

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：Glyxambi Film Coated Tablets 25/5mg 及 10/5mg

學名：Empagliflozin/Linagliptin

事由：

1. 有關台灣百靈佳殷格翰股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將糖順平膜衣錠 Glyxambi® 納入健保給付案再次提供之資料，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於民國 107 年 4 月 25 日函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）提供評估意見。
2. 本中心業於民國 107 年 2 月完成本案藥品完整之醫藥科技評估報告，故本報告主要針對建議者重提價格後更新之財務影響提供評估意見。

完成時間：民國 107 年 06 月 11 日

評估結論

1. 建議者調降本品建議健保給付價格後，推估若本品納入健保給付後，未來五年本品使用人數為第一年約 1 萬 5 千人至第五年約 6 萬 5 千人，本品年度藥費為第一年約 1 億 9,400 萬元至第五年約 8 億 5,600 萬元，對於健保的財務影響為第一年增加約 2,400 萬元至第五年增加約 1 億 1,100 萬元。
2. 參考專家意見，本報告認為病人有可能長期使用其他 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑藥品後，轉用 empagliflozin 或 linagliptin，之後再使用本品，因此本報告認為建議者假設之本品臨床使用地位及推估之目標族群人數具有不確定性，故本報告分別以情境一：建議者的建議給付條件，及情境二：本品將有可能取代任何一種 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制之條件下兩個情境進行財務影響分析。
3. 本報告以全人口健保資料庫推估目標族群人數及參考建議者之部分參數假設推估，推估在情境一下推估之本品使用人數為第一年約 3 萬 1,000 人至第五年約 8 萬 4,200 人，本品年度藥費為第一年約 4 億 400 萬元至第五年約 11 億元，對健保整體財務影響為第一年增加約 1 億 1,500 萬元至第五年增加約 3 億 1,500 萬元；而情境二下推估之本品使用人數為第一年約 6 萬 3,700 位至第五年約 21 萬 9,900 位人，本品年度藥費為第一年約 8 億 2,800 萬元至第五年約 28 億 5,700 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 1 億 9,800 萬元至第五年增加約 6 億 8,400 萬元。

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

健保署已於民國 106 年 11 月 28 日函請本中心針對糖尿病藥品 Glyxambi[®] 糖順平膜衣錠 (Empagliflozin/Linagliptin) 25/5 毫克及 10/5 毫克等兩個劑量規格進行醫藥科技評估，本中心業於民國 107 年 1 月提供完整之醫藥科技評估報告乙份，並於 107 年 2 月經過藥品專家諮詢會議討論。此次建議者另提建議給付價格並更新財務影響分析，因此健保署於民國 107 年 4 月 25 日再次函請本中心提供評估意見。

建議者針對本品所建議之健保給付適應症內容如下：

Glyxambi[®] 糖順平膜衣錠將適用於「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。」

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、財務影響評估

建議者除了重新建議本品的健保給付價格外，取代藥品價格也依據民國 107 年藥品支付價格例行調整結果進行更新，或按整體調幅重新估算未有更新資料藥品之價格。

依據建議者更新之財務影響分析，預估本品納入健保給付後，未來五年使用人數為第一年約 1 萬 5 千名至第五年約 6 萬 5 千人，年度藥費為第一年約 1 億 9,400 萬元至第五年約 8 億 5,600 萬元，而在扣除被取代藥品藥費後，推估本品對健保之整體財務影響為第一年增加約 2,400 萬元至第五年增加約 1 億 1,100 萬元。

本報告針對建議者財務影響分析之評論及相關參數校正如下：

1. 臨床使用地位：

- (1) 建議者假設：針對前份醫療科技評估報告中，本中心提出本品將會取代「曾經使用過其他 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑藥品，而後轉用 empagliflozin 或 linagliptin」及「曾經使用過 empagliflozin 或 linagliptin，而後轉用其他 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑藥品」的病患族群，建議者經諮詢臨床專科醫師意見後，認為在臨床醫療實務上，通常不會在藥理機轉相同的藥品之間轉換使用。
- (2) 本報告評論：有關本品申請健保給付條件之一：「適用於使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者」，本報告認為建議者對此適應症並未說明須治療多久而無效，也未清楚定義何謂「未能達到適當血糖控制者」，並且參考民國 107 年 2 月健保藥品專家諮詢會議討論意見，本報告認為除了建議者提出的情況外，本報告所提出的另外兩種情況仍有可能會發生。
- (3) 因此本報告參酌建議者提出的意見及專家討論意見，進行以下二種情境的財務影響評估：
 - A. 情境一：以建議者假設的本品臨床使用地位及條件進行財務影響估算；
 - B. 情境二：假設本品將有可能取代任何一種 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑，以此情境進行財務影響估算。

2. 目標族群人數：

- (1) 情境一：本報告分析 2013 年至 2017 年健保資料庫之門、急、住診和藥局資料，以 ICD-9 及 ICD-10 國際疾病分類碼判定罹患糖尿病病人數，並且直接分析併用 empagliflozin, metformin、併用 linagliptin, metformin、複方劑型 linagliptin/metformin 等三種藥品組合的用藥病人數，再參考建議者提出之市場調查資料，假設約有 32% 的上述病人仍未能受到良好控制，以進

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

行目標族群人數估算；因此本報告推估 2019 年至 2023 年，符合本品適應症之目標族群第一年約 10 萬名至第五年約 17 萬名病人。

- (2) 情境二：本報告委請健保署分析 2012 至 2016 年健保資料庫之門、急、住診資料，以 ICD-9 及 ICD-10 國際疾病分類碼判定罹患糖尿病病人，並參考文獻資料顯示之台灣第一型糖尿病病人約占<1%，假設 99%病人為第二型糖尿病；另外，本報告亦參考臨床醫師意見，假設約有 92%比例的病患會使用口服糖尿病用藥，並參考建議者所提之資料，假設約有 32%的第二型糖尿病病人使用併用 metformin, DPP-4 抑制劑或併用 metformin, SGLT-2 抑制劑仍未能受到良好控制，因此本報告估算 2019 年至 2023 年約有 64 萬名至 73 萬名目標族群。
3. 本品使用人數：
- (1) 情境一：本報告參考建議者所提供之本品未來市占率為 30%至 50%，推估未來五年內目標族群中約有每年 3 萬 1,000 名至 8 萬 4,200 名病人接受本品治療。
 - (2) 情境二：此情境假設本品可能會取代任一種 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑，因此本報告調整了本品的未來市占率約為 10%至 30%，推估未來五年內約有每年 6 萬 3,700 位至 21 萬 9,900 位病人接受本品治療。
4. 本品藥費：
- (1) 情境一：本報告根據仿單建議，本品用法用量以每日一次、每次使用一顆計算，並以上述估算之本品使用人數，推估未來五年之本品年度總藥費第一年約 4 億 400 萬元至第五年約 11 億元。
 - (2) 情境二：本報告推估未來五年之本品年度總藥費為第一年約 8 億 2,800 萬元至第五年約 28 億 5,700 萬元。
5. 原情境年度總藥費：
- (1) 情境一：本報告分析 2013 年至 2017 年健保資料庫之取代藥品使用比例(同時考慮單複方)以計算每年加權平均藥費，另外，2018 年 3 月始納入健保給付的 Empagliflozin/Metformin 複方藥品，其使用比例的推估，本報告則參考 Linagliptin/Metformin 複方藥品於 2013 年 10 月納入健保給付後的單複方比例進行推估；綜合上述，本報告預估在原情境下，2019 年至 2023 年之年度總藥費第一年約 8 億 8,700 萬元至第五年約 15 億 3,200 萬元。
 - (2) 情境二：本報告根據健保資料庫資料及健保署提供 2012 年至 2017 年 6 月口服降血糖藥物之醫令資料，推估未來五年所有 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑之使用比例，並且分別計算其單複方比例計算每年加權藥費，因此本報告預估原情境下 2019 年至 2023 年之年度總藥費第一年約 59 億 8,600 萬元至第五年約 73 億 1,200 萬元。
6. 新情境年度總藥費：
- (1) 情境一：本報告認為由於本品之複方劑型有使用上方便性，因此使用本品

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 的病人中，單方藥品的取代比率會較複方藥品高；而當本品取代的是複方藥品時，病人需另外服用 metformin，故需另外加上 metformin 藥品費用（每日使用兩顆）。因此本報告推估在本品納入健保給付後，本品加上取代藥品之年度總藥費第一年約 10 億 200 萬元至第五年約 18 億 4,800 萬元。
- (2) 情境二：本報告推估在本品納入健保給付後，本品加上取代藥品之年度總藥費第一年約 61 億 8,400 萬元至第五年約 79 億 9,600 萬元。
7. 財務影響：新情境與舊情境之年度總藥費相減後，得到未來五年對於健保財務影響如下：
- (1) 情境一：將為第一年增加約 1 億 1,500 萬元至第五年增加約 3 億 1,500 萬元。
- (2) 情境二：本報告針對本品可能取代其他 DPP-4 抑制劑或其他 SGLT-2 抑制劑之情境另進行財務影響推估；推估在此情境下，本品納入給付後對健保財務影響為第一年增加約 1 億 9,800 萬元至第五年增加約 6 億 8,400 萬元。
8. 敏感度分析：因本品市占率具有不確定性，因此本報告對市占率進行敏感度分析：
- (1) 情境一：在本品市占率為低推估時，預估本品納入給付後對於健保財務影響為第一年增加約 9,600 萬元至第五年增加約 2 億 8,400 萬元；在本品市占率為高推估時，預估本品納入給付後對於健保財務影響為第一年增加約 1 億 3,400 萬元至第五年增加約 3 億 4,700 萬元。
- (2) 情境二：在本品市占率為低推估時，預估本品納入給付後對於健保財務影響為第一年增加約 1 億 4,900 萬元至第五年增加約 6 億 2,700 萬元；在本品市占率為高推估時，預估本品納入給付後對於健保財務影響為第一年增加約 2 億 4,800 萬元至第五年增加約 7 億 4,100 萬元。

四、財務影響評估結論

建議者重新提出本品申請健保給付價格，推估本品納入健保給付後，未來五年本品使用人數為第一年約 1 萬 5 千人至第五年約 6 萬 5 千人，本品年度藥費為第一年約 1 億 9,400 萬元至第五年約 8 億 5,600 萬元；若考量其他取代藥品藥費後，建議者推估本品對於健保的財務影響為第一年增加約 2,400 萬元至第五年增加約 1 億 1,100 萬元。

本報告實際分析全人口健保資料庫數據以取得較準確的目標族群人數，並以建議者提出的意見及專家討論意見分別進行兩種情境之財務影響分析。情境一以建議者的建議給付條件進行財務影響估算，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年約 3 萬 1,000 人至第五年約 8 萬 4,200 人，本品年度藥費為第一年約 4 億 400 萬元至第五年約 11 億元，在扣除被取代藥品藥費後，推估本品對健保的整體財務影響為第一年增加約 1 億 1,500 萬元至第五年增加約 3 億 1,500 萬元；情

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

境二的部分，本報告認為本品將有可能取代任何一種 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑，因此推估未來五年本品使用人數為第一年約 6 萬 3,700 位至第五年約 21 萬 9,900 位病人，本品年度藥費為第一年約 8 億 2,800 萬元至第五年約 28 億 5,700 萬元，在扣除被取代藥品藥費後，推估本品對健保的整體財務影響為第一年增加約 1 億 9,800 萬元至第五年增加約 6 億 8,400 萬元。

糖順平膜衣錠 25/5 毫克及 10/5 毫克 (Glyxambi Film Coated Tablets 25/5mg 及 10/5mg)

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	Glyxambi Film Coated Tablets 25/5mg 及 10/5mg	成分	Empagliflozin/ linagliptin
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	糖順平® 膜衣錠 25/5毫克 糖順平® 膜衣錠 10/5毫克		
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。		
建議健保給付之適應症內容	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。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	GLYXAMBI 的建議劑量為每日早上一次、每次 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin，可與食物一起服用，亦可空腹服用。GLYXAMBI 耐受良好的病患，劑量可增加至每日一次 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin。		
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：本案申請藥品empagliflozin/ linagliptin ATC分類為A10BD19，綜合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，本報告認為已合併使用empagliflozin, linagliptin個別成分單方藥品可作為主要療效參

考品；此外，已使用合併metformin, empagliflozin或合併metformin, linagliptin亦為潛在的療效參考品。

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）：

（一）直接比較

主要兩項直接比較結果指出，病人在接受 24 週治療後，相較於合併 linagliptin, metformin，或合併 empagliflozin, metformin，合併 empagliflozin/linagliptin, metformin 可降低 HbA1C，具統計上顯著差異。

（二）間接比較

依據間接比較結果指出，接受治療 24 週後，合併 empagliflozin/linagliptin, metformin 和合併 insulin glargine, metformin 相比，兩組 HbA1c 並無統計上顯著差異；而和每週一次合併 exenatide, metformin 相比，在接受治療後 24 到 28 週，HbA1c 的改變亦無統計上顯著差異。

