

Type 2 Diabetes病人從insulin glargine U-100 轉換至insulin glargine U-300之療效及 安全性評估

國泰綜合醫院藥劑科

周建宏藥師



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

Introduction

WHO estimates that, globally, **422 million** adults aged over 18 years were living with diabetes in 2014 .

Worldwide, the number of people with diabetes has substantially increased between 1980 and 2014, rising **from 108 million** to current numbers that are around **four times** higher .

World Health Organization. Global report on diabetes.



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

2

Introduction

民國 94-97 年，20 歲以上國人之高血糖/糖尿病盛行率為 8.5%，其中男性為 10.4%，女性為6.6%。

民國 102-105 年，20 歲以上國人之高血糖/糖尿病盛行率為 11.6%，其中男性為 12.9%， 女性為 10.5%。

衛生福利部國民健康署 102年健康促進統計年報.
衛生福利部國民健康署 105年健康促進統計年報.



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

Introduction

表 1 十大死因死亡人數及死亡率

	死亡人數(人)		死亡率 (每十萬人口)				標準化死亡率 (每十萬人口)		
	106年	較上年增減%	105年 順位	106年 順位	106年	較上年增減%	順位	106年	較上年增減%
所有死亡原因	171,857	-0.3			729.6	-0.5		424.3	-3.4
癌症	48,037	0.6	1	1	203.9	0.4	1	123.4	-2.7
心臟疾病（高血壓性疾病除外）	20,644	-0.8	2	2	87.6	-1.0	2	48.5	-3.6
肺炎	12,480	2.2	3	3	53.0	2.1	4	26.5	-1.5
腦血管疾病	11,755	-0.8	4	4	49.9	-1.0	3	27.5	-3.8
糖尿病	9,845	-1.2	5	5	41.8	-1.4	5	23.5	-4.1
事故傷害	6,965	-3.3	6	6	29.6	-3.3	6	21.9	-5.2
慢性下呼吸道疾病	6,260	-7.8	7	7	26.6	-8.0	7	13.3	-11.9
高血壓性疾病	6,072	3.2	8	8	25.8	3.2	8	13.3	-1.5
腎炎、腎病症候群及腎病變	5,381	3.0	9	9	22.8	2.7	10	12.4	0.0
慢性肝病及肝硬化	4,554	-3.9	10	10	19.3	-4.0	9	12.6	-6.0

衛生福利部106年死因統計.
國泰醫療財團法人



國泰綜合醫院

Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is a progressive disease, with many patients requiring insulin treatment to maintain target blood glucose levels.

Diabetes Care.2012;35:1364–79.

Insulin glargine 100 units (U)/mL [Gla-100 (Lantus®)] in 2000 , long-acting basal insulin analogues have had a considerable positive impact on diabetes management.

Diabetes Technol Ther 2011; 13(Suppl. 1): S5–S14.

Insulin glargine 300 units (U)/mL [Gla-300 (Toujeo®)], a long-acting basal insulin analog indicated to improve glycemic control in adults with T2D, has been available in the US since February 2015.

Toujeo prescribing information.



國泰醫療財團法人

Introduction

Gla-300 is three times more concentrated than Gla-100, develops its onset over 6 h, and has a duration of action of 36 h.

J Am Assoc Nurse Pract 2016; 28: 503–509.

藥物	Gla-100 (Lantus®)	Gla-300 (Toujeo®)
劑型	100Units/mL, 3mL	300Units/mL, 1.5mL
起始作用時間 (小時)	2~4	6
最大作用時間 (小時)	無明顯高峰	無明顯高峰
作用持續時間 (小時)	20~24	> 24 (最多可達36小時)

臺灣胰島素注射指引 – 2018.



