

# 控糖穩膜衣錠 5 毫克/10 毫克 (Qtern 5mg/10mg Film-Coated Tablets)

## 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	Qtern 5mg/10mg Film-Coated Tablets	成分	Saxagliptin/Dapagliflozin
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	Dapagliflozin propanediol monohydrate 12.3 mg/ SAXAGLIPTIN 5 mg ; 28 錠鋁箔盒裝 (2 片 x 14 錠) ; 膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於 18 歲和以上的成年第二型糖尿病病人: - 當 metformin 和 Qtern 中之單一成分無法達到充分的血糖控制時, 以改善血糖控制, - 已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合治療時。		
建議健保給付之適應症內容	同主管機關許可適應症。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有, _____		
建議療程	每日一次口服一錠		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有, 藥品名為 _____, 從民國 ____ 年 ____ 月 ____ 日起開始給付		

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：針對本案目標病人群「已接受 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 仍無法達充分血糖控制」欲加入第三類機轉藥品者，根據我國核發之藥品許可證情形以及健保署給付規定，包括 TZDs、SUs、胰島素、meglitinides、 $\alpha$ -glucosidase 抑制劑皆可作為本品目標族群現行已給付之第三類藥品選擇。因此，包含 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 之三類成分合併治療藥品選項，皆可為本案適應症合理之療效參考品。

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）：本報告共尋獲 2 項針對已接受 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 仍無法達充分血糖控制的糖尿病人，評估加入第三項降血糖藥品以 metformin, dapagliflozin, saxagliptin 合併治療的療效與安全性之隨機分派對照試驗，分別為 Matthaie et al. (2015) 及 Mathieu et al. (2015) 研究。惟兩項試驗皆為安慰劑對照，且所使用之三種降血糖藥品合併治療為合併個別成分單方，並非使用本案藥品 dapagliflozin/saxagliptin 複方；但基於 dapagliflozin/saxagliptin 複方與個別藥品合併治療之間已有適當證據支持其生物相等性，故本報告認為此二項試驗可作為本案藥品相對療效與安全性之參考證據。

Matthaie et al. (2015) 試驗在合併 metformin, dapagliflozin 背景治療下，比較加入 saxagliptin 相較於安慰劑的結果顯示，於 24 週時 HbA1c 相對於基期的變化，加入 saxagliptin 組相較於安慰劑組有顯著較大的 HbA1c 改善，經校正後 HbA1c 下降幅度差為 -0.35%（95% 信賴區間 -0.52 至 -0.18）。

Mathieu et al. (2015) 試驗在合併 metformin, saxagliptin 背景治療下，比較加入 dapagliflozin 相較於安慰劑的結果顯示，於 24 週時 HbA1c 相對於基期的變化，加入 dapagliflozin 組相較於安慰劑組有顯著較大的 HbA1c 改善，經校正後 HbA1c 下降幅度差為 -0.72%（95% 信賴區間 -0.91 至 -0.53）。

在安全性部分，Matthaie et al. (2015) 於 24 週及 52 週延長追蹤結果中皆未發現兩組間有特別顯著差異。而 Mathieu et al. (2015) 試驗結果發現加入 dapagliflozin 組相較於安慰劑組，有較高比例病人因不良事件而停止治療以及發生生殖道感染。

四、醫療倫理：雖無系統性收集之相關倫理資料可供參考。但考量本案藥品為 dapagliflozin/saxagliptin 之固定劑量複方製劑，相較於合併使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 個別成分單方能簡化服藥方式。

五、成本效益：經閱讀其他醫療科技評估組織報告及系統性文獻搜尋後，查無與本案相關之成本效益研究資料可供參考。

六、財務衝擊：建議者預估 Qtern<sup>®</sup> 將取代現有已收載含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品，納入健保給付後未來五年使用人數，由第一年約 1.5 萬人成長至第五年約 6.2 萬人，年度藥費由第一年約 2.1 億元至第五年約 8.4 億元，扣除取代藥費後之財務影響由第一年約 5,000 萬元至第五年約 2 億元。

本報告認為本案藥品使用人數預估之不確定性在於：(1) SGLT-2 抑制劑於 2016 年 5 月納入健保給付後，初期之成長率高，且可能影響 DPP-4 抑制劑之藥品使用人數，未來長期使用含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品之人數具有不確定性；(2) 建議者未定義「無法達到充分血糖控制」之標準，臨床處方行為亦具有調整空間，未來可能使用或轉換使用本案複方藥品之比例具有不確定性；由於目前缺乏國內相關數據可供估算參考，故暫以國外文獻及相關假設推估，並進行敏感度分析。預估 Qtern<sup>®</sup> 納入健保給付後，可能新增之使用人數由第一年約 5.3 萬人至

第五年約 6.1 萬人，本品年度藥費由第一年約 7.2 億元至第五年約 8.3 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 2.4 億元至第五年約 2.6 億元。

本報告另根據藥品共擬會議第 34 次會議中，附帶建議未來同類藥品納入收載，其支付價格應不超過 empagliflozin /linagliptin 複方製劑藥品之支付價格進行情境分析，若本品的給付價格與 empagliflozin /linagliptin 複方製劑藥品相同時，本品年度藥費由第一年約 6.8 億元至第五年約 7.9 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 2 億元至第五年約 2.1 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 <sup>†</sup>
商品名	Qtern <sup>®</sup> 5mg/10mg Film-Coated Tablets	Forxiga <sup>®</sup> Film-coated Tablets 10mg	ONGLYZA <sup>®</sup> FILM-COATED TABLETS	Glyxambi <sup>®</sup> Film-Coated Tablets 10/5 mg
主成分/含量	saxagliptin 5mg / dapagliflozin 10mg	dapagliflozin 10 mg	saxagliptin 5 mg	empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg
劑型/包裝	膜衣錠；28 錠鋁箔盒裝 (2 片 x 14 錠)	膜衣錠；2-1000 錠 PA/Alu/PVC-Alu 鋁箔盒裝	膜衣錠；2-1000 錠鋁箔盒裝	2-1000 錠 PVC/PCTFE/ 鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	A10BD21	A10BK01	A10BH03	A10BD19
主管機關許可適應症	適用於 18 歲和以上的成年第二型糖尿病病人： <ul style="list-style-type: none"> <li>當 metformin 和 Qtern 中之單一成分無法達到充分的血糖控制時，以改善血糖控制，</li> <li>已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合治療時。</li> </ul>	第二型糖尿病	第二型糖尿病。	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： <ul style="list-style-type: none"> <li>使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者；</li> <li>或已在使用的 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者。</li> </ul>
健保給付條件	擬訂中	參見附錄一	參見附錄一	1. 每日限處方 1 粒。 2. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 empagliflozin

				或 linagliptin 治療，糖化血色素值(HbA1c)仍未低於 8.5%者。
健保給付價	擬訂中	5 mg: 29.4 元 10 mg: 29.4 元	2.5 mg: 15.9 元 5 mg: 24 元	10mg/5mg: 35.1 元 25mg/5mg: 35.1 元
仿單建議劑量與用法	每日一次口服一錠 10 mg dapagliflozin /5 mg saxagliptin 錠劑，在早晨隨餐或空腹服用。	Forxiga 的建議起始劑量是 5 mg 每天 1 次，早晨服用，隨餐或空腹服用皆可。在耐受 Forxiga 5 mg 每天 1 次的病人，需要額外血糖控制時，劑量可增至 10 mg 每天 1 次。	ONGLYZA 的建議劑量為每日一次 2.5 毫克或 5 毫克，可單獨使用亦可與 metformin、sulfonylurea、PPAR $\gamma$ 作用劑 (如 thiazolidinedione)、胰島素(併用或不併用 metformin)、metformin 加一種 sulfonylurea 合併使用或 metformin 加上 dapagliflozin 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。	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。
療程	每日一次口服一錠	每日服用一次，每次 5 mg 或 10 mg	每日一次 2.5 毫克或 5 毫克	每日一次口服一錠
每療程花費	擬訂中	每日 29.4 元	每日 15.9 元或 24 元	每日 35.1 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：	為本案藥品成 分之一	為本案藥品成 分之一	與本案藥品組成藥 理分類相同

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。

† 依據民國 107 年 10 月份全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬定會議藥品部分第 34 次會議紀錄資料填寫，惟健保尚未正式公告暫予收載。

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)	至民國 107 年 11 月 2 日為止，並未搜尋到相關給付建議。
PBAC (澳洲)	於民國 106 年 11 月會議紀錄中建議以簡化式事先申請方式收載 dapagliflozin/saxagliptin 固定劑量複方與 metformin 合併治療，為第二型糖尿病人之三重療法；個別成分之組合亦一併適用 (dapagliflozin 及 dapagliflozin/metformin 複方)。
NICE (英國)	至民國 107 年 11 月 2 日為止，並未搜尋到相關給付建議。

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。

## 【控糖穩膜衣錠 5 毫克/10 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 11 月 28 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

根據衛生福利部統計處公布之民國 106 年國人死因統計結果[1]，糖尿病居國人死因第 5 名，死亡年齡中位數為 78 歲；以性別觀察主要死因，男性為第 5 位，女性死因為第 4 位。相較於民國 96 年，糖尿病死因每十萬人死亡率自 44.6 下降至 41.8。而依據國民健康署發布之 2017 年年報中所引述之，2013 年至 2016 年「國民營養健康狀況變遷調查」結果[2]，18 歲以上國人高血糖盛行率為 11.46%，男性為 12.78%，女性為 10.25%，估計有 221 萬人罹患糖尿病。糖尿病可分為第一型與第二型。前者與遺傳及環境有關，為一種漸進性自體免疫疾病；當體內胰島  $\beta$  細胞被破壞後，臨床上即會逐漸發生症狀[3]。後者特徵則為不同程度之胰島素阻抗性（insulin resistance）增加、相對胰島素不足，或上述兩者之組合[4]。而環境及基因亦會對上述二者產生不同程度影響；高血糖本身亦會損害胰島  $\beta$  細胞並增加胰島素阻抗性，使病情愈加惡化[4]。

典型第二型糖尿病症狀為多尿、頻渴、夜尿、視力模糊；體重下降則較不常見[5]。上述症狀則常在發現血糖值升高後以回溯性方式被注意到。中華民國糖

尿病學會於 2018 年出版之糖尿病照護指引中定義了糖尿病診斷標準如下：

- (一) 糖化血色素  $\geq 6.5\%$ ，或
- (二) 空腹血糖  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L)，或
- (三) 口服葡萄糖耐受試驗，第 2 小時血漿葡萄糖  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L)，或
- (四) 高血糖症狀(包含多尿、頻渴、體重減輕)，且隨機血漿葡萄糖  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L)。

