

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：Tresiba FlexTouch (Insulin Degludec Injection)

學名：N/A

事由：

1. 台灣諾和諾德藥品股份有限公司（以下簡稱建議者）於 107 年 10 月針對 Tresiba FlexTouch 諾胰保諾特筆納入健保給付建議，重新提出調整本品建議價格。
2. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）就建議者重新提出之建議提供評估意見。

完成時間：民國 108 年 1 月 29 日

評估結論

1. 建議者此次雖重新調整建議價格，但未提交更新之財務影響分析資料。
2. 本報告以建議者更新之建議價格，重新進行財務影響分析，預估本品納入健保給付後，未來五年使用人數為第一年約 9,400 名至第五年約 58,600 名病人，年度藥費為第一年約 9,000 萬元至第五年約 5 億 5,900 萬元；若考量其他取代藥品藥費及本品能減少發生嚴重低血糖風險之相關醫療成本後，推估本品對於健保總體財務影響為第一年增加約 2,100 萬元至第五年增加約 1 億 3,000 萬元。
3. 由於胰島素之使用劑量差異性大因而會影響藥費，且考量到本品納入健保後市占率推估具有不確定性，因此本報告進行敏感度分析如下：
 - (1) 胰島素平均使用劑量高推估（每日胰島素使用劑量+30%）時，預估未來五年的總體財務影響為第一年增加約 2,700 萬元至第五年增加約 1 億 7,100 萬元。
 - (2) 本品市占率高推估（市估率+20%）時，預估未來五年的總體財務影響為第一年增加約 2,500 萬元至第五年增加約 1 億 5,600 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響預估

本報告依 108 年 1 月藥品專家諮詢會議後之初核價格調整本案財務影響分析，預估在本品納入健保給付後，未來五年使用人數為第一年約 9,400 人至第五年約 58,600 人，年度藥費為第一年約 7,700 萬元至第五年約 4 億 8,200 萬元，對健保總體財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年增加約 5,200 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

一、背景

有關台灣諾和諾德藥品股份有限公司(以下簡稱建議者)向衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)所提「Tresiba FlexTouch 諾胰保諾特筆」(以下簡本品)用於治療一歲以上糖尿病患者之給付建議案，本中心已於民國 107 年 5 月完成完整之醫藥科技評估報告乙份，且 107 年 7 月藥品專家諮詢會議業經討論並提出建議核價。

建議者於民國 107 年 10 月重新提出重新調整本品建議價格，因此健保署於民國 107 年 10 月 26 日再次函請本中心提供評估意見。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、財務影響評估

建議者此次僅重新調整本品建議價格，未提交價格議動後之財務影響分析資料。

本報告以建議者更新之建議價格，重新進行財務影響分析，相關假設及參數推估皆與前次評估報告相同，簡述如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為本品 Trebisa[®] (insulin degludec) 將會使用於 1 歲以上糖尿病患者，預估本品納入健保給付後將會取代 Lantus[®](insulin glargine, 300 IU) 蘭德仕注射劑、Levemir[®] (insulin detemir, 300 IU) 瑞和密爾諾易筆及 Toujeo[®] (insulin glargine, 450 IU) 糖德仕注射劑以及 Lantus[®] 蘭德仕 10 公撮小瓶注射劑，共以上四種品項。
2. 本品使用人數：本報告委請健保署分析 2013 年至 2017 年健保資料庫，以國際疾病分類標準代碼^a判定 1 歲以上罹患糖尿病並且有在使用上述四種基礎胰島素藥品的病人數，並以線性迴歸推估未來目標族群人數。本報告同時參考建議者提供之本品未來市占率，推估若本品納入健保給付後，2019 至 2023 年第一年約 9,400 名至第五年約 58,600 名病人將接受本品治療。
3. 藥品用法用量及藥費計算：
 - (1) 本報告委請健保署分析 2013 至 2017 年健保資料庫，取得以上四種取代藥品之每人每年平均用藥支數，用以計算每人年度藥費，並依據 2017 年藥品使用量比例來計算所有取代品加權平均藥費^b。
 - (2) 本品則參考建議者提供的統合分析結果比值，以成分 Insulin glargine 100U/mL 之平均使用劑量減少約 10%，作為本品使用劑量以計算年度藥費。
4. 其他相關醫療費用：本報告參考建議者所提供的臨床試驗中兩種藥品嚴重低血糖事件發生率比值^c，但由於該文獻是比較本品及 insulin glargine 的不良事件風險差異[1, 2]，因此本報告只考量從「成分 insulin glargine 轉換至使用本

^a 第一型或第二型糖尿病國際疾病分類標準代碼 ICD-9 code=250.XX；ICD-10 code=E10、E11、E12、E13、E14。

^b 由於建議者是參考第三方研究數據之 Lantus[®] 藥品平均使用劑量約為每人每日 31.2 單位，但該研究納入族群條件較為嚴苛且排除了只使用一次藥品的病人，而實際從健保資料庫分析取得所有糖尿病病人使用胰島素情形之數據，取代品平均使用劑量約在每人每日 10-20 單位之間。

^c 該臨床試驗數據有分為「維持期 maintenance period」及「整體治療期 Full treatment period」之嚴重低血糖事件發生率，本報告考量糖尿病病人多為長期用藥，因此改為採納病人於「整體治療期」事件發生率比值。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

品」的病人之副作用相關醫療成本；另外建議者所參考之第三方研究數據，是計算每次嚴重低血糖事件「急診」或「住院」的費用，而建議者所計算之財務影響是將「急診」和「住院」費用加總計算，因此本報告將會調整成「每次嚴重低血糖事件之平均醫療費用」作計算。

5. 本品之年度總藥品費用：本報告以上述可能接受本品治療之病人數及每人每年藥費計算，推估若本品納入健保給付後，未來五年的本品藥費約為第一年的 9,000 萬元至第五年的 5 億 5,900 萬元。
6. 取代藥品之年度總藥品費用：本報告估算未來五年之取代品年度總藥費約為第一年的 6,800 萬元至第五年的 4 億 2,200 萬元。
7. 其他相關年度總醫療費用：本報告推估本品納入健保給付後的未來五年，相較於其他取代藥品所節省相關醫療費用，約為第一年的 130 萬元至第五年的 800 萬元。
8. 財務影響：本報告將本品年度總藥費與取代藥品年度總藥費相減，推估本品納入健保給付後未來五年之財務影響，在藥費部分第一年約增加 2,200 萬元至第五年約增加 1 億 3,800 萬元的支出；而考量因本品能減少發生嚴重低血糖風險之相關醫療成本，因而推估 2019 年至 2023 年對健保總體財務影響為第一年增加約 2,100 萬元至第五年增加約 1 億 3,000 萬元。
9. 敏感度分析：由於胰島素之使用劑量差異性大因而會影響藥費，且考量到本品納入健保後市占率推估具有不確定性，因此本報告進行敏感度分析如下。
 - (1) 胰島素平均使用劑量高推估（每日胰島素使用劑量+30%）：若提高本品及取代藥品之平均使用劑量，則預估未來五年的總體財務影響為第一年增加約 2,700 萬元至第五年增加約 1 億 7,100 萬元。
 - (2) 本品市占率高推估（市佔率+20%）：若提高本品未來市占率，則預估未來五年的總體財務影響為第一年增加約 2,500 萬元至第五年增加約 1 億 5,600 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

四、財務影響評估結論

本報告以建議者調整之建議價格重新進行財務影響分析，推估本品納入健保給付後，未來五年本品使用人數為第一年約 9,400 名至第五年約 58,600 名病人，本品年度藥費為第一年約 9,000 萬元至第五年約 5 億 5,900 萬元；若考量其他取代藥品藥費及本品能減少發生嚴重低血糖風險之相關醫療成本後，推估本品對於健保總體財務影響為第一年增加約 2,100 萬元至第五年增加約 1 億 3,000 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響預估

經民國 108 年 1 月的健保署藥品專家諮詢會議後，依據健保署核定本品之給付價格重新計算財務影響。預估使用本品人數第一年約 9,400 名至第五年約 58,600 名病人，本品年度藥費為第一年約 7,700 萬元至第五年約 4 億 8,200 萬元，對健保總體財務影響為第一年增加約 800 萬元至第五年增加約 5,200 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

參考資料

1. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(1): 33-44.
2. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(1): 45-56.



諾胰保 諾特筆 (Tresiba FlexTouch)

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	Tresiba FlexTouch	成分	Insulin degludec
建議者	台灣諾和諾德藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾和諾德藥品股份有限公司		
含量規格劑型	Insulin degludec 100 units/mL/注射劑		
主管機關許可適應症	適用於治療一歲以上糖尿病患者，以改善血糖控制		
建議健保給付之適應症內容	適用於治療一歲以上糖尿病患者，以改善血糖控制		
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，依據醫囑持續使用。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議 Insulin glargine 及 Insulin detemir 皆為可能的療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

與 insulin glargine 直接比較試驗

本案藥品的主要樞紐試驗來自於 BEGIN、DEVOTE 以及 SWITCH 相關試驗結果，結果顯示，在相關療效指標部分，如：降低 HbA1C 值，insulin degludec 不劣於 insulin glargine。

與 insulin detemir 直接比較試驗

Thalange 等人於 2015 年所發表之 insulin degludec 與 insulin detemir 之直接比較試

驗，此為一隨機分派、26 週，phase 3b，開放標籤之不劣性試驗，對於合併 insulin aspart 用於兒童與青少年(1 至 17 歲)罹患第 1 型糖尿病病人之療效與安全性評估。經 26 週 HbA1C 追蹤結果顯示，insulin degludec 不劣於 insulin detemir，estimated treatment difference [ETD] IDeg-IDet: 0.15% [95% CI 0.03 to 0.32]。

四、醫療倫理：無系統性相關資料可供參考。

五、成本效益：建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，執行本品用於治療第一型糖尿病及第二型糖尿病病人之藥物經濟學分析報告，依不同使用族群所得到的遞增成本效果比值 (ICER) 約在 22 萬元至 127 萬元之間。本報告認為建議者提出的藥物經濟學研究架構上合理，然而，考量其比較策略之選擇及部分文字描述邏輯上不夠完整嚴謹，為期一年的評估期間用於此慢性疾病上略有不周全的疑慮，且該分析所使用參數在反應國情上也有部分限制之處。因此本報告認為建議者所執行之本土經濟學研究內容並未提供合適資訊，較無法助於我國對於糖尿病患者使用基礎胰島素於健保署觀點的成本效益。

六、財務衝擊：依據建議者提供的財務影響分析，預估若將本品收載於健保給付後，將會取代健保現行給付之三種同為基礎胰島素品項：Lantus[®] 蘭德仕注射劑、Levemir[®] 瑞和密爾諾易筆及 Toujeo[®] 糖德仕注射劑，建議者推估於本品納入健保給付後的五年內約共有每年 5,800 名至 35,400 名病人接受本品治療，本品年度總藥費約為第一年的 1 億 2,100 萬元至第五年的 7 億 4,100 萬元之間，建議者認為本品會減少嚴重低血糖事件所帶來的醫療費用，因此推估年度總體財務影響約為第一年的 2,400 萬元至第五年 1 億 4,500 萬元之間。本報告認為建議者提出之財務影響分析架構上大致合理，但對於取代藥品、使用劑量及藥費計算有部分疑慮，本報告認為除了建議者提及的三種藥品以外，也可能會取代 Lantus[®] 蘭德仕 10 公撮小瓶注射劑的市場，採用 2013 至 2017 年健保資料庫數據，估計於 2019 年至 2023 年，接受本品治療人數約為第一年的 9,400 名至第五年的 58,600 名病人，本品年度藥費約為第一年的 1 億 400 萬元至第五年的 6 億 4,900 萬元之間，進一步修正計算取代品藥費及低血糖風險相關醫療花費後，推估 2019 年至 2023 年本品將對健保造成總體財務影響約為第一年的 3,500 萬元至第五年 2 億 2,000 萬元之間。

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	參品 2
商品名	Tresiba [®] FlexTouch	LANTUS [®]	LEVEMIR [®] FLEX PEN

主成分/含量	Insulin degludec 100 units/mL	Insulin glargine 100 units/mL	Insulin detemir 100 units/mL
劑型/包裝	注射劑/3 mL	注射劑/300IU, 3mL	注射劑/300IU, 3mL
WHO/ATC 碼	A10AE06	A10AE04	A10AE05
主管機關許可適應症	適用於治療一歲以上糖尿病患者，以改善血糖控制	糖尿病。	糖尿病：治療患有糖尿病的成人、青少年及 1 歲以上兒童。
健保給付條件	擬訂中	糖尿病。	糖尿病：治療患有糖尿病的成人、青少年及 1 歲以上兒童。
健保給付價	擬訂中	每支 437 元	每支 439 元
仿單建議劑量與用法	用於不曾接受胰島素治療患者的起始劑量 (1) 第一型糖尿病： ● <u>每日 0.2-0.4 U/kg</u> (2) 第二型糖尿病： ● <u>每日 10 U</u>	LANTUS® 仿單並未提及建議劑量，因此參照 2018 中華民國糖尿病學會臨床照護指引，建議基礎胰島素劑量可由每日 <u>0.1-0.2 U/kg</u> 開始。	● 與口服抗糖尿病藥物或 GLP-1 受體增效劑併用時，建議每天注射一次，成人起始劑量為 <u>0.1-0.2 U/kg</u> 或 <u>10 U</u> 。 ● Levemir® 的劑量應依照每位患者的需求予以調整。
療程	每日一次	每日一次	每日一次
每療程花費	擬訂中	➤ 每 IU=1.457 元 若以成人體重 60 公斤計算，每日藥費為 <u>8.74 元~17.48 元</u>	➤ 每 IU=1.463 元 (1) 若以成人體重 60 公斤計算，每日藥費為 <u>8.78 元~17.56 元</u> (2) 若使用 10U，每日藥費為 <u>14.63 元</u>
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓	✓
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓	

目前臨床治療指引建議的首選	✓	✓
其他考量因素，請說明：		根據民國 105 年健保藥品使用量分析，insulin detemir 約占有 25% 的使用量。

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)	於民國 106 年 11 月同意 insulin degludec 可納入給付以控制血糖，如符合以下條件： 1. 與其他長效型胰島素給付條件相同 2. Insulin degludec 的價格不能高於其他最低價格之長效型胰島素。
PBAC (澳洲)	於民國 102 年 3 月公告不建議給付，PBAC 考量到廠商宣稱本品相較於 insulin glargine 安全性上的優勢並未被確切證實 (adequately justified)，因此本品的成本效益 (cost-effectiveness) 也無法被支持。因此，最終 PBAC 拒絕收載本品用於糖尿病病人。
NICE (英國)	於民國 102 年 9 月公布針對第 1 型以及第 2 型糖尿病之兩份各別實證整理 (ESNM24 以及 ESNM25)。重點為相關臨床試驗文獻顯示本品用於第一型或第二型糖尿病病人可能有減少夜間低血糖事件 (reducing nocturnal hypoglycemia) 發生的好處，然而，NICE 考量到該研究的限制以及缺少一年以上的長期療效/安全性資料，因此 NICE 於 2016 年更新的糖尿病治療指引中僅將本品的使用地位列為，若是病人無法使用 insulin glargine 或 insulin detemir，才建議使用本品。

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

【諾胰保 諾特筆】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 05 月 23 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

糖尿病在國內外均為重要的慢性病之一，隨著醫藥的發達，傳染性疾病的控制，世人生活型態的靜態化，肥胖之高度盛行，糖尿病已成為二十一世紀全世界最重要的公共衛生課題之一[1]。根據衛生福利部統計處所發表之民國 105 年國人死因統計年報顯示，糖尿病排名第 5(死亡人數 9,960 人；死亡率 42.4%)。就性別主要死因觀察，男性於民國 105 年，糖尿病佔第 6 順位；反觀之，在女性族群中則佔第 3 順位[2]。發中國家(如台灣)，糖尿病之發生率及盛行率正逐漸上升，而世界衛生組織(WHO)預估至 2025 年，糖尿病人將上升至三億三千萬人，其絕大多數為第 2 型糖尿病[1]。

糖尿病係因胰島素分泌不足或作用不良，對醣類利用能力降低，甚至無法完全利用，因此造成血糖過高。糖尿病分為第 1 型糖尿病（胰島細胞-β細胞-遭破壞，造成胰島素缺乏）、第 2 型糖尿病（胰島素阻抗，及合併相對胰島素缺乏）、其他型糖尿病、妊娠型糖尿病等[3]。其診斷標準包括以下四項，而非懷孕狀況下，僅符合一項即確診為糖尿病；但以下前三項需經過兩次重複驗證後方可確診：

1. 糖化血色素(HbA1C)≥6.5%

2. 空腹血漿血糖 ≥ 126 mg/dL
3. 口服葡萄糖耐受試驗第 2 小時血漿血糖 ≥ 200 mg/dL
4. 典型的高血糖症狀(多吃、多喝、多尿與體重減輕)且隨機血漿血糖 ≥ 200 mg/dL

在糖尿病的治療上，除了口服降血糖藥品外，另有胰島素治療。雖然第 2 型糖尿病的病態生理學是因胰島素抗性的存在、葡萄糖利用率減少，肝臟葡萄糖產生過多，但最終胰島素分泌的能力亦逐漸減低。因此，在整個疾病自然發展的過程，即會面臨使用胰島素的時機[1]。根據英國前瞻性糖尿病研究 (UKPDS, UK Prospective Diabetes Study)，以 HOMA 方式分析 β 細胞分泌能力，使用飲食控制的病患， β 細胞分泌能力由第一年 53% 降至第六年的 26%；由磺醯尿類藥品治療的患者，由 78% 降至 52%；以 metformin 治療的患者，由 66% 降至 38%[4]。

而臨床上，以下為使用胰島素治療之適應症[1]：

1. 第 1 型糖尿病病人
2. 第 2 型糖尿病患者，空腹血糖超過 300 毫克/毫升和合併酮體血症或酮體尿症。
3. 第 2 型糖尿病患者，持續性出現空腹血糖超過 300 毫克/毫升和出現多尿、多喝、及體重減輕的症狀。
4. 願意接受胰島素做為第一線治療的患者。
5. 妊娠性糖尿病患者無法以飲食控制者。
6. 第 2 型糖尿病婦女懷孕時。

治療目標為盡可能維持病人原有的作息與飲食習慣，以設計胰島素治療方式，使血糖穩定。而第 1 型糖尿病人，長期積極控制好血糖，能降低日後小血管、心血管併發症和死亡率。目前常用的胰島素類型如下表所示(如表三)

表三、胰島素製劑類型[5]-2018 糖尿病臨床照護指引

胰島素種類	起始作用	最大作用	持續作用
速效胰島素			
Insulin lispro	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
Insulin aspart	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
Insulin glulisine	5-15 分	30-90 分	3-5 小時
短效胰島素			
Regular insulin	30-60 分	2-3 小時	5-8 小時
中效胰島素			
NPH insulin	2-4 小時	4-10 小時	10-16 小時
長效胰島素			

胰島素種類	起始作用	最大作用	持續作用
Insulin glargine (U-100)	2-4 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Insulin detemir (U-100)	1-3 小時	無明顯高峰	20-24 小時
Insulin glargine (U-300)	6 小時	無明顯高峰	24 小時 (胰島素濃度達到穩定狀態至少需要 5 天)
Insulin degludec (U-100)	1 小時	無明顯高峰	25 小時 (胰島素濃度達到穩定狀態需要 3-4 天)
預混型胰島素			
70/30 human insulin	30-60 分	2-8 小時	10-16 小時
70/30 aspart insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
50/50 aspart insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
75/25 lispro insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時
50/50 lispro insulin	5-15 分	1-4 小時	10-16 小時

胰島素的需求量，取決於病人的胰島素敏感度、飲食、活動和本身尚存的胰島素分泌能力。胰島素敏感度隨年齡、體重、運動量、胖瘦、疾病、服用藥物、精神壓力、青春期和生理時鐘的變化而異[5]。根據美國糖尿病協會(American Diabetes Association, ADA)於 2018 年所發表之指引[6]即提到相較於其他胰島素，使用長效胰島素(如 U-300 glargine 或 degludec)可降低發生低血糖的風險。

本次申請藥品主要成分為 Insulin degludec (Tresiba®)，可持續作用 25 小時，是一種長效型基礎人類胰島素類似物，用於皮下注射。Insulin degludec 的生產流程包括在酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)中以重組去氧核糖核酸(DNA)表現，接著進行化學修飾。Insulin degludec 與人類胰島素的差異在於缺少 B30 位置的胺基酸蘇胺酸(threonine)，並接上含麩胺酸(glutamic acid)及 C16 脂肪酸的側鏈(化學名：LysB29 (N ε -hexadecandioyl- γ -Glu) des (B30)人類胰島素)[7]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[8]，查詢到本案申請藥品 Insulin degludec 之 ATC 碼為 A10AE06，屬(A10)之糖尿病使用藥物分類下之 A10AE(Insulin and analogues for injection, long-acting)，此一分類層級共有 9 項成分，皆為胰島素，除本案藥品之外，尚有 A10AE01 (insulin-human)、A10AE02 (insulin-beef)、A10AE03

(insulin-pork)、A10AE04 (insuline glargine)、A10AE05 (insulin detemir)以及複方如 A10AE30 (combinations)、A10AE54 (insulin glargine and lixisenatide)和 A10AE56 (insulin degludec and liraglutide)。

其次在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[9]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：糖尿病」共查獲超過 500 筆資料。綜合上述，並與指引建議、健保給付規定交叉比對，目前得以使用與本案藥品相關給付條件之藥，將以長效型胰島素為主要整理，其內容如表四所示：

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型/單位含量	健保現行給付條件
A10AE04 insulin glargine	糖尿病	100U/mL 注射劑	---
A10AE05 insulin detemir	糖尿病	270 注射劑	---
A10AE06 Insulin degludec	適用於治療一歲以上糖尿病患者，以改善血糖控制	100 U/mL 注射劑	建議收載中

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2017 年 11 月同意 insulin degludec 可納入給付以控制血糖，如符合以下條件： 1. 與其他長效型胰島素給付條件相同 2. Insulin degludec 的價格不能高於其他最低價格之長效型胰島素。
PBAC (澳洲)	PBAC 委員於 2013 年 3 月 公告不建議給付。

NICE (英國)	僅於 2013 年 9 月公布針對第 1 型以及第 2 型糖尿病之兩份個別實證整理(ESNM24 以及 ESNM25)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2015 年 4 月公布因建議者並未提出申請給付於罹患糖尿病之青少年以及大於 1 歲以上之兒童病人，因此不建議給付。而建議者於 2015 年曾申請納入給付於成人糖尿病但遭駁回，於 2016 年 8 月再度提出申請納入給付，SMC 評估後同意納入給付。
	Cochrane/PubMed/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) [10]

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2017 年 11 月同意 insulin degludec 可納入給付以控制血糖，如符合以下條件：

1. 與其他長效型胰島素給付條件相同
2. Insulin degludec 的價格不能高於其他最低價格之長效型胰島素。

委員根據 DEVOTE 樞紐試驗結果(N=7,637)，比較 insulin degludec 與 insulin glargine 於第 2 型糖尿且罹患心血管疾病之病人群，結果顯示 insulin degludec 於主要不良心臟血管事件發生率(major adverse cardiovascular events, MACE)並不劣於 insulin glargine。在其他 19 篇文獻中(包括 SWITCH 以及 BEGIN)於結果中也得出 insulin degludec 並不劣於 insulin glargine 的結論，在第 16 週、26 週以及 52 週所追蹤的糖化血色素 (Hb A1C)、空腹血糖值的改變及血糖變化本案藥品 insulin degludec 與其他長效胰島素如 insulin glargine 和 insulin detemir 皆無顯著差異。

