

全民健康保險藥事小組會議參考資料
糖健平膜衣錠 (Trajenta 5mg Film Coated Tablets)
醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Trajenta 5mg Film Coated Tablets	成分	Linagliptin
廠商名稱	台灣百靈佳般格翰股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	Linagliptin 5mg		
廠商申請適應症	第二型糖尿病		
衛生署許可適應症	第二型糖尿病		
廠商建議療程	每日劑量：一般劑量：5mg		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商送審需求與主張			
廠商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		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

1. 核價參考品：sitagliptin、vildagliptin 或 saxagliptin 均為本案申請藥品之可能核價參考品（無優先順序）。
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：加拿大 CADTH 及英國 SMC 仍在評估中，英國 NICE 查無資料，澳洲 PBAC 將待本商品獲得 TGA 登記許可之後再公布收載決定。
3. 相對療效及安全性：
 - 並未找尋到有與各參考品直接比較之臨床試驗結果。

- 根據三項為期 24 週的臨床試驗結果，本品無論在合併療法（即 linagliptin 合併 metformin 或者合併 pioglitazone）抑或是三合療法（linagliptin 合併 metformin 與 sulphonylurea），比起安慰劑組，都能有效降低受試者的 HbA_{1c} 數值。在藥物安全性部份，並無特殊需要注意的地方。
4. 成本效益：無任何成本效益資料可供參考。
 5. 健保財務衝擊：本品納入健保後將取代其他 DPP-4 抑制劑藥品之市場，因本品之申請價格與其他 DPP-4 抑制劑藥品相近，預期可能造成的預算衝擊應相當有限。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料*

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2	核價參考品 3
商品名	Trajenta 5 mg	Januvia 100 mg	Onglyza 2.5 mg/5 mg	Galvus 50 mg
主成份/含量	Linagliptin 5 mg	Sitagliptin 100 mg	Saxagliptin 2.5 mg/5 mg	Vildagliptin 50 mg
劑型/包裝	Tablet	Tablet	Tablet	Tablet
ATC 碼	A10BH05	A10BH01	A10BH03	A10BH02
衛生署許可適應症	第二型糖尿病	第二型糖尿病	第二型糖尿病	第二型糖尿病
使用族群	第二型糖尿病患者	第二型糖尿病患者	第二型糖尿病患者	根據仿單所述，宜用於已使用 metformin 或 sulphonylurea 或 thiazolidinedione 且血糖控制不佳者。
健保給付條件	無	無	無	無
健保給付價	廠商申請價：略	100 mg: 31.8 元	2.5 mg: 17 元 5 mg: 32.3 元	50 mg: 17 元
仿單建議劑量與用法	每日劑量： 每日一次 5mg	每日一次 100 mg，可單獨使用亦可與 metformin、sulfonylurea、胰島素(併用或不併用 metformin)、PPAR γ 作用劑(如 thiazolidinedione)、metformin 加一種 sulfonylurea、或	每日一次 2.5 mg 或 5 mg，可單獨使用亦可與 metformin、sulfonylurea、PPAR γ 作用劑(如 thiazolidinedione)合併使用。	與 metformin、thiazolidinedione、或 sulphonylurea 合併使用；與前二者合併使用時，vildagliptin 每日建議劑量為 100 mg，早、晚各 50 mg，而與 sulphonylurea 合併使用時，每日建議劑量為 50 mg。

		metformin 加一種 PPAR γ 作用劑合併使用。		
療程	長期使用	長期使用	長期使用	長期使用
每療程 花費	略	31.8 元/天	每日 2.5 mg : 17 元/天 每日 5 mg : 32.3 元/天	與 metformin 或 thiazolidinedione 合併使用 : 34 元/天 ; 與 sulphonylurea 合併使用 : 17 元/天

*此三種核價參考品並無優先順序。

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	無 (評估仍在進行中)
澳洲 PBAC	無 (評估仍在進行中)
英國 NICE	無

【糖健平膜衣錠】醫藥科技評估報告

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 100 年 11 月 24 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況

