



釋糖健 5 /100 毫克膜衣錠 (STEGLUJAN 5/100mg filmcoated)

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	STEGLUJAN 5/100mg filmcoated	成分	Ertugliflozin / Sitagliptin
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	每錠含 ertugliflozin 5 毫克及 sitagliptin 100 毫克；膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病成人病人的血糖控制：使用 metformin 合併 ertugliflozin 或 sitagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已使用 ertugliflozin 及 sitagliptin 合併治療者。		
建議健保給付之適應症內容	同上。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日一次，一次一錠。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：對於本案目標族群「使用 metformin(MET)合併 ertugliflozin(ERTU)或 sitagliptin(SITA)未能達適當血糖控制者」，綜合考量臨床指引與健保給付規定，加入 sulfonylurea 或 thiazolidinedione 等不同機轉單方藥品之三藥合併治療，為本品併用 MET 的療效參考品。另與本品為同藥理作用之複方製劑，dapagliflozin/saxagliptin (DAPA/SAXA)及 empagliflozin/linagliptin(EMPA/LINA)，為合適之核價參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告尋獲的 2 篇 RCTs 中，所使用的 ERTU, SITA 合併治療皆為 2 項單方藥品投予，與本案藥品 ERTU/SITA 之複方製劑不同。PBAC 認為基於生體相等性，以各別單方藥品組合的 ERTU, SITA, MET 三藥合併治療，所獲得的臨床結果可應用於含有 ERTU/SITA 的治療療程，故以下將此 2 項 RCTs 作為相對療效與安全性之參考。

1. VERTIS FACTORIAL 試驗納入 ≥ 18 歲、使用 8 週以上的 MET ≥ 1500 mg/day，且 $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$ 的第二型糖尿病病人。自基礎期至第 26 週的 HbA1c LSM 改變量結果顯示相對於 ERTU 5 mg，ERTU 5 mg, SITA 100 mg 合併治療的改變量為 -0.5% (-0.6 至 -0.3 ， $p < 0.001$)；相對於 ERTU 15 mg 組，ERTU 15 mg, SITA 100 mg 合併治療的改變量為 -0.4% (-0.6 至 -0.3 ， $p < 0.001$)；相對於 SITA 100 mg 組，ERTU 5 mg, SITA 100 mg 的改變量為 -0.4% (-0.6 至 -0.3 ， $p < 0.001$)、ERTU 15 mg, SITA 100 mg 的改變量為 -0.5% (-0.6 至 -0.3 ， $p < 0.001$)。
2. VERTIS SITA2 試驗納入穩定使用合併 MET ≥ 1500 mg/day, SITA 100 mg 治療 ≥ 8 週且 $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.5\%$ 的第二型糖尿病成年病人。自基礎期至第 26 週的 HbA1c LSM 改變量結果顯示相對於安慰劑，ERTU 5 mg 的改變量為 -0.7% (-0.9 至 -0.5 ， $p < 0.001$)，ERTU 15 mg 的改變量為 -0.8% (-0.9 至 -0.6 ， $p < 0.001$)。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資料可供參考。

五、成本效益：澳洲 PBAC 於 107 公告的報告中，指出廠商採用最小成本分析方法進行 metformin 合併 ertugliflozin 5mg 或 15mg 及 sitagliptin 100mg (以下簡稱為合併 MF, ERTU, SITA) 之經濟評估，納入的比較品包含 metformin 合併 dapagliflozin(10mg) 及 saxagliptin(5mg)，以及 metformin 合併 empagliflozin(10mg 或 25mg) 及 linagliptin(5mg)，其分析結果顯示合併 MF, ERTU, SITA 納入給付後未來第六年澳洲 PBS 淨成本(net cost)將低於澳幣 1,000 萬元；而此分析結果 PBAC 認為雖然在市場取代率及費用推估上具有不確定性，但預期整體財務影響不大。

六、財務衝擊：

1. 建議者預估在本品納入給付後，未來五年使用人數為第一年約 2.1 萬人至第五年約 9.1 萬人，年度藥費為第一年約 5.38 億元至第五年藥費約 23.2 億元；此外，建議者認為本品將與已納入給付之 DPP4 抑制劑合併 SGLT2 抑制劑 複方藥 Glyxambi 競爭市場，因此預期不會產生財務影響。本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮為臨床使用地位的設定；依據本品及 Glyxambi 的許可適應症範圍，本品主要目標病人族群為已使用 ertugliflozin 或 sitagliptin 治療者，Glyxambi(empagliflozin/linagliptin) 主要目標病人族群為已使用 empagliflozin 或 linagliptin 治療者，因此，本報告認為本品及 Glyxambi 未必具有取代關係。
2. 本報告依據建議者建議之健保給付適應症內容，假設目前治療處方為 metformin

合併 sitagliptin 或 metformin 合併 ertugliflozin 雙重藥物治療且血糖控制不佳之患者，可能轉換使用本品，並進一步進行健保資料庫分析及參考相關文獻資料等，預估本品未來五年使用人數為第一年約 5,300 人至第五年約 8,700 人，年度藥費為第一年約 7,600 萬元至第五年約 1.24 億元；而在扣除原情境下病人使用三重口服藥物的藥費支出後，預估本案之財務影響為第一年約 1,000 萬元至第五年約 1,500 萬元。

3. 參考澳洲 PBAC 評估報告所設定之比較品，本報告以本品將取代 DPP4 抑制劑合併 SGLT2 抑制劑之假設進行情境分析，預估本品可能與 Glyxambi 或已納入給付之同類藥品互相競爭市場，因此應無財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品經民國 108 年 11 月的健保署藥品專家諮詢會議後，建議納入給付並參考已給付之同作用轉藥品初核價格。基於本品之每日藥費未高於健保已給付之同作用轉藥品 Glyxambi (empagliflozin/linagliptin) 及 Qtern (dapagliflozin/saxagliptin)，因此預估不致增加健保額外的財務負擔。

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
商品名	Steglujan® 5/100mg F.C tablets	Glyxambi® 10/5mg F.C. tablets
主成分/含量	Ertugliflozin 5mg/ Sitagliptin 100mg	Empagliflozin 10mg/ Linagliptin 5mg
劑型/包裝	膜衣錠/ 2-1000 錠 ALU-ALU 鋁箔盒裝	膜衣錠/2-1000 錠 PVC/PCTFE/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	A10BD24	A10BD19
主管機關許可適應症	適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病成人病人的血糖控制：使用 metformin 合併 ertugliflozin 或 sitagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已使用 ertugliflozin 及 sitagliptin 合併治療者。	適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已在服用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者。
健保給付條件	擬訂中	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，糖化血色素值(HbA1c) 仍未低於 8.5%者。
健保給付價	擬訂中	35.1 元
仿單建議劑量與用法	Steglujan [®] 的建議起始劑量為 5 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin 每日一次，於晨間服用，可與食物併服，亦可不與食物併服。對可耐受 Steglujan [®] 的病人，如果需要額外的血糖控制效果，或可將劑量提高至 15 mg ertugliflozin/100mg sitagliptin 每日一次的最高建議劑量。	Glyxambi [®] 的建議劑量為每日早上一次、每次 empagliflozin 10mg/linagliptin 5mg，可與食物一起服用，亦可空腹服用。Glyxambi [®] 耐受良好的病人，劑量可增加至每日一次 empagliflozin 25mg/Linagliptin 5mg。
療程	每日一次，一次一錠	每日一次，一次一錠
每療程花費	擬訂中	每日 35.1 元
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：		與本案藥品具相同藥理作用

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至 108 年 7 月 17 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 107 年 7 月公告 1 篇公開摘要文件，建議收載本案藥品，其起始使用條件須符合下列之一： <ul style="list-style-type: none"> - 經合併 MET，DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑之雙重藥品療法後，HbA1c 仍高於 7%。 - 當 HbA1c 不適合做為參考值時，則在使用本品為三重藥品療法前 2 週內之血中葡萄糖測量結果中，有大於 20% 的測量值超過 10 mmol/L (180 mg/dL)。
NICE (英國)	至 108 年 7 月 17 日止查無資料。

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

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

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

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

【釋糖健 5 /100 毫克膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 109 年 01 月 21 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

糖尿病(diabetes mellitus, DM)為身體對於胰島素(insulin)^a的製造或反應失常，而造成血液中葡萄糖濃度高於正常值的疾病，過高的血糖會使身體產生多尿(polyuria)、頻渴(polydipsia)、時常飢餓感(polyphagia)、視力模糊(vision changes)及疲憊(fatigue)，長期處於高血糖會造成心臟、血管、眼睛、腎臟及神經的病變，乃是造成失明、腎衰竭、心臟病、中風與下肢截肢的主要原因[1]。

於我國 2018 年之十大死因排行中，糖尿病為第五名，其每十萬人口之標準化死亡率為 21.5，佔死亡人數結構比為 5.4%[2]；另依國民健康署於 2013 至 2016 年進行的「國民營養健康狀況變遷調查結果」，顯示我國之整體糖尿病盛行率^b為 9.8%（男性為 11.2%，女性為 8.3%），且隨著年紀增長，盛行率隨之上升[3]。

美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)於 2019 年所發表的糖尿病標準照護指引，依照 β 細胞失能的狀態，將之區分為第一型糖尿病及第二型

^a 胰島素是體內調節血糖平衡的重要荷爾蒙，由位於胰臟蘭氏小島(islets of Langerhans)內的 β 細胞(beta cell)所分泌。

^b 糖尿病定義為空腹血糖 \geq 126 mg/dL 或個案有服用降血糖藥品。

糖尿病，其中第二型糖尿病為胰島素分泌缺損及體內產生胰島素阻抗性，雖仍有胰島素製造，但主因為體內無法有效的使用胰島素，故又稱之為非胰島素依賴型糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)，乃為較常見的糖尿病類型，可依血糖值及糖化血色素值(HbA1c)進行診斷確認，其診斷標準如表三[4]。

表三 第二型糖尿病診斷標準

-
1. 空腹血糖* ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 或
 2. 口服葡萄糖耐受試驗(oral glucose tolerance test, OGTT)之第二小時血漿中葡萄糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 或
 3. HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) 或
 4. 高血糖典型症狀(包括頻渴、多尿等)，且隨機血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
-

*空腹血糖定義為無卡路里攝取至少八小時。

ADA 指引中，對於第二型糖尿病病人的治療建議為生活型態調整(包含體重控制與運動)，並且給予第一線口服抗糖尿病用藥 metformin^c(簡稱 MET)作為單一藥品治療(monotherapy)，其血糖目標值須依個案狀況而定^d；若 MET 治療 3 個月後無法達到目標值，則建議合併其他藥品，如 sulfonylurea(SU)、thiazolidinedione (TZD)、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)抑制劑、sodium glucose co-transporters-2 (SGLT-2)抑制劑，glucagon-like peptide-1 (GLP-1)受體促效劑或基礎胰島素等 6 類藥品，作為雙重藥品合併治療(dual therapy)；若 3 個月後仍無法達到目標值，則再增加另一種機轉藥品進行三藥合併治療(triple therapy)；若是三藥合併治療 3 個月後仍無法達到目標值，建議給予 GLP-1 受體促效劑或基礎胰島素^e；各類降血糖藥品之特性參見表四[5]。中華民國糖尿病學會於 2018 年出版的糖尿病臨床照護指引，對於第二型糖尿病病人的藥品治療流程大致相同，惟若初始 HbA1c $\geq 8.5\%$ 時，亦可使用雙重藥品合併治療；而在雙重藥品合併治療的選擇中，除 ADA 建議的 6 類藥品外，尚包含 α -glucosidase(AG)抑制劑與 glinide 類藥品^f[6]。

