

異位寧 (Visanne)

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	Visanne 2mg tablet 2 mg tablet	成分	dienogest
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	每錠含量為 2 mg dienogest 之錠劑		
主管機關許可適應症	治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛		
建議健保給付之適應症內容	治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日口服 1 次，每次 1 錠		
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：基於與本品具直接比較試驗及經由我國之核可適應症與健保給付規定，與本品具有相近適應症者並已納入健保給付之藥品，本報告建議 leuprorelin 及 norethindrone 皆為可能的參考品。
- 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）：

1. 相對療效

在兩個隨機對照試驗中，對於有子宮內膜異位症的病人在骨盆腔疼痛的減少情形，dienogest 較安慰劑佳 (study A32473)，並且不劣於 leuprolide (study AU19)。在為期 24 週的開放性不劣性試驗 (study AU19)，結果指出，本品與 leuprolide 相比，在 VAS 量表所測量的疼痛治療差異為 -1.5 (dienogest: -47.5, leuprolide acetate: -46.0)。

2. 安全性

在 Study AU19 中，dienogest 發生的嚴重不良事件率較 leuprolide 高，分別為 4.2% 及 0.8%；不良事件方面（此部分為參考 CADTH 評估報告內容），dienogest 及 leuprolide 的比率分別為 68% 及 74%。

四、 醫療倫理：本案無特殊之醫療倫理考量。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效用分析可供參考。

六、 財務衝擊：

本報告依建議者對於目標族群之定義，重新估算目標族群人數，並重新定義比較品，其他數據則依建議者所提供進行分析，估算若本品納入健保給付，未來 5 年之使用人數，第 1 年約 7,700 人至第 5 年約 1 萬 1,000 人；藥費支出第 1 年約 1 億 5,882 萬至第 5 年約 2 億 1,592 萬元；而各年度財務影響第 1 年約 2,921 萬至第 5 年約 3,971 萬元。然目前臨床上針對子宮內膜異位症有其他自費藥物及臨床上不同的使用情形，因此本報告估算之財務影響具有不確定性。

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
商品名	異位寧 Visanne	柳菩林皮下注射劑 Leuplin Depot S.C. injection	惠婦錠 Villfull Tablets
主成分/含量	Dienogest / 2 mg tablet	Leuprorelin / 3.75 mg, 11.25 mg	Norethindrone / 5 mg
劑型/包裝	鋁箔盒裝	每組注射器含 3.75 毫克注射粉劑之玻璃注射針筒、1 毫升溶劑及含安全裝置之注射針。 每組注射器含 11.25 毫克注射粉劑之玻璃注射針筒、1 毫升溶劑及含安全裝置之注射針。	4-1000 錠瓶裝
WHO/ATC 碼	G03DB08	L02AE02	G03AC01 G03DC02
主管機關許可適應症	治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛	前列腺癌舒解治療，子宮內膜異位，中樞性早熟症，因子宮肌瘤引起之	停經、月經週期異常、卵巢機能不全症、黃體機能不全引起之不孕症、機能性子宮出血、月經週期之

		經血過多及貧血而預計進行手術切除者，停經前乳癌。用於晚期前列腺癌紓解治療，以及與放射治療併用於高風險的局部和局部晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌治療。	變更、子宮內膜異位。
健保給付條件	擬訂中	<p>使用於子宮內膜異位症病例需經事前審核核准後依下列規範使用：</p> <p>I. 經客觀診斷之第二期(含)以上子宮內膜異位症 (AFS 修訂之評分標準(以下簡稱 rAFS)，需附手術紀錄及病理報告證明)；且符合下列各項條件之一者，需經事前審核核准後使用 GnRH analogue。</p> <p>i. 肝機能不全(ALT 或 AST 大於正常值三倍)、腎功能不全(creatinine > 2 mg %)、鬱血性心臟病，不適用各種荷爾蒙藥物治療者。</p> <p>ii. 曾使用各種荷爾蒙藥物治療，引起藥物過敏或不可逆之藥物不良反應者。</p> <p>II. 前項藥物治療以連續六個月為上限。</p>	-
健保給付價	擬訂中	4,230 / 針	1.39 / tablet (5mg)
仿單建議劑量與用法	每日一錠，持續不間斷，建議於每天同一時間服藥。無論陰道	通常每 4 週皮下注射 leuprorelin acetate 3.75mg 一次，在月經	由月經週期第 5 天起，每天服用 2 片，如有些微出血現象，

	是否出血，均必須持續服藥。當服完一份包裝的藥物後，應開始服用下一份藥物，不可中斷 ^註 。 註：廠商提供之藥品仿單草本。	開始的第 1~5 天打第一針，建議治療期為 6 個月。	則劑量需提高到每天 4-5 片，治療期間為 4-6 個月。
療程	持續使用	建議治療期為 6 個月	治療期間為 4-6 個月
每療程 花費	擬訂中	每個療程約 25,380 元	每個療程約 311.4-500.4 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：			相似適應症，已納入健保。
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）	民國 101 年 4 月 19 日，加拿大藥物專家委員會建議收載 dienogest，限於已使用過價格較低的荷爾蒙治療無效或無法使用的病人。
PBAC（澳洲）	至民國 106 年 2 月 9 日止查無資料。
NICE（英國）	至民國 106 年 2 月 9 日止查無資料。

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。

【異位寧 2 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 106 年 3 月 8 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

子宮內膜異位症(endometriosis)是由於子宮內膜組織出現在子宮腔以外的地方，並引發慢性發炎反應[1-3]，是一雌激素依賴型疾病(estrogen-dependent disorder)[3]，生育年齡婦女的盛行率為 2 至 10%[1]。子宮內膜異位症的成因與機轉至今仍未明瞭，目前廣泛採用的原因為月經期剝落的子宮內膜逆流、腹腔內皮表層發生腹膜變性(coelomic metaplasia)、經由血液淋巴系統運送，或自體免疫異常等。主要症狀為不孕及慢性骨盆腔疼痛，一般也有痛經、性交痛、大量經期出血、非經期骨盆腔疼痛、排卵時疼痛、排便困難(dyschezia)、排尿困難(dysuria)以及長期疲倦等症狀。這種骨盆腔-腹部疼痛與不孕的特徵有時會與其他疾病重疊，例如有些骨盆腔疼痛的女性並沒有子宮內膜異位症的診斷，或是在診斷前可能就從相似的治療中獲得助益[3]。因為慢性骨盆腔疼痛而進行腹腔鏡檢查的女性，約 3 分之 1 有子宮內膜異位症[2]。子宮內膜異位症的症狀造成相當大的疾病負擔，並會因為經濟與個人生產力的減少而增加大量社會成本[3]。

目前診斷子宮內膜異位症的黃金標準仍為腹腔鏡檢查病灶，若有組織型態確認更佳。子宮內膜異位症經由腹腔鏡檢查可依據修訂的美國生殖醫學學會評分系

統(revised American Society for Reproductive Medicine, rASRM)進行分期，依其腹腔鏡下的外觀將疾病客觀的分為輕微(minimal，第一期)、輕度(mild，第二期)、中度(moderate，第三期)或重度(severe，第四期)，但疾病的分期/程度，與症狀、生殖結果及復發風險可能不相關[3]。

雖然許多女性有骨盆腔疼痛症狀，並且高度懷疑為子宮內膜異位症，但在腹腔鏡確診前即開始使用止痛劑及荷爾蒙治療，部分原因可能為腹腔鏡手術為侵入性過程以及荷爾蒙避孕藥的開立容易[1]。而在已由腹腔鏡確診為子宮內膜異位症的情境下，相關疼痛治療指引如下：

