

恩排糖膜衣錠 10 毫克,25 毫克 (Jardiance Film-Coated Tablets 10mg 及 25mg)

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	Jardiance	成分	empagliflozin
建議者	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣百靈佳殷格翰股份有限公司		
含量規格劑型	10 mg, 25 mg/膜衣錠		
主管機關許可適應症	第二型糖尿病		
建議健保給付之適應症內容	第二型糖尿病		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	一般劑量：每日一次，每次 10 mg 最大劑量：每日一次，每次 25 mg		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥		
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：廠商申請本案藥品(empagliflozin)為第 1 類新藥（突破創新新藥），若新藥經審議為突破創新新藥，則不需要核價參考品；若新藥經擬訂會議審議為第 2 類新藥，則建議 glimepiride 可做為核價參考品；又 DPP-4 抑制劑、或 TZD 類藥物亦可考慮作為核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料主要依據為七項第三期雙盲試驗。其中五項臨床試驗篩選使用抗糖尿病藥物至少 12 週仍控制不佳的第二型糖尿病成年病患。其中一項試驗為在 metformin 治療的情形下，加入 empagliflozin 25 mg 每日一次或 glimepiride 1-4 mg 每日

一次進行療效比較；四項試驗為分別於 metformin 合併 sulphonylurea、pioglitazone 合併或不合併 metformin、basal insulin 合併或不合併 metformin 與合併或不合併 sulphonylurea、以及 basal plus prandial insulin 合併或不合併 metformin 治療的情形下，再加入 empagliflozin 25 mg 或 10 mg 與安慰劑進行比較。此外，另有二個試驗針對 empagliflozin 於具有腎功能損害及高血壓共病之糖尿病患，以 empagliflozin 25 mg 或 10 mg 與安慰劑在既有治療藥物的存在下進行比較。

1. Empagliflozin 與 glimepiride 比較的試驗(試驗 28)：在 metformin 存在的情形下，empagliflozin 25 mg 每日一次或 glimepiride 1–4 mg 每日一次，在治療 104 週之療效比較結果。
 - Empagliflozin 組相較於 glimepiride 組，其 HbA1c (%)於治療 104 週時相較於基礎值差異之平均數(mean change)分別為-0.66%比上-0.55%；兩組間差異-0.11% (-0.20%；-0.01%)；體重變化分別為-3.12 公斤比上 1.34 公斤(兩組間差異-4.46 公斤(-4.87 公斤；-4.05 公斤))；收縮壓變化分別為-3.1mmHg 比上 2.5mmHg (兩組間差異:-5.6mmHg (-7.0 mmHg；-4.2 mmHg))。
2. Empagliflozin 與安慰劑比較的四項試驗(study 23, 19, 33, 49)：
 - 四項試驗中 empagliflozin 10mg 或 25mg 組相較於安慰劑，主要療效指標 HbA1c 均有顯著降低之效益。
3. 二項針對 empagliflozin 於具有腎功能損害及高血壓共病之糖尿病患的試驗：
 - 試驗 36 收納輕度至中度腎功能損害和血糖控制不佳的成人病患，empagliflozin 25mg 相較於安慰劑於治療 24 週時，相較於基礎值之 HbA1c 有顯著的改善(-0.51%，95%信賴區間[CI]: -0.62 ~ -0.39)，empagliflozin 10mg 相較於安慰劑於治療 24 週時，相較於基礎值之 HbA1c 亦有顯著的改善(-0.52%，95% CI: -0.72~-0.32)。
 - 試驗 48 收納第二型糖尿病及高血壓(收縮壓介於 130 ~159 mmHg 以及舒張壓 80~mmHg，同時正在服用抗高血壓藥品)的病患，試驗共同療效指標為治療 12 週時，相較於基礎值之 HbA1c 的變化以及 24 小時平均收縮壓的改變。試驗結果：empagliflozin 25mg 與 10mg 相較於安慰劑均有顯著改善。
4. 安全性：Empagliflozin 的副作用發生情形與 SGLT-2 抑制劑可能產生的典型不良反應類同。其並未導致在大多數降血糖藥品試驗中發生之低血糖發生率的增加。特殊副作用包括泌尿生殖系統感染和 volume-depletion。統合分析彙整資料顯示主要不良心血管事件 (MACE) 的風險並沒有增加 (empagliflozin 相較於安慰劑發生之 hazard ratio 為 0.48 ((95% CI 0.27 ~ 0.85))。

四、 醫療倫理：無系統性收集的資料可供參考。



- 五、 成本效益：無具本土決策情境的成本效用分析可供參考。
- 六、 財務衝擊：廠商預估年度藥物費用可能介於 1 億 5 千萬元至 10 億元之間，每年對健保造成的財務影響約在 5 千 5 百萬元到 3 億 7 千萬元之間。查驗中心認為本品之市場占有率受給付價格、給付規定、臨床指引…等因素影響，以致現階段進行預算衝擊評估具相當困難度。然而，若本品獲健保給付，會是我國第一個獲得健保給付的 SGLT-2 類藥物，依本案廠商訴求價格，查驗中心評估 SGLT-2 類藥物市場規模每年可能超過 20 億元。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Jardiance	Amaryl	DPP 4 抑制劑 以 JANUVIA 為 例	TZD 類 以 ACTOS 為例
主成分/ 含量	empagliflozin/10 mg, 25 mg	Glimepiride/2 mg	Sitagliptin/ 100mg	Pioglitazone/ 15mg、30 mg
劑型/包 裝	膜衣錠	錠劑	膜衣錠	錠劑
WHO/AT C 碼	A10BX12	A10BB12	A10BH01	A10BG03
主管機關 許可適應 症	第二型糖尿病	非胰島素依賴型 (第 2 型) 糖尿 病。	第二型糖尿病	第 2 型糖尿病患 者(非胰島素依 賴型糖尿病, N I D D M)。
健保給付 條件	擬訂中			
健保給付 價	擬訂中	4.06 元	29.4 元	15 mg:18.1 元/ 30 mg:27.0 元
仿單建議 劑量與用 法			JANUVIA 的建 議劑量為每日一 次 100 毫克, 可 單獨使用亦可與 metformin、 sulfonylurea、胰 島素(併用或不 併用 metformin)、 PPAR γ 作用劑 (如: thiazolidinedione)、metformin 加 一種 sulfonylurea、或	本藥每日服用一 次 15mg-45mg