糖尿病是一種慢性全身性的代謝疾病，以高血糖為臨床表現特徵。

病理生理學上，可被簡單歸因為胰島素分泌方面、胰島素在周邊組織作用方面，或是兩者皆出現缺損異常所造成的，及血糖的製造異常增加 [1]。

就分類上而言，目前不再以發生年齡與治療方法來分類，而是以造成的病因來分類 [1, 2]：

- 第一型糖尿病 (type 1 diabetes, resulting from β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
- 第二型糖尿病 (type 2 diabetes, resulting from a progressive insulin secretory defect on the background of insulin resistance)

- 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, diabetes diagnosed during pregnancy that is not clearly overt diabetes)
- 其他特定類型糖尿病 (other specific types of diabetes due to other causes, e.g., genetic defects in β -cell function, genetic defects in insulin action, diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis), and drug- or chemical-induced (such as in the treatment of HIV/AIDS or after organ transplantation))

依據 2011 年美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 在糖尿病照護期刊 (Diabetes Care) 所發表的臨床指引 (Standards of Medical Care in Diabetes - 2011) 中所公布的資料，診斷糖尿病的標準為 [2]：

- **糖化血色素 A1C $\geq 6.5\%$ or**
(The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*)
- **空腹血漿血糖 FPG ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) or**
(Fasting is defined as no caloric intake for at least 8h.)
- **口服葡萄糖耐受試驗 (OGTT) 第 2 個小時的血漿血糖 (2-h plasma glucose) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) or**
(The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*)
- **病人有典型的高血糖症狀或高血糖危象 (hyperglycemic crisis) 而且隨機血漿血糖 ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).**

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, result should be confirmed by repeat testing.

在治療第二型糖尿病方面，依據 ADA 最新的指引建議，在診斷病人罹患第二型糖尿病之時，即應給予 metformin 合併生活型態改變 (lifestyle changes, MNT and exercise) 的處方；並且隨著病程的變化，應增加其他作用機轉的降血糖藥物（包括早期開始使用胰島素），以達到將病人之糖化血色素維持在小於 7% 的目標。相關的治療流程圖，無論是美國臨床內分泌專家協會 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 或者是美國糖尿病學會 (ADA) 與歐洲糖尿病研究學會 (European Association for the Study

of Diabetes, EASD) 共同發表的治療流程圖中，我們都可以瞭解到，在經過生活型態改變之後，仍無法將糖化血色素維持在目標範圍內的病人，進一步的治療建議，可以選擇的藥物種類繁多，包括 insulins and insulin analogues、sulfonylureas、thiazolidinediones (TZDs)、 α -glucosidase inhibitors (AGIs)、GLP-1 analogues、DPP-4 inhibitors 等幾類藥品[2-4]。

在預防第二型糖尿病方面，由於在糖尿病前期，病人會有一段時期的 IGT (impaired glucose tolerance)，預防糖尿病研究 (the Diabetes Prevention Program, DPP) 的結果顯示，IGT 病人嚴格的生活型態改變 (intensive life style, 飲食控制和每天 30 分鐘運動，每週至少 5 天)，與對照組比較，會預防或延遲第二型糖尿病達 58%。另外在 Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) 和中國大慶的研究也同樣支持嚴格的生活型態改變的重要性 [1]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(1) 在衛生署「藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業」頁面下 [5]，首先，於「適應症」部份鍵入“第二型糖尿病”，共可以獲得未註銷許可證資料 120 筆，接著我們限縮範圍至“膜衣錠”這種劑型，共可以獲得未註銷許可證資料 77 筆，其中，成分為 sitagliptin 單方者有 3 筆 (Januvia 25mg, 50mg & 100mg)、成分為 saxagliptin 單方者有 2 筆 (Onglyza 2.5mg & 5.0mg)、成分為 vildagliptin 者有 3 筆，惟皆屬複方成份。(除此之外，vildagliptin 尚有一筆許可證為單方成份，惟其劑型為錠劑。)

Alogliptin 此種成份則尚未獲得國內許可證。(搜尋日期為 11 月 4 日)