國泰醫療財團法人

Aim

若病人使用Lantus® (insulin glargine, 100 units/mL) 控制糖尿病，則Toujeo® 可能需要較高的每日劑量才能維持相同的血糖控制。

Toujeo® 中文仿單

因此，本研究目的為評估第二型糖尿病病人從Gla-100轉換至Gla-300，有關劑量、療效及安全性之差異。

Methods

研究方法:回溯性研究

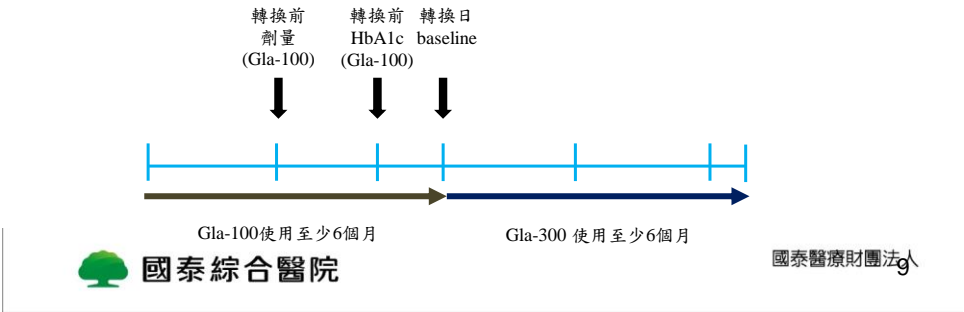
收納區間:106年4月1日至9月30日期間，Gla-100轉換成
Gla-300之病人

收納條件:第二型糖尿病、Gla-100使用6個月轉換成Gla-300後
再使用6個月的病人

排除條件:併用其他種類胰島素、病歷不連續、HbA1c資
料不齊全等。

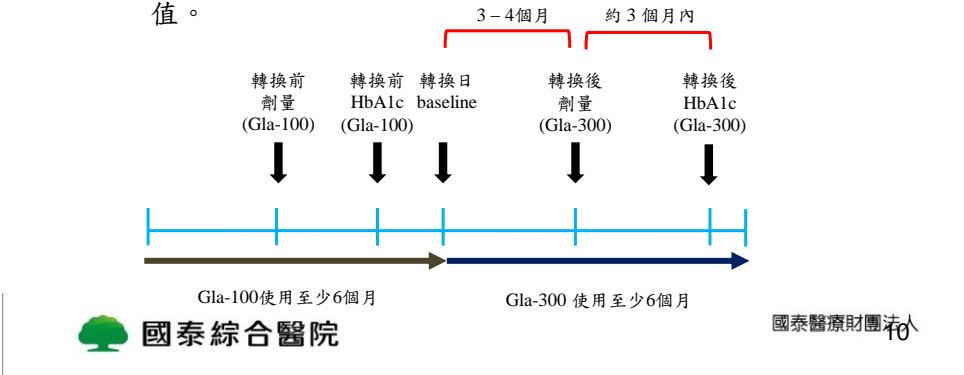
Methods

- 收集資料的時間點：
- 1. 轉換日:Gla-100 轉換 Gla-300 日子，並收集基本資料。
 - 2. 轉換前劑量:轉換前6個月內靠近轉換日 Gla-100之劑量。
 - 3. 轉換前HbA1c:轉換前6個月內靠近轉換日之HbA1c值。



Methods

- 4. 轉換後劑量:轉換後第3個月就診(若無則第4個月) Gla-300 之劑量(大部分是因病人回診是每3 個月或每 2 個月1次)。
- 5. 轉換後HbA1c:得到轉換後劑量，約其後3個月內之HbA1c 值。



Methods

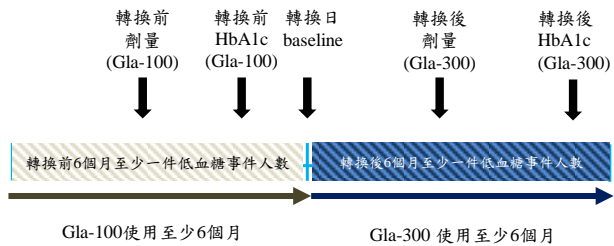
收集資料項目：年齡、性別、身高、體重、BMI、劑量、開立科別、併用抗糖尿病藥品、HbA1c、Glucose AC、低血糖事件。

