

俐速美注射劑 (Lyxumia solution for injection, 10mcg/0.2ml 、 20mcg/0.2ml)

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	Lyxumia solution for injection, 10mcg/0.2ml 、 20mcg/0.2ml	成分	lixisenatide
建議者	賽諾菲股份有限公司		
藥品許可證持有商	賽諾菲股份有限公司		
含量規格劑型	Lixisenatide 10 mcg/0.2 ml , 3 ml/支 Lixisenatide 20 mcg/0.2 ml , 3 ml/支		
主管機關許可適應症	第二型糖尿病		
建議健保給付之適應症內容	第二型糖尿病。使用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時，此時可給予 Lyxumia 且併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。</u> <u>2.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。</u> <u>3.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。</u>		
建議療程	起始劑量為 5 mcg 每天兩次，治療一個月後可增加到 10 mcg 每天兩次。		
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：請見表一。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

在活性藥物對照的研究中，lixisenatide 相較於 exenatide，在治療 24 週後，降低糖化血色素的效果分別為-0.79%及-0.96%，兩組的平均治療差異為 0.17%（95% CI 0.033 to 0.297），符合預先設定之不劣性臨界值。另一研究顯示 lixisenatide 相較於 insulin glulisine，在糖化血色素降低的程度相當，而使用 lixisenatide 能減少體重，症狀性低血糖的發生率也較低。

四、 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、 成本效益：建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究

六、 財務衝擊：

本報告以健保署公告 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 各年度藥品使用量分析，推估本品使用人數及被取代品使用趨勢。本報告估算本品未來五年使用人數約為第一年 700 人至第五年 2,700 人，本品年度藥費約為第一年 2,400 萬元至第五年 9,100 萬元，被取代品之未來五年的年度藥費約為第一年 3,400 萬元至第五年 1 億 3,200 萬元，未來五年財務影響約為第一年節省 1,000 萬元至第五年節省 4,100 萬元。若同時考量針頭成本，財務影響則為第一年節省 980 萬元至第五年節省 4,000 萬元。然而，須考量 GLP-1 受體促效劑市場尚在成長初期，且存有許多導致市場不穩定性之因素，包括 duraglutide 於 2016 年甫納入給付，同年 liraglutide 亦擴增給付條件，都可能造成財務影響估計有較高的不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Lyxumia	Byetta	Trulicity	Victoza
主成分/ 含量	Lixisenatide 10 mcg /0.2 mL 及 20 mcg /0.2 mL	Exenatide 0.25 mg/mL	Dulaglutide 1.5 mg/0.5 mL 及 0.75 mg/0.5 mL	Liraglutide 6 mg/mL
劑型/包裝	注射劑/3 毫升含藥注射筆	注射劑/1.2 及 2.4 毫升含藥注射筆	注射劑/0.5 毫升含藥注射筆	注射劑/3 毫升含藥注射筆
WHO/ATC 碼	A10BJ03	A10BJ01	A10BJ05	A10BJ02
主管機關許可適應症	<p>第二型糖尿病</p> <p>說明：</p> <p>可用於治療成人第 2 型糖尿病，當使用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時，此時可給予 Lyxumia 且併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素以達到血糖控制。</p>	<p>第二型糖尿病</p> <p>說明：</p> <p>用於改善第二型糖尿病病患血糖控制之輔助治療（adjunctive therapy），這些病患已接受 metformin、一種 sulfonylurea 類藥物、一種 thiazolidinedione 類藥物、併用 metformin 與一種 sulfonylurea 類藥物、或併用 metformin 與一種 thiazolidinedione 類藥物治療，但未達到理想的血糖控制。</p> <p>BYETTA 可用於對於有適當飲食和運動的第二型糖尿病成人病患</p>	<p>第二型糖尿病</p> <p>說明：</p> <p>為第二型糖尿病成年病患在飲食與運動以外，改善血糖控制的輔助治療。</p>	<p>第二型糖尿病。</p> <p>當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。</p>

		<p>作為血糖控制之輔助劑 (an adjunct)。</p> <p>BYETTA 亦可作為基礎胰島素的輔助治療 (adjunctive therapy)，適用於無法以前述藥物達到理想血糖控制的成人病患，不論是否併用 metformin 及/或 pioglitazone。</p>	
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。 2. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。 2. 當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。 3. 本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

健保給付價	擬訂中	1. 1.2ml/支： 2,781 元/支 2. 2.4 ml/支： 2,796 元/支	1.5 mg 及 0.75 mg：977 元/支	1,748 元/支
仿單建議劑量與用法	<p>起始劑量： Lyxumia 從 10 mcg 開始給藥，一天一次，共給藥 14 天。</p> <p>維持劑量： Lyxumia 的固定維持劑量為 20 mcg，一天一次，從第 15 天開始給藥。</p> <p>Lyxumia 可皮下注射於大腿、腹部或上臂。</p>	建議起始劑量為每次 5 mcg，一天二次，於早餐及晚餐餐前 60 分鐘內之任何時間注射（或於每日主要的二餐餐前 60 分鐘內之任何時間注射，但需間隔約 6 小時或 6 小時以上），每日最高劑量可增加至 10 mcg。	建議起始劑量為 0.75 mg 每週一次，為更佳的血糖控制，此劑量可增加為 1.5 mg 每週一次。	建議起始劑量為每日 0.6 mg，每日最高劑量可增加至 1.8 mg。可在任何時間每日投與一次，以皮下注射方式注射在腹壁、大腿或上臂，無需根據進餐時間給藥。注射部位與投藥時間改變時不需調整劑量。
療程	一天一次	一天兩次	每週一次	一天一次
每療程花費	擬訂中	1. 每次 5 mcg：2,781 元/月 2. 每次 10 mcg：2,796 元/月	3,908 元/月	1. 每日 0.6 mg：1,748 元/月 2. 每日 1.8 mg：5,244 元
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：			臨床地位相近	臨床地位相近、與本品建議給付

			條件相同。
--	--	--	-------

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

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)	CADTH 預計於民國 106 年 10 月間公告本品相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	<p>澳洲 PBAC 於民國 103 年 7 月公告二份 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的評估報告。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 針對合併 lixisenatide, metformin 之雙方療法, 以及合併 lixisenatide, metformin, sulfonylurea 之三方療法, 委員會基於相對療效與安全性, 並未有足夠明確的結果顯示 lixisenatide 不劣於 exenatide, 不建議收載 lixisenatide 使用於上述情況。因此, 委員會不接受廠商提交以 exenatide 為比較品之最低成本法 (cost-minimisation basis) 之比較結果。 2. 針對合併 lixisenatide 與胰島素用於治療第二型糖尿病, 委員會基於 GLP-1 受體促效劑使用於已接受胰島素治療病人的臨床定位尚未確立, 關於本案合適的參考品應不止於 titrated insulin, 委員會不建議收載 lixisenatide 使用於上述情況。因此, 委員會不接受廠商提交以 uptitrated insulin 為比較品之最低成本法 (cost-minimisation basis) 之比較結果。
NICE (英國)	NICE 於民國 102 年 9 月 24 日公布本品相關「Evidence summary」, 無相關醫療科技評估報告。

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。

【俐速美注射劑】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 106 年 7 月 20 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

糖尿病的分類可分為第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、其他型糖尿病以及妊娠性糖尿病。第 2 型糖尿病屬於多重病因的複雜性疾病，一般認為基因遺傳與外在環境皆扮演重要角色。其主要的病理生理學缺陷為胰島素分泌缺失，以及胰島素阻抗[1]。糖尿病的診斷，可依據空腹血漿血糖值（fasting plasma glucose, FPG）、口服 75 公克葡萄糖耐受試驗（oral glucose tolerance test, OGTT）2 小時的血漿血糖值，或糖化血色素（glycated hemoglobin, A1C）來診斷（請參見表三）[2]。

糖尿病的照護包含許多面向，包括飲食、運動、體重、預防注射、血糖控制、心血管疾病，以及相關併發症的預防。針對血糖控制目標，國內外指引皆建議糖化血色素（A1C）控制目標為 < 7%，但須針對個別病人情況，考量訂定較嚴格（如 A1C < 6.5%）或較為寬鬆的目標值（如 A1C < 8.0%），如糖尿病罹病時間、大小血管併發症、低血糖或其他治療副作用相關風險、預期壽命、認知功能、其他重大既有疾病、病人與家屬的態度和配合度、醫療資源與支持系統等因素[3]。糖尿病人血糖控制至糖化血色素 7.0% 以下，有助減少小血管病變的風險。部分第 2 型糖尿病人，血糖控制至糖化血色素 6.5% 以下，可進一步減少腎病變的風

險，但需一併衡量低血糖和心血管疾病的風險[1]。有嚴重低血糖病史、預期壽命較短、有嚴重大小血管病變，或使用多種降血糖藥物仍無法達到目標的病人，可能須採取較為寬鬆的目標[3]。

關於第 2 型糖尿病人的藥物治療，依據美國糖尿病學會（American Diabetes Association, ADA）於 2017 年公佈的指引建議，若無不良副作用或禁忌症，一般起始治療以 metformin 為首選藥物。若單一口服藥物使用超過 3 個月仍無法有效達目標糖化血色素，則可增加第二種藥物，如 sulfonylurea、thiazolidinediones、DPP-4 inhibitors、Glucagon-like peptide-1receptor agonist（GLP-1 RA）、sodium/glucose cotransporter inhibitor（SGLT-2 inhibitor）或胰島素。藥物的選擇須依照病人個別情況而定，如體重、年齡、治療目標、低血糖風險等。若 3 個月後仍未達控制目標，可再加上第三種藥物。最後仍無法控制良好者，則可考慮使用合併注射治療。對於新診斷第 2 型糖尿病人，如果起始糖化血色素 $\geq 9\%$ ，應考慮使用 2 種藥物治療。當病人糖化血色素 $\geq 10\%$ 、血糖 ≥ 300 mg/dL 或有明顯高血糖症狀，須考慮開始使用合併注射治療。合併注射治療由基礎胰島素最先使用，若未達治療目標，可加上一主餐前速效胰島素、加上 GLP-1 RA 或改為一天注射兩次的預混胰島素（premixed insulin）[4]。

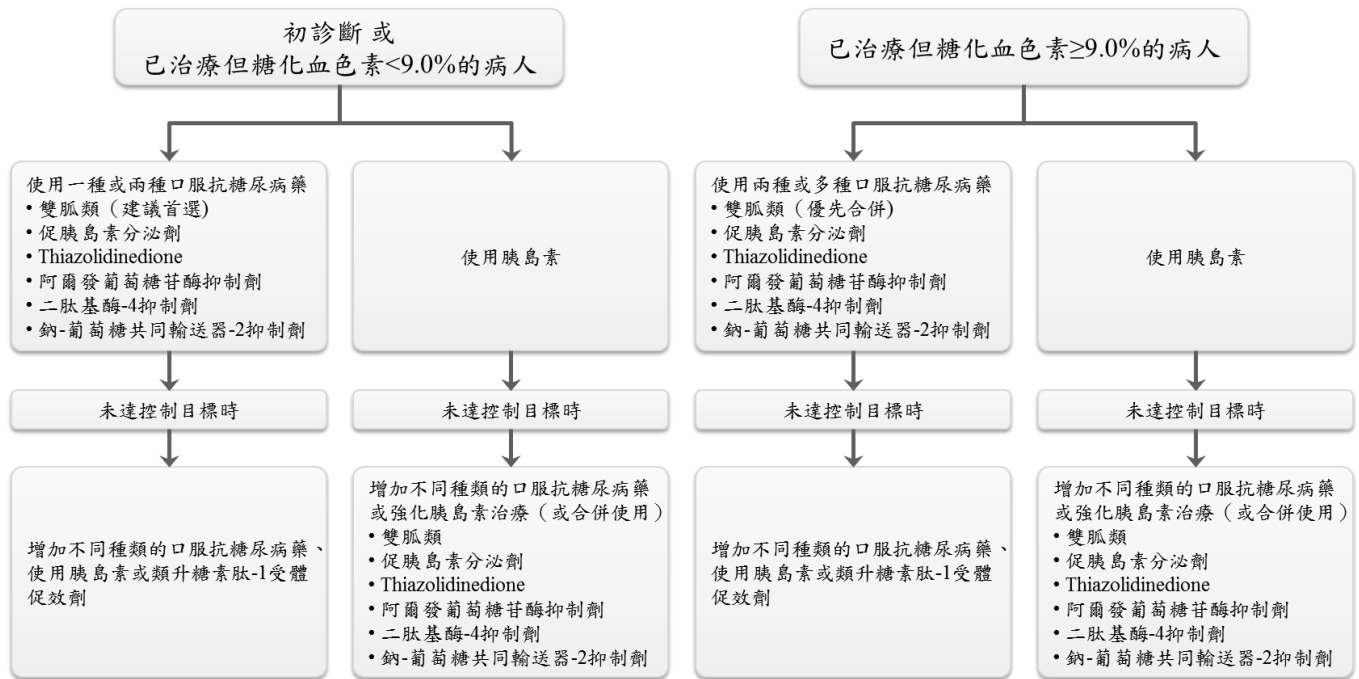
我國糖尿病學會於 2015 年出刊的糖尿病臨床照護指引中，針對第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖請參見圖一[1]。

表三 糖尿病的診斷標準[2]

1. 糖化血色素（A1C） $\geq 6.5\%$ 。 [*]	或
2. 空腹血漿葡萄糖 ≥ 126 mg/dL（7.0 mmol/L）。 ^{†*}	或
3. 口服葡萄糖耐受試驗第 2 小時血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dL。 [*]	或
4. 典型的高血糖症狀或高血糖危象（hyperglycemic crisis）且隨機血漿葡萄糖 ≥ 200 mg/dL（11.1 mmol/L）。	

^{*}若沒有明確的高血糖症狀，1~3 診斷標準需重複檢測來確定。

[†]空腹的定義：至少 8 小時未攝取熱量。



圖一 2015年糖尿病臨床照護指引第2型糖尿病人高血糖的處理流程[1]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

俐速美注射劑 10 微克/0.2 毫升、20 微克/0.2 毫升 (Lyxumia solution for injection 10 μ g/0.2mL、20 μ g/0.2mL) 等 2 品項之有效成分為 lixisenatide，為具選擇性的第一型類升糖素胜肽 (GLP-1) 受體促效劑。GLP-1 為一種內生性的腸促胰泌素 (incretin)，它會促進胰臟的 β -細胞分泌葡萄糖依賴性胰島素。Lixisenatide 乃藉由與 GLP-1 受體的特殊交互作用來調節其作用，進而增加細胞內的 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)。當血糖增加時，lixisenatide 會刺激胰島素的分泌，因此發生低血糖的風險有限，另一方面，升糖激素的分泌也受到抑制。當低血糖發生時，分泌升糖激素的援救機制仍然存在。Lixisenatide 會延緩胃排空，因此會減緩經由攝食所獲得的葡萄糖進入循環的速率[5]。本品於 2017 年 3 月 21 日經主管機關許可之適應症為用於「第二型糖尿病」[6]。

Lixisenatide 的 ATC 分類碼為 A10BJ03，屬 alimentary tract and metabolism/ drugs used in diabetes/ blood glucose lowering drugs, excl. insulins/ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues 類別[7]，ATC 分類同屬 A10BJ 者尚有其他 4 種成份，其中 3 種成份 exenatide、liraglutide 和 dulaglutide 已獲得我國上市許可用於「第二型糖尿病」之治療[6]，並為健保收載項目[8]。

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁[6]下，以「第二型糖尿病」作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷，除本案藥品外，其中共3種成分藥品 exenatide、liraglutide 和 dulaglutide 與本案藥品同屬 GLP-1 受體促效劑類，具「第二型糖尿病」的類似許可適應症，且收載於健保。Exenatide 與 dulaglutide 之健保現行給付條件限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。Liraglutide 之健保現行給付條件可用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物，或已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。但上述三種藥品皆不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用[9]。

彙整與本案藥品相近用於第二型糖尿病治療藥品且同屬 GLP-1 受體促效劑類之 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付規定等資訊如表三，以供參考。

表三 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
A10BJ03 Lixisenatide 本案藥品	第 2 型糖尿病	27D 注射液劑	10µg/0.2mL、 20µg/0.2mL	建議收載中
A10BJ01 Exenatide	第 2 型糖尿病	270 注射劑； 276 持續性注射劑	0.25 mg/mL； 2mg/vial	1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。 2.本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。
A10BJ02 Liraglutide	第 2 型糖尿病。當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。	270 注射劑	6 mg/mL	1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。 2.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素

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
				併用。 3.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。
A10BJ05 Dulaglutide	第 2 型糖尿病	270 注 射劑	0.75mg/0.5mL 、1.5mg/0.5mL	1.限用於已接受過最大耐 受劑量的 metformin 及/ 或 sulfonylurea 類藥物 仍無法理想控制血糖之 第二型糖尿病患者。 2.本藥品不得與 insulin、 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。
A10BJ04 albiglutide	我國尚未上市	-	-	-