(2) 在 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 頁面下 [6]，經鍵入成份名 linagliptin 後得知，本案申請藥品之 ATC 碼為 A10BH05，屬“Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors”類藥物，同屬此層分類的其他藥品尚有：(搜尋日期為 11 月 4 日)

ATC code	Name	DDD	Unit	Adm. R	健保是否給付 [7]
A10BH01	sitagliptin	0.1	g	Oral	共 8 個品項，單方者共有 1 個品項，給付價為 NT 31.8 (100mg)
A10BH02	vildagliptin	0.1	g	Oral	共 1 個品項，為單方，給付價為 NT 17.0 (50mg)
A10BH03	saxagliptin	5	mg	Oral	共 2 個品項，皆為單方，

					給付價為 NT 17 (2.5mg) NT30.2 (5mg)
A10BH04	alogliptin				X
A10BH05	linagliptin				本案申請藥品

CDE 註：上方表格中，關於 alogliptin 與 linagliptin 兩種藥物的 DDD 量，由於 WHO 網頁並未表列，故此處亦給予空白。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	到 100 年 11 月 4 日止尚未查到報告
澳洲 PBAC	V
英國 NICE	到 100 年 11 月 4 日止尚未查到報告
其他	(1) 蘇格蘭 SMC 評估報告 (2) CDE Embase 文獻搜尋結果 (3) 藥商送審資料 (CDE 註：CDE 於 2011 年 11 月 4 日受理本案，11 月 11 日始接獲完整之藥商送審資料，要求完成報告時間為 12 月 6 日)

（一）加拿大 [8]

根據 CADTH 在網站上公布的資訊顯示，目前的評估過程進行到「CADTH 將評估結果送給藥商提供回覆意見」的部份，預計整個評估流程結束的時間為 2012 年 2 月中左右。

（二）澳洲 [9]

根據 PBAC 在網站上公布的資訊顯示，目前的評估過程業已完成，PBAC 委員會初步決定收載 linagliptin（基於最小成本的基礎，與

sitagliptin 相比)。但是，由於 TGA (Therapeutic Goods Administration) 尚未對於 linagliptin 相關適應症給予註冊許可，因此，PBAC 將延遲其最後建議的公告時間。PBAC 委員會表示，將會在 TGA 公布 linagliptin 註冊許可之後，宣布其同意收載 linagliptin 的決定。

基於臨床資料顯示，linagliptin 5 mg (daily) 與 sitagliptin 的等療效劑量為 100 mg (daily)。

(三) 英國

查無 linagliptin 相關評估報告。

(四) 其他

(1) 蘇格蘭 SMC 評估報告 [10]

根據 SMC (Scottish Medicines Consortium) 在網站上公布的資訊顯示，目前的評估過程仍在進行中，預計整個評估流程結束的時間為 2012 年 1 月 16 日左右。

(2) CDE Embase 文獻搜尋結果 (搜尋日期為 2011 年 11 月 8 日)

首先，我們鍵入關鍵字“linagliptin”，共獲得相關文獻 149 篇。接著，我們增加一些設定，將搜尋範圍限制在系統性文獻回顧或者是統合分析的結果，在此一情況下我們共獲得相關文獻 3 篇。經過逐篇閱讀這 3 篇文獻之後，初步發現僅有 1 篇文獻可以引用 [11]。因此，我們再次進行文獻搜尋。此時我們鍵入關鍵字“linagliptin”並設定為於 2008 年~2012 年以英文發表的隨機分派 (或非隨機分派) 臨床試驗，共得到相關文獻 24 篇。(搜尋路徑請參閱附件一)

經過閱讀這 24 篇文獻的摘要後，共有 7 篇文獻初步被納入分析 [12-18]。其餘 17 篇文獻被排除的主要因為與本案討論的主要目的相關性低，即：11 篇討論藥代動力學/藥物動力學、1 篇討論生體可用率 (bioavailability)、1 篇討論藥物代謝 (metabolism and disposition)、1 篇為 phase 1 的研究結果、1 篇討論研究設計、2 篇並沒有摘要內容可供查詢。這 7 篇被初步納入分析的文獻中，共有 5 篇可以獲得全文 [12-15, 17]。經過閱讀全文，共有 4 篇文獻被納入最終分析。被排除的 1 篇文獻為一

phase II a 試驗 [15]，其主要研究目的是在探索 linagliptin 對於第二型糖尿病患者的藥物動力學、耐受性以及安全性等方面的問題，故而，予以排除在分析之外。

