

# 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：Ryzodeg FlexTouch

學名：insulin degludec/insulin aspart

事由：

1. 衛生福利部中央健康保險署於 109 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對台灣諾和諾德藥品股份有限公司(以下簡稱建議者)建議將已收載成分複方新藥 Ryzodeg FlexTouch® (insulin degludec/insulin aspart)納入健保給付一案進行財務影響評估，以供後續研議參考。
2. 建議者針對本案藥品所提之建議給付規定為與其他胰島素給付條件相同。

完成時間：民國 109 年 4 月 24 日

---

### 評估結論

1. 建議者認為本案藥品納入給付後，將用於基礎胰島素控制不佳的糖尿病病人，包含使用基礎胰島素合併其它胰島素族群以及使用預混型胰島素族群；建議者利用人口推估資料及糖尿病就醫人數推統計資料，預估每年病人數約增加 0.3%，並參考胰島素藥品之健保醫令申報數量、國內文獻、市場調查資料、醫療科技評估報告等推估目標族群人數，再以自行預估之本案藥品市佔率，推估未來五年使用人數約第一年的 4,700 人至第五年的 7.6 萬人，年度藥費約第一年的 0.98 億元至第五年的 15.96 億元，扣除取代藥費後，對健保藥費財務影響約為第一年的 2,100 萬元至第五年的 2.53 億元。此外，建議者考量使用本案藥品可能減少低血糖發生而產生醫療費用的節省，因此推估對健保總額財務影響約第一年的 1,000 萬元至第五年的 7,200 萬元。
2. 由於建議者在目標族群人數計算上採用不同參考資料以各參數層層估算，本報告認為如此容易造成推估上的不確定性。此外，因建議者未提供 Excel 試算表，本報告對部分數值無法進行驗證。
3. 本報告重新利用健保資料分析同時符合診斷及相關胰島素用藥之病人數，推估目標族群病人數及年成長率約 3%，並以建議者設定之市佔率，推估本案藥品年未來五年使用人數約第一年的 5,200 人至第五年的 8.6 萬人，年度藥費約第一年的 1.11 億元至第五年的 18.16 億元，扣除取代藥費後，對健保藥費的財務影響約第一年的 2,500 萬元至第五年的 3.13 億元。另外，在低血糖的醫療費用節省推估上，本報告利用與目標族群特性較為接近之醫療費用進行校正，以此預估本案對健保總額的財務影響約第一年的 1,600 萬元至第五年的 1.70 億元。

# 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

台灣諾和諾德藥品股份有限公司(以下簡稱建議者)向衛生福利部中央健康保險署建議將 Ryzodeg® FlexTouch® (insulin degludec/insulin aspart, IDegAsp 複方胰島素, 以下簡稱本品) 納入全民健康保險給付。本品於國內主管機關核可之適應症為「適用於一歲以上罹患糖尿病病人, 以改善血糖控制」[1], 建議者建議健保給付之適應症內容為「與其他胰島素給付條件相同」。健保胰島素相關給付規定包括「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」、GLP-1 受體促效劑藥品中「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」等; 國內糖尿病用藥之健保給付規定中參見附錄一[2]。

胰島素降低血糖的機轉為刺激周邊葡萄糖吸收及抑制肝臟葡萄糖生成, 本品為首個由 2 種不同胰島素類似物所組成之胰島素複方藥品, 包括 70% 長效 insulin degludec 及 30% 速效 insulin aspart(單位規格 100 IU/mL、3 mL), 持續作用時間可超過 24 小時。本品可用於第一型或第二型糖尿病之成人或兒童病患的血糖控制, 注射頻率於成人患者為每天 1-2 次、於兒童及青少年患者為每天 1 次, 在任何正餐時皮下注射。本品在不同對象(包括不曾接受胰島素治療患者、接受預混或自混胰島素每天 1 次或 2 次患者、已接受使用基礎胰島素每天 1 次或 2 次患者)之仿單用法用量參見附錄二[1]。