加拿大共同藥物審查委員重新分析建議者所提之成本效用模型(Cost-utility model)，認為相較於 insulin glargine，本案藥品 insulin degludec 於第 1 型糖尿病具經濟效益，但於第 2 型糖尿病則在一些特定族群上會增加成本，這是因為第 2 型糖尿病群之增加成本效用比(incremental cost-utility ratio, ICUR)範圍從每 QALY \$73,000 至每 QALY > \$1 million (加幣)。

委員此次討論重點如下：

1. 加拿大藥物專家委員指出對於建議者所提出之藥物經濟分析，當時 insulin glargine 價格為 1,500 U 共\$78.92 加幣，但在委員受審本案藥品

時，該藥已降為\$69.64 加幣，該項措施將使該藥更符合成本效益，因此 insulin degludec 需降價以達到相同的成本效益。

2. 委員同時指出對於罹患糖尿病的病人來說，尤其是第 1 型糖尿病族群，在使用胰島素最容易發生低血糖的狀況，而本案藥品似乎可降低此不良反應的發生率。但委員指出，根據 DEVOTE 試驗以及 SWITCH 試驗結果顯示，雖然可降低低血糖發生率的風險，但發生低血糖比例的病人數並不高。而從 BEGIN 試驗結果來看，並無法得出 insulin degludec 於低血糖的控制優於 insulin glargine 或 insulin detemir 的結論。
3. CDEC 委員同意 insulin degludec 可於一天中不同時間施打且不影響血糖控制或其安全性。這樣可依病人習性調整施打時間，但並無實證證明此舉可改善病人生活品質。
4. 建議者所提供之網絡統合分析，將本案評估藥品 insulin degludec 與 NPH 納入比較，但委員認為本案藥品實屬長效型胰島素，故其給付條件應參考其他長效型胰島素如 insulin glargine 或 insulin detemir 條件較為恰當。

病人意見

本案藥品評估時共三個在地病人團體發表意見，其意見彙整如下：

1. 病人使用胰島素的重大擔憂在於低血糖的發生，因此血糖控制即成為最重要的療效指標，因為血糖的變化除可能影響低血糖的發生率更可能會造成病人需半夜起床監測自己的血糖，因此特別強調新藥需著重於嚴格控制血糖與降低低血糖發生率的風險之益處。
2. 雖然目前已有其他相關血糖控制藥品，但病人也考慮到服藥配合度、一天中血糖值的變化、不良反應以及對於症狀的控制、糖尿病之長期併發症，及對於嚴格遵從治療的壓力等。
3. 病人團體希望新藥能提供更穩定的血糖控制、更能預測發生低血糖的時間。同時也希望新藥品能降低體重增加的風險、在增加服藥配合度的同時也降低心理壓力。同時也表達了希望能增加此藥品之可近性以及藉由納入給付中降低藥價。

(二) PBAC (澳洲) [11]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2013 年 3 月公布一份摘要文件 (Public Summary Document)，考量到廠商宣稱本品相較於 insulin glargine 安全性上的優勢並未被確切證實 (adequately justified)，因此本品的成本效益 (cost-effectiveness) 也無法被支持 (supported)。因此，最終 PBAC 拒絕收載本品用於糖尿病病人。

(三)NICE (英國) [12, 13]

英國 NICE 僅於 2013 年公布實證整理報告，且分為兩組群，第 1 型糖尿病人以及第 2 型糖尿病人分別整理，結果彙整如下：

ESNM24 第 1 型糖尿病[12]

NICE 於 2013 年 9 月公布實證整理。本案藥品，為長效型胰島素類似物 insulin degludec；在第 1 型糖尿病人的療效並不劣於 insulin glargine，且於降低夜晚低血糖發生率據統計上顯著差異。

英國藥物及保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)曾提出警告對於 200U/ml 以上藥品可能出現給藥品誤差風險(risk of medication error)，但因本案藥品筆上所呈現的單位為須注射之單位，因此不會產生劑量換算問題。

根據當時 NICE 臨床指引(Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults-CG15[14]，已於 2015-2016 更新為 NG17[Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management[15]、NG18[Diabetes “type 1 and type 2” in children and young people: diagnosis and management[16] 以及 NG19[Diabetic foot problems: prevention and management[17])，但 2015 年 NG17 更新版本中並未提及 insulin degludec 或 insulin detemir，因當時僅 insulin glargine 在英國上市。指引建議對於成人來說，維持 HbA1C 小於 59 mmol/mol (7.5%)將可較低糖尿病對於眼睛、腎臟或神經損傷的風險；但如降至更低，如 48 mmol/mol (6.5%)或更低，或許對心血管有益處。同時也在此討論控制血糖可降低低血糖風險。

此次評估主要納入兩篇開放設計、隨機分派試驗，皆比較 insulin degludec 與 insulin glargine (Heller 等人，2012[18]；N=629 和 Bode 等人，2013[19]；以及 Mathieu 等人，2013[20]；N=493)。兩試驗結果顯示，insulin degludec 不劣於 insulin glargine。於安全性比較上，insulin delgudec 相較於 insulin glargine 可降低夜晚低血糖的發生率(達統計上顯著差異)，但在於兩者間之絕對差異(absolute difference)並不大(104 週追蹤結果比值為每病人每年 1.4 對照 4 次)，且試驗中試圖比較兩治療於日間或嚴重低血糖發生率而未達到統計上顯著差異。另還有多篇比較本案藥品 insulin degludec 與 NPH 之相關文獻，但均未呈現病人預後相關結果。

根據 EMA 當局所發布對於 insulin degludec 之安全性公告，兩臨床試驗結果顯示，可安全單一使用或與其他口服降血糖治療併用 insulin degludec 於第 1 型及第 2 型糖尿病病人，且其安全性與其他長效型胰島素安全性一致。但有幾項不良反應值得注意：

1. 注射處反應：並無嚴重不良反應，發生率與其他兩長效型胰島素相同。
2. 惡性腫瘤相關事件：發生率低且與其他比較品相似。
3. 心血管疾病之不良反應：以統合分析蒐集各項心血管疾病相關事件作最後分析，結果顯示以當時的證據並無法證明使用 insulin degludec 會增加心血管疾病的風險。但美國 FDA 則要求建議者提出以心血管疾病相關事件臨床數據以進行審查本案藥品。

臨床地位

NICE 臨床指引建議病人之基本血糖須由 NPH 或長效型胰島素(insulin glargine 與 insulin detemir)控制；但相較於 NPH，長效型胰島素似乎於統計上可明顯降低低血糖的發生率。指引建議在第 1 型糖尿病病人，建議使用長效型胰島素的時機為：

1. 當 NPH 不足以控制夜間低血糖時。
2. NPH 使用仍出現早晨高血糖造成控制血糖的困難度增加。
3. 對於餐間仍須使用速效胰島素以穩定血糖。

根據 Heller 等人與 Mathieu 等人之試驗結果，本案藥品 insulin degludec 似乎可降低夜間低血糖問題，但這些試驗結果仍具限制。須注意的是，本案藥品與其比較品 insulin glargine 對於低血糖的發生比例，兩者差距不大(104 週追蹤結果比值為每病人每年 1.4 對照 4 次)。同時也未有與 NPH 的病人相關預後比較結果，且在評估當時尚未有本案藥品超過 2 年以上的療效與安全性結果。

ESNM25 第 2 型糖尿病[13]

英國 NICE 於 2013 年 9 月發表實證整理，對於本案藥品 insulin degludec 用於第 2 型糖尿病病人相關試驗結果。共取自三項臨床樞紐試驗結果，比較本案藥品 insulin degludec 與 insulin glargine 用於先前用過胰島素之第 2 型糖尿病病人 (Garber 等人，2012[21]；N=1,006)以及未接受過胰島素治療之病人(Zinman 等人，2012[22]；N=1,030)；同時也比較本案藥品與 sitagliptin 於未接受過胰島素治療之病人(Philis-Tsimikas 等人，2013[23])。

前兩項開放式設計、樞紐試驗(Garber 等人與 Zinman 等人)顯示 insulin degludec 在血糖的控制上不劣於 insulin glargine，兩者降低 HbA1C 的比例相當；

對於低血糖的控制，insulin degludec 相較於 insulin glargine 於統計上明顯降低總低血糖發生率(包括夜間低血糖以及日間低血糖發生率)；但同樣的，兩者間絕對差異小。這些試驗結果為追蹤一年之成果，且評估時尚未有比較本案藥品與 NPH 之臨床相關結果。

與 sitagliptin 比較試驗(Philis-Tsimikas 等人，2013)顯示(N=458)，雖然 insulin degludec 對於血糖的控制上優於 sitagliptin，但發生低血糖的比例也較高；但因這試驗設計為 insulin degludec 為每周以劑量調定方式(titration)進行，試驗中胰島素劑量會逐漸增加，因此造成不良反應比例增加為可預期的。

另外，為了評估 insulin degludec 之臨床療效，NICE 另納入兩項試驗，Meneghini 等人(2013)[24]以及 Gough 等人(2013)[25]。前項試驗(N=687)比較 insulin degludec 隨機給予(間隔從 8 小時至 40 小時)、晚餐前固定給予 insulin degludec 以及晚餐前固定給予 insulin glargine 共三組。26 週追蹤結果顯示兩種方式給予的 insulin degludec 並不劣於 insulin glargine，且發生低血糖的機率兩治療並未達到統計上顯著差異；嚴重低血糖反映各組僅出現 2 例。後項試驗(N=457)則是比較高濃度 insulin degludec 200 U/mL 與 insulin glargine 100 U/mL 於第 2 型糖尿病未接受過胰島素但正接受口服降血糖藥物治療之病人，在 26 週追蹤後發現，insulin degludec 並不劣於 insulin glargine，發生低血糖的機率兩治療未達統計上顯著差異。

英國藥物及保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)建議在開立本案藥品時，應給予治療後，前兩週須嚴格監控血糖值，同時調整其他藥品亦或速效或短效胰島素劑量。病人也須接受教育且了解 insulin degludec 有兩種濃度，且須先了解其使用方式。而 EMA 對於本案藥品之安全性疑慮與治療第 1 型糖尿病病人相同，亦即，注射處反應、惡性腫瘤相關事件以及心血管疾病之不良反應。

根據 NICE 所發表之臨床指引“Type 2 diabetes: the management of type2 diabetes (CG87)” [26]，(當時也正在更新中，最後 2015 年更新為 Type 2 diabetes in adults: management [27])，指引建議當第 2 型糖尿病病人需要施打胰島素時，NPH 為治療首選；指引中提到長效型胰島素如 insulin glargine 或 insulin detemir 可被視為另一選擇，當病人無法自己注射胰島素或頻繁發生低血糖且控制不佳病人。此外指引也提到病人教育以及均衡營養同樣重要。對於血糖的控制，指引建議應大於 48 mmol/mol (6.5%)，且不應低於此數值。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [28, 29]

SMC 於 2015 年 4 月公布因建議者並未提出申請給付於罹患糖尿病之青少年以及大於 1 歲以上之兒童病人，因此不建議給付。而建議者於 2015 年曾申請納入給付於成人糖尿病但遭駁回，於 2016 年 8 月再度提出申請納入給付，SMC 評估後同意納入給付。

在相對療效以及安全性(夜間低血糖)比較上，各項試驗結果彙整如下：(如：表五及表六)

表五 各試驗中 HbA1C 數值的差異(起始數值與最終治療後數值差異)

試驗	Insulin degludec			比較品			Difference** (95% CI)
	N	胰島素	HbA1C*	N	胰島素	HbA1C*	
Type 1 diabetes (basal-bolus regimen)							
3583	472	degludec	-0.36	157	glargine	-0.34	-0.01(-0.14 to 0.11)
3585	302	degludec	-0.71	153	detemir	-0.61	-0.09(-0.23 to 0.05)
3770	164	degludec	-0.40	164	glargine	-0.57	0.17 (0.04 to 0.30)
		FF		165	degludec	-0.41	0.01 (-0.13 to 0.14)
Type 2 diabetes (basal-OAD regimen)							
3579	773	degludec	-1.06	257	glargine	-1.15	0.09 (-0.04 to 0.22)
3672	228	degludec	-1.18	229	glargine	-1.22	0.04 (-0.11 to 0.19)
3586	289	degludec	-1.42	146	glargine	-1.52	0.11 (-0.03 to 0.24)
3668	229	degludec	-1.17	230	glargine	-1.21	0.04 (-0.12 to 0.20)
		FF		228	degludec	-1.03	-0.13(-0.29 to 0.03)
Type 2 diabetes (basal-bolus regimen)							
3582	744	degludec	-1.10	248	glargine	-1.18	0.08 (-0.05 to 0.21)

*Least squares mean change in HbA1C (%) from baseline to end of treatment. **Treatment difference (insulin degludec minus comparator) for change in HbA1C (%) from baseline to end of treatment.

N = number of patients. OAD = oral anti-diabetic drug. FF = forced flexible dosing interval. CI = confidence interval.

表六 各試驗中確診低血糖以及確診夜間低血糖比例

試驗	治療	低血糖		夜間低血糖	
		Rate*	RR (95% CI)	Rate*	RR (95% CI)
Type 1 diabetes (basal-bolus regimen)					
3583	degludec	4254	1.07 (0.89; 1.28)	441	0.75 (0.59; 0.96)
	glargine	4018		586	
3585	degludec	4583	0.98 (0.80; 1.20)	414	0.66 (0.49; 0.88)

試驗	治療	低血糖		夜間低血糖	
		Rate*	RR (95% CI)	Rate*	RR (95% CI)
	detemir	4569		597	
3770	degludec FF	8238	1.03 (0.85; 1.26)	623	0.60 (0.44; 0.82)
	glargine	7973		996	
Type 2 diabetes (basal-OAD regimen)					
3579	degludec	152	0.82 (0.64; 1.04)	25	0.64 (0.42; 0.98)
	glargine	185		38	
3672	degludec	122	0.86 (0.58; 1.28)	18	0.64 (0.30; 1.37)
	glargine	142		28	
3586	degludec	298	0.82 (0.60; 1.11)	78	0.62 (0.38; 1.04)
	glargine	370		124	
3668	degludec FF	364	1.03 (0.75; 1.40)	63	0.77 (0.44; 1.35)
	glargine	348		75	

* Event rate per 100 patient-years exposure. RR = rate ratio insulin degludec/comparator. OAD = oral antidiabetic drug. # = comparison of insulin degludec FF/degludec 24-hour dose interval. FF = forced flexible dosing interval. CI = confidence interval. Meta-analyses were presented that included data

SMC 委員認為比較品應為 insulin glargine 以及 insulin detemir。且委員根據一項納入 16 項試驗之統合分析結果，針對 insulin degludec 之臨床效益所得結論如下：

1. 針對 insulin degludec 與 insulin glargine 之低血糖以及夜間低血糖發生率發現 insulin degludec 於第 1 型糖尿病族群出現較高的低血糖發生率，但對於第 2 型糖尿病組群則出現明顯較低的低血糖發生率。
2. 確診之低血糖或夜間低血糖定義包含無症狀但測出低血糖數值。
3. Insulin degludec 相較於其他長效型胰島素之夜間低血糖之優勢(半夜至凌晨 6 點)，於統合分析中如延長兩小時，其優勢即不存在。
4. 建議者所提之臨床試驗中，已排除罹患嚴重反覆低血糖或對低血糖無警覺性之病人群，因此反而限制了治療這些最高風險病人的準確性。
5. 此外，在第 2 型糖尿病病人並無與 insulin detemir 之直接比較試驗。
6. 由 real-world 所得之實證，證明本案藥品結果與樞紐試驗結果相似，可降低 HbA1C 以及低血糖發生率，雖然這些試驗皆為非隨機分派且開放設計試驗。

病友及大眾意見

共收到一個病友團體的回應，此團體在兩年內接受建議者贊助，金額在 1% 範圍內，其回應彙整如下：

1. 糖尿病是一個足以影響病人日常生活之疾病，當控制不佳時，可能造成病人眼盲、截肢、腎臟疾病以及縮短預期壽命(因心血管疾病)。對於病人來說，如需接受多種治療常可能因此搞混，對於控制血糖、避免低血糖發生以及體重增加或減輕都是病人非常在意的事情。
2. 本案藥品或許可以改善病人用藥方式，且因為可以於不同時間施打，提供較高的彈性用藥模式。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：糖尿病病人 排除條件：不設限
Intervention	Insulin degludec
Comparator	Insulin glargine、insulin detemir
Outcome	不設限
Study design	Randomized controlled trials, Systematic Reviews, Meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 04 月 23 日，以「insulin degludec」以及「diabetes mellitus」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

於 Pubmed 電子資料庫上，合併「insulin degludec」、「diabetes mellitus」、「DM」等關鍵字進行搜尋僅得到 4 篇文獻，經擴大搜尋以「insulin degludec NOT insulin degludec/insulin aspart」、「diabetes mellitus」共得 226 篇文獻，再進一步從中篩選

其中 randomized controlled trial 為 46 篇、meta-analysis 及 systematic review 為 26 篇。於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字及條件之相關文獻，共找到 116 篇文獻；再進一步從中篩選其中 randomized controlled trial 共 19 篇、meta-analysis 及 systematic review 為 22 篇、network meta-analysis 為 4 篇。於 Cochrane Library 搜尋是否有針對 insulin degludec NOT insulin degludec/insulin aspart、「diabetes mellitus」之 Cochrane Reviews 文獻類型，並未找到相關文獻。完整搜尋策略請參閱附錄一。

合併以上三文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後共納入 17 篇臨床試驗文獻以及網絡統合分析及系統性文獻回顧 1 篇。結果彙整如下：

統合分析

I. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[30]

由 Zhang 等人於 2018 年所發表之統合分析。研究者藉由電子資料庫 MEDLINE、Cochrane Central Register of Controlled Trials 以及 EMBASE 以關鍵字「degludec」、「glargine」搜尋至 2017 年 5 月止，且最後僅納入隨機分派試驗。篩選條件須為隨機分派試驗，且須直接比較 insulin degludec 與 insulin glargine 兩藥品，且試驗需最少追蹤 16 週以上。

主要安全性評估指標為低血糖，總低血糖、夜間低血糖以及嚴重低血糖數值會分別記錄。此外也會記錄藥品相關不良反應、胰島素用量以及體重變化；同時也進行死亡以及主要心血管事件分析。而療效部分則是測量 HbA1C 變化以及飯後血糖值。

最後，共納入 18 項試驗進行分析(N=16,791)^a，除了 DEVOTE 試驗外，其他試驗數值均被納入分析兩藥品對血糖的控制；DEVOTE 試驗比較的是兩藥品對主要心血管事件的發生比例。所納入試驗病人群為 14 篇以第 2 型糖尿病為主，而 4 篇則以第 1 型糖尿病為主。平均年齡為 43 至 65 歲，女性占 41.2%，罹患糖尿病時間為 8 至 23 年，平均 HbA1C 數值為 7.5-8.9%。

^a 最後納入的試驗為 Birkeland(2011)[31]、Heise (2012)[32]、Garber (BEGIN basal bolus type 2, 2012)[21]、Bode (BEGIN basal bolus type 1, 2013)[19]、Zinman (BEGIN once Long, 2012)[22]、Zinman (BEGIN Easy AM and BEGIN Easy PM, 2013)[33]、Meneghini (BEGIN FLEX, 2013)[24]、Mathieu (BEGIN Flex T1,2013)[20]、Gough (BEGIN Low Volume, 2013)[25]、Onishi (BEGIN Once Asia, 2013)[34]、Onishi(2013)[35]、Kumar (2016)[36]、Pan (2016)[37]、Kumar (2017)[38]、DEVOTE (DEVOTE 2 and 3, 2018)[39, 40]、SWITCH (SWITCH 1 and 2, 2017)[41, 42]。

分析結果彙整如下：

1. 第 1 型與第 2 型糖尿病混合病人群：兩藥品(insulin degludec vs. insulin glargine)皆能降低低血糖發生率，尤其於夜間低血糖[estimated rate ratio (ERR) 0.71 (0.63 to 0.80)]以及嚴重低血糖次數[ERR 0.68 (0.52 to 0.89)]；但兩者降血糖的比例相當[ERR 0.97 (0.88 to 1.07)]。其中 Insulin degludec 100 U/mL (而非 insulin degludec 200 U/mL 或 insulin degludec, aspart)更能降低整體低血糖以及夜間低血糖發生率。另分析出現低血糖病人數而非低血糖發生率時，發現治療後，發生夜間低血糖[OR 0.76 (0.64 to 0.92)]以及嚴重低血糖[OR 0.76 (0.66 to 0.88)]的病人數皆明顯降低；但對於整體低血糖的控制並無人數上的改變[OR 0.95 (0.87 to 1.05)]；在維持治療期間，insulin degludec 之整體低血糖發生率[ERR 0.81 (0.72 to 0.92)]以及夜間低血糖發生率[ERR 0.65 (0.59 to 0.71)]皆較 insulin glargine 低。
2. 第 2 型糖尿病整體病人群：對於整體降低低血糖發生率上，兩藥品結果相似[ERR 0.99 (0.83 to 1.17)]；但於夜間低血糖比例[ERR 0.70 (0.58 to 0.86)]以及嚴重低血糖次數[ERR 0.71 (0.60 to 0.85)] insulin degludec 效果優於 insulin glargine。而分析通報低血糖病人數，兩者結果相當。在維持期時，insulin deludec 之整體低血糖發生比例[ERR 0.74 (0.67 to 0.81)]以及夜間低血糖次數[ERR 0.60 (0.51 to 0.71)]皆低於 insulin glargine。
3. 第 2 型糖尿病未接受過胰島素病人群：整體低血糖發生比例相當[ERR 1.00 (0.77 to 1.30)]，但是夜間低血糖比例上，insulin degludec 優於 insulin glargine [ERR 0.68 (0.46 to 1.00)]。罹患低血糖人數相當，但 insulin degludec 組似乎較少比例發生嚴重低血糖 [ERR 0.43 (0.17 to 1.10)]。
4. 第 2 型糖尿病接受基礎餐前療法(basal-bolus therapy)病人群：相較於 insulin glargine，使用 insulin degludec 之夜間低血糖[ERR 0.75 (0.66 to 0.85)]以及嚴重低血糖[ERR 0.72 (0.61 to 0.87)]比例較低。於整體低血糖發生比例，兩治療相似[ERR 0.95 (0.75 to 1.21)]，但在發生的人數上 insulin degludec 組人數較少[OR 0.88 (0.75 to 1.02)]。
5. 第 1 型糖尿病病人群：insulin degludec 組發生較低的夜間低血糖比例 [ERR 0.73 (0.65 to 0.82)]，但發生的人數比例上，兩組比例相似[OR 0.86 (0.68 to 1.09)]；同時發生整體低血糖比例[ERR 0.97 (0.88 to 1.07)]以及嚴重低血糖事件比也相似[ERR 0.87 (0.69 to 1.10)]。在維持期時，insulin degludec 相較於 insulin glargine，明顯降低整體低血糖發生率[ERR 0.89 (0.85 to 0.94)]以及發生夜間低血糖次數[ERR 0.67 (0.60 to 0.75)]。

血糖控制與體重變化

在整體病人群中，HbA_{1c}指數於接受 insulin degludec 組稍微偏高(estimated treatment difference (ETD) 0.03% [- 0.00 to 0.06]; P = 0.06)，主要在第 1 型糖尿病病人群[ETD 0.06% (0 to 0.12)]以及使用 insulin degludec 100 U/mL。而 insulin degludec aspart 之 HbA_{1c}指數相較於 insulin glargine 相對較低(ETD - 0.12% [- 0.22 to - 0.03])。而 insulin degludec 組之空腹血糖值低於 insulin glargine 組[ETD - 0.28 mmol/L (- 0.44 to - 0.11)]；無論在第 2 型糖尿病病人群[ETD - 0.19 (- 0.34 to - 0.03)]或餘地 1 型糖尿病病人群[ETD - 0.80 (- 1.12 to - 0.47)]皆為如此。次組群分析中，發現 insulin degludec 組無論是 100 U/mL 或 200 U/mL 結果相似，但異於 insulin glargine。胰島素總使用量於 insulin degludec 組也較低[ERR 0.95 (0.92 to 0.98)]，第 1 型以及第 2 型糖尿病病人群結果類似。在體重變化中，兩組治療於統計上並未達到顯著差異 [ETD - 0.09 kg (- 0.19 to 0.37)]。

