



易週糖注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升、1.5 毫克/0.5 毫升 (Trulicity injection 0.75mg/0.5mL, 1.5mg/0.5mL)

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	Trulicity	成分	dulaglutide
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣禮來股份有限公司		
含量規格劑型	dulaglutide 1.5 mg/0.5 mL/單次劑量注射筆 dulaglutide 0.75 mg/0.5 mL/單次劑量注射筆		
主管機關許可適應症	第 2 型糖尿病 說明：易週糖® (TRULICITY®) 是第 2 型糖尿病成年病患在飲食與運動以外，改善血糖控制的輔助治療。		
建議健保給付之適應症內容	第 2 型糖尿病 (查驗中心註：第二型糖尿病之疾病分類代碼包括 ICD-9=250/ICD-10=E08~E09, E11, E13)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同 Byetta, Victoza 給付規定：1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。2. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑（如 sitagliptin 成分）等藥物併用。		
建議療程	建議起始劑量為 0.75 mg 每週一次，為更佳的血糖控制，此劑量可增加為 1.5 mg 每週一次。最大的建議劑量是 1.5 mg 每週一次。		
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：以 exenatide 和 liraglutide 作為療效及核價參考品，且二者無先後之別。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

有八項第三期隨機分派對照臨床試驗（AWARD-1、AWARD-2、AWARD-3、AWARD-4、AWARD-5、AWARD-6、Araki 2015、Miyagawa 2015）提供 dulaglutide 0.75 mg 和 1.5 mg 的相對療效與安全性數據，其中 AWARD-2、AWARD-4、和 AWARD-5 研究納入台灣在內的病人群，Araki 2015 和 Miyagawa 2015 研究為日本執行的臨床試驗，結果如下：

a. 單方治療

於 26 週的 HbA1c 改變量平均差顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆優效於 metformin 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 liraglutide 0.9 mg/day 組；52 週顯示 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 metformin 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 metformin 組和 liraglutide 0.9 mg/day 組。

HbA1c 達到 < 7% 或 ≤ 6.5% 的比率，於 26 週和 52 週顯示 dulaglutide 1.5 mg 組顯著高於 metformin 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週顯著高於 metformin 組，但在 52 週與 metformin 組相當；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週皆顯示與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。

在體重減少幅度方面，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週時與 metformin 組相當，dulaglutide 0.75 mg 組少於 metformin 組，與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。

b. 與 metformin 併用

於 26 週、52 週、104 週的 HbA1c 改變量平均差皆顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 sitagliptin 100 mg/day 組；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量平均差不劣效於 liraglutide 1.8 mg/day 組。

HbA1c 達到 < 7% 或 ≤ 6.5% 的比率，於 26 週、52 週和 104 週顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組顯著高於 sitagliptin 100 mg/day 組；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週時則與 liraglutide 1.8 mg/day 組相當。

在體重減少幅度方面，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週、52 週、和 104 週顯著多於 sitagliptin 100 mg/day 組；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週顯著多於 sitagliptin 100 mg/day 組，但第 104 週則與 sitagliptin 100 mg/day 組相當；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週時與 liraglutide 1.8 mg/day 組相當。

c. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

於 26 週的 HbA1c 改變量平均差顯示 dulaglutide 0.75 mg 組優效於 insulin glargine 組；於 52 週和 78 週顯示 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 insulin glargine 組。

HbA1c 達到 < 7% 的比率，dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 78 週時顯著高於 insulin

glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週時顯著高於 insulin glargine 組，但 52 週時與 insulin glargine 組相當；HbA1c 達到 $\leq 6.5\%$ 的比率，dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 78 週時顯著高於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週時顯著高於 insulin glargine 組，但 78 週與 insulin glargine 組相當。

在體重減少幅度方面，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週時顯著多於 insulin glargine 組，於 52 週和 78 週時，dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆顯著多於 insulin glargine 組。

d. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用

於 26 週和 52 週的 HbA1c 改變量平均差顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆優效於 exentide 10 μ g bid 組。

HbA1c 達到 $< 7\%$ 或 $\leq 6.5\%$ 的比率，於 26 週和 52 週時 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆顯著高於 exentide 10 μ g bid 組。

在體重減少幅度方面，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週時與 exentide 10 μ g bid 組相當，但 dulaglutide 0.75 mg 組顯著少於 exentide 10 μ g bid 組。

e. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用

於 26 週和 52 週的 HbA1c 改變量平均差皆顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 insulin glargine 組。

HbA1c 達到 $< 7\%$ 的比率，於 26 週時 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組顯著高於 insulin glargine 組，52 週時僅 dulaglutide 1.5 mg 組仍顯著高於 insulin glargine 組；HbA1c 達到 $\leq 6.5\%$ 的比率，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週顯著高於 insulin glargine 組，但 52 週時與 insulin glargine 組相當，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週時皆與 insulin glargine 組相當。

在體重減少幅度方面，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週時顯著少於 insulin glargine 組，但 dulaglutide 1.5 mg 組顯著多於 insulin glargine 組。

f. 相對安全性指標

單方治療時，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週的低血糖發生率與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。當與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用時，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的低血糖發生率顯著較 insulin glargine 組低，dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 72 週時亦顯著較 insulin glargine 組低。當與 metformin 和 pioglitazone 併用時，dulaglutide 1.5 mg 組顯著較 exentide 10 μ g bid 組有較低的低血糖發生率。當與 insulin lispro 和/或 metformin 併用時，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週的低血糖發生率顯著較 insulin glargine 組低。

嚴重不良事件的發生率於各治療組間相當。dulaglutide 與治療相關的常見不良事件以胃腸道不良反應為主，如噁心、嘔吐、腹瀉、消化不良等症狀，其症狀發生率可

能高於 placebo 組、metformin 組、sitagliptin 100 mg/day 組、insulin glargine 組，但與 liraglutide 組相當，dulaglutide 1.5 mg 組可能高於 exentide 10 μ g bid 組，dulaglutide 0.75 mg 組可能低於 exentide 10 μ g bid 組。

四、 醫療倫理：無系統性蒐集的資料可供參考。

五、 成本效益：建議者提供一份本土情境的成本效用分析，評估本品 Trulicity® (dulaglutide) 相較於 Victoza® (liraglutide) 用於治療糖尿病的成本效益。分析結果顯示，dulaglutide 1.5 mg 相較於 liraglutide 1.8 mg 為具成本效益絕對優勢的治療選擇，dulaglutide 1.5 mg 及 0.75 mg 相較於 liraglutide 1.2 mg 之 ICER 值分別為 286,965 元/QALY 及 507,091 元/QALY；但模式中採用的本品藥費基礎估計值較廠商的建議給付價格為低，依其單因子敏感度分析結果，若將本品藥費成本較基礎值增加 10%，則其藥費成本已高於廠商的建議給付價格，此時前述分析結果之 ICER 值略增加 33%-35%。

對於廠商所提出的本土經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與擬申請藥品給付範圍相符，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數之來源及推算過程多有清楚說明，惟有幾項疑義與侷限，可能使分析結果在反映本土國情上有較多不確定性或資訊受侷限情形，但整體而言，該分析提供資訊之參考程度尚稱充分。

六、 財務衝擊：依據廠商執行的財務影響分析，本品若納入健保將取代 Victoza® (liraglutide) 及 Byetta® (exenatide) 的部份市場，預估本品納入健保後的第一年至第五年，約有 1000 人至近 4000 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為近 1 億元至 2.6 億元，考慮取代 liraglutide 及 exenatide 之藥費後，預估本品每年將增加 1,800 萬元至 5 千萬元之健保藥費支出，若進一步納入 liraglutide 及 exenatide 所需的針頭費用，本品每年將增加近 1,600 萬元至 4,400 萬元的健保整體財務支出。

查驗中心認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但在可能病人數、市佔率、及現有藥品藥費等估算部份參數有高低估的可能性。查驗中心嘗試進一步修訂 Victoza® 及 Byetta® 的每日平均劑量，以此重新推估 GLP-1 RA 藥品整體市場的可能病人數及現有藥品之藥費，以前述假設推估本品納入健保後的第一年至第五年，約較原來廠商預估增加 200 人至近 600 人，以廠商建議價格計算本品藥費約為近 1.1 億元至 3 億元，考慮取代 liraglutide 及 exenatide 之藥費後，預估本品每年將增加 3,500 萬元至 9,500 萬元之健保藥費支出，而整體健保支出部份每年則將增加近 3,300 萬元至 8,900 萬元。若進一步提高本品第五年之市佔率至 65%，則第五年時本品藥費約達 4.3 億元，考慮取代其他藥費之後，預估本品該年度將增加 1.3 億元之健保藥費支出，整體健保支出約增加 1.3 億元。然而前述推估因仍缺少 Victoza® 及 Byetta® 的病人每日平均劑量之本土資訊，及 GLP-1 RA 藥品整體市場仍在成長初期，仍具高度不確定性。



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	Trulicity injection	Victoza	Byetta Injection 0.25 mg/mL“USA”
主成分/含量	Dulaglutide 1.5 mg/0.5 mL dulaglutide 0.75 mg/0.5 mL	Liraglutide 預填式的多次劑量注射筆，每支筆可以注射 0.6 mg、1.2 mg 或 1.8 mg 劑量（6 mg/mL, 3 mL）	Exenatide 250 mcg/mL 1.2 mL 含藥注射筆 2.4 mL 含藥注射筆
劑型/包裝	270 注射劑/0.5 毫升含藥注射筆/紙盒；4 支 1 盒或 2 支 1 盒	270 注射劑/每盒 1、2 或 3 支拋棄式	270 注射劑/每次劑量 5 mcg，含 60 次劑量，1.2 mL 含藥注射筆；每次劑量 10 mcg，含 60 次劑量，2.4 mL 含藥注射筆
WHO/ATC 碼	A10BX14	A10BX07	A10BX04
主管機關許可適應症	第 2 型糖尿病	第 2 型糖尿病。當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。	第 2 型糖尿病
健保給付條件	擬訂中	1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。 2.本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑（如 sitagliptin 成分）等藥物併用。	
健保給付價	擬訂中	6 mg/mL, 3 mL：1786 元	1.2 mL 含藥注射筆：2853 元 2.4 mL 含藥注射筆：

			2875 元
仿單建議劑量與用法	建議起始劑量為 0.75 mg 每週一次，可增加為 1.5 mg 每週一次。最大建議劑量是 1.5 mg 每週一次。	起始劑量為每日 0.6 mg，使用一星期後，劑量應增加為每日 1.2 mg。如果 1.2 mg 劑量並沒有達到理想的血糖控制時，可增加劑量為 1.8 mg。	起始劑量為每次 5 mcg，一天二次。根據臨床反應，於起始劑量治療一個月後，劑量可增至 10 mcg，一天二次。
療程	長期使用	長期使用	長期使用
每療程花費	擬訂中	每日 1.2 mg：3,572 元/月 每日 1.8 mg：5,358 元/月	每次 5 mcg：2,853 元/月 每次 10 mcg：2,875 元/月
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：			
<p>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。</p> <p>*參考品 1 及 2 並無先後之別。</p>			

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 11 月 27 日止，查無評估資料。
PBAC (澳洲)	至民國 104 年 11 月 27 日止，查無評估資料。
NICE (英國)	至民國 104 年 11 月 27 日止，查無評估資料。

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。

【易週糖注射劑 0.75 毫克/0.5 毫升、1.5 毫克/0.5 毫升】

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 11 月 30 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，簡稱為 HbA1c 或 A1C）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），但須考量病人個別化的因素來決定訂定較嚴格目標值（如 HbA1c < 6.5%）或較寬鬆目標值（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，建議餐前血糖值宜控制在 80 至 130 mg/dL，餐後血糖值的控制目標在 160 mg/dL 以下，期望透過病人的自我管理與臨牀的監測照護，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 年出刊的糖尿病臨牀照護指引，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 biguanide、sulfonylurea (SU)、meglitinide、 α -glucosidase (AG) inhibitor、thiazolidinedione (TZD)、dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor、Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor、和 glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP1-RA) 等類別，除後者的 exenatide、liraglutide、和 dulaglutide 為皮下注射藥劑外，其餘為口服劑型（請參見表三）。

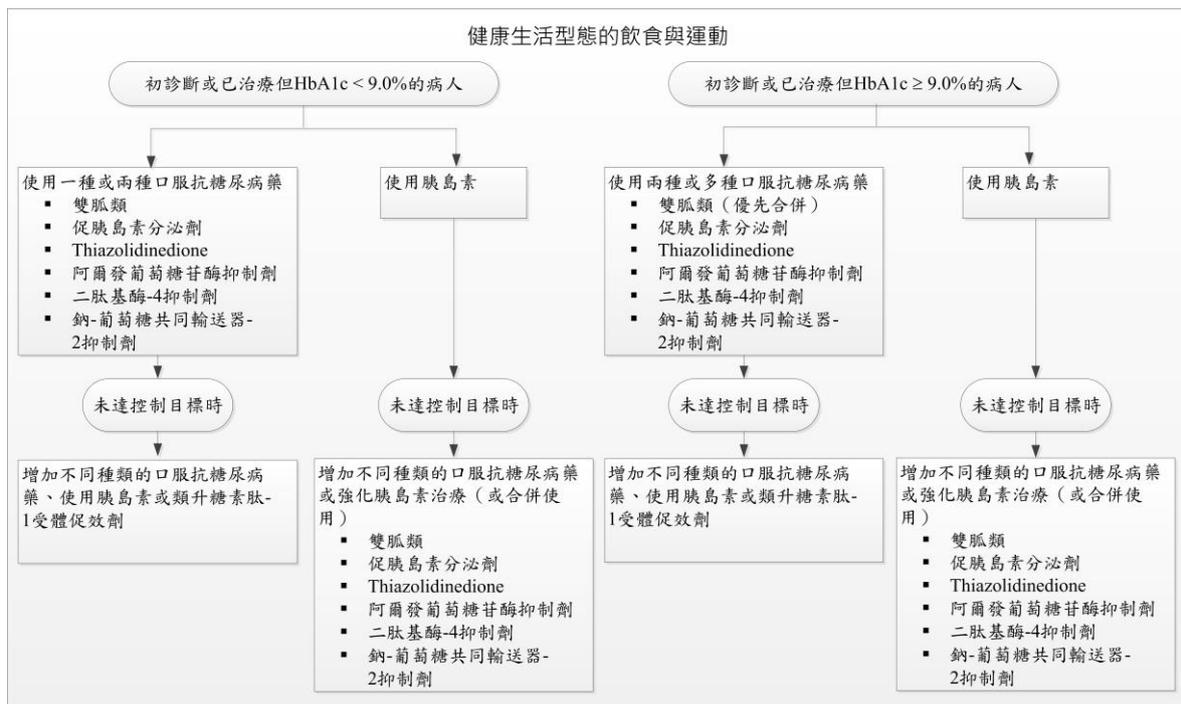
表三 國內上市之降血糖藥品

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) α -glucosidase (AG) inhibitors 阿爾發葡萄糖苷酶抑制劑	acarbose (A10BF01)、miglitol (A10BF01)

