

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：擴增含 dapagliflozin 成分藥品(如 Forxiga) 給付範圍

學名：dapagliflozin

事由：有關臺灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增 Forxiga<sup>®</sup>（dapagliflozin，以下簡稱本品）給付範圍於「左心室射出分率(LVEF)>40%之心衰竭病人」一案，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行醫療科技評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 113 年 12 月 12 日

### 評估結論

#### 一、療效評估

##### 1. 臨床治療指引建議

根據 AHA/ACC/HFSA 治療指引(111 年)以及 ESC 治療指引 (112 年)皆建議 LVEF 41%至 49%之 HFmrEF 病人和 LVEF ≥50%之 HFpEF 病人使用 SGLT2 抑制劑以降低心衰竭住院或心血管死亡風險。

##### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH	至民國 113 年 3 月為止，查無相關評估報告。
澳洲 PBAC	<p>於民國 112 年 7 月公告，建議擴增給付 dapagliflozin 用以治療慢性心衰竭且伴隨 LVEF&gt;40%的病人，並設有給付條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 在開始使用本案藥品前病人必須是有症狀的 NYHA 等級 II、III 或 IV 之慢性心衰竭。 <b>和</b></li> <li>• 病人須有紀錄 LVEF &gt; 40%。 <b>和</b></li> <li>• 病人須有心臟超音波之證據記載心臟結構異常之變化，預期是會導致心臟舒張功能障之情形（例：左心室肥厚[left ventricular hypertrophy]）。 <b>和</b></li> <li>• 病人必須要有下列至少一項之記載證據： <b>和</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) 透過心臟超音波、負荷超聲心臟檢查（stress echocardiography）或心導管檢查（cardiac catheterisation）具有高填充壓力的舒張障礙</li> <li>(ii) 在使用本品治療之前 12 個月有因為心衰竭住院的病史</li> <li>(iii) 在使用本品治療之前 12 個月須靜脈輸注利尿劑做治療</li> <li>(iv) 在無其他原因的情況下 NT-proBNP 數值升高</li> </ul> </li> <li>• 病人須無使用另一個 SGLT2 抑制劑做治療</li> </ul> <p><b>【理由】</b></p> <p>PBAC 認為根據間接比較研究結果，dapagliflozin 之療效和安全性不劣於比較品 empagliflozin，因此在成本最小化原則下建議擴增給付。</p>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

英國 NICE	<p>於民國 112 年 6 月公告，建議給付 dapagliflozin 在上市許可範圍內用以治療有症狀的射出分率保留或輕度降低的慢性心衰竭成人病人。</p> <p><b>【理由】</b></p> <p>依據臨床試驗結果，相較於安慰劑加上標準治療，dapagliflozin 加上標準治療可減少因心血管死亡的綜合風險或首次住院的可能性，也可降低心血管或其他因素之死亡。</p>
------------	---

### 3. 主要相對療效資料彙整

- 3.1 Dapagliflozin 用於治療 HFmrEF 與 HFpEF 之實證主要來自 DELIVER 試驗。此試驗納入 6,263 名 NYHA 等級 II 至 IV 且 LVEF > 40% 之 HF 病人，隨機分派至 dapagliflozin 組 (n=3,131) 與安慰劑組 (n=3,132)。Dapagliflozin 組與安慰劑組相比，在主要療效指標為 CV 死亡、因心衰竭住院或心臟衰竭非住院緊急就醫事件上具有統計上顯著差異 (風險比為 0.82, 95% 信賴區間為 0.73 至 0.92)，可降低其風險。此外，在安全性上兩組亦無統計上明顯差異。
- 3.2 根據 PBAC 報告中提供之間接比較，dapagliflozin 與 empagliflozin 在主要複合式指標 (心血管相關死亡或因心衰竭住院)、全因死亡等療效指標，與嚴重不良事件、下肢截肢等安全性方面並無統計上明顯差異。

### 二、成本效益

1. 澳洲 PBAC 於 112 年 7 月公告評估報告，廠商提交 dapagliflozin 與 empagliflozin 相比之最低成本分析。PBAC 認為 dapagliflozin 在相對療效和安全性上不劣於 empagliflozin，在最小成本的前提下 dapagliflozin 的成本效益是可以接受的，故建議給付 dapagliflozin。
2. 英國 NICE 於 112 年 6 月公告評估報告，委員會評估 dapagliflozin 合併標準治療相較於標準治療之 ICER 為低於英鎊 20,000 元/QALY gained；若僅納入 dapagliflozin 對於心血管和全因性死亡的直接效果，ICER 為英鎊 18,537 元/QALY gained；若同時納入 dapagliflozin 的直接效果與間接效果，則 ICER 為英鎊 8,715 元/QALY gained。由於推估結果落在 NICE 認為具有成本效益的範圍內，故同意建議納入給付。

### 三、財務影響

1. 建議者預期本品擴增給付於「LVEF >40%之心衰竭」後臨床地位為新增關係，其根據醫療統計年報及相關文獻推估符合給付條件的心衰竭人數，並排除目標族群中合併有 T2DM (本品已給付範圍) 或 CKD (本品正申請給付範圍) 之人數，再設定本品市佔率後推估本品使用人數；另外，建議者根據相關臨床試驗計算心衰竭住院費用節省、CKD 第五期醫療費用節省、新發 T2DM 醫療費用節省等。
2. 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，惟另以健保資料庫分析結果推估心衰

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

竭人數，並以預計於 113 年 4 月生效之本品健保支付價推估藥費；另考量本品用於 HFmrEF 與 HFpEF 在減少 CKD 第五期事件及減少新發 T2DM 的效益尚不明確，故未計算此部分之節省費用，僅計算可節省的心衰竭住院費用。

3. 在假設本品已通過給付 CKD 之情況下，建議者與本報告之推估結果彙整如後表。本報告另於情境分析中推估本品未通過給付於 CKD 之財務影響。

推估項目	建議者推估 (113 至 117 年)	查驗中心推估 (114 至 118 年)
<b>基礎分析【假設本品已通過給付於 CKD】</b>		
本品使用人數	8,700 人至 8,900 人	9,300 人至 9,800 人
本品年度藥費	0.88 億元至 0.89 億元	0.92 億元至 0.97 億元
藥費財務影響	0.88 億元至 0.89 億元	0.92 億元至 0.97 億元
整體財務影響	0.79 億元至 0.80 億元	0.82 億元至 0.86 億元
<b>情境分析【假設本品未通過給付於 CKD】</b>		
本品使用人數		11,000 人至 11,600 人
本品年度藥費		1.08 億元至 1.14 億元
藥費財務影響	-	1.08 億元至 1.14 億元
整體財務影響	-	0.96 億元至 1.01 億元

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議擴增給付於  $41\% \leq \text{LVEF} \leq 49\%$  之慢性收縮性心衰竭。本報告依據更新給付條件<sup>1</sup>進行調整，參考臨床試驗及相關文獻設定 NYHAI~IV(95.3%)、 $41\% \leq \text{LVEF} \leq 49\%$ (15.4%)；考量已給付及同時申請給付之範圍，排除第二型糖尿病及慢性腎臟病病人(48.7%)。另調整 SGLT2i 藥品市占率為 dapagliflozin 和 empagliflozin 成分藥品各 50%，並以健保署提供之 SGLT2i 藥品支付價（參考仿單用法用量，以每天使用 10 mg、每人每年使用 365 天，估算每人年度藥費），重新推估財務影響。預估未來新增 SGLT2i 藥品使用人數約為第一年 1.4 萬人至第五年 1.6 萬人，藥費財務影響（等同 SGLT2i 新增年度藥費）約為第一年 1.37 億元至第五年 1.50 億元，扣除其他醫療費用節省後，整體財務影響約為第一年 1.18 億元至第五年 1.29 億元。

<sup>1</sup> 用於慢性收縮性心衰竭病人( $41\% \leq \text{LVEF} \leq 49\%$ )，須完全符合下列條件：

- I. 依紐約心臟協會(NYHA)心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF)  $\geq 41$  且  $\leq 49\%$ (初次使用者須檢附一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果)。
- II. 經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用  $\beta$ -阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用  $\beta$ -阻斷劑有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者。
- III. 過去曾有心臟衰竭住院病史或經心臟專科醫師診斷為心衰竭者。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

本案藥品 Forxiga<sup>®</sup> (成分 dapagliflozin, 以下簡稱本品) 於 2016 年 5 月納入健保收載用於「已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人」, 後於 2022 年 8 月擴增給付於「慢性收縮性心衰竭患者」, 限用於 NYHA 功能分級<sup>a</sup> 第二級至第四級且左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 40\%$ [2], 現行給付規定詳見附錄一。

本品於 2023 年 8 月經衛生福利部食品藥物管理署核准變更心臟衰竭相關許可適應症<sup>b</sup>, 取消 LVEF 限制, 變更為「用於心衰竭的成人病人時, 可降低心血管死亡、心衰竭住院和心衰竭緊急就醫的風險。」因此, 藥品許可證持有商臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 (以下簡稱建議者) 於同年 12 月建議擴增本品之給付範圍於「左心室射出分率大於 40%之心衰竭病人」(建議修訂給付規定如表一)。

針對建議者之擴增給付建議, 衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署) 於 2024 年 2 月函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 就本案評估主題執行醫療科技評估。基於查驗中心前於 2021 年已針對本案藥品用於「心衰竭(NYHA 分類第二至四級)且心室射出分率降低( $\leq 40\%$ )的成人」完成評估報告, 本報告以補充報告格式, 針對 dapagliflozin 擴增於「NYHA 心衰竭功能分級為第二級至第四級, 左心室收縮功能輕度低下或正常, 左心室射出分率(LVEF) $>40\%$ 」之主要醫療科技評估組織給付建議及財務衝擊評估, 以供後續會議研議參考。

<sup>a</sup> 紐約心臟學會 (New York Heart Association, NYHA) 功能分級如下表, 根據臨床醫師主觀判斷, 將心衰竭病人依症狀和功能能力 (functional capacity) 分級, 為死亡率的獨立預測因子[1]。

NYHA 功能分級	症狀和功能能力
第一級	病人未因心衰竭導致身體活動受限
第二級	病人在休息時感覺舒適, 但在從事日常活動時, 因心衰竭而有輕微症狀 (如呼吸困難[dyspnea]、疲勞、頭暈)
第三級	病人在休息時感覺舒適, 但在從事輕微活動時, 就會出現心衰竭症狀
第四級	無法執行任何身體活動, 在休息狀態下就出現心衰竭症狀

<sup>b</sup> 2023 年 8 月 16 日正式核發許可證。變更前之心衰竭相關許可適應症為「用於心衰竭(NYHA 分類第二至四級)且心室射出分率降低( $\leq 40\%$ )的成人時, Forxiga 可降低心血管死亡和心衰竭住院的風險。」



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 二、療效評估

#### (一) 疾病治療現況

早期對於心衰竭 (heart failure, HF) 的定義不一，直到 2020 年由美國心衰竭協會 (HFSA)、歐洲心臟學會心衰竭協會 (HFA/ESC) 及日本心衰竭協會 (JHFS) 選出專家組成編寫委員會，並經由 14 個國家參與達成共識，於 2021 年發布心衰竭通用定義 (universal definition) 共識：心衰竭為一種因心臟結構和/或功能異常<sup>d</sup>而引發症狀<sup>e</sup>和/或徵兆<sup>f</sup>的臨床症候群，並由利鈉肽<sup>g</sup> (natriuretic peptide) 升高和/或肺或系統循環鬱血<sup>h</sup> (pulmonary or systemic congestion) 的客觀證據證實 [5]。

心衰竭常用的分類<sup>i</sup>除了 NYHA 功能分級外，由於過去的隨機對照試驗使用 LVEF<sup>j</sup> 定義接受指引導向的處置和治療 (guideline-directed management and

<sup>c</sup> 全稱分別為 Heart Failure Society of America、Heart Failure Association of the European Society of Cardiology 及 Japanese Heart Failure Society。

<sup>d</sup> 如 LVEF <50%、心臟腔室異常擴大、心臟超音波 E/e' 比值 >15、中度/重度心室肥大 (ventricular hypertrophy) 或中度/重度瓣膜阻塞性或逆流性病變 (valvular obstructive or regurgitant lesion)。

<sup>e</sup> 如呼吸困難 (dyspnea)、端坐呼吸 (orthopnea)、疲勞和水腫等。

<sup>f</sup> 如頸靜脈壓 (jugular venous pressure) 升高、肺部爆裂音 (crackle) 或囉音 (rale) 等。

<sup>g</sup> 通用定義使用的腦利鈉肽 (brain natriuretic peptide) 與治療指引使用的 B 型利鈉肽 (B-type natriuretic peptide) 為同義詞，縮寫皆為 BNP。BNP 最早於豬腦萃取，隨後研究發現大部分由心室肌肉細胞 (ventricular myocardium) 分泌 [3]。本報告為避免名詞混淆，統一使用 B 型利鈉肽。利鈉肽包括 B 型利鈉肽和 N 端前 B 型利鈉肽 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)，支持心衰竭診斷的血中利鈉肽濃度 [4] 如下：

血中利鈉肽濃度	門診 (ambulatory)	住院/代償失調 (hospitalized/decompensated)
BNP	≥35 pg/mL	≥100 pg/mL
NT-proBNP	≥125 pg/mL	≥300 pg/mL

<sup>h</sup> 如影像檢查 (胸部 X 光檢查、心臟超音波測量到升高的左心室填充壓) 或血液動力學測量 (右心導管檢查、肺動脈導管檢查) 等。

<sup>i</sup> 除了 NYHA 及 LVEF 分類，2021 年通用定義另建議將心衰竭進展分期定義如下表。新定義強調心衰竭是連續演變的事件 (continuum)，病人即便使用 GDMT 治療後沒有心衰竭症狀或徵兆 (stage B)，心臟結構和/或功能仍異常，應持續使用 GDMT 以確保病情不惡化。

進展分期	定義
stage A	有心衰竭風險，但目前或過往沒有心衰竭症狀或癥兆，且沒有心臟病的結構或生物標誌證據
Stage B	目前或過往沒有心衰竭症狀或癥兆，但有心臟結構和/或功能異常或利鈉肽升高證據
Stage C	因心臟結構和/或功能異常導致目前或過往有心衰竭症狀或癥兆
Stage D	休息時有嚴重症狀和/或癥兆，儘管接受 GDMT 仍反覆住院，需要進一步治療，如心臟移植、機械式循環輔助 (mechanical circulatory support)，或緩和醫療 (palliative care)

<sup>j</sup> 使用心臟超音波測量的心室舒張末期容積 (end-diastolic volume) 與心室收縮末期容積 (end-systolic volume) 計算。根據美國心臟超音波學會 (American Society of Echocardiography) 定義，LVEF 正常值的平均±標準差在男性為 62 ± 5%；女性為 64 ± 5% [6]，在不同時間下或不同研究者之間測量的變異性可能高達 5% 至 10%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

therapy, GDMT) 可有效降低死亡率的族群 (如 LVEF  $\leq 35\%$  或  $\leq 40\%$ )，因此臨床試驗或治療指引常依據 LVEF 將病人分類，以提供不同的治療策略[4, 7, 8]。然而過去臨床試驗或治療指引對於 LVEF 範圍的定義不一，2021 年心衰竭通用定義結合現有的治療指引，提出 4 種 LVEF 分類並定義 LVEF 範圍，如表二所示。

表二、2021 年心衰竭通用定義的 LVEF 分類

心衰竭分類	縮寫	左心室射出分率 (LVEF) 範圍
射出分率降低的心衰竭	HFrEF	LVEF $\leq 40\%$
射出分率輕度降低的心衰竭	HFmrEF	LVEF 41% 至 49%
射出分率保留的心衰竭	HFpEF	LVEF $\geq 50\%$
射出分率改善的心衰竭	HFimpEF	基期 (baseline) LVEF $\leq 40\%$ ，比基期增加 $\geq 10$ 點，並且在第二次測量 $>40\%$

縮寫：HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction；HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction；HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction；HFimpEF= heart failure with improved ejection fraction；LVEF= left ventricular ejection fraction。