三、醫療倫理：無系統性的相關資料可供參考。

四、成本效益：

建議者提供本土藥物經濟學研究報告，採成本效用分析(cost -utility analysis) 模型，目標族群為已使用過第一線治療藥品metformin 及第二線治療藥品(其中一種DPP-4 抑制劑或其中一種SGLT-2抑制劑)後，仍然無法有效控制血糖的T2DM病人。介入策略為使用本品，比較策略有二：一為原先使用metformin+linagliptin作為第二線治療的病人，第三線治療將換為使用metformin+Empagliflozin 25 mg治療；另一為原先使用metformin+Empagliflozin作為第二線治療的病人，第三線治療將換為將使用metformin+linagliptin治療。結果顯示本品用於第三線糖尿病藥物治療，相較於Empagliflozin 藥品，其ICER約為NT\$120萬元/QALY；本品相較於Linagliptin藥品則是具有絕對成本效益優勢（dominance），成本較低NT\$-18,879且遞增0.0089個QALYs。

此份建議者提出的成本效用分析報告架構上大致合理，所使用的參數有良好的執行品質，不過在反應國情上仍有部分限制之處；另外在計算相關醫療相關成本時也有部分疑義，因此本報告認為建議者所提供之本土經濟學研究內容資訊有限，僅能部分的助於瞭解我國對第二型糖尿病患者於健保署觀點的成本效益。

五、財務影響：

本報告認為本品的目標族群為已使用 Metformin 合併 Empagliflozin 或 Linagliptin 而未能達到適當血糖控制的第二型糖尿病病人，取代其第三線的任何一種 DPP4 抑制劑或是 SGLT2 抑制劑之藥品組合，但考量目前 SGLT2 抑制劑和 DDP-4 抑制劑給付條件，本品將不會取代「已在同時使用 Empagliflozin 及 Linagliptin 之糖尿病病人」。

依據健保資料庫推估第二型糖尿病可能接受口服降血糖藥物治療之人數，本報告修正部

分參數並重新分析，估計若本品於 2019 年至 2023 年納入健保給付，本品使用人數為第一年的 6 萬 4 千位至第五年的 22 萬位病人，而未來五年本品的年度藥費約為第一年的 9 億元至第五年的 31 億 1 千萬元之間。若考慮本品取代相同臨床地位比較品之費用，未來五年本品對健保財務影響約增加第一年的 2 億 7,000 萬元至第五年的 9 億 3,300 萬元之間。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Glyxambi	Jardiance	Trajenta
主成分/含量	Empagliflozin 25mg/Linagliptin 5mg及 Empaflozin10mg/ Linagliptin 5mg	Empagliflozin 25mg 及 10mg	Linagliptin 5mg
劑型/ 裝	膜衣錠 / 2-1000錠鋁箔盒裝	116 膜衣錠	116 膜衣錠
WHO/ATC 碼	A10BD19	A10BK03	A10BH05
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。	1.血糖控制：第二型糖 尿病。 2.預防心血管 事件：用於具第二型糖 尿病且已有心血管疾 病的成人病人時， JARDIANCE 可降低 心血管原因死亡的風 險。	第二型糖尿病
健保給付條 件	擬訂中	如附錄一	如附錄一
健保給付價	擬訂中	每錠 32 元	每錠 20.8 元
仿單建議劑 量與用法	GLYXAMBI 的建議劑 量為每日早上一次、每 次 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin，可與食物一	JARDIANCE 可單獨使 用亦可與 metformin、 metformin 併用 sulfonylurea 、 pioglitazone(併用或不	1.TRAJENTA 的建 議劑量為 5 mg，成 人每天一次。 2.可單獨使用亦可與

	起服用，亦可空腹服用。GLYXAMBI 耐受良好的病患，劑量可增加至每日一次 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin。	併用 metformin)、胰島素 (併用或不併用 metformin 及 / 或 sulfonylurea) 合併使用，作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。JARDIANCE 的建議劑量為每日早上一次、每次 10 mg，可與食物一起服用，亦可空腹服用。當耐受性良好，劑量可提升至 25 mg	metformin、sulfonylurea、PPAR γ 作用劑 (如 thiazolidinediones) 合併使用，作為飲食控制及運動的輔助療法，以改善血糖的控制。 3.TRAJENTA 錠劑可與食物一起服用，亦可空腹服用
療程	每日一次	每日一次	每日一次
每療程 花費	擬訂中	每日 32 元	每日 20.8 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：			
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)	CADTH 至 2017 年 12 月 1 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	<p>PBAC 於 2017 年 3 月公告。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PBAC 並未同意已事前審查(Authority Required)的方式收載 Glyxambi，用於治療「第二型糖尿病對 <u>metformin</u> 併用 <u>sulfonylurea</u> 具不耐性(intolerant)或是禁忌的病人，可接收固定劑量複方劑型 (fixed dose combination, FDC) 之 <u>empagliflozin / linagliptin, metformin</u> 為治療方式」。PBAC 認為這樣的限制，在臨床執行上為不可行的，且臨床治療地位上也沒有明確的定義，同時 PBAC 認為 FDC 應該呈現相較於單獨治療額外的附加價值。 2. 在實證資料部分，兩項直接比較結果指出，在接受 24 週治療後，相較於 <u>linagliptin, metformin</u> 或 <u>empagliflozin, metformin</u>，<u>empagliflozin / linagliptin, metformin</u> 顯著性降低 HbA1C 的程度；和基期相比，改變空腹血糖、體重以及 HbA1c < 7% 的人數比也傾向於 <u>empagliflozin / linagliptin, metformin</u>。
NICE (英國)	NICE 至 2017 年 12 月 1 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。

【糖順平膜衣錠 25/5 毫克及 10/5 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 107 年 1 月 19 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

糖尿病為國人十大死因之一，根據 2015 年國人死因統計顯示，糖尿病為國人第 5 位死因，依國民健康署 2013 至 2015 年「國民營養健康狀況變遷」調查指出，18 歲以上國人糖尿病盛行率為 11.8%（男性 13.1%；女性 10.5%），且人數每年持續增加 [1, 2]。糖尿病可分為第一型及第二型；而第二型糖尿病為高血糖引發相關之功能不全，通常和胰島素阻抗、胰島素分泌不足以及過多或不適當的升糖激素 (Glucogan) 分泌有關[3]。

多數的第二型糖尿病病人是無症狀的，臨床表現包括典型的多尿、多吃、多喝、體重減輕等，除此之外還包括視覺模糊、下肢異常以及酵母菌感染 (Yeast infections；男性如龜頭炎) [3]。

我國糖尿病學會於 2015 年發表的糖尿病臨床照護指引中，指出糖尿病的診斷標準如表三[4]:

表三 糖尿病診斷標準

-
1. 糖化血色素 (hemoglobin A1c, HbA1c) $\geq 6.5\%$ 或
 2. 空腹血糖* (fasting plasma glucose, FPG) $\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0 mmol/L) 或
 3. 口服葡萄糖耐受試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT)
第 2 小時血漿葡萄糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1 mmol/L) 或
 4. 高血糖症狀 (包括多尿、頻渴和體重減輕) 且隨機血漿葡萄糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1 mmol/L)
-

*空腹的定義：至少 8 小時未曾進食任何熱量

依照美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA) 針對第二型糖尿病的藥品治療，若病人在經 eGFR^a 安全性評估後 (eGFR $\geq 30\text{ mL/min/1.73 m}^2$)，且對 metformin (簡稱 MET) 無不耐性或其他禁忌，起始會先以 MET 做為單一治療方式，相關治療請參閱附錄圖一[7]。若單一口服藥品 MET 使用超過 3 個月 HbA1c 仍無法達到目標，則會考慮合併第二種藥品，如 sulfonylurea、thiazolidinedione、DPP-4 抑制劑、SGLT2 抑制劑、GLP-1 受體促效劑 (receptor agonist, RA) 或胰島素；若 3 個月後接受上述相關之雙重藥品合併治療 (dual therapy) HbA1c 仍無法達到目標，則會轉換至三藥合併治療 (triple therapy)；最後 HbA1c 仍無法控制者，則會併用胰島素 (Insulin) 注射治療。當起始確診，HbA1c $\geq 9\%$ ，則會直接考慮採用雙重藥品合併治療；而 HbA1c $\geq 10\%$ 、血糖 $\geq 300\text{mg/dL}$ 或病人有明顯高血糖症狀，則會考慮合併注射療法。ADA 建議 HbA1c 應控制在 $< 7\%$ 作為首要血糖控制的目標，不過 HbA1c 仍會依據個別化的考量，有些病人需要較寬鬆或嚴格的目標^b；降低 HbA1c 可減少相關併發症的發生。

成人第二型糖尿病，HbA1c 的測量應依據下列兩點[8]

1. 依病人本身狀況而定，約每 3 到 6 個月進行 HbA1c 的監控，直到接受穩定治療。
2. 當 HbA1c 及血糖在接受治療同時維持穩定，每 6 個月監控 HbA1c 即可。

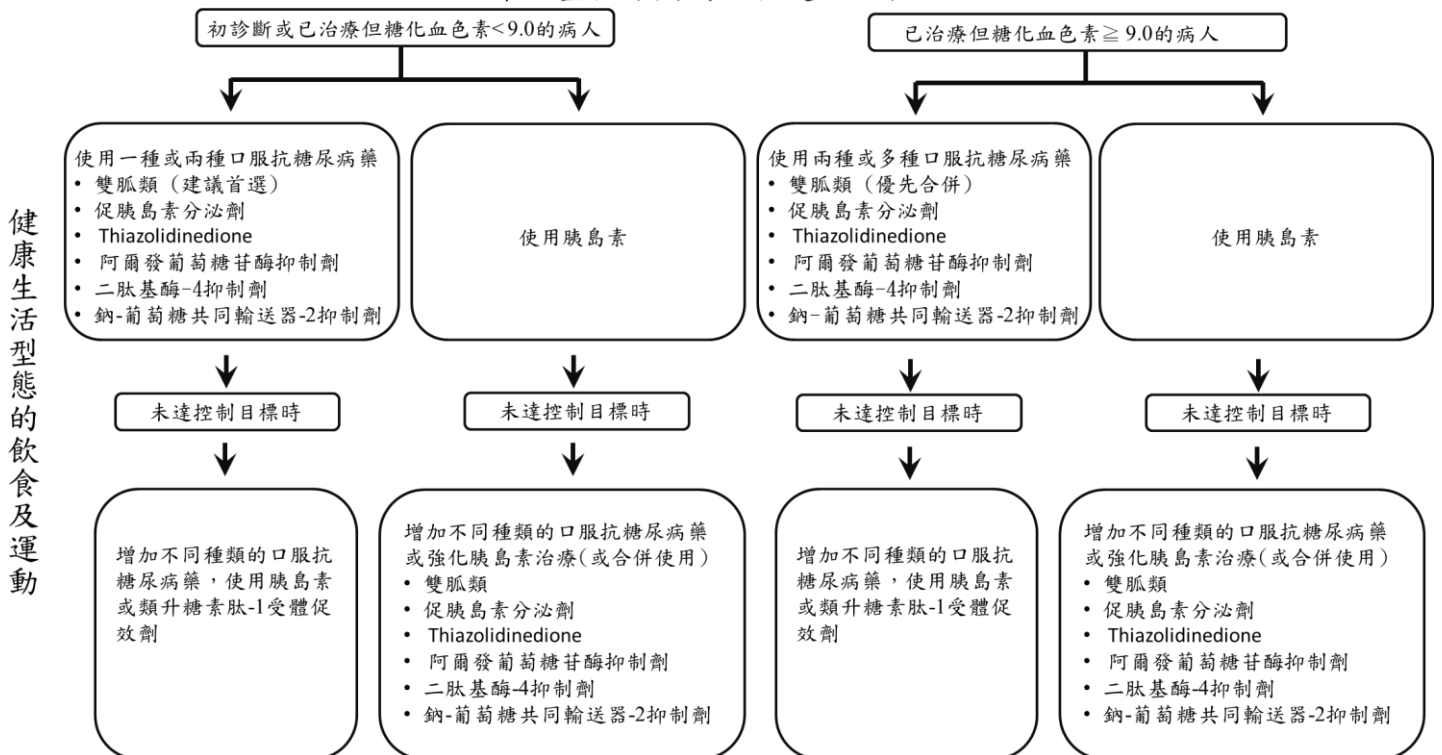
由我國糖尿病學會發表於 2015 糖尿病臨床照護指引，針對第二型糖尿病高血糖的處理流程，請參閱圖一。

圖一 2015 第二型糖尿病臨床照護指引[4]

^a eGFR 為 estimated glomerular filtration rate (腎絲球過濾率) 縮寫。Metformin may be safely used in patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) as low as $30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ [5], and the U.S. label for metformin was recently revised to reflect its safety in patients with eGFR $\geq 30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ [6].

