

益穩挺注射液(Evenity Solution for Injection)

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	Evenity	成分	Romosozumab
建議者	台灣安進藥品有限公司		
藥品許可證持有商	台灣安進藥品有限公司		
含量規格劑型	105 mg/1.17 mL預充填針筒；注射液劑		
主管機關許可適應症	適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。 ^a		
建議健保給付之適應症內容	適用於治療有高度骨折風險之停經後骨質疏鬆症女性，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <u>1. 停經後骨質疏鬆婦女</u> <u>2. 需符合下列條件：</u> (1) <u>引起脊椎或髖部多於2(含)處骨折，經評估(須於病歷載明)無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續12個月的情況下仍發生至少1處新的骨折之病患。</u> (2) <u>骨質疏鬆之程度，須經DXA檢測BMD之T score小於或等於-3.0 SD</u> <u>3. 使用不得超過24支並於一年內使用完畢。</u> <u>4. 使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。</u>		
建議療程	每月施打一次210 mg (施打分兩次皮下注射，每次105 mg)，共12個月		
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：

^a 我國核准仿單於適應症與用法段落刊載本品之使用限制為「EVENTITY 的骨質生成效果，在治療 12 個月後衰減。因此，EVENTITY 治療時間不應超過 12 個月。如果病人仍需持續接受骨質疏鬆治療，應考慮使用抗骨質再吸收藥物(anti-resorptive agent)」。

一、參考品：在綜合考量 ATC 分類碼、臨床指引建議、我國許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，本報告建議 teriparatide 為本案的參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：澳洲 PBAC 建議給付本案藥品，詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

有關本案藥品與參考品 teriparatide 之相對療效及安全性，由於在直接比較試驗中主要探討兩者對於骨質密度的影響，故本報告另摘述間接比較分析結果，以呈現兩項藥品對於預防骨折事件的比較結果。

(一)直接比較試驗 STRUCTURE

此為多中心、隨機分派、活性藥物對照試驗，旨在比較停經後骨質疏鬆症(BMD Tscore ≤ 2.5)婦女自雙磷酸鹽類^b轉換為接受皮下注射 romosozumab (每月 210 毫克)或皮下注射 teriparatide (每日 20 微克)的療效及安全性，受試族群皆有骨折史，主要療效指標為經由雙能量 X 光吸光式測定儀測定，在第 6 與 12 個月的髖部骨質密度平均值與基線值的差異百分比，試驗資訊詳如內文表十，主要結果摘述於後。

1. 於 12 個月治療後^c，romosozumab 組的髖部骨質密度較基期增加 2.6%，teriparatide 組則減少 0.6%，兩組差值為 3.2% (95% CI 2.7 to 3.8, $p < 0.0001$)；詳如內文表十二。
2. 骨折發生在試驗中以不良事件報告，romosozumab 組有 7 位病人(3%)共發生 7 次骨折，teriparatide 組有 8 位病人(4%)共發生 9 次骨折。

(二)間接比較研究

1. 摘錄 PBAC 評估報告：

(1) Romosozumab (12 個月)和 teriparatide (約 18 個月)以安慰劑作為共同參考品進行間接比較，對象為未使用過抗骨質吸收劑的停經後骨質疏鬆症婦女。結果顯示兩藥品於新發生之脊椎骨折累積發生率(OR 0.97, 95% CI 0.5 to 2.0)、非脊椎骨折累積發生率(OR 1.25, 95% CI 0.7 to 2.2)及臨床骨折累積發生率(OR 0.91, 95% CI 0.5 to 1.6)未達到統計上顯著差異，詳如內文表六整理。但由於不同試驗中的病人特徵、治療屬性和療效指標定義有差異，且共同參考品的骨折發生率在試驗間有明顯差異，故可能存在可交換性(exchangeability)及可應用性(applicability)的議題，另外也缺乏兩藥品用於先前使用過抗骨質吸收劑病人的骨折事件比較結果；整體而言，PBAC 認為此間接比較的結果無法適當支持廠商所提 romosozumab 與 teriparatide 之相對療效具有不劣性的宣稱。

(2) 在相對安全性方面，基於心肌梗塞及中風不良事件仍為 romosozumab 治療的重要潛在風險，故 PBAC 認為廠商宣稱 romosozumab 的安全性劣於 teriparatide 是合理的。