根據國內糖尿病臨床照護指引, 第一型糖尿病的首選治療方式為積極胰島素治療; 第二型糖尿病人若(1)合併高血糖症狀, 則建議先以胰島素進行治療; (2) 使用 3 種抗糖尿病藥 3 個月以上, 糖化血色素值(Hemoglobin A1c, HbA1c)未達目標, 則考慮使用強化胰島素治療。胰島素需求量取決於病人胰島素敏感度、胰島素分泌能力、飲食狀況和活動情形等, 基礎胰島素治療包括每日 1-2 次長效胰島素, 餐前胰島素則可選擇短/速效胰島素(如 insulin aspart, IAsp); 強化胰島素治療包括基礎長效胰島素併用 1-3 次餐前速效胰島素, 及 2-3 次預混胰島素。國內胰島素注射建議參見附錄三[3]。

目前國內健保給付之長效胰島素包括 insulin detemir (IDet、如 Levemir)、insulin glargine (IGlar、如 Lantus 或 Toujeo)、insulin degludec (IDeg、如 Tresiba), 以及合併 GLP-1 受體促效劑之複方藥品 insulin glargine/lixisenatide (IGlar/Lixisenatide、如 Soliqua, 其健保給付規定為「限用於第二型糖尿病成人病人, 當患者已接受 lixisenatide 或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時, 與口服降血糖藥物併用」)[4]。

建議者認為本品能有效改善糖尿病病人長期的血糖控制, 根據建議者提出的臨床療效文獻顯示, 本品與基礎胰島素合併餐前胰島素組相較(如 IDet + IAsp、

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

IDeg + IAsp、IGlar + IAsp)、或與預混型胰島素組(如Biphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30) )相較，在血糖控制方面的療效相當，如HbA1c、空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG);另外，本品可減少每日胰島素總劑量、減少每日注射次數、降低低血糖症的發生率(如整體低血糖發生率、夜間低血糖發生率、嚴重低血糖等發生率);有關建議者之臨床療效文獻摘要參見附錄四。

查驗中心於2020年3月接獲健保署委託，協助評估本品納入健保給付後之財務影響，以供後續會議研議相關事宜。

### 二、療效評估

略。

### 三、經濟評估

#### (一) 財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，本品將做為治療成人與兒童之第一型糖尿病或第二型糖尿病之血糖控制，建議者預估本品若納入健保給付，2021年至2025年使用本品人數約第一年的4,700人至第五年的7.6萬人，本品年度藥費約第一年的1.0億元至第五年的16.0億元，對健保藥費的財務影響約第一年的0.2億元至第五年的2.5億元。建議者考量本品可能減少低血糖發生的醫療費用節省，推估對健保總額的財務影響約第一年的0.1億元至第五年的0.7億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者建議健保給付之適應症內容為「與其他胰島素給付條件相同」，認為本品收載於健保後，將取代基礎胰島素控制不佳的糖尿病個案，包括使用基礎胰島素合併其它胰島素族群以及使用預混型胰島素族群，在臨床地位上為取代關係；建議者認為本品將取代以下健保藥品：
  - (1) 基礎胰島素類：包括 Levemir(300 IU)、Lantus(300 IU)、Toujeo(450 IU)、Lantus(1000 IU)、Tresiba(300 IU)。
  - (2) 基礎胰島素複方類：包括 Soliqua(insulin glargine 300 IU + lixisenatide 150mcg)。
  - (3) 預混型胰島素類：包括 Novomix 30(300 IU)、Novomix 50(300 IU)。
2. 目標族群：建議者根據國家發展委員會 2013 年至 2017 年之總人口數中推估、福部統計處 2013 至 2017 年之糖尿病門住診合計總人數來估算糖尿病就診率，並以每年增加 0.3% 推算 2021 年至 2025 年糖尿病就診人數。接續，建議者根據 2018 年胰島素藥品之健保醫令申報數量、國內文獻、市場調查資料、醫療科技評估報告等，推估基礎胰島素合併其它胰島素及預混型胰島素等 2 組之使用人數，加總後作為基礎胰島素控制不佳之市場推估，建議者預估未來五年目標人數約第一年的 13.3 萬人至第五年的 14.9 萬人。有關 2 組使用人數之估算過程分述如下：
  - (1) 基礎胰島素合併餐前胰島素組：建議者以 IDet 及 IGlax 藥品 2018 年之健保醫令申報數量，參考國內針對每人每月平均胰島素總劑量之研究結果，推算每日劑量約 22 IU，以此估算各藥品年度使用量(以 360 天計算)。接續，以健保醫令申報數量乘以藥品規格量，再除以年度使用量，作為 2018 年基礎胰島素使用人年的估算。最後，參考國內之健保資料庫研究文獻，使用基礎胰島素合併其它胰島素佔使用基礎胰島素比例約 25%，推估 2018 年基礎胰島素合併其它胰島素使用人年，並依據該組使用人年佔所有使用人年比例推估未來五年目標人數，約第一年的 4.7 萬人至第五年的 5.2 萬人。
  - (2) 預混型胰島素組：建議者以 insulin aspart (IAsp)藥品 2018 年之健保醫令申報數