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)	於 2017 年 6 月尚未公告。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 9 月公告一份證據摘要
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）網頁，尋獲一項針對 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)仍在評估中。預計於 2017 年 9 月進行藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）審議會議 [10]。

(二)PBAC（澳洲）

藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2014 年 7 月公告二份 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的評估報告。一份為廠商提出以事前申請的方式，收載 lixisenatide 用於下列情況：(1) 雙方療法與 metformin 併用；(2) 三方療法與 metformin 及 sulfonylurea 併用[11]。另一份為 lixisenatide 併用基礎胰島素用於治療第二型糖尿病[12]。

- Lixisenatide 用於雙方療法與 metformin 併用，以及三方療法與 metformin 及 sulfonylurea 併用在治療第二型糖尿病[11]

針對合併 lixisenatide，metformin 之雙方療法，以及合併 lixisenatide，metformin，sulfonylurea 之三方療法，委員會基於相對療效與安全性，並未有足夠明確的結果顯示 lixisenatide 不劣於 exenatide，不建議收載 lixisenatide 使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以 exenatide 為比較品之最低成本法（cost-minimisation basis）之比較結果。廠商提出以 exenatide 作為主要比較品，當 lixisenatide 與 metformin 併用時之雙方療法，或與 metformin 及 sulfonylurea 併用時之三方療法，其臨床治療地位可替代 exenatide。

在實證資料部分，對於與 metformin 併用時之雙方療法，GetGoal-X 試驗結果顯示，HbA1c 自基期至 24 週的改變量，exenatide 傾向有較佳的結果，lixisenatide 與 exenatide 間相差 0.17%，95%信賴區間為 0.033% 至 0.297%。雖然信賴區間上限 0.297%並未超過最小臨床重要差異（minimal clinically important difference, MCID）臨界值 0.4%，但其下限 0.033%並未跨過 0。因此委員會認為，lixisenatide 在降低 HbA1c 有高度可能性較 exenatide 稍差一些，委員會不接受 lixisenatide 用於雙方療法時不劣於 exenatide 之結果。

對於與 metformin 及 sulfonylurea 併用時之三方療法，委員會認為廠商進行的間接比較分析結果未能提供 lixisenatide 不劣於 exenatide 的確切證據。委員會注意到，在臨床實踐中，接受 exenatide 的病人中，相較於使用每日兩次 5 mcg，有較多病人使用每日兩次 10 mcg 的劑量。Lixisenatide 相較於每日兩次 exenatide 10 mcg 的間接比較結果顯示，HbA1c 自基期至 24 週的改變量，exenatide 傾向有較佳的結果，95%信賴區間下限未跨過 0，且其上限 0.62%超過 MCID 臨界值。

Lixisenatide 在降低 HbA1c 有高度可能性較 exenatide 差，因此委員會不接受 lixisenatide 用於三方療法時不劣於 exenatide 之臨床宣稱。

■ Lixisenatide 併用基礎胰島素用於治療第二型糖尿病[12]

針對合併 lixisenatide 與胰島素用於治療第二型糖尿病，委員會基於 GLP-1 受體促效劑使用於已接受胰島素治療病人的臨床定位尚未確立，關於本案合適的參考品應不止於 titrated insulin，委員會不建議收載 lixisenatide 使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以 uptitrated insulin 為比較品之最低成本法（cost-minimisation basis）之比較結果。廠商提出以速效/短效胰島素以及預混型胰島素作為比較品，委員會同意但也認為上述可能並非唯一的相關比較品，其他可能的比較品包括 pioglitazone、exenatide 等。

在相對療效的實證資料部分，廠商進行的間接比較分析結果顯示，lixisenatide 不劣於速效/短效胰島素以及預混型胰島素。但委員會認為納入間接比較分析的試驗間，研究設計與病人族群特性差異大且缺乏可換性（exchangeability）；此外，相對較短的試驗期間，將其治療效果外推也可能不可靠。因此，委員會不接受廠商基於此間接比較，宣稱 lixisenatide 與速效/短效胰島素以及預混型胰島素具臨床相等性。

(三)NICE（英國）

至 2017 年 6 月 27 日止，於英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）之公開網頁，查無 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的相關醫療科技評估報告。僅尋獲一篇於 2013 年 9 月公告關於 lixisenatide 新藥實證資料的證據摘要（evidence summary）[13]，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

對於已接受口服降血糖藥物或基礎胰島素的第二型糖尿病患者，GLP-1 受體促效劑 lixisenatide，於降低糖化血色素（HbA1c）比安慰劑更有效。Lixisenatide 相較於 exenatide，在降低糖化血色素，則未能有穩健的結果顯示其不劣性。截至報告發表當時，尚未有病人相關結果和長期安全性的相關發表數據結果。

療效的實證資料部分，在已接受 metformin 及/或 pioglitazone 的第二型糖尿病病人，三項隨機分派對照試驗（GetGoal-P、GetGoal-M 和 GetGoal-X）結果顯示，以 lixisenatide 治療，自基期至 24 週 HbA1c 可降低 0.8~0.9%，相較於安慰劑可多降低 0.4~0.6%。在 HbA1c 的降低，lixisenatide 相較於 exenatide 的不劣性並未有穩健的結果。在體重的降低部分，使用 lixisenatide 能自基期降低體重，但相較於安慰劑並未有顯著差異，相較於 exenatide，其體重降低程度較少。

在已接受基礎胰島素，合併或未合併 metformin 的第二型糖尿病病人，二項隨機分派對照試驗（GetGoal-L 和 GetGoal-Duo1）結果顯示，以 lixisenatide 治療，自基期至 24 週 HbA1c 可降低 0.7%，相較於安慰劑可多降低 0.3%。在體重部分，使用 lixisenatide 相較於安慰劑能降低體重，或有較少的體重增加程度。

Lixisenatide 為每日一次注射，臨床試驗中最常出現的不良反應為噁心、嘔吐、腹瀉和頭痛。低血糖則較常發生於與 sulfonylurea 及/或基礎胰島素併用時。Lixisenatide 與 exenatide 相比，有較少噁心和有症狀的低血糖發生。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2013 年 9 月公告之評估報告[14]，委員會建議在限定條件下，收載 lixisenatide 作為第二型糖尿病之治療用藥，用於已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療，並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時。Lixisenatide 須用於合適使用 GLP-1 受體促效劑的病人，可作為現有 GLP-1 受體促效劑的替代選擇。

委員會參酌的療效證據包括九項隨機分派對照 lixisenatide 之樞紐試驗，分別為 GetGoal-M、GetGoal-F1、GetGoal-X、GetGoal-M-Asia、GetGoal-S、GetGoal-P、GetGoal-L、GetGoal-L-Asia 和 GetGoal-DUO1。主要療效指標皆為 HbA1c 自基期至 24 週的改變量。結果顯示，lixisenatide 併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素，相較於安慰劑能降低 HbA1c，相較於 exenatide 在 HbA1c 的改變量達不劣性。lixisenatide 相較於安慰劑也有較高的病人比例於 24 週時 HbA1c 達 $\leq 7\%$ ，相較於 exenatide 則病人比例相當，分別為 48%和 50%。在體重部分，四項試驗結果顯示，lixisenatide 相較於安慰劑在體重改變量有顯著差異，整體而言，與安慰劑相比的體重改變平均差異為 1 公斤。Lixisenatide 在體重降低程度相較於 exenatide 顯著較少，lixisenatide 自基期至 24 週可降低 2.96 公斤，exenatide 可降低 3.98 公斤，平均差異 1.02 公斤（95% CI 0.46 to 1.58）。

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	已接受過口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者
Intervention	lixisenatide 併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素
Comparator	他種健保現有已收載之降血糖藥物或安慰劑
Outcome	臨床療效或安全性結果指標，包括 HbA1c 變化、體重變化、不良事件發生率等
Study design	第三期隨機分派對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 6 月 30 日，以 lixisenatide 和 diabetes mellitus 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對已接受過口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，使用 lixisenatide 且併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素的相對療效與安全性評估文獻，共尋獲 11 項第三期隨機分派對照試驗，皆為 GetGoal 系列樞紐試驗，包括 6 項試驗為使用 lixisenatide 併用口服降血糖藥物：GetGoal-M (Ahren 2013) [15]、GetGoal-M-Asia (Yu Pan 2014) [16]、GetGoal-F1 (Bolli 2013) [17]、GetGoal-X (Rosenstock 2013) [18]、GetGoal-S (Rosenstock 2014) [19]、GetGoal-P (Pinget 2013) [20]；5 項試驗為 lixisenatide 併用基礎胰島素：GetGoal-L (Riddle 2013) [21]、GetGoal-L-Asia (Seino 2013) [22]、GetGoal-Duo1 (Riddle 2013) [23]、GetGoal-Duo2 (Rosenstock 2016) [24] 和 GetGoal-O (Meneilly 2017) [25]。關於 11 項隨機分派對照試驗摘要與受試者的基礎臨床特性請參見表四。

試驗皆納入患有第二型糖尿病一年以上，且經穩定劑量口服降血糖藥物治療至少三個月仍無法理想控制血糖（定義為糖化血色素>7%）的病人，曾接受的降血糖藥物依各試驗分別如下：GetGoal-M、GetGoal-F1、GetGoal-X 為單獨使用 metformin；GetGoal-M-Asia 為 metformin ± sulfonylurea；GetGoal-S 為 sulfonylurea ± metformin；GetGoal-P 為 pioglitazone ± metformin；GetGoal-L 為 basal insulin ± metformin；GetGoal-L-Asia 為 basal insulin ± sulfonylurea；GetGoal-Duo1 為 basal insulin glargine + metformin ± sulfonylurea or glinide ± TZD；GetGoal-Duo2 為 basal

insulin glargine ± 1 至 3 種口服降血糖藥 (metformin, sulfonylurea, glinide or DPP-4 inhibitor); GetGoal-O 為 basal insulin 及/或口服降血糖藥 (metformin, sulfonylurea, glinide or thiazolidinediones)。

11 項試驗中，其中僅 GetGoal-X 與 GetGoal-Duo2 兩項為開放性、活性藥物對照試驗，GetGoal-X 試驗隨機分派病人至接受 lixisenatide 20µg QD 或 exenatide 10µg BID 皮下注射治療；GetGoal-Duo2 試驗隨機分派病人至接受 lixisenatide 或 insulin glulisine 治療。其他 9 項皆為安慰劑對照之研究設計。

試驗之主要療效指標皆為 HbA1c 自基期至 24 週的改變，其他療效指標包括空腹血糖濃度、餐後 2 小時的血糖濃度和體重自基期至 24 週的改變量。關於 11 項隨機分派對照試驗之療效指標結果請參見表五，安全性結果請參見表六。以下重點摘要隨機分派對照試驗之試驗結果：

I. 併用口服降血糖藥物之試驗結果

研究結果顯示，針對已接受過口服降血糖藥物治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，使用 lixisenatide 併用口服降血糖藥物，包括僅併用 metformin、僅併用一種 sulphonylurea 藥物或再加上 metformin、僅併用 pioglitazone 或再加上 metformin。於 24 週主要治療期結束後，lixisenatide 在降低糖化血色素 (HbA1c) 的程度、空腹血糖及餐後 2 小時血糖濃度的改變量皆顯著優於安慰劑，對於體重的改變量則未有顯著差異。

在活性藥物對照的研究中，GetGoal-X 試驗結果顯示，lixisenatide 相較於 exenatide，在治療 24 週後，降低糖化血色素 (HbA1c) 的效果分別為 -0.79% 及 -0.96%，兩組的平均治療差異為 0.17% (95% CI 0.033 to 0.297)，符合預先設定之不劣性臨界值信賴區間上限 0.4%，且 lixisenatide 組 (48.5%) 及 exenatide 組 (49.8%) 患者的糖化血色素 (HbA1c) 降至 <7% 的比例相當。在安全性部分，發生嚴重不良事件的比例，兩組分別為 2.8% 和 2.2%，lixisenatide 組有較少病人發生症狀性低血糖 (2.5% vs 7.9%, $p < 0.05$)，與較少胃腸道不良事件 (特別是噁心：24.5% vs 35.1%, $p < 0.05$)。

II. 併用基礎胰島素之試驗結果

研究結果顯示，針對已接受過口服降血糖藥物及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，使用 lixisenatide 僅併用基礎胰島素，或併用基礎胰島素與 metformin 或再加上 thiazolidinediones，或併用基礎胰島素與一種 sulphonylurea。在治療 24 週後，lixisenatide 在降低糖化血色素 (HbA1c) 的程度及餐後 2 小時血糖濃度的改變量，相較於安慰劑皆達統計上顯著差異。

在活性藥物對照的研究中，GetGoal-Duo2 試驗結果顯示，使用基礎胰島素併用 1-3 種口服降血糖藥物之第 2 型糖尿病患者，隨機分派至增加 lixisenatide 20µg QD 或 insulin glulisine QD 或 insulin glulisine TID 治療 26 週。結果顯示，糖化血色素 (HbA1c) 降低的程度在三組間相當，使用兩種 insulin glulisine 療程皆會增加體重，而使用 lixisenatide 則能減少體重，症狀性低血糖的發生率也較低。

III. 亞洲人種之試驗結果

在人種部份，GetGoal-M-Asia 和 GetGoal-L-Asia 試驗為針對亞洲族群所進行的研究。

GetGoal-M-Asia 試驗於中國、馬來西亞、泰國和香港的 37 個試驗中心進行。結果顯示，於接受 metformin 合併或未合併 sulphonylurea 但血糖未獲得適當控制的病人，再加上 lixisenatide 治療。於 24 週主要治療期結束後，lixisenatide 在降低糖化血色素 (HbA1c) 的程度、空腹血糖及餐後 2 小時血糖濃度的改變量皆顯著優於安慰劑，對於體重的改變量則未有顯著差異。與白人族群之試驗結果具有一致性。

GetGoal-L-Asia 試驗於日本、南韓、台灣和菲律賓的 57 個試驗中心進行。結果顯示，於接受基礎胰島素合併或未合併 sulphonylurea 但血糖未獲得適當控制的病人，再加上 lixisenatide 治療。於 24 週主要治療期結束後，lixisenatide 在降低糖化血色素 (HbA1c) 的程度、空腹血糖及餐後 2 小時血糖濃度的改變量皆顯著優於安慰劑。

IV. 特殊病人族群之試驗結果

GetGoal-O 試驗為針對年齡 70 歲以上、已接受過口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者。整體而言，37.4% 病人年齡為 75 歲以上，且有 27.7% 病人有中度腎功能不全 ($eGFR \geq 30$ to < 60 mL/min/1.73 m²)。研究結果顯示，在治療 24 週後，使用 lixisenatide 相較於安慰劑能顯著降低糖化血色素、餐後 2 小時血糖濃度和降低體重。

表四 十一項隨機分派對照試驗摘要與受試者的基礎臨床特性

Study	Trial duration, weeks	Sample size, n	Population and background therapy	Treatment Groups	Baseline characteristics at randomization					
					Mean age, years (SD)	Duration of T2DM, years (SD)	Mean HbA1C, % (SD)	Mean weight, kg (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	Asian patients, %
Add-on therapy to OADs										
GetGoal-M (Ahren 2013) [15]	24	680	Metformin	Lixisenatide 20µg QD in AM (n=255)	54.5 (9.2)	6.2 (5.3)	8.0 (0.9)	90.1 (21.0)	33.2 (6.9)	8.6
				Lixisenatide 20µg QD PM (n=255)	54.8 (10.4)	6.2 (5.4)	8.1 (0.9)	89.0 (20.7)	32.5 (5.8)	7.8
				Placebo (n=170)	55.0 (9.4)	5.9 (4.7)	8.1 (0.9)	90.4 (20.1)	33.1 (6.5)	6.5
GetGoal-M-Asia (Yu Pan 2014) [16]	24	391	Asian Metformin ± SU	Lixisenatide 20µg QD (n=196)	54.5 (10.3)	6.5 (4.6)	7.95 (0.81)	73.18 (13.93)	26.8 (3.9)	100
				Placebo (n=194)	55.1 (10.5)	6.8 (4.8)	7.85 (0.71)	72.74 (13.64)	27.1 (3.8)	100
GetGoal-F1 (Bolli 2013) [17]	24	484	Metformin	Lixisenatide 20µg QD 1-step titration (n=161)	55.4 (8.9)	5.8 (3.9)	8.0 (0.9)	90.3 (19.0)	33.0 (5.8)	8
				Lixisenatide 20µg QD 2-step titration (n=161)	54.6 (8.9)	6.0 (4.6)	8.1 (0.9)	88.0 (16.8)	32.1 (4.8)	7
				Placebo (n=160)	58.2 (9.8)	6.2 (4.7)	8.0 (0.8)	87.9 (17.3)	32.4 (5.5)	6
GetGoal-X (Rosenstock 2013) [18]	24	634	Metformin	Lixisenatide 20µg QD (n=318)	57.3 (9.2)	6.8 (5.5)	8.03 (0.8)	94.0 (19.6)	33.7 (6.3)	0.9
				Exenatide 10µg BID (n=316)	57.6 (10.7)	6.8 (4.9)	8.02 (0.8)	96.1 (22.5)	33.5 (6.5)	1.3
					57.4 (9.9)	6.8 (5.2)	8.02 (0.8)	95.0 (21.13)	33.6 (6.4)	1.1
GetGoal-S (Rosenstock 2014) [19]	24	859	SU ± metformin	Lixisenatide 20µg QD (n=574)	57.0 (9.8)	9.1 (6.0)	8.3 (0.9)	82.6 (21.9)	30.1 (6.6)	45.3
				Placebo (n=285)	57.8 (10.1)	9.8 (6.2)	8.2 (0.8)	84.5 (22.8)	30.4 (6.6)	43.9
GetGoal-P	24	484	Pioglitazone	Lixisenatide 20µg QD (n=323)	56.0 (9.5)	8.1 (5.4)	8.1 (0.9)	92.9 (22.9)	33.7 (6.7)	4

