

穩適妥 5 毫克膜衣錠 (steglatro 5mg film-coated tablets)

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	Steglatro 5mg film-coated tablets	成分	Ertugliflozin
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	5mg/膜衣錠		
主管機關許可適應症	第二型糖尿病		
建議健保給付之適應症內容	第二型糖尿病		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日 5 mg 口服 QD		
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：針對本案目標病人群已接受 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，綜合考量臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、以及健保給付規定，本報告認為健保現行已給付之 SGLT-2 抑制劑如 dapagliflozin、empagliflozin 和 canagliflozin 與本案申請藥品具有相近治療地位可為本案之療效參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：針對已接受 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，使用 ertugliflozin 的相對療效與安全性評估文獻，共納入 2 項隨機分派對照試驗文獻，分別為 Vertis SU 試驗以及 Vertis Met 試驗，兩試驗皆有亞洲人納入試驗。

Vertis SU 試驗在 metformin 背景治療下，比較加入 ertugliflozin 相較於 glimepiride 的結果顯示，於 52 週時 HbA1c 相對於基礎值之變化，ertugliflozin 相較於 glimepiride 能顯著降低 HbA1C，且 ertugliflozin 15mg 結果顯示不劣於 glimepiride。在安全性上，ertugliflozin 相較於 glimepiride 較少發生低血糖事件但較常發生黴菌性生殖器官感染。

Vertis Met 試驗在 metformin 背景治療下，比較加入 ertugliflozin 相較於安慰劑的結果顯示，於 26 週時 HbA1c 相對於基礎值之變化，ertugliflozin 相較於安慰劑有顯著較佳的 HbA1c 改善，也可以減少體重，但在安全上須注意生殖道感染的發生率增高。

四、醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益：未搜尋到與本次申請健保給付情境相符之成本效益文獻可供參考。

六、財務衝擊：

建議者估算本品納入健保後未來五年，可能使用本品人數為第一年約 2.8 萬人至第五年約 28 萬人，在扣除可取代的藥品費用後，財務影響為第一年減少健保支出約 870 萬元至第五年減少約 8,800 萬元。

建議者財務影響分析架構清楚，且有說明參數推估之參考依據，然而有部分資料未更新，且以固定成本計算藥費，不易反映市佔率變動之影響；本報告調整部分參數後進行重新估算，估計本品納入健保後未來五年，使用人數約為第一年 2.6 萬人至第五年 25 萬人，財務影響約為第一年減少健保支出 810 萬元至第五年減少約 7,300 萬元。本報告進行敏感度分析，若本品市佔率上升 5%，則財務影響為第一年減少健保支出約 1,150 萬元至第五年減少 8,100 萬元；若本品市佔率下降 5%，則財務影響為第一年減少健保支出約 480 萬元至第五年減少 6,400 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Steglatro	Forxiga	Jardiance	Canaglu
主成分/ 含量	Ertugliflozin 5mg	Dapagliflozin 5mg, 10mg	Empagliflozin 10mg, 25mg	Canagliflozin 100mg
劑型/包裝	膜衣錠/盒裝	膜衣錠/盒裝	膜衣錠/盒裝	膜衣錠/盒裝
WHO/ATC 碼	A10BK04（預計 2019 年公布）	A10BK01	A10BK03	A10BK02
主管機關許 可適應症	第二型糖尿病	第二型糖尿病	第二型糖尿病	第二型糖尿病
健保給付 條件	擬訂中	限用於已接受過最大耐受劑量的metformin仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且SGLT-2抑制劑與DPP-4抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用。SGLT-2抑制劑，每日最多處方1粒。		
健保給付價	擬訂中	5mg/10mg： 29.4 元	10mg/25mg： 31.3 元	29.4 元
仿單建議 劑量與用法	5 mg 每日一次	5 mg 每日一次；可耐受且需額外血糖控制時，可提升至 10mg 每日一次	10 mg 每日一次；當耐受良好，可提升至 25mg 每日一次	100 mg 每日一次
療程	每日一錠	5mg~10mg/ 每日	10mg~25mg/ 每日	100mg/每日
每療程 花費	擬訂中	每日藥費 29.4 元	每日藥費 31.3 元	每日藥費 29.4 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）				
具間接比較 （indirect comparison）				

近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：	現行健保已給付之同機轉藥品		

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 107 年 11 月 06 日止未查獲相關醫療科技評估報告，但由 CADTH 網站已見本案藥品已排入議程研討中。
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 3 月公告同意納入本案藥品單方(ertugliflozin 5mg, Steglatro [®])以及其複方製劑(Segluromet [®] : ertugliflozin 2.5mg, metformin 500mg 以及 ertugliflozin 2.5mg, metformin 1gm)用於治療經 metformin 或 sulfonylurea 治療控制不佳之第二型糖尿病病人。建議者亦於民國 107 年 7 月重新提出申請將 ertugliflozin 15 mg (Steglatro [®])以及其高劑量複方(Segluromet [®] : ertugliflozin 7.5mg, metformin 500mg 以及 ertugliflozin 7.5mg, metformin 1gm) 納入給付，經 PBAC 委員會討論後同意納入收載。
NICE (英國)	至民國 107 年 11 月 06 日止未查獲相關評估報告，但由 NICE 網站已見本案藥品已排入議程討論，預計明年六月公布評估結果。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

【穩適妥 5 毫克膜衣錠】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 107 年 12 月 05 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

糖尿病在國內外均為最重要的慢性病之一，隨著醫藥的發達，傳染性疾病的控制，世人生活型態的靜態化，肥胖之高度盛行，糖尿病已成為二十一世紀全世界最重要的公共衛生課題之一[1]。根據國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF)於 2017 年所發表之更新統計資料顯示，全世界人口(20-79 歲)約 4.25 億糖尿病病人，盛行率為 8.8%，男性多於女性 (2.21 億；2.03 億)，全球健康支出用於糖尿病照護約佔 12%[2]。衛生福利部統計處所發表之民國 106 年國人死因統計年報顯示，糖尿病排名第 5(死亡人數 9,845 人；死亡率每十萬人 41.8)。而就性別主要死因觀察，男性於民國 106 年，糖尿病佔第 5 順位；反觀之，在女性族群中則佔第 4 順位[3]。開發中國家(如台灣)，糖尿病之發生率及盛行率正逐漸上升，而世界衛生組織(WHO)預估至 2025 年，糖尿病人將上升至三億三千萬人，其絕大多數為第 2 型糖尿病[1]。

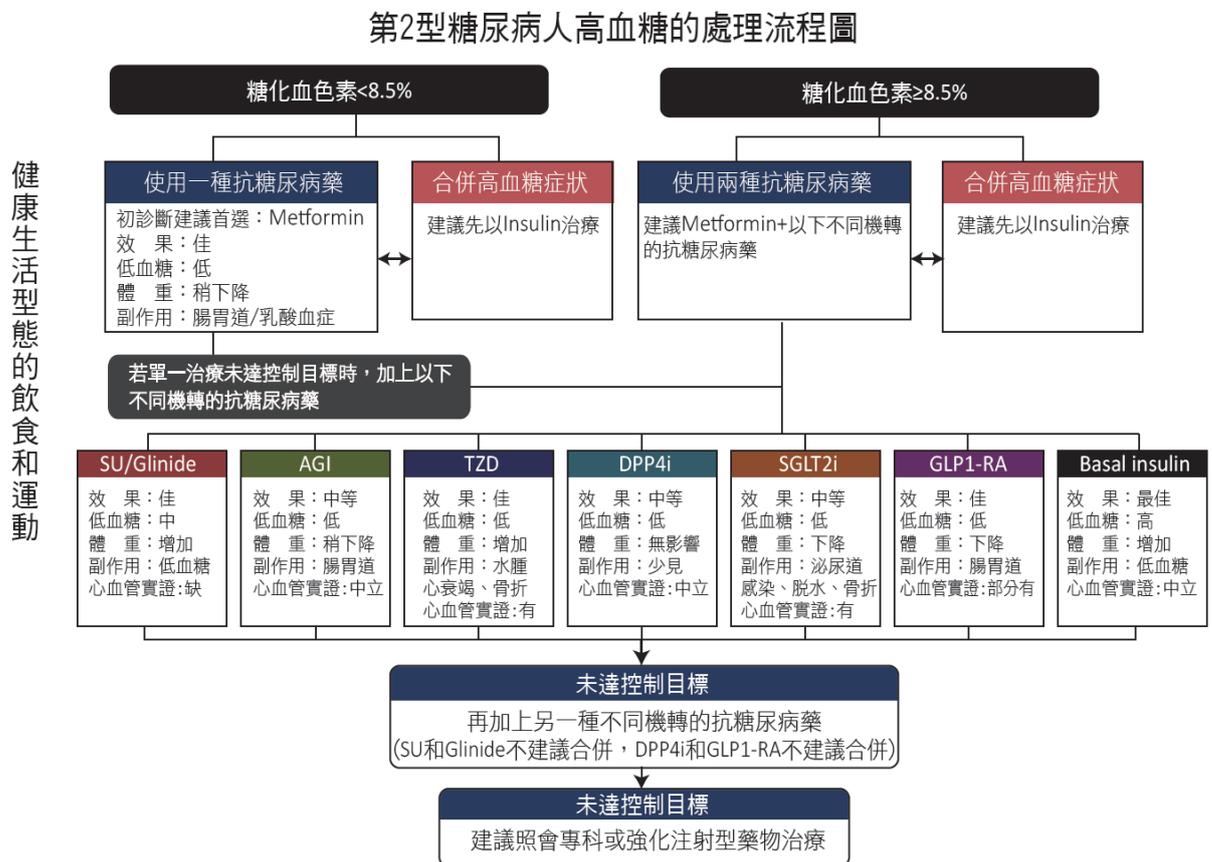
糖尿病係因胰島素分泌不足或作用不良，而對醣類利用能力降低，甚至無法完全利用，因此造成血糖過高。糖尿病分為第 1 型糖尿病 (胰島細胞-β細胞遭破壞，造成胰島素缺乏)、第 2 型糖尿病 (胰島素阻抗，及合併相對胰島素缺乏)、