量，參考市場調查資料中同年度之速效(Novorapid)及預混型(Novomix 30、Novomix 50)胰島素的使用量比例，估算預混型胰島素醫令申報數量。接續，根據 Soliqua 醫療科技評估報告中之廠商設定，預混型胰島素之每日劑量約 44 IU，以此估算年度使用量(以 360 天計算)。最後，以健保醫令申報數量乘以藥品規格量，再除以年度使用量，作為預混型胰島素 2018 年使用人年的估算，並依據該組使用人年佔所有使用人年比例推估未來五年目標人數，約第一年的 8.6 萬人至第五年的 9.7 萬人。

3. 使用人數：建議者假設本品之市佔率約從第一年的 4% 成長至第五年的 50%，推估未來五年使用本品人數約第一年的 4,700 人至第五年的 7.6 萬人。
4. 原情境年度藥費：建議者參考查驗中心之 Tresiba 及 Soliqua 醫療科技評估報告中所估算之人數、公司內部市場評估以及健保醫令申報數量等，分別估算 7 項取代藥品 (Levemir 300 IU、Lantus 300 IU、Toujeo 450 IU、Lantus 1000 IU、Tresiba 300 IU、Soliqua 300 IU 及 Novomix 300 IU) 未來五年的市佔率及使用人數。接續，建議者參考 Soliqua 醫療科技評估報告、2019 年 4 月全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準共同擬訂會議(Pharmaceutical benefit and reimbursement scheme joint committee, PBRS)之會議紀錄及國外文獻，推估各藥品間的每日劑量。最後，建議者估算各藥品之每年使用支數，並以健保給付價推估年度藥費，預估原情境年度藥費約第一年的 21.83 億元至第五年的 26.33 億元；建議者於不同藥品之參數設定分述如下：
  - (1) 基礎胰島素合併餐前胰島素類：於市佔率部分，建議者設定 Levemir 約 16% 至 13% 間、Lantus(300 IU) 約 8% 至 6% 間、Toujeo 約 38% 至 33% 間、Lantus(1000 IU) 約 1% 至 1% 間、Tresiba 約 6% 至 15% 間。於劑量部分，建議者參考 Soliqua 醫療科技評估報告中之廠商設定(預混型胰島素之每日劑量約 44 IU)，並根據文獻顯示基礎胰島素加短/速效胰島素的每日劑量中，有 40% 為基礎胰島素，以此估算基礎胰島素類每日劑量約 18 IU、合併之短/速效胰島素每日劑量約 26 IU。建議者預估基礎胰島素合併其它胰島素類之使用人數約第一年的 9.0 萬人至第五年的 10.2 萬人，年度藥費約第一年的 14.7 億元至第五年的 16.9 億元。
  - (2) 基礎胰島素複方類：於市佔率部分，建議者設定 Soliqua 約 4% 至 8% 間。於劑量部分，建議者參考 PBRS 會議紀錄、Soliqua 臨床試驗之平均劑量與國人平均體重，估算每人每年使用 36 支。建議者預估基礎胰島素複方類之使用人數約第一年的 0.6 萬人至第五年的 1.1 萬人，年度藥費約第一年的 2.4 億元至第五年的 4.9 億元。
  - (3) 預混型胰島素類：於市佔率部分，建議者設定 Novomix 30 或 Novomix 50 約 28% 至 24% 間。於劑量部分，建議者參考 Soliqua 醫療科技評估報告中之廠商設定(預混型胰島素之每日劑量約 44 IU) 進行計算。建議者預估預混型胰島素類之使用人數約第一年的 3.7 萬人至第五年的 3.6 萬人，年度藥費約第一年的 4.7 億元至第五年的 4.6 億元。