1. 歐洲生殖醫學會(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 2014 年的子宮內膜異位症處置指引，指出子宮內膜異位症相關疼痛症狀治療，如賀爾蒙避孕藥、黃體素^a(progestagens 及 anti-progestagens)、性腺激素釋放素促進劑(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)及芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor)，都已在臨床上使用，並無壓倒性的證據支持某一種治療比其他種類更佳，任何治療決定都應個人化，建議臨床醫師在選擇荷爾蒙治療時考量病人偏好、副作用、療效、費用及可行性等因素[1]。
2. 加拿大婦產科醫生學會(Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC)、子宮內膜異位症處置共識^b，以及一篇於 2014 年發表之回顧性文獻，皆建議口服避孕藥與黃體素(口服、肌肉注射或皮下注射劑型)可作為第一線用藥[2-4]，其中口服避孕藥的療效證據雖然有限，但基於懷孕期間疾病的臨床改善，被視為子宮內膜異位症相關骨盆腔疼痛的第一線治療[2]；GnRH-a 則被建議作為第二線用藥，由於有骨質流失及低雌激素症狀(hypoestrogenic symptoms)的副作用，需要常規使用荷爾蒙補充治療(hormone add-back therapy)；danazol、gestrinone、止痛劑及非類固醇抗發炎藥物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)則各有不同的建議治療地位，分述如下：

(1) Danazol

此成分為合成 17 α -乙炔睾固酮的衍生物 (synthetic androgen derivative of 17 α -ethinyltestosterone)，其多面向的作用導致低雌激素-高雄性素狀態(hypoestrogenic-hyperandrogenic state)，由於高雄性素會導致如體重增加、痤瘡、多毛症等症狀，許多病人遵醫囑性差或無法忍受長期使用[4]，另外亦有血栓生成等副作用，在回顧性文獻中建議作為第二線治療，在其他治療無效時使用[2]。

(2) Gestrinone

此成份為為一合成之類固醇荷爾蒙(synthetic trienic 19-norsteroid)，具有抗雌激素、抗黃體素以及雄性素作用，但其高程度的雄性素作用致使用受限。

^a Progestagens 包括 medroxyprogesterone acetate (oral or depot), dienogest, norethisterone acetate 或 danazol；anti-progestagens 則包括 gestrinone。

^b 共 34 個組織的 56 位代表參與世界子宮內膜異位症學會(World Endometriosis Society, WES)的子宮內膜異位症處置共識會議，於 2011 年 9 月召開[3]。

另亦有如血栓生成的副作用，在回顧性文獻中與 danazol 同樣被建議作為第二線治療[2]。

(3) NSAIDs 或止痛劑

SOGC 建議在等待解決子宮內膜異位症症狀的藥品或手術治療時，可依臨床判斷給予止痛劑，範圍從 NSAIDs 至鴉片類藥物(opioids)[4]。但在子宮內膜異位症處置共識則認為 NSAIDs 或其他止痛劑為耐受性良好、便宜且容易取得的選擇，應被視為第一線治療[3]。而在回顧性文獻則建議 NSAIDs 因為有消化性潰瘍及心血管疾病風險，應當其他治療無效時再給予，被視為第二線治療[2]。

(4) Levonorgestrel 子宮內投藥系統 (levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUD)

台灣婦產科醫學會編制的子宮內投藥系統臨床指引指出 LNG-IUD 在我國核准用於預防雌激素補充治療引起的子宮內膜增生，但臨床上亦用於改善子宮內膜異位症或慢性骨盆腔疼痛。適合安裝的對象為接受荷爾蒙治療而需併用黃體素以預防子宮內膜增生之女性[5]。

本案藥品 dienogest 為第四代黃體素，是 19-nortestosterone 的衍生物，其作用機轉為抑制促性腺激素的分泌，減少內源性雌激素的產生，持續給予會造成低雌激素、高黃體素的內分泌環境，進而導致子宮內膜蛻膜化(decidualization)，並使子宮內膜異位症病灶萎縮[6]，並具有抗雄性激素的活性使得血脂與醣類代謝變化減至最小[2]，經由隨機分派對照試驗(randomized controlled trial, RCT)結果認為 dienogest 的最佳劑量為每日 2 mg[7, 8]。2016 年 7 月的台灣子宮內膜異位症學會國際研討會中提供韓國 dienogest 治療經驗：一短期臨床試驗納入 600 位病人，67% 於術後開始使用 dienogest。約 91% 確診為子宮內膜異位症，dienogest 停藥比率為 14%，停藥病人平均用藥 3.5 個月，主因為出血(21%)。有重度骨盆腔疼痛的病人使用 dienogest 治療後明顯較治療前減少。與西方國家相比，發現韓國的用藥 90 天月經出血模式有相當大的差異，推測可能原因為西方病人的 BMI 數值高於韓國，或西方病人的血漿雌二醇(estradiol, E2) 濃度可能也高於韓國[9]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) WHO ATC 分類碼[10]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)所制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“dienogest”，其分類碼為 G03DB，分類層級屬：Genito urinary system and sex

hormones (G), Sex hormones and modulators of the genital system (G03), Progestogens (G03D), Pregnadien derivatives (G03DB)藥物。在 G03DB 層級之下，共有 8 種不同成分，包括 dydrogesterone、megestrol、medrogestone、nomegestrol、demegestone、chlormadinone、promegestone 及 dienogest。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[11]

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，與本案申請藥品具相同 ATC 碼(G03DB)之 7 種成分，經查詢並無與本案適應症相似者。若以適應症查詢，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：子宮內膜異位」，共得 28 筆許可證資料，其中包含注射劑、膠囊及錠劑等不同劑型，成分分別為 danazol、norethisterone、gestrinone、leuprorelin^c、triptorelin、goserelin 及 progesterone^d。

(三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢[12]

在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，鍵入關鍵字「成份名稱：danazol、norethisterone、gestrinone、leuprorelin、triptorelin 或 goserelin」，皆已納入健保給付。

(四) 中央健康保險署藥品給付規定[13]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-106 年版」第 5 節激素及影響內分泌機轉藥物規定，未查詢到 norethisterone 與 gestrinone 之相關給付規定；danazol 則限下列病例使用：1.子宮內膜異位，2.纖維性囊腫乳房性疾患；leuprorelin、triptorelin 及 goserelin 等 GnRH-a 類製劑，使用於子宮內膜異位症病例需經事前審查核准後依下列規範使用：

- I. 經客觀診斷之第二期(含)以上子宮內膜異位症 (AFS 修訂之評分標準(以下簡稱 rAFS)，需附手術紀錄及病理報告證明)；且符合下列各項條件之一者，需經事前審查核准後使用 GnRH analogue。
 - i. 肝機能不全(ALT 或 AST 大於正常值三倍)、腎功能不全(creatinine > 2 mg%)、鬱血性心臟病，不適用各種荷爾蒙藥物治療者。
 - ii. 曾使用各種荷爾蒙藥物治療，引起藥物過敏或不可逆之藥物不良反應者。
- II. 前項藥物治療以連續六個月為上限。

(五) 具有相近治療地位之藥品

^c 又稱 leuprolide acetate。

^d 我國適應症為：配合實施人工生殖體外受精之不孕症治療(具正常排卵週期，因輸卵管、自發性或子宮內膜異位引起之不孕症)，不符合本案適應症。

經由我國之核可適應症與健保給付規定，與本案藥品具有相近適應症者並已納入健保給付之藥品為 norethisterone、gestrinone、danazol、leuprorelin、triptorelin 及 goserelin，於我國上市與健保給付的情形如下：