其他型糖尿病、妊娠型糖尿病等[4]。其診斷標準包括以下四項，而非懷孕狀況下，僅符合一項即確診為糖尿病；但以下前三項需經過兩次重複驗證後方可確診[5]：

1. 糖化血色素(HbA1c) $\geq 6.5\%$
2. 空腹血漿血糖 $\geq 126 \text{ mg/dL}$
3. 口服葡萄糖耐受試驗第 2 小時血漿血糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$
4. 典型的高血糖症狀(多吃、多喝、多尿與體重減輕)且隨機血漿血糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$

根據 2018 年中華民國內分泌暨糖尿病學會所建議之臨床照護指引中，依據病人血糖值之處理流程圖如下(參考圖一)

圖一、2018 臨床照護指引對第二型糖尿病高血糖之處理流程[5]



圖文出處：DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care- 2018, Taiwan, Diabetes Association of the R.O.C., 2018

第二型糖尿病治療包括飲食控制、運動、藥物及衛教。而抗糖尿病藥物包括口服抗糖病藥、注射胰島素或類升糖素肽-1 受體的促效劑(GLP-1 receptor agonist)。嚴重症狀病人則考慮使用胰島素治療。目前口服藥物，依其作用機轉

可分為下列六大類：

表三、抗糖尿病藥物機轉及分類

藥物	作用機轉	目前台灣現有藥品
雙胍類 (Biguanide)	減少肝臟葡萄糖的輸出和降低空腹血糖，但不會刺激胰島素的分泌。	metformin
促胰島素分泌劑 (insulin secretagogues)	磺醯脲類 (sulfonylureas)：與胰臟 β 細胞的磺醯脲類受體結合，刺激胰島素分泌。	如 chlorpropamide、 glipizide 等
	非磺醯脲類 (meglitinides 或 glinides)：是與胰臟 β 細胞上磺醯脲類受體內的不同部位結合後，刺激胰島素的分泌。和磺醯脲類相較，其吸收速率較快且作用時間較短，因此建議隨餐服用。	repaglinide、 nateglinide、 mitiglinide
阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑 (α -glucosidase inhibitors)	近端小腸抑制澱粉和雙醣類的分解，進而延緩其吸收。此藥不被腸胃道吸收，可降低餐後血糖和胰島素濃度；但降糖化血色素的效果，一般而言不如磺醯脲類和 metformin，單獨使用並不會發生低血糖。	如 acarbose、miglitol 等
Thiazolidinedione	活化 PPAR- γ (peroxisome proliferative-activated receptor- γ)，增加肌肉、脂肪和肝臟對內生性或是外源性胰島素的敏感度，及降低空腹血糖與血中胰島素濃度，亦即降低胰島素阻抗。	pioglitazone、 rosiglitazone
二肽基酶-4 抑制劑 (Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP 4 inhibitors)	腸泌素 (incretin) 可調節體內葡萄糖代謝，包括類升糖素肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 兩種。 二肽基酶-4 抑制劑是一小分子，可藉由對二肽基酶-4 的抑制，提高活性腸泌素的濃度，促進胰島素的釋出和抑制升糖素的分泌，達到降低血糖的作用。	sitagliptin、 saxagliptin、 vildagliptin、 linagliptin、 alogliptin
鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT-2 inhibitors)	SGLT 主要分為 SGLT-1 與 SGLT-2 二種型態，正常成年人每天腎絲球約過濾 180 公克葡萄糖至腎小管，其中 90% 由近曲腎小管 SGLT-2 重吸收至血液中。 鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑主要作用於近端曲腎小管，藉由抑制腎絲球過濾的葡萄糖之再吸收，促進尿液中糖份的排泄 (glycosuria)。	canagliflozin、 dapagliflozin、 empagliflozin

根據 2018 年美國糖尿病學會針對第二型糖尿病藥物之標準治療建議[6, 7]與我國所建議之糖尿病治療相似，2018 年版的改變在於使用兩種以上血糖藥時，如果有動脈硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 者，需優先考慮對 ASCVD 有好處的藥物。其他部分與過去相似：(以下僅整理幾點重要建議)

1. 同樣建議除非有禁忌症或無法耐受情形，metformin 應作為起始治療。(Level A)^a
2. 在新診斷之第二型糖尿病病人，同時病發高血糖症狀和/或醣化血色素 $\geq 10\%$ ，和/或血糖值 $\geq 300\text{mg/dL}$ ，應考慮開始胰島素治療。(Level E)
3. 在新診斷的第二型糖尿病病人，醣化血色素 $\geq 9.0\%$ 時，應該考慮使用兩種藥物同時治療。(Level E)
4. 長期使用 metformin 可能造成維生素 B12 缺乏，長期使用 metformin 病人應定期監測維生素 B12 水平，特別是有貧血或是周邊神經病變者。(Level B)
5. 在沒有禁忌症或是無法耐受的狀況外，metformin 應與其他藥物(包括胰島素) 合併使用。(Level A)
6. 對於沒有達到血糖目標的第二型糖尿病病人，不應該延遲包括考慮胰島素治療在內的藥物強化治療。(Level B)
7. 罹患 ASCVD 的第二型糖尿病病人，抗高血糖治療應從生活方式管理和 metformin 開始，並考慮藥物特異性和患者因素，隨後加入一種已證實可減少嚴重不良心臟血管事件和心臟血管死亡的第二線藥物(如 empagliflozin 和 liraglutide)。(Level A)
8. 對於有 ASCVD 的第二型糖尿病病人，經過生活方式管理和 metformin 治療後，根據藥物特異性和患者因素，可考慮使用抗高血糖藥 canagliflozin 以減少主要不良心臟血管事件。(Level C)
9. 沒有 ASCVD 的糖尿病病人，在一種或是兩種藥物治療三個月以上仍無法達到治療目標時，應根據病人狀況以及藥物屬性增加適當的藥物。(Level A)
10. 在考量病人藥物以及藥物複雜性後，必須不斷重新評估藥物的成分以及調整藥物來符合病人需求。(Level E)

如表三所示，SGLT2 乃是負責將腎絲球體過濾液中的葡萄糖再吸收到循環的主要運輸蛋白。本案藥品 ertugliflozin 是一種 SGLT2 抑制劑。透過抑制 SGLT2 的作用，ertugliflozin 可降低腎臟對過濾後之葡萄糖的再吸收作用，並可

^a美國糖尿病學會之糖尿病治療指引根據證據品質將證據等級(level of evidence)分為 A、B、C 或 E 等級：

Level of evidence A：來自具充分檢定力且執行良好、可外推的隨機對照試驗之明確或支持性證據。

Level of evidence B：來自執行良好的世代研究或病例對照研究之支持性證據。

Level of evidence C：來自未有良好控制或缺乏控制的研究之支持性證據，或證據結果不一致。

Level of evidence E：來自專家共識或臨床經驗。

降低腎臟的葡萄糖閾值，因此會升高尿液葡萄糖排泄量[8]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[9]，並未詢獲本案申請藥品 ertugliflozin 之 ATC 碼。以本案藥品所屬之 SGLT2 抑制劑分類(A10BK: ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM/DRUGS USED IN DIABETES/BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS / Sodium-glucose co-transporter 2[SGLT2] inhibitor)查詢，亦未查獲相關代碼。以新 ATC 代碼清單搜尋本案藥品，最後查獲其 ATC/DDD 代碼為 A10BK04，預計將於 2019 年公布[10]。ATC 分類同屬 A10BK 者尚有其他 3 種成份，分別為 dapagliflozin (A10BK01)、canagliflozin (A10BK02) 以及 empagliflozin (A10BK03)[9]，前述藥品成分已獲得我國上市許可用於第二型糖尿病之治療，並為健保收載項目。

其次在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[11]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：第二型糖尿病；單方」共查獲 92 筆資料，其中與本案申請藥品同屬 SGLT2 抑制劑者，包括 dapagliflozin、canagliflozin 與 empagliflozin。