藥品分類	藥品名稱 括弧內為 ATC 碼
(4) Thiazolidinediones (TZD) 胰島素增敏劑	rosiglitazone (A10BG02)、pioglitazone (A10BG03)
(5) Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors 二肽基酶-4 抑制劑	sitagliptin (A10BH01)、vildagliptin (A10BH02)、saxagliptin (A10BH03)、alogliptin (A10BH04)、linagliptin (A10BH05)
(6) Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 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、 etformin/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 (GLP-1) receptor agonists 類升糖素肽-1 受體促效劑	exenatide (A10BX04)、liraglutide (A10BX07)、dulaglutide (A10BX14)

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 (oral antihyperglycemic medication, OAM) 來治療，會是一種

很好的選擇，建議依照個別病人的特性，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；若單一藥物（不包括胰島素）在使用最大耐受劑量三個月後，仍不能將血糖控制到正常範圍，建議加上第二種的口服藥物、類升糖素肽-1受體促效劑或胰島素[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 Trucility[®] injection 0.75 mg/0.5 mL、1.5 mg/0.5 mL 各含有相當於於 0.75 mg 和 1.5 mg 的 dulaglutide，是一種人類 GLP-1 受體促效劑，能夠活化鑲嵌於細胞膜上且位於細胞表面的 GLP-1 受體，進一步活化胰臟 β 細胞中腺苷酸環化酶 (adenylyl cyclase)，能夠增加 β 細胞內環磷酸腺苷 (cAMP) 的量，導致葡萄糖依賴性的胰島素釋放，也會減少升糖素的分泌，並會延遲胃部排空 [6]。Dulaglutide 的 ATC 分類碼為 A10BX14[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^a，其中作用在 GLP-1 受體者除本案藥品外，有 exenatide (A10BX04)、

^a 其餘包括胃腸到糖份吸收的 guar gum (A10BX01)、非磺醯脲類的 epaglinide (A10BX02)、

liraglutide (A10BX07)、lixisenatide (A10BX10)、albiglutide (A10BX13) 四項主成分，目前僅有 exenatide 和 liraglutide 於我國上市[8]，並收載於健保用藥清單[9]。

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 dulaglutide 與 metformin (雙胍類)、glargine (長效胰島素類似物)、sitagliptin (DPP4 抑制劑)、exenatide (GLP-1 受體促效劑)、和 liraglutide (GLP-1 受體促效劑) 有直接比較的臨床試驗，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或直接比較臨床試驗之藥品

ATC 分類碼 成分名[7]	我國許可適應症[8]	劑型[8]	單位含量[8]	健保現行給付條件[10]
A10BX14 dulaglutide	第 2 型糖尿病	270 注射劑	0.75 mg/0.5 mL 1.5 mg/0.5 mL (0.5 mL 注射筆裝)	建議收載中
A10BX04 exenatide	第 2 型糖尿病	270 注射劑	2 mg/vial 0.25 mg/mL (1.2 mL 及 2.4 mL 注射筆裝)	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。
A10BX07 liraglutide	第 2 型糖尿病。當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。	270 注射劑	6 mg/mL (3 mL 注射筆裝)	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。
A10BA02	「糖尿病」或「成	116 膜	500 mg/tablet	無另定給付條件

nateglinide (A10BX03)、mitiglinide (A10BX08)、GLP-1 受體促效劑的 exenatide (A10BX04)、liraglutide (A10BX07)、lixisenatide (A10BX10)、albiglutide (A10BX13)、SGLT2 抑制劑的 dapagliflozin (A10BX09)、canagliflozin (A10BX11)、empagliflozin (A10BX12)、amylin 類似物的 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 canagliflozin、lixisenatide 和 albiglutide 於我國未上市。

ATC 分類碼 成分名[7]	我國許可適應症[8]	劑型[8]	單位含量[8]	健保現行給付條件[10]
metformin	人及 12 歲(含)以上的兒童或青少年之第二型糖尿病」等一百多個品項，此處不逐一列舉。	錠劑	850 mg/tablet 1000 mg/tablet	
A10AE04 insulin glargine	糖尿病	270 注射劑	100U/mL (單次或多次使用注射筆裝、或小瓶裝)	無另定給付條件
A10BH01 sitagliptin	第二型糖尿病	116 膜錠	128.5 mg/tablet	無另定給付條件

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 2015 年 11 月 27 日止查無評估資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 11 月 27 日止查無評估資料。
NICE (英國)	至 2015 年 11 月 27 日止查無給付條件或科技評價。
其他實證資料	至 2015 年 11 月 27 日止查無蘇格蘭 SMC 的評估資料。 Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	查驗中心在收案後第 16 日曆天收到建議者完整送審資料。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2015 年 11 月 27 日止，Trulicity[®] (dulaglutide) 並未取得加拿大衛生部 (Health Canada) 上市許可[11]；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[12]，查無 dulaglutide 的相關評估報告。

(二)PBAC (澳洲)

雖然 Trulicity[®] (dulaglutide) 1.5 mg/0.5 mL 在 2015 年 1 月已取得澳洲上市許可[13]，惟至 2015 年 11 月 27 日止於澳洲衛生部 (Department of Health) [14]、藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) [15]、和澳洲藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) [16] 公開網頁皆查無 dulaglutide 的相關評估報告或給付條件。

(三)NICE (英國)

於 2015 年 11 月 27 日搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，僅獲得 1 份新藥實證總結 (Evidence summaries: new medicines) 類型的報告，其療效內容主要是說明 AWARD-1、AWARD-2、AWARD-3、AWARD-4、AWARD-5、AWARD-6 等 6 項臨床試驗的結果，由於已彙整於本報告 (四) .2 小節，此處不再贅述[17]；此外查無科技評價或給付條件等資訊。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 2015 年 11 月 27 日搜尋蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，說明 SMC 備於 2015 年 12 月就 Trulicity[®] (dulaglutide) 於會議討論[18]，目前尚無任何評估報告公布。

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：patients with type 2 diabetes mellitus 排除條件：無
Intervention	依仿單建議用法，dulaglutide 0.75 mg 每週一次或 1.5 mg 每週一次
Comparator	健保現有已收載之抗糖尿病藥物 (existing anti-diabetes regimens)
Outcome	納入：HbA1c 變化、體重變化、不良事件發生率 等臨床指標 排除：藥物動力學、藥效動力學等非臨床指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗，且具完整資訊與數據 可供佐證之論文。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 10 月 22 日，以 dulaglutide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一，經標題、摘要、或全文瀏覽後排除之論文請參見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋 Cochrane Library、PubMed、和 Embase 電子資料庫平台和參考文獻清單回顧，各獲得 39 筆、15 筆、21 筆、1 筆資料，排除 35 筆重複與 32 筆不符前述 PICOS 的資料，剩餘 8 項第三期臨床試驗的 9 篇論文 (AWARD-1[19]、AWARD-2[20]、AWARD-3[21]、AWARD-4[22]、AWARD-5[23, 24]、AWARD-6[25]、Araki 2015[26]、Miyagawa 2015[27])。

八項臨床試驗皆是由禮來公司委託進行 (sponsor) 的研究，其中 AWARD-5 是調適性 (adaptive)、無縫設計 (seamless) 第二期/第三期合併臨床試驗，其餘皆為第三期臨床試驗。AWARD-2、AWARD-4、AWARD-5 研究的病人包含台灣的病人^b，Araki 2015 和 Miyagawa 2015 研究是在日本執行的臨床試驗。

^b AWARD-2 研究中，dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組各有 13 位台灣病人，insulin glargine 組有 12 位；AWARD-4 研究中，dulaglutide 0.75 mg 組有 9 位、dulaglutide 1.5 mg 組有 8 位、insulin glargine 組有 9 位台灣病人；AWARD-5 研究中，dulaglutide 0.75 mg 組有 18 位、

AWARD-3 和 Miyagawa 2015 研究為單方治療的比較，AWARD-1、AWARD-2、AWARD-4、AWARD-5、AWARD-6、Araki 2015 等 6 項臨床試驗為添加治療 (add-on)，各研究的背景治療請參見表五。對照組藥品除安慰劑 (placebo) 外，包括有雙胍類 (metformin)、長效型胰島素 (glargine)、DPP4 抑制劑 (sitagliptin)、和 GLP-1 受體促效劑 (exenatide 或 liraglutide)，其中 exenatide 皮下注射的劑量為每次 10 μ g，一天 2 次 (bid)，liraglutide 皮下注射的劑量為每次 1.8 mg 或 0.9 mg，一天 1 次 (qd)，liraglutide 1.8 mg 和 0.9 mg 的比較藥品分別為 dulaglutide 1.5 mg 和 0.75 mg，每週 1 次 (qw) 皮下注射。

表五 第三期臨床試驗的分組

研究相關編號	背景治療	試驗組	對照組
AWARD-1 NCT01064687 H9X-MC-GBDA [19, 28]	Metformin 1500~3000 mg/day Pioglitazone 30~45 mg/day	Dulaglutide 0.75 mg qw Dulaglutide 1.5 mg qw	Exenatide 10 μ g bid：首 4 週 5 μ g bid，接續 10 μ g bid Placebo 組在第 26 週後以 1:1 轉換為盲化的 dulaglutide 0.75 mg 或 dulaglutide 1.5 mg 治療
AWARD-2 NCT01075282 H9X-MC-GBDB [20, 29]	Metformin \geq 1500 mg/day Glimepiride \geq 4 mg/day	Dulaglutide 0.75 mg qw Dulaglutide 1.5 mg qw	Insulin Glargine 10 IU/day，根 據空腹血糖調整劑量
AWARD-3 NCT01126580 H9X-MC-GBDC [21, 30]	無	Dulaglutide 0.75 mg qw Dulaglutide 1.5 mg qw	Metformin：前 4 週逐漸增量 至 2000 mg/day，或依耐受 程度調整，但最小劑量為 1500 mg/day
AWARD-4 NCT01191268 H9X-MC-GBDD [22, 31]	Insulin Lispro 併/不併 Metformin \geq 1500 mg/day	Dulaglutide 0.75 mg qw Dulaglutide 1.5 mg qw	Insulin Glargine 依分派前 insulin 總日劑量的 1/2 治療 (餘 1/2 為 lispro 劑量)， 並依空腹血糖調整
AWARD-5 NCT00734474 H9X-MC-GBCF [23, 24, 32, 33]	Metformin \geq 1500 mg/day	Dulaglutide 0.75 mg qw Dulaglutide 1.5 mg qw	Sitagliptin 100 mg/day Placebo：第 26 週後轉為 sitagliptin 100 mg/day 治療
AWARD-6 NCT01624259 H9X-MC-GBDE [25, 34]	Metformin \geq 1500 mg/day	Dulaglutide 1.5 mg qw	Liraglutide 1.8 mg/day qd：第 1 週 0.6 mg/day，第 2 週 1.2 mg/day、第 3 週 1.8 mg/day

dulaglutide 1.5 mg 組有 19 位、sitagliptin 100 mg/day 組有 20 位、placebo 組有 12 位台灣病人。

研究相關編號	背景治療	試驗組	對照組
Araki 2015 NCT01584232 H9X-JE-GBDY [26, 35]	Biguanide 併/不併 Sulfonylureas	Dulaglutide 0.75 mg qw	Insulin glargine：由研究人員 調整劑量於 4.0 IU 至 8.0 IU 間，以維持餐前血糖 \leq 110 mg/dL
Miyagawa 2015 NCT01558271 H9X-JE-GBDP [27, 36]	無	Dulaglutide 0.75 mg qw	Liraglutide 0.9 mg/day qd：第 1 週 0.3 mg/day，第 2 週 0.6 mg/day、第 3 週 0.9 mg/day Placebo：第 26 週後轉換成 dulaglutide 0.75 mg 治療

註：qw 為拉丁文 quaque week 的縮寫，即每週一次（once a week）；bid 為 bis in die 的縮寫，即一天兩次（twice a day）；qd 為 quaque die 的縮寫，即一天一次（once a day）。

AWARD-1、AWARD-2、AWARD-3、AWARD-4、AWARD-5、AWARD-6、Araki 2015、Miyagawa 2015 等 8 項臨床試驗皆是採互動式語音應答系統的隨機分派方式，主要療效指標採治療意向（intention to treat, ITT）分析原則，即病人群為至少接受 1 次治療劑量的所有隨機分派病人，皆是比較 HbA1c 基礎值至終點改變量的最小平方均值差，對於不劣效性（non-inferiority）或優效性（superiority）的多重比較係採用 gatekeeping 的統計分析策略，除 AWARD-5 研究的 HbA1c 不劣性臨界值（margin）為 0.25% 外，其餘研究皆設定為 0.40%（各研究的研究設計、納入與排除標準請參見附錄三）。

