 10 mg/tablet 必須經事前快速審查的方式收載。經濟評估重點摘要如後：

### (1) 2013 年 7 月[13]

PBAC 於 2013 年建議 dapagliflozin 列為須取得授權之給付用藥，用於「與 metformin 或 sulfonylurea 併用成為雙重療法」適應症上。經濟評估重點摘要如後：

- A. 廠商提供的經濟評估係以最小成本分析(cost-minimisation analysis)。分析假設 dapagliflozin 與 sitagliptin 兩種藥品的相同療效劑量 (equi-effective doses)分別為每日 10mg 和 100mg。PBAC 認為這樣的假

設是合理的。

- B. 此次申請假設其他替代的藥物價格皆等同 sitagliptin 100mg，並假設 dapagliflozin 不可使用於要求名單(requested list)外。因治療泌尿道感染和生殖器感染所增加的額外成本並未被納入分析中，但預估此額外成本不高且 dapagliflozin 治療所帶來的好處可以抵消(offset) [例如：體重減輕。]
- C. PBAC 認為，與 metformin 或 sulfonylurea 作為口服雙重治療時，dapagliflozin 的治療療效不劣於 sitagliptin。但認為價格應考量因感染所增加的額外成本，而廠商所提交的申請中，並未充分陳述這部分。這部分成本包括監測感染事件，其中計算了就診次數增加、抗生素治療和抗真菌治療，以及尿液測試的費用。

最後，PBAC 基於與 sitagliptin 的最低成本分析比較建議收載本品。

## (2) 2014 年 11 月[14]

PBAC 於 2013 年建議 dapagliflozin 列為須取得授權之給付用藥，用於「與胰島素併用作為第二型糖尿病治療」適應症上。經濟評估重點摘要如後：

- A. 廠商遞交了最小成本分析(cost-minimisation analysis)和成本分析(cost analysis)。分析中認為 dapagliflozin、exenatide 與胰島素的相同療效劑量(equi-effective doses)分別為每日 10mg、19.3 $\mu$ g (皮下注射)和 37.5 $\mu$ g (皮下注射)。PBAC 委員會認為，根據 2014 年 8 月公告的 Therapeutic Relativity Sheets，其中有提及 exenatide 和胰島素等效劑量之換算。則 dapagliflozin 10mg 應等同於 insulin glargine 26.5 單位/日 (三合治療) 和 28.2 單位/日 (雙重治療)。

即 dapagliflozin 10mg/每日 = exenatide 19.3 $\mu$ g/每日 = insulin glargine 26.5 (三合治療) ~28.2 (雙重治療) 單位/日

- B. 廠商認為本品可以節省以下成本：(1)長效或速效等胰島素的費用；(2)血糖測試紙、針頭和衛教人員探訪的成本；(3)低血糖事件治療；(4)降血壓藥物使用減少；和(5)不良事件的管理成本。而 PBAC 委員會同意經濟評估次委員會 (Economic Sub-committee, ESC)的看法，認為本品可以節省施打胰島素相關之成本，但並不會減少衛教人員探訪的成本。而將這些成本節省全視為可以抵消藥費的支出(cost offset)並不適當。

最後，PBAC 基於廠商遞交的最小成本分析和成本分析建議收載本品。

## 3. NICE (英國)



NICE 於 2013 年 6 月公告對於 dapagliflozin 用於第二型糖尿病治療的科技評價指引(NICE technology appraisal guidance 288) [17]。經濟評估重點摘要如後：

- DSU (decision support unit)對於廠商所提供的經濟模型有些顧慮，故廠商將模型修正過後再送審。DSU(decision support unit)和 ERG (Evidence Review Group, ERG)仍從修正後的模型發現一些錯誤且修正。委員會接受應用 DSU 校正後的經濟模型來得到 dapagliflozin 作為第二型糖尿病的合併治療之成本效益分析。
- 委員會認為，暫停使用 dapagliflozin 治療和體重增加的影響仍具有不確定性。因而，DSU 在情境分析中把治療轉換時的體重變化納入考慮的做法較符合決策分析者參考。
- 因 dapagliflozin 而獲得的 QALY 大多數是因為體重變化所帶來的健康生活質量提升，而非因治療而減少相關併發症和不良事件。委員會認為廠商分析中所納入與體重改變相關的效用值(utility values)過大<sup>b</sup>，而廠商在情境分析和 DSU 的分析所使用的效用值較為合理。
- 委員會認為因泌尿道感染和生殖器感染而造成效用損失的值可能較廠商的估計值大，但對於 dapagliflozin 作為雙重治療或與胰島素併用時的成本效益沒有顯著的影響。

委員會經上述討論之後，認為 dapagliflozin 與 metformin 合併治療和 Dapagliflozin 作為胰島素的附加治療是具成本效益的推論。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

SMC 分別在 2013 年 1 月 14 日[19]、2014 年 3 月 10 日[20]、2014 年 7 月 7 日[21]公布接受 dapagliflozin 有限制的用於蘇格蘭地區 (National Health Service, NHS)。經濟相關評估重點摘要如後：

##### A. 2012 年 09 月 07 日，第一次申請：

本次申請，廠商提供的經濟評估係以成本效用分析 (cost-utility analysis)，應用非劣性研究(non-inferiority study)和網絡統合分析(network meta-analyses)結果的療效參數，來比較 dapagliflozin 在不同治療地位下治療第二型糖尿病的終身(40 年)結果。分析結果如下表：

	Dapagliflozin 和胰島素併用。	Dapagliflozin 與 metformin 併用。 Dapagliflozin versus
--	-----------------------	---

<sup>b</sup> 原文為：「the utility values associated with changes in weight may have been too large.」

	Dapagliflozin versus			
	DPP-4	SU	DPP-4	Pioglitazone
Incremental costs	£538	£1,335	-£143	-£80
Incremental QALYs	0.126	0.50	0.02	0.4
ICER	£4,268	£2,689	Dapagliflozin dominant	Dapagliflozin dominant