射出分率保留的心衰竭<sup>k</sup> (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 約佔所有心衰竭病人 50%，且盛行率隨者人口年齡增長而增加，過去 30 年來 HFpEF 發病率有增加的趨勢[10-12]。HFpEF 通常較射出分率降低的心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 族群年長 (平均年齡 74 歲 vs. 70 歲) 且較多女性 (60% vs. 37%)，並且同時患有高血壓 (75% vs. 70%) 和心房顫動 (35% vs. 27%)；HFpEF 同時患有糖尿病的盛行率與 HFrEF 病人相似 (約 40%)，冠狀動脈疾病的盛行率則略低於 HFrEF 族群 (46% vs. 57%) [10, 13-18]。相較於歐美國家，亞洲地區的 HFpEF 病人年齡較輕 (平均年齡 68 歲) 及較低的身體質量指數 (body mass index, BMI) [17, 19]。

過去在 HFrEF 證明有效的神經激素拮抗劑<sup>l</sup> (neurohormonal antagonist) 在 HFpEF 未觀察到明確的療效 (詳見附錄二) [21-26]。2022 年 AHA/ACC/HFSA<sup>m</sup> 治療指引提到 HFpEF 是一種異質性疾病，由高血壓、糖尿病、肥胖、冠狀動脈疾

<sup>k</sup> 過去 HFpEF 常被稱為舒張性心衰竭 (diastolic heart failure)，然而舒張性左心室功能不全並非 HFpEF 獨有，在 HFrEF 病人也觀察得到，因此目前不再使用舒張性心衰竭一詞描述 HFpEF [9]。

<sup>l</sup> 包括作用在 1. 交感神經系統的  $\beta$ -阻斷劑；2. 腎素-血管張力素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管張力素 II 受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blocker, ARB)、礦物皮質素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)；3. 內皮素系統 (endothelin system) 的內皮素受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制劑 (endothelin-converting enzyme inhibitor) 以及 4. 利鈉肽的腦啡肽酶抑制劑 (neprilysin inhibitor)、血管肽酶抑制劑 (vasopeptidase inhibitor) 和血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI) [20]。

<sup>m</sup> 全稱為美國心臟協會 (American Heart Association)、美國心臟病學會 (American College of Cardiology) 及美國心衰竭協會 (Heart Failure Society of America)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病、慢性腎臟病等共病症，和特定原因（如心臟類澱粉沉積症<sup>n</sup>[cardiac amyloidosis]）引起。由於目前並未有治療證實可降低 HFpEF 病人死亡率，因此針對 HFpEF (LVEF  $\geq 50\%$ ) 病人，2022 年 AHA/ACC/HFSA 指引建議使用利尿劑 (diuretics) 減少鬱血和改善症狀 (class 1<sup>o</sup>)，並建議診斷和治療特定原因（如心臟類澱粉沉積症），和管理高血壓、冠狀動脈疾病和心房顫動等共病症。鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制劑可能有益於減少心衰竭住院 (heart failure hospitalization) 和心血管死亡 (cardiovascular death) (class 2a)；另外，針對 LVEF 接近 50% 的病人，可考慮使用血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、礦物皮質素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)、血管張力素 II 受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 以減少心衰竭住院 (class 2b) [7]。

由於 HFmrEF 中，LVEF 接近 40% 的病人對藥物治療的反應與 HFrEF 病人相似，2022 年 AHA/ACC/HFSA 治療指引認為使用治療 HFrEF 的 GDMT<sup>p</sup> 治療 HFmrEF 可能是合理 (reasonable) 的。針對 HFmrEF 病人，建議使用利尿劑減少鬱血和改善症狀 (class 1)；SGLT2 抑制劑可能有益於減少心衰竭住院和心血管死亡 (class 2a)。而對目前或過往有症狀的 HFmrEF，特別是 LVEF 接近 40% 的病人，可考慮使用血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、ARB 或 ARNI，以及 MRA、實證治療 HFrEF 有效的  $\beta$ -阻斷劑，以減少心衰竭住院和心血管死亡風險<sup>q</sup> (class 2b)。針對接受治療後射出分率改善的心衰竭 (heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF)，即便病人使用 GDMT 後沒有症狀，仍應持續使用 GDMT 以避免心衰竭復發和左心室功能異常 (class 1)，常用之藥品成分整理如表三。

表三、2022 年 AHA/ACC/HFSA 治療指引之治療心衰竭的常用藥物

藥理分類	常用之藥品成分
利尿劑減少鬱血和改善症狀	
環利尿劑 (loop diuretics)	bumetanide、furosemide、torsemide
thiazide 類利尿劑	chlorothiazide、hydrochlorothiazide

<sup>n</sup> 一種限制性 (restrictive) 心肌病，伴有心肌細胞外蛋白質沉積，最常見為單株免疫球蛋白輕鏈沉積的類澱粉沉積心肌病變 (amyloid cardiomyopathy) 或運甲狀腺素蛋白沉積的運甲狀腺素蛋白類澱粉沉積心肌病變 (amyloid transthyretin cardiomyopathy)。心臟類澱粉沉積症的治療策略與心衰竭標準治療不同，使用  $\beta$ -阻斷劑、ACEI、ARB 或 ARNI 可能會導致病人低血壓和/或心跳過緩而不耐受[4, 7, 8]。

<sup>o</sup> 建議等級 class 1 表示強烈建議，效益遠大於風險；class 2a 表示中等建議，效益大於風險；class 2b 表示建議等級較弱，效益大於等於風險。

<sup>p</sup> 包括 4 類藥物：RAAS 抑制劑的 ACEI、ARB 或 ARNI、MRA、 $\beta$ -阻斷劑和 SGLT2 抑制劑，據估計，同時使用 4 類藥物與未接受治療相比可將 HFrEF 病人的全因死亡率降低 73%[7]。

<sup>q</sup> 2021 年 ESC 治療指引亦建議使用利尿劑 (class I) 與 ACEI、ARB、ARNI、MRA 或  $\beta$ -阻斷劑 (class IIb)。由於 SGLT2 抑制劑的臨床試驗當時仍在進行尚未公布結果，故未有相關建議。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其他非 thiazide 類利尿劑	chlorthalidone、indapamide、metolazone	
治療 HFrEF 的 GDMT		
RAAS 抑制劑	ACEI	captopril、enalapril、fosinopril、lisinopril、perindopril、quinapril、ramipril、trandolapril
	ARB	candesartan、losartan*、valsartan
	ARNI	sacubitril/valsartan
MRA	spironolactone*、eplerenone	
β-阻斷劑	bisoprolol、metoprolol、carvedilol	
SGLT2 抑制劑	dapagliflozin、empagliflozin	
<p>灰底字為我國尚未上市或許可證已註銷之藥品。</p> <p>* losartan 於我國取得之適應症為「高血壓、治療第 II 型糖尿病腎病變」，spironolactone 為「利尿、高血壓、原發性醛類脂醇過多症」，根據中華民國心臟學會 (Taiwan Society of Cardiology) 於 2019 年更新的治療指引[27]，losartan 及 spironolactone 於我國亦為常使用的 GDMT 之一。</p> <p>縮寫：ACEI= angiotensin converting enzyme inhibitors，血管張力素轉化酶抑制劑；ARB= angiotensin II receptor blocker，血管張力素 II 受體阻斷劑；ARNI= angiotensin receptor–neprilysin inhibitor，血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑；GDMT= guideline-directed medical therapy，指引導向的藥物治療；MRA= mineralocorticoid receptor antagonists，礦物皮質素受體拮抗劑；RAAS= renin–angiotensin–aldosterone system，腎素-血管張力素-醛固酮系統；SGLT2= sodium-glucose co-transporter 2，鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2。</p>		

於 2023 年，歐洲心臟病學會 (European Society of Cardiology, ESC) 對 2021 年的治療指引進行更新，特別針對急性和慢性心衰竭的治療重新建議[28]，認為 HFmrEF 和 HFpEF 的病人使用 SGLT2 抑制劑 (dapagliflozin 或 empagliflozin)，以降低心衰竭住院或心血管死亡的風險 (Class I<sup>r</sup>)，而對這群病人之用藥建議上詳見表四。

表四、2023 ESC 治療指引藥物治療建議<sup>r</sup>

病人族群	藥物治療建議 (建議等級)
HFmrEF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 利尿劑用於體液滯留 (Class I)</li> <li>• Dapagliflozin/Empagliflozin (Class I)</li> <li>• ACEI/ ARB / ARNI (Class IIb)</li> <li>• MRA (Class IIb)</li> <li>• Beta-blocker (Class IIb)</li> </ul>
HFpEF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 利尿劑用於體液滯留 (Class I)</li> <li>• Dapagliflozin/Empagliflozin (Class I)</li> <li>• 針對病因、心血管及非心血管的併發症做治療 (Class I)</li> </ul>
<p>縮寫：ACEI= angiotensin converting enzyme inhibitors，血管張力素轉化酶抑制劑；ARB= angiotensin II receptor blocker，血管張力素 II 受體阻斷劑；ARNI= angiotensin receptor–neprilysin</p>	

<sup>r</sup> Class I 表示證據和/或普遍同意某項治療或程序是有益的、有用的、有效的，因此建議或此為適應症；Class IIb 表示建議此功效/療效的證據/意見較不確定，因此做為可考慮之意見。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

inhibitor，血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑；MRA= mineralocorticoid receptor antagonists，礦物皮質素受體拮抗劑。

而我國的治療指引，2023年中華民國心臟學會慢性冠心症(chronic coronary syndrome, CCS)治療指引[29]提到「對於有慢性冠心症和有 heart 衰竭或慢性腎病病史的病人，SGLT2 抑制劑為首選藥品 (COR I, LOE A<sup>s</sup>)」，且未另限制 LVEF 的範圍，皆建議使用 SGLT2 抑制劑之藥品。

B 型利鈉肽<sup>t</sup> (B-type natriuretic peptide, BNP) 和 N 端前 B 型利鈉肽 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 檢測值經常用於心衰竭診斷、嚴重程度和預後的評估，出院前測量的 BNP 和 NT-proBNP 濃度是心衰竭死亡或再住院風險的預測因子。雖然 BNP 和 NT-proBNP 的降低與更好的預後相關，但以連續測量 BNP 或 NT-proBNP 引導治療與否的證據仍不足[7]。肥胖與較低的 BNP 和 NT-proBNP 濃度有關；慢性腎臟病、心房顫動、肺栓塞或衰老等可能導致 BNP 和 NT-proBNP 濃度升高，因此在解釋利鈉肽量測值時需考量個體差異。由於心房顫動是心衰竭常見的共病症，且可導致利鈉肽濃度升高，不同的 BNP 或 NT-proBNP 診斷閾值<sup>u</sup> (threshold) 常用於心衰竭合併心房顫動的病人[4]。

HFpEF 病人住院期間死亡的風險較 HFrfEF 低，然而出院後的死亡率和再住院率與 HFrfEF 相似[14]。與 HFrfEF 相比，HFpEF 的非心血管共病症負擔較大，且與較高的非心衰竭住院風險相關，共病症的積極管理可能對 HFpEF 的預後影響較大[30]。由於人口老化和共病症的盛行率增加，預計未來因心衰竭住院的人數將大幅增加[8]。相較於 HFrfEF，HFpEF 與 HFmrEF 仍有未獲滿足的醫療需求，如何在高異質性的心衰竭症候群中找到合適的治療與照護，是一重要的公共衛生及醫療照護議題。

### (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 dapagliflozin 為一種鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑。在近端腎小管表現的 SGLT2，負責從人類腎小管腔再吸收大部分被過濾的葡萄糖。Dapagliflozin 是 SGLT2 的抑制劑，可減少被過濾的葡萄糖再吸收，促進葡萄糖經由尿液排泄。Dapagliflozin 也會降低鈉的再吸收並增加鈉輸送至遠曲小管，其

<sup>s</sup> COR I= classes of recommendations I，推薦類別 I，表示好處遠大於風險，證據和/或普遍同意某項治療或程序是有益的、有用的、有效的，因此建議或此為適應症且必須被執行；LOE A=levels of evidence A，證據等級 A，表示數據來自多個(≥2) 隨機分派試驗或有來自高品質之隨機分派試驗所作之統合分析。

<sup>t</sup> 值得注意的是，BNP 是腦啡肽酶 (neprilysin) 的受質 (substrate)。ARNI 可能會導致 BNP 濃度升高，但不影響 NT-proBNP[4]。

<sup>u</sup> 如 2021 年 ESC 治療指引，在竇性心律 (sinus rhythm) 病人使用 BNP > 35 或 NT-proBNP > 125 pg/mL 作為閾值；在心房顫動病人使用 BNP > 105 或 NT-proBNP > 365 pg/mL 作為閾值[8]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

可能影響一些生理作用，包括但不限於：減少心臟的前負荷及後負荷、和交感神經活動的向下調控作用及腎絲球內壓降低，其被認為是腎小管腎絲球回饋增加的結果[31]。本品於我國取得許可適應症如後：

### 1. 第二型糖尿病

- 血糖控制：配合飲食和運動，以改善第二型糖尿病成人病人的血糖控制。
- 預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 或多重心血管風險因子的成人病人時，可降低心衰竭住院的風險。
- 預防腎臟病：降低慢性腎臟病 (Chronic kidney disease, CKD) 新發生或惡化的風險。

### 2. 心衰竭

用於心衰竭的成人病人時，可降低心血管死亡、心衰竭住院和心衰竭緊急就醫的風險。

### 3. 慢性腎臟病

用於治療有惡化風險之慢性腎臟病的成人病人時，可降低持續性腎絲球過濾率 (estimated Glomerular filtration rate, eGFR) 下降、末期腎病 (end stage kidney disease, ESKD)、心衰竭住院和心血管死亡的風險。

其中，第二型糖尿病與 NYHA 第二級至第四級且  $LVEF \leq 40\%$  的心臟衰竭成年病人已獲健保給付[2]。本次建議者建議將本品擴增給付範圍於「紐約心臟學會 (NYHA) 第二級至第四級且  $LVEF > 40\%$  的心臟衰竭成年病人」，建議給付條件如下：

- (1) 限符合下列各項條件之慢性非收縮性心衰竭患者使用：
  - (i) 依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能輕度低下或正常，左心室射出分率 ( $LVEF$ )  $> 40\%$  (初次使用者須檢附一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果)。
  - (ii) 經 ARB 穩定劑量治療已達 4 週 (含) 以上且在 12 個月內曾使用利尿劑，或使用利尿劑、ARB 有禁忌症或不能耐受而無法使用，仍有心衰竭症狀者。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 每日最多處方 1 粒。

根據目前的治療指引、健保已收載及本次建議給付適應症，本報告認為本案目標族群於療效評估部分為「NYHA 第二級至第四級且 LVEF >40% 的心衰竭病人」；於經濟評估部分目標族群應為「NYHA 第二級至第四級、LVEF >40% 不符合 CKD 給付範圍，並且未併有第二型糖尿病<sup>v</sup>的心衰竭成人病人」。本案目標族群於使用本品前可能已接受利尿劑改善鬱血症狀或其他藥物管理多種共病症（包括 ACEI、ARB、MRA、β-阻斷劑、強心劑、statins 及 aspirin 等），新介入為在原有治療加入 dapagliflozin 10 mg（依對象、年齡或肝腎損傷時劑量用法調整），每日一次持續使用。

查詢本品的 WHO/ATC 分類碼為 A10BK01[32]。ATC 前 5 碼 A10BK 類別為 SGLT2 抑制劑，此分類共包含 8 種成分：本品、canagliflozin、empagliflozin、ertugliflozin、ipragliflozin、sotagliflozin、luseogliflozin 和 bexagliflozin，其中本品、canagliflozin、empagliflozin 和 ertugliflozin 已於本國上市，僅本品和 empagliflozin 於我國取得心衰竭相關之許可適應症。

