

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Soliqua solution for injection

學名：Insulin glargine/lixisenatide

事由：

1. 賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）以已收載成分複方新藥建議將「Soliqua solution for injection」納入健保給付。衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於民國 107 年 10 月 12 日函文委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心），針對建議者所提之給付案，協助提供相對療效及財務影響的相關評估意見，以供健保署研議後續事宜。
2. 基於本中心業已於民國 106 年 7 月針對相同廠商之單方製劑 Lyxumia solution for injection 10 μ g/0.2mL、20 μ g/0.2mL（lixisenatide）進行完整醫療科技評估，故本報告以補充報告格式撰寫。

完成時間：民國 108 年 1 月 30 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

- (一) 至 107 年 10 月 24 日止，查詢英國 NICE 及蘇格蘭 SMC，皆未有本品之相關評估報告可供參考。加拿大 CADTH 針對 insulin glargine/lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的共同藥物審查仍在評估中。
- (二) 澳洲 PBAC 於 107 年 3 月公告的評估報告，不建議給付本品用於已使用基礎胰島素仍無法良好控制血糖之第二型糖尿病患者。

二、相對療效與安全性

- (一) 針對建議者提出之給付目標病人群「已接受 GLP-1 受體促效劑及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制者」，使用 insulin glargine/lixisenatide 的相對療效與安全性證據主要來自一項多國多中心之第三期隨機對照試驗 LixiLan-L。

LixiLan-L 試驗納入 736 名已接受基礎胰島素治療仍控制不佳的第二型糖尿病病人，在合併或不合併 metformin 背景治療下比較 insulin glargine/lixisenatide 與 insulin glargine。主要療效指標結果顯示，第 30 週時 HbA1c 自基期的變化，insulin glargine/lixisenatide 組相較於 insulin glargine 組有顯著較大的 HbA1c 改善 (-1.1% vs -0.6%, $p < 0.0001$)。在次要療效指標，insulin glargine/lixisenatide 組相較於 insulin glargine 組有較多病人比例達 HbA1c $< 7\%$ (54.9% vs. 29.6%, $p < 0.0001$)，也有顯著較佳的體重改善 (-0.7 kg vs. +0.7 kg, 兩組差異 1.4 kg, $p < 0.0001$)。在安全性部分，兩組病人發生症狀性低血糖事件的比例

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

相當，但 insulin glargine/lixisenatide 組較常發生腸胃道不良事件。

三、經濟評估

- (一) 建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估本品用於以基礎胰島素或 GLP-1RA 治療時血糖控制不佳之第二型糖尿病成人患者的成本效益。分析結果顯示，本品相較於 liraglutide 合併 basal insulin 具有成本效益絕對優勢。本報告認為該報告的研究主題與研究設計大致符合建議者主張，研究架構完整，模型所採用的假設與參數多有詳細說明，惟有部分疑義與限制，包括比較策略的設定、部分參數引用於我國的適切性以及未提供模式供完整驗證等，可能使分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受限情形，但整體而言，該份報告之資訊參考程度尚稱充分。
- (二) 依據建議者提供之財務影響分析，預估本品納入健保給付後，將用於基礎胰島素或 Lyxumia 治療控制不佳之市場，以及基礎胰島素併用 GLP-1 類似物之市場，並將取代「預混型胰島素」與「基礎胰島素併用 Victoza」。估計於民國 108 年至 112 年有 1,062 至 6,047 名病患符合給付條件並接受本品治療，本品年度藥費約為第一年 4,900 萬元至第五年 2 億 8,000 萬元，取代現有藥品後，未來五年的年度藥費財務影響約為 3,000 萬元至 1 億 1,000 萬元。扣除其他醫療費用節省後，年度整體財務影響約為 2,900 萬元至 1 億元。
- (三) 本報告認為建議者的分析架構清楚且大致合理，惟對部分假設與參數存有疑慮。本報告修正相關參數並重新評估後，預估民國 108 年至 112 年，接受本品治療的病人數為 1,156 至 7,042 人，本品年度藥費約為 5,300 元至 3 億 3,000 萬元，扣除被取代藥費後，藥費財務影響約為 2,300 萬元至 1 億 2,000 萬元，將其他醫療費用的節省納入考量後，本品對健保整體的財務影響約為第一年增加 2,200 萬元至第五年增加 1 億 1,000 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 108 年 1 月份藥品專家諮詢會議審議，本報告依據健保署之核算支付價格，重新計算本品之財務影響。預估本品納入健保給付後，未來五年接受本品治療的病人數為 1,156 至 7,042 人，本品年度藥費約為 5,100 萬元至 3 億 1,000 萬元，扣除被取代藥費後，藥費財務影響約為 2,100 萬元至 1 億 1,000 萬元；將其他醫療費用的節省納入考量後，本品對健保整體的財務影響約為第一年增加 1,900 萬元至第五年增加 9,800 萬元。在敏感度分析中對本品市佔率進行調整後，推估對健保的整體財務影響約為第一年增加 1,100 萬元至 2,700 萬元之間，第五年增加 6,700 萬元至 1 億 3,000 萬元之間。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2018 年 10 月 12 日接受衛生福利部中央健康保險署委託，針對賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）以已收載成分複方新藥建議將「Soliqua solution for injection」納入健保給付一案，協助提供療效及財務影響之相關評估意見，以供健保署研議後續事宜。

二、療效評估

本品 Soliqua 適應症為「適用於基礎胰島素（每日劑量少於 60 單位）或 lixisenatide 治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療」，建議者提出本品之建議健保給付適應症為「當患者已接受 GLP-1 受體促效劑及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物併用」，給付條件限制本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。由於本品複方所含兩種藥品成分（insulin glargine, lixisenatide）皆為健保已收載之給付項目。因此本報告之療效評估，主要補充說明本品在國際醫療科技評估組織之相關給付建議及主要實證來源之臨床試驗數據。

（一）疾病流行病學數據

世界衛生組織統計，目前全球糖尿病人口估計有 4.22 億，超過四分之一（27%）的糖尿病發生原因為缺乏身體活動。根據 2015 年台灣十大死因統計顯示：糖尿病為國人第 5 位死因（女性為第三位，男性為第六位）。依國民健康署 2013-2015 年「國民營養健康狀況變遷調查」發現：18 歲以上糖尿病盛行率為 11.8%（男性 13.1%；女性 10.5%），約有 227.5 萬名糖尿病患者，且每年以 2.5 萬名的速度持續增加。台灣 95% 以上的糖尿病病人是第二型糖尿病，主要與肥胖有關，好發年齡在 40 歲以上 [1, 2]。

（二）國際治療指引

1. 2018 年美國糖尿病學會針對第二型糖尿病治療指引建議 [3]：

Metformin 在沒有用藥配伍禁忌且可耐受的前提下，是第二型糖尿病（type 2 diabetes, T2D）病人首選的單一治療藥物，並且可併用其他藥物（證據等級 A¹）。T2D 病人在未能良好控制血糖的狀況下，胰島素的介入治療是

¹ 美國糖尿病學會之糖尿病治療指引根據證據品質將證據等級(level of evidence)分為 A、B 或 C 等級：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

刻不容緩的 (證據等級 B¹)。若 T2D 病人在治療三個月後未達治療目標，且患者沒有動脈粥樣硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的狀況下，建議使用 metformin 合併下列六種治療之一的合併療法：sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4² inhibitor, SGLT2³ inhibitor, GLP-1⁴ receptor agonists, basal insulin (10 unit/day or 0.1-0.2 units/kg/day)。