5. 新情境年度藥費：建議者根據公司內部市場評估設定本品之市佔率，其他藥品市佔率部分則以扣除本品市佔率後，再以等比例方式進行調整。接續，建議者將本品使用人數分為來自 2 族群的轉換使用，並分別估算 2 族群之使用人數與年度藥費。最後，建議者依據本品之建議健保給付價格，估算本品年度藥費約第一年的 0.98 億元至第五年的 15.96 億元，新情境年度藥費約第一年的 22.04 億元至第五年的 28.86 億元。轉換使用本品 2 族群之年度藥費估算過程分述如下：
- (1) 第 1 群為預混型胰島素(又稱雙效胰島素、Biphasic insulin aspart, BIAsp)轉換使用本品的人數，估算邏輯為將原情境之 Novomix 使用人數減去新情境之 Novomix 使用人數。於取代第 1 群的本品劑量部分，建議者參考國外文獻，以本品與 BIAsp 比較下估算本品每日劑量、每年使用支數與年度藥費；推估本品年度藥費約第一年的 0.3 億元至第五年的 3.8 億元。
  - (2) 第 2 群為基礎胰島素合併餐前胰島素(如 IGlax+IAsp、IDeg+IAsp、IDet+IAsp)或 Soliqua 轉換使用本品的人數，估算邏輯為將本品使用人數扣除第 1 群人數。於取代第 2 群的本品劑量部分，建議者參考國外文獻，以本品與 IGlax+IAsp、IDeg+IAsp、IDet+IAsp 比較下估算本品每日劑量、每年使用支數與年度藥費，最後以三者平均估算年度藥費；推估本品年度藥費約第一年的 0.7 億元至第五年的 12.1 億元。
6. 財務影響：依據建議者推估本品若納入健保給付後，對健保的藥費財務影響約第一年的 2,100 萬元至第五年的 2.53 億元。建議者認為使用本品可減少低血糖相關的醫療費用，並依據國外文獻結果，與上述第 1 群相較(BIAsp)，本品可降低約 19% 低血糖發生率；與第 2 群相較(IGlax+IAsp、IDeg+IAsp、IDet+IAsp)，本品可降低約 17% 低血糖發生率。接續，建議者參考國內研究報告中低血糖平均醫療費用約 1.4 萬元，推估本品減少低血糖事件的醫療費用節省約第一年的 1,100 萬元至第五年的 1.81 億元，對健保總額的財務影響約第一年的 1,000 萬元至第五年的 7,200 萬元。
7. 敏感度分析：建議者將本品市佔率進行±5%的高低推估，於高推估下使用本品人數約第一年的 4,900 人至第五年的 8.0 萬人間，本品年度藥費約第一年的 1.03 億元至第五年的 16.77 億元，對健保總額的財務影響約第一年的 1,100 萬元至第五年的 7,600 萬元。於低推估下使用本品人數約第一年的 4,400 人至第五年的 7.2 萬人間，本品年度藥費約第一年的 9,200 萬元至第五年的 15.17 億元，對健保總額的財務影響約第一年的 950 萬元至第五年的 6,900 萬元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