- Primary outcome(療效):
- 1. 轉換前後Gla-100和Gla-300劑量之差異。
 - 2. 轉換前後HbA1c值之差異。



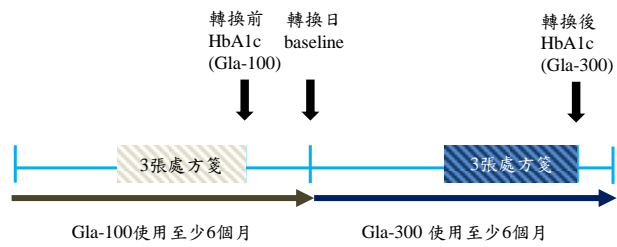
Methods

- Secondary outcome(安全性):
- 轉換前後6個月至少發生過一次低血糖事件人數之比較
(低血糖事件定義:因低血糖住院、病歷有紀錄或Glucose AC< 70 mg/dL)



Methods

➤ 經濟效益評估:
比較轉換前後HbA1c之前3張處方箋Insulin glargine的耗用量、
藥價及餘藥量。



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

13

Methods

$$\begin{aligned} \text{3張處方箋藥價(元)} &= \text{耗用量(支)} \times \text{Insulin glargine 健保價(元)} \\ \text{3張處方箋餘藥量(U)} &= \text{耗用量(支)} \times \text{Insulin glargine 每支含量(U)} \\ &\quad - \text{3次處方Insulin glargine 處方量(U)} \end{aligned}$$

➤ 健保價(107.05.01)

Gla-100 (Lantus[®], 300units/3ml) 每支 : 437元

Gla-300 (Toujeo[®], 450units/1.5ml) 每支 : 593元

衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

14

Methods

年齡及BMI以mean (standard deviation)表示。

劑量及HbA1c以median (interquartile range)表示。

類別變項以number (percentage)表示。

➤ 統計方法:

連續變項以Wilcoxon signed rank test檢定。

類別變項以McNemar's test檢定。

$p < 0.05$ 為具有統計意義。

Results

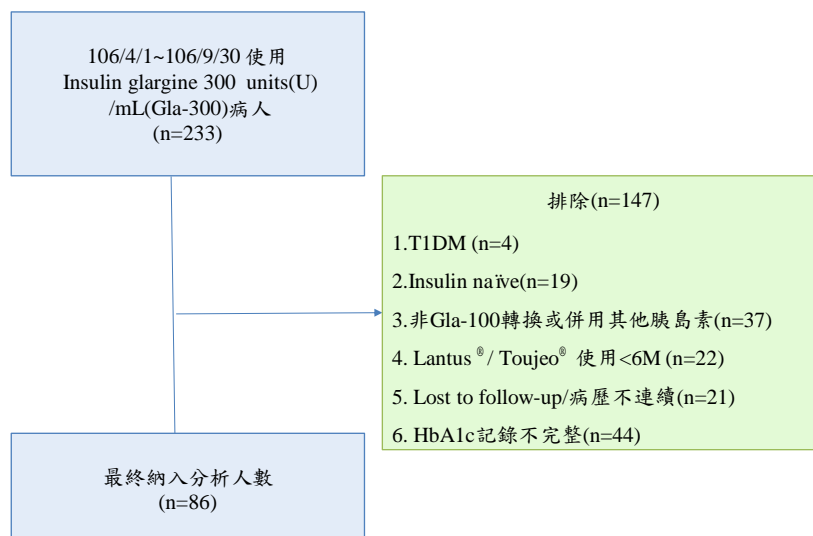


Fig.1 流程圖

Results

Table 1 .病人基本資料		
n=86		
Age(years)	66.50±13.41	
Gender		
Male	41	47.7%
Female	45	52.3%
BMI(kg/m ²)	26.15±3.99	
開立科別		
內分泌科	64	74.4%
腎臟內科	8	9.3%
心臟內科	6	7.0%
其他科別	8	9.3%

Values are mean ± (SD)



Results

Table 2.轉換前後併用其他降血糖藥情形					
	轉換前 (Gla-100)		轉換後 (Gla-300)		P value ^a
	n	%	n	%	
Metformin	56	65.1%	59	68.6%	0.25
DPP-4 inhibitors	49	57.0%	51	59.3%	0.5
Sulfonylureas	47	54.7%	43	50.0%	0.125
Acarbose	34	39.5%	30	34.9%	0.125
SGLT2 inhibitors	14	16.3%	17	19.8%	0.25
Meglitinides	11	12.8%	14	16.3%	0.25
TZDs	4	4.7%	4	4.7%	1
GLP-1 RA	1	1.2%	1	1.2%	1