2. 2018 年中華民國糖尿病學會針對第二型糖尿病治療指引建議 [4]：

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。健康之生活型態與體重控制搭配將糖化血色素 (HbA1c) 控制目標訂為 < 7% 是基本目標，但有些病人的標準可較寬鬆。若一種抗糖尿病藥服用三個月後，糖化血色素未達目標，可加上第二種不同機轉的抗糖尿病藥。罹患動脈硬化性心血管疾病者，第二種抗糖尿病藥的選擇，建議選擇可降低心血管疾病發生率或死亡率的藥物。糖化血色素 ≥ 8.5% 時，宜併用二種抗糖尿病藥，二種抗糖尿病藥使用三個月後，糖化血色素仍未達目標時，可加上第三種不同機轉的抗糖尿病藥。有典型高血糖症狀時，宜注射胰島素，血糖穩定後，可繼續或停止注射。若服用三種抗糖尿病藥三個月以上，糖化血色素仍未達目標，宜考慮使用強化胰島素治療，包括基礎長效胰島素併用一次或二次或三次餐前速效胰島素；及二次或三次預混胰島素。基礎胰島素治療後，若 HbA1c 仍未達標，可考慮類升糖素肽-1 受體的促效劑 (GLP-1 RA) 為第二針注射藥物，基礎胰島素合併 GLP-1 RA 治療較少發生低血糖並且體重會減少。臨床建議處理流程如圖一：

Level of evidence A：來自具充分檢定力且執行良好、可外推的隨機對照試驗之明確或支持性證據。

Level of evidence B：來自執行良好的世代研究或病例對照研究之支持性證據。

Level of evidence C：來自未有良好控制或缺乏控制的研究之支持性證據，或證據結果不一致。

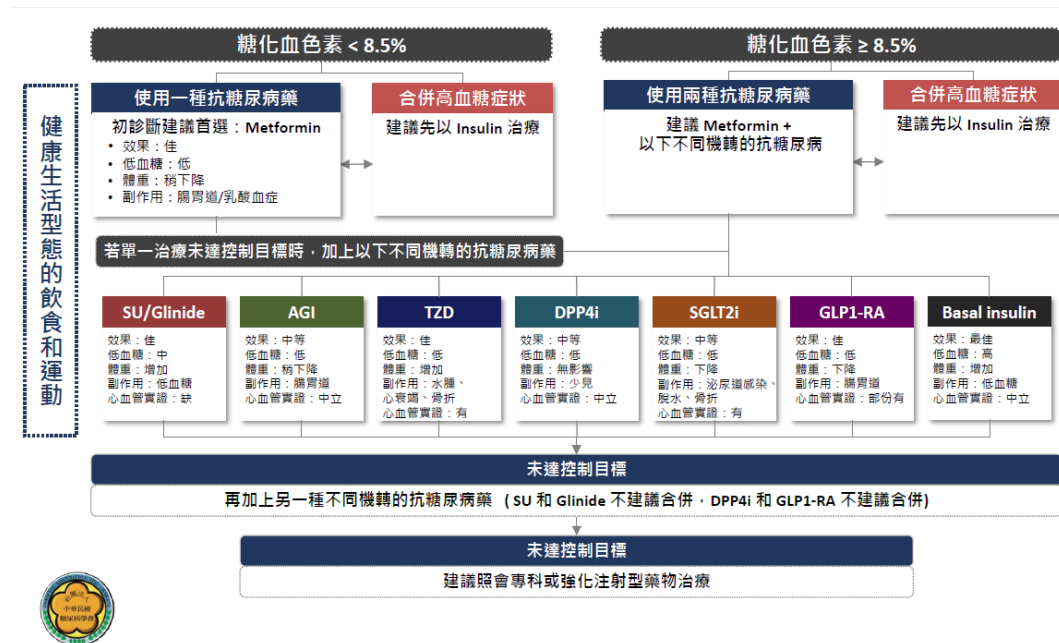
² DPP-4, dipeptidyl peptidase 4

³ SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2

⁴ GLP-1, glucagon-like peptide 1

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料



圖一、中華民國糖尿病學會第二型糖尿病高血糖的處理流程圖[4]

(三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 目前正在審議本品資料，預計 2018 年 12 月發佈初步評估建議 [5]。
2. 英國國家健康與臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 至 2018 年 10 月 24 日止，查無相關資料 [6]。
3. 澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2018 年 3 月公告的評估報告不建議給付本品用於已使用基礎胰島素仍無法良好控制血糖之第二型糖尿病患者。委員會認為建議者未提供證據說明本品所含 lixisenatide 與參考品 exenatide 的等效劑量關係，本品價格缺少比較基準，因此成本效益具有不確定性。委員會也注意到目前 lixisenatide 並不屬於藥品補助明細表 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 的品項 [7]。本報告也注意到：建議者送審 PBAC 時所選取的療效參考品 exenatide，在我國健保給付規定載明為：不得與胰島素併用[8]，故該份報告適用於我國情境之參考有限。
4. 蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 至 2018 年 10 月 24 日止，查無相關資料 [9]。

(四) 相對療效與安全性實證資料

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本案藥品 Soliqua 之樞紐試驗主要包括兩項第三期試驗 LixiLan-L 及 LixiLan-O 試驗。LixiLan-L 試驗為針對已接受基礎胰島素治療仍控制不佳的病人，在合併或不合併 metformin 背景治療下比較 insulin glargine/lixisenatide 與 insulin glargine。LixiLan-O 試驗為針對未曾接受過胰島素且已使用 metformin 或第二種口服抗糖尿病藥但血糖仍未受到良好控制的病人，在合併 metformin 背景治療下比較 insulin glargine/lixisenatide、insulin glargine 和 lixisenatide。

基於建議者提出之本品健保給付適應症，本案藥品之目標病人群為已接受 GLP-1 受體促效劑及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制者。然 LixiLan-O 試驗之受試者並未含括本品建議給付之目標病人群，故本案在相對療效與安全性的實證證據主要來自 LixiLan-L 試驗，LixiLan-O 試驗結果僅能作為已接受口服抗糖尿病藥物治療但仍控制不佳病人使用本品之佐證資料。重點摘要兩項試驗如下：

1. LixiLan-L 試驗 (如表一)

表一、LixiLan-L 試驗重點摘要 [10]

試驗設計	隨機分派、開放標記、雙臂平行對照、多國多中心第三期試驗 (18 個國家，187 個試驗中心)，共納入 736 名受試者	
試驗資訊	經費來源：Sanofi 試驗登錄：clinicaltrials.gov number, NCT02058160	
納入排除條件	納入條件	排除條件
	(1). 年齡大於 18 歲且罹患第二型糖尿病時間至少有一年 (2). 已使用基礎胰島素達 6 個月以上且每日使用基礎胰島素劑量穩定 ($\pm 20\%$) 在 15 至 40 units 之間至少有 2 個月 (3). 使用基礎胰島素再併用 2 種口服藥 (OAD) 或併用 metformin 與另一種 OAD 後，空腹血糖 ≤ 180 mg/dL 之第二型糖尿病病患 (4). 使用基礎胰島素再併用	(1). 曾使用納入條件規範之外 OAD 的患者 (2). 一年內曾發生無意識低血糖或代謝性中毒者 (3). 曾因安全性、耐受性或缺乏療效方面的因素而停止接受 GLP-1 RA 治療者 (4). 一年內曾使用不屬於基礎胰島素之胰島素治療者 (5). 血中澱粉酶及脂肪酶大於 3 倍正常值上限或降鈣素 (calcitonin) ≥ 20 pg/mL 者