空腹定義為至少 8 小時未攝取熱量。口服葡萄糖耐受試驗是以口服 75 g 無水葡萄糖溶於 300 ml 水中。貧血及血色素疾病病人建議以血漿葡萄糖值診斷。

根據 ADA<sup>1</sup>糖尿病照護標準 2018 年版及我國糖尿病學會於 2018 年出版之指引，第 2 型糖尿病起始治療是依基期 (baseline) 時 HbA1C<sup>2</sup>來決定[6-8]。基期 HbA1C 低於 9% (ADA 2018 年指引) 或 8.5% (我國糖尿病學會 2018 年指引) 時，除搭配健康生活型態之飲食和運動外，起始治療藥品建議為 metformin；若三個月後仍未達標準，在評估服藥配合度無異常後，可考慮加入第二類不同機轉的抗糖尿病藥品。基期 HbA1C 在 9% 以上 (ADA 2018 年指引)，或 8.5% 以上 (我國糖尿病學會 2018 年指引) 時，起始治療則應使用 metformin 合併第二類藥品。第二類藥品之選擇建議須考量個別病人共病，若病人同時患有動脈硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD]) 時，建議選用可減少主要不良心血管事件且／或心血管死亡率之藥品；若無 ASCVD，則可依病人其他特徵及藥品特性選擇適合之藥品。若後續評估仍未達目標值，再考慮加入第三種不同機轉藥品。若 metformin 合併另二種藥品治療仍無法達到目標值，則應考慮合併使用注射型藥品，由基礎胰島素開始；若仍無法達到目標值時，再考慮加入一次餐前短效胰島素或 GLP-1<sup>3</sup>受體促效劑或改用預混型胰島素。在合併治療考量部分，ADA 指引及我國指引皆認為 DPP-4 抑制劑<sup>4</sup>與 GLP-1 受體促效劑不應合併使用，而我國指引另外提出磺醯脲類 (sulfonylureas [SUs]) 與非磺醯脲類 (meglitinides) 促胰島素分泌劑不應合併使用。表三為 ADA 糖尿病照護標準中對於各類降血糖藥品整理。

由 WHO 發展，針對低資源國家之非妊娠成人糖尿病第二線及第三線藥品指引[9]建議第二線使用 SUs。若 metformin 且／或 SUs 控制不佳時，可使用胰島素治療；若胰島素不適合使用時，可選擇 DPP-4 抑制劑、SGLT-2<sup>5</sup>抑制劑或 TZD<sup>6</sup>。

<sup>1</sup> American Dental Association, 美國糖尿病學會

<sup>2</sup> Hemoglobin A1c, 糖化血色素

<sup>3</sup> Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, 類升糖素肽-1 受體促效劑

<sup>4</sup> Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, 二肽基酶-4 抑制劑

<sup>5</sup> Sodium-glucose cotransporter 2, 鈉-葡萄糖共同輸送器 2

<sup>6</sup> Thiazolidinedione



本案藥品 Qtern<sup>®</sup> 為 dapagliflozin 10 mg/saxagliptin 5 mg 複方。dapagliflozin 為 SGLT-2 抑制劑，可抑制 SGLT-2 此共同轉運蛋白，進而抑制腎小管葡萄糖再吸收，增加葡萄糖自尿液排泄量。GLP-1 為小腸分泌之腸泌素，可促使胰臟  $\beta$  細胞釋出胰島素並減少胰臟  $\alpha$  細胞分泌升糖素；而 DPP-4 可將 GLP-1 降解使其失去活性。Saxagliptin 為一項競爭性 DPP-4 抑制劑，可減緩 GLP-1 在血液中失去活性速度，使 GLP-1 可依葡萄糖濃度多寡降低空腹及餐後血糖。本複方禁忌症為嚴重過敏、中度腎功能不全（eGFR<sup>7</sup>低於 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、末期腎病、接受透析之病人。

---

<sup>7</sup> estimated glomerular filtration rate，估計腎絲球過濾率

表三、ADA 2018 糖尿病照護標準中治療成人第二型糖尿病時選擇藥品因素整理[6]

	效能	低血糖	體重改變	心血管影響		成本	給藥方式	腎臟影響		額外考量
				ASCVD	CHF			糖尿病腎病變	劑量／使用考量	
metformin	高	無	中性（可能導致輕微減低）	可能有益	中性	低	口服	中性	eGFR < 30 時為禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃腸道副作用</li> <li>可能造成維生素 B12 缺乏</li> </ul>
SGLT-2 抑制劑	中	無	減低	有益：canagliflozin, empagliflozin†	有益：canagliflozin, empagliflozin	高	口服	有益：canagliflozin, empagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> <li>canagliflozin: eGFR &lt; 45 時不建議使用</li> <li>dapagliflozin: eGFR &lt; 60 時不建議使用；eGFR &lt; 30 時為禁忌</li> <li>empagliflozin: eGFR &lt; 30 時為禁忌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>美國 FDA 黑框警示†：截肢風險：canagliflozin</li> <li>骨折風險：canagliflozin</li> <li>DKA 風險：整類藥品，T2DM 罕見</li> <li>生殖泌尿道感染</li> <li>血容不足，低血壓風險</li> <li>LDL-C 上升</li> </ul>
GLP-1 受體促效劑	高	無	減低	中性：lixisenatide, exenatide extended release	中性	高	SQ	有益：liraglutide	<ul style="list-style-type: none"> <li>exenatide: eGFR &lt; 30 無適應症</li> <li>lixisenatide: eGFR &lt; 30 應注意</li> <li>腎功能不全會提升副作用風險</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>美國 FDA 黑框警示：甲狀腺 C 細胞癌（liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release）</li> <li>腸胃道副作用（噁心、嘔吐、腹瀉）</li> <li>注射部位不良反應</li> <li>急性胰臟炎風險不明</li> </ul>
DPP-4 抑制劑	中	無	中性	中性	疑似有風險：saxagliptin, alogliptin	高	口服	中性	腎功能不全須調整劑量；腎功能不全仍可使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能有急性胰臟炎風險</li> <li>關節痛</li> </ul>

效能	低血糖	體重改變	心血管影響		成本	給藥方式	腎臟影響		額外考量
			ASCVD	CHF			糖尿病腎病變	劑量／使用考量	
<b>TZDs</b>	高	無	增加	可能有益： pioglitazone	增加風險	低	口服	中性	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 美國 FDA 黑框警示：鬱血性心衰竭 (pioglitazone, rosiglitazone)</li> <li>■ 不需調整劑量</li> <li>■ 由於可能引起體液滯留，一般不建議用於腎功能不全病人</li> <li>■ 體液滯留（水腫；心衰竭）</li> <li>■ 對非酒精性脂肪肝炎有益</li> <li>■ 骨折風險</li> <li>■ 膀胱癌：pioglitazone</li> <li>■ LDL-C 上升：rosiglitazone</li> </ul>
<b>二代 SUs</b>	高	有	增加	中性	中性	低	口服	中性	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 不建議使用 glyburide</li> <li>■ Glipizide glimepiride 在起始時需保守使用以避免低血糖</li> </ul> 美國 FDA 特別警告：基於 tolbutamide 之研究結果，SUs 會增加 CV 死亡風險
<b>胰島素</b>	人類類似物	最高	有增加	中性	中性	低	SQ	中性	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 注射部位反應</li> <li>■ 相較於類似物，人類胰島素有較高低血糖風險</li> </ul> eGFR 降低時需降低 insulin 劑量；須依臨床反應調整劑量

†美國 FDA 認可有益；‡由美國 FDA 要求廠商，在仿單中加入警告內容並以黑框標示，為美國 FDA 要求警告中最強烈的；強調研究結果顯示該藥品帶有明顯嚴重 (serious) 或甚至具生命威脅之不良作用風險。

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CHF: congestive heart failure; CV: cardiovascular; DPP-4: dipeptidyl peptidase 4; DKA: diabetic ketoacidosis; DKS diabetic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FDA: Food and Drug Administration; GLP-1: glucagon-like peptide 1; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2; SQ: subcutaneous; SUs: sulfonylureas; T2DM: type 2 diabetes; TZDs: thiazolidinediones

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Qtern<sup>®</sup> (dapagliflozin/saxagliptin 複方) 建議者提出之建議健保給付適應症與主管機關許可適應症同為：「QTERN 是 saxagliptin 和 dapagliflozin 的固定劑量複方藥，適用於 18 歲和以上的成年第二型糖尿病病人：(1) 當 metformin 和 QTERN 中之單一成分無法達到充分的血糖控制時，以改善血糖控制；(2) 已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合 (free combination) 治療時」。

我國全民健康保險藥物給付項目及支付標準 (以下簡稱健保給付規定) 之第 5.1 節中，對於糖尿病用藥之 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑以及含該類成分之複方製劑，限制使用於「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」。本案藥品 Qtern<sup>®</sup> 屬 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑之複方製劑，基於健保給付規定限制 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑僅能擇一使用，故對於本品「已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合治療」之適應病人群，並非健保給付規範內使用。因此，本案藥品之目標病人群為「已接受 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 仍無法達充分血糖控制」欲加入第三類機轉藥品者。

針對本案目標病人群之第三類機轉藥品選項，除 metformin、DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑外，其他種糖尿病藥品種類還包括 TZDs、SUs、胰島素、meglitinides、 $\alpha$ -glucosidase 抑制劑與 GLP-1 受體促效劑。其中除 GLP-1 受體促效劑由於健保給付規定限制不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用，他種藥品種類包括 TZDs、SUs、胰島素、meglitinides、 $\alpha$ -glucosidase 抑制劑皆可作為本品目標族群現行已給付之第三類藥品選擇。

本案藥品 dapagliflozin/saxagliptin 複方於世界衛生組織 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類系統之分類碼為 A10BD21，屬 ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM/ DRUGS USED IN DIABETES/ BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS/ Combinations of oral blood glucose lowering drugs 類。此分類中與本品相同為 DPP-4 抑制劑，SGLT-2 抑制劑複方者僅有 linagliptin/empagliflozin (A10BD19)；非 metformin 組合，且含 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑者則有 pioglitazone/alogliptin (A10BD09)、pioglitazone/sitagliptin (A10BD12)。其中 pioglitazone/alogliptin 已收載為健保用藥品項，而 linagliptin/empagliflozin 依據民國 107 年 10 月份全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 34 次會議紀錄已決議收載於健保，但仍尚未正式公告。

綜上所述，根據我國核發之藥品許可證情形以及健保署給付規定，針對許可適應症為「當 metformin 和 QTERN 中之單一成分無法達到充分的血糖控制時，以改善血糖控制」之病人，本報告認為本案藥品可用於當已使用 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 治療，仍無法控制血糖至目標之成年第二型糖尿病病人，成為三類成分合併治療。

表四整理了與本案藥品具有相近治療地位同可作為三類成分合併治療藥品選項之口服藥品。

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
<b>Thiazolidinediones</b>				
rosiglitazone A10BG02	Rosiglitazone 是一種 thiazolidinedione 類之抗糖尿病藥品，適用於與飲食控制及運動配合治療，以改善第二型糖尿病成人患者的血糖控制效果	膜衣錠	4 mg/錠	參見附錄一。
pioglitazone A10BG03	第 2 型糖尿病患者（非胰島素依賴型糖尿病，N I D D M）。	錠劑	15 mg/錠 30 mg/錠	參見附錄一。
<b>Sulfonylureas</b>				
glyburide A10BB01	糖尿病	錠劑	5 mg/錠	參見附錄一。
tolbutamide A10BB03	糖尿病	錠劑	500 mg/錠	參見附錄一。
chlorpropamide A10BB02	輕度糖尿病	錠劑	250 mg/錠	參見附錄一。
glipizide A10BB07	糖尿病	錠劑	5 mg/錠	參見附錄一。