表三 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	健保現行給付條件
G03XA01 danazol	子宮內膜異位症、早發春機發動、囊狀慢性乳腺炎、乳腺肥大、乳痛、乳漏、月經過多、纖維性囊腫性乳房疾病、乳房纖維囊性病、遺傳性血管水腫。	1. 子宮內膜異位。 2. 纖維性囊腫乳房性疾患。
G03XA02 gestrinone	子宮內膜異位。	-
L02AE02 leuprorelin	前列腺癌緩解治療，子宮內膜異位，中樞性性早熟症，因子宮肌瘤引起之經血過多及貧血而預計進行手術切除者，停經前乳癌。用於晚期前列腺癌緩解治療，以及與放射治療併用於高風險的局部和局部晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌治療。	使用於子宮內膜異位症病例需經事前審查核准後依下列規範使用： I. 經客觀診斷之第二期(含)以上子宮內膜異位症 (AFS 修訂之評分標準(以下簡稱 rAFS)，需附手術紀錄及病理報告證明)；且符合下列各項條件之一者，需經事前審查核准後使用 GnRH analogue。 iii. 肝機能不全(ALT 或 AST 大於正常值三倍)、腎功能不全(creatinine > 2 mg %)、鬱血性心臟病，不適用各種荷爾蒙藥物治療者。 iv. 曾使用各種荷爾蒙藥物治療，引起藥物過敏或不可逆之藥物不良反應者。
L02AE04 triptorelin	攝護腺癌之輔助療法，子宮內膜異位症，子宮肌瘤切除手術前縮減子宮肌瘤體積之輔助治療，中樞性性早熟、女性不孕症在體外受精及胚胎植入(IVF-ET)之輔助治療。用於晚期攝護腺癌之緩解治療 (palliative treatment)。	II. 前項藥物治療以連續六個月為上限。
L02AE03 goserelin	嚴重攝護腺癌之輔助治療，停經前或更年期婦女之乳癌治療，子宮內膜異位之治療、手術前薄化子宮內膜及縮小子宮肌瘤、人工協助生殖。攝護腺癌。	
G03AC01 G03DC02 norethisterone	停經、月經週期異常、卵巢機能不全症、黃體機能不全引起之不孕症、機能性子宮出血、月經週期之變更、子宮內膜異位。減輕月經前諸症狀(如頭痛、腹痛、精神障礙、乳腺痛)、無月經。妊娠早期	-

	<p>診斷。因子宮癌、子宮內膜組織異位引起荷爾蒙分泌不正常所造成的子宮出血、原發性及續發性無月經。短時間(一年以內)續發性閉經之治療。須黃體荷爾蒙治療之婦科疾患，機能不全性子宮出血及其復發之預防。雌性激素缺乏症、包括避免骨質流失。雌性激素不足所引起之諸症狀和預防更年期婦女骨質流失。治療停經六個月以上婦女雌性激素缺乏引起的症狀。用於具高度未來骨折風險且不能耐受或不可使用其他核准用於預防骨質疏鬆症藥物之停經婦女。避孕。</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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)	2012 年 4 月 19 日。
PBAC (澳洲)	至 2017 年 2 月 9 止查無資料。
NICE (英國)	至 2017 年 2 月 9 止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2017 年 2 月 9 止查無與本案適應症相關資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2017 年 1 月 26 日(查驗中心開始進行評估的第 1 日)收訖。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [14]

1. 日期：2012 年 4 月 19 日公布評估報告

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)建議收載

dienogest 用於處理與子宮內膜異位症相關的骨盆腔疼痛，限於對價格較低的荷爾蒙治療無效或無法使用的病人。

委員會指出加拿大衛生部(Health Canada)在 dienogest 的適應症是特定用於處理與子宮內膜異位症相關的骨盆腔疼痛。

2. 建議理由

在兩個隨機對照試驗中，對於有子宮內膜異位症的病人在骨盆腔疼痛的減少情形，dienogest 較安慰劑佳 (study A32473)，並且不劣於 leuprolide (study AU19)。

3. 臨床試驗

系統性回顧包括 3 個 RCT，病人患有與子宮內膜異位症相關的骨盆腔疼痛。

(1) 試驗設計

- Study AU19 (n = 252)

為期 24 週的開放性不劣性試驗，病人被隨機分派至 dienogest 每日 2mg 或 leuprolide 3.75mg 每 4 注射 1 次(intramuscular depot injection)。主要療效指標是使用視覺類比量表(Visual Analogue Scale, VAS)測量骨盆腔疼痛自基礎期的絕對改變量，0 為無疼痛情形，100 為無法忍受的疼痛，如果 dienogest 與 leuprolide 的差異不超過 15，則代表不劣於 leuprolide。

- Study A32473 (n = 198)

為期 12 週的雙盲試驗，病人被隨機分派至 dienogest 每日 2mg 或安慰劑。主要療效指標是使用 VAS 測量骨盆腔疼痛自基礎期的絕對改變量以及止痛劑的救援(rescue)使用情形。

- Harada study (n = 271)

為期 24 週的雙盲試驗，病人被隨機分派至 dienogest (每日 2 次，1 次 1mg) 或 buserelin (300 mcg，鼻內吸入，每天 3 次)。主要療效指標為自基礎期的症狀嚴重度改變量(5 個症狀：0 分為沒有，4 分為嚴重)。

所有試驗皆允許合併使用止痛劑，但只有 study A32473 分析支持性止痛劑的使用。所有試驗的病人退出率低於 10%，且退出頻率相似。Study AU19 及 Harada study 對於隨機分派到 leuprolide 或 buserelin 組別的病人皆未提供荷爾蒙補充治療以最小化這些治療相關的不良事件。沒有 RCT 進行 dienogest 與合併賀爾蒙避孕藥或其他黃體素的比較。所有試驗皆使用 SF-36^e測量生活品質，study AU19 及 study A32473 另使用 Biberoglu-Behrman 評分評估生活品質及功能狀態，測量 3 個症狀(痛經、性交痛及骨盆腔疼痛)與 2 個徵象(骨盆腔疼痛及硬結)。

(2) 試驗結果^f

A. 療效

Study A32473 結果發現相較於安慰劑組(-15.1)，自基礎期平均減少的骨

^e 生活品質三十六題簡短版 (Short-Form-36 Health Survey, SF-36)

^f 由於 Harada study 中，dienogest 給予劑量為每日兩次，一次 1mg，與加拿大衛生部的核准療程(每日一次 2 mg)不同，故未敘述試驗結果。

盆腔疼痛在 dienogest 組(-27.4)顯著較多(平均差異：12.3)。Study AU19 結果則發現 dienogest 不劣於 leuprolide，基於骨盆腔疼痛的治療差異為-1.5 (dienogest: -47.5，leuprolide: -46.0)。

生活品質方面，不論是在 Study AU19 的 dienogest 與 leuprolide 兩組之間、或 Study A32473 的 dienogest 組與安慰劑組之間，自基礎期起的 SF-36 總分或 Biberoglu-Behrman 評分沒有明顯差異，並未有相關的統計分析被發表。而在合併使用止痛劑方面，在兩試驗的試驗組與對照組(dienogest 對 leuprolide、及 dienogest 對安慰劑)之間都有相似的使用情形。

B. 安全性

試驗中經歷嚴重不良事件的比例低：Study AU19 中，dienogest 發生的嚴重不良事件率較 leuprolide 高，分別為 4.2%及 0.8%；而在 study A32473 則沒有嚴重不良事件發生。不良事件方面，study AU19 中，dienogest 及 leuprolide 的比率分別為 68%及 74%；study A32473 的 dienogest 及安慰劑則分別為 33%及 26%。因為不良事件而退出試驗的情形並不常見，且在這些試驗的發生情形相似。

4. 病人意見

對於有子宮內膜異位症的女性而言，疼痛與疲倦的症狀最為重要。子宮內膜異位症的症狀會妨礙日常生活活動的進行而對生活品質產生負面影響，進行導致隔離感與憂鬱。

(二)PBAC (澳洲)

至 2017 年 2 月 9 止查無資料。

(三)NICE (英國)

至 2017 年 2 月 9 止查無資料。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭)

至 2017 年 2 月 9 止查無資料。

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	endometriosis
Intervention	dienogest
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	未設限

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 2 月 21 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

A. Pubmed 搜尋結果

依上述搜尋策略共得文獻 118 篇，經標題與摘要閱讀，得 8 篇文獻：1 篇為 dienogest 治療子宮內膜異位症的系統性文獻回顧，7 篇為臨床試驗及其延伸結果。

