

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：能適糖膜衣錠 12.5 毫克/500 毫克、12.5 毫克/1000 毫克(NESINA MET Tablets 12.5mg/500mg、12.5mg/1000mg)

學名：Alogliptin benzoate / Metformin HCL

事由：衛生福利部中央健康保險署於民國 105 年 4 月 13 日函請財團法人醫藥品查驗中心就台灣武田藥品工業股份有限公司能適糖膜衣錠 (Nesina Met[®] Tablets) 12.5mg/500mg 及 12.5mg/1000mg 等 2 品項納入全民健康保險給付之申請，協助辦理醫療科技評估作業，以供健保署研議後續事宜。

完成時間：民國 105 年 6 月 1 日

評估結論

1. 本案申請藥品 Alogliptin/metformin 的 ATC 分類碼為 A10BD13，綜合考量我國主管機關許可適應症、健保署給付規定及本品之臨床治療地位，本報告認為合併使用 alogliptin, metformin 個別成分單方藥品可作為「已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者」之療效參考品；此外，其他同為 metformin 合併 DPP-4 抑制劑之固定劑量複方藥品，具類似許可適應症且收載於健保用藥清單者，包括 metformin/sitagliptin、metformin/vildagliptin、metformin/saxagliptin、metformin/linagliptin 等 4 種成分藥品，或可作為「單獨使用 metformin 但血糖控制不佳者」之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) 加拿大 CADTH 於 2015 年 1 月 15 日公告的評估報告，不建議收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方做為第二型糖尿病之治療用藥。
- (2) 澳洲 PBAC 於 2013 年 11 月公告的評估報告，基於最小成本分析的結果，建議收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方做為已使用 metformin 治療但 HbA1c 仍大於 7% 者之第二型糖尿病治療用藥。
- (3) 蘇格蘭 SMC 於 2014 年 10 月公告之評估報告，建議在限定的條件下收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方作為年齡 18 歲以上第二型糖尿病人之治療用藥，配合飲食與運動，用於下列適應症：

- 已使用 metformin 最大耐受劑量單獨治療仍無法提供適當的血糖控制，或已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者。
- 與 pioglitazone 併用於已使用 pioglitazone 和 metformin 最大耐受劑量治療，仍無法提供適當的血糖控制者。
- 與 insulin 併用於已使用 insulin 穩定劑量和 metformin 治療，仍無法提供適當的血糖控制者。

限用於使用 metformin 單獨治療不適合併用 sulfonylurea 者，且使用 alogliptin/metformin 固定劑量複方為合適的治療選擇時。此外，委員會也考量到

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

固定劑量複方的使用可能可以在不增加額外費用的情況下減少病人的藥丸負擔 (pill burden)。

3. 相對療效與安全性

- (1) 針對本案申請藥品之治療目標病人群於「已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者」，建議者提供 2 項藥物動力學研究證明 alogliptin/metformin 固定劑量複方與合併使用 alogliptin，metformin 個別成分單方藥品之生體相等性。
- (2) Mearns 等人於 2015 年 4 月發表之網絡統合分析 (network meta-analyses)，研究目的在於針對單獨使用 metformin 治療但血糖控制不佳的第二型糖尿病人，比較在併用 metformin 的治療下，各種降血糖藥品的相對療效與安全性。結果顯示，25 種治療組別在併用 metformin 治療下 HbA1c 的改變量，併用 metformin 的治療下，alogliptin 組相較於其他種 DPP-4 抑制劑 (包括 linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin)，在 HbA1c 改變量、體重改變量、發生低血糖以及發生泌尿道感染的風險，皆未有統計上顯著差異。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

5. 財務影響：

建議者預估若本品納入健保給付後，五年內約有 3,300 人~19,000 人使用本品，年度藥費將介於 2,900 萬至 1.7 億，由於本品可能取代部分現有的治療藥品，因此預估給付後 1~5 年將減少 120 萬~670 萬健保財務支出。

本報告根據資料觀察結果認為，目前 DPP-4 抑制劑使用人數仍在成長，同類別的新成分藥品給付後也不斷瓜分現有之藥品市場。本品若納入健保給付後可以取代同類藥品，目前對於健保的財務影響主要為與其他取代藥品之價格差異。由於同類別藥物間價格差異不大，真正對於健保的財務影響還是在於整體 DPP-4 抑制劑總費成長幅度及是否有新類型藥品被納入給付，因此其財務預估仍具有高度不確定性。

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

本案申請藥品能適糖膜衣錠 (Nesina Met[®] Tablets) 12.5mg/500mg 及 12.5mg/1000mg 等 2 品項為 alogliptin 與 metformin 的固定劑量複方劑型，屬已收載成分複方新藥。此兩種規格劑量的 Nesina Met[®] 已於 2016 年 2 月 16 日取得衛生福利部食品藥物管理署所核發之藥品輸入許可證，其核准之適應症為「配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病成人患者的血糖控制：1) 已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者。2) 單獨使用 metformin (最高每日 2000 mg) 或 alogliptin，但血糖控制不佳者」。今台灣武田藥品工業股份有限公司首次提出 Nesina Met[®] 12.5mg/500mg 及 12.5mg/1000mg 共 2 種品項納入全民健康保險給付之申請，建議給付範圍與上市許可適應症相同。

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

能適糖膜衣錠 (Nesina Met[®] Tablets) 12.5mg/500mg 及 12.5mg/1000mg 等 2 品項之有效成分為 alogliptin 與 metformin 的固定劑量複方劑型，結合兩種作用機轉不同的降血糖藥物，可改善第二型糖尿病患者的血糖控制。Alogliptin 為 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 抑制劑，可減緩腸泌素如類升糖素胜肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 失去活性，提高其血液濃度，因此可降低第二型糖尿病患者空腹和餐後的血糖濃度，且降幅與血糖濃度有關。Metformin 為雙胍類藥物，可降低肝臟的葡萄糖製造量、減少小腸對葡萄糖的吸收，透過增加周邊組織對葡萄糖的吸收和利用，進而改善胰島素敏感性，降低基礎和餐後血漿葡萄糖濃度[1]。本品於 2016 年 2 月 16 日經主管機關許可之適應症為「配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病成人患者的血糖控制：1) 已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者。2) 單獨使用 metformin (最高每日 2000 mg) 或 alogliptin，但血糖控制不佳者」[2]。

Alogliptin/metformin 的 ATC 分類碼為 A10BD13，屬 alimentary tract and metabolism/ drugs used in diabetes/ blood glucose lowering drugs, excl. insulins/ combinations of oral blood glucose lowering drugs 類別[3]，除本案藥品外，ATC 分類同屬 A10BD 者尚有其他 20 種成分，其中 5 種成分與本案藥品同為 metformin 合併 DPP-4 抑制劑之複方，獲得我國上市許可者包括 metformin/sitagliptin、metformin/vildagliptin、metformin/saxagliptin、metformin/linagliptin 等 4 種成分，此 4 種成份與本案藥品相同具可用於「單獨使用 metformin 但血糖控制不佳者」之適應症[2]，並收載於健保用藥清單[4]。

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁[2]下，以「alogliptin」、「metformin」、「血糖控制不佳」作為適應症關鍵字查

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

詢。除本案藥品外，可尋獲 metformin/sitagliptin、metformin/vildagliptin、metformin/saxagliptin、metformin/linagliptin 等 4 種含 DPP-4 抑制劑/metformin 固定劑量複方成分藥品，具「單獨使用 metformin 但血糖控制不佳者」的類似許可適應症；以及含 pioglitazone/alogliptin 固定劑量複方成分藥品，具「使用 alogliptin 單方治療仍控制血糖不佳者」的類似許可適應症。

表一 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
A10BD07 metformin/ sitagliptin	適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受 sitagliptin 和 metformin 合併治療者；或僅使用 sitagliptin 或 metformin 但控制不佳者；或已使用 metformin 與 sulfonylurea 合併治療，但控制不佳者；或已使用 metformin 與 PPAR 促效劑合併治療，但控制不佳者；或已使用 metformin 與胰島素合併治療，但控制不佳者。	116 膜衣錠	50/500 mg、 50/850 mg、 50/1,000 mg	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。詳請見附錄一。
A10BD07 metformin/ sitagliptin	適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受 sitagliptin 和 metformin 合併治療者，或僅使用 sitagliptin 或 metformin 但控制不佳者。	160 緩釋 膜衣錠	50/500 mg、 50/1,000 mg、 100/1,000 mg	健保未收載
A10BD08 metformin/ vildagliptin	適用於成年人配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已接受 vildagliptin 和 metformin 合併治療者，或單獨使用 metformin 或 vildagliptin，	116 膜衣錠	50/500 mg、 50/850 mg、 50/1,000 mg	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

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

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
	但血糖控制不佳者。當飲食及運動加上 sulphonylurea 及 metformin 雙重療法無法提供適當的血糖控制時，本品可與 sulphonylurea 併用。當飲食及運動加上穩定劑量的胰島素及 metformin 仍無法提供適當的血糖控制時，本品亦適合與胰島素合併使用。			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。詳請見附錄一。
A10BD10 metformin/ saxagliptin	適用於配合飲食與運動，以改善下列第二型糖尿病患者之血糖控制：已在接受 saxagliptin 和 metformin 合併治療者；或僅使用 saxagliptin 或 metformin 但控制不佳者。	164 持續 性藥 效膜 衣錠	5/500 mg、 5/1,000 mg、 2.5/1,000 mg	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。詳請見附錄一。
A10BD11 metformin/ linagliptin	與飲食控制及運動配合治療，藉以改善下列第 2 型糖尿病成人患者之血糖控制效果：(1) 已在合併使用 linagliptin 與 metformin 治療且受到良好控制效果的患者、(2) 單獨使用 metformin 未能達到適當控制效果的患者、以及(3) 與 sulphonylurea 併用(亦即三重合併療法)，用於治療使用最高耐受劑量之 metformin 與 sulphonylurea 仍未能達到適當控制效果	116 膜衣 錠	2.5/500 mg、 2.5/850 mg、 2.5/1,000 mg	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。詳請見附錄一。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

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
	的患者。			
A10BD09 pioglitazone/ alogliptin	alogliptin/pioglitazone 可用於以下狀況之成年第二型糖尿病治療：(1) 使用 alogliptin 單方每日 25 mg 或 pioglitazone 單方每日 30 mg 治療仍控制血糖不佳者。(2) 與 metformin 併用，本品適用於已使用 alogliptin 每日 25 mg 加上 metformin(使用劑量 ≥ 每日 1500 mg 或已達最高耐受劑量) 治療仍控制血糖不佳者、或已使用 pioglitazone 每日 30 mg 加上 metformin(使用劑量 ≥ 每日 1500 mg 或已達最高耐受劑量) 治療仍控制血糖不佳者。(3) 已使用 alogliptin 以及 pioglitazone 控制良好的患者，可與本藥品互換使用。	116 膜衣錠	12.5/15 mg、 12.5/30 mg、 25/30 mg	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。詳請見附錄一。
A10BH04 alogliptin	第二型糖尿病	116 膜衣錠	6.25 mg、 12.5 mg、 25 mg	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。詳請見附錄一。
A10BA02 metformin	糖尿病	110 錠劑、	500 mg、 850 mg、	原則上第二型糖尿病治療應優先使用