			metformin 加一種 PPAR γ 作用劑合併使用，做為附加於飲食控制及運動之外的治療藥物，藉以改善第二型糖尿病患的血糖控制效果。	
療程				
每療程 花費	擬訂中	每日 2.03-16.24 元	每日 29.4 元	每日 18.1-45.1 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓		
具間接比較 （indirect comparison）			✓	
近年來，最多病人使用或 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：				✓ 同治療類別
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 2015 年 1 月 8 日止查無 empagliflozin 用於治療第二型糖尿病之相關評估資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 1 月 8 日止查無 empagliflozin 用於治療第二型糖尿病之相關評估資料。
NICE (英國)	評估進行中，預計於 2015 年 3 月發佈評估報告。

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 2014 年 4 月併入 CADTH；

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。

【恩排糖膜衣錠 10 毫克,25 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 104 年 2 月 2 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。唯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 [1-7]

糖尿病為一種慢性的全身性代謝疾病，以高血糖為臨床表徵。在病理學上，可被簡單歸因為胰島素分泌異常、或胰島素在周邊組織作用失能，或兩者皆出現缺損所造成之血糖製造異常增加。若以病因進行分類，可概分為下列四類：

■ 第一型糖尿病 (type 1 diabetes)

- 可能是基因缺損或自體免疫系統破壞胰臟產生胰島素的 β 細胞，病患因體內胰臟 β 細胞已損壞，所以完全喪失了生產胰島素的功能，因此必須注射胰島素治療。

■ 第二型糖尿病(type 2 diabetes)

- 又稱非胰島素依賴型糖尿病 (noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM) 或成人發病型糖尿病 (adult-onset diabetes)，是一種代謝性疾病。特徵為高血糖，主要由胰島素抗性及胰島素相對缺乏引起。典型病徵為多尿症、多飲症 (polydipsia) 以及多食症 (polyphagia)。第二型糖尿病患者占糖尿病病人中之 90% 左右。

- 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)
 - 是指懷孕前沒有糖尿病病史，但懷孕階段卻出現高血糖現象。
- 其他特定類型糖尿病(other specific types)
 - 包括許多其他原因所造成，例如：單基因糖尿病症候群(monogenic diabetes syndrome, 例如neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young, [MODY])，胰臟exocrine disease (例如cystic fibrosis)，以及因藥物或化學物質引發的糖尿病(例如HIV/AIDS治療藥物或器官移植後)等。

2015 年美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)在糖尿病照護期刊 (Diabetes Care) 發表之臨床指引 (Standards of Medical Care in Diabetes –2015)，對於糖尿病的診斷標準建議如下：

- 糖化血色素(HbA1c) $\geq 6.5\%$ ；或
(美國國家糖化血色素標準計劃(NGSP)要求糖化血色素檢驗儀器製造廠商通過糖尿病併發症臨床試驗可追溯驗證(DCCT-aligned或DCCT traceable))
- 空腹血漿血糖(FPG)^a ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ；或
- 口服葡萄糖耐受試驗(OGTT)^b第2個小時的血漿血糖(2-h plasma glucose) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) ；或
- 病人有典型的高血糖症狀或高血糖危象(hyperglycemic crisis)，且隨機血漿血糖 ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)。

目前常用之口服抗糖尿病治療用藥依其作用機制整理如下表三，可單獨使用，亦可不同種類合併使用。

表三 目前常用之口服抗糖尿病治療藥品

作用機轉	藥品類別	常見藥品
促進胰島素分泌	Sulfonylurea	1 st generation: tolbutamide、chlorpropamide、acetohexamide、tolazamide； 2 nd generation: glibenclamide、glyburide、gliclazide、glipizide、

^a Fasting is defined as no caloric intake for at least 8h.

^b The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

		glimepiride 等
	Meglitinide	repaglinide、nateglinide 等
	DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4)抑制劑 (incretin enhancers)	Sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin、linagliptin、alogliptin 等
抑制肝臟製造葡萄糖	Biguanides	Metformin
延遲葡萄糖吸收	α -glucosidase inhibitor (糖苷酶抑制劑)	Acarbose、miglitol 等
胰島素增敏劑	Thiazolidinediones (TZD)	rosiglitazone、pioglitazone 等
胰島素		注射型: Regular insulin、Insulin lispro、Insulin aspart、NPH insulin、Lente insulin、Insulin glargine、Insulin detemir、Mixture of regular insulin (30%) + NPH (70%) 及30% insulin aspart +70% insulin aspart protamine及Insulin Glulisine injection吸入式胰島素: Exubera等
GLP-1受體促效劑	Glucagon-like peptide-1(GLP-1)類似物	Exenatide、liraglutide、albiglutide、lixisenatide、dulaglutide 等
活化amylin受體	Amylin類似物	Pramlintide 等
抑制SGLT2受體	SGLT2受體抑制劑	Empagliflozin、canagliflozin、dapagliflozin
Combined formulations	Avandamet (metformin+rosiglitazone), Glucomet (metformin+glyburide), Glucovance(metformin+glyburide), Actosmet (metformin+pioglitazone), Amaryl (metformin+glimepiride), Janumet (metformin+sitagliptin) 等	