- Dienogest 治療子宮內膜異位症的系統性文獻回顧[15]

此篇系統性文獻回顧納入 9 篇隨機分派試驗：2 篇為探討 dienogest 在每日 1、2 及 4 mg 的劑量下的療效與安全性比較；2 篇為 dienogest 與安慰劑的比較及延伸結果；4 篇為 dienogest 與 GnRH-a 的比較，參考品分別為 triptorelin、buserelin 或 leuprolide (2 篇)；以及 1 篇探討 dienogest 每日 2 mg 治療至第 52 週的療效結果。

探討劑量的臨床試驗中，基於安全性及其血漿雌二醇濃度具有劑量依賴遞減效應，結果建議劑量為 dienogest 每日 2 mg。與安慰劑相比的結果發現 dienogest 每日 2 mg 在減輕骨盆腔疼痛方面較安慰劑佳，VAS 分別平均下降 27.4 mm 及 15.1 mm ($P < 0.0001$)。而 dienogest 與 Gn-RH 類藥品(triptorelin、buserelin 或 leuprolide)相比，在子宮內膜異位症相關症狀控制的結果相似。另於 dienogest 每日 2 mg 治療至第 52 週的延伸結果，顯示骨盆腔疼痛於第 24 至 52 週有所改善(-22.5 ± 32.1 及 -28.4 ± 29.9 mm)，並具有耐受的副作用。

此篇系統性文獻回顧並未找到 dienogest 與第一線治療比較的研究，例如黃體素及雌激素-黃體素合併治療，這些在治療子宮內膜異位症已證實有效，且價格較便宜，也同樣可使用於避孕。

上述系統性文獻回顧已包含此資料庫蒐尋到的 7 篇臨床試驗：2 篇 dienogest 與安慰劑的比較及延伸結果[16, 17]；4 篇 dienogest 分別與 triptorelin[18]、buserelin [19]或 leuprolide [20, 21]進行比較；以及 1 篇探討 dienogest 每日 2 mg 治療至第 52 週的結果[22]。若針對相對療效，buserelin 目前在我國並未有子宮內膜異位症的適應症；與 triptorelin 進行比較的臨床試驗主要療效指標為 rASRM，且治療地位為腹腔鏡手術治療子宮內膜異位症後的鞏固性治療(consolidation therapy) [18]；而與 leuprolide 在骨盆腔疼痛的療效比較結果已於 CADTH 部分敘述，以下補充其安全性數據，另將 dienogest 治療子宮內膜異位症的安全性及療效延伸研究進行敘述。

- Dienogest 與 leuprolide 相比之不劣性試驗：安全性數據[20]

頭痛是 dienogest 與 leuprolide 最常見的與治療相關的不良事件，相較於 leuprolide，接受 dienogest 治療的病人在其他低雌激素症狀發生較少，如熱潮紅、陰道乾燥、性慾降低與睡眠疾病。骨質密度方面，在篩選期與試驗結束(final visit)皆有測量的病人中，dienogest 組(n=21)與 leuprolide 組(n=29)的腰椎骨質密度平均百分比改變量分別為+0.25 與-4.04。

- Dienogest 的安全性及療效：為期 53 週的延伸研究[17]

此為 dienogest 與安慰劑相比的臨床試驗(為期 12 週的隨機分派雙盲試驗)的延伸研究，病人在完成 12 週試驗後參加為期 53 週的開放性延伸研究(共 65 週)，並於 dienogest 治療結束後繼續追蹤一群病人 24 週。共 152 位病人完成延伸研究，在 dienogest 持續治療期間骨盆腔疼痛有顯著的下降($P < 0.001$)。出血平均頻率與強度逐漸下降。不良事件大多為輕度或中度，造成 2.4% 病人退出試驗。在治療停止後的追蹤期間(n=34)，骨盆腔疼痛的降低仍持續著，而出血頻率與強度則回復至正常狀態。

- Dienogest 治療子宮內膜異位症的安全性及療效：52 週[22]

此為在日本執行的多中心、非隨機分派、長期 dienogest 治療試驗，納入 135 位子宮內膜異位症病人接受每日 2 mg dienogest 治療共 52 週，評估病人整體改善情形[§]及藥品不良事件發生的情形。常見的不良事件發生包括：子宮出血(metrorrhagia, 71.9%)、頭痛(18.5%)及便秘(10.4%)，而自基礎期至第 24 週及第 52 週的腰椎骨質密度分別為 $-1.6 \pm 2.4\%$ 及 $-1.7 \pm 2.2\%$ ，在統計上有顯著下降；而整體改善情形有明顯或中度進步的病人比率在第 24 週及第 52 週分別為 72.5% (95/131)及 90.6% (106/117)。

B. Embase 搜尋結果

依上述搜尋策略共得文獻 355 篇，經標題與摘要閱讀，去除重複之文獻，得 5 篇文獻：2 篇臨床試驗[23, 24]，其中一篇將 dienogest 與 goserelin 進行比較，

[§] 整體改善情形(global improvement)：基於 5 個非經期的主觀症狀(lower abdominal pain, lumbago, dyschezia, dyspareunia, and pain on vaginal examination)與 2 個客觀結果(induration involving the pouch of Douglas and limited uterine mobility)。

主要療效指標為子宮內膜異位症在保留性手術後的復發情形[24]，與本案適應症不同；一篇文獻集合 4 個歐洲臨床試驗進一步確認 dienogest 的安全性[25]；一篇文獻摘要探討長期使用 dienogest 對骨質密度的影響[26]；以及一篇統合分析探討子宮內膜異位症的 dienogest 治療在不同種族的差異[27]。

- 術前給予 dienogest 或 goserelin 的效用分析[23]

此篇為文獻摘要，一前瞻性、開放性的隨機分派臨床試驗，比較第三、四期的子宮內膜異位症病人在腹腔鏡手術前給予 dienogest 或低劑量緩釋型 goserelin 的效用。共 70 位病人分別被隨機分派至手術前給予 16 週的 dienogest 2 mg/day (n=35) 或共 4 次的 goserelin 注射(n=35)，比較兩組在術前、術中及術後的結果。結果發現在介入措施 4 個月後，dienogest 組的疼痛量表評分及 Kupperman index^h (KI) 有顯著下降，goserelin 組在 KI 反而有顯著上升。在術中的失血量及手術時間，以及在術後的症狀復發則在兩組間無顯著差異。故結論建議 dienogest 用於第三、四期的子宮內膜異位症的腹腔鏡手術前治療，其可降低術前症狀且不會產生明顯副作用。

- 歐洲臨床試驗集合分析 dienogest 安全性[25]

此文獻納入 4 篇隨機分派的歐洲臨床試驗，將這些試驗的 dienogest 安全性及耐受性數據集合進行分析(pooled analysis)，以進一步確認 dienogest 的安全性。共分析 332 位病人，結果確認 dienogest 2 mg 劑量的耐受性良好，並有良好的安全性數據(治療延伸至 65 週)。最常見的不良反應為頭痛、乳房不適、憂鬱情緒及痤瘡，每項皆發生不到 10%。不良事件一般為輕度至中度，且造成的退出試驗情形低。雌二醇濃度仍維持在低劑量生理濃度範圍(within the low-physiological range)，支持先前證據指出 dienogest 2 mg 劑量具有療效且不會導致雌二醇缺乏。

- 長期使用 dienogest 對骨質密度的影響[26]

此篇為文獻摘要，探討長期使用 dienogest 治療子宮內膜異位症對骨密度及髖關節結構分析(hip structure analysis, HSA)的影響。一組病人使用 LNG-IUS (n=25)，一組病人持續使用 3 年 dienogest 2 mg/day (n=24)，每 6 個月測量一次病人的腰椎 L2-L4、股骨頸及肱骨的骨密度。結果發現在 dienogest 2 mg/day 持續使用 3 年，腰椎、股骨頸及前臂骨的骨密度下降情形分別為-0.98±1.65%、-0.88±1.56%及-0.98±1.32%，並無統計上顯著意義。若與 LNG-IUS 相比，在腰椎及股骨頸的骨質密度變化比率在兩組間並無顯著差異。