在安全性上，兩組治療發生不良反應、嚴重不良反應比例相當。在第 1 型糖尿病病人群中，嚴重不良反應於 insulin degludec 組低於 insulin glargine[OR 0.76 (0.58 to 0.98)]。兩組治療之死亡風險[OR 0.90 (0.74 to 1.08)]以及主要心血管事件[OR 0.93 (0.80 to 1.08)]皆未達統計上顯著差異。

在另一次族群分析中，以追蹤時間分析結果，發現中期或長期追蹤下，insulin degludec 相較於 insulin glargine 出現較低的夜間低血糖、嚴重低血糖事件以及降低空腹血糖值。

小結

Insulin degludec 於所有病人族群皆在維持期時能明顯降低夜間低血糖風險。同時，於第 2 型糖尿病病人群中，本案藥品(insulin degludec)可明顯降低嚴重低血糖發生率；而其 100 U/mL 劑型在治療時期可明顯降低所有低血糖以及夜間低血糖次數。但此藥相較於 insulin glargine，其 HbA_{1c}指數較高；但空腹血糖指數較低。

相較於其他統合分析，此篇文獻納入較多的隨機分派試驗，因此，納入更多病人分析；且納入大型樞紐試驗可增加信效度，尤其於一些少見不良反應如嚴重低血糖，在其他統合分析並無法證明 insulin degludec 與 insulin glargine 的比較結果，而在此篇文獻可得出 insulin degludec 相對降低嚴重低血糖發生率。此外，此篇文獻直接擷取原始文獻中的低血糖估計發生率，與其他基本條件調整將可較低誤差風險，同時也取得各試驗之罹患低血糖原始病人數，以確保計算發生率的正確性。此外，也針對不同 insulin degludec 劑型以及不同追蹤時間進行次族群分析。此研究也分析了其他指標如主要心血管事件以及整體死亡率。

雖然在分析過程中，發現 insulin glargine 於第 1 型糖尿病病人於降低 HbA1C 指數優於 insulin degludec，但此差異小於文獻中所描述之最小臨床差異；而這臨床差異可能因每項試驗之設計皆為治療達標設計試驗(target-to-treat design)所導致。故因此原因，本研究於空腹血糖指數以及總胰島素使用劑量分析顯示 insulin degludec 皆低於 insulin glargine；此兩點可得出 insulin degludec 不劣於亦或優於 insulin glargine 但卻較安全；於其他指標分析時亦如此，尤其是降低嚴重低血糖風險，於其他統合分析及試驗皆無法呈現（如附錄二）。

相關臨床試驗

本報告將納入與本案藥品具直接比較之相關樞紐試驗，排除 insulin degludec，insulin aspart 複方藥品後，所有試驗彙整於附件(除了 DEVOTE 2 以及 DEVOTE 3 為 DEVOTE 試驗之衍伸研究，僅摘錄 DEVOTE 試驗。詳見附錄三、四)，共納入 17 篇臨床試驗分析，其結果彙整如後：

1. BEGIN 相關之 9 篇文獻，以比較 insulin degludec 與 insulin glargine 之結果，顯示無論在第 1 型或第 2 型糖尿病病人，尤其是 insulin degludec 100 U/mL 更能明顯降低夜間低血糖以及嚴重低血糖發生次數。且於降低 HbA1C 值上，顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine；空腹血糖測值也顯示兩治療結果相似。
2. BEGIN Once Asia[34]以及 Pan 等人[37]之試驗皆以亞洲人罹患第 2 型糖尿病為評估對象，其中 Pan 等人試驗中，中國人佔 67%；比較 insulin degludec 與 insulin glargine 兩治療。試驗結果顯示，在降低 HbA1C 值上，兩組治療結果相當，顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。在空腹血糖的測量上，兩組未達統計上顯著差異。兩組於低血糖通報事件上，Onishi 試驗中兩治療並未達到統計上顯著差異，而於 Pan 等人試驗中則顯示，insulin degludec 通報次數低於 insulin glargine IDeg 相較於 IGlax 具較低的低血糖事件 (20%)ERR [95 % CI] IDeg/IGlax:0.80 [0.59 to 1.10]。而於胰島素使用量上，Onishi 等人試驗中顯示 insulin degludec 使用量低於 insulin glargine IDeg 組低於 IGlax 組 (約 20%；IDeg 19 U，約 0.28 U/Kg 對照 IGlax 24U，約 0.35U/Kg；兩組 mean ratio: 0.80 [95% CI 0.71 to 0.90]，P = 0.0004)；反觀 Pan 等人試驗中，則兩治療未達統計上顯著差異。
3. 2017 年所發表之 SWITCH 兩試驗皆比較 insulin degludec 與 insulin glargine 治療於第 1 型糖尿病(SWITCH 1)[41]以及第 2 型糖尿病(SWITCH 2)[42]病人結果。
 - (1) SWITCH 1 試驗[41]顯示 Insulin degludec 組發生低血糖次數(2200.9 episodes per 100 PYE)相較於 insulin glargine(2462.7 episodes per 100 PYE)較低，發生率比為 0.89 (95% CI, 0.85 to 0.94; P < 0.001)，顯示 insulin

degludec 不劣於 insulin glargine。兩組發生夜間低血糖的次數，insulin degludec 組為 277.1 episodes per 100 PYE 以及 insulin glargine 428.6 episodes per 100 PYE，rate ratio of 0.64 (95% CI, 0.56 to 0.73; $P < 0.001$)，insulin degludec 仍不劣於 insulin glargine。兩組於降低 HbA1C 值上結果相似，並未達到統計上顯著差異；治療期間 insulin degludec 組為 6.92% 對照 insulin glargine 組 6.78% (ETD 0.03%, 95% CI - 0.10 to 0.15)，在交叉治療(第二階段)結束後，insulin degludec 組 6.95% 對照 insulin glargine 組 6.97% (ETD 0.11%, 95% CI - 0.00 to 0.23)。於胰島素使用量上，以事後分析之胰島素使用劑量皆顯示無論是基礎胰島素使用量亦或整體胰島素使用量 insulin degludec 組相較於 insulin glargine 皆減少 3%，ETR(estimated treatment ratio)為 0.97 (95% CI, 0.95 to 0.99; $P = 0.02$) 以及 0.97 (95% CI, 0.95 to 0.99; $P = 0.01$)。不良事件發生率於 insulin degludec 組以及 insulin glargine 組為 356.8 和 358.5 events per 100 PYE；而嚴重不良事件發生率則為 39.0 以及 45.1 events per 100 PYE。最常見不良事件為鼻咽炎(15.0% 和 13.3%)、上呼吸道感染(6.4% 和 8.5%)、低血糖 (3.7% 和 7.2%)。試驗中共 4 位病人死亡，1 位於 insulin degludec 組因吸入性瘡傷死亡、另 3 位於 insulin glargine 組，1 位因急性冠狀動脈疾病死亡、另 2 位則因肺炎以及心臟衰竭死亡。

- (2) SWITH 2 試驗[42]結果顯示 insulin degludec 組相較於 insulin glargine 發生低血糖次數較低(185.6 vs. 265.4 episodes/100 PYE)，發生率比為 0.70 [95% CI, 0.61 to 0.80]; $P < 0.001$ rate difference, -23.66 episodes/ 100 PYE [95% CI, -33.98 to -13.33])，顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。夜間低血糖發生次數也於 insulin degludec 組較低 (55.2 vs. 93.6 episodes/100 PYE; ERR= 0.58 [95% CI, 0.46 to 0.74]; $P < 0.001$; rate difference, -7.41 episodes/100 PYE [95% CI, -11.98 to -2.85])。HbA1C 指數在治療期間為 insulin degludec 組 7.06% (1.07%) 對照 insulin glargine 組 6.98% (1.03%) (ETD 0.09% [95% CI, - 0.04% to 0.23%]; $P < 0.001$)，在交叉治療(第二階段)結束後，insulin degludec 組 7.08% (1.23%) 對照 insulin glargine 組 7.11% (1.15%) (ETD 0.06% [95% CI, - 0.07% to 0.18%]; $P < 0.001$) 皆顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。而兩組胰島素使用量以事後分析之胰島素使用劑量皆顯示 insulin degludec 組比 insulin glargine 使用劑量較低，ETR(estimated treatment ratio)為 0.96 [95% CI, 0.94 to 0.98]; $P < 0.001$ 。不良事件發生率於 insulin degludec 組以及 insulin glargine 組病人數為 384 /671 (57.2%) 和 406/ 665 (61.1%)；而發生次數為 332.6 以及 360.1 events/100 PYE。而嚴重不良事件發生率則為 20.6 以及 25.0 events/100 PYE。最常見不良事件為鼻咽炎(7.5% 和 6.2%)、上呼吸道感染(6.6% 和 5.6%)。試驗中共 7 位病人死亡，2 位於 insulin degludec 組皆因心血管疾病相關死亡、另 5 位於 insulin

glargine 組，1 位因心血管疾病導致死亡、1 位原因不明、1 位因肝臟衰竭死亡以及剩下 2 位因為癌症死亡。

4. 2017 以及 2018 年所發表之 DEVOTE[43]以及 DEVOTE 2[39]和 DEVOTE 3 [40]試驗，同樣比較 insulin degludec 與 insulin glargine 於第 2 型糖尿病病人群，但不同的是，主要評估心血管相關事件(以 time-to-event 評估)，且病人群為成人(≥ 50 歲合併心血管疾病或腎臟疾病；亦或 ≥ 60 歲有心血管疾風險病人)、接受至少一口服降血糖藥物或胰島素治療、HbA1C 指數 ≤ 7 (53mmol/mol)。DEVOTE 之 24 個月追蹤兩組治療之主要心血管事件發生比例為 IDeg 組 325 病人(8.5%)對照 IGlars 組 356 病人 (9.3%) (hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.78 to 1.06; $P < 0.001$)顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。共發生 752 起嚴重低血糖事件，其中 IDeg 組(280 events in 187 patients)以及 IGlars 組(472 events in 252 patients)，兩組比值為 IDeg 組 3.70 events per 100 patient-years 相較於 IGlars 組之 6.25 events per 100 patient-years ((rate ratio, 0.60; 95% CI, 0.48 to 0.76; $P < 0.001$)顯示 insulin degludec 優於 insulin glargine。於 HbA1C 值上兩組並無差異，皆達 7.5% (58 mmol per mole)。整體胰島素使用量上，兩組並未達到統計上顯著差異。Insulin degludec 組不良事件發生率為 44.7 events per 100 patient-years 相較於 insulin glargine 組的 50.1 events per 100 patient-years。而嚴重不良事件比例為 44.2 events vs. 49.6 events per 100 patient-years。而平均發生不良事件次數導致病人對出試驗比例為 IDeg 組 3.7 events per 100 patient-years 以及 IGlars 組 4.0 events per 100 patient-years。DEVOTE 2 試驗則評估每日空腹血糖值與嚴重低血糖、主要心血管事件(MACE)以及全死因死亡率的關聯性，發現具關連性:嚴重低血糖 (HR 4.11, 95% CI 3.15 to 5.35)、主要心血管事件(HR 1.36, 95% CI 1.12 to 1.65)以及全死因死亡率 (HR 1.58, 95% CI 1.23 to 2.03)。如果空腹血糖值上升一倍以上，則這些風險則上升，嚴重低血糖上升 2.7 倍風險、主要心血管事件上升 1.2 倍風險以及全死因死亡率上升 1.4 倍風險。而 DEVOTE 3 試驗，則以 time-to-event 方式，分析嚴重低血糖與主要心血管事件以及全死因死亡率的臨時關聯性。結果顯示與主要心血管事件相較下並未達到統計上差異，因此證明並無關聯性(HR 1.38, 95% CI 0.96 to 1.96; $p = 0.080$)。而與全死因死亡率相較，則具關聯性(HR 2.51, 95% CI 1.79 to 3.50; $p < 0.001$)。分析顯示在出現嚴重低血糖後之 15、30、60、90、180 及 365 天後發生死亡率的風險上升；但這也與病人基本條件相關，如年齡、性別、是否合併其他疾病等。
5. Insulin degludec 與 insulin detemir 比較僅搜尋到兩篇文獻，由 Davis 等人於 2014 年發表[44]，兩治療皆合併 mealtime insulin aspart 使用於第 1 型糖尿病病人。結果顯示 HbA1C 於兩組治療(insulin degludec vs. insulin detemir)皆呈現下降情形，0.73% (8.0 mmol/mol)對照 0.65% (7.1 mmol/mol)。平均治療差比(estimated treatment difference)比較 IDeg 組與 IDet 組為-0.09% (-0.23;

0.05)95%CI [-10.0 mmol/mol (-2.6 to 0.6)]; p=0.21)，可見 insulin degludec 不劣於 insulin detemir。但於人數比例上，無論於 HbA1C \leq 7% [41.1 vs.37.3%; estimated odds ratio (EOR) (IDeg/IDet): 1.27 (0.77 to 2.09), p=0.34] 或 \leq 6.5%[24.2 vs. 21.6%; EOR(IDeg/IDet): 1.15 (0.68; 1.96), p=0.61]，兩組未達到統計上顯著差異。試驗結束之空腹血糖於 IDeg 組降 2.60 mmol/l(s.e. 0.28)至平均空腹血糖值 7.29 mmol/l (0.20)；而 IDet 則降 0.62 mmol/l (s.e. 0.37)至平均空腹血糖值 8.93 mmol/l(0.33)。兩組平均胰島素使用量為 IDeg (0.75U/kg) 以及 IDet(0.78U/kg)。平均每日總使用量為 IDeg 0.89 U/kg 以及 IDet 1.03U/kg。值得一提的是，此試驗中約 32.9%病人於 IDet 組接受一天兩次注射(BID)治療，而治療結束時，兩組每日平均基礎胰島素值比為 IDeg/IDet ratio 0.87 U/kg；與兩組之總胰島素比值相似(0.87 U/kg)。兩組嚴重低血糖發生次數比例為 0.31 vs. 0.39 episodes per patient-year of exposure (PYE)；estimated rate ratio (RR) IDeg/IDet: 0.92 (0.46; 1.81), p=0.80]。而兩組發生低血糖比例相似，[45.83 vs. 45.69 episodes per PYE; RR IDeg/IDet: 0.98 (0.80 to 1.20), p=0.86]。但於夜間低血糖發生比例上，insulin degludec 組比 insulin detemir 組約少 34% [4.14 vs. 5.93 episodes per PYE;RR IDeg/IDet: 0.66 (0.49; 0.88)95%CI, p=0.0049]。兩組發生嚴重不良事件比例也相似(0.23 vs. 0.18 SAEs per PYE)，試驗中並未出現主要心血管事件，因此未出現致命性不良事件。

6. 另一篇比較 insulin degludec 與 insulin detemir 直接比較試驗，為 Thalange 等人於 2015 年所發表之文獻[45]，此為一隨機分派、26 週，phase 3b，開放標籤之不劣性試驗，比較兩治療合併 insulin aspart 用於兒童與青少年(1 至 17 歲)罹患第 1 型糖尿病病人群之療效與安全性評估。26 週 HbA1C 追蹤結果顯示，insulin degludec 不劣於 insulin detemir，(estimated treatment difference [ETD] IDeg-IDet: 0.15%, [95% CI 0.03 to 0.32] 或 1.6 mmol/mol, [95% CI 0.3 to 3.5])，而後追蹤至 52 週結果，兩組治療於降低 HbA1C 數值結果相似，IDeg (-0.27% [3 mmol/ mol])相較於 IDet (-0.22%[2.4 mmol/ mol])。以年齡分析，52 週追蹤結果相似；1 至 5 歲病人群，IDeg (-0.36% [3.9 mmol/ mol])對照 IDet (-0.16%[1.7mmol/ mol])、6 至 11 歲，IDeg (-0.35% [3.8 mmol/ mol])對照 IDet (-0.33%[3.6mmol/ mol])、而 11 至 17 歲，IDeg (-0.10% [1.1 mmol/ mol])對照 IDet (-0.14%[1.5 mmol/ mol])。追蹤至 52 週空腹血糖值，兩組治療結果為 insulin degludec 組從 9.0 降至 7.8 mmol/L(-1.29 mmol/L)，而 insulin detemir 組則從 8.4 升至 9.5 mmol/L(+1.10 mmol/L)；ETD: -1.62 mmol/L[-2.84; -0.41]95%CI, p=0.0090。三組年齡分析，結果相似(IDeg -1.67 mmol/L vs. IDet +0.48 mmol/L)。兩組治療於胰島素使用劑量上，IDeg 組使用量較低(0.37 vs. 0.40 units/kg)。兩組發生低血糖次數相似，IDeg 對照 IDet(57.7 vs. 54.1 events/exposure year, estimated rate ratio (ERR): 1.11 [95%CI 0.89 to 1.38]，未達統計上顯著差異)。同樣的情形發生於夜間低血糖發生次數(6.0 vs. 7.6

events/ exposure year, estimated rate ratio (ERR): 0.99 [95%CI 0.72 to 1.34]，未達統計上顯著差異)。發生嚴重低血糖次數於 insulin degludec 組高於 insulin detemir 組，但未達統計上顯著差異(17.8 vs. 13.7%；0.51 vs.0.33 events/ exposure year, estimated rate ratio (ERR): 1.30 [95% CI 0.64 to 2.64]，未達統計上顯著差異)。而發生嚴重低血糖導致意識模糊或昏迷、亦或癲癇，兩組治療發生次數為 0.09 vs. 0.14 events/ exposure year, ERR 0.62 (95%CI 0.24 to 1.60)，亦未達統計上顯著差異。而兩組治療導致高血糖(>14 mmol/L)所引起之糖尿病酮酸血症(diabetic ketoacidosis, DKA)(>1.5 mmol/L)次數上，顯示 insulin degludec 低於 insulin detemir(0.7 vs. 1.1 events/exposure year；treatment ratio 0.41 [95% CI 0.22 to 0.78]，p=0.0066)。

(五)建議者提供之資料

建議者共提供 22 篇文獻，其中與 BEGIN、SWITCH 以及 DEVOTE 相關試驗已於上述段落整理，因此不再贅述。一篇為比較 insulin degludec 與 sitagliptin 用於無法控制之第 2 型糖尿病病人相關試驗[23]，結果顯示 insulin degludec 優於 sitagliptin。另有 3 篇為成本效益分析，故不在此進行討論。其中 2 篇以生活品質相關分析結果(健康效用分析)，其中一篇為 SF-36 問卷之統合分析[46]顯示，insulin degludec 組之整體身體健康分數高於 insulin glargine 組(+0.66 [95% CI 0.04 to 1.28])，主要因疼痛範疇分數上差異所導致(+1.10 [95% CI 0.22 to 1.98])。而於心理層面上，也顯示 insulin degludec 優於 insulin glargine(+0.81[95% CI 0.01 to 1.59])。另一篇亦為統合分析分析健康效用研究[47]，以 SF-36 結果對應至 EQ-5D 之健康效用分數，範圍介於-0.59 (比死亡更差狀態)以及 1.00 (完整健康狀態)。研究同樣顯示，insulin degludec 相較於 insulin glargine 可明顯改善健康狀態(0.005；CI 0.0006 to 0.009；p<0.024)。

另一篇以臨床試驗探討各治療以及 real-world data 於低血糖發生率探討[48]。作者於 PubMed 進行系統性文獻回顧，找出第 1 型糖尿病病人以及第 2 型糖尿病病人，以 real-world data 以及試驗中低血糖發生事件做比較。最後共納入 30 項研究進行分析，結果顯示 real-world data 的低血糖發生率高於臨床試驗。於第 2 型糖尿病使用胰島素以及藥物治療病人，real-world data 與臨床試驗的低血糖比例相當。

四、療效評估結論

(一) 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)於2017年11月同意 insulin degludec 可納入給付以控制血糖，如符合以下條件：
 - (1) 與其他長效型胰島素給付條件相同
 - (2) Insulin degludec 的價格不能高於其他最低價格之長效型胰島素。
2. 蘇格蘭 SMC 於2015年4月公布因建議者並未提出申請給付於罹患糖尿病之青少年以及大於1歲以上之兒童病人，因此不建議給付。而建議者於2015年曾申請納入給付於成人糖尿病但遭駁回，於2016年8月再度提出申請納入給付，SMC 評估後同意納入給付。
3. 澳洲 PBAC 委員於2013年3月公告不建議給付，PBAC 考量到廠商宣稱本品相較於 insulin glargine 安全性上的優勢並未被確切證實 (adequately justified)，因此本品的成本效益 (cost-effectiveness) 也無法被支持。因此，最終 PBAC 拒絕收載本品用於糖尿病病人。
4. 英國 NICE 僅於2013年9月公布針對第1型以及第2型糖尿病之兩份個別實證整理(ESNM24 以及 ESNM25)。

(二) 相對療效評估

本案藥品的主要樞紐試驗來自於 BEGIN、DEVOTE 以及 SWITCH 相關試驗結果，結果顯示，在相關療效指標部分，如：降低 HbA1C 值，insulin degludec 不劣於 insulin glargine。無論在第1型或第2型糖尿病病人，insulin degludec 100 U/mL 相較於對照組，更能明顯降低夜間低血糖以及嚴重低血糖發生次數。另外，BEGIN Once Asia 以及 Pan 等人之試驗皆以亞洲人罹患第2型糖尿病為評估對象，Pan 等人試驗 (中國人佔 67%)，比較 insulin degludec 與 insulin glargine 兩治療。試驗結果顯示，在降低 HbA1C 值上，兩組治療結果相當，顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。在空腹血糖的測量上，兩組未達統計上顯著差異。兩組於低血糖通報事件上，Onishi 試驗中兩治療並未達到統計上顯著差異，而於 Pan 等人試驗中則顯示，insulin degludec 通報次數低於 insulin glargine IDeg 相較於 IGlars 具較低的低血糖事件(20%)ERR [95 % CI] IDeg/IGlars: 0.80 [0.59 to 1.10]。而於胰島素使用量上，Onishi 等人試驗中顯示 insulin degludec 使用量低於 insulin glargine IDeg 組低於 IGlars 組 (約 20%；IDeg 19 U，約 0.28 U/Kg 對照 IGlars 24U，約 0.35U/Kg；兩組 mean ratio: 0.80 [95% CI 0.71 to 0.90]，P = 0.0004)；反觀 Pan 等人試驗中，則兩治療未達統計上顯著差異。

SWITCH 1 試驗顯示 Insulin degludec 組發生低血糖次數(2200.9 episodes per 100 PYE)相較於 insulin glargine(2462.7 episodes per 100 PYE)較低，發生率比為

0.89 (95% CI, 0.85-0.94; $P < 0.001$)，顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。兩組發生夜間低血糖的次數，insulin degludec 組為 277.1 episodes per 100 PYE 以及 insulin glargine 428.6 episodes per 100 PYE，rate ratio of 0.64 (95% CI, 0.56-0.73; $P < 0.001$)，insulin degludec 仍不劣於 insulin glargine。兩組於降低 HbA1C 值上結果相似，並未達到統計上顯著差異。於胰島素使用量上，以事後分析之胰島素使用劑量皆顯示無論是基礎胰島素使用量亦或整體胰島素使用量 insulin degludec 組相較於 insulin glargine 皆減少 3%，ETR(estimated treatment ratio)為 0.97 (95% CI, 0.95-0.99; $P = 0.02$) 以及 0.97 (95% CI, 0.95-0.99; $P = 0.01$)。不良事件發生率於 insulin degludec 組以及 insulin glargine 組為 356.8 和 358.5 events per 100 PYE；而嚴重不良事件發生率則為 39.0 以及 45.1 events per 100 PYE。最常見不良事件為鼻咽炎(15.0% 和 13.3%)、上呼吸道感染(6.4% 和 8.5%)、低血糖 (3.7% 和 7.2%)。試驗中共 4 位病人死亡，1 位於 insulin degludec 組因吸入性瘡傷死亡、另 3 位於 insulin glargine 組，1 位因急性冠狀動脈疾病死亡、另 2 位則因肺炎以及心臟衰竭死亡。