相較於其他因素，體重增加為造成效用降低(disutility)較主要的因素，因此委員會認為對於體重的估計應趨於保守，廠商修正後的分析結果如下表：

	Dapagliflozin 和胰島素併用。 本品與其他藥品比較：	Dapagliflozin 與 metformin 併用。 本品與其他藥品比較：		
	DPP-4	SU	DPP4i	Pioglitazone
Incremental costs	£294	£1,663	£310	£448
Incremental QALYs	0.04	0.099	0.031	0.098
ICER	£7,333	£16,786	£10,000	£4,552

SMC 對於此分析結果有以下之疑慮：

- 與胰島素併用比較時，因參數源於間接比較結果，因而對於結果有所限制。而 SMC 臨床專家認為，DPP4 抑制劑類不是主要的治療比較 (predominant treatment comparators)，因而認為此分析結果不夠健全。
- 本品與 metformin 併用和其他藥品比較時，此報告使用為期 52 週的網絡統合分析來做為其敏感度分析依據，而使用這些數據會導致結果一定的不確定性。
- 與其他近期送審的糖尿病藥品所使用的糖尿病模型相較，委員會對於此分析使用短期效果來替代長期效果的效度(validity)有所顧慮。

綜合以上疑慮及修正後的分析結果，此經濟分析說明了，當與 DPP4 抑制劑和 pioglitazone 相較時，dapagliflozin 與 metformin 併用是個可考慮的選擇。此外，委員會認為此經濟分析並不能說明 dapagliflozin 與胰島素之比較。

## B. 2014 年 2 月 7 日，第二次申請：

在 2014 年 2 月 7 日的再申請，廠商提供最小成本分析 (cost-minimisation analysis) 來比較口服 dapagliflozin 與兩種 GLP-1 抑制劑(exenatide 和 lixisenatide) 作為第二型糖尿病治療一年的效果。由於沒有直接比較，因此使用間接比較結果來作為此次分析的療效參數。成本則納入了醫療成本、注射針頭成本及護士協助時間成本。

基礎分析的結果發現，在第一年時，使用 dapagliflozin 可以較 exenatide 和 lixisenatide 節省成本，節省的金額分別為 460 英鎊和 289 英鎊。之後幾年使用 dapagliflozin 分別可以比 exenatide 和 lixisenatide 節省 456 英鎊 和 275 英鎊。第一年與爾後的差異是因為護士在第一年需要花時間教導病人打針的技巧。

綜合分析結果，此分析說明了對於 GLP-1 抑制劑而言，dapagliflozin 的成本較低。

## C. 2014 年 6 月 6 日，第三次申請：

此次再申請，廠商提供的經濟評估係以成本效用分析 (cost-utility analysis)，比較 dapagliflozin 和 DPP4 抑制劑分作與 metformin 和 sulphonylurea 作為第二型糖尿病的三合療法。

SMC 認為廠商提供的分析有以下不足之處：

- 基礎案例的結果沒有將體重隨時間變化的情況納入考慮，而在之前申請時，SMC 要求廠商提供將此加入此假設之分析結果。如上所述，若體重的變化納入考量，ICER 值將會增加至 15,959 英鎊/QALY
- 廠商又做了一次額外的分析，將分析時間縮減至 20 年且考慮上述之體重變化假設，而此分析結果發現 ICER 值增加至 23,274 英鎊/QALY。

SMC 認為網絡統合分析的結果應已受到異質性(heterogeneity)的影響，這可能使分析結果有一定的不確定性。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人

群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：第二型糖尿病病人
Intervention	dapagliflozin (Forxiga or Farxiga)
Comparator	未設限
Outcome	ICER
Study design	Cost-effective analysis, cost-utility analysis,

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 6 月 23 日，以 (dapagliflozin) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

以 dapagliflozin 作為關鍵搜索字，於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 資料庫中搜尋，至 2015 年 6 月 23 日止，共尋獲 12 篇文獻，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，共有 3 篇經濟評估相關文獻納入參考，內容摘要如下：

- Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands[43]

Heleen 等人以荷蘭社會觀點切入，利用 UKPDS 試驗 68(the United Kingdom Prospective Diabetes Study 68)和 Cardiff Diabetes Model 進行模擬，來估計對於第二型糖尿病患者而言，dapagliflozin 作為胰島素附加治療的成本效益與成本效用。每六個月為一個模擬循環，評估時間為 40 年。

療效證據取自一項接受胰島素單一治療，或接受胰島素合併口服降血糖藥物作為第二型糖尿病治療的直接比較臨床試驗。模擬時再分別給予 dapagliflozin(胰島素+dapagliflozin) 或安慰劑 (胰島素±口服降血糖藥+安慰劑)。成本計算則納入藥費成本、糖尿病相關事件成本。藥費成本是用荷蘭官方藥價來計算，而相關事件成本主要是參考已發表文獻之數據。

研究結果發現，相較於接受安慰劑，接受 dapagliflozin 治療能降低大血管和小血管併發症的發生率且治療效果較佳(增加 0.42QALYs)，預期壽命 (Life Expectancy)也較長(19.43 vs. 19.35 life-years)但成本較高，成本多 2,293 歐元，ICER 值為 27,779 歐元/LY 和 5,502 歐元/QALY。

- Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries[44]

Sabale 等人以北歐醫療照護提供者觀點切入，利用 UKPDS 試驗 68(the United Kingdom Prospective Diabetes Study 68)進行模擬，來比較 metformin + dapagliflozin 和 metformin + SU 作為第二型糖尿治療的成本效益。此分析模擬了 10,000 名第二型糖尿病患者，評估時間為 40 年。療效證據取自一項隨機臨床試驗，成本計算則依照國情調整納入藥費、糖尿病相關併發症及不良事件等成本。

研究結果發現，相較於 metformin + SU，接受 metformin + dapagliflozin 治療能降低心血管併發症的發生率，尤其是大血管併發症；治療效果較佳[增加 0.247QALYs (丹麥)、0.270QALYs (芬蘭)、0.236QALYs (挪威) 0.278QALYs(瑞典)]，但遞增成本也較高，四國 (丹麥、芬蘭、挪威、瑞典) 成本分別增加多 1,962 歐元、1,467 歐元、1,125 歐元和 1,695 歐元；ICER 值分別為 7,944 歐元/QALY、5,424 歐元/QALY、4,769 歐元/QALY、6,093 歐元/QALY。