根據 2018 年中華民國內分泌暨糖尿病學會以及美國糖尿病學會之糖尿病指引建議，第二型糖尿病起始治療藥品建議為 metformin，若治療三個月後仍無理想控制血糖的情形下，可考慮加入第二類不同機轉的抗糖尿病藥品。此外，我國全民健康保險藥物給付項目及支付標準之第 5.1 節中，對於 SGLT-2 抑制劑以及含該類成分之複方製劑，限制使用於「已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用」。因此，本案藥品之目標病人群為已接受 metformin 仍無理想控制血糖之第二型糖尿病病人，本品可作為除 metformin 外之第二種或第三種不同機轉之抗糖尿病藥品選擇。

綜合上述臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形以及健保署給付規定，與本案申請藥品具有相近治療地位同屬 SGLT-2 抑制劑且收載於健保者，彙整其 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付規定等資訊如表四，以供參考。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
A10BK01 Dapagliflozin	第二型糖尿病。	膜衣錠	詳見附錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
A10BK02 Canagliflozin	第二型糖尿病。	膜衣錠	詳見附錄一
A10BK03 Empagliflozin	1.血糖控制：第二型糖尿病。 2.預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，JARDIANCE 可降低心血管原因死亡的風險。 【使用上的限制】：JARDIANCE 不建議用於第一型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸中毒。	膜衣錠	詳見附錄一
A10BK04 Ertugliflozin (本案藥品)	第二型糖尿病。	膜衣錠	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/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 11 月 06 日止未查獲相關醫療科技評估報告，但由 CADTH 網站已見本案藥品已排入議程研討中。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 3 月公告同意納入本案藥品單方以及其複方製劑用於治療經 metformin 或 sulfonylurea 治療控制不佳之第二型糖尿病病人。
NICE (英國)	至 2018 年 11 月 06 日止未查獲相關醫療科技評估報告，但由 NICE 網站已見本案藥品已排入議程討論，預計明年六月公布評估結果。
其他實證資料	至 2018 年 11 月 06 日止未查獲相關醫療科技評估報告，但由 SMC 網站已見本案藥品已排入議程討論，預計明年年初公布評估結果。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [12]

至 2018 年 11 月 06 日止未查獲相關醫療科技評估報告，但由 CADTH 網站已見本案藥品已排入議程研討中。

(二)PBAC (澳洲) [13, 14]

PBAC 於 2018 年 3 月公布一份醫療科技評估報告，此報告除了評估本案藥品 ertugliflozin 之單方製劑，亦評估合併 ertugliflozin/metformin 之複方製劑。建議者亦以最低成本效益考量提議本案藥品單方與其他同類藥品(dapagliflozin 和 empagliflozin)一同比較，以及複方製劑同樣以相同個別成份單方進行最低成本效益比較。PBAC 委員最終同意納入本案藥品單方(Steglatro®)以及其複方製劑(Segluromet®)用於經 metformin 或 sulfonylurea 治療控制不佳之第二型糖尿病病人。摘要與本案藥品 ertugliflozin 單方製劑相關的報告內容如下：

建議者提出以 dapagliflozin 以及 empagliflozin 為比較品，因為此兩種藥品與本案藥品作用機轉類似，委員會接受 dapagliflozin 以及 empagliflozin 為適當的比較品。

臨床證據上，建議者提供一份以安慰劑為共同參考品，將本案藥品與 dapagliflozin 以及 empagliflozin 彙整數據之間接比較，且分為兩個時間點進行分析：

1. 12/16 週：ertugliflozin 5 mg (n=104 [P016 試驗])對照 dapagliflozin 10 mg (n=198 [CT-003 試驗])、empagliflozin 10 mg (n=142 [1245.10 試驗]和 n=321 [1276.10 試驗])以及 empagliflozin 25 mg (n=141 [1245.10 試驗]和 n=321 [1276.10 試驗])之彙整數據。
2. 24/26 週：ertugliflozin 5 mg (n=416 [P007 試驗])對照 dapagliflozin 10 mg (n=179 [CT-012 試驗]、n=266 [CT-014 試驗]和 n=288 [Yang 等人試驗])、empagliflozin 10 mg (n=424 [1245.23 試驗])以及 empagliflozin 25 mg (n=420 [1245.23 試驗])之彙整數據。

在補充證據中則以 DDP-4 抑制劑或 sulfonylurea 為共同參考品進行間接比較，來支持主要分析的結果。

以安慰劑為共同參考品之間接比較結果顯示，ertugliflozin 相較於安慰劑之 HbA1c 值、空腹血糖值以及體重控制改變大多偏向於本案藥品，達統計上差異。而與其他 SGLT2 抑制劑比較時，ertugliflozin 相較於 dapagliflozin 和 empagliflozin 在降低 HbA1c 值上並未達到統計上差異，各組治療間之差值在不劣性範圍內(95%CI 之上限 <0.40%)。在補充證據中，以 DDP-4 抑制劑作為共同參考品之間接比較，結果則偏向於 dapagliflozin 與 empagliflozin，且達統計上差異，但本案藥品與 empagliflozin 彼此間的差異較小。另外，以 sulfonylurea 作為共同參考品之間接比較，結果大多偏向 empagliflozin，且有些數據達統計上差異，尤其是比較高劑量 empagliflozin (25mg)與 ertugliflozin(5mg 和 15 mg)時。囿於現有可用證據的限制（如納入試驗間的可比較性等），間接比較分析結果的可信度具有不確定性。

在安全性上，由於 SGLT2 抑制劑與造成泌尿道感染以及生殖器官感染相關，本次評估藥品 ertugliflozin 在試驗中亦顯示此兩項不良事件通報率相對增高，但間接比較結果顯示，ertugliflozin 相較於 dapagliflozin 與 empagliflozin 在不良事件的發生並未有顯著差異。整體而言，ertugliflozin 的不良事件與 SGLT2 抑制劑現有已知的安全特性一致。

基於臨床實證結果，PBAC 委員同意建議者宣稱 ertugliflozin 於療效與安全性上不劣於 dapagliflozin 以及 empagliflozin 之結論。也提醒 SGLT2 抑制劑之長期療效與安全性尚需更多實證但不會影響納入給付之決議。PBAC 委員亦建議本案藥品應與其他 SGLT2 抑制劑相同，一起依 Early Supply Rule^b進行管理。

建議者亦於 2018 年 7 月重新提交申請[14]將高劑量 ertugliflozin 15 mg (Steglatro®) 以及其高劑量複方 (Segluromet®: ertugliflozin 7.5mg, metformin 500mg 以及 ertugliflozin 7.5mg, metformin 1gm) 納入給付，經 PBAC 委員討論後，基於臨床實證結果同意納入收載。

(三)NICE (英國) [15]

至 2018 年 11 月 06 日止未查獲相關醫療科技評估報告，但由 NICE 網站已見本案藥品已排入議程討論，預計明年六月公布評估結果。

(四)其他實證資料

^b The PBS medicines to which the rule applies are medicines for long-term therapy and other medicines for which the maximum listed quantity means that early resupply should not be required at usual dosages. The resupply interval is specified individually for each medicine according to the use of the medicine and the listed quantity. Medicines specified for early supply include a wide range of therapeutic categories, but do not include medicines for supply under special programmes or palliative care listings.

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

至 2018 年 11 月 06 日止未查獲相關醫療科技評估報告，但由 SMC 網站已見本案藥品已排入議程討論，預計明年初公布評估結果。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：Type II DM patients 排除條件：Type I DM patients
Intervention	ertugliflozin
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	systematic review (SR), meta-analysis, randomized controlled trial (RCT)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 11 月 12 日，以「ertugliflozin」、「type II Diabetes Mellitus」、「Type II DM」做為關鍵字進行搜尋，文獻篩選僅納入符合我國健保給付規範使用之抗糖尿病藥品用法者，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於電子資料庫平台，合併「ertugliflozin」、「type II Diabetes Mellitus」、「Type II DM」等關鍵字進行搜尋後，於 PubMed 得到 34 篇文獻，Embase 得到 6 篇文獻，於 Cochrane Library 並未找到 Cochrane Reviews 類型相關文獻。合併以上三項文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除重複、不符合本案 PICOS、無法取得全文之文獻以及研討會摘要性質之文獻後，針對已接受 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，使用 ertugliflozin 的相對療

效與安全性評估文獻，共納入 2 項隨機分派對照試驗文獻，分別為 Vertis SU 試驗以及 Vertis Met 試驗。Vertis SU 試驗為在 metformin 背景治療下，比較加入 ertugliflozin 相較於 glimepiride；Vertis Met 試驗為在 metformin 背景治療下，比較加入 ertugliflozin 相較於安慰劑。摘要兩項試驗結果如下：