Study	Trial duration, weeks	Sample size, n	Population and background therapy	Treatment Groups	Baseline characteristics at randomization					
					Mean age, years (SD)	Duration of T2DM, years (SD)	Mean HbA1C, % (SD)	Mean weight, kg (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	Asian patients, %
(Pinget 2013) [20]			± metformin	Placebo (n=161)	55.3 (9.5)	8.1 (5.6)	8.1 (0.8)	96.7 (25.6)	34.4 (7.0)	5
Add-on therapy to basal insulin										
GetGoal-L (Riddle 2013) [21]	24	495	Basal insulin ± metformin	Lixisenatide 20µg QD (n=167)	57 (10)	12.4 (6.3)	8.4 (0.9)	87 (20)	32.6 (6.3)	18
				Placebo (n=328)	57 (10)	12.5 (7.0)	8.4 (0.8)	89 (21)	31.9 (6.2)	16
GetGoal-L-Asia (Seino 2013) [22]	24	311	Asian Basal insulin ± SU	Lixisenatide 20µg QD (n=154)	58.7 (10.2)	13.7 (7.7)	8.54 (0.73)	65.93 (13.00)	25.4 (3.7)	100
				Placebo (n=157)	58.0 (10.1)	14.1 (7.7)	8.52 (0.78)	65.60 (12.47)	25.2 (3.9)	100
GetGoal-Duo1 (Riddle 2013) [23]	24	446	basal insulin glargine + metformin ± TZD	Lixisenatide 20µg QD (n=223)	56 (10)	9.6 (6.0)	7.6 (0.5)	87.3 (21.8)	32.0 (6.6)	20
				Placebo (n=223)	56 (10)	8.7 (5.8)	7.6 (0.5)	86.8 (20.4)	31.7 (6.0)	19
GetGoal-Duo2 (Rosenstock 2016) [24]	26	894	basal insulin glargine ± 1 to 3 OADs (metformin, SU, glinide)	Lixisenatide 20µg QD (n=298)	89.8 (8.6)	11.9 (6.4)	7.9 (0.5)	90.2 (17.5)	32.3 (4.6)	NR
				Insulin glulisine QD (n=298)	60.2 (8.6)	12.3 (6.8)	7.8 (0.5)	88.4 (15.8)	31.9 (4.4)	
				Insulin glulisine TID (n=298)	59.4 (9.5)	12.4 (6.8)	7.9 (0.5)	90.1 (17.3)	32.5 (4.6)	

Study	Trial duration, weeks	Sample size, n	Population and background therapy	Treatment Groups	Baseline characteristics at randomization					
					Mean age, years (SD)	Duration of T2DM, years (SD)	Mean HbA1C, % (SD)	Mean weight, kg (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	Asian patients, %
			or DPP-4 inhibitor)							
GetGoal-O (Meneilly 2017) [25]	24	350	Elderly (age ≥ 70 years) basal insulin and/or OAD (metformin, SU, glinide, TZD)	Lixisenatide 20 μ g QD (n=176) Placebo (n=174)	74.0 (4.0) 74.4 (3.8)	13.6 (7.3) 14.6 (7.9)	8.1 (0.7) 8.1 (0.7)	80.8 (14.5) 80.1 (16.8)	29.9 (3.7) 30.1 (4.5)	NR

HbA1C , glycated hemoglobin A1c ; BMI , body mass index ; DPP-4 inhibitor , dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ; NR, not reported ; OAD, oral antidiabetic agent ; SU, sulfonylurea ; T2DM , type 2 diabetes mellitus

表五 十一項隨機分派對照試驗之療效指標結果

Study	Treatment Groups	change in HbA1c from baseline, %	change in FPG from baseline, mg/dl	change in 2-h PPG from baseline, mg/dl	change in weight from baseline, kg
Add-on therapy to OADs					
GetGoal-M (Ahren 2013) [15]	Lixisenatide 20µg QD in AM	-0.9 (p<0.0001 vs placebo)	-21.62 (p<0.0001 vs placebo)	-106.31 (p<0.0001 vs placebo)	-2.0 (p=NS vs placebo)
	Lixisenatide 20µg QD PM	-0.8 (p<0.0001 vs placebo)	-14.42 (p=0.0046 vs placebo)	NR	-2.0 (p=NS vs placebo)
	Placebo	-0.4	-5.41	-25.23	-1.6
GetGoal-M-Asia (Yu Pan 2014) [16]	Lixisenatide 20µg QD	-0.83 (p=0.0004 vs placebo)	-12.43 (p=0.0109 vs placebo)	-101.08 (p<0.0001 vs placebo)	-1.50 (p=NS vs placebo)
	Placebo	-0.47	-3.78	-23.96	-1.24
GetGoal-F1 (Bolli 2013)[17]	Lixisenatide 20µg QD 1-step titration	-0.9 (p<0.0001 vs placebo)	-9.01 (p<0.01 vs placebo)	NR	-2.6 (p<0.01 vs placebo)
	Lixisenatide 20µg QD 2-step titration	-0.8 (p<0.0001 vs placebo)	-10.81 (p<0.01 vs placebo)		-2.7 (p<0.01 vs placebo)
	Placebo	-0.4	+1.80		-1.6
GetGoal-X (Rosenstock 2013) [18]	Lixisenatide 20µg QD	-0.79 (p value NR, met noninferiority margin)	-21.9 (p value NR)	NR	-2.96 (p value NR)
	Exenatide 10µg BID	-0.96	-26.1		-3.98
GetGoal-S (Rosenstock 2014) [19]	Lixisenatide 20µg QD	-0.85 (p<0.0001 vs placebo)	-17.84 (p<0.0001 vs placebo)	-111.53 (p<0.0001 vs placebo)	-1.76 (p<0.0001 vs placebo)
	Placebo	-0.10	-6.49	-3.78	-0.93
GetGoal-P (Pinget 2013) [20]	Lixisenatide 20µg QD	-0.90 (p<0.0001 vs placebo)	-20.90 (p<0.0001 vs placebo)	NR	-0.2 (p=NS vs placebo)
	Placebo	-0.34	-5.77		+0.2

Study	Treatment Groups	change in HbA1c from baseline, %	change in FPG from baseline, mg/dl	change in 2-h PPG from baseline, mg/dl	change in weight from baseline, kg
Add-on therapy to basal insulin					
GetGoal-L (Riddle 2013) [21]	Lixisenatide 20µg QD Placebo	-0.7 (p=0.0002 vs placebo) -0.4	-10.81 (p=NS vs placebo) -10.81	-99.10 (p<0.0001 vs placebo) -30.63	-1.8 (p<0.0001 vs placebo) -0.5
GetGoal-L-Asia (Seino 2013) [22]	Lixisenatide 20µg QD Placebo	-0.77 (p<0.0001 vs placebo) +0.11	-7.57 (p=0.0187 vs placebo) +4.51	-143.43 (p<0.0001 vs placebo) -2.52	-0.38 (p=NS vs placebo) +0.06
GetGoal-Duo1 (Riddle 2013) [23]	Lixisenatide 20µg QD Placebo	-0.7 (p<0.0001 vs placebo) -0.4	+5.41 (p=NS vs placebo) +9.01	-55.86 (p<0.0001 vs placebo) +1.80	+0.3 (p=0.0012 vs placebo) +1.2
GetGoal-Duo2 (Rosenstock 2016) [24]	Lixisenatide 20µg QD Insulin glulisine QD Insulin glulisine TID	-0.6 (p=NS vs insulin glulisine) -0.6 -0.8	-3.60 (p=NS vs insulin glulisine) -3.60 -1.80	-64.97 (p value NR) -28.83 -25.23	-0.6 (p<0.0001 vs insulin glulisine TID) +1.0 +1.4
GetGoal-O (Meneilly 2017) [25]	Lixisenatide 20µg QD Placebo	-0.57 (p<0.0001 vs placebo) +0.06	-5.4 (p=NS vs placebo) +0.2	-92.25 (p<0.0001 vs placebo) -1.3	-1.47 (p<0.0001 vs placebo) -0.16

HbA1C , glycated hemoglobin A1c ; NS , not significant ; NR, not reported ; OAD, oral antidiabetic agent

表六 十一項隨機分派對照試驗之安全性結果

Study	Treatment Groups	Nausea, %	Vomiting, %	Diarrhea, %	Symptomatic hypoglycemia, %	SAE, %	Discontinuation due to AE, %
Add-on therapy to OADs							
GetGoal-M (Ahren 2013) [15]	Lixisenatide 20µg QD in AM	22.7	9.4	10.6	2.4	2.0	7.1
	Lixisenatide 20µg QD PM	21.2	13.3	10.6	5.1	3.1	5.5
	Placebo	7.6	2.9	8.8	0.6	1.2	1.2
GetGoal-M-Asia (Yu Pan 2014) [16]	Lixisenatide 20µg QD	16.3	7.7	3.6	1.5	1.5	5.6
	Placebo	2.6	1.0	1.0	1.6	2.1	1.6
GetGoal-F1 (Bolli 2013)[17]	Lixisenatide 20µg QD 1-step titration	26.1	11.8	6.2	1.9	3.1	5.6
	Lixisenatide 20µg QD 2-step titration	35.4	15.5	12.4	2.5	4.3	8.1
	Placebo	4.4	0	8.8	0.6	2.5	2.5
GetGoal-X (Rosenstock 2013) [18]	Lixisenatide 20µg QD	24.5	10.1	10.4	2.5	2.8	10.4
	Exenatide 10µg BID	35.1	13.3	13.3	7.9	2.2	13.0
GetGoal-S (Rosenstock 2014) [19]	Lixisenatide 20µg QD	25.3	8.7	8.9	15.3	3.5	9.8
	Placebo	7.0	3.5	6.7	12.3	5.6	4.9
GetGoal-P (Pinget 2013) [20]	Lixisenatide 20µg QD	23.5	6.8	7.1	3.4	2.5	6.5
	Placebo	10.6	3.7	10.6	1.2	1.9	5.0

Study	Treatment Groups	Nausea, %	Vomiting, %	Diarrhea, %	Symptomatic hypoglycemia, %	SAE, %	Discontinuation due to AE, %
Add-on therapy to basal insulin							
GetGoal-L (Riddle 2013) [21]	Lixisenatide 20µg QD	26.2	8.2	7.3	26.5	3.7	7.6
	Placebo	8.4	0.6	5.4	21.0	4.2	4.8
GetGoal-L-Asia (Seino 2013) [22]	Lixisenatide 20µg QD	39.6	18.2	6.5	42.9	6.5	9.1
	Placebo	4.5	1.9	2.5	23.6	5.7	3.2
GetGoal-Duo1 (Riddle 2013) [23]	Lixisenatide 20µg QD	27.4	9.4	6.7	20.2	7.6	8.5
	Placebo	4.9	1.3	3.1	11.7	4.5	3.6
GetGoal-Duo2 (Rosenstock 2016) [24]	Lixisenatide 20µg QD	25.2	8.7	6.7	32.9	3.7	5.0
	Insulin glulisine QD	1.7	1.7	3.3	38.9	3.7	0.7
	Insulin glulisine TID	1.0	2.0	1.4	44.9	4.8	1.0
GetGoal-O (Meneilly 2017) [25]	Lixisenatide 20µg QD	25.0	5.7	10.8	7.4	4.5	8.5
	Placebo	7.5	0.6	7.5	5.7	5.7	5.7

AE , adverse event ; SAE , serious adverse event

(五)建議者提供之資料

- I. 本案為賽諾菲股份有限公司之俐速美注射劑 10 微克/0.2 毫升、20 微克/0.2 毫升 (Lyxumia solution for injection 10 μ g/0.2mL、20 μ g/0.2mL) 等 2 品項申請案，建議者於其藥物納入健保給付建議書自評屬「非突破創新新藥」，建議健保給付之適應症用於「第二型糖尿病。使用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時，此時可給予 Lyxumia 且併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素」。建議之健保給付條件如下：1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。2.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。3.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。
- II. 關於本品之臨床使用定位，依據建議者提供之送審資料，俐速美注射劑 10 微克/0.2 毫升、20 微克/0.2 毫升預期將取代現有 GLP-1 例如 liraglutide (Victoza)、exenatide (Byetta)、dulaglutide (Trulicity) 之市場。在參考品部分，因 lixisenatide 與 exenatide 有直接比較之第三期臨床試驗，故以 exenatide 為參考品。
- III. 在國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料部分，建議者提出 Lyxumia 之第三期樞紐試驗 GetGoal-S，其中台灣人數佔總試驗人數 6.05% (52/859)，故國內種族特異性及安全性資料可參考該試驗之研究結果。
- IV. 關於本案藥品之臨床療效實證資料，建議者有進行 lixisenatide 與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用之臨床文獻回顧。惟建議者並未以系統性文獻回顧的方法學進行文獻搜尋，且未詳述其系統性文獻回顧之執行步驟摘要，針對文獻的搜尋與篩選過程，皆未加以說明。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

針對本案申請藥品 Lyxumia[®] solution for injection 10 μ g/0.2mL、20 μ g/0.2mL (lixisenatide) 此次建議健保給付之適應症「第二型糖尿病。使用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時，此時可給予 Lyxumia 且併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素」，除本案申請藥品之外，目前有 3 種成分藥品 exenatide、liraglutide 和 dulaglutide，與本案藥品同屬 GLP-1 受體促效劑類，於我國具有「第二型糖尿病」的類似許可適應症，且收載於健保。Exenatide 與 dulaglutide 之健保現行給付條件限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。

Liraglutide 之健保現行給付條件可用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物，或已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。綜合上述資料，

綜合考量我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、同藥理作用或是同治療類別藥品，本報告認為，exenatide、liraglutide 和 dulaglutide 與本案申請藥品具有相近治療地位。針對已接受過口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，exenatide 與 dulaglutide 可為與口服降血糖藥物併用時之合理療效參考品，liraglutide 可為與基礎胰島素併用時之合理療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 針對 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的共同藥物審查仍在評估中。

澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月公告二份 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的評估報告。針對合併 lixisenatide，metformin 之雙方療法，以及合併 lixisenatide，metformin，sulfonylurea 之三方療法，委員會基於相對療效與安全性，並未有足夠明確的結果顯示 lixisenatide 不劣於 exenatide，不建議收載 lixisenatide 使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以 exenatide 為比較品之最低成本法（cost-minimisation basis）之比較結果。針對合併 lixisenatide 與胰島素用於治療第二型糖尿病，委員會基於 GLP-1 受體促效劑使用於已接受胰島素治療病人的臨床定位尚未確立，關於本案合適的參考品應不止於 titrated insulin，委員會不建議收載 lixisenatide 使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以 uptitrated insulin 為比較品之最低成本法（cost-minimisation basis）之比較結果。

至 2017 年 6 月 27 日止，查詢英國 NICE，未有 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的相關醫療科技評估報告。僅尋獲一篇於 2013 年 9 月公告關於 lixisenatide 新藥實證資料的證據摘要（evidence summary）。

蘇格蘭 SMC 於 2013 年 9 月公告之評估報告，委員會建議在限定條件下，收載 lixisenatide 作為第二型糖尿病之治療用藥，用於已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療，並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時。Lixisenatide 須用於合適使用 GLP-1 受體促效劑的病人，可作為現有 GLP-1 受體促效劑的替代選擇。

3. 相對療效與安全性

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，針對已接受過

口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，使用 lixisenatide 且併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素的相對療效與安全性評估文獻，共尋獲 11 項第三期隨機分派對照試驗，皆為 GetGoal 系列樞紐試驗。包括 6 項試驗為使用 lixisenatide 併用口服降血糖藥物：GetGoal-M、GetGoal-M-Asia、GetGoal-F1、GetGoal-X、GetGoal-S、GetGoal-P；5 項試驗為 lixisenatide 併用基礎胰島素：GetGoal-L、GetGoal-L-Asia、GetGoal-Duo1、GetGoal-Duo2 和 GetGoal-O。

