



耐釋糖膜衣錠(Nesina)

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	Nesina	成分	alogliptin
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	6.25mg, 12.5 mg 及 25mg /膜衣錠		
主管機關許可適應症	第二型糖尿病		
建議健保給付之適應症內容	第二型糖尿病		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日一次 一般劑量：25 mg 最大劑量：25 mg		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin 和 linagliptin 等經健保收載的 DPP-4 抑制劑可為核價參考品選項。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

相對療效實證資料包括數項 alogliptin 與安慰劑比較之隨機雙盲對照試驗，一項 alogliptin 與 glipizide 直接比較試驗，以及 alogliptin 與 sitagliptin 間接比較試驗結果。

1. Alogliptin 與安慰劑比較

以 alogliptin 作為輔助治療(add-on therapy)用藥，共有四項為期 26 週之加入 alogliptin 作為雙重藥物治療(dual therapy)隨機雙盲對照試驗，以及二項分別為 26 週與 52 週之加入 alogliptin 作為三種藥物合併治療(triple therapy)隨機雙盲對照試驗。結果顯示，相較於安慰



劑，加入 alogliptin 做為雙重藥物治療及三種藥物合併療法，可降低 HbA1c 值約 5.5 mmol/mol (約 0.5% HbA1c)。

2. Alogliptin 與 glipizide 比較：ENDURE 試驗

- 試驗收納以 metformin 穩定劑量治療但血糖仍控制不佳之第二型糖尿病成年病人，在 metformin 背景治療下，分派至 alogliptin 每日 25mg 組 (n=885)、alogliptin 每日 12.5mg 組 (n=880) 或 glipizide 每日 5mg 組 (以四週期間調升劑量至 20mg) (n=874)，治療 104 週。主要療效指標為治療 104 週時，相較於基礎值之 HbA1c 的變化。
- 試驗結果：治療 104 週時相較於基礎值 HbA1c 的變化，在 alogliptin 25mg、alogliptin 12.5mg 和 glipizide 組分別為 -0.72%、-0.68% 和 -0.59%。Alogliptin 25mg 和 glipizide 二組間之最小平方平均差 (LS mean difference) 為 -0.13%，alogliptin 12.5mg 及 glipizide 二組間之最小平方平均差為 -0.09%。結果顯示 alogliptin 25mg 及 12.5mg 組均不劣於 glipizide。
- 試驗期間各組的不良事件發生情形類似；僅低血糖事件例外，在 alogliptin 25mg 組為 1.4%，在 glipizide 組為 23%。

3. Alogliptin 與 sitagliptin 間接比較

包括以 metformin 作為背景治療之下，alogliptin 25mg 與 sitagliptin 100mg 分別與安慰劑比較の間接比較研究，以及以 sulfonylurea 作為背景治療之 alogliptin 25mg 與 sitagliptin 100mg 分別與安慰劑比較の間接比較研究。結果顯示 alogliptin 25 mg 的相對療效與安全性均不劣於 sitagliptin 100 mg。

4. 在安全性方面

- 在 2 個隨機雙盲對照試驗中，alogliptin 的耐受性良好，大部分不良事件報告為輕度或中度。受試者發生嚴重不良事件或不良事件導致停藥的比例很低。在 Bosi 等人 (2011) 所進行的 alogliptin 三種藥物合併治療試驗 (為期 52 週的隨機雙盲對照試驗) 中，相較於雙重藥物治療，有較高比例的低血糖事件發生 (4.5% 比上 1.5%)。
- 一項大型隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 EXAMINE，受試者被隨機分派至 alogliptin 合併標準療法組 (n=2,701) 或安慰劑合併標準療法組 (n=2,679)，在為期 18 個月試驗中對受試者的心血管安全性進行研究。主要複合療效指標為心血管事件的死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性的中風事件。結果顯示 alogliptin 組在主要複合療效指標的發生率為 11.3%，安慰劑組為 11.8%，相關的風險比 (HR) 為 0.96 (1-sided 95% CI: 1.16)，alogliptin 不劣於安慰劑。

四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境的成本效果研究可供參考。

六、 財務衝擊：依據廠商所提供之財務衝擊分析，本品用於治療第二型糖尿病，且無設定給付限制條件下，將約有 820~21,400 位病人使用本品，年度藥物費用可能介於 1059 萬元至 2.8 億元之間，由於本品可能取代部分現有治療藥品，節省部分現有治療費用，每年對健保造成的財務影響約在 188 萬元~490 萬元之間。查驗中心評估廠商的分析架構並未能充分說明計算基礎、加上其他比較藥品之藥價已調降，廠商原預估數字不確定性甚高。如



假設廠商預估的人數是可信的情形下，查驗中心嘗試修正調整其他參數，包括健保已給付之 DPP-4 抑制劑藥物價格，則未來五年本品藥費年度藥物費用可能介於 1059 萬元至 2.8 億元之間（如廠商假設），而對健保造成的財務影響約為 270 萬元至 712 萬元之間。但若考量廠商預估使用人數之方法並不能獲得充分支持的情況下，以上相關預估之決策參考性有限

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	參考品 4
商品名	耐釋糖膜衣錠 Nesina	Januvia	Galvus	Onglyza	Trajenta
主成分/ 含量	Alogliptin Benzoate/ 6.25mg, 12.5mg, 25mg	Sitagliptin/ 100mg	Vildagliptin/ 50mg	Saxagliptin/ 2.5mg, 5mg	Linagliptin/ 5mg
劑 / 包 裝	膜衣錠 28 粒/盒	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
WHO/A TC 碼	A10BH04	A10BH01	A10BH02	A10BH03	A10BH05
主管機 關許可 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	第二型糖尿 病
健保給 付條 件	擬訂中	第二型糖尿 病	第二型糖尿 病	第二型糖尿 病	第二型糖尿 病
健保給 付價	擬訂中	28 元	13.5	15.9 元 (2.5mg) 26.5 元(5mg)	27.3
仿單建 議劑 量與用 法	每日一次 最大劑量 25mg	每日一次，一 次一錠	每日一~兩 次，每日劑量 50mg~100mg	每日一次，每 次 2.5-5mg	每日一次，一 次一錠
療程	每天	每天	每天	每天	
每療程 花費	擬訂中	10220 元	4,927.5~9855 元	5,803.5~9,67 2.5 元	9964.5 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)	v			
近年來，最多病人使用 或使用量最多的藥品	v			
目前臨床治療指引建 議的首選				
其他考 因素，請說明：				

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	2015 年 1 月 15 日 基於缺乏其他相關活性對照品比較的臨床試驗，alogliptin 相較於其他成本較低的口服降血糖藥物，用於治療對於單一 metformin 或單一 sulfonylurea 類藥品治療血糖仍控制不佳之第 2 型糖尿病患的臨床相對效益不確定。因此 CDEC 委員會不建議收載 alogliptin。
NICE (英國)	NICE 於 2014 年 10 月 1 日公告對於 alogliptin 用於 Type 2 Diabetes Mellitus 的評估報告 (ESNM20: Type 2 diabetes: alogliptin)。 但報告中未提出相關的給付建議。
PBAC (澳洲)	2013 年 7 月 PBAC 同意 alogliptin 及 sitagliptin 分別與安慰劑比較的間接比較結果，即 alogliptin 25 mg 的相對療效與相對安全性不劣於 sitagliptin 100 mg，建議收載 alogliptin 與 metformin 作為雙重藥物合併口服治療選項，或 alogliptin 與一個 sulfonylurea 藥品作為雙重藥物合併口服治療選項。
SMC (蘇格蘭)	2014 年 1 月 SMC 基於 alogliptin 與 metformin 或 sulfonylurea 合併治療，相較於安慰劑組，HbA1c 有顯著降低，SMC 同意收載 alogliptin (Vipidia®) 用於 18 歲以上 2 型糖尿病成年病人，但只限制於雙重藥物治療(dual therapy)使用。合併療法使用於：

- 與 metformin 合併使用於：metformin 單獨使用並聯合飲食控制與運動皆無法適當控制血糖，且不適合再增加一個 sulfonylurea 藥品的病人。
 - 與 sulfonylurea 合併使用於：sulfonylurea 單獨使用並聯合飲食控制與運動皆無法適當控制血糖，且因禁忌症或無法耐受而不適合再增加 metformin 合併治療的病人。
- 而基於廠商沒有提供 alogliptin 單一藥物治療，或者與 metformin 及 sulfonylurea 之三種藥物合併治療(triple therapy)的研究結果，因此不建議收載 alogliptin (Vipidia®)用於用於上述治療方式。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2014 年 4 月併入 CADTH；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【耐釋糖膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組
報告完成日期：民國 104 年 4 月 30 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況 [1-7]

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

第一型糖尿病 (type 1 diabetes)

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

第二型糖尿病(type 2 diabetes)

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

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)

- 是指懷孕前沒有糖尿病病史，但懷孕階段卻出現高血糖現象。

其他特定類型糖尿病(other specific types)

- 包括許多其他原因所造成，例如：單基因糖尿病症候群(monogenic diabetes syndrome, 例如neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young, [MODY])，胰臟exocrine disease (例如cystic fibrosis)，以及因藥物或化學物質引發的糖尿病(例如HIV/AIDS治療藥物或器官移植後)等。

2015 年美國糖尿病學會在發表的臨床指引中，對於糖尿病的診斷標準建議如下：

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

針對慢性疾病糖尿病各國指引建議控制之標準

(一) 美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA)