1. 本報告認為建議者財務影響分析架構清楚，參數採用也有提供相關文獻佐證，但建議者並未提供 Excel 試算表，本報告重新建檔驗算後，部分數值無法驗證或有所落差。另外建議者估算邏輯中，先以 A 參數進行 B 參數的前段預估，後續再以 B 參數進行 A 參數的後段推算，基於層層參數交叉參用的假設下，可能造成推估上的盲點與不確定性。

2. 臨床地位：本報告認為建議者設定之本品臨床地位清楚，取代藥品的考量也涵蓋目前健保給付之品項，故本品臨床使用地位設定應屬合理。
3. 目標族群：本報告經由健保資料分析 2015 年至 2019 年，符合國際疾病分類代碼 (ICD-9-CM=250；ICD-10-CM=E08、E09、E10、E11、E12、E13) 之第一型糖尿病或第二型糖尿病人，並且使用上述藥品之病人數，並以歷年糖尿病就診人數之成長率約 3% 推估 2021 年至 2025 年相關藥品使用人數。接續，參考建議者提供之國內健保資料研究文獻，使用基礎胰島素合併其它胰島素佔使用基礎胰島素比例約 25%，推估 2018 年基礎胰島素合併其它胰島素使用人數。最後加總預混型胰島素以及基礎胰島素合併其它胰島素使用人數，推估未來五年之目標人數約第一年的 14.9 萬人至第五年的 16.8 萬人。
4. 使用人數：本報告認為本品為第一個由 2 種不同胰島素類似物所組成之胰島素複方藥品，基於療效與使用方便性來看，認為建議者之高成長市占率假設應屬合理。本報告參考建議者假設本品之市佔率，推估未來五年使用本品人數約第一年的 5,200 人至第五年的 8.6 萬人。
5. 原情境年度藥費：本報告根據健保資料中各藥品 2019 年使用比例，及參考建議者未來五年之市占率趨勢進行 6 項取代藥品未來五年市占率設定。接續，參考建議者於各藥品之劑量估算邏輯，並以每年 365 天及校正使用支數後進行取代藥品之年度藥費估算，預估原情境年度藥費約第一年的 24.44 億元至第五年的 29.47 億元。
6. 新情境年度藥費：本報告參考建議者之本品市佔率，其他藥品部分則以扣除本品市佔率後，再以等比例方式進行調整。接續，依據本品建議之健保給付價格及以每年 365 天估算，推估本品年度藥費約第一年的 1.11 億元至第五年的 18.16 億元，新情境年度藥費約第一年的 24.69 億元至第五年的 32.60 億元。
7. 財務影響：本報告推估本品若納入健保給付後，對健保藥費的財務影響約第一年的 2,500 萬元至第五年的 3.13 億元。考量本品在臨床試驗中有降低血糖事件之效果，參考相關臨床試驗文獻之結果及建議者之國內低血糖費用研究報告，採用報告中第一型+第二型糖尿病之整體低血糖平均醫療費用約 9,700 元(原建議者採用第二型糖尿病使用基礎胰島素合併餐前胰島素之低血糖平均醫療費用約 1.4 萬)進行推估，預估本品減少低血糖事件的醫療費用節省約第一年的 900 萬元至第五年的 1.43 億元，對健保總額的財務影響約第一年的 1,600 萬元至第五年的 1.70 億元。
8. 敏感度分析：依據建議者將本品市佔率進行±5%的高低推估，於高推估下使用本品人數約第一年的 5,500 人至第五年的 9.0 萬人間，本品年度藥費約第一年的 1.16 億元至第五年的 19.07 億元，對健保總額的財務影響約第一年的 1,700 萬元至第五年的 1.79 億元。於低推估下使用本品人數約第一年的 5,000 人至第五年的 8.1 萬人間，本品年度藥費約第一年的 1.05 億元至第五年的 17.25 億元，對健保總額的財務影響約第一年的 1,550 萬元至第五年的 1.62 億元。