其中僅 GetGoal-X 與 GetGoal-Duo2 兩項為開放性、活性藥物對照試驗，其他 9 項皆為安慰劑對照之研究設計。

針對已接受過口服降血糖藥物治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，使用 lixisenatide 併用口服降血糖藥物治療 24 週。lixisenatide 在降低糖化血色素 (HbA1c) 的程度、空腹血糖及餐後 2 小時血糖濃度的改變量皆顯著優於安慰劑，對於體重的改變量則未有顯著差異。在活性藥物對照的研究中，GetGoal-X 試驗結果顯示，lixisenatide 相較於 exenatide，在治療 24 週後，降低糖化血色素的效果分別為-0.79%及-0.96%，兩組的平均治療差異為 0.17% (95% CI 0.033 to 0.297)，符合預先設定之不劣性臨界值。

針對已接受過口服降血糖藥物及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，使用 lixisenatide 僅併用基礎胰島素或再加上口服降血糖藥物治療 24 週。lixisenatide 在降低糖化血色素的程度及餐後 2 小時血糖濃度的改變量，相較於安慰劑皆達統計上顯著差異。在活性藥物對照的研究中，GetGoal-Duo2 試驗結果顯示，lixisenatide 相較於 insulin glulisine，在糖化血色素降低的程度相當，而使用 lixisenatide 能減少體重，症狀性低血糖的發生率也較低。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	CADTH 預計於 2017 年 10 月間公告 lixisenatide(以下簡稱本品) 相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	PBAC 於 2014 年 7 月公布兩份本品醫療科技評估報告。
NICE (英國)	NICE 於 2013 年 9 月 24 日公布本品相關「Evidence summary」
其他醫療科技評估 組織	SMC 於 2013 年 8 月 9 日公布本品醫療科技評估報告 (SMC No. 903/13)
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [10]

CADTH 預計於 2017 年 10 月間公告本品相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲) [11, 12]

澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月公告兩份 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的評估報告：(1)雙方療法與 metformin 併用；(2)三方療法與 metformin 及 sulfonylurea 併用，另一份為 lixisenatide 併用基礎胰島素用於治療第二型糖尿病。

- (1) Lixisenatide 用於雙方療法與 metformin 併用，以及三方療法與 metformin 及 sulfonylurea 併用在治療第二型糖尿病[11]

報告表示不建議收載 lixisenatide 合併 metformin 之雙方療法，或合併 lixisenatide、metformin，及 sulfonylurea 之三方療法。委員會認為於相對療效與安全性方面，並未有足夠明確的結果表示 lixisenatide 不劣於 exenatide。因此，委員會亦不接受廠商提交以 exenatide 為比較品之最低成本分析

(cost-minimisation analysis) 之比較結果。廠商提交的最低成本分析中，根據為期 24 週的 GetGoal-X 臨床試驗中受試者的劑量調整，並扣除中途停藥者，計算本品與 exenatide 的相同療效劑量 (equi-effective dosing)。廠商表示本品與 exenatide 用於雙方治療及三方治療相同療效劑量是相近的。但基於本品不劣於 exenatide 的結果尚未被明確證實，報告中表示並不接受廠商提交的最低成本分析結果。

- (2) Lixisenatide 併用基礎胰島素用於治療第二型糖尿病[12]

報告結果表示不建議收載本品合併胰島素使用。原因為 GPL-1 RA 用於需要胰島素治療之第二型糖尿病病患的臨床地位尚未明確，且適當的對照組不僅為廠商認為的胰島素而已。因此廠商提交的比較本品與胰島素的最低成本分析並不被接受。除此之外，對照品中的胰島素劑量難以在臨床上執行。相關經濟評估內容詳述如下。

廠商提交一份最低成本分析。在分析中廠商根據文獻數據去計算本品與短效/效速胰島素 (包括短效/效速胰島素與基礎胰島素合併使用，或短效/效速胰島素與預混型胰島素合併使用) 的相同療效劑量 (equi-effective dosing)。經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 認為計算相同療效劑量並不合理且無法應用於臨床上。然而，廠商表示提交的假設為本品合併基礎胰島素每日治療藥費與對照品 (包括短效/效速胰島素與基礎胰島素合併使用，或短效/效速胰島素與預混型胰島素合併使用) 的加權計算每日成本是相同的。因此廠商表示仍保有相同療效價格計算審查權利並建議納入給付。但 PBAC 亦認同因胰島素於臨床實際上使用為相當複雜，因此難以計算與本品的相同療效劑量，進而影響藥品使用量及成本計算。另外，PBAC 認為並非僅有「短效/效速胰島素合併基礎胰島素」或「短效/效速胰島素合併預混型胰島素」等對照品，PBAC 表示根據 2013 年藥物使用次委員會 (Drug Utilisation Sub Committee, DUSC) 分析結果顯示，16% 的 exenatide 使用者曾同時合併胰島素治療。廠商則回應因 PBS 並無給付 exenatide 用於合併胰島素使用，且鮮少當作胰島素的輔助治療 (add-on therapy)。但 PBAC 認為對照品並非一定要是 PBS 有給付之藥品，應為臨床上最可能被取代者較為恰當。

3. NICE (英國) [13]

至 2017 年 6 月 27 日止，於 NICE 查無 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的相關醫療科技評估報告。僅查獲 NICE 於 2013 年 9 月 24 日公布一篇本品的證據摘要 (Evidence summary) [13]。內容主要探討本品的相關療效及安全性等臨床研究證據，而報告中無本品相關經濟評估，故不在此贅述。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

SMC 於 2013 年 8 月 9 日公布本品醫療科技評估報告 (SMC No. 903/13) [14]，報告內容表示建議收載本品，因本品可在不增加成本支出的條件下提供病患另一種治療選擇。SMC 同意本品可用於第二型糖尿病病患接受口服降血糖藥物 (oral antidiabetes drugs, 簡稱 OAD) 或基礎胰島素，同時合併飲食及運動仍無法有效控制血糖。相關經濟評估內容詳述如下。

廠商提交一份比較本品與現有的 GLP-1 受體促效劑 (合併 OAD 或基礎胰島素) 的最低成本分析 (cost-minimisation analysis)。合併 OAD 的對照組包括每日兩次 exenatide 及 liraglutide 1.2 mg；合併基礎胰島素的對照組則為每日兩次 exenatide。研究期間為一年。在情境分析中包括以下兩種治療路徑，路徑 A 為病患接受本品為第一線 GLP-1 受體促效劑治療，如治療未達糖化血色素控制標準則改為使用 liraglutide；路徑 B 為病患皆全接受 liraglutide。在情境分析中的分析期間為三年。廠商表示臨床證據支持本品可和 exenatide 及 liraglutide 進行最低成本分析之原因如下。根據一篇本品與 exenatide 的多中心隨機分派試驗，研究結果顯示用於曾接受 metformin 單一治療卻控制不佳的病患，本品合併 OAD 於降低糖化血色素的效益不劣於每週兩次 exenatide 合併 OAD。另外，於間接比較分析中也呈現本品合併基礎胰島素之療效不劣於每週兩次 exenatide 合併基礎胰島素。然而，在間接比較中的研究結果亦顯示，本品合併 OAD 比較於 liraglutide 合併 OAD 的療效並無顯著差異。分析結果顯示，本品、exenatide 及 liraglutide 之每年每人總成本分別為 705 英鎊、830 英鎊及 955 英鎊，本品之成本相較於 exenatide 與 liraglutide 分別減少 21.4% 及 35.3%。在情境分析中，路徑 A 的每人成本為 2,514 英鎊，而路徑 B 為 2,865 英鎊，因此，廠商表示本品作為 GLP-1 受體促效劑第一線治療約可節省 350 英鎊。

根據廠商提交的經濟評估，SMC 提出以下疑點及評論。報告中認為以間接比較作為臨床分析的依據會導致分析中有部分限制，雖文獻表示本品於降低糖化血色素的效益不劣於 exenatide，但 lixisenatide 於降低體重的療效顯著優於 exenatide。過去糖尿病相關經濟評估文獻已表示，體重改變會影響經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY) 或成本計算，但在廠商提交的

分析中並無考慮體重對於結果的影響。另外，在情境分析中，SMC 臨床專家表示分析使用的治療順序可能不符合臨床上使用。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed、Cochrane 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：patients with type 2 diabetes mellitus 排除條件：無
Intervention	Lixisenatide
Comparator	健保現有已收載之抗糖尿病藥物（existing anti-diabetes regimens）
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 PubMed、Cochrane 等文獻資料庫，於 2017 年 6 月 22 日，以 Lixisenatide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 等資料庫進行搜尋並經標題及摘要閱讀後，查詢到 5 篇相關經濟評估文獻。根據不同對照組可區分為以下三種比較方式，相關內容摘要如下。

A. lixisenatide vs. liraglutide[26-28]

查詢到三篇個別以英國、義大利及西班牙為情境，比較 liraglutide（每日 1.8 mg）或 lixisenatide（每日 20 mcg）合併 metformin（每日 1500 mg）用於治

療 metformin 單一治療失敗之第二型糖尿病病患之成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) [26-28]。三篇的研究方法大致相同，評估觀點為健康照護付費者，評估期間為終生，評估模型使用過去以發表的 IMS CORE Diabetes Model。臨床數據主要參考 LIRA-LIXI 臨床試驗。因 LIRA-LIXI 臨床試驗的研究時間僅為 26 週，一年後的糖化血色素數值變化則參考 UKPDS 68 (united kingdom prospective diabetes study)。成本方面則根據 2015 年幣值，計算項目包括藥費、處置費及相關併發症醫療費用。另外，支付價格或健康效用值會視各國情境而有所不同。

分析結果皆顯示，liraglutide 相較於 lixisenatide 有較好的療效，主要原因為服用 liraglutide 相較於 lixisenatide 的糖尿病相關併發症的發生率較低；於成本方面，服用 liraglutide 的每位病患成本較多，主要原因為 liraglutide 的藥費較高。依英國、義大利及西班牙為情境計算出的 ICER 分別為 8,901 英鎊/QALY、2,001 歐元/QALY 及 4,113 歐元/QALY。最後，三篇作者皆認為 liraglutide 相較於 lixisenatide 用於治療 metformin 單一治療失敗之第二型糖尿病病患較符合成本效益。值得注意的是此三篇文獻皆有接受 Novo Nordisk 藥廠贊助，文獻內容須謹慎解讀。

B. lixisenatide vs. liraglutide vs. exenatide[29]

Barnaby Hunt 等人於 2017 年發表一篇文獻比較 liraglutide 1.2 mg、exenatide 10 mcg 每日兩次及 lixisenatide 20 mcg 用於英國第二型糖尿病的成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) [29]。研究方法摘要如下。評估觀點為 NHS，評估模型使用已發表 IMS CORE Diabetes Model。研究期間為終生。分析世代特徵參考比較 liraglutide 及 exenatide 的 LEAD-6 臨床試驗，其臨床試驗中受試者的平均年齡 56.7 歲、平均糖化血色素為 8.2%，及平均罹病時間為 8.2 年，並排除曾先使用過 GLP-1 受體促效劑及胰島素之病患。作者認為 LEAD-6 臨床試驗的受試者特徵相似於目前英國於臨床上接受 GLP-1 受體促效劑的病患。於各 GLP-1 受體促效劑的療效比較則參考間接比較之結果，其間接比較包含 13 篇隨機分派試驗，評估各 GLP-1 受體促效劑用於未曾接受胰島素治療病患上的療效及安全性差異。成本計算方面則依 2015 年幣值。健康相關生活品質效用值則參考過去英國曾發表文獻。

研究結果顯示於療效方面，liraglutide、exenatide 及 lixisenatide 的 QALYs 分別為 9.19、9.17 及 9.12；直接成本分別為 36,394 英鎊、36,547 英鎊及 36,496 英鎊。liraglutide 為三種 GLP-1 受體促效劑中最符合成本效益，主要原因為服用 liraglutide 病患的糖尿病相關併發症發生率最低，進而導致處置併發症的成本減少。然而，值得注意的此篇文獻亦接受 Novo Nordisk 藥廠贊助，文獻內容還須謹慎解讀。

C. lixisenatide vs. insulin[30]

Pernilla Huetson 等人於 2015 年發表一篇文獻比較「lixisenatide 合併基礎胰島素」與「餐前胰島素 (bolus insulin) 合併基礎胰島素」用於挪威的第二型糖尿病病患的成本效果分析[30]。評估模型使用已發表 IMS CORE Diabetes Model。評估期間為終生，且評估觀點為社會觀點。lixisenatide 與胰島素的療效比較則參考間接比果。成本方面則依 2013 年幣值計算。健康相關效用值參考過去已發表文獻。

研究結果顯示，「lixisenatide 合併基礎胰島素」相較於「餐前胰島素合併基礎胰島素」可增加 0.066 個 QALY，且減少 7,469 克朗。另外，分析使用的參數中，包括折現率、體重對於效用值的影響，以及糖化血色素的改變範圍對於分析結果的變動較為敏感。最後，作者認為「lixisenatide 合併基礎胰島素」相較於「餐前胰島素合併基礎胰島素」用於挪威的第二型糖尿病病患，不但有更好的療效且成本較低，因此，「lixisenatide 合併基礎胰島素」較具有成本效益之優勢。此篇文獻接受 Sanofi 藥廠贊助，文獻內容須謹慎解讀。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部統計處公告民國 104 年醫療統計年報[31]，於民國 104 年間，糖尿病門診人數總計約 186 萬人，而住院人數約 30 萬人。於醫療費用部分，糖尿病門診醫療費用總共約 180 億點，而住院醫療費用約 15 億點。

在降血糖藥物耗用量上，根據 Huang 等人[32]於 2016 年發表文獻中利用健保資料庫分析，結果顯示於 2013 年期間，metformin 使用人數為最多，而 GLP-1 受體促效劑最少。另外，於 2008 年至 2013 年間各種類降血糖藥品的藥費佔整體降血糖藥藥費之比例，各類降血糖藥物藥費比例皆呈現逐年成長，僅有 sulfonylurea 類及 thiazolidinedione 類呈現逐年減少趨勢，又以 sulfonylurea 類減少的幅度最為明顯，而 DPP-4 抑制劑總藥費的成長趨勢最快速，並於 2014 年成為總藥費最高之品項。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼[7]為 A10BJ03，屬「A10BJ：Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues」類，進一步查詢同屬此類且目前已納入健保給付的藥品共有 3 種，包括 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 等[8, 9]。此 3 種品項的健保給付規定與本品相似，但其中僅有 liraglutide 得給付與胰島素併用，而 exenatide 與 dulaglutide 不得給付與胰島素併用（相關健保給付規範詳見附錄）。另外，exenatide 與本品有直接比較（head-to-head comparison）之隨機分派臨床試驗[18]。基於以上考量，本報告認為 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 皆為可能的核價參考品選擇。

(二)財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品若納入健保給付後，預期可能取代 exenatide (Byetta®)、liraglutide (Victoza®) 及 dulaglutide (Trulicity®)，預估未來五年（2018 年-2022 年）本品使用人數約為第一年 600 人至第五年 2,400 人之間，再依據建議者提出的建議價格計算，本品年度藥費約為第一年 2,100 萬元至第五年 8,200 萬元之間。本品取代 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 等藥費後，推估本品財務影響約為第一年可替健保節省 730 萬元至第五年節省 3,300 萬元之間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品可取代目前健保給已給付的三種 GLP-1 受體促效劑，包括 exenatide (Byetta®)、liraglutide (Victoza®) 及 dulaglutide (Trulicity®)。
2. 目標族群：建議者根據 2012 年至 2016 年 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 之給付總費用，並依據藥品給付價格推算每年藥品使用量，再利用病患每日劑量估算出各年 GLP-1 受體促效劑使用人數，據以推估未來五年（2018 年至 2022 年）GLP-1 受體促效劑使用人數約為第一年 6,100 人至第五年 8,000 人之間。
3. 本品使用人數：根據建議者假設本品市佔率，推估本品使用人數約為第一年 600 人至第五年 2,400 人之間。
4. 本品年度藥費：建議者依仿單建議起始劑量為每日 10 mcg，兩週後可調整至維持劑量每日 20 mcg，推估每人每年約需 26 支本品，再根據建議給付價格計算本品年度藥費約為第一年 2,100 萬元至第五年 8,200 萬元之間。
5. 取代品年度藥費：建議者分別假設 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 未來五年的使用比例及被本品取代的比例，再根據下述被取代品每人每年量用及

其健保價格計算，被取代品年度藥費約為第一年 2,800 萬元至第五年 1 億 1,500 萬元之間。

- (1) Liraglutide (18 mg/支): 建議者根據查驗中心於 2015 年 11 月完成 dulaglutide (Trulicity®) 醫療科技評估報告，內容中假設 liraglutide 每人每日劑量約為 1.35 mg 計算，可得每人每年需 27 支 liraglutide。
 - (2) Dulaglutide (1.5 mg/支或 0.75 mg/支)：依仿單建議起始劑量 0.75 mg，維持劑量最高可達 1.5 mg/週，故以每人每週約使用 1 支計算，可得每人每年需 52 支 dulaglutide。
 - (3) Exenatide (0.3 mg/支或 0.6 mg/支)：依仿單建議起始劑量為 5 mcg/一天兩次及最高維持劑量 10 mcg/一天兩次計算，故以每人每月約使用 1 支，可得每人每年需 12 支 exenatide。
6. 財務影響：假設本品納入健保給付後，財務影響則約為第一年可替健保節省 700 萬元至第五年節省 3,300 萬元之間。