A. Ertugliflozin 比較 glimepiride—Vertis SU 試驗(Hollander, 2017)[18]

Vertis SU 試驗為一項大型多國多中心(包括台灣)、隨機分派、雙盲設計、不劣性之第三期試驗，對已接受 metformin 治療仍無法達充分血糖控制的第二型糖尿病人，比較在 metformin 背景治療下加入 ertugliflozin 相較於 glimepiride 的療效與安全性。

試驗共納入 1,325 位受試者進行分析，其中亞洲人約 239 位。病人族群為單獨使用 metformin ($\geq 1,500$ mg /日，連續治療 ≥ 8 週)治療無法達到適當 HbA1c 控制 (HbA1c 7% -9.0%)的第二型糖尿病成年(≥ 18 歲)病人。受試者以 1:1:1 的方式，隨機分派至 ertugliflozin 5 mg qd^c、ertugliflozin 15mg qd 或 glimepiride (titrated from 1mg to 6-8 mg) qd 共三組。

主要療效指標結果顯示，於第 52 週時，所有的病人相較於基礎值皆明顯降低 HbA1c 值。52 週相對於基礎值之 HbA1c 最小平方均值 (least squares mean)變化，ertugliflozin 15 mg、ertugliflozin 5 mg 與 glimepiride 組分別為- 0.6% (95% CI - 0.7 至- 0.5)、- 0.6% (95% CI - 0.6 至- 0.5) 以及- 0.7% (95% CI - 0.8 至- 0.7)。ertugliflozin 15mg 組相較於 glimepiride 組之最小平方均值差異為 0.1% (95% CI - 0.0 至 0.2)，達到不劣性標準；ertugliflozin 5mg 組相較於 glimepiride 則未達不劣性標準。三組達到 HbA1c < 7.0%的病人比例分別為 ertugliflozin 15mg 組 38%、ertugliflozin 5 mg 組 34.4%以及 glimepiride 組 43.5%。

在次要療效指標，第 52 週時相對於基礎值之體重最小平方均值變化，ertugliflozin 15 mg、ertugliflozin 5 mg 與 glimepiride 組分別為- 3.4 kg (95% CI - 3.7 至- 3.0)、- 3.0 kg (95% CI - 3.3 至- 2.6)以及 0.9 kg (95% CI 0.6 至 1.3)。而 ertugliflozin 相較於 glimepiride 於收縮壓之改變 (最小平方均值差異)為 ertugliflozin 15mg 組 - 4.8 mmHg (95% CI - 6.3 至- 3.2)以及 ertugliflozin 5mg 組 - 3.2 mmHg (95% CI - 4.7 至- 1.7)($p < 0.001$)。空腹血糖值之變化則顯示 ertugliflozin 15mg 組相較於 glimepiride 組出現明顯下降，而反觀 ertugliflozin 5 mg 組則與 glimepiride 組下降幅度相似。同樣，兩組 ertugliflozin 組達到 HbA1c 降至少 0.5% 且未合併低血糖或體重上升的病人比例皆大於 glimepiride 組病人。三組治療僅少數病人需要低血糖救援治療，病人比例分別為 ertugliflozin 15mg 3.6%、ertugliflozin 5 mg 5.6%以及 glimepiride 組 3.2%。

^c Once daily 每日一次。

在安全性上，三組治療因不良事件而導致停藥的比例接近(ertugliflozin 15mg 組 5.7%、ertugliflozin 5mg 組 4.0%以及 glimepiride 組 3.9%)。共 7 位病人死亡(ertugliflozin 15mg 組 1 位、ertugliflozin 5mg 組 5 為以及 glimepiride 組 1 位)，經判讀結果認為與試驗用藥無關聯性。低血糖事件在 ertugliflozin 治療組比例較低，各組嚴重低血糖事件通報為 ertugliflozin 15mg 組 1 位(0.2%)、ertugliflozin 5 mg 組 1 位(0.2%)以及 glimepiride 組 10 位(2.3%)。但兩組 ertugliflozin(2.1 至 10.0%)相較於 glimepiride(0 至 1.4%)發生黴菌性生殖器官感染比例較高。1 位病人因感染而出現糖尿病酮酸中毒，中斷試驗用藥，且治療感染後即改善。

小結

針對已使用 metformin 且血糖控制不良的第二型糖尿病病人，加入 ertugliflozin 相較於 glimepiride 能顯著降低 HbA1C，且 ertugliflozin 15mg 結果顯示不劣於 glimepiride。在安全性上，ertugliflozin 相較於 glimepiride 較少發生低血糖事件但較常發生黴菌性生殖器官感染。

B. Ertugliflozin 比較安慰劑－Vertis Met 試驗(Rosenstock,2017)[19]

Vertis Met 試驗為一項隨機分派、雙盲設計、樞紐試驗。共納入 621 位單獨使用 metformin 單一藥物($\geq 1,500$ mg /日，連續治療 ≥ 8 週)治療仍無法達到適當 HbA1c 控制效果(HbA1c 介於 7%與 10.5%之間)之第二型糖尿病成年(≥ 18 歲)病人，其中亞洲人約 100 人。在 metformin 背景治療下，試驗中病人以 1:1:1 隨機分派至給予安慰劑、ertugliflozin 5 mg qd 以及 ertugliflozin 15 mg qd。

在主要療效指標，於 26 週時相對於基礎值經安慰劑校正之 HbA1c 最小平方均值變化為 ertugliflozin 5 mg 組 - 0.7% (95% CI - 0.9 至 - 0.5)、ertugliflozin 15mg 組 - 0.9% (95% CI - 1.0 至 - 0.7)；兩組相較於安慰劑之 p 值皆 <0.001 。Ertugliflozin 治療組相較於安慰劑有較多病人比例達到 HbA1c $<0.7\%$ ，分別為 ertugliflozin 5 mg 組 35%、ertugliflozin 15mg 組 40%以及安慰劑組 16%。

在次要療效指標，26 週追蹤結果顯示，治療組(無論是 ertugliflozin 5mg 組或是 ertugliflozin 15mg 組)相較於安慰劑組，有顯著較大的空腹血糖值降低幅度(-1.4mmol/L 以及 -2.1 mmol/L)。同時對於體重的變化，治療組亦優於安慰劑組(-1.7kg 以及 -1.6kg)；以及於降低血壓上治療組效果優於安慰劑組。

在安全性上，三組中斷治療比例為 9.1%(安慰劑組)、2.9% (ertugliflozin 5 mg 組)、7.3% (ertugliflozin 15mg 組)。追蹤至 26 週並未通報糖尿病酮酸中毒或死亡案例。相較於安慰劑，兩治療組發生泌尿道感染的比例較高，分別為安慰劑組(1%)、ertugliflozin 5 mg 組(2.9%)、ertugliflozin 15mg (3.4%)。同樣的，各組發生症狀性低血糖之通報比例為安慰劑組 1.9%、ertugliflozin 5mg 組 3.4%以及

ertugliflozin 15mg 組 3.4%。各組發生低血糖事件紀錄(<70mg/dL)的比例分別為安慰劑組 4.3%、ertugliflozin 5 mg 組 7.2%以及 ertugliflozin 15mg 組 7.8%。

小結

對於已使用 metformin 治療劑量超過 1500 mg 血糖仍控制不佳之第二型糖尿病病人，加上 SGLT-2 抑制劑 ertugliflozin 相較於安慰劑，可改善血糖的控制也可以減少體重，但在安全上須注意生殖道感染的發生率增高。

(五)建議者提供之資料

建議者共提供三份療效相關文獻[18-20]，已於上述章節敘述，故不再贅述。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

本案申請藥品 ertugliflozin (Steglatro®)屬 SGLT2 抑制劑，此次申請建議給付之適應症為「第二型糖尿病」。根據 2018 年中華民國內分泌暨糖尿病學會所建議之臨床照護指引建議，第二型糖尿病起始治療藥品建議為 metformin，若使用 metformin 治療後仍無法理想控制血糖的病人，可考慮加入第二類不同機轉抗糖尿病藥品，如 DPP-4 抑制劑、促胰島素分泌劑、 α -glucosidase inhibitors、Thiazolidinedione、SGLT2 抑制劑等。此外，我國健保給付規定 SGLT-2 抑制劑限制使用於「已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用」。因此，本案藥品之目標病人群為已接受 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，本品可作為除 metformin 外之第二種或第三種不同機轉之抗糖尿病藥品選擇。

綜合考量臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、以及健保給付規定，本報告認為健保現行已給付之 SGLT-2 抑制劑如 dapagliflozin、empagliflozin 和 canagliflozin 與本案申請藥品具有相近治療地位可為本案之療效參考品。

(二)主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 已公布醫療科技評估報告國家：

PBAC (澳洲)：於 2018 年 3 月公告同意納入本案藥品單方(ertugliflozin 5mg, Steglatro®)以及其複方製劑(Segluromet®：ertugliflozin 2.5mg，metformin 500mg 以

及 ertugliflozin 2.5mg, metformin 1gm)用於治療經 metformin 或 sulfonylurea 治療仍控制不佳之第二型糖尿病病人。建議者亦於 2018 年 7 月重新提出申請將 ertugliflozin 15 mg (Steglatro®) 以及其高劑量複方 (Segluromet®: ertugliflozin 7.5mg, metformin 500mg 以及 ertugliflozin 7.5mg, metformin 1gm) 納入給付，經 PBAC 委員會討論後同意納入收載。