於 2024 年 3 月 14 日止以「心衰竭」查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[33] 的適應症（藥品）欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」，限制許可證種類為「藥品」，查得 126 筆許可紀錄，經去除重複的有效主成分、原料藥及限制項目為不得製造之品項後，且排除適應症僅用於 LVEF ≤ 40% 心衰竭之適應症，獲得下列成分，按字首排序：apixaban、bisoprolol、dapagliflozin、dapagliflozin/metformin、dobutamine、enalapril、eplerenone、finerenone、fosinopril、ivabradine、levosimendan、lisinopril、metoprolol、milrinone、nitroglycerin、quinapril、ramipril、rivaroxaban、ubidecarenone 和 valsartan；以「心臟衰竭」查詢，查得 97 筆許可紀錄，經去除重複有效主成分，獲得下列成分，按字首排序：captopril、carvedilol、digitoxin、digoxin、dopamine、edoxaban、empagliflozin、enalapril、lisinopril、ouabain、perindopril、sacubitril/valsartan、tolvaptan、torsemide。合併「心衰竭」及「心臟衰竭」查詢結果後，一共 32 項成分，藥理類別可分為利尿劑、ACEI、ARB、ARNI、MRA、β-阻斷劑、SGLT2 抑制劑、強心劑、抗血栓藥物、血管擴張劑、輔酶 Q10 及奇特電流通道（funny channel）抑制劑。由於強心劑、抗血栓藥物、血管擴張劑、輔酶 Q10、奇特電流通道抑制劑於本案目標族群之治療地位與本品不同，本報告在此不詳述。

參考 2022 年 AHA/ACC/HFSA 治療指引，可使用於心衰竭的利尿劑之藥品

<sup>v</sup> 由於本品已健保收載為治療第二型糖尿病之藥物，治療心衰竭合併第二型糖尿病之族群已涵蓋在原有治療糖尿病健保給付範圍內，而 CKD 仍在健保給付審議中，故經濟評估分析結果皆不包含第二型糖尿病與 CKD 族群。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

成分除上述搜尋結果之外，尚包括環利尿劑的 bumetanide、furosemide、thiazide 類利尿劑的 hydrochlorothiazide 及其他非 thiazide 類利尿劑 chlorthalidone、indapamide、metolazone。可使用於心衰竭的 GDMT 之藥品成分除上述搜尋結果之外，尚包括 ARB 的 losartan 及 MRA 的 spironolactone。

綜上，本報告彙整前述與本品具有相近治療地位之藥品 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表五。值得注意的是 HFpEF 或 HFmrEF 的病人通常在使用 SGLT-2 抑制劑前已使用過利尿劑、 $\beta$ -阻斷劑、ACEI、ARB 或 ARNI 治療，亦有可能同時使用 MRA 作為心衰竭治療，考量治療指引針對 HFpEF 或 HFmrEF 病人之建議，本報告認為雖將利尿劑、 $\beta$ -阻斷劑、ACEI、ARB 或 ARNI、MRA 整理於表五，但不建議單獨將其視為本品之療效參考品。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷取心衰竭相關之許可適應症及健保現行給付條件，按 ATC 分類碼排序）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
A 消化系統和代謝系統 (alimentary tract and metabolism)				
A10 糖尿病用藥 (drugs used in diabetes)				
A10B 非胰島素類降血糖藥 (blood glucose lowering drugs, excluding insulins)				
A10BK01 Dapagliflozin (本品)	用於心衰竭的成人病人時，可降低心血管死亡、心衰竭住院和心衰竭緊急就醫的風險。	膜衣錠	5 mg, 10 mg	依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率 (LVEF) $\leq 40\%$ ，詳見附錄一。
A10BK03 Empagliflozin	用於紐約心臟學會 (NYHA) 第二級至第四級的心臟衰竭成人病人，可：(1) 降低心血管死亡和心臟衰竭住院風險。(2) 減緩預估腎絲球過濾率 (eGFR) 下降。	膜衣錠	10 mg	依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率 (LVEF) $\leq 40\%$ ，詳見附錄一。
C 心血管系統 (cardiovascular system)				
C03 利尿劑 (diuretics)				
C03A 低限量利尿藥, thiazide 類 (low-ceiling diuretics, thiazides)				
C03AA03 Hydrochlorothiazide	無相關許可適應症	錠劑	25 mg, 50 mg	已給付，未另訂給付條件。
C03B 低限量利尿藥, 非 thiazide 類 (low-ceiling diuretics, excluding thiazides)				
C03BA08 Metolazone	無相關許可適應症	錠劑	0.5 mg	已給付，未另訂給付條件。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
C03BA11 Indapamide	無相關許可適應症	錠劑；膜衣錠；糖衣錠；持續性藥效錠；膠囊	1.25 mg, 1.5 mg 2.5 mg	已給付，未另訂給付條件。
C03C 高限量利尿藥 (high-ceiling diuretics) =環利尿劑 (loop diuretics)				
C03CA01 Furosemide	無相關許可適應症	錠劑；注射劑	40 mg；10 mg/mL	已給付，未另訂給付條件。
C03CA02 Bumetanide	無相關許可適應症	錠劑；注射劑	1 mg；0.25 mg/mL, 0.5 mg/mL	已給付，未另訂給付條件。
C03CA04 Torsemide	治療鬱血性心臟衰竭、腎疾病、肝臟疾病及慢性腎衰竭所引發的水腫症狀，高血壓。	錠劑；注射液	5 mg, 10 mg, 20 mg；10 mg/mL	已給付，未另訂給付條件。
C03D 醛固酮拮抗劑和其他保鉀型利尿劑 (aldosterone antagonists and other potassium-sparing agents)，醛固酮拮抗劑=礦物皮質素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)				
C03DA01 Spironolactone	無相關許可適應症	錠劑；膜衣錠	25 mg, 50 mg；25 mg	已給付，未另訂給付條件。
C03DA04 Eplerenone	心肌梗塞後之心衰竭、NYHA 第 II 級(慢性)心衰竭。	膜衣錠	25 mg, 50 mg	限使用於對 spironolactone 無法耐受之下述個案： 1. 心肌梗塞後之心衰竭病人。 2. 紐約心臟學會(NYHA)心臟功能分類第 II 級(含)以上之慢性心衰竭及

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
				<b>左心室收縮功能不全(LVEF ≤30%)</b> 的成人患者。
C03DA05 finerenone	用於患有第二型糖尿病(T2D)相關的慢性腎臟病(CKD)成年病人，可降低因心衰竭住院的風險。	膜衣錠	10 mg, 20 mg	健保尚未給付。
<b>C07A β-阻斷劑 (beta-blocking agents)</b>				
C07AB02 Metoprolol	慢性心衰竭。	持續性藥效錠	25 mg, 100 mg	已給付，未另訂給付條件。
C07AB07 Bisoprolol	穩定型慢性中度至重度(NYHA class III、IV)心衰竭。	錠劑；膜衣錠	5 mg；1.25 mg, 5 mg, 10 mg	已給付，未另訂給付條件。
C07AG02 Carvedilol	鬱血性心臟衰竭。	錠劑	6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg	已給付，未另訂給付條件。
<b>C09A 血管張力素轉化酶抑制劑，單方 (angiotensin converting enzyme [ACE] inhibitors, plain)</b>				
C09AA01 Captopril	心臟衰竭、心肌梗塞後左心室功能不全。	錠劑	25 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09AA02 Enalapril	充血性心臟衰竭。	錠劑	5 mg, 10 mg, 20 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09AA03 Lisinopril	鬱血性心衰竭。	錠劑	5 mg, 10 mg, 20 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09AA04	充血性心臟衰竭。對於有心肌梗塞及/或血管	錠劑；膜衣	4 mg, 8 mg；5 mg	已給付，未另訂給付條件。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
Perindopril	重建病史的病人，併用傳統心絞痛治療藥物，可以降低心臟事件的危險。	錠		
C09AA05 Ramipril	心肌梗塞後的心衰竭。	錠劑；膠囊劑	2.5 mg, 5 mg, 10 mg ; 2.5 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09AA06 Quinapril	充血性心衰竭。	膜衣錠	10 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09AA09 Fosinopril	心衰竭。	錠劑；膜衣錠	10 mg ; 10 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09C 血管張力素 II 受體阻斷劑，單方 (angiotensin II receptor blockers [ARBs], plain)				
C09CA01 Losartan	無相關許可適應症	膜衣錠	50 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09CA03 Valsartan	心衰竭(NYHA 二到四級)。	膜衣錠	40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg	已給付，未另訂給付條件。
C09D 血管張力素 II 受體阻斷劑，複方 (ARBs, combinations)				
C09DX04 Sacubitril/valsartan (為 ARNI)	治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會[NYHA] 第二級至第四級) 且左心室射出分率降低的病人，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。	膜衣錠	24 mg/26 mg ; 49 mg/51 mg ; 97 mg/103 mg	1. 限符合下列各項條件之慢性收縮性心衰竭患者使用： (1) 依紐約心臟協會(NYHA)心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF) ≤ 35%；

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
				<p>或左心室射出分率(LVEF)介於36%至40%且對 SGLT2 抑制劑不耐受之病人。</p> <p>(2) 經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 <math>\beta</math>-阻斷劑最大可耐受劑量已達4週(含)以上或使用 <math>\beta</math>-阻斷劑有禁忌症而無法使用，且再併用 SGLT-2 抑制劑治療 12 週之後，LVEF 仍<math>\leq</math>35%，或對 SGLT-2 抑制劑無法耐受，仍有心衰竭症狀者。</p> <p>2. 不應與 ACEI 或 ARB 合併使用，開始使用本藥，至少要和 ACEI 間隔 36 小時。</p> <p>3. 曾有血管性水腫(angioedema)病史者，禁止使用。</p> <p>4. 每日限最多使用 2 粒。</p>

### (三) 主要醫療科技評估組織

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 2024 年 3 月 27 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
建議者提供之資料	於 2024 年 2 月收訖。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [34]

至 2024 年 3 月 27 日止，查無本案相關報告。

#### 2. PBAC (澳洲) [35]

於澳洲 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字“dapagliflozin”，搜尋到 1 項與本案相關的評估報告，綜合摘述如後。

##### (1) 決議結果

PBAC 於 2023 年 7 月建議擴大給付 dapagliflozin 治療慢性心衰竭且伴隨 LVEF>40%的病人。澳洲廠商提出之給付條件，經 PBAC 秘書處修訂後建議草案如下：

- 在開始使用本案藥品前，病人必須是有症狀的 NYHA 等級 II、III 或 IV 之慢性心衰竭。 **和**
- 病人須有紀錄 LVEF > 40%。 **和**
- 病人須有心臟超音波之證據記載心臟結構異常之變化，預期是會導致心臟舒張功能障之情形（例：左室肥厚[left ventricular hypertrophy]）。 **和**
- 病人必須要有下列至少一項之記載證據： **和**

- (i) 透過心臟超音波、負荷超聲心臟檢查 (stress echocardiography) 或心導管檢查 (cardiac catheterisation) 具有高填充壓力的舒張障礙。
  - (ii) 在使用本品治療之前 12 個月有因為心衰竭住院的病史。
  - (iii) 在使用本品治療之前 12 個月須靜脈輸注利尿劑做治療。
  - (iv) 在無其他原因的情況下 NT-proBNP 數值升高。
- 病人須無使用另一個 SGLT2 抑制劑做治療。

## (2) 建議理由

PBAC 認為就療效和安全性而言，dapagliflozin 不劣於主要參考品 empagliflozin。PBAC 的建議是根據評估認為，若以 empagliflozin 在 2022 年 12 月公布通過給付之範圍，dapagliflozin 與 empagliflozin 比較時，能達到成本最小化 (cost-minimised)，是達成本效益的。

PBAC 認為 dapagliflozin 的給付範圍應與 empagliflozin 保持一致，PBAC 也注意到 dapagliflozin 與 DELIVER 試驗中之族群與當時 PBS 給付對象 (empagliflozin 所適用的族群) 有所差異，然，差異性很小，因兩種藥物的試驗設計相似。PBAC 認為應將給付範圍更新為「病人在使用此藥物治療之前須出現有症狀的 NYHA 等級 II, III 或 IV 的心衰竭」，因為這樣能解釋為病人接受治療同時具有反應且好轉至 NYHA 等級 I，PBAC 也認為此次更新的標準應延用至 empagliflozin 在此適應症之給付規定。

## (3) 參考品

澳洲建議者提交之主要參考品為標準治療 (standard of care, SOC)，然而，PBAC 認為 empagliflozin 為主要合適的參考品，且注意到 empagliflozin 的給付條件規定已做最終確定，而 SOC 做為次要參考品。

## (4) 臨床試驗或臨床實務相關考量

澳洲廠商 (AstraZeneca Pty Ltd.) 提交之臨床療效證據之依據為 dapagliflozin (DELIVER 試驗, N=6263) 與 empagliflozin (EMPEROR-Preserved 試驗, N=5988) 使用安慰劑做為共同參考品所做成的間接比較 (indirect treatment comparison, ITC) 結果，和 1 項隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗—DELIVER 試驗，詳細介紹與 PBAC 之評議討論如下。

### A、DELIVER 試驗[36-47]

DELIVER 試驗為 1 項隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗，主要納入 LVEF >40%且 NYHA II至IV期心衰竭病人；其主要複合性療效指標結果整理如表六。

PBAC 指出在追蹤平均中位數 28.5 個月的時間裡，dapagliflozin 組在心血管 (cardiovascular, CV) 死亡率或心衰竭事件(含因心衰竭住院[hospitalisation due to heart failure, HHF]及心臟衰竭非住院緊急就醫事件[urgent heart failure visit, UHFV]) 上表現優於安慰劑組 (HR 0.82 [95% CI 0.73, 0.92] , p = 0.0008) <sup>w</sup> , 主要是因 HHF 所驅使結果具顯著差異。PBAC 認為 dapagliflozin 與 SOC 相比, 在 CV 死亡和 UHFV 的結果上則無顯著差異。安全性資料整理如表七, PBAC 認為治療組與安慰劑組間的安全性具有不劣性, 發生嚴重不良事件 (serious adverse event, SAE) 的比例兩組之間是平衡的, 因不良事件 (adverse event, AE) 而退出試驗的比例在兩組之間都是非常低的。

表六、DELIVER 試驗主要與次要複合性指標結果(FAS<sup>x</sup>)

DELIVER 試驗：追蹤時間中位數為 28.5 個月					
結果指標	Dapagliflozin 組 (N=3,131)		Placebo 組 (N=3,132)		HR (95% CI)
	n (%)	事件發生率	n (%)	事件發生率	
<b>主要療效指標</b>					
複合式評估指標：CV 死亡、HHF 或 UHFV	512 (16.4)	7.8	610 (19.5)	9.6	<b>0.82 (0.73, 0.92*)</b>
複合式評估指標 <sup>s</sup>					
CV 死亡	231 (7.4)	3.3	261 (8.3)	3.8	0.88 (0.74, 1.05)
HF 事件 <sup>#</sup>	368 (11.8)	5.6	455 (14.5)	7.2	<b>0.79 (0.69, 0.91)</b>
HHF	329 (10.5)	5.0	418 (13.3)	6.5	<b>0.77 (0.67, 0.89)</b>
UHFV	60 (1.9)	0.9	78 (2.5)	1.1	0.76 (0.55, 1.07)
<b>次要療效指標</b>					
全因死亡率	497 (15.9)	7.2	526 (16.8)	7.6	0.94 (0.83, 1.07)
相較於基礎值第 8 個月的所有症狀 KCCQ <sup>@</sup> 改變量	Dapagliflozin 組 (N=1316)		Placebo 組 (N=1311)		OR (95% CI)
惡化	n <sup>s</sup> (%)惡化		n <sup>s</sup> (%)惡化		<sup>†</sup>
≥5 分(中等)	264 (24.1)		317 (29.1)		<b>0.78 (0.64, 0.95)</b>
≥14 分(大量)	148 (13.5)		201 (18.4)		<b>0.70 (0.55, 0.88)</b>
改善	n <sup>†</sup> (%)改善		n <sup>†</sup> (%)改善		<sup>*</sup>
≥13 分(輕微至中等)	531 (48.4)		498 (45.6)		1.13 (0.95, 1.33)
≥17 分(大量)	486 (44.3)		478 (43.8)		1.06 (0.89, 1.26)
*澳洲廠商送審資料誤植為 0.91。					