以下重點摘要這次文獻搜尋的結果：

(A) 屬於系統性文獻回顧或統合分析的文獻 [11]

研究主題：Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus – a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

研究對象：患有第二型糖尿病的老年人

比較藥品：sitagliptin、saxagliptin、vildagliptin、alogliptin、BI-1356、DSP-7238、PF-734200

(CDE 註：BI-1356 即本案申請藥品 linagliptin)

療效指標：HbA_{1c}

研究結果：搜尋在 2000 年 1 月~2009 年 10 月間以英文發表於 PubMed 或者是 Biosis database 的隨機分派臨床試驗文獻（排除 PK/PD 試驗）。共有 18 篇研究與 3 篇會議報告被納入分析。綜合結果顯示：對於 65 歲以上患有第二型糖尿病的病人來說，DPP-4 inhibitors 顯著降低受試者的 HbA_{1c} 數值 0.7% (baseline HbA_{1c}=7.8%; p<0.001) ~ 1.2% (baseline HbA_{1c} = 8.3%; p<0.05)。個別藥物之間並未做相互比較。與 BI-1356 相關的研究文獻共有 9 篇，惟作者並未給予任何分析的數據結果以供參考。

品質評估： ++ (by SIGN 50)

(B) 屬於隨機分派（或非隨機分派）臨床試驗的文獻 [12-14, 17]

這 4 篇文獻內容的重點摘要，請參閱附錄二。總結來說，在臨床療效部份，3 個為期 24 週的試驗結果顯示：linagliptin 5 mg（一天一次）無論在合併療法（即 linagliptin 合併 metformin 或者合併 pioglitazone）抑或是三合療法（linagliptin 合併 metformin 與 sulphonylurea），都有

效降低受試者的 HbA_{1c} 數值。在藥物安全性部份，並無特殊需要注意的地方。又，一份針對 43 位健康成人的研究報告顯示，linagliptin 無論在治療劑量 (5 mg) 或者 20 倍治療劑量 (100 mg)，都不會造成受試者心電圖 QT 間期延長的情形。

(3) 藥商送審資料

- (A) 藥商一共提供 5 篇文獻做為參考，其中 4 篇亦與 CDE Embase 初步搜尋結果相同。另外 1 篇 CDE 未搜尋到者，為一專家意見(expert opinion)。
- (B) 藥商所提供之 5 篇文獻內，並無本案申請藥品與藥商所選擇之比較藥品直接或間接比較的臨床試驗結果以供參考。除此之外，針對此一問題，亦無仿單可供參考。(藥商目前仍在等待衛生署發給正式之藥品許可證)

四、療效評估結論

(1) 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 的評估結果

(A) 加拿大 CADTH

根據 CADTH 在網站上公布的資訊顯示，目前的評估過程進行到「CADTH 將評估結果送給藥商提供回覆意見」的部份，預計整個評估流程結束的時間為 2012 年 2 月中左右。

(B) 澳洲 PBAC

根據 PBAC 在網站上公布的資訊顯示，目前的評估過程業已完成，PBAC 委員會初步決定收載 linagliptin (基於最小成本的基礎，與 sitagliptin 相比)。但是，由於 TGA (Therapeutic Goods Administration) 尚未對於 linagliptin 相關適應症給予註冊許可，因此，PBAC 將延遲其最後建議的公告時間。PBAC 委員會表示，將會在 TGA 公布 linagliptin 註冊許可之後，宣布其同意收載 linagliptin 的決定。