本申請藥品之適應症為治療第二型糖尿病；第二型糖尿病經飲食控制與運動治療後血糖仍異常高者，需給予藥物治療，包括口服抗糖尿病藥或注射胰島素(症狀嚴重者)。依據 ADA 最新的指引建議，metformin 為第二型糖尿病之治療藥物首選，同時需合併生活型態改變及適當運動；隨病程變化，以病人為中心的考量(patient-centered approach)做為藥物選擇的策略，可增加其他作用機轉的降血糖藥物（包括早期開始使用胰島素），以達到治療目標。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [8-10]

以「empagliflozin」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，共查獲本案藥品 25 mg 及 10 mg 二品項。[8]

若以「第二型糖尿病」作為關鍵字查詢藥品許可證網頁，除本案藥品外，共 183 筆品項資料。[8]

Empagliflozin 為 SGLT2(第二型鈉-葡萄糖運轉通道)抑制劑，可減少腎臟對已過濾之葡萄糖的重吸收作用。empagliflozin 之 ATC code 為 A10BX12，相同類別之藥品成分 (A10BX Alimentary tract and metabolism/ drugs used in diabetes/ blood glucose lowering drugs, excl. Insulins/ other blood glucose lowering drugs, excl. Insulins)另有 guar gum、repaglinide、nateglinide、exenatide、liraglutide 及 mitiglinide 等藥品成分於我國上市且核准用於糖尿病之治療，核准適應症請參下表。[8-10]

表四 與本案藥品具有相近治療地位之口服藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC code	成分	我國是否上市	核准適應症	健保給付
A10BX01	guar gum	V	糖尿病治療之輔助劑。	V
A10BX02	repaglinide	V	第二型糖尿病(NIDDM)無法經由飲食控制、減重及加強運動等方法，達成良好控制者。	V
A10BX03	nateglinide	V	單獨治療或與 metformin 合併使用，以治療第二型糖尿病病患(非胰島素依賴型糖尿病)。	V
A10BX04	exenatide	V	第二型糖尿病	V
A10BX05	pramlintide	X		
A10BX06	benfluorex	V (已註銷)	脂質代謝異常、碳水化合物代謝異常、引發粥瘤的脂肪及碳水化合物代謝異常	
A10BX07	liraglutide	V	第二型糖尿病。當患者已接受 metformin 或 sulphonylurea 單一治療至最大可忍受劑量仍未達理想血糖控制時，與 metformin 或 sulphonylurea 併用；或當患者已接受 metformin 加上 sulphonylurea	V

ATC code	成分	我國是否上市	核准適應症	健保給付
			或 metformin 加上 thiazolidinedione 兩種藥物治 療仍未達理想血糖控制時， 與 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加 上 thiazolidinedione 併用。	
A10BX08	mitiglinide	V	對無法經由飲食控制與運動 達到良好控制的第二型糖尿 病患者，有助於改善餐後血 糖。	V
A10BX09	dapagliflozin	X		
A10BX10	lixisenatide	X		
A10BX11	canagliflozin	X		
A10BX12	empagliflozin	V (本案藥品)	第二型糖尿病	審議中
A10BX13	albiglutide	X		

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
NICE (英國)	評估進行中，預計於 2015 年 3 月發佈評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 6 月 17 日發佈評估報告
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

至 2015 年 1 月 8 日止查無 empagliflozin 用於治療第二型糖尿病之相關評估資料。

(二)PBAC (澳洲)

至 2015 年 1 月 8 日止查無 empagliflozin 用於治療第二型糖尿病之相關評估資料。

(三)NICE (英國)

評估進行中，預計於 2015 年 3 月發佈評估報告。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [11]

SMC 委員會接受 empagliflozin (Jardiance®) 在符合下列限制條件下，可與包括胰島素在內之其他降血糖藥品合併用於第 2 型糖尿病之治療。

SMC 限制僅於符合下列情況下使用：

- 二合一治療：當 sulphonylurea 不適用情況下，與 metformin 合併使用；
- 三合一治療：與 metformin 及標準照護合併使用；
- 胰島素治療之輔助(add-on)治療，與胰島素及標準照護合併使用。

Empagliflozin 與其他不同降血糖藥品 (metformin; metformin 合併 sulphonylurea; thiazolidinedione 合併或不合併 metformin; 以及 insulin) 之合併使用在血糖控制方面優於安慰劑，且不劣於 sulphonylurea 與 metformin 之合併使用。

Empagliflozin 也顯示可單藥治療於無法耐受 metformin 的患者。但 SMC 不建議使用 empagliflozin 作為單藥治療，因申請商未提交有關此臨床定位之成本效益證據。

Empagliflozin 之療效證據：

SMC 對於 Empagliflozin 用於糖尿病治療之主要評估依據為七個 phase III 雙盲試驗。

其中五個臨床試驗篩選使用抗糖尿病藥物至少 12 週仍控制不佳的第 2 型糖尿病成年病患(糖化血色素 glycosylated haemoglobin [HbA1c] $\geq 7\%$ ($\geq 7.5\%$ in study 49) 且 $\leq 10\%$)納入試驗。不同試驗使用的抗糖尿病藥物不同：試驗 28 及試驗 23-A 使用 metformin，試驗 23-B 使用 metformin 合併 sulphonylurea，試驗 19 使用 pioglitazone \pm metformin，試驗 33 使用 basal insulin \pm metformin \pm sulphonylurea，試驗 49 則使用 basal plus prandial insulin \pm metformin。