而 SWITCH 2 試驗結果顯示，insulin degludec 組相較於 insulin glargine 發生低血糖次數較低(185.6 vs. 265.4 episodes/ 100 PYE)，發生率比為 0.70 [95% CI, 0.61 to 0.80]; $P < 0.001$ rate difference, -23.66 episodes/ 100 PYE [95% CI, -33.98 to -13.33]，顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。夜間低血糖發生次數也於 insulin degludec 組較低 (55.2 vs. 93.6 episodes/ 100 PYE; ERR= 0.58 [95% CI, 0.46 to 0.74]; $P < 0.001$; rate difference, -7.41 episodes/ 100 PYE [95% CI, -11.98 to -2.85])。HbA1C 指數在治療期間為 insulin degludec 組 7.06% (1.07%) 對照 insulin glargine 組 6.98% (1.03%) (ETD 0.09% [95% CI, -0.04% to 0.23%]; $P < 0.001$)，在交叉治療(第二階段)結束後，insulin degludec 組 7.08% (1.23%) 對照 insulin glargine 組 7.11% (1.15%) (ETD 0.06% [95% CI, -0.07% to 0.18%]; $P < 0.001$) 皆顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。而兩組胰島素使用量以事後分析之胰島素使用劑量皆顯示 insulin degludec 組比 insulin glargine 使用劑量較低，ETR(estimated treatment ratio)為 0.96 [95% CI, 0.94 to 0.98]; $P < 0.001$ 。不良事件發生率於 insulin degludec 組以及 insulin glargine 組病人數為 384 / 671 (57.2%) 和 406 / 665 (61.1%)；而發生次數為 332.6 以及 360.1 events/100 PYE。而嚴重不良事件發生率則為 20.6 以及 25.0 events/100 PYE。最常見不良事件為鼻咽炎(7.5% 和 6.2%)、上呼吸道感染(6.6% 和 5.6%)。試驗中共 7 位病人死亡，2 位於 insulin degludec 組皆因心血管疾病相關死亡、另 5 位於 insulin glargine 組，1 位因心血管疾病導致死亡、1 位原因不明、1 位因肝臟衰竭死亡以及剩下 2 位因為癌症死亡。

DEVOTE 以及 DEVOTE 2 和 DEVOTE 3 試驗，同樣比較 insulin degludec 與 insulin glargine 於第 2 型糖尿病病人群，但不同的是，主要評估心血管相關事件(以 time-to-event 評估)，且病人群為成人(≥ 50 歲合併心血管疾病或腎臟疾病)；亦或

≥60 歲有心血管疾風險病人)、接受至少一口服降血糖藥物或胰島素治療、HbA1C 指數 ≤7 (53mmol/mol)。DEVOTE 之 24 個月追蹤兩組治療之主要心血管事件發生比例為 IDeg 組 325 病人 (8.5%) 對照 IGlargin 組 356 病人 (9.3%) (hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.78 to 1.06; P<0.001) 顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。共發生 752 起嚴重低血糖事件, 其中 IDeg 組 (280 events in 187 patients) 以及 IGlargin 組 (472 events in 252 patients), 兩組比值為 IDeg 組 3.70 events per 100 patient-years 相較於 IGlargin 組之 6.25 events per 100 patient-years ((rate ratio, 0.60; 95% CI, 0.48 to 0.76; P<0.001) 顯示 insulin degludec 優於 insulin glargine。於 HbA1C 值上兩組並無差異, 皆達 7.5% (58 mmol per mole)。整體胰島素使用量上, 兩組並未達到統計上顯著差異。Insulin degludec 組不良事件發生率為 44.7 events per 100 patient-years 相較於 insulin glargine 組的 50.1 events per 100 patient-years。而嚴重不良事件比例為 44.2 events vs. 49.6 events per 100 patient-years。而平均發生不良事件次數導致病人對出試驗比例為 IDeg 組 3.7 events per 100 patient-years 以及 IGlargin 組 4.0 events per 100 patient-years。

DEVOTE 2 試驗則評估每日空腹血糖值與嚴重低血糖、主要心血管事件 (MACE) 以及全死因死亡率的關聯性, 發現具關連性: 嚴重低血糖 (HR 4.11, 95% CI 3.15, 5.35)、主要心血管事件 (HR 1.36, 95% CI 1.12, 1.65) 以及全死因死亡率 (HR 1.58, 95% CI 1.23, 2.03)。如果空腹血糖值上升一倍以上, 則這些風險則上升, 嚴重低血糖上升 2.7 倍風險 (fold risk)、主要心血管事件上升 1.2 倍風險以及全死因死亡率上升 1.4 倍風險。

而 DEVOTE 3 試驗, 則以 time-to-event 方式, 分析嚴重低血糖與主要心血管事件以及全死因死亡率的臨時關聯性。結果顯示與主要心血管事件相較下並未達到統計上差異, 因此證明並無關聯性 (HR 1.38, 95% CI 0.96, 1.96; p = 0.080)。而與全死因死亡率相較, 則具關聯性 (HR 2.51, 95% CI 1.79, 3.50; p < 0.001)。分析顯示在出現嚴重低血糖後之 15、30、60、90、180 及 365 天後發生死亡率的風險上升; 但這也與病人基本條件相關, 如年齡、性別、是否合併其他疾病等。

Davis 等人於 2014 年發表之 Insulin degludec 與 insulin detemir 比較文獻, 兩治療皆合併 meal time insulin aspart 使用。結果顯示 HbA1C 於兩組治療 (insulin degludec vs. insulin detemir) 皆呈現下降情形, 0.73% (8.0 mmol/mol) 對照 0.65% (7.1 mmol/mol)。平均治療差比 (estimated treatment difference) 比較 IDeg 組與 IDet 組為 -0.09% (-0.23 to 0.05) [-10.0 mmol/mol (-2.6 to 0.6)], p=0.21, 可見 insulin degludec 不劣於 insulin detemir。但於人數比例上, 無論於 HbA1C ≤7% [41.1 vs. 37.3%; estimated odds ratio (EOR) (IDeg/IDet): 1.27 (0.77 to 2.09), p=0.34] 或 ≤6.5% [24.2 vs. 21.6%; EOR (IDeg/IDet): 1.15 (0.68 to 1.96), p=0.61], 兩組未達到統計上顯著差異。試驗結束之空腹血糖於 IDeg 組降 2.60 mmol/l (s.e. 0.28) 至平均空腹血糖值 7.29 mmol/l (0.20); 而 IDet 則降 0.62 mmol/l (s.e. 0.37) 至平均空腹血

糖值 8.93 mmol/l(0.33)。兩組平均胰島素使用量為 IDeg (0.75U/kg)以及 IDet(0.78U/kg)。平均每日總使用量為 IDeg 0.89 U/kg 以及 IDet 1.03U/kg。值得一提的是，此試驗中約 32.9%病人於 IDet 組接受一天兩次注射(BID)治療，而治療結束時，兩組每日平均基礎胰島素值比為 IDeg/IDet ratio 0.87 U/kg；與兩組之總胰島素比值相似(0.87 U/kg)。兩組嚴重低血糖發生次數比例為 0.31 vs. 0.39 episodes per patient-year of exposure (PYE)；estimated rate ratio (RR) IDeg/IDet: 0.92 (0.46 to 1.81)， $p=0.80$ 。而兩組發生低血糖比例相似，[45.83 vs. 45.69 episodes per PYE; RR IDeg/IDet: 0.98 (0.80 to 1.20)， $p=0.86$]。但於夜間低血糖發生比例上，insulin degludec 組比 insulin detemir 組少 34% [4.14 vs. 5.93 episodes per PYE;RR IDeg/IDet: 0.66 (0.49 to 0.88)， $p=0.0049$]。兩組發生嚴重不良事件比例也相似(0.23 vs. 0.18 SAEs per PYE)，試驗中並未出現主要心血管事件，因此未出現致命性不良事件。

Thalange 等人於 2015 年所發表之比較 insulin degludec 與 insulin detemir 之文獻，對於合併 insulin aspart 用於兒童與青少年(1 至 17 歲)罹患第 1 型糖尿病病人之療效與安全性評估。26 週 HbA1C 追蹤結果顯示，insulin degludec 不劣於 insulin detemir，(estimated treatment difference [ETD] IDeg - IDet: 0.15%，[95% CI 0.03 to; 0.32] 或 1.6 mmol/mol, [95% CI 0.3 to 3.5])，而後追蹤至 52 週結果，兩組治療於降低 HbA1C 數值結果相似，IDeg (-0.27% [3 mmol/ mol])相較於 IDet (-0.22%[2.4 mmol/ mol])。以年齡分析，52 週追蹤結果相似；1 至 5 歲病人群，IDeg (-0.36% [3.9 mmol/ mol])對照 IDet (-0.16% [1.7mmol/ mol])、6 至 11 歲，IDeg (-0.35% [3.8 mmol/ mol])對照 IDet (-0.33% [3.6mmol/ mol])、而 11 至 17 歲，IDeg (-0.10% [1.1 mmol/ mol])對照 IDet (-0.14% [1.5 mmol/ mol])。追蹤至 52 週空腹血糖值，兩組治療結果為 insulin degludec 組從 9.0 降至 7.8 mmol/L(-1.29 mmol/L)，而 insulin detemir 組則從 8.4 升至 9.5 mmol/L(+1.10 mmol/L)；ETD: -1.62 mmol/L[-2.84 to -0.41]95%CI, $p=0.0090$ 。三組年齡分析，結果相似(IDeg -1.67 mmol/L vs. IDet +0.48 mmol/L)。兩組治療於胰島素使用劑量上，IDeg 組使用量較低(0.37 vs. 0.40 units/kg)。兩組發生低血糖次數相似，IDeg 對照 IDet (57.7 vs. 54.1 events/exposure year, estimated rate ratio (ERR): 1.11 [95%CI 0.89 to 1.38]，未達統計上顯著差異)。同樣的情形發生於夜間低血糖發生次數(6.0 vs. 7.6 events/exposure year, estimated rate ratio (ERR): 0.99 [95%CI 0.72 to 1.34]，未達統計上顯著差異)。發生嚴重低血糖次數於 insulin degludec 組高於 insulin detemir 組，但未達統計上顯著差異(17.8 vs. 13.7%；0.51 vs.0.33 events/ exposure year, estimated rate ratio (ERR): 1.30 [95%CI 0.64; 2.64]，未達統計上顯著差異)。而發生嚴重低血糖導致意識模糊或昏迷、亦或癲癇，兩組治療發生次數為 0.09 vs. 0.14 events/exposure year, ERR 0.62 (95%CI 0.24 to 1.60)，亦未達統計上顯著差異。而兩組治療導致高血糖(>14 mmol/L)所引起之糖尿病酮酸血症(diabetic ketoacidosis, DKA)(>1.5 mmol/L)次數上，顯示 insulin degludec 低於 insulin detemir(0.7 vs. 1.1 events/exposure year；treatment ratio 0.41 [95%CI 0.22 to 0.78]， $p=0.0066$)。

(1) 醫療倫理

無系統性相關資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，執行諾胰保諾特筆 Trebisa® FlexTouch® (insulin degludec 100U/mL，以下簡稱本品) 用於治療第一型糖尿病 (type I diabetes mellitus，以下簡稱為 T1DM) 及第二型糖尿病 (type II diabetes mellitus，以下簡稱為 T2DM) 病人之藥物經濟學分析報告。建議者提供之報告內容及查驗中心的評論如下。

1. 建議者提出之報告內容摘要

本報告包含以下三種目標族群：

- (1) 使用基礎胰島素 (basal insulin) 併用速效胰島素 (bolus insulin) 之 T1DM 病人 (以下簡稱為 T1BB)
- (2) 使用基礎胰島素併用口服降血糖藥品之 T2DM 病人 (T2 basal-only treatment, 以下簡稱為 T2BOT)
- (3) 使用基礎胰島素併用速效胰島素之 T2DM 病人 (以下簡稱為 T2BB)

此分析主要模型之介入策略為 insulin degludec，於每天任意時間皮下注射一次，比較策略則為 insulin glargine，於每天固定時間皮下注射一次；使用劑量的計算是參考建議者委請第三方分析健保資料庫，取得以上三種目標族群之國人平均使用 insulin glargine 的每日劑量，同時參考臨床試驗的統合分析結果中本品與 insulin glargine 的劑量比值，以計算出本品的每日平均使用劑量。

此分析採用健保署觀點，建議者認為目前現有之臨床試驗文獻顯示，本品與比較策略之療效指標 (降血糖效果，HbA1C 目標值) 並無顯著差異，建議者認為此經濟分析不需採用以「血糖差異」而設計的長期分析模型，因此評估期間為一年，也不需考慮成本與療效的年折現率。

此分析所使用的模型，療效部分主要採用經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, QALY)，成本則納入介入策略與比較策略之胰島素藥品費用、併用速效胰島素費用、針頭及發生嚴重低血糖事件相關處理成本，並採用「遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio; 簡稱為 ICER) 與 1-3 倍 2015 年人均國內生產總值 (gross domestic product per capita; 簡稱為人均 GDP) 相比作為是否符合成本效益 (cost-effective) 之臨界值 (threshold)」作為參考依據。基礎案例分析結果依不同族群如下表所示，主要呈現 insulin

degludec 相較於 insulin glargine 的遞增成本、遞增 QALYs 及 ICER 值：

目標族群	遞增醫療費用 (元/年)	遞增 QALYs	ICER 值 (元/QALY gained)
T1BB	1,534.14	0.0070	219,198.70
T2BOT	3,223.39	0.0100	322,339.01
T2BB	15,226.17	0.0120	1,269,154.47

建議者提出 2015 年國人平均每人 GDP 約為新台幣 711,310 元，因此 1-3 倍人均 GDP 約為新台幣 71 萬元至 213 萬元之間，因此由上表可知三種不同族群的 ICER 值皆低於 2 倍人均 GDP，建議者同時也針對不同參數執行了單因子敏感度分析及機率敏感度分析，顯示介入策略相較於比較策略是符合成本效益之選擇。

建議者認為 insulin degludec 能有效降低嚴重低血糖發生風險，且由於本品相較現有長效型胰島素多了「注射時間較彈性」之優點，因此可提升糖尿病病人的生活品質。綜合以上，建議者提出本研究之分析結果與國外多篇已發表的成本效益研究結果相似，顯示在台灣使用 insulin degludec 是相當符合成本效益的。

2. 查驗中心評論

本報告認為建議者提出此國內藥物經濟學研究之比較策略不完全符合，由於目前台灣健保給付之長效型基礎胰島素共有兩種成分，包括 insulin glargine 以及 insulin detemir，另外美國糖尿病學會（American Diabetes Association, ADA）所發布的 2018 年糖尿病治療指引[6]以及英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and CareExcellence, NICE) 所發布治療指引[15, 27]，均包含此兩種藥品成份，參照 2016 年健保署網站公告之藥品使用量分析[15]，也可得知目前所有開立的基礎胰島素中，insulin detemir 約占有 3 成左右的使用量。因此本報告認為該研究只納入 insulin glargine 做為比較策略不足以完全符合國際治療指引及台灣本土國情的現況。

本報告認為該研究所採用的一年期經濟模型不甚恰當，由於糖尿病為一慢性疾病，不論是第一型或是第二型糖尿病病人皆需要長期使用藥物治療，因此無法準確測量病人長期下來是否需要調整使用劑量而影響到藥品的費用；糖尿病已被許多文獻證實與許多長期慢性併發證相關，可能會引發許多大小血管病變，包含心血管疾病、神經疾病及視網膜病變等等，因此本報告認為一年模型不足以探討糖尿病可能造成的未來相關疾病風險；另外，本報告參閱其他國家醫療科技評估報告，澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）也提出此一年的經濟模型並不適用於糖尿病[11]，綜合以上因素，本報告認為評估期僅有一年，在此經濟分析研究中不甚恰當。

在反應國情部分，療效與效用值參數取自於一個包含 6 個臨床試驗的統合分析，其中涵蓋一篇納入亞洲族群的文獻[22]，經本報告查證後，約包含 7% 的台灣本土病人，由於該臨床試驗並未針對台灣族群進行次族群分析，且建議者也未於該研究中說明台灣是否具有種族特異性；另外在效用值參數部分，建議者亦納入一篇關於「彈性胰島素注射時間比固定胰島素注射時間可增加病人健康相關生活品質」[49]，經本報告查證後，該研究幾乎為白人族群，並未納入亞洲或台灣病人；綜合以上，本報告在「療效」及「效用值」之反應國情部分評定為可接受。

本報告認為建議者此份研究的模型大致良好，且提供相關假設之專章說明及理由，但未提供模型驗證相關說明，因此查驗中心認為這部分仍具有不確定性。另外，查驗中心認為該研究並未納入 T2BOT 此目標族群所使用口服降血糖藥品之藥費，也未提及介入策略與比較策略之間使用口服血糖藥品之間是否有差異；該研究於基礎分析情境中所使用本品的藥品單價與其申請健保支付價格不相符合，且經本報告查證 insulin glargine 與 insulin degludec 之劑量相對比值與原文獻中所呈現之數據略有差異，但對整體分析結果影響甚小。

綜合上述，此份建議者提出的成本效用分析報告架構上合理，然而，考量其比較策略之選擇及部分文字描述邏輯上不夠完整嚴謹，為期一年的評估期間用於此慢性疾病上略有不周全的疑慮，且該分析所使用參數在反應國情上也有部分限制之處。因此本報告認為建議者所執行之本土經濟學研究內容並未提供合適資訊，較無法助於我國對於糖尿病患者使用基礎胰島素於健保署觀點的成本效益。

(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 Cochrane/PubMed/Embase/Artiri 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 2017 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 9 月公告兩份實證資料總結 (Evidence summary)
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 7 月公告一份醫療科技評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Artiri 的搜尋結果。
建議者提供之資料	共六篇成本效益相關文獻

1. CADTH/pCODR (加拿大) [10]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH) 的加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2017 年 11 月 20 日的最終報告提到，若是本品能以相似於其他長效型胰島素 (long-acting insulin analogues) 之給付方式用於治療糖尿病 (diabetes mellitus)，且本品總體藥品花費 (overall drug plan costs) 不超過現有花費最少 (the least costly) 的長效型胰島素，則建議本品收載本品用於治療罹患糖尿病之成年病人 (adults)，以改善血糖控制。

廠商提交一份成本效用分析 (cost-utility analysis)，以一年期的模型比較第一型或第二型糖尿病病人使用 insulin glargine 與本品 (同時併用速效型胰島素或口服降血糖藥品) 的差異；也有在次分析中比較本品以及中效型胰島素 (NPH insulin) 的成本效益差異。由於本品與比較品之間的糖化血色素值 (HbA1C) 並沒有顯著差異，因此此經濟模型主要著重於與低血糖事件相關的風險、成本、以及健康生活品質 (quality-of-life)。

廠商提出的經濟分析略有限制，共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 認為此一年期的經濟模型只著重於低血糖事件，長期的相對風險 (relative risk)

及其他臨床效果 (clinical outcomes) 皆無從得知，CDR 也認為該分析所採用的統合分析數據 (meta-analysis and network meta-analysis) 皆是由廠商提供 (manufacturer-sponsored)，本品與比較品的胰島素使用劑量也具有高度不確定性 (highly uncertain)，低血糖事件的發生率，取自於臨床試驗的數據，因此可能與實際會被給付的病人群之發生率有落差。

該經濟分析所呈現的結果發現，本品與比較品之間的經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, QALY) 差異甚小，且低血糖發生率在該分析中具有較高敏感度；綜合以上，CDR 認為本品須降價約 10-25% (price reductions of 10% to more than 25%) 以達到與 insulin glargine 的 ICER 值落至 \$50,000/QALY。

2. PBAC (澳洲) [11]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2013 年 3 月公布一份摘要文件 (Public Summary Document)，考量到廠商宣稱本品相較於 insulin glargine 安全性上的優勢並未被確切證實 (adequately justified)，因此本品的成本效益 (cost-effectiveness) 也無法被支持 (supported)。因此，最終 PBAC 拒絕收載本品用於糖尿病病人。

PBAC 認為廠商所提交的經濟模型主要的療效指標是關於藥品之間病人自行監測血糖 (Self-Monitoring of Blood Glucose testing) 的差異，而非取自臨床試驗結果 (trial-based differences)，且認為在不同糖尿病族群與治療組合所計算出的 ICER 值有極大的差異性 (large variance) 因此缺乏準確性 (unreliable)。另外 PBAC 也認為此經濟模型使用一年的評估期較不適合於此慢性疾病，同時考量到本品未來是否可能引起潛在心血管風險 (potential cardiovascular risks)，綜合以上，PBAC 不建議收載本品用於糖尿病病人。

3. NICE (英國) [12, 13]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2013 年 9 月 10 日公告兩份實證資料總結 (Evidence summary)，分別整理本品用於第一型糖尿病病人以及第二型糖尿病病人的相關文獻。

由於 NICE 所執行的成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) 中顯示，所有長效型胰島素 (long-acting insulin, 包含 insulin glargine 及 insulin detemir) 相較於 NPH 胰島素用於第二型糖尿病病人皆不符合成本效益，因此 NICE 所發布關於「第二型糖尿病病人」之治療指引中僅建議長效型胰島素用於特定族群 (如使用 NPH 胰島素會發生低血糖事件、或不適合使用 NPH 胰島素注射器的病人)。

臨床試驗文獻顯示本品用於第一型或第二型糖尿病病人可能有減少夜間低血糖事件（reducing nocturnal hypoglycaemia）發生的好處，然而，NICE 考量到該研究的限制以及缺少一年以上的長期療效/安全性資料，因此 NICE 於 2016 年更新的糖尿病治療指引中僅將本品的使用地位列為，若是病人無法使用 insulin glargine 或 insulin detemir，才建議使用本品。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[28]

蘇格蘭藥物委員會（SMC）於 2016 年 7 月 8 日公布的評估報告 SMC No.（856/13）建議將本品納入蘇格蘭的國民保健服務（Scotland National Health Service, NHS），用於治療糖尿病成年病人（adults）；本品的核可適應症也包括治療 1 歲（含）以上的糖尿病青少年或兒童病人，但是廠商並未提交相關資料，因此 SMC 無法建議收載於該族群。

廠商提供一份評估期間為一年的成本效用分析（cost-utility analysis），目標族群為使用本品或是 insulin glargine 的 18 歲（含）以上的糖尿病成年病人，SMC 的臨床專家認為，insulin glargine 在蘇格蘭中是最適當的比較品（most likely comparator），該分析之模型架構與參數設定與 CADTH 提供的報告大致相同；然而，最終 SMC 認為雖有部分限制，但是廠商執行之經濟分析有被完整呈現（has been demonstrated），因此建議收載本品用於糖尿病成年病人。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase/Artiri 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：糖尿病病人
Intervention	Insulin degludec
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	Economic evaluation, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis,

	cost-minimization analysis
--	----------------------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase/Artiri 等文獻資料庫，於 2018 年 4 月 20 日，以上述表格說明做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