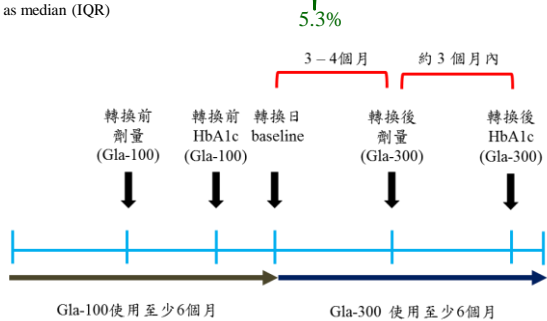
a.使用二項式分配



Results

Table 3. 轉換前後HbA1c 和劑量的差異			
	轉換前(Gla-100)	轉換後(Gla-300)	P value
HbA1c(%)	8.25(7.40-9.53)	8.30(7.50-9.80)	0.532
Daily basal insulin dose(U/kg)	0.395(0.259-0.516)	0.416(0.236-0.554)	<0.001

Values are expressed as median (IQR)



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

19

Results

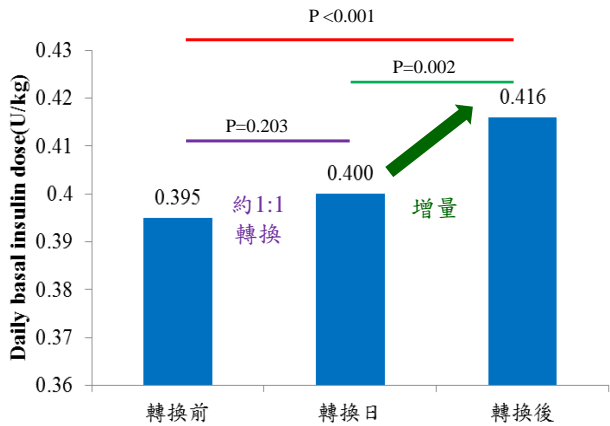


Fig.2 轉換前後及轉換日劑量比較



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

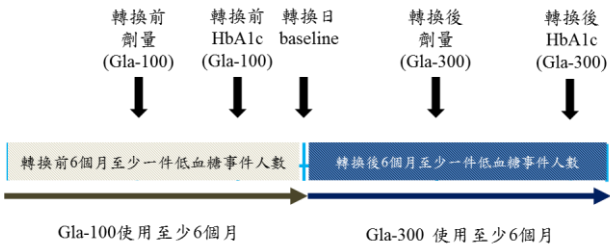
20

Results

Table 4.轉換前後半年內至少發生過一次低血糖事件的人數

	轉換前(Gla-100)	轉換後(Gla-300)	P value ^a
人數	7 (8.1%)	5 (5.8%)	0.727

a.使用二項式分配



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

21

Results

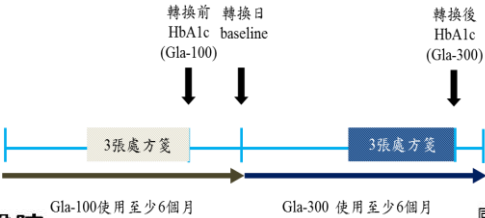
Table 5. 經濟效益評估 (n=86)

	轉換前(Gla-100)	轉換後(Gla-300)
耗用量(支)(3張處方箋)*	762	585
藥價(元)(3張處方箋)	332,994	346,905
平均每人每張藥價(元)	1,291	1,345
餘藥量(U) (3張處方箋)	29,238	50,674

54元

1.73倍

3張處方箋藥價(元) = 耗用量(支) x Insulin glargine 健保價(元)
3張處方箋餘藥量(U) = 耗用量(支) x Insulin glargine 每支含量(U) - 3次處方Insulin glargine 處方量(U)
*轉換前(Gla-100)平均一張處方27.98天,轉換後(Gla-300)平均一張處方27.97天