(C) 英國 NICE

查無 linagliptin 相關評估報告。

(2) CDE Embase 文獻搜尋結果

經由系統性的方法，我們進行文獻搜尋的步驟。首先，鍵入關鍵字“linagliptin”，共獲得相關文獻 149 篇。經過增加一些關鍵字設定與文獻篩選步驟，最終共有 5 篇文獻被納入分析，其中包括 1 篇系統性文獻回顧的報告。

總結來說，4 篇隨機分派（或非隨機分派）臨床試驗的結果顯示，在臨床療效部份，3 個為期 24 週的試驗結果顯示：linagliptin 5 mg（一天一次）無論在合併療法（即 linagliptin 合併 metformin 或者合併 pioglitazone）抑或是三合療法（linagliptin 合併 metformin 與 sulphonylurea），都有效降低受試者的 HbA_{1c} 數值。在藥物安全性部份，並無特殊需要注意的地方。又，一份針對 43 位健康成人的研究報告顯示，linagliptin 無論在治療劑量（5 mg）或者 20 倍治療劑量（100 mg），都不會造成受試者心電圖 QT 間期延長的情形。

1 篇系統性文獻回顧的研究結果顯示：對於 65 歲以上患有第二型糖尿病的病人來說，DPP-4 inhibitors 顯著降低受試者的 HbA_{1c} 數值 0.7% (baseline HbA_{1c}=7.8%; p<0.001) ~ 1.2% (baseline HbA_{1c} = 8.3%; p<0.05)。惟個別藥物之間並未做相互比較。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	至民國 100 年 11 月 10 日止仍在評估中
澳洲 PBAC	民國 100 年 7 月公布將延後決議
英國 NICE	至民國 100 年 11 月 10 日止查無資料
蘇格蘭 SMC	至民國 100 年 11 月 10 日止仍在評估中
其他	PubMed 及 EMBASE 均查無資料

（一）加拿大

至民國 100 年 11 月 10 日止，仍在評估中。

（二）澳洲

澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）於民國 100 年 7 月的會議中，原本傾向在最低成本的基礎下收載 linagliptin，但因 TGA Delegate 仍未決定是否接受 linagliptin 的註冊，PBAC 最後作出暫時延後收載 linagliptin 決議的決定。

（三）英國

至民國 100 年 11 月 10 日止查無資料。

（四）其他

（1）蘇格蘭 SMC 評估報告搜尋結果[10]

英國蘇格蘭 SMC（Scottish Medicines Consortium）目前仍在進行評估中。

（2）CDE PubMed 及 EMBASE 文獻搜尋結果（搜尋日期為 2011 年 11 月 10 日）

以'linagliptin'及'cost'作為關鍵字以 PubMed 及 EMBASE 進行搜尋，結果並未找到對 linagliptin 所作的成本效益分析研究。

六、我國之適用性

(一) 核價參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 A10BH05，屬「A10BH：DPP-4 inhibitors」類，而同屬此類已納入健保給付的藥品共有三項，包括：sitagliptin (A10BH01)、vildagliptin (A10BH02)、saxagliptin (A10BH03) [19]，三種藥品與本品之適應症相近，但皆無與本品比較之 head-to-head 隨機臨床試驗，因此 CDE 建議以此三種藥品作為本品的參考品選擇，且無優先順序之分。三種藥品中以 sitagliptin 為較早納入健保給付的 DPP-4 抑制劑藥品（於民國 98 年 3 月納入），而 vildagliptin 及 saxagliptin 則分別於今年（民國 100 年）8 月及 3 月才納入健保給付。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

並未有研究顯示本品在某些病人群較符合成本效益。

(三) 疾病負擔

根據民國九十八年度全民健康保險醫療統計年報[20]，當年度曾因糖尿病 (ICD-9-CM 250) 而就診或住院的病人共有 1,433,621 人，其中男性及女性各佔一半。該年度所有糖尿病病人，在健保門住診部份的健保支出合計達 160 億元。