- 統合分析探討 dienogest 治療在不同種族的差異[27]

此文獻納入 2 篇臨床試驗，進行統合分析探討不同種族的子宮內膜異位症治療結果。兩篇臨床試驗皆比較 dienogest 與 GnRH-a 的療效與安全性(1 篇與 leuprolide 比較，受試者為歐洲病人；1 篇與 buserelin 比較，受試者為日本病人)。結果發現在 VAS 分數在兩個試驗間並無異質性，指出在不同族群間 dienogest 與 GnRH-a 治療子宮內膜異位症相關疼痛的療效相同。Dienogest 對

^h Kupperman index: 評估婦女在停經的 11 種症狀並進行評分。

於骨質密度改變的影響在兩個試驗表現都較 GnRH-a 佳，但試驗間具有異質性，統合分析發現歐洲女性與日本女性的骨質密度在 dienogest 與 GnRH-a 的治療差異分別為 4.29 及 1.60。除了兩個試驗的 GnRH-a 種類不同導致骨質密度下降的結果不同，另可能與不同種族在生理上的不同有關，例如先天骨質密度或雌激素濃度等。

C. Cochrane 搜尋結果

依上述搜尋策略共得文獻 40 篇。經標題與摘要閱讀，去除重複之文獻，並無合適之文獻。

(五)建議者提供之資料

1. 建議健保給付規範

本案藥品於我國之許可適應症為「治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛」，亦為此次建議之健保給付適應症內容。

2. 參考文獻

建議者提供 6 篇參考文獻，分別為 2 篇 dienogest 與安慰劑對照臨床試驗及其延伸結果，2 篇為 dienogest 與 leuprolide 對照臨床試驗及其次要療效指標與安全性分析，1 篇為綜述 dienogest 用於治療子宮內膜異位症的長期療效與安全性，以及 1 篇子宮內膜異位症流行病學研究。

3. 參考品比較

建議者提供之參考品為 leuprolide、dydrogesterone 及 medroxyprogesteron，其中 dydrogesterone 已取消健保給付；medroxyprogesteron 則為仿單核准適應症外的使用(off-label use)；而 leuprolide 在我國許可適應症為子宮內膜異位症，與本案藥品有直接比較的 RCT。

四、療效評估結論

(一) 臨床治療地位與療效參考品

1. 臨床治療地位

(1) 臨床地位

針對子宮內膜異位症相關的疼痛症狀治療，歐洲生殖醫學會之治療指引建議臨床醫師在選擇荷爾蒙治療時考量病人偏好、副作用、療效、費用及可行性等因素；而 SOGC 及子宮內膜異位症處置共識則建議口服避孕藥與黃體素(包含本案藥品)作為第一線用藥；GnRH-a 則因其低雌激素症狀副作用被建議作為第二線用藥，並需要常規使用荷爾蒙補充治療。

(2) 主要醫療科技組織評估報告

加拿大藥物專家委員會建議收載 dienogest 用於處理與子宮內膜異位相關的

骨盆腔疼痛，限於已使用過價格較低的荷爾蒙治療無效或無法使用的病人。

2. 療效參考品

建議者提出之療效參考品為 leuprolide，其有與本案藥品的直接比較試驗。目前並無 RCT 進行 dienogest 與第一線藥品的比較，如合併賀爾蒙避孕藥或其他黃體素。而我國的健保給付規定為 GnRH-a 類藥品使用於子宮內膜異位症病例需經事前審查核准後依規範使用，其中包含(1)肝機能不全、腎功能不全、鬱血性心臟病，不適用各種荷爾蒙藥物治療者；或(2)曾使用各種荷爾蒙藥物治療，引起藥物過敏或不可逆之藥物不良反應者。

(二) 臨床相對療效實證與安全性

1. 相對療效

臨床試驗結果發現 dienogest 不劣於 leuprolide，基於子宮內膜異位症相關骨盆腔疼痛的治療差異為-1.5(dienogest: -47.5, leuprolide acetate: -46.0)；在第 24 周時，SF-36 分數各組相較於基礎期的變化，dienogest 組與 leuprolide 組兩者差異不大，分別為改善 10.2 points (from 41.4±8.5 to 51.6±6.7 points)及改善 7.0 points (from 44.2±8.0 to 51.2±7.1 points)。

2. 安全性

不劣性試驗結果發現 dienogest 與 leuprolide 的嚴重不良事件比率分別為 4.2% 及 0.8%，不良事件比率分別為 68% 及 74% (採用 CADTH 數據)。頭痛是 dienogest 與 leuprolide 最常見的與治療相關的不良事件，但相較於 leuprolide，接受 dienogest 治療的病人在其他低雌激素症狀發生較少，如熱潮紅、陰道乾燥、性慾降低與睡眠疾病。在篩選期與試驗結束(final visit)皆有測量骨質密度的病人中，dienogest 組(n=21)與 leuprolide 組(n=29)的腰椎骨質密度平均百分比改變量分別為+0.25 與 -4.04。

(三) 醫療倫理

本案無特殊之醫療倫理考量。

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/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)	2012 年 4 月 19 日 CDEC 建議收載 dienogest 為子宮內膜異位症相關骨盆疼痛之藥物。
PBAC (澳洲)	至 2017 年 1 月 26 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2017 年 1 月 26 日止查無資料。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 至 2017 年 1 月 26 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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) [14]

加拿大藥物專家委員會 (The Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2012 年 4 月 19 日公布收載 dienogest (以下簡稱本品) 之決議，因本品療效優於安慰劑 (placebo)，且與 leuprolide 相當。另本品較其他 Health Canada 核准之荷爾蒙療法便宜，故建議給付本品。CDEC 針對本品所陳述之臨床治療標準、經濟評估之意見評論摘要重點如下：

給付條件

治療子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛。

經濟評估

廠商以最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA) 針對本品進行評估，其目標族群為子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛之患者，參照 Health Canada 用法，每日服用本品一錠，每錠為 2mg。並根據 AU19 的 RCT 研究，使用 leuprolide 做為參考品，且考量藥費成本、leuprolide 之藥品行政管理費以及使用 leuprolide 所造成骨礦物質密度流失 (bone-mineral density loss) 之治療費用，以 24 個月的評估時間做考量，假設使用本品 18 個月會帶來 6 個月的臨床效益以及使用 5.1 個月 leuprolide 會帶來 18.9 個月的臨床效益。委員會認為，廠商之分析受限於缺少複合型避孕藥之評估，且缺乏治療時間及長期使用的相關資訊，對於治療花費仍具不確定性。

廠商提交本品之藥費為每日 \$1.96，較 Health Canada 已核准之荷爾蒙療法 (hormonal management) (\$2.09 至 \$13.86) 合併額外 medroxyprogesterone 注射之每日藥費 (\$1.29) 便宜。但本品較複合型避孕藥之每日藥費 (\$0.33 至 \$0.64) 貴。

2. PBAC (澳洲)

至 2017 年 1 月 26 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2017 年 1 月 26 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2017 年 1 月 26 日止查無資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/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	Management of pelvic pain associated with endometriosis in patients
Intervention	Dienogest
Comparator	-
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 2 月 2 日，以 Dienogest 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD、Cochrane 以及 PubMed 等資料庫進行搜尋並經標題閱讀後，查獲 3 篇以 Dienogest (以下簡稱本品) 作為子宮內膜異位症治療之經濟研究，其中 1 篇以義大利為情境之 Norethindrone acetate (以下簡稱 NETA) 與本品使用之差異研究，1 篇以高加索地區為情境之藥理與經濟評估研究，另外 1 篇為研討會海報，是使用成本效益分析針對本品與 GnRH analogue (以下簡稱 GnRH-a) 之經濟研究。上述 3 篇研究之研究方法及重點發現摘錄如下：