八項臨床試驗納入病人的平均年齡介於 50 至 60 歲。AWARD-1、AWARD-2、AWARD-3、AWARD-4、AWARD-5、AWARD-6 研究的男女病人比例相近，但 2 項在日本執行的研究（Araki 2015、Miyagawa 2015），男性病人的比率高於女性，男性約占 70% 至 83%。AWARD-1、AWARD-2、AWARD-3、AWARD-4、AWARD-5、AWARD-6 研究的身體質量指數（body mass index, BMI）和體重皆高於 2 項日本的臨床試驗。糖尿病罹病的平均時間約為 3 至 13 年，以 AWARD-3 研究較短，AWARD-4 研究最長；除 AWARD-3 研究的平均 HbA1c 值 $<$ 8.0% 外，其餘皆 $>$ 8.0%。八項臨床試驗納入病人的總數，以及至終點完成治療的人數請參見附錄四。

以下就主要療效指標（HbA1c 改變量）、次要療效指標（其他時間點的 HbA1c 改變量、HbA1c 達到 $<$ 7.0 或 \leq 6.5% 的比率、體重變化）、和不良事件與安全性指標等擷錄相關數據與比較分析的結果[19-36]：

A. 主要療效指標：HbA1c 改變量的分析結果（請參見表七）：

依單方治療、與 metformin 併用、與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用、與 metformin 和 pioglitazone 併用、與 insulin lispro 和/或 metformin 併用，分別臚列各項臨床試驗的分析結果於下[19-36]。

a. 單方治療

- AWARD-3 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量皆優效於 metformin 組。
- Miyagawa 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量優效於 placebo 組，不劣效於 liraglutide 0.9 mg/day 組。

b. 與 metformin 併用

- AWARD-5 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量優效於 placebo 組，亦優效於 sitagliptin 100 mg/day 組。Dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週的 HbA1c 改變量不劣效於 sitagliptin 100 mg/day 組；亦優效於 sitagliptin 100 mg/day 組。
- AWARD-6 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量不劣效於 liraglutide 1.8 mg/day 組。

c. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

- AWARD-2 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週的 HbA1c 改變量優效於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 insulin glargine 組。
- Araki 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量不劣效且優效於 insulin glargine 組。

d. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用

- AWARD-1 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量皆優效於 placebo 組與 exentide 10 μ g bid 組。

e. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用

- AWARD-4 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量不劣效於 insulin glargine 組；亦優效於 insulin glargine 組。

B. 次要療效指標分析結果：其他終點的 HbA1c 改變量

除主要療效指標分析點，AWARD-1[19, 28]、AWARD-2[20, 29]、AWARD-3[21, 30]、AWARD-4[22, 31]、AWARD-5[23, 24, 32, 33]、Miyagawa 2015[27, 36]等研究文獻提供其他追蹤時間點的 HbA1c 改變量，其中 AWARD-5 研究追蹤至第 104 週[24, 32]。各研究的分析結果臚列於下（請參見表八）：

a. 單方治療

- AWARD-3 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週的 HbA1c 改變量優效於 metformin 組，dulaglutide 0.75 mg 不劣效於 metformin 組。
- Miyagawa 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 52 週的 HbA1c 改變量不劣效

於 liraglutide 0.9 mg/day 組。

b. 與 metformin 併用

- AWARD-5 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 104 週的 HbA1c 改變量皆優效於 sitagliptin 100 mg/day 組。

c. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

- AWARD-2 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 78 週的 HbA1c 改變量優效於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 insulin glargine 組。

d. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用

- AWARD-1 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週的 HbA1c 改變量優效於 exentide 10 μ g bid 組。

e. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用

- AWARD-4 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週的 HbA1c 改變量皆優效於 insulin glargine 組。

表六 各臨床試驗納入病人的基本特徵

研究編號	組別	分派人數	年齡,歲	男性, %	BMI, kg/m ²	體重, kg	糖尿病罹病,年	HbA1c, %	篩檢時使用 OAM 數, %			
									0	1	2	> 2
單方治療												
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg	269	56 ± 10	42	34 ± 6	93 ± 19	3 ± 2	7.6 ± 0.9	24.9	75.1	0	0
	Dulaglutide 0.75 mg	270	56 ± 11	44	33 ± 6	92 ± 19	3 ± 2	7.6 ± 0.9	25.6	74.4	0	0
	Metformin	268	55 ± 10	45	33 ± 5	92 ± 19	3 ± 2	7.6 ± 0.8	24.3	75.7	0	0
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	281	57.2 ± 9.6	81	26 ± 4	71 ± 13	6.8 ± 5.6	8.2 ± 0.8	66		34	
	Liraglutide	141	57.9 ± 10.4	83	26 ± 4	70 ± 13	6.3 ± 6.0	8.1 ± 0.9	65		35	
	Placebo	70	57.7 ± 8.3	79	25 ± 3	69 ± 12	6.3 ± 5.1	8.2 ± 0.8	69		31	
與 metformin 併用												
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	304	54 ± 10	48	31 ± 5	87 ± 17	7 ± 6	8.1 ± 1.1	5	67	27	1
	Dulaglutide 0.75 mg	302	54 ± 10	44	31 ± 4	86 ± 18	7 ± 5	8.2 ± 1.1	6	64	30	1
	Sitagliptin	315	54 ± 10	48	31 ± 4	86 ± 17	7 ± 5	8.1 ± 1.1	7	69	24	0
	Placebo/Sitagliptin	177	55 ± 9	51	31 ± 4	87 ± 17	7 ± 5	8.1 ± 1.1	6	64	28	2
AWARD-6	Dulaglutide 1.5 mg	299	56.5 ± 9.3	46	34 ± 5	94 ± 18	7.1 ± 5.4	8.1 ± 0.8	-	-	-	-
	Liraglutide	300	56.8 ± 9.9	50	34 ± 5	94 ± 19	7.3 ± 5.4	8.1 ± 0.8	-	-	-	-
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用												
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	273	56 ± 10	53	31 ± 5	85 ± 18	9 ± 6	8.2 ± 1.0	0	16.5	67.8	15.8
	Dulaglutide 0.75 mg	272	57 ± 9	50	32 ± 5	86 ± 18	9 ± 6	8.1 ± 1.0	0	15.4	65.4	19.1
	Insulin glargine	265	57 ± 9	51	32 ± 6	88 ± 20	9 ± 6	8.1 ± 1.0	0	16.2	66.4	17.4

研究編號	組別	分派人數	年齡,歲	男性, %	BMI, kg/m ²	體重, kg	糖尿病罹病,年	HbA1c, %	篩檢時使用 OAM 數, %			
									0	1	2	> 2
Araki 2015	Dulaglutide 0.75 mg	181	57.5 ± 10.5	69	26 ± 4	71 ± 14	8.9 ± 6.7	8.1 ± 0.8	0	54	46	0
	Insulin glargine 0.07~0.17 IU/kg	180	56.1 ± 11.3	74	26 ± 4	71 ± 14	8.8 ± 6.1	8.0 ± 0.9	0	55	45	0
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用												
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg	279	56 ± 10	58	33 ± 5	96 ± 20	9 ± 6	8.1 ± 1.3	0	20	56	23
	Dulaglutide 0.75 mg	280	56 ± 9	60	33 ± 6	96 ± 21	9 ± 5	8.1 ± 1.2	0	24	51	24
	Exenatide	278	55 ± 10	57	34 ± 5	97 ± 19	9 ± 6	8.1 ± 1.3	0	27	49	24
	Placebo	141	55 ± 10	59	33 ± 6	94 ± 19	9 ± 6	8.1 ± 1.3	0	31	44	23
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用												
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg	295	58.9 ± 9.6	54	32 ± 5	91 ± 18	12.8 ± 7.2	8.5 ± 1.1	-	-	-	-
	Dulaglutide 0.75 mg	293	59.3 ± 9.0	50	33 ± 5	92 ± 18	12.4 ± 6.9	8.4 ± 1.0	-	-	-	-
	Insulin glargine	296	59.9 ± 9.1	56	32 ± 5	91 ± 19	13.0 ± 6.8	8.5 ± 1.0	-	-	-	-

註：BMI 為 body mass index (身體質量指數) 的縮寫；OAM 為 oral antihyperglycemic medication (口服降血糖藥物) 的縮寫。

表七 主要療效指標結果：HbA1c 的改變量

研究編號	組別	分析 終點	自基礎值的平均 改變量 % (mean ± SD)	相對於 placebo		相對於有效藥品	
				平均差異, % (95% CI)	p 值	平均差異, % (95% CI)	p 值
單方治療							
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg/week	26 週	-0.78 ± 0.06	-	-	-0.22 (-0.36~-0.08)	0.002†
	Dulaglutide 0.75 mg/week		-0.71 ± 0.06	-	-	-0.15%	0.020†
	Metformin ≥ 1500 mg/day		-0.56 ± 0.06	-	-	-	-
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg/week	26 週	-1.43 ± 0.05	-1.57 (-1.79~-1.35)	< 0.001†	-0.10 (-0.27~0.07)	< 0.001‡
	Liraglutide 0.9 mg/day		-1.33 ± 0.07	-	-	-	-
	Placebo		0.14 ± 0.10	-	-	-	-
與 metformin 併用							
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg/week	26 週	-1.22 ± 0.05	-1.26	< 0.001†	-0.67 (-0.84~-0.50)	< 0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg/week		-1.01 ± 0.06	-1.05	< 0.001†	-0.39 (-0.56~-0.22)	< 0.001†
	Sitagliptin 100 mg/day		-0.61 ± 0.05	-0.64	< 0.001	-	-
	Placebo		0.03 ± 0.07	-	-	-	-
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg/week	52 週	-1.10 ± 0.06	-	-	-0.71 (-0.87~-0.55)	< 0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg/week		-0.87 ± 0.06	-	-	-0.47 (-0.63~-0.31)	< 0.001†
	Sitagliptin 100 mg/day		-0.39 ± 0.06	-	-	-	-
AWARD-6	Dulaglutide 1.5 mg/week	26 週	-1.42 ± 0.05	-	-	-0.06 (-0.19~-0.07)	< 0.0001‡
	Liraglutide 1.8 mg/day		-1.36 ± 0.05	-	-	-	-

研究編號	組別	分析 終點	自基礎值的平均 改變量 % (mean ± SD)	相對於 placebo		相對於有效藥品	
				平均差異, % (95% CI)	p 值	平均差異, % (95% CI)	p 值
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用							
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg/week	52 週	-1.08 ± 0.06	-	-	-0.45 (-0.60~-0.29)	< 0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg/week		-0.76 ± 0.06	-	-	-0.13 (-0.29~0.02)	< 0.001‡
	Insulin glargine		-0.63 ± 0.06	-	-	-	-
Araki 2015	Dulaglutide 0.75 mg/week	26 週	-1.44 ± 0.05	-	-	-0.54 (-0.67~-0.41)	< 0.0001†
	Insulin glargine		-0.90 ± 0.05	-	-	-	-
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用							
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg/week	26 週	-1.51 ± 0.06	-1.05 (-1.22~-0.88)	< 0.001†	-0.52 (-0.66~-0.39)	< 0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg/week		-1.30 ± 0.06	-0.84 (-1.01~-0.67)	< 0.001†	-0.31 (-0.44~-0.18)	< 0.001†
	Exenatide		-0.99 ± 0.06	-	< 0.001	-	-
	Placebo		-0.46 ± 0.08	-	-	-	-
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用							
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg/week	26 週	-1.64 ± 0.07	-	-	-0.22 (-0.38~-0.07)	0.005†
	Dulaglutide 0.75 mg/week		-1.59 ± 0.07	-	-	-0.17 (-0.33~-0.02)	0.015†
	Insulin glargine		-1.41 ± 0.07	-	-	-	-

註：HbA1c 指糖化血紅素 (hemoglobin A1c)；CI 為 confidence interval (信賴區間) 的縮寫；† 達到不劣效性與優效性標準；‡ 達到不劣效性標準。

表八 次要療效指標結果：自基礎值至其他時間點之 HbA1c 改變量

研究編號	組別	分析 終點	平均改變量 % (mean ± SD)	相對於有效藥品	
				平均差異 % (95% CI)	p 值
單方治療					
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-0.70 ± 0.07	-	0.02†
	Dulaglutide 0.75 mg		-0.55 ± 0.07	-	< 0.025‡
	Metformin		-0.51 ± 0.07	-	-
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	52 週	-1.39 ± 0.06	-0.20 (-0.39~-0.01)	0.040‡
	Liraglutide 0.9 mg/day		-1.19 ± 0.08	-	-
	Placebo/Dulaglutide		-1.55 ± 0.12	-	-
與 metformin 併用					
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	104 週	-0.99 ± 0.06	-0.67 (-0.84~-0.50)	<0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg		-0.71 ± 0.07	-0.39 (-0.56~-0.22)	<0.001†
	Sitagliptin100 mg/day		-0.32 ± 0.06	-	-
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用					
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	78 週	-0.90 ± 0.07	-0.31 (-0.5~-0.13)	< 0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg		-0.62 ± 0.07	-0.03 (-0.21~0.15)	< 0.001‡
	Insulin glargine		-0.59 ± 0.07	-	-
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用					
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-1.36 ± 0.08	-0.56	< 0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg		-1.07 ± 0.08	-0.27	< 0.001†
	Exenatide		-0.80 ± 0.08	-	-
	Placebo/Dulaglutide		-0.46 ± 0.08	-	-
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用					
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-1.48 ± 0.08	-0.25 (-0.42~-0.07)	<0.001†
	Dulaglutide 0.75 mg		-1.42 ± 0.08	-0.19 (-0.37~-0.02)	<0.001†
	Insulin glargine		-1.23 ± 0.08	-	-

註：HbA1c 指糖化血紅素 (hemoglobin A1c)；CI 為 confidence interval (信賴區間) 的縮寫；SD 為 standard deviation (標準差) 的縮寫；† 達到不劣效性與優效性標準；‡ 達到不劣效性標準。