- The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus [45]

Charolopou 等人以英國 NHS 觀點切入，利用 UKPDS 試驗 68(the United Kingdom Prospective Diabetes Study 68)和 Cardiff Diabetes Model 進行模擬，來比較 metformin + dapagliflozin 和 metformin + SU 作為第二型糖尿治療的成本效益。此分析模擬了 10,000 名第二型糖尿病患者，評估時間為 40 年。療效證據取自一項直接比較之第三期臨床試驗。成本計算則是參考已發表系統性文獻回顧，納入藥費及不良事件管理等成本。

研究結果發現，相較於 metformin + SU，接受 metformin + dapagliflozin 治療能降低低血糖事件發生的風險、有效控制體重，治療效果較佳[平均增加 0.467 QALYs (95%CI: 0.420~0.665)]，但平均遞增成本也較高[多 1,246 英鎊(95%CI: 613 英鎊~1,637 英鎊)]，而 ICER 值為 2,671 英鎊/QALY。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者除提供三國評估所依據之主要臨床試驗外，另提供兩篇已發表之成本效益分析[43, 44]，相關內容已在上述章節呈現。

## 六、疾病負擔與財務影響

## (一)疾病負擔

根據行政院衛生福利部衛生統計資料顯示，2013 年糖尿病之全民健保每十萬人就診率為 7,591 人，其中男性為 7,706 人/每十萬人就診率，女性為 7,475 人/每十萬人就診率[46]。

醫療費用部分，依據中央健康保險署統計，糖尿病占 2013 年全民健康保險醫療費用第 3 位，僅次於慢性腎衰竭與牙齒相關疾病，2013 年的糖尿病醫療費用為 23,035 百萬點，占全部醫療費用的 3.9%，年成長率為 10.9%，相較於前一個年度，排名上升了兩名[47]。查驗中心 2011 年承接健保署委託計畫中，分析 2001 年至 2010 年國內糖尿病治療用藥，發現糖尿病藥品總費用由 2001 年的 39.13 億元，增加至 2010 的 97.17 億元，共增加 248.32% [48]。

我國糖尿病長期健保資源耗用研究，包括黃等人分析 2001 年到 2006 年的健保資料庫，發現糖尿病治療藥品費用於 6 年間成長了 108%，主要歸因於糖尿病藥品使用人數增加，其他的因素則包括了每人使用數量增加與藥品價格因素 [49]；另外，張等人分析 2000 至 2009 年的健保資料庫，發現糖尿病病人數逐年成長，由 2000 年度的 70 萬人，至 2009 年度成長至 120 萬人 [50]。

## (二)核價參考品之建議 [7, 8, 51]

本案建議藥品 Dapagliflozin 在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 A10BX09，屬「A10BX：Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins」類，本分類中同作用機轉藥物有 empagliflozin、canagliflozin 兩種藥品成分。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統與健保用藥查詢系統，同類作用機轉藥物 empagliflozin 已取得衛福部許可證，於我國上市並核准用於第二型糖尿病之治療，由於尚未獲得健保給付，因此無法作為核價參考品。

而本案藥品與 glipizide 和 metformin 曾執行直接比較(head-to-head comparison)之臨床對照試驗，因此 glipizide 和 metformin 為可能的核價參考品，但因為臨床治療地位不同，故不將 glipizide 和 metformin 視為唯一的核價參考藥品選擇。另外，本品與健保已給付口服降血糖藥，如：DPP4 抑制劑和 TZD 類藥物，同屬於較新型降血糖口服藥物且每日使用一次，或可作為核價參考品。經諮詢臨床專家意見後，得知 dapagliflozin 與 DPP4 抑制劑之臨床療效與地位較為相近，且 DPP4 抑制劑為近年來使用量最多之第二型糖尿病口服藥品。

綜合上述，查驗中心建議以 DPP-4 抑制劑（如：sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin）為主要核價參考品，而 TZD 類藥物、glipizide 和 metformin 為可能的核

價參考品選項。

### (三)財務影響

廠商預估本品納入健保五年後的第一年至第五年，將可能取代 DPP4 抑制劑和 GLP-1 抑制劑的使用者，廠商預估若本品納入健保給付後，年度藥物費用可能介於 1.4 億元至 11 億元之間，由於本品可取代部分現有治療藥品，節省部分現有治療費用，每年對健保造成的財務影響約在 3200 萬元~2.5 億元之間。

廠商估算方式如下：

1. 本品臨床地位：廠商定位本品預期將取代等 DPP4 抑制劑類(sitagliptin、linagliptin、vildagliptin 和 saxagliptin)和 GLP-1 抑制劑類(Liraglutide、Exenatide)之市場。
2. 病人數估計：廠商依據台灣人口數、衛生福利部健保統計 15 歲以上糖尿病病患就診人數、接受糖尿病藥物治療比例、病患接受第一線治療為 Metformin 或 SU 治療的比例、接受第一線治療後仍無法控制 HbA1c 的比例、接受第二線之雙重療法，且腎功能良好的比例，推估可能使用本品之糖尿病患者。
3. 市場滲透率：廠商依據本品在歐美市場的佔有率歷史資料來推估，本品納入健保後的第一年至第五年市占率為 2.9%~23%。
4. 本品年度藥費：依據建議價格預估本品納入健保五年內，年度藥費約為 1.4 億元~11 億元。
5. 被取代藥品之年度藥費：廠商假設本品未來將可能取代 DPP4 抑制劑類藥物和 GLP-1 抑制劑的使用者，推算出年度被取代藥費。
6. 財務影響：依據上述所估算被取代藥品和本品年度藥費後，推估本品納入健保後之財務影響約為 3200 萬元~2.5 億元之間。
7. 敏感度分析：
  - (1) 假設本品價格增加或降低50%後，重新估算預算影響分別為1億元~8億元及節省4仟萬元~節省3.1億元。
  - (2) 假設本品進入市場後的佔有率增加或減少50%後，重新估算預算影響分別為4800萬元~3.7億元及1600萬元~1.2億元。