- Norethindrone Acetate or Dienogest for The Treatment of Symptomatic Endometriosis: A Before and After Study[28]

本篇為 Vercellini 等人於 2015 年發表之研究，以義大利某醫院為情境，目的在探討子宮內膜異位症之病人對於 NETA 與本品之滿意度。本研究族群設定在 18-40 歲的女性，並於近 24 個月內被診斷為子宮內膜異位症之患者。將其分為兩組，各 90 人，分別接受 NETA 與本品之治療，NETA 為口服錠劑，每日一錠，每錠 2.5mg；本品為每日一錠，每錠 2mg，兩者皆持續服用六個月。結果顯示，本品在全因疼痛 (overall pain)、心理狀態、性功能以及健康相關生活品質上與 NETA 並無差異，但本品耐受性顯著比 NETA 高。而本研究調查發現，約有 97% 的患者會選擇使用 NETA，而選擇本品者為 66%，主要因為本品價錢較 NETA

高，故本研究認為儘管藥品有好的療效，經濟層面之考量仍是主要影響其使用情形之因素。

- Modern Aspects of Treatment for Endometriosis and Their Pharmacological and Economic Assessment in The Caucasian Region[29]

本篇為 Andguladze 等人於 2016 年發表之研究，以高加索地區為情境之隨機分派試驗，其目的是希望了解本品用於高加索育齡婦女之療效以及其藥物經濟。72 位經組織診斷為子宮內膜異位症之患者被納入研究中，並分成兩組，分別每天使用本品 2mg 及 4mg 持續 24 週，並於 0、4、16 及 24 週時紀錄其治療狀況。結果發現，每天使用 2mg 本品之療效與 4mg 並沒有太大之差異，且 2mg 較 4mg 更為安全，有更少的不良反應發生率以及較低之成本，因此本研究認為 2mg 之本品較為適合給予病患使用。

- Cost-Utility Analysis of Dienogest Versus GnRH Analogue In The Treatment of Endometriosis-Associated Pelvic Pain In Slovakia (poster) [30]

本篇為 Lukac 等人於 2011 年於 ISPOR 16th Annual International Meeting 刊登之海報，其目的是以斯洛伐克付費者觀點來估計本品與 GnRH-a 用於子宮內膜異位症伴隨骨盆疼痛之成本效益。本研究以 AU19 為基礎建立馬可夫模型 (Markov model)。結果顯示，本品較 GnRH-a 更具有成本效益，其可以相對減少 €506，以及多增加每個患者 0.002 個 QALY，於機率性敏感度分析 (probabilistic sensitivity analysis) 中，有 69% 之患者其 ICER 值是低於 €18,000/per QALY。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

Dunselman 等人[1]於 2014 年發表的「歐洲生育醫學會指引：管理女性子宮內膜異位症」表示，該疾病之盛行率於育齡婦女族群約介於 2%-10% 之間。而根據 Sinaii 等人[31]2008 年調查 1,000 名女性之研究表示，約有 69% 的患者伴隨骨盆腔疼痛之情形。在本土研究的部分，根據 2015 年 Lee 等人[32]使用健保資料庫之研究發現，子宮內膜異位症從 2000 年至 2010 年根據不同診斷標準其盛行率約為 1.54% (經組織學證明為子宮內膜異位症) 至 30.80% (至少有一項診斷與

子宮內膜異位症相關)。而 Yang 等人[33]於 2012 年使用健保資料庫之研究指出，子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛情形在門診患者族群約占 43%。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017[10]編碼為 G03DB08，屬「G：GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES」、「G03：SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM」、「G03D：PROGESTOGENS」的「G03DB：Pregnadien derivatives」類，同屬「G03DB：Pregnadien derivatives」類尚有 dydrogesterone、megestrol、medrogestone、norgestrel、demegestone、chlormadinone、promegestone 等 7 種成分，經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[11]與健保用藥查詢系統[12]，上述相同成分藥品僅 megestrol 有納入健保給付，但考量其適應症與本品不符，因此，以 ATC 碼觀點並無適合之參考藥品。

另以本品許可適應症「子宮內膜異位症」為查詢關鍵字，並排除已註銷的藥品後，經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[11]，除本品外尚有 leuprorelin acetate、norethindrone acetate、gestrinone、goserelin acetate、progesterone、triptorelin acetate、triptorelin pamoate 以及 danazol 等 8 種成分藥品。另查詢健保用藥查詢系統[12]後，考量 progesterone 之適應症與本品不同，故本報告建議以 leuprorelin acetate、norethindrone acetate、gestrinone、goserelin acetate、triptorelin acetate、triptorelin pamoate 以及 danazol 做為核價參考品選項。

(三)財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，若依其建議給付條件收載，針對子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛患者之治療。建議者依據內政部戶政司 2015 年人口統計、子宮內膜異位症臨床指引，推算 2018 年至 2022 年，15 至 49 歲育齡婦女，願意就診及接受荷爾蒙治療之人數，並依其設定之市佔率估計本品未來五年使用人數，第 1 年人數約 8,400 人至第 5 年人數約 13,400 人。依本品建議給付及劑量進行年度藥費，估計本品未來 5 年藥費，第 1 年年度藥費約 1 億 7,290 萬元至第 5 年約 2 億 7,580 萬元。另建議者考量現行 Leuplin 的取代費用，推估第 1 年可節省約 8,992 萬元至第 5 年 1 億 7,415 萬元。故將上述相關節省成本納入考量，估計本品未來 5 年所造成的財務影響，第 1 年約 8,298 萬元至第 5 年 1 億 165 萬元。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：

在建議者之給付規定下，本品將用於子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛之患者，對於健保署而言是為取代關係，並將取代部分 Leuprorelin 之治療。

2. 可能患者數推估：

建議者藉由內政部戶政司所發布之人口資料庫，從中以 2015 年底人口統計推算 2018 年至 2022 年之 15 至 49 歲育齡婦女人口數。再透過「子宮內膜異位症臨床指引」之 10% 盛行率估計。建議者同時預測未來 5 年就診率約為 20% 至 28% 間，主要考量該病患族群就醫尋求治療及符合健保給付規定之就診人數。因目前尚有其他非荷爾蒙療法之治療方式，故建議者預估 30% 患者願意接受荷爾蒙療法，其患者人數第 1 年約 3.5 萬人至第 5 年 4.6 萬人。

3. 使用人數推估：

建議者預期本品納入健保後未來 5 年間，市佔率約為 24% 至 29%，推估以本品進行治療子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛患者數第 1 年約 8,400 人至第 5 年約 13,400 人。

4. 本品年度藥費：

建議者依仿單之用法用量以及建議給付價，並使用上述推估患者數進行年度藥費估算，估計本品在未來 5 年之年度藥費，第 1 年約 1 億 7,290 萬元至第 5 年約 2 億 7,580 萬元。

5. 本品取代藥費：

建議者以 leuprorelin acetate 作為本品之取代藥品，但考量 leuprorelin acetate 的副作用高、患者接受度差，預估未來 5 年取代比率約在 42% 至 51% 間，取代人數第 1 年約 3,500 人至第 5 年約 7,000 人，並以此為基礎進行取代藥費之估算，第 1 年約 8,992 萬元至第 5 年約 1 億 7,415 萬元。

6. 財務影響：

依據上述所估算之本品年度藥費、本品取代藥費，推估本品健保給付後未來 5 年內之財務影響，第 1 年約增加 8,298 萬元至第 5 年約增加 1 億 165 萬元。

查驗中心針對廠商前述假設的評論如下：

1. 建議者所做之財務影響分析架構大致清楚，但因比較品的選擇方式較不符合臨

床現況，且在患者數的估計上資料未更新至最新的資料，又部份數據未明確敘明相關操作定義，未檢附相關資料檔案，以至本報告於驗證時產生窒礙，造成財務影響分析結果具有不確定性。