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

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
		116 膜 衣錠	1000 mg	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。詳請見附錄一。
A10BA02 metformin	第二型糖尿病。說明：1. 成人患者於充足飲食控制及運動皆無法達到理想的血糖控制下，可選擇 Glucophage XR 作為其輔助療法。2. 單獨服用或與其他口服降血糖藥物或胰島素併用。	128 緩 釋錠	500 mg、 750 mg、 1000 mg	健保未收載

三、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. CADTH/pCODR (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 網頁尋獲一份於 2015 年 1 月 15 日公告之評估報告[5]與本案相關，以下重點摘要該份報告內容以供參考。

(1) CADTH 建議

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 不建議收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方做為第二型糖尿病之治療用藥。

(2) 建議理由

委員會考量到在一項針對已接受 metformin 單獨治療但仍血糖控制不佳的病人，比較 alogliptin 和 sulfonylurea (glipizide) 作為附加治療的隨機分派對照試驗 (試驗 305) 中，由於該試驗有其顯著的研究限制，且缺乏其他相關的活性藥品對照臨床試驗。因此對於 metformin 單獨治療仍血糖控制不佳的第二型糖尿病

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

人，alogliptin 相較於其他較便宜的口服藥物治療之相對臨床效益仍具不確定性。

(3) 背景說明

加拿大衛生部核准 alogliptin/metformin 用於第二型糖尿病人改善血糖控制於下列病人：1) 單獨使用 metformin 治療但血糖控制不佳者；2) 已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者；3) 與 pioglitazone 併用於已使用 pioglitazone 與 metformin，但血糖控制不佳者；4) 與 insulin 併用於已使用 insulin 與 metformin，但血糖控制不佳者。該次送審係針對 alogliptin 配合飲食運動治療，於已接受 metformin 治療但血糖控制不佳，以及已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者之評估。

Alogliptin/metformin 錠劑在加拿大有 12.5 mg/500 mg、12.5 mg/800 mg 及 12.5 mg/1,000 mg 三種含量規格，對於單獨使用 metformin 治療但血糖控制不佳者，建議劑量為依據目前所使用之 metformin 每日劑量，使用 alogliptin 12.5mg 一日兩次。對於已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者，依據目前的 alogliptin 與 metformin 每日劑量，使用 alogliptin/metformin 每日兩次。

(4) 實證資料

CDEC 決策參酌的主要證據包括由共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 進行的系統性文獻回顧 (針對 alogliptin 合併 metformin 治療的隨機分派對照研究)、針對廠商提供之藥物經濟評估的評析 (critique)，以及病人代表團體提出的意見。

A. 病人代表團體意見：以下內容源自一個病人代表團體提出的意見

- 控制不良的第二型糖尿病會造成嚴重的長期併發症，例如失明、心臟病、腎臟疾病、神經病變、以及勃起功能障礙。
- 血糖的波動會對病人的工作能力、社會與家庭活動的參與造成負面的影響，並且會中斷日常生活的正常活動。
- 糖尿病與造成病人的心理和精神負擔相關。
- 許多種現有的治療會造成顯著的體重增加和低血糖。

B. 臨床試驗

由共同藥物審查進行的系統性回顧納入 3 項隨機分派對照驗，分別為試驗 008、305、302。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 試驗 008 (N=500 人) [6] 為一項 26 週、雙盲、安慰劑對照、三組設計、多中心之隨機分派對照試驗，在併用 metformin 的治療下，比較 alogliptin 12.5 mg、25 mg 和安慰劑。
- 試驗 305 (N=2,639 人) [7] 為一項 104 週、雙盲、活性藥品對照、三組設計、多中心之非劣性試驗，在併用 metformin 的治療下，比較 alogliptin 12.5 mg、25 mg 和 glipizide (最高每日 20 mg)。
- 試驗 302 (N=784 人) [8] 為一項 26 週、安慰劑對照、七組設計、多中心之隨機分派對照試驗，病人被隨機分派至以下 7 種治療組別：合併使用 alogliptin 12.5 mg, metformin 500 mg BID、合併使用 alogliptin 12.5 mg, metformin 1,000 mg BID、alogliptin 12.5 mg BID、alogliptin 25 mg QD、metformin 500 mg BID、metformin 1,000 mg BID、或安慰劑。

a. 療效指標結果

試驗 008 與 302 的主要療效指標為 26 週 HbA1c 自基期的改變量，試驗 305 的主要療效指標為 52 或 104 週 HbA1c 自基期的改變量，其不劣性臨界值 (margin) 設定為 0.3%。重點摘要其研究結果如後：(請參見表二)

- 試驗 008：
 - 於 26 週的 HbA1c 改變量，在併用 metformin 的治療下，alogliptin 12.5 mg 組和 25 mg 組皆優於安慰劑組。
 - 於 26 週 HbA1c 低於 7.0% 的病人比例，alogliptin 12.5 mg 組 (51.6%) 和 25 mg 組 (44.4%) 顯著高於安慰劑組 (18.3%)。
 - Alogliptin 12.5 mg、25 mg 和安慰劑組於 26 週經校正之體重改變量，分別為 -0.4 kg、-0.7 kg 和 -0.4 kg；alogliptin 組和安慰劑組之間並無顯著差異。
- 試驗 305：
 - 於 52 和 104 週的 HbA1c 改變量，在併用 metformin 的治療下，alogliptin 12.5 mg 組和 25 mg 組皆不劣於 glipizide 組。
 - 於 52 和 104 週 HbA1c 低於 7.0% 的病人比例，alogliptin 12.5 mg 組、25 mg 組與 glipizide 組 3 組比例相近 (於 52 週分別為 56.4%、59.2%、56.1%；於 104 週分別為 45.6%、48.5%、42.8%)。
 - 於 52 和 104 週經校正之體重改變量，alogliptin 12.5 mg 組與 25 mg 組相較於 glipizide 組有統計上顯著差異。
- 試驗 302：
 - 於 26 週的 HbA1c 改變量，相較於單獨使用相同劑量的 metformin 組，合併使用 alogliptin 12.5 mg, metformin 500 mg 組及合併使用 alogliptin 12.5 mg, metformin 1,000 mg 組皆有統計上顯著較多的

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

HbA1c 降低量。

b. 安全性指標結果

試驗 008、試驗 305 及試驗 302 之安全性結果指標，包括發生任何不良事件、嚴重不良事件、因不良事件而退出試驗，以及低血糖事件的病人比例，相關之安全性結果請參見表三。

(5) 委員會其他考量要點

- CADTH 於 2013 年發佈針對第二型糖尿病人的第二線、第三線最佳治療建議中指出，對於單獨使用 metformin 治療但血糖控制不佳者，建議優先選擇併用 sulfonylurea；之後若仍血糖控制不佳，且病人無法使用 insulin 作為第三線治療，則可再合併使用 DPP-4 抑制劑治療。然而，alogliptin 並未獲得加拿大衛生部（Health Canada）核准與 metformin 和 sulfonylurea 併用於治療之適應症。
- 於系統性文獻回顧納入的文獻中，未有評估使用 alogliptin 治療於大血管、小血管相關之療效指標結果，HbA1C 和血管性結果指標之間的相關性仍具不確定性。
- 委員會注意到，可獲得的實證資料仍有以下缺口：在該份報告發表當時，仍缺乏 alogliptin 和其他降血糖藥物相比，於預防糖尿病相關的大血管和小血管併發症的直接或間接比較之相對療效證據。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表二 試驗 008、試驗 305 及試驗 302 之療效指標結果

療效指標	分析 終點	組別		
試驗 008				
		alogliptin 12.5 mg + metformin (N=213)	alogliptin 25 mg + metformin (N=210)	安慰劑 + metformin (N=104)
HbA1c 改變量(%)				
vs. 安慰劑組, LSMD (95% CI)	26 週	-0.4 (-0.6 to -0.2) *	-0.5 (-0.7 to -0.3) *	NA
FPG 改變量(mmol/L)				
vs. 安慰劑組, LSMD (95% CI)	26 週	-1.04 (-1.51 to -0.57) *	-0.97 (-1.44 to -0.49) *	NA
體重改變量(kg)				
vs. 安慰劑組, LSMD (95% CI)	26 週	0.0 (-0.7 to 0.7)	-0.3 (-0.9 to 0.4)	NA
試驗 305				
		alogliptin 12.5 mg + metformin (N=867)	alogliptin 25 mg + metformin (N=867)	glipizide + metformin (N=859)
HbA1c 改變量(%)				
vs. glipizide, LSMD (1-sided 98.75% CI)	52 週 104 週	-0.09 (0.03) [†] -0.09 (0.04) [†]	-0.03 (0.06) [†] -0.13 (-0.01) [†]	NA NA
FPG 改變量(mmol/L)				
vs. glipizide, LSMD (1-sided 98.75% CI)	52 週 104 週	-0.33 (-0.52 to -0.14) -0.35 (-0.55 to -0.15) *	-0.02 (-0.03 to -0.01) -0.02 (-0.03 to -0.01) *	NA NA
體重改變量(kg)				
vs. glipizide, LSMD (1-sided 98.75% CI)	52 週 104 週	-1.51 (-1.79 to -1.23) * -1.52 (-1.85 to -1.20) *	-1.58 (-1.86 to -1.30) * -1.80* (-2.12 to -1.47) *	NR NR

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表二 試驗 008、試驗 305 及試驗 302 之療效指標結果 (續)

療效指標	分析 終點	組別				
		metformin 500 mg (N=114)	metformin 1,000 mg (N=111)	alogliptin 12.5 mg + metformin 500 mg (N=111)	alogliptin 12.5 mg + metformin 1,000 mg (N=114)	安慰劑 (N=109)
試驗 302						
HbA1c 改變量(%)						
vs. metformin 500 mg, LSMD (97.5% CI)	26 週	NA	NA	-0.6 (-0.9 to -0.3)*	NA	NA
vs. metformin 1,000 mg, LSMD (97.5% CI)	26 週	NA	NA	NA	-0.4 (-0.7 to -0.2)*	NA
FPG 改變量(mmol/L)						
vs. metformin 500 mg, LSMD (97.5% CI)	26 週	NA	NA	-1.12 (-1.81 to -0.43)‡	NA	NA
vs. metformin 1,000 mg, LSMD (97.5% CI)	26 週	NA	NA	NA	-0.78 (-0.45 to -0.10)§	NA
體重改變量(kg)						
vs. metformin 500 mg, LSMD (97.5% CI)	26 週	NA	NA	0.2 (-0.6 to 1.0)	NA	NA
vs. metformin 1,000 mg, LSMD (97.5% CI)	26 週	NA	NA	NA	0.1 (-0.7 to 0.8)	NA