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	<p>其他 OAD (其中可包括或不包括 metformin) 後，空腹血糖 ≤ 200 mg/dL 之第二型糖尿病病患</p> <p>(5). 可使用之 OAD 限制為 metformin, sulfonylurea, glinide, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, dipeptidyl peptide 4 inhibitor</p>	
治療分組 (1:1)	<p>試驗組</p> <p>Insulin glargine/lixisenatide 合併或不合併 metformin 背景治療 (若受試者納入試驗前有使用 metformin，試驗中可繼續使用) (n=367)</p>	<p>對照組</p> <p>Insulin glargine 合併或不合併 metformin 背景治療 (若受試者納入試驗前有使用 metformin，試驗中可繼續使用) (n=369)</p>
研究方法	<ul style="list-style-type: none"> • 導入期 (run-in phase) 為 6 週，調整至糖化血色素 7% 至 10% 以及空腹血糖 (FPG) ≤ 140 mg/dL。 • 評估終點為第 30 週 • 統計分析方法為：校正意向治療分析 (mITT) 	
受試者特性	<p>年齡中位數為 60 歲、平均 BMI 約 31 kg/m^2、平均罹病時間約 12 年、使用基礎胰島素平均約 3 年</p>	
試驗指標	療效指標	安全性
	<p>主要指標：</p> <p>糖化血色素 (HbA1c) 相對於基期的變化</p> <p>次要與定性指標：</p> <p>(1). 第 30 週 HbA1c $< 7\%$ 達標比率</p> <p>(2). 第 30 週 HbA1c $\leq 6.5\%$ 達標比率</p> <p>(3). 第 30 週 2 小時飯後血糖 (2-PPG)</p> <p>(4). 第 30 週飯後血糖波動 (PPG excursion)</p> <p>(5). 第 30 週一日七點連續血</p>	<p>(1). 症狀性低血糖事件比率</p> <p>(2). 腸胃道副作用事件比率</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	糖自我監測 (6). 第 30 週 HbA1c 達標且無體重增加事件比率 (7). 第 30 週 HbA1c 達標且無發生症狀性低血糖 (FPG \leq 70mg/dL) 事件比率 (8). 第 30 週 HbA1c 達標且無體重增加亦無症狀性低血糖事件比率	
--	---	--

FPG, fasting plasma glucose; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; mITT, modified intent-to-treat ;OAD, oral anti-diabetic drugs; PPG, postprandial plasma glucose

LixiLan-L 試驗為隨機分派、開放標記、多國多中心之第三期試驗，共納入 736 名已接受基礎胰島素治療仍控制不佳的第二型糖尿病病人，在合併或不合併 metformin 背景治療下(若受試者納入試驗前有使用 metformin，試驗中可繼續使用)，以 1:1 的比例隨機分派至接受 insulin glargine/lixisenatide 或 insulin glargine 治療。評估之主要療效指標為第 30 週時 HbA1c 相對於基期的變化。

LixiLan-L 試驗，受試者隨機分派進入試驗時之糖化血色素基準值為 8.1% (65mmol/mol)。主要療效指標結果 HbA1c 自基期的變化，insulin glargine/lixisenatide 組相較於 insulin glargine 組有顯著較大的 HbA1c 改善 (-1.1% vs -0.6%, $p < 0.0001$)。次要療效指標結果中，第 30 週 HbA1c 達標比率試驗組皆高於對照組，分別高出 25.5% (HbA1c $< 7\%$) 與 19.8% (HbA1c $\leq 6.5\%$)。在安全性方面，嚴重低血糖事件發生率，試驗組之於對照組比值為 0.77 (95% CI: 0.55 至 1.07)，結果說明如表二。

表二、LixiLan-L 試驗相對療效與相對安全性結果 [10]

	Insulin glargine / lixisenatide	Insulin glargine	95% CI	P 值
主要療效指標				
HbA1c (%) 與試驗基期 (8.1%) 之差異	-1.1%	-0.6%	-0.6 to -0.4	<0.0001
次要療效指標				
HbA1c $< 7\%$ 達標比率	54.9%	29.6%	18.9 to 32.1	<0.0001
HbA1c $\leq 6.5\%$ 達標比率	33.9%	14.2%	13.9 to 25.6	<0.0001

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	Insulin glargine / lixisenatide	Insulin glargine	95% CI	P 值
2 小時飯後血糖 (2-PPG) 與試驗基期之差異	-4.7 mmol/L	-1.4 mmol/L	-3.9 to -2.8	-
2 小時飯後血糖波動 (PPG excursion) 與試驗基期之差異	-3.9 mmol/L	-0.5 mmol/L	-3.9 to -2.9	<0.0001
一日七點連續血糖自我監測與試驗基期之差異	-1.5 mmol/L	-0.6 mmol/L	-1.2 to -0.6	<0.0001
定性療效指標				
HbA1c 達 < 7.0% 且無體重增加事件比率	34.2% (平均減少 0.7 公斤)	13.4% (平均增加 0.7 公斤)	15.0 to 26.7	<0.0001
HbA1c 達 < 7.0% 且無症狀性低血糖 (FPG ≤ 70mg/dL) 事件比率	31.7%	18.6%	7.1 to 19.3	-
HbA1c 達 < 7.0% 且無體重增加亦無症狀性低血糖比率	19.9%	9.0%	5.9 to 16.0	<0.0001
安全性指標				
症狀性低血糖事件比率	40.0% (n=146)	42.5% (n=155)	-	-
症狀性低血糖每人年事件數 (events per patient-year)	3.03	4.22	-	-
腸胃道副作用發生比率	17.0%	7.9%	-	-

2. LixiLan-O 試驗

LixiLan-O 試驗為隨機分派、開放標記、多國多中心之第三期試驗，共納入 1,170 名未曾接受過胰島素且已使用 metformin 或第二種口服抗糖尿病藥但血糖仍未受到良好控制的第二型糖尿病病人，在合併 metformin 背景治療下，隨機分派至接受 insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi 試驗組)、insulin glargine (iGlar 對照組) 或 lixisenatide (Lixi 對照組) 治療。評估之主要療效指標為第 30 週時 HbA1c 相對於基期的變化。

LixiLan-O 試驗隨機分派進入試驗時之糖化血色素基準值為 8.1% (65

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

mmol/mol)。試驗結果說明如下，並請詳見數據如表三及表四。

主要療效指標結果

iGlarLixi 試驗組自基期降低糖化血色素值的效果顯著大於 iGlar 對照組與 Lixi 對照組（分別為-1.6%，-1.3%，-0.9%），三組病人第 30 週時之 HbA1c 分別為 6.5%、6.8%、7.3%。

次要療效指標結果

- (1). 第 30 週 HbA1c 達標比率，在標準為 HbA1c < 7% 時，試驗組相較於 iGlar 對照組及 Lixi 對照組，分別高出 14.3% (p < 0.0001) 及 40.6% (p < 0.0001)；在標準為 HbA1c ≤ 6.5% 時，試驗組相較於 iGlar 對照組及 Lixi 對照組，分別高出 16.4% (p < 0.0001) 及 36.4% (p < 0.0001)。
- (2). 降低 2 小時飯後血糖 (2-PPG) 的效果，相對於試驗組的差異分別為 iGlar 對照組 2.4 mmol/L 及 Lixi 對照組 1.1 mmol/L。
- (3). 自基期降低空腹血糖的效果，iGlarLixi 試驗組、iGlar 組與 Lixi 對照組分別為-3.5、-3.3 和-1.5 mmol/L。試驗組與 iGlar 對照組相似，而 Lixi 對照組在降空腹血糖的效果較小。
- (4). 體重與基準值相較結果，試驗組降低 0.3 kg，iGlar 對照組增加 1.1 kg，Lixi 對照組降低 2.3 kg。
- (5). 第 30 週一日七點連續血糖自我監測值，試驗組顯著低於其他兩個對照組。