美國糖尿病協會在 2015 年最新發表之糖尿病治療指引中，強調應以病人為中心的治療概念。而對於非懷孕之成年人，理想的糖化血色素檢驗值 (HbA1c) 應控制在 7% 以下，若病人的 HbA1c 數值大於 8%，臨床的醫療人員就應該積極的給予治療 (包括藥品劑量的調整或藥品的增加等)，而對於曾有嚴重低血糖病史、預期壽命較短的病人及有小血管或大血管併發症病史或高危險族群人，HbA1c 數值應控制在 8% 以下 (less-string HbA1c goals)。

(二) 英國 NICE

NICE 於 2008 年及 2011 年 8 月公佈所發表治療第 2 型糖尿病治療指引 (CG66 及 NICE clinical guideline 87) 中指出，經生活型態的改變 (包括飲食及運動) 的第 2 型糖尿病病人，其 HbA1c 仍大於等於 6.5% 時 (依病人狀況個別制定)，則需考慮藥品的治療。

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

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

(三) 歐洲糖尿病研究學會 (European Association for the Study of Diabetes, EASD^c)
及美國糖尿病協會 (ADA)

ADA/EASD 在 2012 年提出第二型糖尿病血糖控制的共同聲明：(1)強調以病人為中心的方式 (A Patient-Centered Approach)，著重個別化的治療 (individualization of treatment)；(2)對大多數的糖尿病病人，控制 HbA1c < 7%，空腹血糖值 < 130 mg/dl，餐後血糖值 < 180 mg/dl；(3)對於年輕、糖尿病罹病時間短或沒有心血管疾病的族群，若沒有低血糖或其他副作用，則嚴格控制 HbA1c 為 6.0%至 6.5%；(4)對於有嚴重低血糖病史、高齡、嚴重併發症、積極控制仍血糖控制不佳者 (使用多重降血糖藥品及胰島素) 或罹患多重慢性疾病族群，則控制 HbA1c 為 7.5%至 8.0%。

(四) 加拿大糖尿病學會(Canadian Diabetes Association)

加拿大糖尿病學會於 2008 年建議，第二型糖尿病人若在初診斷的 2 至 3 個月內僅採用改變生活型態來控制血糖，而無法達到治療目標時，即應開始採用降血糖藥品治療。若呈現血糖顯著過高 (HbA1c ≥ 9.0%)，則降血糖藥品應和生活型態調整同時開始，對有症狀的病人並應考慮結合兩種藥品或以胰島素開始治療。假如一開始使用單一降血糖藥品卻未達到血糖控制目標，則應該加入不同類別的降血糖藥品。考慮不同藥品特性以加入治療的時間差應維持在最小，為能在 6 到 12 個月內達到 HbA1c 的目標值，應該適時的調整或增加降血糖藥品。

糖尿病治療用藥

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

英國NICE於2008年所發表治療第2型糖尿病治療指引(CG66)中指出，在藥品治療部份，metformin為常用的第一線口服藥品。而對於血糖仍無法控制理想的病人，sulfonylurea為第二線的藥品治療選擇；而當使用合併療法時，則以合併metformin及sulfonylurea為優先考慮。我國糖尿病學會於2010年針對第二型糖尿病藥品治療的建議，控制的目標為HbA1c小於6.5% (依病人狀況個別制定)，對於HbA1c小於9%時 (輕微至中等的高血糖) 可使用1種或2種口服抗糖尿病藥品治療，若HbA1c大於等於9%時，即開始合併藥品使用，並且在未達到治療目標時，應積極早期使用胰島素注射治療。

表三、主要糖尿病治療用藥整理表

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

^c The European Association for the Study of Diabetes (EASD)

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

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

二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [8-10]

以「alogliptin」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，共查獲本案藥品 6.25mg、12.5mg 及 25mg 三品項。[8]

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

alogliptin 為 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors 抑制劑，ATC code 為 A10BH04，相同類別之藥品成分 (A10BH alimentary tract and metabolism/ drugs used in diabetes/ blood glucose lowering drugs, excl. insulins/ dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors) 另有 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin、linagliptin 及 gemigliptin 等藥品成分，除 gemigliptin 外，均於我國上市並核准用於糖尿病之治療，且獲得健保給付。[8-10]

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)	2015 年 1 月 15 日公告。
NICE (英國)	2014 年 10 月 1 日公告。
PBAC (澳洲)	2013 年 7 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 2014 年 1 月公告。
	Cochrane/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [11]

CADTH 於 2015 年 1 月 15 日公告對於 alogliptin (Nesina® – Takeda Canada Inc.) 用於 Type 2 Diabetes Mellitus 的評估報告[11]。

CADTH 對於 alogliptin (Nesina®)用於第二型糖尿病的評估基於以下四個隨機雙盲對照試驗(study 007、008、305、302)，由於在主要的試驗 305 中有數項限制及缺乏與其他相關活性對照品比較的臨床試驗，CDEC 委員會認為 alogliptin (ALO)相較於其他成本較低的口服降血糖藥品，用於治療對於單獨 metformin (MET)或單一 sulfonylurea (SU)治療但血糖仍控制不佳之 2 型糖尿病患的臨床相對效益不確定。因此加拿大 CDEC 委員會不建議收載 alogliptin。

四個隨機雙盲對照試驗(study 007、008、305、302)之試驗設計與試驗結果摘錄於下表：

試驗	試驗設計	試驗期程	收納病人總數	試驗組治療
				對照組治療
Study 007	RCT	26-week	N=500	alogliptin 12.5 mg once daily, alogliptin 25 mg once daily
				placebo all provided in combination with an SU
Study 008	RCT	26-week	N=500	alogliptin 12.5 mg once daily, alogliptin 25 mg once daily
				placebo all provided in combination with MET
Study 305	RCT	104-week	N=2,639	alogliptin 12.5 mg once daily, alogliptin 25 mg once daily
				glipizide (up to 20 mg per day) (SU) all provided in combination with MET
Study 302	RCT	26-week	N=784	alogliptin 12.5 mg twice daily plus MET 500 mg twice daily
				alogliptin 12.5 mg twice daily/ MET 1,000 mg twice daily
				alogliptin 12.5 mg twice daily
				alogliptin 25 mg once daily
				MET 500 mg twice daily
				MET 1,000 mg twice daily
				placebo

MET: metformin; SU: sulfonylurea

試驗	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	不良事件及發生率
		change from baseline in A1C	<ol style="list-style-type: none"> 1. proportion of A1C less than 7.0% 2. changes from baseline in body weight
Sulfonylurea Combination Therapy (Study 007)	<u>change from baseline in A1C at 26 weeks</u> ALO 12.5 mg + SU versus placebo + SU: -0.4% (95% CI, -0.6 to	<u>proportion of A1C less than 7.0% at 26 weeks</u> ALO 25 mg: 34.8% ALO 12.5 mg: 29.6% placebo group: 18.2%	<u>proportion of patients who was experienced at least one serious adverse event</u> ALO 12.5 mg + SU (5.4%), ALO 25 mg + SU (5.6%), placebo + SU (2.0%).

	<p>-0.2%)</p> <p>ALO 25 mg + SU versus placebo + SU: -0.5% (95% CI, -0.7 to -0.3%)</p>	<p><u>changes in body weight at 26 weeks</u></p> <p>ALO 12.5 mg + SU versus placebo + SU: 0.8 kg (95% CI, 0.14 to 1.46)</p> <p>ALO 25 mg + SU versus placebo + SU: 0.9 kg (95% CI, 0.21 to 1.54)</p>	<p><u>proportion of patients who experienced at least one adverse event</u></p> <p>ALO 12.5 mg + SU (63.4%), ALO 25 mg + SU (63.1%), placebo + SU (53.5%)</p> <p><u>proportion of patients who withdrew of adverse events</u></p> <p>ALO 12.5 mg + SU (2.5%), ALO 25 mg + SU (2.0%), placebo + SU (2.0%)</p> <p><u>proportion of patients who experienced at least one hypoglycemic event</u></p> <p>ALO 12.5 mg + SU (15.8%), ALO 25 mg + SU (9.6%), placebo + SU (11.1%)</p>
<p>Metformin Combination Therapy (Studies 008)</p>	<p><u>Change from baseline in A1C at 26 weeks</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET versus placebo + MET: -0.4% (95% CI, -0.6% to -0.2%)</p> <p>ALO 25 mg + MET versus placebo + MET: -0.5% (95% CI, -0.7% to -0.3%)</p>	<p><u>proportion of A1C less than 7.0% at 26 weeks</u></p> <p>ALO 12.5 mg group (51.6%) ALO 25 mg group (44.4%) placebo group (18.3%).</p> <p><u>changes in body weight at 26 weeks</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET versus placebo + MET: 0.0 kg (95% CI, -0.7 to 0.7 kg)</p> <p>ALO 25 mg + MET versus placebo + MET: -0.3 kg (95% CI, -0.9 to 0.4 kg)</p>	<p><u>proportion of patients who was experienced at least one serious adverse event</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET (3.9%), ALO 25 mg + MET (2.8%), placebo + MET (3.8%).</p> <p><u>proportion of patients who experienced at least one adverse event</u></p> <p>ALO 12.5 mg (62.9%), ALO 25 mg (57.0%), placebo (66.3%)</p> <p><u>proportion of patients who withdrew of adverse events</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET (3.3%), ALO 25 mg + MET (1.9%), placebo + MET (1.0%)</p> <p><u>proportion of patients who experienced at least one hypoglycemic event</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET (0.9%), ALO 25 mg + MET (0%), placebo + MET (2.9%)</p>