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
tolazamide A10BB05	成人型糖尿病	錠劑	100 mg/錠	參見附錄一。
gliquidone A10BB08	治療中年與老年人之糖尿病。	錠劑	30 mg/錠	參見附錄一。
gliclazide A10BB09	治療經飲食、運動及體重控制後，血糖無法達到理想控制之成人非胰島素依賴型糖尿病(Type 2)。	持續性藥效錠	30 mg/錠 60 mg/錠	參見附錄一。
	糖尿病。	錠劑	80 mg/錠	
glimepiride A10BB12	非胰島素依賴型(第2型)糖尿病。	錠劑	1 mg/錠	參見附錄一。
			2 mg/錠	
			4 mg/錠	
<b>Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors</b>				
sitagliptin A10BH01	第二型糖尿病。	膜衣錠	50 mg/錠 100 mg/錠	參見附錄一。
saxagliptin A10BH03 本案藥品成分之一	第二型糖尿病。	膜衣錠	2.5 mg/錠 5 mg/錠	參見附錄一。
vildagliptin A10BH02	第2型糖尿病。作為單一治療－針對僅經由運動與飲食無法良好控制的患者，以及因不耐受或是禁忌症而認定為不適合使用 metformin 的患者。作為合併治療－宜用於已使用 metformin 或 sulphonylurea 或 thiazolidinedione 且血糖控制不佳者。作為三合一治療－當飲食及運動加上 sulphonylurea 及 metformin 雙重療法無法提供適當的血糖控制	錠劑	50 mg/錠	參見附錄一。

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
	時， vildagliptin 可與 sulphonylurea 及 metformin 併用作為三合一口服療法。當飲時及運動加上穩定劑量的胰島素無法提供適當的血糖控制時， vildagliptin 亦適合與胰島素合併使用(併用或不併用 metformin)。			
linagliptin A10BH05	第二型糖尿病。	膜衣錠	5 mg/錠	參見附錄一。
alogliptin A10BH04	第二型糖尿病	膜衣錠	6.25 mg/錠 12.5 mg/錠 25 mg/錠	參見附錄一。
<b>Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors</b>				
empagliflozin A10BK03	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。【使用上的限制】：JARDIANCE 不建議用於第一型糖尿病病人或用於治療糖尿病酮酸中毒。	膜衣錠	10 mg/錠 25 mg/錠	參見附錄一。
dapagliflozin A10BK01 本案藥品成分之一	第二型糖尿病	膜衣錠	5 mg/錠 10 mg/錠	參見附錄一。
canagliflozin A10BK02	第二型糖尿病	膜衣錠	100 mg/錠	參見附錄一。
<b>Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors/ Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors</b>				
empagliflozin/ linagliptin 複方 A10BD19	適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能	膜衣錠	10 mg/5 mg/錠 25 mg/5 mg/錠	健保未收載

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
	達到適當血糖控制者；或已在使 用 empagliflozin 及 linagliptin 合 併治療者。			
dapagliflozin/ saxagliptin A10BD21 本案藥品	適用於 18 歲和以上的成年第二 型糖尿病病人：- 當 metformin 和 Qtern 中之單一成分無法達到充 分的血糖控制時，以改善血糖控 制， - 已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合治療時。	膜衣 錠	10 mg/5 mg/錠	建議收載中

### 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 2018 年 11 月 2 日止查無給付建議資料。
PBAC（澳洲）	於 2017 年 7 月、2017 年 11 月會議結果公告。
NICE（英國）	至 2018 年 11 月 2 日止查無給付建議資料。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2018 年 10 月 19 日收訖。
註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。	

#### （一）CADTH/pCODR（加拿大）

2018 年 11 月 2 日於加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）網站[10]以「Qtern」、「saxagliptin AND dapagliflozin」為關鍵字查詢，前者未尋獲任何紀錄，後者則得到 7 筆紀錄，其中 1 筆為 dapagliflozin 申請合併 metformin、合併 SUs、合併 metformin 及 insulin、



合併 insulin 等四種組合用於治療第二型糖尿病之 CDR<sup>8</sup>報告；1 筆為申請合併 metformin 及 SUs 用於治療第二型糖尿病之 CDR 報告；2 筆為 empagliflozin 之 CDR 報告；1 筆為關於 SGLT-2 治療之心血管結果最新實證快速回應報告；1 筆為 CADTH 於 2016 年對第二型糖尿病第二線及第三線用藥之系統性文獻回顧、網絡統合分析、成本效果分析之結果整理；1 筆為於 2018 年 1 月發布，針對第二型糖尿病降血糖藥物未來是否可能用於輔助降低第一型糖尿病人之血糖報告。於 CADTH 之公開網頁，查無本案藥品用於治療第二型糖尿病的相關醫療科技評估報告或給付規定，但 CADTH 2016 年所發布之結果整理糖尿病用藥的給付建議與本報告略有相關，摘錄其重點如下。

CADTH 於 2013 年對第二型糖尿病之二線及三線治療進行了一項系統性文獻回顧 (systematic review) 暨網絡統合分析 (network meta-analysis)，以及成本效果分析。納入分析之治療包含 biguanides, SUs, TZDs, meglitinides, DPP-4 抑制劑、GLP-1 類似物、 $\alpha$ -glucosidase 抑制劑、基礎胰島素 (basal insulins)、雙相胰島素 (biphasic insulins)、推注胰島素 (bolus insulin)。回顧結果建議，對於大多數正確飲食及運動仍不足以降低血糖之第二型糖尿病人，起始口服藥品治療建議為 metformin；當 metformin 治療仍不足以控制血糖時，加入一項 SU；若 metformin 合併一項 SU 亦不足以控制血糖時，加入 NPH (neutral protamine Hagedorn) 胰島素<sup>9</sup>，若不適合使用胰島素時，可改加入 DPP-4 抑制劑。而在 2013 年後，CADTH 陸續對下列五項降血糖藥品進行建議，DPP-4 抑制劑與 SGLT-2 抑制劑整理如表五。

表五、CADTH 在 2013 年後對新申請之降血糖藥品建議

藥品	委員會建議內容
Alogliptin (Nesina <sup>®</sup> )	因與其他口服降血糖藥品之相對療效具不確定性，不建議給付。
Canagliflozin (Invokana <sup>®</sup> )	給付標準 (criteria)：當 metformin 與一項 SU 不足以控制血糖且胰島素不適合使用時，可加入此藥品。在 2013 回顧中，此藥品之治療地位與 DPP-4 抑制劑類似。
Dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )	符合下列四項給付標準之一時可加入此藥品： 1. 當 metformin 單獨治療無法控制血糖於適當目標，且病人不適用 SU 或胰島素時。 2. SU 單獨治療不足以控制血糖於適當目標，且病

<sup>8</sup> Common Drug Review，共同藥物審查

<sup>9</sup> 若使用 NPH 胰島素造成病人出現低血糖時，更換致長效型胰島素類似物 (insulin glargine 或 insulin detemir) 可能會對病人有益。

	人不適用 metformin 或胰島素時。
	3. Metformin 及胰島素合併治療不足以控制血糖於適當目標時。
	4. 胰島素單獨治療不足以控制血糖於適當目標，且病人不適用 metformin 時。
	不給付此藥品與 metformin 及一項 SU 合併使用。
Empagliflozin (Jardiance®)	給付標準：當 metformin 與一項 SU 不足以控制血糖，且胰島素不適合使用時，可加入此藥品。在 2013 回顧中，此藥品之治療地位與 DPP-4 抑制劑類似。

## (二) PBAC (澳洲)

2018 年 11 月 2 日於 PBS<sup>10</sup> 網站以「Qtern」搜尋，獲得 2 筆相關公開摘要[11, 12]；此外，以「dapagliflozin」及「saxagliptin」為關鍵字搜尋後共得到 19 筆紀錄，其中有 5 項相關公開摘要[13-16]。在上述 7 筆紀錄中，有 2 筆與本案藥品直接相關[11, 12]，其餘 5 筆為其單方成分會議紀錄，摘錄如下。

### 1. Dapagliflozin 與 saxagliptin 單方成分之相關建議給付標準

Dapagliflozin 已於 2013 年 7 月及 2014 年 11 月 PBAC 會議中決議以事前快速審查方式收載 dapagliflozin：一、與 metformin 或一項 SU 併用，用於治療已接受 metformin 或一項 SU 治療後血糖檢驗未達標準<sup>11</sup>，且無法同時併用 metformin 及 SU 之病人[13]。二、建議與胰島素併用，用於治療已接受胰島素合併口服降血糖藥品治療（對 metformin 有禁忌者可為胰島素單獨治療）未達標準<sup>11</sup>者[14]。其後，於 2015 年 3 月會議中基於與胰島素成本分析<sup>13</sup>結果，建議給付 dapagliflozin, metformin, 一項 SU 合併治療（三重療法，triple therapy）用於已接受最大耐受劑量之 metformin, 一項 SU 合併治療，而血糖測量仍無法達到標準<sup>14</sup>之第二型糖尿病病人[15]。

Saxagliptin 則於 2015 年 7 月之會議中，基於與 metformin, dapagliflozin, 一項 SU 合併治療相比之成本最小分析結果，建議與 metformin, 一項 SU 合併治療用於第二型糖尿病病人（三重療法，triple therapy）[16]。病人必須曾以 metformin 及一項 SU 之最大耐受劑量治療後，血糖仍未達標準<sup>14</sup>[16]。

<sup>10</sup> Pharmaceutical Benefits Scheme，澳洲健保藥品給付

<sup>11</sup> HbA1c > 7%，或不適合測量 HbA1c 者過去 2 週內血糖測量中有 20% 次測量以上超過 180 mg/dL（10 mmol/L）；其中病人之血糖測量紀錄必須是在使用任何 DPP-4 抑制劑、任何 GLP-1 受體致效劑、任何 TZDs 或任何 SGLT-2 藥品治療前之紀錄。

<sup>13</sup> 包含藥品成本及醫療照護資源成本

<sup>14</sup> HbA1c > 7%，或不適合測量 HbA1c 者過去 2 週內血糖測量中有 20% 次測量以上超過 180 mg/dL（10 mmol/L）。

## 2. 合併使用 dapagliflozin, saxagliptin 或 dapagliflozin/saxagliptin 複方之相關會議紀錄

在 2017 年 7 月會議結果摘要中共有兩筆會議結果摘要[12, 17]與本案有關，一筆為建議加入 dapagliflozin 與 metformin, DPP-4 抑制劑 合併使用於治療已接受 metformin 合併一項 DPP-4 抑制劑（雙重療法，dual therapy），且接受三重療法治療前血糖未達標準<sup>14</sup>者[17]；另一筆為 dapagliflozin 10 mg/saxagliptin 5 mg 複方合併 metformin（三重療法）用於治療先前已接受雙重療法，包含 metformin 合併一項 DPP-4 抑制劑，或 metformin 合併一項 SGLT-2 抑制劑者，且接受三重療法治療前血糖未達標準<sup>14</sup>者[12]。此外，2017 年 11 月會議結果摘要將合併治療、metformin/dapagliflozin 複方、dapagliflozin/saxagliptin 複方一併討論之會議紀錄亦與本案藥品有直接關係[11]。本報告依發生時序摘錄如下。

### (1) Dapagliflozin 合併 metformin 及一項 DPP-4 抑制劑[17]

澳洲建議者 AstraZeneca Pty Ltd. 建議以簡化式事前申請方式，收載 dapagliflozin 與 metformin 及任一項 DPP-4 抑制劑用於治療已接受 metformin，任一項 DPP-4 抑制劑 合併治療但未能達到適當血糖控制之病人。