<sup>w</sup> HR= hazard ratio, 風險比; CI = confidence interval, 信賴區間。

<sup>x</sup> full analysis set, 全分析群體。

\$每個指標的事件數為每個指標中實際數目的第一次發生事件，它們的加總會超過複合式評估指標之數量。

#HF 事件涵蓋因 HF 住院與心臟衰竭非住院緊急就醫事件。

@KCCQ 問卷共計 23 道題目，含生理限制、心衰竭症狀表現、自我效能評估、社交狀況及生活品質，用以評估心血管疾病研究之病人生活品質量表。

§為在給定時間前死亡或觀察到超過或等於相對於基礎值惡化的閾值之受試者數量。KCCQ-TSS 基礎值太低而不可能出現惡化的受試者，若在第 8 個月時之分數仍沒高於基礎值則判定為惡化。

¶OR<1 偏向 dapagliflozin 具有較好的結果。

†為在給定時間觀察到超過或等於相對於基礎值改善的閾值之受試者數量。再給定時間前死亡視為未改善。KCCQ-TSS 基礎值太高而不可能出現改善的受試者，若在第 8 個月時之分數仍沒低於基礎值則判定為改善。

‡OR>1 偏向 dapagliflozin 具有較好的結果。

縮寫：CI = confidence interval，信賴區間；CV = cardiovascular，心血管；HF = heart failure，心衰竭；HHF = hospitalisation due to heart failure，因心衰竭住院；HR = hazard ratio，風險比；KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire，堪薩斯市心肌病變問卷；OR = odds ratio，勝算比；UHFV = urgent heart failure visit，心臟衰竭非住院緊急就醫事件。

表七、DELIVER 試驗之安全性結果

	Dapagliflozin 組 (N=3126) 發生率 (%)*	Placebo 組 (N=3127) 發生率 (%)*
任何導致死亡的 AE	401 (12.8)	421 (13.5)
任何 SAE (含導致死亡事件)	1361 (43.5)	1423 (45.5)
DAE	182 (5.8)	181 (5.8)
任何 AE 導致中斷試驗	436 (13.9)	494 (15.8)
任何可能跟治療有關的 AE <sup>§</sup>	273 (8.7)	235 (7.5)
任何顯示體液缺乏(volume depletion)的 SAE 或 DAE <sup>#</sup>	42 (1.3)	32 (1.0)
任何腎臟相關的 SAE 或 DAE <sup>#</sup>	72 (2.3)	79 (2.5)
任何認定或可能的 DKA <sup>§</sup>	2 (0.1)	0
任何重大的低血糖事件 <sup>¶</sup>	6 (0.2)	7 (0.2)
任何截肢事件 <sup>†</sup>	19 (0.6)	25 (0.8)
<b>SAEs</b>		
骨折	49 (1.6)	50 (1.6)
泌尿道感染	30 (1.0)	32 (1.0)
急性腎損傷	46 (1.5)	50 (1.6)
*在同一類別中發生多次事件的受試者在該類別中僅計算一次。受試者發生多個類別之事件在每個類別中都計算一次。由於資料來源有多種類型的骨折 (Fracture)，因此骨折項目中可能存在重複計算。		
§根據主持人評估可能與治療相關。		
#根據預先定義的選用詞 (preferred terms)。		
§判定為明確或可能之 DKA 事件。		
¶經主持人確認符合以下標準之 AE：i)具有嚴重的意識或行為意識或行為損傷症狀 ii)需要外部		

	<b>Dapagliflozin 組</b> <b>(N=3126)</b> <b>發生率 (%)*</b>	<b>Placebo 組</b> <b>(N=3127)</b> <b>發生率 (%)*</b>
的協助 iii)需要介入治療低血糖 iv)在介入治療後急性症狀迅速地恢復。 †手術或自發性/非手術的截肢，不含創傷導致的截肢。 縮寫：AE = adverse event，不良事件；DAE = AE leading to discontinuation，AE 導致試驗中止； DKA = diabetic ketoacidosis，糖尿病酮酸中毒；SAE = serious adverse event，嚴重不良事件。		

## B、Dapagliflozin [36-50]與 empagliflozin[51-57]之間接比較<sup>y</sup>

Dapagliflozin 與 empagliflozin 之 ITC 所採用之臨床試驗比較整理如表八。本報告另外整理 DELIVER 試驗和 EMPEROR- reserved 試驗的主要納入與排除條件如表九。由於 DELIVER 試驗和 EMPEROR- reserved 試驗的主要療效指標具有差異，澳洲廠商重新分析 dapagliflozin 比上安慰劑的數據（包含 DELIVER 試驗和已發表的統合分析）用於 ITC 的主要療效結果（CV 死亡或 HHF），此外，也重新分析 empagliflozin 與安慰劑的比較與使用同一個統合分析的結果，使用 DELIVER 試驗對 CV 死亡的定義，ITC 對於主要複合式評估指標的結果、複合式指標的各個結果與全因死亡率的結果整理如表十；ITC 之安全性比較則整理如表十一。

表八、納入 ITC 之試驗比較

試驗	納入人數	試驗設計 / 追蹤時間	偏差風險	納入族群	結果指標
DELIVER (Dapagliflozin vs placebo)	6263	雙盲、多中心、隨機對照試驗 / 28.5 個月	低	NYHA 等級 II 至 IV 且 LVEF > 40% 之 HF	<b>主要：</b> 複合式評估指標(CV 死亡、HHF 或 UHFV) <b>次要：</b> 複合式評估指標(CV 死亡或 HF 復發事件)、堪薩斯市心肌病變問卷、全因死亡率、不良事件 <b>探索性：</b> EQ-5D-5L*
EMPEROR-Preserved (Empagliflozin vs placebo)	5988	雙盲、多中心、隨機對照試	低	NYHA 等級 II 至 IV 且	<b>主要：</b> 複合式評估指標 (CV 死亡或 HHF)

<sup>y</sup> Dapagliflozin 之文獻含 DELIVER 試驗、統合分析研究和 DAPA-HF 試驗與 DELIVER 試驗之合併分析(pooled analysis)；empagliflozin 之文獻則為 EMPEROR-Preserved 試驗相關研究。

		驗 / 26.2 個月		LVEF > 40% 之 HF	次要：全因死亡 率、不良事件
<p>*總分未於提交送審或臨床試驗報告 (Clinical Study Report) 中報告。</p> <p>縮寫：CV = cardiovascular，心血管；EQ-5D-5l = EuroQol 5 Dimension 5 Level，EQ-5D-5l 問卷將健康程度分為 5 種程度；HF = heart failure，心衰竭；HHF = hospitalisation due to heart failure，因心衰竭住院；LVEF = left ventricular ejection fraction，左心室射出分率；NYHA = New York Heart Association，紐約心臟學會；UHFV = urgent heart failure visit，心臟衰竭非住院緊急就醫事件。</p>					

表九、DELIVER 試驗和 EMPEROR- reserved 試驗的主要納入與排除條件

	DELIVER 試驗	EMPEROR-Preserved 試驗
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人年齡<math>\geq</math>40 歲</li> <li>有穩定的心衰竭，NYHA II-IV (<math>\geq</math>6 週)，且需要間歇性使用利尿劑治療，不論有無第二型糖尿病。</li> <li>LVEF<math>&gt;</math>40% 且在納入試驗前 12 個月有透過心臟超音波或 MRI 紀錄有結構性心臟病的證據 (例如：左心室肥厚或左心房擴大)，病人先前 LVEF 數值<math>\leq</math>40%，若在篩選進入試驗時有<math>&gt;</math>40%亦可納入試驗。</li> <li>NT-proBNP<math>\geq</math>300 pg/mL，若有心房顫動/撲動則須<math>\geq</math>600 pg/mL。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人年齡<math>\geq</math>18 歲</li> <li>病人於篩選前被診斷出 NYHA 第二至四級慢性心衰竭至少 3 個月</li> <li>LVEF<math>&gt;</math>40%，且在疾病穩定下沒有<math>\leq</math>40%的歷史測量結果</li> <li>篩選期間於中央實驗室檢測 NT-proBNP 在無心房顫動 (atrial fibrillation) 的病人<math>&gt;</math>300 pg/mL，或在有心房顫動的病人<math>&gt;</math>900 pg/mL。</li> <li>必須具有心衰竭證據： <ul style="list-style-type: none"> <li>(1)以心臟超音波檢查到結構性心臟病 (左心房擴大和/或左心室肥大)，或(2) 篩選前 12 個月內有心衰竭住院的紀錄。</li> </ul> </li> </ul>
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>在納入試驗 4 週內接受 SGLT2 抑制劑治療，或對 SGLT2 抑制劑不耐受。</li> <li>心血管疾病，例如：心肌梗塞、中風、暫時性腦缺血發作、不穩定型心絞痛、冠狀動脈血管重建、心房撲動/顫動消融以及在納入試驗前 12 週內進行瓣膜置換，收縮壓<math>\geq</math>160 mmHg 或接受 3 種以上血壓藥物治療<math>\geq</math>180 mmHg。</li> <li>過去曾接受過心臟移植，或患有複雜的先天性心臟病。</li> <li>Group 1 肺動脈高壓、第一型糖</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心血管疾病，例如：過去 90 天內發生心肌梗塞、其他重大心血管手術或中風等，篩選期間收縮壓<math>\geq</math>180 mmHg 或有症狀的低血壓和/或收縮壓<math>&lt;</math>100 mmHg。</li> <li>接受過下列治療，例如：如心臟移植接受者、目前已植入左心室輔助裝置。</li> <li>嚴重的慢性肺病或原發性肺動脈高壓、急性或慢性肝病、eGFR<math>&lt;</math>20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>或需要透析、血紅素<math>&lt;</math>9 g/dL、2 年內有惡性腫瘤等病史。</li> <li>酮酸中毒 (ketoacidosis) 病史、懷</li> </ul>

	<b>DELIVER 試驗</b>	<b>EMPEROR-Preserved 試驗</b>
	尿病、慢性肺栓塞、嚴重肺部疾病包括慢性阻塞性肺病、eGFR <25 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 、需要治療的活動性惡性腫瘤、嚴重的肝衰竭等。 • 懷孕或正在哺乳。	孕或正在哺乳等可能危及病人安全的情形。
縮寫：NYHA = New York Heart Association，紐約心臟學會； LVEF = left ventricular ejection fraction，左心室射出分率；MRI = magnetic resonance imaging，磁共振造影；SGLT2= sodium-glucose co-transporter 2，鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2；eGFR = estimated glomerular filtration rate，預估腎絲球過濾率。		

表十、統整 ITC 之療效結果

試驗類型 或估計值	試驗	發生率 (%)	相同參考資料 的發生率(%)	HR (95% CI)
<b>主要複合式指標 (CV 死亡或 HHF)</b>				
Dapagliflozin vs. placebo*	DELIVER	475/3131 (15.4)	577/3132 (18.4)	0.80 (0.71 to 0.91)
Empagliflozin vs. placebo	EMPEROR-Preserved	415/2997 (13.8)	511/2991 (17.1)	0.79 (0.69 to 0.90)
根據共同參考資料調整之間接影響估計值	-	-	-	1.01 (0.84 to 1.22)
<b>CV 死亡</b>				
Dapagliflozin vs. placebo	DELIVER	231/3131 (7.4)	261/3132 (8.3)	0.88 (0.74 to 1.05)
Empagliflozin vs. placebo <sup>§</sup>	EMPEROR-Preserved	186/2997 (6.2)	213/2991 (7.1)	0.88 (0.73 to 1.07)
根據共同參考資料調整之間接影響估計值	-	-	-	1.00 (0.77 to 1.30)
<b>HHF</b>				
Dapagliflozin vs. placebo	DELIVER	329/3131 (10.5)	418/3132 (13.3)	0.77 (0.67 to 0.89)
Empagliflozin vs. placebo <sup>§</sup>	EMPEROR-Preserved	259/2997 (8.6)	352/2991 (11.8)	0.71 (0.60 to 0.83)
根據共同參考資料調整之間接影響估計值	-	-	-	1.09 (0.87 to 1.35)
<b>全因死亡率</b>				

Dapagliflozin vs. placebo	DELIVER	497/3131 (15.9)	526/3132 (16.8)	0.94 (0.83 to 1.07)
Empagliflozin vs. placebo <sup>\$</sup>	EMPEROR-Preserved	422/2997 (14.1)	427/2991 (14.3)	1.00 (0.87 to 1.15)
根據共同參考資料調整之間接影響估計值	-	-	-	0.94 (0.78 to 1.14)
*重新分析 Vaduganathan, et.al (2022)之統合分析研究數據以與 EMPEROR – Preserved 試驗中的主要複合式結果一致。				
<sup>\$</sup> 重新分析 Vaduganathan, et.al (2022)之統合分析研究數據以與 DELIVER 試驗中定義的 CV 死亡結果一致。				
縮寫：CI = confidence interval，信賴區間；CV = cardiovascular，心血管；HHF = hospitalisation due to heart failure，因心衰竭住院；HR= hazard ratio，風險比。				

表十一、統整 ITC 之安全性結果

試驗類型或估計值	試驗	發生率(%)	相同參考資料的發生率(%)	RR (95% CI)
<b>SAEs</b>				
Dapagliflozin vs. placebo	DELIVER	1361/3126 (43.5)	1423/3127 (45.5)	0.96 (0.91 to 1.01)
Empagliflozin vs. placebo	EMPEROR-Preserved	1436/2996 (47.9)	1543/2989 (51.6)	0.93 (0.88 to 0.98)
根據共同參考資料調整之間接影響估計值	-	-	-	1.03 (0.96 to 1.10)
<b>DAEs</b>				
Dapagliflozin vs. placebo	DELIVER	182/3126 (5.8)	181/3127 (5.8)	1.01 (0.82 to 1.23)
Empagliflozin vs. placebo	EMPEROR-Preserved	571/2996 (19.1)	551/2989 (18.4)	1.03 (0.93 to 1.15)
根據共同參考資料調整之間接影響估計值	-	-	-	0.98 (0.78 to 1.23)

下肢截肢*				
Dapagliflozin vs. placebo	DELIVER	19/3126 (0.6)	25/3127 (0.8)	0.76 (0.42 to 1.38)
Empagliflozin vs. placebo	EMPEROR-Preserved	16/2996 (0.5)	23/2989 (0.8)	0.69 (0.37 to 1.31)
根據共同參考資料調整之間接影響估計值	-	-	-	1.10 (0.46 to 2.62)
<p>*EMPEROR-Preserved 僅報告了下肢截肢，DELIVER 報告了所有截肢，但所有截肢事件均為下肢截肢。</p> <p>縮寫：RR=risk ratio，相對危險比；CI = confidence interval，信賴區間；DAE = AE leading to discontinuation，AE 導致試驗中止；SAE = serious adverse event，嚴重不良事件。</p>				

PBAC 委員會評議對於這 2 個試驗之 ITC 評議如下：

- a. 比較 DELIVER 試驗和 EMPEROR-Preserved 試驗族群基礎值間的差異如下：
  - NYHA 等級：EMPEROR-Preserved 試驗相較於 DELIVER 試驗有較高比例的病人為 NYHA Class II (81.5% vs. 75.3%)，經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 不確定這樣的差異會不會影響 2 個藥品間的療效比較。
  - HF 背景藥物之治療：EMPEROR-Preserved 試驗有較低比例的 MRAs 治療 (37% vs. 43%) 及較高比例使用 digitalis glycoside 治療 (8.3% vs. 4.7%)，不確定這樣的差異會不會影響兩個藥品間的療效比較。
  - 因 HF 住院 (Hospitalisations due to HF, HHF)：DELIVER 試驗有較高的 HHF (40.5% vs. 22.9%)，而 DELIVER 試驗允許正在住院或在 30 內有住過院的病人納入試驗，然，EMPEROR-Preserved 則不允許，這樣的差異可能會使療效好處偏向 empagliflozin。
  - 心房顫動：DELIVER 試驗病人有較低比例的病人患有心房顫動 (42.2% vs. 51.1%)，這樣的差異可能會使療效好處偏向 dapagliflozin。
  - 第二型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM)：DELIVER 試驗病人有較低比例的病人有 T2DM 共病症 (44.8% vs. 49.1%)，這樣的差異可能會使療效好處偏向 dapagliflozin。