<p>Metformin Combination Therapy (Studies 305)</p>	<p><u>change from baseline in A1C at 52 weeks and 104 weeks</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET versus glipizide + MET: -0.09% (1-sided 98.75% CI, 0.03%) at 52 weeks -0.09% (1-sided 98.75% CI, 0.04%) at 104 weeks</p> <p>ALO 25 mg + MET versus glipizide + MET: -0.03% (1-sided 98.75% CI, 0.06%) at 52 weeks -0.13% (1-sided 98.75% CI, 0.01%) at 104 weeks</p>	<p>Similar proportions of patients in the ALO 12.5 mg, ALO 25 mg, and glipizide groups had A1C less than 7.0% (56.4%, 59.2% and 56.1% respectively) at 52 weeks and 104 weeks (45.6%, 48.5%, and 42.8% respectively)</p> <p>adjusted mean differences in body weight between ALO 12.5 mg and ALO 25 mg versus glipizide were statistically significant (LSMD: -1.51 kg [95% CI, -1.79 to -1.23] and -1.58 kg [95% CI, -1.86 to -1.30 kg] respectively)</p>	<p><u>proportion of patients who was experienced at least one serious adverse event</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET (9.9%), ALO 25 mg + MET (11%), and glipizide + MET (9.3%)</p> <p><u>proportion of patients who experienced at least one adverse event</u></p> <p>ALO 12.5 mg (78.9%), ALO 25 mg (79.8%), glipizide (77.8%)</p> <p><u>proportion of patients who withdrew of adverse events</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET (6.8%), ALO 25 mg + MET (8.4%), glipizide + MET (9.4%)</p> <p><u>proportion of patients who experienced at least one hypoglycemic event</u></p> <p>ALO 12.5 mg + MET (2.5%), ALO 25 mg + MET (1.4%), glipizide + MET (23.2%)</p>
<p>Metformin Combination Therapy (Studies 302)</p>	<p><u>Change from baseline in A1C at 26 weeks</u></p> <p>both ALO 12.5 mg/MET 500 mg twice daily and ALO 12.5 mg/MET 1,000 mg twice daily were associated with statistically significantly greater reductions from baseline in A1C at 26 weeks versus the respective doses of MET monotherapy (LSMD: 0.6% [97.5% CI, 0.9 to 0.3] and 0.4% [97.5% CI, 0.7 to 0.2%] respectively)</p>	<p style="text-align: center;">/</p>	<p><u>proportion of patients who was experienced at least one serious adverse event</u></p> <p>ALO 12.5 mg/MET 500 mg twice daily (1.9%), ALO 12.5 mg/MET 1,000 mg twice daily (1.8%), MET 500 twice daily (1.8%), MET 1,000 mg twice daily (1.8%), and placebo (2.8%)</p> <p><u>proportion of patients who experienced at least one adverse event</u></p> <p>ALO 12.5 mg/MET 500 mg twice daily (63.2%), ALO 12.5 mg/MET 1,000 mg twice daily (64.0%), MET 1,000 mg twice daily (62.2%), MET 500 mg twice daily (68.8%), and placebo (71.7%)</p> <p><u>proportion of patients who withdrew of adverse events</u></p> <p>ALO 12.5 mg /MET 500 mg twice daily (4.7%), ALO 12.5 mg/MET</p>

			<p>1,000 mg twice daily (9.6%), MET 1,000 mg twice daily (1.8%), MET 500 mg twice daily (2.8%), and placebo (4.7%)</p> <p><u>proportion of patients who experienced at least one hypoglycemic event</u></p> <p>ALO 12.5 mg/MET 500 mg twice daily (1.9%), ALO 12.5 mg/MET 1,000 mg twice daily (5.3%), MET 1,000 mg twice daily (6.3%), MET 500 mg twice daily (1.8%), and placebo (1.8%)</p>
--	--	--	---

加拿大藥品專家委員會（CDEC）對相關試驗的考量如下：

1. 四個試驗中，唯一的活性比較品(glipizide)未加拿大上市，glipizide 的平均劑量(5.2 mg)也遠低於最大建議劑量(每日 20mg)；
2. 製造商的藥物經濟學分析偏重於比較 alogliptin 與其他 DPP-4 抑制劑；但在 CADTH 於 2013 年所公告之第 2 型糖尿病的二線與三線治療建議[*Optimal Use Recommendations for Second- and Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes*]中，sulfonylurea(SU)類藥品是當 metformin(MET)單藥治療控制不佳時之優先選擇。
3. 在 CADTH 於 2013 年所公告之第二型糖尿病的二線與三線治療建議中，對於無法使用 insulin 的病患，DPP-4 抑制劑可添加至 metformin 和 sulfonylurea 類藥品的合併治療，作為三線治療選擇。但 alogliptin 在加拿大未獲得與 metformin 和 sulfonylurea 類藥品併用之許可適應症。
4. 研究設計及療效指標不是在評估 alogliptin 對微血管或大血管的影響，A1C 和血管間的療效結果關係是不確定的。

基於上述限制及缺乏其他相關活性對照品的臨床試驗，alogliptin 相較於其他成本較低的口服降血糖藥品，用於治療對於單一 metformin 或單一 sulfonylurea 類藥品治療血糖仍控制不佳之 2 型糖尿病患的臨床相對效益不確定。因此 CDEC 委員會不建議收載 alogliptin。

(二)NICE（英國）[12]

NICE 公告於 2009 之第 2 型糖尿病管理的臨床指引，在 DPP-4 抑制劑僅包含 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin 及 linagliptin，尚未涵括 alogliptin。NICE

於 2013 年 5 月 21 日公告對於 alogliptin 用於 Type 2 Diabetes Mellitus 的評估報告 (ESNM20: Type 2 diabetes: alogliptin)，並於 2014 年 10 月 1 日補充更新[12]。

NICE 在這份報告中表示：

在療效方面：作為添加的輔助治療(add-on therapy)用藥，相較於安慰劑，加入 alogliptin (DPP-4 抑制劑)做為雙重藥物治療(dual therapy)及三種藥物合併治療(triple therapy)，可降低 HbA1c 值約 5.5 mmol/mol (0.5%)。(4 個為時 26 週的雙重藥物治療(dual therapy)隨機雙盲對照試驗，2 項分別為時 26 週及 52 週的三種藥物合併治療(triple therapy)隨機雙盲對照試驗) 雖然目前尚無已發表之有關 alogliptin 加入 metformin 及一個 sulfonylurea 藥物，或 alogliptin 相較於其他 DPP-4 抑制劑或 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetics 藥物的隨機雙盲對照試驗。2013 年 10 月，一項大型隨機對照臨床試驗(EXAMINE)顯示，添加 alogliptin 至其他降血糖藥物治療方案，對於近期有急性心血管症狀的第 2 型糖尿病病人，在超過 18 個月的平均治療期，並不會降低其心血管事件的風險。

在安全性方面：目前雖尚無有關 alogliptin 的嚴重安全性疑慮，但至今也還沒有有關於 alogliptin 用於第 2 型糖尿病的長期安全數據及 alogliptin 對第 2 型糖尿病長期併發症之影響的數據。在 2 個隨機雙盲對照試驗中，alogliptin 的耐受性良好，大部分不良事件報告為輕度或中度。受試者發生嚴重不良事件或不良事件導致停藥的比例很低。在 Bosi 等人(2011)所進行的 alogliptin 三種藥物合併治療(triple therapy)試驗(為時 52 週的隨機雙盲對照試驗)中，相較於雙重藥物治療(dual therapy)療法，有較高比例的低血糖報告(4.5% [18/404] vs. 1.5% [6/399])；alogliptin 的三種藥物合併治療較雙重藥物療法，也有較高比例的皮膚與皮下組織異常事件(5.2% [21/404] with triple therapy compared with 2.3% [9/399] with dual therapy)，但未報告是否具統計學顯著。

相關證據主要基於 2 個隨機雙盲對照試驗：alogliptin 加入既有的 metformin 單一療法 26 週（作為雙重藥物治療, Nauck 等人 2009）或與 metformin 及 pioglitazone 合併使用 52 週（三種藥物合併治療; Bosi 等人 2011）。其他還有四個已發表之安慰劑對照，研究 alogliptin 添加入其他降血糖藥物治療 26 週，作為雙重藥物治療(dual therapy)或三種藥物合併治療(triple therapy)治療的隨機對照試驗。6 個隨機雙盲對照試驗中，使用 alogliptin 12.5 mg 或 25 mg 每日一次作為添加治療。相關療效結果整理如下表^d：

Nauck 等人於 2009 年報告之 alogliptin 加入既有 metformin 作為雙重藥物治

^d在 NICE 本份評估報告中，已將這些試驗所報告的 HbA1c 百分比轉換為 mmol/mol，亦將原本的 DCCT(Diabetes Control and Complications Trial)單位轉換為較新的 IFCC 單位(International Federation of Clinical Chemistry)：IFCC HbA1c (mmol/mol)=[DCCT HbA1c (%)–2.15]×10.929。意味著，HbA1c 4%至 10%，DCCT HbA1c 1%的下降約等於 IFCC HbA1c 11 mmol/mol 的下降。