此申請中目標族群為已接受 metformin 及任一項 DPP-4 抑制劑合併治療後，仍無法達到血糖控制目標之成人第二型糖尿病人；介入為 dapagliflozin 做為三重治療之第三項治療，加入至 metformin，任一項 DPP-4 抑制劑合併治療中；比較品為 個別病人化最佳劑量長效胰島素 合併 metformin，一項 DPP-4 抑制劑，以及 一項 SU 合併 metformin，一項 DPP-4 抑制劑；結果為減少 HbA1c 百分比。澳洲建議者宣稱 dapagliflozin 做為加入 metformin，一項 DPP-4 抑制劑 合併治療中之第三項治療，在效能及安全性上不劣於長效胰島素。

PBAC 認為，在 metformin，一項 DPP-4 抑制劑 合併治療之背景下，並未有適當證據支持 dapagliflozin 在療效及安全性上不劣於 insulin glargine。建議者提出之間接比較由於在異質性、應用性、可交換性（exchangeability）、不同研究共同對照組間之效應量有大量差異等方面具有疑慮，限制了其作為不劣性之證據。PBAC 注意到該比較之搜尋策略中，是以固定之治療路徑在選取試驗，而排除了其他治療路徑，導致未能正確代表臨床上有可能之治療選擇。此外，PBAC 留意到儘管 dapagliflozin 可能比 SUs 在發生低血糖及體重增加方面更具有合理效益，但申請書中並未呈現任何資料。

PBAC 承認可以合理假定加入 dapagliflozin 至 metformin，任何 DPP-4 抑制劑 合併治療中會產生一些療效上之效益。然而，PBAC 認為當前證據並未顯示加入 dapagliflozin 所增加之效益程度，會與加入 DPP-4 抑制劑或 dapagliflozin 到 metformin 單獨治療中所增加之效益相同。

PBAC 亦注意到當時有數項正在進行之臨床試驗可提供此治療領域中有價

值之直接比較資料。因此，PBAC 建議若無法依照此份建議中所列出之參數來協商達到具成本效果（cost-effective）之價格，在獲得新臨床結果前不需要再做進一步與此次申請相關之申請。

PBAC 承認當時 PBS 給付糖尿病藥品之規定混亂且難以解讀，因此建議研擬一份治療第二型糖尿病之一般聲明（General Statement）可能是適當的。

PBAC 在 2017 年 7 月會議中最終結論為延遲決定。

### (2) Dapagliflozin 10 mg/saxagliptin 5 mg 複方合併 metformin[12]

澳洲建議者 AstraZeneca 建議以簡化式事前申請方式收載 dapagliflozin 10 mg/saxagliptin 5 mg 複方, metformin 合併治療（三重療法），用於治療先前已接受雙重療法（dual therapy），包含 metformin 合併一項 DPP-4 抑制劑，或 metformin 合併一項 SGLT-2 抑制劑者，且接受三重療法治療前血糖未達標準<sup>14</sup>者。

此次申請案中目標族群為已接受 metformin 及任一項 DPP-4 抑制劑合併治療後，仍無法達到血糖控制目標之成人第二型糖尿病人；比較品為個別 dapagliflozin 10 mg, saxagliptin 5 mg 合併治療；結果則為兩者之生物相等性（bioequivalence），以藥物動力學參數（如  $C_{max}$ <sup>19</sup> 或  $AUC$ <sup>20</sup>）表示。澳洲建議者宣稱為 dapagliflozin /saxagliptin 複方與個別藥品合併治療之間具生物相等性，而 PBAC 認為此宣稱有適當證據支持。

PBAC 認為澳洲建議者所提議之比較品是合適的，但此二成分與 metformin 合併之三重治療當時並未被 PBS 收載。因此，此申請需視 dapagliflozin, metformin, 任一項 DPP-4 抑制劑合併治療之申請結果決定。PBAC 注意到前述申請案結果為延遲決定；故，在此情形下，該治療之成本效果尚未被證明。

由於在前一項申請案中 PBAC 認為缺乏證據證明，加入 dapagliflozin 成為三重治療所增加之效益，會與加入任一 DPP-4 抑制劑或 dapagliflozin 至 metformin 成為雙重療法之增加效益相同，因此 PBAC 觀點為三重療法之成本總和若與個別藥品成本相等時，並不會達到成本效果。儘管在 PBAC 前回應中澳洲建議者提供了特定百分比之降價，PBAC 仍不認為此為具成本效果之價格。

PBAC 決定延遲此申請案之決定。

### (3) Metformin, dapagliflozin, saxagliptin 三重療法[11]

2017 年 11 月此次申請案討論了是否給付 metformin, dapagliflozin, saxagliptin 合併治療之三重療法，及 dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>), dapagliflozin/metformin

<sup>19</sup> 藥品給予單次劑量後，體內血漿濃度最大值

<sup>20</sup> Area under the curve，藥品給予後，在一定時間內濃度曲線下之面積

(Xigduo<sup>®</sup>), dapagliflozin/saxagliptin (Qtern<sup>®</sup>) 等三項有關藥品給付規定。此外，PBAC 先前已拒絕給付 metformin，SGLT-2 抑制劑，DPP-4 抑制劑 合併療法組合 (metformin, empagliflozin, linagliptin 合併治療) 用於治療無法耐受或禁忌使用 metformin，一項 SU 合併療法之病人[18]。

PBAC 在 empagliflozin/linagliptin 複方申請案中認為加入第三類藥品成為三重療法所增加之效益，小於加入第二類藥品成為雙重療法所增加之效益。儘管如此，PBAC 認為廠商所提之降價可以彌補此增加效益不足之問題。PBAC 認為此方式亦可套用在本案中。

在 empagliflozin/linagliptin 複方，或個別成分合併 metformin 成為三重療法之申請案[19]中，該案所提供之 metformin, empagliflozin, linagliptin 合併治療與 metformin, dapagliflozin, saxagliptin 合併治療間接比較結果<sup>21</sup>中，HbA1c 兩者並未達到統計上顯著差異，且信賴區間上限並未超過最小臨床重要差異<sup>22</sup> (0.40%)，因此 PBAC 認為兩者在療效上具不劣性 (比較結果已被刪減)。PBAC 認為，等效劑量分別為 empagliflozin 10 mg 或 25 mg/linagliptin 5 mg，與 dapagliflozin 10 mg/saxagliptin 5 mg。此外，PBAC 認為 metformin, empagliflozin, linagliptin 合併治療與 metformin, insulin glargine 合併治療，metformin, exenatide 合併治療之間，效能及安全性具不劣性。

基於與 empagliflozin/linagliptin 之最小成本分析結果，PBAC 建議以簡化式事先申請方式收載 dapagliflozin/saxagliptin 固定劑量複方與 metformin 合併治療，為第二型糖尿病人之三重療法；個別成分之組合亦一併適用 (dapagliflozin 及 dapagliflozin/metformin 複方)。

### (三) NICE (英國)

2018年11月2日於NICE網站[24]以「Qtern」、「saxagliptin AND dapagliflozin」搜尋，前者未獲得任何紀錄、後者獲得3筆紀錄，分別為建議 canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin 限用於對 metformin 治療具禁忌症或無法耐受，且不適用 sulfonylurea 或 pioglitazone 之病人，供其作為 DPP-4 抑制劑之另一治療選擇；以及建議 dapagliflozin 與 metformin 合併用於治療，禁忌使用任一 SU 或對其不耐受，或具明顯低血糖或低血糖所產生後續影響之風險之病人；以及一份關鍵治療主題—第二型糖尿病藥物治療優化。搜尋結果並未發現與本案藥品及其適應症有關文件。

<sup>21</sup> Søfteland et al. 2017[20] vs. Mathieu et al. 2015[21]，及 Tinahones et al. 2017 [22] vs. Matthaai et al. 2015[23]

<sup>22</sup> minimal clinically important difference

## (四) 其他實證資料

### 1. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

2018年11月2日於SMC網站以「Qtern」為關鍵字查詢，獲得一筆紀錄，為SMC對dapagliflozin/saxagliptin複方之建議[25]。

SMC建議收載dapagliflozin/saxagliptin複方用於治療已使用metformin，且／或一項SU，以及dapagliflozin或saxagliptin之單一成分，但仍無法達到適當血糖控制之18歲以上第二型糖尿病人；或是已接受dapagliflozin, saxagliptin單方合併治療之病人。

SMC限制條件為若不適合使用SU時，dapagliflozin/saxagliptin複方需與metformin合併使用。對於適合使用此療法之病人，此複方之每單位劑量成本比個別成分單方合併治療低。

### 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：

<b>Population</b>	納入條件：第二型糖尿病，已接受 metformin, dapagliflozin 合併治療，或已接受 metformin, saxagliptin 合併治療，仍無法降低血糖至目標值，而需加入第三項降血糖藥品者。
<b>Intervention</b>	已接受 metformin, dapagliflozin 合併治療者，介入為 saxagliptin；已接受 metformin, saxagliptin 合併治療者，介入為 dapagliflozin。
<b>Comparator</b>	不設限
<b>Outcome</b>	不設限
<b>Study design</b>	隨機分派對照試驗 ( randomized controlled trials)、系統性文獻回顧 ( systematic review)、統合分析 ( meta-analysis)

依照上述之PICOS，透過Cochrane/PubMed/Embase等文獻資料庫，於2018

年 11 月 7 日，以「type 2 diabetes」、「dapagliflozin AND saxagliptin」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

2018 年 11 月 7 日於 PubMed 以上述關鍵字搜尋，獲得 43 筆紀錄；2018 年 11 月 7 日於 Cochrane Library 獲得 64 筆紀錄；2018 年 11 月 6 日於 Embase 獲得 42 筆紀錄。經逐筆閱讀標題及摘要，排除重複及不符 PICOS 之紀錄後，僅有 5 筆紀錄[21, 23, 26-28]，排除一項尚未開始招募受試者之試驗 D1683C00008[28] 後，本報告共尋獲 2 項針對已接受 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 仍無法達充分血糖控制的糖尿病人，評估加入第三項降血糖藥品以 metformin, dapagliflozin, saxagliptin 合併治療的療效與安全性之隨機分派對照試驗，分別為錄 Matthaie et al. (2015) [23, 27] 及 Mathieu et al. (2015) [21, 26] 研究。

惟兩項試驗皆為安慰劑對照，Matthaie et al. (2015) 為在合併 metformin, dapagliflozin 背景治療下，比較加入 saxagliptin 相較於安慰劑；Mathieu et al. (2015) 為在合併 metformin, saxagliptin 背景治療下，比較加入 dapagliflozin 相較於安慰劑。此外，兩項試驗所使用之三種降血糖藥品合併治療為合併個別成分單方，並非使用本案藥品 dapagliflozin/saxagliptin 複方；但基於 PBAC 報告，委員會認為 dapagliflozin /saxagliptin 複方與個別藥品合併治療之間已有適當證據支持其生物相等性，故本報告認為此二項試驗可作為本案藥品相對療效與安全性之參考證據。表六摘要說明 Matthaie et al. (2015)[23] 及 Mathieu et al. (2015)[21] 兩項試驗設計及納入條件等等。兩項試驗統計方式皆是使用縱時性重複測量分析 (longitudinal repeated-measure analysis)，控制了基期數值、治療組別、時間、治療組別與時間交互作用、基期數值與時間交互作用，並僅納入接受救援治療前數值。