^c 若腎絲球過濾速率(estimated Glomerular filtration rate, eGFR) ≤ 30 mL/min/1.73 m² 或無法耐受其副作用(包含脹氣、腹部不適或腹瀉等胃腸道問題)，則應考慮其他機轉的藥物。

^d 一般對於非懷孕婦女的 HbA1c 目標值為 7%，但須依照如低血糖風險、罹病病程、預期壽命、共病症、心血管併發症、病人接受度等因素個別調整目標值，合理範圍是落在 6.5%至 8%之間。

^e 一般會先建議施打 GLP-1 受體促效劑，但若如 HbA1c $> 11\%$ 則建議優先選擇胰島素。

^f Glinide 類藥品之機轉與 sulfonylurea 相同，但作用時間較短，須配合用餐時間使用，此類藥品包含 repaglinide 與 nateglinide。

表四 ADA 降血糖藥品之特性整理摘錄[5]

	效能	低血糖	體重改變	心血管影響		腎臟影響		額外考量
				ASCVD	CHF	糖尿病腎病變	劑量考量	
Metformin	高	無	中性	可能有益	中性	中性	eGFR<30 時為禁忌	<ul style="list-style-type: none"> 胃腸道副作用(腹瀉、噁心) 可能造成 B12 缺乏
SGLT-2 抑制劑	中	無	減少	ASCVD 及 CHF 皆有益： empagliflozin 及 canagliflozin		有益： canagliflozin 及 empagliflozin	腎臟功能不佳時須調整劑量： canagliflozin、 dapagliflozin、 empagliflozin 及 ertugliflozin	<ul style="list-style-type: none"> 美國 FDA 黑框警示：可能造成截肢風險(canagliflozin) 增加骨折風險：canagliflozin 增加 DKA 風險(NIDDM 較少) 增加泌尿道感染風險 增加體液容積不足或低血壓風險 造成 LDL 上升 增加福爾尼埃氏壞疽風險
GLP-1 受體促效劑	高	無	減少	中性： lixisenatide 有益： liraglutide> semaglutide> exenatide ER	中性	有益： liraglutide	<ul style="list-style-type: none"> 腎臟功能不佳時須調整劑量：exenatide 及 lixisenatide 於初始或增加劑量時，可能增加急性腎衰竭風險 	<ul style="list-style-type: none"> 美國 FDA 黑框警示：可能造成甲狀腺 C 細胞癌(liraglutide、albiglutide、dulaglutide、exenatide ER) 胃腸道副作用(噁心、嘔吐、腹瀉) 注射部位不良反應 急性胰臟炎(風險不明)
DPP-4 抑制劑	中	無	中性	中性	可能有風險： saxagliptin 及 alogliptin	中性	<ul style="list-style-type: none"> 僅 linagliptin 於腎功能不佳時，不用調整劑量 	<ul style="list-style-type: none"> 可能增加急性胰臟炎風險 關節疼痛

	效能	低血糖	體重改變	心血管影響		腎臟影響		額外考量
				ASCVD	CHF	糖尿病腎病變	劑量考量	
TZD	高	無	增加	可能有益： pioglitazone	增加風險	中性	<ul style="list-style-type: none"> 腎功能不佳時不需調整劑量(但通常不建議於腎功能不佳時使用，因為可能增加體液滯留風險) 	<ul style="list-style-type: none"> 美國 FDA 黑框警示：會造成鬱血性心衰竭(pioglitazone 及 rosiglitazone) 增加體液滯留風險(水腫、心衰竭) 對非酒精性脂肪肝炎有益處 增加骨折風險 增加膀胱癌風險(pioglitazone) 造成 LDL 上升(rosiglitazone)
第二代 SU[§]	高	有	增加	中性	中性	中性	<ul style="list-style-type: none"> 不建議使用 glyburide Glipizide 及 glimepiride 於初始治療時需保守使用，以免低血糖發生 	<ul style="list-style-type: none"> 美國 FDA 特別警示：tobutamide 會增加心血管事件死亡率
胰島素	最高	有	增加	中性	中性	中性	<ul style="list-style-type: none"> eGFR 降低時需調降 insulin 劑量；並且依照臨床反應持續調整 	<ul style="list-style-type: none"> 注射部位不良反應 相較於類似物，人類胰島素有較高的低血糖風險(如 NPH 或預混劑型)

ASCVD：atherosclerotic cardiovascular disease；CHF：congestive heart failure；DPP-4：Dipeptidyl peptidase-4；eGFR：estimated glomerular filtration rate；ER：extended release；FDA：food and drug administration；GLP-1：glucagon-like peptide-1；SGLT-2：sodium glucose co-transporters-2；SU：sulfonylurea；TZD：Thiazolidinedione。頂列之效能，意指降低血糖的能力。表格內之中性，代表沒有正面效果也沒有負面效果。

[§] SU 藥品可依與 sulfonylurea 受體之親和力分類，第二代 SU 與受體的親和力約為第一代的 1000 倍。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Steglujan[®] (簡稱本品) 為一固定劑量複方製劑 (fixed dose combination, FDC), 成分組成為 sitagliptin (簡稱 SITA) 5 mg 及 ertugliflozin (簡稱 ERTU) 100 mg。SITA 為 DPP-4 抑制劑, 能夠競爭性抑制 DPP-4, 使胰泌素 (incretin) 不會被 DPP-4 分解, 進而刺激 β 細胞分泌胰島素, 使血糖下降; ERTU 為 SGLT-2 抑制劑, 能夠抑制腎小管上葡萄糖再吸收, 使葡萄糖由腎臟排除。Steglujan[®] 藉由不同機轉的兩種藥品組合, 能夠對於第二型糖尿病病人達到降低血糖之功效, 其衛生福利部許可適應症為「適用於配合飲食控制及運動, 以改善下列第二型糖尿病成人病人的血糖控制: 使用 metformin 合併 ertugliflozin 或 sitagliptin 未能達到適當血糖控制者; 或已使用 ertugliflozin 及 sitagliptin 合併治療者」, 建議者之建議之健保給付適應症內容與衛生福利部許可適應症相同。

(一) WHO ATC 分類碼

於 2019 年 7 月 10 日查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 所制定的 ATC 編碼 (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code), 本品 Steglujan[®] 之 ATC code 為 A10BD24, 屬 alimentary tract and metabolism (A)、drugs used in diabetes (A10)、blood glucose lowering drugs, excl. insulins (A10B)、combinations of oral blood glucose lowering drugs (A10BD) 類別。除本品外, 同屬 A10BD 者尚有其他 25 個品項^h, 其中同為 DPP-4 抑制劑/SGLT-2 抑制劑之 FDC 製劑尚有 2 個品項, 分別為 linagliptin/empagliflozin (A10BD19) 及 saxagliptin/dapagliflozin (A10BD21)[7]。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢

於 2019 年 7 月 10 日查詢衛福部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢」網頁, 以 linagliptin/empagliflozin 及 saxagliptin/dapagliflozin 進行檢索, 獲得 2 筆資料, 分別為 Glyxambi[®] (linagliptin/empagliflozin) 及 Qtern[®] (saxagliptin/dapagliflozin)[8]。

(三) 中央健康保險署藥品給付規定

2019 年 7 月 10 日於健保署之健保用藥查詢網頁, 查詢上述 DPP-4 抑制劑

^h 類別包含 metformin/SU、metformin/TZD、SU/TZD、metformin/DPP4 抑制劑、TZD/DPP4 抑制劑、metformin/glinide、metformin/SGLT2 抑制劑、metformin/acarbose、DPP4 抑制劑/SGLT2 抑制劑、metformin/DPP4 抑制劑/SGLT2 抑制劑等 25 個品項。

/SGLT-2 抑制劑之 FDC 製劑，僅 Glyxambi[®] 獲得給付ⁱ，Steglujan[®] (本品)與 Qtern[®] 尚未獲得給付[9]。

另外，中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-108 年版」第 5 節激素及影響內分泌機轉藥物，有關 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑，以及 DPP-4 抑制劑/SGLT-2 抑制劑之 FDC 製劑相關給付規定如表五，糖尿病用藥之健保給付規定詳見附錄一。

表五 與本案相關之健保給付規定

TZD 製劑、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑、以及含該 3 類成分之複方製劑
限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用。
GLP-1 受體促效劑(包含 exenatide、liraglutide、dulaglutide、lixisenatide 及 lixisenatide/insulin glargine 之複方製劑)
不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。
Empagliflozin 及 linagliptin 之複方製劑(如 Glyxambi [®])
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，糖化血色素值(HbA1c)仍未低於 8.5%者。

(四) 具有相近治療地位之藥品

綜合考量臨床指引^j、藥品許可適應症及我國健保給付規定，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品如下；基本資料與健保給付情形參見表六：

1. 對於 MET，SITA 或 MET，ERTU 雙重藥品合併治療(合併各別單方使用或 FDC 製劑)下未能達到適當血糖控制者，加入 SU 或 TZD 等單方藥品之三藥合併治療，與本品併用 MET 具有相近治療地位。
2. 另有 2 項 SGLT-2 抑制劑/DPP-4 抑制劑 FDC 製劑，分別為 DAPA/SAXA^k及 EMPA/LINA^l；依我國藥品許可適應症，雖與本品不具有相近治療地位^m，但其為與本品具有相同治療機轉之成分，故亦納入表六。

ⁱ Glyxambi[®] 糖順平膜衣錠(包含 empagliflozin/Linagliptin 25/5mg 與 10/5mg)於 108 年 1 月 1 日獲得健保給付。

^j 參考 2019 年 ADA 之糖尿病治療指引與 2018 年中華民國糖尿病學會之糖尿病照護指引；其中 AG 抑制劑、glinide 類藥品及胰島素針對特定情境下使用，例如 AG 抑制劑及 glinide 類藥品為針對飯後高血糖症狀；胰島素使用時機則為嚴重高血糖合併高血糖症狀，故不視為與本品具有相近治療地位。

^k DAPA：dapagliflozin、SAXA：saxagliptin。

^l EMPA：empagliflozin、LINA：linagliptin。

^m 依 Glyxambi[®] 及 Qtern[®] 之藥品許可適應症，需使用過該複方製劑中之單方成分，與本品適應症之族群不同；完整內容詳見表六。

表六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

成分名 (ATC 分類碼)	我國許可適應症	劑型	含量	健保現行給付條件
MET, SITA, SU 三藥合併治療 (以下摘錄 SU 之資訊)				
Glibenclamide (A10BB01)	糖尿病。	110 錠劑	5 mg	如附件一
Chlorpropamide (A10BB02)	糖尿病。	110 錠劑	250 mg	如附件一
Tolbutamide (A10BB03)	糖尿病。	110 錠劑	500 mg	如附件一
Tolazamide (A10BB05)	成人型糖尿病。	110 錠劑	100 mg	如附件一
Glipizide (A10BB07)	糖尿病。	110 錠劑 / 121 持續性藥效錠	5 mg / 10 mg	如附件一
Gliquidone (A10BB08)	治療中年與老年人之糖尿病。	110 錠劑	30 mg	如附件一
Gliclazide (A10BB09)	成年型糖尿病。	110 錠劑 / 121 持續性藥效錠	80 mg / 60 mg、30 mg	如附件一
Glimepiride (A10BB12)	非胰島素依賴型(第二型)糖尿病。	110 錠劑	1 mg、2 mg、4 mg	如附件一