療(dual therapy)的 26 週試驗結果如下表：

	Met+Placebo	Met+Alo12.5	Met+Alo25	Analysis
Efficacy ^c	n=104	n=213	n=210	
Primary outcome: LS mean change in HbA1c from baseline to week 26 (SE)	-0.1% (0.1)Points [1.1 mmol/mol] from baseline of 8.0% [64 mmol/mol]	-0.6% (0.1)points [6.6 mmol/mol] from baseline of 7.9% [63 mmol/mol]	-0.6% (0.1)points [6.6 mmol/mol] from baseline of 7.9% [63 mmol/mol]	Statistically significantly greater reduction with Alo12.5 versus placebo and Alo25 versus placebo (both p<0.001) Difference: 0.5% [5.5 mmol/mol] for both
Selected secondary outcomes				
LS mean change in FPG from baseline to week 26 (SE)	0.0 mmol/l (0.2) from baseline of 10.0 mmol/l	-1.0 mmol/l (0.1) from baseline of 9.3 mmol/l	-1.0 mmol/l (0.1) from baseline of 9.5 mmol/l	Statistically significantly greater reduction with Alo12.5 versus placebo and Alo25 versus placebo (both p<0.001)
Patients achieving HbA1c ≤7.0% [53 mmol/mol] at week 26	18% (19/104)	52% (110/213)	44% (92/207)	Alo12.5 versus placebo p<0.001 Alo25 versus placebo p<0.001
Patients achieving HbA1c ≤6.5% [48 mmol/mol] at week 26	4% (4/104)	20% (42/213)	17% (36/207)	Alo12.5 versus placebo p=0.037 Alo25 versus placebo p=0.013
LS mean difference in body weight versus placebo at week 26 (95% CI)		0.0kg (-0.7 to 0.7)	-0.3kg (-0.9 to 0.4)	NS, both alogliptin groups versus placebo
Patients needing hyperglycaemic rescue ^b over 26-week period	24% (25/104)	9% (19/213)	8% (17/207)	Alo12.5 versus placebo p=0.004 Alo25 versus placebo p=0.003
Safety ^c	n=104	n=213	n=210	
Patients reporting at least 1 adverse event	66% (69/104)	63% (134/213)	57% (118/210)	No statistical testing reported
Patients reporting	4% (4/104)	3% (6/213)	4% (8/210)	No statistical testing

^c Modified ITT population

at least 1 serious adverse event				reported
Patients reporting adverse events leading to discontinuation	1% (1/104)	3% (7/213)	2% (4/210)	No statistical testing reported
Patients experiencing Any hypoglycaemia	3% (3/104)	1% (2/104)	0	No statistical testing Reported

Bosi 等人於 2011 年報告之 alogliptin 加入既有 metformin 及 pioglitazone 療法作為三種藥物合併治療(triple therapy)的 52 週試驗結果如下表：

	Met+ Pio30+ Alo25	Met+ Pio45	Analysis
Randomised	n=404	n=399	
Efficacy ^f	n=303	n=306	
Co-primary outcome: LS mean change in HbA1c from baseline to week 26 (SE)	-0.89% points [-9.7 mmol/mol] from baseline of 8.3% [67 mmol/mol] (not reported)	-0.42% points [-4.6 mmol/mol] from baseline of 8.1% [65 mmol/mol] (not reported)	Statistically significantly greater decrease from baseline seen with Met+Pio30+Alo25 versus Met+Pio45, p<0.001 LS mean difference -0.47% (97.5% CI -∞ to -0.35%), non-inferior
Co-primary outcome: LS mean change in HbA1c from baseline to week 52 (SE)	-0.70% [-7.7 mmol/mol] (not reported)	-0.29% [-3.2 mmol/mol] (not reported)	Statistically significantly greater decrease from baseline seen with Met+Pio30+Alo25 versus Met+Pio45, p<0.001 LS mean difference -0.42% (97.5% CI -∞ to -0.28%), non-inferior and superior
Selected secondary outcomes:			
LS mean change in FPG from baseline to week 52 (SE)	-0.8 mmol/l from baseline of 9.0 mmol/l (not reported) n=399	-0.2 mmol/l from baseline of 9.0 mmol/l (not reported) n=396	Statistically significantly greater decrease from baseline seen with Met+Pio30+Alo25 versus Met+Pio45, p<0.001
Patients achieving HbA1c levels ≤7.0% [53 mmol/mol] at week 52	33.2% (patient numbers not reported)	21.3% (patient numbers not reported)	p<0.001
Patients achieving	8.7%	4.3%	p<0.001

^f Per-protocol population

HbA _{1c} levels ≤6.5% [48 mmol/mol] at week 52	(patient numbers not reported)	(patient numbers not reported)	
LS mean change in weight from baseline to week 52 (SE)	1.10 kg (0.194) n=395	1.60 kg (0.194) n=394	NS, LS mean difference -0.50 kg (95% CI -0.13 to 0.04), p=0.071
Patients needing hyperglycaemic rescue [§] over 52-week period	10.9% (44/404)	21.8% (87/399)	p<0.001
Safety [§]	n=404	n=399	
Patients reporting at least 1 adverse event	71.5% (289/404)	68.9% (275/399)	No statistical testing reported
Patients reporting at least 1 serious adverse event	5.0% (20/404)	5.0% (20/399)	No statistical testing reported
Patients reporting adverse events leading to discontinuation	3.0% (12/404)	4.0% (16/399)	No statistical testing reported
Patients experiencing any hypoglycaemia	4.5% (18/404)	1.5% (6/399)	No statistical testing reported

四個隨機雙盲對照試驗中，使用alogliptin 12.5 mg或25 mg每日一次作為添加的輔助治療試驗結果如下表：

Study	Least square mean change in HbA _{1c} baseline to week 26: placebo	Least square mean change in HbA _{1c} baseline to week 26: alogliptin	Absolute difference in least square mean change in HbA _{1c} between placebo and alogliptin
Pratley et al. (2009a) (add on to pioglitazone)	-0.19% [-2.1 mmol/mol]	12.5 mg: -0.66% [-7.2 mmol/mol] 25 mg: -0.80% [-8.7 mmol/mol]	Difference: 0.47% [5.1 mmol/mol] Difference: 0.61% [6.7 mmol/mol] p<0.001 for both versus placebo
Pratley et al. (2009b) (add on to sulfonylurea)	+0.01% [+0.1 mmol/mol]	12.5 mg: -0.38% [-4.2 mmol/mol] 25 mg: -0.52% [-5.7 mmol/mol]	Difference: 0.39% [4.3 mmol/mol] Difference: 0.53% [5.8 mmol/mol] p<0.001 for both versus placebo
Rosenstock et al. (2009) (add on to insulin)	-0.13% [-1.4 mmol/mol]	12.5 mg: -0.63% [-6.9 mmol/mol] 25 mg: -0.71% [-7.8 mmol/mol]	Difference: 0.50% [5.5 mmol/mol] Difference: 0.58% [6.3 mmol/mol]

[§] Modified ITT population

			p<0.001 for both versus placebo
DeFronzo et al. (2012) (add on to metformin and pioglitazone)	-0.9% [-9.8 mmol/mol]	12.5 mg: -1.4% [15.3 mmol/mol] 25 mg: -1.4% [15.3 mmol/mol]	Difference: 0.5% [5.5 mmol/mol] Difference: 0.5% [5.5 mmol/mol] p<0.001 for both versus placebo

(三)PBAC (澳洲) [13]

PBAC 於 2013 年 7 月公告對於 alogliptin (tablets, 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg Nesina®)用於 Type 2 Diabetes Mellitus 的評估報告[13]。

在此評估報告中，申請商提出的資料中沒有直接比較的試驗，基於 alogliptin 及 sitagliptin 分別與安慰劑比較の間接比較，建議以 sitagliptin 作為主要比較品。

在以 metformin 作為背景治療之 alogliptin 與 sitagliptin の間接比較，申請商提出：

- 在 metformin 每日 1,500 mg(含)以上的背景劑量下，每日 alogliptin 25mg 用於總人數 405 位受試者，相較於 302 位安慰劑組病人之三個隨機安慰劑對照試驗 (MET-008, CCT-006, 308)，間接比較與：
- 在 metformin 標準劑量下，每日 sitagliptin 100mg 用於總人數 654 位受試者，相較於 423 位安慰劑組病人之三個隨機安慰劑對照試驗(Charbonnel et al., 2006; Scott et al., 2008; Raz et al., 2008)

在以一個 sulfonylurea 作為背景治療之 alogliptin 與 sitagliptin の間接比較，申請商提出：

- 在 sulfonylurea 的背景治療下，每日 alogliptin 25mg 用於總人數 604 位受試者，相較於 103 位安慰劑組病人之二個隨機安慰劑對照試驗(SULF-007, CCT-005)，間接比較與：
- 在 sulfonylurea 的背景治療下，每日 sitagliptin 100mg 用於 222 位受試者，相較於 219 位安慰劑組病人之一個隨機安慰劑對照試驗(Hermansen et al., 2007)