C. 次要療效指標分析結果：治療終點 HbA1c 達到 < 7% 或 ≤ 6.5% 的比率

以下依單方治療、與 metformin 併用、與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用、與 metformin 和 pioglitazone 併用、與 insulin lispro 和/或 metformin 併用等面向，分別臚列各項臨床試驗的分析結果（請參見表九[19-36]）。

a. 單方治療

- AWARD-3 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週 HbA1c 達到 < 7% 的比率顯著高於 metformin 組；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的比率顯著高於 metformin 組，但在 52 週與 metformin 組相當。dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週 HbA1c 達到 ≤ 6.5% 的比率顯著高於 metformin 組；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的比率顯著高於 metformin 組，但在 52 週與 metformin 組相當。
- Miyagawa 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週 HbA1c 達到 < 7% 和 ≤ 6.5% 的比率與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當，但顯著高於 placebo 組。dulaglutide 0.75 mg 組於 52 週 HbA1c 達到 < 7% 和 ≤ 6.5% 的比率與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。

b. 與 metformin 併用

- AWARD-5 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週 HbA1c 達到 < 7% 的比率顯著高於 placebo 組和 sitagliptin 100 mg/day 組；於 52 週和 104 週亦顯著高於 sitagliptin 100 mg/day 組。dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週 HbA1c 達到 ≤ 6.5% 的比率顯著高於 placebo 組和 sitagliptin 100 mg/day 組；於 52 週和 104 週亦顯著高於 sitagliptin 100 mg/day 組。
- AWARD-6 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週 HbA1c 達到 < 7% 和 ≤ 6.5% 的比率與 liraglutide 1.8 mg/day 組相當。

c. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

- AWARD-2 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 78 週 HbA1c 達到 < 7% 的比率顯著高於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 於 52 週和 72 週 HbA1c 達到 < 7% 的比率與 insulin glargine 組相當。Dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 78 週 HbA1c 達到 ≤ 6.5% 的比率顯著高於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 52 週時顯著高於 insulin glargine 組，但 78 週達到 ≤ 6.5% 的比率與 insulin glargine 組相當。
- Araki 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週 HbA1c 達到 < 7% 和 ≤ 6.5% 的比率與顯著高於 insulin glargine 組。

d. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用

- AWARD-1 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週 HbA1c 達到 < 7% 的比率顯著高於 placebo 組和 exentide 10 μ g bid 組。dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週 HbA1c 達到

≤ 6.5%的比率顯著高於 placebo 組和 exentide 10 μ g bid 組。

e. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用

- AWARD-4 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週 HbA1c 達到 < 7% 的比率顯著高於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週 HbA1c 達到 < 7% 的比率顯著高於 insulin glargine 組，但 52 週時與 insulin glargine 組相當；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週 HbA1c 達到 ≤ 6.5% 的比率顯著高於 insulin glargine 組，但 52 週時與 insulin glargine 組相當；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週時皆與 insulin glargine 組相當。

表九 次要療效指標結果：HbA1c 達到 < 7.0% 或 ≤ 6.5% 目標值的比率

研究編號	組別	分析終點	< 7.0%	p 值	≤ 6.5%	p 值
單方治療						
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	62%	0.023¥	46%	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		63%	0.021¥	40%	0.011¥
	Metformin		54%	-	30%	-
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	60%	0.001¥	42%	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		53%	0.269¥	35%	0.134¥
	Metformin		48%	-	28%	-
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	26 週	71%	0.608¥ < 0.001§	50%	0.844¥ < 0.001§
	Liraglutide 0.9 mg/day		69%	-	49%	-
	Placebo		6%	-	2%	-
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	52 週	68%	0.112¥	49%	0.103¥
	Liraglutide 0.9 mg/day		60%	-	41%	-
	Placebo/Dulaglutide		71%	-	53%	-
與 metformin 併用						
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	61%	< 0.001¶	47%	< 0.001¶
	Dulaglutide 0.75 mg		55%	< 0.001¶	31%	< 0.001¶
	Sitagliptin 100 mg/day		38%	-	22%	0.005§
	Placebo		21%	-	13%	-
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	58%	< 0.001¥	42%	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		49%	< 0.001¥	29%	< 0.001¥
	Sitagliptin 100 mg/day		33%	-	19%	-
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	104 週	54%	< 0.001¥	39%	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		45%	< 0.001¥	24%	< 0.001¥
	Sitagliptin 100 mg/day		31%	-	14%	-
AWARD-6	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	68%	0.925¥	55%	0.322¥
	Liraglutide 1.8 mg/day		68%	-	51%	-

研究編號	組別	分析終點	< 7.0% p 值	≤ 6.5% p 值
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用				
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	53%	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		37%	0.098¥
	insulin glargine		31%	-
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	78 週	49%	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		34%	0.334¥
	insulin glargine		31%	-
Araki 2015	Dulaglutide 0.75 mg	26 週	71%	< 0.001¥
	Insulin glargine		46%	-
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用				
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	78%	< 0.001¶
	Dulaglutide 0.75 mg		66%	< 0.001¶
	Exenatide		52%	-
	Placebo		43%	-
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	71%	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		59%	0.008¥
	Exenatide		49%	-
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用				
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	68%	0.014¥
	Dulaglutide 0.75 mg		69%	0.010¥
	insulin glargine		57%	-
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	59%	< 0.05¥
	Dulaglutide 0.75 mg		56%	0.25¥
	Insulin glargine		49%	-

註：HbA1c 指糖化血紅素 (hemoglobin A1c)；¶ 相較於 placebo 和有效藥品；§ 相較於 placebo；¥ 相較於有效藥品。

D. 次要療效指標分析結果：體重變化

以下依單方治療、與 metformin 併用、與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用、與 metformin 和 pioglitazone 併用、與 insulin lispro 和/或 metformin 併用等面向，分別臚列各項臨床試驗的分析結果（請參見表十[19-36]）。

a. 單方治療

- AWARD-3 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週體重減少的幅度與 metformin 組相當；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週體重減少的幅度顯著少於 metformin 組。
- Miyagawa 2015 dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週體重減少的幅度與 placebo

相當，於 26 週和 52 週體重減少的幅度與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。

b. 與 metformin 併用

- AWARD-5 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週體重減少的幅度顯著多於 placebo 組；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週、52 週、和 104 週體重減少的幅度顯著多於 sitagliptin 100 mg/day 組；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週體重減少的幅度顯著多於 sitagliptin 100 mg/day 組，但第 104 週則與 sitagliptin 100 mg/day 組相當。
- AWARD-6 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的體重減少幅度與 liraglutide 1.8 mg/day 組相當。

c. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

- AWARD-2 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 78 週體重減少的幅度顯著多於 insulin glargine 組。
- Araki 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週體重減少的幅度顯著多於 insulin glargine 組。

d. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用

- AWARD-1 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週體重減少的幅度顯著多於 placebo 組，於 26 週和 52 週減少的幅度與 exentide 10 μ g bid 組相當；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週體重增加的幅度顯著少於 placebo 組，於 26 週和 52 週減少的幅度顯著少於 exentide 10 μ g bid 組。

e. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用

- AWARD-4 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週體重減少的幅度顯著多於 insulin glargine 組；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週體重增加的幅度顯著少於 insulin glargine 組。

表十 次要療效指標結果：體重自基線點的變化

研究編號	組別	分析終點	體重改變量	p 值
單方治療				
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	-2.29 ± 0.24	0.811¥
	Dulaglutide 0.75 mg		-1.36 ± 0.24	0.003¥
	Metformin		-2.22 ± 0.24	-
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-1.93 ± 0.29	0.440¥
	Dulaglutide 0.75 mg		-1.09 ± 0.29	0.001¥
	Metformin		-2.20 ± 0.29	-
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	26 週	-0.02 ± 0.14	0.168¥
	Liraglutide 0.9 mg/day		-0.36 ± 0.20	-
	Placebo		-0.63 ± 0.29	-

研究編號	組別	分析終點	體重改變量	p 值
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	52 週	-0.17 ± 0.18	0.911¥
	Liraglutide 0.9 mg/day		-0.13 ± 0.26	-
	Placebo/Dulaglutide		-1.03 ± 0.37	-
與 metformin 併用				
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	-3.18 ± 0.18	< 0.001¶
	Dulaglutide 0.75 mg		-2.63 ± 0.19	< 0.001¶
	Sitagliptin 100 mg/day		-1.46 ± 0.18	0.953§
	Placebo		-1.47 ± 0.24	-
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-3.03 ± 0.22	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		-2.60 ± 0.23	< 0.001¥
	Sitagliptin 100 mg/day		-1.53 ± 0.22	-
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	104 週	-2.88 ± 0.25	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		-2.39 ± 0.26	0.054¥
	Sitagliptin 100 mg/day		-1.75 ± 0.25	-
AWARD-6	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	-2.90 ± 0.22	0.011¥
	Liraglutide 1.8 mg/day		-3.61 ± 0.22	-
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用				
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-1.87 ± 0.24	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		-1.33 ± 0.24	< 0.001¥
	Insulin glargine		1.44 ± 0.24	-
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	78 週	-1.96 ± 0.26	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		-1.54 ± 0.26	< 0.001¥
	Insulin glargine		1.28 ± 0.26	-
Araki 2015	Dulaglutide 0.75 mg	26 週	-0.48 ± 0.17	< 0.001¥
	Insulin glargine		0.94 ± 0.17	-
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用				
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	-1.30 ± 0.29	< 0.001§ 0.474¥
	Dulaglutide 0.75 mg		0.20 ± 0.29	0.010§ < 0.001¥
	Exenatide		-1.07 ± 0.29	< 0.001§
	Placebo		1.24 ± 0.37	-
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-1.08 ± 0.34	0.507¥
	Dulaglutide 0.75 mg		0.49 ± 0.34	0.009¥
	Exenatide		-0.76 ± 0.35	-

研究編號	組別	分析終點	體重改變量	p 值
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用				
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	-0.87 ± 0.27	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		0.18 ± 0.27	< 0.001¥
	Insulin glargine		2.33 ± 0.27	-
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	-0.35 ± 0.34	< 0.001¥
	Dulaglutide 0.75 mg		0.86 ± 0.33	< 0.001¥
	Insulin glargine		2.89 ± 0.33	-

註：¶ 相較於 placebo 和有效藥品；§ 相較於 placebo；¥ 相較於有效藥品。

E. 安全性指標分析結果：低血糖和嚴重性低血糖（請參見表十一）

AWARD-4 研究於低血糖的定義與其他臨床試驗略有差異，計次以病人通報為主[22]，故發生率較其他臨床試驗高，其餘研究 dulaglutide 1.5 mg 組每人年的低血糖發生率約為 0.34 至 5.2 件，dulaglutide 0.75 mg 組每人年的發生率約為 0.47 至 4.8 件。以下分別擷錄各項臨床試驗的統計分析結果[27, 36]（僅針對研究論文中提供統計分析者）。

a. 單方治療

- Miyagawa 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週的低血糖發生率與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當（p 值皆 > 0.999）。

b. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

- AWARD-2 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 72 週時，低血糖發生率相較於 insulin glargine 組顯著較低（52 週 p 值皆 ≤ 0.001；72 週的 p 值皆 < 0.05）。
- Araki 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的低血糖發生率顯著較 insulin glargine 組低（p 值為 < 0.001）。

c. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用

- AWARD-1 研究：dulaglutide 1.5 mg 組相較於 exentide 10 µ g bid 組的低血糖發生率顯著較低（p 值為 0.007）。

d. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用

- AWARD-4 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週的低血糖發生率顯著較 insulin glargine 組低（p 值依序為 < 0.0001 和 0.0008）。

表十一 安全性指標結果：低血糖與嚴重低血糖發生率

研究編號	組別	分析 終點	低血糖			嚴重 低血糖人數
			發生率	每年 人數發生率	每人年 件數發生率	
單方治療						
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	12.30%	-	0.89	0
	Dulaglutide 0.75 mg		11.10%	-	0.47	0
	Metformin		12.70%	-	0.29	0
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	26 週	2.10%	-	-	0
	Liraglutide 0.9 mg/day		1.50%	-	-	0
	Placebo		1.40%	-	-	0
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg	52 週	2.90%	-	-	-
	Liraglutide 0.9 mg/day		2.90%	-	-	-
	Placebo/Dulaglutide		2.90%	-	-	-
與 metformin 併用						
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	10.20%	0.4	1.6	0
	Dulaglutide 0.75 mg		5.30%	0.3	2.6	0
	Sitagliptin		4.80%	0.1	1.1	0
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg	104 週	12.80%	0.3	1.1	0
	Dulaglutide 0.75 mg		8.60%	0.2	2	0
	Sitagliptin		8.60%	0.2	1.4	0
AWARD-6	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	9%	-	0.34	0
	Liraglutide		6%	-	0.52	0
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用						
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	55.30%	-	5.2	1
	Dulaglutide 0.75 mg		54.40%	-	4.8	0
	Insulin glargine		69.10%	-	7.9	2
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg	78 週	58.60%	-	4.31	2
	Dulaglutide 0.75 mg		56.60%	-	4.18	0
	Insulin glargine		71.40%	-	6.92	2
Araki 2015	Dulaglutide 0.75 mg	26 週	26%	-	-	0
	Insulin glargine		48%	-	-	0
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用						
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	10.40%	-	0.45	0
	Dulaglutide 0.75 mg		10.70%	-	1.1	0
	Exenatide		15.90%	-	1.47	2
	Placebo/Dulaglutide		3.50%	-	0.37	-

研究編號	組別	分析 終點	低血糖			嚴重 低血糖人數
			發生率	每年 人數發生率	每人年 件數發生率	
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用						
AWARD-4 [†]	Dulaglutide 1.5 mg	26 週	85.9%	-	43.79	-
	Dulaglutide 0.75 mg		88.4%	-	52.3	-
	Insulin glargine		89.5%	-	63.21	-
AWARD-4 [†]	Dulaglutide 1.5 mg	52 週	86.60%	-	41.52	10
	Dulaglutide 0.75 mg		90.10%	-	47.42	8
	Insulin glargine		90.20%	-	55.93	15

註：[†] 低血糖係指血糖值 (plasma glucose, PG) \leq 70 mg/dL，且納入任何有紀錄的有症狀低血糖、無症狀低血糖、未明示低血糖、或可能是有症狀性的低血糖；其餘未標示者，係指 PG \leq 70 mg/dL 和/或有症狀 (symptoms) 和/或有徵候 (signs) 者。