2. 尚未公布醫療科技評估報告國家：

CADTH(加拿大)、NICE(英國)以及 SMC(蘇格蘭)至 2018 年 11 月 6 日止尚未公布醫療科技評估報告，但由其網站已見本案藥品已排入議程討論。

(三) 相對療效與安全性評估

針對已接受 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，使用 ertugliflozin 的相對療效與安全性評估文獻，共納入 2 項隨機分派對照試驗文獻，分別為 Vertis SU 試驗以及 Vertis Met 試驗，兩試驗皆有亞洲人納入試驗。

Vertis SU 試驗在 metformin 背景治療下，比較加入 ertugliflozin 相較於 glimepiride 的結果顯示，於 52 週時 HbA1c 相對於基礎值之變化，ertugliflozin 相較於 glimepiride 能顯著降低 HbA1C，且 ertugliflozin 15mg 結果顯示不劣於 glimepiride。在安全性上，ertugliflozin 相較於 glimepiride 較少發生低血糖事件但較常發生黴菌性生殖器官感染。

Vertis Met 試驗在 metformin 背景治療下，比較加入 ertugliflozin 相較於安慰劑的結果顯示，於 26 週時 HbA1c 相對於基礎值之變化，ertugliflozin 相較於安慰劑有顯著較佳的 HbA1c 改善，也可以減少體重，但在安全上須注意生殖道感染的發生率增高。

(四) 醫療倫理

無系統性相關資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 11 月 13 日止查無相關報告。
PBAC (澳洲)	(1) 於 2018 年 3 月公告一份 ertugliflozin 報告。 (2) 於 2018 年 7 月公告一份 ertugliflozin 報告。
NICE (英國)	至 2018 年 11 月 13 日止查無相關報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告至 2018 年 11 月 13 日止查無相關報告，僅公布建議適應症。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者並未針對本次給付建議提出相關的成本效益評估

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) [12]

至 2018 年 11 月 13 日止，本報告於加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ,CADTH) 網站未搜尋到相關報告，但本品已排入討論議程中。

2. PBAC (澳洲) [13,14]

經搜尋澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee,

PBAC) 後於網站查獲兩份與本案藥品相關之報告。2018 年 3 月提出之報告中，PBAC 同意收載 5mg ertugliflozin (本案藥品 Steglatro[®]) 及其複方製劑

(Segluromet[®])，用於經 metformin 或磺醯尿素類 (sulfonyleureas, 縮寫為 SU) 藥物治療後仍控制不佳之第二型糖尿病患者。於 2018 年 7 月 PBAC 針對本品 15mg 提出一份報告，同意收載 15mg ertugliflozin 於 PBS 中。

2018 年 3 月所提的報告中，廠商進行最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，依據廠商提交報告中對 ertugliflozin 與 dapagliflozin 及 empagliflozin 比較之不劣性及安全性，PBAC 同意以 dapagliflozin 及 empagliflozin 為本品之比較品。廠商提出的分析中，ertugliflozin (包含單方及複方) 第一年處方量約為每年 10,000 至 50,000 單位；第六年增至每年約 50,000 至 100,000 單位。估計本品納入健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, 縮寫為 PBS) 後六年，累積的淨成本低於 1,000 萬澳幣。整體而言此財務影響估計是合理的，因本品及其比較品之療效相似，且市佔率無明顯的預期成長。然而 SGLT-2 抑制劑市場有較大的變動，故本品及其比較品的市佔率估計具有不確定性。

2018 年 7 月所提報告為次要申請案 (minor submission^b)，故未進行經濟評估；PBAC 認為本品 15mg 之療效及安全性不劣於比較品，且臨床接受度提高，故同意收載於 PBS 中。

PBAC 建議 ertugliflozin 及 ertugliflozin 合併 metformin 治療，與 dapagliflozin 或 empagliflozin 及其複方之間可互相取代。PBAC 也建議本品與其他 PBS 已收載之 SGLT-2 抑制劑相同，列入 Early Supply Rule^c 中。

3. NICE (英國) [15]

至 2018 年 11 月 13 日止，英國國家健康及卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 網站未搜尋到相關報告，NICE 預計於 2019 年 6 月公布相關報告。

^b 次要申請案針對 PBS 已收載藥品之新劑型或變更已收載藥品使用條件，不需提供經濟評估資料。[22]

^c Early supply rule 適用於需長期服用的藥物，目的為確保 PBS 藥品的可負擔性，可確保需長期服藥的患者以有限的自付額 (out-of-pocket expenses) 取得需要的藥品。[23]

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

至 2018 年 11 月 13 日止於蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, 簡稱 SMC) 網站未搜尋到相關報告, 預計於 2019 年 1 月公布報告; 目前僅公布本品之適應症。SMC 對本品建議適應症為 18 歲以上第二型糖尿病患者, 運動及飲食控制外改善血糖控制之輔助。本品可用於單一藥物治療 (monotherapy), 治療 metformin 不耐受或有禁忌症之患者; 或合併其他糖尿病藥物進行治療。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件: type 2 diabetes mellitus
Intervention	ertugliflozin
Comparator	未設限
Outcome	cost
Study design	cost effective analysis, cost utility analysis, cost benefit analysis, cost minimization analysis

依照上述之 PICOS, 透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫, 於 2018 年 11 月 12 日, 以 “type 2 diabetes mellitus”, “ertugliflozin” 及 “cost” 做為關鍵字進行搜尋, 搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述策略於資料庫進行搜尋, 並經標題、摘要閱讀後, 未搜尋到與本次申請健保給付情境相符之文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據全民健康保險醫療統計年報，2016 年門、住診合計糖尿病 (ICD-10-CM 診斷碼為 E10-E13) 患者約有 192 萬人。每十萬人口就診率為 8,185 人，其中男性就診率為每十萬人口 8,422 人，女性則為每十萬人口 7,951 人。台灣糖尿病臨床診療指引[5]中指出，2005 年至 2015 年台灣糖尿病人口數增加了 74%；依照國民營養狀況變遷調查資料，2005-2008 年男性糖尿病盛行率為 10.4%，女性為 6.6%，整體則為 8.5%；2013-2015 年男性盛行率上升至 14.5%，女性上升至 10.4%，整體上升至 12.3%。其中 65 歲以上人口盛行率最高，盛行率上升幅度也最快。

2016 年糖尿病門、住診 (包含急診) 醫療費用將近 200 億點，佔當年度整體醫療費用約 3.24%。Chen 等人的文獻[24]指出，SGLT-2 抑制劑自 2016 年 5 月納入健保給付至 2017 年 4 月，不論處方率或支出成長率皆呈現增加趨勢；SGLT-2 抑制劑納入健保，使得 DPP-4 抑制劑的使用量及支出減少，但抗糖尿病藥物的整體支出增加了 5.95%。

(二) 核價參考品之建議

經查詢 WHO ATC/DDD Index 2018 [9]，未搜尋到本案藥品 ertugliflozin 之 ATC 代碼。本品屬於 SGLT-2 抑制劑，目前已有 empagliflozin, dapagliflozin 及 canagliflozin 三種成分之 SGLT-2 抑制劑納入健保給付，且本品與納入健保之三種 SGLT-2 抑制劑適應症皆為第二型糖尿病，因此本報告認為 empagliflozin, dapagliflozin 及 canagliflozin 皆為可能的核價參考品選擇。

(三) 財務影響

根據建議者所提出之財務影響分析，預期 Steglatro[®] (以下簡稱本品) 將取代部分 SGLT-2 抑制劑之市場。本品納入健保給付後未來五年 (2019 年至 2023 年)，使用人數約為第一年 2.8 萬人至第五年 28 萬人。本品年度藥費為第一年約

3 億至第五年約為 30 億，財務影響為第一年減少健保支出約 870 萬元至第五年減少約 8,800 萬元。建議者所採用的主要假設及理由如下：

1. 臨床地位：

建議者認為本品將取代現有 SGLT-2 抑制劑之部分市場，包含已收載於健保給付內的三種 SGLT-2 抑制劑，分別為 dapagliflozin (Forxiga[®])、empagliflozin (Jardiance[®]) 及 canagliflozin (Canaglu[®])，臨床地位為取代關係。

2. 目標族群推估：

由於現行健保給付規定中 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑兩藥品的單方僅能擇一使用，建議者以 DPP-4 抑制劑年度使用人數為基礎，推估使用人數。建議者估計 DPP-4 抑制劑使用人數未來五年（2019 年至 2023 年）為第一年約 69 萬人至第五年約 98 萬人，並估計 SGLT-2 抑制劑可取代 DPP-4 抑制劑之比例約為第一年 33.9% 至第五年 72.6%^d，以此推估未來五年可能使用 SGLT-2 抑制劑之人數為第一年約 23 萬人至第五年約 71 萬人。