試驗比較結果：

- 對於alogliptin與sitagliptin在metformin作為背景治療的比較下，間接比較的統合分析結果顯示alogliptin 與sitagliptin分別與安慰劑比較，在降低HbA1c相較於基礎值之最小平方平均差^h相近(-0.68 vs. -0.65 respectively)。
- 對於alogliptin與sitagliptin在a sulfonylurea作為背景治療的比較下，間接比較的統合分析結果顯示alogliptin與sitagliptin分別與安慰劑比較，在降低HbA1c相較於基礎值之最小平方平均差也相近(-0.77 vs. - 0.57 respectively)。
- 在相對危害方面，alogliptin 與 sitagliptin 在藥物相關副作用的比率未達到統計顯著。整體而言，活性藥品治療組與安慰劑試驗對照組的不良事件類似，包括嚴重不良事件，胃腸道副作用，腹痛，腹瀉，噁心和嘔吐。
- 少數受試病人報告有低血糖事件。在 sulfonylurea 的試驗中，alogliptin 相較於 sitagliptin 有較高的嚴重不良事件發生率[OR: 3.5 (0.5, 22.00)](彙總 SULF-007, CCT-005 及 Hermansen et al 2007 試驗之統合分析)，但此差異未達統計顯著。

PBAC 指出，相較於核准適應症的適用族群，臨床試驗的病患群體年紀較輕(平均約 50 歲)，糖尿病的病程較短(約 4.9~10.4 年)，並且身體質量指數較低(平均 BMI 25.5 – 32.4 kg/m²)。此外，metformin 及 sulfonylureas 的背景劑量在臨床實務中的可比性也還不是很清楚。PBAC 也指出，有一些比較 alogliptin 與 sulfonylureas 的試驗正在進行中。

但 PBAC 仍基於此間接比較結果，即 alogliptin 25 mg 的相對療效與相對安全性不劣於 sitagliptin 100 mg，建議收載 alogliptin 與 metformin 作為雙重藥物合併口服治療選項，或 alogliptin 與一種 sulfonylurea 作為雙重藥物合併口服治療選項。

申請商提議 sitagliptin 為主要比較品。PBAC 認為對於併用 metformin 和一種 sulfonylurea 有禁忌或無法耐受的病患群體，此為合適的比較品；而對於併用 metformin 或一種 sulfonylurea 沒有禁忌或不會無法耐受的病患群體，PBAC 同意 sulfonylureas 可作為替代的比較品。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

^h Least squares mean difference

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

SMC 於 2014 年 1 月公告對於 alogliptin(tablets, 6.25 mg、12.5 mg、25 mg Vipidia®)用於 Type 2 Diabetes Mellitus 的評估報告(SMC No. 937/14)[14]。

在此評估報告中，SMC 基於 alogliptin 與 metformin 或 sulfonylurea 雙重藥物合併治療(dual therapy)，相較於安慰劑組，HbA1c 有顯著降低，SMC 同意收載 alogliptin (Vipidia®)用於 18 歲以上 2 型糖尿病成年病人，但只限制於雙重藥物治療(dual therapy)使用。合併療法使用於：

- 與 metformin 合併使用於：metformin 單獨使用並聯合飲食控制與運動皆無法適當控制血糖，且不適合再增加一個 sulfonylurea 藥品的病人。
- 與 sulfonylurea 合併使用於：sulfonylurea 單獨使用並聯合飲食控制與運動皆無法適當控制血糖，且因禁忌症或無法耐受而不適合再增加 metformin 合併治療的病人。

而基於廠商沒有提供 alogliptin 單一藥物治療，或者與 metformin 及 sulfonylurea 之三種藥物合併治療(triple therapy)的研究結果，因此不建議收載 alogliptin (Vipidia®)用於上述治療方式。

alogliptin 作為雙重藥物治療，與 metformin 或 sulfonylurea 合併治療的評估依據為三個隨機、雙盲的第三期試驗。其中兩個安慰劑對照的試驗[15,16]提供 alogliptin 使用超過 26 週的證據，此二試驗納入使用穩定劑量的 metformin (每日 $\geq 1,500\text{mg}$) 或 sulfonylurea，但血糖控制仍然不佳(HbA1c 7.0%至 10.0%)的第 2 型糖尿病成年病人。此兩試驗的主要療效指標和次要療效指標及其研究結果列於下表：

Efficacy outcome results of placebo-controlled studies analysed in the FAS using LOCF

	Dual therapy with metformin		Dual therapy with sulfonylurea	
	Alogliptin 25mg	Placebo	Alogliptin 25mg	Placebo
Primary outcome				
LS mean change in HbA1c from baseline to week 26	-0.6% p<0.001	-0.1%	-0.53% p<0.001	0.01%
Secondary endpoints				
Proportion of patients achieving HbA1c $\leq 7.0\%$	44% p<0.001	18%	35% p<0.002	18%
Change in body weight from baseline to week 26	placebo-adjusted LS mean = -0.3kg (95% CI: -0.9 to 0.4)		0.68kg p=0.01	-0.20kg

CI=confidence interval, LS=least squares, FAS=full analysis set, LOCF=last observation carried forward

在與安慰劑對照之alogliptin與sulfonylurea類藥品的併用治療研究中，alogliptin組有稍高於安慰劑組之至少一例不良事件的比例（約63%與54%）。與治療相關的不良事件在alogliptin 25mg組為18%，在alogliptin 12.5mg組為15%，安慰劑組為10%。低血糖事件的發生比例：alogliptin 25mg組為9.6% (19/198)，alogliptin 12.5mg組為16% (32/203)，安慰劑組為11% (11/99)。只有三例低血糖嚴重到需臨床處置：一例在安慰劑組，兩例在alogliptin 12.5mg組。

申請商另檢附一個多國的隨機雙盲對照試驗(ENDURE試驗)[17]，ENDURE試驗收納以metformin穩定劑量治療但血糖仍控制不佳之第二型糖尿病病人(18~80歲成人，BMI 23~45kg/m²，若為亞洲人則介於20~35kg/m²)，在metformin背景治療下，依基礎HbA_{1c}值及metformin劑量調整的需要性，分層分配至alogliptin每日25mg組(n=885)、alogliptin每日12.5mg組(n=880)或glipizide每日5mg組(以四週期間調升劑量至20mg)(n=874)，治療104週。Glipizide組若發生低血糖可降低劑量。治療20週後，觀察HbA_{1c}結果決定是否啟動高血糖救援治療。

主要療效指標是治療104週時，相較於基礎值之HbA_{1c}變化。試驗結果：alogliptin 25mg組 (n=382)之HbA_{1c}變化為-0.72%，alogliptin 12.5mg組(n=371)為-0.68%，glipizide group (n=336)組為-0.59%； glipizide之平均每日劑量為5.2mg。alogliptin 25mg及glipizide二組間之最小平方平均差(the least squares mean difference)為-0.13% (one-sided 98.75% CI: infinity to -0.006)，而在alogliptin 12.5mg及glipizide二組間之最小平方平均差為-0.09% (one-sided 98.75% CI: infinity to 0.035)；alogliptin每日25mg及12.5mg均不劣於glipizide。Alogliptin每日25mg統計顯著優於glipizide，但alogliptin每日12.5mg則未優於glipizide。

次要療效指標為受試者HbA_{1c} ≤7.0%的比例。試驗結果：alogliptin每日25mg組為48% (420/878)，glipizide組為43% (366/870)(p=0.004)。

在相對安全性方面：

ENDURE研究中，治療出現不良事件的報告在每個治療組為類似（78%至80%），因不良事件導致試驗中止的比例在alogliptin 25mg組為8.4%(74/878)，在glipizide組為9.4% (82/870)。試驗組間的不良事件發生情形亦為類似：僅低血糖事件例外，在alogliptin 25mg組為1.4%(12/878)，在glipizide 組為23%(202/870)；需要額外的臨床處置且血糖降至60mg/dL以下的嚴重事件，並無個案發生在alogliptin 25mg組，而在glipizide組有5位(0.6%)。

在一般情況下，alogliptin 25mg併用metformin的安全性與安慰劑併用metformin為相似。低血糖事件的發生率很低，總共只有5例報告（3例在安慰劑組，2例在alogliptin12.5mg組）。沒有嚴重低血糖的報告。

此外，申請商於本案例中另檢附一項針對血糖控制不良之具心血管疾病高風險第二型糖尿病病人的EXAMINE試驗報告[18]，EXAMINE試驗為多中心隨機雙

盲的安慰劑對照臨床試驗，受試者被隨機分配至alogliptin結合標準療法組(劑量視腎功能而定)(n=2,701)及安慰劑結合標準療法組(n=2,679)，試驗對兩組受試者的心血管安全性進行研究，主要複合療效指標為：心血管事件的死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性的中風事件。經過大約18個月(534天)試驗期後，alogliptin組在主要複合療效指標的發生率為11.3%，安慰劑組為11.8%，相關的風險比(HR)為0.96 (1-sided 95% CI: 1.16)。alogliptin不劣於安慰劑。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

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

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

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/ Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 3 月 18 日，以[alogliptin]做為關鍵字進行搜尋。Embase 資料庫之資料搜尋策略如下：

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	'alogliptin'/exp OR alogliptin
#2	#1 AND 'randomized controlled trial'/de AND 'non insulin dependent diabetes mellitus'/de AND 2015:py AND 'alogliptin'/de

(2) 搜尋結果

以 alogliptin 作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2015 年 3 月 18 日止查無 alogliptin 用於第二型糖尿病治療之相關系統性文獻回顧報告。

Embase 資料庫中 2015 年有關 alogliptin 用於第二型糖尿病治療，僅查獲一篇由本案申請公司所發表之 alogliptin 與 trelagliptin 比較之臨床試驗文獻[19]。trelagliptin 與本案藥品 alogliptin 均為新型口服 DPP-4 抑制劑，但 trelagliptin 尚未於我國上市。