F. 安全性指標分析結果：常見不良事件

各項研究的嚴重不良事件發生率於各治療組間相當。與治療相關的 (treatment emergent) 常見不良事件以胃腸道不良反應為主，常見如噁心、嘔吐、腹瀉、消化不良等症狀，其餘臨床試驗期間的死亡、嚴重不良事件、胰臟炎、胰臟癌、甲狀腺癌、過敏反應、注射部位反應、心血管事件等各組的發生率請參見附錄五[19-36]。

a. 單方治療

- AWARD-3 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的腹瀉發生率低於 metformin 組，但 52 週時兩組相當；此外 dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週的便秘發生率高於 metformin 組，dulaglutide 1.5 mg 組 52 週的便秘發生率亦高於 metformin 組。
- Miyagawa 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的胃腸道不良反應與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。

b. 與 metformin 併用

- AWARD-5 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的噁心、嘔吐、腹瀉皆顯著高於 placebo 組和 sitagliptin 100 mg/day 組，於 52 週和 104 週時亦皆顯著高於 sitagliptin 100 mg/day 組。
- AWARD-6 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週時的胃腸道不良反應發生率與 liraglutide 1.8 mg/day 組相當。

c. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

- AWARD-2 研究：dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週的腹瀉發生率顯著高於 insulin

glargine 組，此外 52 週和 78 週的噁心、消化不良、嘔吐、和上腹痛的發生率亦顯著高於 insulin glargine 組；dulaglutide 0.75 mg 組於 52 週和 78 週的噁心發生率顯著高於 insulin glargine 組，此外 52 週腹瀉發生率雖顯著高於 insulin glargine 組，但於 78 週時則與 insulin glargine 組相當。

- Araki 2015 研究：dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的腹瀉、噁心、便秘發生率顯著高於 insulin glargine 組。
- d. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用
- AWARD-1 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週時的噁心、嘔吐發生率顯著高於 placebo 組，dulaglutide 0.75 mg 組顯著低於 exentide 10 μ g bid 組，但 dulaglutide 1.5 mg 組的嘔吐發生率顯著高於 exentide 10 μ g bid 組，此外 dulaglutide 0.75 mg 組的消化不良發生率顯著低於 exentide 10 μ g bid 組；52 週時，dulaglutide 1.5 mg 於噁心、嘔吐、消化不良的發生率與 exentide 10 μ g bid 組相當，但便秘的發生率高於 exentide 10 μ g bid 組，而 dulaglutide 0.75 mg 組於噁心、嘔吐、消化不良的發生率則低於 exentide 10 μ g bid 組。
- e. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用
- AWARD-4 研究：dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週的噁心、腹瀉、嘔吐、和消化不良事件發生率皆顯著高於 insulin glargine 組。

(五)建議者提供之資料

台灣禮來股份有限公司於《申請資料附件》提供 AWARD-1[19]和 AWARD-6[25]的研究論文佐證，論文內容已於(四)2.小節說明，不贅述於此。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

Trulicity® (dulaglutide) 為一種人類 GLP-1 受體促效劑，同治療機轉藥品—exenatide 和 liraglutide 已獲我國衛生主管機關核准上市，且收載於健保用藥清單，並與 dulaglutide 有直接比較的隨機分派對照臨床試驗；dulaglutide 和 exenatide 的比較是與 metformin 和 pioglitazone 併用的情境，dulaglutide 和 liraglutide 的比較是在單方治療或與 metformin 併用的情境，因此查驗中心建議可以 exenatide 和 liraglutide 作為療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2015 年 11 月 27 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、和

蘇格蘭 SMC 皆查無 dapagliflozin 的相關給付建議。

3. 相對療效與安全性（人體健康）

經系統性文獻蒐尋，有八項第三期隨機分派對照臨床試驗（AWARD-1、AWARD-2、AWARD-3、AWARD-4、AWARD-5、AWARD-6、Araki 2015、Miyagawa 2015）提供 dulaglutide 0.75 mg 和 1.5 mg 的相對療效與安全性數據，其中 AWARD-2、AWARD-4、和 AWARD-5 研究納入台灣在內的病人群，Araki 2015 和 Miyagawa 2015 研究為日本執行的臨床試驗，擷錄說明於下：

a. 單方治療

- 於 26 週的 HbA1c 改變量平均差顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆優效於 metformin 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 liraglutide 0.9 mg/day 組；52 週顯示 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 metformin 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 metformin 組和 liraglutide 0.9 mg/day 組。
- HbA1c 達到 < 7% 或 ≤ 6.5% 的比率，於 26 週和 52 週顯示 dulaglutide 1.5 mg 組顯著高於 metformin 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週顯著高於 metformin 組，但在 52 週與 metformin 組相當；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週皆顯示與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。
- 在體重減少幅度方面，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週時與 metformin 組相當，dulaglutide 0.75 mg 組少於 metformin 組，與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。

b. 與 metformin 併用

- 於 26 週、52 週、104 週的 HbA1c 改變量平均差皆顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 sitagliptin 100 mg/day 組；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週的 HbA1c 改變量平均差不劣效於 liraglutide 1.8 mg/day 組。
- HbA1c 達到 < 7% 或 ≤ 6.5% 的比率，於 26 週、52 週和 104 週顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組顯著高於 sitagliptin 100 mg/day 組；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週時則與 liraglutide 1.8 mg/day 組相當。
- 在體重減少幅度方面，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週、52 週、和 104 週顯著多於 sitagliptin 100 mg/day 組；dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週顯著多於 sitagliptin 100 mg/day 組，但第 104 週則與 sitagliptin 100 mg/day 組相當；dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週時與 liraglutide 1.8 mg/day 組相當。

c. 與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用

- 於 26 週的 HbA1c 改變量平均差顯示 dulaglutide 0.75 mg 組優效於 insulin

glargine 組；於 52 週和 78 週顯示 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組不劣效於 insulin glargine 組。

- HbA1c 達到 < 7% 的比率，dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 78 週時顯著高於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週時顯著高於 insulin glargine 組，但 52 週時與 insulin glargine 組相當；HbA1c 達到 ≤ 6.5% 的比率，dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 78 週時顯著高於 insulin glargine 組，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週時顯著高於 insulin glargine 組，但 78 週與 insulin glargine 組相當。
- 在體重減少幅度方面，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週時顯著多於 insulin glargine 組，於 52 週和 78 週時，dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆顯著多於 insulin glargine 組。

d. 與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用

- 於 26 週和 52 週的 HbA1c 改變量平均差顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆優效於 exentide 10 μ g bid 組。
- HbA1c 達到 < 7% 或 ≤ 6.5% 的比率，於 26 週和 52 週時 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組皆顯著高於 exentide 10 μ g bid 組。
- 在體重減少幅度方面，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週時與 exentide 10 μ g bid 組相當，但 dulaglutide 0.75 mg 組顯著少於 exentide 10 μ g bid 組。

e. 與 insulin lispro 和/或 metformin 併用

- 於 26 週和 52 週的 HbA1c 改變量平均差皆顯示 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組優效於 insulin glargine 組。
- HbA1c 達到 < 7% 的比率，於 26 週時 dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組顯著高於 insulin glargine 組，52 週時僅 dulaglutide 1.5 mg 組仍顯著高於 insulin glargine 組；HbA1c 達到 ≤ 6.5% 的比率，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週顯著高於 insulin glargine 組，但 52 週時與 insulin glargine 組相當，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週時皆與 insulin glargine 組相當。
- 在體重減少幅度方面，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週時顯著少於 insulin glargine 組，但 dulaglutide 1.5 mg 組顯著多於 insulin glargine 組。

f. 相對安全性指標

- 單方治療時，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週和 52 週的低血糖發生率與 liraglutide 0.9 mg/day 組相當。當與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用時，dulaglutide 0.75 mg 組於 26 週的低血糖發生率顯著較 insulin glargine 組低，dulaglutide 0.75 mg 組和 dulaglutide 1.5 mg 組於 52 週和 72 週時亦顯著較 insulin glargine 組低。當與 metformin 和 pioglitazone 併用時，

dulaglutide 1.5 mg 組顯著較 exentide 10 μ g bid 組有較低的低血糖發生率。當與 insulin lispro 和/或 metformin 併用時，dulaglutide 1.5 mg 組於 26 週和 52 週的低血糖發生率顯著較 insulin glargine 組低。

- 嚴重不良事件的發生率於各治療組間相當。dulaglutide 與治療相關的常見不良事件以胃腸道不良反應為主，如噁心、嘔吐、腹瀉、消化不良等症狀，其症狀發生率可能高於 placebo 組、metformin 組、sitagliptin 100 mg/day 組、insulin glargine 組，但與 liraglutide 組相當，dulaglutide 1.5 mg 組可能高於 exentide 10 μ g bid 組，dulaglutide 0.75 mg 組可能低於 exentide 10 μ g bid 組。

4. 醫療倫理：無系統性蒐集的資料可供參考。

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情境的成本效用分析，來評估本品Trulicity® (dulaglutide) 相較於Victoza® (liraglutide) 用於治療糖尿病的成本效益，納入比較之每日劑量如下：

- (1) Dulaglutide 每日劑量1.5 mg相較於liraglutide 1.8 mg及1.2 mg；
- (2) Dulaglutide 每日劑量0.75 mg相較於liraglutide 1.2 mg；

該研究以IMS Health所發展的核心糖尿病模型 (Core Diabetes Model) 為基礎進一步發展為符合台灣情境之模型，該研究採中央健康保險署觀點 (簡稱健保署)，病人族群為第二型糖尿病病人。該模型為以一年為周期馬可夫決策模型，評估期間為終生，模型中納入的糖尿病自然病史狀態包括各種糖尿病相關併發症，而病人將依其HbA1c、收縮壓、血脂值、身體質量指數等參數值持續進展，競爭死因亦納入考量。Dulaglutide 1.5 mg相較於liraglutide 1.8 mg及1.2 mg之臨床療效及安全性差異參數來自基於AWARD臨床試驗而進行的網絡統合分析

(network meta-analysis)，納入分析的指標包括HbA1c下降幅度、BMI下降幅度、噁心發生率等。模型假設病人接受GLP-1 RA藥品治療期間僅有一年，之後即轉換至胰島素 (insulin glargine 40 IU) 治療，而不同GLP-1 RA藥品對BMI降低的療效差異僅在第一年出現，之後回到治療前的數值，其餘療效指標則依一年後之數值持續進展。成本主要包括藥費、併發症治療費用及相關照護費用，皆取自本土既有統計資料，但須注意模型中採用的本品藥費基礎估計值較廠商的建議給付價格為低；效用參數則取自國外文獻。此模型的成本及效果的年折現率皆為3%。

該分析結果顯示，在基礎情境下相較於liraglutide 1.8 mg，dulaglutide 1.5 mg有較好的療效結果及較低的總成本，因此為具成本效益絕對優勢的治療選擇；相較於liraglutide 1.2 mg，dulaglutide 1.5 mg及0.75 mg二者的遞增成本效果比值

(incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為每增加一個生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, QALYs) 需增加新台幣286,965元至507,091元，應屬具成本效益的治療選擇。單因子敏感度分析及機率性敏感度分析顯示前述分析結果應屬穩健。依據單因子敏感度分析結果，若本品藥費成本較基礎值增加10%，則其藥費成本已高於廠商的建議給付價格，此時dulaglutide 1.5 mg相較於liraglutide 1.8 mg之ICER值為71,911元/QALY，dulaglutide 1.5 mg及0.75 mg相較於liraglutide 1.2 mg之ICER值則分別為388,382元/QALY及及677,877元/QALY。

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擬申請藥品給付範圍相符，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數之來源及推算過程多有清楚說明，惟有以下幾點疑義或限制可能使分析結果在反映本土國情上有較多不確定性或資訊受侷限情形，但整體而言，該分析提供資訊之參考程度尚稱充分：

- (1) 廠商將liraglutide作為比較策略應屬適宜，但分析中並未納入另一項健保給付之GLP-1 RA藥品—exenatide，且於報告中並未說明排除exenatide之理由。
- (2) 部份參數來自國外數據，但未針對國外研究結果是否能適切反應我國情境進行說明與討論。
- (3) 模型中採用的本品藥費成本低於廠商建議價格。
- (4) 報告中部份文獻未完整提供出處，且未提供完整之臨床療效及安全性之網絡統合分析研究內容，致使查驗中心無法進行進一步驗證。

3. 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)	至 2015 年 11 月 27 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 11 月 27 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2015 年 11 月 27 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2015 年 11 月 27 日止查無 SMC (蘇格蘭) 醫療科技 評估報告。
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。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

在加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁進行搜尋[12]，至 2015 年 11 月 27 日

止尚無完成之 Trulicity® (dulaglutide) 相關經濟評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2015 年 11 月 27 日止於澳洲衛生部 (Department of Health) [14]、藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) [15]、和澳洲藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) [16] 公開網頁皆查無 Trulicity® (dulaglutide) 的相關經濟評估報告。

3. NICE (英國)

於 2015 年 11 月 27 日搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，並未查獲針對 Trulicity® (dulaglutide) 的相關經濟評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

經搜尋蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，於 2015 年 11 月 27 日止尚無針對 Trulicity® (dulaglutide) 的經濟評估報告可供參考。

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	納入條件：patients with type 2 diabetes mellitus 排除條件：無
Intervention	依仿單建議用法，dulaglutide 0.75 mg 每週一次或 1.5 mg 每週一次
Comparator	健保現有已收載之抗糖尿病藥物 (existing anti-diabetes regimens)

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 2015 年 10 月 26 日進行搜尋，以 dulaglutide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋並經標題閱讀後，查獲兩則與本品相關之經濟評估研究[37, 38]，其中一篇為英國 NHS 觀點下的成本效益分析[37]，但因查無摘要或全文，故未在此說明其內容，另一篇則為廠商贊助之瑞典情境研究[38]，茲將該篇研究方法及結果重點摘錄如下：