經本報告搜尋後，於各國皆有多篇與本品相關之成本效益/效用分析，以下共有 26 篇相關文獻，以下列表格簡述之：

文獻	研究類型	執行國家	評估期間	目標族群	介入與比較策略	評估觀點	研究方法	結果
Landstedt-Hallin 2017 [50]	CEA	瑞典	終生	476 名 T1DM 病人	其他基礎胰島素 (99% insulin glargine) 轉換至使用本品	健康照護與社會觀點	利用 26 個月的某醫院觀察性資料,以模型推估終生使用藥品的成本效果。	<ol style="list-style-type: none"> 折現 QALY 增加 0.54 減少直接終身醫療照護成本 22,757 瑞典克朗 ICER 值顯示,當病人由其他胰島素轉換到本品是具絕對優勢的 (dominant)。
Pollock 2017 [51]	CUA	丹麥	一年	T1DM/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	丹麥健康照護者 (healthcare payer)	療效指標納入病人發生嚴重/非嚴重低血糖事件、及病人自我檢測血糖	<ol style="list-style-type: none"> 在 T1DM 及 T2BB 病人群身上,本品相較 insulin glargine 是具有絕對優勢的。 在 T2BOT 病人,本品相較於 insulin glargine 的 ICER 值為 221,063 丹麥克朗/QALY, 低於該國願付價格閾值 (willingness-to-pay threshold, 224,000 丹麥克朗/QALY), 因此本品是具有成本效益的。 敏感度分析顯示研究結果會被「低血糖發生比例之假設」影響最甚。

Evans 2015 [52]	CUA	英國	一年	T1BB	本品 versus insulin glargine	英國 NHS	資料取自兩個第三期臨床試驗;療效著重於低血糖事件及胰島素注射 (dosing)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品相較於 insulin glargine 基礎分析 ICER 值為 16,895 英鎊/QALY。 2. 將參數進行敏感度分析後,其 ICER 值仍低於普遍能接受之閾值 20,000 至 30,000 英鎊/QALY,因此認為本品是具有成本效益的。
Evans 2014 [53]	CUA	英國	一年	T2DM	本品 versus insulin glargine	英國 NHS	資料取自於第三期臨床試驗之統合分析	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品相較於 insulin glargine 之基礎分析 ICER 值為 15,795 英鎊/QALY。 2. 本品對於第二型糖尿病病人而言是具有成本效益的,研究結果與低血糖事件發生率最為相關,因此本品在特定族群 (反覆發生低血糖事件病人)可能有額外的好處。
Ericsson 2013 [54]	CUA	瑞典	一年	T1DM/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	社會觀點 (societal)	資料來源取自於瑞典糖尿病病人以及本品相關臨床試驗之統合分析;低血糖事件發生率來自於某篇問卷研究 (questionnaire-based study),再利用臨床試驗結果換算本品之發生率,因此可能無法反應真實世界狀況。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在三組不同病人群中,使用本品相較於 insulin glargine 約可增加 0.05 至 0.09 個 QALY (與降低低血糖發生率及彈性注射時間相關)。 2. 使用本品相較於 insulin glargine 會增加藥費成本,但可以減少其他醫療花費。 3. 本品相較於 insulin glargine 之基礎分析 ICER 值約落在 10,082 至 36,074 瑞典克

								朗/QALY 之間。
Mezquita-Raya 2017 [55]	CUA	西班牙	一年	T1BB/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	西班牙 NHS		<ol style="list-style-type: none"> 1. 在三組不同病人群中，使用本品相較於 insulin glargine 約可增加 0.0211 至 0.0328 個 QALY。 2. 減少的成本主要來自於本品有較少的夜間及嚴重低血糖事件發生率。 3. 在 T2BOT 病人身上，本品相較 insulin glargine 是具有絕對優勢的。 4. 在 T1BB 及 T2BB 病人群，本品相較於 insulin glargine 的 ICER 值分別為 52.70 歐元/QALY 及 11,240.88 歐元/QALY，因此認為對於西班牙 NHS 來說，本品是具有成本效益的。
Lalic 2018 [56]	CUA	賽爾維亞	一年	T1DM/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	賽爾維亞健康保險基金（健康照護者）	<ol style="list-style-type: none"> 1. 資料來自臨床試驗。 2. 該國願付價格閾值為 1,785,642 RSD 塞爾維亞第納爾 /QALY（willingness-to-pay threshold, WTP） 	在 T1DM、T2BOT 及 T2BB 病人群，本品相較於 insulin glargine 的 ICER 值分別為 417,586 RSD /QALY、558,811 RSD /QALY、及 1,200,141 RSD /QALY，皆都於塞爾維亞 WTP，因此認為對於本品是相當具有成本效益的。

Ramirez 2017 [57]	CEA	葡萄牙	短期	T1DM/ T2DM	本品 versus insulin glargine	葡萄牙健康 照護觀點	資料取自於臨床試驗 SWITCH 1&2 隨機雙盲試驗	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品相較於 insulin glargine，在 T1DM 及 T2DM 病人身上之 ICER 值分別為 7,349.19 歐元/QALY 及 21,930.20 歐元/QALY。 2. 皆低於該國願付價格閾值 30,000 歐元/QALY (willingness-to-pay threshold)，因此認為對於葡萄牙健康照護體系來說，使用本品相較於 insulin glargine 是具有成本效益的。
Haldrup 2017 [58]	CUA	義大利	一年 / 終 生	397 名 T1DM 病人 /153 名 T2DM 病人	其他基礎胰島 素 (約有 97% 病人使用 insulin glargine 或 insulin detemir) 轉換 至使用本品	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. 資料來自某篇多中心回溯性病歷研究 (EU-TREAT, multicentre, retrospective chart-review study) 中義大利次族群的數據 2. 療效指標包含低血糖發生率、胰島素劑量以及換藥後六個月的體重變化；經濟指標則包含了藥品治療花費和併發症相關成本。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 該研究為確效基礎分析的結果，也有使用「IMS CORE 糖尿病模型」以評估終生期間。 2. 一年的短期評估期間：本品相較於 insulin glargine，在 T1DM 病人之 ICER 值為 2,897 歐元/QALY (低於義大利之願付價格閾值 willingness-to-pay threshold；20,000 歐元/QALY)，而在 T2DM 病人身上則是具有絕對優勢的 (dominant)。 3. 終身評估期間：不論 T1DM 或 T2DM 病人，使用本品相較於 insulin glargine 皆是具有絕對優勢的。

								4. 不論短期或是長期的評估期間，本品都是高度具有成本效益的基礎胰島素。
Yfantopoulos 2017 [59]	CUA	希臘	一年	T1BB/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	健康照護支付者 (healthcare payer)	資料取自於包含 3a 臨床試驗的統合性分析(meta-analysis)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在 T1BB、T2BOT 及 T2BB 病人，本品相較於 insulin glargine 的 ICER 值分別為 8,883 歐元/QALY、5,379 歐元/QALY、及 16,265 歐元/QALY。 2. 該研究執行的機率性敏感度分析結果顯示，本品相較於 insulin glargine 是具有成本效益的機率在 T1BB、T2BOT 及 T2BB 不同病人群分別為 68.5%、98% 及 88.5%。 3. 綜合以上，認為本品是具有成本效益的。
Murphy 2017 [60]	CUA	美國	終生	T2DM	本品 versus insulin glargine (300IU/mL)	U.S payer perspective	<ol style="list-style-type: none"> 1. 模擬臨床試驗 EDITION 2&3 trials 中的病人群 2. 使用「IMS CORE 糖尿病模型」 3. 療效指標包含 HbA1C 下降數值及低血糖事件發生率 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 基礎分析結果顯示，相較於本品，300IU/mL 的 insulin glargine 能減少每位病人 8,998 美元的花費，也能增加 0.035 個 QALYs， 2. 單因子敏感度分析也顯示相較於本品，300IU/mL 的 insulin glargine 是具有絕對優勢的 (dominant)。

Ramirez 2013 [61]	CUA	西班牙	一年	T1DM/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	payer perspective	<p>效用值的資料來源來自於兩個不同方法— (1) 從臨床試驗數據得來 (2) 直接計算低血糖事件及需要自我監控血糖的負效用值 (disutilities)。</p> <ol style="list-style-type: none"> 除了不同型態糖尿病族群之外，本研究還分了三個次族群 a. 原先需使用一天兩次的 insulin glargine ; b. 有高風險得到嚴重低血糖事件; c. 因為彈性注射時間 (dosing flexibility) 而獲得額外效用值 (obtaining extra utility) 的病人群。 在上述 a 及 b 兩個次族群中，本品相較於 insulin glargine 都具有絕對優勢 (dominant) ; 在 c 的次族群中，T1DM、T2BOT 及 T2BB 病人，本品相較於 insulin glargine 的 ICER 值分別為 6,921 歐元/QALY、9,244 歐元/QALY、及 33,099 歐元/QALY。
Jugrin 2013 [62]	CUA	比利時	一年	T1DM/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	payer perspective	<ol style="list-style-type: none"> 在 T1DM、T2BOT 及 T2BB 病人，本品相較於 insulin glargine 的 ICER 值分別為 14,677 歐元/QALY、4,976 歐元/QALY、及 12,930 歐元/QALY。 機率性敏感度分析結果顯示，本品相較於 insulin glargine 是具有成本效益的機率在 T1DM、T2BOT 及 T2BB 不同病人群分別為 54%、100%及 93%。

Dawoud 2015 [63]	CUA	英國	終生	T1DM	比較總共 7 個策略(1) 一天一次本品(2) 一天一次/一天兩次 insulin detemir (3) 一天一次/一天兩次/一天四次 NPH (4) 一天一次 insulin glargine	英國 NHS 及社會(social) 觀點	<ol style="list-style-type: none"> 1. 成本與效用皆有套用每年 3.5%的折現率。 2. 相對療效參數取自於包含臨床試驗的系統性回顧(systematic review)及貝式網絡統合性分析(Bayesian network meta-analysis)，療效部分包括 HbA1C 下降數字及嚴重低血糖事件發生率。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 計算每個比較策略的淨貨幣利益(net monetary benefit, NMB)，閾值(threshold)設定在 20,000 英鎊/QALY。 2. 分析結果顯示，一天使用兩次 insulin detemir 的病人能獲得最大的平均 QALY=11.09，且有最大的 NMB=181,456 英鎊/每位病人；而 Insulin glargine 則是排名第二，而 insulin degludec 是所有治療策略中花費最多的(NMB=7,169 英鎊)。 3. 綜合以上，以英國 NHS 的觀點而言，在所有基礎胰島素的治療中，第一型糖尿病病人一天使用兩次的 <u>insulin detemir</u> 能提供最高的 QALY 及 NMB。
Thalange 2017 [64]	成本分析	英國	每年	T1DM 兒童及青少年(1-17 歲)	本品 versus insulin detemir	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. 評估兩個藥品的平均年度花費。 2. 資料來源於為期 52 周隨機不劣性試驗(BEGIN YOUNG trial) 3. 成本包含胰島素劑量藥費以及低血糖事件和血 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用本品以及 insulin detemir 所需的每人平均年度費用(annual cost)分別為 230.05 英鎊以及 370.45 英鎊，使用本品的成本節省來自於減少了 22%的藥物使用劑量及降低了 55%的 ketosis 發生率。 2. 因此本篇研究認為第一型糖尿病的青

							液酮化 (ketosis) 所需相關醫療成本。	少年使用本品相較於 insulin detemir 能夠帶來醫療費用的節省。
Piedade 2016 [65]	成本分析	巴西	一年	T1BB	本品 versus insulin glargine	巴西私人醫療照護體系 (private healthcare system)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 評估第一型糖尿病的直接成本 (direct cost) 2. 資料來源於包含臨床試驗的統合分析。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品相較於 insulin glargine 的藥品劑量減少了 12% 2. 使用本品以及 insulin glargine 所需的每人平均年度費用 (annual treatment costs) 分別為 2,966.84 美元及 3,031.97 美元, 平均每位病人減少了 2.1% 的花費。
Piedade 2016 [66]	成本分析	巴西	一年	T1BB	本品 versus insulin glargine	巴西公共醫療照護體系 (public healthcare system)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 評估第一型糖尿病的直接成本 (direct cost) 2. 資料來源於包含臨床試驗的統合分析。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本品相較於 insulin glargine 的藥品劑量減少了 12% 2. 使用本品以及 insulin glargine 所需的每人平均年度費用 (annual treatment costs) 分別為 1,299.97 美元及 1,367.33 美元, 平均每位病人減少了 5% 的花費。
Bogdanovic 2017 [67]	CUA	斯洛文尼亞	一年	T2DM	共三種比較策略; 本品 (DEG-100) versus 100IU/mL	Healthcare payer perspective	<ol style="list-style-type: none"> 1. 資料來源於 EDITION 1&2&3 trials 及一篇網絡統合分析。 2. 療效指標包含低血糖發生率、身體質量指數 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用 GLA-300 的病人, 相較於使用 GLA-100 及 DEG-100 分別會增加 0.0082 和 0.0112 個 QALYs; GLA-300 造成的花費比 GLA-100 多了 171.7 歐元, 但比 DEG-100 少了 624.4 歐元。

					insulin glargine (<u>GLA-100</u>) 及 300IU/mL insulin glargine (<u>GLA-300</u>)		(body mass index, BMI)、以及用藥的彈性 (dosage flexibility)；經濟指標包含了藥品費用、資源耗用的相關成本、及治療低血糖事件成本。	<p>2. 相較於 GLA-100, DEG-100 的 ICER 為 20,911 歐元/QALY；而 GLA-300 則有藥物經濟學上的絕對優勢 (pharmacoeconomically dominant)。</p> <p>3. 機率性敏感度分析顯示，若閾值 (threshold) 定為 25,000 歐元，相較於 GLA-100 及 DEG-100，GLA-300 分別將會有 54%和 99%的機率會是具有成本效益的。</p> <p>4. 綜合以上，GLA-300 相較於 <u>GLA-100g</u> 是 具 有 成 本 效 益 的 (cost-effectiveness)；而 相 較 於 <u>DEG-100</u> 則是具有絕對優勢的。</p>
Evans 2017 [68]	CUA	英國	一年	T1DM	本品 versus insulin glargine	英國 NHS	資料來於 SWITCH 1 試驗	本品相較於 insulin glargine 的年度費用，減少了 12.83 英磅，且增加了 0.0208 個 QALY，結果顯示本品是具有絕對優勢的 (dominant)。
Evans 2017 [69]	CUA	英國	一年	T2BOT	本品 versus insulin glargine	英國 NHS	資料來於 SWITCH 2 試驗	本品相較於 insulin glargine 的年度費用，增加了 42.56 英磅，且增加了 0.0056 個 QALY，因此計算出的 ICER 值為 7,620 英磅/QALY，低於該國願付價格閾值 20,000 英磅 /QALY (willingness-to-pay

								threshold)，因此認為對於英國 NHS 而言，使用本品相較於 insulin glargine 是具有成本效益的。
Yue 2016 [70]	SR of CEA	-	-	-	-	-	系統性的文獻回顧收錄所有關於 insulin degludec 的成本效果分析	<ol style="list-style-type: none"> 共有八篇，其中有五篇評估期間是一年，三篇是終生期間。 收錄的文獻於以上皆有描述結果 (QALY)，總體結論表示本品相較於 insulin glargine 與 insulin detemir，能改善療效、生活品質及減少副作用所帶來的相關花費。
Culic 2016 [71]	CUA	塞爾維亞	一年	T1BB/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	Public payer perspective	<ol style="list-style-type: none"> 臨床療效參數取自於 phase 3a BEGIN 試驗，低血糖發生率是來自於一個歐洲大規模的問卷研究 該年度該國願付價格閾值為 2,048,112 RSD 塞爾維亞第納爾 /QALY (willingness-to-pay threshold, WTP) 	<ol style="list-style-type: none"> 在 T1BB、T2BOT 及 T2BB 病人，使用本品相較於 insulin glargine 的 ICER 值分別為 415,582 RSD/QALY、601,799 RSD/QALY 及 1,292,692 RSD/QALY。 與該國 WTP 相比，本品相較於 insulin glargine 是具有成本效益的。

Gundgaard 2016 [72]	成本 分析	瑞典	短期 模型	476 名 T1DM 病人	其他基礎胰島 素轉換至使用 本品	健康照護觀 點及社會觀 點 (health care and societal perspective)	使用前瞻性的真實世界資料 (real-world data)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 結果顯示從其他基礎胰島素轉換至使用本品將會因為減少非嚴重及嚴重的低血糖事件而增加 0.03 個 QALYs，且每年約節省 1,019 瑞典克朗的總體花費（包含直接及間接成本）。 2. 不論從健康照護或是社會觀點，本品相較於 insulin glargine 皆具有成本效益。
Evans 2013 [73]	CUA	英國	一年	T2DM	本品 versus insulin glargine	英國 NHS	資料來源於包含三篇臨床試驗的統合分析。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究分為兩個模型，採用兩種不同方法取得效用值參數 (A)直接採用臨床試驗中 SF-36 問卷的數據 (B)直接計算低血糖風險所帶來的負效用值 (disutilities)。 2. 使用本品相較於 insulin glargine，在兩個模型中的 ICER 值分別為 15,705 英鎊/QALY、13,003 英鎊/QALY，該篇研究結論認為本品是具有成本效益的。
Chubb 2013 [74]	CUA	英國	一年	T1DM	本品 versus insulin glargine	英國 NHS	資料來源於包含三篇臨床試驗的統合分析	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究分為兩個模型，採用兩種不同方法取得效用值參數 (A)直接採用臨床試驗中 SF-36 問卷的數據 (B)直接計算低血糖風險所帶來的負效用值 (disutilities)。

								2. 使用本品相較於 insulin glargine，在兩個模型中的 ICER 值分別為 12,637 英鎊/QALY、13,349 英鎊/QALY，該篇研究結論認為本品是具有成本效益的。
Evans 2017 [75]	CUA	英國	一年	T1DM/ T2BOT/ T2BB	本品 versus insulin glargine	英國 NHS		1. 在 T1DM 及 T2BOT 病人群身上，本品相較 insulin glargine 是具有絕對優勢的；而較低的成本主要歸因於本品可以使用較少的藥品劑量以及相較 insulin glargine 有較低的低血糖事件發生率。 2. 對於 T2BB 病人，本品相較於 insulin glargine 是具有成本效益的。
備註：CEA=Cost-effectiveness analysis 成本效果分析；CUA=Cost-utility analysis 成本效果分析；SR of CEA=systematic review of cost-effectiveness analysis；T1DM=Type 1 diabetes mellitus；T2DM=Type 2 diabetes mellitus；T1BB=使用基礎胰島素（basal insulin）併用速效胰島素（bolus insulin）之第一型糖尿病病人；T2BOT=使用基礎胰島素併用口服降血糖藥品之第二型糖尿病病人；T2BB=使用基礎胰島素併用速效胰島素之第二型糖尿病病人；NHS=National Health Service；HbA1c=glycosylated hemoglobin, hemoglobin A1c 糖化血色素；QALY= Quality-adjusted life year 經健康生活品質校正生命年；ICER= Incremental cost-effectiveness ratio 遞增成本效果比值								

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供了六篇[50-54, 75]與本品相關之成本效益研究資料，本報告已於上述表格描述之，故不在此贅述

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

行政院衛生福利部衛生統計處資料顯示[42]，2016年於門急診的糖尿病就診率每十萬人口中約有8,185人，其中男性約有8,422人/每十萬人就診率，女性為7,951人/每十萬人就診率，就診率占該分類「內分泌、營養及代謝疾病」的43.5%。糖尿病為2016年國人第五大死因，每十萬人口中約有43人死於糖尿病[2]。

在醫療費用方面，糖尿病之申報點數約為199億點約占2016年的總體醫療花費的3.24%[42]。根據研究，罹患糖尿病病患接受降血糖藥品治療的人數從2002年的81萬人增加至2012年的156萬人，成長率約為每年6.76%[76]；另一篇研究顯示，每位糖尿病病人的整體醫療花費（包含醫療人員看診、住院費用、以及降血糖藥品的藥費）大約為非糖尿病病人的2.8倍[77]。綜合以上，可以得知糖尿病所造成的疾病負擔和醫療花費，對於國人健康之促進以及健保支出上來說都是急需解決的課題。

(二)核價參考品之建議

參照全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，做為選擇建議核價參考品的考量，茲說明如下。

本品在WHO ATC/DDD Index 2018編碼[8]為A10AE06，屬「A10A：Insulins and analogues」中的「A10AE：Insulins and analogues for injection, long-acting」類，除本品外，同屬A10AE類並且有獲得台灣藥品許可證的尚有另外兩種成份：insulin glargine及insuline detemir；查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證[9]，此兩種成分藥品與本品同為核准用於治療「糖尿病」。

目前有多個第三期不劣性臨床試驗（non-inferiority trial），主要是直接比較（head-to-head comparison）本品與insulin glargine或insuline detemir用於治療糖尿病病人（insulin detemir與本品的比較多為第一型糖尿病病人，於第二型糖尿病病人之證據較少）；另一方面，美國糖尿病學會（American Diabetes Association, ADA）所發布的2018年糖尿病治療指引[6]並未認為何者為較優先之選擇；最後根據健保署所公告的105年藥品使用量[15]，insulin detemir與insulin glargine分別佔所有長效型基礎胰島素使用量的三成和七成左右，故綜觀上述，本報告建議insulin detemir和insulin glargine兩者為重要之核價參考品。

(三) 財務影響

依據建議者提供之財務影響分析顯示，若將本品 Trebisa[®] (insulin degludec) 諾胰保諾特筆收載於健保給付後，預估未來五年將有第一年的 5,800 人至第五年的 35,400 人接受本品治療，本品之年度總藥費約為第一年的 1 億 2,100 萬元至第五年的 7 億 4,100 萬元；考量健保整體總額支出，年度財務影響約為第一年的 2,400 萬元至第五年的 1 億 4,500 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品 Trebisa[®] (insulin degludec) 將會使用於糖尿病患者，預期將會取代健保現行給付之三種同為基礎胰島素 (basal insulin)：Lantus[®] (insulin glargine, 300 IU) 蘭德仕注射劑、Levemir[®] (insulin detemir, 300 IU) 瑞和密爾諾易筆及 Toujeo[®] (insulin glargine, 450 IU) 糖德仕注射劑。
2. 目標族群推估：建議者使用衛生福利部統計處公告之 2007 年至 2015 年糖尿病人數，再利用 2011 年之健保資料庫百萬抽樣歸人檔分析得知台灣糖尿病病人使用基礎胰島素人數比例參數，建議者同時基於健保近年來將胰島素注射率列為基層醫療服務之鼓勵指標，因此假設基礎胰島素注射率會逐年上升；另外根據國內藥品資料分析公司資料顯示，建議者所提出三種取代藥品約占所有基礎胰島素使用量的九成。綜合以上，建議者估算本品納入健保給付後之未來五年，每年約有目標族群 11 萬 5,500 名至 14 萬 1,700 名病人。
3. 本品使用人數：建議者依據上述推估之目標族群以及假設本品之未來五年市占率，推估若本品納入健保給付後未來五年內約有第一年的 5,800 名至第五年的 35,400 名病人接受本品治療。
4. 藥品用法用藥及藥費計算：建議者根據委請第三方分析 2006 年至 2012 年健保資料庫，以取得 Lantus[®] 之每日平均使用劑量，並假設 Levemir[®] 之藥品使用量與 Lantus[®] 相同；另外建議者參考仿單指出，使用 Toujeo[®] 的第二型糖尿病病人比 Lantus[®] 多使用 11% 的劑量，而根據統合分析資料顯示，建議者假設本品比起 Lantus[®] 可減少 10% 的劑量；並參考過去文獻，假設病人用藥配合度為 90% [78]。取代藥品的部分，建議者參考 2017 年第一季的藥品市占率計算每人每年之加權平均藥費，本品則是以藥品建議支付價格計算每人每年藥品費用。
5. 其他相關醫療費用：建議者認為本品相較於取代藥品 insulin glargine 能夠減少不良事件的發生，參考臨床試驗數據 [41, 42] 分別計算第一型或第二型糖尿病病人發生嚴重低血糖事件風險 (降低 51%；降低 35%)，同時參考委請第三方分析的資料以計算每次發生低血糖風險所產生的急診及住院醫療費用。
6. 本品之年度總藥品費用：建議者以上述可能接受本品治療之病人數及每人每年藥費計算，推估若本品納入健保給付後，未來五年的本品藥費約為第一年