表六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品(續)

成分名 (ATC 分類碼)	我國許可適應症	劑型	含量	健保現行給付條件
<u>MET, SITA, TZD</u> 三藥合併治療 (以下摘錄 TZD 之資訊)				
Rosiglitazone (A10BG02)	Rosiglitazone 是一種 thiazolidinedione 類之抗糖尿病藥品，適用於與飲食控制及運動配合治療，以改善第二型糖尿病成人患者的血糖控制效果。	116 膜衣錠	4 mg	如附件一
Pioglitazone (A10BG03)	第二型糖尿病患者(非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM)。	110 錠劑	15 mg、30 mg	如附件一
<u>MET, SGLT-2 抑制劑/DPP-4 抑制劑</u> (以下摘錄 <u>SGLT-2 抑制劑/DPP-4 抑制劑</u> 之資訊)				
Empagliflozin/ Linagliptin (A10BD19)	適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已在使用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者。	116 膜衣錠	10/5 mg、 25/5 mg	如附件一
Dapagliflozin/ Saxagliptin (A10BD21)	適用於 18 歲和以上的成年第二型糖尿病病人：當 metformin 和 Qtern 中之單一成分無法達到充分的血糖控制時，以改善血糖控制；或已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合治療時。	116 膜衣錠	10/5mg	尚未收載
Ertugliflozin/ Sitagliptin (A10BD24)(本品)	適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病成人病人的血糖控制：使用 metformin 合併 ertugliflozin 或 sitagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已使用 ertugliflozin 及 sitagliptin 合併治療者。	116 膜衣錠	5/100 mg、 15/100 mg	尚未收載

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 2019 年 7 月 17 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告 1 篇公開摘要文件。
NICE (英國)	至 2019 年 7 月 17 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2019 年 7 月 17 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者檢附 3 篇隨機分派臨床試驗資料。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

2019 年 7 月 17 日於 CADTH 網站[10]以「steglujan」、「ertugliflozin AND sitagliptin」為關鍵字進行查詢，得 5 筆資料，其中 3 筆資料為 ertugliflozin/metformin (Segluromet[®])[11]、ertugliflozin (Steglatro[®])[12]及 semaglutide (Ozempic[®])[13]之共同藥品審查報告(common drug review, CDR)，1 筆資料為探討 SGLT-2 抑制劑對於心血管風險影響之快速回應報告(rapid response)[14]，以及 1 筆資料為第二型糖尿病病人的心血管相關試驗之新興醫療科技報告(issues in emerging health technologies)[15]，均與本案無關。

(二) PBAC (澳洲)

2019 年 7 月 17 日於澳洲藥品補助(pharmaceutical benefits scheme, PBS)網站[16]以「steglujan」、「ertugliflozin」為關鍵字進行查詢，共得 3 筆資料，其中 2 筆資料為 ertugliflozin (Steglatro[®])及 ertugliflozin/metformin (Segluromet[®])之公開摘要文件(public summary document)[17, 18]，與本案無關；另 1 筆資料為 ertugliflozin/sitagliptin (ERTU/SITA) 5 mg/100 mg、15 mg/100 mg 之公開摘要文件(2018 年 7 月會議)[19]，摘錄如下。

基於相對於 DAPA, SAXA, MET 及 EMPA, LINA, MET 三藥合併治療的最小成本(cost-minimisation)分析結果, PBAC 建議收載 MET, ERTU/SITA 三藥合併治療用於在 MET, DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑 雙重藥品合併治療後仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人, 起始使用條件須符合下列之一:

- 經 MET, DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑 之雙重藥品合併治療後, HbA1c 仍高於 7%。
- 當 HbA1c 不適合做為參考值時, 則在使用本品作為三藥合併治療前 2 週內之血中葡萄糖測量結果中, 有大於 20% 的測量值超過 10 mmol/L (180 mg/dL)。

1. 參考品(comparator)

針對 MET, ERTU 5 mg 或 15 mg, SITA 100 mg 之三藥合併治療, 送審資料建議的參考品為 MET, DAPA 10 mg, SAXA 5 mg 三藥合併治療及 MET, EMPA 10 mg 或 25 mg, LINA 5 mg 三藥合併治療。而針對 ERTU/SITA 5 mg/100 mg 或 15 mg/100 mg 之 FDC 製劑, 送審資料建議的參考品為 FDC 製劑各別成分之同等劑量單方藥品合併使用、DAPA/SAXA (10 mg/5 mg) FDC 製劑, 以及 EMPA/LINA (10 mg/5 mg, 25 mg/5 mg) FDC 製劑。PBAC 認為參考品的選擇合理。

2. 證據考量

PBAC 認為依據送審資料提供的證據, 支持 ERTU/SITA FDC 製劑 的療效與安全性不劣於相等劑量的各別單方劑型合併使用ⁿ; 以及支持 MET, ERTU, SITA 三藥合併治療之療效與安全性, 不劣於 MET, DAPA, SAXA 三藥合併治療與 MET, EMPA, LINA 三藥合併治療; 相關臨床試驗與比較結果摘錄如下。

(1) 臨床試驗

主要的臨床比較(primary clinical comparison)是將 MET, ERTU, SITA 與 MET, DAPA, SAXA 及 MET, EMPA, LINA 分別進行間接比較。以 安慰劑, DPP-4 抑制劑, MET 作為共同參考品(common reference), 納入 3 個隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)^o, 分別為 P006、Mathieu 2015 及 Softeland 2017; 並將 P006 (MET, ERTU, SITA) 分別與 Mathieu 2015 (MET, DAPA, SAXA) 及 Softeland 2017 (MET, EMPA, LINA) 進行間接比較。臨床試驗之基本資料如表七。

ⁿ PBAC 認為基於生體相等性(bioequivalence), 以各別單方藥品組合的 ERTU, SITA, MET 三藥合併治療, 所獲得的臨床結果可應用於含有 ERTU/SITA FDC 製劑 的治療療程。

^o P006: 比較[ERTU 或安慰劑], SITA, MET; Mathieu 2015: 比較[DAPA 或安慰劑], SAXA, MET; Softeland 2017: 比較[EMPA 或安慰劑], LINA, MET。

另有 3 項 RCTs^P 作為支持性資訊(supporting information)，分別為 Jabbour 2014、Matthaei 2015 及 Tinahones 2016；並將 P006 (MET, ERTU, SITA) 分別與以下 2 個統合分析結果進行間接比較：(1) Mathieu 2015、Softeland 2017 及 Jabbour 2014 之統合分析([SGLT-2 抑制劑或安慰劑], DPP-4 抑制劑, MET)；(2) Matthaei 2015 及 Tinahones 2016 之統合分析([DPP-4 抑制劑或安慰劑], SGLT-2 抑制劑, MET)。臨床試驗之基本資料如表七。

表七 臨床試驗之基本資料[19]

臨床試驗	樣本數	期程	病人族群
[ERTU] + SITA + MET 比 [PBO] + SITA + MET			
P006[20]	462	26/52 週	T2DM；7% ≤ HbA1c ≤ 10.5%
[SGLT-2i] + DPP-4i + MET 比 [PBO] + DPP-4 + MET			
Mathieu 2015[21]	320	24/52 週	T2DM；7% ≤ HbA1c ≤ 10.5%
Softeland 2017[22]	327	24 週	T2DM；7% ≤ HbA1c ≤ 10.5%
Jabbour 2014[23]	226	24/48 週	T2DM；7% ≤ HbA1c ≤ 10.0%
統合分析	873	支持性資訊：合併 Mathieu 2015、Softeland 2017 及 Jabbour 2014，與 P006 進行間接比較。	
[DPP-4i] + SGLT-2i + MET 比 [PBO] + SGLT-2 + MET			
Matthaei 2015[24]	315	24/52 週	T2DM；7% ≤ HbA1c ≤ 10.5%
Tinahones 2016[25]	467	24 週	T2DM；7% ≤ HbA1c ≤ 10.5%
統合分析	782	支持性資訊：合併 Matthaei 2015 及 Tinahones 2016，與 P006 進行間接比較。	
DPP-4i：dipeptidyl peptidase-4 inhibitors；ERTU：ertugliflozin；MET：metformin；PBO：placebo；SGLT-2i：sodium glucose co-transporters-2 inhibitors；SITA：sitagliptin；T2DM：type 2 diabetes mellitus			

(2) 相對療效(comparative effectiveness)

6 項臨床試驗的主要結果指標(primary outcome)為 HbA1c 自基期(baseline)至第 24 或 26 週之改變量，不劣性臨界值(non-inferiority margin)設定為 0.4%，PBAC 認為合理。以第 24 或 26 週之 HbA1c 自基期的最小平方平均(least squares mean, LSM)改變量作為指標，主要間接比較結果顯示 MET, ERTU, SITA (P006) 與 MET, DAPA, SAXA (Mathieu 2015) 及 MET, EMPA, LINA (Softeland 2017) 間並無統計上顯著差異，加權平均差(weighted mean difference, WMD)未高於不劣性臨界值，數據摘錄如下。

- ERTU 5 mg 或 15 mg, SITA, MET 三藥合併治療(P006) 與 DAPA, SAXA,

^P Jabbour 2014：比較[DAPA 或安慰劑], SITA, MET；Matthaei 2015：比較[SAXA 或安慰劑], DAPA, MET；Tinahones 2016：比較[LINA 或安慰劑], EMPA, MET。

- MET 三藥合併治療(Mathieu 2015)的 WMD 為-0.01(95% CI: -0.24 至 0.22)。
- ERTU 5 mg 或 15 mg, SITA, MET 三藥合併治療(P006)與 EMPA, LINA, MET 三藥合併治療(Softeland 2017)的 WMD 為 0.05(95% CI: -0.20 至 0.30)。

其他相關療效資訊參見附錄二。此外，PBAC 認為以 ERTU 5 mg 與 15 mg 為基礎的三藥合併治療間並無統計上顯著差異⁹。

3. 相對危害(comparative harms)

6 項臨床試驗中，除了 Jabbour 2014，其餘 5 項皆有安全性資料，送審資料提供了低血糖事件(hypoglycemic events)、泌尿道感染(urinary tract infection)及生殖器感染(genital infection)的發生率；試驗相關不良事件資訊參見附錄三。另於第 24 或 26 週的追蹤結果顯示，除了 Matthaiei 2015 的治療組發生任何不良事件的比率略比對照組高(48% vs 43%)外，其餘之治療組皆較安慰劑組低。發生嚴重不良事件比率於各試驗皆≤9%、因不良事件退出試驗的比率於各試驗皆≤5%、低血糖事件發生率於各試驗組別皆≤4%、發生生殖器感染比率於各試驗組別皆≤8%。而泌尿道感染發生率方面，除了 Tinahones 2016 的治療組為 13%，於各試驗組別皆≤7%。此外，PBAC 認為以 ERTU 5 mg 與 15 mg 為基礎的三藥合併治療間，發生不良事件的病人比率並無明顯差異。

4. 其他

PBAC 建議 ERTU, SITA, DAPA, SAXA 及 EMPA, LINA 合併治療應被視為可彼此互換(interchangeable)。

(三) NICE (英國)

2019 年 7 月 17 日於英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)網站[26]，分別以「steglujan」、「ertugliflozin AND sitagliptin」為關鍵字進行查詢，獲得 1 筆資料，為 ertugliflozin 之技術評估指引(technology appraisal guidance [TA583])[27]，與本案無關。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭)