Raibouaa 等人的研究是以瑞典為情境[38]，進行 dulaglutide 1.5mg 和 liraglutide 1.8mg、liraglutide 1.2mg 之間進行第二型糖尿病診治的成本效益分析。該研究透過社會觀點，進行病人直接及間接成本參數的蒐集，而療效及安全性參數則引用自 AWARD-6 trial 的 dulaglutide 1.5mg 和 liraglutide 1.8mg 直接比較之結果以及一篇關於 dulaglutide 1.5mg 和 liraglutide 1.2mg 的統合分析取得。並使用 IMS CORE Diabetes Model (CDM)去進行成本以及效果的模擬推估，而後進行單因子敏感度分析及機率性敏感度分析去驗證模型中各主要參數的變異以及不確定性。研究結果顯示 dulaglutide 1.5mg 不論是相較於 liraglutide 1.8mg (總成本為瑞典幣 1,032,258 元 vs 1,045,927 元; QALYs 為 8.062 vs 8.033)或是 liraglutide 1.2mg (總成本瑞典幣 1,048,832 元 vs 1,051,224 元; QALYs 為 8.016 vs 7.974)，dulaglutide 1.5 mg 皆有較好的效益及較低的成本，具成本效益的絕對優勢。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供除本土成本效益分析以外之成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據行政院衛生福利部衛生統計資料顯示，糖尿病就診人數部分，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)[21]。

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[22]。

我國糖尿病長期健保資源耗用研究，包括黃(2007)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[23]；另外，莊等人分析 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[24]。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 A10BX1，屬「A10BX:Other blood glucose lowering drugs, excluding insulins」類[7]，而同屬此類已納入健保給付的藥品共有五項，包括：guar gum、repaglinide、nateglinide、exenatide、liraglutide 及 mitiglinide，其中 exenatide 及 liraglutide 與本品皆為注射劑型，並同屬類升糖素肽-1 受體促效劑（glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA），且擬適用相同之健保給付規定，此外，二種藥品與本品均有 head-to-head 隨機臨床試驗（AWARD1 試驗與 AWARD6 試驗）。基於 ATC 編碼相近、給付規定及適應症相仿、及具有 head-to-head 隨機臨床試驗等考量，查驗中心建議可以 liraglutide 及 exenatide 作為本品之核價參考品選擇，且二者無先後之別。

(三)財務影響

依據廠商執行的財務影響分析，本品未來若納入健保後將取代 Victoza®（liraglutide）及 Byetta®（exenatide）的部份市場，預估本品納入健保後的第一年至第五年，約有 1000 人至近 4000 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為近 1 億元至 2.6 億元，考慮取代 liraglutide 及 exenatide 之藥費後，預估本品每年將增加 1,800 萬元至 5 千萬元之健保藥費支出，若進一步納入 liraglutide 及 exenatide 所需的針頭費用，本品每年將增加近 1,600 萬元至 4,400 萬元的健保整體財務支出。

廠商所使用的主要假設如下：

1. 臨床使用地位：廠商認為本品若納入健保給付後，將取代其他 GLP-1 RA 藥品的部份市場，包括 Victoza®（liraglutide）及 Byetta®（exenatide）。
2. 可能病人數：廠商利用民間資訊管理公司統計藥物銷售量資料庫及健保署公

告藥品分類用量，取得 2011 年-2014 年的 GLP-1 RA 藥品使用量，以估算未來 2017 年-2021 年之使用病人數，其中 Victoza®使用量同時包含每日劑量 1.2 mg 和 1.8 mg 二種而無法區分，廠商假設平均每日劑量為 1.5 mg 作為使用人數推估基礎。廠商參考統計資料假設 Victoza® 市佔率約為 90%。

3. 市佔率：廠商預估本品未來約將取代現有 GLP-1 RA 藥品約 30%-50%之市場。
4. 現有藥品藥費：廠商說明參考 WHO ATC/DDD Index 2015 網站資料[7]，Victoza®之 DDD 為 1.5 mg，廠商遂以此作為 Victoza®之平均每日劑量以進行藥費推估；Byetta®廠商則以每日劑量 10 mcg 進行藥費推估。
5. 其他醫療費用：廠商將針頭費用納入分析，Victoza®每日使用 1 針頭，Byetta®每日使用 2 針頭，每針頭為 3.2 元。

查驗中心對於廠商所進行之分析評論如下：

1. 臨床使用地位：應屬合理。
2. 可能病人數：由於 GLP-1 RA 藥品於 2011 年 5 月才開始納入健保給付，未來市場成長情況具有不確定性。此外，廠商參考 WHO ATC/DDD Index 2015 網站資料[7]以 1.5 mg 作為 Victoza®使用人數推估基礎，但查驗中心同樣查詢該網站獲得之 Victoza® DDD (Defined Daily Dose) 數值為 1.2 mg，與廠商不同。若以較低的每日平均劑量進行 Victoza®使用病人數的換算，則 GLP-1 RA 藥品的整體使用病人數較原來為高。
3. 市佔率：由於本品使用便利性較現有其他 GLP-1 RA 藥品為佳，查驗中心認為廠商原先預估之市場有略微低估之可能。
4. 現有藥品藥費：查驗中心參考 WHO ATC/DDD Index 2015 網站資料[7]後認為，廠商以 1.5 mg 作為 Victoza®每人每日平均用量可能高估，而因此高估 Victoza®的平均每日藥費。此外，查驗中心同樣參考前述網站資料，Byetta®之 DDD 則為 15 mcg，高於廠商所採用的每日劑量 10 mcg，廠商可能因而低估 Byetta®的平均每日藥費。
5. 其他醫療費用：應屬合理。

綜合而言，查驗中心認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但在可能病人數、市佔率、及現有藥品藥費等估算部份參數有高低估的可能性。查驗中心嘗試進一步對前述參數進行修訂，然而，目前仍缺少 Victoza®及 Byetta®的病人每日平均劑量之本土資訊，致使推估有較高的不確定性；查驗中心暫時參考 WHO ATC/DDD Index 2015 網站資訊並作部份修訂，假設使用 Victoza®的病人中有 25%之每日劑量為 1.8 mg，相當於平均每日劑量為 1.35 mg，Byetta®之平均每日劑量則假設為 15 mcg，以此重新推估 GLP-1 RA 藥品整體市場的可能病人數及現有藥品之藥費，以前述假設推估本品納入健保後的第一年至第五年，約較原來廠商預估增加 200 人至近 600 人，以廠商建議價格計算本品藥費約為近 1.1 億元至 3 億元，考慮取代 liraglutide 及 exenatide 之藥費後，預估本品每年將增加 3,500 萬元至 9,500 萬元之健保藥費支出，若進一步納入 liraglutide 及 exenatide 所需的

針頭費用，本品每年將增加近 3,300 萬元至 8,900 萬元的健保整體財務支出。若進一步假設第五年本品之市佔率增加至 65%，以廠商建議價格計算，則該年度本品藥費約達 4.3 億元，考慮取代 liraglutide 及 exenatide 之藥費後，預估本品該年度將增加 1.3 億元之健保藥費支出，再進一步納入 liraglutide 及 exenatide 所需的針頭費用，本品該年度將增加 1.3 億元的健保整體財務支出。然而前述推估因仍缺少 Victoza®及 Byetta®的病人每日平均劑量之本土資訊，及 GLP-1 RA 藥品整體市場仍在成長初期，仍具高度不確定性。

七、經濟評估結論

1. 廠商提供一份本土情境的成本效用分析，來評估本品Trulicity® (dulaglutide) 相較於Victoza® (liraglutide) 用於治療糖尿病的成本效益。分析結果顯示，dulaglutide 1.5 mg相較於liraglutide 1.8 mg為具成本效益絕對優勢的治療選擇，dulaglutide 1.5 mg及0.75 mg相較於liraglutide 1.2 mg之ICER值分別為286,965元/QALY及507,091元/QALY；但模式中採用的本品藥費基礎估計值較廠商的建議給付價格為低，依其單因子敏感度分析結果，若將本品藥費成本較基礎值增加10%，則其藥費成本已高於廠商的建議給付價格，此時前述分析結果之ICER值略增加33%-35%。
2. 對於廠商所提出的本土經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與擬申請藥品給付範圍相符，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數之來源及推算過程多有清楚說明，惟有幾項疑義與侷限，可能使分析結果在反映本土國情上有較多不確定性或資訊受侷限情形，但整體而言，該分析提供資訊之參考程度尚稱充分。
3. 加拿大CADTH、澳洲PBAC、英國NICE及蘇格蘭SMC皆未查獲本品相關經濟評估報告。
4. 查驗中心認為liraglutide及exenatide二項藥品與本品之ATC編碼相近、給付規定及適應症相仿、且具有head-to-head隨機臨床試驗，建議可作為本品之核價參考品選擇，且二者無先後之別。
5. 依據廠商執行的財務影響分析，本品未來若納入健保後將取代Victoza® (liraglutide) 及Byetta® (exenatide) 的部份市場，預估本品納入健保後的第一年至第五年，約有1000人至近4000人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為近1億元至2.6億元，考慮取代liraglutide及exenatide之藥費後，預估本品每年將增加1,800萬元至5千萬元之健保藥費支出，若進一步納入liraglutide及exenatide所需的針頭費用，本品每年將增加近1,600萬元至4,400萬元的健保整體財務支出。
6. 查驗中心認為廠商所作的預算衝擊邏輯大致清楚而合理，但在可能病人數、市佔率、及現有藥品藥費等估算部份參數有高低估的可能性。查驗中心嘗試進一步修訂Victoza®及Byetta®的每日平均劑量，以此重新推估GLP-1 RA藥品整體市場的可能病人數及現有藥品之藥費，以前述假設推估本品納入健保後的第一年至第五年，約較原來廠商預估增加200人至近600人，以廠商建議價格計算本品藥費約為近1.1億元至3億元，考慮取代liraglutide及exenatide之藥費後，預估本品每年將增加3,500萬元至9,500萬元之健保藥費支出，而整體健保支出部份每年則將增加近3,300萬元至8,900萬元。若進一步提高本品第五年之市佔率至65%，則第五年時本品藥費約達4.3億元，考慮取代其他藥費之後，

預估本品該年度將增加1.3億元之健保藥費支出，整體健保支出約增加1.3億元。然而前述推估因仍缺少Victoza®及Byetta®的病人每日平均劑量之本土資訊，及GLP-1 RA藥品整體市場仍在成長初期，仍具高度不確定性。

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 October 21, 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. 仿單：易週糖[®] 注射劑 1.5 毫克/0.5 毫升、0.75 毫克/0.5 毫升. 台灣禮來股份有限公司. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=60000979&Seq=001&Type=9>. Accessed October 21, 2015.
7. ATC/DDD Index 2015. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed October 21, 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 October 21, 2015.
9. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed October 21, 2015.
10. 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. Accessed October 21, 2015.
11. Drug Product Database Online Query. Health Canada. <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>. Accessed October 21, 2015.
12. CADTH Homepage. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed October 21, 2015.
13. Search the ARTG. Therapeutic Goods Administration. <https://www.tga.gov.au/search/artg>. Accessed October 21, 2015.

14. Department of Health: Homepage. Commonwealth of Australia. <http://www.health.gov.au/>. Accessed October 21, 2015.
15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>. Accessed October 21, 2015.
16. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) : Homepage. Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed October 21, 2015.
17. NICE advice [ESNM59]: Type 2 diabetes: dulaglutide. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm59/chapter/Full-evidence-summary>. Published June 2015. Accessed October 21, 2015.
18. Forthcoming Submission: dulaglutide (Trulicity). Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submission/s/dulaglutide_Trulicity. Accessed October 21, 2015.
19. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2159-2167.
20. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015.
21. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2168-2176.
22. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet* 2015; 385(9982): 2057-2066.
23. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2149-2158.
24. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): A randomized,

- phase III study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17(9): 849-858.
25. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2014; 384(9951): 1349-1357.
 26. Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, Oura T, Takeuchi M, Imaoka T. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17(10): 994-1002.
 27. Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: A 26-week randomized phase III study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17(10): 974-983.
 28. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-1). ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064687>. Accessed October 21, 2015.
 29. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01075282>. Accessed October 21, 2015.
 30. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3). ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126580>. Accessed October 21, 2015.
 31. A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01191268>. Accessed October 21, 2015.
 32. A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00734474>. Accessed October 21, 2015.
 33. Skrivaneck Z, Gaydos BL, Chien JY, et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). *Journal* 2014; 16(8): 748-756. DOI: 10.1111/dom.12305. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/dom.12305/asset/dom12305.pdf?v=1&t=ig1j38hq&s=2c1c747524c7cc718b2cd7216e878e41fac12ce4>.
 34. A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes (AWARD-6). ClinicalTrials.gov.

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624259>. Accessed October 21, 2015.
35. A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584232>. Accessed October 21, 2015.
 36. A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01558271>. Accessed October 21, 2015.
 37. Charokopou M, Chuang L, Verheggen B, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-Effectiveness Analysis of Exenatide Once-Weekly Versus Dulaglutide, Liraglutide and Lixisenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: An Analysis from the UK NHS Perspective. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015; 18(7): A606.
 38. Raibouaa A, Borgeke H, Alexiou D, Lowin J, Norrbacka K. Cost-Effectiveness of Dulaglutide 1.5 mg Once Weekly for the Treatment of Patients with Type Two Diabetes Mellitus in Sweden. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015; 18(7): A607.