查驗中心就廠商提供之預算影響，提出以下意見：

1. 廠商所提供的預算影響分析架構大致清楚，雖然說明了所採用之參數和假

設，但運算過程並不清楚，查驗中心無法確認相關假設的合理性。

2. 可能接受本品人數：

- (1) 廠商僅提供病人族群的推算邏輯和預期市占率，然後推論出年度藥費及預算影響，無法明確得知可能使用本品人數。若依據廠商提供之數據回推，約有 10,300~80,400 病人次使用本品，
- (2) 廠商在估算糖尿病病人數時，係以每年人口成長率（0.06%~0.19%）作為大於 15 歲的糖尿病病人的年度成長率來推算。若參考張等人的健保資料庫分析結果，糖尿病病人數的年成長率遠大於人口成長率[26]，故查驗中心認為此估計有低估之虞。
- (3) 廠商依據歷史資料，保守估計 DPP4 抑制劑之市場成長率會持續降低，推估逐年病人數漲幅不大。由於 DPP4 抑制劑類為近年來使用量最多之第二型糖尿病口服藥品，遂請健保署提供於 2010 年至 2014 年 DPP4 抑制劑之申報量並參考查驗中心 2011 年所完成研究案，發現四種 DPP4 抑制劑藥物獲得健保給付，使用量逐年增加，且近年成長幅度超越以往，截至 2014 年，DPP4 抑制劑使用量成長幅度尚未呈現平緩。
- (4) 查驗中心認為廠商的推估人數不確定性甚高，可能低估人數與本品年度藥費

3. 藥品價格及被取代藥費：

- (1) 廠商認為本品與 DPP4 抑制劑和 GLP-1 抑制劑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使用者的假設應屬合理。
- (2) 廠商僅提供整體藥費，並未說明被取代藥品之藥價及其計算方式。若依廠商所提供之資料推算，廠商的計算僅以 sitagliptin 之藥價作為被取代藥品價格。假設本品納入健保將取代部份 DPP4 抑制劑市場，被取代之藥品價格應為所有 DPP4 抑制劑之加權平均價格。而查驗中心經查詢健保用藥查詢系統後，健保給付之糖尿病藥價於民國 104 年 4 月有所調整，調整後之糖尿病藥價或以加權平均 DPP4 抑制劑藥價作為取代藥品價格，皆較廠商所計算的藥價低，繼而可能低估本品納入健保後的預算影響。

查驗中心在此階段無法提出本品納入健保後之預算衝擊預估值，因本案廠商建議本品用於第二型糖尿病，在未設定給付限制的前提下，目前健保已給付多種糖尿病藥物，臨床上的用藥選擇，將由醫師視病人情況而決定；因此，若本品納入健保給付，可能與多種類藥物競爭廣大的糖尿病藥物市場，不易估算本品之市場滲入程度。

另外，查驗中心 2011 年所完成研究案發現：自 2009 年健保開始給付 DPP4 抑制劑後，其費用便成長快速，於 2009 年為 4 億 6 千萬，到 2010 年成長為 12



億 6 千萬；查驗中心亦委請健保署提供於 2010 年至 2014 年 DPP4 抑制劑之申報量，發現 DPP4 抑制劑之使用量年年增加，年成長幅度介於 38% 至 142%，且近年成長幅度超越以往，截至 2014 年，DPP4 抑制劑藥物使用量成長幅度尚未呈現平緩。查驗中心依據過去的健保給付經驗，發現新作用機轉藥物獲得健保給付後，使用量可能成長迅速，而 dapagliflozin 納入健保給付，實際臨床使用情況將受眾多因素影響，以致估算 dapagliflozin 之市場滲入程度具一定困難度，進而對本藥品之可能藥費與健保財務影響之估算造成困難。

整體而言，廠商預估本品納入健保後，年度藥物費用可能介於 1.4 億元至 11 億元之間，每年對健保造成的財務影響約在 3200 萬元~2.5 億元之間。查驗中心評估廠商的分析結果存有低估的風險，查驗中心認為若綜合上述考量：本品納入健保給付後，使用本品的病人數將受許多因素影響，如市場競爭、第二型糖尿病之發生率及成長率等。若調整其他具不確定性之參數，如參考健保署提供之申報量來調整 DPP4 抑制劑用量成長率且重新估計病人數，並調整 DPP4 抑制劑之健保給付價格，而未來五年使用本品人數為 1 萬 6000 人~31 萬人，依本案廠商訴求價格，對健保造成的財務影響可能超過 10 億元。若本品藥價與上市多年之口服降血糖藥物給付價格相似，則對健保的財務影響不大。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者提供一份適用我國政策情境之成本效果分析，在中央健康保險署觀點下，相較於現有標準的DPP4抑制劑治療，dapagliflozin的治療可以讓每名糖尿病患者增加0.296 QALYs，同時也讓每名糖尿病患者的健保醫療成本增加新台幣32,472元，ICER值為新台幣109,689元(每增加一QALY)。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，但整體執行品質有所缺失，由於部分假設缺乏穩健實證，致使該報告無法做為合適資訊以供政策制定者參考。就反應國情的程度來看，該報告的比較療效證據及病程轉換機率多取自國外研究，但未合理說明是否適用於我國，故查驗中心認為該報告反應我國臨床治療現況的程度有限。
2. 三國皆曾對 dapagliflozin進行評估,其中加拿大正在進行共同藥物審查,而澳洲PBAC和英國NICE皆建議有條件將其收載,以下說明之:
  - (1) 加拿大CADTH正在進行共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 程序。
  - (2) 澳洲 PBAC 基於廠商遞交之最小成本分析比較建議收載dapagliflozin為必須經事前快速審查之給付用藥。
  - (3) NICE於2013年6月建議dapagliflozin用於治療第二型糖尿病的雙重或三合治療，但不建議dapagliflozin併用metformin和sulfonylurea的三合療法。相關建議的經濟考量：委員會對於廠商一開始所提供的經濟模型有些顧慮，而委員會接受經DSU(decision support unit)和ERG (Evidence Review Group, ERG)修正後之再送審模型，來分析dapagliflozin作為第二型糖尿病的合併治療之成本效益。最終，委員會認為dapagliflozin與metformin合併治療和Dapagliflozin作為胰島素的附加治療是具成本效益的推論。
3. 關於核價參考品，查驗中心綜合考量ATC分類、適應症及專家建議等因素，建議以DPP4抑制劑（如：sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin）為主要核價參考品，而TZD類藥物、glipizide和metformin亦為可能的核價參考品選項。
4. 在預算影響部份，廠商估計本品納入健保後5年內，年度藥物費用可能介於1.4億元至11億元之間，逐年財務影響約介於3200萬元~2.5億元之間。查驗中心認為，使用本品的病人數將受許多因素影響，如市場競爭、第二型糖尿病之發生率及成長率等。若調整其他具不確定性之參數，如參考健保署提供之申報量來調整DPP4抑制劑用量成長率且重新估計病人數，並調整DPP4抑制劑之健保給付價格，而未來五年使用本品人數為1萬6000人~31萬人，依本案