⁹ 本案藥品 Steglujan® 本次申請的劑量為 ERTU 5mg/SITA 100mg，間接比較結果顯示 ERTU 5 mg, SITA, MET 不劣於 DAPA, SAXA, MET 或 EMAP 10 mg 或 25 mg, LINA, MET。

2019年7月17日於SMC網站[28]以「steglujan」、「ertugliflozin AND sitagliptin」為關鍵字進行查詢，未獲得與本案相關之評估報告。

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	第二型糖尿病病人
Intervention	合併 MET，ERTU，SITA
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧或統合分析

依照上述之PICOS，透過Cochrane/PubMed/Embase等文獻資料庫，於2019年7月17日進行搜尋，搜尋策略與搜尋過程請見附錄四。

(2) 搜尋結果

以上述搜尋策略於Pubmed、Embase及Cochrane Library分別獲得8筆、17筆及26筆資料。經逐筆檢視標題與摘要，排除重複及與PICOS不符者，共得4篇文獻，包含3篇RCTs及1篇系統性文獻回顧暨統合分析，摘述如下。

A. VERTIS SITA 試驗[29]

此為1項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗(NCT02226003)，試驗期程包含隨機分派前的2週安慰劑導入期(placebo run-in period)及後續26週治療期(treatment period)，並且於治療期結束後，持續觀察14天以評估不良事件發生狀況。病人隨機分派至3個組別，分別為安慰劑組、合併ERTU 5 mg，SITA 100 mg組(簡稱E5/S100)及合併ERTU 15 mg，SITA 100 mg組(簡稱E15/S100)；於治療期間，連續26週每日早上給予一次治療(無論餐前或餐後)，主要療效結果(primary endpoint)為26週後HbA1c自基期的改變量。

受試者之納入條件為 ≥ 18 歲、符合 ADA 第二型糖尿病之診斷標準且血糖值控制不佳^r者。排除條件為第一型糖尿病、曾有糖尿病酮酸血症病史、納入試驗前 12 週曾使用過任何類型胰島素或非篩選時所許可之降血糖藥品^s、活動性阻塞性尿路疾病、正在使用導尿管、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或安慰劑導入期前之 $FPG > 270 \text{ mg/dL}$ 。

於第 26 週時，結果顯示安慰劑組($n=96$)、E5/S100 組($n=98$)、E15/S100 組($n=96$) 的 HbA1c 分別為 8.0%、7.2%、7.3%；相對於安慰劑，E5/S100 及 E15/S100 的 HbA1c LSM 改變量(95% CI)分別為-1.2%(-1.5 至-0.8)及-1.2%(-1.6 至-0.9)，皆達統計上顯著差異($p < 0.001$)。安全性方面，與試驗藥品相關的不良事件發生率分別為 8.2%、9.2%、13.5%，因不良事件而退出試驗的比率分別為 3.1%、2.0%、2.1%，泌尿道感染發生率分別為 5.2%、8.2%、3.1%，產生低血糖症狀之發生率分別為 1.0%、3.1%、3.1%，男性發生生殖器真菌感染(genital mycotic infections)的比率為 0%、5.3%、1.9%，女性發生生殖器真菌感染的比率為 5%、4.9%、7%，上述不良事件之推論性統計結果皆無顯著差異。此外，各組均未發生酮酸血症、急性胰臟炎或於試驗中死亡的案例。

B. VERTIS FACTORIAL 試驗[30]

此為 1 項多國多中心、隨機分派、雙盲、活性對照之第三期臨床試驗 (NCT02099110)，試驗期程共有 2 階段，包含自隨機分派至治療 26 週後評估主要與次要療效指標之第一階段(phase A)，以及自第 27 週開始持續治療至第 52 週，評估長期療效與安全性的第二階段(phase B)。試驗亦於隨機分派前進行為期 2 週的安慰劑導入期，共分為 5 組，分別為 ERTU 5 mg 組(簡稱 E5)、ERTU 15 mg 組(簡稱 E15)、SITA 100 mg 組(簡稱 S100)、合併 ERTU 5 mg，SITA 100 mg 組(簡稱 E5/S100)及合併 ERTU 15 mg，SITA 100 mg 組(簡稱 E15/S100)；於治療期間，連續 52 週每日早上給予一次治療(無論餐前或餐後)，主要療效指標為第一階段結束之 HbA1c 自基期的改變量。

受試者之納入條件為 ≥ 18 歲、符合 ADA 第二型糖尿病之診斷標準、使用 8 週以上的 metformin $\geq 1500 \text{ mg/day}$ ，且 $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$ 。排除條件為第一型糖尿病、曾有糖尿病酮酸血症病史、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、血清肌酸酐 $\geq 1.3 \text{ mg/dL}$ (男性)或 $\geq 1.2 \text{ mg/dL}$ (女性)、篩選進入試驗前 3 個月內曾發生心血管相關事件、篩選進入試驗前 12 週曾使用過非研究計畫所許可的藥品^t。

^r 該試驗之血糖值控制不佳定義為：在飲食及運動控制 ≥ 8 週，且 $8.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.5\%$ ，或使用 1 種降血糖藥品或 2 種低劑量降血糖藥品 ≥ 8 週， $7.5 \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ 。(此處低劑量定義為 $\leq 50\%$ 該藥品之標示最大劑量)

^s 篩選時所許可之降血糖藥品包含 metformin、 α -glucosidase 抑制劑、sulfonylurea 及 glinide。

^t 研究計畫所禁止使用的藥品包含任何類型的胰島素、注射類降血糖藥品(如 pramlintide、

第 26 週時，E5 組(n=233)、E15 組(n=226)、S100 組(n=221)、E5/S100 組(n=226)、E15/S100 組(n=221)的 HbA1c 分別為 7.4%、7.4%、7.3%、7.0%、7.0%。HbA1c LSM 改變量(95% CI)方面，相對於 E5 組，E5/S100 的改變量為-0.5%(-0.6 至-0.3， $p<0.001$)；相對於 E15 組，E15/S100 的改變量為-0.4%(-0.6 至-0.3， $p<0.001$)；相對於 S100 組，E5/S100 的改變量為-0.4%(-0.6 至-0.3， $p<0.001$)、E15/S100 的改變量為-0.5%(-0.6 至-0.3， $p<0.001$)。第 52 週時，各組間亦有相似的改變量差異，但並未執行統計檢定。安全性方面，至第 26 週，E5 組、E15 組、S100 組、E5/S100 組、E15/S100 組發生與試驗藥品相關的不良事件比率分別為 16.8%、12.1%、4.9%、11.1%、16.0%，泌尿道感染發生率分別為 5.2%、5.6%、3.2%、3.3%、3.7%，產生低血糖症狀之比率分別為 2.4%、2.4%、2.4%、2.5%、4.9%，各組均無死亡案例。而在整體不良事件、嚴重不良事件或因不良事件而退出試驗方面，各組間於第一階段、第二階段或是全階段皆無統計上顯著差異；最常通報之與藥品相關的不良事件為生殖器真菌感染，相對於 S100 組，在第 26 週時，E5/S100 之男性及 E15/S100 之女性的發生率於統計上皆顯著較高($p<0.05$)；在第 52 週時，於 E5/S100 之男性病人與 E15/S100 之病人的發生率於統計上亦皆顯著較高($p<0.05$)。

C. VERTIS SITA2 試驗[20]

此為 1 項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗(NCT02036515)，為期 52 週，分為前 26 週之第一階段(phase A)及自第 27 至 52 週的第二階段(phase B)，於隨機分派前亦有為期 2 週的安慰劑導入期；共分為 3 組，分別為安慰劑組、ERTU 5 mg 組(簡稱 E5)及 ERTU 15 mg 組(簡稱 E15)；於治療期間內，連續 52 週每日早上給予一次治療(無論餐前或餐後)，主要療效結果為第一階段結束之 HbA1c 自基期的改變量。

受試者之納入條件為 ADA 指引診斷為第二型糖尿病的成年病人，且穩定使用合併 MET \geq 1500 mg/day，SITA 100 mg 治療 \geq 8 週且 7.0% \leq HbA1c \leq 10.5%。排除條件為第一型糖尿病、C-peptide $<$ 0.7 ng/mL、曾有糖尿病酮酸血症病史、篩選前 3 個月曾有心血管病史(包括心肌梗塞、不穩定型心絞痛、動脈血管重建、中風、暫時性缺血型中風、第三或第四級心衰竭^u)、收縮壓 $>$ 160 mmHg 或舒張壓 $>$ 90 mmHg、篩選前 12 週曾使用過任何類型的胰島素，或 metformin、DPP-4 抑制劑、SU 以外的抗糖尿病藥品、阻塞性尿路疾病、正在使用導尿管、eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m²、血清肌酸酐 \geq 1.3 mg/dL(男性)或 \geq 1.2 mg/dL(女性)、安慰劑導入期前之 FPG $>$ 260 mg/dL。

於第 26 週時，結果顯示安慰劑組(n=153)、E5 組(n=156)、E15 組(n=153)的

exenatide 或 liraglutide)、TZD 類藥品、SGLT-2 抑制劑、 α -glucosidase 抑制劑、glitinide 類藥品、DPP-4 抑制劑、SU 類藥品。

^u 心衰竭分級乃依照紐約心臟學會所發布指引定義。

HbA1c 分別為 7.7%、7.2%、7.2%。HbA1c LSM 改變量(95% CI)方面，相對於安慰劑，E5 的改變量為-0.7%(-0.9 至-0.5, $p<0.001$)；E15 的改變量為-0.8%(-0.9 至-0.6, $p<0.001$)。第 52 週時，各組間亦有相似的改變量差異，但並未執行統計檢定。安全性方面，於第 26 週時，安慰劑組、E5 組、E15 組發生與試驗藥品相關的不良事件比率分別為 8.5%、10.9%、14.4%，泌尿道感染發生率分別為 2.0%、2.6%、4.6%，產生低血糖症狀之比率分別為 2.6%、3.8%、0.7%，皆無統計上顯著差異，惟在男性發生生殖器真菌感染的發生率，E5 組相較於安慰劑組，達統計上顯著較高的情況(4.9% vs 0%, $P<0.05$)，女性發生生殖器真菌感染的發生率，E15 組相較於安慰劑組，亦達統計上顯著較高的情況(12.7% vs 1.9%, $P<0.05$)。在第 52 週的延長觀察期中，於生殖器真菌感染中，相較於安慰劑而言，女性的 E5 組及 E15 組皆達統計上顯著較高的發生率，男性則於 E5 組達統計上顯著較高的發生率。

上述 3 項 RCTs 之試驗設計與病人資訊如表八所示，療效與安全性結果之比較資訊如表九所示。

D. 網路性統合分析[31]

此為 1 項利用系統性文獻回顧收納 RCTs，執行貝氏網絡統合分析(Bayesian network meta-analysis)，探討 ERTU 相較於其他 SGLT-2 抑制劑、insulin 或 GLP-1 受體促效劑用於治療第二型糖尿病的結果。該研究以 PICOS 於電子資料庫及灰色文獻^v進行搜尋，依臨床使用族群不同，將所納研究分為：(1)經飲食或運動控制失敗^w後之單一藥品治療、(2)以 MET 單一治療失敗後，加上 SGLT-2 抑制劑之雙重藥品合併治療、(3)以 MET, DPP-4 抑制劑 雙重藥品合併治療失敗後，加上 SGLT-2 抑制劑之三藥合併治療。本案的目標族群為接受三藥合併治療之第二型糖尿病病人，故僅摘述此族群之研究結果。