本報告針對建議者提供的財務影響分析的評論如下：

1. 本報告認為建議者提交的財務影響分析內容大致清楚且合理，但於本品使用人數及被取代品年度藥費估算上有較多不確定性。
2. 臨床地位：應屬合理，理由如下：
 - (1) Exenatide：根據本品與 exenatide 的直接對照之隨機分派臨床試驗 (GetGoal X) [18]，研究結果顯示本品於降低糖化血色素的效果不劣於 exenatide，且顯著減少有症狀低血糖及腸胃相關事件發生。另外，本品 (每天施打一次) 相較於 exenatide (每天施打兩次) 於使用上較為方便，因此本品取代 exenatide 是可預期的。
 - (2) Liraglutide：建議者所提出的本品建議給付條件與 liraglutide 健保給付條件相同，故可預期本品會取代部分 liraglutide 之市場。
 - (3) Dulaglutide：雖然本品相較於 dulaglutide 每週僅施打一次，在使用上較不便利，但本品建議給付可與胰島素併用，預期可取代部分原先使用本品又同時須接受胰島素治療之病患的市場。
3. 本品使用人數及本品年度藥費：建議者根據 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 健保給付金額推估各品項之使用數量，但與健保署公告藥品使用量有所出入，故本報告直接使用健保署網路上公告的各年度藥品使用量分析 [33]，估算 2013 年至 2016 年間 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 使用人數

(如表一),據以推估未來五年 GLP-1 受體促效劑使用人數約為第一年 7,000 人至第五年 9,000 人之間。再依建議者預估本品市佔率,重新估算的本品使用人數約為第一年 700 人至第五年 2,700 人之間,及本品年度藥費約為第一年 2,400 萬元至第五年 9,100 萬元之間。

4. 被取代品年度藥費：

- (1) 建議者於被取代品年度藥費計算中使用許多自行推估的假設參數,可能導致分析結果有較高不確定性。
 - (2) 根據表一,exenatide 及 liraglutide 使用人數比例,從 2015 年起皆呈現下降趨勢,推測應為 dulaglutide 於 2016 年開始納入健保給付,取代 exenatide 及 liraglutide 部分市場。由此可預測若本品未來亦納入健保給付,exenatide 及 liraglutide 的使用比例也可能會逐漸下降。
 - (3) 本報告利用表一中 2015 年-2016 年 liraglutide 及 exenatide 的使用人數比例趨勢,推估未來五年(2018 年-2022 年)使用人數比例;然而,扣除 liraglutide 及 exenatide 的使用人數比例,其餘的即為 dulaglutide 的使用人數比例(如表二)。再以推估的逐年使用人數比例加權計算未來五年的被取代品年度藥費。被取代品之未來五年的年度藥費約為第一年 3,400 萬元至第五年 1 億 3,200 萬元之間。
5. 財務影響：根據以上重新估算數據所得,本品若納入健保給付的未來五年財務影響約為第一年節省 1,000 萬元至第五年節省 4,100 萬元之間。另外,若將針頭成本(支付點數 3.2 點,1 點以 1 元計算)納入其他醫療費用計算,財務影響則為第一年替健保節省 980 萬元至第五年節省 4,000 萬元之間。
6. 敏感度分析：本報告另針對本品市佔率進行敏感度分析,分析建議者假設市佔率加減 20%對於本品財務影響的改變。敏感度分析結果顯示,若將市佔率增加 20%並加上針頭成本,本品未來五年財務影響約為第一年節省 1,200 萬元至第五年節省 4,800 萬元之間;若將市佔率減少 20%並加上針頭成本,本品未來五年財務影響約為第一年節省 790 萬元至第五年節省 3,200 萬元之間。

綜述以上,建議者推估本品未來五年的使用人數約為第一年 600 人至第五年 2,400 人之間,本品年度藥費約為第一年 2,100 萬元至第五年 8,200 萬元之間。若本品納入健保給付可能取代 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 等藥費,財務影響約為第一年可替健保節省 700 萬元至第五年節省 3,300 萬元之間。本報告認為建議者於本品使用人數及被取代品年度藥費估算上有較多不確定性。本報告利用健保署公告 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 各年度藥品使用量分析,據以推估本品使用人數及被取代品使用趨勢。重新估算本品未來五年使用人數約為第一

年 700 人至第五年 2,700 人，本品年度藥費約為第一年 2,400 萬元至第五年 9,100 萬元之間，被取代品之未來五年的年度藥費約為第一年 3,400 萬元至 1 億 3,200 萬元之間，本品若納入健保給付，未來五年財務影響約為第一年節省 1,000 萬元至第五年節省 4,100 萬元之間。另外，若同時考量針頭成本，財務影響則為第一年節省 980 萬元至第五年節省 4,000 萬元之間。然而，須考量 GLP-1 受體促效劑的市場尚在成長初期，且存有許多導致市場不穩定性之因素，包括 dulaglutide 於 2016 年甫納入給付，及同年 liraglutide 亦擴增給付條件，都可能造成財務影響估計有較高的不確定性。

表一、2013-2016 年間 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 使用人數

	2013	2014	2015	2016
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
exenatide	488 (37.12%)	348 (14.06%)	243 (6.18%)	119 (1.93%)
liraglutide	827 (62.88%)	2125 (85.94%)	3693 (93.82%)	5469 (88.68%)
dulaglutide	-	-	-	579 (9.38%)

表二、2018-2022 年間 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 使用人數比例

	2018	2019	2020	2021	2022
exenatide	0.19%	0.06%	0.02%	0.006%	0.002%
liraglutide	78.40%	73.26%	68.12%	62.98%	57.84%
dulaglutide	21.41%	26.68%	31.86%	37.01%	42.16%

七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估報告：

- (1) PBAC 於 2014 年 7 月公布兩份本品醫療科技評估報告。第一份報告不建議收載 lixisenatide 合併 metformin 之雙方療法，或合併 lixisenatide、metformin，及 sulfonylurea 之三方療法。委員會認為於相對療效與安全性方面，並未有足夠明確的結果表示 lixisenatide 不劣於 exenatide。因此，委員會亦不接受廠商提交以 exenatide 為比較品之最低成本分析之比較結果。第二份報告內

容表示不建議收載本品合併胰島素使用。原因為 GLP-1 受體促效劑用於需要胰島素治療之第二型糖尿病病患的臨床地位尚未明確，且廠商提交的經濟評估尚有諸多疑慮。

- (2) SMC 於 2013 年 8 月 9 日公布本品醫療科技評估報告，報告內容建議收載本品用於已接受口服降血糖藥物或基礎胰島素，同時合併飲食及運動仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病患。報告中認為本品可在不增加額外成本的情況下可提供病患另一種治療選擇。
2. 目前健保已給付 GLP-1 受體促效劑的品項包括 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide，其健保給付規定與本品相似，但其中僅有 liraglutide 可給付與胰島素併用。另外，exenatide 與本品有直接比較之隨機分派臨床試驗。基於以上考量，本報告認為 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 皆為可能的核價參考品選擇。
3. 建議者推估本品未來五年的使用人數約為第一年 600 人至第五年 2,400 人之間，根據本品建議價格計算，本品年度藥費約為第一年 2,100 萬元至第五年 8,200 萬元之間。若本品納入健保給付可能取代 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 部分市場，造成的財務影響約為第一年可替健保節省 700 萬元至第五年節省 3,300 萬元之間。
4. 本報告認為建議者提交的財務影響分析內容大致清楚且合理，但於本品使用人數及被取代品年度藥費估算上有較多不確定性。本報告利用健保署公告 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 各年度藥品使用量分析，重新推估本品使用人數及被取代品使用趨勢。本報告估算本品未來五年使用人數約為第一年 700 人至第五年 2,700 人，本品年度藥費約為第一年 2,400 萬元至第五年 9,100 萬元之間，被取代品之未來五年的年度藥費約為第一年 3,400 萬元至 1 億 3,200 萬元之間，本品若納入給付的未來五年財務影響約為第一年節省 1,000 萬元至第五年節省 4,100 萬元之間。若同時考量針頭成本，財務影響則為第一年節省 980 萬元至第五年節省 4,000 萬元之間。然而，須考量 GLP-1 受體促效劑市場尚在成長初期，且存有許多導致市場不穩定性之因素，包括 duraglutide 於 2016 年甫納入給付，同年 liraglutide 亦擴增給付條件，都可能造成財務影響估計有較高的不確定性。

參考資料

1. 社團法人中華民國糖尿病學會. 2015 糖尿病臨床照護指引. Published 2015 年 3 月. Accessed June 19, 2017..
2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(Supplement 1): S11-S24.
3. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017; 40(Supplement 1): S48-S56.
4. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017; 40(Supplement 1): S64-S74.
5. 俐速美注射劑 LYXUMIA solution for injection 仿單. 賽諾菲股份有限公司 Accessed June 19, 2017.
6. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed June 19, 2017.
7. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed June 19, 2017.
8. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed June 19, 2017.
9. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed June 19, 2017.
10. lixisenatide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/lixisenatide>. Accessed June 27, 2017.
11. Lixisenatide, 10 microgram/0.2 mL injection, 14 unit doses (&) 20 microgram/0.2 mL injection, 14 unit doses, Lyxumia® treatment initiation pack; Lixisenatide, 20 microgram/0.2 mL injection, 2 x 14 unit doses, (for dual and triple therapy) Lyxumia®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lixisenatide-dual-triple-therapy-psd-07-2014.pdf>. Accessed June 27, 2017.
12. Lixisenatide, 10 micrograms/0.2 ml injection, 14 unit doses (&) 20 micrograms/0.2 ml injection, 14 unit doses, Lyxumia® Treatment Initiation Pack, 20 micrograms/0.2 ml injection, 2 x 14 unit doses, (with insulin) Lyxumia®, Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lixisenatide-with-insulin-psd-07-2014.pdf>. Accessed June 27, 2017.

13. Type 2 diabetes: lixisenatide National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm26>. Accessed June 27, 2017.
14. lixisenatide (Lyxumia). Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/903_13_lixisenatide_Lyxumia/lixisenatide_Lyxumia. Accessed June 27, 2017.
15. Ahren B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2543-2550.
16. Yu Pan C, Han P, Liu X, et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes/metabolism research and reviews* 2014; 30(8): 726-735.
17. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014; 31(2): 176-184.
18. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013; 36(10): 2945-2951.
19. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *Journal of diabetes and its complications* 2014; 28(3): 386-392.
20. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes, obesity & metabolism* 2013; 15(11): 1000-1007.
21. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2489-2496.
22. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin

- with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes, obesity & metabolism* 2012; 14(10): 910-917.
23. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2497-2503.
 24. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(8): 1318-1328.
 25. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(4): 485-493.
 26. Hunt, B., G. Vega-Hernandez, W. J. Valentine, et al. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of liraglutide vs lixisenatide for treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK setting. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2017. 19(6): p. 842-849.
 27. Mezquita-Raya, P., A. Ramirez de Arellano, N. Kragh, et al. Liraglutide Versus Lixisenatide: Long-Term Cost-Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. *Diabetes Therapy*, 2017. 8(2): p. 401-415.
 28. Hunt, B., N. Kragh, C. C. McConnachie, et al. Long-Term Cost-Effectiveness of Two GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Italian Setting: Liraglutide Versus Lixisenatide. *Clinical Therapeutics*, 2017.
 29. Chuang, L. H., B. G. Verheggen, M. Charokopou, et al. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. *Journal of Medical Economics*, 2016. 19(12): p. 1127-1134.
 30. Huetson, P., J. L. Palmer, A. Levorsen, et al. Cost-effectiveness of once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide compared to bolus insulin both in combination with basal insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes in Norway. *Journal of Medical Economics*, 2015. 18(8): p. 573-85.
 31. 衛生福利部統計處. 104 年度全民健康保險醫療統計年報. <http://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1919-113.html>. Accessed June 27, 2017.
 32. Ou, H. T., K. C. Chang, Y. M. Liu, et al. Recent trends in the use of

- antidiabetic medications from 2008 to 2013: A nation-wide population-based study from Taiwan. *Journal of Diabetes*, 2017. 9(3): p. 256-266.
33. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品使用量分析. http://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979. Accessed June 23, 2017.

附錄

附錄一 Exenatide、dulaglutide 與 liraglutide 之藥品給付規定內容

5.1.3.GLP-1 受體促效劑(105/8/1)

5.1.3.1 Exenatide(如 Byetta)、dulaglutide(如 Trulicity) (100/5/1、105/5/1)

- 1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
- 2.本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑等藥物併用。

5.1.3.2 Liraglutide(如 Victoza) (101/10/1、105/8/1)

- 1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
- 2.當患者已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。
- 3.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017/06/30	1	"lixisenatide"[NM] OR "lixisenatide"[tiab]	254
		2	"Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetes"[tiab]	433,445
		3	#1 AND #2	241
		4	#3 Filters: Clinical Trial, Phase III	8
		5	#3 Filters: Randomized Controlled Trial	24
		6	#3 Filters: Meta-Analysis	14
		7	#3 Filters: Systematic Reviews	42
Cochrane Library	2017/06/30		"lixisenatide":ti,ab,kw and Diabetes:ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	5

附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017/06/22	1	“Type 2 Diabetes Mellitus”	5
		2	“Lixisenatide”	
		3	“Cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR economic evaluation”	
		4	#1 AND #2 AND #3	
Cochrane Library	2017/06/22	1	“Lixisenatide” AND “Type 2 Diabetes Mellitus” Limited to “economic evaluation”	0

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：Lyxumia solution for injection, 10mcg/0.2ml、20mcg/0.2ml

學名：lixisenatide

事由：醫藥品查驗中心於 2017 年 6 月 3 日接受健保署委託，針對賽諾菲股份有限公司提出[建議將療效第二型糖尿病之新成分新藥 Lyxumia solution for injection, 10mcg/0.2ml、20mcg/0.2ml] 進行醫療科技評估，並於 2017 年 7 月完成醫療科技評估報告一份，該案業已於 2017 年 8 月份完成藥品專家諮詢會議。此次，中央健康保險署於 2017 年 10 月 2 日來函，委託醫藥品查驗中心協助針對建議者提供之相關資料，再次提供新增之實證資料，輔以更新之經濟評估結果，俾供委員參考。

完成時間：民國 107 年 3 月 25 日

評估結論

1. 綜合考量我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、同藥理作用或是同治療類別藥品，本報告認為，exenatide、liraglutide 和 dulaglutide 與本案申請藥品具有相近治療地位。針對已接受過口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，exenatide 與 dulaglutide 可為與口服降血糖藥物併用時之合理療效參考品，liraglutide 可為與基礎胰島素併用時之合理療效參考品。
2. 主要醫療科技評估組織之給付建議
 - (1) 澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月公告二份 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的評估報告。針對合併 lixisenatide, metformin 之雙方療法，以及合併 lixisenatide, metformin, sulfonylurea 之三方療法，委員會基於相對療效與安全性，並未有足夠明確的結果顯示 lixisenatide 不劣於 exenatide，不建議收載 lixisenatide 使用於上述情況。
 - (2) 至 2017 年 11 月 2 日止，查詢英國 NICE，未有 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的相關醫療科技評估報告。僅尋獲一篇於 2013 年 9 月公告關於 lixisenatide 新藥實證資料的證據摘要 (evidence summary)。
 - (3) 蘇格蘭 SMC 於 2013 年 9 月公告之評估報告，委員會建議在限定條件下，收載 lixisenatide 作為第二型糖尿病之治療用藥，用於已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療，並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時。Lixisenatide 須用於合適使用 GLP-1 受體促效劑的病人，可作為現有 GLP-1 受體促效劑的替代選擇。
3. 本報告搜尋 Cochrane/Pubmed/Embase 電子資料庫平台，更新 2017 年 6 月 30 迄今之相關文獻，且並不侷限於第三期臨床試驗，經逐筆標題與內文閱讀篩選。在直接比較的試驗中，本報告納入 4 篇隨機分派對照試驗中，有 3 篇為 lixisenatide 與 liraglutide 直接比較之開放性、活性對照試驗¹；1 篇為雙盲性、安慰劑對照試

¹ NCT01175473 及 NCT01973231 試驗隨機分派病人至接受 lixisenatide 20 µg 或 liraglutide 1.8mg；NCT01596504 試驗隨機分派至接受 lixisenatide 20 µg、liraglutide 1.8 mg 或 liraglutide 1.2 mg