Matthaie et al. (2015)[23] 主要結果指標顯示，在使用 dapagliflozin, metformin 合併治療後再加入 saxagliptin，與基期相比之 24 週時 HbA1c 下降幅度可較加入安慰劑高，且達統計上顯著差異 (相較於安慰劑合併治療組，經校正後下降幅度差為 -0.35% [95% 信賴區間 -0.52 至 -0.18])；而 Mathieu et al. (2015)[21] 試驗主要結果指標顯示，在使用 saxagliptin, metformin 合併治療後再加入 dapagliflozin，與基期相比之 24 週時 HbA1c 下降幅度可較加入安慰劑高，且達統計上顯著差異 (相較於安慰劑合併治療組，經校正後下降幅度差為 -0.72% [95% 信賴區間 -0.91 至 -0.53])。在次要指標方面，Matthaie et al. (2015) 結果顯示，在餐後 2 小時血糖以及空腹血糖相較於基期的變化，兩組間皆未達統計上顯著差異，而 Mathieu et al. (2015) 皆有達到統計上顯著差異。24 週試驗結果及 52 週延長追蹤整理參見表七。

安全性部分，Matthaie et al. (2015)[23] 試驗於 24 週結果顯示加入 saxagliptin 組與加入安慰劑組間於不良事件發生率並未有明顯差異，但泌尿道感染及鼻咽炎

是最常發生之不良事件；52 週結果則發現加入 saxagliptin 組在因不良事件導致停藥、嚴重不良事件發生率及生殖道感染較加入安慰劑組低[27]。Mathieu et al. (2015) 試驗於 24 週結果顯示，因不良事件而停藥之比例在加入 dapagliflozin 組較加入安慰劑組高 (5.0% vs. 1.3%)；加入 dapagliflozin 組在生殖道感染比例要較加入安慰劑組高 (5% vs. 0.6%)，且所有發生之受試者皆為女性；加入 dapagliflozin 組有兩名受試者發生非重大、非小型低血糖事件，而加入安慰劑組無人發生；加入 dapagliflozin 組有兩名受試者發生經判定為發生心血管事件，一名為心衰竭、一名為心室性心搏過速；此外，在加入 dapagliflozin 組中一項嚴重不良反應——血小板低下——經研究人員判斷認為與研究藥品有關。在 52 週追蹤結果中，因不良事件而停藥之比例在加入 dapagliflozin 組較加入安慰劑組高 (5.6% vs. 1.9%)；加入 dapagliflozin 組在生殖道感染比例要較加入安慰劑組高 (6.3% vs. 1.3%)；加入 dapagliflozin 組共有三名受試者發生低血糖事件，而加入安慰劑組無人發生。

兩試驗追蹤 52 週之安全性結果之結果摘要參見表八。



表六、臨床試驗之設計與受試者納入和排除條件比較

作者／年代	試驗設計	受試者條件摘要			
		試驗組別	接受隨機分派人數	納入	排除
Matthaei et al. (2015)[23] and Matthaei et al. (2016)[27]	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 多中心、隨機分派、雙盲、平行對照第三期臨床試驗。</li> <li>■ -18至-17週為篩選期；-16週起至-2週為開放式作業治療期；符合資格者接受隨機分派並維持分派隱匿治療至24週。</li> <li>■ 其後依受試者意願，進行病人、中心隱匿之延長追蹤至52週</li> </ul>	加入 saxagliptin 至 <u>metformin</u> , <u>dapagliflozin</u> 合併治療組	153	篩選期開始時病人 HbA1c 需在 8.0 至 11.5%之間，並每日持續服用速放或緩釋劑型之 metformin 1500 mg 以上，並持續達 8 週以上。病人 C-肽濃度需在 1.0 ng/mL 以上、BMI 在 45.0 kg/m <sup>2</sup> 以下。在篩選期結束後，病人須進入導入期，接受以開放式作業，速放劑型 metformin 500 mg/日及 dapagliflozin 10 mg/日 16 週。在隨機分派前 2 週時，病人之 HbA1c 需在 7.0 至 10.5%間才符合接受隨機分派資格。	在篩選期及開放式作業期，病人若有懷孕、篩選時前 3 個月內有 CV 疾病、eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 或男性血漿肌酸酐 1.5 mg/dL 以上、女性 1.4 mg/dL 以上、明顯肝臟疾病。篩選期前 12 週內有使用除 metformin 及 DPP-4 抑制劑外其他降血糖藥品超過 14 天。在隨機分派時未能控制住血壓（收縮壓低於 160 mmHg，舒張壓低於 100 mmHg）。
		加入安慰劑至 <u>metformin</u> , <u>dapagliflozin</u> 合併治療組	162		
Mathieu et al. (2015)[21] and Mathieu et al. (2016)[26]	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 多中心、隨機分派、雙盲、平行對照第三期臨床試驗。</li> </ul>	加入 dapagliflozin 至 <u>metformin</u> , <u>saxagliptin</u> 合併治療組	160	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ A 群為 HbA1c 8.0 至 11.5%且在篩選前服用 metformin 1500 mg/日以上，速放或緩釋劑型至少 8 週；此群病人-18 至-17 週為篩選期，在-16 週時以開放</li> </ul>	在篩選期及開放式作業期，病人若有懷孕、篩選時前 3 個月內有 CV 疾病、eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 或男性血

## 受試者條件摘要

作者／年代	試驗設計	試驗組別	接受隨機分派人數	納入	排除
	<ul style="list-style-type: none"> <li>篩選期為期 2 週；符合資格者分為兩群，A 群開放式為期 16 週，B 群開放式為期 8 週。兩群病人在-2 週時若符合資格，會接受隨機分派並維持分派隱匿治療至 24 週。</li> <li>其後依受試者意願，進行病人、中心隱匿之延長追蹤至 52 週</li> </ul>	加入安慰劑至 <u>metformin, saxagliptin</u> 合併治療組	160	<p>式接受 metformin 速放劑型，每顆 500 mg 並調整至最接近原先之穩定劑量及 saxagliptin 5 mg/日，並持續 16 週。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>B 群為 HbA1c 7.5 至 10.5% 且在篩選前服用 metformin 1500 mg/日以上、一項 DPP-4 抑制劑且為維持最高核准劑量至少 8 週；此群病人在-10 至-19 週為篩選期，-8 週時以開放式接受 metformin 速放劑型，每顆 500 mg 並調整至最接近原先之穩定劑量，DPP-4 抑制劑則更換為 saxagliptin 5 mg/日，並持續治療 8 週。</li> <li>在隨機分派前 2 週時，病人之 HbA1c 需在 7.0 至 10.5% 間才符合接受隨機分派資格。</li> </ul>	<p>漿肌酸酐 1.5 mg/dL 以上、女性 1.4 mg/dL 以上、明顯肝臟疾病。</p> <p>篩選期前 12 週內有使用除 metformin 外其他降血糖藥品超過 14 天。</p> <p>在隨機分派時未能控制住血壓（收縮壓低於 160 mmHg，舒張壓低於 100 mmHg）。</p>

HbA1c: glycated hemoglobin, 糖化血色素；BMI: body mass index, 身體質量指數；CV: cardiovascular, 心血管；eGFR: estimated glomerular filtration rate, 估計腎絲球過濾率；DPP-4: dipeptidyl peptidase-4

表七、臨床試驗之療效結果比較

作者／年代	指標評估 終點時間	隨機分派組別	於終點時間時分析人數 主要療效指標：HbA1c 與 基期相比經校正後平均 改變量：(95% CI)	經校正後次要療效指標 (95% CI)；於終點時間時 分析人數 (如有提供)
Matthaei et al. (2015)[23]	24 週	加入 saxagliptin 至 <u>metformin,</u> <u>dapagliflozin</u> 合併治療 組 (n = 153)	n = 139 -0.51% (-0.63 to -0.39)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 與基期相比，液態食物耐受測試<sup>†</sup>餐後 2 小時平均 血糖變化：-37 mg/dL (-43.6 to -30.7)</li> <li>■ 與基期相比，24 小時空腹後平均血糖改變量：-9 mg/dL (-14.3 to -3.9)</li> <li>■ 24 週後達到血糖療效標準 (HbA1c &lt; 7.0%)： 35.3% (28.2 to 42.4)</li> </ul>
		加入安慰劑至 <u>metformin,</u> <u>dapagliflozin</u> 合併治療 組 (n = 162)	n = 149 -0.16% (-0.28 to -0.04)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 與基期相比，液態食物耐受測試<sup>†</sup>餐後 2 小時平均 血糖變化：-31 mg/dL (-37.5 to -25.0)</li> <li>■ 與基期相比，24 小時空腹後平均血糖改變量：-5 mg/dL (-10.4 to -0.2)</li> <li>■ 24 週後達到血糖療效標準 (HbA1c &lt; 7.0%)： 23.1% (16.9 to 29.3)</li> </ul>
Matthaei et al. (2016)[27] <sup>‡</sup>	52 週	加入 saxagliptin 至 <u>metformin,</u> <u>dapagliflozin</u> 合併治療 組 (n = 142)	改變量差異：-0.42% (-0.64 to -0.20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 與基期相比，24 小時空腹後平均血糖改變量差 異：-8.2 (-16.3 to -0.1) mg/dL；加入 saxagliptin 組 n = 104，加入安慰劑組 n = 98</li> <li>■ 受試者達到 HbA1c &lt; 7% 比例差異：16.2% (8.1% to 24.2%)；加入 saxagliptin 組 n = 42，加入安慰 劑組 n = 23</li> </ul>
		加入安慰劑至 <u>metformin,</u>		

作者／年代	指標評估 終點時間	隨機分派組別	於終點時間時分析人數 主要療效指標：HbA1c 與 基期相比經校正後平均 改變量：(95% CI)	經校正後次要療效指標 (95% CI)；於終點時間時 分析人數 (如有提供)
		<u>dapagliflozin</u> 合併治療 組 (n= 157)		
Mathieu et al. (2015)[21]	24 週	加入 <u>dapagliflozin</u> 至 <u>metformin, saxagliptin</u> 合併治療組 (n = 160)	n = 146 -0.82% (-0.96 to -0.69)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 與基期相比，液態食物耐受測試<sup>†</sup>餐後 2 小時平均 血糖變化：-74 mg/dL (-81.5 to -65.5)</li> <li>■ 與基期相比，24 小時空腹後平均血糖改變量：-33 mg/dL (-38.3 to -27.2)</li> <li>■ 與基期相比，體重平均變化量：-1.9 kg (-2.34 to -1.48)</li> <li>■ 24 週後達到血糖療效標準 (HbA1c &lt; 7.0%)：校 正後 38.0% (30.9 to 45.1)</li> </ul>
		加入 安慰劑 至 <u>metformin, saxagliptin</u> 合併治療組 (n = 160)	n = 129 -0.10% (-0.24 to 0.04)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 與基期相比，液態食物耐受測試<sup>†</sup>餐後 2 小時平均 血糖變化：-38 mg/dL (-46.1 to -29.9)</li> <li>■ 與基期相比，24 小時空腹後平均血糖改變量：-5 mg/dL (-11.1 to 0.60)</li> <li>■ 與基期相比，體重平均變化量：-0.4 kg (-0.86 to 0.04)</li> <li>■ 24 週後達到血糖療效標準 (HbA1c &lt; 7.0%)： 12.4% (7.0 to 17.9)</li> </ul>
Mathieu et al.	52 週	加入 <u>dapagliflozin</u> 至	n = 102	■ 與基期相比，24 小時空腹後平均血糖改變量：-27