附錄

附錄一 文獻資料庫搜尋策略與結果

1. PubMed 電子文獻資料庫過程與結果 (2015 年 10 月 21 日)

Search	Query	Items found
#1	dulaglutide	66
#2	("dulaglutide"[Supplementary Concept] OR "dulaglutide"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	15

2. Embase 電子文獻資料庫過程與結果 (2015 年 10 月 21 日)

Search	Query	Items found
#1	'dulaglutide'/exp OR dulaglutide	270
#2	'dulaglutide'/exp OR dulaglutide AND [randomized controlled trial]/lim	21

3. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果 (2015 年 10 月 21 日)

No.	Query	Results
#1	dulaglutide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 9 of 12, September 2015 0 Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 9 of 12, September 2015 39

附錄二 系統性文獻搜尋排除之論文

第一作者	年代	標題	排除原因
Reaney, M.	2014	Patient-reported outcomes (PRO) from a 104 week, phase 3, randomised, placebo-controlled study comparing once weekly dulaglutide to sitagliptin and placebo in metformin-treated patients with Type 2 diabetes; the Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes (AWARD-5) trial	研討會摘要
Adetunji, O.	2014	A post-hoc pooled analysis of two placebo controlled phase 3 trials, Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-1 and-5 (AWARD-1 and AWARD-5): Dulaglutide compared with exenatide, sitagliptin, and placebo	研討會摘要
Skrivanek, Z.	2013	Dose-finding results in an adaptive trial of dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes (AWARD-5)	研討會摘要
Guerci, B.	2013	Safety and efficacy of dulaglutide vs sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (AWARD-5)	研討會摘要
Wysham, C.	2013	Efficacy and safety of dulaglutide versus placebo and exenatide in type 2 diabetes (AWARD-1)	研討會摘要
Giorgino, F.	2014	Efficacy and safety of once weekly dulaglutide vs insulin glargine in combination with metformin and glimepiride in type 2 diabetes patients (AWARD-2)	研討會摘要
Forst, T.	2014	The 2 week fasting glucose as a predictor of response to once weekly dulaglutide 1.5 mg	評估以 fasting glucose 來預測治療效果。PICOS 不符合。
Jendle, J.	2014	Better glycaemic control and less weight gain with once weekly dulaglutide vs bedtime insulin glargine, both combined with thrice daily lispro, in type 2 diabetes (AWARD-4)	研討會摘要
Nauck, M. A.	2013	Efficacy and safety of dulaglutide vs sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes (AWARD5)	研討會摘要
Reaney, M.	2014	Patient-reported outcomes with once-weekly dulaglutide vs. Insulin glargine, both in combination with premeal insulin lispro, in type 2 diabetes mellitus (AWARD-4)	研討會摘要
Nauck, M.	2013	Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes (award-5)	研討會摘要
Tofe Povedano, S.	2014	Efficacy and safety of once weekly dulaglutide versus once daily liraglutide in type 2 diabetes (AWARD6)	研討會摘要
Tofe	2013	Efficacy and safety of dulaglutide vs metformin in type 2 diabetes (AWARD-3)	研討會摘要

第一作者	年代	標題	排除原因
Povedano, S.			
Grunberger, G.	2011	Monotherapy with the once weekly long-acting GLP-1 analog LY2189265 for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: Dose-dependent effects on glycemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study	研討會摘要
Grunberger, G.	2011	Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue LY2189265 for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: Dose-dependent effects in a randomised, double-blind, placebo-controlled study	研討會摘要
Dungan, K. M.	2014	Erratum: Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial (Lancet (2014) 384 (1349-1357))	勘誤說明。
Wysham, C.	2014	Erratum: Efficacy and Safety of Dulaglutide Added Onto Pioglitazone and Metformin Versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial(AWARD-1). (Diabetes Care 2014; 37 (2159-2167))	勘誤說明。
Reaney, M.	2015	Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus treated with once-weekly dulaglutide: Data from the AWARD-1 and AWARD-3 clinical trials	合併 AWARD-1 和 AWARD-3 研究比較 dulaglutide 與 exenatide、placebo、或 metformin 的滿意度
Saulsberry, W.J.	2015	Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes	系統性文獻回顧暨統合分析研究。
Padhiar, A.	2014	A network meta-analysis to compare once weekly dulaglutide versus other GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes	研討會摘要
Terauchi, Y.	2014	Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: Dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, Double-blind, Placebo-controlled study	劑量相關性之第二期臨床試驗。
Skrivanek, Z.	2014	Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined	僅針對第二期臨床試驗

第一作者	年代	標題	排除原因
		with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5)	的部分說明。
Grunberger, G.	2012	Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12weeks in patients with Type2 diabetes: Dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study	劑量相關性之第二期臨床試驗。
Geiger, M.J.	2012	An adaptive, dose-finding, seamless phase 2/3 study of a long-acting glucagon-like peptide-1 analog (dulaglutide): Trial design and baseline characteristics	說明 AWARD-5 試驗的研究設計和方法學。
Skrivanek, Z.	2012	Application of adaptive design methodology in development of a long-acting glucagon-like peptide-1 analog (dulaglutide): Statistical design and simulations	說明 AWARD-5 試驗的統計分析方法學。
Umpierrez, G.E.	2011	The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: The EGO study	調整或固定劑量比較之第二期臨床試驗。
Barrington, P.	2011	A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes	為藥物動力學和藥效動力學指標，非臨床指標。
Barrington, P.	2011	LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects	針對健康族群。
Shyangdan, D.S.	2010	Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis	內容不包含 dulaglutide 。
Chia, C.W.	2009	Role and development of GLP-1 receptor agonists in the management of diabetes	一般回顧評論性文章。
Ferdinand, K.C.	2014	Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus.	第二期臨床試驗。比較 dulaglutide 和 placebo 的血壓和心跳。
Spencer, K.	2012	Operational challenges and solutions with implementation of an adaptive seamless phase 2/3 study.	針對 adaptive 方法學的評論文章。

附錄三 第三期隨機分派試驗的研究特徵

研究編號	研究設計	執行國家	納入標準	抗糖尿病治療	排除標準	導入期	主要療效指標測量點	治療期	安全性追蹤期
單方治療									
AWARD-3	多中心、隨機分派、雙盲、雙虛擬、不劣效性。病人納入期間2010年5月24日至2012年6月19日。依國家和先前有無接受OAM治療分層。HbA1c不劣性臨界值為0.40%。	北美洲、南美洲、歐洲、南非、印度、南韓等19國91個中心	年齡 ≥ 18 歲；第二型糖尿病罹病 ≥ 3 個月且 ≤ 5 年；平時僅為飲食與運動控制或篩選前僅使用 1 種 OAM ≥ 3 個月，且僅為最大日劑量的一半；HbA1C 範圍 ≥ 6.5% 且 ≤ 9.5%；BMI ≥ 23 和 ≤ 45 kg/m ² ，近 3 個月體重穩定。	停用進入試驗前的 OAM。	曾長期接受 insulin 治療，篩選前 3 個月內使用 TZD 或 GLP-1 受體促效劑。	2 週	26 週	52 週	4 週
Miyagawa 2015	多中心、隨機分派、安慰劑雙盲對照、liraglutide 開放方式對照。病人納入期間2012年4月至2013年10月。依試驗前有無接受口服抗糖尿病藥品、BMI 基礎值 < 25 或 ≥ 25 kg/m ² 、	日本 33 個中心	年齡 ≥ 20 歲；無口服抗糖尿病藥品治療經驗者或已經停用抗糖尿病單方治療者；HbA1c 範圍介於 7.0 至 10.0%；BMI 介於 18.5 至 35.0 kg/m ² 。	未接受過或停用口服抗糖尿病藥品。	接受 TZD 者；第一型糖尿病、曾接受過任何 GLP-1 受體促效劑治療、篩選時接受 sulphonylurea 超過最大治療劑量的一半、近期接受 insulin 或 TZD、接受長期全身性類固	無口服抗糖尿病治療經驗者：導入期 2 週；有接受口服抗糖	26 週	52 週	30 天

研究編號	研究設計	執行國家	納入標準	抗糖尿病治療	排除標準	導入期	主要療效指標測量點	治療期	安全性追蹤期
	HbA1c ≤ 8.5 或 > 8.5% 分層。				醇治療、或胃排空異常。	尿病者：廓清期 8 週			
與 metformin 併用									
AWARD-5	多中心、隨機分派、雙盲、104 週、平行設計、調適性、第二期和第三期合併無縫設計的臨床試驗。HbA1c 不劣性臨界值為 0.25%。	北美洲、週美洲、歐洲、俄羅斯、印度、南韓、台灣等 13 國 99 個中心	年齡 18 至 75 歲；第二型糖尿病罹病 ≥ 6 個月；若平時僅為飲食與運動控制，則 HbA1C 範圍 > 8.0%；若平時接受 OAM 治療（任何單方 OAM 或 metformin 與其他 OAM 併用），則 HbA1C 範圍 ≥ 7.0% 且 ≤ 9.5%；BMI 介於 25 至 40 kg/m ² ，近 3 個月體重穩定。	隨機分派前 metformin（最少劑量 ≥ 1500 mg/day）單方治療至少 ≥ 6 週並持續治療。停用其他 OAM 藥品。	篩選前 6 個月內使用 GLP-1 受體促效劑	11 週	52 週	104 週	4 週
AWARD-6	多中心、隨機分派、開放作業方式、平行設計、不劣效性臨床試驗。病人納入期間	北美洲、歐洲等 9 國 62 個	年齡 ≥ 18 歲；HbA1C 範圍 ≥ 7.0% 且 ≤ 10.0%。	metformin ≥ 1500 mg/day 穩定劑量 ≥ 3 個月，並持續使用。研究期間禁止使用其他	第一型糖尿病、使用其他降血糖藥品、血清抑鈣素濃度 ≥ 5.79 pmol/L、男性肌	2 週	26 週	26 週	4 週

研究編號	研究設計	執行國家	納入標準	抗糖尿病治療	排除標準	導入期	主要療效指標測量點	治療期	安全性追蹤期
	2012年6月20日至2013年11月25日。依國家和HbA1c檢驗值≤8.5%或>8.5%。HbA1c不劣性臨界值為0.40%。	中心		GLP-1受體促效劑或DPP4抑制劑	酸酐濃度 ≥ 1.5 mg/dL，女性 ≥ 1.4 mg/dL、肌酸酐清除率 < 60 mL/min、臨床上顯著的胃排空異常或曾接受減重胃部手術、急性或慢性肝炎或肝臟疾病、胰臟炎病史、有胰臟癌病史或近期發生心血管事件、或有髓質C細胞增生、局部增生或甲狀腺髓質癌病史或家族史。				
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用									
AWARD-2	多中心、隨機分派、dulaglutide 劑量雙盲對照、glargine 開放方式對照、78週、平行設計。依國家和HbA1c檢驗值≤8.5%或>8.5%分層。	北美洲、歐洲、澳洲、印度、南韓、台灣等20	成人；HbA1C 範圍 ≥ 7.0%且 ≤ 11.0%；BMI ≥ 23 和 ≤ 45 kg/m ² ，近3個月體重穩定；	使用1種、2種、或3種OAMs至少3個月，仍未能最佳控制（其中1種必須是metformin或sulfonylurea）。停用其他任何OAMs，開始或調整metformin（最	過去任何時間長期接受insulin治療，或篩選前3個月內使用GLP-1受體促效劑。	12週	52週	78週	4週

研究編號	研究設計	執行國家	納入標準	抗糖尿病治療	排除標準	導入期	主要療效指標測量點	治療期	安全性追蹤期
	HbA1c 不劣性臨界值為 0.40%。	國 78 個中心		少劑量≥1500 mg/day) 和 glimepiride (最少劑量≥ 4 mg/day) 至最大耐受劑量，並穩定使用 6 至 8 週。					
Araki 2015	多中心、隨機分派、開放作業方式、平行設計、不劣效性。病人納入期間 2012 年 6 月至 2013 年 7 月。依同步的抗糖尿病處方 (只有 sulphonylurea、只有 biguanide、或 sulphonylurea 與 biguanide 併用)、BMI 基礎值 < 25 或 ≥ 25 kg/m ² 、篩選時 HbA1c ≤ 8.5 或 > 8.5% 分層。HbA1c 不劣性臨界值為 0.40%。	日本 35 個中心	年齡 ≥ 20 歲；HbA1C 範圍 ≥ 7.0% 且 ≤ 10.0%；BMI 介於 ≥ 18.5 和 ≤ 35.0 kg/m ² 。	Sulphonylureas (glibenclamide 2.5-5 mg、gliclazide 60-80 mg 或 glimepiride 2-3 mg) 和/或 biguanides (metformin 750-1500 mg 或 buformin 100-150 mg)) 達穩定劑量。研究期間禁用其他抗糖尿病藥物。	第一型糖尿病、曾接受過任何 GLP-1 受體促效劑治療、在篩選階段前 3 個月內，已接受 AG 抑制劑、TZD、非磺醯脲類促胰島素分泌劑 (glinide)、或 DPP4 抑制劑治療、正接受長期全身性類固醇治療、臨床上顯著的胃排空異常、肝臟疾病、腎臟疾病、活動性或未經治療的腫瘤、控制不佳的高血壓、慢性或急性胰臟炎病史、明顯有臨床徵象或症狀的胰臟	2 週	26 週	26 週	30 天

研究編號	研究設計	執行國家	納入標準	抗糖尿病治療	排除標準	導入期	主要療效指標測量點	治療期	安全性追蹤期
					炎、或有髓質 C 細胞增生、局部增生或甲狀腺髓質癌病史或家族史。				
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用									
AWARD-1	多中心、隨機分派、安慰劑雙盲對照、exenatide 開放方式對照、52 週、平行設計。依國家別分層。HbA1c 不劣性臨界值為 0.40%。	美國、墨西哥、阿根廷、波多黎各等 4 國 89 個中心	年齡 ≥ 18 歲；HbA1c 範圍：單方 OAM 者為 7.0 至 11.0%，併用 OAM 者為 7.0 至 10.0%；BMI 介於 23 至 45 kg/m ² ；	除 metformin (劑量介於 1500 至 3000 mg/day) 和 pioglitazone (劑量介於 30 至 45 mg/day) 之外，皆停用。Metformin 和 pioglitazone 在隨機分派前穩定使用 8 週。	篩選前 3 個月內使用 GLP-1 受體促效劑或長期接受 insulin 治療。	12 週	26 週	52 週	4 週
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用									
AWARD-4	多中心、隨機分派、dulaglutide 劑量雙盲對照、glargine 開放作業對照、52 週、不劣性。病人納入期間 2010 年 12 月 9 日至 2012 年 9 月 21 日。依國家和 metformin 分層。HbA1c 不劣性	北美洲、南美洲、歐洲、俄羅斯、澳洲、台灣等 15 國 105	年齡 ≥ 18 歲；HbA1C 範圍 ≥ 7.0% 且 ≤ 11.0%；BMI 介於 23 至 45 kg/m ² ，近 3 個月體重穩定。	每日穩定的接受 1 至 2 個 insulin 劑量 (任何 basal 併用、basal 併用 prandial、或 premixed insulin、併/不併 OAMs)。除 metformin (≥ 1500 mg/day) 外，停用其他 OAMs。分派至 glargine 組的起始劑	篩選前 3 個月內使用 GLP-1 受體促效劑治療或減輕體重之藥物、接受長期或 1 個月內全身性類固醇治療、第一型糖尿病、insulin ≥ 3 doses/day、心血管疾病、臨床上顯著的胃	9 週	26 週	52 週	4 週