^b 若病人未有低血糖或是其他治療後的不良事件發生，則會考量設定較為嚴格的 HbA1c 目標 ($< 6.5\%$)；若病人有嚴重低血糖歷史紀錄、血管併發症或其他共病症等因素，則會考量設定較為寬鬆的目標 (HbA1c $< 8\%$)。

第二型糖尿病高血糖處理流程



註一：使用強化胰島素治療時，通常不需同時使用促胰島素分泌劑

註二：同時使用胰島素和 thiazolidinedione 須隨時注意心臟功能變化

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

糖順平® 膜衣錠 25/5 毫克、10/5 毫克 (Glyxambi® Film-Coated Tablets 25/5mg、10/5mg) 等 2 項有效成分為 empagliflozin (簡稱 EMPA) 及 linagliptin (簡稱 LINA)。EMPA 為 SGLT-2 抑制劑，可減少腎臟對已過濾之葡萄糖再吸收，降低腎臟對葡萄糖再吸收的閾值，增加尿糖排出[9]；LINA 為 DPP-4 抑制劑，可使活性腸泌素賀爾蒙的濃度增高，在葡萄糖依賴性的狀態下刺激胰島素釋出，並降低循環中的升糖素濃度[10]。本品於 2017 年 6 月 23 日經主管機關許可之適應症為用於「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」。

Glyxambi® 的 ATC 分類為 A10BD19，屬 alimentary tract and metabolism / drugs used in diabetes / blood glucose lowering drugs, excl. insulins / combinations of oral blood glucose lowering drugs 類別[11]，ATC 分類同屬 A10BD 者共有 21 種；目前 SGLT2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑的複方藥包含 EMPA/LINA (Glyxambi®) 及

saxagliptin/dapagliflozin (Qtern[®])^c，在我國僅 EMPA/LINA (Glyxambi[®])經主管機關許可用於第二型糖尿病；目前健保收載項目及相關給付規定如附錄一[13]。基於考量我國藥品給付規定，故建議與本品具有相近治療地位之藥品為其個別成分單方藥品或是合併 MET 之複方製劑（表四）。

表四 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
與 metformin 合併使用				
A10BK03 Empagliflozin	1.血糖控制：第二型糖尿病。 2.預防心血管事件：用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，JARDIANCE 可降低心血管原因死亡的風險。	116 膜衣錠	25mg 10mg	如附錄一
A10BH05 Linagliptin	第二型糖尿病	116 膜衣錠	5mg	如附錄一
複方製劑				
A10BD20 Metformin/ Empagliflozin	適用於單用 metformin 或 empagliflozin 時血糖控制不佳，或早已同時接受 metformin 和 empagliflozin 合併治療而狀況穩定者的第二型糖尿病成人患者，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。	116 膜衣錠	5/500mg 5/850mg 5/1000mg 12.5/500mg 12.5/850mg 12.5/1000mg	如附錄一
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	116 膜衣錠	2.5/850mg 2.5/500mg 2.5/1000mg	如附錄一

^c Qtern is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve blood glucose control in adults with type-2 diabetes who have inadequate control with dapagliflozin (10 mg) or who are already treated with dapagliflozin and saxagliptin.[12]

	<p>病成人患者的血糖控制效果:(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的患者。</p>			
<p>A10BD19 Empagliflozin / Linagliptin (本案藥品)</p>	<p>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。</p>	<p>116 膜衣錠</p>	<p>25/5mg 10/5 mg</p>	<p>如附錄一</p>

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	至 2017 年 12 月 1 日止查無資料。

(加拿大)	
PBAC (澳洲)	於 2017 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2017 年 12 月 1 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2017 年 12 月 8 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2017 年 11 月 30 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

2017 年 12 月 1 日在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“Glyxambi”，並未搜尋到任何資料[14]。若更換關鍵字為“Empagliflozin、Linagliptin”，則尋獲 4 筆資料，惟其中並未有任何資料與本案藥品相關[15]。

(二)PBAC (澳洲) [16]

2017 年 12 月 1 日在 PBAC 網頁鍵入關鍵字“Glyxambi”，尋獲一筆於 2017 年 3 月公告之評估報告[16]與本案相關，以下重點摘要該份報告內容以供參考。

PBAC 不建議以事前審查(Authority Required)的方式收載 Glyxambi，用於治療「第二型糖尿病對 metformin 併用 sulfonylurea 具不耐性(intolerant)或是禁忌的病人，可接受固定劑量複方劑型(fixed dose combination, FDC) 之 empagliflozin (25mg 或 10mg) / linagliptin, metformin 為治療方式」。PBAC 認為這樣的限制，在臨床執行上為不可行的，且臨床治療地位上也沒有明確的定義，同時 PBAC 認為 FDC 應該呈現相較於單獨治療額外的附加價值。

儘管 PBAC 並未尋獲任何可提交 EMPA/LINA 推薦的依據，但仍認為針對某些族群仍具有一定的臨床效益。PBAC 認為未來再次提交時，應該更清楚明確的定義病人族群以及執行上的限制和合理的成本計算。舉例來說，PBAC 認為可以事先申請的方式用於第二型糖尿病的第一線用藥或是中度腎損傷的病人。另外，PBAC 認為不應該設限於對 sulfonylurea 具不耐性或是禁忌的病人族群才可接受 FDC 治療。

在實證資料部分，兩項直接比較結果指出，在接受 24 週治療後，相較於合併 LINA, MET 或合併 EMPA, MET，合併 EMPA/LINA, ME 可降低 HbA1C 的程度，且具統計上顯著差異；和基期相比，改變空腹血糖、體重以及 HbA1c < 7% 的人數比也傾向於合併 EMPA/LINA, MET 治療較佳。相關臨床試驗摘要彙整及

結果如附錄表一及附錄表二。

PBAC 認同合併 EMPA/LINA, MET 效益優於 LINA, MET 或 EMPA, MET，安全性不劣於合併 LINA, MET 或合併 EMPA, MET。

間接比較結果指出，接受治療 24 週後，合併 EMPA/LINA, MET 和合併 insulin glargine, MET 相比，兩組 HbA1c 並無治療後的差異；和每週一次合併 exenatide, MET 相比，在接受治療後 24 到 28 週，HbA1c 的改變亦無差異。相關結果如附錄表三及附錄表四。

PBAC 不認同合併 EMPA/LINA, MET 其效益及安全性不劣於 insulin glargine, MET 及 exenatide, MET。

(三)NICE (英國)

2017 年 12 月 1 日在 NICE 網頁鍵入關鍵字 “Glyxambi”，並未搜尋到任何資料[17]。若更換關鍵字為 “Empagliflozin、Linagliptin”，則獲得 1 筆資料[18]，惟其案與本案藥品無相關。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2017 年 12 月 8 日在蘇格蘭藥品委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC) 網頁鍵入關鍵字“Glyxambi”，尋獲一筆資料；已於 2017 年 4 月 4 日召開 SMC 會議，目前此案未有相關報告結論公開[19]。

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：第二型糖尿病
Intervention	Empagliflozin 合併 Linagliptin
Comparator	其他降血糖藥品
Outcome	不設限
Study design	隨機分派對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 12 月 11 日，以”Empagliflozin、Linagliptin”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表五療效評估文獻搜尋記錄。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無相關、研討會摘要之文獻；針對第二型糖尿病病人接受 EMPA/LINA 合併治療，共納入 4 篇隨機對照試驗[20-23]，系統性文獻回顧暨統合分析共 1 篇[24]。值得一提的是，上述之文獻皆由百齡佳殷格翰股份有限公司贊助[20-24]。

4 篇隨機對照試驗中，有兩篇來至同一個臨床試驗 NCT 01422876[20, 21]，1 篇來至臨床試驗 NCT 01734785[22]，1 篇來至臨床試驗 NCT 01778049[23]；3 項臨床試驗亦於 PBAC 公布之評估報告中收錄。

在 4 篇隨機對照試驗中，有 3 篇同時併用 MET[20, 22, 23]，1 篇為初次接受降血糖藥品治療、未併用 MET[21]。2 篇活性對照試驗[20, 21]，2 篇安慰劑(placebo)對照之研究設計[22, 23]。

試驗之主要療效指標皆為 HbA1c 自基期至 24 週改變量，次要指標包括空腹血糖、體重自基期至 24 週改變量及 HbA1c < 7% 比例；關於 4 篇隨機對照試驗臨床試驗之設計與病人條件比較請參閱表五；相關研究摘要結果之比較如表六；安全性評估摘要整理如表七。

表五 臨床試驗之設計與病人條件比較

作者/ 年代	試驗 設計/ 治療 週期	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納 病人 總數	試驗組別	實際治療 /納入	納入	排除

未併用 MET						
Andrew Lewin / 2015 [21]	第三期；隨機對照雙盲試驗；52 週	677	EMPA 25 mg / LINA 5mg	134/ 137	第二型糖尿病病人 1. ≥ 18 years 2. $BMI \leq 45\text{kg/m}^2$ 3. HbA1c 7% 至 10.5% 4. 在隨機分派前 ≥ 12 週，僅經由飲食、運動控制，未接受藥品治療†	1. 空腹血糖 $> 240\text{mg/dL}$ 2. $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ * 3. 試驗前 3 個月內急性冠狀動脈症候群、中風或短暫缺血發作 4. 試驗前兩年進行減肥手術 5. 試驗前 3 個月內接受減肥藥品治療
			EMPA 10 mg / LINA 5mg	135/ 136		
			EMPA 25 mg	133/ 135		
			EMPA 10 mg	132/ 134		
			LINA 5mg	133/ 135		
併用 MET						
Raph A. DeFronzo / 2015 [20]	第三期；隨機對照雙盲試驗；52 週	686	EMPA 25 mg / LINA 5mg	134/ 137	第二型糖尿病病人 1. ≥ 18 years 2. $BMI \leq 45\text{kg/m}^2$ 3. HbA1c 7% 至 10.5% 4. 在隨機分派前已接受 ≥ 12 週 MET 治療；同時飲食以及運動控制血糖¶	1. 空腹血糖 $> 240\text{mg/dL}$ 2. 隨機分派前 12 週，接受除了 MET 以外的降血糖藥品 3. $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ * 4. 試驗前 3 個月急性冠狀動脈症候群、中風或短暫缺血發作 5. 試驗前 2 年內接受減肥手術或試驗前 3 個月內接受減肥藥品治療 6. 試驗前 1 個月內接受過研究用藥品
			EMPA 10 mg / LINA 5mg	135/ 136		
			EMPA 25 mg	140/ 141		
			EMPA 10 mg	137/ 140		
			LINA 5mg	128/ 132		
Eirik Søfteland / 2017 [22]	第三期；隨機對照雙盲試驗；24 週	606	EMPA 25 mg / LINA 5mg	110/ 111	第二型糖尿病病人 1. ≥ 18 years 2. HbA1c 8% 至 10.5% 3. 在篩選前已接受 MET 治療 ≥ 12 週；同時飲食以及運動控制血糖¶ 4. $BMI \leq 45\text{kg/m}^2$	1. 空腹血糖 $> 15.0\text{mmol/L}$ 2. 接收開放治療前 12 週使用除了 MET 以外的降血糖藥品 3. 隨機分派至雙盲試驗前接受除了試驗藥品及 MET 以外的降血糖藥品 4. $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ * 5. 遺傳性半乳糖不耐症 6. 試驗前 3 個月內急性冠狀動脈症候群、中風或短暫缺血發作 7. 試驗前 2 年內或計畫進行減肥手術 8. 試驗前 3 個月內接受減肥藥品治療
			EMPA 10 mg / LINA 5mg	109/ 112		
			合併 <u>LINA 5mg, Placebo</u>	108/ 110		
Francisco J. Tinahones / 2016 [23]	第三期；隨機對照雙盲試驗	709	EMPA 25 mg / LINA 5mg	110/ 114	第二型糖尿病病人 1. ≥ 18 years 2. $BMI \leq 45\text{kg/m}^2$ 3. HbA1c 8% 至 10.5% 4. 在篩選前已接受 MET 治療 ≥ 12 週；	1. 空腹血糖 $> 15.0\text{mmol/L}$ 2. 隨機分派前 12 週使用除了 MET 以外的降血糖藥品 3. $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ *
			合併 <u>EMPA 25 mg, Placebo</u>	110/ 112		

	驗； 24 週	EMPA 10 mg / LINA 5mg	122/ 126	同時飲食以及運動控制 制血糖¶	4. 遺傳性半乳糖不耐症 5. 試驗前 3 個月急性冠狀動脈症候群、中風或短暫缺血發作 6. 試驗前 2 年內或計畫進行減肥手術 7. 試驗前 3 個月內接受減肥藥品治療
		合併 <u>EMPA 10 mg, Placebo</u>	125/ 130		
註，EMPA = Empagliflozin；LINA= Linagliptin；MET=Metformin；†Despite a diet and exercise regimen who had not received treatment with oral anti diabetes therapy, GLP-1 analog, or insulin for ≥ 12 weeks prior to randomization；* Estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using modification of diet in renal disease (MDRD) equation；¶Who had been treated with MET immediate release ($\geq 1,500$ mg/day, maximum tolerated dose, or maximum dose according to local label) at an unchanged dose for ≥ 12 weeks prior to randomization / screening and were on a diet and exercise regimen.					