^b 於篩選前使用過口服雙磷酸鹽治療至少三年，且於篩選當年使用 alendronate 每週 70 毫克治療。

^c 值得注意的是，teriparatide 需要更長治療時間(18 至 24 個月)才能獲得其對於骨質密度改善的完全益處。

2. 網絡統合分析文獻：根據 Wen F. 等人於 109 年發表之文獻指出，有關 romosozumab (每月 210 毫克) 相較 teriparatide (每日 20 微克) 用於停經後婦女作為骨質疏鬆性骨折次級預防藥品的相對療效及安全性，結果顯示兩藥品於下列指標皆無統計上顯著差異。

非脊椎骨折	脊椎骨折	耐受度	接受度
0.91 (0.67 to 1.3)	0.86 (0.56 to 1.3)	1.2 (0.86 to 1.7)	0.90 (0.75 to 1.1)

※非脊椎骨折數值為 teriparatide 相對於 romosozumab 之 HR (95% CI) 外，其餘皆為 RR (95% CI)。
 ※耐受度(tolerability)：因不良事件退出試驗。接受度(acceptability)：因任何原因退出試驗。

- 四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告於此摘述澳洲 PBAC 評估報告中蒐集的病友意見作為參考：

- (一)骨折嚴重衝擊到病人的生活品質，特別是骨折所造成的潛在疼痛，使病人的行動能力減少以及失去自信心。
- (二)每月使用一次 romosozumab 的方便性高於每天使用的 teriparatide。
- (三)對於無法耐受 teriparatide 或有禁忌症之病人，同樣為促骨質生成劑的 romosozumab 可以做為替代選擇。

- 五、成本效益：根據澳洲 PBAC 於今年 3 月之評估報告建議收載 romosozumab 用於嚴重確定性骨質疏鬆症病人，並且採用最小成本分析較為保守的推估結果來處理 romosozumab 與 teriparatide 療效不劣性的不確定性，以及採用風險分攤協議來處理用藥人數推估的不確定性。

- 六、財務衝擊：

- (一)建議者採用使用量推估方法，以取代藥品 teriparatide 的健保使用量預估未來五年 (111 年至 115 年) 的目標市場規模，再以本品的市佔率第一年至第五年為 50% 至 90%，以及本品每間隔 1 個月連續使用 12 個療程、teriparatide 每間隔 28 天連續使用 18 個療程進行換算，預估未來五年本品使用量為第一年約 1,345 人年至第五年約 3,069 人年，本品年度藥費為第一年約 2.2 億元至第五年約 5.1 億元，而在扣除 teriparatide 被取代藥費，以及納入使用本品而額外增加的骨質再吸收劑藥費後，預估整體財務影響為第一年節省約 1.0 億元至第五年節省約 2.4 億元。

- (二)本報告對於建議者之財務影響主要疑慮包含：

1. 因本品納入給付後第一年的 teriparatide 市場包含前一年度已開始用藥的病人，此群病人應會持續使用 teriparatide，但建議者將其納入本品可能取代的市場，本報告認為並不適當。
2. 建議者以本品 12 個療程與 teriparatide 18 個療程進行取代藥費的換算，然而，因 teriparatide 整體用藥時間較本品長，病人用藥順從性可能低於本品，因此本報告認為建議者在藥費的換算具有不確定性。

- (三)本報告改利用健保資料庫分析的 teriparatide 每年新增用藥婦女人數來進行目標族

群人數的推估，再依建議者假設之市占率預估未來五年本品使用人數約為第一年 1,802 人至第五年 3,696 人；而在藥費的計算上，本報告以 2 種情境進行分析，結果如下：

1. 不考量用藥順從性的情境：同建議者之設定，以本品 12 個療程與 teriparatide 18 個療程進行取代藥費的換算，預估本品年度藥費為第一年約 3.0 億元至第五年約 6.1 億元，整體財務影響為第一年節省約 1,700 萬元至第五年節省約 2.4 億元。
2. 考量用藥順從性的情境：本報告參考 teriparatide 目前健保實際用藥情形，假設本品平均每年每人使用 10 個療程，teriparatide 平均每人首年及次年分別使用 10 個及 2 個療程，預估本品年度藥費為第一年約 2.5 億元至第五年約 5.1 億元，對整體財務影響為第一年新增約 620 萬元至第五年節省約 6,800 萬元。