廠商訴求價格，對健保造成的財務影響可能超過10億元。若本品藥價與上市多年之口服降血糖藥物給付價格相似，則對健保的財務影響不大。

## 參考資料

1. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clinica Belgica* 2003; 58(6).
2. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773-795.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140-149.
4. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>. Published 2012. Accessed April 17, 2015.
5. 社團法人中華民國糖尿病學會. 2015 糖尿病臨床照護指引; 2015 年 3 月.
6. 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司. 福適佳 膜衣錠 5 毫克、10 毫克 (Forxiga Film-coated Tablets 5 mg, 10 mg) 仿單. 2015 年 1 月.
7. ATC/DDD Index 2015. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed April 10, 2015.
8. 藥物、醫療器材、含化妝品許可證查詢作業. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(f1m5sqryjtvctupbwqvin45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(f1m5sqryjtvctupbwqvin45))/H0001.aspx). Accessed April 20, 2015.
9. 藥品給付規定內容(最新版): 第五節 激素及影響內分泌機轉藥物. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital\\_file/chap5.doc](http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap5.doc). Accessed April 21, 2015.
10. Dapagliflozin. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/dapagliflozin>. Published April 1, 2015. Accessed April 17, 2015.
11. Dapagliflozin, tablet, 10 mg, (as propanediol monohydrate), Forxiga® (dual oral) - March 2012. Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/dapagliflozin-dual-oral>. Published March 2012. Accessed April 17, 2015.
12. Dapagliflozin, tablet, 10 mg, (as propanediol monohydrate), Forxiga® (insulin) - March 2012. Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/dapagliflozin-insulin>. Published March 2012. Accessed April 17, 2015.
13. Dapagliflozin, tablet, 10 mg, Forxiga® - July 2013. Commonwealth of

- Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dapagliflozin>. Published July 2013. Accessed April 17, 2015.
14. Dapagliflozin; tablet, 10 mg; Forxiga®. Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/dapagliflozin-psd-11-2014.pdf>. Published November 2014. Accessed April 17, 2015.
  15. Dapagliflozin. Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10011X>. Accessed April 17, 2015.
  16. Dapagliflozin, 10 mg tablet, Forxiga®, AstraZeneca Pty Ltd. Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/dapagliflozin-psd-07-2014.pdf>. Published July 2014. Accessed April 17, 2015.
  17. TA288 Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta288/chapter/1-guidance>. Published June 2013. Accessed April 17, 2015.
  18. CG87 Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/CG87/chapter/1-Guidance>. Published June 2013. Accessed April 17, 2015.
  19. dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12). Scottish Medicines Consortium.  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozan\\_Forxiga\\_FINAL\\_September\\_2012\\_amended\\_041012\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozan_Forxiga_FINAL_September_2012_amended_041012_for_website.pdf). Published 14 January 2013. Accessed April 17, 2015.
  20. Re-Submission: dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12). Scottish Medicines Consortium.  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozin\\_Forxiga\\_ReSubmission\\_FINAL\\_February\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozin_Forxiga_ReSubmission_FINAL_February_2014_for_website.pdf). Published 10 March 2014. Accessed April 17, 2015.
  21. Re-Submission: dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12). Scottish Medicines Consortium.  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozin\\_Forxiga\\_2nd\\_Resub\\_FINAL\\_June\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozin_Forxiga_2nd_Resub_FINAL_June_2014_for_website.pdf). Published 7 July 2014. Accessed April 17, 2015.
  22. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a

- systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16(5): 433-442.
23. Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2014; 30(3): 204-221.
  24. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of Medicine* 2012; 44(4): 375-393.
  25. Orme M, Fenici P, Lomon I, Wygant G, Townsend R, Roudaut M. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014; 6(1): 73.
  26. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2(5).
  27. Kleefstra N, Drion I, van Hateren K, Holleman F, Goudswaard en Henk A, Bilo H. SGLT-2-remmers: glucosurie als diabetesbehandeling. Literatuurstudie naar het effect van dapagliflozin. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2013; 157(38): A5969.
  28. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *Journal of Diabetes and its Complications* 2013a; 27(5): 473-478.
  29. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *Journal of Diabetes and its Complications* 2013b; 27(5): 479-484.
  30. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabetic Medicine* 2010; 27(3): 318-326.
  31. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I, for the DCI. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice* 2010; 64(12): 1619-1631.
  32. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with

- glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12(9): 780-789.
33. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9(2): 194-205.
  34. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2005; 21(2): 167-174.
  35. Nauck MA, Del Prato S, Rohwedder K, Ize M, Parikh S. Dapagliflozin vs glipizide in patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: 52-week results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetologia* 2010; 53(S1): S107.
  36. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea\*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10(11): 1047-1056.
  37. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9(5): 733-745.
  38. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, Patel S, von Eynatten M, Woerle H-J. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics* 2012; 34(9): 1909–1919.
  39. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628-2635.
  40. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13(10): 928-938.
  41. FDA approves Farxiga to treat type 2 diabetes. U.S Food and Drug

Administration.

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm380829.htm>. Published 2014. Accessed.

42. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(5): 433-442.
43. van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clinical drug investigation* 2014; 34(2): 135-146.
44. Sabale U, Ekman M, Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary care diabetes* 2015; 9(1): 39-47.
45. Charokopou M, McEwan P, Lister S, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015; 32(7): 890-898.
46. 衛生福利部統計處. 102 年度全民健康保險醫療統計年報-二、門、住診合計主要疾病就診率統計—按性別及年齡別分. [http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=5329](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5329). Accessed 20th April 2015.
47. 財團法人醫藥品查驗中心. 中央健康保險局 100 年度科學及技術類委託研究案糖尿病藥品之醫療科技評估報告.
48. 黃文鴻. 全民健康保險藥品費用支出變動因素之分析(DOH96-NH-1007).
49. Chang CH, Jiang YD, Chung CH, Ho LT, Chuang LM. National trends in anti-diabetic treatment in Taiwan, 2000-2009. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2012; 111(11): 617-624.
50. 中央健保局健保用藥品項查詢. [http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851). Accessed 20 Jun 2015.
51. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 650-657.
52. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a Novel, Selective SGLT2 Inhibitor, Improved Glycemic Control Over 2 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical*



- Pharmacology & Therapeutics* 2009; 85(5): 513-519.
53. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Receiving High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers: Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1656-1662.
  54. Wilding JPH, Woo V, Pahor A, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Sustained effectiveness of dapagliflozin over 48 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin. *Diabetologia* 2010; 53(S1): S348-S349.
  55. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, for the Dapagliflozin 006 Study G. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16(2): 124-136.
  56. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156(6): 405-415.
  57. Bailey C, Gross J, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield T, List J. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine* 2013; 11(1): 43.
  58. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010; 375(9733): 2223-2233.
  59. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2217-2224.
  60. Strojek K, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control on glimepiride monotherapy. *Diabetologia* 2010; 53(S1): S347-S348.
  61. Bailey CJ, Iqbal N, T'Joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14(10): 951-959.
  62. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015-2022.

63. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35(7): 1473-1478.
64. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice* 2012; 66(5): 446-456.
65. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh, Shamik, Group ftS. Dapagliflozin Is Effective as Add-on Therapy to Sitagliptin With or Without Metformin: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care* 2014; 37(3): 740-750.
66. NCT00972244: Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00972244>. Accessed April, 2015.
67. NCT00736879: Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00736879>. Accessed April, 2015.

## 附錄

附錄一 相關藥品給付規定內容（最新版）[9]

第 5 節 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

5.1.1. Acarbose (如 Glucobay); miglitol (如 Diaban)( 86/1/1、87/4/1、89/6/1、91/7/1、98/12/1 )

限用於非胰島素依賴型糖尿病之治療。

5.1.2. Guar gum (如 Guarina ; Guarem )限糖尿病治療使用。

5.1.3. Exenatide (如 Byetta); liraglutide (如 Victoza) (100/5/1、101/10/1)

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。

5.1.4. vildagliptin(100/8/1)

若與 sulphonylurea 合併使用時，vildagliptin 每日建議劑量為 50mg。

## 附錄二 文獻資料庫搜尋策略與結果

### 1. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果

Search	Query (搜尋日期：2015 年 4 月 30 日)	Items found
#2	Dapagliflozin Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	24
#1	Dapagliflozin	272

### 2. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果

No.	Query	Results (搜尋日期：2015 年 4 月 30 日)	
#1	Dapagliflozin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 4 of 12, April 2015	1
		Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 1 of 4, January 2015	6

## 附錄三 系統性文獻搜尋排除之論文

第一作者	年代	標題	排除原因
Mikhail N	2015	Use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in older adults with type 2 diabetes mellitus.	一般性回顧，Study design 不符合。
Powell J	2015	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: the new option for diabetes mellitus management.	一般性回顧，Study design 不符合。
Davis PN	2015	Dapagliflozin: A Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for the Treatment of Diabetes Mellitus.	一般性回顧，Study design 不符合。
Zhang Q	2014	Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses.	統合 dapagliflozin (three trials)、canagliflozin (two trials)、empagliflozin (one trial)、ipragliflozin (one trial) 的結果，非僅針對 dapagliflozin。
Aylsworth A	2014	Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.	敘述性描述藥理學、臨床試驗結果。
Elmore LK	2014	A review of the efficacy and safety of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes.	非本品 dapagliflozin。Intervention 不符合。
Sun YN	2014	The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials.	將同一臨床試驗病人群於不同追蹤截止日的數據視為不同試驗兒合併統合分析，恐有重複計算之虞，視為重大品質瑕疵而排除。
García SD	2013	[Type 2 diabetes mellitus and obesity: should we treat the obesity or the diabetes?].	一般性回顧，Study design 不符合。
Dziuba J	2014	Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes.	使用 modeling。Study design 不符合。
Monami M	2014	Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials.	統合 dapagliflozin (14 trials)、canagliflozin (8 trials)、empagliflozin (1 trial)、ipragliflozin (2 trials) 的結果，非僅針對 dapagliflozin。
Sun YN	2013	The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycemic drugs in treating type 2 diabetes: protocol for meta-analysis of randomized controlled trials.	計畫書。Study design 不符合。
Einarson TR	2014	Composite endpoints in trials of type-2 diabetes.	Outcome 不符合。

第一作者	年代	標題	排除原因
Vasilakou D	2013	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	統合 dapagliflozin (21 trials)、canagliflozin (12 trials)、ipragliflozin (8 trials)、empagliflozin (3 trials)、luseogliflozin (2 trials), tofogliflozin (1 trial)、ertugliflozin (1 trial)、remogliflozin (1 trial)的結果，非僅針對 dapagliflozin。
Chen LH	2013	Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus.	一般性回顧，Study design 不符合。
Anderson SL	2012	Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes.	敘述性描述藥理學、各期臨床試驗結果。
Brooks AM,	2009	Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes.	敘述性描述藥理學、各期臨床試驗結果。