CI = confidence interval ; LSMD = least squares mean difference ; NA = not applicable ; NR = not reported 。

* p < 0.001 ; † 結果顯示具不劣性 ; ‡ p < 0.01 ; § p < 0.05 。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表三 試驗 008、試驗 305 及試驗 302 之安全性結果

安全性指標	組別				
試驗 008					
n (%)	alogliptin 12.5 mg + metformin (N=213)		alogliptin 25 mg + metformin (N=207)		安慰劑 + metformin (N=104)
任何不良事件	134 (62.9)		118 (57.0)		69 (66.3)
嚴重不良事件	6 (2.8)		8 (3.9)		4 (3.8)
因不良事件退出	7 (3.3)		4 (1.9)		1 (1.0)
死亡	1 (0.5)		0		0
低血糖	2 (0.9)		0		3 (2.9)
試驗 305					
n (%)	alogliptin 12.5 mg + metformin (N=873)		alogliptin 25 mg + metformin (N=878)		glipizide + metformin (N=869)
任何不良事件	689 (78.9)		701 (79.8)		676 (77.8)
嚴重不良事件	86 (9.9)		97 (11.0)		81 (9.3)
因不良事件退出	59 (6.8)		74 (8.4)		82 (9.4)
死亡	3 (0.3)		3 (0.3)		5 (0.6)
低血糖	18 (2.1)		6 (0.7)		91 (10.5)
試驗 302					
n (%)	metformin 500 mg (N=109)	metformin 1,000 mg (N=111)	alogliptin 12.5 mg + metformin 500 mg (N=106)	alogliptin 12.5 mg + metformin 1,000 mg (N=114)	安慰劑 (N=106)
任何不良事件	75 (68.8)	69 (62.2)	67 (63.2)	73 (64.0)	76 (71.7)
嚴重不良事件	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.9)	2 (1.8)	3 (2.8)
因不良事件退出	3 (2.8)	2 (1.8)	5 (4.7)	11 (9.6)	5 (4.7)
死亡	0	0	0	0	0
低血糖	2 (1.8%)	7 (6.3%)	2 (1.9%)	6 (5.3%)	1 (0.9%)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. PBAC (澳洲)

於澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 之公開網頁尋獲一份於 2013 年 11 月公告之評估報告[9]與本案相關，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd 提出申請將 alogliptin/metformin 固定劑量複方納入給付用於經 metformin 治療但血糖控制不佳，在開始使用 DPP-4 抑制劑、thiazolidione、glucagon-like peptide-1 前 HbA1c 大於 7% 的第二型糖尿病人。申請商提出的比較品包括 (1) 合併使用 alogliptin, metformin 個別成分單方藥品 (2) 單獨使用 metformin (3) 合併使用 sitagliptin, metformin 個別成分單方藥品。委員會同意合併使用 alogliptin, metformin 個別成分單方藥品為 alogliptin/metformin 固定劑量複方適當的比較品，但委員會認為 alogliptin/metformin 也會取代其他種 gliptin 類藥品/metformin 固定劑量複方的臨床使用，因此其他種類的 gliptin/metformin 固定劑量複方同樣也是合適的比較品。

此外，申請商提供了 2 項藥物動力學研究證明 alogliptin/metformin 固定劑量複方與合併使用 alogliptin, metformin 個別成分單方藥品之生體相等性 (bioequivalence)。2 項藥物動力學研究之主要結果指標為最高血中濃度 (C_{max}) 與 $AUC_{(0-t, 0-\infty)}$ ，評斷具生體相等性的 90% CI 限制為 80% ~125%。研究結果顯示 alogliptin/metformin 12.5 mg/500 mg 和 12.5 mg/1,000 mg 兩種規格劑量具生體相等性，但研究並未提供 12.5 mg/850 mg 規格劑量之生體相等性證據。在安全性部分，病人最常發生的治療相關不良事件為頭痛、噁心及腹痛，接受固定劑量複方與合併單方藥品的病人並無差異。

最終，委員會基於最小成本分析的結果，建議收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方做為已使用 metformin 治療但 HbA1c 仍大於 7% 者之第二型糖尿病治療用藥。查詢澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)，針對第二型糖尿病共收載 alogliptin/metformin (Nesina Met[®]) 12.5 mg/500 mg、12.5 mg/800 mg 及 12.5 mg/1,000 mg 三種含量規格。關於收載條件，必須以事前申請 (authority required) 的方式，使用於下列情況：

- 病人需曾使用 metformin 治療但 HbA1c 仍大於 7% 者；
- 或無法測量 HbA1c 時，在 2 週內有 20% 以上的血糖測量值大於 10 mmol/L 者。

另外，委員會考量到有越來越多種 gliptin 類藥品合併 metformin 固定劑量複方的出現，且有多種不同的規格含量，都潛在有讓開方者和病人混淆的可能性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

未來隨著澳洲健保藥品補助系統（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）收載越來越多種 gliptin 類藥品合併 metformin 固定劑量複方，委員會也擔憂會有用藥品質（quality use of medicine）相關問題的出現。

3. NICE（英國）

至 2016 年 5 月 9 日止，於英國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）之公開網頁[10]查無 alogliptin/metformin 固定劑量複方用於治療第二型糖尿病的相關評估報告或給付條件。

4. SMC（蘇格蘭）

於蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）之公開網頁，尋獲 1 份於 2014 年 10 月公告之評估報告[11]與本案相關，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

委員會建議在限定的條件下收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方作為年齡 18 歲以上第二型糖尿病人之治療用藥，用於下列適應症：

- 用於已使用 metformin 最大耐受劑量單獨治療仍無法提供適當的血糖控制，或已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者，配合飲食和運動以改善血糖控制。
- 配合飲食和運動，與 pioglitazone 併用於已使用 pioglitazone 和 metformin 最大耐受劑量治療，仍無法提供適當的血糖控制者。
- 配合飲食和運動，與 insulin 併用於已使用 insulin 穩定劑量和 metformin 治療，仍無法提供適當的血糖控制者。

委員會建議使用時須滿足下列限制：

- 限用於使用 metformin 單獨治療不適合併用 sulfonylurea 者，且使用 alogliptin/metformin 固定劑量複方為合適的治療選擇時。

另外，委員會考量到對於合適使用 alogliptin 與 metformin 合併治療的病人，固定劑量複方的使用可能可以在不增加額外費用的情況下減少病人的藥丸負擔（pill burden）。

（二）電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

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

Population	納入條件：單獨使用 metformin 或 alogliptin 治療，但血糖控制不佳之第二型糖尿病人
Intervention	口服 alogliptin/metformin 固定劑量複方或合併使用 <u>alogliptin</u> ， <u>metformin</u> 治療
Comparator	其他種降血糖藥品
Outcome	HbA1c 變化、體重變化、不良事件發生率等臨床指標
Study design	系統性文獻回顧或統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 5 月 13 日，以 diabetes mellitus、metformin、alogliptin 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

2. 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，各獲得 7 篇與 6 篇文獻，經篩選標題與摘要，獲得 1 篇與本案相關的相對療效評估文獻。

(1) Mearns 2015

Mearns 等人 [12] 於 2015 年 4 月發表之網絡統合分析 (network meta-analyses)，研究目的在於針對單獨使用 metformin 治療但血糖控制不佳的第二型糖尿病人，比較在併用 metformin 的治療下，各種降血糖藥品的相對療效與安全性。下將重點摘要該網絡統合分析之研究設計方法以及與本案相關之結果：

A. 研究方法

於 MEDLINE、Cochrane CENTRAL 電子資料庫，搜尋 2014 年 5 月以前發表之文獻，並對所搜尋到的臨床試驗及評論型研究的參考文獻清單進行回顧。另外也藉由搜尋 clinicaltrials.gov、法規單位審查報告，以及連絡試驗

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

主持人以取得更詳細的研究數據結果。

研究納入標準包括：(1) 以英文發表；(2) 針對年齡 18 歲以上第二型糖尿病人的平行設計隨機分派對照試驗；(3) 在併用 metformin 的治療下，比較經歐洲藥物管理局 (EMA) 或美國食品藥物管理局 (US FDA) 許可上市的降血糖藥品以及安慰劑治療；(4) 只納入經單獨使用 metformin 穩定治療 (每日劑量 ≥ 1500 mg 或最大耐受劑量持續使用 4 週以上)，但血糖控制不佳的病人；(5) 隨機分派後之降血糖治療期間達 12 至 52 週；(6) 結果測量指標包括 HbA1c 自基期的變化。由 2 位評估者進行各文獻的數據擷取及評讀，以 Cochrane Risk of Bias Tool 作為文獻品質評讀之工具。

統計分析的部分，包括使用傳統 pair-wise 直接比較之統合分析，以及進行網絡統合分析，並使用隨機效應模式 (random-effects model) 進行分析。臨床優效性 (superiority) 的定義為，若某種治療相較於他種治療能顯著改善 HbA1c 或體重，且 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 之 HbA1c 或體重改變量下限須分別大於 0.3% 或 2.3 kg。

B. 研究結果

最終有 62 項試驗共 25 種降血糖治療藥品納入網絡統合分析，共涵蓋 32,185 位病患。25 種降血糖治療藥品包括 α -glucosidase inhibitors (miglitol、acarbose)，DPP-4 抑制劑 (alogliptin、linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin)，膽酸結合樹脂 (colesevelam)，meglitinides (repaglinide、nateglinide)，GLP-1 analogs (exenatide、lixisenatide、liraglutide)，長效型基礎胰島素 (insulin glargine)，SGLT2 抑制劑 (canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin)，sulfonylureas (glibenclamide、gliclazide、glimepiride、glipizide)，thiazolidione (rosiglitazone、pioglitazone) 以及上述藥品之固定劑量複方 (empagliflozin/linagliptin) 或合併使用個別成分單方藥品 (alogliptin，pioglitazone)。

納入研究之平均試驗期間 29 週 (範圍 12~52 週)，平均年齡 50~62 歲，平均身體質量指數 (body mass index; BMI) 30.8 kg/m^2 (範圍 $25.0\sim 34.6 \text{ kg/m}^2$)，基期 HbA1c 平均為 8.0% (範圍 6.4~9.3%)。