隨機分派的進行依 HbA1c 的基礎值($<8.5\%$ or $\geq 8.5\%$)、腎絲球過濾速率 (eGFR) (eGFR <90 或 ≥ 90 ml/min/1.73m² 於試驗 28 和試驗 49; eGFR 30-59, 60-89 and ≥ 90 ml/min/1.73m² 於 試驗 19 和試驗 23)、及受試者人種地理區域 (Europe/South Africa; Asia; North America; Latin America in 試驗 23、試驗 28 及試驗 49)及 metformin 治療背景(無或有，於試驗 19 和試驗 49)進行分層分派。在試驗 28 中，病患以相等機率分派於每日一次 empagliflozin 25mg 組或每日一次 glimepiride 1mg 至 4mg 組，治療兩年；在試驗 19 及試驗 23 中，病患以相等機率分派於每日一次安慰劑組、empagliflozin 25mg 或 10mg 組，治療 24 週；而在試驗 33 及試驗 49 中，治療期分別為 78 及 52 週。

主要療效指標為 HbA1c 相較於基礎值之變化，在試驗 19 及試驗 23 為治療第 24 週之 HbA1c 變化，在試驗 28 為治療第 104 週及期中分析第 52 週之 HbA1c 變化，在試驗 33 及試驗 49 為治療第 18 週之 HbA1c 變化。除試驗 28 外，所有試驗設計均為比較 empagliflozin 優於(superiority)安慰劑之試驗，試驗 28 則為事先定義 margin 為 0.3%，於試驗 104 週時之不劣性(non-inferiority)試驗。

表五 相關試驗結果整理如下表：

	HbA1c (%)		Body weight (kg)		SBP (mmHg)	
	Mean	Difference	Mean	Difference	Mean	Difference
In combination with metformin (study 28 at 104 weeks and study 23-A at 24 weeks)						
Empa 25	-0.66	-0.11 (-0.20; -0.01)	-3.12	-4.46 (-4.87; -4.05)	-3.1	-5.6 (-7.0; -4.2)
Glimepiride	-0.55		1.34		2.5	
Empa 25	-0.77	-0.64 (-0.79; -0.48)	-2.46	-2.01 (-2.56; -1.46)	-5.2	-4.8 (-6.9; -2.7)

Empa 10	-0.70	-0.57 (-0.72; -0.42)	-2.08	-1.63 (-2.17; -1.08)	-4.5	-4.1 (-6.2; -2.1)
Placebo	-0.13		-0.45		-0.4	
In combination with metformin and sulphonylurea (study 23-B at 24 weeks)						
Empa 25	-0.77	-0.59 (-0.74; -0.44)	-2.39	-1.99 (-2.48; -1.50)	-3.5	-2.1 (-4.0; -0.2)
Empa 10	-0.82	-0.64 (-0.79; -0.49)	-2.16	-1.76 (-2.25; -1.28)	-4.1	-2.7 (-4.6; -0.8)
Placebo	-0.17		-0.39		-1.4	
In combination with pioglitazone ± metformin (study 19 at 24 weeks)						
Empa 25	-0.72	-0.61 (-0.82; -0.40)	-1.47	-1.81 (-2.49; -1.13)	-4.0	-4.7 (-7.1; -2.4)
Empa 10	-0.59	-0.48 (-0.69; -0.27)	-1.62	-1.95 (-2.64; -1.27)	-3.1	-3.9 (-6.2; -1.5)
Placebo	-0.11		0.34		0.7	
In combination with basal insulin (study 33 at 18 weeks)						
Empa 25	-0.71	-0.70 (-0.93; -0.47)				
Empa 10	-0.57	-0.56 (-0.78; -0.33)				
Placebo	-0.1					
In combination with basal and prandial insulin (study 49 at 18 weeks)						
Empa 25	-1.02	-0.52 (-0.69; -0.35)				
Empa 10	-0.94	-0.44 (-0.61; -0.27)				
Placebo	-0.50					

另有二個 phase III 雙盲試驗針對 empagliflozin 於具有腎功能損害及高血壓共病之糖尿病患進行研究：

試驗 36 收納輕度至中度腎功能損害和血糖控制不佳的成人病患，empagliflozin 25mg 相較於安慰劑於治療 24 週時，相較於基礎值之 HbA1c 有顯著的改善(-0.51%, 95% CI: -0.62, -0.39)，empagliflozin 10mg 相較於安慰劑於治療 24 週時，相較於基礎值之 HbA1c 亦有顯著的改善(-0.52%, 95% CI: -0.72, -0.32)。

試驗 48 收納第二型糖尿病及高血壓(收縮壓介於 130 ~159 mmHg 以及舒張壓 80~mmHg，同時正在服用抗高血壓藥品)的病患，試驗共同療效指標(co-primary outcomes)為治療 12 週時，相較於基礎值之 HbA1c 的變化以及 24 小時平均收縮壓的改變。試驗結果：empagliflozin 25mg 與 10mg 相較於安慰劑均有顯著改善。