Chang 等人[21]根據我國 1999 年至 2004 年之健保資料檔進行我國糖尿病盛行率及發生率的長期趨勢分析，結果發現在經過年齡標準化之後，糖尿病的盛行率不論性別均呈現逐年增加的趨勢，尤其是在 <40 歲及 80 歲以上的族群中，而在年齡標準化發生率的長期趨勢方面，則是大致維持穩定，在女性族群還出現降低的趨勢，但在年紀 <40 歲的年輕族群中卻出現發生率快速增加的現象。

(四) 預算衝擊部份

廠商預估本品納入健保後將取代其他 DPP-4 抑制劑藥品之市場，而廠商認為本品依申請價計算之每日藥費與其他 DPP-4 抑制劑藥品相同，因此將不會造成預算衝擊。

CDE 認為廠商之推估合理，但由於在廠商申請期間，最常見的 DPP-4 抑制

劑藥品 sitagliptin 之健保給付價格由原來的每日 34 元調降為每日 31.8 元，若維持原申請價，將因此衍生些許額外的預算衝擊。

七、經濟評估結論

1. 目前僅有澳洲 PBAC 曾對本品進行評估，並傾向在最低成本的基礎下收載本品，但因 TGA 仍未公布 linagliptin 的註冊許可，PBAC 最後作出暫時延後收載 linagliptin 決議的決定。
2. 本品納入健保後將取代其他 DPP-4 抑制劑藥品之市場，因本品之申請價格與其他 DPP-4 抑制劑藥品相近，預期可能造成的預算衝擊應相當有限。

參考資料

1. 林肇堂等. 台大醫院住院醫師醫療手冊. 第三版 ed: 國立台灣大學醫學院; 2006.
2. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. 2011;34.
3. Helena W Rodbard PSJ, Jaime A Davidson et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: an Algorithm for Glycemic Control. Endocrine Practice 2009;15.
4. David M Nathan JBB, Mayer B. Davidson et al. Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy Diabetes Care 2008;31.
5. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 2011. (Accessed November 04, 2011, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
6. ATC/DDD Index. World Health Organization, 2011. (Accessed at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BH.)
7. 健保用藥品項查詢. 2011. (Accessed November 04, 2011, at http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831.)
8. Common Drug Review_Submission Status. 2011. (Accessed November 04, 2011, at http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_tracking_Trajenta.pdf.)
9. JULY 2011 PBAC MEETING OUTCOMES - Deferrals. 2011. (Accessed November 04, 2011, at [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C9C4EE2E052FB797CA2578F0000C266F/\\$File/July%202011%20PBAC%20Outcomes%20-%20Deferrals%20current%2021%20Sept%202011.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C9C4EE2E052FB797CA2578F0000C266F/$File/July%202011%20PBAC%20Outcomes%20-%20Deferrals%20current%2021%20Sept%202011.pdf).)
10. SMC Advice_Forthcoming Submissions_Linagliptin(Trajenta). 2011. (Accessed November 04, 2011, at http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/linagliptin_Trajenta.)
11. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. American Journal Geriatric Pharmacotherapy 2010;8:405-18.
12. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: A 24-week randomized study. Diabetic Medicine 2011;28:1352-61.
13. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of

initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:653-61.

14. Ring A, Port A, Graefe-Mody EU, Revollo I, Iovino M, Dugi KA. The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and suprathreshold doses. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;72:39-50.

15. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Dugi KA. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:542-50.

16. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of (beta)-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:258-67.

17. Taskinen M, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:65-74.

18. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27:1409-19.

19. ATC/DDD Index 2010. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2009. (Accessed November 19, 2010, at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.)

20. Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition: Linking chemical properties to clinical safety. *Current Medicinal Chemistry* 2011;18:4753-60.

21. Chang CH, Shau WY, Jiang YD, et al. Type 2 diabetes prevalence and incidence among adults in Taiwan during 1999-2004: a national health insurance data set study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27:636-43.