作者／年代	指標評估 終點時間	隨機分派組別	於終點時間時分析人數 主要療效指標：HbA1c 與 基期相比經校正後平均 改變量：（95% CI）	經校正後次要療效指標（95% CI）；於終點時間時 分析人數（如有提供）
(2016)[26] <sup>‡</sup>		<u>metformin, saxagliptin</u> 合併治療組（n= 147）	-0.74% (-0.90 to -0.57)	mg/dL (-34.2 to -19.4)；n= 97 ■ 與基期相比，體重改變量：-2.1 kg (-2.70 to -1.56)；n= 104
		加入安慰劑至 <u>metformin, saxagliptin</u> 合併治療組（n= 147）	n = 67 0.07% (-0.13 to 0.27)	■ 與基期相比，24 小時空腹後平均血糖改變量：10 mg/dL (1.6 to 18.8)；n= 68 ■ 與基期相比，體重改變量：-0.4 kg (-1.01 to 0.26)；n= 71

HbA1c: Glycated hemoglobin (hemoglobin A1c) 糖化血色素；CI: confidence interval，信賴區間

<sup>†</sup> liquid meal tolerance test

<sup>‡</sup> 延伸研究所有終點指標皆為探索性

表八、Matthaei et al. (2016)、Mathieu et al. (2016) 二試驗於 52 週時安全性整理

AE 項目	安慰劑組發生人數 (%)	介入組發生人數 (%)
Matthaei et al. (2016)[27]	加入安慰劑至 <u>metformin, dapagliflozin</u> 合併治療組 (n = 162)	加入 saxagliptin 至 <u>metformin, dapagliflozin</u> 合併治療組 (n = 153)
≥1 AE	94 (58.0)	89 (58.2)
≥1 SAE	11 (6.8)	7 (4.6)
≥1 AE 導致停藥	5 (3.1)	3 (2.0)
特別關注之 AEs		
UTIs	12 (7.4)	12 (7.8)
生殖道感染	10 (6.2)	5 (3.3)
骨折	1 (0.6)	3 (2.0)
心衰竭	4 (2.5)	1 (0.7)
嚴重皮膚 AE	1 (0.6)	0
過敏	2 (1.2)	0
低血壓／脫水／低血容	3 (1.9)	1 (0.7)
經判定之 CV 事件 <sup>†</sup>	2 (1.2)	1 (0.7)
經判定之肝臟事件 <sup>†</sup>	2 (1.2)	2 (1.3)
惡性腫瘤 <sup>‡</sup>	0	1 (0.7)
總低血糖	4 (2.5)	2 (1.3)
重大 <sup>‡</sup>	0	0
小型 <sup>#</sup>	2 (1.2)	1 (0.7)
其他 <sup>¶</sup>	3 (1.9)	1 (0.7)
Mathieu et al. (2016)[26]	加入安慰劑至 <u>metformin, saxagliptin</u> 合併治療組 (n= 160)	加入 dapagliflozin 至 <u>metformin, saxagliptin</u> 合併治療組 (n= 160)
≥ 1 AE	114 (71.3)	106 (66.3)
≥ 1 SAE	4 (2.5)	7 (4.4)
死亡	0	1 (0.6)
AE 導致停藥	3 (1.9)	9 (5.6)
SAE 導致停藥	2 (1.3)	4 (2.5)
最常發生 AEs*		
流行性感冒	12 (7.5)	12 (7.5)
頭痛	13 (8.1)	11 (6.9)
腹瀉	9 (5.6)	7 (4.4)
血脂異常	3 (1.9)	7 (4.4)

AE 項目	安慰劑組發生人數 (%)	介入組發生人數 (%)
特別關注之 AEs		
UTIs	16 (10.0)	15 (9.4)
生殖道感染	2 (1.3)	10 (6.3)
腎功能下降或腎功能不全	3 (1.9)	5 (3.1)
骨折	2 (1.3)	0
血小板計數下降	1 (0.6)	2 (1.3)
乳癌	0	1 (0.6)
心衰竭	2 (1.3)	3 (1.9)
低血糖 <sup>†</sup>	0	3 (1.9)
重大 <sup>‡</sup>	0	0
小型 <sup>#</sup>	0	1 (0.6)
其他 <sup>¶</sup>	0	3 (1.9)
經判定之 CV 事件 <sup>†</sup>	0	3 (1.9)
經判定之肝臟事件 <sup>†</sup>	4 (2.5)	2 (1.3)

AE: adverse event, 不良事件; SAE: serious adverse event, 嚴重不良事件; UTIs: urinary tract infections, 泌尿道感染。

<sup>†</sup>原認為為肝癌，後經判定為肝腺癌，由胰臟癌轉移至肝臟。

<sup>‡</sup>重大低血糖定義為因嚴重意識或活動障礙而需要第三方協助，伴隨或未伴隨血漿葡萄糖濃度 < 54 mg/dL，且在給予葡萄糖或升糖素後迅速恢復

<sup>#</sup>小型低血糖定義為無論是否需要外部協助，有症狀或無症狀，血漿葡萄糖濃度 < 63 mg/dL

<sup>¶</sup>其他定義為懷疑有發生情形但未達重大或小型低血糖事件標準

<sup>†</sup>由隱匿分派狀態之臨床事件委員會判定

\*在任一組發生率 5% 以上時

## (五) 建議者提供之資料

考量本案藥品適應症及我國現行健保給付條件，建議者並未宣稱本品優於或不劣於現有適當之療效參考品。經查建議者所宣稱本品與 insulin glargine 之比較所引用之證據 (NCT02551874) [29]，其目標族群<sup>23</sup>並非本藥適應症及我國現行健保給付條件下之適當目標族群。

對於建議者所提供與安慰劑比較之文獻[21, 23]已於電子資料庫相關文獻說明，在此不再贅述。

<sup>23</sup>納入條件摘要：已服用 metformin 每日 1500 mg 以上，合併或未合併一項穩定劑量之 SU，並至少持續 8 週之成年糖尿病人；且篩選時 HbA1c 8% 以上，12% 以下。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案藥品 Qtern<sup>®</sup> (dapagliflozin/saxagliptin) 屬 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑之複方製劑。建議者提出之建議健保給付適應症與主管機關許可適應症同為：「適用於 18 歲和以上的成年第二型糖尿病病人：(1) 當 metformin 和 QTERN 中之單一成分無法達到充分的血糖控制時，以改善血糖控制；(2) 已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合 (free combination) 治療時」。基於現行健保給付規定限制 DPP-4 抑制劑及 SGLT-2 抑制劑僅能擇一使用，故對於本品「已使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 的自由組合治療」之適應病人群，並非健保給付規範內使用。因此，本案藥品之目標病人群為「已接受 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 仍無法達充分血糖控制」欲加入第三類機轉藥品者。

針對本案目標病人群，根據我國核發之藥品許可證情形以及健保署給付規定，包括 TZDs、SUs、胰島素、meglitinides、 $\alpha$ -glucosidase 抑制劑皆可作為本品目標族群現行已給付之第三類藥品選擇。因此，本報告認為包含 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 之三類成分合併治療藥品選項，皆可為本案適應症合理之療效參考品。

### (二) 國際醫療科技評估組織

#### 1. CADTH/pCODR

至 2018 年 11 月 2 日為止，並未搜尋到相關評估報告或給付建議。

#### 2. PBAC

基於與 empagliflozin, linagliptin 合併治療之最小成本分析比較結果，PBAC 建議以簡化式事先申請方式收載 dapagliflozin/saxagliptin 固定劑量複方與 metformin 合併治療，成為第二型糖尿病人之三重療法；個別成分之組合亦一併適用 (dapagliflozin 及 dapagliflozin/metformin 複方)。符合資格之使用對象須為已接受包含 metformin 之雙重或三重療法，其中包含一項 DPP-4 抑制劑或是一項 SGLT-2 抑制劑；且接受三重療法前 HbA1c > 7%，或是若不適合接受 HbA1c 檢驗者，則需在開始三重治療前 2 週內血糖測量結果中，有 20% 次測量以上超過 180 mg/dL (10 mmol/L) [11]。

#### 3. NICE

至 2018 年 11 月 2 日為止，並未搜尋到相關評估報告或給付建議。



### （三）電子資料庫相關文獻

經電子資料庫文獻搜尋，本報告共尋獲 2 項針對已接受 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 仍無法達充分血糖控制的糖尿病人，評估加入第三項降血糖藥品以 metformin, dapagliflozin, saxagliptin 合併治療的療效與安全性之隨機分派對照試驗，分別為 Matthaei et al. (2015) 及 Mathieu et al. (2015) 研究。惟兩項試驗皆為安慰劑對照，且所使用之三種降血糖藥品合併治療為合併個別成分單方，並非使用本案藥品 dapagliflozin/saxagliptin 複方；但基於 dapagliflozin/saxagliptin 複方與個別藥品合併治療之間已有適當證據支持其生物相等性，故本報告認為此二項試驗可作為本案藥品相對療效與安全性之參考證據。

Matthaei et al. (2015) 試驗在合併 metformin, dapagliflozin 背景治療下，比較加入 saxagliptin 相較於安慰劑的結果顯示，於 24 週時 HbA1c 相對於基期的變化，加入 saxagliptin 組相較於安慰劑組有顯著較大的 HbA1c 改善，經校正後 HbA1c 下降幅度差為 -0.35% (95% 信賴區間 -0.52 至 -0.18) [23]。

Mathieu et al. (2015) 試驗在合併 metformin, saxagliptin 背景治療下，比較加入 dapagliflozin 相較於安慰劑的結果顯示，於 24 週時 HbA1c 相對於基期的變化，加入 dapagliflozin 組相較於安慰劑組有顯著較大的 HbA1c 改善，經校正後 HbA1c 下降幅度差為 -0.72% (95% 信賴區間 -0.91 至 -0.53) [21]。

在安全性部分，Matthaei et al. (2015) 於 24 週及 52 週延長追蹤結果中皆未發現兩組間有特別顯著差異 [23, 27]。而 Mathieu et al. (2015) 於 24 週時試驗結果發現加入 dapagliflozin 組在因不良事件而停止治療比例較加入安慰劑組高 (5.0% vs. 1.3%) [21]，且於 52 週延長追蹤中仍呈現較高發生比例 (5.6% vs. 1.9%) [26]；此外，於 24 週時加入 dapagliflozin 組在生殖道感染比例要較加入安慰劑組高 (5% vs. 0.6%)，且所有發生之受試者皆為女性 [21]，且於 52 週延長追蹤中仍呈現較高發生比例 (6.3% vs. 1.3%) [26]。

### （四）醫療倫理

雖無系統性收集之相關倫理資料可供參考。但考量本案藥品為 dapagliflozin/saxagliptin 之固定劑量複方製劑，相較於合併使用 dapagliflozin 和 saxagliptin 個別成分單方能簡化服藥方式。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 11 月 8 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 7 月及 2017 年 11 月公告相關摘要文件。
NICE (英國)	至 2018 年 11 月 8 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：一筆相關建議。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

查詢加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁，至 2018 年 11 月 8 日止查無資料。

#### 2. PBAC (澳洲)

查詢澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網頁，於 2017 年 7 月及 2017 年 11 月分別公告兩篇與本案相關之摘要文件，內容摘要如下：

2017 年 7 月[12]