的 1 億 2,100 萬元至第五年的 7 億 4,100 萬元之間。

7. 取代藥品之年度總藥品費用：建議者估算未來五年之取代品年度總藥費約為第一年的 9,000 萬元至第五年的 5 億 4,900 萬元之間。
8. 其他相關年度總醫療費用：建議者推估本品納入健保給付後的未來五年，相較於其他取代藥品能節省的相關醫療費用，約為第一年的 760 萬元至第五年的 4,660 萬元之間。
9. 財務影響：建議者將本品年度總藥費與取代藥品年度總藥費相減，推估若本品納入健保給付後未來五年之財務影響，在藥費部分約會增加第一年 3,100 萬元至第五年 1 億 9,100 萬元的支出；建議者考量因本品能減少發生嚴重低血糖風險之相關醫療成本，因而推估在總體醫療費用之財務影響，約為第一年的 2,400 萬元至第五年 1 億 4,500 萬元之間。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構上大致合理，但對於取代藥品品項、使用劑量及藥費計算部分有疑慮，因此本報告修正部分參數後進行財務影響分析之評論如下：

1. 臨床使用地位：本報告同意建議者認為本品 Trebisa[®] (insulin degludec) 將會使用於 1 歲以上糖尿病患者，然而經本報告搜尋後，除了建議者上述提及的三種藥品之外，仍有其他兩項健保給付藥品，成份為 insulin glargine 的學名藥 (Basaglar[®] 日胰穩注射劑) 及注射劑 (Lantus[®] 蘭德仕 10 公撮小瓶注射劑)；本報告委請健保署分析 2013 至 2017 年年底之健保資料庫，發現截至目前未有 Basaglar[®] 日胰穩注射劑的藥品使用；綜合以上，本報告認為若本品納入健保給付後將會取代 Lantus[®] (insulin glargine, 300 IU) 蘭德仕注射劑、Levemir[®] (insulin detemir, 300 IU) 瑞和密爾諾易筆及 Toujeo[®] (insulin glargine, 450 IU) 糖德仕注射劑以及 Lantus[®] 蘭德仕 10 公撮小瓶注射劑，共以上四種品項。
2. 目標族群推估：本報告委請健保署分析 2013 年至 2017 年健保資料庫以國際疾病分類標準代碼 (ICD-9 code=250.XX；ICD-10 code=E10、E11、E12、E13、E14) 判定 1 歲以上有罹患第一型或第二型糖尿病並且有在使用上述四種基礎胰島素藥品的病人數，以線性回歸推估未來五年每年約有目標族群 18 萬 7,800 名至 23 萬 4,500 名病人。
3. 本品使用人數：本報告依據上述推估之目標族群，以及參考建議者提供之本品未來市占率，推估若本品納入健保給付後的未來五年，2019 至 2023 年約有第一年的 9,400 名至第五年的 58,600 名病人將接受本品治療。
4. 藥品用法用藥及藥費計算：本報告委請健保署分析 2013 至 2017 年健保資料庫取得以上四種取代藥品之每人每年平均用藥支數以計算每人年度藥費，並依據 2017 年藥品使用量比例來計算取代品加權平均藥費。由於建議者是參考第三方研究數據之 Lantus[®] 藥品平均使用劑量約為每人每日 31.2 單位，但該研究納入族群條件較為嚴苛且排除了只使用一次藥品的病人，而實際從健保資料庫分析取得所有糖尿病病人使用胰島素情形之數據，取代品平均使用劑

量約在每人每日 10-20 單位之間，而本品則參考建議者提供的統合分析結果比值，約比起成分 Insulin glargine 100U/mL 之平均使用劑量減少 10% 作為本品使用劑量以計算年度藥費。

5. 其他相關醫療費用：本報告參考建議者所提供的臨床試驗，該臨床試驗數據有分為「維持期 maintenance period」及「整體治療期 Full treatment period」之嚴重低血糖事件發生率，本報告因考量病人會長期用藥，因此改為採納病人於「整體治療期」兩種藥品之嚴重低血糖事件發生率比值；此外，該文獻是比較本品及 insulin glargine 的不良事件風險差異，因此本報告將只考量從「成分 insulin glargine 轉換至使用本品」的病人之副作用相關醫療成本；另外建議者所參考之第三方研究數據，是計算每次嚴重低血糖事件「急診」或「住院」的費用，而建議者所計算之財務影響是將「急診」和「住院」費用加總計算，因此本報告將會調整成「每次嚴重低血糖事件之平均醫療費用」作計算。
6. 本品之年度總藥品費用：本報告以上述可能接受本品治療之病人數及每人每年藥費計算，推估若本品納入健保給付後，未來五年的本品藥費約為第一年的 1 億 400 萬元至第五年的 6 億 4,900 萬元之間。
7. 取代藥品之年度總藥品費用：本報告估算未來五年之取代品年度總藥費約為第一年的 6,800 萬元至第五年的 4 億 2,200 萬元之間。
8. 其他相關年度總醫療費用：本報告推估本品納入健保給付後的未來五年，相較於其他取代藥品能節省的相關醫療費用，約為第一年的 130 萬元至第五年的 800 萬元之間。
9. 財務影響：本報告將本品年度總藥費與取代藥品年度總藥費相減，推估若本品納入健保給付後未來五年之財務影響，在藥費部分約會增加第一年 3,600 萬元至第五年 2 億 2,800 萬元的支出；而考量因本品能減少發生嚴重低血糖風險之相關醫療成本，因而推估 2019 年至 2023 年對健保總體醫療費用之財務影響，約為第一年的 3,500 萬元至第五年 2 億 2,000 萬元之間。
10. 敏感度分析：由於胰島素之使用劑量差異性大因而會影響藥費，且考量到本品納入健保後市占率推估具有不確定性，因此本報告進行敏感度分析如下。
 - (1) 胰島素平均使用劑量高推估：若提高本品及取代藥品之平均使用劑量，則預估未來五年的總體財務影響約為第一年的 4,600 萬元至第五年 2 億 8,800 萬元之間。
 - (2) 本品市占率高推估：若提高本品未來市占率，則預估未來五年的總體財務影響約為第一年的 4,200 萬元至第五年 2 億 6,300 萬元之間。

七、經濟評估結論

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，比較 Trebisa[®] (insulin degludec 100U/mL，以下簡稱本品) 及 insulin glargine 用於治療第一型及第二型糖尿病病人之成本效益；建議者認為本品有效降低低血糖發生風險且有注射時間彈性之優點，可提升病人生活品質，顯示在台灣使用本品是相當符合成本效益的。本報告根據國際治療指引及台灣健保藥品使用現況，認為建議者提出此研究之比較策略不完全符合；且該研究的一年模型不足以探討糖尿病可能造成未來相關併發症風險；本報告認為建議者在部分參數上並未說明是否具有種族特异性，因此不足以完全反映台灣本土現況。本報告認為建議者有提供相關假設之專章說明及理由，但未提供模型驗證，因此仍具有不確定性；該研究未納入部分族群所使用口服降血糖藥品之藥費，也未提及介入策略與比較策略之間是否有差異。綜合上述，本報告認為建議者所執行之本土經濟學研究內容並未提供合適資訊，較無法助於我國對於糖尿病患者使用基礎胰島素於健保署觀點的成本效益。

經本報告搜尋的結果，目前加拿大 CADTH (前提若本品不超過現有治療之花費) 及蘇格蘭 SMC 均建議本品用於治療罹患糖尿病之成年病人 (adults)，以改善血糖控制；而澳洲 PBAC 則是認為本品的成本效益不夠明確因此拒絕收載。

依據建議者提供的財務影響分析，預估若將本品收載於健保給付後，將會取代健保現行給付之三種同為基礎胰島素品項：Lantus[®] (insulin glargine, 300 IU) 蘭德仕注射劑、Levemir[®] (insulin detemir, 300 IU) 瑞和密爾諾易筆及 Toujeo[®] (insulin glargine, 450 IU) 糖德仕注射劑。建議者推估於本品納入健保給付後的五年內約共有每年 5,800 名至 35,400 名病人接受本品治療，本品年度總藥費約為第一年的 1 億 2,100 萬元至第五年的 7 億 4,100 萬元之間。建議者認為本品會減少嚴重低血糖事件所帶來的醫療費用，因此推估年度總體財務影響約為第一年的 2,400 萬元至第五年 1 億 4,500 萬元之間。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構上大致合理，但對於取代藥品、使用劑量及藥費計算有部分疑慮。本報告認為除了建議者提及的三種藥品以外，也可能會取代 Lantus[®] 蘭德仕 10 公撮小瓶注射劑的市場；委請健保署分析 2013 至 2017 年健保資料庫以取得較準確病人數、取代藥品市占率及每人平均藥品使用劑量，因此本報告估計於 2019 年至 2023 年，接受本品治療人數約為第一年的 9,400 名至第五年的 58,600 名病人，本品年度藥費約為第一年的 1 億 400 萬元至第五年的 6 億 4,900 萬元之間。進一步修正計算取代品藥費及低血糖風險相關醫療花費後，推估 2019 年至 2023 年本品將對健保造成總體財務影響約為第一年的 3,500 萬元至第五年 2 億 2,000 萬元之間。因臨床上病人使用胰島素劑量差異性甚大，故本品的財務影響具有不確定性。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署. 糖尿病防治手冊-醫事人員參考版本. In: 衛生福利部, ed. <http://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=642&pid=1235>; 衛生福利部國民健康署; 2017.
2. 衛生福利部統計處. 民國 105 年死因統計年報電子書. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-3352-113.html>. Published 2018. Accessed Apr.16, 2018.
3. 衛生福利部國民健康署. 糖尿病. <http://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=359>. Published 2016. Accessed Apr. 16, 2018.
4. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 643-648.
5. 社團法人中華民國糖尿病學會. 2018 糖尿病臨床照護指引. http://www.endo-dm.org.tw/dia/direct/index.asp?BK_KIND=29¤t=2018%BF%7D%A7%BF%AF% C1%7B%A7%C9%B7%D3%C5%40%AB%FC%A4%DE+++++; 2018.
6. ADA. Diabetes Care. *THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION* 2018; 41(1).
7. Nordisk N. 諾胰保 諾特筆 Tresiba® FlexTouch® 中文仿單. In. [file:///C:/Users/clchen653.CDE/Desktop/Tresiba/My%20EndNote%20Library.Data/106.8.24+Tresiba+FlexTouch+leaflet%252bIFU+TFDA%E4%BF%AE%E6%94%B9-106-08-28.pdf](file:///C:/Users/clchen653.CDE/Desktop/Tresiba/My%20EndNote%20Library>Data/106.8.24+Tresiba+FlexTouch+leaflet%252bIFU+TFDA%E4%BF%AE%E6%94%B9-106-08-28.pdf); Novo Nordisk; 2017.
8. Methodology WCCfDS. ATC/DDD index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10AE. Published 2018. Accessed Apr.16, 2018.
9. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed Apr.16, 2018.
10. CADTH. CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation INSULIN DEGLUDEC (TRESIBA — NOVO NORDISK CANADA INC.). <https://www.cadth.ca/insulin-degludec>. Published 2017. Accessed Apr. 16, 2018.
11. PBAC. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Insulin degludec, injection solution, 100 IU/mL and 200 IU/mL, Tresiba Flextouch® and Tresiba Penfill® . <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=http://www.pbs.gov.au/indu>

- [stry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/insulin-psd-march-2013.docx](#).
Published 2013. Accessed Apr. 17, 2018.
12. NICE. Type 1 diabetes: insulin degludec Evidence summary [ESNM24].
<https://www.nice.org.uk/advice/esnm24>. Published 2013. Accessed Apr. 17, 2018.
 13. NICE. Type 2 diabetes: insulin degludec(ESNM25).
<http://nice.org.uk/guidance/esnm25>. Published 2013. Accessed Apr. 20, 2018.
 14. NICE. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults (CG15).
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg15>. Published 2004. Accessed Apr.20, 2018.
 15. NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>. Published 2015. Accessed Apr. 20, 2018.
 16. NICE. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18>. Published 2015. Accessed Apr. 20, 2018.
 17. NICE. Diabetic foot problems: prevention and management.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>. Published 2015. Accessed Apr.20, 2018.
 18. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9825): 1489-1497.
 19. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013; 30(11): 1293-1297.
 20. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): 1154-1162.
 21. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;

- 379(9825): 1498-1507.
22. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2464-2471.
 23. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(8): 760-766.
 24. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 858-864.
 25. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2536-2542.
 26. NICE. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg87>. Published 2009. Accessed Apr. 20, 2018.
 27. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Published 2015. Accessed Apr. 20, 2018.
 28. SMC. insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen SMC No. (856/13). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1850/insulin_degludec_tresiba_2_ndresub_final_july_2016_updated_300716_for_website.pdf. Published 2016. Accessed Apr. 20, 2018.
 29. SMC. insulin degludec (Tresiba®)SMC No. (1060/15). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1849/insulin_degludec_tresiba_non_submission_final_april_2015_for_website_revised_060715.pdf. Published 2015. Accessed Apr. 20, 2018.
 30. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018; 55(5):

- 429-441.
31. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 2011; 34(3): 661-665.
 32. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(10): 944-950.
 33. Zinman B, DeVries JH, Bode B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naive patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(2): 123-131.
 34. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig* 2013; 4(6): 605-612.
 35. Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(9): 826-832.
 36. Kumar A, Franek E, Wise J, Niemeyer M, Mersebach H, Simo R. Efficacy and Safety of Once-Daily Insulin Degludec/Insulin Aspart versus Insulin Glargine (U100) for 52 Weeks in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016; 11(10): e0163350.
 37. Pan C, Gross JL, Yang W, et al. A Multinational, Randomized, Open-label, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs R D* 2016; 16(2): 239-249.
 38. Kumar S, Jang HC, Demirag NG, Skjoth TV, Endahl L, Bode B. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet Med* 2017; 34(2): 180-188.
 39. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia* 2018; 61(1): 48-57.
 40. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality.

- Diabetologia* 2018; 61(1): 58-65.
41. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; 318(1): 33-44.
 42. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; 318(1): 45-56.
 43. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8): 723-732.
 44. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10): 922-930.
 45. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(3): 164-176.
 46. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36(R)) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet Med* 2013; 30(2): 226-232.
 47. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(6): 564-571.
 48. Elliott L, Fidler C, Ditchfield A, Stissing T. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes. *Diabetes Ther* 2016; 7(1): 45-60.
 49. Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 2011; 12(3): 219-230.
 50. Landstedt-Hallin L, Gundgaard J, Ericsson A, Ellfors-Zetterlund S. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: evidence from Swedish real-world data. *Current medical research and opinion* 2017; 33(4): 647-655.
 51. Pollock RF, Tikkanen CK. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. *Journal of medical economics* 2017; 20(3): 213-220.

52. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *Journal of medical economics* 2015; 18(1): 56-68.
53. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014; 16(4): 366-375.
54. Ericsson A, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *Journal of medical economics* 2013; 16(12): 1442-1452.
55. Mezquita-Raya P, Darba J, Ascanio M, Ramirez de Arellano A. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus - from the Spanish National Health System perspective. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2017; 17(6): 587-595.
56. Lalic N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2018.
57. Ramirez De Arellano Serna A, Darba J, Tikkanen C, Conde V. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec versus insulin glargine u100 in type 1 and type 2 diabetes patients from the Portuguese national healthcare system perspective: Evidence from the switch 1&2 trials. *Value in Health* 2017; 20(9): A481.
58. Haldrup S, Lapolla A, Gundgaard J, Wolden ML. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec (Ideg) in real-world clinical practice in Italy. *Value in Health* 2017; 20(9): A478-A479.
59. Yfantopoulos J, Chantzaras A. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec U100 compared with insulin glargine U100 in greece. *Value in Health* 2017; 20(9): A765.
60. Murphy DR, Yu X, Fournier M, et al. Cost-effectiveness of insulin glargine 300 units/ml (Gla-300) vs. Insulin degludec 100 units/ml (ideg) in T2D. *Diabetes* 2017; 66: A354.
61. Ramirez De Arellano A, Orozco-Beltran D, Mezquita-Raya P, Pérez A, Galan M. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with current standard of care in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus in the spanish health system. *Value in Health* 2013; 16(7): A442.

62. Jugrin AV, Lamotte M, Malfait M, Vandebrouck T. The cost-utility of insulin degludec compared with current standard of care in the management of type one and type two diabetes mellitus in Belgium. *Value in Health* 2013; 16(7): A442-A443.
63. Dawoud D, Fenu E, Wonderling D, et al. Basal insulin regimens: Systematic review, network meta-analysis, and cost-utility analysis for the National Institute For Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline on type 1 diabetes mellitus in adults. *Value in Health* 2015; 18(7): A339.
64. Thalange N, Håkan-Bloch J, Parekh W. Cost analysis of insulin degludec (IDeg) in comparison with insulin detemir (IDet) in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) in the UK. *Pediatric Diabetes* 2017; 18: 85-86.
65. Piedade AD, Paladini L, Alves JS, GoncalvesGonçalves TD, Griciunas F. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin glargine U100 in the treatment of type 1 diabetes mellitus in the Brazilian private health care system. *Value in Health* 2016; 19(3): A200.
66. Piedade AD, Paladini L, Alves JS, GoncalvesGonçalves TD, Griciunas F. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin glargine U100 in the treatment of type 1 diabetes mellitus in the Brazilian public health care system. *Value in Health* 2016; 19(3): A200-A201.
67. Bogdanovic M, Rados Krnel S, Fournier M. Cost-utility evaluation of insulin glargine (300 u/ml) versus insulin glargine (100 u/ml) and insulin degludec (100 u/ml) in patients with type 2 diabetes mellitus in Slovenia. *Value in Health* 2017; 20(9): A481.
68. Evans M, Gundgaard J, Chubb B. Cost-effectiveness of the long-acting basal insulin degludec (IDeg) compared with insulin glargine U100 (IGlar) in patients with Type 1 diabetes: Evidence from the SWITCH 1 trial. *Diabetic Medicine* 2017; 34: 153.
69. Evans M, Gundgaard J, Chubb B. Cost-effectiveness of the long-acting basal insulin degludec (IDeg) compared with insulin glargine U100 (IGlar) in patients with Type 2 diabetes: Evidence from the SWITCH 2 trial. *Diabetic Medicine* 2017; 34: 153.
70. Yue X, Guan HJ, Wu J, Bai X. Cost-effectiveness of insulin degludec treatment in patients with type1 and type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Value in Health* 2016; 19(7): A898.
71. Culic M, Russel-Szymczyk M, Chubb B, Tikkanen C. Cost-utility analysis of insulin degludec vs. insulin glargine u100 treatment in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 in Serbia. *Value in Health* 2016; 19(7): A674.

72. Gundgaard J, Landstedt-Hallin L, Ericsson Å, Ellfors-Zetterlund S. Annual cost and effects of switching to insulin degludec from other basal insulins: Evidence from Swedish real-world data. *Value in Health* 2016; 19(7): A673.
73. Evans M, Chubb B, Christensen T, Gundgaard J, Wolden M. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes mellitus initiating insulin therapy in the United Kingdom. *Value in Health* 2013; 16(7): A442.
74. Chubb B, Evans M, Wolden M, Christensen T, Gundgaard J. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Value in Health* 2013; 16(7): A442.
75. Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2017; 8(2): 275-291.
76. Yu NC, Chen IC. A decade of diabetes care in Taiwan. *Diabetes research and clinical practice* 2014; 106 Suppl 2: S305-308.
77. Cheng JS, Tsai WC, Lin CL, et al. Trend and factors associated with healthcare use and costs in type 2 diabetes mellitus: a decade experience of a universal health insurance program. *Medical care* 2015; 53(2): 116-124.
78. Chien MN, Chen YL, Hung YJ, et al. Glycemic control and adherence to basal insulin therapy in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation* 2016; 7(6): 881-888.

附錄一、療效文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2018.04.23	#1	("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields]) NOT (("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields]) AND ("insulin aspart"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "aspart"[All Fields]) OR "insulin aspart"[All Fields])) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields])	226
		#2	#1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	46
		#3	#1 AND (systematic[sb])AND (meta-analysis)	23
		#4	selected	10
Embase	2018.04.23	#1	('insulin degludec'/exp OR 'insulin degludec' OR (('insulin'/exp OR insulin) AND degludec)) NOT 'insulin degludec plus insulin aspart':ti AND 'diabetes mellitus':ti	116
		#2	#1 AND ('randomized controlled trial'/de)	19
		#3	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	22
		#4	#1 AND 'network meta-analysis'/de	4
		#4	selected	7
Cochrane Library	2018.04.23	#1	insulin degludec NOT insullin degludec plus insulin aspart AND diabetes mellitus	35
		#2	#1 AND Cochrane Review	0
		#3	#1 AND technology assessment	0
		#4	selected	0

附錄二、網絡統合分析結果 [30]

Endpoint	Subgroup	Estimate effect (95% CI)	P value	I ²	P_hete
All confirmed hypoglycemia (Entire treatment period)		ERR			
Type of diabetes	Overall	0.97 (0.88, 1.07)	0.52	76.8	< 0.001
	T2D (insulin naïve)	1.00 (0.77, 1.30)	0.99	79.3	< 0.001
	T2D (basal-bolus insulin)	0.95 (0.75, 1.21)	0.69	82.8	0.001
	T2D (total)	0.99 (0.83, 1.17)	0.87	81.2	< 0.001
Type of insulin degludec	T1D	0.97 (0.88, 1.07)	0.52	44.3	0.13
	Degludec (100 U/mL)	0.89 (0.82, 0.97)	0.008	62.8	0.003
	Degludec (200 U/mL)	1.11 (0.79, 1.57)	0.54	53.4	0.117
Duration of FU	IDegAsp (70% IDeg and 30% IAsp, 100 U/mL)	1.27 (0.77, 2.09)	0.35	86.9	< 0.001
	Long-term	1.07 (0.84, 1.36)	0.59	85.9	< 0.001
	Midterm	0.92 (0.82, 1.03)	0.14	68.5	< 0.001
All confirmed hypoglycemia (Maintenance treatment period)					
Type of diabetes	Overall	0.81 (0.72, 0.92)	0.001	67.5	0.009
	T2D (insulin naïve)	0.72 (0.58, 0.91)	0.005	0	0.42
	T2D (basal-bolus insulin)	0.75 (0.64, 0.87)	< 0.001	43.1	0.19
	T2D (total)	0.74 (0.67, 0.81)	< 0.001	0	0.49
Duration of FU	T1D	0.89 (0.85, 0.94)	< 0.001	0	0.37
	Long-term	0.86 (0.75, 0.99)	0.038	18.4	0.29
	Midterm	0.76 (0.62, 0.95)	0.014	85.4	0.002
Nocturnal confirmed hypoglycemia (Entire treatment period)		ERR			
Type of diabetes	Overall	0.71 (0.63, 0.80)	< 0.001	43.1	0.03
	T2D (insulin naïve)	0.68 (0.46, 1.00)	0.05	68.0	0.003
	T2D (basal-bolus insulin)	0.75 (0.66, 0.85)	< 0.001	0	0.94
	T2D (total)	0.70 (0.58, 0.86)	< 0.001	52.5	0.02
Type of insulin degludec	T1D	0.73 (0.65, 0.82)	< 0.001	18.3	0.30
	Degludec (100 U/mL)	0.73 (0.68, 0.79)	< 0.001	0	0.81
	Degludec (200 U/mL)	0.98 (0.41, 2.33)	0.96	71.0	0.032
Duration of FU	IDegAsp (70% IDeg and 30% IAsp, 100 U/mL)	0.53 (0.24, 1.14)	0.11	78.7	0.009
	Long-term	0.65 (0.50, 0.83)	0.001	67.0	0.02
	Midterm	0.73 (0.64, 0.84)	< 0.001	28.6	0.16
Nocturnal confirmed hypoglycemia (Maintenance treatment period)					
Type of diabetes	Overall	0.65 (0.59, 0.71)	< 0.001	0	0.67
	T2D (insulin naïve)	0.50 (0.35, 0.72)	< 0.001	0	0.97
	T2D (basal-bolus insulin)	0.63 (0.53, 0.77)	< 0.001	0	0.46
	T2D (total)	0.60 (0.51, 0.71)	< 0.001	0	0.72
Duration of FU	T1D	0.67 (0.60, 0.75)	< 0.001	0	0.38
	Long-term	0.71 (0.60, 0.84)	< 0.001	0	0.47
	Midterm	0.62 (0.56, 0.70)	< 0.001	0	0.78
Severe hypoglycemia (Entire treatment period)		ERR			
Type of diabetes	Overall	0.68 (0.52, 0.89)	0.005	55.9	0.045
	T2D (total)	0.50 (0.32, 0.80)	0.004	42.1	0.178
Duration of FU	T1D	0.84 (0.60, 1.18)	0.308	38.8	0.195
	Long-term	0.69 (0.39, 1.19)	0.183	68.2	0.024
	Midterm	0.68 (0.49, 0.94)	0.021	31.0	0.229