- b. 考量兩個試驗群體間差異相對來說甚小且差異是雙向的 (bidirectional)，遞移性 (transitivity) 的議題不太可能會對 ITC 產生重大的影響。PBAC 認同 ESC 的觀點和評議，認為遞移性假設似為有效。
- c. PBAC 認為 dapagliflozin 與 empagliflozin 之間接比較，在 CV 死亡和 HHF 以及全因死亡的結果均無顯著差異，透過估計值的風險比與信賴區間認為兩個藥物間具有不劣性 (HR 1.01, 95% CI 0.84, 1.22)。DELIVER 和 EMPEROR - Preserved 試驗在比上安慰劑組在複合式評估指標發生率上結果相似 (分別為 18.4% 和 17.1%)。同樣地，對於複合式評估指標的各個結果 dapagliflozin 和 empagliflozin 亦無顯著差異，且安慰劑組的比例也相似。
- d. Dapagliflozin 與 empagliflozin 之間在 SAEs、DAEs 和下肢截肢的發生率無顯著的差異，由點估計的結果來說兩者具有相似的安全性；兩項試驗的治療組與安慰劑組織 AE 發生率整體來說相似，然而，EMPEROR-Preserved 試驗相較 DELIVER 試驗的安慰劑組有稍高的 SAE 的發生率 (分別為 51.6% 和 45.5%)，而 DAE 的發生率 EMPEROR-Preserved 試驗相較 DELIVER 試驗的安慰劑組則顯著較高 (分別為 18.4% 和 5.8%)，但兩個試驗中治療組與安慰劑組間的停藥比例相似。

### C、臨床上之考量

- a. Dapagliflozin 用於 LVEF > 40% 之心衰竭治療是增加於標準治療 (standard of care, SOC) 之上，其定義為「根據治療指引至少間歇性地使用利尿劑並可能包含其他藥物用以管理心衰竭或共病症」。
- b. PBAC 認為除了先前已知的 SGLT2 抑制劑安全性特性，無新的安全性疑慮。
- c. PBAC 認為 dapagliflozin 應在成本降低的基礎上給付，因 dapagliflozin 不被期待比 empagliflozin 能更增進療效或降低毒性，或不期待 dapagliflozin 相較於現有臨床之替代療法具有高或緊急之臨床未被滿足之需求。

### (5) 病友意見

澳洲 2 個病友團體皆支持 dapagliflozin 列入給付清單，以利 HFpEF 病人能負擔的起藥物的治療，而病友提出 dapagliflozin 治療的好處，包括減少因心衰竭住院的情形以及改善生活品質。

### 3. NICE (英國) [58]

於英國 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字“dapagliflozin”，搜尋到一項與本案相關的評估報告，綜合摘述如後。

#### (1) 給付建議

英國 NICE 於 2023 年 6 月 21 日建議給付 dapagliflozin 在上市許可範圍 (marketing authorisation) 內用以治療有症狀的射出分率保留或輕度降低的慢性心衰竭成人病人。

## (2) 建議理由

現行對於 HFpEF 和 HFmrEF 的標準治療是使用環形利尿劑及針對病人進行症狀治療，可控制症狀但無法降低因心衰竭而住院。臨床試驗證據顯示 dapagliflozin 加上標準治療相較於安慰劑加上標準治療可以減少因心血管死亡的綜合風險或首次住院的可能性，證據也表明 dapagliflozin 可降低心血管或其他因素之死亡。此外，成本效果估計低於 NICE 認為可接受之英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 資源使用範圍，故建議給付 dapagliflozin。

## (3) 參考品

本次評估的最終審議範圍決定比較對象為無 dapagliflozin 的既有臨床處置，包含但不限於環形利尿劑和共病症的症狀治療。

## (4) 臨床試驗或臨床實務相關考量

- A. 臨床專家認為 HFrfEF 和 HFpEF 或 HFmrEF 不一定須視為 2 種獨立的狀況，且它們是連續存在的關係。
- B. 現行無針對 HFpEF 或 HFmrEF 的疾病緩解治療 (disease-modifying treatments)。臨床專家也提及，因 HFpEF 或 HFmrEF 而住院為 NHS 帶來沉重的負擔，所以若有治療能降低住院的次數或長度是有益處的。委員會認為對 HFpEF 或 HFmrEF 這群病人帶來新的治療選擇有其未滿足的需求 (unmet need)。
- C. 臨床療效的證據是來自於一項隨機分派、雙盲之第三期臨床試驗 — DELIVER，試驗收錄的對象為成人 (40 歲以上)、患有保留或中等程度的心室射出分率降低，試驗橫跨 20 個歐亞及北美國家，於 2022 年 3 月完成試驗。試驗中之平均年齡為 72 歲，44% 的病人為女性且 45% 的病人有 T2DM 病史，亞洲族群占約 20%，1/5 的病人於先前被診斷過 HFrfEF 而收錄時有所改善治 LVEF > 40%，委員會針對這些證據提出下列觀點：
  - a. 臨床專家指出是驗收錄之族群比臨床實際上預期的病人年輕約 10 歲，但整體而言仍認為可推廣至 NHS 的臨床實務。
  - b. 委員會指出，因無 HFpEF 或 HFmrEF 的疾病緩解治療，因此參與試驗的國家之標準治療可能會彼此相似。
  - c. 在 DELIVER 試驗中 dapagliflozin 可減少全因死亡率和心血管死亡率但在統計上無顯著差異，故 dapagliflozin 是否能顯著改善全因或心血管死亡的風險有其不確定性。

- d. 有臨床專家認為 dapagliflozin 可藉由減少 HF 的住院以減少心血管死亡率，HF 與重大的生活品質負擔和感染風險有關；另有專家認為能減少住院率，可能是因為慢性心衰竭的病人會隨著時間的推移導致整體心臟功能和生活品質下降。
- e. 臨床專家指出因試驗的收錄族群比臨床上實際上來得年輕，可能會影響心血管死亡率，因為較有可能發生在較年老的病人身上。

#### (5) 病友意見

多數 HF 的病人有生活品質上的問題，病友認為若 SGLT2 抑制劑無法給付在 HFpEF 和 HFmrEF 的病人，對那些身心都已過著艱難生活的人來說又是另一種打擊，感覺像是錯過讓更廣泛的 HF 族群使用 SGLT2 抑制劑治療的機會。

#### 4. SMC (蘇格蘭) [59]

蘇格蘭 SMC 於 2023 年 8 月 7 日建議給付 dapagliflozin 用以治療有症狀伴隨 LVEF >40% 之慢性心衰竭病人。

#### (四) 建議者提供之資料

建議者提供 3 篇療效文獻資料，分別為 DELIVER 試驗[37]、DAPA-HF 試驗和 DELIVER 試驗的合併分析[50]，此兩篇文獻已於 PBAC 的評議文件段落探討呈現；另，還有 1 篇 2021 年發表針對 dapagliflozin 用於 HFpEF 族群相較於安慰劑組對於 KCCQ 問卷之改變程度所做的研究[60]，主要結果為 dapagliflozin 組相較於安慰劑組可以改善 KCCQ 臨床加總分數 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-CS)，效果大小 5.8 分 (95% CI = 2.3 to 9.2, P = 0.001)，而 PBAC 評估報告也有彙整 DELIVER 試驗 KCCQ 改變程度之結果，詳見表六，故此段落不再贅述。

#### (五) 療效評估結論

##### 1. 臨床治療指引建議

2022 年 AHA/ACC/HFSA 治療指引認為針對 HFpEF 和 HFmrEF 病人，SGLT2 抑制劑可能對減少心衰竭住院和心血管死亡有益 (class 2a)；2023 年 ESC 對 2021 年的治療指引進行更新，建議 HFmrEF 和 HFpEF 的病人使用 SGLT2 抑制劑 (dapagliflozin 或 empagliflozin)，以降低心衰竭住院或心血管死亡的風險 (Class I)；2023 年中華民國心臟學會發表的慢性冠心症治療指引，提到「對於有慢性冠心症和有心肌梗死或慢性腎病病史的病人，SGLT2 抑制劑為首選藥品 (COR I, LOE

A)」並沒有去限制 LVEF 的範圍，皆建議使用 SGLT2 抑制劑之藥品。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

### (1) 加拿大 CADTH

至 2024 年 3 月 27 日止，查無本案相關報告。

### (2) 澳洲 PBAC

#### A. 決議結果

PBAC 於 2023 年 7 月的審議會議建議擴大給 dapagliflozin 治療慢性心衰竭且伴隨 LVEF>40%的病人。澳洲建議者提出之給付條件，經 PBAC 修訂草案如下：

- 在開始使用本案藥品前病人必須是有症狀的 NYHA 等級 II、III 或 IV 之慢性心衰竭。 **和**
- 病人須有紀錄 LVEF > 40%。 **和**
- 病人須有心臟超音波之證據記載心臟結構異常之變化，預期是會導致心臟舒張功能障之情形（例：左心室肥厚[left ventricular hypertrophy]）。 **和**
- 病人必須要有下列至少一項之記載證據： **和**
  - i. 透過心臟超音波、負荷超聲心臟檢查（stress echocardiography）或心導管檢查（cardiac catheterisation）具有高填充壓力的舒張障礙。
  - ii. 在使用本品治療之前 12 個月有因為心衰竭住院的病史。
  - iii. 在使用本品治療之前 12 個月須靜脈輸注利尿劑做治療。
  - iv. 在無其他原因的情況下 NT-proBNP 數值升高。
- 病人須無使用另一個 SGLT2 抑制劑做治療。

#### B. 建議理由

PBAC 認為就療效和安全性而言，dapagliflozin 不劣於主要參考品 empagliflozin。PBAC 的建議是根據評估認為，若以 empagliflozin 公布通過給付之範圍，dapagliflozin 與 empagliflozin 比較時，能達到成本最小化，是達成本效益的。

### (3) 英國 NICE

#### A. 決議結果

英國 NICE 於 2023 年 6 月 21 日建議給付 dapagliflozin 在上市許可範圍內用以治療有症狀的射出分率保留或輕度降低的慢性心衰竭成人病人。

#### B. 建議理由

臨床試驗證據顯示 dapagliflozin 加上標準治療相較於安慰劑加上標準治療可以減少因心血管死亡的綜合風險或首次住院的可能性，證據也表明 dapagliflozin 可降低心血管或其他因素之死亡。此外，成本效果估計低於 NICE 認為可接受之 NH 資源使用範圍，故建議給付 dapagliflozin。

### 三、成本效益評估

#### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

#### (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2024 年 2 月 26 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 6 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 8 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 3 篇經濟評估文獻。

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)

本報告於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 網站以 “dapagliflozin” 與 “heart failure with preserved” or “mildly reduced ejection fraction” 為關鍵字作搜尋，至 2024 年 2 月 26 日止，查無相關醫療科技評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲) [35]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2023 年 7 月公告相關評估報告，建議擴增 dapagliflozin 之給付範圍用於治療 LVEF>40%

之慢性心衰竭病人。PBAC 認為就相對有效性和安全性而言，dapagliflozin 不劣於主要對照藥物 empagliflozin，且在最小成本的前提下，dapagliflozin 的成本效益是可以接受的，因此建議納入給付。

PBAC 認為 dapagliflozin 的給付範圍應與 empagliflozin 一致，建議更新給付限制條件為「開始使用該藥物前，出現症狀且 NYHA 分級為第二級至第四級的病人」，以利考慮在接受治療期間有治療反應並成為 NYHA 第一級的病人。PBAC 認為這項更新也應適用於 empagliflozin。

廠商提交一份最低成本分析(cost-minimization analysis, CMA)，介入策略為 dapagliflozin，比較策略為 empagliflozin。廠商認為 dapagliflozin 與 empagliflozin 在療效與安全性上為不劣性關係，並假設等效劑量(equi-effective doses)為 dapagliflozin 10mg 每日一次等同 empagliflozin 10 mg 每日一次，並以 dapagliflozin 和 empagliflozin 的核准出廠價格 (approved ex-manufacturer price, AEMP) 進行成本比較，兩藥的每日成本皆為 1.49 元澳幣。另外，廠商提出一份 dapagliflozin 併用標準治療(DAPA, SOC)相較於標準治療的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，以 LVEF>40%病人為目標族群，運用馬可夫狀態轉移模型(Markov state transition model)進行推估，評估期間為 30 年，循環週期為 1 個月，年折現率設定為 5%。模型中之健康狀態依據 KCCQ-TSS<sup>z</sup> 四分位分為 4 個狀態 (0 至<55、55 至<73、73 至<88、88 至 100，分數越高代表健康狀態越佳) 及 2 個死亡狀態 (心血管相關及非心血管相關死亡)，評估結果包含生命年(Life years, LYs)及生活品質校正生命年(quality adjusted life years, QALY)。轉移機率主要根據 DELIVER 試驗之結果。廠商的基礎分析 ICER 值介於澳幣 15,000 元至<25,000 元/QALY gained 之間。

基於 PBAC 主要以 CMA 評估 dapagliflozin 的成本效益，故本報告僅摘述 PBAC 對廠商 CMA 經濟評估的考量，如下：

- (1) 廠商提出了 dapagliflozin (DELIVER 試驗) 和 empagliflozin (EMPEROR-Preserved 試驗) 的間接治療比較 (ITC)，使用安慰劑作為共同比較品，對於心血管死亡或心衰竭住院的主要複合療效指標，兩者之間沒有統計上顯著差異。同樣，對於複合療效指標和全因死亡，兩者之間也沒有統計上顯著差異。PBAC 也注意到 DELIVER 試驗和 EMPEROR-Preserved 試驗的安慰劑組中複合療效指標和個別療效指標的結果相似，因此 PBAC 認為 dapagliflozin 與 empagliflozin 在相對療效與安全性上為不劣性關係為合理。
- (2) 廠商提交的分析隱含地假設兩種藥物平均持續治療時間和平均劑量強度是相同的，但礙於可用數據有限，無法對兩者的治療持續時間穩健度(robust)進行比較，但也

<sup>z</sup> KCCQ(The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, 堪薩斯市心肌病變問卷): 為病人自我評量問卷，共有 7 個面向 23 題，包含症狀頻率、症狀負擔、症狀穩定度、身體功能限制、社交限制、生活品質及自我效能面向。而 KCCQ-TSS(KCCQ- Total Symptom Score)為症狀頻率、症狀負擔題目之總分，分數越高反應健康狀況越好。

沒有任何理由去懷疑兩者之間存在差異，因此 PBAC 認為沒有理由預期兩藥物的持久性或治療持續時間有差異。

- (3) 最低成本分析需要根據 empagliflozin 的有效價格來估計，但礙於廠商未能得知 empagliflozin 的有效價格，故採用 AEMP 尚為合理。

綜上所述，PBAC 基於 dapagliflozin 和 empagliflozin 的最小成本分析結果，建議擴增 dapagliflozin 給付範圍用於治療 LVEF>40%之慢性心衰竭病人，並與 empagliflozin 簽訂相同的風險分攤協議(RSA)。

### 3. NICE (英國) [58]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2023 年 6 月 21 日發表 Forxiga (dapagliflozin) 醫療科技評估報告，建議給付 dapagliflozin 用於治療心衰竭合併射出分率正常 (preserved ejection fraction, HFpEF) 或心衰竭合併射出分率輕度低下 (mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) 成人病人。建議原因為目前治療此族群是使用環利尿劑(loop diuretic)，雖可以控制症狀但不會減少心衰竭導致的住院情況。根據 DELIVER 臨床試驗結果，DAPA, SOC 相較於標準治療可以降低因心血管死亡的風險或因心衰竭住院的風險，且成本效果估計值落在 NICE 認為符合成本效益的範圍內，因此建議給付。以下摘述經濟評估相關內容：

廠商提交一份 DAPA,SOC 相較於標準治療的成本效果分析，以 HFpEF 及 HFmrEF 成人病人為目標族群，運用馬可夫模型進行推估之經濟模型，根據 KCCQ-TSS 四分法定義病人健康狀態。模型中將心衰竭住院視為暫時性事件，並透過參數存活方程式推估非心血管及心血管相關死亡。模型評估期間為終生 (至 101 年)、循環週期為 1 個月、年折現率為 3.5%。廠商經過協商後修正其分析結果，在基礎分析中推估 ICER 為英鎊 8,975 元/QALY gained。