## 附錄四 系統性文獻回顧的基本資料

研究編號	臨床試驗來源	搜尋時間	納入標準	排除標準	試驗品質評估工具	商業贊助研究資金
Musso 2012	MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, PubMed, clinicaltrials.gov, and ADA/EASD meeting abstracts	through December 2010	English and non-English articles with participants aged > 18 years, of any sex or ethnic origin with T2DM	non-human studies, non-randomized trials, letters/case reports, articles not reporting outcomes of interest or primary data (editorials, reviews)	Cochrane Risk-of-Bias Tool	none
Clar 2012	MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Cochrane Library (all sections), NHS health technology assessment, Science Citation Index, on-going Trials Registers (clinicaltrials.gov, controlled-trials.com), Conference Abstracts (American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes), Federal Drug Agency, European Medicines Agency, Scrutiny of bibliographies of retrieved papers	2006~October 2011, or July 2012 (PubMed)	aged > 18 years, of any sex or ethnic origin with T2DM; randomised controlled trials (RCT) and systematic reviews of trials; no trial covering less than 8 weeks		Cochrane Risk-of-Bias Tool	none
Zhang 2014	Medline (via PubMed), Embase (via OVID) and the Cochrane Library	August 2012	aged > 18 years, of any sex with T2DM; randomized controlled trials with treatment interventions that lasted at least 12 weeks	Non-human studies, letters, case reports and articles that did not report primary and secondary outcomes, safety events and/or doses of dapagliflozin used or that changed	Cochrane Collaboration's risk of bias tool	none

研究編號	臨床試驗來源	搜尋時間	納入標準	排除標準	試驗品質評估工具	商業贊助研究資金
				dapagliflozin doses		
Kleefstra 2013	Medline	articles published until October 19, 2012	randomized, double-blind studies of patients with DM2 those with SGLT-2 inhibitors were treated, whether or not in combination with another antidiabetic drug, studies with a minimum duration of 12 weeks; systematic reviews of these investigations; no language restrictions		unknow	unknow
Goring 2014	electronic databases (EMBASE, MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials); 2010 conference proceedings [European Association of the Study of Diabetes (EASD), American Diabetes Association (ADA), American College of Cardiology (ACC), and the Obesity Society]; and clinical trial registries [clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)]; reference lists of included studies; unpublished study reports for dapagliflozin trials	May 2011; updated on October 2012	adults with T2DM inadequately controlled on metformin monotherapy; randomized controlled trials of 52 weeks duration, plus or minus 6 weeks	Alpha-glucosidase inhibitors were not considered	unknow	Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca
Orme 2014	OID platform: CENTRAL (March 2013), Medline and Medline in Process (1946 to 9th	reference to the cell above	aged $\geq 18$ years with T2DM on a stable dose of a SU as	Study populations with moderate to severe	Cochrane Collaboration	Bristol-Myers



研究編號	臨床試驗來源	搜尋時間	納入標準	排除標準	試驗品質 評估工具	商業贊助 研究資金
	April 2013), and Embase (1980 to 2013 week 14); 2012 and 2013 (where available) conference proceedings: American College of Cardiology (ACC), American Diabetes Association (ADA), American Heart Association (AHA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), The Obesity Society and The International Diabetes Federation; clinical trials registry (ClinicalTrials.gov)		monotherapy (for at least 8 weeks, at half the maximum dose or maximum tolerable dose) where SU alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control; randomized controlled trials; minimum follow-up of 18 weeks to be included in the meta-analysis (i.e. 24 weeks +/-6 weeks); an expansion of the study window to 24 +/- 8 weeks as a sensitivity analysis for borderline studies was permitted	renal impairment; uncontrolled open label extensions of randomized controlled trials; studies of SU used as part of a triple therapy regimen; study arms using treatment dosing regimens that are not licensed in the EU	's risk of bias tool	Squibb Rueil-Mal maison, France and AstraZene ca, Brussels, Belgium

## 附錄五 各系統性文獻回顧納入分析之臨床試驗

試驗/ 研究編號	臨床試驗之背景治療	治療組與劑量	治療 時間	Musso 2012	Clar 2012	Zhang 2014	Kleefstra 2013	Johnsson 2013a Johnsson 2013b
List 2009[41] NCT00263276	diet	dapagliflozin 2.5 mg/day (n = 59), 5 mg/day (n = 58), 10 mg/day (n = 47), 20 mg/day (n = 59), 50 mg/day (n = 56), placebo (n = 54), metformin (n = 56)	12 weeks	v		v	v	v
Komoroski 2009[42] NCT00162305	diet (62% pts) or metformin (38% pts)	dapagliflozin 5 mg/day (n=11), 25 mg/day (n=12), 100 mg/day (n=16), or placebo (n=8)	2 weeks	v				
Wilding 2009[43] NCT00357370	insulin+OAD (TZD in 25% pts, MET in 92% pts). TDDI (84-93 IU/day before randomization) was reduced by 50% during RCT)	dapagliflozin 10 mg/day (n=24), 20 mg/day (n=24), or placebo (n=23)	12 weeks	v	v	v	v	v
Wilding 2010[44-46] NCT00673231	insulin (mean dose 77 IU/day), with or without OAD	dapagliflozin 2.5 mg/day (n=202), 5 mg/day (n= 211), 10 mg/day (n= 194), or placebo (n=193)	48 weeks	v	v	v	v	v

試驗/ 研究編號	臨床試驗之背景治療	治療組與劑量	治療 時間	Musso 2012	Clar 2012	Zhang 2014	Kleefstra 2013	Johnsson 2013a Johnsson 2013b
Bailey 2010[47, 48] NCT00528879	metformin 1.5 g/day	dapagliflozin 2.5 mg/day (n=135), 5 mg/day (n=133), 10 mg/day (n= 132), or placebo (n= 134)	24 weeks	v	v	v	v	v
Ferrannini 2010[49] NCT00528372	diet and exercise	morning: dapagliflozin 2.5 mg/day (n= 65), 5 mg/day (n= 64), 10 mg/day (n= 70), evening: dapagliflozin 2.5 mg/day (n= 67), 5 mg/day (n= 68), 10 mg/day (n= 76), morning: dapagliflozin 5 mg/day (n= 35), 10 mg/day (n= 39), placebo (n= 75)	24 weeks	v		v	v	v
Strojek 2010[40, 50] NCT00680745	glimepiride at half the maximum recommended dose	dapagliflozin 2.5 mg/day (n=154), 5 mg/day (n= 142), 10 mg/day (n=151), or placebo (n=145)	24 weeks	v	v	v	v	v
Bolinder 2012[51] NCT00855166	inadequately controlled on metformin $\geq$ 1.5 g/day for at least 12 weeks	dapagliflozin 10 mg/day+metformin (n=89), or placebo+metformin (n=91)	24 weeks		v	v	v	v
Nauck 2011[52] NCT00660907	inadequately controlled on metformin $\geq$ 1.5 g/day or metformin and one other OAD administered up to half-maximal dose for at least 8 weeks	dapagliflozin 2.5 mg 調高至 10 mg+metformin (n= 406); glipizide 5 mg 調高至 20 mg+metformin (n= 408)	52 weeks		v		v	