Endpoint	Subgroup	Estimate effect (95% CI)	P value	I ²	P_hete	
HbA1c		ETD, %				
		Overall	0.03 (-0.00, 0.06)	0.06	28.2	0.123
	Type of diabetes	T2D (insulin naïve)	-0.01 (-0.07, 0.05)	0.79	62.0	0.015
		T2D (basal-bolus insulin)	0.03 (-0.01, 0.08)	0.15	0	0.78
		T2D (total)	0.02 (-0.02, 0.05)	0.32	38.1	0.08
		T1D	0.06 (0.00, 0.12)	0.05	0	0.51
	Type of insulin degludec	Degludec (100 U/mL)	0.05 (0.01, 0.08)	0.006	0	0.70
		Degludec (200 U/mL)	0.04 (-0.11, 0.19)	0.60	NA	NA
		IDegAsp (70% IDeg and 30% IAsp, 100 U/mL)	-0.12 (-0.22, -0.03)	0.01	30.4	0.23
	Duration of FU	Long-term	0.02 (-0.02, 0.07)	0.29	0	0.45
Midterm		0.03 (-0.01, 0.08)	0.11	40.5	0.06	
FPG		ETD, mmol/L				
		Overall	-0.28 (-0.44, -0.11)	0.001	57.1	0.002
	Type of diabetes	T2D (insulin naïve)	-0.16 (-0.36, 0.04)	0.12	49.0	0.07
		T2D (basal-bolus insulin)	-0.22 (-0.51, 0.08)	0.15	66.6	0.03
		T2D (total)	-0.19 (-0.34, -0.03)	0.02	54.0	0.02
		T1D	-0.80 (-1.12, -0.47)	<0.001	0	0.61
	Type of insulin degludec	Degludec (100 U/mL)	-0.39 (-0.53, -0.25)	<0.001	24.8	0.21
		Degludec (200 U/mL)	-0.42 (-0.78, -0.06)	0.02	NA	NA
		IDegAsp (70% IDeg and 30% IAsp, 100 U/mL)	0.23 (-0.01, 0.47)	0.064	0	0.80
	Duration of FU	Long-term	-0.32 (-0.57, -0.07)	0.01	61.4	0.02
Midterm		-0.25 (-0.48, -0.02)	0.04	57.0	0.002	

CI confidence interval, ERR estimated rate ratio, ETD estimated treatment difference, FPG fasting plasma glucose, FU follow-up, OR odds ratio, P_hete P value of heterogeneity, T1D type 1 diabetes, T2D type 2 diabetes

附錄三、臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者 年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	納入	排除
Heller 2012[18]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	629	Insulin degludec 100 U/mL sc.	472	成人(≥18 歲)、第 1 型糖尿病、納入試驗前至少接受 1 年基礎餐前療法、HbA _{1c} 指數 ≤10% (86 mmol/mol)、BMI ≤35Kg/ m ²	-
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	157		
Bode 2013[19]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	629	Insulin degludec 100 U/mL sc.	472	成人(≥18 歲)、第 1 型糖尿病、納入試驗前至少接受 1 年基礎餐前療法、HbA _{1c} 指數 ≤10% (86 mmol/mol)、BMI ≤35Kg/ m ²	-
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	157		
Garber 2012[21]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	1,006	Insulin degludec 100 U/mL sc.	755	成人(≥18 歲)、診斷超過六個月第 2 型糖尿病、納入試驗前至少接受 3 個月胰島素且無論合併口服降血糖藥物與否、HbA _{1c} 指數≤7-10% (53-86 mmol/mol)、BMI ≤40Kg/ m ²	納入試驗前 3 個月接受過 GLP-1 receptor agonist 或 rosiglitazone
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	251		
Zinman 2012[22]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	1,030	Insulin degludec 100 U/mL sc.	773	成人(≥18 歲)、診斷超過六個月第 2 型糖尿病、HbA _{1c} 指數 ≤7-10% (53-86 mmol/mol)、BMI ≤40Kg/ m ² 、未接受過胰島素治療、接受超過 3 個月口	如 3 個月內病人接受 thiazolidinediones、exenatide or liraglutide 或合併其他心血管、肝臟、腎臟或癌症疾病、嚴重低血糖復發、未
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	257		

					服降血糖藥物治療(OADS 如 metformin 或 metformin 複方 [如 DPP-4、sulfonyl-urea、 α -glucosidase-inhibitor])	察覺低血糖或糖尿病視網膜病變。
Zinman 2013[33]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	AM Trial 460	Monday, Wednesday and Friday before breakfast Insulin degludec 200 U/mL sc.	230	成人(≥ 18 歲)、診斷超過六個月第 2 型糖尿病、HbA _{1c} 指數 $\leq 7-10\%$ (53-86 mmol/mol)、BMI $\leq 45\text{Kg}/\text{m}^2$ 、未接受過胰島素治療(但可納入曾接受過 ≤ 14 天胰島素治療病人)	如 3 個月內病人接受 thiazolidinediones, 或 GLP-1 Receptor Agonist 病人
			Insulin glargine 100 U/mL sc. OD	230		
		PM Trial 467	Monday, Wednesday and Friday with the evening meal Insulin degludec 200 U/mL sc	233		
			Insulin glargine 100 U/mL sc. OD	234		
Meneghini 2013[24]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	687	Insulin degludec 100 U/mL sc. flexible 8–40-h intervals between injections (OD) 簡稱 IDeg OD Flex	229	成人(≥ 18 歲)、診斷超過六個月第 2 型糖尿病、納入試驗前至少接受 3 個月胰島素且無論合併口服降血糖藥物與否、HbA _{1c} 指數 $\leq 7-10\%$ (53-86 mmol/mol)、BMI $\leq 40\text{Kg}/\text{m}^2$	如 3 個月內病人接受 thiazolidinediones、DPP-4、 α -glucosidase-inhibitor 或 GLP-1 Receptor Agonist 病人
			Insulin degludec 100 U/mL sc. evening meal (OD) 簡稱 IDeg OD	228		
			Insulin glargine 100 U/mL sc. At any time (OD) 簡稱 IGLar OD	230		
Mathieu 2013[20]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	493	Insulin degludec 100 U/mL sc. flexible 8–40-h intervals between injections (OD) 簡稱 IDeg OD Forced-Flex	164	成人(≥ 18 歲)、第 1 型糖尿病、納入試驗前至少接受 1 年基礎餐前療法(如 insulin glargine、insulin detemir、NPH)、HbA _{1c} 指數 10% (86 mmol/mol) 或更少、BMI $35\text{Kg}/\text{m}^2$	-
			Insulin degludec 100 U/mL sc. evening meal (OD) 簡稱 IDeg OD	165		
			Insulin glargine 100 U/mL sc. At any time (OD) 合併 insulin aspartate 100U/mL	164		

			簡稱 IGLar OD			
Gough 2013[25]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	457	Insulin degludec 200 U/mL sc.	228	成人(≥18 歲)、診斷超過六個月第 2 型糖尿病、HbA1C 指數 ≤7-10% (53-86 mmol/mol)、BMI ≤45Kg/ m ² 、未接受過胰島素治療，納入試驗前≥3 個月曾接受過 metformin 或其他降血糖藥物。	3 個月內接受過 thiazolidinedione、Exenatide 或 liraglutide；或六個月內曾罹患心血管疾病(中風、心肌梗塞等)、頑固型高血壓、肝功能不全、腎功能不全、反覆嚴重低血糖事件復發或無警覺隻低血糖、因糖尿病酮酸血症而住院或糖尿病視網膜病變。
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	229		
Onishi 2013[34]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	435 2:1	Insulin degludec 100 U/mL sc.	289	成人(≥18 歲以及在日本≥20 歲)、診斷超過六個月第 2 型糖尿病、HbA1C 指數 ≤7-10% (53-86 mmol/mol)、BMI ≤35Kg/ m ² 、未接受過胰島素治療，納入試驗前≥3 個月曾接受過 metformin 或其他降血糖藥物。	3 個月內接受過 thiazolidinedione、GLP-1 receptor agonist (Exenatide 或 liraglutide) 六個月內曾罹患心血管疾病(中風、心肌梗塞等)、頑固型高血壓、肝功能不全、腎功能不全。
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	146		
Pan 2016[37] (67% 中國人)	隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計	833	Insulin degludec 100 U/mL sc.	555	成人(≥18 歲)、診斷超過六個月第 2 型糖尿病、HbA1C 指數 ≤7-10% (53-86 mmol/mol)、BMI ≤35Kg/ m ² 、未接受過胰島素治療，納入試驗前≥3 個月曾接受過 metformin 或其他降血糖藥物如 DPP-4、α-glucosidase-Inhibitors 等。	3 個月內接受過 thiazolidinedione、GLP-1 receptor agonist (Exenatide 或 liraglutide) 六個月內曾罹患心血管疾病(中風、心肌梗塞等)、頑固型高血壓、肝功能不全、腎功能不全或視網膜病變、或使用非中藥且來歷不明藥物。
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	278		

Lane 2017[41]	隨機分派、雙盲交叉設計、不劣性試驗	501	Insulin degludec 100 U/mL sc.後轉至 insulin glargine 100 U/mL	249	成人(≥18 歲)、診斷第 1 型糖尿病須≥26 週、曾接受≥26 週之基礎餐前胰島素或持續皮下注射胰島素治療、HbA1C 指數 ≤10% (86 mmol/mol)、BMI ≤ 45Kg/ m ² 。病人需具備以下造成低血糖發生風險條件: 納入試驗前一年內發生低血糖、中度慢性腎衰竭(GFR: 30-59 mL/min/1.73 m ²)、對低血糖症狀無警覺性、糖尿病診斷超過 15 年、試驗前 12 週出現一次低血糖。低血糖的診斷可由病人自述, 無論是測量或是症狀。	納入試驗 26 週前曾接受過 insulin degludec 或 insulin glargine 治療。
			Insulin glargine 100 U/mL sc.後轉至 insulin degludec 100 U/mL	252		
Wysham 2017[42]	隨機分派、雙盲交叉設計、不劣性試驗	721	Insulin degludec 100 U/mL sc.後轉至 insulin glargine 100 U/mL	360	成人(≥18 歲)、診斷第 2 型糖尿病須≥26 週、HbA1C 指數 ≤9.5%、BMI ≤ 45Kg/ m ² 。至少接受過 26 週基礎胰島素治療以及口服降血糖藥物 (metformin, DPP-4 inhibitor, α-glucosidase inhibitor, thiazolidinediones, 以及 sodium glucose cotransporter-2 inhibitor)或無接受口服藥物。病人需具備以下造成低血糖發生風險條件: 納入試驗前一年內發生低血糖、中度慢性腎衰竭(GFR: 30-59 mL/min/1.73 m ²)、對低血糖症	接受基礎餐前胰島素或試驗 26 週前接受 sulfonylurea 或 meglitinide 治療病人
			Insulin glargine 100 U/mL sc.後轉至 insulin degludec 100 U/mL	361		

					狀無警覺性、接受胰島素超過5年、試驗前12週出現一次低血糖。低血糖的診斷可由病人自述，無論是測量或是症狀。	
Davis 2014[44]	多國多中心、隨機分派、開放平行設計試驗，為期26週不劣性試驗	456	基礎療法一天一次(basal bolus OD)insulin degludec 100 U/mL 合併 mealttime insulin aspart 100 U/mL	303	成人(≥18歲以及在日本≥20歲)、診斷超過12個月第1型糖尿病、目前正接受任何基礎療法、HbA1C指數 ≤10% (85.8 mmol/mol)、BMI ≤35Kg/m ² 。	合併其他疾病如肝腎功能不全、嚴重低血糖事件復發以及未具警覺性、納入試驗前6個月出現心冠事件。
			基礎療法一天一次或兩次(basal bolus OD 或 BID) insulin detemir 100 U/mL 合併 mealttime insulin aspart 100 U/mL	153		
Thalange 2015[45] 亞洲人(日本)佔 13.2%	多國多中心、隨機分派、開放平行設計試驗，為期26週後延長至52週之不劣性試驗	350	基礎療法一天一次(basal bolus OD)insulin degludec 100 U/mL 合併 mealttime insulin aspart 100 U/mL	174	兒童與青少年(1至17歲)診斷地1型糖尿病，曾接受過任何胰島素治療≥3個月，為合併任何口服降血糖藥物，HbA1C指數 ≤11%。	-
			基礎療法一天一次或兩次(basal bolus OD 或 BID) insulin detemir 100 U/mL 合併 mealttime insulin aspart 100 U/mL	176		
Marso 2018[43]	多國多中心、隨機分派、開放、治療達標、不劣性設計主要以至發生事件時間(time-to-event)為評估。	7637	Insulin degludec 100 U/mL sc.	3818	成人(≥50歲合併心血管疾病或腎臟疾病；亦或≥60歲有心血管疾病風險病人)、接受至少一口服降血糖藥物或胰島素治療、HbA1C指數 ≤7 (53 mmol/mol)。納入試驗後病人可繼續接受除了胰島素以外其他藥物治療。	-
			Insulin glargine 100 U/mL sc.	3819		

附錄四、研究結果療效之比較資訊

作者 年 代	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	附註
Heller 2012[18]	兩組一年後(52 週)追蹤之 HbA _{1c} 差異，insulin degludec 降至 0.4%(SE 0.03)而 insulin glargine 降至 0.39% (SE 0.07)，兩組治療差異為 -0.01% (95%CI -0.14 to 0.11)；P<0.0001(不劣性比較)。同時共 188 位病人(40%)以及 67 位病人(43%)達標(HbA _{1c} 指數達至小於 7% [<53 mmol/mol])。	Insulin degludec 之胰島素使用量低於 insulin glargine，基礎胰島素降低 14%、餐前基礎胰島素降低 10% 以及總胰島素使用量降低 11%。	兩組治療於整體低血糖比例相當(42.54 vs 40.18 episodes per patient-year of exposure; estimated rate ratio [degludec to glargine] 1.07 [0.89 to 1.28]; p=0.48)。夜間低血糖病人比例，insulin degludec 較 insulin glargine 降低約 25%的發生率(4.41 vs 5.86 episodes per patient-year of exposure; 0.75 [0.59 to 0.96]; p=0.021)。發生不良反應比例，兩組治療相當(insulin degludec 84% vs. insulin glargine 83% ; 438 vs. 432 event rate per 100 patient-years of exposure)。整體嚴重不良反應發生率，兩組比例相當(14 vs 16 events per 100 patient-years of exposure)	第 1 型糖尿病 BEGIN Basal-Bolus Type 1
Bode 2013[19]	追蹤兩年(104 週)顯示兩組治療 (insulin degludec vs. insulin glargine)平均 HbA _{1c} 從最後一年分析結果之 0.27%和 0.24%，57 和 58 mmol/mol (7.4% 以及 7.5%)，到兩年追蹤結果降至 0.31%以及 0.24%，56 和 58 mmol/mol (7.3%和 7.5%)。兩組治療差異為 -0.04%，未達統計上明顯差異。	胰島素使用量於 insulin degludec 組相較於 insulin glargine 也較低，兩組基礎胰島素劑量比為 0.88(0.82-0.94；p<0.001)、餐前基礎胰島素劑量比 0.94 (0.86-1.03；P=0.18)、總胰島素劑量比 0.91(0.86-0.97；P=0.002)。	夜間低血糖發生率於 insulin degludec 組較低[3.9 vs. 5.3 episodes/patient-year of exposure; estimated rate ratio (insulin degludec/insulin glargine): 0.75 [95% CI 0.59-0.95]; P = 0.02]。但兩組發生低血糖比例相當。不良反應發生比例於兩組治療相似 [87.5% (413/472) insulin degludec; 89.0% (137/154) insulin glargine]。	第 1 型糖尿病 BEGIN Basal-Bolus Type 1
Garber 2012[21]	52 週追蹤兩組之平均 HbA _{1c} 差異顯示，insulin degludec 組 -1.10% vs. insulin glargine -1.18%，兩組預估差異為 0.08% (95%CI -0.05 to 0.21)。與其他分析皆顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。52 週達到 HbA _{1c} 指數小於 7% (53 mmol/mol) 之病人數為 insulin degludec 組		兩組整體低血糖發生次數為 insulin degludec 11.09 vs. insulin glargine 13.63 episodes per patient-year exposure。兩組發生率比值為 0.82 (95%CI 0.69 to 0.99；p=0.0359)。兩組發生低血糖比例相當(insulin degludec 609/753 [81%]vs. insulin glargine 206/251[82%])。兩組夜間低血糖之發生率比值為 0.75 (0.58 to 0.99，P=0.0399)偏向於 insulin degludec。平均	第 2 型糖尿病 BEGIN Basal-Bolus Type 2

	368/744(49%)vs. insulin glargine 124/248 (50%)。空腹血糖值更降至 2.3 mmol/L vs. 2.0 mmol/L (治療差異為-0.29 mmol/L [-0.65 to 0.06]; p=0.1075)。而 9-point SMPG ¹ 所提供之血糖值則兩組治療無差異。		發生次數為 insulin degludec 1.39 vs. insulin glargine 1.84 episodes per patient-year exposure。試驗後兩組病人體重增加比例類似(insulin degludec 3.6Kg [SD 4.9] vs. insulin glargine 4.0 Kg [SD 4.6])。兩組發生心血管事件比例也相似 (insulin degludec 3 events per 100 patient-years of exposure vs. insulin glargine 2 events per 100 patient-years of exposure)	
Zinman 2012[22]	52 週追蹤兩組之平均 HbA _{1c} 差異顯示，insulin degludec 組從 1.06 降至 7.1%；而 insulin glargine 從 1.19 降至 7.0%，兩組間差異為 0.09% (95%CI -0.04 to 0.22)。兩組達到 HbA _{1c} 指數小於 7% (53 mmol/mol) 之病人數為 insulin degludec 400/733 (52%) vs. insulin glargine 139/257 (54%)，P=0.40。	兩組治療所使用之胰島素量相似 (0.59 units/kg for degludec and 0.60 units/kg for glargine)。	Insulin degludec 組約 75% 以及 insulin glargine 組 71% 通報不良反應發生，大部分為輕微或中度等級(96%，3,397/3,525，其中僅 7% (236/3,525) 被研究者認為與給予胰島素相關。嚴重不良事件發生通報比例為 8.1% (insulin degludec，62/766) 對照 insulin glargine 10.1% (25/257)。夜間低血糖發生率於 insulin degludec 組較低(36%)，兩組發生率比值為 0.64 (95% CI 0.42 - 0.98; P = 0.038)。在維持期間，整體低血糖的發生率於兩組並無差異 P=0.067)。但夜間低血糖則明顯顯示 insulin degludec 優於 insulin glargine(49%，p=0.004) 而嚴重低血糖雖然於兩組均發生，但 insulin degludec 組低於 insulin glargine 組(0.003 vs. 0.023 episodes/ PYE)。	第 2 型糖尿病 BEGIN Once Long
Zinman 2013[33]	26 週平均 HbA _{1c} 差異為: insulin degludec -0.93% vs. insulin glargine -1.28%，兩組治療差異為 0.34% (95%CI 0.18 to 0.51) 並無法證明其不劣性。Insulin degludec 達到 HbA _{1c} 指數小於 7% 比例低於 insulin glargine (48% [110/229] vs. 58% [134/230]；p=0.0177)。兩組平均 9-point SMPG 皆呈現降低情形。		嚴重低血糖僅出現兩例於 AM trial，一例於 PM trial。低血糖發生比例皆於 insulin degludec 組較高；兩試驗整合之低血糖發生次數為 1.0 至 1.6 episodes per patient-year；與 AM trial 類似(estimated rate ratio [ERR] 1.04, 95% CI 0.69 to 1.55)，但 PM trial 發生次數較高(ERR 1.58, 1.03 to 2.43)。夜間低血糖發生次數於 AM trial 較高(ERR 2.12, 1.08 to 4.16)，於 PM trial 組兩治療相當(ERR 0.60, 0.21 to 1.69)。	第 2 型糖尿病 AM Trial (BEGIN: EASY AM)
	追蹤 26 週平均 HbA _{1c} 差異為: insulin degludec -1.09% vs. insulin glargine			第 2 型糖尿病 PM Trial