3. 本品使用人數：

建議者預估本品未來五年市佔率為第一年 12% 至第五年 40%，年複合成長率為 35%，並估計未來五年使用本品人數為第一年約 2.8 萬人至第五年約 28 萬人。

4. 新情境年度藥費：

建議者參考仿單建議劑量，以每日服用一粒計算藥費，並根據建議給付價格，推估本品納入健保後未來五年之年度藥費約為第一年 3 億元至第五年約為 30 億元，新情境^e年度藥費約為第一年 25.6 億至第五年約 77 億。

5. 原情境年度藥費：

建議者分別以 dapagliflozin (Forxiga[®])、empagliflozin (Jardiance[®]) 及 canagliflozin (Canaglu[®]) 之仿單建議用量及藥品資料管理顧問公司之 2018 年市佔率資料，計算現有 SGLT-2 抑制劑之加權平均單位成本；目前已納入健保給付之 SGLT-2 抑制劑之仿單建議用量皆為每日一粒，估算每人每年平

^d 建議者參考醫藥品查驗中心於 2016 年提出之 Canaglu[®] 醫療科技評估報告[25]，假設 SGLT-2 抑制劑納入健保後，糖尿病患者使用 SGLT-2 抑制劑治療比例趨勢與 DPP-4 抑制劑初納入健保相同，並估計 2018 年至 2022 年 SGLT-2 取代 DPP-4 比例為第一年 28% 至第五年 60%。建議者以此為基礎，推估 2019 年至 2023 年 SGLT-2 取代 DPP-4 之比例為第一年 33.9% 至第五年 72.6%。

^e 新情境為包含本品在內的所有的 SGLT-2 抑制劑。

均藥費約 1.1 萬元，並估計原情境^f年度藥費約為第一年 25.7 億至第五年約 78 億元。

6. 財務影響：

建議者假設本品納入健保後未來五年，在扣除可取代的藥品費用後，財務影響為第一年減少健保支出約 870 萬元至第五年減少約 8,800 萬元。

7. 敏感度分析：

建議者假設若本品市佔率增加 5%，未來五年本品在 SGLT-2 市場之市佔率為第一年 17%至第五年 45%，財務影響約為第一年減少 1,200 萬元至第五年減少 9,900 萬元；若本品市佔率減少 5%，未來五年本品在 SGLT-2 市場之市佔率為第一年 7%至第五年 35%，財務影響約為第一年減少健保支出約 510 萬元至第五年減少 7,700 萬元。建議者指出因本品建議給付價格未高於其他已納入健保給付之 SGLT-2 抑制劑，因此敏感度分析中進行低推估或高推估，皆不會增加額外的健保財務支出。

本報告認為建議者財務影響分析架構清楚，且有說明參數推估之參考依據，然仍有部分參數具有討論空間，本報告對建議者財務影響分析之評論如下：

1. 臨床地位：

SGLT-2 抑制劑用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人；SGLT-2 抑制劑的臨床地位同促胰島素分泌劑（sulfonylurea/Glinide）、 α -葡萄糖苷酶抑制劑（ α -glucosidase inhibitors, AGI）、Thiazolidinedione (TZD)、DPP-4 抑制劑等作為使用 metformin 單一治療未達控制目標後的治療藥品[5]，故本品臨床地位為取代上述藥品的部分市場。然而本品為 SGLT-2 抑制劑的一種，目前已有 dapagliflozin (Forxiga[®])、empagliflozin (Jardiance[®]) 及 canagliflozin (Canaglu[®]) 三種 SGLT-2 抑制劑納入健保給付，且不同糖尿病藥物可併用，故本報告認為建議者假設本品臨床地位主要為取代現有 SGLT-2 抑制劑之部分市場應屬合理。

2. 目標族群推估：

因 SGLT-2 抑制劑納入給付時間尚短，使用量仍不穩定，所以本報告認為建議者以 DPP-4 抑制劑使用人數及取代率推估 SGLT-2 抑制劑可能使用人數之做法應屬合理，然而建議者之資料未更新至最新年度。本報告參考健保署公

^f 原情境為不包含本品在內的所有的 SGLT-2 抑制劑。

布之 2013 年至 2017 年藥品使用量分析，以 DPP-4 抑制劑各年度醫令申報數量，除以各藥品使用天數及 DDD (defined daily dose)，計算 DPP-4 抑制劑各年度使用人數，並參考建議者估計之取代率，推估未來五年 (2019 年至 2023 年) SGLT-2 抑制劑治療人數約為第一年 21.5 萬人至第五年 63 萬人。

3. 本品使用人數及年度藥費：

建議者估計本品納入健保後未來五年，市佔率為第一年 12% 至第五年 40%，以此估計未來五年使用本品人數約為第一年 2.6 萬人至第五年 25 萬人。本品年度藥費約為第一年 2.8 億至第五年 27 億元。

4. 財務影響：

建議者依藥品資料管理顧問公司之 2018 年現有 SGLT-2 抑制劑之市佔率，計算 SGLT-2 抑制劑之加權平均年單位成本，並計算被取代藥品年度藥費；然而不同 SGLT-2 抑制劑藥品市佔率每年皆有變動，且各藥品價格不完全相同，以固定成本計算本品納入健保後未來五年財務影響，不易反映市佔率對各年度藥費之影響。本報告以 SGLT-2 抑制劑個別市佔率及價格進行新情境與原情境[§]的財務影響評估，推估本品納入健保後未來五年，財務影響為第一年減少健保支出約 810 萬元至第五年減少約 7,300 萬元。

5. 敏感度分析：

本品納入健保後，對現有 SGLT-2 抑制劑的市佔率影響具有不確定性；本報告參考建議者做法，調整市佔率進行敏感度分析。假設本品市佔率增加 5%，未來五年本品在 SGLT-2 市場之市佔率為第一年 17% 至第五年 45%，財務影響約為第一年減少健保支出 1,150 萬元至第五年減少 8,100 萬元；若本品市佔率減少 5%，未來五年本品在 SGLT-2 市場之市佔率為第一年 7% 至第五年 35%，財務影響約為第一年減少健保支出 480 萬元至第五年減少 6,400 萬元。

綜上所述，本報告認為建議者財務影響分析架構清楚，且有說明參數推估之參考依據，然而有部分資料未更新，且以固定成本計算藥費，不易反映市佔率變動之影響；本報告重新進行估算後，本品納入健保給付後未來五年，使用人數約為第一年 2.6 萬人至第五年 25 萬人，年度總藥費為第一年約 2.8 億至第五年 27 億元，財務影響約為第一年減少健保支出 810 萬元至第五年減少約 7,300 萬元。考慮糖尿病藥物併用情形複雜，易造成財務影響分析之不確定性，本報告僅考慮單方藥品間相互取代之情境，並未將複方製劑或與其他藥品併用情形納入財務分析中。

[§] 此處的情境設定與建議者相同。

七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估報告對 ertugliflozin 之給付建議如下：
 - (1) 加拿大 CADTH 至 2018 年 11 月 13 日止查無 ertugliflozin 之相關報告，但已將本品列入議程。
 - (2) 澳洲 PBAC 於 2018 年 3 月提出的報告同意收載 5mg ertugliflozin 於治療經 metformin 或 sulfonylurea 藥物治療後仍血糖控制不佳之第二型糖尿病患者。並於 2018 年 7 月同意收載 15mg ertugliflozin。
 - (3) 英國 NICE 至 2018 年 11 月 13 日止查無 ertugliflozin 之相關報告，預計於 2019 年 6 月公布報告。
 - (4) 蘇格蘭 SMC 至 2018 年 11 月 13 日止查無 ertugliflozin 之相關報告，僅公布本品建議適應症；預計於 2019 年 1 月公布報告。
2. 建議者財務影響分析架構清楚，且有說明參數推估之參考依據，然而有部分資料未更新，且以固定成本計算藥費，不易反映市佔率變動之影響；本報告調整部分參數後進行重新估算，估計本品納入健保後未來五年，使用人數約為 21.5 萬人至第五年 63 萬人，財務影響約為第一年減少健保支出 810 萬元至第五年減少約 7,300 萬元。本報告進行敏感度分析，若本品市佔率上升 5%，則財務影響為第一年減少健保支出約 1,150 萬元至第五年減少 8,100 萬元；若本品市佔率下降 5%，則財務影響為第一年減少健保支出約 480 萬元至第五年減少 6,400 萬元。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署. 糖尿病防治手冊-醫事人員參考版本. 衛生福利部國民健康署. Published 2017. Accessed Nov. 06, 2018.
2. Federation ID. Diabetes Atlas 8th. edition. In. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>: International Diabetes Federation; 2017.
3. 衛生福利部統計處. 民國 106 年死因統計年報電子書. 衛生福利部統計處. Published 2018. Accessed Nov. 06, 2018.
4. 衛生福利部國民健康署. 糖尿病. 衛生福利部國民健康署. Published 2018. Accessed Nov.06, 2018.
5. 社團法人中華民國糖尿病學會. 2018 糖尿病臨床照護指引. In. <https://chunting.me/wp-content/uploads/2018/03/2018%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E8%87%A8%E5%BA%8A%E7%85%A7%E8%AD%B7%E6%8C%87%E5%BC%95.pdf>: 社團法人中華民國糖尿病學會; 2018.
6. Association AD. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. 2018.
7. 楊純宜; 郝張鄭奚潘吳周潘王. 2018 年美國糖尿病學會針對糖尿病血糖藥物之標準治療建議. 內科學誌 2018; 29: 92-106.
8. Pfizer. 穩適妥®. Published 2018. Accessed Nov. 06, 2018.
9. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index. Published 2018. Accessed Nov. 06, 2018.
10. Methodology WCCfDS. New ATC. Published 2018. Accessed Nov.06, 2018.
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. Published 2018. Accessed Nov.02, 2018.
12. CADTH. Ertugliflozin. CADTH. Published 2018. Accessed Nov.01, 2018.
13. PBAC. Ertugliflozin: Tablet containing 5 mg ertugliflozin, Tablet containing 15 mg ertugliflozin; Steglatro® ERTUGLIFLOZIN with METFORMIN, Tablet containing 2.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride, Tablet containing 2.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride, Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride, Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride, Segluromet® . PBAC. Published 2018. Accessed Nov.01, 2018.
14. PBAC. ERTUGLIFLOZIN Tablet containing 15 mg ertugliflozin, Steglatro® ; ERTUGLIFLOZIN with METFORMIN Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride, Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride, Segluromet® , Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd. . PBAC. Published 2018. Accessed Nov.06, 2018.