在納入的 62 項隨機分派對照試驗中，其中有 2 項試驗 (DeFronzo 2012、Nauck 2009) 為在併用 metformin 的治療下，直接比較 alogliptin 與其他治療的療效與安全性。以下擷取該 2 項試驗之原始研究結果 (表四)：

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表四 於併用 metformin 治療下，納入之含括比較 alogliptin 與其他治療之原始隨機分派對照試驗研究結果 [12]

作者, 年份, 組別 人數		HbA1c 改變量, mean, % (SE)	體重改變量, mean, kg (SE)	低血糖 (n/N)	泌尿道 感染 (n/N)
DeFronzo 2012, N = 1,554	placebo	-0.13 (0.08)	-0.66 (0.29)	NR	6/129
	alogliptin 12.5 mg	-0.64 (0.08)	-0.02 (0.29)	NR	6/128
	alogliptin 25 mg	-0.90 (0.08)	-0.67 (0.29)	NR	5/129
	pioglitazone 15 mg	-0.75 (0.08)	0.94 (0.29)	NR	7/129
	pioglitazone 30 mg	-0.92 (0.08)	1.88 (0.29)	NR	8/129
	pioglitazone 45 mg	-1.00 (0.08)	1.65 (0.29)	NR	8/129
	alogliptin 12.5 mg + pioglitazone 15 mg	-1.34 (0.08)	1.25 (0.29)	NR	5/130
	alogliptin 12.5 mg + pioglitazone 30 mg	-1.39 (0.08)	1.89 (0.29)	NR	4/130
	alogliptin 12.5 mg + pioglitazone 45 mg	-1.55 (0.08)	2.30 (0.29)	NR	5/130
	alogliptin 25 mg + pioglitazone 15 mg	-1.27 (0.08)	1.27 (0.29)	NR	6/130
	alogliptin 25 mg + pioglitazone 30 mg	-1.39 (0.08)	2.10 (0.29)	NR	4/130
	alogliptin 25 mg + pioglitazone 45 mg	-1.60 (0.08)	2.25 (0.29)	NR	5/130
	Nauck 2009, N = 527	placebo	-0.1 (0.1)	-0.39 (0.27)	3/104
alogliptin 12.5 mg		-0.6 (0.1)	-0.39 (0.19)	2/213	14/213
alogliptin 25 mg		-0.6 (0.1)	-0.67 (0.20)	0/210	6/210

NR = not reported ; SE = standard error

a. 主要療效指標：HbA1c 改變量的分析結果（請參見表五）

於 HbA1c 改變量的分析，納入的試驗中在併用 metformin 治療下，針對 alogliptin 與安慰劑直接比較者有 2 項試驗，針對 alogliptin 與合併使用 alogliptin, pioglitazone 直接比較者有 1 項試驗，針對 alogliptin 與 pioglitazone 直接比較者有 1 項試驗。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

傳統 pair-wise 直接比較之統合分析結果顯示，在併用 metformin 治療下，alogliptin 與安慰劑相比能顯著降低 HbA1c，加權平均差 (weighted mean difference, WMD) 為 -0.60 % (95% CI -0.76 ~ -0.43)。Alogliptin 與合併使用 alogliptin, pioglitazone 相比，HbA1c 的改變量顯著較差，WMD 為 0.65 % (95% CI 0.49 ~ 0.81)。Alogliptin 與 pioglitazone 相比則未有統計上顯著差異。

網絡統合分析之結果顯示，25 種治療組別在併用 metformin 治療下 HbA1c 的改變量。alogliptin 顯著優於安慰劑，WMD 為 -0.57 % (95% CI -0.76 ~ -0.38)。相較於 empagliflozin/linagliptin、insulin glargine、liraglutide、合併使用 alogliptin, pioglitazone，alogliptin 的 HbA1c 改變量顯著較少，WMD 分別為 0.66 % (95% CI 0.44 ~ 0.89)、0.56 % (95% CI 0.27 ~ 0.84)、0.66 % (95% CI 0.34 ~ 0.98)、0.29 % (95% CI 0.05 ~ 0.52)，其中 insulin glargine 和合併使用 alogliptin, pioglitazone 的 HbA1c 改變量顯著優於 alogliptin。Alogliptin 相較於其他種治療藥品以及其他種 DPP-4 抑制劑 (包括 linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin)，則未有統計上顯著差異。

b. 次要療效指標：體重改變量的分析結果 (請參見表五)

於體重改變量的分析，納入的試驗中在併用 metformin 治療下，針對 alogliptin 與安慰劑直接比較者有 2 項試驗，針對 alogliptin 與合併使用 alogliptin, pioglitazone 直接比較者有 1 項試驗，針對 alogliptin 與 pioglitazone 直接比較者有 1 項試驗。

傳統 pair-wise 直接比較之統合分析結果顯示，在併用 metformin 治療下的體重改變量，alogliptin 與安慰劑相比未有統計上顯著差異。alogliptin 相較於 pioglitazone、合併使用 alogliptin, pioglitazone 能顯著降低體重，WMD 分別為 -2.19 kg (95% CI -1.62 ~ -2.76)、-1.83 kg (95% CI -1.20 ~ -2.46)。

網絡統合分析之結果顯示，25 種治療組別在併用 metformin 治療下體重的改變量。alogliptin 相較於 sulfonylureas (包含 glibenclamide、gliclazide、glimepiride、glipizide)、thiazolidione (包含 rosiglitazone、pioglitazone)、insulin glargine、repaglinide、合併使用 alogliptin, pioglitazone 能顯著降低體重。相較於 SGLT2 抑制劑 (包含 canagliflozin、dapagliflozin、empagliflozin)、GLP-1 analogs (exenatide、lixisenatide、liraglutide)、empagliflozin/linagliptin、migliitol，alogliptin 的體重自基期改變量則顯著較少。Alogliptin 相較於安慰劑、其他種 DPP-4 抑制劑 (包括 linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin) 及其他種治療藥品，則未有統計上顯著差異。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

c. 安全性指標：發生低血糖（請參見表六）

於發生低血糖的分析，納入的試驗中在併用 metformin 治療下，只有 1 項試驗有針對 alogliptin 與安慰劑直接比較。

傳統 pair-wise 直接比較之統合分析結果顯示，在併用 metformin 治療下，使用 alogliptin 與安慰劑相比並不會增加發生低血糖的風險，相對風險 (relative risk, RR) 為 0.16 (95% CI 0.03 ~ 0.97)。

網絡統合分析之結果顯示，21 種治療組別在併用 metformin 治療下發生低血糖的風險。相較於 exenatide、insulin glargine、sulfonylureas (包含 gliclazide、glimepiride、glipizide)、meglitinides (repaglinide、nateglinide)，alogliptin 的低血糖風險顯著較低，RR 分別為 0.09(95% CI 0.01 ~ 0.95)、0.02 (95% CI 0 ~ 0.34)、0.01 ~ 0.04、0.01 ~ 0.02。Alogliptin 相較於安慰劑、其他種 DPP-4 抑制劑 (包括 linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin) 及其他種治療藥品，則未有統計上顯著差異。

d. 安全性指標：發生泌尿道感染（請參見表六）

於發生泌尿道感染的分析，納入的試驗中在併用 metformin 治療下，針對 alogliptin 與安慰劑直接比較者有 2 項試驗，針對 alogliptin 與合併使用 alogliptin, pioglitazone 直接比較者有 1 項試驗，針對 alogliptin 與 pioglitazone 直接比較者有 1 項試驗。

傳統 pair-wise 直接比較之統合分析結果顯示，在併用 metformin 治療下，使用 alogliptin 與安慰劑、pioglitazone、合併使用 alogliptin, pioglitazone 相比並不會顯著增加發生泌尿道感染的風險，RR 分別為 1.05 (95% CI 0.51 ~ 2.15)、1.15 (95% CI 0.58 ~ 2.27)、0.74 (95% CI 0.34 ~ 1.56)。

網絡統合分析之結果顯示，13 種治療組別在併用 metformin 治療下發生泌尿道感染的風險。alogliptin 相較於安慰劑、其他種 DPP-4 抑制劑 (包括 linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin) 及其他種治療藥品，皆未有統計上顯著差異。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表五 於併用 metformin 治療下，比較 alogliptin 與其他治療之傳統統合分析及網絡統合分析之療效結果 [12]

與 alogliptin 比較之治療	HbA1c 改變量, %			體重改變量, kg		
	試驗 數目*	傳統 pair-wise 統合分析 之結果, WMD (95% CI)	網絡統合分析之結 果, WMD (95% CI)	試驗 數目*	傳統 pair-wise 統合分析 之結果, WMD (95% CI)	網絡統合分析之結 果, WMD (95% CI)
placebo	2	-0.60 (-0.76, -0.43) [†]	-0.57 (-0.76,-0.38) [†]	2	0.05 (-0.41, 0.51)	0.09 (-0.53, 0.72)
acarbose	0	—	0.21 (-0.15,0.57)	0	—	0.19 (-1.03,1.42)
alogliptin/pioglitazone	1	0.65 (0.49, 0.81) [†]	0.66 (0.44, 0.89) [†]	1	-2.19 (-1.62, -2.76) [†]	-2.3 (-3.11,-1.48) [†]
canagliflozin	0	—	0.15 (-0.08,0.37)	0	—	2.25 (1.46, 3.03) [†]
colesevelam	0	—	-0.08 (-0.48,0.32)	0	—	-0.8 (-1.98, 0.38)
dapagliflozin	0	—	-0.09 (-0.33, 0.15)	0	—	2.27 (1.4, 3.14) [†]
empagliflozin	0	—	0.11 (-0.11, 0.34)	0	—	2.17 (1.41, 2.93) [†]
empagliflozin/linagliptin	0	—	0.56 (0.27, 0.84) [†]	0	—	2.17 (1.09, 3.24) [†]
exenatide	0	—	0.23 (0, 0.45)	0	—	2.35 (1.27, 3.44) [†]
insulin glargine	0	—	0.66 (0.34, 0.98) [†]	0	—	-1.64 (-2.76,-0.52) [†]
glibenclamide	0	—	0.71 (-0.03, 1.46)	0	—	-2.11 (-3.96,-0.25) [†]
gliclazide	0	—	0.13 (-0.1, 0.36)	0	—	-1.1 (-2.11,-0.08) [†]
glimepiride	0	—	0.16 (-0.05, 0.36)	0	—	-2.1 (-2.79,-1.4) [†]
glipizide	0	—	-0.02 (-0.25, 0.21)	0	—	-2.34 (-3.18,-1.51) [†]
linagliptin	0	—	0.07 (-0.16, 0.3)	0	—	0.13 (-0.71, 0.98)
liraglutide	0	—	0.29 (0.05, 0.52) [†]	0	—	1.69 (0.89, 2.5) [†]
lixisenatide	0	—	-0.01 (-0.28, 0.26)	0	—	1.25 (0.15, 2.34) [†]