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

驗²。重點摘要本申請藥品與 liraglutide 直接比較研究 (後述 3 個研究皆為由廠商贊助)：

- (1) 在第二期臨床試驗 NCT01175473，總共納入 148 位受試者 (分別為 lixisenatide 組共 77 位、liraglutide 組共 71 位)；在治療 28 天後，主要療效指標顯示，lixisenatide 組相較於 liraglutide 組顯著性的降低餐後血糖值(餐後 4 小時血糖曲線下面積兩組治療差異為 $-8.57 [95\% \text{ CI } -10.01 \text{ 至 } -7.13] \text{ h} \cdot \text{mmol/L}$ ，lixisenatide 組優於 liraglutide 組，統計上達到顯著差異。
- (2) 在第四期臨床試驗 NCT01973231，總共納入 404 位受試者 (分別為 lixisenatide 組共 202 位、liraglutide 組共 202 位)；在治療 26 週後，主要療效指標 HbA1c 顯示，liraglutide 組改變量顯著優於 lixisenatide 組，統計上達到顯著差異。
- (3) 在第二期臨床試驗 NCT01596504，總共納入 142 位受試者 (分別為 lixisenatide 組共 48 位、liraglutide 組 1.2 mg 共 47 位、liraglutide 組 1.8 mg 共 47 位)；在治療 8 週後，主要療效指標顯示³，在接受 lixisenatide 組不論和 liraglutide 組 1.2 mg 或 liraglutide 組 1.8 mg 相比較皆達到統計上顯著差異。

4. 財務影響

建議者此次提出的財務影響與前次相比，僅調整本品建議支付價格，但在估算上有部分疑慮。本報告利用 2013 年-2016 年健保署公告藥品數量統計中 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 申報使用數量，求得 GLP-1 受體促效劑使用人數，再利用迴歸方程式推估未來五年 (2018~2022) GLP-1 受體促效劑使用人數，作為估算基礎。

推估本品使用人數約為第一年 950 人至第五年 3,900 人之間，本品年度藥費約為第一年 3,000 萬元至第五年 1 億 2,200 萬元之間。在取代 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 的情形下，扣除可取代的藥品費用及針頭成本，財務影響約為第一年則約可節省 1,470 萬元至第五年節省 6,100 萬元之間。

和前次報告相同，因 GLP-1 受體促效劑的市場還在成長初期，且存有許多影響市場因素，如 duraglutide 於 2016 年甫納入給付，同年 liraglutide 亦擴增給付條件，都可能造成財務影響估計有較高的不確定性。

² 試驗名稱 NCT01632163 (GetGoal-L-C)

³ 主要療效指標：餐後 4 小時血糖曲線下面積變化 (The primary end point was change from baseline to week 8 in incremental area under the postprandial plasma glucose curve for 4 h after a standardized solid breakfast.)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於2017年6月3日接受健保署委託，針對「治療第二型糖尿病之新成分新藥 Lyxumia solution for injection, 10mcg/0.2ml、20mcg/0.2ml」進行醫藥科技評估，並於2017年7月20日完成醫療科技評估報告一份；該案業已於2017年8月份於藥品專家諮詢會議討論。此次，中央健康保險署於2017年10月2日來函，委託查驗中心協助針對建議者提供之相關資料，再次提供新增之實證資料，輔以更新之經濟評估結果，俾供委員參考。

在2017年6月完成之醫療科技評估報告中，有關相對療效與安全性方面的資料簡述如下：

在活性藥品對照的研究中，lixisenatide 相較於 exenatide，在治療24週後，降低糖化血色素的效果分別為-0.79%及-0.96%，兩組的平均治療差異為0.17%（95% CI 0.033 to 0.297），符合預先設定之不劣性臨界值。另一研究顯示lixisenatide 相較於 insulin glulisine，在糖化血色素降低的程度相當，而使用lixisenatide 能減少受試者的體重，症狀性低血糖的發生率也較低。

二、療效評估

本報告主要更新2017年6月30日迄今更新之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，以了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)	截至2017年11月2日，未有相關評估報告公告。
PBAC (澳洲)	PBAC 於2014年7月公告二份lixisenatide用於治療第二型糖尿病的評估報告。 2017年6月30日迄今未有更新之評估報告。
NICE (英國)	NICE 於2013年9月公告一份證據摘要，無相關醫療科技評估報告。 2017年6月30日迄今未更新之評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於2013年9月公告之評估報告。 2017年6月30日迄今未有更新之評估報告。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2017年10月3日收到建議者提供之資料1篇。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

截至2017年11月2日，仍未有相關公開之評估報告[1]。

(二)PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於2014年7月公告二份 lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的評估報告。一份為廠商提出以事前申請的方式，收載lixisenatide用於下列情況：(1) 雙方療法與metformin併用；(2) 三方療法與metformin及sulfonylurea併用[2]。另一份為lixisenatide併用基礎胰島素用於治療第二型糖尿病[3]。

1. 針對合併lixisenatide，metformin之雙方療法，以及合併lixisenatide，metformin，sulfonylurea之三方療法，委員會基於相對療效與安全性，並未有足夠明確的結果顯示lixisenatide不劣於exenatide，不建議收載lixisenatide使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以exenatide為比較品之最低成本法 (cost-minimisation basis) 之比較結果。廠商提出以exenatide作為主要比較品，當lixisenatide與metformin併用時之雙方療法，或與metformin及sulfonylurea併用時之三方療法，其臨床治療地位可替代exenatide。
在實證資料部分，對於與metformin併用時之雙方療法，GetGoal-X試驗結果顯示，HbA1c自基期至24週的改變量，exenatide傾向有較佳的結果，lixisenatide與exenatide間相差0.17%，95%信賴區間為0.033%至0.297%。雖然信賴區間上限0.297%並未超過最小臨床重要差異 (minimal clinically important difference, MCID)臨界值0.4%，但其下限0.033%並未跨過0。因此委員會認為，lixisenatide在降低HbA1c有高度可能性較exenatide稍差一些，委員會不接受lixisenatide用於雙方療法時不劣於exenatide之結果。
2. 對於與 metformin及sulfonylurea 併用時之三方療法，委員會認為廠商進行的間接比較分析結果未能提供lixisenatide不劣於exenatide的確切證據。委員會注意到，在臨床處置中，接受exenatide的病人中，相較於使用每日兩次5μg，有

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

較多病人使用每日兩次10 µg的劑量。Lixisenatide 相較於每日兩次exenatide 10 µg 的間接比較結果顯示，HbA1c自基期至24週的改變量，exenatide傾向有較佳的結果，95%信賴區間下限未跨過0，且其上限0.62%超過MCID 臨界值。Lixisenatide 在降低HbA1c 有高度可能性較exenatide差，因此委員會不接受lixisenatide 用於三方療法時不劣於exenatide之療效宣稱。

3. Lixisenatide 併用基礎胰島素用於治療第二型糖尿病[3]

針對合併lixisenatide 與胰島素用於治療第二型糖尿病，委員會基於GLP-1受體促效劑使用於已接受胰島素治療病人的臨床定位尚未確立，關於本案合適的參考品應不止於titrated insulin，委員會不建議收載lixisenatide 使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以uptitrated insulin 為比較品之最低成本法（cost-minimisation basis）之比較結果。廠商提出以速效/短效胰島素以及預混型胰島素作為比較品，委員會同意但也認為上述可能並非唯一的相關比較品，其他可能的比較品包括pioglitazone、exenatide等。

在相對療效的實證資料部分，廠商進行的間接比較分析結果顯示，lixisenatide不劣於速效/短效胰島素以及預混型胰島素。但委員會認為納入間接比較分析的試驗間，研究設計與病人族群特性差異大且缺乏可換性（exchangeability）；此外，相對較短的試驗期間，將其治療效果外推也可能不可靠。因此，委員會不接受廠商基於此間接比較，宣稱lixisenatide與速效/短效胰島素以及預混型胰島素具臨床相等性。

(三)NICE（英國）

至 2017 年11月2日止，於英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）之公開網頁，查無lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的相關醫療科技評估報告。僅尋獲一篇於2013年9月公告關於lixisenatide新藥實證資料的證據摘要（evidence summary）[4]，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

1. 對於已接受口服降血糖藥物或基礎胰島素的第二型糖尿病患者，GLP-1 受體促效劑lixisenatide，於降低糖化血色素(HbA1c)比安慰劑更有效。Lixisenatide 相較於exenatide，在降低糖化血色素，則未能有穩健的結果顯示其不劣性。截至報告發表當時，尚未有病人相關結果和長期安全性的相關發表數據結果。
2. 療效的實證資料部分，在已接受metformin及/或pioglitazone 的第二型糖尿病病人，三項隨機分派對照試驗（GetGoal-P、GetGoal-M 和GetGoal-X）結果顯示，以lixisenatide治療，自基期至24週HbA1c可降低0.8~0.9%，相較於安慰劑可多降低0.4~0.6%。在HbA1c 的降低，lixisenatide 相較於exenatide 的不劣性並未有穩健的結果。在體重的降低部分，使用lixisenatide 能自基期

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

降低體重，但相較於安慰劑並未有顯著差異，相較於exenatide，其體重降低程度較少。

3. 在已接受基礎胰島素，合併或未合併metformin 的第二型糖尿病病人，二項隨機分派對照試驗（GetGoal-L和GetGoal-Duo1）結果顯示，以lixisenatide 治療自基期至24週HbA1c可降低0.7%，相較於安慰劑可多降低0.3%。在體重部分，使用lixisenatide 相較於安慰劑能降低體重，或有較少的體重增加程度。
4. Lixisenatide為每日一次注射，臨床試驗中最常出現的不良事件為噁心、嘔吐、腹瀉和頭痛。低血糖則較常發生於與sulfonylurea 及/或基礎胰島素併用時。Lixisenatide 與exenatide 相比，有較少噁心和有症狀的低血糖發生。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於2013年9月公告之評估報告[5]，委員會建議在限定條件下，收載lixisenatide 作為第二型糖尿病之治療用藥，用於已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療，並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時。Lixisenatide 須用於合適使用GLP-1 受體促效劑的病人，可作為現有GLP-1 受體促效劑的替代選擇。

委員會參酌的療效證據包括九項隨機分派對照 lixisenatide 之樞紐試驗，分別為GetGoal-M、GetGoal-F1、GetGoal-X、GetGoal-M-Asia、GetGoal-S、GetGoal-P、GetGoal-L、GetGoal-L-Asia 和GetGoal-DUO1。主要療效指標皆為HbA1c 自基期至24週的改變量。結果顯示，lixisenatide 併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素，相較於安慰劑能降低HbA1c，相較於exenatide 在HbA1c 的改變量達不劣性。Lixisenatide 相較於安慰劑也有較高的病人比例於24週時HbA1c 達 $\leq 7\%$ ，相較於exenatide 則病人比例相當，分別為48%和50%。在體重部分，四項試驗結果顯示，lixisenatide 相較於安慰劑在體重改變量有顯著差異，整體而言，與安慰劑相比的體重改變平均差異為1公斤。Lixisenatide 在體重降低程度相較於exenatide顯著較少，lixisenatide 自基期至24週可降低2.96公斤，exenatide 可降低3.98公斤，平均差異1.02公斤（95% CI 0.46 to 1.58）。

2. 電子資料庫相關文獻

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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

以 PICOS 作為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人族群 (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	已接受過口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療 仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者
Intervention	lixisenatide 併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素
Comparator	其它健保現有已收載之降血糖藥物或安慰劑
Outcome	臨床療效或安全性結果指標，包括HbA1c 變化、 體重變化、不良事件發生率等
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性回顧 (systematic review, SR)、 統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/Pubmed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 10 月 5 日，以 Diabetes/ Diabetes Mellitus、lixisenatide 以及 liraglutide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(1) 搜尋結果

搜尋 Cochrane/Pubmed/Embase 電子資料庫平台，更新 2017 年 6 月 30 迄今之相關文獻，且並不侷限於第三期臨床試驗，經逐筆標題與內文閱讀篩選。在直接比較的試驗中，本報告共搜尋到 3 篇比較 liraglutide 和 lixisenatide 之比較試驗，2 篇為 lixisenatide 併用口服降血糖藥品之比較試驗[6, 7]，另 1 篇為 lixisenatide 併用基礎胰島素之比較試驗[8]。

而 2017 年 6 月 30 日迄今共更新 5 篇，1 篇試驗為 lixisenatide 併用基礎胰島素 [9]，2 篇系統性文獻回顧，其中有 2 篇將之前已發表之文獻合併做進一步評估¹[10, 11]，分別已在 2017 年 6 月醫療科技評估報告摘錄，在此並未納入整理。在本份報告中，共納入 4 篇隨機對照試驗[6-9]，2 篇為系統性文獻回顧[12, 13]。

值得一提的是，本報告所搜尋到的文獻，其中有 3 篇由賽諾菲股份有限公司 (Sanofi) 贊助[7-9]，1 篇由諾和諾德 Novo Nordisk A/S 贊助[6]；在 2 篇系統性文獻

¹本報告搜尋到 1 篇納入 GetGoal-M, GetGoal-P 以及 GetGoal-S 試驗，藉由基期 β 細胞功能分層，評估 lixisenatide 併用口服降血糖藥物的臨床療效及安全性[10]；1 篇納入 GetGoal-L, GetGoal-Duo1 以及 GetGoal-Asia 試驗，評估 lixisenatide 併用胰島素治療的血糖變異性(GV; glucose variability) [11]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

回顧，其中1篇第一作者Jennifer Trujillo為賽諾菲股份有限公司的顧問[13]，另1篇由於僅有摘要無法獲得全文資訊[12]。

在4篇隨機分派對照試驗中，有3篇為lixisenatide與liraglutide直接比較之開放性、活性對照試驗²；1篇為雙盲性、安慰劑對照試驗³。關於4篇隨機分派對照試驗受試者分群(納入條件)請參見表一；摘要與受試者的基礎臨床特性請參見表二。

試驗之主要療效指標包括糖化血色素(HbA1c；glycated hemoglobin)以及餐後血糖曲線下面積(AUC PPG；area under curve of postprandial glucose)，其他療效指標包括自我血糖監測(SMPG；self-monitored plasma glucose)、餐後血糖(PPG；postprandial glucose)、餐前餐後血糖差異(PPG excursion；postprandial glucose excursions)、空腹血糖(FPG；fasting plasma glucose)和體重自基期至試驗結束的改變量。關於4項隨機分派對照試驗，其中有3項試驗涵蓋藥物效力學(Pharmacodynamic)，結果請參見表三，療效指標結果請參見下方描述及表四，安全性結果請參見表五。以下重點摘要隨機分派對照試驗及系統性文獻回顧之結果。

I. 隨機分派對照試驗

A. 併用 lixisenatide 20 µg, metformin (簡稱lixisenatide組) 與併用 liraglutide 1.8mg, metformin (簡稱liraglutide組) 之直接比較試驗結果

在第二期臨床試驗NCT01175473[7]，總共納入148位受試者(分別為lixisenatide組共77位、liraglutide組共71位)；在治療28天後，主要療效指標顯示，lixisenatide組相較於liraglutide組顯著性的降低餐後血糖值(餐後4小時血糖曲線下面積兩組治療差異為 -8.57 [95% CI -10.01至-7.13] h·mmol/L，lixisenatide組優於liraglutide組，統計上達到顯著差異；而空腹血糖、HbA1c以及體重改變量liraglutide組皆顯著優於lixisenatide組。整體安全性評估，lixisenatide (55%)不良事件的發生率低於liraglutide (65%)，兩組皆沒有嚴重不良事件的發生。

在第四期臨床試驗NCT01973231[6]，總共納入404位受試者(分別為lixisenatide組共202位、liraglutide組共202位)；在治療26週後，主要療效指標HbA1c顯示，liraglutide組改變量顯著優於lixisenatide組，統計上達到顯著差異；而HbA1c降幅達到<7%及≤6.5%的比例，liraglutide組也顯著高於lixisenatide

² NCT01175473 及 NCT01973231 試驗隨機分派病人至接受 lixisenatide 20 µg 或 liraglutide 1.8mg; NCT01596504 試驗隨機分派至接受 lixisenatide 20 µg、liraglutide 1.8 mg 或 liraglutide 1.2 mg

³ 試驗名稱 NCT01632163 (GetGoal-L-C)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

組；在其他指標空腹血糖以及自我血糖監測的改變量，liraglutide組皆顯著優於lixisenatide組，兩者統計皆達到顯著差異；接受治療後餐後血糖改變量lixisenatide組優於liraglutide組，但在接受治療期間餐間的血糖改變並無差異；對於體重的改變兩組並無差異。在安全性評估，兩組間共同不良事件為腸胃道失調 (gastrointestinal disorders)；兩組皆較少發生低血糖之不良事件。

B. 併用 lixisenatide 20 µg, Insulin (簡稱lixisenatide組) 與併用 liraglutide, Insulin (簡稱liraglutide組) 之直接比較試驗結果

在第二期臨床試驗NCT01596504[8]，總共納入142位受試者 (分別為lixisenatide 組共48位、liraglutide組 1.2 mg共47位、liraglutide組 1.8 mg共47位)；在治療8週後，主要療效指標顯示，在接受lixisenatide 組其餐後4小時血糖曲線下面積顯著降幅優於liraglutide組(兩組間邊緣平均數(Marginal mean) [95% one-sided CI]的治療差異分別為lixisenatide 組和liraglutide 1.2 mg (-108.3 [-140.0] h·mg/dl)，和liraglutide 1.8 mg差異為(-83.0 [-114.2] h·mg/dl)，lixisenatide 組不論和1.2 mg或1.8 mg相比較皆達到統計上顯著差異。而其他療效指標部分，在HbA1c，lixisenatide 20 µg和liraglutide 1.8 mg相比，liraglutide 1.8 mg改變量優於lixisenatide，達到統計上顯著的差異。Lixisenatide 20 µg相較其他兩組，其胃排空速度顯著減慢 ($p < 0.001$)，但在空腹血糖以及體重三組於治療後並無差異；而在安全性的評估，症狀性低血糖在接受lixisenatide發生率較高；而腸胃系統的不良事件在接受liraglutide發生率則較高。