該研究最終納入 25 篇臨床試驗，其中屬於三藥合併治療之臨床試驗有 6 篇，分別為 1 篇 ERTU、1 篇 EMPA、2 篇 DAPA、1 篇 CANA 及 1 篇 liraglutide^x，以固定模式(fixed model)進行分析。結果顯示對於經 MET, SITA 合併治療且血糖仍控制不佳者，相較於 DAPA 10 mg，ERTU 5 mg 於統計上可顯著降低 HbA1c，平均差(95% CrI)為-0.29%(-0.56 至-0.02)。而與 MET, LINA 合併治療且血糖仍控制不佳者，加入 EMPA 10 mg 作為之三藥合併治療相比，MET, SITA 合併治療加入 ERTU 5 mg 的 HbA1c 結果無統計上顯著差異。

^v 電子資料庫包含 PubMed、Embase、Cochrane Library；灰色文獻(gray literature)包含 National Institute for Health and Care Excellence、European Public Assessment Reports、Food and Drug Administration label documents。

^w 該研究所定義控制失敗為 HbA1c $\geq 7\%$ 。

^x 此處所納入的試驗中，liraglutide 與 MET 合併使用，其他 SGLT-2 抑制劑皆為與 MET, DPP-4 抑制劑 共同使用之三藥合併治療。

表八 臨床試驗之設計與病人資訊比較

臨床試驗 (作者/年代)	試驗設計	治療組別	病人條件	
			納入	排除
VERTIS SITA (Miller et al. /2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 多國多中心 • 雙盲 RCT • n=291 	安慰劑 合併 <u>E5</u> , <u>S100</u> 合併 <u>E15</u> , <u>S100</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡\geq18 歲 2. 第二型糖尿病 3. 已接受治療但血糖值控制不佳^y 	第一型糖尿病、曾有糖尿病酮酸血症病史、納入試驗前 12 週曾使用過任何類型胰島素或非篩選時所許可之降血糖藥品、活動性阻塞性尿路疾病、正在使用導尿管、eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m ² 或安慰劑導入期前之 FPG $>$ 270 mg/dL
VERTIS FACTORIAL (Pratley et al. /2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 多國多中心 • 雙盲 RCT • n=1,233 	合併 <u>MET</u> , <u>E5</u> 合併 <u>MET</u> , <u>E15</u> 合併 <u>MET</u> , <u>S100</u> 合併 <u>MET</u> , <u>E5</u> , <u>S100</u> 合併 <u>MET</u> , <u>E15</u> , <u>S100</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡\geq18 歲 2. 第二型糖尿病 3. 使用 MET\geq1500 mg/day 且\geq8 週 4. 7.5% \leq HbA1c \leq 11.0% 	第一型糖尿病、曾有糖尿病酮酸血症病史、eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m ² 、血清肌酸酐 \geq 1.3 mg/dL(男性)或 \geq 1.2 mg/dL(女性)、篩選進入試驗前 3 個月內曾發生心血管相關事件、篩選進入試驗前 12 週曾使用過非研究計畫所許可的藥品
VERTIS SITA2 (Dagogo-Jack et al. /2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 多國多中心 • 雙盲 RCT • n=464 	合併 <u>MET</u> , <u>S100</u> , 安慰劑 合併 <u>MET</u> , <u>S100</u> , <u>E5</u> 合併 <u>MET</u> , <u>S100</u> , <u>E15</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡\geq18 歲 2. 第二型糖尿病 3. 合併 <u>MET \geq 1500 mg/day</u> , <u>SITA 100 mg</u> 治療\geq8 週 4. 7.0% \leq HbA1c \leq 10.5% 	第一型糖尿病、C-peptide $<$ 0.7 ng/mL、曾有糖尿病酮酸血症病史、篩選前 3 個月曾有心血管病史、收縮壓 $>$ 160 mmHg 或舒張壓 $>$ 90 mmHg、篩選前 12 週曾使用過任何類型的胰島素，或 metformin、DPP-4 抑制劑、SU 以外的抗糖尿病藥品、阻塞性尿路疾病、正在使用導尿管、eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m ² 、血清肌酸酐 \geq 1.3 mg/dL(男性)或 \geq 1.2 mg/dL(女性)、安慰劑導入期前之 FPG $>$ 260 mg/dL

E5 : ertugliflozin 5 mg ; E15 : ertugliflozin 15 mg ; FPG : fasting plasma glucose ; MET : metformin ; S100 : sitagliptin 100 mg 。

^y此處之血糖控制不佳定義為：在飲食及運動控制 \geq 8週，且 8.0% \leq HbA1c \leq 10.5%，或使用 1 種降血糖藥品或 2 種低劑量降血糖藥品 \geq 8週，且 7.5% \leq HbA1c \leq 10.0%。
(此處低劑量定義為 \leq 50%該藥品之標示最大劑量)

表九 第 26 週療效與安全性結果之比較資訊

臨床試驗 (作者/年代)	治療組別	療效結果			安全性結果			
		HbA1c 改變量之 LSM, %(95% CI)	HbA1c<7% 占比, %	體重改變量之 LSM, Kg	藥品相關 AE, %	男性 GMI, %	女性 GMI, %	UTI, %
VERTIS SITA (Miller et al. /2018)	安慰劑	-0.4 (-0.7 至-0.2)	8.3	-0.9 (-1.7 至-0.2)	8.2	0.0	5.0	5.2
	合併 <u>E5, S100</u>	-1.6 (-1.8 至-1.4)	35.7	-2.9 (-3.6 至-2.3)	9.2	5.3	4.9	8.2
	合併 <u>E15, S100</u>	-1.7 (-1.9 至-1.5)	31.3	-3.0 (-3.7 至-2.4)	13.5	1.9	7.0	3.1
VERTIS FACTORIAL (Dagogo-Jack et al. /2018)	合併 <u>MET, E5</u>	-1.0 (-1.1 至-0.9)	26.4	-2.7 (-3.1 至-2.2)	16.8	4.7	4.9	5.2
	合併 <u>MET, E15</u>	-1.1 (-1.2 至-1.0)	31.9	-3.7 (-4.2 至-3.3)	12.1	3.7	7.0	5.6
	合併 <u>MET, S100</u>	-1.1 (-1.2 至-0.9)	32.8	-0.7 (-1.1 至-0.2)	4.9	0	1.1	3.2
	合併 <u>MET, E5, S100</u>	-1.5 (-1.6 至-1.4)	52.3	-2.5 (-3.0 至-2.1)	11.1	4.1	5.0	3.3
	合併 <u>MET, E15, S100</u>	-1.5 (-1.6 至-1.4)	49.2	-2.9 (-3.4 至-2.5)	16.0	2.4	7.6	3.7
VERTIS SITA2 (Pratley et al./ 2018)	合併 <u>MET, S100, 安慰劑</u>	-0.1 (-0.2 至-0.0)	17.0	-1.3 (-1.8 至-0.9)	8.5	0	1.9	2.0
	合併 <u>MET, S100, E5</u>	-0.8 (-0.9 至-0.6)	32.1	-3.4 (-3.8 至-2.9)	10.9	4.9	8.0	2.6
	合併 <u>MET, S100, E15</u>	-0.9 (-1.0 至-0.7)	39.9	-3.0 (-3.5 至-2.6)	14.4	3.7	12.7	4.6

AE : adverse event ; CI : confidence interval ; E5 : ertugliflozin 5 mg ; E15 : ertugliflozin 15 mg ; GMI : genital mycotic infection ; LSM : least squares mean ; MET : metformin ; S100 : sitagliptin 100 mg ; UTI : urinary tract infection 。

(五) 建議者提供之資料

建議者所提供的 3 篇文獻[20, 29, 30]，已於電子資料庫相關文獻說明，於此不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Steglujan® (ERTU 5mg/SITA 100mg) 為一 FDC 製劑。衛生福利部許可適應症為「適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病成人病人的血糖控制：使用 MET 合併 ERTU 或 SITA 未能達到適當血糖控制者；或已使用 ERTU 及 SITA 合併治療者」，而現行健保藥品給付規定限制為「SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用」。綜合考量臨床指引、許可適應症與健保給付限制，在 MET, SITA 或 MET, ERTU 雙重藥品合併治療(單方合併使用或 FDC 製劑)下未能達到適當血糖控制時，加入 SU 或 TZD 等不同機轉單方藥品之三藥合併治療，為本品併用 MET 之合適療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織

本報告僅於澳洲 PBAC 查獲 1 篇公開摘要文件(2018 年 7 月會議)。基於相對於 DAPA, SAXA, MET 及 EMPA, LINA, MET 的最小成本分析結果，PBAC 建議收載 ERTU/SITA, MET 三藥合併治療用於在 MET, DPP-4 抑制劑 或 SGLT-2 抑制劑 雙重藥品合併治療後仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病人，使用條件須符合下列之一：

- 經 MET, DPP-4 抑制劑 或 SGLT-2 抑制劑 之雙重藥品合併治療後，HbA1c 仍高於 7%。
- 當 HbA1c 不適合做為參考值時，則在使用本品作為三藥合併治療前 2 週內之血中葡萄糖測量結果中，有大於 20% 的測量值超過 10 mmol/L (180 mg/dL)。

PBAC 認為依據送審資料提供的證據，支持 ERTU/SITA 的療效與安全性不劣於相等劑量的各自單方劑型組合；以及支持 MET, ERTU, SITA 三藥合併治療之療效與安全性，不劣於 MET, DAPA, SAXA 與 MET, EMPA, LINA 三藥合併治療；並建議 ERTU, SITA、DAPA, SAXA 及 EMPA, LINA 合併治療應被視為可彼此互換(interchangeable)。

(三)相對療效與安全性

1. 相對療效

本報告所納入的 3 篇 RCTs 中，所使用的 ERTU, SITA 合併治療皆為各別單方藥品投予，與本案藥品 ERTU/SITA 之複方製劑不同。基於 PBAC 認為基於生體相等性，以各別單方藥品組合的 ERTU, SITA, MET 三藥合併治療，所獲得的臨床結果可應用於含有 ERTU/SITA 之複方製劑的治療療程，本報告將此 3 項 RCTs 作為本案藥品之相對療效與安全性參考證據。由於 VERIS SITA 試驗進行比較的治療組別與本案藥品之許可適應症不符，故僅以以下 2 項 RCTs 作為相對療效之參考。

(1) 直接比較

VERTIS FACTORIAL 試驗納入 ≥ 18 歲、使用 8 週以上的 metformin ≥ 1500 mg/day，且 $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$ 的第二型糖尿病病人。自基礎期至第 26 週的 HbA1c LSM 改變量結果顯示相對於 ERTU 5 mg，ERTU 5 mg, SITA 100 mg 合併治療的改變量為 -0.5% (-0.6 至 -0.3 , $p < 0.001$)；相對於 ERTU 15 mg 組，ERTU 15 mg, SITA 100 mg 合併治療的改變量為 -0.4% (-0.6 至 -0.3 , $p < 0.001$)；相對於 SITA 100 mg 組，ERTU 5 mg, SITA 100 mg 的改變量為 -0.4% (-0.6 至 -0.3 , $p < 0.001$)、ERTU 15 mg, SITA 100 mg 的改變量為 -0.5% (-0.6 至 -0.3 , $p < 0.001$)。於第 52 週時，各組間亦有相似的改變量差異，但並未執行統計檢定。