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

與 alogliptin 比較之治療	HbA1c 改變量, %			體重改變量, kg		
	試驗 數目*	傳統 pair-wise 之結果, WMD (95% CI)	統合分析 網絡統合分析之結 果, WMD (95% CI)	試驗 數目*	傳統 pair-wise 之結果, WMD (95% CI)	統合分析 網絡統合分析之結 果, WMD (95% CI)
migliitol	0	—	-0.14 (-0.52, 0.24)	0	—	1.89 (0.56, 3.23) [†]
nateglinide	0	—	-0.09 (-0.36, 0.18)	0	—	-0.51 (-1.53, 0.51)
pioglitazone	1	0.12 (-0.06, 0.30)	0.12 (-0.08, 0.32)	1	-1.83 (-1.20, -2.46) [†]	-1.97 (-2.75, -1.19) [†]
repaglinide	0	—	0.51 (-0.19, 1.21)	0	—	-3.18 (-4.84, -1.52) [†]
rosiglitazone	0	—	0.18 (-0.06, 0.42)	0	—	-2.06 (-2.86, -1.26) [†]
saxagliptin	0	—	-0.07 (-0.29, 0.16)	0	—	0.03 (-0.77, 0.84)
sitagliptin	0	—	0.07 (-0.13, 0.27)	0	—	-0.12 (-0.82, 0.58)
vildagliptin	0	—	0.05 (-0.16, 0.26)	0	—	0.06 (-0.69, 0.8)

WMD = weighted mean difference 加權平均差

* 直接比較之試驗數目

[†] 具統計上顯著差異

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表六 於併用 metformin 治療下，比較 alogliptin 與其他治療之傳統統合分析及網絡統合分析之安全性結果 [12]

與 alogliptin 比較之治療	發生低血糖			泌尿道感染		
	試驗 數目*	傳統 pair-wise 統合分析 之結果, RR (95% CI)	網絡統合分析之結 果, RR (95% CI)	試驗 數目*	傳統 pair-wise 統合分析 之結果, RR (95% CI)	網絡統合分析之結 果, RR(95% CI)
placebo	1	0.16 (0.03, 0.97)	0.16 (0.02, 1.40)	2	1.05 (0.51, 2.15)	1.06 (0.51, 2.17)
acarbose	0	—	0.32 (0.01, 9.86)	0	—	—
alogliptin/pioglitazone	0	—	—	1	1.15 (0.58, 2.27)	1.21 (0.63, 2.3)
canagliflozin	0	—	0.18 (0.02, 1.94)	0	—	0.85 (0.36, 2)
colesevelam	0	—	—	0	—	—
dapagliflozin	0	—	0.17 (0.02, 1.85)	0	—	0.82 (0.34, 1.99)
empagliflozin	0	—	0.32 (0.03, 3.55)	0	—	1.23 (0.54, 2.82)
empagliflozin/linagliptin	0	—	0.43 (0.03, 7.22)	0	—	1.75 (0.65, 4.69)
exenatide	0	—	0.09 (0.01, 0.95) [†]	0	—	—
insulin glargine	0	—	0.02 (0, 0.34) [†]	0	—	—
glibenclamide	0	—	—	0	—	—
gliclazide	0	—	0.02 (0, 0.24) [†]	0	—	—
glimepiride	0	—	0.04 (0, 0.38) [†]	0	—	1.19 (0.52, 2.72)
glipizide	0	—	0.01 (0, 0.15) [†]	0	—	1.93 (0.74, 5.06)
linagliptin	0	—	0.35 (0.03, 3.72)	0	—	1.11 (0.47, 2.62)
liraglutide	0	—	0.21 (0.02, 2.19)	0	—	—
lixisenatide	0	—	0.18 (0.01, 2.32)	0	—	—

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

與 alogliptin 比較之治療	發生低血糖			泌尿道感染		
	試驗 數目*	傳統 pair-wise 之結果, RR (95% CI)	網絡統合分析之結 果, RR (95% CI)	試驗 數目*	傳統 pair-wise 之結果, RR (95% CI)	網絡統合分析之結 果, RR(95% CI)
migliol	0	—	—	0	—	—
nateglinide	0	—	0.02 (0, 0.35) [†]	0	—	—
pioglitazone	0	—	0.13 (0.01, 1.89)	1	0.74 (0.34, 1.56)	0.75 (0.39, 1.47)
repaglinide	0	—	0.01 (0, 0.36) [†]	0	—	—
rosiglitazone	0	—	0.16 (0.01, 2.08)	0	—	—
saxagliptin	0	—	0.19 (0.02, 2.19)	0	—	0.89 (0.38, 2.09)
sitagliptin	0	—	0.13 (0.01, 1.22)	0	—	1.10 (0.48, 2.56)
vildagliptin	0	—	0.22 (0.02, 2.40)	0	—	1.18 (0.17, 7.91)

RR= relative risk

* 直接比較之試驗數目

† 具統計上顯著差異

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(三) 建議者提供之資料

台灣武田藥品工業股份有限公司於其藥物納入健保給付建議書自評能適糖膜衣錠 (Nesina Met[®] Tablets) 12.5mg/500mg 及 12.5mg/1000mg 等 2 品項屬「非突破創新新藥」，建議健保給付之適應症與主管機關許可適應症同為「配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病成人患者的血糖控制：1) 已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者。2) 單獨使用 metformin (最高每日 2000 mg) 或 alogliptin，但血糖控制不佳者」。並建議以 Nesina[®] (alogliptin) 單方藥品做為本案之參考品。建議者另有檢附 2 項藥物動力學研究證明 alogliptin/metformin 固定劑量複方與合併使用 alogliptin, metformin 個別成分單方藥品之生體相等性，以及相對療效與安全性之相關文獻資料；惟建議者針對所有文獻的搜尋與篩選過程，並未加以說明。

三、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品能適糖膜衣錠 (Nesina Met[®] Tablets) 12.5mg/500mg 及 12.5mg/1000mg 為 alogliptin 與 metformin 的固定劑量複方劑型，主管機關許可適應症與建議者申請給付適應症同為「配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病成人患者的血糖控制：1) 已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者。2) 單獨使用 metformin (最高每日 2000 mg) 或 alogliptin，但血糖控制不佳者」。關於含 DPP-4 抑制劑成分之複方製劑，現行健保給付條件「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」。

因此本案申請藥品之治療目標病人群包括已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者，以及單獨使用 metformin 但血糖控制不佳者。

綜合考量我國主管機關許可適應症、健保署給付規定及本品之臨床治療地位，本報告認為合併使用 alogliptin, metformin 個別成分單方藥品可作為「已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者」之療效參考品；此外，其他種同為 metformin 合併 DPP-4 抑制劑之固定劑量複方藥品，具類似許可適應症且收載於健保用藥清單者，包括 metformin/sitagliptin、metformin/vildagliptin、metformin/saxagliptin、metformin/linagliptin 等 4 種成分藥品，或可作為「單獨使用 metformin 但血糖控制不佳者」之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1) 加拿大 CADTH 於 2015 年 1 月 15 日公告的評估報告，不建議收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方做為第二型糖尿病之治療用藥。委員會考量到在一項針對已接受 metformin 單獨治療但仍血糖控制不佳的病人，比較 alogliptin 和 sulfonylurea(glipizide)作為附加治療的隨機分派對照試驗(試驗 305)中，由於該試驗有其顯著的研究限制，且缺乏其他相關的活性藥品對照臨床試驗。因此對於 metformin 單獨治療仍血糖控制不佳的第二型糖尿病病人，alogliptin 相較於其他較便宜的口服藥物治療之相對臨床效益仍具不確定性。
- (2) 澳洲 PBAC 於 2013 年 11 月公告的評估報告，基於最小成本分析的結果，建議收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方做為已使用 metformin 治療但 HbA1c 仍大於 7% 者之第二型糖尿病治療用藥。另外，隨著收載越來越多種 gliptin 類藥品合併 metformin 固定劑量複方以及多種規格含量，潛在有讓開方者和病人混淆的可能性，委員會也擔憂會有用藥品質 (quality use of medicine) 相關問題的出現。澳洲健保藥品補助系統目前有收載 alogliptin/metformin (Nesina Met®) 12.5 mg/500 mg、12.5 mg/800 mg 及 12.5 mg/1,000 mg 三種含量規格，以事前申請 (Authority Required) 的方式，使用於下列情況：
 - 病人需曾使用 metformin 治療但 HbA1c 仍大於 7% 者；
 - 或無法測量 HbA1c 時，在 2 週內有 20% 以上的血糖測量值大於 10 mmol/L 者。
- (3) 蘇格蘭 SMC 於 2014 年 10 月公告之評估報告，建議在限定的條件下收載 alogliptin/metformin 之固定劑量複方作為年齡 18 歲以上第二型糖尿病人之治療用藥，配合飲食與運動，用於下列適應症：
 - 已使用 metformin 最大耐受劑量單獨治療仍無法提供適當的血糖控制，或已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者。
 - 與 pioglitazone 併用於已使用 pioglitazone 和 metformin 最大耐受劑量治療，仍無法提供適當的血糖控制者。
 - 與 insulin 併用於已使用 insulin 穩定劑量和 metformin 治療，仍無法提供適當的血糖控制者。

限用於使用 metformin 單獨治療不適合併用 sulfonylurea 者，且使用 alogliptin/metformin 固定劑量複方為合適的治療選擇時。此外，委員會也考量到固定劑量複方的使用可能可以在不增加額外費用的情況下減少病人的藥丸負擔 (pill burden)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(4) 至 2016 年 5 月 9 日止，查詢英國 NICE 未有相關的評估報告可供參考。

3. 相對療效與安全性

- (1) 針對本案申請藥品之治療目標病人群於「已接受 alogliptin 與 metformin 合併治療者」，建議者有提供 2 項藥物動力學研究證明 alogliptin/metformin 固定劑量複方與合併使用 alogliptin, metformin 個別成分單方藥品之生體相等性。
- (2) 針對本案申請藥品之治療目標病人群於「單獨使用 metformin 但血糖控制不佳者」，經搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，尋獲 1 篇於 2015 年 4 月發表之網絡統合分析文獻與本案相關。該研究旨在針對單獨使用 metformin 治療但血糖控制不佳的第二型糖尿病人，比較在併用 metformin 的治療下，各種降血糖藥品的相對療效與安全性。下將重點摘要該網絡統合分析之研究設計方法以及與本案相關之結果：