15. NICE. ertugliflozin. NICE. Published 2018. Accessed Nov. 06, 2018.
16. SMC. ertugliflozin (Steglatro). SMC. Published 2018. Accessed Nov. 06, 2018.
17. Wang Z, Sun J, Han R, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(1): 113-120.
18. Hollander P, Liu J, Hill J, et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2018; 9(1): 193-207.
19. Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(3): 520-529.
20. Terra SG, Focht K, Davies M, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017; 19(5): 721-728.
21. Miller S, Krumins T, Zhou H, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2018; 9(1): 253-268.
22. 中央健康保險署. 國際藥價政策與管理制度讀書會會議資料(101 年 9 月至 102 年 4 月)
https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/23978_1_1020715%E5%9C%8B%E9%9A%9B%E8%97%A5%E5%83%B9%E6%94%BF%E7%AD%96%E8%88%87%E7%AE%A1%E7%90%86%E5%88%B6%E5%BA%A6%E8%AE%80%E6%9B%B8%E6%9C%83%E6%9C%83%E8%AD%B0%E8%B3%87%E6%96%99.pdf
23. Safety Net early supply rule - Pharmaceutical Benefits Scheme - Safety Net early supply rule
<http://www.pbs.gov.au/browse/safety-net>
24. Chen, H.Y., et al., Replacement Effects and Budget Impacts of Insurance Coverage for Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Oral Antidiabetic Drug Utilization. *Clin Drug Investig*, 2018.
25. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 可拿糖膜衣錠 100 毫

(Canaglu Tablets 100mg) 醫療科技評估報告

<http://nihta.cde.org.tw/ReadFile/?p=Assess&n=32affd2-4db4-4952-ac3e-766d6074aa22.pdf>

附錄一、全民健康保險藥品給付規定-107 年版

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

1. 藥品種類(105/5/1)

- (1) 胰島素：各廠牌短、中、長效、速效或預混型胰島素。
- (2) Biguanides：如 metformin。
- (3) Sulfonylureas(SU)：如 chlorpropamide、glipizide、glimepiride 等。
- (4) Meglitinide：如 repaglinide、nateglinide 等。
- (5) α -glucosidase inhibitor：如 acarbose、miglitol 等。
- (6) Thiazolidinediones(TZD)：如 rosiglitazone、pioglitazone 等。
- (7) DPP-4 抑制劑：如 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin、linagliptin 等。
- (8) GLP-1 受體促效劑：如 exenatide、liraglutide 等。
- (9) SGLT-2 抑制劑：如 empagliflozin、dapagliflozin 等。
- (10) 各降血糖成分之口服複方製劑。

2. 使用條件：(105/5/1)

- (1) 原則上第二型糖尿病治療應優先使用 metformin，或考慮早期開始使用胰島素。除有過敏、禁忌症、不能耐受或仍無法理想控制血糖的情形下，可使用其他類口服降血糖藥物。
- (2) TZD 製劑、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑、以及含該3類成分之複方製劑，限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用。
- (3) 第二型糖尿病病人倘於使用三種口服降血糖藥物治療仍無法理想控制血糖者，宜考慮給予胰島素治療。
- (4) 特約醫療院所應加強衛教第二型糖尿病病人，鼓勵健康生活型態的飲食和運動，如控制肥胖、限制熱量攝取等措施。
- (5) 第二型糖尿病病人使用之口服降血糖藥物成分，以最多四種(含四種)為限。備註：本規定生效前已使用超過四種口服降血糖藥物成分之病人，得繼續使用原藥物至醫師更新其處方內容。

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.GLP-1受體促效劑(105/8/1、107/4/1)

5.1.3.1 Exenatide(如Byetta)(100/5/1、107/4/1)

- 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、SGLT-2抑制劑等藥物併用。

5.1.3.2 Liraglutide (如 Victoza)、dulaglutide(如 Trulicity)、lixisenatide (如 Lyxumia)(101/10/1、105/5/1、105/8/1、107/4/1、107/7/1)

- 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.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。
- 3.本藥品不得與DPP-4抑制劑、SGLT-2抑制劑併用。

5.1.4.vildagliptin(100/8/1)

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

5.1.5.SGLT-2抑制劑及其複方：

- 1.Dapagliflozin (如Forxiga)、empagliflozin (如Jardiance)、canagliflozin (如 Canaglu) (105/5/1、107/3/1)
每日最多處方1粒。
- 2.Empagliflozin/metformin 複方(如Jardiance Duo)(107/3/1)
每日最多處方2粒。
- 3.Dapagliflozin及metformin 複方(如Xigduo XR)(107/3/1)
每日最多處方1粒。

附錄二、療效文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2018.11.12	#1	("5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-hydroxymethyl-6,8-dioxabicyclo(3.2.1)octane-2,3,4-triol"[Supplementary Concept] OR "5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-hydroxymethyl-6,8-dioxabicyclo(3.2.1)octane-2,3,4-triol"[All Fields] OR "ertugliflozin"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("type"[All Fields] AND "ii"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "type ii diabetes mellitus"[All Fields])	34
		#2	#1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	5
		#3	#1 AND (systematic[sb])AND (meta-analysis)	2
		#4	selected	4
Embase	2018.11.12	#1	('ertugliflozin'/exp OR ertugliflozin) AND ('type ii diabetes mellitus' OR (type AND ii AND ('diabetes'/exp OR diabetes) AND mellitus))	6
		#2	#1 AND ('randomized controlled trial'/de)	1
		#4	selected	1
Cochrane Library	2018.11.12	#1	Ertugliflozin AND type II diabetes mellitus	58
		#2	#1 AND Cochrane Review	0
		#3	#1 AND technology assessment	0
		#4	selected	0

附錄三、臨床試驗資訊與結果

表一、臨床試驗設計與病人資訊比較

作者 年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納病人 總數	試驗組治療	實際治療 /收納	納入	排除
Hollander 2017 (Vertis SU) [18]	隨機分派、雙盲 設計、不劣性樞 紐試驗。納入 16 國(阿根廷、加拿 大、捷克、匈牙 利、南韓、立陶 宛、墨西哥、菲 律賓、波蘭、羅 馬尼亞、俄羅 斯、斯洛伐克、 南非、台灣、烏 克蘭、美國)之 232 中心		1325 (亞洲人 n=239)	Ertugliflozin 5 mg qd		
		Ertugliflozin 15 mg qd		441		
		Glimepiride (titrated from 1 mg up to 6-8 mg)		437		
Rosenstock 2017 (Vertis Met) [19]	隨機分派、雙盲 設計為期 26 週、	621 (亞洲人 n=100)	安慰劑	209	成人(≥18 歲)，因使用 metformin 單一藥物 (≥1,500mg/日，連續≥8 週)	第一型糖尿病、酮酸中毒、腎絲球濾 過率<55 ml/min/1.73m ² 、血中肌酸酐 ≥115μmol/L(1.3mg/dL；男)或
			Ertugliflozin 5 mg qd	207		
			Ertugliflozin 15 mg qd	205		