## (二) 經濟評估結論

1. 本品為由 2 種不同胰島素類似物所組成之胰島素複方藥品，可用於成人與兒童之第一型糖尿病或第二型糖尿病之血糖控制。建議者預估本品若納入健保給付，未來五年使用人數約第一年的 4,700 人至第五年的 7.6 萬人，本品年度藥費約第一年的 0.98 億元至第五年的 15.96 億元，對健保藥費的財務影響約第一年的 2,100 萬元至第五年的 2.53 億元。建議者考量本品可能減少低血糖發生的醫療費用節省，推估對健保總額的財務影響約第一年的 1,000 萬元至第五年的 7,200 萬元。
2. 本報告認為建議者財務影響分析架構清楚，參數採用也有提供相關文獻佐證，但建議者並未提供 Excel 試算表，本報告重新建檔驗算後，部分數值無法驗證或有所落差。
3. 本報告參考建議者之國內外文獻，校正相關藥品之市占率、藥品費用與低血糖醫療費用，推估本品若納入健保給付，未來五年使用人數約第一年的 5,200 人至第五年的 8.6 萬人，本品年度藥費約第一年的 1.11 億元至第五年的 18.16 億元，對健保藥費的財務影響約第一年的 2,500 萬元至第五年的 3.13 億元。考量本品可能減少低血糖發生的醫療費用節省，推估對健保總額的財務影響約第一年的 1,600 萬元至第五年的 1.70 億元。
4. 若以市佔率進行±5%的敏感度分析，未來五年使用人數區間約第一年的 5,000 人至第五年的 9.0 萬人，本品年度藥費區間約第一年的 1.05 億元至第五年的 19.07 億元，對健保總額的財務影響約第一年的 1,550 萬元至第五年的 1.79 億元。



## 參考資料

1. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢.  
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001053>. Published 2020. Accessed Mar 24, 2020.
2. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2020. Accessed Mar 24, 2020.
3. 社團法人中華民國糖尿病學會. 2018 糖尿病臨床照護指引.  
[http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/index.asp?BK\\_KIND=29&current=2018%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E8%87%A8%E5%BA%8A%E7%85%A7%E8%AD%B7%E6%8C%87%E5%BC%95++++](http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/index.asp?BK_KIND=29&current=2018%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E8%87%A8%E5%BA%8A%E7%85%A7%E8%AD%B7%E6%8C%87%E5%BC%95++++). Published 2018. Accessed Mar 24, 2020.
4. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.  
<http://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Published 2020. Accessed Mar 25, 2020.
5. Hirsch IB, Franek E, Mersebach H, Bardtrum L, Hermansen K. Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomized clinical trial (BOOST((R)) T1). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2017; 34(2): 167-173.
6. Battelino T, Deeb LC, Ekelund M, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial. *Pediatric diabetes* 2018; 19(7): 1263-1270.
7. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes care* 2014; 37(8): 2084-2090.
8. Kaneko S, Chow F, Choi DS, et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes research and clinical practice* 2015; 107(1): 139-147.
9. Christiansen JS, Niskanen L, Rasmussen S, Johansen T, Fulcher G. Lower rates of hypoglycemia during maintenance treatment with insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30: a combined analysis of two Phase 3a studies in type 2 diabetes. *Journal of diabetes* 2016; 8(5): 720-728.
10. Rodbard HW, Cariou B, Pieber TR, Endahl LA, Zacho J, Cooper JG. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016; 18(3): 274-280.

11. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 2019; 147: 157-165.