該研究搜尋 MEDLINE、Cochrane CENTRAL 電子資料庫、clinicaltrials.gov 以及法規單位審查報告，納入針對單獨使用 metformin 穩定治療（每日劑量 \geq 1500 mg 或最大耐受劑量持續使用 4 週以上）但血糖控制不佳的病人，在併用 metformin 的治療下，比較各種經 EMA 或 US FDA 許可上市的降血糖治療藥品之隨機分派對照試驗。並使用隨機效應模式（random-effects model）進行統計分析。

結果有 62 項試驗共 25 種降血糖治療藥品納入網絡統合分析，其中 2 項試驗有直接比較 alogliptin 與其他治療的結果，分別在併用 metformin 治療下，與安慰劑、pioglitazone、合併使用 alogliptin, pioglitazone 直接比較。網絡統合分析之結果顯示，併用 metformin 的治療下，alogliptin 相較於其他種 DPP-4 抑制劑（包括 linagliptin、saxagliptin、sitagliptin、vildagliptin），在 HbA1c 改變量、體重改變量、發生低血糖以及發生泌尿道感染的風險，皆未有統計上顯著差異。

關於併用 metformin 的治療下，alogliptin 相較於其他種治療藥品之療效與安全性結果，摘要於後：

- 在 HbA1c 的改變量，alogliptin 顯著優於安慰劑。Insulin glargine、合併使用 alogliptin, pioglitazone 的 HbA1c 改變量則顯著優於 alogliptin。
- 在體重改變量的分析，alogliptin 相較於 sulfonylureas、thiazolidione、insulin glargine、repaglinide、合併使用 alogliptin, pioglitazone 能顯著降低體重。相較於 SGLT2 抑制劑、GLP-1 analogs、empagliflozin/linagliptin、miglitol，alogliptin 的體重自基期改變量則顯

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

著較少。

- 在發生低血糖的風險，相較於 exenatide、insulin glargine、sulfonylureas、meglitinides，alogliptin 的低血糖風險顯著較低。
- 在發生泌尿道感染的風險，alogliptin 相較於其他治療組別，皆未有統計上顯著差異。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 疾病負擔

根據行政院衛生福利部衛生統計資料顯示，2014年糖尿病之全民健保每十萬人就診率為7,859人，其中男性為8,012人/每十萬人就診率，女性為7,706人/每十萬人就診率；若以就醫人數來看2014年糖尿病就醫人數為1,839,222人，其中男性為936,694人、女性為902,528人[13]。

醫療費用部分，依據中央健康保險署統計，糖尿病佔2014年全民健康保險醫療費用第3位，僅次於慢性腎衰竭與牙齒相關疾病，2013年的糖尿病醫療費用為249億點，佔全部醫療費用的4.1%，年成長率為8.2%，雖年成長率較前一年度的10.9%下降，但仍維持第三位[14]。查驗中心2011年承接健保署委託計畫中，分析2001年至2010年國內糖尿病治療用藥，發現糖尿病藥品總費用由2001年的39.13億元，增加至2010年的97.17億元，共增加248.32%[15]。

我國糖尿病長期健保資源耗用研究，包括黃分析2001年到2006年的健保資料庫，發現糖尿病治療藥品費用於6年間成長了108%，主要歸因於糖尿病藥品使用人數增加，其他的因素則包括了每人使用數量增加與藥品價格因素[16]；另外，張等人分析2000至2009年的健保資料庫，發現糖尿病病人數逐年成長，由2000年度的70萬人，至2009年度成長至120萬人[17]。

(二) 財務影響

建議者預估若本品納入健保給付後，五年內約有 3,300 人~19,000 人使用本品，年度藥費將介於 2,900 萬至 1.7 億，由於本品可能取代部分現有的治療藥品，因此預估給付後 1~5 年將減少 120 萬~670 萬健保財務支出。建議者估算方式如下：

1. 本品臨床地位：建議者預估本品將取代市場上現有之 sitagliptin/metformin、linagliptin/metformin、vildagliptin/metformin 和 saxagliptin/metformin 等 DPP-4 抑制劑與 metformin 之複方藥品外，也可能取代部分 DPP-4 抑制劑與 metformin 之單方併用療法(free dose combination)。
2. 病人數預估：建議者依據國家發展委員會「中華民國 103 年至 150 年人口推估」取得 2017-2021 年人口數，依據文獻推算糖尿病之盛行率、第二型糖尿病病患比例及接受降血糖藥物病患之比例，以線性回歸推估後續年度病人數，計算出第一年到第五年第二型糖尿病病患接受降血糖藥物人數約 161 萬~184 萬人。
3. 使用人數預估：根據 2011 年~2015 年市場調查資料，使用 DPP-4 抑制劑單

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

方藥品及 DPP-4 抑制劑/metformin 複方藥品之市佔率約為 6.7 % ~15.6 %，依照線性回歸估算後續 5 年 DPP-4 抑制劑單方藥品及 DPP-4 抑制劑/metformin 複方藥品之市佔率約為 20 % ~30 %，估計本品納入給付後 1~5 年將佔所有使用 DPP-4 抑制劑人數之 1.0 % ~3.5 %，約有 3,300 人~19,000 人使用本品。

4. 本品年度藥費：以文獻第二型糖尿病病患平均藥品持有率為 89.6 %，本品每日藥費 27 元計算，平均每人每年之藥費為 8,830 元，建議者預估納入健保給付後 1~5 年約之年度藥費將介於 2,900 萬~1.67 億。
5. 被取代藥品之藥費：建議者參考世界衛生組織（World Health Organization, WHO）之定義每日劑量（Defined Daily Dose, DDD）作為換算標準，並以目前在 DPP-4 抑制劑的佔有率做加權平均方式，估算其他藥品每日藥費為 28.1 元，平均藥品持有率為 89.6 %，計算平均每人每年之藥費為 9,184 元，若無本品進入下，年度藥費將介於 3,000 萬~1.74 億。
6. 財務影響：根據上述所估算每年使用本品的費用與被取代藥品費用之差異後，建議者推估本品納入健保給付後 1~5 年將減少 120 萬~670 萬健保財務支出。

查驗中心就建議者提供之財務影響推估提出下列意見：

1. 建議者所提供之財務推算架構清楚，亦有提供各項參考資料及文獻做為依據，然部分數據查驗中心依據衛生福利部衛生統計資料，及 2009 年~2013 年之健保抽樣歸人檔估算結果比對後認為有低估之可能，其理由如下。
2. 糖尿病就醫人數：根據衛生福利部衛生統計資料顯示 2014 年糖尿病就醫人數約為 184 萬人[13]，利用健保抽樣檔推算 2014 年糖尿病就醫人數也約在 183 萬人，然建議者依照文獻之糖尿病盛行率所推估之 2017 年接受治療人數則約為 161 萬人，明顯較 2014 年糖尿病就醫人數少，因此後續推估糖尿病病人數有低估之可能。
3. 市場佔有率：建議者所提供之市場分析資料僅擷取部分圖表，對於分析資料來源、分析單位、產品使用量、市佔率及成長率之計算並未有相對應之說明，因此無法判斷其合理性。健保於 2009 年開始陸續給付各種不同成分之 DPP-4 抑制劑，而本品之單方藥物也於 2015 年 11 月通過健保給付，目前尚無其給付後之使用量統計資料。

查驗中心依據 2009 年~2013 年百萬抽樣歸人檔分析，若以每年 DPP-4 抑制劑使用人數除以每年糖尿病就醫人數，自給付後 1~5 年其 DPP-4 抑制劑使用比例為 6 %、10 %、15 %、20 %、26 % 持續成長，預估 2013 年使用 DPP-4 抑制劑人數約為 46 萬，已高出建議者推估 2017 年使用人數 33 萬人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

自 2009 年 DPP-4 抑制劑被給付後，各種成份藥品每年使用人數皆呈現逐年增加之趨勢，而含 metformin 之複方藥品與其單方藥品之相對比例也逐漸增加（如附錄圖一）。除第一項被給付之 DPP-4 抑制劑成分藥物外，後續被給付之藥物，1~3 年使用病人之比例佔所有使用 DPP-4 抑制劑病人約在 2%~4%、10%~12%、14%~19% 之間（如附錄圖二）。若再細分同一成分藥物之單方與含 metformin 複方藥品給付後 1~4 年之相對比例，分別約為 98% vs. 2%、90% vs. 10%、80% vs. 20%、70% vs. 30%（如附錄圖三）。

利用上述資料查驗中心推估本品給付後 1~5 年，糖尿病就醫人數將達到 210 萬~246 萬人，DPP-4 抑制劑之市佔率約為 32%~35%，使用人數為 67 萬~86 萬，本品約佔所有 DPP-4 抑制劑使用人數之 0.2%~8.0%，估計約為 1,100 人~69,000 人使用（如附錄圖四）。

4. 藥品費用：建議者以各種成分藥品目前在 DPP-4 抑制劑的佔有率做加權平均方式，估算其他藥品每日藥費為 28.1 元。若以目前 DPP-4 抑制劑核價之費用（如附錄表三），各種成分藥品價格差異並不大，且陸續給付之藥品每年都在影響市場佔有率，未來若各產品之佔有率將趨於平均時，其每日平均藥費約為 27.35 元與本品之差異將更小。
5. 年度藥費：建議者推估 2017 年~2021 年 DPP-4 抑制劑使用的健保支出約 30 億~50 億，但以 2009 年~2013 年健保抽樣資料估算結果，DPP-4 抑制劑之藥費支出已經由 3.4 億點增加到 31.2 億點，且仍呈現至逐年上升的趨勢（如附錄圖五），因此整體 DPP-4 抑制劑之健保財務支出應高於建議者所估算。
6. 財務影響：本品納入給付後若不考慮有新的 DPP-4 抑制劑被給付、同類的其他成分藥品價格不變、無其他同線治療藥品如：SGLT-2 納入給付，按照過去 DPP-4 抑制劑各種成份藥品給付後使用人數之成長率、單方與複方藥品之比例，推估給付後 1~5 年本品使用人數約為 1,100 人~69,000 人，藥費約為 1,100 萬~6 億 8 千萬。本品與現有給付之 DPP-4 抑制劑為取代關係，考量本品藥價較其他同類藥品加權平均低（依建議者估計每人每年藥費相差約 396 元），對於健保財務影預估給付後 1~5 年將減少 43 萬~2,700 萬健保財務支出。