針對廠商提交之經濟模型，委員會建議修改的假設有以下幾點：(1) COVID-19 可能導致 2020/2021 年 NHS 費用明顯較高，因此要求廠商情境分析使用 2019/2020 年數據估算緊急住院費用；(2) 廠商假設的心衰竭住院固定風險未區分初次住院和再次住院，因此認為需比較 DELIVER 試驗觀察數據與經濟模型 (包含 KCCQ-TSS 狀態隨時間的影響) 預測心衰竭住院情形，以確定建模方法是有效的。委員會最終認為廠商補充 DELIVER 試驗數據顯示 dapagliflozin 並未大幅減少心衰竭緊急住院的情況，因此在基礎分析中排除了 dapagliflozin 對心衰竭緊急住院治療的影響；(3) 廠商設定心血管相關死亡單位成本為英鎊 1,763 元，委員會認為應降低為英鎊 1,452 元，其中包含突發心衰竭相關死亡成本為英鎊 0 元。

在心衰竭住院的成本估計上，廠商引用代表不同嚴重程度的醫療資源耗用群 (healthcare resource group, HRG) 代碼所對應之住院費用 (如代碼 EB03A 之住院天數為 53 天、代碼 EB03E 之住院天數為 13 天)，並進行加權計算，廠商雖未提供 DELIVER 試驗平均住院時間，但委員會最終認可專家意見，認為廠商假設合理。另外，委員會雖

認為 dapagliflozin 對心血管和全因死亡的治療效果有不確定性，但同意在模型中納入 dapagliflozin 的直接和/或間接治療效果。

在採用上述模型假設之下，委員會表示 ICER 為低於英鎊 20,000 元/QALY gained；若僅納入 dapagliflozin 對心血管和全因死亡的直接效果，ICER 為英鎊 18,537 元/QALY gained；若同時納入 dapagliflozin 的直接與間接效果，則 ICER 為英鎊 8,715 元/QALY gained。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [59]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2023 年 8 月 7 日發表一份簡要文件，建議給付 Forxiga (dapagliflozin) 治療左心室射出分率 (LVEF) >40% 且有症狀的慢性心衰竭成人病人。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：heart failure with mildly reduced ejection fraction / heart failure with preserved ejection fraction 排除條件：未設限
Intervention	dapagliflozin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis,

	cost-consequence analysis, cost study
--	---------------------------------------

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 2 月 27 日止，以“dapagliflozin”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 進行搜尋，經去除重複，並逐筆標題與摘要篩選過後，找尋到 5 篇與本報告所探討之主題相關的文獻。所有文獻均使用馬可夫模型與 DELIVER 試驗資料，分別於不同國家進行成本效益分析，包含的國家有歐洲(英國、德國與西班牙)、中國、美國，所有國家皆認為具有成本效益，以下就各文獻內容進行摘述：

- The cost-effectiveness of dapagliflozin in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction: A European health-economic analysis of the DELIVER trial [64]

Booth 等人於 2023 年以英國、德國和西班牙健康照護觀點，發表運用馬可夫世代狀態轉移模型來比較心臟衰竭左心室射出分率 > 40% 病人接受 DAPA,SOC 與僅標準治療之成本效果研究，模型數據來源為 DELIVER 試驗。該試驗共收案 6,263 位病人，平均年齡約 72 歲，NYHA 等級為第二至第四級，左心室射出分率 > 40%。結果顯示接受 DAPA,SOC，在英國、德國和西班牙分別可提升 0.231、0.268 和 0.260 QALY，ICER 值分別為英鎊 7,761 元/QALY gained、歐元 9,540 元/QALY gained 和歐元 5,343 元/QALY gained。經機率性敏感度分析，在英國、德國和西班牙各自願付價格(willingness to pay, WTP)為英鎊 20,000 元/QALY gained、歐元 25,000 元/QALY gained 和歐元 15,000 元/QALY gained 標準之下，合併 dapagliflozin 具有成本效益的機率分別是 91%、89% 和 92%。研究結論為對於左心室射出分率 > 40% 的病人，相較於僅有標準治療，接受 DAPA,SOC 可具有成本效益。

- Cost-effectiveness of Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: the DELIVER Trial [65]

Lin 等人於 2023 年以中國健康照護觀點，發表運用多階段馬可夫模型來比較 HFpEF、HFmrEF 病人接受 DAPA,SOC 與僅標準治療之成本效果研究，模型數據來源為 DELIVER 試驗。結果顯示接受 DAPA,SOC，QALY 可提升 0.15，生命年(life-year)可提升 0.2，ICER 值約為美金 10,616 元/QALY gained。經機率性敏感度分析，在 WTP 為三倍人均國內生產毛額 (Gross Domestic Product per capita, GDP per capita) 38,256 美金時，dapagliflozin 具有成本效益的機率是 68%。研究結論為對於 HFpEF、HFmrEF 病人而言，相較於僅有標準治療，接受 DAPA,SOC 可具有成本效益。

- Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin in heart failure with preserved or mildly

reduced ejection fraction[66]

Tang 與 Sang 於 2023 年以中國健康照護體系觀點，運用馬可夫模型進行 DAPA,SOC 與僅有標準治療之成本效用分析，研究對象為 HFpEF、HFmrEF 65 歲以上中國病人，資料來源為 DELIVER 試驗及國家統計資料庫。結果顯示使用 dapagliflozin 可提升 0.15 QALY，成本增加 1,838.22 元，ICER 值為美金 11,865.33 元/QALY gained。機率敏感度分析顯示，當 WTP 為一倍 GDP 美金 12,652.5 元/QALY gained 和三倍 GDP 美金 37,957.5 元/QALY gained 時，dapagliflozin 具有成本效益的機率分別為 54.6% 和 71.6%。研究結論為對於 HFpEF、HFmrEF 病人而言，相較於僅有標準治療，接受 DAPA,SOC 可具有成本效益。

- SGLT2 inhibitors for patients with heart failure with preserved ejection fraction in China: a cost-effectiveness study[67]

Lu 等人於 2023 年以中國健康照護體系觀點，執行 empagliflozin 加標準治療或 DAPA,SOC 相較於僅有標準治療之成本效用分析。其研究對象為 HFpEF 中國病人，運用馬可夫模型，數據來源為 EMPEROR-Preserved 試驗和 DELIVER 試驗。基於本案為評估 dapagliflozin，故本報告僅呈現 DAPA,SOC 與僅有標準治療之成本效用分析相關結果：合併 dapagliflozin 治療後可提升 0.34 QALY，ICER 值為美金 5,907.79 元/QALY gained。經機率性敏感度分析，在 WTP 為美金 12,032.10 元/QALY gained 之標準下，dapagliflozin 具有成本效益機率為 62.2%。研究結論為對於 HFpEF 病人而言，相較於僅有標準治療，接受 DAPA,SOC 可具有成本效益。

- Comparative value of dapagliflozin vs empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A cost-effectiveness analysis [68]

Rane 等人於 2023 年以美國健康照護體系觀點，進行 dapagliflozin 與 empagliflozin 之成本效用分析。其研究對象為 HFpEF 病人，運用馬可夫模型，數據來源為 DELIVER 試驗和 SGLT2 抑制劑網絡統合分析文獻。結果顯示使用 dapagliflozin 後成本會增加 29,896 元，ICER 值為美金 36,902 元/QALY gained，以價值基礎訂價 (value-based pricing) 分析，dapagliflozin 需降價 29% 才具有成本效益。機率敏感度分析顯示，當 WTP 為美金 50,000 元/QALY gained 之標準下，dapagliflozin 具有成本效益機率為 72%。研究結論為對於 HFpEF 病人而言，dapagliflozin 相較於 empagliflozin 為具有成本效益。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 3 篇經濟評估文獻，同上述歐洲研究[64]與中國研究[66, 67]，故不再贅述。

## 四、疾病負擔與財務影響

## (一) 疾病負擔

根據 2022 年衛福部全民健康保險醫療統計年報顯示，心臟衰竭 (ICD-10-CM I50) 之門、住診 (包含急診) 合計就醫人數約 25 萬人，醫療費用約 275 萬點。

Wang 等人於 2020 年發表本土文獻[69]，以 2010 年至 2015 年健保資料庫 20 歲以上新發心臟衰竭病人為對象，研究其發生率、醫療利用情形及死亡率。在 2010 年至 2012 年間共有 12 萬名新發心臟衰竭住院病人，首次住院之平均住院天數為 16.5 天、全因死亡率為 8.5%、心血管相關死亡率為 4.0%、心臟衰竭相關死亡率為 1.2%，而住院第一年後的年死亡率>10%，其中有 30%死亡發生在醫院外、60%的死亡與心血管無關。

## (二) 財務影響

### 1. 建議者推估

建議者預估本品擴增給付於「左心室射出分率大於 40%之心衰竭病人」後，未來五年(2024 年至 2028 年)使用人數為第一年 8,744 人至第五年 8,874 人，本品年度藥費約第一年 0.88 億元至第五年 0.89 億元，藥費財務影響約第一年 0.88 億元至第五年 0.89 億元，總額財務影響約第一年 0.79 億元至第五年 0.80 億元。建議者主要假設與理由如下：

#### (1) 臨床地位

根據建議者提供之申請內容，目前健保無給付其他有效藥物用於治療 LVEF>40%之心衰竭成年病人，故設定本品之臨床地位為新增關係。

#### (2) 目標族群

建議者依據國內外文獻研究以及臨床試驗參數進行逐層推估，根據 2017 年至 2021 年全民健保醫療統計年報 20 歲以上心臟衰竭人數[70]，以年均複合成長率推估未來五年(2024 年至 2028 年)人數為第一年 245,241 人至第五年 248,901 人。後續參考文獻研究及健保給付規範進行各種條件設定，推估目標人數為第一年 17,487 人至第五年 17,747 人。建議者推估流程及參數設定說明如後 (A 至 E 為建議給付條件，F 為本品已給付及申請中之適應症，故而排除此族群)：

- A. **LVEF>40%之病人**：參考 ADHERE-AP 試驗相關文獻[71]，LVEF<40%病人佔所有心臟衰竭病人的 53%，故假設心臟衰竭病人中，LVEF>40%的病人佔比為 47%(1-53%)。
- B. **NYHA 等級第二級至第四級**：參考亞洲國家研究文獻[17]，HFpEF 族群中 NYHA 等級第二級至第四級病人分別為 60.6%、25.8%、4.3%，將其加總為 90.7%。

- C. 使用 ARB 治療心衰竭人數：參考 ASIAN-HF 試驗相關文獻[72]，HFpEF 族群有 53.1%使用 ARB 治療心衰竭。
- D. 過去 12 個月內曾使用利尿劑人數：參考 ASIAN-HF 試驗相關文獻[72]，HFpEF 族群中使用過利尿劑佔 65.1%。
- E. 使用 ARB 穩定劑量治療四週以上後，仍有心衰竭症狀之病人數：建議者認為目前健保給付規範 LVEF>40%之慢性非收縮性心衰竭病人仍缺乏適當治療選擇，故假設 100%病人仍須接受 SGLT2i 作為心衰竭治療。
- F. 排除本品已給付及申請中適應症之人數：由於本品已給付於第二型糖尿病，而慢性腎臟病(CKD)適應症申請中，故將本案心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群合併有第二型糖尿病及符合 CKD 擴增申請案給付範圍之族群約 51.62%<sup>aa</sup>排除，推估流程及參數設定說明如後。
- 心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群合併第二型糖尿病比例:參考台灣本土文獻[73]，NYHA 第二級至第四級 HFpEF 病人患有糖尿病比例為 44.86%；依據 2020 年台灣糖尿病年鑑[74]，第一型糖尿病病人不到 1%，故假設目標族群中患有第二型糖尿病的比例約 44%。
  - 心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群合併有 CKD 的比例:參考 ASIAN-HF 試驗次族群分析研究[72]，HFpEF 族群患有 CKD 的比例為 44.3%。
  - 符合本品 CKD 給付規範的比例:本品申請的 CKD 給付範圍為 eGFR 25-60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 且 UACR 200-5000 mg/g，參考台灣各期別 CKD 病人人數分佈比例[75]，計算 eGFR 25-60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 為 45.33%；再參考台灣各期別 CKD 病人 UACR ≥ 200 比例[76]，配合上述 eGFR 25-60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 人數，推估 UACR ≥ 200 為 44.6%。故假設符合本品 CKD 給付規範比例為 20.22%(45.33%\*44.6%)。
  - 心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群符合本品 CKD 給付規範且有第二型糖尿病比例：參考台灣兩篇本土文獻[75, 77]，CKD 第三期至第四期(eGFR 15-60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)病人同時罹患糖尿病的比例約 15%，故假設心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群中符合本品 CKD 給付規範且有第二型糖尿病的比例為 1.34%(44.3%\*20.22%\*15%)。

### (3) 本品使用人數

建議者假設本品與相同機轉藥物 Jardiance(empagliflozin)同時擴增於「左心室射出分率大於 40%之心衰竭病人」，本品市占率為 50%。推估本品使用人數為第一年 8,744 人至第五年 8,874 人。

### (4) 本品年度藥費

建議者依仿單用法用量(每日 1 錠)及健保給付價(27.6/錠)，以每年 365 天計算每人年度藥費為 10,074 元，推估未來五年本品年度藥費約第一年 0.88 億至第五年 0.89 億元。

<sup>aa</sup> 44%+(44.3%\*20.22%)-1.34%=51.62%。

## (5) 其他醫療費用

建議者認為本案目標族群 (如下圖紫色區塊)可節省心衰竭住院相關醫療費用。另本案目標族群中合併有 CKD 但「不符合本品 CKD 給付規範」病人(如下圖深藍色區塊)因本次給付範圍擴增而新增使用本品，從而節省 CKD 第五期事件相關醫療費用以及新發第二型糖尿病相關醫療費用。整體而言可節省費用約為第一年 905 萬元至第五年 915 萬元，個別項目之費用如下所述：

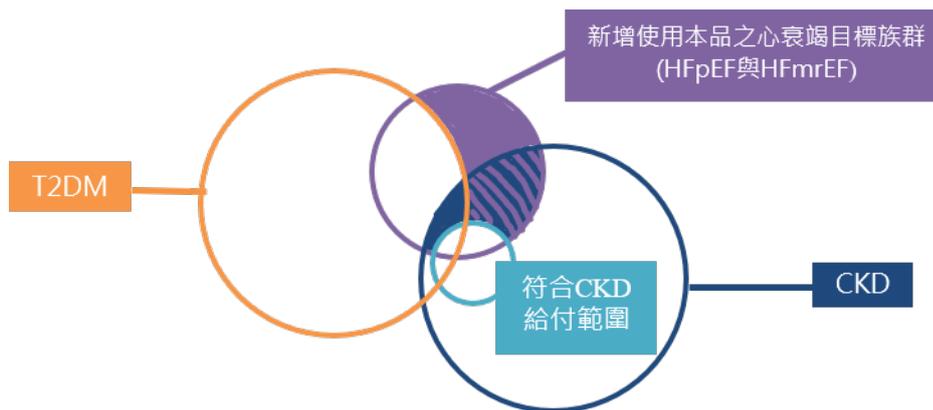


圖 1 建議者計算節省醫療費用之族群

- **心衰竭住院醫療費用節省(紫色區塊)**：參考 DELIVER 試驗次族群分析[37]，結果顯示不論是否合併有第二型糖尿病，本品在降低心衰竭住院事件上具有顯著效果；另參考 DELIVER 試驗相關文獻[42]，結果顯示  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  病人使用本品治療相較於目前常規治療，每 100 人年可減少 0.9 個心衰竭住院事件，並引用 Entresto 醫療科技評估報告，心衰竭病人平均每次住院費用為 102,100 元，估計可節省之心衰竭住院醫療費用約第一年 807 萬元至第五年 817 萬元。
- **CKD 第五期醫療費用節省(深藍色區塊)**：建議者根據兩篇台灣 CKD 文獻[75, 76]計算心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群中併有 CKD 且  $eGFR$  為  $60-75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、 $UACR 200-5000 \text{ mg/g}$  之人數為 2.64%，假設本品能在此族群取得 50%市佔率，預估未來五年人數為第一年 477 人至第五年 484 人。參考 DAPA-CKD 試驗相關研究[79]，在合併有心衰竭的 CKD 病人中，本品治療相較於安慰劑，每 100 人年可減少 1.6 個 CKD 第五期事件，並引用文獻 CKD 第五期無透析每人每年醫療費用為 108,000 元 [80]，估計可節省 CKD 第五期醫療費用每年約 86 萬元。
- **新發第二型糖尿病醫療費用節省(深藍色區塊)**：建議者根據 DAPA-CKD 及 DAPA-HF 的統合研究[81]，研究結果顯示沒有第二型糖尿病且  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$  的病人使用本品相較於安慰劑每 100 人年可減少 2.1 個新發第二型糖尿病事件，並參考衛生福利部 2021 年全民健康保險醫療費用統計(門、住、急診合計)，糖尿病病人每人每年相關醫療費用為 11,868 元，估計可節省新發第二型糖尿病醫療費用每年約 12 萬元。