以下重點摘要 4 篇隨機對照試驗比較結果。

I. 未併用 MET

Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes [21]

此試驗為 Andrew Lewin 等人於 2015 年發表於 *Diabetes Care*，主要比較僅藉由飲食、運動控制，未曾接受藥品治療的第二型糖尿病病人，經隨機分派至 EMPA 25 mg/LINA 5mg、EMPA 10 mg/LINA 5mg 或其單獨成分藥品 EMPA25mg、10mg 及 LINA 5mg，評估合併 EMPA/LINA 之效益及安全性。此試驗的主要療效指標為在試驗期間第 24 週時，HbA1c (%)與基期數值的改善程度。

結果

a. 主要療效指標

在接受 24 週治療後，HbA1c (%)與基期數值的改善程度，EMPA 25 mg/LINA 5mg 僅和 LINA 達到統計上顯著差異，差異為-0.41，95% CI 為 -0.61 至-0.22；而 EMPA 10 mg/LINA 5mg 分別和 EMPA 及 LINA 皆達到統計上顯著差異(差異及 95% CI 分別為 -0.41，-0.61 至-0.21；-0.57，-0.76 至-0.37)。

b. 次要療效指標 (空腹血糖、體重及 HbA1c < 7% 比例)

接受 24 週治療後，空腹血糖及體重皆僅和 LINA 達到統計上顯著差異；HbA1c 降幅達 < 7% 比例，EMPA/LINA^e 皆分別和其單獨成分藥品達統計上顯著差異^f。

安全性指標

^eEMPA/LINA 包括 EMPA 25 mg/LINA 5mg 或 EMPA 10 mg/ LINA 5mg。

^f HbA1c < 7% 比例分別為 55.4% (EMPA 25 mg/ LINA 5mg)、62.3% (EMPA 10 mg/ LINA 5mg)、41.5% (EMPA 25 mg)、38.8% (EMPA 10 mg)及 32.3% (LINA 5mg)。

在接受治療 52 週後，不良事件發生比例相似(68.9 至 81.5%)，並未有需要協助的低血糖不良事件發生。

II. 併用 MET

3 項併用 MET 的試驗皆是針對已接受穩定 MET 治療、飲食以及運動仍無法達到理想血糖控制(HbA1c >7 至 8%)的病人所進行相關效益及安全性評估。

Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin [20]

此項研究為 Ralph A. DeFronzo 等人於 2015 年發表於 *Diabetes Care* 之多中心、第三期、雙盲隨機分派臨床試驗，受試者被隨機分派至合併 EMPA 25 mg/LINA 5mg, MET (簡稱 EMPA 25 mg/LINA 5mg 組)、EMPA 10 mg/LINA 5mg, MET(簡稱 EMPA 10 mg/LINA 5mg 組)、合併 EMPA25mg, MET (簡稱 EMPA 25 mg 組)、EMPA 10mg, MET (簡稱 EMPA 10 mg 組)及 LINA 5mg, MET(簡稱 LINA 5mg 組)，主要目的為評估 EMPA/LINA 組做為第二線用藥之效益及安全性。此試驗的主要療效指標為在試驗期間第 24 週時，HbA1c (%)與基期數值的改善程度。在結果部分，

a. 主要療效指標：

在接受 24 週治療後，HbA1c (%)與基期數值的改善程度，EMPA/LINA 組皆分別和其單獨成分藥品達到統計上顯著差異，差異及 95% CI 分別為：

- i. EMPA 25 mg/LINA 5mg 組 vs. EMPA 25 mg 組：-0.58，-0.75 至 -0.41；
- ii. EMPA 25 mg/LINA 5mg 組 vs. LINA 5mg 組：-0.50，-0.67 至 -0.32；
- iii. EMPA 10 mg/LINA 5mg 組 vs. EMPA 10 mg 組：-0.42，-0.59 至 -0.25；
- iv. EMPA 10 mg/LINA 5mg 組 vs. LINA 5mg 組：-0.39，-0.56 至 -0.21。

b. 次要療效指標(空腹血糖改善、體重及 HbA1c < 7% 比例)

在接受 24 週治療後，空腹血糖改善及 HbA1c < 7% 比例[§]，EMPA/LINA 組皆分別和其單獨成分藥品達統計上顯著差異；而體重皆僅和 LINA 組達到統計上顯著差異。

安全性指標

在接受治療 52 週後，不良事件發生比例各組相似(68.6%至 73.0%)，並未有需要協助的低血糖不良事件發生。

[§] HbA1c < 7% 比例分別為 61.8% (EMPA 25 mg / LINA 5mg)、57.8% (EMPA 10 mg / LINA 5mg)、32.6% (EMPA 25 mg)、28.0% (EMPA 10 mg)及 36.1% (LINA 5mg)。

Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With LINA and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial [22]

此為 Eirik 等人於 2017 年發表於 *Diabetes Care* 之第 3 期雙盲、隨機分派試驗，此試驗主要針對以 LINA, MET 併用治療，血糖仍無法達到理想控制的病人^h，經隨機分派至合併 LINA 5mg, Placebo, MET(簡稱 LINA 5mg, Placebo)、EMPA 25 mg/LINA 5mg, MET(簡稱 EMPA 25 mg/LINA 5mg)或 EMPA 10 mg / LINA 5mg, MET(簡稱 EMPA 10 mg/LINA 5mg)，評估附加治療 EMPA 之效益及安全性。此試驗的主要療效指標為在試驗期間第 24 週時，HbA1c (%)與基期數值的改善程度。在結果部分，

a. 主要療效指標：

在接受 24 週治療後，LINA 5mg, Placebo 和 EMPA 25 mg/LINA 5mg 及 EMPA 10 mg / LINA 5mg 相比，兩組 EMPA/LINA 皆優於 LINA 5mg, Placebo 組，且皆達統計上顯著差異。(差異及 95% CI 分別為 -0.70, -0.93 至 -0.46; -0.79, -1.02 至 -0.55)。

b. 次要指標(空腹血糖、體重及 HbA1c < 7% 比例)

在接受 24 週治療後，空腹血糖、體重及 HbA1c < 7% 比例ⁱ，皆傾向於 EMPA 25 mg/LINA 5mg 及 EMPA 10 mg/LINA 5mg，皆達統計上顯著差異。

安全性指標

在接受 24 週治療後，接受 Placebo 組不良事件發生比例高於其他兩組；LINA 5mg, Placebo、EMPA 25 mg/LINA 5mg 及 EMPA 10 mg/LINA 5mg 不良事件發生比例分別為 68.2%、51.8% 以及 55.4%。

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 [23]

此試驗主要針對以 EMPA, MET 併用治療，血糖仍無法達到理想控制的病人^j，隨機分派至 EMPA 25 mg / LINA 5mg, MET (簡稱 EMPA 25 mg / LINA 5mg)、EMPA

^h 此試驗將符合納入條件的病人，先給予 LINA 5mg 開放性治療 16 週，同時併用 MET；16 週後評估其 HbA1c，符合條件者(HbA1c \geq 7.0% 及 \leq 10.5%)將進行隨機分派。

ⁱ HbA1c < 7% 比例分別為 17.0% (LINA 5mg, Placebo)、32.7% (EMPA 25 mg / LINA 5mg)及 37% (EMPA 10 mg / LINA 5mg)。

^j 此試驗將符合納入條件的病人，經隨機分派至 EMPA 10 mg 或 25mg，接受開放性治療 16 週，同時併用 metformin；16 週後評估其 HbA1c，符合條件者(HbA1c \geq 7.0% 及 \leq 10.5%)將進行隨機分派。

25 mg , Placebo, MET(簡稱 EMPA 25 mg, Placebo)、EMPA 10 mg / LINA 5mg, MET(簡稱 EMPA 10 mg / LINA 5mg)和 EMPA 10 mg , Placebo, MET(簡稱 EMPA 10 mg, Placebo)組，評估附加治療 LINA 之效益及安全性。

療效指標

a. 主要療效指標 HbA1c (%)

在接受 24 週治療後，EMPA 25 mg/LINA 5mg 和 EMPA 25 mg, Placebo 差異為 -0.47 (95% CI 為-0.66 至-0.28)；而 EMPA 10 mg/LINA 5mg 和 EMPA 10 mg, Placebo 差異為-0.32 (95% CI 為-0.52 至-0.13)，皆達統計上顯著差異之意義。

b. 次要療效指標(空腹血糖、體重及 HbA1c < 7% 比例)

在接受 24 週治療後，空腹血糖及 HbA1c < 7% 比例^k，不論 EMPA 25 mg/LINA 5mg 或 EMPA 10 mg/LINA 5mg 分別和其 Placebo 組相比，皆達統計學上之差異；體重上和安慰劑組相比，並無統計上顯著差異。

安全性指標

在接受 24 週治療後，接受 Placebo 組不良事件發生比例高於其他組；EMPA 25 mg/LINA 5mg、EMPA 25 mg, Placebo、EMPA 10 mg/LINA 5mg 和 EMPA 10 mg, Placebo 不良事件發生比例分別為 52.7%、58.9%、48.4%及 55.5%。

^k HbA1c < 7% 比例分別為 36.0% (EMPA 25 mg / LINA 5mg)、15.0% (EMPA 25 mg , Placebo)、25.9% (EMPA 10 mg / LINA 5mg)和 10.9% (EMPA 10 mg , Placebo)。

表六 相關研究之療效指標結果之比較

作者/ 年代	指標評 估終點	比較組別	主要療效與數值	次要療效與數值		不良事件 及 發生率
			adjust mean (SE)	空腹血糖	體重 kg	
未併用 MET						
Andrew Lewin / 2015 [21]	24 週	EMPA 25 mg / LINA 5mg	-1.08 (0.06)	-29.55 mg/dL	-2.0	在接受 52 週治療 後，不良事 件發生比 例相似
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	-1.24 (0.06)	-28.21 mg/dL	-2.7	
		EMPA 25 mg	-0.95 (0.06)	-24.24 mg/dL	-2.1	
		EMPA 10 mg	-0.83 (0.06)†	-22.39 mg/dL	-2.3	
		LINA 5mg	-0.67 (0.06) ¶†	-5.92 mg/dL ¶†	-0.8¶†	
併用 MET						
Ralph A. DeFronzo / 2015 [20]	24 週	EMPA 25 mg / LINA 5mg	-1.19 (0.06)	-35.3 mg/dL	-3.0	在接受 52 週治療 後，不良事 件發生比 例相似
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	-1.08 (0.06)	-32.2 mg/dL	-2.6	
		EMPA 25 mg	-0.62 (0.06) ¶	-18.8 mg/dL ¶	-3.2	
		EMPA 10 mg	-0.66 (0.06)†	-20.8 mg/dL †	-2.5	
		LINA 5mg	-0.70 (0.06) ¶†	-13.1 mg/dL ¶†	-0.7¶†	
Eirik Søfteland / 2017 [22]	24 週	EMPA 25 mg / LINA 5mg	-0.56	-1.8mmol/L	-2.5	在接受 24 週治療 後，接受 Placebo 組 不良事件 發生比例 高於其他 兩組
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	-0.65	-1.5 mmol/L	-3.1	
		合併 <u>LINA 5mg, Placebo</u>	0.14¶†	0.3 mmol/L ¶†	-0.3¶†	
Francisco J. Tinahones / 2016 [23]	24 週	EMPA 25 mg / LINA 5mg	-0.58	-0.7 mmol/L	-0.2	在接受 24 週治療 後，接受 Placebo 組 不良事件 發生比例 高於其他 組
		合併 <u>EMPA 25 mg, Placebo</u>	-0.10 ¶	-0.2 mmol/L ¶	-0.3	
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	-0.53	-0.4 mmol/L	-0.2	
		合併 <u>EMPA 10 mg, Placebo</u>	-0.21†	0.2 mmol/L†	-0.8	

註 ¶表示與 EMPA 25 mg / LINA 5mg 據統計上顯著意義；†表示與 EMPA 10 mg / LINA 5mg 據統計上顯著意義；EMPA= Empagliflozin；LINA= Linagliptin；MET=Metformin.

表七 安全性評估之比較

作者/ 年代	安全性 評估終點	比較組別	Confirmed Hypoglycemia* n (%)	Urinary Tract Infection¶ ; n (%)	Genital Tract Infection¶ ; n (%)
未併用 MET					
Andrew Lewin / 2015 [21]	52 週	EMPA 25 mg / LINA 5mg	0	Male 4 (5.6) Female 13 (20.3)	Male 5 (6.9) Female 3 (4.7)
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	0	Male 5 (6.8) Female 16 (25.8)	Male 1 (1.4) Female 3 (4.8)
		EMPA 25 mg	1 (0.7)	Male 3 (3.8) Female 11 (19.3)	Male 1 (1.3) Female 5 (8.8)
		EMPA 10 mg	4 (3.0)	Male 6 (9.2) Female 16 (22.9)	Male 2 (3.1) Female 5 (7.1)
		LINA 5mg	1 (0.7)	Male 2 (2.7) Female 12 (20.0)	Male 1 (1.3) Female 3 (5.0)
併用 MET					
Ralph A. DeFronzo / 2015 [20]	52 週	EMPA 25 mg / LINA 5mg	5 (3.6)	Male 2 (2.7) Female 12 (18.8)	Male 2 (2.7) Female 1 (1.6)
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	3 (2.2)	Male 2 (2.4) Female 11 (21.2)	Male 2 (2.4) Female 6 (11.5)
		EMPA 25 mg	5 (3.5)	Male 2 (3.0) Female 17 (22.7)	Male 3 (4.5) Female 9 (12.0)
		EMPA 10 mg	2 (1.4)	Male 3 (3.7) Female 13 (22.0)	Male 5 (6.2) Female 6 (10.2)
		LINA 5mg	3 (2.3)	Male 3 (4.5) Female 17 (26.2)	Male 2 (3.0) Female 1 (1.5)
Eirik Søfteland / 2017 [22]	24 週	EMPA 25 mg / LINA 5mg	3(2.7)	Male 1 (1.4) Female 3 (7.7)	Male 3 (4.2) Female 2 (5.1)
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	0	Male 0 Female 8 (17.4)	Male 0 Female 2 (4.3)
		合併 <u>LINA 5mg, Placebo</u>	1 (0.9)	Male 1 (1.6) Female 7 (14.3)	Male 0 Female 2 (4.1)
Francisco J. Tinahones / 2016 [23]	24 週	EMPA 25 mg/ LINA 5mg	0	Male 1 (1.9) Female 14 (24.1)	Male 1 (1.9) Female 2 (3.4)
		合併 <u>EMPA 25 mg, Placebo</u>	3 (2.7)	Male 2 (3.1) Female 7 (14.9)	Male 5 (7.7) Female 4 (8.5)
		EMPA 10 mg / LINA 5mg	0	Male 3 (4.2) Female 9 (16.4)	Male 1 (1.4) Female 2 (3.6)
		合併 <u>EMPA 10 mg, Placebo</u>	0	Male 3 (4.2) Female 7 (12.5)	Male 4 (5.6) Female 0
註*Plasma glucose <70 mg/dL (or ≤3.9 mmol/L) and/or requiring assistance. ¶Based on MedDRA preferred terms. EMPA= Empagliflozin ; LINA= Linagliptin ; MET=Metformin °					