廠商進行一項最低成本分析 (cost-minimisation analysis)，比較於等效劑量時 dapagliflozin 10 mg 和 saxagliptin 5 mg 單、複方藥品之成本效益。PBAC 認為若複方藥品之價格為單方藥品價格之加總，則結果不會顯示為符合成本效益。PBAC 注意到先前的意見回覆中，廠商提出一機密性折讓價格，然而 PBAC 認為即便有價格折讓，本品仍未符合成本效益，由於財務影響可能是被低估的。廠商在此份送審分析中，排除原先採取其他成分藥品治療但可能接受本複方藥品之病人，以及原本使用其他複方成分藥品，為改將 metformin 採取共同分擔 (co-payment) 方案而轉用本複方藥品之病人。因此，PBAC 決議暫緩同意此提案，以求未來 dapagliflozin 加上 DPP-4 和 metformin 等成分藥品，在治療第二型糖尿病病人上，可達符合成本效益之價格。

### 2017 年 11 月[11]

基於與 empagliflozin 併用 linagliptin 比較之最低成本分析，PBAC 建議將 dapagliflozin/saxagliptin 複方藥品納入收載，作為第二型糖尿病人三重療法 (DPP-4 抑制劑 + SGLT-2 抑制劑 + metformin) 之使用。使用對象須為已接受過含 metformin 之雙重或三重療法，且其中包含一項 DPP-4 抑制劑或 SGLT-2 抑制劑；且接受三重療法前 HbA1c > 7%，或不適合接受 HbA1c 檢驗者，須在開始三重治療前 2 週內血糖測量結果中，有超過 20% 測量值大於 180 mg/dL。

### 3. NICE (英國)

查詢英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，至 2018 年 11 月 8 日止查無資料。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [25]

查詢蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，僅有一筆相關建議紀錄，SMC 建議收載 dapagliflozin/saxagliptin 複方藥品用於治療已使用 metformin，且／或 sulfonylurea 類藥品，和 dapagliflozin 或 saxagliptin 之單一成分，但仍無法達到適當血糖控制之 18 歲以上第二型糖尿病病人；或已接受 dapagliflozin 和 saxagliptin 單方合併治療之病人。SMC 限制若不適合使用 Sulfonylurea 類藥品時，dapagliflozin/saxagliptin 複方需與 metformin 合併使用。並認為此複方之單位劑量成本，比個別成分單方合併治療時之成本低。

### 5. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

<b>Population</b>	納入條件：第二型糖尿病（type 2 diabetes） 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	DAPAGLIFLOZIN/SAXAGLIPTIN, fixed dose combination、Qtern <sup>®</sup>
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 11 月 8 日，以 DAPAGLIFLOZIN/SAXAGLIPTIN, fixed dose combination、Qtern<sup>®</sup> 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase、Cochrane 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，未查獲與本案相關之經濟評估研究。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

## 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[29]，2016 年於門急診的糖尿病就診率每十萬人口中約有 8,185 人，其中男性就診率每十萬人約有 8,422 人，女性就

診率每十萬人約有 7,951 人，糖尿病就診率佔「內分泌、營養及代謝疾病」分類之 43.5%。

糖尿病全國就醫人數約 153 萬人，健保醫療費用(申報點數與部分負擔合計)約 297 億點，佔 2017 年總體醫療花費的 4.24%[30]。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 81 萬人增加至 2012 年 156 萬人，成長率約為每年 6.76%[31]；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)，約為非糖尿病病人的 2.8 倍[32]。

## (二)核價參考品之建議

查詢 WHO ATC/DDD Index 2018 [33] 編碼，本案藥品為 A10BD21，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，考量本品係屬合併兩單方藥品 saxagliptin 及 dapagliflozin 的複方製劑，故建議的核價參考品即為 saxagliptin 及 dapagliflozin 藥品。

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

## (三)財務影響

建議者預期 Qtern<sup>®</sup> 將取代現有已收載含 dapagliflozin 成分藥品 Forxiga<sup>®</sup>、Xigduo<sup>®</sup> XR 以及含 saxagliptin 成分藥品 Onglyza<sup>®</sup>、Kombiglyze<sup>®</sup> XR 之市場，推估 Qtern<sup>®</sup> 納入健保給付後未來五年使用人數，由第一年約 1.5 萬人成長至第五年約 6.2 萬人，年度藥費由第一年約 2.1 億元至第五年約 8.4 億元，扣除取代藥費後之財務影響由第一年約 5,000 萬元至第五年約 2 億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者預期 Qtern<sup>®</sup> 將取代現有已收載含 dapagliflozin 成分藥品 Forxiga<sup>®</sup>、Xigduo<sup>®</sup> XR，以及含 saxagliptin 成分藥品 Onglyza<sup>®</sup>、Kombiglyze<sup>®</sup> XR 之市場。
2. 目標族群估算：建議者以 2012 年至 2016 年糖尿病門住診合計病人數統計，

線性迴歸推估 Qtern<sup>®</sup> 納入給付後未來五年之糖尿病病人數，依臨床醫師意見假設門住診就診人數中約 95% 屬第二型糖尿病，且全數於第一線接受 metformin 或 sulfonylurea 治療。接受第一線治療後仍無法控制血糖之比例，是根據國外研究文獻假設約 64%，並以臨床專家意見推估上述無法控制血糖病人中有 80% 接受第二線合併治療。建議者根據顧問公司之市場調查報告，預估未來五年使用 SGLT-2 抑制劑或 DPP-4 抑制劑之病人數，由第一年約 73 萬人至第五年約 87 萬人。

3. 可能新增使用藥品病人數：建議者根據顧問公司之市場調查報告，推估已收載含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品，約佔整體 SGLT-2 抑制劑或 DPP-4 抑制劑病人數之 20%，預估未來 Qtern<sup>®</sup> 將取代含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品之部分市場，使用人數由第一年約 1.5 萬人至第五年約 6.2 萬人。
4. 本品年度藥費：以建議價計算每人年度藥費。
5. 被取代藥品之年度藥費：依健保公告價計算含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品每人年度藥費分別為約 1.10 萬元和 0.88 萬元。
6. 財務影響：綜合上述，建議者預估 Qtern<sup>®</sup> 將取代現有已收載含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品，納入健保給付後未來五年使用人數，由第一年約 1.5 萬人成長至第五年約 6.2 萬人，年度藥費由第一年約 2.1 億元至第五年約 8.4 億元，扣除取代藥費後之財務影響由第一年約 5,000 萬元至第五年約 2 億元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 臨床地位：建議者建議健保給付之適應症內容為已使用 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 而未能達到適當血糖控制者，和已同時使用 dapagliflozin 及 saxagliptin 之成年第二型糖尿病病人。建議者預期 Qtern<sup>®</sup> 將取代現有已收載含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品之部分市場實屬合理。由於目前同時使用 dapagliflozin 及 saxagliptin 成分藥品屬非健保給付規範內使用，並考量藥品共擬會議第 34 次會議對於與本品同類複方製劑藥品之給付規定，故本報告以健保給付觀點進行評估時，僅考量 Qtern<sup>®</sup> 取代「已使用 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 而未能達到適當血糖控制者」之情況，暫不考量同藥理機轉藥品互相轉換之情境。
2. 目標族群估算：由於建議者之推估過程多以臨床醫師意見或顧問公司之市場調查報告為參考資料，本報告另以 2012 年至 2016 年健保資料庫之門、急、住診資料驗證之。首先，擷取 ICD-9 及 ICD-10 國際疾病分類碼判定罹患糖尿病病人數，計算糖尿病病人數之複合成長率約為 3.8%，並分析單方併用或複方藥品成分含 saxagliptin 和 metformin 的使用人數，由 2012 年約 4 萬人成長至 2016 年約 18 萬人。dapagliflozin 部分則是根據國內分析健保資料庫研究文獻[34]，顯示 SGLT-2 抑制劑於 2016 年 5 月納入健保給付後，使用 metformin 和 DPP-4 抑制劑藥品組合之人數，隨 SGLT-2 抑制劑藥品

納入給付逐年減少。由於藥品給付初期之成長率極高，且新藥給付對長期處方行為之影響不確定性高，本報告保守預估未來五年使用 metformin 合併 dapagliflozin 或 saxagliptin 的人數由第一年約 33 萬人，依照糖尿病病人數之複合成長率，成長至第五年約 39 萬人。

3. 可能新增使用藥品病人數：建議者未定義「無法達到充分血糖控制」之標準，故難以評估藥品取代率之合理性。根據台灣糖尿病學會 2018 年糖尿病臨床照護指引[8]，目前糖化血色素建議控制目標為<7% ，但有些病人可接受較寬鬆的目標，糖化血色素 $\geq$ 8.5% 時，宜併用二種抗糖尿病藥。根據國外研究文獻[35]，當病人起始治療之糖化血色素 $\geq$ 8% 且 $\leq$ 12% 時，使用 metformin 合併 dapagliflozin 或 metformin 合併 saxagliptin 後，糖化血色素達到<7% 之比例分別為 22% 和 18%，亦即 78%至 82% 之病人皆未達目標。本報告參照上述文獻參數，假設基礎方案分析中約 20% 病人可能新增使用 Qtern<sup>®</sup> 進行估算，則未來五年新增使用本品人數，由第一年約 5.3 萬人至第五年約 6.1 萬人。另以基礎方案分析假設 $\pm$ 10% 病人可能新增使用 Qtern<sup>®</sup> 進行敏感度分析。
4. 本品藥費：依據 Qtern<sup>®</sup> 之標準用法用量，每日一次，每次一顆，及建議者提出之建議價格計算。由於藥品共擬會議第 34 次會議，增訂 empagliflozin /linagliptin 複方製劑藥品給付規定時，附帶建議未來如有同類藥品納入收載，其支付價格應不超過 empagliflozin /linagliptin 複方製劑藥品之支付價格，本報告另以該次會議之核價進行情境分析。預估財務影響時，若 Qtern<sup>®</sup> 取代複方藥品時，另外加上 metformin 的藥品費用，每日使用兩顆，每人每日藥費增加 2 至 3 元。
5. 被取代藥品之藥費：依據 2016 年健保資料庫含 saxagliptin 成分單複方藥品之使用比例加權計算藥費，含 dapagliflozin 成分單複方藥品價格一致，以健保公告價每顆 29.4 元計算。
6. 財務影響：綜合上述，預估 Qtern<sup>®</sup> 納入健保給付後，基礎方案分析可能新增之使用人數，由第一年約 5.3 萬人至第五年約 6.1 萬人，本品年度藥費由第一年約 7.2 億元至第五年約 8.3 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 2.4 億元至第五年約 2.6 億元。
7. 敏感度分析：由於建議者未定義「無法達到充分血糖控制」之標準，臨床處方行為亦具有調整空間，未來可能使用或轉換使用本案複方藥品之比例具有不確定性，以基礎方案分析假設 $\pm$ 10% 病人可能新增使用 Qtern<sup>®</sup> 進行敏感度分析，高推估結果顯示由第一年約 8.0 萬人至第五年約 9.2 萬人，本品年度藥費由第一年約 10.1 億元至第五年約 12.5 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 3.7 億元至第五年約 3.8 億元；低推估結果顯示由第一年約 2.7 萬人至第五年約 3.1 萬人本品年度藥費由第一年約 3.6 億元至第五年約 4.2 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 1.2 億元至第五年約 1.3 億元。

8. 情境分析：本報告以藥品共擬會議第 34 次會議，對 empagliflozin /linagliptin 複方製劑藥品核定之支付價格進行情境分析，本品年度藥費由第一年約 6.8 億元至第五年約 7.9 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 2 億元至第五年約 2.1 億元。