2. 臨床地位：

建議者在臨床地位的判斷上假定本品僅取代 leuprorelin acetate，並不會取代治療子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛之其他具相同臨床地位的藥品，然經諮詢臨床醫師，發現上述假設並不符合現況，其他藥品亦有機會在臨床上被本品取代。

3. 可能患者推估：

- (1) 經查詢內政部戶政司人口統計資料[34]後，發現建議者使用之人口資料不符合目前最新之資料，且未說明人口數之推估方式。
- (2) 本品適應症為子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛，並非所有子宮內膜異位症之患者皆有骨盆腔疼痛之症狀，本報告經文獻查詢及諮詢臨床醫師之結果，認為將族群限縮在有骨盆腔疼痛之族群較為合適。
- (3) 建議者提出子宮內膜異位症盛行率之參考文獻「子宮內膜異位症臨床指引」，並未附上檔案，且於該網站中並未搜尋到此文獻，根據其他文獻指出，子宮內膜異位症盛行率大致為建議者所提供之 10%。
- (4) 建議者並未說明如何推估子宮內膜異位症患者之就診率及以荷爾蒙治療之比率，本報告經諮詢臨床醫師之結果，認為建議者提供之荷爾蒙治療比率為合適之數據，惟就診率的部分仍具有不確定性，使得建議者推估可能患者數上仍具有不確定性。
- (5) 本報告委託健保署進行 2011 至 2016 子宮內膜異位症患者數估計，以 ICD-9 門、住診任一診斷碼為 617 及 ICD-10 門、住診任一診斷碼為 N80 查詢被診斷為子宮內膜異位症之人數，並根據相關文獻數據，將族群限縮在有骨盆腔疼痛之族群，並以廠商提供之荷爾蒙藥物治療比率，推估未來 5 年可能患者數為第 1 年約 3 萬 2 千人至第 5 年約 3 萬 6 千人。

4. 使用者人數推估：

本報告考量本品與其他荷爾蒙治療藥物之療效相似，對於市場上的衝擊應不會太大，故認為建議者所估算的市佔率應屬合理，依建議者所設定之市佔率，重新推估本品在納入健保後未來 5 年之使用人數，第 1 年約 7,700 人至第 5 年約 1 萬 1,000 人。

5. 本品年度藥費：

依建議者設定之市佔率，惟改以重新估算本品治療的患者數進行年度藥費估算，估計本品在納入健保後的未來 5 年，各年度的藥費第 1 年約 1 億 5,882 萬至

第 5 年約 2 億 1,592 萬元。

6. 本品取代藥費：

此部分以本報告所估算之子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛患者數為基礎，考量本品在臨床上不可能僅單一取代 leuprorelin acetate，應會同時取代多種與本品具同等臨床地位之藥品，故建議者僅以 leuprorelin acetate 作為被取代藥品，而未計算其他臨床藥品之年度藥費不甚合理。本報告依據上述估算，將報告內所提及及其他荷爾蒙治療藥物（包含 leuprorelin acetate、norethindrone acetate、gestrinone、goserelin acetate、triptorelin acetate、triptorelin pamoate 以及 danazol）進行組合，成為一個現行治療子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛的比較方案，並根據健保資料庫計算各藥品個別使用比例，進行藥價的加權平均取得該方案的平均藥價，預估本品納入健保後未來 5 年，因本品的使用而被取代的藥費，第 1 年約 1 億 2,961 萬元至第 5 年約 1 億 7,621 萬元。

7. 財務影響：

依據上述重新估算之本品年度藥費、被取代之年度藥費，推估本品納入健保未來 5 年內財物影響第 1 年約 2,921 萬至第 5 年約 3,971 萬元。然目前臨床上針對子宮內膜異位症除上述藥品外，仍有其他自費藥物及臨床上不同的使用情形，因此本報告估算之財務影響具有不確定性。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
2. 加拿大之 HTA 組織曾對本品作為子宮內膜異位症伴隨骨盆腔疼痛治療提出相關的評估，最終同意本品進行給付，相關收載給付狀況簡要說明如下：

CDEC 於 2012 年 4 月公布收載本品之決議，因本品療效優於安慰劑，且與 leuprolide 相當。另本品較其他 Health Canada 核准之荷爾蒙療法便宜，故建議給付本品。然廠商分析受限於缺少複合型避孕藥之評估，且對於治療花費仍具不確定性，並缺乏治療時間及長期使用的相關資訊。

整體而言，本報告認為建議者的財務分析架構雖清楚，但比較品的選擇方式較不符合臨床現況，所採用之資料也未更新，相關數據之運算及定義未敘明，因此造成分析的不確定性。本報告依建議者對於目標族群之定義，重新估算目標族群人數，並重新定義比較品，其他數據則依建議者所提供進行分析，估算若本品納入健保給付，未來 5 年之使用人數，第 1 年約 7,700 人至第 5 年約 1 萬 1,000 人；藥費支出第 1 年約 1 億 5,882 萬至第 5 年約 2 億 1,592 萬元；而各年度財務

影響第 1 年約 2,921 萬至第 5 年約 3,971 萬元。然目前臨床上針對子宮內膜異位症有其他自費藥物及臨床上不同的使用情形，因此本報告估算之財務影響具有不確定性。

參考資料

1. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction* 2014; 29(3): 400-412.
2. Zito G, Luppi S, Giolo E, et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *BioMed Research International* 2014; 2014.
3. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction* 2013; 28(6): 1552-1568.
4. Medical Management of Pain Associated With Endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2010; 32(7): S9-S14.
5. 台灣婦產科醫學會 . 子宮內投藥系統臨床指引 . <http://www.taog.org.tw/announcement/%E8%97%A5%E7%89%A9%E8%A1%9B%E6%95%99/%E5%AD%90%E5%AE%AE%E5%85%A7%E6%8A%95%E8%97%A5%E7%B3%BB%E7%B5%B1/%E5%AD%90%E5%AE%AE%E5%85%A7%E6%8A%95%E8%97%A5%E7%B3%BB%E7%B5%B1%E8%87%A8%E5%BA%8A%E6%8C%87%E5%BC%95.pdf>. Accessed March 2, 2017.
6. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health* 2011; 3(1): 175-184.
7. Momoeda M, Taketani Y, Terakawa N, Aso T, Tsutani K. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 2007; 35(7): 769-783.
8. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2010; 108(1): 21-25.
9. 台灣子宮內膜異位症學會國際研討會 . http://www.endometriosis.org.tw/zh_tw/event/eventnews/2016-07-24-TES-International-Symposium-Meeting-Minutes-58691192. Published 2016. Accessed March 2, 2017.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 9, 2017.
11. 衛生福利部食品藥物管理署 . 西藥、醫療器材含化妝品許可證查詢 . <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed February 9, 2017.
12. 衛生福利部中央健康保險署 . 健保用藥品項查詢 .