系統性文獻回顧暨統合分析

Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis [24]

2015 年由 Elizabeth S. Mearns 等人發表在 *PLOS ONE* 的網絡統合分析，經由 MEDLINE、Cochrane CENTRAL、clinicaltrials.gov 及監管機構(regulatory agency) 網站搜尋，共納入 62 篇隨機對照試驗，評估 25 種治療組合¹。在此僅摘錄 EMPA/LINA 相關療效結果。

1. HbA1c (Change in HbA1c)

所納入之組合製劑(Combination Agents)相較於安慰劑皆顯著降低 HbA1c；然而和活性對照組相比，除了 insulin glargine、glibenclamide、repaglinide 及 acarbose 外，EMPA/LINA 顯示相較其他單活性對照製劑(active single agents)更具效益。

就臨床優勢而言(95% CI 下線 HbA1c 降低大於 0.3%)，EMPA/LINA 優於 24% 的其他降血糖藥品，包括 canagliflozin、dapagliflozin、glipizide、miglitol、nateglinide 及 saxagliptin。

2. 體重 (Body Weight)

相較於安慰劑，EMPA/LINA 顯著降低體重，差異達 2.07 kg (95% CI 為 1.19 至 2.95kg)；然而和活性對照組相比，相較其他單活性對照製劑，除了 SGLT-2 抑制劑及 GLP-1 analogs，EMPA/LINA 統計上顯著降低體重。

3. 收縮壓 (Systolic Blood Pressure)

相較於安慰劑，EMPA/LINA 顯著降低收縮壓，差異達 5.43 mmHg (95% CI 為 2.47 至 8.39 mmHg)；而藉由直接比較試驗指出，和 sulfonylureas、linagliptin、saxagliptin 及 sitagliptin 相比，EMPA/LINA 統計上顯著降低收縮壓，但和其他降血糖藥品相比較，並未顯示其臨床優勢。

4. 低血糖 (Confirmed Hypoglycemia)

¹ Twenty-five treatments, as well as placebo, were analyzed including AGIs (miglitol and acarbose), DPP-4 inhibitors (alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin), the bile acid sequestrant (colesevelam), meglitinides (repaglinide and nateglinide), GLP-1 analogs (exenatide, lixisenatide and liraglutide), long-acting, once-daily basal insulin (insulin glargine), SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin), SUs (glibenclamide, gliclazide, glimepiride and glipizide), TZDs (rosiglitazone and pioglitazone), and combinations of the above agents as either a fixed-dose combination or individual agents (alogliptin/pioglitazone and empagliflozin/linagliptin).

相較於安慰劑，EMPA/LINA 並未指出會增加低血糖的危機；和活性對照組相比，insulin glargine、nateglinide、meglitinides 和 sulfonylureas 較 EMPA/LINA 易增加低血糖危機的發生。

(五)建議者提供之資料

建議者共提供 5 篇相關文獻作為參考，如表八。

表八 建議者提供之文獻彙整

文件	標題	文獻類型
文獻一	Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin [20]	隨機對照試驗
文獻二	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 [22]	隨機對照試驗
文獻三	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 [23]	隨機對照試驗
文獻四	Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [25]	隨機對照試驗
文獻五	Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease[26]	隨機對照試驗

文獻一至文獻三皆已於 (四) 其他實證段落摘錄，在此不再贅述。

文獻四：主要針對日本第二型糖尿病患者，以 EMPA 作為其他口服降血糖用藥之附加療法之長期研究；結果指出使用 EMPA10mg 或 25mg 作為其他口服降血糖用藥之附加療法，在治療 52 週後的耐受性良好，且降低 HbA1c 達到臨床上顯著的意義。

文獻五：指出 EMPA 降低罹患第二型糖尿病及既定心血管疾病之亞洲病患的心血管結果風險和死亡率的程度，與整體試驗族群一致。

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

PBAC 並未建議已事前審查(Authority Required)的方式收載 Glyxambi®，用於治療「第二型糖尿病對 metformin 併用 sulfonyleurea 具不耐性(intolerant)或是禁忌的病人，可接受固定劑量複方劑型(fixed dose combination, FDC) 之 empagliflozin (25mg 或 10mg) / linagliptin, metformin 為治療方式」。PBAC 認為這樣的限制，在臨床執行上為不可行的，且臨床治療地位上也沒有明確的定義，同時 PBAC 認為 FDC 應該呈現相較於單獨治療額外的附加價值。

在實證資料部分，兩項直接比較結果指出，在接受 24 週治療後，相較於合併 LINA, MET 治療或合併 EMPA, MET 治療，合併 EMPA/LINA, MET 治療統計上顯著改善 HbA1C；和基期相比，改變空腹血糖、體重以及 HbA1c < 7% 的比例也傾向於 EMPA/LINA, MET 組的療效結果較佳。

(二) 療效參考品

本案申請藥品糖順平® 膜衣錠 25/5 毫克、10/5 毫克(Glyxambi® Film-Coated Tablets 25/5mg、10/5mg)等 2 項有效成分為 EMPA 及 LINA 的固定劑量複方劑型，於 2017 年 6 月 23 日經主管機關許可之適應症為用於「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；或已在於使用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者」。

目前 SGLT2 抑制劑與 DPP4 抑制劑的複方製劑，我國僅 EMPA / LINA (Glyxambi)經主管機關許可用於第二型糖尿病；同時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 EMPA / LINA 個別成分單方藥品或是合併 MET 之複方製劑可作為「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；或已在於使用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者」之療效參考品。

(三) 臨床相對療效實證與安全性

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，共納入 4 篇隨機對照試驗及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析。4 篇隨機對照試驗 2 篇為活性對照試驗，其他 2 篇皆為安慰劑對照試驗；而 2 篇活性對照試驗，1 篇為初次接受降血糖藥品治療、未併用 MET，1 篇併用 MET。

I. 2 項活性對照試驗療效及安全性指標如下：

A. 療效指標

a. 主要指標 HbA1c (%)

未併用 MET

針對未曾接受過降血糖藥品治療之病人，在接受 24 週治療後，EMPA 25 mg/LINA 5mg 僅優於 LINA，且達到統計上顯著差異（差異為-0.41，95% CI 為 -0.61 至-0.22）；而 EMPA 10 mg/LINA 5mg 顯著優於 EMPA 及 LINA（差異及 95% CI 分別為 -0.41，-0.61 至-0.21；-0.57，-0.76 至-0.37）。

併用 MET

在接受 24 週治療後，EMPA/LINA^m皆分別和其單獨成分藥品達到統計上顯著差異。（差異及 95% CI 分別為 EMPA 25 mg/LINA 5mg vs EMPA 25 mg -0.58，-0.75 至-0.41；EMPA 25 mg/LINA 5mg vs LINA 5mg -0.50，-0.67 至-0.32；EMPA 10 mg/LINA 5mg vs EMPA 10 mg -0.42，-0.59 至-0.25；EMPA 10 mg/LINA 5mg vs LINA 5mg -0.39，-0.56 至-0.21）。

b. 次要指標（空腹血糖、體重及 HbA1c < 7% 比例）

未併用 MET

- (1) 空腹血糖：所納入比較之 EMPA/LINA 皆顯著優於其單獨成分藥品 LINA，和 EMPA 皆未呈現差異。
- (2) 體重：所納入比較之 EMPA/LINA 皆顯著優於其單獨成分藥品 LINA，和 EMPA 皆未呈現差異。
- (3) HbA1c < 7% 比例：所納入比較之 EMPA/LINA HbA1c < 7% 比例皆顯著優於其單獨成分藥品。

併用 MET

- (1) 空腹血糖：在接受 24 週治療後，所納入比較之 EMPA/LINA 皆顯著優於其單獨成分藥品。
- (2) 體重：在接受 24 週治療後，所納入比較之 EMPA/LINA 皆僅優於 LINA。

^m EMPA / LINA 包括 EMPA 25 mg / LINA 5mg 或 EMPA 10 mg / LINA 5mg。

(3) HbA1c < 7% 比例: 所納入比較之 EMPA/LINA, HbA1c < 7% 比例皆顯著優於其單獨成分藥品。

B. 安全性指標

2 項活性對照試驗皆指出, 在接受治療 52 週後, 不良事件發生比例皆為相似, 皆無發生需要協助的低血糖不良事件。

II. 2 項安慰劑(placebo)併用 MET 對照試驗療效及安全性指標如下:

2 項安慰劑對照試驗, 在接受治療 24 週後, 療效及安全性指標結果指出:

A. 療效指標

a. 主要指標 HbA1c (%)

2 項安慰劑對照試驗, 所納入比較之 EMPA/LINA 皆優於安慰劑組, 且皆達到統計上顯著差異。

b. 次要指標 (空腹血糖、體重及 HbA1c < 7% 比例)

- (1) 空腹血糖: 2 項安慰劑對照試驗, 所納入之 EMPA/LINA 相較於安慰劑皆顯著降低空腹血糖。
- (2) 體重: 1 篇指出所納入之 EMPA/LINA 相較於安慰劑皆顯著性降低體重; 1 篇則無差異。
- (3) HbA1c < 7% 比例: 2 項安慰劑對照試驗, 所納入之 EMPA/LINA HbA1c < 7% 比例皆顯著高於安慰劑組。

B. 安全性指標

2 項安慰劑對照試驗, 不良事件發生比例, 安慰劑組皆較易發生不良事件。

(四) 醫療倫理

無系統性之資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，主要是一份全球性藥物經濟學結合國內相關數據，執行糖順平®膜衣錠 25/5 毫克 (Glyxambi® Film-Coated Tablet 25/5mg; Empagliflozin 25mg/ Linagliptin 5mg，以下簡稱本品) 用於作為治療第二型糖尿病 (Type II Diabetes，已下簡稱為 T2DM) 之第三線治療 (third-line anti-diabetic treatment) 的藥物經濟學分析報告。報告內容及查驗中心的評論如下。

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者委託第三方建立成本效用分析 (cost-utility analysis) 模型，目標族群為「經過 dual therapy (metformin+linagliptin 或 metformin+empagliflozin) 治療後，仍未達到適當血糖控制的 T2DM 病人」。模型主要策略如下：

(1) 介入策略：使用本品 (Glyxambi®) 治療，投予固定劑量為每日一次一錠。

(2) 比較策略：

A. 原先使用 Metformin+Linagliptin 作為第二線治療的病人，第三線治療將換為使用 Metformin 加上 SGLT-2 抑制劑 Empagliflozin 25 mg 治療，每日一次。

B. 原先使用 Metformin+Empagliflozin 作為第二線治療的病人，第三線治療將換為將使用 Metformin 加上 DPP-4 抑制劑 Linagliptin 5mg 治療，每日一次。

此分析採用健保署的觀點，評估期間為終生 (cohort lifetime)，考量藥費成本、其他醫療成本、效用值等參數後，分析結果以遞增成本效果比值呈現。建議者也針對藥品成本、病人基本特徵 (套用台灣本土流行病學資料)、療效/副作用發生率、糖尿病及其相關併發症所耗費成本、及效用參數等因素進行敏感度分析。

從建議者使用台灣健保資料庫所進行的情境敏感度分析結果顯示，若從健保署觀點來看，並採用「遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio; 簡稱為 ICER) 與 3 倍人均國內生產總值 (gross domestic product per capita; 簡稱為人均 GDP) 相比作為是否符合成本效益 (cost-effective) 之臨界值 (threshold)」作為參考依據，本品用於第三線糖尿病藥物治療相較於 Empagliflozin 藥品，高出了 0.0055 個經健康生活品質校正生命年 (QALYs)，並且會有較高的成本 (兩者相差 NT\$6,671)，經計算後的 ICER 約為 NT\$120 萬元/QALY。由國際貨幣基金組織 (International Monetary Fund) 所公告之 2016 年各國人均 GDP 顯示台灣

為 22,453 美元，折合約為台幣 68 萬元，建議者認為本品的 ICER 值仍低於兩倍的人均 GDP，因此認為本品相較於 Empagliflozin 藥品可能 (may be) 具有成本效益優勢；另一方面，本品相較於 Linagliptin 藥品則是具有絕對成本效益優勢 (dominance)，有較低的成本 NT\$-18,879 並且會遞增 0.0089 個經健康生活品質校正生命年 (QALYs)。