複合療效指標結果

- (1). HbA1c 達<7%且無體重增加的病人比例，相對於試驗組的差異分別為 iGlar 對照組 18.1%(95% CI: 12.2 to 24.0; p < 0.0001) 及 Lixi 對照組 15.2% (95% CI: 8.1 to 22.4)。
- (2). HbA1c 達<7%且無症狀性低血糖事件的病人比例，相對於試驗組的差異分別為 iGlar 對照組 9.3%(95% CI: 3.0 to 15.6) 及 Lixi 對照組 23.1% (95% CI: 15.8 to 30.3)。
- (3). HbA1c 達<7%且無體重增加亦無症狀性低血糖事件的病人比例，相對於試驗組的差異分別為 iGlar 對照組 13.0% (95% CI: 7.5 to 18.5; p < 0.0001) 及 Lixi 對照組 5.6% (95% CI: -1.3 to 12.6)。

安全性指標結果

嚴重低血糖事件在試驗組與及 Lixi 組未發生，iGlar 對照組有 1 件。導致

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

死亡的不良事件，在試驗組、iGlar 組及 Lixi 對照組分別有 2 例、3 例、1 例。腸胃道副作用發生率分別為 21.7%、12.6% 以及 36.9%。

表三、LixiLan-O 試驗重點摘要 [11]

試驗設計	隨機分派、開放標記、三臂平行對照、多國多中心第三期試驗 (23 個國家，240 個試驗中心)，共納入 1,170 位受試者		
試驗資訊	經費來源：Sanofi 試驗登錄：clinicaltrials.gov number, NCT02058147		
納入排除條件	納入條件		排除條件
	(1). 年齡大於 18 歲且罹患第二型糖尿病時間至少有一年 (2). 已使用 metformin 或第二種 OAD 至少 3 個月以上但血糖仍未受到良好控制者 (3). 血糖控制不良的定義為：使用 metformin 治療後 HbA1c \geq 7.5% 及 \leq 10.0%，或使用 metformin 再併用另一種 OAD 治療後 HbA1c \geq 7.0% 及 \leq 9.0% (4). 可使用之第二種 OAD 限制為 sulfonylurea, glinide, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dipeptidyl peptide 4 inhibitor		(1). 3 個月內曾使用納入條件規範之外 OAD 的患者 (2). 曾使用過胰島素者 (3). 曾因安全性、耐受性或缺乏療效因素而停止接受 GLP-1 RA 治療者 (4). 血中澱粉酶及脂肪酶大於 3 倍正常值上限或降鈣素 (calcitonin) \geq 20 pg/mL 者
治療分組 (2:2:1)	iGlarLixi 試驗組 (<u>Insulin glargine/ lixisenatide, metformin</u> ; n=469)	iGlar 對照組(<u>Insulin glargine, metformin</u> ; n=467)	Lixi 對照組 (<u>lixisenatide, metformin</u> ; n=234)
方法	<ul style="list-style-type: none"> 導入期 (run-in phase) 為 4 週，受試者必須停止使用 metformin 之外的 OAD，且 metformin 使用劑量至少在 1500-2000 mg/day 以上，調整糖化血色素至 7-10% 以及 FPG \leq 250 mg/dL。 研究終點為 30 週 統計分析方法為：校正意向治療分析 (mITT) 		
受試者特性	年齡約 58 歲、BMI 約 32 kg/m ² 、罹病時間約 9 年		
試驗指標	療效指標		安全性
	主要指標： 第 30 週時 HbA1c 與試驗基期的		(1). 症狀性低血糖 (血糖濃度 \leq 70 mg/dL; 3.9 mmol/L) 事件比率

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	<p>差異</p> <p>次要指標：</p> <p>(1). 2 小時飯後血糖 (2-PPG)</p> <p>(2). 體重</p> <p>(3). 一日七點連續血糖自我監測</p> <p>(4). 空腹血糖 (FPG)</p> <p>定性次要指標：</p> <p>(1). HbA1c < 7% 達標比率</p> <p>(2). HbA1c ≤ 6.5% 達標比率</p> <p>複合療效指標：</p> <p>(1). HbA1c 達標 (< 7%) 且無體重增加事件比率</p> <p>(2). HbA1c 達標且無發生症狀性低血糖 (FPG ≤ 70mg/dL) 事件比率</p> <p>(3). HbA1c 達標且無體重增加亦無症狀性低血糖事件比率</p>	(2). 不良事件
--	--	-----------

FPG, fasting plasma glucose; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; mITT, modified intent-to-treat ;OAD, oral anti-diabetic drugs; PPG, postprandial plasma glucose

表四、LixiLan-O 試驗相對療效與相對安全性結果 (mITT)

	iGlarLixi 試驗組(n=468)	iGlar 對照組(n=466)	Lixi 對照組(n=233)
第 30 週 HbA1c (%) 與試驗基期 (8.1%) 之差異	-1.6%	-1.3 %	-0.9%
第 30 週 HbA1c < 7.0% 達標比率	73.7%	59.4%	33.0%
第 30 週 HbA1c ≤ 6.5% 達標比率	55.8%	39.5%	19.3%
第 30 週 2 小時飯後血糖與基期差異 (mmol/L)	-5.7±0.2	-3.3±0.2	-4.6±0.2
第 30 週空腹血糖與基期差異 (mmol/L)	-3.5±0.1	-3.3±0.1	-1.5±0.1
第 30 週體重與基期差異 (kg)	-0.3±0.2	1.1±0.2	-2.3±0.3
第 30 週飯後血糖波動與基期差異 (PPG excursion; mg/dL)	-41.7	-3.2	-58.1
複合療效指標			

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	iGlarLixi 試驗組(n=468)	iGlar 對照組(n=466)	Lixi 對照組(n=233)
HbA1c 達< 7.0%且無體重增加事件比率	43.2%	25.1%	27.9%
HbA1c 達< 7.0%且無症狀性低血糖事件比率	53.6%	44.4%	30.5%
HbA1c 達< 7.0%且無體重增加亦無症狀性低血糖比率	31.8%	18.9%	26.2%
安全性指標			
嚴重低血糖事件數	0	1	0
症狀性低血糖(plasma glucose ≤70 mg/dL) 每人年事件數 (events per patient-year)	1.4	1.2	0.3
症狀性低血糖(plasma glucose <60 mg/dL) 人年事件數 (events per patient-year)	0.5	0.3	0.1
腸胃道副作用比率	21.7% (n=102)	12.6% (n=59)	36.9% (n=86)

(五) 其他

本報告注意到本品所含成分 lixisenatide 使用警語：嚴重腸胃道疾病、嚴重腎功能不全者，不建議使用。懷疑胰臟炎者應停用[12]。

(六) 療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2018 年 10 月 24 日止，查詢英國 NICE 及蘇格蘭 SMC，皆未有本品之相關評估報告可供參考。加拿大 CADTH 針對 insulin glargine/lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的共同藥物審查仍在評估中。

澳洲 PBAC 於 2018 年 3 月公告的評估報告，不建議給付本品用於已使用基礎胰島素仍無法良好控制血糖之第二型糖尿病患者。

2. 相對療效與安全性

針對建議者提出之給付目標病人群「已接受 GLP-1 受體促效劑及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制者」，使用 insulin glargine/lixisenatide 的相對療效