研究編號	研究設計	執行國家	納入標準	抗糖尿病治療	排除標準	導入期	主要療效指標測量點	治療期	安全性追蹤期
	臨界值為 0.40%。	個中心		量由分派前全日 insulin 劑量的 50% 給起，其餘 50% 給予 lispro 劑量。	排空異常、急性或慢性肝炎或有症狀的肝臟疾病、急性或慢性胰臟炎、GFR ≤ 30 mL/min/1.73m ² 、多發性內分泌腫瘤或有髓質 C 細胞增生、局部增生或癌病史或家族史、血清抑鈣素濃度 ≥ 20 pg/mL、器官移植。				

註：HbA1c 指糖化血紅素 (hemoglobin A1c) ；OAM 為 oral antihyperglycemic medication (口服降血糖藥物) 的縮寫。

附錄四 試驗納入人數與完成治療人數

研究編號	組別	分派 人數	接受≥1 次劑量 人數	主要療效評估點				治療終點					
				完成人數		未完成原因		完成人數		未完成原因			
				第26週	第52週	不良反應	缺乏療效	第52週	第78週	第104週	不良反應	缺乏療效	死亡
單方治療													
AWARD-3	Dulaglutide 1.5	269	269	233	-	13	1	220	-	-	14	2	-
	Dulaglutide 0.75	270	270	242	-	6	2	218	-	-	8	3	-
	Metformin	268	268	226	-	10	4	213	-	-	12	4	-
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75	281	280	271	-	3	-	-	-	-	-	-	-
	Liraglutide	141	137	128	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo	70	70	63	-	0	-	-	-	-	-	-	-
與 metformin 併用													
AWARD-5	Dulaglutide 1.5	304	304	258	-	21	2	238	-	192	63	4	1
	Dulaglutide 0.75	302	302	268	-	12	0	243	-	184	64	0	0
	Sitagliptin	315	315	270	-	14	2	238	-	186	65	4	2
	Placebo/ Sitagliptin	177	177	124	-	24	6	112	-	95	39	6	1
AWARD-6	Dulaglutide 1.5	299	299	269	-	18	-	-	-	-	-	-	-
	Liraglutide	300	300	269	-	18	-	-	-	-	-	-	-
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用													
AWARD-2	Dulaglutide 1.5g	273	273	-	248	8	-	-	242	-	1 (52-78 週)		-
	Dulaglutide 0.75	272	272	-	252	7	-	-	243	-	1 (52-78 週)		-
	Insulin glargine	265	262	-	240	4	-	-	238	-	1 (52-78 週)		-

研究編號	組別	分派 人數	接受≥1 次劑量 人數	主要療效評估點				治療終點					
				完成人數		未完成原因		完成人數		未完成原因			
				第26週	第52週	不良反應	缺乏療效	第52週	第78週	第104週	不良反應	缺乏療效	死亡
Araki 2015	Dulaglutide 0.75	181	181	173	-	3	-	-	-	-	-	-	-
	Insulin glargine	180	180	171	-	1	-	-	-	-	-	-	-
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用													
AWARD-1	Dulaglutide 1.5	279	279	260	-	8	1	245	-	-	9	1	-
	Dulaglutide 0.75	280	280	263	-	4	0	254	-	-	4	0	-
	Exenatide	278	276	252	-	9	1	237	-	-	10	2	-
	Placebo	141	141	124	-	3	3	121	-	-	1 (26-52 週 期間，接受 dulaglutide 1.5 mg)	0 (26-52 週期間， 接受 dulaglutid e 1.5 mg)	-
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用													
AWARD-4	Dulaglutide 1.5	295	295	235	-	-	-	222	-	-	31	1	0
	Dulaglutide 0.75	293	293	243	-	-	-	224	-	-	21	7	0
	Insulin glargine	296	296	248	-	-	-	236	-	-	9	2	3

附錄五 各試驗的不良事件

研究編號	組別	人數	分析終點	死亡	嚴重不良事件	治療相關不良事件						胰臟炎	胰臟癌	注射部位反應	過敏反應	心血管事件	甲狀腺癌
						噁心	嘔吐	腹瀉	消化不良	上腹痛	便秘						
單方治療																	
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg/week	269		0 (0)	-	51 (19.0)	23 (8.6)	27 (10.0)	-	-	17 (6.3)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
	Dulaglutide 0.75 mg/week	270	26 週	0 (0)	-	29 (10.7)	16 (5.9)	14 (5.2)	-	-	9 (3.3)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
	Metformin ≥ 1500 mg/day	268		0 (0)	-	39 (14.6)	11 (4.1)	37 (13.8)	-	-	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
AWARD-3	Dulaglutide 1.5 mg/week	269		0 (0)	15 (5.6)	53 (19.7)	26 (9.7)	30 (11.2)	-	-	18 (6.7)	0 (0)	0 (0)	10 (3.7)	0 (0)	-	-
	Dulaglutide 0.75 mg/week	270	52 週	0 (0)	20 (7.4)	31 (11.5)	20 (7.4)	21 (7.8)	-	-	13 (4.8)	0 (0)	0 (0)	6 (2.2)	0 (0)	-	-
	Metformin ≥ 1500 mg/day	268		0 (0)	16 (6.0)	43 (16.0)	13 (4.9)	37 (13.8)	-	-	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	4 (1.5)	0 (0)	-	-
Miyagawa 2015	Dulaglutide 0.75 mg/week	280		0 (0)	3 (1.1)	15 (5.4)	-	16 (5.7)	-	-	19 (6.8)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
	Liraglutide 0.9 mg/day	137	26 週	0 (0)	2 (1.5)	11 (8.0)	-	5 (3.6)	-	-	8 (5.8)	0 (0)	1 (0.7)	-	-	0 (0)	1 (0.7)
	Placebo	70		0 (0)	2 (2.9)	1 (1.4)	-	1 (1.4)	-	-	3 (4.3)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)

研究編號	組別	人數	分析終點	死亡	嚴重不良事件	治療相關不良事件						胰臟炎	胰臟癌	注射部位反應	過敏反應	心血管事件	甲狀腺癌
						噁心	嘔吐	腹瀉	消化不良	上腹痛	便秘						
與 metformin 併用																	
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg/week	304	26 週	1 (0.3)	17 (6)	51 (17)	36 (12)	39 (13)	13 (4)	-	-	0 (0)	-	-	-	-	
	Dulaglutide 0.75 mg/week	302		0 (0)	10 (3)	38 (13)	22 (7)	27 (9)	14 (5)	-	-	0 (0)	-	-	-	-	
	Sitagliptin 100 mg/day	315		0 (0)	11 (4)	14 (4)	6 (2)	8 (3)	8 (3)	-	-	2 (0.6)	-	-	-	-	
	Placebo	177		0 (0)	6 (3)	7 (4)	1 (0.6)	11 (6)	2 (1)	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-	
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg/week	304	52 週	1 (0.3)	26 (9)	53 (17)	39 (13)	44 (15)	14 (5)	-	-	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	
	Dulaglutide 0.75 mg/week	302		0 (0)	16 (5)	42 (14)	23 (8)	30 (10)	18 (6)	-	-	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	
	Sitagliptin 100 mg/day	315		2 (0.6)	17 (5)	16 (5)	7 (2)	9 (3)	9 (3)	-	-	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	
AWARD-5	Dulaglutide 1.5 mg/week	304	104 週	1 (0.3)	36 (12)	53 (17)	41 (14)	49 (16)	18 (6)	-	-	0 (0)	-	4 (1.3)	0 (0)	6 (2)	1 (0.3)
	Dulaglutide 0.75 mg/week	302		0 (0)	23 (8)	44 (15)	25 (8)	36 (12)	19 (6)	-	-	0 (0)	-	3 (1.0)	5	4 (1.3)	0 (0)
	Sitagliptin 100 mg/day	315		2 (0.6)	32 (10)	21 (7)	11 (4)	18 (6)	14 (4)	-	-	2	-	3 (1.0)	3	5 (1.6)	0 (0)

研究編號	組別	人數	分析終點	死亡	嚴重不良事件	治療相關不良事件						胰臟炎	胰臟癌	注射部位反應	過敏反應	心血管事件	甲狀腺癌
						噁心	嘔吐	腹瀉	消化不良	上腹痛	便秘						
AWARD-6	Dulaglutide 1.5 mg/week	299	26 週	0 (0)	5 (2)	61 (20)	21 (7)	36 (12)	24 (8)	-	11 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
	Liraglutide 1.8 mg/day	300		0 (0)	11 (4)	54 (18)	25 (8)	36 (12)	18 (6)	-	17 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
與 biguanide 和/或 sulfonylurea 併用																	
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg/week	273	52 週	0 (0)	24 (8.8)	39 (14.3)	17 (6.2)	29 (10.6)	18 (6.6)	13 (4.8)	-	2 (0.7)	-	2 (0.7)	0 (0)	-	-
	Dulaglutide 0.75 mg/week	272		0 (0)	23 (8.5)	18 (6.6)	9 (3.3)	23 (8.5)	9 (3.3)	8 (2.9)	-	1 (0.4)	-	2 (0.7)	0 (0)	-	-
	Insulin glargine	262		2 (0.8)	28 (10.7)	4 (1.5)	3 (1.1)	10 (3.8)	6 (2.3)	2 (0.8)	-	0	-	0 (0)	0 (0)	-	-
AWARD-2	Dulaglutide 1.5 mg/week	273	78 週	0 (0)	32 (11.7)	42 (15.4)	18 (6.6)	29 (10.6)	19 (7.0)	14 (5.1)	-	-	-	-	-	-	-
	Dulaglutide 0.75 mg/week	272		1 (0.4)	28 (10.3)	21 (7.7)	10 (3.7)	25 (9.2)	9 (3.3)	9 (3.3)	-	-	-	-	-	-	-
	Insulin glargine	262		2 (0.8)	32 (12.2)	4 (1.5)	3 (1.1)	15 (5.7)	6 (2.3)	2 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Araki 2015	Dulaglutide 0.75 mg/week	181	26 週	0 (0)	9 (5)	17 (9)	9 (5)	22 (12)	-	-	16 (9)	0 (0)	-	3 (1.7)	-	5 (3.3)	0 (0)
	Insulin glargine	180		0 (0)	3 (2)	2 (1)	2 (1)	4 (2)	-	-	6 (3)	0 (0)	-	1 (0.6)	-	2 (1)	0 (0)

研究編號	組別	人數	分析終點	死亡	嚴重不良事件	治療相關不良事件						胰臟炎	胰臟癌	注射部位反應	過敏反應	心血管事件	甲狀腺癌
						噁心	嘔吐	腹瀉	消化不良	上腹痛	便秘						
與 metformin 和 pioglitazone (TZD) 併用																	
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg/week	279	26 週	1 (0.4)	12 (4)	78 (28)	47 (17)	31 (11)	22 (8)	-	12 (4)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	-	-
	Dulaglutide 0.75 mg/week	280		1 (0.4)	15 (5)	45 (16)	17 (6)	22 (8)	5 (2)	-	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
	Exenatide	276		0 (0)	15 (5)	71 (26)	30 (11)	16 (6)	19 (7)	-	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
	Placebo	141		0 (0)	12 (9)	8 (6)	2 (1)	8 (6)	4 (3)	-	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
AWARD-1	Dulaglutide 1.5 mg/week	279	52 週	1 (0.4)	18 (7)	81 (29)	47 (17)	36 (13)	23 (8)	-	16 (6)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	-	-
	Dulaglutide 0.75 mg/week	280		1 (0.4)	22 (8)	47 (17)	17 (6)	26 (9)	6 (2)	-	5 (2)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
	Exenatide	276		0 (0)	27 (10)	77 (28)	33 (12)	21 (8)	20 (7)	-	5 (2)	-	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	-	-
與 insulin lispro 和/或 metformin 併用																	
AWARD-4	Dulaglutide 1.5 mg/week	292	52 週	1 (0.3)	27 (9)	76 (26)	36 (12)	49 (17)	27 (9)	-	-	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (2)	0 (0)
	Dulaglutide 0.75 mg/week	293		1 (0.3)	44 (15)	52 (18)	31 (11)	46 (16)	10 (3)	-	-	0 (0)	0 (0)	4 (1)	5 (2)	6 (2)	0 (0)
	Insulin glargine	296		3 (1.0)	54 (18)	10 (3)	5 (2)	18 (6)	1 (0.3)	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	12 (4)	0 (0)

附錄六、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2015.11.27	1	"dulaglutide"[Supplementary Concept] OR "dulaglutide"[All Fields]	72
		2	"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]	645,792
		3	1#AND#2	4
Cochrane Library	2015.11.27		dulaglutide (Economic evaluations)	0
CRD	2015.11.27	1	Dulaglutide(CRD assessed economic evaluation (bibliographic), CRD assessed economic evaluation (full abstract), HTA in progress, HTA published)	1
		2	cost(CRD assessed economic evaluation (bibliographic), CRD assessed economic evaluation (full abstract), HTA in progress, HTA published)	19,214
		3	1#AND#2	0