建議者提到本篇研究所包含的研究限制如下：(1) 目前的療效、併發症及不良反應的發生率皆是來自臨床試驗的結果，可能與現實世界實際狀況 (real-world outcomes) 會有落差、(2) 缺乏直接藥品-藥品比較之隨機分派試驗結果，因此只能使用間接比較 (indirect comparison) 的數據做為參數設定、(3) 縱使 UKPDS Outcome Model Version 2 為目前為止最為全面性 (comprehensive) 且有長期追蹤時間 (long-term follow-up) 的研究之一，該模型所反映的是較為年輕的糖尿病病人族群 (diabetic population in early years)，因此可能會高估併發症發生的風險以及死亡率。

綜合上述，從健保署的觀點來看，考慮病人的終生時間，縱使本品未來若納入健保給付可能會造成藥品支出 (drug expenditure) 增加，不過使用本品同時也可以減少糖尿病相關併發症所帶來的醫療照護費用 (medical care costs)，因此不論是相較於 Empagliflozin 或 Linagliptin 藥品，本品用於作為第三線的第二型糖尿病藥物治療是具有成本效益的。

2. 查驗中心評論

本報告認為建議者提出此國內藥物經濟學研究之目標族群僅「部分涵蓋」建議者所建議的健保給付適應症內容 (如底線所示)：「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」。此國內藥物經濟學研究中的目標族群，並未涵蓋「已在 使用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者」；另外，本報告也認為建議者所提出的比較策略與其所提出之給付內容不完全符合。綜合上述考量因素，本報告認為本品在本次申請之目標族群及比較策略上具有部分不確定性。

反應國情部分，建議者針對本品與比較品之相對療效與不良事件發生率取自一篇網絡統合分析 (network meta-analysis)，該篇研究所納入分析的文獻中，經查驗中心進一步查證後，約含有 35-45% 不等比例的亞洲人族群，但該篇文獻並未進行次族群分析 (subgroup analysis)，也未提及亞洲族群是否具有種族特异性，因此認為在藥品療效與不良事件發生率方面，本研究不足以完全反映用於台灣本土的現況。另外，在效用參數部分 (健康生活品質校正權重)，建議者認為目前我國缺乏糖尿病合併症與併發症之健康效用資料，國內僅有的文獻測量方

法、樣本差異性及及並嚴重程度各有不同，因此建議者採用 UKPDS-OM1 研究的健康效用值，該研究為英國大型前瞻性隨機多中心試驗，追蹤達 30 年以上，可反映整體第二型糖尿病病人的健康效用情形，建議者亦參考過去兩篇台灣相關研究發現本土糖尿病病人之效用值均落在 UKPDS-OM1 研究的 95% 信賴區間內；除了建議者所提供的參考資料外，本中心也搜尋到一篇於台灣金門地區進行訪談第二型糖尿病病人之效用值亦落於 UKPDS-OM1 研究的 95% 信賴區間內，因此本報告認為在效用值部分，可反映台灣本土的現況。

本報告認為建議者此份報告的研究架構大致良好，對於模型及參數的相關假設，建議者均是以臨床實證為基礎，並諮詢醫學顧問及國內臨床醫師意見。另外，本研究針對發生藥品相關不良事件之治療成本，建議者引用兩篇網路統合分析及臨床試驗的結果，顯示使用 linagliptin 與安慰劑的不良事件發生率皆未有統計學上的顯著差異，因此著重於 SGLT-2 抑制劑可能發生的副作用（包含生殖器感染、泌尿道念珠菌感染、以及低血糖）相關成本；在藥費成本的考量上，經本報告實際驗算後，藥品單方的藥費略有缺失，但是對整體的分析結果影響甚小。

綜合上述，此份建議者提出的成本效用分析報告架構上大致合理，所使用的參數有良好的執行品質，不過在反應國情上仍有少部分限制之處，因此本報告認為建議者所提供之本土經濟學研究品內容資訊尚稱充分，有助於瞭解我國對第二型糖尿病患者於健保署觀點的成本效益。

(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/Artiri 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 2017 年 12 月 10 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2017 年 12 月 10 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2017 年 12 月 10 日止查無 SMC (蘇格蘭) 醫療科技 評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Artiri 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2017 年 12 月 10 日止查無相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲) [16]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2017 年 3 月公布之評估報告，最終不建議收載本品治療於合併使用 metformin 與 sulfonylurea 無效或是有禁忌症的第二型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 病人。

廠商認為本品合併使用 metformin 相較於 empagliflozin (25 毫克或 10 毫克) + linagliptin 5 毫克 合併使用 metformin 會有較低的成本 (cost-minimization)，而若是基於這個結果，廠商也認為本品的成本將會低於 insulin glargine 合併使用 metformin 或 Exenatide (每周 2 毫克或每天兩次 10 微克) 合併使用 metformin。

PBAC 認為廠商針對本品所執行之最低成本分析並非一個恰當的方法 (appropriate methodology)，並且認為若欲評估 DPP4 抑制劑與 SGLT2 抑制劑的合併使用之經濟效益，廠商應該要呈現各別藥品糖化血色素 (HbA1c) 數值的改變，並且以成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis) 的方法執行會更加適合。另一方面，PBAC 認為本品與其他的比較品在臨床治療上沒有明確的定位，因此對於政策決定上無法提供良好的資訊，同時經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 也認為廠商提交的個別比較品之間存在諸多疑慮。

澳洲藥物使用次委員會 (Drug Utilization Sub Committee, DUSC) 認為廠商推估之本品未來使用量及其所帶來的財務影響並不完整 (unsound)，廠商提交的報告中，並沒有考慮到 Sulfonylurea 轉換到本品的人數，因此 DUSC 認為有低估本品市占率和財務衝擊的疑慮；另外廠商在評估本品相較於胰島素治療時，所降低副作用發生帶來之成本時，認為所有嚴重低血糖事件 (severer hypoglycaemia events) 都需要住院治療，DUSC 也認為與實際臨床上的狀況不相符合，因此認為會高估本品所帶來減少成本之效益。

因此綜合以上的評論，PBAC 最終決議不建議收載本品治療於合併使用 metformin 與 sulfonylurea 無效或是有禁忌症的第二型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 病人。

3. NICE (英國)

至 2017 年 12 月 10 日止查無相關醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2017 年 12 月 10 日止查無相關醫療科技評估報告。

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/Artiri 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	Empagliflozin + Linagliptin
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	Cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, or cost- minimization, Economic evaluation

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase/Artiri 等文獻資料庫，於 2017 年 12 月 20 日，以 (關鍵字) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表六。

(2) 搜尋結果

本次搜尋過後，僅有一篇與本品相關之經濟文獻[27]，為國際會議上所發表的摘要。該篇研究目的為評估 empagliflozin 25 毫克、empagliflozin 10 毫克、linagliptin 5 毫克與本品 (包含兩種規格 empagliflozin 25 mg/ linagliptin 5 mg, 簡稱 EL25 以及 empagliflozin 10 mg/ linagliptin 5 mg, 簡稱 EL10) 以上共五種藥品分別各自與 metformin 併用，目標族群為對於 metformin 治療無法達到良好血糖控制之第二型糖尿病病人，以美國社會做為評估觀點 (US societal perspective)，評估期為終生 (lifetime) 之成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)。

本篇研究使用馬可夫模型 (Markov model) 模擬 50 歲糖尿病病人未來四十年之總體花費成本及經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY)，成本及 QALY 之折現率 (discount) 為每年 3%，結果以遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 以及淨貨幣利益 (net monetary benefit, NMB) 分別呈現，成本效果閾值 (cost-effectiveness threshold) 為 15 萬美金/每 QALY。

結果顯示，相較於其他三種單方藥品治療，本品的複方製劑是具有成本效益的，其中 EL25 相較於 EL10 是具有絕對優勢的 (成本少了美金 120 元，且多增加了 0.04 個 QALYs)；其餘相關結果如下表所示：

本品	對照品	ICER (per QALY)
EL25/EL10	Linagliptin 5mg	\$69,016 / \$75,134
	Empagliflozin 10mg	\$105,520 / \$127,843
	Empagliflozin 25mg	\$119,225 / \$147,608

敏感度分析顯示，若是調整參數 (如糖尿病本身及其併發症之相關花費、效用值、病患的抽菸行為等)，結果將會具有良好一致性 (robust)；然而，若是改變年齡、性別或是種族，將會影響結果的呈現；針對 30 歲左右的糖尿病病患，相較於任一單方藥品治療，本品將不再具有成本效益；因此結論可以得知，考量糖尿病用藥是否具有成本效益時，在不同的次族群身上仍有些許差異。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者並無提供國內外藥物經濟學之文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

行政院衛生福利部衛生統計處資料顯示[28]，民國 105 年於門急診的糖尿病就診率每十萬人口中約有 8,185 人，其中男性約有 8,422 人/每十萬人就診率，女性為 7,951 人/每十萬人就診率，就診率占該分類「內分泌、營養及代謝疾病」的 43.5%。糖尿病為民國 105 年度國人第五大死因，每十萬人口中約有 43 人死於糖尿病。

在醫療費用方面，糖尿病之申報點數約為 199 億點約占民國 105 年度的總體醫療花費的 3.24%[29]。根據研究，罹患糖尿病病患接受降血糖藥品治療的人數從 2002 年的 81 萬人增加至 2012 年的 156 萬人，成長率約為每年 6.76%[30]；另一篇研究顯示，每位糖尿病病人的整體醫療花費（包含醫療人員看診、住院費用、以及降血糖藥品的藥費）大約為非糖尿病病人的 2.8 倍[31]。綜合以上，可以得知糖尿病所造成的疾病負擔和醫療花費，對於國人健康之促進以及健保支出上來說都是急需解決的課題。

(二)核價參考品之建議

參照全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，作為選擇建議核價參考品的考量，茲說明如下。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 [11] 編碼為 A10BD19，屬「A10B: Blood glucose lowering drugs, excl. insulin」中的「A10BD: Combinations of oral blood glucose lowering drugs」類，就藥品作用機轉而言，本品為 Dipeptidyl peptidase-4 抑制劑與 Sodium-glucose cotransporter-2 抑制劑之組合複方藥品，除本品外，並沒有其他相同作用機轉成分之複方藥品有獲得台灣藥品許可證 [32]；另外，考量本品係屬合併兩單方藥品 Linagliptin 及 Empagliflozin 的複方製劑，故建議的核價參考品即為 Linagliptin 及 Empagliflozin 藥品。

(三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估本品糖順平[®]膜衣錠 25/5 毫克（Glyxambi[®] Film-Coated Tablet 25/5mg; Empagliflozin 25mg/ Linagliptin 5mg）收載於健保後，每年接受本品治療的病人數約為第一年的 1 萬 5 千名至第五年的 6 萬 5 千人，依據建議者提出的本品建議價格計算，本品納入健保給付後的年度藥費約為第一年的 2 億 1 千萬元至第五年的 9 億 3 千萬元，建議者根據市場調查結果估算可能被本品取代之藥品費用後，推估本品對於健保的財務影響約在第一年的 2,400 萬元至第五年的 1 億 2,200 萬元之間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：建議者認為本品 Glyxambi[®] 收載於健保後，將用於第二型糖尿病病人，已使用 Metformin 合併 Empagliflozin 或 Linagliptin 而未能達到適當血糖控制者，或已在同時使用 Empagliflozin 及 Linagliptin 者，因此建議者預期將會本品將會取代以下現行共六種藥品組合之部分市場：

- (1-1) Linagliptin + Meformin + Sulfonylurea 類 (以下簡稱 SU)
- (1-2) Linagliptin /Meformin 複方 (Fix dose combination; 簡稱 FDC) + SU
- (1-3) Linagliptin + SU/Meformin FDC
- (2) Linagliptin + Meformin + Pioglitazone
- (3-1) Empagliflozin + Metformin + SU
- (3-2) Empagliflozin + SU/Metformin FDC
2. 目標族群推估：建議者使用 2011 年至 2015 年衛生福利部統計資料推估，並且以 ICD-9 國際疾病分類碼判定糖尿病病人，並進一步推估未來五年 18 歲以上病人人數，建議者認為其中有 95% 病人屬於第二型糖尿病病人，並且根據建議者於 2017 年所執行的「口服糖尿病用藥市場調整研究報告」，臨床醫師認為其中約有 87% 的病人會接受口服降血糖藥品的治療，因此建議者估算 2018 年至 2022 年約有 50 萬 2 千名至 60 萬名需要接受口服降血糖藥品治療的第二型糖尿病成人患者。
3. 本品使用人數：建議者依據上述目標病人群，並參考市場調查報告認為約有 8.83% 的病人會使用以下藥品組合：(1) DPP4i + Metformin + SU (2) DPP4i/Metformin FDC + SU (3) DPP4i + SU/Metformin FDC (4) DPP4i + Metformin + Pioglitazone (5) SGLT2i + Metformin + SU (6) SGLT2i + SU/Metformin FDC；另外建議者依據衛生福利部中央健康保險署所公告的藥品使用量分析檔，建議者認為 DPP4i+SGLT2i 在口服降血糖藥品中占比的 2012 年-2016 年複合成長率為 22% (建議者直接相加個別使用兩種藥品的數量比例，並未考慮到重複計算抑或是否真的有併用)，最後建議者假設針對上述六種取代品 (其中 DPP4 抑制劑只考慮 Linagliptin，而 SGLT2 抑制劑只考慮 Empagliflozin) 適當的取代比例以及未來本品納入健保給付後的市占率，推估未來五年內約有每年 1 萬 5 千位至 6 萬 5 千位病人接受本品治療。
4. 藥品之用法用量及藥費計算：本品使用方法為一天一次，每次一錠；而取代藥品組合用量皆為每次一錠，用法請見下表：