Empagliflozin 之安全性：

Empagliflozin 的副作用發生情形與 SGLT-2 抑制劑可能產生的典型不良反應類同。其並未導致在大多數降血糖藥品試驗中發生之低血糖發生率的增加，雖然在以 metformin 併用 sulphonylurea 做為初始背景治療(background therapy)的試驗中，曾觀察到 empagliflozin 10mg 及 25mg 相較於安慰劑組與低血糖發生率增加具相關性（在試驗 23-B 中，empagliflozin 10mg 及 25mg 相較於安慰劑組的低血糖發生率分別為 16%及 12% 與 8.4%，而在試驗 31 中相關次群組之發生率分別為 20%及 15% 與 12%）；試驗 33 中因背景治療中含胰島素的治療方案，因此觀察到治療 18 週時 empagliflozin 25mg 組的低血糖的發生率更高(但 10mg 組未觀察到)，在 empagliflozin 25mg(及 10mg)組相較於安慰劑組之低血糖發生率分別為 28%（及 20%）與 21%。其他特殊副作用（包括泌尿系統感染和 volume-depletion）等不良事件的發生率，除生殖器感染外在各治療組為相似，在所有關鍵樞紐 III 期研究中，生殖器感染的發生率在安慰劑組、empagliflozin 10mg 及 25mg 組分別為 1.0%、4.4%及 4.7%。

在預先擬定的統合分析所匯總的資料顯示主要不良心血管事件（MACE）的風險沒有增加(empagliflozin 相較於安慰劑之 hazard ratio (95% CI)為 0.48 (0.27, 0.85))；病患肝酶(liver enzymes)嚴重升高的數目在 empagliflozin 相較於安慰劑為高，但除了其中一個外均被認為與治療無關。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：type 2 diabetes 排除條件：未設限
Intervention	empagliflozin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT 或 Systematic Review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 1 月 8 日，以[empagliflozin]做為關鍵字進行搜尋。Embase 及 Pubmed 資料庫之資料搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	'empagliflozin'/exp OR empagliflozin
#2	#1 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND 'diabetes mellitus'/de AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py) AND 'empagliflozin'/de

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

#1	("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2010/01/16"[PDat] : "2015/01/14"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
----	---

(2) 搜尋結果

以 empagliflozin 作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2015 年 1 月 8 日止查無 empagliflozin 用於第二型糖尿病治療之相關系統性文獻回顧報告。

Embase 及 Pubmed 二資料庫中近五年有關 empagliflozin 用於第二型糖尿病治療之文獻，排除於二資料庫中二篇重複、一篇無摘要之文獻，共查獲 22 篇相關文獻。但閱讀相關文獻摘要後，再排除 10 篇於健康自願者所進行之藥物動力學、藥物流體力學、生體可用率等試驗，二篇針對第一型糖尿病之探討，二篇開放性設計之短期 phase II 試驗及二篇彙整目前試驗資料對於此藥品之評論性文章後，未有超越 SMC 評估報告之相關臨床試驗。

除一篇由 Ridderstrale 等人於 2013 年所發表的文獻[12]，在已服用 metformin 的情形下，另加入 empagliflozin 25 mg 每日一次或 Sulfonylurea 類藥物 glimepiride 1-4 mg 每日一次進行 2 年的療效比較(受試病患數 1545 人)外，所有查獲之臨床試驗均與安慰劑比較，未查獲與同類 SGLT2 藥物或與其他不同機轉糖尿病治療藥物之 head-to-head 比較試驗。亦未查獲與廠商建議作為比較參考品之 sitagliptin (Januvia®) 100 mg 之 head-to-head 比較試驗。

在已服用 metformin 的情形下，empagliflozin 25 mg 每日一次或 glimepiride 1-4 mg 每日一次，在治療 104 週之療效比較結果：顯示 empagliflozin 25 mg 組相較於 glimepiride 1-4 mg 組，其 HbA1c (%)於治療 104 週時相較於基礎值差異之平均數(mean change)分別為-0.66%比上-0.55%(兩組間差[Difference]: -0.11% (-0.20%; -0.01%))，體重變化分別為-3.12 公斤比上 1.34 公斤(Difference:-4.46 公斤(-4.87 公斤;-4.05 公斤))，收縮壓變化分別為-3.1mmHg 比上 2.5mmHg (Difference:-5.6mmHg(-7.0mmHg; -4.2mmHg))。

(五)建議者提供之資料

至療效評估報告完成當日，未收到本案建議者除申請書外之相關資料。

四、療效評估結論

1. 參考品：

Empagliflozin 為 SGLT2 抑制劑，可減少腎臟對已過濾之葡萄糖的重吸收作用。Empagliflozin 之 ATC code 相同類別之藥品成分 (A10BX) 另有 guar gum、repaglinide、nateglinide、exenatide、liraglutide 及 mitiglinide 等藥品成分於我國上市且核准用於糖尿病之治療。

但所查獲之臨床文獻及醫療科技評估報告，除一篇由 Ridderstrale 等人於 2013 年所發表的文獻，在 metformin 存在的情形下，另加入 empagliflozin 25 mg 每日一次或 sulfonylurea 類藥物 glimepiride 1-4 mg 每日一次進行 2 年治療的療效比較(受試病患數 1545 人)外，所有查獲之臨床試驗均與安慰劑比較，未查獲與同類 SGLT2 藥物或與其他不同機轉糖尿病治療藥物之直接比較試驗。亦未查獲與廠商建議作為比較參考品之 DPP-4 抑制劑類別藥品 sitagliptin (Januvia®) 100 mg 之直接比較試驗。

Empagliflozin 25 mg 與 glimepiride 1-4 mg 的比較結果請參相對療效與安全性之結論整理。

Empagliflozin 之療效證據主要作為輔助(add-on)現有治療藥品之合併治療使用，可以國內現有之 ATC 相同類別藥品或有 head-to-head 比較試驗之 sulfonylurea 類藥物 glimepiride 作為參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 至 2015 年 1 月 8 日止，查無 empagliflozin 用於治療第二型糖尿病之相關評估資料。英國 NICE 對於本案之評估正在進行中，預計於 2015 年 3 月發佈評估報告。