多中心、延長至78週此為26週追蹤結果	Ertugliflozin 5 mg 加 Stagliptin100 mg qd (以下簡稱 E5/S100 組)	98	治療無法達到適當 HbA1c 控制效果(HbA1c 介於 7%與 10.5%之間)之第二型糖尿病病人，在隨機分配研究對象前，不論是使用 metformin $\geq 1500\text{mg/d}$ 大於或是小於 8 週(HbA1c 7.0-10.5%)，或是使用 metformin $\leq 1500\text{mg/d}$ 且小於 8 週(HbA1c 7.0-11.0%)，亦或是 metformin 加上其他單種口服降血糖藥物 (HbA1c 6.5 -9.5%)，皆先進入一個為期 2 週的單盲安慰劑導入期，之後隨機將病人以 1:1:1 分配到三組。	$\geq 106\mu\text{mol/L}$ (1.2mg/dL；女)、曾記錄骨質疏鬆 BMD T-score 小於-2.5、或曾接受過任何可能影響骨質密度之治療、使用其他 AHA 或治療骨質疏鬆藥物。
	Ertugliflozin 15 mg 加 Stagliptin100 mg qd (以下簡稱 E15/S100 組)	96		

表二、研究結果療效之比較資訊

作者 年代	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	不良事件及 發生率
Hollander 2017 (Vertis SU) [18]	52 週追蹤結果顯示，相較於基礎值，所有的病人皆明顯降低 HbA1c 值。Glimepiride 在 12 周時即顯示比其他 ertugliflozin 劑量呈現較高的 HbA1c 降低幅度，在 18-26 周達到最低點，之後慢慢攀升，平均 glimepiride 劑量為 3 mg。三組治療從基礎值至 52 周之 least squares (LS) mean HbA1c 變化為 ertugliflozin 15 mg 組- 7.0 (- 7.9, - 6.0)、ertugliflozin 5 mg 組- 6.1 (- 7.1, - 5.1)以及	在 52 周三組達到體重 LS mean changes (95% CI) 的改變為 ertugliflozin 15mg 組 - 3.4 kg (- 3.7, - 3.0)、ertugliflozin 5 mg - 3.0 kg (- 3.3, - 2.6)以及 glimepiride 0.9 kg (0.6, 1.3)。而兩組 ertugliflozin 相較於 glimepiride 之體重 LS mean differences (95% CI) 分別為 ertugliflozin 15mg 組 - 4.3 kg (- 4.8, - 3.8) 以及 ertugliflozin 5 mg 組 - 3.9 kg (- 4.4, - 3.4)(相較於 glimepiride，	嚴重不良事件通報，如肺炎(ertugliflozin 5mg 組， n=2； glimepiride 組 n=1)以及腦血管疾病(ertugliflozin 5mg 組， n=2； glimepiride 組 n=1)。三組治療因不良事件而退出試驗比例接近(ertugliflozin 15mg 組 5.7%、ertugliflozin 5mg 組 4.0%以及 glimepiride 組 3.9%)。共 7 位病人死亡(ertugliflozin 15mg 組 1 位、ertugliflozin 5mg 組 5 為以及 glimepiride 組 1 位)，經判讀結

	<p>glimepiride 組 - 8.1(- 9.0, - 7.1) mmol/mol，而各組之 95%信賴區間分別為(- 0.6% [- 0.7, - 0.5]、- 0.6% [- 0.6, - 0.5]以及 - 0.7% [- 0.8,- 0.7])。而 ertugliflozin 15mg 組相較於 glimepiride 組之 LS mean difference (95% CI)為 1.1 mmol/mol (- 0.2, 2.5) (0.1%[- 0.0, 0.2])；達到不劣性標準。而 ertugliflozin 5 mg 組相較於 glimepiride 組之 LS mean difference(95%CI)則為 2.0 mmol/mol (0.6, 3.3) (0.2% [0.1, 0.3])；並未達到不劣性標準。然而依計畫書群體所進行之敏感度分析上，兩組 ertugliflozin 相較於 glimepiride 組皆達到不劣性結果(LS mean difference from glimepiride: 1.28 mmol/mol [- 0.09, 2.65], [0.12% (- 0.01, 0.24)], 和 1.84 mmol/mol [0.45, 3.22] [0.17% (0.04, 0.29)]。在 52 週追蹤結果亦顯示，三組達到 HbA1c <53 mmol/mol(7.0%)比例分別為 ertugliflozin 15mg 組 38%、ertugliflozin 5 mg 組 34.4%以及 glimepiride 組 43.5%。研究中呈現所有之 p 值僅為描述性結果，並非統計上宣稱結果。</p>	<p>p<0.001)。 而 ertugliflozin 相較於 glimepiride 於收縮壓之改變 (LS mean changes)為 ertugliflozin 15mg 組 - 4.8 mmHg (- 6.3, - 3.2)以及 ertugliflozin 5mg 組 - 3.2 mmHg (- 4.7, - 1.7)(p<0.001)。 而其他指數變化如空腹血糖值之變化則顯示 ertugliflozin15mg 組相較於 glimepiride 組出現明顯下降，而反觀 ertugliflozin 5 mg 組則與 glimepiride 組下降比例相似。同樣，兩組 ertugliflozin 組達到 HbA1c 降至少 5.52mmol/mol (0.5%)病人比例皆大於 glimepiride 組病人，且未合併低血或體重上升之不良事件。三組治療僅少數病人需要低血糖救援治療，病人比例分別為 ertugliflozin 15mg 3.6%、ertugliflozin 5 mg 5.6%以及 glimepiride 組 3.2%。</p>	<p>果認為與試驗用藥無關聯性。 低血糖事件在 ertugliflozin 治療組比例較低，各組嚴重低血糖事件通報為 ertugliflozin 15mg 組 1 位(0.2%)、ertugliflozin 5 mg 組 1 位(0.2%)以及 glimepiride 組 10 位(2.3%)。但兩組 ertugliflozin(2.1 至 10.0%)相較於 glimepiride(0 至 1.4%)發生黴菌性生殖器官感染比例較高。三組治療皆至少通報過一次腎絲球過濾率降低>30%之情形，分別為 ertugliflozin 15mg 組 4.7%、ertugliflozin 5 mg 組 3.7%以及 glimepiride 組 4.9%。而較少比例發生腎絲球過濾率降低>50%，三組比例分別為 1.6%、0.7%以及 0.5%。1 位病人因感染而出現糖尿病酮酸中毒，中斷試驗用藥，且治療感染後即改善。</p>
<p>Rosenstock 2017 (Vertis Met) [19]</p>	<p>3 組於 26 週相較於基礎值之 HbA1c 指數之 LS mean (95% CI)變化為安慰劑組 0.0 (-0.2, 0.1)、ertugliflozin 5mg 組 - 0.7 (-0.8, -0.6)、ertugliflozin 15mg 組 - 0.9 (-1.0, -0.8)。而 ertugliflozin 5 mg 對照安慰劑之 LS mean 差異為 - 0.7 (-0.9, -0.5)；ertugliflozin 15mg 組對照安慰劑之 LS mean 差異為 - 0.9 (-1.0, -0.7)；兩結果之 p 值皆為 p<0.001。Ertugliflozin 治療組達到</p>	<p>26 週追蹤結果顯示，治療組(無論是 ertugliflozin 5mg 組或是 ertugliflozin 15mg 組)相較於安慰劑組，可明顯降低空腹血糖值 (-1.4mmol/L 以及 -2.1 mmol/L)。同時對於體重的變化，治療組亦優於安慰劑組 ((-1.7kg 以及 -1.6kg)；以及於降低血壓上治療組效果優於安慰劑組。</p>	<p>三組中斷治療比例為 9.1%(安慰劑組)、2.9% (ertugliflozin 5 mg 組)、7.3% (ertugliflozin 15mg 組)。追蹤至 26 週並未通報糖尿病酮酸中毒或死亡案例。相較於安慰劑，兩治療組發生泌尿道感染的比例較高，分別為安慰劑組(1%)、ertugliflozin 5 mg 組(2.9%)、ertugliflozin 15mg (3.4%)。同樣的，各組發生低血糖合併症狀之通報比例</p>

	HbA1c 指數<0.7%比例為 ertugliflozin 5 mg 組 (35%)、ertugliflozin 15mg 組(40%)以及安慰劑組 (16%)。		為安慰劑組 1.9%、ertugliflozin 5mg 組 3.4% 以及 ertugliflozin 15mg 組 3.4%。各組紀錄低血糖事件(<70mg/dL)合併症狀與否比例分別為安慰劑組 4.3%、ertugliflozin 5 mg 組 7.2% 以及 ertugliflozin 15mg 組 7.8%。
--	--	--	--

附錄四、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Embase	2018/11/13	#1 type 2 diabetes mellitus #2 ertugliflozin #3 cost OR cost analysis #4 #1 AND #2 AND #3	276,131 212 367,432 2
Pubmed	2018/11/13	#1 type 2 diabetes mellitus [MeSH Terms] #2 ertugliflozin #3 "economics" OR "economics"[All Fields] OR "cost" [All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs" [All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] #4 #1 AND #2 AND #3	117,970 44 780,801 1
Cochrane Library	2018/11/13	#1 "type 2 diabetes mellitus" OR " type 2 diabetes" #2 ertugliflozin #3 cost analysis #4 #1 AND #2 AND #3	37,713 62 16,331 0