## 附錄

### 附錄一、糖尿病藥品健保給付規定[2]

#### 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)  $\alpha$ -glucosidase inhibitor：如 acarbose、miglitol 等 delu。
- (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、107/4/1、108/7/1)

##### 5.1.3.1 Exenatide(如 Byetta)(100/5/1、105/5/1、107/4/1)

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

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

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。

- 2.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。
- 3.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。
- 5.1.3.3.含 lixisenatide 及 insulin glargine 之複方製劑(如 Soliqua)(108/7/1)
  - 1.限用於第二型糖尿病成人病人，當患者已接受 lixisenatide 或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物併用。
  - 2.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。
- 5.1.4.(刪除)(100/8/1、107/10/1)
- 5.1.5.SGLT-2 抑制劑及其複方：
  - 1.Dapagliflozin (如 Forxiga)、empagliflozin (如 Jardiance)、canagliflozin (如 Canaglu)、ertugliflozin (如 Steglatro) (105/5/1、107/3/1、108/7/1)  
每日最多處方 1 粒。
  - 2.Empagliflozin/metformin 複方(如 Jardiance Duo) (107/3/1)  
每日最多處方 2 粒。
  - 3.Dapagliflozin 及 metformin 複方(如 Xigduo XR)(107/3/1)  
每日最多處方 1 粒。
- 5.1.6.含 empagliflozin 及 linagliptin 之複方製劑(如 Glyxambi)(108/1/1)
  - 1.每日限處方 1 粒。
  - 2.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 empagliflozin 或 linagliptin 治療，糖化血色素值(HbA1c)仍未低於 8.5%者。
- 5.1.7.含 dapagliflozin 及 saxagliptin 之複方製劑(如 Qtern) (108/11/1)
  - 1.每日限處方 1 粒。
  - 2.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 dapagliflozin 或 saxagliptin 治療，糖化血色素值(HbA1c)仍未低於 8.5%者。

## 附錄二、本品用法用量之仿單說明摘要[1]

對象		用法用量
用於不曾接受胰島素治療患者	第一型糖尿病	起始劑量約為每日胰島素總劑量的 1/3 至 1/2。其餘的每日胰島素總劑量則應投予短效型或速效型胰島素，並於每日三餐分次投予。一般情況下，在不曾接受胰島素治療的第一型糖尿病患者，可使用每公斤體重 0.2 至 0.4 單位胰島素來計算初始治療的每日胰島素總劑量。
	第二型糖尿病	起始劑量為 10 單位每天 1 次。
用於已接受預混 (premix) 或自混 (self-mix) 胰島素每天 1 次或 2 次(單獨治療或每日多次注射之療程的一部分) 之第一型或第二型糖尿病患者	成人患者	使用與預混或自混胰島素相同的劑量單位數和注射時程開始 Ryzodeg® 治療。同時於餐時使用短效型或速效型胰島素的患者，在不注射 Ryzodeg® 的正餐時繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。
	兒童患者(一歲以上)	以和混合型胰島素每日總劑量 80% 的劑量單位數開始 Ryzodeg® 治療，以避免低血糖風險。每天 1 次併正餐使用。同時於餐時使用短效型或速效型胰島素的患者，在不注射 Ryzodeg® 的正餐時繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。
用於已接受使用基礎(basal)胰島素每天 1 次或 2 次(單獨治療或每日多次注射之療程的一部分) 之第一型或第二型糖尿病患者	成人患者	從僅含基礎胰島素每天 1 次或 2 次單獨治療療程轉換治療的第二型糖尿病患者，以相同劑量單位數和注射時程開始 Ryzodeg® 治療。對於從基礎胰島素每天 1 次轉換為 Ryzodeg® 每天 1 次的患者，由於 Ryzodeg® 含速效型胰島素成分，應於開始治療後監測血糖。 從含基礎胰島素及餐時使用短效型或速效型胰島素之每天多次注射療程轉換治療的患者，於正餐時使用與基礎胰島素相同的劑量單位數開始 Ryzodeg® 治療。在不注射 Ryzodeg® 的正餐時，繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。
	兒童患者(一歲以上)	以和長效型或中效型胰島素每日總劑量 80% 的劑量單位數開始 Ryzodeg® 治療，以避免低血糖風險。每天 1 次併正餐使用。同時於餐時使用短效型或速效型胰島素的患者，在不注射 Ryzodeg® 的正餐時繼續使用相同劑量的短效型或速效型胰島素。