VERTIS SITA2 試驗納入穩定使用合併 MET ≥ 1500 mg/day, SITA 100 mg 治療 ≥ 8 週且 $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.5\%$ 的第二型糖尿病成年病人。自基礎期至第 26 週的 HbA1c LSM 改變量結果顯示相對於安慰劑，ERTU 5 mg 的改變量為 -0.7% (-0.9 至 -0.5 , $p < 0.001$)，ERTU 15 mg 的改變量為 -0.8% (-0.9 至 -0.6 , $p < 0.001$)。於第 52 週時，各組間亦有相似的改變量差異，但並未執行統計檢定。

(2) 間接比較

一項網路統合分析顯示對於經 MET, SITA 合併治療且血糖仍控制不佳者，相較於 DAPA 10 mg, ERTU 5 mg 於統計上可顯著降低 HbA1c，平均差 (95% CrI) 為 -0.29% (-0.56 至 -0.02)。而與 MET, LINA 合併治療且血糖仍控制不佳者，加入 EMPA 10 mg 作為之三藥合併治療相比，MET, SITA 合併治療加入 ERTU 5 mg 的 HbA1c 結果無統計上顯著差異。

2. 安全性

3 篇 RCTs 之整體不良事件發生率、泌尿道感染與低血糖症狀，於各組別間皆無統計上顯著差異，惟 VERTIS FACTORIAL 試驗與 VERTIS SITA2 試驗之使用 ERTU 的組別，相較於沒有使用 ERTU 的組別，其不論劑量高低或是使用期間長短，發生生殖器真菌感染皆達統計上顯著較高($p<0.05$)。

(四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 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 2019 年 6 月 27 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2019 年 6 月 27 日止查無相關資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 至 2019 年 6 月 27 日止查無相關資料。
電子資料庫	未搜尋得到相關經濟評估文獻。
建議者提供之資料	未提供。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2019 年 6 月 27 日止查無相關資料。

2. PBAC (澳洲)

澳洲的 PABC 於 2018 年七月公告一份評估報告[19]，建議將 Stiglujan 納入給付，用於治療以 metformin 合併 DPP4 抑制劑(dipeptidyl peptidase 4)或者 metformin 合併 SGLT2 抑制劑(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor)但仍控制不佳的第二型糖尿病患者，且 Stiglujan 必須與 metformin 合併使用，使用本品治療之患者必須符合下列條件之一：

- (1) 以 metformin 合併 DPP4 抑制劑或以 metformin 合併 SGLT2 抑制劑進行口服雙重藥品合併治療後，HbA1c 仍超過 7%之患者作為起始治療。
- (2) 當臨床上認為患者之 HbA1c 值不適合作為參考時，使用 metformin 合併 DPP4 抑制劑及 SGLT2 抑制劑作為三藥合併治療前 2 週內之血中葡萄糖測量結果中，有大於 20%的測量值超過 10 mmol/L (180 mg/dL)。
- (3) 已接受 PBS 核准之 metformin 合併 DPP4 抑制劑及 SGLT2 抑制劑作為三藥合併治療之患者，可以 metformin 合併本品做為持續治療藥品。

建議者以最小成本分析方法(cost-minimisation approach)進行經濟評估。假設 metformin 合併本品(ertugliflozin 5mg 或 15mg + sitagliptin 100mg)(以下簡稱為 MF+ERTU+SITA)之療效與安全性皆不劣於被比較品，被比較品有二，其一為 metformin 合併 dapagliflozin(10mg) 及 saxagliptin(5mg)(以下簡稱為 MF+DAPA+SAXA)，其二為 metformin 合併 empagliflozin(10mg 或 25mg)及 linagliptin(5mg)(以下簡稱為 MF+EMPA+LINA)。建議者並假設 ERTU+SITA 與 DAPA+SAXA 及 EMPA+LINA 具相等有效劑量(equi-effective doses)，且本品之效果與單方 ertugliflozin 合併單方 sitagliptin 相等，PBAC 亦同意前述假設，並認為建議者提出之最小成本分析法無重大問題。建議者認為 MF+ERTU+SITA 被納入第二型糖尿病三藥合併治療給付清單後，將部份取代被比較品之市場。建議者提出之經濟評估結果顯示，未來第六年，病人數將少於 1,000 萬人且 PBS 之淨成本(net cost)將低於澳幣 1,000 萬元。PBAC 認為建議者估算之市場取代率及費用雖然具有不確定性，但預期整體財務影響不大。

3. NICE (英國)

至 2019 年 6 月 27 日止查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2019 年 6 月 27 日止查無相關資料。

5. 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)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：第二型糖尿病病人。
Intervention	<u>Metformin+ertugliflozin+sitagliptin</u> 治療。
Comparator	無設限。
Outcome	無設限。
Study design	Cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, cost-minimization, economic evaluation

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 9 月 14 日，以 (type 2 diabetes 等) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

於 Pubmed 及 Embase 資料庫各搜尋到一篇文獻，經標題與內容判斷，不符搜尋條件。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

未提供。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

參考行政院衛生福利部衛生統計處公告之 106 年全民健康保險醫療統計資料[7]，該年度糖尿病之全民健保就診人數約 203 萬人，就診率為每十萬人口 8,607 人，男性就診率為每十萬人口 8,894 人，女性則為每十萬人口 8,324 人，且就診率隨年齡增加而上升，平均每名糖尿病患者健保醫療費用為 11,204 點/年。第二型糖尿病患者於西醫門診(不含急診)部分之醫療費用共計約 190 億點，於西醫門診(不含急診)前十大醫療費用疾病排名第二位，占 5.2%。糖尿病為民國 106 年度國人第五大死因，每十萬人口 41.8 人死於糖尿病[32]。根據研究，接受降血糖藥品治療的糖尿病患者人數在 2002 年約 81 萬人，至 2012 年增加為 156 萬人，每年成長率約 6.76%[33]。另有一篇研究顯示，每個糖尿病人的整體醫療花費(包含降血糖藥品費用、住院費用及醫療人員看診費用)約為非糖尿病人的 2.8 倍[34]。

(二) 核價參考品之建議

查詢 WHO ATC/DDD Index 2019[8]編碼，本品為 A10BD24，屬於「A10B：Blood glucose lowering drugs, excl. insulins」中的「A10BD：combinations of oral blood glucose lowering drugs」，就藥品作用機轉而言，本品為 dipeptidyl peptidase-4 抑制劑與 sodium-glucose cotransporter-2 抑制劑組合之複方藥品。

考量全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬定會議藥品部分(以下簡稱藥品共擬會議)第 34 次(2018 年 10 月)會議，增訂 empagliflozin/linagliptin 之複方製劑藥品給付規定，附帶建議未來如有同類藥品納入收載，其支付價格應不超過 empagliflozin/linagliptin 複方製劑藥品之支付價格，故建議核價參考品為 empagliflozin/linagliptin 複方製劑藥品。

(三) 財務影響

建議者提出之財務影響評估結果中，預估未來第一年使用本品人數約 21,000 人，第五年約 91,000 人，且本品將與已納入全民健保之 DPP4 抑制劑合併 SGLT2 抑制劑複方藥 Glyxambi 競爭市場，預期將不增加健保支出，故無財務影響。

建議者之假設及推算過程如下：

1. 臨床地位：建議者假設本品將取代同為 DPP4 抑制劑合併 SGLT2 抑制劑複方藥物 Glyxambi 之部分市場。
2. 目標族群估算：建議者依據衛生福利部統計處之全民健康保險醫療統計年報，以 2012-2017 年超過 19 歲之糖尿病人數估算未來五年(2020-2024 年)糖尿病成年患者人數，並參考文獻資料，假設台灣第二型糖尿病人數約佔所有糖尿病患者之 99%，再諮詢臨床專家，假設約 90% 的患者使用口服降血糖藥物，以此估算使用口服降血糖藥物之病人數。建議者並根據 2014-2018 年市調資料中不同類別口服糖尿病藥物之年度銷售額，估算 DPP4 抑制劑以及 SGLT2 抑制劑佔整個口服糖尿病銷售額之比例，估算未來五年前述兩類藥品年度銷售額所佔比例作為該類藥品之市占率，估算未來五年處方 DPP4 抑制劑或 SGLT2 抑制劑之病人數，並參考藥物給付項目及支付標準共同擬定會議部分第 34 次會議之會議紀錄內容，假設前述患者中約 32% 未能有效控制血糖，同時參考 Glyxambi 之醫療科技評估報告，假設 Glyxambi 納入健保後，市占率為 10-30%，則第一年約 4.2 萬人，第五年約 18.1 萬人處方 Glyxambi。
3. 使用本品人數：建議者假設本品納入健保後將取代 Glyxambi 一半的市場。則第一年處方本品人數約 2.1 萬人，第五年約 9.1 萬人。
4. 被取代藥品費用：建議者參考仿單假設每人每日處方 1 顆 Glyxambi，一年

處方 365 顆，則每人每年藥費 12,812 元，第一年藥費約 5.38 億元，第五年藥費約 23.2 億元。

5. 本品年度藥費：建議者參考仿單假設每人每日處方 1 顆本品，一年處方 365 顆，依建議者建議之價格，第一年藥費約 5.38 億元，第五年藥費約 23.2 億元。
6. 財務影響：由於本品年度藥費與被取代品相同，故無財務影響。
7. 敏感度分析：建議者針對本品之市占率進行敏感度分析，分別調高或調低未來五年本品市占率為 55% 或 45%，亦無財務影響。建議者另假設未來若 Qtern 亦納入健保後，由於本品之建議健保給付價格並未高於其他 DPP4 抑制劑合併 SGLT2 抑制劑 複方藥品，故亦無財務影響。

本報告針對建議者前述之假設及估算結果評論如下：

1. 臨床地位：建議者建議健保給付之適應症內容為「適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病成人病人的血糖控制：使用 metformin 合併 ertugliflozin 或 sitagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已在服用 ertugliflozin 及 sitagliptin 合併治療者」。建議者預期本品將取代現有已收載含 empagliflozin 及 linagliptin 之複方藥物 Glyxambi，唯其與建議者建議之適應症內容適用族群並不符合。考量藥品共同擬定會議第 34 次會議對於與本品同類複方製劑藥品之給付規定，本報告以健保給付觀點進行評估時，由於「已在服用 ertugliflozin 及 sitagliptin 合併治療者」不符合目前之健保藥品給付規定，故僅考量本品可能取代「使用 metformin 合併 ertugliflozin 或 sitagliptin 未能達到適當血糖控制者」之情況，暫不考慮同藥理機轉藥品互相轉換之情境。
2. 目標族群之估算：建議者參考公開統計資料及臨床專家意見估算第二型糖尿病且處方口服降血糖藥物成人患者數，並參考市調資料中不同藥理機轉口服糖尿病藥物之銷售額以估算各類別藥物之市占率，唯建議者未考慮不同藥品單價不同，以銷售額作為市占率時，高單價藥品之市占率(如 DPP4 抑制劑)可能高估，進而造成該類藥品用藥人數之高估。此外，建議者未考量其建議健保給付之適應症內容，而是納入所有處方 metformin 合併 DPP4 抑制劑、metformin 合併 SGLT2 抑制劑 之患者，亦納入處方單方 DPP4 抑制劑及單方 SGLT2 抑制劑之患者作為目標族群，亦使得目標族群有高估的可能性。本報告以 2016-2018 年健保資料庫第二型糖尿病患者於該年度最後一次糖尿病藥品處方紀錄，分析處方 metformin 合併 sitagliptin 進行雙重藥物治療之患者人數，由於單方 ertugliflozin 至 2019 年 7 月 1 日方才開始給付，故至本報告撰寫日為止，尚無足夠資料可供分析處方人數，故此部分改以處方 metformin 合併 SGLT2 抑制劑進行雙重藥物治療之患者數，分別推估未來五年處方 metformin 合併 sitagliptin 以及 metformin 合併 SGLT2 抑制劑 進行雙重藥物治療患者人數。基於 ertugliflozin 之申報資訊不足，難以判斷該藥成