試驗/ 研究編號	臨床試驗之背景治療	治療組與劑量	治療 時間	Musso 2012	Clar 2012	Zhang 2014	Kleefstra 2013	Johnsson 2013a Johnsson 2013b
Rosenstock 2012[53] NCT00683878	treatment-naïve patients or those receiving metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione entered a 10-week pioglitazone dose-optimization period with only pioglitazone	dapagliflozin 5 mg/day+ pioglitazone ≥ 30 mg (n= 141), 10 mg/day+ pioglitazone ≥ 30 mg (n= 140), or placebo+ pioglitazone ≥ 30 mg (n=139)	24/48 weeks		v	v	v	v
Henry 2012[54] NCT00643851 NCT00859898	treatment-naïve patients	dapagliflozin 5 mg/day (n= 203), 10 mg/day (n=219), dapagliflozin 5 mg/day+ metformin (n=194), 10 mg/day+ metformin (n= 211), or metformin (n=201; n=208)	24 weeks			v	v	v
Bailey 2012[51]	treatment-naïve patients	dapagliflozin 1.0 mg/day (n=72), 2.5 mg/day (n=72), 5 mg/day (n= 66), or placebo (n=68)	24 weeks			v	v	

試驗/ 研究編號	臨床試驗之背景治療	治療組與劑量	治療 時間	Musso 2012	Clar 2012	Zhang 2014	Kleefstra 2013	Johnsson 2013a Johnsson 2013b
Jabbour 2014[55] NCT00984867	inadequately controlled with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with or without metformin	dapagliflozin 10mg/day + sitagliptin 100mg/day + metformin $\geq$ 1,500 mg/day (n= 113), dapagliflozin 10mg/day + sitagliptin 100mg/day (n= 110) placebo + sitagliptin 100mg/day (n=111) placebo + sitagliptin 100mg/day + metformin $\geq$ 1,500 mg/day (n=113) dapagliflozin 10mg/day (n=223) placebo (=224)	24 weeks					
NCT00972244 [56]	strictly/relatively treatment naïve Subjects with HbA1c $\geq$ 7.0% and $\leq$ 10%, or Subjects treated with single or two (less than half of the approved maximal dose for each) oral anti-hyperglycaemic agent with HbA1c $\leq$ 8%	dapagliflozin 1 mg/day (n = 59), dapagliflozin 2.5 mg/day (n = 56), 5 mg/day (n = 58), 10 mg/day (n = 52), placebo (n = 54)	12 weeks					v
NCT00736879 [57]	inadequate glycemic control with diet and exercise	dapagliflozin 1 mg/day (n = 72), dapagliflozin 2.5 mg/day (n = 74), 5 mg/day (n = 68), placebo (n = 68)	24 weeks					v

## 附錄六 各系統性文獻回顧所引用之試驗與其相關之文獻

試驗編號	試驗相關文獻
Compared with placebo as add-on to $\pm$ metformin	
Komoroski 2009 NCT00162305 MB102-003	Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfi ster M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:513-519
Compared with placebo as monotherapy	
Ferrannini 2010 NCT00528372 MB102-013 LT	Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. Diabetes Care 2010; 33: 2217-2224
Bailey 2012	Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomizedcontrolled trial of low-dose range. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 951-959
Compared with metformin as monotherapy	
Henry 2012 NCT00643851 (MB102-021) NCT00859898 (MB102-034)	Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2012; 66: 446–456
List 2009 NCT00263276 MB102-008	List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 650-657

試驗編號	試驗相關文獻
Compared with placebo as add-on to metformin (>1500 mg/d)	
Bailey 2010 NCT00528879 MB102-014 LT	Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2010; 375: 2223-2233
	Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. <i>BMC Med</i> 2013;11:43
Bolinder 2012 NCT00855166 D1690C00012	Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2012; 97: 1020-1031
	Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2012;14:990-999
	Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2014;16:159-6
Compared with placebo as add-on to glimepiride	
Strojek 2010 NCT00680745 D1690C00005	Strojek K, Hrubá V, Elze M, Langkilde A, Parikh S. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control on glimepiride monotherapy. <i>Diabetologia</i> . 2010;53(S1):S347-S348

試験編号	試験相關文獻
	Strojek K, Yoon KH, Hruby V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 928-938
Compared with glipizide as add-on to metformin	
Nauck 2011 NCT00660907 D1690C00004	Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011;34:2015-2022
Compared with placebo as add-on to insulin+ OADs	
Wilding 2009 NCT00357370 MB102-009	Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers applicability of a novel insulin-independent treatment. Diabetes Care 2009; 32: 1656-1662
Compared with placebo as add-on to insulin ±OADs	
Wilding 2010 NCT00673231 D1690C00006	Wilding JPH, Woo V, Pahor A, Sugg J, Langkilde A, Parikh S. Sustained effectiveness of dapagliflozin over 48 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin. Diabetologia. 2010;53(S1):S348-S349
	Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S, Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156: 405-415
	Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. Diabetes Obes Metab 2014;16:124-136



試驗編號	試驗相關文獻
Compared with placebo as add-on to pioglitazone	
Rosenstock 2012 NCT00683878 MB102-030	Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin a SGLT2 inhibitor, on hemoglobin A1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes Care 2012; 35: 1473-1478
Compared with placebo as add-on to sitagliptin ± metformin	
Jabbour 2014 NCT00984867 D1690C00010	Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 2014;37:740-750