SMC 委員會基於 empagliflozin 與其他不同降血糖藥品 (metformin; metformin 合併 sulphonylurea; thiazolidinedione 合併或不合併 metformin; 以及 insulin) 之合併使用在血糖控制方面優於安慰劑，且不劣於 sulphonylurea 與 metformin 之合併使用之基礎，接受 empagliflozin (Jardiance®) 在符合下列限制條件下，可與包括胰島素在內之其他降血糖藥品合併用於第 2 型糖尿病之治療。

- 二合一治療：當 sulphonylurea 不適用情況下，與 metformin 合併使用；
- 三合一治療：與 metformin 及標準照護合併使用；
- 胰島素治療之輔助 (add-on) 治療，與胰島素及標準照護合併使用。

但 SMC 不建議使用 empagliflozin 作為單藥治療，因申請商未提交有關此臨床定位之成本效益證據。

3. 相對療效與安全性 (人體健康)：

Empagliflozin 用於糖尿病治療之主要療效依據為七個 phase III 雙盲試驗。

其中五個臨床試驗篩選使用抗糖尿病藥物至少 12 週仍控制不佳的第二型糖尿病成年病人。除其中一個試驗為在 metformin 治療的情形下，加入 empagliflozin 25 mg 每日一次或 glimepiride 1-4 mg 每日一次進行比較外，有四個試驗為分別於 metformin plus sulphonylurea、pioglitazone ± metformin、basal insulin ± metformin ± sulphonylurea、basal plus prandial insulin ± metformin 治療的情形下，加入 empagliflozin 25 mg 或 10 mg 與安慰劑進行比較。另有二個試驗針對 empagliflozin 於具有腎功能損害及高血壓共病之糖尿病患，以 empagliflozin 25 mg 或 10 mg 與安慰劑在既有治療藥物的存在下進行比較。

在已服用 metformin 的情形下，加入 empagliflozin 25 mg 每日一次或

glimepiride 1–4 mg 每日一次，在治療 104 週之療效比較結果：顯示 empagliflozin 25 mg 組相較於 glimepiride 1–4 mg 組，其 HbA1c (%)於治療 104 週時相較於基礎值差異之平均數(mean change)分別為-0.66%比上 -0.55%(兩組間差 [Difference]: -0.11%(-0.20%; -0.01%))，體重變化分別為 -3.12 公斤比上 1.34 公斤(Difference: -4.46 公斤(-4.87 公斤; -4.05 公斤))，收縮壓變化分別為-3.1mmHg 比上 2.5mmHg (Difference:-5.6mmHg (-7.0 mmHg; -4.2 mmHg))。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 12 月 30 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 12 月 30 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 12 月 30 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告:一則醫藥科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果:查無相關資料。
建議者提供之資料	廠商提供一篇非經濟效益分析文獻。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2014 年 12 月 31 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2014 年 12 月 31 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2014 年 12 月 31 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2014 年 9 月發布的第 993/14 號建議[11], 建議收載 empagliflozin 作為輔助治療(add-on therapy), 用於先前接受降血糖藥物(包括胰島素), 並配合運動與飲食控制, 仍無法有效控制血糖的糖尿病病人。

廠商並提最小成本分析與成本效用分析, 比較第二型糖尿病病人使用 empagliflozin(10mg、25mg)、或 SGLT-2 抑制劑、或 DPP4 抑制劑的成本效益, 比較治療策略如下:

- 兩項藥物合併治療(dual therapy): 以 empagliflozin 相較於 dapagliflozin, 在合併 metformin 或合併胰島素的情況下, 進行經濟評估。
- 三種藥物合併治療(triple therapy), 以 empagliflozin 相較於 DPP4 抑制劑, 在合併 metformin 和 sulphonylurea, 或合併 metformin 與 TZD 的情況下, 進行經濟評估。

廠商提供一則成本效用分析報告, 模擬病人群在使用不同治療策略下之療效、安全性數據、藥物停用率、成本以及效用值; 模型定義 6 個月為一個循環週期, 並依據 UKPDS^a 風險評估公式, 用以模擬病人的疾病惡化率。

用來支持經濟評估的療效數據, 主要來自四則 NMA^b 分析報告。針對用於合併兩項藥物治療(dual therapy), 主要的療效指標為與基期相比的 HbA1c 改變平均值, 分析結果為 empagliflozin 相較於 dapagliflozin 並未有顯著不同。針對合併三種藥物治療(triple therapy), 廠商提供兩則 NMA 分析報告, 用以支持 empagliflozin, metformin, sulphonylurea 和 empagliflozin, metformin, TZD 之療效, 分析結果為 empagliflozin 優於 metformin, sulphonylurea, DPP-4, 且可使病人的體重減輕與收縮壓下降。

費用部分, 廠商將長期併發症相關費用納入估算, 包括處理缺血性心臟病、慢性心臟衰竭、中風、單眼盲、單側截肢與腎臟衰竭之費用, 係以 UKPDS 作為估算依據; 處理藥物不良事件的費用則將嚴重低血糖、泌尿道感染以及生殖器感染, 予以納入估算範圍。

^a UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

^b NMA: Network Meta-Analysis

效用值參數大多來自 UKPDS 的已發表文獻，而病人體重改變對於效用值的影響，則是來自另一則文獻，換算方式為病人的 BMI 數值增加一個單位，效用值減少 0.0159。

針對合併兩項藥物治療，基礎方案分析結果病人使用 empagliflozin 10mg、或 empagliflozin 25mg、或 dapagliflozin 10mg，年度醫療費用同為 477.30 英鎊。針對合併三項藥物治療，基礎方案分析結果為 empagliflozin 10mg, metformin, sulphonylurea 和 empagliflozin 25mg, metformin, sulphonylurea 之 ICER 值分別為 806 英鎊/QALY 以及 8,306 英鎊/QALY；