## (6) 財務影響

建議者推估未來五年(2024年至2028年)本品擴增給付後的藥費財務影響約第一年0.88億元至第五年0.89億元；若考量心衰竭住院醫療費用、CKD第五期醫療費用以及新發第二型糖尿病醫療費用之節省，總額財務影響約第一年0.79億元至第五年0.80億元。

## 2. 本報告之評論與校正

本報告認為建議者臨床地位及整體計算邏輯合宜，惟建議者採用各種參數層層推估，且各參數與所需條件未能完全吻合的情況下，有較大的不確定性，故本報告以健保資料庫輔以參數條件進行目標族群及財務影響之推估。另外，在其他醫療費用本報告認為本品可節省心衰竭住院相關醫療費用應屬合理，但在CKD第五期相關醫療費用與新發第二型糖尿病相關醫療費用的節省，因所需條件未能完全吻合的情況下具有不確定性，故本報告僅計算節省心衰竭住院相關醫療費用。

本報告財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

### (1) 臨床地位

經查健保給付規定，「左心室射出分率大於40%之心衰竭病人」目前可使用的藥品為ACEI、ARB及MRA等傳統藥品，本品之治療方式為與傳統藥品合併使用，故本報告認為建議者將臨床地位設定為新增關係，應屬合理。

### (2) 目標族群

由於建議者目標人數採用層層參數推估，且各參數與其條件間未能完全吻合，故本報告運用健保資料庫進行推估並校正各參數。運用2018年至2022年健保資料庫18歲以上門、住診診斷碼符合心衰竭(ICD-9-CM為428、ICD-10-CM為I50)者，以複合成長率推估未來五年(2025年至2029年)人數為第一年307,124人至第五年323,602人。參數如心衰竭病人LVEF>40%之比例[71]、NYHA等級第二級至第四級之比例[17]，參考建議者引用之文獻，並校正其他建議者未能與其條件間吻合之參數，推估未來五年目標族群人數為第一年18,637人至第五年19,637人。推估流程及參數設定說明如後，本報告與建議者設定參數對比如表十二：

- A. **LVEF>40%之病人**：本報告經檢視建議者提供之文獻，考量研究有90%是亞洲人且包含台灣病人，故假設心衰竭病人中LVEF>40%病人為47%(1-53%)應屬合理。
- B. **NYHA等級第二級至第四級**：建議者提供之文獻未包含此次申請擴增之HFmrEF，惟本報告經諮詢專家認為臨床上NYHA第一級病人因無明顯不適症狀通常不會就醫，臨床觀點也以預防為主，故認為90.7%應屬合理。
- C. **使用ARB治療心衰竭人數**：建議者提供之文獻未包含此次申請擴增之HFmrEF病

人，故本報告另參考 DELIVER 試驗相關文獻[82]，台灣心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF) 族群中有 50.6%使用 ARB 治療心衰竭。

D. **過去 12 個月內曾使用利尿劑人數：**建議者提供之文獻未包含此次申請擴增之 HFmrEF 病人，故本報告另參考台灣本土文獻[83]，台灣心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF) 族群中分別有 59.7%、61.3%使用過利尿劑，取平均值為 60.5%。

E. **使用 ARB 穩定劑量治療四週以上後，仍有心衰竭症狀之病人數：**經檢視健保給付規範，同建議者假設 100%病人仍會接受本品機轉類型 SGLT2i 作為心衰竭治療。

F. **排除已給付及申請中之健保給付適應症人數：**本報告將本案心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群合併有第二型糖尿病且符合 CKD 擴增申請案給付範圍之族群約 53.50%<sup>bb</sup>排除，推估流程及參數設定說明如後。

- 心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群合併第二型糖尿病比例：建議者提供之文獻未包含此次申請擴增之 HFmrEF 病人，故本報告另參考 DELIVER 試驗相關文獻 [82]，台灣心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群中有 45.3%併有第二型糖尿病。
- 心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群中符合 CKD 給付規範比例：建議者參考文獻心衰竭(HFpEF)合併有 CKD 比例，再以台灣文獻計算台灣 CKD 族群符合本品 CKD 給付規範之比例。惟建議者引用之心衰竭合併有 CKD 比例未包含此次申請擴增之 HFmrEF 病人，故本報告參考 DELIVER 試驗相關文獻[42]，心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群中 eGFR 為 25-60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 比例為 49.03%<sup>cc</sup>；同建議者計算 CKD 各期別 UACR ≥ 200 比例<sup>dd</sup>[76]，再依上述 eGFR 人數分布加權計算為 47.44%。此外，本報告參考 2008 年國健署委託計畫「慢性腎臟病防治科技研究計劃-醫療給付及腎臟移植制度研究」[84]扣除本品 CKD 給付規範排外條件比例約 7.66%。符合本品 CKD 給付規範比例為(49.03%\*47.44%)-7.66%=15.6%。
- 心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群符合本品 CKD 給付規範且有第二型糖尿病比例：建議者參考文獻族群為台灣 CKD (eGFR 15-60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)病人罹患第二型糖尿病之比例，非心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群符合 CKD 給付規範(eGFR 25-60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)且伴隨第二型糖尿病之比例。故本報告參考 DELIVER 試驗相關文獻[42]，心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群 eGFR 為 25-45mL/min/1.73m<sup>2</sup> 及 45-60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 分別有 44.65%、54.64%伴隨第二型糖尿病，取平均為 47.43%。假設目標族群中符合本品 CKD 給付規範且合併有第二型糖尿病的比例為 15.6%\*47.43%=7.4%。

<sup>bb</sup> 45.3%+15.6%-7.4%=53.50%

<sup>cc</sup> 以 DELIVER 試驗相關文獻(Mc Causland,2023)，計算 25-60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 佔心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF) 族群比例，公式為 26.46%+22.56%=49.03%

<sup>dd</sup> 以 CKD 第 3 期 UACR ≥ 200mg/g 之人數%為例，計算公式為 1-{50%+(75%-25%)\*[(200-89)/(555-89)]}=44%

表十二 本報告與建議者設定參數對比

參數	建議者設定	本報告調整
心衰竭就診成年人數	245,241 人至 248,901 人	307,124 人至 323,602 人
LVEF>40%之病人	47%	47%
NYHA 等級第二級至第四級	90.7%	90.7%
使用 ARB 治療心衰竭人數	53.1%	50.6%
過去 12 個月內曾使用利尿劑人數	65.1%	60.5%
使用 ARB 穩定劑量治療四週以上後，仍有心衰竭症狀之病人數	100%	100%
排除已給付及申請中之健保給付適應症人數		
心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群合併第二型糖尿病比例	44%	45.3%
心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群合併有 CKD 的比例	44.3%	15.6%
台灣 CKD 族群中符合本品 CKD 給付規範比例	20.22%	心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群中符合 CKD 給付規範比例
心衰竭(HFpEF 與 HFmrEF)族群符合本品 CKD 給付規範且有第二型糖尿病比例	1.34%	7.4%
需扣除的人數比例	51.62%	53.50%

## (3) 本品使用人數

經諮詢專家 LVEF>40%心衰竭病人常見的共病為糖尿病，而本品與相同機轉藥物 Jardiance(empagliflozin)皆已給付於第二型糖尿病適應症之病人，臨床使用上兩者差別不大，因此假設未來同時擴增於「左心室射出分率大於 40%之心衰竭病人」，本品市占率 50%應屬合理。預估未來五年本品使用人數為第一年 9,319 人至第五年 9,819 人。

## (4) 本品年度藥費

本報告依據本品仿單用量（每日 1 錠、每次 10mg），以及以預計於 2024 年 4 月生效之健保給付價格(27 元/錠)，計算每人年度藥費為 9,855 元，推估未來五年本品年度藥費約第一年 0.92 億元至第五年 0.97 億元。

## (5) 其他醫療費用

本報告經檢視文獻，認為目標族群(如下圖紫色區塊)因使用本品節省心衰竭住院相關醫療費用應屬合理；另本案目標族群中「無伴隨糖尿病」且「合併有 CKD 但不符合本品 CKD 給付規範」病人(如下圖深藍色區塊)，因臨床試驗顯示本品與安慰劑相比未

達統計上顯著差異，故不納入 CKD 第五期醫療費用節省與新發第二型糖尿病醫療費用節省費用。整體而言可節省費用約第一年 0.10 億至第五年 0.11 億元，個別項目之費用如下所述：

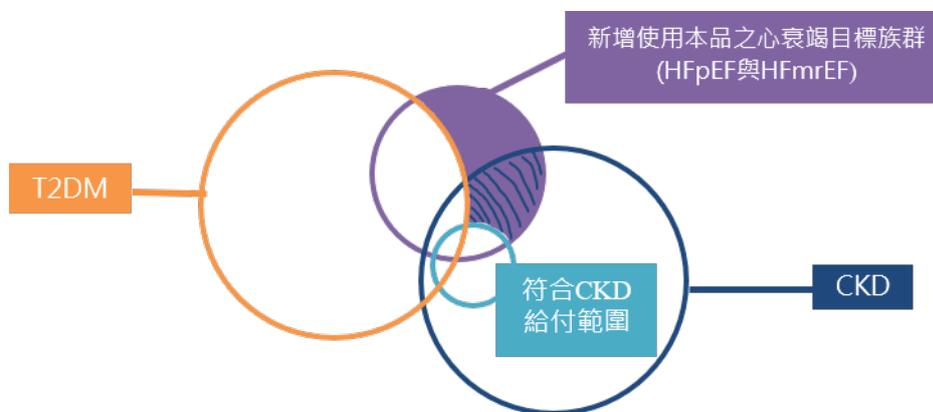


圖 2 本報告計算節省醫療費用之族群

- **心衰竭住院醫療費用節省(紫色區塊)**：經檢視 DELIVER 試驗次族群分析結果[37]，無伴隨糖尿病之心衰竭病人使用本品後主要複合評估指標有顯著降低。惟此指標非心衰竭住院事件單一指標，本報告另參考 DELIVER 試驗次族群分析文獻[41]，糖尿病前期(Prediabetes)心衰竭病人使用本品的心衰竭住院事件發生率為每 100 人年 4.7 件，使用安慰劑為每 100 人年 5.8 件，每 100 人年可顯著減少 1.1 個心衰竭住院事件(95%CI:0.56,0.98)，並引用衛生福利部 2022 年全民健康保險醫療費用統計(住院)，20 歲以上心衰竭病人平均每次住院費用為 99,101 元，估計可節省之心衰竭住院醫療費用約第一年 0.10 億至第五年 0.11 億元。
- **CKD 第五期醫療費用節省(深藍色區塊)**：經檢視建議者提供之 DAPA-CKD 試驗，CKD(eGFR 為 25-75mL/min/1.73m<sup>2</sup>)合併有心衰竭之病人使用本品的 CKD 第五期事件發生率為每 100 人年 1.8 件，使用安慰劑為每 100 人年 3.4 件。考量本品相較於安慰劑在降低 CKD 第五期事件上並未達統計顯著差異(95%CI:0.23,1.21)，且試驗中的心衰竭族群尚包含 LVEF<40%病人，且排除 NYHA 第四級病人，本報告認為本品對於 HFmrEF 與 HFpEF 族群在減少 CKD 第五期事件的效益尚不明確，故於基礎分析未計算此節省費用；惟考量其在 DAPA-CKD 試驗次族群分析結果顯示伴隨心衰竭之病人，使用本品可顯著降低主要複合評估指標發生率<sup>cc</sup>，故於情境分析假設本品可節省 CKD 第五期相關醫療費用。
- **新發第二型糖尿病醫療費用節省(深藍色區塊)**：經檢視建議者提供之統合文獻，其納入族群為心衰竭 LVEF<40%之病人，未能符合本次擴增之目標族群，又本報告亦未能查找到其他實證可支持，故認為本品對於 HFmrEF 與 HFpEF 族群在減少新發生糖尿病事件的效益尚不明確，故不計算此節省費用。

## (6) 財務影響

<sup>cc</sup> DAPA-CKD 試驗主要複合評估指標包含持續性 eGFR 下降≥50%、惡化至末期腎病、因心血管事件致死，或因腎臟事件致死。

本報告推估未來五年本品擴增給付後的藥費財務影響約第一年 0.92 億元至第五年 0.97 億元；考量心衰竭住院醫療費用節省後，總額財務影響約第一年 0.82 億元至第五年 0.86 億元。

#### (7) 情境分析

- **假設慢性腎臟病適應症未納入給付：**因本品用於 CKD 適應症尚未實際取得健保給付，故本報告以情境分析假設本品用於 CKD 未通過健保給付，目標族群中不排除心衰竭(HFmrEF 與 HFpEF)合併 CKD 的病人，據此推估未來五年本品擴增給付後的藥費財務影響約第一年 1.08 億元至第五年 1.14 億元；考量心衰竭住院費用節省後，總額財務影響約第一年 0.96 億元至第五年 1.01 億元。
- **假設本品可節省 CKD 第五期相關醫療費用：**本報告考量到 DAPA-CKD 試驗次族群分析結果顯示伴隨心衰竭之病人，使用本品可顯著降低主要複合評估指標發生率，故以情境分析假設本品可節省 CKD 第五期相關醫療費用。本報告另參考 DELIVER 試驗次族群分析文獻 [42]，心衰竭 (HFmrEF 與 HFpEF) 合併 CKD(eGFR>60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)約 59.46%無伴隨第二型糖尿病，計算心衰竭(HFmrEF 與 HFpEF)合併 CKD(eGFR60-75mL/min/1.73m<sup>2</sup>)且無伴隨第二型糖尿病病人人數比例為 1.90%<sup>ff</sup>。同建議者參考 DAPA-CKD 試驗，CKD(eGFR 為 25-75mL/min/1.73m<sup>2</sup>)合併有心衰竭之病人使用本品後每 100 人年可顯著減少 1.6 個 CKD 第五期事件，並以 CKD 第五期無透析醫療費用（每人每月約 9,000 元[80]）計算。據此推估在考量心衰竭住院費用節省與 CKD 第五期相關醫療費用節省後，總額財務影響約第一年 0.81 億元至第五年 0.85 億元。
- **以 ARB 穩定劑量治療後，90%有心衰竭症狀：**經諮詢專家，臨床上若病人為心衰竭合併高血壓才會使用 ARB 進行治療，且因高血壓與心衰竭所帶來身體不適症狀相似，若使用 ARB 後能緩解身體不適症狀則不須再使用 SGLT2i，故本報告另假設 90% 仍有症狀須使用 SGLT2i 治療。以此情境推估，未來五年本品擴增給付後的藥費財務影響約第一年 0.83 億元至第五年 0.87 億元；考量心衰竭住院醫療費用節省後，總額財務影響約第一年 0.74 億元至第五年 0.77 億元。

<sup>ff</sup> 參考台灣文獻[83]，心衰竭 HFmrEF、HFpEF 族群分別約 44.4%、43.2% eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>，取平均 43.8%。以 Wen,2008 文獻計算台灣 eGFR60-75 比例為 38%\*(16/30)=20.09%；計算 UACR 200-5000mg/g 比例為 36.28%；心衰竭(HFmrEF 與 HFpEF)合併 CKD(eGFR60-75mL/min/1.73m<sup>2</sup>)且無伴隨第二型糖尿病病人人數比例為 59.46%\*43.8%\*20.09%\*36.28%=1.90%。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 五、經濟評估結論