(三) 經濟評估結論

1. 由歷年資料分析來看自 2009 年 DPP-4 抑制劑開始給付後，其使用人數與費用不斷攀升（如附錄圖一、圖五），2009 年~2013 年每年使用人數之成長率約為 99%~29%、每年藥品費用成長率約為 187%~38%。由數據來看 DPP-4 抑制劑的使用人數及費用之每年成長率雖然有逐漸趨緩，但仍是逐年不斷地上升中。
2. 由於糖尿病藥品之市場變化很大，當有新的藥品被給付後，除了影響同類藥

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

品之使用外，同時也會影響其他類別藥品之使用。（如附錄圖一、圖五）可以看出當 DPP-4 抑制劑被給付後，其同一治療地位之 TZD 藥物之使用人數及藥品費用有隨 DPP-4 抑制劑費用的上升而下降之趨勢。因此，若未來有其他不同類別之藥品如：SGLP-2 納入給付，其使用人數及產生財務影響將更難估計。

3. 根據健保署分析，以 104 年開立降血糖藥約 1,300 萬張處方中，使用一種口服降血糖藥的大約佔 42.5%，因此約有 5 成以上的病患使用一種以上的降血糖藥物。為引導醫師重新檢視病人的血糖控制情形，朝向更精簡開立藥品或考慮調整為更有效之治療方式，健保署自 105 年 5 月 1 日起實施新制，對於非先天遺傳性的第二型糖尿病人，口服降血糖藥物之給付以最多四種（含四種）成分為限[18]，此一新制實施後對於後續降血糖藥品之使用量與使用組合將帶來更多的變數。
4. 根據資料觀察結果目前 DPP-4 抑制劑使用人數仍在成長，同類別的新成分藥品給付後也不斷瓜分現有之藥品市場。本品若納入健保給付後可以取代同類藥品，目前對於健保的財務影響主要為與其他取代藥品之價格差異。由於同類別藥物間價格差異不大，真正對於健保的財務影響還是在於整體 DPP-4 抑制劑總費成長幅度及是否有新類型藥品被納入給付，因此其財務預估仍具有高度不確定性。

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. 能適糖® 膜衣錠 12.5 毫克/500 毫克、12.5 毫克/1000 毫克 仿單. 台灣武田藥品工業股份有限公司
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52026686&Seq=001&Type=9>. Accessed May 9, 2016.
2. 藥物、醫療器材、含化妝品許可證查詢作業. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026686>. Accessed May 9, 2016.
3. ATC/DDD Index 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed May 9, 2016.
4. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed May 9, 2016.
5. Alogliptin Plus Metformin (Kazano) for Type 2 Diabetes Mellitus. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/alogliptin-plus-metformin-kazano-for-type-2-diabetes-mellitus-SR0367>. Accessed May 9, 2016.
6. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *International journal of clinical practice* 2009; 63(1): 46-55.
7. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(12): 1239-1246.
8. Pratley RE, Fleck P, Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(7): 613-621.
9. Alogliptin with Metformin, tablet, 12.5mg/500mg, 12.5mg/850mg, 12.5mg/1000mg, Nesina Met® - November 2013. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/alogliptin>. Accessed May 9, 2016.
10. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/>.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Accessed May 9, 2016.

11. alogliptin plus metformin (Vipdomet). Scottish Medicines Consortium (SMC) http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/998_14_alogliptin_plus_metformin_Vipdomet/alogliptin_plus_metformin_Vipdomet. Accessed May 9, 2016.
12. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS one* 2015; 10(4): e0125879.
13. 衛生福利部統計處. 103 年度全民健康保險醫療統計年報- 二、門、住診合計主要疾病就診率統計— 按性別及年齡別分. http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5694. Accessed 18th May 2016.
14. 衛生福利部健康保險署. 重要統計資料- 國人全民健康保險就醫疾病資訊. http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/27297_2_2014%E5%B9%B4%E5%9C%8B%E4%BA%BA%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E5%B0%B1%E9%86%AB%E7%96%BE%E7%97%85%E8%B3%87%E8%A8%8A.pdf. Accessed 18th May 2016.
15. 財團法人醫藥品查驗中心. 中央健康保險局 100 年度科學及技術類委託研究案糖尿病藥品之醫療科技評估報告.
16. 黃文鴻. 全民健康保險藥品費用支出變動因素之分析(DOH96-NH-1007).
17. Chang CH, Jiang YD, Chung CH, Ho LT, Chuang LM. National trends in anti-diabetic treatment in Taiwan, 2000-2009. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2012; 111(11): 617-624.
18. 修正口服降血糖藥給付規定，以四種成分為限. 衛生福利部健康保險署. <http://www.nhi.gov.tw/epaperN/ItemDetail.aspx?DataID=4367&IsWebData=0&ItemTypeID=3&PapersID=393&PicID=>. Accessed 18th May 2016.

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、糖尿病用藥之健保給付規範

5.1. 糖尿病用藥 Drugs used in diabetes

1. 藥品種類(105/5/1)

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

2. 使用條件：(105/5/1)

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

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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

限用於非胰島素依賴型糖尿病之治療。

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

5.1.3. GLP-1 受體促效劑: Exenatide (如 Byetta)、dulaglutide (如 Trulicity); liraglutide (如 Victoza) (100/5/1、101/10/1、105/5/1)

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。

5.1.4. vildagliptin(100/8/1)

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

5.1.5. SGLT-2 抑制劑：Dapagliflozin (如 Forxiga)、empagliflozin (如 Jardiance) (105/5/1)

每日限處方 1 粒。

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、療效評估文獻搜尋記錄

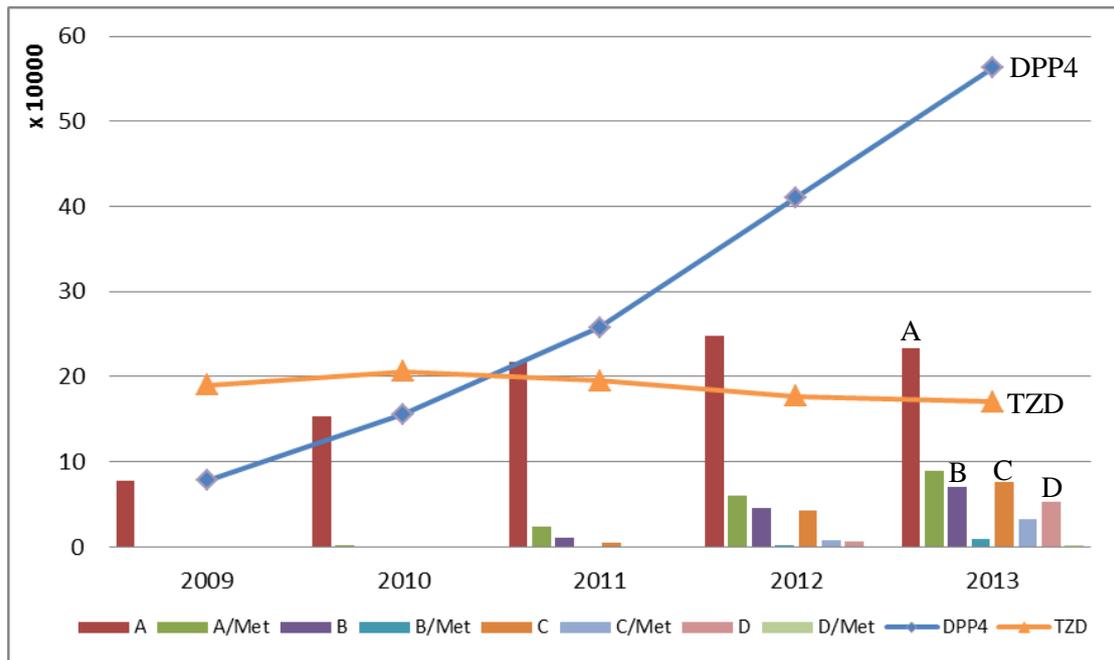
資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2016/05/13	1	("Diabetes Mellitus/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus/therapy"[Mesh]) OR "Diabetes Mellitus"[tiab]	251,364
		2	"metformin"[NM] OR "metformin"[tiab]	13,887
		3	"alogliptin"[NM] OR "alogliptin"[tiab]	292
		4	#1 AND #2 AND #3	55
		5	#4 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	7
Cochrane Library	2016/05/13	1	“Diabetes Mellitus”:ti,ab,kw and “metformin”:ti,ab,kw and “alogliptin”:ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	6