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

與安全性證據主要來自一項多國多中心之第三期隨機對照試驗 LixiLan-L。

LixiLan-L 試驗納入 736 名已接受基礎胰島素治療仍控制不佳的第二型糖尿病病人，在合併或不合併 metformin 背景治療下比較 insulin glargine/lixisenatide 與 insulin glargine。主要療效指標結果顯示，第 30 週時 HbA1c 自基期的變化，insulin glargine/lixisenatide 組相較於 insulin glargine 組有顯著較大的 HbA1c 改善 (-1.1% vs -0.6%, $p < 0.0001$)。在次要療效指標，insulin glargine/lixisenatide 組相較於 insulin glargine 組有較多病人比例達 HbA1c < 7% (54.9% vs 29.6%, $p < 0.0001$)，也有顯著較佳的體重改善 (-0.7 kg vs +0.7 kg, 兩組差異 1.4 kg, $p < 0.0001$)。在安全性部分，兩組病人發生症狀性低血糖事件的比例相當，但 insulin glargine/lixisenatide 組較常發生腸胃道不良事件。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估本品 Soliqua[®] (insulin glargine/lixisenatide) 用於以基礎胰島素或 GLP-1 受體促效劑 (以下簡稱 GLP-1 RA) 治療時血糖控制不佳之第二型糖尿病成人患者的成本效益。

此研究利用藥品資料顧問公司所發展的核心糖尿病模型 (Core Diabetes Model) 進行分析，評估期間為終生，模型中包含多個子馬可夫模型 (Markov sub-models)，用來模擬糖尿病相關併發症的進展及其他競爭死因。介入策略與比較策略分別為合併 Soliqua[®]，metformin 以及合併 liraglutide，basal insulin，metformin，當病患接受治療後的糖化血色素 (HbA1c) 超過 7.5% 時，即轉換為每日施打兩次的預混型胰島素 (premix insulin)。本品的臨床療效及安全性相關參數來源為 LixiLan-L 試驗，比較策略與後線治療則採用其他亞洲國家的臨床試驗結果；成本僅納入直接成本，包含藥品、注射筆針、糖尿病相關照護與治療併發症等的費用，在藥費成本的計算上參考國內研究或其他亞洲文獻的使用劑量，其他醫療費用的參數來源則為國內既有統計資料。效用值的部分引用亞洲或國外數據。此模型的成本與效果每年的折現率皆設為 3%。建議者另針對不同的模型情境設定進行敏感度分析。

分析結果顯示，在基礎情境下，相較於對照組，Soliqua[®] 併用 metformin 組的平均餘命 (life expectancy, LE) 增加了 0.089 年 (分別為 14.01、13.922)；經生活品質校正平均餘命 (quality-adjusted life expectancy, QALE) 增加了 0.046 年 (分別為 9.498、9.453)；而終生醫療成本的部分則減少了 25,232 元 (分別為 950,372 元、975,603 元)。Soliqua 併用 metformin 組有較佳的療效結果及較低的成本，為具成本效益絕對優勢的治療選項。成本效益可接受曲線 (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC) 的結果顯示，當願付價格閾值 (willingness-to-pay threshold, WTP) 為 1 倍人均 GDP (779,400 元) 時，本品有 65.6% 的機率具有成本效益；而當 WTP 為 3 倍人均 GDP (2,338,200 元) 的情況下，其具有成本效益的機率為 61.3%。另於單因子敏感度分析中，結果皆顯示本品具有成本效益上的絕對優勢，顯示前述的分析結果應屬穩健。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的經濟評估報告，本報告認為該研究主題與研究設計與擬申請的給付範圍相符，研究架構完整，對於方法與結果有完整呈現，模型所採用的假設與參數多有詳細說明且提供文獻來源。針對各參數的反映國情部分，亦有提供相關證據補充說明引用國外數據於我國情境的適切性。

惟該份報告仍有部分疑義與限制，如比較策略中基礎胰島素在療效與成本所引用的劑量不相符，然而考量計算成本時採取較低的劑量對於結果屬保守估計，且能較符合本土臨床情境，不致對結果產生重大影響；另在其他醫療成本上，建議者未詳述糖尿病相關檢查項目、併發症治療成本等數據之參採方式或計算過程，且未提供分析模型，致使本報告無法進一步完整驗證數據引用與結果計算之正確性。

綜合上述，建議者提出之成本效用分析雖有些微限制，但研究主題與研究設計符合建議者主張，整體資訊參考程度完整，有助於瞭解我國情境下 Soliqua[®] 用於以基礎胰島素或 GLP-1 RA 治療時血糖控制不佳之第二型糖尿病成人患者的成本效益。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD /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 15 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 3 月公告一份公開摘要文件。
NICE (英國)	至 2018 年 11 月 15 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：至 2018 年 11 月 15 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提出相關資料。

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

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. CADTH/pCODR (加拿大) [5]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 預計於 2018 年 11 月 21 日召開加拿大藥物專家委員會會議 (CDEC meeting)，對 lixisenatide/insulin glargine 複方用於口服降血糖藥物合併基礎胰島素或單一基礎胰島素治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病患進行討論，評估報告預計於今年 12 月 3 日至 12 月 5 日間發布。

2. PBAC (澳洲) [7]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2018 年 3 月發佈一份公開摘要文件 (Public Summary Document)，不建議收載 insulin glargine/lixisenatide 固定比例複方 (fixed ratio combination) 用於基礎胰島素治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病患。此建議乃基於廠商提出的本品與合併 insulin glargine, exenatide 比較之等效劑量 (equi-effective dose) 不被 PBAC 所接受，因此缺乏基礎去決定本品的成本效益價格，故不建議收載。惟我國目前尚未開放 exenatide 與基礎胰島素併用，故此份報告應用於我國的價值有限。經濟評估內容摘要如下：

廠商提交一份最小成本分析 (cost-minimization analysis)，將本品與 insulin glargine 合併 exenatide 進行比較。廠商以 LIXILAN-L 與 GWCO 試驗中病患於第 30 週的平均每日劑量為基礎，估計本品與比較品的等效劑量為：每日注射一次本品 insulin glargine 46.67IU/lixisenatide 16.87 微克；相當於每日分別注射 insulin glargine 62.5IU 與 exenatide 19.3 微克。

PBAC 表示，本品相較於比較品有較低的 insulin glargine 劑量，僅能反映被納入上述兩項試驗的病患所需要的胰島素劑量基礎值有所差異，並無證據顯示本品具有胰島素節省效應 (insulin-sparing effect)。再者，本品的使用上限為每日 insulin glargine 60IU/lixisenatide 20 微克，使 LIXILAN-L 試驗第 30 週的平均劑量有所限制，反觀 GWCO 試驗則無，因此該使用上限為評估等效劑量時的干擾因素。而在 LIXILAN-L 試驗中，本品與 insulin glargine 比較時，兩組的胰島素劑量並無顯著差異，顯示 LIXILAN-L 的結果無法支持本品具有 insulin-sparing effect。此外，由於 PBAC 過去曾評估在相同劑量的基礎下，lixisenatide 的療效可能劣於 exenatide，故 PBAC 認為上述 lixisenatide 和 exenatide 的相對劑量 (dose relativity) 結果與先前的實證並不一致。廠商在次委員會會議前的回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 中說明，由於當時 lixisenatide 並未與胰島素併用，而兩者併用時有互補的作用模式，將當時的結果推論於此並不恰當。PBAC 仍認為目前尚無法證實 lixisenatide 和 exenatide 在相對劑量上的差異性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品訂價部分，廠商以上述劑量與單位價格計算比較品的每日治療成本，扣除本品的胰島素費用後，其差值即為本品單方製劑 lixisenatide 的價格。然而該作法將使 lixisenatide 每單位微克的價格明顯高於 exenatide，此結果無法被現有證據所支持。此外，經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）另對廠商所提出的等效劑量表示，此結果是在病人族群未被校正的情況下所做的評估。ESC 建議，廠商宣稱的不劣性應基於配對調整間接比較（matching adjusted indirect comparison, MAIC）的結果，而等效劑量的評估應以此結果為基礎。