分藥品納入健保給付後之市占率，考慮到目前健保給付之 SGLT2 抑制劑共計四種(含 ertugliflozin)，故本報告暫時假設未來五年，處方 metformin 合併 SGLT2 抑制劑患者中，ertugliflozin 所占比例為將由 10%逐年增加為 25%(第五年將與其他同機轉藥品均分市場)，同時參考建議者之假設，處方 metformin 合併 DPP4 抑制劑或 metformin 合併 SGLT2 抑制劑患者，約 32% 未能有效控制血糖，則目標族群人數在第一年約 2.7 萬人，第五年約 4.3 萬人。

3. 使用本品人數：建議者假設本品納入健保後，將與 Glyxambi 均分市場，由於其未考量建議健保給付之適應症內容，故其假設之市占率可能不適用於建議健保給付適應症內容之目標族群。由於影響市占率之因子眾多，除臨床考量外，亦可能與建議者之市場策略等其他因素有關，具不確定性，故本報告暫時參考與本品具同機轉藥品 Glyxambi(市占率 30%-50%)及 Qtern(市占率 20%)之醫藥科技評估報告之市占率[4, 35]，由於 Glyxambi 已於 2019 年 1 月給付，Qtern 則於 2019 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬定會議藥品部分第 37 次會議同意給付，參考較晚同意給付藥品(Qtern)之市占率，假設本品納入健保後，未來五年市占率皆為 20%，唯此數據具不確定性，故後續將針對市占率進行敏感度分析。故第一年轉換本品之用藥人數約 5,300 人，第五年約 8,700 人。
4. 被取代品年度藥費：建議者假設被取代品為與本品具相同機轉之藥品 Glyxambi，未考慮建議健保給付之適應症內容。本報告分析 2018 年健保資料庫中，第二型糖尿病患者於該年度最後一次處方糖尿病藥物之申報紀錄，發現處方 metformin 合併 sitagliptin 進行三重口服藥物治療之患者，在排除不符合健保給付規定之用藥組合後，第三種口服藥品主要為 sulfonylureas(以下簡稱 SU)、thiazolidinediones(以下簡稱 TZD)、alpha glucosidase inhibitors(以下簡稱 alpha)及促胰島素分泌劑(repaglinide、nateglinide、mitiglinide)(以下簡稱 glinide)四類，分別占口服三重藥物治療之 85%、6%、5%及 4%；而處方 metformin 合併 DPP4 抑制劑進行三重口服藥物治療之患者，在排除不符合健保給付規定之用藥組合後，第三種口服藥品主要為 SU、TZD、alpha 及 glinide 四類，分別占口服三重藥物治療之 83%、9%、5%、3%。由於無法得知原情境下，被取代治療組合之組成比例，故本報告依原情境下口服三重藥物治療之比例估算被取代品藥費，並以 2018 年糖尿病患者申報之口服藥物資料、ertugliflozin 健保支付價，同時考慮複方藥物(如 metformin 合併 SU)之申報比例後，估算原情境下，使用三重口服藥物組合患者每人每日加權平均藥費，則被取代藥品年度藥費在第一年約 6,600 萬元，第五年約 1.09 億元。
5. 本品年度藥費：處方 metformin 合併本品之患者，每人每日加權平均藥費約 39.1 元，則本品年度藥費在第一年約 7,600 萬元，第五年約 1.24 億元。
6. 財務影響：第一年約 1,000 萬元，第五年約 1,500 萬元。
7. 敏感度分析：針對本品市占率之不確定性，進行以下兩項敏感度分析：

- A. 市占率調降為 10%：財務影響第一年約 510 萬元，第五年約 760 萬元；
 - B. 市占率調升為 30%：財務影響第一年約 1,500 萬元，第五年約 2,300 萬元。
8. 情境分析：若同機轉藥品間可互相轉換使用，則本品納入健保後，可能與 Glyxambi 或其他已給付之同類藥品互相競爭市場，由於每人年度藥費相等，故應無財務影響。

七、經濟評估結論

1. 於 CADTH、NICE 及 SMC 網頁未查獲與本案相關之醫療科技評估報告，僅於 PBAC 網頁同意給付本品用於治療以 metformin 合併 DPP4 抑制劑 (dipeptidyl peptidase 4) 或者 metformin 合併 SGLT2 抑制劑 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) 但仍控制不佳的第二型糖尿病患者，且本品必須與 metformin 合併使用，另限制患者條件。
2. 建議者未考慮其建議健保給付之適應症內容，而是以同機轉複方藥品 Glyxambi 作為被取代品；雖然建議者以市場銷售金額取代市占率估算目標族群人數，可能造成人數高估，但由於本品年度藥費與被取代品相同，故無財務影響。
3. 本報告考量建議者建議之健保給付適應症內容，並假設目前處方 metformin 合併 sitagliptin 或 metformin 合併 ertugliflozin 進行雙重藥物治療且血糖控制不佳之患者，可能轉換使用本品。則財務影響在第一年約 1,000 萬元，第五年約 1,500 萬元。經敏感度分析調整市占率後，財務影響在第一年約 510 萬元至 1500 萬元，第五年約 760 萬元至 2,300 萬元。情境分析部分，若同機轉藥品間可互相轉換使用，本品可能與 Glyxambi 或已納入給付之同類藥品互相競爭市場，則在此情境下，應無財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經 2019 年 11 月的健保署藥品專家諮詢會議後，依據與會專家意見，本品與健保已給付之 Glyxambi 及 Qterm 兩藥品同為 SGLT-2 抑制劑合併 DPP-4 抑制劑複方藥品，未來本品可能與前述兩藥品互相競爭市場。由於依本品初核價格計算之每日藥費與 Qterm 相同，且略低於 Glyxambi，因此應不致增加健保財務負擔。

參考資料

1. Diabetes. World Health Organization (WHO).
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Published 2019.
Accessed 15 July, 2019.
2. 107 年國人死因統計結果. 衛生福利部-統計處.
<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>. Published 2019. Accessed 15 July, 2019.
3. 國民營養健康狀況變遷調查(102-105 年). In: 衛生福利部國民健康署; 2019.
4. 財團法人醫藥品查驗中心. 控糖穩膜衣錠 5 毫克/10 毫克(Qtern 5mg/10mg Film-Coated Tablets). <http://www.cde.org.tw/HTA/documents>. Published 2019. Accessed Sep. 14th, 2019.
5. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. American Diabetes Association (ADA).
https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90. Published 2019. Accessed 15 July, 2019.
6. 2018 糖尿病臨床照護指引. 中華民國糖尿病學會.
<http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/>. Accessed 15 July, 2019.
7. 衛生福利部統計處. 106 年全民健康保險醫療統計年報.
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-4267-113.html>. Accessed 9, 2019.
8. Methodology WHOCCfDS. ATC/DDD Index 2019. .
https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed Sep 14th, 2019.
9. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?menu=18&menu_id=703.
Accessed 10 July, 2019.
10. CADTH Evidence Driven. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <https://cadth.ca/>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
11. ertugliflozin and metformin. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH. <https://cadth.ca/ertugliflozin-and-metformin>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
12. ertugliflozin. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH. <https://cadth.ca/ertugliflozin>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
13. semaglutide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH. <https://cadth.ca/semaglutide>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
14. Cardiovascular Outcomes with Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors: A

- review of the Clinical Evidence. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH.
<https://cadth.ca/cardiovascular-outcomes-sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-review-clinical-evidence>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
15. Cardiovascular Outcome Trials for Type 2 Diabetes. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH.
<https://cadth.ca/dv/ieht/cardiovascular-outcome-trials-type-2-diabetes>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
 16. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Department of Health, Australian Government.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
 17. ERTUGLIFLOZIN, Tablet containing 5 mg ertugliflozin, Tablet containing 15 mg ertugliflozin, Steglatro® ; ERTUGLIFLOZIN with METFORMIN, Tablet containing 2.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride, Tablet containing 2.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride, Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride, Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride, Segluromet® . In; 2018.
 18. ERTUGLIFLOZIN Tablet containing 15 mg ertugliflozin, Steglatro® ; ERTUGLIFLOZIN with METFORMIN Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride, Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride, Segluromet® . In; 2018.
 19. Ertugliflozin with sitagliptin: Tablet containing 5 mg ertugliflozin with 100 mg sitagliptin (as phosphate monohydrate); Tablet containing 15 mg ertugliflozin with 100 mg sitagliptin (as phosphate monohydrate); 2. Ertugliflozin: Ertugliflozin tablet 5 mg; Ertugliflozin tablet 15 mg; 3. Ertugliflozin + metformin: Tablet containing 2.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride; Tablet containing 2.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride; Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 500 mg metformin hydrochloride; Tablet containing 7.5 mg ertugliflozin with 1 g metformin hydrochloride; 4. Sitagliptin: Sitagliptin tablet 25 mg (as phosphate monohydrate); Sitagliptin tablet 50 mg (as phosphate monohydrate); Sitagliptin tablet 100 mg (as phosphate monohydrate); 5. Sitagliptin + metformin: Tablet containing 50 mg sitagliptin (as phosphate monohydrate) with 500 mg metformin hydrochloride; Tablet containing 50 mg sitagliptin (as phosphate monohydrate) with 850 mg metformin hydrochloride; Tablet (modified release) containing 50 mg sitagliptin (as phosphate monohydrate)

- with 1000 mg metformin hydrochloride; Tablet (modified release) containing 100 mg sitagliptin (as phosphate monohydrate) with 1000 mg metformin hydrochloride; 1. Stenglujan® , 2. Steglatro® , 3. Segluromet® , 4. Januvia® ; 5. Janumet® , Janumet XR® . In; 2018.
20. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(3): 530-540.
 21. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2015; 38(11): 2009-2017.
 22. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes care* 2017; 40(2): 201-209.
 23. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes care* 2014; 37(3): 740-750.
 24. Matthaehi S, Catrinoiu D, Celinski A, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2015; 38(11): 2018-2024.
 25. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017; 19(2): 266-274.
 26. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
 27. Ertugliflozin with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treating type 2 diabetes. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta583>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
 28. Scottish Medicines Consortium Home. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Published 2019. Accessed 17 July, 2019.
 29. Miller S, Krumins T, Zhou H, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related*

- disorders* 2018; 9(1): 253-268.
30. Pratley RE, Eldor R, Raji A, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20(5): 1111-1120.
 31. McNeill AM, Davies G, Kruger E, et al. Ertugliflozin Compared to Other Anti-hyperglycemic Agents as Monotherapy and Add-on Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2019; 10(2): 473-491.
 32. 衛生福利部統計處. 106 年死因統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-3960-42867-113.html>. Accessed Sep 14th, 2019.
 33. Yu NC, Chen IC. A decade of diabetes care in Taiwan. *Diabetes research and clinical practice* 2014; 106 Suppl 2: S305-308.
 34. Cheng JS, Tsai WC, Lin CL, et al. Trend and factors associated with healthcare use and costs in type 2 diabetes mellitus: a decade experience of a universal health insurance program. *Medical care* 2015; 53(2): 116-124.
 35. 財團法人醫藥品查驗中心. Glyxambi Film Coated Tablets 25/5mg 及 10/5mg. <http://www.cde.org.tw/HTA/documents>. Published 2018. Accessed Sep. 14th, 2019.