(五)建議者提供之資料

本案建議者除提供三國評估所依據之主要臨床試驗外，另提供二篇臨床文獻及一篇說明：

一篇為在中國大陸、台灣和香港所進行之臨床試驗報告摘要[20]。共收納 506 位二型糖尿病病人，隨機分配至 alogliptin 25mg QD 或安慰劑治療[單一治療組(n=185)、alogliptin 合併 metformin 組(n=197)，及 alogliptin 合併 pioglitazone 組(n=124)]之 16 週試驗。主要療效指標為 HbA1c。試驗結果：單一治療組 HbA1c 的下降幅度在 alogliptin 組和安慰劑組分別為 0.99%與 0.42%($P < 0.001$)；alogliptin 合併 metformin 組之 HbA1c 的下降幅度，在 alogliptin 組相較於安慰劑組分別為 0.91%與 0.22% ($P < 0.001$)；alogliptin 合併 pioglitazone 組之 HbA1c 的下降幅度；在 alogliptin 組相較於安慰劑組為 0.76%與 0.25% ($P < 0.001$)。但此篇報告僅有摘要，未檢附完整文獻。

另一篇為評估 alogliptin 單一治療在 16 名接受血液透析之第二型糖尿病病人的二年期療效與安全性[21]。但此篇研究無對照組。

另有一篇合併 alogliptin 於 phase II 及 phase III 六個試驗之 alogliptin 12.5mg(n=922)、25mg(n=910)相較於安慰劑(n=534)的統合分析，分析 alogliptin 於 65 歲以上(平均 70.0 歲；n=455)及 65 歲以下(平均 51.8 歲；n=1,911)二型糖尿病病人的療效情形。分析結果：HbA1c 的改善效果在老人及年輕患者相似。但此分析僅一頁中文說明，未檢附完整數據。

四、療效評估結論

1. 參考品：

Alogliptin 為 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors 抑制劑，同類藥品包括 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin 及 linagliptin 等均於我國上市並核准用於糖尿病之治療，且獲得健保給付。但查無 alogliptin 與相關藥品之比較試驗。

Alogliptin 作為輔助治療(add-on therapy)之主要療效試驗(4 個為時 26 週的雙重藥物治療(dual therapy)隨機雙盲對照試驗，與 2 項分別為時 26 週及 52 週的三種藥物合併治療(triple therapy)隨機雙盲對照試驗)中，唯一的活性比較品為 glipizide (sulfonylurea)，但 glipizide 的平均劑量(5.2 mg)未達仿單的最大建議劑量(每日 20mg)。

申請商提送 PBAC 的申請中，基於 alogliptin 及 sitagliptin 分別與安慰劑比較の間接比較，建議以 sitagliptin 作為主要比較品。PBAC 同意基於此間接比較，alogliptin 25 mg 的相對療效與相對安全性不劣於 sitagliptin 100 mg，建議收載 alogliptin 與 metformin 作為雙重藥物合併口服治療選項，或 alogliptin 與一個 sulfonylurea 藥品作為雙重藥物合併口服治療選項。

建議 sitagliptin 可作為主要療效比較品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

CADTH/pCODR (加拿大)	2015 年 1 月 15 日 基於缺乏其他相關活性對照品比較的臨床試驗，alogliptin 相較於其他成本較低的口服降血糖藥品，用於治療對於單一 metformin 或單一 sulfonylurea 類藥品治療血糖仍控制不佳之第 2 型糖尿病患的臨床相對效益不確定。因此 CDEC 委員會不建議收載 alogliptin。
NICE (英國)	NICE 於 2014 年 10 月 1 日公告對於 alogliptin 用於 Type 2 Diabetes Mellitus 的評估報告(ESNM20: Type 2 diabetes: alogliptin)。 但報告中未提出相關的給付建議。
PBAC (澳洲)	2013 年 7 月 PBAC 同意 alogliptin 及 sitagliptin 分別與安慰劑比較の間接比較結果，即 alogliptin 25 mg 的相對療效與相對安全性不劣於 sitagliptin 100 mg，建議收載 alogliptin 與 metformin 作為雙重藥物合併口服治療選項，或 alogliptin 與一個 sulfonylurea 藥品作為雙重藥物合併口服治療選項。

SMC (蘇格蘭)	<p>2014 年 1 月</p> <p>SMC 基於 alogliptin 與 metformin 或 sulfonylurea 合併治療，相較於安慰劑組，HbA1c 有顯著降低，SMC 同意收載 alogliptin (Vipidia®)用於 18 歲以上 2 型糖尿病成年病人，但只限制於雙重藥物治療(dual therapy)使用。合併療法使用於：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 與 metformin 合併使用於：metformin 單獨使用並聯合飲食控制與運動皆無法適當控制血糖，且不適合再增加一個 sulfonylurea 藥品的病人。 ■ 與 sulfonylurea 合併使用於：sulfonylurea 單獨使用並聯合飲食控制與運動皆無法適當控制血糖，且因禁忌症或無法耐受而不適合再增加 metformin 合併治療的病人。 <p>而基於廠商沒有提供 alogliptin 單一藥物治療，或者與 metformin 及 sulfonylurea 之三種藥物合併治療(triple therapy)的研究結果，因此不建議收載 alogliptin (Vipidia®)用於用於上述治療方式。</p>
-----------	--

3. 相對療效與安全性 (人體健康)：

相關療效證據請參報告內文。作為輔助治療(add-on therapy)用藥，相較於安慰劑，加入 alogliptin 做為雙重藥物治療(dual therapy)及三種藥物合併治療(triple therapy)治療，可降低 HbA1c 值約 5.5 mmol/mol。(4 個為時 26 週的雙重藥物治療(dual therapy)隨機雙盲對照試驗，2 項分別為時 26 週及 52 週的三種藥物合併治療(triple therapy)隨機雙盲對照試驗)。

在安全性方面，在 2 個隨機雙盲對照試驗中，alogliptin 的耐受性良好，大部分不良事件報告為輕度或中度。受試者發生嚴重不良事件或不良事件導致停藥的比例很低。在 Bosi 等人(2011)所進行的 alogliptin 三種藥物合併治療(triple therapy)試驗(為時 52 週的隨機雙盲對照試驗)中，相較於雙重藥物治療(dual therapy)，有較高比例的低血糖報告(4.5% [18/404] vs. 1.5% [6/399])；alogliptin 的三種藥物合併治療較雙重藥物療法，也有較高比例的皮膚與皮下組織異常事件(5.2% [21/404] with triple therapy compared with 2.3% [9/399] with dual therapy)，但未報告是否具統計學顯著。一項大型隨機對照臨床試驗(EXAMINE)顯示，添加 alogliptin 至其他降血糖藥物治療方案，對於近期有急性心血管症狀的第 2 型糖尿病病人，在超過 18 個月的平均治療期，並不會降低其心血管事件的風險。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 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)	於 2015 年 1 月最新公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 10 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(CADTH)於 2014 年 12 月 10 日公告，不建議收載本藥品。

廠商提供的經濟評估係以最小成本分析 (cost-minimisation analysis)來比較 alogliptin (6.25 毫克、12.5 毫克和 25 毫克)與其他 DPP-4 抑制劑 (linagliptin 5mg、saxagliptin 5mg 和 sitagliptin 100mg)治療第二型糖尿病的結果。廠商假設 DPP-4 抑制劑為最合適的治療選擇，因而僅考慮 DPP-4 抑制劑藥品做為核價參考品，藥品成本價格是參考安大略省的藥價(The Ontario Drug Benefit Formulary)。

兩份廠商贊助的網絡統合分析(network meta-analyses)中先假設 DPP-4 抑制劑有著相似的療效和安全性，分析結果發現不同的 DPP-4 抑制劑對於病人的 A1C、體重和低血糖事件等並無明顯差異。

CDR認為廠商的經濟評估有下述不足之處(limitation)：

- 廠商並未比較 alogliptin 和其他二型糖尿病第二線口服藥物(如 Metformin、sulfonylurea 和 thiazolidinediones)的相對療效(comparative efficacy)和成本效益(cost-effectiveness)。
- 網絡統合分析所納入試驗的基準特性和研究時間有異質性(heterogeneity)。
- 多數研究中的主要指標為A1C的改變，而對於療效指標為體重和低血糖事件的結果是否有差異(meaningful differences)則不明確。

Alogliptin 的建議劑量為每日 25mg，當建議劑量與其他 DPP-4 抑制劑相比時，alogliptin (USD\$2.62/day)較 sitagliptin 100mg (USD\$2.95/day)和 saxagliptin 5mg (USD\$2.84/day)費用低，但比 linagliptin 5mg (USD\$2.25-2.55/day)高。作為輔助治療(added-on therapy)時 alogliptin 較其他治療選擇昂貴。

2. PBAC (澳洲) [13]

PBAC 於 2013 年 7 月公告有關 alogliptin (tablets, 6.25mg, 12.5mg, 25mg Nesina®)用於第二型糖尿病治療的評估報告。報告中建議alogliptin列為須取得授權(快速授權[STREAMLINED])之給付用藥，用於「與metformin或sulfonylureas 併用成為雙重療法」之適應症上。經濟評估重點摘要如後：