SMC 認為廠商分析略有數項研究限制，然而調整部分參數並採取較為保守的假設，成本分析結果呈現 ICER 值仍在可接受的範圍內。最後，SMC 同意收載 empagliflozin 於蘇格蘭 NHS。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Type 2 Diabetes
Intervention	Empagliflozin
Comparator	-
Outcome	ICER
Study design	CEA、CUA

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 1 月 7 日，以（Empagliflozin、DM、Cost）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終並未尋獲與本案相關的經濟評

估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並提供一則由 Liakos(2013)等人所發表的文獻，然而，經查驗中心查閱原文，認為此文獻與成本效益無關，因此不予以敘述。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

糖尿病就診人數部分，2012 年糖尿病之全民健保每十萬人就診率為 7,224 人[13]，其中男性為 7,301 人/每十萬人就診率，女性為 7,146 人/每十萬人就診率，年齡別 65 歲以上有 26,846 人/每十萬人就診率[13]。

醫療費用部分，依據中央健康保險署統計[14]，糖尿病占 2013 年全民健康保險醫療費用前二十大疾病中排名第 3 位，僅次於慢性腎衰竭與牙齒相關疾病，2013 年的糖尿病醫療費用為 23,035 百萬點，占全部醫療費用的 3.9%，年成長率為 10.9%，相較於前一個年度，排名上升了兩位[14]。查驗中心於 2011 年承接健保署委託計畫，分析 2001 年~2010 年國內的糖尿病治療用藥^c，發現糖尿病藥品總費用由 2001 年的 39.13 億元，增加至 2010 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(2007)分析 2001 年到 2006 年的健保資料庫，發現糖尿病治療藥品費用於 6 年間成長了 108%，主要歸因於糖尿病藥品使用人數增加，其他的因素則包括了每人使用數量增加與藥品價格因素[16]；另外，莊等人分析 2000 至 2009 年的健保資料庫，發現糖尿病病人數年年成長，由 2000 年度的 70 萬人，至 2009 年度成長至 120 萬人[17]。

(二)核價參考品之建議

廠商申請本案藥品(empagliflozin)為第 1 類新藥（突破創新新藥），若新藥經擬訂會議審議為突破創新新藥，則不需要核價參考品；若新藥經審議為第 2 類新藥，查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，選擇核價參考品之考量如下：

^c納入 Biguanide (BI)、Sulfonylureas (SU)、Meglitinides (MEG)、Guar gum (GG)、 α -glucosidase inhibitors (AGI)、Thiazolidinediones (TZDs)、DPP-4 inhibitors (DPP-4I)、胰島素 (Insulin)

首先，本案藥品與 glimepiride 曾執行直接比較(head-to-head comparison)之臨床對照試驗，因此 glimepiride 為可能的核價參考品。

接著，考慮以同藥理作用或同治療類別之藥品為選取對象。藥理作用部分，我國另有一項 SGLT2 抑制劑(Dapagliflozin)已取得衛福部許可證，由於尚未獲得健保給付，因此無法作為核價參考品；同治療類別藥物部分，治療糖尿病的藥物以 DPP-4 抑制劑和 TZD 類藥物，與 Empagliflozin 同屬於較新型降血糖口服藥物且每日使用一次，或可作為核價參考品。

基於上述理由，若新藥經審議為第 2 類新藥，查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議 glimepiride、或 DPP-4 抑制劑、或 TZD 類藥物作為核價參考品。

(三)財務影響

廠商先推估我國糖尿病人數，再進一步估算本藥物潛在使用族群人數，預估若 Empagliflozin 納入健保給付後，年度藥物費用可能介於 1 億 5 千萬至 10 億之間，由於 Empagliflozin 可能取代部分現有治療藥品，節省部分現有治療費用，每年對健保造成的財務影響約在 5 千 5 百萬到 3 億 7 千萬之間。

查驗中心就廠商提供之預算衝擊，提出以下意見：

1. 廠商雖提供了預算衝擊之運算過程，但所採用之參數多未提出說明或參考文獻來源，查驗中心無法確認相關假設的合理性。
2. 就 SGLT-2 類藥物之潛在市場規模部份，廠商預測納入健保五年內，SGLT-2 類藥物至多可取得一成的糖尿病藥物市場，查驗中心考量本案廠商並未建議給付限制，且經諮詢臨床專科醫師，認為若健保沒有設定特殊給付限制的前提下，廠商所預估 SGLT-2 類藥物的市場規模具不確定性。
3. 廠商預估 Empagliflozin 之市占率，在獲得健保給付後逐年下降，由於廠商未提供充分解釋，查驗中心認為不確定性甚高，並可能低估人數與財務影響。
4. 其他重要參數，例如 Empagliflozin 使用時間長短與使用劑量，廠商亦未提供合理說明，可能影響預算衝擊結果。

查驗中心注意到本案廠商建議 Empagliflozin 用於第二型糖尿病，而糖尿病病人數多年來持續增加，且目前健保已給付多種糖尿病藥物，臨床上的用藥選擇，將由醫師視病人情況而決定；查驗中心參考過去分析 TZD 藥物或 DPP4 抑制劑藥物納入健保給付後之研究[15, 17, 18]，結果發現過去不論 TZD 藥物或