一天一次	Linagliptin、SU 類、SU/Metformin FDC、Pioglitazone、Empagliflozin
一天兩次	Metformin、Linagliptin/Metformin FDC (註：由於目前台灣現有品項 Linagliptin 單方為 5 毫克，因此用法為一天一次；而 Linagliptin/Metformin 複方成份為 2.5 毫克，因此一天使用兩次。)

藥品費用則是建議者依據本品申請之健保支付價格以及國內藥品資料管理公司所提供之 2016 年藥品加權平均價，計算本品及取代品每人每療程之年度藥費。

5. 原情境年度總成本：建議者參考市場調查報告以及其自行推估各種藥品組合使用占比，並且根據上述之每人每療程之年度藥費計算，因此建議者預估原情境下 2018 年至 2022 年之年度總成本約為第一年的 5 億 9,900 萬元至第五年的 15 億 8,500 萬元之間。
6. 新情境年度總成本：建議者推估若本品納入健保給付後，未來五年（2018 年至 2022 年）的本品藥費約為第一年的 2 億 970 萬元至第五年的 9 億 2,500 萬元之間。若包含其他取代藥品之藥費，則新情境下未來五年的年度總成本約為第一年的 6 億 2,400 萬元至第五年的 17 億 700 萬元之間。
7. 財務影響：建議者將新情境年度總成本與舊情境年度總成本相減，得到未來五年之財務影響，預估對於 2018 年至 2022 年之健保財務影響將約增加第一年 2,400 萬元至第五年 1 億 2,200 萬元的支出。

本報告認為建議者提出之財務影響分析於目標族群及可能的取代藥品之選擇上有部分疑慮，因此本報告之評論如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為建議者對於本品 Glyxambi[®] 將用於第二型糖尿病病人，取代已使用 Metformin 合併 Empagliflozin 或 Linagliptin 而未能達到適當血糖控制者實屬合理，建議者認為本品只會取代含有 Empagliflozin 或 Linagliptin 的藥品組合，而本報告則認為本品納入健保給付後，將會取代任何一種 DPP4 抑制劑或是 SGLT2 抑制劑之藥品組合；另外由於目前健保對於口服降血糖藥品之給付規範為「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」，本報告亦諮詢內分泌科臨床醫師之意見，認為目前同時使用 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑的病人比例不多，且此類病人非在健保給付規範內使用，屬於自費行為，因此本報告認為在現行健保給付規範下，本品將不會取代「已在同時使用 Empagliflozin 及 Linagliptin 之糖尿病病人」。
2. 目標族群推估：本報告委請健保署分析 2012 年至 2016 年健保資料庫之門、急、住診資料，以 ICD-9 及 ICD-10 國際疾病分類碼判定罹患糖尿病病人，並參考文獻資料[33]顯示台灣第一型糖尿病病人約占<1%，因此本報告以 99% 比例計算第二型糖尿病病人；另外，本報告諮詢臨床醫師，認為第二型糖尿病除了可以用飲食控制的輕微個案外，原則上都會使用口服降血糖藥品進行治療，所以本報告假設約有 92% 比例的病患會使用口服糖尿病用藥，因此本報告估算 2019 年至 2023 年約有 199 萬名至 229 萬名需要接受口服降血糖藥品治療的第二型糖尿病患者。
3. 本品使用人數：本報告參考建議者進行之市場調查資料，假設約有 32% 的第二型糖尿病病人使用 Metformin + DPP4 抑制劑 或 Metformin + SGLT2 抑制劑

仍未能受到良好控制，另外考量到目前健保給付規範之限制，本報告調整了本品的未來市占率推估未來五年內約有每年6萬4千位至22萬位病人接受本品治療。

4. 本品藥費：本報告依據上述本品之用法用量為每日一次，每次使用一顆，及重新預估後的使用人數計算，預估未來五年（2019年至2023年）的本品藥品費用約為第一年的9億元至第五年的31億1千萬元之間。
5. 原情境之年度總成本：本報告根據2012年至2016年健保資料庫所統計以及及健保署提供2012年至2017年6月口服降血糖藥物之醫令資料推估未來五年DPP4抑制劑及SGLT2抑制劑之使用比例，並且分別計算其單複方之使用比例計算每年加權藥費，因此本報告預估原情境下2019年至2023年之年度總成本約為第一年的59億9千萬元至第五年的73億1千萬元之間。
6. 新情境之年度總成本：本報告認為新情境下使用本品的病人中，單方藥品的取代比率會較複方藥品高，另外當本品取代複方藥品時，應另外加上metformin的藥品費用（每日使用兩顆），以此計算本品加上取代藥品之年度總藥費約為第一年的62億6千萬元至第五年的82億4千萬元之間。
7. 財務影響：本報告將新情境與舊情境之藥費總成本相減後，得到未來五年對於健保之財務影響，將為第一年的2億7,000萬元至第五年的9億3,300萬元之間。

七、經濟評估結論

建議者提供一份試用於國內情境之成本效用分析，採用健保署的觀點，探討本複方製劑 Glyxambi®（Empagliflozin 25mg/ Linagliptin 5mg）相較於單方藥品 Empagliflozin 25 mg 或 Linagliptin 5mg 於做為第二型糖尿病（Type II Diabetes）之第三線用藥的成本效益；建議者認為本品相較於 Empagliflozin 可能具有成本效益優勢，而相較於 Linagliptin 則是具有絕對成本效益優勢。本報告認為建議者提出目標族群與其送審主張不完全符合；建議者所假設之本品與比較品之相對療效、不良事件發生率及效用參數值，不足以完全反映台灣本土的現況。本報告認為建議者此份報告的研究架構大致良好，但其在模型相關假設的部分並未描述其假設理由及合理性，另外針對發生藥品相關不良事件之治療成本中，只著重於 SGLT-2 抑制劑可能發生的副作用，可能低估 DPP-4 抑制劑之不良事件相關成本。綜合上述，本報告認為建議者所提供之本土經濟學研究內容資訊有限，僅能部分的助於瞭解我國對第二型糖尿病患者於健保署觀點的成本效益。

經本報告搜尋的結果，目前僅有澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC），曾發佈與本次建議給付範圍相當的醫療科

技評估報告，由於經濟分析方法不夠精確，且本品與比較品之相對療效沒有詳細說明，最終決議不建議收載本品治療於合併使用 metformin 與 sulfonylurea 無效或是有禁忌症的第二型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus, T2DM）病人。

本報告認為建議者提出之財務影響分析於目標族群及可能的取代藥品之選擇上有疑慮。若將本品 Glyxambi® 納入健保給付後，將會部分取代任何一種 DPP4 抑制劑或是 SGLT-2 抑制劑之藥品組合的使用，並且依據健保資料庫推估第二型糖尿病可能接受口服降血糖藥物治療之人數。經本報告修正部分參數並重新分析後，估計若本品於 2019 年至 2023 年納入健保給付，接受本品治療的病病人數為第一年的 6 萬 4 千位至第五年的 22 萬位病人，而未來五年本品的年度藥費約為第一年的 9 億元至第五年的 31 億 1 千萬元之間。若考慮到本品納入健保給付後會取代相同臨床地位比較品之使用，則本報告預估，未來五年本品對健保財務影響約增加第一年的 2 億 7,000 萬元至第五年的 9 億 3,300 萬元之間。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署. 糖尿病.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=359>. Published 2016.
Accessed Dec 07, 2017.
2. 世界糖尿病日由來與國內宣導響應.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1090&pid=6426>.
Published 2016/11/01. Accessed Dec 07, 2017.
3. Medscape. Type 2 Diabetes Mellitus.
<https://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>. Published Nov 07, 2017. Accessed Dec 06, 2017.
4. 中華民國糖尿病學會. 2015 糖尿病臨床照護指引
5. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154(9): 602-613.
6. FDA US. Metformin-containing Drugs: Drug Safety Communication - Revised Warnings for Certain Patients With Reduced Kidney Function.
https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494829.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed Dec 20, 2017.
7. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes care* 2017; 40(Suppl 1): S4-s5.
8. NICE. Type 2 diabetes in adults: management.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-recommendations>.
Published May 2017. Accessed Dec 07, 2017.
9. Jardiance.
http://www.jiannren.org.tw/jiannren/upload/health_area/Empagliflozin.pdf.
Accessed Dec 07, 2017.
10. 建佑醫院. Trajenta 5mg/tab.
http://www.chien-yu.com.tw/dept/medicine_change_info_detail.php?id=230.
Accessed Dec 07, 2017.
11. 2017 ADI. Welcome to the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Dec 07, 2017.
12. Medscape. FDA Finally Okays Dapagliflozin/Saxagliptin for Type 2 Diabetes.
<https://www.medscape.com/viewarticle/876394>. Published 2017. Accessed Dec 15, 2017.
13. 衛生福利部中央健康保險署. 第五節 激素及影響內分泌機轉藥物.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3

- [FC7D09599D25979](#). Accessed Dec 07, 2017.
14. CADTH. Glyxambi. <https://www.cadth.ca/search?keywords=Glyxambi>. Accessed Dec 01, 2017.
 15. CADTH. <https://www.cadth.ca/search?keywords=Empagliflozin+%2C+Linagliptin>. Accessed Dec 01, 2017.
 16. PBAC. Empagliflozin with linagliptin: Tablet containing 10 mg empagliflozin with 5 mg linagliptin; Tablet containing 25 mg empagliflozin with 5 mg linagliptin; Glyxambi® . <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/empagliflozin-linagliptin-psd-march-2017>. Accessed Dec 01, 2017.
 17. NICE. <https://www.nice.org.uk/search?q=Glyxambi>. Accessed Dec 01, 2017.
 18. NICE. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes (TA390). <https://www.nice.org.uk/Search?q=Empagliflozin%2C+Linagliptin> Accessed Dec 01, 2017.
 19. SMC. Forthcoming Submission: empagliflozin linagliptin fixed-dose combination (Glyxambi). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submission/s/empagliflozin_linagliptin_fixed_dose_combination_Glyxambi. Accessed Dec 08, 2017.
 20. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes care* 2015; 38(3): 384-393.
 21. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2015; 38(3): 394-402.
 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. 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 Obes Metab* 2017; 19(2): 266-274.
 24. 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.
25. Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(7): 665-674.
 26. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease- Results From EMPA-REG OUTCOME((R)). *Circ J* 2017; 81(2): 227-234.
 27. Henkhaus L.E. HJW. Cost effectiveness of empagliflozin/ linagliptin as 2nd-line therapy for adults with type 2 diabetes. In: ISPOR 21st Annual International Meeting Research. Washington, DC, United States: Value in Health; 2016:A202-A203.
 28. 衛生福利部統計處. 104 年度全民健康保險醫療統計年報-門、住診合計就診率統計----按性別及年齡別分.
http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=6420. Published 2016. Accessed Dec 22, 2017.
 29. 衛生福利部中央健康保險署. 國人全民健康保險就醫疾病資訊.
<http://data.nhi.gov.tw/Datasets/DatasetList.aspx?c=3&page=2>. Published 2016. Accessed Dec 22, 2017.
 30. Yu NC, Chen IC. A decade of diabetes care in Taiwan. *Diabetes research and clinical practice* 2014; 106 Suppl 2: S305-308.
 31. 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.
 32. 西藥、醫療器材、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\(htzuwz55p3sk4w2izkn2jc45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(htzuwz55p3sk4w2izkn2jc45))/H0001.aspx). Accessed Oct 17th, 2017.
 33. Jiang YD, Chang CH, Tai TY, Chen JF, Chuang LM. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2012; 111(11): 599-604.