廠商提供的經濟評估係以最小成本分析(cost-minimisation analysis)來比較 alogliptin 和 sitagliptin 與其他藥物併用成為第二型糖尿病的雙重療法¹。分析假設 alogliptin 與 sitagliptin 兩種藥品的相同療效劑量(equi-effective doses)分別為每日 25mg 和 100mg。分析沒考慮其他額外成本(additional costs)及藥價補償(cost off-sets)。

PBAC 認為臨床使用上，alogliptin 可用於較前線的治療且作為 sulfonylureas 的取代治療；而廠商提交的建議價格尚無法達到具有成本效益的程度。因考慮到部份使用此藥物的病人可能沒先使用過 sulfonylureas 類藥物，且尚未有相關的成本效益研究，因此 PBAC 建議以較低價格收載。

3. NICE (英國) [12]

NICE 於 2013 年 5 月 21 日公告對於 alogliptin 用於第二型糖尿病人的評估報

¹原文為：「a cost minimisation analysis of alogliptin dual therapy comared to sitagliptin dual therapy」

告(ESNM20: Type 2 diabetes: alogliptin)，並於 2014 年 10 月 1 日補充更新。其中查無經濟相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

SMC 於 2014 年 1 月公告的評估報告中，SMC 基於療效考量，同意收載 alogliptin (Vipidia®)用於 18 歲以上第二型糖尿病成年病人，但只限制於雙重藥物治療(dual therapy)使用。經濟評估重點摘要如後：

廠商提供的經濟評估係以最小成本分析 (cost-minimisation analysis)來比較 alogliptin 和其他 DPP-4 抑制劑搭配 metformin 或 sulfonylureas 做為第二型糖尿病的雙重藥物治療。分析中僅考慮各種 DPP-4 抑制劑藥物的成本。

分析結果顯示，每位病人使用 alogliptin (346.75 英鎊)與其他藥物之每年費用比較分別為：sitagliptin 和 linagliptin 為 433.57 英鎊，而 saxagliptin 為 411.93 英鎊。最小成本分析結果發現，與其他三種藥物相比，alogliptin 的每年藥費較 sitagliptin 和 linagliptin 省 86.82 英鎊/每人，而比 saxagliptin 節省 65.18 英鎊/每人。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：第二型糖尿病病人
Intervention	alogliptin (Nesina or Vipidia)
Comparator	未設限
Outcome	ICER
Study design	Cost-effective analysis, cost-utility analysis,

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，

於 2015 年 4 月 20 日，以 (alogliptin) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

以 alogliptin 作為關鍵搜索字，於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 資料庫中搜尋，至 2015 年 4 月 20 日止，共尋獲 3 篇文獻，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，無任何經濟評估相關文獻納入參考。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者除提供三國評估所依據之主要臨床試驗外，另提供一篇未發表於期刊的成本效益分析，重點摘要如下：

本研究是想以英國做為支付者的角度，利用 CORE 糖尿病模型進行模擬，來比較 alogliptin (ALO) 和現有的 DPP-4 抑制劑結合 Metformin (MET) 或 pioglitazone(PIO) 做為雙重藥物治療(dual therapy)之成本效益。

研究結果發現與 sitagliptin(SITA)、linagliptin (LINA)、saxagliptin (SAXA) 和 vildagliptin (VILDA) 相比較，ALO+MET 組可預期獲得的 QALY 人年數 (經折現後) 及成本，與其他比較品相似；QALY 分別為 8.95、8.93、8.94、8.95、8.92 (ALO+MET、SITA+MET、LINA+MET、SAXA+MET 和 VILDA+MET)；成本為 38,954 英鎊、39,268 英鎊、39,308 英鎊、39,482 英鎊、29,185 英鎊 (ALO+MET、SITA+MET、LINA+MET、SAXA+MET 和 VILDA+MET)。而 ALO+MET 的 ICER 值介於 -54,724 英鎊到 108,301 英鎊/QALY-gained。而若與 PIO 併用，QALY 分別為 8.94、8.97、8.91 和 8.94 (ALO+MET、SITA+MET、LINA+MET 和 VILDA+MET)；成本為 39,219 英鎊、38,918 英鎊、39,446 英鎊和 39,338 英鎊、(ALO+MET、SITA+MET、LINA+MET、和 VILDA+MET)；ICER 則介於 -10,024 英鎊到 35,399 英鎊/QALY-gained。

由於目前尚未有合適的 DPP-4 抑制劑在不同治療情境(treatment setting)的直接比較(head-to-head trials)。若依照目前資料來評估，alogliptin 與現有的治療藥品有相似的療效和成本。因此，對於英國支付者而言，在現有給付的二線治療中，alogliptin 可視為有價值(value for money)的治療選擇。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據行政院衛生福利部衛生統計資料顯示，2013 年糖尿病之全民健保每十

萬人就診率為 7,591 人，其中男性為 7,706 人/每十萬人就診率，女性為 7,475 人/每十萬人就診率[22]。

醫療費用部分，依據中央健康保險署統計，糖尿病占 2013 年全民健康保險醫療費用第 3 位，僅次於慢性腎衰竭與牙齒相關疾病，2013 年的糖尿病醫療費用為 23,035 百萬點，占全部醫療費用的 3.9%，年成長率為 10.9%，相較於前一個年度，排名上升了兩名[23]。查驗中心 2011 年承接健保署委託計畫中，分析 2001 年至 2010 年國內糖尿病治療用藥^j，發現糖尿病藥品總費用由 2001 年的 39.13 億元，增加至 2010 的 97.17 億元，共增加 248.32%[24]。

我國糖尿病長期健保資源耗用研究，包括黃分析 2001 年到 2006 年的健保資料庫，發現糖尿病治療藥品費用於 6 年間成長了 108%，主要歸因於糖尿病藥品使用人數增加，其他的因素則包括了每人使用數量增加與藥品價格因素[25]；另外，張等人分析 2000 至 2009 年的健保資料庫，發現糖尿病病人數逐年成長，由 2000 年度的 70 萬人，至 2009 年度成長至 120 萬人[26]。

(二)核價參考品之建議[8-10]

本案建議藥品 Alogliptin 在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 A10BH04，屬「A10BH：Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors」類，本分類中另有 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin、linagliptin 及 gemigliptin 等藥品成分。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統與健保用藥查詢系統，除 gemigliptin 外，均於我國上市並核准用於第二型糖尿病之治療，且獲得健保給付。

本品與目前健保已給付之 DPP-4 抑制劑皆沒有直接比較之試驗結果。綜合上述，經健保收載的 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin 和 linagliptin 可為核價參考品選項。

(三)財務影響

廠商預估本品納入健保五年內，約有 820~21,400 位病人使用本品，若本品納入健保給付後，年度藥物費用可能介於 1059 萬元至 2.8 億元之間，由於本品可取代部分現有治療藥品，因而每年對健保造成的財務影響約在 188 萬元~490 萬元之間。廠商估算方式如下：

1. 本品臨床地位：廠商定位本品預期將取代 sitagliptin、linagliptin、vildagliptin

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

和 saxagliptin 等 DPP-4 抑制劑類之市場。

2. 病人數估計：前三年，廠商以DPP-4 抑制劑類藥物中，最近上市的Onglyza (saxagliptin)為參考，估計本品使用人數為Onglyza上市前三年的年度使用人數再乘以一定比例(廠商資料，此處不予揭露)，而第四年和第五年則參考衛福部公告2008年~2012年全民健康保險醫療統計年報「門診人數統計」中每年糖尿病人數年化成長率(5.7%)來估算病人數。
3. 本品年度藥費：依據被取代藥品給藥經驗，假設本品使用情形，再配合廠商建議價格和市場滲透率，預估本品納入健保五年內，約有820~21,400病人次使用本品，年度藥費為1059萬元至2.8億元。
4. 被取代藥品之年度藥費：依據健保檔分析結果假設各藥品市佔率估算。
5. 財務影響：依據上述所估算被取代藥品和本品年度藥費後，推估本品納入健保後之財務影響約為188萬元~490萬元。

查驗中心就廠商提供之預算衝擊，提出以下意見：

1. 廠商所提供支預算影響分析雖然架構清楚，但所採用之參數和假設皆未提出說明，查驗中心無法確認相關假設的邏輯及合理性。例如：其中對病人數估計的部份，其假設本藥之未來使用人數與 Onglyza (saxagliptin)前三年使用經驗有關，在未予以說明其根據的情況下，查驗中心認為此部份難以同意。
2. 此外，經查詢健保用藥查詢系統後，健保給付之糖尿病藥價於民國 104 年 4 月有所調整，較廠商所計算的藥價低，繼而可能低估本品納入健保後的預算影響。
3. 若參考健保署提供於 2010 年至 2014 年 DPP-4 抑制劑之申報量，發現四種 DPP-4 抑制劑類藥物獲得健保給付，且使用量逐年增加，而廠商僅參考其中一項藥物之使用人數來作為人數推算，並預估本品之市占率前三年逐年上升，而之後等比例增長；同樣由於廠商未提供充分解釋，查驗中心認為不確定性甚高，並可能低估人數與財務影響。

查驗中心注意到本案廠商建議本品用於第二型糖尿病，在未設定給付限制的前提下，考量糖尿病病人數多年來持續增加，對健保財務負擔影響甚大，且目前健保已給付多種糖尿病藥物，臨床上的用藥選擇，將由醫師視病人情況而決定；因此，若本品納入健保給付，可能與多種類藥物競爭廣大的糖尿病藥物市場，不易估算本品之市場滲入程度。