財務影響方面，PBAC 表示廠商的財務影響分析具有不確定性，基於理由如下：（1）廠商未考量以中效型胰島素治療的病患；（2）僅接受口服抗血糖藥物或 GLP-1 RA 而未曾使用胰島素的病患，可能有仿單以外的使用；（3）藥物使用次委員會（Drug Utilisation Sub Committee, DUSC）認為廠商在選擇取代品時排除了成本較低的藥品，可能使取代費用有所高估；（4）難以評估胰島素的使用量；（5）部分病人可能透過調高基礎胰島素劑量來達到血糖控制，此部分未被探討；（6）分析中採用的胰島素平均劑量是依據臨床試驗，可能無法反映國情；（7）試驗中有許多病患的使用劑量達到本品的上限值，廠商未考量到病患對胰島素的需求可能逐漸增加。此外，由於本品在注射次數上具方便性，且病患使用本品需自費的部分負擔較少，廠商預期的市佔率可能有所低估。

綜合上述，由於 PBAC 不接受廠商提出的本品與合併 insulin glargine，exenatide 比較時的等效劑量，故本品不建議被收載。PBAC 表示在未來的提案中，廠商應處理在相對療效不劣性宣稱上的不確定性，並提供可支持等效劑量的進一步證據。考量到本品可能被建議給付範圍以外的病患所使用，PBAC 認為需簽署風險分攤協議（Risk Sharing Agreement, RSA）並訂定費用上限。

3. NICE（英國）

至 2018 年 11 月 15 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2018 年 11 月 15 日止查無資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告用於搜尋 CRD/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：

Population	納入條件：type 2 diabetes mellitus 排除條件：未設限
Intervention	insulin glargine AND lixisenatide
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	((((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 11 月 15 日，以 type 2 diabetes mellitus、insulin glargine、lixisenatide、cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，查無與 insulin glargine/lixisenatide 複方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

建議者並無提供國內外藥物經濟學之文獻。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，預估 Soliqua[®] (insulin glargine/lixisenatide) 納入健保給付後，將用於基礎胰島素或 Lyxumia[®] 治療控制不佳之市場，以及基礎胰島素併用 GLP-1 類似物之市場，並將取代「預混型胰島素」與「基礎胰島素併用 Victoza[®]」。估計於 2019 年至 2023 年有 1,062 至 6,047 名病患符合給付條件並接受本品治療，本品年度藥費約為第一年 4,900 萬元至第五年 2 億 8,000 萬元，取代現有藥品後，未來五年的年度藥費財務影響約為 3,000 萬元至 1 億 1,000 萬元。扣除其他醫療費用節省後，年度整體財務影響約為 2,900 萬元至 1 億元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床使用地位：本品之建議給付規範為「當患者已接受 GLP-1 RA 及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物併用」。建議者表示，當基礎胰島素或 GLP-1 RA 治療控制不佳時，國內臨床上較常使用的強化治療 (treatment intensification) 為兩針預混型胰島素，少部分使用基礎胰島素併用 GLP-1 RA。因此，建議者預期本品納入給付後，將主要用於基礎胰島素或 Lyxumia[®] 治療控制不佳之市場，並取代「預混型胰島素」；另外亦用於現有基礎胰島素併用 GLP-1 RA 之市場，主要取代「基礎胰島素併用 Victoza[®]」。
2. 符合適應症之病人數推估
 - (1) 基礎胰島素治療控制不佳之市場：建議者以 2017 年台灣糖尿病用藥人數為基礎，以糖尿病盛行人口每年成長率及施打胰島素的比例，推估未來五年使用基礎胰島素病人數為 141,060 人至 153,189 人。另參考國內文獻及諮詢臨床專家後，假設使用基礎胰島素者有 89% 控制不佳，其中又有 15% 將轉換下一線用藥，據此推估 2019 年至 2023 年符合適應症之病人數為 18,832 人至 20,451 人。
 - (2) Lyxumia[®] 治療控制不佳之市場：建議者參考 Lyxumia[®] 醫療科技評估報告推估之 Lyxumia[®] 使用人數，依據 GetGoal-X 臨床試驗中控制不佳之比例，並假設有 15% 將轉換下一線用藥，推估未來五年符合適應症之病人數為 131 人至 429 人。
 - (3) 基礎胰島素併用 GLP-1 RA 市場：建議者將「基礎胰島素併用 Victoza[®]」的人數假設為基礎胰島素併用 GLP-1 RA 的市場規模，並依照藥品資料管理公司提供之 2013 年至 2018 年第一季的藥費數據，將 Victoza[®] 的每季藥

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

費換算為每季病人數後，以 2016 年第四季為切點，分別推估 Victoza[®] 併用胰島素前與併用胰島素後之病人數趨勢，將兩趨勢相減後之差值做為基礎胰島素併用 GLP-1 RA 之市場規模。推估未來五年使用基礎胰島素併用 GLP-1 RA 之人數為 1,428 人至 3,118 人。

3. 本品使用人數推估：建議者考量本品特性與市場趨勢後，預期本品用於基礎胰島素或 Lyxumia[®] 治療控制不佳之市場之市佔率為 5% 至 20%，而於基礎胰島素併用 GLP-1 RA 市場中的市佔率則為 8% 至 60%，推估未來五年本品使用人數共 1,062 人至 6,047 人。
4. 本品年度藥費：建議者依據 LixiLan-L 試驗之 insulin glargine 每日平均劑量 0.466IU/kg，及我國成年人平均體重，計算本品每日劑量約為 30IU/15mcg，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 4,900 萬元至第五年 2 億 8,000 萬元。
5. 被取代之年度藥費：在取代「預混型胰島素」的部分，建議者依據亞洲文獻，將兩針預混型胰島素之每日劑量以 44IU 計算；而在取代「基礎胰島素併用 Victoza[®]」的部分，則參考 Trulicity[®] 醫療科技評估報告中的 liraglutide 每日劑量 1.35mg，並假設每日使用基礎胰島素 30IU。依照健保給付價格計算後，推估被取代的年度藥費約為第一年的 1,900 萬元至第五年的 1 億 7,000 萬元。
6. 其他醫療費用：本品用法為每日施打 1 針，而欲取代之現有治療「兩針預混型胰島素」與「基礎胰島素併用 GLP-1 RA」為每日施打 2 針，建議者預期本品納入健保給付後，每日可節省 1 個注射筆專用針頭的費用。預估在其他醫療費用上，第一年約可節省 122 萬元至第五年約節省 697 萬元。
7. 財務影響：將本品藥費扣除被取代藥費後，預估本品於 2019 年至 2023 年的藥費財務影響約為 3,000 萬元至 1 億 1,000 萬元；考量其他醫療費用節省後，整體財務影響約為第一年增加 2,900 萬元至第五年增加 1 億元。
8. 敏感度分析：建議者預期本品市佔率為財務影響之變動因素，故調整本品市佔率做為敏感度分析。在市佔率為低推估的情況下，假設本品將與其他所有現有品項均分市場，估計未來五年本品使用人數為 626 人至 3,232 人，本品年度藥費為 2,900 萬元至 1 億 5,000 萬元，整體財務影響為 1,700 萬元至 5,800 萬元；而在市佔率為高推估的情況下，本品使用人數為 1,456 人至 8,238 人，本品年度藥費為 6,700 萬元至 3 億 8,000 萬元，整體財務影響為 4,100 萬元至 1 億 6,000 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，推估過程大致合理且多有提供文獻佐證，本報告針對建議者之估算評論如下：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 臨床使用地位