C. 併用 lixisenatide 20 µg, Insulin (簡稱lixisenatide組) 與併用 安慰劑, Insulin (簡稱安慰劑組) 之直接比較試驗結果

此為1篇非活性對照組第三期臨床試驗NCT01632163 (GetGoal-L-C)[9]，共納入488位受試者(兩組分別各納入224位)；在治療24週結果顯示，相較於安慰劑，lixisenatide組顯著降低主要療效指標HbA1c，兩組間的最小平方平均值差異為-0.51 (95% CI -0.685至-0.341) %，統計上達到顯著差異。Lixisenatide組在2小時餐後血糖、自我血糖監測、體重的改變量以及每日胰島素使用量，lixisenatide組皆優於安慰劑，統計上皆達顯著差異。而在安全性評估，lixisenatide組不良事件發生率大於安慰劑組 (63.8% vs 40.8%)；症狀性低血糖的發生兩組則表現相當 (15.6% vs 13.5%)。

II. 系統性文獻回顧及網絡統合分析

A. 2017年由Arinze Nkemdirim Okere等人所發表在*Current Diabetes Reviews*的系統性文獻回顧(systematic literature review)指出[12]，lixisenatide可降低

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

HbA1c、餐後血糖以及空腹血糖，為一有效用之單一藥品治療(monotherapy)。併用口服降血糖藥物(metformin、sulfomylureas)或是胰島素時，其臨床療效優於接受安慰劑的病人；和接受安慰劑比較，在體重沒有增加時有較高比例的病人HbA1c可達到<7%或<6.5%。此份研究結論指出，lixisenatide和心血管疾病以及症狀性低血糖風險並無關聯性，大多數的不良事件皆發生在噁心、嘔吐以及腹瀉；當病人沒有得到良好的血糖控制或是病人有胰島素引發的肥胖、高血壓或是心衰竭危機時，lixisenatide或許為最佳的輔助治療(adjunct therapy)藥品 (此文獻僅有摘要，並無全文可供參考)。

- B. 2017年由Jennifer M. Trujillo等人所發表在*Pharmacotherapy*的系統性文獻回顧及統合分析(systematic reviews and meta-analyses)指出[13]，不論是在單一藥品治療或是併用口服降血糖藥品或胰島素時，lixisenatide可以改善血糖控制，降低HbA1c、餐後血糖、空腹血糖以及體重；作者並指出其為耐受性良好，且安全性之藥物，嚴重低血糖的發生率非常低(<1.5%)，且不會增加心血管疾病的發生。

(2) 建議者提供之資料

建議者所提供之療效相關文獻已於上述段落敘述，故不再此贅述。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表一、4項隨機分派對照試驗受試者分群 (納入條件)

Study	納入條件					
	Age	Mean duration of T2DM, years	HbA1C (%) / FPG (mg/dL)	BMI ; kg/m ²	Combine therapy	Duration of Combine therapy, days
Add-on therapy OADs						
NCT01175473 ; Kapitza, C. (2013) [7]	37-74		6.5至9.0		穩定劑量之Metformin (≥1.5 g/天)	
NCT01973231 ; Michael Nauck (2016) [6]	≥18		HbA1C 7.5 至 10.5	≥20	Metformin (1000至3000 mg /天)	至少90天
Add-on therapy Basal Insulin						
NCT01596504 ; Juris J. Meier (2015) [8]	18至75	1	HbA1C ≥6.5至≤9.5	20至40	NPH或insulin glargine ± (穩定劑量之 metformin ± peptidase (DPP) - 4 inhibitor或sulfonylurea)	篩選期前至少90天 或篩選期前且穩定劑量至少 60天
GetGoal-L-C (NCT01632163) Wenying Yang (2017) [9]		≥1	HbA1C ≥7至 ≤10.5		Insulin ± metformin	

註T2DM , type 2 diabetes mellitus ; HbA1C , glycated hemoglobin ; BMI , Body Mass Index

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表二、4隨機分派對照試驗摘要與受試者的基礎臨床特性

Study	Trial duration	Sample size, n	Population and background therapy	Treatment Groups	Baseline characteristics at randomization				
					Mean age, years (SD)	Mean duration of T2DM, years (SD)	Mean HbA1C, % (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	Mean weight, kg (SD)
Add-on therapy OADs									
NCT 01175473 ; Kapitza, C. (2013) [7]	28 days	148	Germany / Metformin	Lixisenatide 20 µg (N = 77)	60.5 (7.5)	6.7 (1.1至30.8) ⁴	7.20 (0.63)	31.2 (3.9)	91.2 (15.3)
				Liraglutide 1.8 mg (N = 71)	59.7 (8.5)	6.7 (1.1至25.6)	7.41 (0.81)	31.3 (4.1)	92.9 (16.6)
NCT 01973231 ; Michael Nauck (2016) [6]	26 weeks	404	多國多中心 ⁵ (歐洲)/ Metformin	Lixisenatide 20 µg (N = 202)	56.1 (10.0)	6.3 (5.0)	8.4 (0.8)	34.9 (6.6)	100.6 (19.9)
				Liraglutide 1.8 mg (N = 202)	56.3 (10.6)	6.5 (5.3)	8.4 (0.7)	34.5 (6.8)	101.9 (23.3)
Add-on therapy Basal Insulin									
NCT 01596504 ; Juris J. Meier (2015) [8]	8 weeks	142	德國/ Insulin	Lixisenatide 20 µg (N = 48)	61.6 (7.4)	11.4 (2.1, 32.4) ⁶	7.8 (0.7)	30.7 (4.3)	90.3 (13.3)
				Liraglutide 1.2 mg (N = 47)	61.4 (7.9)	10.5 (3.9, 21.1)	7.8 (0.8)	30.5 (4.0)	91.4 (14.0)
				Liraglutide 1.8 mg (N = 47)	62.6 (9.4)	12.5 (4.0, 31.6)	7.9 (0.8)	31.2 (4.3)	93.1 (15.4)

⁴ Data are [median (range)]⁵ 56 sites in nine countries of the European Union (Czech Republic, Finland, France, Germany, Hungary, Italy, Latvia, Lithuania, and U.K.)⁶ Data are median (minimum, maximum)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

Study	Trial duration	Sample size, n	Population and background therapy	Treatment Groups	Baseline characteristics at randomization				
					Mean age, years (SD)	Mean duration of T2DM, years (SD)	Mean HbA1C, % (SD)	BMI, kg/m ² (SD)	Mean weight, kg (SD)
NCT 01632163 (GetGoal-L-C) Wenying Yang (2017) [9]	24 weeks	448	多國多中心 ⁷ basal insulin ± Metformin	Lixisenatide 20 µg (N = 224)	53.9 (9.9)	10.3 (6.1)	7.9 (0.66)	27.5 (4.39)	74.2 (14.1)
				Placebo (N = 224)	56.2 (9.1)	10.2 (6.2)	7.9 (0.70)	27.9 (4.48)	74.6 (13.3)

註HbA1C，glycated hemoglobin A1c；SD，standard deviation；T2DM，type 2 diabetes mellitus；BMI，body mass index

⁷ 51 centres in 4 countries (China, India, Korea and Russia)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表三、藥物效力學(pharmacodynamics)結果

Study	Treatment Groups	Change in AUC PPG from baseline	Maximum PPG excursion
Add-on therapy OADs			
NCT 01175473 ; Kapitza, C. (2013) [7]	Lixisenatide 20 µg QD ; 1 step titration	Mean change from baseline ; Glucose AUC _{0:30-4:30h} (primary endpoint)	Mean change from baseline
	Liraglutide 1.8 mg QD ; 2 step titration	-12.61 h·mmol/l† -4.04 h·mmol/l	-3.91 mmol/l† -1.38 mmol/l
Add-on therapy Basal Insulin			
NCT 01596504 ; Juris J. Meier (2015) [8]	Lixisenatide 20 µg QD Liraglutide 1.2 mg QD Liraglutide 1.8 mg QD	Marginal mean change ; Premeal adjusted AUC PPG _{0030-0430 h} -240.2 h·mg/dl -131.8 h·mg/dl ‡ -157.1 h·mg/dl ‡	NR

註 NR , not reported ; † $p < 0.0001$ vs Liraglutide ; ‡ $p < 0.001$ vs Lixisenatide

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表四、4項隨機分派對照試驗之療效指標結果

Study	Treatment Groups	change in HbA1c from baseline , %	change in FPG from baseline, mg/dl	change in PPG from baseline, mg/dl		change in weight from baseline, kg	change in SMPG from baseline, mg/dl
Add-on therapy OADs							
NCT 01175473 ; Kapitza, C. (2013) [7]	Lixisenatide 20 µg QD 1 step titration	-0.32	-0.34 mmol/l†	NR		-1.6	NR
	Liraglutide 1.8 mg QD 2 step titration	-0.51‡	-1.30 mmol/l			-2.4 ‡	
NCT 01973231 ; Michael Nauck (2016) [6]	Lixisenatide 20 µg QD 1 step titration	-1.2†	-30.6†	<u>injecting in the morning</u> (Data are Mean of all 3 meals)	<u>injecting in the evening</u> (Data are Mean of all 3 meals)	-3.7	-34.0†
	Liraglutide 1.8 mg QD 2 step titration	-1.8	-51.4	-0.94 mmol/l -0.71 mmol/l	-1.16 mmol/l -0.71 mmol/l	-4.3	-47.5
Add-on therapy Basal Insulin							
NCT 01596504 ⁸ Juris J. Meier (2015) [8]	Lixisenatide 20 µg QD Liraglutide 1.2 mg QD Liraglutide 1.8 mg QD	-0.6 -0.7 -0.7‡	1.8 2.3 2.3	NR		-1.6 -1.8 -2.4	NR

⁸ All data are Marginal mean change in NCT0159650 in study ◦

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

Study	Treatment Groups	change in HbA1c from baseline , %	change in FPG from baseline, mg/dl	change in PPG from baseline, mg/dl		change in weight from baseline, kg	change in SMPG from baseline, mg/dl
NCT 01632163 (GetGoal-L-C) ⁹ Wenyang Yang (2017) [9]	Lixisenatide 20 µg QD	-0.62 ¹⁰ ¶¶	0.2 mmol/l	<u>2h PPG</u>	<u>2h plasma glucose excursion</u>	-1.2 ¶¶	-0.5 mmol/l *
	1 step titration	-0.11	0.6 mmol/l	-4.06 mmol/l ¶¶	-3.87 mmol/l ¶¶	-0.1	0.1 mmol/l
	Placebo			-0.61 mmol/l	-0.74 mmol/l		

註 NR , not reported ; SMPG , self-measured plasma glucose ; PPG , postprandial plasma glucose

† $p < 0.0001$ vs Liraglutide 1.8mg ; ‡ $p < 0.01$ vs Lixisenatide ; ¶ $p < 0.0001$ vs Placebo ; * $p = 0.0014$ vs Placebo

⁹ Except change in HbA1c from baseline , all data are change from baseline to week 24 LOCF (last observation carried forward) in GetGoal-L-C (NCT01632163) study .

¹⁰ Data are least squares(LS) mean .

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表五、4項隨機分派對照試驗之安全指標結果

Study	Treatment Groups	Nausea %	Vomiting %	Diarrhea %	Symptomatic hypoglycemia %	Serious adverse event %	Discontinuation due to adverse event %
Add-on therapy OADs							
NCT 01175473 ; Kapitza, C. (2013)[7]	Lixisenatide 20 µg	22.1	10.4	2.6	0	0	2.6
	Liraglutide 1.8 mg	22.5	7.0	15.5	0	0	2.8
NCT 01973231 ; Michael Nauck (2016)[6]	Lixisenatide 20 µg	21.8	8.9	9.9	2.5	3.5	7.4
	Liraglutide 1.8 mg	21.8	6.9	12.4	4.0	5.9	6.4
Add-on therapy Basal Insulin							
NCT 01596504 ; Juris J. Meier (2015)[8]	Lixisenatide 20 µg	18.8	10.4	6.3	29.2	2.1	2.1
	Liraglutide 1.2 mg	17.0	4.3	8.5	19.1	2.1	4.3
	Liraglutide 1.8 mg	23.4	10.6	10.6	21.3	0	2.1
NCT 01632163 (GetGoal-L-C) Wenying Yang (2017) [9]	Lixisenatide 20 µg	22.8	11.2	NR	15.6	4.9	3.6
	Placebo	5.4	0.9		13.5	0.9	1.8

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、療效評估結論

1. 療效參考品

針對本案申請藥品 Lyxumia® solution for injection 10µg/0.2mL、20µg/0.2mL (lixisenatide) 此次建議健保給付之適應症「第二型糖尿病。使用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時，此時可給予 Lyxumia 且併用口服降血糖藥物及/或基礎胰島素」，除本案申請藥品之外，目前有3種成分藥品exenatide、liraglutide 和dulaglutide，與本案藥品同屬GLP-1受體促效劑類，於我國具有「第二型糖尿病」的類似許可適應症，且收載於健保。Exenatide 與dulaglutide 之健保現行給付條件限用於已接受過最大耐受劑量的metformin 及/或sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。Liraglutide 之健保現行給付條件可用於已接受過最大耐受劑量的metformin 及/或sulfonylurea 類藥物，或已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。

綜合上述資料，綜合考量我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、同藥理作用或是同治療類別藥品，本報告認為，exenatide、liraglutide 和dulaglutide 與本案申請藥品具有相近治療地位。針對已接受過口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制之第二型糖尿病患者，exenatide 與dulaglutide 可為與口服降血糖藥物併用時之合理療效參考品，liraglutide可為與基礎胰島素併用時之合理療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 澳洲 PBAC 於2014年7月公告二份lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的評估報告。針對合併lixisenatide，metformin 之雙方療法，以及合併lixisenatide，metformin，sulfonylurea 之三方療法，委員會基於相對療效與安全性，並未有足夠明確的結果顯示lixisenatide 不劣於exenatide，不建議收載lixisenatide 使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以exenatide 為比較品之最低成本法（cost-minimisation basis）之比較結果。針對合併lixisenatide 與胰島素用於治療第二型糖尿病，委員會基於GLP-1受體促效劑使用於已接受胰島素治療病人的臨床定位尚未確立，關於本案合適的參考品應不止於titrated insulin，委員會不建議收載lixisenatide 使用於上述情況。因此，委員會不接受廠商提交以uptitrated insulin 為比較品之最低成本法（cost-minimisation basis）之比較結果。

(2) 至2017年11月2日止，查詢英國NICE，未有lixisenatide 用於治療第二型糖尿病的相關醫療科技評估報告。僅尋獲一篇於2013年9月公告關於

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

lixisenatide新藥實證資料的證據摘要 (evidence summary)。

- (3) 蘇格蘭 SMC 於2013 年9 月公告之評估報告，委員會建議在限定條件下，收載lixisenatide 作為第二型糖尿病之治療用藥，用於已接受口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療，並配合飲食和運動，仍無法達到適當的血糖控制時。Lixisenatide 須用於合適使用GLP-1 受體促效劑的病人，可作為現有GLP-1 受體促效劑的替代選擇。

3.相對療效與安全性

I.隨機分派對照試驗

(1) 餐後血糖：

其中2篇文獻結果指出，lixisenatide組在餐後血糖降幅皆顯著優於liraglutide組；但其中一篇NCT01973231則提及接受治療後餐後血糖lixisenatide組顯著優於liraglutide組，但在接受治療期間餐間的血糖改變2組並無差異。相較於安慰劑組，lixisenatide組顯著降低餐後血糖。

(2) 空腹血糖：

其中2篇文獻結果指出，liraglutide組顯著優於lixisenatide組，1篇則表示治療後並無差異。相較於安慰劑，兩組並無差異。

(3) HbA1c：

使用lixisenatide併用胰島素或是口服降血糖藥物治療，3篇以liraglutide當活性對照組，結果皆顯示，相較於lixisenatide組，liraglutide 1.8mg在降低HbA1c顯著優於lixisenatide，3篇皆達統計上顯著差異。相較於安慰劑，lixisenatide組顯著降低餐後血糖。

(4) 體重：

使用lixisenatide併用胰島素或是口服降血糖藥物治療，3篇以liraglutide當活性對照組，體重結果指出，其中1篇表示liraglutide顯著優於lixisenatide，2篇則表示治療後並無差異。相較於安慰劑，lixisenatide顯著降低體重。