另外，查驗中心 2011 年所完成研究案發現：自 2009 年健保開始給付 DPP-4 抑制劑後，其費用便成長快速，於 2009 年為 4 億 6 千萬，到 2010 年成長為 12 億 6 千萬；最後，查驗中心委請健保署提供於 2010 年至 2014 年 DPP-4 抑制劑之申報量，發現 DPP-4 抑制劑之使用量年年增加，年成長幅度介於 38%至 142%，且近年成長幅度超越以往。此外 DPP-4 抑制劑藥物獲得健保給付後，使用量皆

大幅成長，而截至 2014 年，DPP-4 抑制劑藥物使用量成長幅度尚未呈現平緩，不易精確預估本品未來之使用情形。

整體而言，廠商預估本品納入健保後，年度藥物費用可能介於 1059 萬元至 2.8 億元之間，由於本品可能取代部分現有治療藥品，節省部分現有治療費用，每年對健保造成的財務影響約在 188 萬元~490 萬元之間。綜合上述後，查驗中心評估廠商的分析架構並未能充分說明計算基礎、加上其他比較藥品之藥價已調降，廠商原預估數字不確定性甚高。如先假設同意廠商預估人數的情形下，查驗中心嘗試修正調整其他參數，如健保已給付之 DPP-4 抑制劑藥物價格，則未來五年本品藥費年度藥物費用可能介於 1059 萬元至 2.8 億元之間（如廠商假設），而對健保造成的財務影響約為 270 萬元至 712 萬元之間。但若考量廠商預估使用人數之方法並不能獲得充分支持的情況下，以上相關預估之決策參考性恐有限。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 加拿大、澳洲及英國皆曾對 alogliptin 進行評估，其中僅有澳洲 PBAC 建議將其收載：
 - (1) 加拿大 CADTH 委員會因相對療效不確定而不建議收載 alogliptin。
 - (2) PBAC 建議 alogliptin 列為須取得授權（快速授權[STREAMLINED]）之給付用藥，用於「與 metformin 或 sulfonylureas 併用成為雙重療法」之適應症上。PBAC 認為臨床使用上，alogliptin 可用於較前線的治療且作為 sulfonylureas 的取代治療；而廠商提交的建議價格尚無法達到具有成本效益的程度。因考慮到部份使用此藥物的病人可能沒先使用過 sulfonylureas 類藥物，且尚未有相關的成本效益研究，因此建議應在較低的給付價格下同意收載。
 - (3) NICE 於 2014 年 10 月 1 日公告對於 alogliptin 用於 Type 2 Diabetes Mellitus 的評估報告(ESNM20: Type 2 diabetes: alogliptin)。但報告中未提出相關的給付建議。
3. SMC 於 2014 年 1 月公告的評估報告中，SMC 基於療效考量，同意收載 alogliptin (Vipidia®)用於 18 歲以上第 2 型糖尿病成年病人，但只限制於雙重藥物治療(dual therapy)使用。廠商提供最小成本分析 (cost-minimisation analysis) 來比較 alogliptin 和其他 DPP-4 抑制劑搭配 metformin 或 sulfonylureas 做為第二型糖尿病的雙重藥物治療。最小成本分析結果發現，與其他三種藥物相比，alogliptin 的每年藥費較 sitagliptin 和 linagliptin 節省 86.82 英鎊/每人，而比 saxagliptin 節省 65.18 英鎊/每人。
4. 本案建議者提供一篇未經同儕審閱的成本效益分析報告，係利用 CORE 糖尿病模型進行模擬，來比較 alogliptin 和現有的 DPP-4 抑制劑結合 Metformin (MET)或 pioglitazone(PIO)做為雙重藥物治療(dual therapy)之成本效益。研究結果發現與 sitagliptin、linagliptin、saxagliptin 和 vildagliptin 相比較，ALO+MET 的 ICER 值介於-54,724 英鎊到 108,301 英鎊/QALY-gained。而若與 PIO 併用，此藥物組合的 ICER 則介於-10,024 英鎊到 35,399 英鎊/QALY-gained。由於目前尚未有合適的 DPP-4 抑制劑在不同治療設定 (treatment setting)直接比較(head-to-head trials)。若依照現有的資料來評估，alogliptin 與現有的治療藥品有相似的療效和成本。因此，對於英國支付者而言，在現有給付的二線治療中，alogliptin 可視為有價值(value for money)的治療選擇。
5. 與本品有相同 WHO/ATC 前五碼之藥品有 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin、linagliptin 及 gemigliptin 等藥品成分，除 gemigliptin 之外其他藥品均已經健保收載，但本品與目前健保已給付之 DPP-4 抑制劑皆沒有直接比較之試驗結果。故經健保收載的 sitagliptin、vildagliptin、saxagliptin 和

linagliptin 可為核價參考品選項。

6. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，本品用於治療第二型糖尿病，且無設定給付限制條件下，將約有 820~21,400 位病人使用本品，年度藥物費用可能介於 1059 萬元至 2.8 億元之間，由於本品可能取代部分現有治療藥品，節省部分現有治療費用，每年對健保造成的財務影響約在 188 萬元~490 萬元之間。查驗中心評估廠商的分析架構並未能充分說明計算基礎、加上其他比較藥品之藥價已調降，廠商原預估數字不確定性甚高。如假設廠商預估的人數是可信的情形下，查驗中心嘗試修正調整其他參數，包括健保已給付之 DPP-4 抑制劑藥物價格，則未來五年本品藥費年度藥物費用可能介於 1059 萬元至 2.8 億元之間（如廠商假設），而對健保造成的財務影響約為 270 萬元至 712 萬元之間。但若考量廠商預估使用人數之方法並不能獲得充分支持的情況下，以上相關預估之決策參考性有限。

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. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. The journal of clinical and applied research and education. 2015; 38:S1-S93.
3. Helena W Rodbard PSJ, Jaime A Davidson et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: an Algorithm for Glycemic Control. Endocrine Practice 2009;15.
4. Rakel: Textbook of Family Medicine, 7th ed.
<http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50047-6--cesec4&isbn=978-1-4160-2467-5&type=bookPage§ionEid=4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50047-6—cesec4&uniqId=232794355-3#4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50047-6--cesec4>(accessed on 20150308)
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26(Suppl 1):S4-S20, 2003. (accessed on 20150108)
6. Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Second-Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin
http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_OT_Reccommendations_final_e.pdf
(accessed on 20150308)
7. 高血糖藥物治療, 糖尿病協會
<http://www.endo-dm.org.tw/db/book/1/%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E7%9A%84%E6%B2%BB%E7%99%82.pdf> (accessed on 20150318)
8. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dsxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dsxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx).
(accessed on 20150318)
9. 中央健保局健保用藥品項查詢
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851 (accessed on 20150318)
10. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2013. (accessed on 20150318)
11. CDEC FINAL RECOMMENDATION_ALOGLIPTIN (Nesina – Takeda Canada Inc.) for Type 2 Diabetes Mellitus_CDEC Meeting – December 10, 2014 Notice of Final Recommendation – January 15, 2015
12. ESNM20: Type 2 diabetes: alogliptin. Published: 21 May 2013 last updated: 01 October 2014

13. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT_ Alogliptin, tablets, 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg Nesina®(Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd) July 2013
14. alogliptin, 25mg, 12.5mg, 6.25mg, film-coated tablets (Vipidia®) SMC No. (937/14) 10 January 2014 (*Issued 07 February 2014*)
15. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 46-55.
16. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequatel
17. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin. Presented at the American Diabetes Association 73rd Scientific Sessions, June 21-25 2013, Chicago, IL. 2013.
18. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369: 1327-35.
19. Inagaki N., Onouchi H., Maezawa H., Kuroda S., Kaku K. Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2015 3:3 (191-197)
20. Q. Ji, P. Han, C. et al. Efficacy and safety of alogliptin in subjects with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study in mainland China, Taiwan and Hong Kong. NCT01289119
21. Nakamura Y, Inagaki M, et al. Long-Term Effects of Alogliptin Benzoate in Hemodialysis Patients with Diabetes: A 2-year Study. *Nephron Clin Pract* 2013;123:46-51
22. 衛生福利部統計處. 102年度全民健康保險醫療統計年報-二、門、住診合計主要疾病就診率統計—按性別及年齡別分. http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5329. Accessed 20th April 2015.
23. 2013 年 國 人 全 民 健 保 就 醫 疾 病 資 訊 . http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/27297_2_2_%E5%9C%8B%E4%BA%BA%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E5%B0%B1%E9%86%AB%E7%96%BE%E7%97%85%E8%B3%87%E8%A8%8A.pdf. Accessed January-15, 2015.
24. 財團法人醫藥品查驗中心. 中央健康保險局100年度科學及技術類委託研究

案 糖尿病藥品之醫療科技評估報告.

25. 黃文鴻. 全民健康保險藥品費用支出變動因素之分析(DOH96-NH-1007).
26. Chang CH, Jiang YD, Chung CH, Ho LT, Chuang LM. National trends in anti-diabetic treatment in Taiwan, 2000-2009. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2012; 111(11): 617-624.

附錄

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2015	20150420	#1 type II diabetes mellitus #2 alogliptin #3 cost OR costs #4 #1 AND #2 AND #3	3
Cochrane Library 1800-2015	20150420	alogliptin Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20150420	alogliptin limited to 'NHS EED'	0