附錄

附錄一 糖尿病用藥之健保給付規定

5.1.糖尿病用藥 Drugs used in diabetes

1.藥品種類(105/5/1)

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

2.使用條件：(105/5/1)

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

備註：本規定生效前已使用超過四種口服降血糖藥物成分之病人，得繼續使用原藥物至醫師更新其處方內容。

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

限用於非胰島素依賴型糖尿病之治療。

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

5.1.3.GLP-1 受體促效劑(105/8/1、107/4/1、108/7/1)

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

- 1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
- 2.本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。

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

- 1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
- 2.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。
- 3.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

5.1.3.3.含 lixisenatide 及 insulin glargine 之複方製劑(如 Soliqua)(108/7/1)

- 1.限用於第二型糖尿病成人病人，當患者已接受 lixisenatide 或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物併用。
- 2.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

5.1.4.(刪除)(100/8/1、107/10/1)

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 JardianceDuo)(107/3/1)每日最多處方 2 粒。
- 3.Dapagliflozin 及 metformin 複方(如 XigduoXR)(107/3/1)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)

- 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，糖化血色素值(HbA1c)仍未低於 8.5%者。

附錄二 PBAC 所納入試驗於第 24 或 26 週 HbA1c 改變量之間接比較結果[19]

Trial	Arm	Change from baseline in HbA _{1c} LSM (SD)			LSM difference (95% CI)
		[ERTU]+SITA+MF	[PBO]+DPP4+MF	[SGLT2]+DPP4+MF	
P006	ERTU 5 mg	N = 156 -0.78 (0.83)	N = 153 -0.09 (0.85)	-	-0.69 (-0.88, -0.50)
	ERTU 15 mg	N = 153 -0.86 (0.85)	N = 153 -0.09 (0.85)	-	-0.77 (-0.96, -0.58)
Pooled: ertugliflozin					WMD = -0.73 (-0.86, -0.60)
				[DAPA]+SAXA+MF	
Mathieu 2015	-	-	N = 158 -0.10 (0.81)	N = 158 -0.82 (0.87)	-0.72 (-0.91, -0.53)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg) vs. Mathieu 2015 (95% CI)					WMD = 0.03 (-0.24, 0.30)
Indirect WMD, P006 (ERTU 15 mg) vs. Mathieu 2015 (95% CI)					WMD = -0.05 (-0.32, 0.22)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg + 15 mg) vs. Mathieu 2015 (95% CI)					WMD = -0.01 (-0.24, 0.22)
				[EMPA]+LINA+MF	
Softeland 2017	EMPA 10 mg	-	N = 108 0.14 (0.84)	N = 100 -0.65 (0.80)	-0.79 (-1.02, -0.55)
	EMPA 25 mg	-		N = 100 -0.56 (0.80)	-0.70 (-0.93, -0.46)
Pooled: empagliflozin					WMD = -0.74 (-0.91, -0.58)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg) vs. Softeland 2017 (EMPA 10 mg) (95% CI)					WMD = 0.10 (-0.20, 0.40)
Indirect WMD, P006 (ERTU 15 mg) vs. Softeland 2017 (EMPA 10 mg) (95% CI)					WMD = -0.07 (-0.37, 0.23)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg) vs. Softeland 2017 (EMPA 25 mg) (95% CI)					WMD = 0.01 (-0.29, 0.31)
Indirect WMD, P006 (ERTU 15 mg) vs. Softeland 2017 (EMPA 25 mg) (95% CI)					WMD = 0.02 (-0.28, 0.32)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg + 15 mg) vs. Softeland 2017 (EMPA 10 mg + 25 mg) (95% CI)					WMD = 0.05 (-0.20, 0.30)
				[DAPA]+SITA+MF	
Jabbour 2014	-	-	N = 113 0.00 (0.81)	N = 113 -0.40 (0.81)	-0.40 (-0.61, -0.19)
Meta-analysis: Mathieu 2015, Softeland 2017 and Jabbour 2014 I ² = 59%; p = 0.06					WMD = -0.65 (-0.82, -0.48)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg) vs. meta-analysis (95% CI)					WMD = -0.04 (-0.29, 0.21)
Indirect WMD, P006 (ERTU 15 mg) vs. meta-analysis (95% CI)					WMD = -0.12 (-0.37, 0.13)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg + 15 mg) vs. meta-analysis (95% CI)					WMD = -0.08 (-0.29, 0.13)
			[PBO]+SGLT2+MF	[SAXA]+DAPA+MF	
Matthaei 2015	-	-	N = 149 -0.16 (0.75)	N = 139 -0.51 (0.72)	-0.35 (-0.52, -0.18)
				[LINA]+EMPA+MF	
Tinahones 2016	EMPA 10 mg	-	N = 110 -0.21 (0.73)	N = 111 -0.53 (0.74)	-0.32 (-0.51, -0.13)
	EMPA 25 mg	-	N = 98 -0.10 (0.69)	N = 98 -0.58 (0.69)	-0.48 (-0.67, 0.29)
Meta-analysis: Matthaei 2015 and Tinahones 2016 I ² = 0%; p = 0.47					WMD = -0.38 (-0.49, -0.27)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg) vs. meta-analysis (95% CI)					WMD = -0.31 (-0.53, -0.09)
Indirect WMD, P006 (ERTU 15 mg) vs. meta-analysis (95% CI)					WMD = -0.39 (-0.61, -0.17)
Indirect WMD, P006 (ERTU 5 mg + 15 mg) vs. meta-analysis (95% CI)					WMD = -0.35 (-0.52, -0.18)

CI : confidence interval ; DAPA : dapagliflozin ; DPP4 : dipeptidyl peptidase-4 ; EMPA : empagliflozin ; ERTU : ertugliflozin ; HbA_{1c} : glycated haemoglobin ; LINA : linagliptin ; LSM : least square mean ; MF : metformin ; PBO : placebo ; SAXA : saxagliptin ; SD : standard deviation ; SGLT2 : sodium-glucose co-transporter-2 ; SITA : sitagliptin ; vs. : versus ; WMD : weighted mean difference ; 粗體 : WMD met the non-inferiority margin proposed by the submission (upper bound 95% CI : ≤ 0.4%) 。

附錄三 PBAC 所納試驗於第 24 或 26 週之安全性結果摘要[19]

	Primary analysis								Supportive analysis					
	[SGLT2] or [PBO] + DPP4 + MF								[DPP4] or [PBO] + SGLT2 + MF					
	P006			Mathieu 2015		Softeland 2017			Matthaei 2015		Tinahones 2016			
	ERTU 5 mg	ERTU 15 mg	PBO	DAPA	PBO	EMPA 10 mg	EMPA 25 mg	PBO	SAXA	PBO	LINA + EMPA 10 mg	PBO + EMPA 10 mg	LINA + EMPA 25 mg	PBO + EMPA 25 mg
N	156	153	153	160	160	112	110	110	153	162	126	128	112	112
Any AE	65 (42%)	67 (44%)	74 (48%)	90 (56%)	94 (59%)	62 (55%)	57 (52%)	75 (68%)	73 (48%)	70 (43%)	61 (48%)	71 (56%)	59 (53%)	66 (59%)
SAE	7 (5%)	3 (2%)	4 (3%)	5 (3%)	3 (2%)	5 (5%)	4 (4%)	10 (9%)	5 (3%)	5 (3%)	4 (3%)	5 (4%)	3 (3%)	4 (4%)
Withdrawal	5 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	8 (5%)	2 (1%)	2 (2%)	0	2 (2%)	1 (1%)	3 (2%)	4 (3%)	3 (2%)	3 (3%)	3 (3%)
Death	0	0	0	NR	NR	0	0	0	NR	NR	0	0	0	0
Hypo event	7 (4%)	3 (2%)	5 (3%)	2 (1%)	0	0	3 (3%)	1 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	0	0	0	3 (3%)
UTI	4 (3%)	7 (5%)	3 (2%)	8 (5%)	10 (6%)	8 (7%)	4 (4%)	7 (6%)	8 (5%)	6 (4%)	12 (10%)	10 (8%)	15 (13%)	9 (8%)
Genital infection	10 (6%)	12 (8%)	1 (1%)	8 (5%)	1 (1%)	2 (2%)	5 (5%)	2 (2%)	0	4 (3%)	3 (2%)	4 (3%)	3 (3%)	9 (8%)

AE : adverse event ; DAPA : dapagliflozin ; EMPA : empagliflozin ; ERTU : ertugliflozin ; HbA1c : glycated haemoglobin ; Hypo event : hypoglycemic event ; LINA : linagliptin ; MF : metformin ; PBO : placebo ; SAXA : saxagliptin ; SAE : severe adverse event ; SGLT2 : sodium-glucose co-transporter-2 ; SITA : sitagliptin ; UTI : urinal tract infection .

附錄四 電子資料庫之相對療效搜尋策略

項目	關鍵字與布林邏輯	結果筆數
Pubmed (搜尋日期：2019 年 7 月 17)		
於 all fields 中進行檢所		
1#	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR (Diabetes)	676,411
2#	(ertugliflozin) AND (sitagliptin)	18
3#	1# AND 2#	17
4#	3# ((Randomized) OR (systemic review) OR (meta analysis))	8
Embase (搜尋日期：2019 年 7 月 17)		
於 title or abstract 中進行檢所		
1#	diabetes mellitus	258,709
2#	(ertugliflozin) AND (sitagliptin)	40
3#	1# AND 2#	27
4#	3# ((Randomized) OR (systemic review) OR (meta analysis))	17
Cochrane Library (搜尋日期：2019 年 7 月 17)		
於 title abstract keyword 中進行檢所		
1#	diabetes mellitus	177
2#	(ertugliflozin) AND (sitagliptin)	34
3#	1# AND 2#	31
4#	3# ((Randomized) OR (systemic review) OR (meta analysis))	26

附錄五 經濟評估文獻搜尋紀錄

#	關鍵字	篇數	篩選後 篇數
Pubmed (搜尋日期 2019.9.14)			
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetes"[All Fields]	169,876	
2	"metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]	20,344	
3	"5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-hydroxymethyl-6,8-dioxabicyclo(3.2.1)octane-2,3,4-triol"[Supplementary Concept] OR "5-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-1-hydroxymethyl-6,8-dioxabicyclo(3.2.1)octane-2,3,4-triol"[All Fields] OR "ertugliflozin"[All Fields]	86	
4	"sitagliptin phosphate"[MeSH Terms] OR ("sitagliptin"[All Fields] AND "phosphate"[All Fields]) OR "sitagliptin phosphate"[All Fields] OR "sitagliptin"[All Fields]	2,292	
5	steglujan[All Fields]	4	
6	"economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]	898,195	
7	#1 AND ((#2 AND #3 AND #4) OR #5) AND #6	1	
Embase (搜尋日期 2019.9.14)			
1	'type 2 diabetes'/exp OR 'type 2 diabetes' OR (type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes))	405,007	
2	'metformin'	62,034	
3	'Ertugliflozin'	323	
4	'Sitagliptin'	8,122	
5	'Steglujan'	8	
6	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	222,198	
7	#1 AND ((#2 AND #3 AND #4) OR #5) AND #6	1	
Cochrane Library (搜尋日期 2019.9.16)			
1	type 2 diabetes Limited to 'economics'	12	
2	Metformin limited to 'economics'	9	
3	Ertugliflozin limited to 'economics'	0	