本品之主管機關許可適應症範圍為「適用於基礎胰島素或 lixisenatide 治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人」[12]，而建議者所建議的給付規範為「已接受 GLP-1 RA 及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之患者」。依據健保給付規範[8]，目前給付的 GLP-1 RA 尚包含 exenatide、liraglutide、dulaglutide 另外 3 種，且病患並不一定要接受胰島素治療才能使用 GLP-1 RA。依照建議者之建議，病患接受 GLP-1 RA 治療控制不佳即可使用本品。若病患僅接受其他 GLP-1 RA 而未使用過基礎胰島素或 lixisenatide，仍有機會使用本品，此將有超出仿單範圍 (off-label use) 之虞。本報告進一步諮詢臨床專家，專家表示有該可能性，但 exenatide、liraglutide、dulaglutide 對臨床醫師而言均為 GLP-1 RA，且不同 GLP-1 RA 的轉換並無限制，因此不會被視為 off-label use。此外，臨床上使用基礎胰島素的病患比單使用 GLP-1 RA 來的多，只要用過基礎胰島素即可換用本品，因此在臨床上有 off-label use 的可能性與影響不大。

雖有上述疑慮，然而根據建議者的財務影響分析，其預期本品將用於基礎胰島素或 Lyxumia[®] 治療控制不佳之市場，分析中假設的本品臨床地位與後續的病人數推估，皆在本品的許可適應症範圍內，本報告認為合理並同樣依據此範圍進行推估。

建議者認為本品在不同市場將分別取代「預混型胰島素」及「基礎胰島素併用 Victoza[®]」。依據中華民國糖尿病學會及 ADA 2018 臨床照護指引 [3,4]，以基礎胰島素控制不佳時，下一線強化治療可選擇加上短/速效胰島素、或加上 GLP-1 RA、或轉為預混型胰島素。另諮詢臨床專家國內用藥情形，專家表示當基礎胰島素治療效果不佳時，除了調整胰島素劑量外，加上短/速效胰島素最符合生理機轉，但多次注射病人通常會較遲疑；若改為預混型胰島素，病患的接受度較高；較為肥胖的病患則傾向於加上 GLP-1 RA。而 Lyxumia[®] 治療控制不佳時，應會先加上基礎胰島素，但仍可能使用多次注射短效胰島素或改為預混型胰島素。下一線的治療選擇會依病患的臨床狀況及接受度而有不同，上述的強化治療皆為可能的治療選項。

因此，本報告認為就整體市場而言，本品納入給付後應會取代「預混型胰島素」、「基礎胰島素加上短/速效胰島素」、「基礎胰島素併用 GLP-1 RA」等治療方式，而目前健保給付可與基礎胰島素併用的 GLP-1 RA 包含 liraglutide (Victoza[®])、dulaglutide (Trulicity[®]) 及本品的單方製劑 lixisenatide (Lyxumia[®])。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 符合適應症之病人數推估

建議者以 2017 年台灣糖尿病用藥人數為基礎，透過疾病盛行人數成長率、施打胰島素及施打基礎胰島素比例來推估基礎胰島素使用人數。本報告則透過 2013 至 2017 年全人口健保申報資料，分析僅使用基礎胰島素之第二型糖尿病患者數，並以線性迴歸進行推估。經查建議者提供之控制不良比例、轉換用藥比例的參數來源並確認合理性後[13-15]，本報告據此推估下一線治療可能選擇「預混型胰島素」或「加上短/速效胰島素」之病人數。在 Lyxumia[®] 治療控制不佳的部分，由於 Lyxumia[®] 於 2018 年 7 月開始給付，在無現有資料的情況下，本報告參考 Lyxumia[®] HTA 評估報告[16]之預估人數。另在控制不佳的比例上，本報告引用一篇較近期的日本臨床試驗[17]，以 lixisenatide 併用口服降血糖藥物治療控制不佳的比例進行推估。估計於 2019 至 2023 年，在基礎胰島素或 Lyxumia[®] 治療控制不佳的市場中，可能以「預混型胰島素」或「加上短/速效胰島素」為下一線強化治療的病人數共約為 17,300 人至 21,800 人。

在基礎胰島素併用 GLP-1 RA 市場的部分，考量 Victoza[®] 於 2016 年 8 月開放併用胰島素，而另 2 項 GLP-1 RA 於今年才開放，本報告同意建議者以「基礎胰島素併用 Victoza[®]」來推估基礎胰島素併用 GLP-1 RA 市場的假設。建議者將 Victoza[®] 每季費用除以人年藥費後推估未來每季人數，並將每年第四季的人數視為當年人數，計算併用基礎胰島素前後之病人數差值，此做法將使每年病人數有所低估。本報告依據健保署公告之 2013 至 2017 年的藥品使用量，將 Victoza[®] 於 2013 至 2016 年的年使用量換算為每年使用人數，並以線性迴歸推估，做為併用胰島素前的病人數趨勢；而開放併用胰島素後的趨勢，則參考建議者提供之 2016 至 2017 年每季藥費的占比，計算 2016 年第四季至 2017 年第四季之各季使用量後進行推估，將未來各季使用量加總為年使用量後換算為每年人數。將 Victoza[®] 併用胰島素前後之病人數趨勢相減，估計未來五年基礎胰島素併用 GLP-1 RA 的市場規模約為 5,800 人至 13,400 人。

3. 本品使用人數推估：建議者以自行設定之市佔率推估本品納入健保給付後之使用人數。經諮詢臨床專家，由於基礎胰島素併用 GLP-1 RA 之給付規定開放不久，實際上會合併使用基礎胰島素及 GLP-1 RA 的比例有待觀察，且單方製劑 Lyxumia[®] 的使用經驗不多，因此未來本品的市佔率較難預估。由於本報告難以驗證市佔率假設之合理性，故暫依建議者預估之市佔率進行推估，惟將基礎胰島素併用 GLP-1 RA 市場之市佔率做調整。推估本品納入健

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

保給付後，未來五年本品使用人數為第一年 1,156 人至第五年 7,042 人。由於本品市佔率具有不確定性，本報告將另對此進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費：經查證，建議者估算之本品每日平均劑量及藥費應屬合理，本報告依據上述推估之本品使用人數，估算未來五年本品年度藥費約為第一年 5,300 萬元至第五年 3 億 3,000 萬元。
5. 被取代之年度藥費：本報告參考亞洲研究[18]之使用劑量，估算「預混型胰島素」與「基礎胰島素加上短/速效胰島素」之取代藥費；另在本品取代基礎胰島素併用 GLP-1 RA 的部分，則依據建議者假設之各項 GLP-1 RA 市佔率變化及仿單建議，估算「基礎胰島素併用 Victoza[®]」與「基礎胰島素併用 Trulicity[®]」之藥費。上述之每年藥費皆以每年 365 天與最新健保給付價計算，推估被取代之年度藥費約為第一年的 3,000 萬元至第五年的 2 億元。
6. 其他醫療費用：建議者預期本品納入給付後可減少注射筆針的費用，本報告認為其假設與計算應屬合理。估計第一年節省其他醫療費用約 130 萬元至第五年節省約 8,200 萬元。
7. 財務影響：依據本報告上述之本品用藥人數、藥費成本及其他醫療成本重新推估後，本案之藥費財務影響約為第一年增加 2,300 萬元至第五年增加 1 億 2,000 萬元；扣除其他醫療費用節省後，對健保整體之財務影響約為第一年增加 2,200 萬元至第五年 1 億 1,000 萬元。
8. 敏感度分析：由於基礎胰島素併用 GLP-1 RA 之相關給付規定於近年開放，病患實際會以此方式治療的比例有待觀察，且單方製劑 Lyxumia[®] 的使用經驗不多，會由其他 GLP-1 RA 轉為使用本品的比例具不確定性。考量本品納入給付後的市佔率受市場機制影響大，本報告進一步調整本品市佔率做為敏感度分析，結果如下：
 - (1) 本品市佔率為低推估：本品之年度藥費約為第一年的 3,200 萬元至第五年的 2 億 4,000 萬元，對健保的整體財務影響約為第一年增加 1,300 萬元至第五年增加 7,900 萬元。
 - (2) 本品市佔率為高推估：本品之年度藥費約為第一年的 7,500 萬元至第五年的 4 億 1,000 萬元，對健保的整體財務影響約為第一年增加 3,100 萬元至第五年增加 1 億 5,000 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(四)經濟評估結論