#### (一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 澳洲 PBAC 於 2023 年 7 月公告一份醫療科技評估報告，建議擴增 dapagliflozin 之給付範圍用於治療 LVEF>40%之慢性心衰竭病人。PBAC 認為就相對療效和安全性而言，dapagliflozin 不劣於主要對照藥物 empagliflozin，且基於最小成本分析結果 dapagliflozin 的成本效益是可以接受的，因此建議納入給付。
2. 英國 NICE 於 2023 年 6 月發表公告一份醫療科技評估報告，建議給付 dapagliflozin 用於治療 HFpEF 或 HFmrEF 成人病人。建議原因為 DELIVER 臨床試驗結果顯示 dapagliflozin 併用標準治療可以降低因心血管疾病死亡的風險或因心衰竭住院的風險，且成本效果估計值落在 NICE 認為符合成本效益的範圍內，因此建議給付。
3. 蘇格蘭 SMC 於 2023 年 8 月公告一份醫療科技評估報告，建議給付 dapagliflozin 治療 LVEF> 40%且有症狀的慢性心臟衰竭成人病人。

#### (二) 財務影響

##### 1. 建議者推估

建議者推估未來五年(2024 年至 2028 年)本品擴增給付條件後，新增使用本品人數為第一年 8,744 人至第五年 8,874 人。本品年度藥費約第一年 0.88 億元至第五年 0.89 億元。由於目前尚無任何藥品與本品有相同臨床地位，故本品年度藥費即為財務影響；若近一步考量本品可能節省心衰竭住院、CKD 第五期事件以及新發第二型糖尿病相關醫療費用，健保總額觀點的財務影響為約第一年 0.79 億元至第五年 0.80 億元。

##### 2. 本報告推估

推估未來五年(2025 年至 2029 年)本品擴增給付條件後，新增使用本品人數為第一年 9,319 人至第五年 9,819 人。由於本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為財務影響，約第一年 0.92 億元至第五年 0.97 億元，若考量本品可節省心衰竭住院相關醫療費用，總額觀點的財務影響約為第一年 0.82 億元至第五年 0.86 億元。

在情境分析分別假設本品 CKD 適應症未納入給付、本品可以節省 CKD 第五期相關醫療費用以及病人以 ARB 穩定劑量治療後，有 90%有心衰竭症狀三種

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

狀況計算未來五年用藥人數與財務影響，詳如後表。

項目	建議者計算 (2024 年至 2028 年)	本報告計算(2025 年至 2029 年)			
		基礎分析	情境分析		
			CKD 適應症 未納入給付	節省 CKD 第五期相關 醫療費用	以 ARB 穩定 劑量治療 後，仍有 90% 有心衰竭症 狀
本品新增 用藥人數	8,744 人至 8,874 人	9,319 人至 9,819 人	10,962 人至 11,550 人	9,319 人至 9,819 人	8,387 人至 8,837 人
藥費財務 影響	0.88 億元至 0.89 億元	0.92 億元至 0.97 億元	1.08 億元至 1.14 億元	0.92 億元至 0.97 億元	0.83 億元至 0.87 億元
總額財務 影響	0.79 億元至 0.80 億元	0.82 億元至 0.86 億元	0.96 億元至 1.01 億元	0.81 億元至 0.85 億元	0.74 億元至 0.77 億元

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議擴增給付於  $41\% \leq LVEF \leq 49\%$  之慢性收縮性心衰竭。本報告依據更新給付條件<sup>88</sup>進行調整，參考臨床試驗及相關文獻設定 NYHAI~IV(95.3%)、 $41\% \leq LVEF \leq 49\%$ (15.4%)；考量已給付及同時申請給付之範圍，排除第二型糖尿病及慢性腎臟病病人(48.7%)。另調整 SGLT2i 藥品市占率為 dapagliflozin 和 empagliflozin 成分藥品各 50%，並以健保署提供之 SGLT2i 藥品支付價（參考仿單用法用量，以每天使用 10 mg、每人每年使用 365 天，估算每人年度藥費），重新推估財務影響。預估未來新增 SGLT2i 藥品使用人數約為第一年 1.4 萬人至第五年 1.6 萬人，藥費財務影響（等同 SGLT2i 新增年度藥費）約為第一年 1.37 億元至第五年 1.50 億元，扣除其他醫療費用節省後，整體財務影響約為第一年 1.18 億元至第五年 1.29 億元。

<sup>88</sup> 用於慢性收縮性心衰竭病人( $41\% \leq LVEF \leq 49\%$ )，須完全符合下列條件：

- I. 依紐約心臟協會(NYHA)心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF)  $\geq 41$  且  $\leq 49\%$ (初次使用者須檢附一年內心臟超音波、心導管左室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果)。
- II. 經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用  $\beta$ -阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用  $\beta$ -阻斷劑有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者。
- III. 過去曾有心臟衰竭住院病史或經心臟專科醫師診斷為心衰竭者。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(17): e263-e421.
2. 最新版藥品給付規定內容(分章節). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2024. Accessed March 12, 2024.
3. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet* 2003; 362(9380): 316-322.
4. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *Journal of cardiac failure* 2021; 27(4): 387-413.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(3): 352-380.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2015; 16(3): 233-271.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(17): e263-e421.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2021; 42(36): 3599-3726.
9. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European heart journal* 2011; 32(6): 670-679.
  10. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(3): 251-259.
  11. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology* 2017; 14(10): 591-602.
  12. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018; 11(1): 1-11.
  13. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(3): 260-269.
  14. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(8): 768-777.
  15. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(1): 76-84.
  16. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009; 119(24): 3070-3077.
  17. Tromp J, Teng TH, Tay WT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia. *European Journal of Heart Failure* 2019; 21(1): 23-36.
  18. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- Registry. *European journal of heart failure* 2017; 19(12): 1574-1585.
19. Teramoto K, Teng T-HK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CS. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiac failure review* 2022; 8.
  20. Von Lueder TG, Kotecha D, Atar D, Hopper I. Neurohormonal blockade in heart failure. *Cardiac failure review* 2017; 3(1): 19.
  21. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal* 2006; 27(19): 2338-2345.
  22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet* 2003; 362(9386): 777-781.
  23. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(23): 2456-2467.
  24. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(23): 2150-2158.
  25. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-1392.
  26. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(17): 1609-1620.
  27. Wang C-C, Wu C-K, Tsai M-L, et al. 2019 focused update of the guidelines of the Taiwan society of cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure. *Acta Cardiologica Sinica* 2019; 35(3): 244.
  28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3627-3639.
  29. Ueng KC, Chiang CE, Chao TH, et al. 2023 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology on the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndrome. *Acta Cardiol Sin* 2023; 39(1): 4-96.
  30. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American college of cardiology* 2012; 59(11): 998-1005.
31. 福適佳膜衣錠 5 毫克、10 毫克[仿單電子檔]. 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司. [https://mcp.fda.gov.tw/insert/pdfcasefile/i\\_ac2adccc-4110-44e9-a3b0-49ebfbbca320](https://mcp.fda.gov.tw/insert/pdfcasefile/i_ac2adccc-4110-44e9-a3b0-49ebfbbca320). Published 2021. Accessed Mar 13, 2024.
  32. ATC/DDD Index. World Health Organization (WHO). [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A10BK01](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A10BK01). Published 2024. Accessed Mar 14, 2024.
  33. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2024. Accessed Mar 14, 2024.
  34. Canada's Drug and Health Technology Agency. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/>. Published 2024. Accessed Feb 22, 2024.
  35. DAPAGLIFLOZIN, Tablet 10 mg, Forxiga®, AstraZeneca Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/dapagliflozin-psd-july-2023.pdf>. Published 2023. Accessed Feb 6, 2024.
  36. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *European journal of heart failure* 2021; 23(7): 1217-1225.
  37. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2022; 387(12): 1089-1098.
  38. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients with Heart Failure: a Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022; 146(16): 1210-1224.
  39. Butt JH, Kondo T, Jhund PS, et al. Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 80(18): 1705-1717.
  40. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 80(14): 1302-1310.
  41. Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022; 10(12): 869-881.
42. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: a Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* 2023; 8(1): 56-65.
  43. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022; 10(12): 902-913.
  44. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: the DELIVER Trial. *Circulation Heart failure* 2022; 15(10): e010080.
  45. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart failure* 2022; 10(3): 184-197.
  46. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2022; 7(12): 1259-1263.
  47. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Estimated Long-Term Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(19): 1775-1784.
  48. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400(10354): 757-767.
  49. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: a Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA cardiology* 2022; 7(12): 1227-1234.
  50. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nature Medicine* 2022; 28(9): 1956-1964.
  51. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1279-1287.
52. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451-1461.
  53. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(12): 2383-2392.
  54. Bhm M, Anker S, Mahfoud F, et al. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J* 2023; 44(5): 396-407.
  55. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2022; 146(14): 1046-1055.
  56. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation* 2022; 146(9): 676-686.
  57. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16): 1284-1294.
  58. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta902>. Published 2023. Accessed Feb 22, 2024.
  59. Dapagliflozin film-coated tablets (Forxiga®). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-abb-smc2577/>. Published 2023. Accessed Feb 6, 2024.
  60. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine* 2021; 27(11): 1954-1960.
  61. Public Summary Document-Dapagliflozin:Tablet 10 mg; Forxiga®–July 2023– 2023 PBAC meetings. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/dapagliflozin-forxiga-PSD-July-2023>. Published 2023. Accessed February 26,2024.
  62. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- reduced ejection fraction [TA902]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta902>. Published 2023. Accessed, February 26, 2024.
63. Dapagliflozin (Forxiga). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-abb-smc2577/>. Published 2023. Accessed February 26,2024.
  64. Booth D, Davis JA, McEwan P, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction: A European health-economic analysis of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(8): 1386-1395.
  65. Lin L, Xiu QP, Liu F, Zhang HJ, Chen YF. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: the DELIVER Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2023.
  66. Tang Y, Sang H. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2023; 10(4): 2524-2533.
  67. Lu H, Shang P, Zhou D. SGLT2 inhibitors for patients with heart failure with preserved ejection fraction in China: a cost-effectiveness study. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1155210.
  68. Rane A, Nechi RN, Imam M, et al. Comparative value of dapagliflozin vs empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2023; 29(9): 1045-1053.
  69. Wang TD, Huang ST, Wang CY, Lin FJ, Chen HM, Hsiao FY. Nationwide trends in incidence, healthcare utilization, and mortality in hospitalized heart failure patients in Taiwan. *ESC Heart Fail* 2020; 7(6): 3653-3666.
  70. 全民健康保險醫療統計. 衛生福利部統計處. Accessed February 27, 2024.
  71. Atherton JJ, Hayward CS, Wan Ahmad WA, et al. Patient characteristics from a regional multicenter database of acute decompensated heart failure in Asia Pacific (ADHERE International-Asia Pacific). *J Card Fail* 2012; 18(1): 82-88.
  72. MacDonald MR, Tay WT, Teng TK, et al. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(1): e012199.
  73. Chiou YA, Hung CL, Lin SF. AI-Assisted Echocardiographic Prescreening of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction on the Basis of Intra-beat Dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(11): 2091-2104.
  74. 臺灣糖尿病年鑑 - 2020 年第 1 型糖尿病年鑑. 社團法人中華民國糖尿病

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- 衛教學會. <https://lib.nhri.edu.tw/NewWeb/nhri/ebook/39000000459706.pdf>.  
Published 2020. Accessed February 27,2024.
75. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008; 371(9631): 2173-2182.
76. Wu MT, Lam KK, Lee WC, et al. Albuminuria, proteinuria, and urinary albumin to protein ratio in chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2012; 26(2): 82-92.
77. Tsai MH, Hsu CY, Lin MY, et al. Incidence, Prevalence, and Duration of Chronic Kidney Disease in Taiwan: Results from a Community-Based Screening Program of 106,094 Individuals. *Nephron* 2018; 140(3): 175-184.
78. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089-1098.
79. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9(11): 807-820.
80. Hsieh HM, Lin MY, Chiu YW, et al. Economic evaluation of a pre-ESRD pay-for-performance programme in advanced chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(7): 1184-1194.
81. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(1): 24-34.
82. Wang X, Lam CSP, Vaduganathan M, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients in Asia: A Post Hoc Subgroup Analysis From the DELIVER Trial. *JACC: Asia* 2024; 4(2): 108-118.
83. Lin MS, Wang PC, Lin MH, et al. Acute heart failure with mildly reduced ejection fraction and myocardial infarction: a multi-institutional cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2023; 23(1): 272.
84. 蔡文正. 慢性腎臟病防治科技研究計畫：醫療給付及腎臟移植制度研究. 行政院衛生署國民健康局. <https://www.grb.gov.tw/search/planDetail?id=1701074>. Published 2008. Accessed March 1, 2024.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄一、 Dapagliflozin (如 Forxiga)現行健保給付規定

2.16.Dapagliflozin(如 Forxiga) 、 empagliflozin (如 Jardiance 10mg)：(111/5/1、111/8/1)

1. 限符合下列各項條件之慢性收縮性心衰竭患者使用：

- (1) 依紐約心臟協會(NYHA)心衰竭功能分級為第二級至第四級。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF) $\leq$ 40%(初次使用者須檢附一年內心臟超音波、心導管左心室造影、核醫、電腦斷層或磁振造影等標準心臟功能檢查的左心室射出分率數值結果)。
- (2) 經 ACEI 或 ARB 穩定劑量治療，及合併使用 $\beta$ -阻斷劑最大可耐受劑量已達 4 週(含)以上或使用 $\beta$ -阻斷劑有禁忌症而無法使用，仍有心衰竭症狀者。

2. 每日最多處方 1 粒

5.1.糖尿病用藥 Drugs used in diabetes

1. 藥品種類(105/5/1)

(1)~(8)&(10)略

(9)SGLT-2 抑制劑：如 empagliflozin、dapagliflozin 等。

5.1.5.SGLT-2 抑制劑及其複方：

1. Dapagliflozin (如 Forxiga)、empagliflozin (如 Jardiance)、canagliflozin (如 Canaglu)、ertugliflozin (如 Steglatro) (105/5/1、107/3/1、108/7/1)

每日最多處方 1 粒。

2. Empagliflozin/metformin 複方(如 Jardiance Duo) (107/3/1)

每日最多處方 2 粒。

3. Dapagliflozin 及 metformin 複方(如 Xigduo XR)(107/3/1)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

每日最多處方 1 粒。

### 5.1.6.含 empagliflozin 及 linagliptin 之複方製劑(如 Glyxambi)(108/1/1、109/5/1)

1. 每日限處方 1 粒。
2. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 empagliflozin 或 linagliptin 治療至少 6 個月，糖化血色素值(HbA1c)仍高於 7.5%者。

### 5.1.7.含 dapagliflozin 及 saxagliptin 之複方製劑(如 Qtern)(108/11/1、109/5/1)

1. 每日限處方 1 粒。
2. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 dapagliflozin 或 saxagliptin 治療至少 6 個月，糖化血色素值(HbA1c)仍高於 7.5%者。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄二、經濟文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
CRD (搜尋日期：2024年2月27日止)		
#1	(Dapagliflozin) OR (Forxiga)	17
#2	(heart failure with mildly reduced ejection fraction) OR (heart failure with preserved ejection fraction)	9
#3	#1 AND #2	0
篩選後篇數：0		
INAHTA (搜尋日期：2024年2月27日止)		
#1	(Dapagliflozin) OR (Forxiga)	27
#2	(heart failure with mildly reduced ejection fraction) OR (heart failure with preserved ejection fraction)	2
#3	#1 AND #2	1
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
篩選後篇數：0		
Cochrane (搜尋日期：2024年2月27日止)		
#1	(Dapagliflozin) OR (Forxiga)	2,034
#2	(heart failure with mildly reduced ejection fraction) OR (heart failure with preserved ejection fraction)	2,120
#3	#1 AND #2	90
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
篩選後篇數：0		
PubMed (搜尋日期：2024年2月27日止)		
#1	(Dapagliflozin) OR (Forxiga)	3,020
#2	(heart failure with mildly reduced ejection fraction) OR (heart failure with preserved ejection fraction)	10,612
#3	#1 AND #2	173
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	12
篩選後篇數：5		

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

Embase (搜尋日期：2024年2月27日止)		
#1	(Dapagliflozin) OR (Forxiga)	9,334
#2	(heart failure with mildly reduced ejection fraction) OR (heart failure with preserved ejection fraction)	15,861
#3	#1 AND #2	503
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	17
篩選後篇數：5 (與 PubMed 相同)		