DPP4 抑制劑藥物獲健保給付後，年成長幅度極大；另外，查驗中心委請健保署提供於 2010 年至 2014 年 DPP-4 抑制劑之申報量，發現 DPP-4 抑制劑類藥物獲得健保給付雖已超過 5 年，使用量仍年年增加，年成長幅度介於 38% 至 142%，且近年成長幅度超越以往。因此查驗中心依據過去的健保給付經驗，發現新作用機轉藥物獲得健保給付後，使用量可能成長迅速，而 Empagliflozin 納入健保給付，實際臨床使用情況將受眾多因素影響，以致估算 Empagliflozin 之市場滲入程度具一定困難度，進而對本藥品之可能藥費與健保財務影響之估算造成困難。

節省部分現有治療費用的部分，查驗中心諮詢內分泌專科醫師，專家意見認為若 Empagliflozin 未來健保給付，在健保沒有特殊限制下，主要可能取代 TZD 類藥物、部分取代 SU^d 藥物與 DPP4 抑制劑，而 Empagliflozin 有 10mg 與 25mg 兩種劑量，專家意見認為小劑量可能作為起始治療之用，實際使用上可能以大劑量為主；查驗中心注意到若以本案廠商訴求價格，Empagliflozin 每日平均藥費應高於 TZD 類藥物、或 SU 藥物、或 DPP4 抑制劑，若 Empagliflozin 獲得健保給付，應造成健保財務負擔增加。

綜合而言，廠商預估 Empagliflozin 納入健保後，每年的年度藥費可能介於 1 億 5 千萬至 10 億之間，查驗中心評估廠商的分析結果存有低估的風險，並且若就廠商預估方式，在不考慮其他藥品可能進入市場的前提下，進行敏感度分析，則 Empagliflozin 的年度藥費將介於 1 億 5 千萬至 20 億之間；若繼而調整其他具不確定性之參數，則評估 SGLT-2 類藥物每年的年度藥費可能超過 20 億；以本案廠商訴求價格，即使將取代其他糖尿病藥物的節省費用納入考量，每年仍可能對健保造成不小的財務影響。

^dSU: sulphonylurea

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
2. 各國 HTA 組織之給付建議與經濟考量分列如下：
 - (1) 於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 未尋獲醫療科技評估報告。
 - (2) 蘇格蘭 SMC 評估報告中，廠商並提最小成本分析與成本效用分析，比較第二型糖尿病病人使用 empagliflozin、或 SGLT-2 抑制劑、或 DPP4 抑制劑的成本效益，由於成本分析結果呈現 ICER 值介於可接受的範圍內，因此，SMC 同意收載 empagliflozin 於蘇格蘭 NHS。
3. 參考品部分，廠商申請本案藥品(empagliflozin)為第 1 類新藥（突破創新新藥），若新藥經擬訂會議審議為突破創新新藥，則不需要核價參考品；若新藥經擬訂會議審議為第 2 類新藥，則 glimepiride、或 DPP-4 抑制劑、或 TZD 類藥物作為核價參考品。
4. 預算衝擊部分，廠商預估年度藥物費用可能介於 1 億 5 千萬至 10 億元之間，每年對健保造成的財務影響約在 5 千 5 百萬元到 3 億 7 千萬元之間。查驗中心認為本品之市場占有率受給付價格、給付規定、臨床指引…等因素影響，以致現階段進行預算衝擊評估具一定困難度。然而，若本品獲健保給付，會是我國第一個獲得健保給付的 SGLT-2 類藥物，依本案廠商訴求價格，查驗中心評估 SGLT-2 類藥物市場規模每年可能超過 20 億元。

參考資料

1. 林肇堂等. 台大醫院住院醫師醫療手冊. 第三版: 國立台灣大學醫學院; 2006.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. The journal of clinical and applied research and education. 2015; 38:S1-S93.
3. Helena W, Rodbard PSJ, Jaime A Davidson et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: an Algorithm for Glycemic Control. Endocrine Practice 2009;15.
4. Rakel: Textbook of Family Medicine, 7th ed.
<http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50047-6--cesec4&isbn=978-1-4160-2467-5&type=bookPage§ionEid=4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50047-6—cesec4&uniqId=232794355-3#4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50047-6--cesec4> (accessed on 20150108)
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26(Suppl 1):S4-S20, 2003. (accessed on 20150108)
6. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_OT_Reccommendations_final_e.pdf (accessed on 20150108)
7. 高血糖藥物治療. 糖尿病協會
<http://www.endo-dm.org.tw/db/book/1/%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E7%9A%84%E6%B2%BB%E7%99%82.pdf> (accessed on 20150108)
8. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dsxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dsxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx). (accessed on 20150112)
9. 中央健保署健保用藥品項查詢
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851 (accessed on 20150108)
10. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2013. (accessed on 20150112)
11. empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®) SMC No. (993/14)
http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=empagliflozin&Submit=Search (accessed on 20150108)
12. Ridderstrale M, Svaerd R, Zeller C et al. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an

SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glyceemic control. Cardiovascular diabetology 2013; 12(1): 129

13. 101年醫療統計年報。
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic_P.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4717&doc_no=43270. Accessed January-15, 2015.
14. 2013 年國人全民健保就醫疾病資訊。
http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/27297_2_%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 January-15, 2015.
15. 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).
16. 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.
17. 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.
18. 羅柏青 96年度 國防醫學院藥學研究所碩士論文 預算衝擊分析：探討口服降血糖劑 Rosiglitazone納入健保給付後對糖尿病醫療花費的衝擊

附錄表一 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	20150107	#1 Empagliflozin #2 DM #3 cost #4 #1 and #2 and #3	0
Embase	20150107	#1 Empagliflozin #2 DM #3 cost #4 #1 and #2 and #3	0
Cochrane Library	20150107	Empagliflozin (economic evaluation)	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20150107	Empagliflozin	5
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20150107	Empagliflozin	2