附錄

附錄一 EMBASE 文獻搜尋結果

	關鍵字設定	結果
# 1	'linagliptin'/exp OR linagliptin	149
# 2	'linagliptin'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [english]/lim	3
# 3	'linagliptin'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [2008-2012]/py	24

附錄二、4 篇納入分析的文獻相關內容的重點摘要

主要討論「臨床療效」的文獻				
(1)Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study.				
Patients	Intervention	Outcome	Results (controlled arm vs. placebo arm)	Quality SIGN 50
Men and women w type2 D aged ≥ 18 and ≤ 80 y, BMI ≤ 40 kg/m ² , HbA1 _c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.0\%$, despite receiving a total daily dose of ≥ 1500 mg M and the max tolerated dose of S. (100 centers in 11 countries including Taiwan)	L 5mg + M + S P + M + S	Change in HbA1 _c between baseline and 24 weeks	Randomized : L (n=793) vs. P (n=265) Discontinued : L (n=23) vs. P (n=21) – AEs <u>Week 24 placebo-corrected adjusted mean changed HbA1_c from baseline :</u> -0.62% (95%CI -0.73% to -0.50%; p<0.0001) <u>Symptomatic hypoglycaemia :</u> 16.7% vs. 10.3% <u>Severe hypoglycaemia :</u> 2.7% vs. 4.8% <u>No significant weight changes were noted.</u>	+

(2)Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.				
Patients	Intervention	Outcome	Results (controlled arm vs. placebo arm)	Quality SIGN 50
Men and women w type2 D (including drug-naïve pts) aged ≥ 18 and ≤ 80 y, BMI ≤ 40 kg/m ² , HbA1 _c $\geq 7.5\%$ and $\leq 11.0\%$, (43 sites across 7 countries including Japan)	L 5mg + PIO 30mg P + PIO 30mg	Change in HbA1 _c between baseline and 24 weeks	Randomized : L (n=259) vs. P (n=130) Discontinued : L (n=4) vs. P (n=6) – AEs <u>Week 24 adjusted mean changed HbA1_c :</u> -1.06% \pm 0.06 vs. -0.56% \pm 0.09 <u>The difference in the adjusted mean HbA1_c :</u> -0.51% (95%CI -0.71% to -0.30%; p<0.0001) <u>Hypoglycaemic events (all mild) :</u> 1.2% vs. 0% <u>The adjusted mean weight change :</u> 2.3kg vs. 1.2kg (with a 1.1kg difference, 95%CI 0.2-2.0; p=0.014)	++
(3)Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.				
Patients	Intervention	Outcome	Results (controlled arm vs. placebo arm)	Quality SIGN 50
Men and women w type2 D aged ≥ 18 and ≤ 80 y, BMI ≤ 40 kg/m ² ,	L 5mg + M P + M	Change in HbA1 _c between baseline and 24 weeks	Randomized : L (n=523) vs. P (n=177) Discontinued : L (n=9) vs. P (n=3) – AEs <u>At week 24, change of HbA1_c :</u>	+

HbA _{1c} ≥ 7.0% and ≤ 10.0%, receiving a total daily dose of ≥ 1500mg M (or max tolerated dose) (82 centers in 10 countries including India)			L arm -0.49% P arm +0.15% Treatment difference -0.64% (95% CI -0.78% to -0.50; p<0.0001) <u>Hypoglycaemia events</u> : 0.6% (3pts) vs. 2.8% (5pts) <u>Body weight change</u> : -0.4kg vs. -0.5kg	
主要討論「藥物安全性」的文獻				
(4)The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and suprathapeutic doses				
Population	Intervention	Outcome	Results (controlled arm vs. placebo arm)	Quality SIGN 50
44 healthy men and women	Subjects were exposed to single dose of each of the following 4 tx on 4 different study days: L 5mg L 100mg MOX 400mg P	Mean QT _c change from baseline	This was a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, four-period crossover study. 44 healthy subjects (59.1% male) with a mean age of 36.4 (22-48) years, mean weight of 72.2 (51-99) kg and mean BMI of 23.6 (19.0-28.9) kg/m ² . 43 subjects completed the study. <u>L was not associated with an increase in the baseline-adjusted mean QT_cI at any time point.</u>	+

D = diabetes; y = years; M = metformin; S = sulphonylurea; P = placebo; pts = patients; PIO = pioglitazone; MOX = moxifloxacin;