## 七、經濟評估結論

1. 查詢 CADTH、PBAC、NICE 及 SMC 網頁搜尋與本案相關之醫療科技評估報告，PBAC 於 2017 年 7 月及 2017 年 11 月分別公告兩篇與本案相關之摘要文件，SMC 有一筆相關建議紀錄。
  - (1) PBAC 起初決議暫緩同意提案，以求未來 dapagliflozin 加上 DPP4 和 metformin 等成分藥品，在治療第二型糖尿病病人上，可達符合成本效益之價格；2017 年 11 月基於與 empagliflozin 併用 linagliptin 比較之最低成本分析，PBAC 建議將 dapagliflozin 和 saxagliptin 複方藥品納入收載，作為第二型糖尿病人三重療法（合併 DPP-4 抑制劑, SGLT-2 抑制劑, metformin）之使用。
  - (2) SMC 認為此複方之單位劑量成本，比個別成分單方合併治療時之成本低。故同意收載 dapagliflozin/saxagliptin 複方用於治療已使用 metformin，且／或 sulfonylurea 類藥品，和 dapagliflozin 或 saxagliptin 之單一成分，但仍無法達到適當血糖控制之 18 歲以上第二型糖尿病病人；或已接受 dapagliflozin 和 saxagliptin 單方合併治療之病人。
2. 財務影響方面，本報告認為本案藥品使用人數預估之不確定性在於：(1) SGLT-2 抑制劑於 2016 年 5 月納入健保給付後，初期之成長率高，且可能影響 DPP-4 抑制劑之藥品使用人數，未來長期使用含 dapagliflozin 和 saxagliptin 成分藥品之人數具有不確定性；(2) 建議者未定義「無法達到充分血糖控制」之標準，臨床處方行為亦具有調整空間，未來可能使用或轉換使用本案複方藥品之比例具有不確定性；由於目前缺乏國內相關數據可供估算參考，故暫以國外文獻及相關假設推估，並進行敏感度分析。預估 Qtern<sup>®</sup> 納入健保給付後，可能新增之使用人數由第一年約 5.3 萬人至第五年約 6.1 萬人，本品年度藥費由第一年約 7.2 億元至第五年約 8.3 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 2.4 億元至第五年約 2.6 億元。
3. 敏感度分析之高推估結果顯示，可能使用本品人數由第一年約 8.0 萬人至第五年約 9.2 萬人，本品年度藥費由第一年約 10.1 億元至第五年約 12.5 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 3.7 億元至第五年約 3.8 億元；低推估結果顯示，可能使用本品人數由第一年約 2.7 萬人至第五年約 3.1 萬人本品年度藥費由第一年約 3.6 億元至第五年約 4.2 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 1.2 億元至第五年約 1.3 億元。



4. 根據藥品共擬會議第 34 次會議，附帶建議未來同類藥品納入收載，其支付價格應不超過 empagliflozin /linagliptin 複方製劑藥品之支付價格進行情境分析，若本品的給付價格與 empagliflozin /linagliptin 複方製劑藥品相同時，本品年度藥費由第一年約 6.8 億元至第五年約 7.9 億元，扣除取代藥品費用後之財務影響，由第一年約 2 億元至第五年約 2.1 億元。

## 參考資料

1. 衛生福利部統計處. 106 年死因統計結果分析. 衛生福利部.  
<https://www.mohw.gov.tw/dl-46171-3b6d9a1c-cc2f-4ec3-ab5e-bdb2a3097b42.html>. Published 2018. Accessed on June 15, 2018
2. 國民健康署. 2017 國民健康署年報: 國民健康署; 2018.
3. Massimo Pietropaolo. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. UpToDate.  
<https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus>.  
Published 2018. Accessed on October 29, 2018.
4. David K McCulloch RPR. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. UpToDate.  
<https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus>.  
Published 2016. Accessed on October 29, 2018.
5. David K McCulloch. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. UpToDate.  
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults>. Published 2018. Accessed on October 29, 2018.
6. American Diabetes A. 14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S144-S151.
7. Association American D. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 2045-2047.
8. 中華民國糖尿病學會. 糖尿病臨床照護指引: 2018.
9. WHO. In: Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva; 2018.
10. CADTH.ca. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,.  
<https://www.cadth.ca/>. Published 2018. Accessed on November 2, 2018.
11. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. 4.03 DAPAGLIFLOZIN tablet 10 mg (as propanediol monohydrate), Foxiga<sup>®</sup>; DAPAGLIFLOZIN WITH METFORMIN tablet containing 10 mg dapagliflozin with 1000 mg metformin XR, tablet containing 10 mg dapagliflozin with 500 mg metformin XR, tablet containing 5 mg dapagliflozin with 1000 mg metformin XR, Xigduo<sup>®</sup> XR; DAPAGLIFLOZIN WITH SAXAGLIPTIN fixed dose combination tablet 10 mg/ 5 mg Qtern<sup>®</sup>, AstraZeneca Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/dapagliflozin-dapa-with-metformin-and-dapa-with-saxa-psd-november-2017.pdf>.  
Published 2017. Accessed on November 2, 2018.

12. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting 5.13 DAPAGLIFLOZIN/SAXAGLIPTIN, Fixed dose combination tablet 10 mg/5 mg, Qtern<sup>®</sup>, AstraZeneca. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/dapagliflozin-saxagliptin-psd-july-2017.pdf>. Published 2017. Accessed on November 2, 2018.
13. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2013 PBAC Meeting Dapagliflozin, tablet, 10 mg, Forxiga<sup>®</sup> - July 2013. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dapagliflozin-psd-07-2013.pdf>. Published 2013. Accessed on November 5, 2018.
14. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting 7.4 DAPAGLIFLOZIN Tablet; 10 mg; Forxiga<sup>®</sup>; AstraZeneca Australia Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/dapagliflozin-psd-11-2014.pdf>. Published 2014. Accessed on November 5, 2018.
15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting 6.03 DAPAGLIFLOZIN 10 mg tablet, 28, Forxiga<sup>®</sup>, AstraZeneca Australia Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/File/dapagliflozin-psd-march-2015.pdf>. Published 2015. Accessed on November 5, 2018.
16. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2015 PBAC Meeting 6.02 SAXAGLIPTIN 2.5mg and 5mg oral tablets, 28, Onglyza<sup>®</sup>, AstraZeneca Australia Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/saxagliptin-psd-july-2015.pdf>. Published 2015. Accessed on November 5, 2018.
17. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting 6.01 DAPAGLIFLOZIN, Tablet 10 mg (as propanediol monohydrate), Forxiga<sup>®</sup>, AstraZeneca Pty Ltd. . Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files>

- [/dapagliflozin-psd-july-2017.pdf](#). Published 2017. Accessed on November 2, 2018.
18. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. 7.03 EMPAGLIFLOZIN with LINAGLIPTIN FDC, 25 mg/5 mg and 10 mg/5 mg Tablets, Glyxambi<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim Pty Ltd Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/empagliflozin-linagliptin-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed on November 6, 2018.
  19. Søfteland 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.
  20. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(11): 2009-2017.
  21. 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.
  22. Matthaei S, Catrinou D, Celinski A, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(11): 2018-2024.
  23. National Institute for Health and Care Excellence. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Published 2018. Accessed on November 2, 2018.
  24. Scottish Medicines Consortium. saxagliptin 5mg / dapagliflozin 10mg film-coated tablets (Qtern<sup>®</sup>). Scottish Medicines Consortium.  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2291/saxagliptin-dapagliflozin\\_qtern\\_abbreviated\\_final\\_june\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2291/saxagliptin-dapagliflozin_qtern_abbreviated_final_june_2017_for_website.pdf). Published 2017. Accessed on November 2, 2018.
  25. Mathieu C, Herrera Marmolejo M, Gonzalez Gonzalez JG, et al. Efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(11): 1134-1137.

26. Matthaehi S, Aggarwal N, Garcia-Hernandez P, et al. One-year efficacy and safety of saxagliptin add-on in patients receiving dapagliflozin and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(11): 1128-1133.
27. Nct. Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Asian T2DM Subjects With Inadequate Glycemic Control on Metformin/Saxagliptin. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03608358> 2018.
28. VILSBØ LL T, EKHOLM E, JOHANSSON EK, DRONAMRAJU N, JABBOUR S, LIND M. Dapagliflozin plus Saxagliptin Shows Noninferior A1C Reduction vs. Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin With or Without Sulfonylurea. *Diabetes* 2018; 67.
29. 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](http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=6420). Published 2016. Accessed Nov. 8, 2018.
30. 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/resource/Opedata/2017年國人全民健康保險就醫疾病資訊-1070906.pdf>. Published 2018. Accessed Nov. 8, 2018.
31. Yu NC, Chen IC. A decade of diabetes care in Taiwan. *Diabetes research and clinical practice* 2014; 106 Suppl 2: S305-308.
32. 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.
33. WHO. ATC/DDD Index 2018. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed Nov. 8, 2018.
34. Chen H Y, Chiu P Y, Chang C J, Tsai L L, Huang Y L, & Hsu J C. Replacement Effects and Budget Impacts of Insurance Coverage for Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Oral Antidiabetic Drug Utilization. *Clinical drug investigation* 2018, 1-9.
35. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, & Iqbal N. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes care* 2015 ; 38(3): 376-383.

## 附錄

### 附錄一、全民健康保險藥物給付項目及支付標準節錄

#### 第 5 節 激素及影響內分泌機轉藥物

##### Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

###### 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。

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

###### 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。

###### 5.1.4.(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) (105/5/1、107/3/1)

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。

## 附錄二、相對療效搜尋策略

PubMed (搜尋日期：2018 年 11 月 7 日)		
Search	Query	Items found
#1	Search type 2 diabetes	158,523
#2	Search (saxagliptin) AND dapagliflozin	45
#3	Search Qtern	5
#4	Search (((saxagliptin) AND dapagliflozin)) OR Qtern	46
#5	Search (type 2 diabetes) AND (((saxagliptin) AND dapagliflozin)) OR Qtern	43
Embase (搜尋日期：2018 年 11 月 6 日)		
No.	Query	Results
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (diabetes AND type AND (ii OR 2))	373,395
#2	'dapagliflozin plus saxagliptin'/exp	43
#3	'dapagliflozin'/exp AND 'saxagliptin'/exp OR (dapagliflozin AND saxagliptin)	391
#4	#2 OR #3	391
#5	#1 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	42
Cochrane Library (搜尋日期：2018 年 11 月 7 日)		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	14,615
#2	diabetes type 2	46,388
#3	#1 OR #2	46,389
#4	saxagliptin OR Onglyza OR "3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoprolinenitrile hydrate" OR "BMS 477118" OR "BMS477118" OR "BMS-477118"	350
#5	dapagliflozin OR "(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" OR "BMS 512148" OR "BMS-512148" OR "BMS512148"	521
#6	#4 AND #5	67
#7	#3 AND #6	64



## 附錄三、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.11.08	#1 type 2 diabetes #2 ( DAPAGLIFLOZIN/SAXAGLIPTIN, fixed dose combination ) OR Qtern #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	3	0
EMBASE	2018.11.08	#1 type 2 diabetes #2 Qtern #1 AND #2	8	0
Cochrane Library	2018.11.08	#1 type 2 diabetes #2 Qtern #1 AND #2	0	0