4.系統性文獻回顧

兩篇系統性文獻回顧皆指出，lixisenatide不論是單一藥品使用或是併用藥品作為治療時，皆可改善血糖控制；同時也指出，其耐受性良好 (well tolerated)，且安全性之藥品，尤其當病人有心血管疾病時，lixisenatide為有效的治療選擇方式。但值得注意的是，在2篇系統性文獻回顧，其中1篇第一作者Jennifer Trujillo為賽諾菲股份有限公司的顧問[13]，另1篇由於僅有摘要無法獲得全文資

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

訊[12]。

5. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表六、4篇隨機分派對照試驗治療指標彙整

Lixisenatide vs Liraglutide			
Add-on therapy OADs			
Study	主要指標	次要指標	安全性評估
NCT01175473	<u>AUC PPG (餐後血糖)</u> Lixisenatide降幅優於liraglutide	1. <u>餐前餐後最大值血糖差異</u> Lixisenatide降幅優於liraglutide 2. <u>空腹血糖</u> Liraglutide降幅優於lixisenatide 3. <u>體重</u> Liraglutide降幅優於lixisenatide 4. <u>HbA1c</u> Liraglutide降幅優於lixisenatide 5. <u>餐後胰島素、C-peptide以及Glucogan</u> Lixisenatide降低餐後Glucogan、餐後胰島素以及C-peptide含量	Lixisenatide (55%)不良事件的發生率低於liraglutide(65%)
NCT01973231	<u>HbA1c</u> Liraglutide降幅優於lixisenatide	1. <u>餐後血糖</u> 接受治療後餐後血糖lixisenatide顯著優於liraglutide；但在接受治療期間餐間的血糖改變並未有差異 2. <u>空腹血糖</u> Liraglutide降幅優於lixisenatide 3. <u>自我血糖監測</u> Liraglutide降幅優於lixisenatide 4. <u>HbA1c達到7%或6.5%比例</u>	兩組不良事件的發生率相當，不良事件多發生在腸胃道失調

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

		<p>Liraglutide比例高於lixisenatide</p> <p>5. <u>體重</u> 體重兩組改變並未有差異</p> <p>6. C-peptid、lipase、amylase含量 Liraglutide增加C-peptid、lipase、amylase含量</p> <p>7. 脈搏(pulse)次數 Liraglutide增加脈搏次數</p>	
Add-on therapy Basal Insulin			
NCT01596504	<p><u>AUC PPG (餐後血糖)</u> Lixisenatide降幅優於liraglutide</p>	<p>1. <u>HbA1c</u> Liraglutide1.8mg降幅優於lixisenatide</p> <p>2. <u>空腹血糖</u> 空腹血糖三組治療後並未有差異</p> <p>3. <u>體重</u> 體重三組改變並未有差異</p> <p>4. <u>C-peptid含量</u> Liraglutide1.8 mg以及1.2 mg皆會增加C-peptid含量</p> <p>5. <u>心跳次數</u> Liraglutide1.8 mg以及1.2 mg皆會增加心跳次數</p>	<p>症狀性低血糖在接受Lixisenatide發生率較高；而腸胃系統的不良事件在接受liraglutide發生率則較高</p>
Lixisenatide vs Placebo			
Add-on therapy Basal Insulin			
NCT01632163	<p><u>HbA1c</u> Lixisenatide降幅優於placebo</p>	<p>1. <u>HbA1c達到7%或6.5%比例</u> Lixisenatide比例高於placebo</p>	<p>Lixisenatide(63.8%)不良事件發生率大於placebo(40.8%)；症狀性低血糖的發生率兩組</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

		<p>2. <u>2小時餐後血糖</u> Lixisenatide降幅優於placebo</p> <p>3. <u>自我血糖監測</u> Lixisenatide降幅優於placebo</p> <p>4. <u>空腹血糖</u> 空腹血糖兩組治療後並無差異</p> <p>5. <u>體重</u> Lixisenatide降幅優於placebo</p> <p>6. <u>胰島素使用量</u> Lixisenatide每日胰島素使用量低於placebo組</p>	則相當
--	--	---	-----

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一)、其他國家之醫療科技評估報告

本中心於2017年7月20日完成第一份Lyxumia[®]醫療科技評估報告[14]至2017年11月3日為止，各國並未更新lixisenatide(以下簡稱本品)醫療科技評估報告，且曾公告的評估報告之詳細內容皆已呈現於第一份Lyxumia[®]醫療科技評估報告中，故不再贅述。本報告僅摘要各國醫療科技報告之結論，內容如下：

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至2017年11月3日為止，CADTH網站公告本品醫療科技評估目前正在進行中。

2. PBAC (澳洲) [2, 3]

PBAC於2014年7月公告兩份醫療科技評估報告。第一份報告內容表示為不建議收載本品合併metformin之雙方療法，與本品合併metformin及sulfonylurea之三方療法[2]；另一份報告表示不建議收載本品合併胰島素使用[3]。主要原因為臨床療效仍不明確，經濟評估尚有諸多疑慮。

3. NICE (英國) [4]

NICE於2013年9月24日公布本品相關「Evidence summary」[4]。目前NHS給付lixisenatide用於合併使用胰島素或降血糖藥物，治療單獨使用胰島素或降血糖藥物仍療效不彰之第二型糖尿病病患。

4. SMC (蘇格蘭) [5]

SMC於2013年8月9日公布本品醫療科技評估報告[5]。報告內容建議收載本品用於已接受口服降血糖藥物或基礎胰島素，同時合併飲食及運動仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病患。報告中認為本品可在不增加額外成本的情況下可提供病患另一種治療選擇。

(二)、財務影響

根據建議者提供的財務影響分析，預估未來五年(2018年~2022年)本品使用人數約為第一年610人至第五年2,400人之間，再依據建議者重新提出的本品建議支付價格，未來五年本品年度藥費約為第一年2,600萬元至第五年1億元之間。在預期本品可取代exenatide (Byetta[®])、liraglutide (Victoza[®])及dulaglutide

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(Trulicity[®]) 等三種品項之部分市場的情境下，本品所造成的未來五年財務影響約為第一年可節省 200 萬元至第五年可節省 1,200 萬元之間。

建議者再次提出的財務影響與前次相比，僅於本品建議支付價格有所調整。以下略述建議者的財務影響推算過程。

1. 臨床地位：建議者認為本品可取代目前健保給已給付的三種 GPL-1 受體促效劑，包括 exenatide (Byetta[®])、liraglutide (Victoza[®]) 及 dulaglutide (Trulicity[®])。
2. 本品使用人數：
 - (1) 建議者根據 2012 年至 2016 年 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 之健保申報金額回推每年 2012 年至 2016 年間 GLP-1 受體促效劑使用人數，並推估其年複合成長率為 6.43%，近而求得未來五年的目標族群人數約為第一年 6,100 人至第五年 8,000 人之間。
 - (2) 再根據建議者所提出本品市佔率 (第一年 10%-第五年 30%)，推估本品使用人數約為第一年 610 人至第五年 2,400 人之間。
3. 本品年度藥費：根據仿單建議劑量推估每人每年約需 26 支本品，再依據建議者重新提出的建議支付價格計算，本品年度藥費約為第一年 2,600 萬元至第五年 1 億元之間。
4. 取代品年度藥費：建議者根據民間顧問公司之分析數據及本中心於 2015 年完成 Trulicity[®] 醫療科技評估報告[15]，預估 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 未來五年的市佔率趨勢。再根據每日劑量及其健保價格計算，被取代品年度藥費約為第一年 2,800 萬元至第五年 1 億 1,500 萬元之間。
5. 財務影響：根據以上計算，本品若納入健保給付後，未來五年財務影響約為第一年節省 200 萬元至第五年節省 1,200 萬元之間。

本報告針對建議者提供的財務影響分析的評論亦與第一份報告相同，包括本品使用人數及被取代品年度藥費估算上有部分疑慮。首先，於本品使用人數部分，建議者根據 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 之健保申報金額推估其使用數量，但與健保署公告藥品數量統計有所出入。另外，本報告根據建議者提供參數驗算，目標族群的年複合成長率應為 64.3%，並非建議者使用的 6.43%；於被取代品年度藥費部分，建議者表示 dulaglutide 採用本中心於 2015 年完成 Trulicity[®] 醫療科技評估報告中數據，但依本報告查證後發現有誤用情形。以下為本報告針對上述評論重新推算的本品財務影響，分析過程如下：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1. 本品使用人數及本品年度藥費：利用 2013 年-2016 年健保署公告藥品數量統計中 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 申報使用數量，求得 GLP-1 受體促效劑使用人數，再利用迴歸方程式推估未來五年 GLP-1 受體促效劑使用人數約為第一年 9,400 人至第五年 13,000 人之間，再根據建議者假設市占率（第一年 10%~第五年 30%），推估未來五年本品使用人數約為第一年 950 人至第五年 3,900 人之間，近而求得本品年度藥費約為第一年 4,000 萬元至第五年 1 億 6,500 萬元之間。
2. 被取代品年度藥費：
 - (1) 根據 2016 年健保署公告藥品數量統計顯示，於 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 之間，exenatide 市佔率僅 2%，本報告假設未來五年（2018 年-2022 年）exenatide 市佔率約 1%；dulaglutide 市佔率則根據本中心於 2015 年完成 Trulicity[®] 醫療科技評估報告[15]，推估第一年約為 38%至第五年約 46%；liraglutide 則由第一年約 61%下降至第五年 53%。
 - (2) 依據上述市佔率加權計算，被取代品年度藥費約為第一年 4,600 萬元至第五年 1 億 9,100 萬元之間。
3. 財務影響：
 - (1) 若僅計算藥品費用，本品所造成未來五年財務影響約為第一年可節省約 600 萬至第五年 2,600 萬元。
 - (2) 若同時考量藥品費用及針頭費用，財務影響第一年則約可節省 560 萬元至第五年可節省 2,400 萬元之間。
 - (3) 本品造成財務影響為節省的原因為本品每人每日費用（包括藥費及針頭）低於 liraglutide 及 dulaglutide，雖然 exenatide 每人每日費用低於本品，但因為市佔率非常低，故影響不大。

綜述以上，本報告重新估算未來五年（2018 年-2022 年）本品使用人數約為第一年 950 人至第五年 3,900 人之間，本品年度藥費約為第一年 4,000 萬元至第五年 1 億 6,500 萬元之間。在取代 exenatide、liraglutide 及 dulaglutide 的情形下，合計藥品費用及針頭成本，本品未來五年財務影響約為第一年則約可節省 560 萬元至第五年可節省 2,500 萬元之間。由於建議者在本品使用人數估算及被取代品年度藥費上有參數使用錯誤或不當的情形，而導致本報告所計算的財務影響與建議者所推估有所差距。另外，須考量 GLP-1 受體促效劑的市場還在成長初期，且存有許多導致市場不穩定性之因素，包括 duraglutide 於 2016 年甫納入給付，同年 liraglutide 亦擴增給付條件，都可能造成財務影響估計有較高不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(三)、經濟評估結論

1. 本中心於2017年7月20日完成第一份Lyxumia[®] 醫療科技評估報告[14]至2017年11月3日為止，各國並未更新相關醫療科技評估報告。以下報告內容皆詳載於第一份Lyxumia[®] 醫療科技評估報告中。
 - (1) PBAC於2014年7月公布兩份本品醫療科技評估報告。第一份報告內容表示為不建議收載本品合併metformin之雙方療法，與本品合併metformin及sulfonylurea之三方療法；另一份報告則表示不建議收載本品合併胰島素使用。
 - (2) SMC於2013年8月9日公布本品醫療科技評估報告，報告內容建議收載本品用於已接受口服降血糖藥物或基礎胰島素，同時合併飲食及運動仍無法有效控制血糖的第二型糖尿病病患。
2. 本品財務影響：
 - (1) 建議者再次提出的財務影響與前次相比，僅於本品建議支付價格有所調整。建議者推估未來五年（2018年~2022年）本品使用人數約為第一年610人至第五年2,400人之間，再依據更新的本品建議支付價格，本品年度藥費約為第一年2,600萬元至第五年1億元之間。預期本品可取代exenatide、liraglutide及dulaglutide的情境下，僅計算藥費部份，本品所造成的財務影響約為第一年可節省200萬元至第五年可節省1,200萬元之間。
 - (2) 本報告認為於本品使用人數及被取代品年度藥費估算上有部分疑慮。本報告重新估算未來五年（2018年-2022年）本品使用人數約為第一年950人至第五年3,900人之間，本品年度藥費約為第一年4,000萬元至第五年1億6,500萬元之間。在取代exenatide、liraglutide及dulaglutide的情形下，合計藥品費用及針頭成本，本品造成的財務影響約為第一年則約可節省560萬元至第五年可節省2,400萬元之間。
 - (3) 須考量GLP-1受體促效劑的市場還在成長初期，且存有許多導致市場不穩定性之因素，包括duraglutide於2016年甫納入給付，同年liraglutide亦擴增給付條件，以上都可能造成財務影響估計有較高的不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品經2018年1月藥品專家諮詢會議後，本報告更新本品核定支付價格及2018年4月最新公告之藥品健保給付價格，重新估算本品年度藥費約為第一年3,000萬元至第五年1億2,200萬元之間，在取代exenatide、liraglutide及dulaglutide的情形下，本品的未來五年財務影響約為第一年可節省1,500萬元至第五年節省6,300萬元之間，若同時考慮針頭費用，本品未來五年之財務影響約為第一年可節省1,470萬元至第五年節省6,100萬元之間。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. lixisenatide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/lixisenatide>. Accessed Oct 23, 2017.
2. Lixisenatide, 10 microgram/0.2 mL injection, 14 unit doses (&) 20 microgram/0.2 mL injection, 14 unit doses, Lyxumia[®] treatment initiation pack; Lixisenatide, 20 microgram/0.2 mL injection, 2 x 14 unit doses, (for dual and triple therapy) Lyxumia[®], Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lixisenatide-dual-triple-therapy-psd-07-2014.pdf>.
3. Lixisenatide, 10 micrograms/0.2 mL injection, 14 unit doses (&) 20 micrograms/0.2 mL injection, 14 unit doses, Lyxumia[®] Treatment Initiation Pack, 20 micrograms/0.2 mL injection, 2 x 14 unit doses, (with insulin) Lyxumia[®], Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/lixisenatide-with-insulin-psd-07-2014.pdf>.
4. Type 2 diabetes: lixisenatide National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm26>.
5. lixisenatide (Lyxumia). Scottish Medicines Consortium (SMC). [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/903_13_lixisenatide_Lyxumia](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/903_13_lixisenatide_Lyxumia/lixisenatide_Lyxumia).
6. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes care* 2016; 39(9): 1501-1509.
7. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Mery A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013; 15(7): 642-649.
8. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes care* 2015; 38(7): 1263-1273.
9. Yang W, Min K, Zhou Z, et al. The efficacy and safety of lixisenatide in a

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: the GetGoal-L-C randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017.

10. Bonadonna RC, Blonde L, Antsiferov M, et al. Lixisenatide as add-on treatment among patients with different beta-cell function levels as assessed by HOMA-beta index. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2017; 33(6).
11. Umpierrez GE, O'Neal D, DiGenio A, et al. Lixisenatide reduces glycaemic variability in insulin-treated patients with type 2 diabetes. 2017; 19(9): 1317-1321.
12. Okere AN, Montesdeoca J, Glasper A, Diaby V. An Evaluation of the Clinical Therapeutic Effect of Lixisenatide in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Literature Review. *Current diabetes reviews* 2017.
13. Trujillo JM, Goldman J. Lixisenatide, a Once-Daily Prandial Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes. *Pharmacotherapy* 2017; 37(8): 927-943.
14. 財團法人醫藥品查驗中心, Lyxumia[®] 醫療科技評估報告. Published 2017 年 7 月 20 日.
15. 財團法人醫藥品查驗中心, Trulicity[®] 醫療科技評估報告. Published 2015 年 11 月 30 日.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

表附錄 一、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017/10/5	1	"lixisenatide"[NM] OR "lixisenatide" [tiab]	271
		2	"Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh] OR "Diabetes"[tiab]	441,301
		3	#1 AND #2	257
		4	#3 Filters: 2017/06/30 to 2017/10/05	26
		5	#3 Filters: Clinical Trial, Phase III	8
		6	#5 Filters: 2017/06/30 to 2017/10/05	0
		7	#3 Filters: Clinical Trial	25
		8	#7 Filters: 2017/06/30 to 2017/10/05	0
		9	#4 Filters:Randomized Controlled Trial	0
		10	#4 Filters:Meta-Analysis	0
		11	#4 Filters: Systematic Reviews	7
		12	("liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide"[All Fields]) AND ("lixisenatide"[Supplementary Concept] OR "lixisenatide"[All Fields])	128
Cochrane Library	2017/10/5	1	Diabetes, lixisenatide in Cochrane Reviews, Other Reviews	5
Embase	2017/10/5	1	('lixisenatide'/exp OR lixisenatide) AND ('diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes mellitus') AND [controlled clinical trial]/lim AND [30-6-2017]/sd NOT [5-10-2017]/sd	19
		2	liraglutide, AND ('lixisenatide'/exp OR lixisenatide) AND [randomized controlled trial]/lim	15