1. 建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估本品 Soliqua® (insulin glargine/lixisenatide) 用於以基礎胰島素或 GLP-1RA 治療時血糖控制不佳之第二型糖尿病成人患者的成本效益。分析結果顯示，本品相較於合併 liraglutide, basal insulin 具有成本效益絕對優勢。本報告認為該報告的研究主題與研究設計符合建議者主張，研究架構完整，模型所採用的假設與參數多有詳細說明，惟未提供部分數據之引用細節及模式供完整驗證，但整體而言其資訊參考程度完整，有助於瞭解本品於我國情境下之成本效益。
2. 本報告至 2018 年 11 月 15 日止查無本品之加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 相關醫療科技評估報告。澳洲 PBAC 於 2018 年 3 月發布的報告中，不建議收載本品用於基礎胰島素治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病患，因 PBAC 不接受廠商提出的本品與 insulin glargine 合併 exenatide 比較時的等效劑量，而缺乏基礎去決定本品的成本效益價格。惟我國目前尚未開放 exenatide 與基礎胰島素併用，故此份報告應用於我國的價值有限。
3. 財務影響部分，本報告認為建議者的分析架構清楚且大致合理，惟對部分假設與參數存有疑慮。本報告修正相關參數並重新評估後，預估 2019 年至 2023 年，接受本品治療的病人數為 1,156 至 7,042 人，本品年度藥費約為 5,300 萬元至 3 億 3,000 萬元，扣除被取代藥費後，藥費財務影響約為 2,300 萬元至 1 億 2,000 萬元，將其他醫療費用的節省納入考量後，本品對健保整體的財務影響約為第一年增加 2,200 萬元至第五年增加 1 億 1,000 萬元。
4. 本報告另於敏感度分析中調整本品市佔率，預估 2019 年至 2023 年，本品年度藥費約為第一年增加 3,200 萬元至 7,500 萬元間，第五年增加 2 億 4,000 萬元至 4 億 1,000 萬元間；扣除取代藥費與其他醫療費用節省後，整體財務影響約為第一年增加 1,300 萬元至 3,100 萬元間，第五年增加 7,900 萬元至 1 億 5,000 萬元間。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 1 月份藥品專家諮詢會議審議，本報告依據健保署之核算支付價格，重新計算本品之財務影響。預估本品納入健保給付後，於 2019 至 2023 年接受本品治療的病人數為 1,156 至 7,042 人，本品年度藥費約為 5,100 萬元至 3 億 1,000 萬元，扣除被取代藥費後，藥費財務影響約為 2,100 萬元至 1 億 1,000 萬元；將其他醫療費用的節省納入考量後，本品對健保整體的財務影響約為第一年增加 1,900 萬元至第五年增加 9,800 萬元。在敏感度分析中對本品市佔率進行調整後，推估對健保的整體財務影響約為第一年增加 1,100 萬元至 2,700 萬元之間，第五年增加 6,700 萬元至 1 億 3,000 萬元之間。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考文獻

1. 105 年健康促進瞭望專欄. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1090&pid=6426>. Accessed Nov 13, 2018.
2. 105 年國人死因統計結果. 衛生福利部統計處. <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-33598-1.html>. Accessed Nov 13, 2018.
3. 2018 Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. <https://professional.diabetes.org/content-page/standards-medical-care-diabetes>. Accessed Nov 13, 2018.
4. 2018 糖尿病臨床照護指引. 社團法人中華民國糖尿病學會. http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/index.asp?BK_KIND=29¤t=2018%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E8%87%A8%E5%BA%8A%E7%85%A7%E8%AD%B7%E6%8C%87%E5%BC%95++. Accessed Nov 13, 2018.
5. lixisenatide + insulin glargine. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH). <https://www.cadth.ca/lixisenatide-insulin-glargine>. Accessed Oct 24, 2018.
6. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidance. <https://www.nice.org.uk/Search?q=Soliqua>. Accessed Oct 24, 2018.
7. Insulin glargine with lixisenatide. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Insulin-glargine-with-lixisenatide-psd-march-2018>. Accessed Oct 24, 2018.
8. 藥品給付規定《第五節 激素及影響內分泌機轉藥物》衛生福利部中央健康保險署. Accessed Nov 15, 2018.
9. The Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=soliqua>. Accessed Oct 24, 2018.
10. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes care* 2016; 39(11): 1972-1980.
11. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes care*

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 2016; 39(11): 2026-2035.
12. 賽諾菲股份有限公司. 俐速美注射劑仿單 520270490001_Leaflet(CN)-106-04-12. Accessed Nov 15, 2018.
 13. 林世鐸, 許上人. 高糖化血色素值可以預測未接受胰島素治療的第二型糖尿病個案, 使用基礎胰島素一年後血糖控制不易達標. *內科學誌* 2015; 26(4): 206-212.
 14. Roussel R, Gourdy P, Gautier J, et al. Low rate of intensification in type 2 diabetic patients inadequately controlled with basal insulin: the INTERDIA study. *Diabetes Management* 2016; 6(6): 119-127.
 15. Jabbar A, Wan Mohamed WMIB, Ozaki R, et al. Patterns and trends in insulin initiation and intensification among patients with type 2 diabetes mellitus in the Western Pacific region. *Current medical research and opinion* 2018; (just-accepted): 1-23.
 16. 俐速美注射劑 (Lyxumia solution for injection, 10mcg/0.2ml 、20mcg/0.2ml) 醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心. <http://nihta.cde.org.tw/Knowledge/?id=12&p=2>. Published 2017. Accessed Nov 1, 2018.
 17. Seino Y, Stjepanovic A, Takami A, Takagi H, investigators s. Safety, tolerability and efficacy of lixisenatide in combination with oral antidiabetic treatment in Japanese patients with type 2 diabetes: An open-label, multicenter study. *Journal of diabetes investigation* 2018; 9(1): 127-136.
 18. Jia W, Xiao X, Ji Q, et al. Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015; 3(4): 254-262.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.11.15	#1 insulin glargine AND lixisenatide #2 type 2 diabetes mellitus #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	3	0
EMBASE	2018.11.15	#1 insulin glargine AND lixisenatide #2 type 2 diabetes mellitus #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	15	0
Cochrane Library	2018.11.15	#1 insulin glargine AND lixisenatide #2 type 2 diabetes mellitus #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	2	0
CRD	2018.11.15	#1 insulin glargine AND lixisenatide #2 type 2 diabetes mellitus #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	0	0