- http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=831&WD_ID=831. Accessed February 9, 2017.
13. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付規定 -106 年版
[http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/32003_2_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E8%97%A5%E5%93%81%E7%B5%A6%E4%BB%98%E8%A6%8F%E5%AE%9A-106%E5%B9%B4%E7%89%88\(%E6%95%B4%E4%BB%BD%E5%B8%B6%E8%B5%B0\).pdf](http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/32003_2_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E8%97%A5%E5%93%81%E7%B5%A6%E4%BB%98%E8%A6%8F%E5%AE%9A-106%E5%B9%B4%E7%89%88(%E6%95%B4%E4%BB%BD%E5%B8%B6%E8%B5%B0).pdf). Accessed February 9, 2017.
 14. Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). DIENOGEST (Visanne – Bayer Inc.) Indication: Management of Pelvic Pain Associated With Endometriosis
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Visanne_April-20-12.pdf. Published 2012. Accessed February 9, 2017.
 15. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292(3): 523-529.
 16. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151(2): 193-198.
 17. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(1): 167-173.
 18. Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 684-692.
 19. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 675-681.
 20. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25(3): 633-641.
 21. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117(3): 228-233.
 22. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the

- treatment of endometriosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2009; 35(6): 1069-1076.
23. Kumakiri J, Kitade M, Takeda S. Impact of dienogest compared with low-dose sustained-release goserelin before laparoscopic surgery for stage III-IV endometriosis: A prospective, open-label, randomized, controlled study. *Gynecological Surgery* 2016; 13(1): S363.
 24. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, et al. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2016; 42(9): 1152-1158.
 25. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: Pooled analysis from the European clinical study program. *International Journal of Women's Health* 2015; 7: 391-401.
 26. Ota I, Yoshioka Y. The influence of chronic administration on dienogest to endometriosis to the bone density and the HSA Hip structure analysis (HAS QDR) parameter. *Journal of Endometriosis* 2013; 5: S70.
 27. Gerlinger C, Faustmann T, Hassall JJ, Seitz C. Treatment of endometriosis in different ethnic populations: a meta-analysis of two clinical trials. *BMC Women's Health* 2012; 12.
 28. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *American Society for Reproductive Medicine* 2016; 105(3): 734-743.
 29. Andguladze M, Tevdorashvili G, Tevdorashvili D, M T. Modern aspects of treatment for endometriosis and their pharmacological and economic assessment in the caucasian region. *Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia* 2016; XXXVIII(1): 23-24.
 30. Lukac M, Knight C, Bielik J, et al. Cost utility analysis of dienogest versus gnrh analogue in the treatment of endometriosis associated pelvic pain in slovakia. *Poster presented at the ISPOR 16th Annual International Meeting* 2011; 14(3): A109.
 31. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertility and Sterility* 2008; 89(3): 538-545.
 32. Lee W L, Chang W H, Wang K C, et al. The risk of epithelial ovarian cancer of women with endometriosis may be varied greatly if diagnostic criteria are different. *Medicine* 2015; 94(39): 1-10.
 33. Yang M H, Wang P H, Wang S J, Sun W Z, Oyang Y J, L FJ. Women with

endometriosis are more likely to suffer from migraines: a population-based study. *Plos One* 2012; 7(3): 1-5.

34. 內政部戶政司. 01 縣市人口案性別及五齡組(63). <http://www.ris.gov.tw/346>. Accessed February 17, 2017.

附錄

附錄一：臨床試驗設計 (詳細內容請見試驗全文)

作者/年代	試驗設計	收納總數	試驗組/對照組治療	主要納入/排除條件
Strowitzki / 2010 [20]	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized • Multicentre • Open-label • 24-week • Non-inferiority trial 	252	1:1 Dienogest 2 mg/day (n = 124) Leuprolide 3.75 mg every 4 weeks (n = 128)	<u>Main inclusion criteria:</u> 1. Women aged 18–45 years experienced pain associated with histologically proven endometriosis (stages I–IV, using revised-AFS scoring) 2. Endometriosis had to be confirmed by diagnostic laparoscopy within 3 months or by therapeutic laparoscopy within 12 months with a recurrence of pain. <u>Main exclusion criteria:</u> 1. pregnancy or breast feeding, amenorrhoea within 3 months 2. a primary need for surgical treatment of endometriosis 3. previous use of hormonal agents (dependent on the class of agent) 4. abnormal findings at gynaecological examination 5. risk factors for decreased BMD
Strowitzki / 2010 [16]	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized • Double-blind • Placebo-controlled • 12-week 	198	1:1 Dienogest 2 mg/day (n = 102) Placebo (n = 96)	<u>Main inclusion criteria:</u> 1. Women aged 18–45 years with histologically proven endometriosis (stages I–IV, using r-ASRM scoring), determined at diagnostic laparoscopy within 12months <u>Main exclusion criteria:</u> 1. amenorrhea for three or more months 2. a primary need for surgical treatment of endometriosis 3. previous use of hormonal agents within 1–6 months (dependent on the class of agent)

附錄二：研究結果療效比較資訊(詳細內容請見試驗全文)

作者/年代	療效	安全性
Strowitzki / 2010 [20]	<p><u>Primary efficacy endpoint: endometriosis-associated pelvic pain</u></p> <p>The absolute reduction in VAS score was 47.5 mm with dienogest and 46.0 mm with LA (95% CI, -9.26 to 6.25). (prespecified non-inferiority margin: 15 mm)</p> <p><u>Quality of life: SF-36 Health Survey</u></p> <p>The mean SF-36 <u>physical</u> health summary scale score improved by 10.2 points in the dienogest group and by 7.0 points in the LA group. The mean SF-36 <u>mental</u> health summary scale score improved by 3.3 points in the dienogest group and by 1.9 points in the LA group.</p>	<p><u>Adverse events</u></p> <p>Headache was the most common treatment-related adverse event in both groups (12.5%, dienogest; 19.5%, LA). Women in the dienogest group less frequently experienced events representing other hypoestrogenic symptoms (such as hot flushes, vaginal dryness, decreased libido and sleep disorder) than women in the LA group.</p> <p><u>Bone mineral density (BMD)</u></p> <p>Mean lumbar BMD percentage changes of +0.25 (± 2.77) in the dienogest subgroup (n = 21) and mean (+SD) percentage changes of -4.04 (± 4.84) in the LA subgroup (n = 29) (P = 0.0003 for superiority of dienogest).</p> <p><u>Bleeding patterns</u></p> <p>During the first 90-day reference period, infrequent bleeding was the predominant pattern (80.6%) in the LA group, while the highest incidences in the dienogest group were prolonged bleeding (45.1%) and irregular bleeding (44.2%). During the second 90-day reference period, there was a shift from infrequent bleeding to amenorrhoea (75.9%) in the LA group. Continued use of dienogest was also associated with shift in incidence toward amenorrhoea (from 1.8% to 38.9%), with reductions in irregular (16.7%) and prolonged bleeding (7.4%).</p>

附錄二：研究結果療效比較資訊(詳細內容請見試驗全文)(續)

作者/年代	療效	安全性
Strowitzki / 2010 [16]	<p><u>Primary efficacy endpoint: endometriosis-associated pelvic pain</u></p> <p>VAS score reductions were significantly greater in the dienogest than placebo groupn(27.4 mm and 15.1 mm; P < 0.0001).</p>	<p>Adverse events were predominantly mild-to-moderate in intensity in both groups.</p> <p>Adverse events considered potentially drug-related occurred in 14.7% patients in the dienogest group and 7.3% patients in the placebo group, and included headache, breast discomfort, nausea, asthenia, and depression.</p> <p>Bleeding patterns according to the WHO 90-day reference period method: infrequent bleeding: 18.4%, 0%; frequent bleeding: 19.4%, 9.8%; irregular bleeding: 37.8%, 28.3%; prolonged bleeding: 24.5%, 5.4%; amenorrhea: 1%, 0%; normal bleeding: 23.5%, 60.9% (dienogest versus placebo).</p>

附錄三、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
Pubmed	2017.02.21	#1 endometriosis #2 dienogest #1 AND #2	118	8
EMBASE	2017.02.21	#1 endometriosis #2 dienogest #1 AND #2	355	5
Cochrane Library	2017.02.21	#1 endometriosis #2 dienogest #1 AND #2	40	0

附錄四、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017.02.06	1	"dienogest"[Supplementary Concept] OR "dienogest"[All Fields]	411
		2	"endometriosis"[MeSH Terms] OR "endometriosis"[All Fields]	23,656
		3	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	698,481
		4	#1 and #2 and #3	3
Cochrane Library	2017.02.06	1	dienogest and endometriosis and cost	5
CRD	2017.02.06	1	dienogest and endometriosis and cost	0