附錄

附錄圖一 美國糖尿病協會(ADA)針對第二型糖尿病的藥物治療流程

一開始先接受單一藥物療法 (monotherapy)，除非下列因素：

HbA1c ≥ 9%，考慮使用雙重藥品合併治療(Dual therapy)

HbA1c ≥ 10%，血糖 ≥ 300mg / dL 或 病人出現明顯的症狀，則會考慮併用注射療法 (injectable therapy)

單一藥物療法 (monotherapy) Metformin

效用 EFFICACY	高 high
低血糖危機 HYPO RISK	低危機 low risk
體重 WEIGHT	一樣 / 下降 neutral / loss
副作用 SIDE EFFECTS	腸胃道及乳酸中毒 GI / lactic acidosis
花費 COSTS	低 low

* 若HbA1c在接受治療後3個月仍無法達到預期，則會合併2種藥物治療 (雙重藥品合併治療)

雙重藥品合併治療 (Dual therapy) Metformin +

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione (TZD)	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor (SGLT2 - i)	GLP-1 receptor agonist ; GLP - 1 -RA	Insulin (basal)
效用 EFFICACY	高	高	中	中	高	最高
低血糖危機 HYPO RISK	中度危機	低危機	低危機	低危機	低危機	高危機
體重 WEIGHT	增加	增加	一樣	下降	下降	增加
副作用 SIDE EFFECTS	低血糖	水腫、心衰竭、骨折	少發生	泌尿生殖系統、脫水、骨折	腸胃道	低血糖
花費 COSTS	低	低	高	高	高	高

* 若HbA1c在接受雙重藥品合併治療後3個月仍無法達到預期，則會合併3種藥物治療 (三藥合併治療)

三藥合併治療 (Triple therapy) Metformin +

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione (TZD)	DPP-4 inhibitor (DPP-4-i)	SGLT2 inhibitor (SGLT2 - i)	GLP-1 receptor agonist ; GLP - 1 -RA	Insulin (basal)
	TZD	Sulfonylurea	Sulfonylurea	Sulfonylurea	Sulfonylurea	TZD
	or DPP-4 - i	or DPP-4 - i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4 - i
	or SGLT2 - i	or SGLT2 - i	or SGLT2 - i	or DPP-4 - i	or SGLT2 - i	or SGLT2 - i
	or GLP - 1 -RA	or GLP - 1 -RA	or Insulin	or GLP - 1 -RA	or Insulin	or GLP - 1 -RA
	or Insulin	Insulin		or Insulin		

* 若HbA1c在接受三藥合併治療後3個月仍無法達到預期，則會 (1) 口服治療轉向insulin或是GLP-1 RA (2) GLP-1 RA 加上insulin (3) 最大劑量的insulin加上GLP-1 RA 或 飯中insulin (mealtime insulin).

併用注射療法 (Combination injectable therapy)

附錄一

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。

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(105/8/1)

5.1.3.1 Exenatide(如 Byetta)、dulaglutide(如 Trulicity) (100/5/1、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。

5.1.3.2 Liraglutide(如 Victoza) (101/10/1、105/8/1)

- 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。

5.1.4.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。

附錄表一 臨床試驗摘要彙整

試驗代號	試驗設計	試驗分組	試驗流程	主要指標	病人族群	誤差風險 (Risk of bias)
Empagliflozin with linagliptin FDC (with metformin) trials						
1275.9 (NCT01734785)	R, DB, PC, MC, FAS, OC, MMRM	MET+EMPA 25 mg+LINA 5 mg FDC (N=111) MET+EMPA 10 mg+LINA 5 mg FDC (N = 112) MET+LINA 5 mg+Pbo (N = 110)	16 week OL run in MET+LINA 5 mg, +1 week OL Pbo added, +24 week RCT +1 week follow up	Mean change in HbA1c	Adult ≥18yrs HbA1c 7.0% - 10.5% (post 7 week OL run in)	Low
1275.10 (NCT01778049)	R, DB, PC, MC, FAS, OC, MMRM	MET+EMPA 25 mg+LINA 5 mg FDC (N =114) MET+EMPA 10 mg+LINA 5 mg FDC (N = 126) MET+EMPA 25 mg+Pbo (N = 112) MET+EMPA 10 mg+Pbo (N = 130)	16 week OL run in MET+EMPA 10 mg MET+EMPA 25 mg +1 week OL Pbo added +24 week RCT +1 week follow up	Mean change in HbA1c	Adult ≥18yrs HbA1c 7.0% - 10.5% (post 7 week OL run in)	Low
1275.1 (NCT014 2876)	R, DB, PC, MC FAS,	MET+EMPA 25 mg+LINA 5 mg FDC (N = 137) MET+EMPA 10 mg+LINA 5 mg	2 week SB run in +24/52 week RCT +4 week follow up	Mean change in HbA1c	Adult ≥18yrs HbA1c 7.0% - 10.5% (post 2 week SB run in)	Low

	LOCF	FDC (N = 136) MET+EMPA 25 mg+Pbo (N = 141) MET+EMPA 10 mg+Pbo (N = 140) MET+LINA 5 mg+Pbo (N = 132)				
Insulin glargine (with metformin) trials						
EASIE (NCT00751114)	R, OL, FAS, LOCF	MET+insulin glargine (N = 250) MET+SITA 100 mg (N = 265)	24 week OL +1-7 days follow up	Mean change in HbA1c	Adult 35-70yrs HbA1c 7% to <11%	High
EASIE Ext (NCT00851903)	OL, SA, MITT	MET+insulin glargine + SITA (insulin added to MET+SITA or SITA added to MET+insulin)	12 week follow up to EASIE trial	Proportion achieving HbA1c <7%	Uncontrolled after MET+ insulin or SITA in EASIE	High
Exenatide (with metformin) trials						
Violante 2012	R, DB, MC MMRM	MET+EXE 10 µg BD (N = 127) MET+EXE 10 µg BD+SITA 100 mg (N = 128)	20 week RCT (first 4 weeks EXE 5 µg BD titration)	Mean change in HbA1c	Adult 18-75yrs HbA1c 7%-9%	Unclear
Duration 2 (NCT00637273)	R, DB, AC, MC, PP, LOCF	MET+EXE 2 mg wkly+Pbo (oral) (N = 170) MET+SITA 100 mg+Pbo (injected) (N = 172)	26 week RCT	Mean change in HbA1c	Adult 18 yrs HbA1c 7.1% to <11%	Unclear

		MET+PIO 45 mg+Pbo (injected) (N = 172)				
Duration Neo 2 (NCT01652729)	R, OL, PC, MC MMRM	MET+EXE 2 mg wkly (N =182) MET+SITA 100 mg (N=122) MET+Pbo (N =61)	28 week OL	Mean change in HbA1c	Adult 18 yrs HbA1c 7.1% to <11%	High

註 AC = active control ; BD = twice daily ; DB = double blind ; EMPA = empagliflozin ; EXE = exenatide; FAS= full analysis set ; FDC = fixed dose combination ; HbA1c = glycosylated haemoglobin ; LINA = linagliptin; LOCF = last observation carried forward ; MC = multi-centre ; MET = metformin ; MITT = modified intention-to-treat ; MMRM = mixed model repeated measures ; OC = observed cases ; OL = open label ; Pbo = placebo ; PC = placebo controlled ; PIO = pioglitazone ; PP = per protocol ; R = randomised ; RCT = randomised controlled trial ; SA = single arm ; SB = single blind ; SITA = sitagliptin ; wkly = weekly.


**附錄表二 至基期 HbA1c 改變量；直接比較 Metformin, empagliflozin / linagliptin
FDC vs Metformin, linagliptin or empagliflozin (FAS, MMRM, OC)**


試驗代號	比較品 (併用 metformin)	HbA1c 平均改變量,% (SD) (併用 metformin)				平均差異值 (95% CI)
		樣本數	EMPA + LINA FDC	樣本數	LINA + Pbo	
1275.9 (24 週)	EMPA 25 mg + LINA vs LINA + Pbo	110	-0.56 (0.84)	106	0.14 (0.93)	-0.70 (-0.94 to -0.46)
	EMPA 10 mg + LINA vs LINA + Pbo	109	-0.65 (0.84)	106	0.14 (0.93)	-0.79 (-1.03, -0.55)
1275.10 (24 週)		樣本數	EMPA + LINA FDC	樣本數	EMPA + Pbo	平均差異值 (95% CI)
	EMPA 25 mg + LINA vs EMPA 25 mg + Pbo	109	-0.58 (0.73)	108	-0.10 (0.73)	-0.48 (-0.67, -0.29)
	EMPA 10 mg + LINA vs EMPA 10 mg + Pbo	122	-0.53 (0.77)	125	-0.21 (0.78)	-0.32 (-0.51, -0.13)

註，CI=confidence interval；EMPA=empagliflozin；FAS=full analysis set；FDC=fixed dose combination；HbA1c=Glycosylated haemoglobin；LINA=linagliptin；MMRM=mixed model repeated measures；OC=observed cases；Pbo=placebo；SD=standard deviation.

Statistically significant results in bold.

附錄表三 至基期 HbA1c 改變量；間接比較 Metformin, empagliflozin with linagliptin FDC vs Metformin, insulin glargine (linagliptin / sitagliptin as interchangeable common reference; FAS, LOCF)

試驗代號	HbA1c 平均改變量,% (SD) (併用 metformin)						平均差異值 (95% CI)
	樣本數	EMPA 25 mg + LINA 5 mg	樣本數	LINA 5 mg* or SITA 100 mg*	樣本數	Insulin glargine	
1275.1 (24 wks)	134	-1.19 (0.69)	128	-0.70 (0.68)	-	-	-0.49 (-0.66, -0.32)
EASIE (24 wks)	-	-	248	-1.13 (0.94)	224	-1.72 (0.90)	-0.59 (-0.76, -0.42)
Indirect comparison (24 wks) empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg vs insulin glargine							



	樣本數	EMPA 10 mg + LINA 5 mg	樣本數	LINA 5 mg* or SITA 100 mg*	樣本數	Insulin glargine	平均差異值 (95% CI)
1275.1 (24 wks)	135	-1.08 (0.70)	128	-0.70 (0.68)	-	-	-0.38 (-0.55, -0.21)
EASIE (24 wks)	-	-	248	-1.13 (0.94)	224	-1.72 (0.90)	-0.59 (-0.76, -0.42)
Indirect comparison (24 wks) empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg vs insulin glargine							



註，CI=confidence interval; EMPA=empagliflozin; FAS=full analysis set; FAS=full analysis set; FDC=fixed dose combination; HbA1c=Glycosylated haemoglobin; LINA=linagliptin; LOCF=last observation carried forward; SD=standard deviation; SITA=sitagliptin; wks=weeks.

Statistically significant results in bold.

* Common reference linagliptin 5 mg in Trial 1275.1 and sitagliptin 100 mg in the EASIE trial.

**附錄表四 至基期 HbA1c 改變量; 間接比較 Metformin, empagliflozin / linagliptin
FDC vs Metformin, exenatide 2 mg weekly (linagliptin/sitagliptin as
interchangeable common reference; FAS, OC)**

試驗 代號	HbA1c 平均改變量,% (SD) (併用 metformin)						平均差異值 (95% CI)
	樣本 數	EMPA 25 mg + LINA 5 mg	樣本 數	LINA 5 mg* or SITA 100 mg*	樣本 數	Exenatide 2 mg	
1275.1 (24 wks)	133	-1.20 (0.69)	128	-0.71 (0.79)	-	-	-0.49 (-0.67, -0.31)
Duration 2 (26 wks)	-	-	162	-0.92 (0.94)	159	-1.55 (0.90)	-0.63 (-0.91, -0.35)
Duration Neo 2 (28 wks)	-	-	122	-0.75 (0.94)	181	-1.13 (0.90)	-0.59 (-0.72, -0.04)
Indirect comparisons (24 wks) All empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg vs exenatide							
Duration 2 only empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg vs exenatide							

	樣本 數	EMPA 10 mg + LINA 5 mg	樣本 數	LINA 5 mg* or SITA 100 mg*	樣本 數	Exenatide 2 mg	平均差異值 (95% CI)
1275.1 (24 wks)	135	-1.08 (0.70)	128	-0.70 (0.68)	-	-	-0.38 (-0.55, -0.20)
Duration 2 (26wks)	-	-	162	-0.92 (0.94)	159	-1.55 (0.90)	-0.63 (-0.91, -0.35)
Duration Neo 2 (28 wks)	-	-	122	-0.75 (0.94)	181	-1.13 (0.90)	-0.59 (-0.72, -0.04)
Indirect comparisons (24 wks) All empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg vs exenatide							
Duration 2 only empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg vs exenatide							

註，CI= confidence interval; EMPA= empagliflozin; FAS=full analysis set; FDC=fixed dose combination; HbA1c=Glycosylated haemoglobin; LINA=linagliptin; MITT=modified

intention-to-treat; MMRM=mixed model repeated measures; OC=observed cases;
SD=standard deviation; SITA=sitagliptin; wks=weeks.

Statistically significant results in bold.

* Common reference linagliptin 5 mg in Trial 1275.1 and sitagliptin 100 mg in Duration and Duration Neo 2.

附錄表五 療效評估文獻搜尋記錄

PubMed		
#	Search Details	Results
1	("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) AND ("linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields])	37
2	("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) AND ("linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]	7
Cochrane		
1	Empagliflozin, linagliptin	13
Embase		
1	Empagliflozin, linagliptin	241
2	empagliflozin, AND ('linagliptin'/exp OR linagliptin) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	39

附錄表六 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2017.12.20	1 ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) AND ("linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields]) AND ("economic" OR "economics")	1
		2 "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "cost-effectiveness"[All Fields] OR "cost-utility"[All Fields] OR "cost-benefit"[All Fields] OR "cost-minimization"[All Fields]	464,222
		3 #2 AND ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]) AND ("linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields])	0
Embase	2017.12.20	1 empagliflozin AND linagliptin AND ('economics'/exp OR 'economics' OR 'economic')	4
		2 empagliflozin AND linagliptin AND ('cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization analysis')	3
		3 empagliflozin AND linagliptin AND ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis')	6
		4 empagliflozin AND linagliptin AND ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis')	0
		5 empagliflozin AND linagliptin AND ('cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis')	4
Cochrane Library	2017.12.20	Empagliflozin, linagliptin	25
Airiti	2017.12.20	Empagliflozin, linagliptin	0