國泰綜合醫院

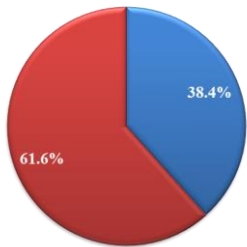
國泰醫療財團法人

22

Results

Fig.3 轉換後藥價降低比例

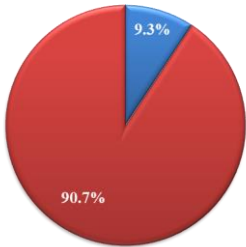
■轉換後藥價減少 ■轉換後藥價增加



轉換後藥價減少	33	人
轉換後藥價增加	53	人

Fig.4 轉換後病人提前回診比例

■提前回診 ■無提前回診



提前回診	8	人
無提前回診	78	人



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

23

Discussion

EDITION 2 met its primary endpoint, showing similar reductions in HbA1c from baseline to 6 months for Gla-300 and Gla-100 [LS mean change (s.e.): -0.57 (0.09)% vs -0.56 (0.09)%].

Daily insulin dose (s.d.) had increased in the Gla-300 group from 0.64 (0.22) to 0.92 (0.31) units/kg/day and in the Gla-100 group from 0.66 (0.23) to 0.84 (0.28) units/kg/day, with those in the Gla-300 group requiring 10% more basal insulin than those in the Gla-100 group.

Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243.



國泰綜合醫院

國泰醫療財團法人

24

Discussion

Less nocturnal confirmed (≤ 70 mg/dL) or severe hypoglycemia was observed with Gla-300 from week 9 to month 6 (relative risk 0.77 [95% CI 0.61–0.99]; $P = 0.038$) and during the first 8 weeks.

Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243.

Discussion

Patients who transitioned from Gla-100 to Gla-300 had increased 15% basal insulin dose. These findings strengthen support for empiric dose increases when switching from Gla-100 to Gla-300.

The HbA1c, SMBG readings and rates of hypoglycemia per 7 days did not significantly differ between initial and follow-up visits for Gla-300 groups.

Ther Adv Endocrinol Metab 2018, Vol. 9(4) 113–121.

Discussion

It is postulated that this higher dosing requirement may be due to a mildly lower bioavailability for Gla-300, perhaps related to a prolonged residence time in the subcutaneous tissue and subsequent tissue peptidase interactions.

Diabetes Care 2014; 37: 2755–2762.



Discussion

總劑量(U)	藥品耗用量(支(U))		藥價(元)		藥價比較	餘藥量比較
	Gla 100	Gla 300	Gla 100	Gla 300		
≤ 300	1(300)	1(450)	437	593	L < T	L < T
301-450	2(600)	1(450)	874	593	L > T	L > T
451-600	2(600)	2(900)	874	1186	L < T	L < T
601-900	3(900)	2(900)	1311	1186	L > T	L = T
901-1200	4(1200)	3(1350)	1748	1779	L < T	L < T
1201-1350	5(1500)	3(1350)	2185	1779	L > T	L > T
1351-1500	5(1500)	4(1800)	2185	2372	L < T	L < T
1501-1800	6(1800)	4(1800)	2622	2372	L > T	L = T

Gla 100 以 L 表示
Gla 300 以 T 表示



Discussion

不同的Insulin glargine劑量區間，其Gla-100 和Gla-300優劣勢也不同。以總劑量1- 900 U 來看， ≤ 300 U、451-600U這兩個區間Gla-300造成餘藥量比較多；301-450U這一個區間Gla-100造成餘藥量比較多。因此，使用Gla-300需要注意可能餘藥量過多的問題。

而本篇研究顯示，Gla-300和Gla-100相比每個人藥價多了54元，但餘藥量多了1.73倍。

Limitations

1. 主要研究限制為病人並非每次看診都有量測體重，這導致我們無法使用最精確的體重去計算病人的BMI值和單位劑量(U/kg)。
2. 對於慢連箋領藥病人，有可能非每次都在本院領藥。但若有規律回診，則都會視為規律領藥，因此有可能高估順從性。

Conclusion

本次研究結果顯示第二型糖尿病病人從Gla-100轉換到Gla-300時，需要增加Insulin glargine劑量來控制血糖。另外，病人使用Gla-100或Gla-300發生低血糖事件兩者並無明顯差異。建議在轉換初期需要更密切監測血糖，以利調整劑量。另外，使用Gla-300會有餘藥量較多的問題。



Thank You