¹ 9-point SMPG: 自行測量之血糖值。

	-1.35% , 兩組治療差異為 0.26% (95% CI 0.11 to 0.41) 並無法證明其不劣性。Insulin degludec 達到 HbA1C 指數小於 7% 比例低於 insulin glargine (46%[107/233] vs.54% [127/234]; p=0.0183) 兩組平均 9-point SMPG 皆呈現降低情形。			(BEGIN: EASY PM)
Meneghini 2013[24]	追蹤 26 週平均 HbA1C 改善 1.28% (IDeg OD Flex)、1.07% (IDeg OD)以及 1.26% (IGlar OD); 平均治療差異(ETD) IDeg OD Flex 不劣於 IGlar OD (0.04% [-0.12 to 0.20])		整體低血糖以及夜間低血糖發生率於兩種治療 (insulin degludec vs. insulin glargine)並未達到統計上明顯差異。	第 2 型糖尿病 BEGIN FLEX
Mathieu 2013[20]	各組追蹤 26 週平均 HbA1C 降低-0.40% (IDeg Forced-Flex)、-0.41% (IDeg)以及-0.58% (IGlar); 因此可得出 IDeg Forced-Flex 不劣於 IGlar。空腹血糖亦如此(IDeg Forced-Flex 與 IGlar 比例相似), 但值得一提的是, IDeg 組相較於 IDeg Forced-Flex 降得更多(-2.54 mmol/L vs. -1.28 mmol/L; p=0.021)。在接下來 26 週的延展期(共 52 週) IDeg Free-Flex 相較於 IGlar 具相近 HbA1C 但對於空腹血糖值則降更多 (-1.07 mmol/L; P =0.005)。	26 週追蹤結果顯示 IDeg Forced-Flex 以及 IGlar 平均使用劑量稍微上升, 但 IDeg 並未出現變化; 而於 52 週追蹤結果顯示, IDeg 維持不變, 而其他兩治療劑量則趨於穩定但整體 IAsp(與 IGlar 合併使用)劑量則增加。在 52 週時, IDeg Forced-Flex 相較於 IGlar 於各胰島素劑量均呈現降低情形(平均一天使用劑量 4%、降低飯後血糖胰島素劑量(bolus, 18%)以及整體胰島素劑量(11%)。	3 組中放棄治療病人比例為 IDeg Forced-Flex (15.9%)、IDeg (15.8%)皆比 insulin glargine 組高 (7.3%)。追蹤至 26 週以及 52 週之低血糖發生率結果相似。夜間低血糖發生率, 26 週各組比較結果顯示 IDeg Forced-Flex 低於 IDeg(37%; P=0.003)以及低於 IGlar (40%; P =0 .001)。而 52 週比較 IDeg Forced-Flex 與 IGlar 亦以 insulin degludec 發生較低比例(25%, p=0.026)。	第 1 型糖尿病 BEGIN Flex T1
Gough 2013 [25]	26 週追蹤結果顯示兩組治療平均 HbA1C 降低 1.3±1.01% (14.3 ±11.0mmol/mol, mean±SD) 預估差異值為 0.04 (95%CI -0.11 to 0.19); 因此可得出 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。同時兩組治療達到<7%之 HbA1C 值人數比例相當: IDeg 200 units/mL(52%) 與 IGlar (56%), 未達統計上	相較於 IGlar, IDeg 200 所使用劑量較低(兩者相差 11%; (0.53 以及 0.60 units/ kg)。預估 IDeg 200/IGlar 比值為 0.89 (95%CI 0.82 to 0.98, P<0.05)。試驗結束時, insulin degludec 200 U 組 與 insulin glargine 組需要用到>80 U 胰島素病人比例為 21.2% 和 20.9%; 而需要用到> 160U 之病人比例各為 0.9%。	低血糖發生次數於 IDeg 200 組為 1.22 以及 IGlar 1.42 episodes/patient-year(ERR IDeg 200 /IGlar: 0.86[95%CI 0.58 to 1.28], p=0.46)。夜間低血糖發生率為 0.18 以及 0.28 episodes/patient-year (ERR IDeg 200 /IGlar: 0.64[95%CI 0.30 to 1.37], p=0.25)。對於試驗結束後仍須使用≥60 U 胰島素並入群中之低血糖發生次數為 0.74 vs. 0.80 episodes/patient-year(ERR IDeg 200 /IGlar: 0.84 [95%CI 0.43 to 1.65])而對於需使用至≥80 U 胰島素病人則為 0.39 vs. 0.70 episodes/patient-year (ERR IDeg 200 /IGlar: 0.82[95%CI 0.24 to 2.80])。夜間低血糖於≥ 60U 或≥ 80 U 胰島素病人群為 0.08	第 2 型糖尿病 BEGIN LOW VOLUME

	明顯差異(OR IDeg 200 /IGlar 0.85 [95% CI 0.56 to 1.30])。IDeg 200 之空腹血糖值比 IGlar 降得更低(23.7 vs. 23.4 mmol/L [-67 vs. -61 mg/dL]; estimated treatment difference: 20.42 [95% CI 20.78 to 20.06], P = 0.02)		episodes/ patient-year(IDeg 200 units/mL)以及 0.16 episodes/patient-year (IGlar) (ERR IDeg 200 /IGlar: 0.36[95%CI 0.04 to 3.41])。體重變化於兩治療組比例相當(1.9 vs. 1.5 Kg)。Health-Related Quality of Life (Short Form 36) scores 於 IDeg 200 組改善 1.3 分以及於 IGlar 組改善 1.2 分。	
Onishi 2013[34]	26 週平均 HbA _{1c} 數值相似，IDeg (7.2%) 對照 IGlar (7.1%)，預估治療差異比值為 0.11% (95% CI -0.03 to 0.24)；試驗結束時，兩組治療於 HbA _{1c} 數值 <7% 或 <6.5% 仍未達到統計上明顯差異 (40.8% vs. 48.6%；p=0.10 及 18.0% vs. 24.7%；p=0.08)，同樣在達到 <7% 或 <6.5% 病人數上亦未達到統計上明顯差異 (29.1% vs. 31.5%；p=0.63 和 11.6% vs. 18.2%；p=0.06)，在治療末 12 週並未監測到低血糖。空腹血糖值在試驗結束後，兩組治療相似，insulin degludec 5.5 mmol/L 相較於 insulin glargine 5.7 mmol/L；兩組平均降低 2.88 mmol/L 以及 2.97 mmol/L (ETD; IDeg/IGlar: -0.09 mmol/L [95% CI -0.41 to 0.23], P = 0.59)。	胰島素使用量於試驗結束時，發現 IDeg 組低於 IGlar 組 (約 20%；IDeg 19 U，約 0.28 U/Kg 對照 IGlar 24U，約 0.35U/Kg；兩組 mean ratio: 0.80 [95% CI 0.71 to 0.90]，P = 0.0004)。	兩組至少通報一次低血糖比例約 IDeg 組 50% 對照 IGlar 組 53%。而發生次數為 3.0 vs. 3.7 episodes/patient-year of exposure；RR IDeg/IGlar 0.82 [95% CI 0.60 to 1.11]，P = 0.20，未達到統計上明顯差異。同樣的，於夜間低血糖發生次數上亦未達到統計上明顯差異 (0.8 vs 1.2 episodes/PYE; RR IDeg/IGlar 0.62 [95% CI 0.38 to 1.04]；p=0.07)。	第 2 型糖尿病 BEGIN Once Asia
Pan 2016 [37]	26 週兩組治療平均 HbA _{1c} 數值 8.3 (0.8)% 降至 7.0(0.9)%，同時與基礎值相較之下，兩組結果相當，mean SD 差值為 IDeg 組 -1.3 (1.1)% vs. IGlar 組 -1.2(1.0)%，ETD IDeg/IGlar -0.05% (95%CI -0.18 to 0.08)，IDeg 不劣於 IGlar。兩組達到 HbA _{1c} 數值 <7% 人數比例為 IDeg 組 54.2% vs. IGlar 組 51.4% (EOR IDeg/IGlar 1.14 [0.84 to 1.54])。	試驗結束時，兩組病人使用胰島素劑量相似，平均劑量為 IDeg 組 0.49 U/kg (40 U) 對照 IGlar 組 0.50 U/kg (39 U)。以 SF36 問卷調查病人生活品質，發現兩組並無差異。	低血糖發生率為 IDeg 85 對照 IGlar 97 episodes per 100 patient-years of exposure；IDeg 相較於 IGlar 具較低的低血糖事件 (20%) (ERR [95% CI] IDeg/IGlar: 0.80 [0.59 to 1.10])。	第 2 型糖尿病

	同時，兩組達到 HbA _{1c} 數值<6.5%人數比例為 35.7% vs. 31.3% (EOR [95 % CI]: 1.23 [0.89 to 1.70])。兩組空腹血糖值(mean [SD]) 為 IDeg 組 6.0 (2.0) mmol/L 以及 IGlargin 組 6.3 (1.9) mmol/L，並未達到統計上明顯差異。			
Lane 2017[41]	<p>主要療效指標為維持期之低血糖發生次數，insulin degludec 組發生低血糖次數 (2200.9 episodes per 100 PYE) 相較於 insulin glargine (2462.7 episodes per 100 PYE) 較低，發生率比為 0.89 (95% CI, 0.85-0.94; P <0.001)，顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。兩組發生低血糖病人比例為 (77.3% vs 79.9%; risk difference, -2.6%; 95% CI, -6.9% to 1.7%)。兩組發生夜間低血糖的次數，insulin degludec 組為 277.1 episodes per 100 PYE 以及 insulin glargine 428.6 episodes per 100 PYE，rate ratio of 0.64 (95% CI, 0.56-0.73; P <0.001)，insulin degludec 不劣於 insulin glargine。同時 insulin degludec 組發生夜間低血糖病人比例為 32.8% vs 43.1%; 風險差, -10.4%; 95% CI, -15.8% to -4.9%)。發生嚴重低血糖的次數也於 insulin degludec 組較低 (10.3%; 95% CI, 7.3% to 13.3% vs 17.1%; 95% CI, 13.4% -20.8% ; P =0.002)。分析兩組差比也顯示統計上明顯差異 (-6.8%; 95% CI, -10.8% to -2.7%)。</p>	<p>HbA_{1c} 指數在治療期間為 insulin degludec 組 6.92% 對照 insulin glargine 組 6.78% (ETD 0.03%, 95% CI - 0.10 to 0.15)，在交叉治療 (第二階段) 結束後，insulin degludec 組 6.95% 對照 insulin glargine 組 6.97% (ETD 0.11%, 95% CI - 0.00 to 0.23)。兩組治療之空腹血糖值結果顯示，insulin degludec 後轉 insulin glargine 組從 165.1 mg/dL (77.3) 降至 134.3 mg/dL (64.4) 而後接受 insulin glargine 治療時升至 155.3mg/dL (76.4)；而 insuline glargine 轉 insulin degludec 組從 174.4mg/dL (81.7) 降至 146.3 mg/dL (64.1)，而在第二階段治療時降至 135.9 mg/dL (66.3)。而事後分析之胰島素使用劑量皆顯示無論是基礎胰島素使用量亦或整體胰島素使用量 insulin degludec 組相較於 insulin glargine 皆減少 3%，ETR (estimated treatment ratio) 為 0.97 (95% CI, 0.95-0.99; P = 0.02) 以及 0.97 (95% CI, 0.95-0.99; P =0.01)。</p>	<p>不良事件發生率於 insulin degludec 組以及 insulin glargine 組為 356.8 和 358.5 events per 100 PYE；而嚴重不良事件發生率則為 39.0 以及 45.1 events per 100 PYE。最常見不良事件為鼻咽炎 (15.0% 和 13.3%)、上呼吸道感染 (6.4% 和 8.5%)、低血糖 (3.7% 和 7.2%)。試驗中共 4 位病人死亡，1 位於 insulin degludec 組因吸入性槍傷死亡、另 3 位於 insulin glargine 組，1 位因急性冠狀動脈疾病死亡、另 2 位則因肺炎以及心臟衰竭死亡。因 insulin degludec 所造成之主要心血管事件有 2 例，非致命性心肌梗塞以及非致命性中風。而因 insulin glargine 所造成之主要心血管事件也通報 2 例，皆為非致命性心肌梗塞。</p>	第 1 型糖尿病 SWITCH 1
Wysham	主要療效指標為維持期之低血糖發生次	HbA _{1c} 指數在治療期間為 insulin	不良事件發生率於 insulin degludec 組以及 insulin	第 2 型糖尿病

2017 [42]	<p>數, insulin degludec 組相較於 insulin glargine 發生低血糖次數較低(185.6 vs 265.4 episodes/100 PYE), 發生率比為 0.70 [95% CI, 0.61 to 0.80]; P <0 .001 rate difference, -23.66 episodes/ 100 PYE [95% CI, -33.98 to -13.33]), 顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。夜間低血糖發生次數也於 insulin degludec 組較低 (55.2 vs 93.6 episodes/100 PYE; ERR= 0.58 [95% CI, 0.46 to 0.74]; P <0 .001; rate difference, -7.41 episodes/100 PYE [95% CI, -11.98 to -2.85])。發生至少一次嚴重低血糖病人比例, insulin degludec 組 1.6% (95% CI, 0.6% to 2.7%) 對照 insulin glargine 2.4% (95% CI, 1.1% to 3.7%) glargine U100 (difference, -0.8% [95% CI, -2.2% to 0.5%]) 兩組並未達到統計上明顯差異。</p>	<p>degludec 組 7.06% (1.07%) 對照 insulin glargine 組 6.98% (1.03%) (ETD 0.09% [95% CI, -0.04% to 0.23%]; P <0 .001), 在交叉治療(第二階段)結束後, insulin degludec 組 7.08% (1.23%) 對照 insulin glargine 組 7.11% (1.15%) (ETD 0.06% [95% CI, -0.07% to 0.18%]; P <0 .001) 皆顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。兩組治療之空腹血糖值結果顯示, insulin degludec 後轉 insulin glargine 組從 139.2 (53.5) mg/dL 降至 107.3 (41.7) mg/dL 而後接受 insulin glargine 治療時升至 mean [SD], 114.1 [51.9] mg/dL; 而 insulin glargine 轉 insulin degludec 組從 134.9 (51.6) mg/dL 降至 107.0 (39.8) mg/dL, 而在第二階段治療時維持至 mean [SD], 107.6 [51.3] mg/dL。而事後分析之胰島素使用劑量皆顯示 insulin degludec 組比 insulin glargine 使用劑量較低, ETR (estimated treatment ratio) 為 (estimated treatment ratio = 0.96 [95% CI, 0.94 to 0.98]; P <0 .001)。</p>	<p>glargine 組病人數為 384 of 671 (57.2%) 和 406 of 665 patients (61.1%); 而發生次數為 332.6 以及 360.1 events/100 PYE。而嚴重不良事件發生率則為 20.6 以及 25.0 events/100 PYE。最常見不良事件為鼻咽炎 (7.5% 和 6.2%)、上呼吸道感染 (6.6% 和 5.6%)。試驗中共 7 位病人死亡, 2 位於 insulin degludec 組皆因心血管疾病相關死亡、另 5 位於 insulin glargine 組, 1 位因心血管疾病導致死亡、1 位原因不明、1 位因肝臟衰竭死亡以及剩下 2 位因為癌症死亡。因 insulin degludec 所造成之主要心血管事件有 8 例, 5 例非致命性心肌梗塞以及 3 例非致命性中風。而因 insulin glargine 所造成之主要心血管事件也通報 9 例, 皆為 4 例非致命性心肌梗塞、1 例中風、3 例不穩定型心絞痛、1 例不明原因死亡。</p>	SWITCH 2
Davis 2014 [44]	<p>HbA_{1c} 於兩組治療 (insulin degludec vs, insulin detemir) 皆呈現下降情形, 0.73% (8.0 mmol/mol) 對照 0.65% (7.1 mmol/mol)。</p>	<p>試驗結束之空腹血糖於 IDeg 組降 2.60 mmol/l (s.e. 0.28) 至平均空腹血糖值 7.29 mmol/l (0.20); 而 IDet 則降 0.62 mmol/l (s.e. 0.37) 至平均空腹血糖值</p>	<p>兩組嚴重低血糖發生次數比例為 0.31 vs. 0.39 episodes per patient-year of exposure (PYE); estimated rate ratio (RR) IDeg/IDet: 0.92 (0.46; 1.81) 95% CI, p=0.80。而兩組發生低血糖比例相似, [45.83 vs. 45.69 episodes per PYE];</p>	第 1 型糖尿病

	<p>Observed mean [standard error(s.e.)] HbA1c of 7.3% (0.06) [55.8 mmol/mol (0.6)] IDeg 組以及 7.3% (0.07) [56.8 mmol/mol (0.8)] IDet 組。平均治療差比(estimated treatment difference)比較 IDeg 組與 IDet 組為 -0.09% (-0.23; 0.05)95%CI [-10.0 mmol/mol (-2.6; 0.6)95%CI]; p=0.21)，可見 insulin degludec 不劣於 insulin detemir。但於人數比例上，無論於 HbA1c ≤ 7% [41.1 vs. 37.3%; estimated odds ratio (EOR) (IDeg/IDet): 1.27 (0.77; 2.09)95%CI, p=0.34] 或 ≤ 6.5% [24.2 vs. 21.6%; EOR (IDeg/IDet): 1.15 (0.68; 1.96)95%CI, p=0.61]，兩組皆未達到統計上明顯差異。</p>	<p>8.93 mmol/l (0.33)。兩組平均胰島素使用量為 IDeg (0.75U/kg) 以及 IDet (0.78U/kg)。平均每日總使用量為 IDeg 0.89 U/kg 以及 IDet 1.03U/kg。試驗中約 32.9% 病人於 IDet 組接受一天兩次注射(BID)治療，而治療結束時，兩組每日平均基礎胰島素值比為 IDeg/IDet ratio 0.87 U/kg；而總胰島素比值相似 (0.87 U/kg)。</p>	<p>RR IDeg/IDet: 0.98 (0.80; 1.20)95%CI, p=0.86]。但於夜間低血糖發生比例上，insulin degludec 組比 insulin detemir 組約少 34% [4.14 vs. 5.93 episodes per PYE; RR IDeg/IDet: 0.66 (0.49; 0.88)95%CI, p=0.0049]。兩組通報嚴重夜間低血糖發生比例皆降低 IDeg (0.09 per PYE) 以及 IDet (0.08 per PYE)。而事後分析白日低血糖發生比例也顯示兩組結果相同，IDeg and IDet [41.42 vs. 39.46 episodes per PYE; RR IDeg/IDet: 1.03 (0.84; 1.27)95%CI, p=0.77。兩組平均體重變化 IDeg [1.5 kg (0.2)] and IDet [0.4 kg (0.2)] [ETD IDeg-IDet: 1.08 kg (0.58; 1.57)95%CI, p<0.0001]。其他不良事件發生比例為 IDeg (73%) 以及 IDet (74%) rate of AEs (5.45 vs. 4.84 events per PYE)；兩組發生嚴重不良事件比例也相似 (0.23 vs. 0.18 SAEs per PYE)，試驗中並未出現主要心血管事件，因此未出現致命性不良事件。</p>	
<p>Thalange 2015 [45]</p>	<p>26 週 HbA1c 追蹤結果顯示，insulin degludec 不劣於 insulin detemir，(estimated treatment difference [ETD] IDeg-IDet: 0.15%, [95% CI 0.03; 0.32] 或 1.6 mmol/mol, [95% CI 0.3; 3.5])，而後追蹤至 52 週結果，兩組治療於降低 HbA1c 數值結果相似，IDeg (-0.27% [3 mmol/mol]) 相較於 IDet (-0.22% [2.4 mmol/mol])。以年齡分析，52 週追蹤結果相似；1 至 5 歲病人群，IDeg (-0.36% [3.9 mmol/mol]) 對照 IDet (-0.16% [1.7 mmol/mol])、6 至 11 歲，IDeg (-0.35% [3.8 mmol/mol]) 對照 IDet (-0.33% [3.6 mmol/mol])、而 11 至 17 歲，IDeg (-0.10% [1.1 mmol/mol]) 對照 IDet (-0.14% [1.5 mmol/mol])。</p>	<p>追蹤至 52 週空腹血糖值，兩組治療結果為 insulin degludec 組從 9.0 降至 7.8 mmol/L (-1.29 mmol/L)，而 insulin detemir 組則從 8.4 升至 9.5 mmol/L (+1.10 mmol/L)；ETD: -1.62 mmol/L [-2.84; -0.41]95%CI, p=0.0090。三組年齡分析，結果相似 (IDeg -1.67 mmol/L vs. IDet +0.48 mmol/L)。兩組治療於胰島素使用劑量上，IDeg 組使用量較低 (0.37 vs. 0.40 units/kg)。追蹤 52 週結果顯示 IDeg 組降低 30% 的基礎胰島素使用量。以及降低 18% 的總胰島素使用量。Basal:bolus ratios: 41:59 (IDeg)</p>	<p>兩組發生低血糖次數相似，IDeg 對照 IDet (57.7 vs. 54.1 events/exposure year, estimated rate ratio (ERR): 1.11 [95%CI 0.89; 1.38]，未達統計上明顯差異)。同樣的情形發生於夜間低血糖發生次數 (6.0 vs. 7.6 events/exposure year, estimated rate ratio (ERR): 0.99 [95%CI 0.72; 1.34]，未達統計上明顯差異)。發生嚴重低血糖次數於 insulin degludec 組高於 insulin detemir 組，但未達統計上明顯差異 (17.8 vs. 13.7%；0.51 vs. 0.33 events/exposure year, estimated rate ratio (ERR): 1.30 [95%CI 0.64; 2.64]，未達統計上明顯差異)。而發生嚴重低血糖導致意識模糊或昏迷、亦或癲癇，兩組治療發生次數為 0.09 vs. 0.14 events/exposure year, ERR 0.62 (95%CI 0.24; 1.60)，亦未達統計上明顯差異。而兩組治療導致高血糖 (>14 mmol/L) 所引起之糖尿病酮酸血症 (diabetic ketoacidosis, DKA) (>1.5 mmol/L) 次數</p>	<p>第 1 型糖尿病 兒童與青少年</p>

		vs. 48:52 (IDet)，平均 basal(IDeg:IDet) dose ratio (U/kg) 為 0.70。	上，顯示 insulin degludec 低於 insulin detemir(0.7 vs. 1.1 events/exposure year ; treatment ratio 0.41 [95% CI 0.22; 0.78], p=0.0066)。以年齡分次族群分析，也出現相同結果。大部分通報之不良事件為輕度或中度等級，且與治療無關聯性(IDeg 906 vs. IDet 859 event rate per 100 PYE)。兩組發生嚴重不良事件比例相似(IDeg 15 vs. IDet 16 event rate per 100 PYE)，常見的嚴重不良事件為感染、低血糖以及高血糖。	
Marso 2018 [43]	24 個月追蹤兩組治療之主要心血管事件發生比例為 IDeg 組 325 病人 (8.5%) 對照 IGl原因 356 病人 (9.3%) (hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.78 to 1.06; P<0.001) 顯示 insulin degludec 不劣於 insulin glargine。而對於死亡發生率，兩組並未達到統計上明顯差異 (202 病人 [5.3%] vs. 221 病人 [5.8%]; hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.76 to 1.11; P = 0.35)。共發生 752 起嚴重低血糖事件，其中 IDeg 組 (280 events in 187 patients) 以及 IGl原因 (472 events in 252 patients)，兩組比值為 IDeg 組 3.70 events per 100 patient-years 相較於 IGl原因 組之 6.25 events per 100 patient-years ((rate ratio, 0.60; 95% CI, 0.48 to 0.76; P<0.001) 顯示 insulin degludec 優於 insulin glargine。而這 752 事件當中，可測之血糖值比例為 84.7% (637 事件)。夜間嚴重低血糖也於 insulin degludec 組較低 (0.65 vs. 1.40 events per 100 patient-years) 其比值為 0.47 (95% CI, 0.31 to 0.73; P<0.001)。	整體胰島素使用量上，兩組並未達到統計上明顯差異，在基礎治療上，發現 insulin degludec 約使用高於 insulin glargine 2 U。HbA1C 值於兩組並無差異，兩組皆達 7.5% (58 mmol per mole)。而追蹤空腹血糖值差異上，可見 insulin degludec 降的比例比 insulin glargine 高 (-39.9 mg/dL vs. -34.9 mg/dL [-2.2 mmol/L vs. -1.9 mmol/L]) 事後分析差值為 (estimated treatment difference, -7.2 mg/dL; 95% CI, -10.3 to -4.1 [-0.4 mmol/L; 95% CI, -0.6 to -0.2]; P<0.001)。兩組平均心血管風險並未達到統計上明顯差異。	Insulin degludec 組不良事件發生率為 44.7 events per 100 patient-years 相較於 insulin glargine 組的 50.1 events per 100 patient-years。而嚴重不良事件比例為 44.2 events vs. 49.6 events per 100 patient-years。而平均發生不良事件次數導致病人對出試驗比例為 IDeg 組 3.7 events per 100 patient-years 以及 IGl原因 組 4.0 events per 100 patient-years。	第 2 型糖尿病 DEVOTE

附錄四 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2018.04.20	1 "Insulin degludec" AND ("economic" OR "economics")	20
		2 "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "cost-effectiveness"[All Fields] OR "cost-utility"[All Fields] OR "cost-benefit"[All Fields] OR "cost-minimization"[All Fields]	475,097
		3 #2 AND "Insulin degludec"	25
Embase	2018.04.20	1 ('Insulin degludec') AND ('economics'/exp OR 'economics' OR 'economic')	70
		2 ('Insulin degludec') AND ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis')	80
		3 ('Insulin degludec') AND ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis')	18
		4 ('Insulin degludec') AND ('cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis')	15
		5 ('Insulin degludec') AND ('cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization analysis')	0
Cochrane Library	2018.04.20	1 Insulin degludec	270
		2 Insulin degludec in (Economic Evaluations) in All Text	2
Airiti	2018.04.20	Insulin degludec	14