附錄三、國內胰島素注射建議摘要[3]

注射方式	早餐	中餐	晚餐	睡前	備註
1日2次	短/速效+ 中效		短/速效+ 中效		起始劑量是早餐前占全日總劑量的 2/3(自行混合短/速效與中效比為 1:2)。晚餐前占全日總劑量的 1/3(短/速效與中效比為 1:1)。使用預混型胰島素對遵從醫囑較差的青少年來說雖可免除自行混合兩種胰島素的麻煩，但效果不確定不建議使用。
1日3次	短/速效+ 中效		短/速效	中效，或短/速效+中效	若習慣吃宵夜，睡前注射中效時，可酌量加上短/速效胰島素。
1日4次	短/速效， 或短/速效+中效	短/速效	短/速效	中效	以全日總劑量的 40-50% 作為中效或長效胰島素的起始劑量(在幼童為 25-30%)，剩餘的劑量，約平均、或依照進餐醣類食物的比率分配，做為 3 餐前速效或短效胰島素的起始劑量。
	短/速效	短/速效	短/速效	長效	
1日5次	短/速效+ 長效	短/速效	短/速效	短/速效	目前可以使用的長效胰島素如 Glargine、Toujeo、Detemir 或 Degludec，不建議和其它的胰島素混合注射，故需 1 日多注射 1 次。為了維持更平穩的血糖控制，可把睡前長效胰島素分成兩半，一半在早上給予，另一半則在晚上睡前給予。
	短/速效+ 長效	短/速效	短/速效+ 長效		
	短/速效+ 長效	短/速效	短/速效	長效	

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄四、建議者提供臨床療效之文獻摘要[5-11]

對象	介入組 (療程)	比較組	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	整體 低血糖	夜間 低血糖	嚴重 低血糖	每日胰島素 總劑量	每日基礎 胰島素劑量	注射次數
第一 型糖 尿病	IDegAsp+IAsp (52週、每日1次)	IDet+IAsp (成人)	NF	NF	31.8 vs 36.7 次 /PYE	3.1 vs 5.4 次/PYE	-	降低 13%	降低 19%	-
	IDegAsp+IAsp (16週、每日1次)	IDet+IAsp(一 歲以上兒童)	NF	NF	46.23 vs 49.55 次/PYE	-	-	降低 15%	降低 26%	少 1.3 次 (3.6 vs 4.9 次/日)
第二 型糖 尿病	IDegAsp (26週、每日2次)	BIAsp 30	NF	-1.14	≥16週及26週 試驗期間，分別 降低 31%及 19%	≥16週及26週試 驗期間，分別降 低 62%及 57%	≥16週及26週 試驗期間，分別 降低 84%及 39%	降低 16%(0.9 vs 1.1 U/kg); 亞洲族群降低 21% (0.79 vs 0.99 U/kg)	-	-
	IDegAsp (26週、每日2次)	IDeg+IAsp	NF	-0.31	降低 19%	降低 20%	-	107 U [1.11 U/kg] vs 131 U [1.34 U/kg]	-	少 1.6 次(2 vs 3.6 次/ 日)
	IDegAsp (38週、每日1次；在第26 週及第36週可強化為每日 2次、或額外注射高劑量 IAsp)	IGlar+IAsp	NF	NF	26週及38週試 驗期間，分別降 低 10%及 14%	26週及38週試驗 期間，分別降低 45%及 39%	-	26週及38週試驗期 間，分別降低 12%(70.9 vs 79.4 U 及降低 9%(83.4 vs 89.3 U)	-	少 1.23 次 (1.62 vs 2.85 次/ 日)

註：HbA1c：Hemoglobin A1c 糖化血色素值；FPG：Fasting plasma glucose 空腹血糖；NF：Non-inferiority 不劣性；PYE：Patient-years of exposure 曝露人年。