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

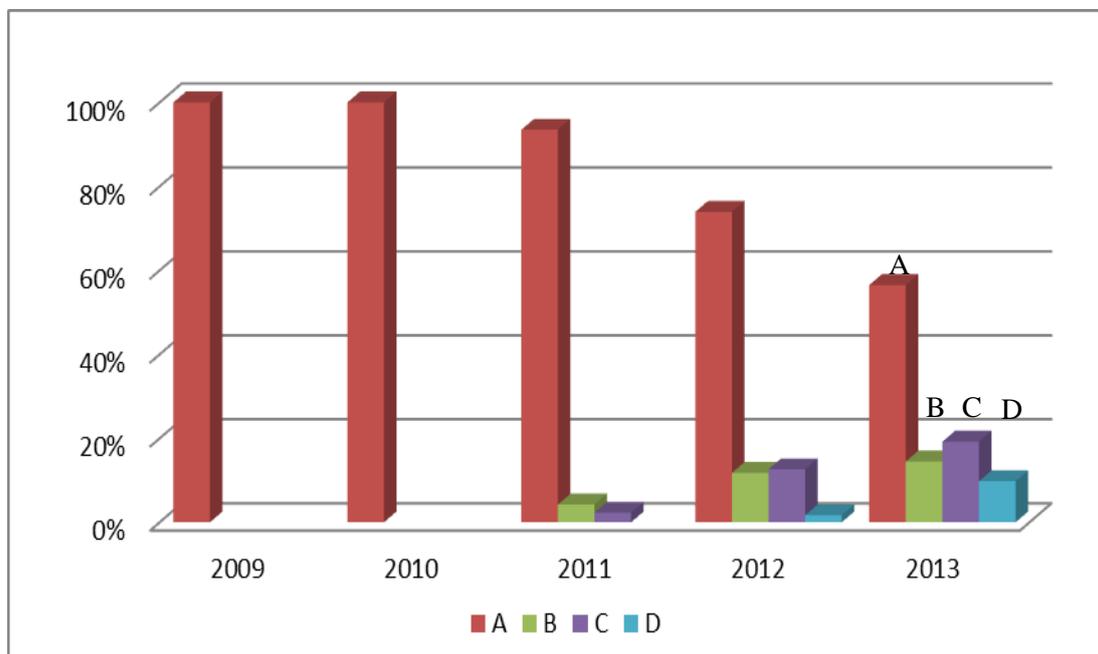
附錄三、DPP-4 抑制劑健保核價

成分名稱	分類分組名稱	ATC 碼	支付價	每日最高藥費	開始給付日期
SITAGLIPTIN	SITAGLIPTIN,一般錠劑膠囊劑,100.00MG	A10BH01	22.40		980301
	SITAGLIPTIN,一般錠劑膠囊劑,100.00MG	A10BH01	28.00		
	SITAGLIPTIN 50mg+METFORMIN 500MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD07	13.70	30	990301
	SITAGLIPTIN 50mg+METFORMIN 850MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD07	15.00		
SITAGLIPTIN 50mg+METFORMIN 1000MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD07	15.00			
SAXAGLIPTIN	SAXAGLIPTIN,一般錠劑膠囊劑,2.5.00 MG	A10BH03	15.90		1000301
	SAXAGLIPTIN,一般錠劑膠囊劑,5.00 MG	A10BH03	26.50		
	SAXAGLIPTIN 2.5mg + metformin 1000mg, 緩釋錠劑膠囊劑	A10BD10	13.20	23	1011001
	SAXAGLIPTIN 5.0mg + metformin 500mg, 緩釋錠劑膠囊劑	A10BD10	23.00		
SAXAGLIPTIN 5.0mg + metformin 1000mg, 緩釋錠劑膠囊劑	A10BD10	23.00			
VILDAGLIPTIN	VILDAGLIPTIN 50mg,一般錠劑膠囊劑	A10BH02	13.50		1000801
	VILDAGLIPTIN 50mg+METFORMIN 500MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD08	13.50	27	1010601
	VILDAGLIPTIN 50mg+METFORMIN 850MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD08	13.50		
	VILDAGLIPTIN 50mg+METFORMIN 1000MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD08	13.50		
LINAGLIPTIN	LINAGLIPTIN, 一般錠劑膠囊劑, 5.00 MG	A10BH05	24.50		1010601
	LINAGLIPTIN 2.5MG + METFORMIN 8500MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD11	14.70	29.4	1020901
	LINAGLIPTIN 2.5MG + METFORMIN 500MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD11	14.70		
	LINAGLIPTIN 2.5MG + METFORMIN 1000MG,一般錠劑膠囊劑	A10BD11	14.70		
ALOGLIPTIN	ALOGLIPTIN, 一般錠劑膠囊劑, 6.25 MG	A10BH04	6.70		1041101
	ALOGLIPTIN, 一般錠劑膠囊劑, 12.50 MG	A10BH04	13.50		
	ALOGLIPTIN, 一般錠劑膠囊劑, 25.00 MG	A10BH04	24.30		

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料



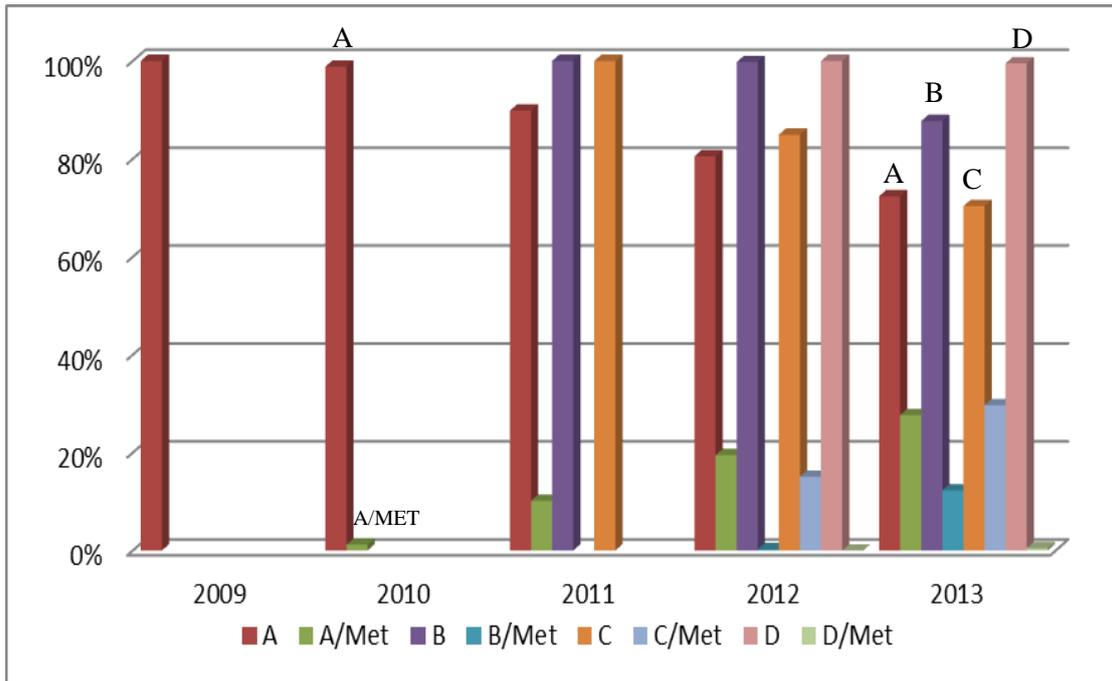
附錄圖一、推估 2009~2013 年各類 DPP4 及與 Metformin 複方藥品使用人數¹



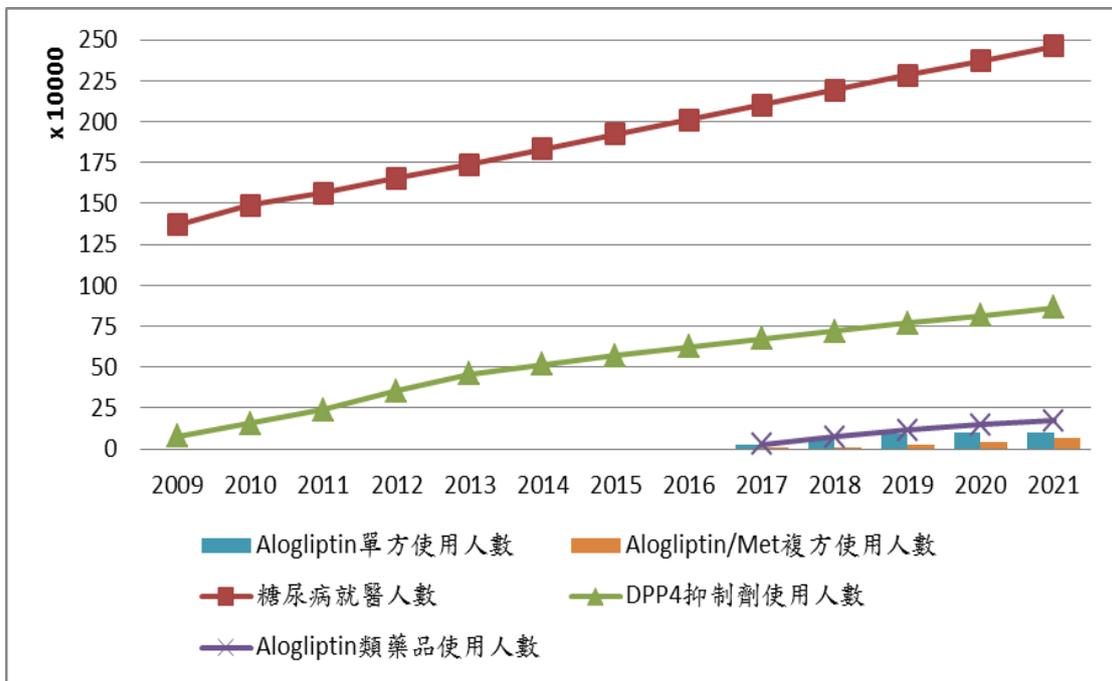
附錄圖二、2009~2013 年各種 DPP4 抑制劑(單/複方合併)使用人數佔所有 DPP4 抑制劑之比例

¹ 2013 年以前只有 4 種成分的 DPP-4 抑制劑被給付，分別給予 A~D 之代號，其與 Metformin 之複方藥品以 A/Met~D/Met 表示

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

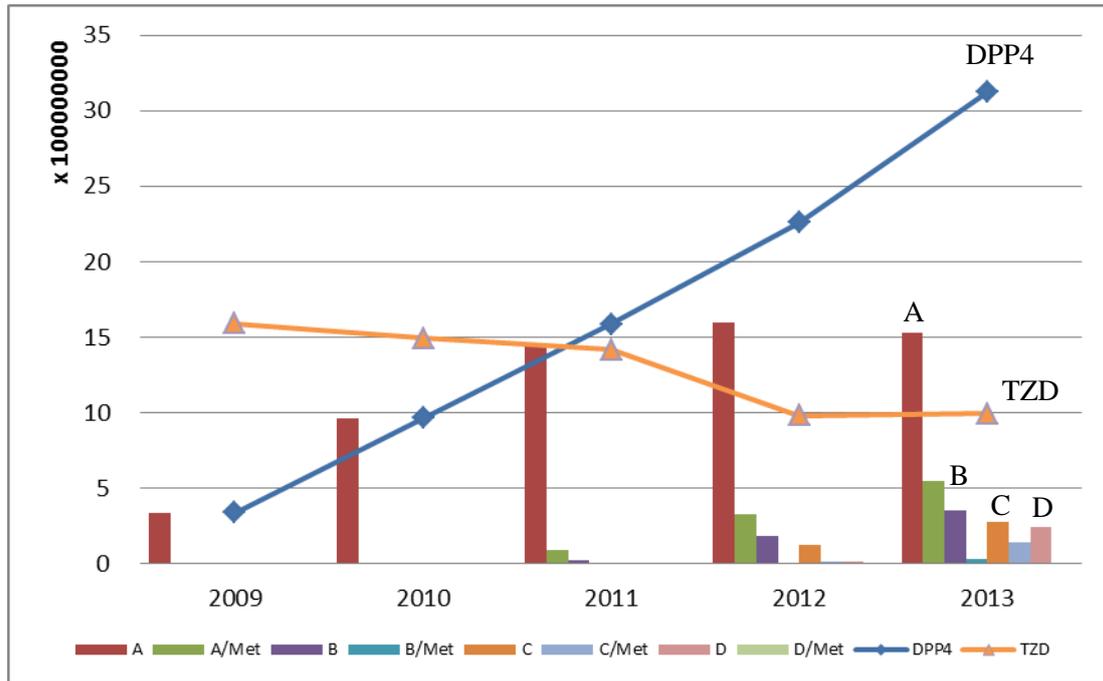


附錄圖三、2009~2013 年各類 DPP4 藥品與含 Metformin 複方藥品使用人數比例



附錄圖四、推估 2009~2021 年糖尿病就醫人數、DPP4 抑制劑及 Alogliptin 使用人數

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料



附錄圖五、推估 2009~2013 年各類 DPP4 抑制劑與 TZD 類藥品之使用費用