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
商品名	益穩挺注射液 EVENTY Solution for Injection	骨穩注射液 FORTEO For Injection
主成分/含量	Romozosumab ; 105 mg/1.17 mL預充填針筒	Teriparatide ; 250 mcg/mL
劑型/包裝	注射液劑；包裝盒內含 2 支單次使用預充針筒	注射劑；多劑量預先充填之皮下注射筆(2.4mL)，包含 28 天的劑量
WHO/ATC 碼	M05BX06	H05AA02
主管機關許可適應症	適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。	停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者。 男性原發性或次發於性腺功能低下症之骨質疏鬆且具有高度骨折風險者。 女性及男性因糖化皮質類固醇治療引起之骨質疏鬆症且具高度骨折風險者。

健保給付條件	擬訂中	限用於 1. 停經後骨質疏鬆婦女。 2. 原發性或次發於性腺功能低下症造成骨質疏鬆之男性。 3. 需符合下列條件： (1) 引起脊椎或髖部多於2 (含)處骨折，經評估(須於病歷載明)無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續12個月的情況下仍發生至少1處新的骨折之病患。 (2) 骨質疏鬆之程度，須經DXA檢測BMD 之T score 小於或等於-3.0SD。 4. 使用不得超過18支並於二年內使用完畢，使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。
健保給付價	擬訂中	每支 13,498 元 (民國 109 年 10 月 1 日生效)
仿單建議劑量與用法	建議劑量為皮下注射 210 毫克於腹部、大腿或上臂。每個月施打一次。 施打總劑量為210毫克需要兩支單獨針筒(和兩次皮下注射)。使用兩支105毫克/1.17毫升的預充針筒連續注射兩劑。 應由專業醫護人員施打。 病人在治療期間應適量補充鈣質及維生素D。	建議劑量為 20 mcg 一天一次。應皮下注射於大腿或腹部。 治療 2 年以上的安全性及療效尚未評估。因此，不建議使用此藥超過 2 年。 初次治療應在病患可以坐下或躺下的環境投與，以防發生姿勢性低血壓的症狀。 病患或照護人員使用前，應接受合格醫護人員適當的訓練與說明，以正確使用注射筆。
療程	治療期間共計12個月。	使用不得超過 18 支並於二年內使用完畢。
每療程花費	擬訂中	每療程(以 18 支計算) 161,976 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)		

具直接比較試驗 (head-to-head comparison)	✓
具間接比較 (indirect comparison)	✓
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：	同為促骨質合成藥品

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)	至民國 109 年 9 月 18 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	<p>PBAC 分別於民國 107 年 11 月、民國 108 年 7 月、民國 109 年 3 月公告公開摘要文件(public summary document)，最終建議給付 romosozumab 用於嚴重確定性骨質疏鬆症(severe established osteoporosis)病人，給付條件如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 具有非常高度骨折風險。 (2) 骨質密度(BMD) T-score \leq -3.0。 (3) 有過兩次以上因輕微創傷(minimal trauma)造成之骨折。 (4) 至少連續 12 個月以適當劑量的抗骨質吸收藥物後，新發生至少一處症狀性骨折^o。 (5) 使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。 (6) 每人終生獲得本品給付最大期間為 12 個月。 (7) 病人不可使用過 teriparatide 治療，或病人在接受 teriparatide 治療的前 6 個月內因無法耐受而須永久停用 teriparatide。 (8) 須照會或由專科醫師給予治療。 <p>【理由】 PBAC 認為嚴重骨質疏鬆症病人有臨床需求取得其他</p>

^o 若病人對抗骨質吸收藥物具有禁忌症，須在其病歷上記載禁忌症詳細資訊。若病人在接受一項抗骨質吸收藥物治療期間因無法耐受而須永久停用，病人須再嘗試使用另一項抗骨質吸收藥物，以達到至少連續治療 12 個月的要求，且須在其病歷上記載詳細資訊。

	<p>的後線藥物選擇。PBAC 認為有關 romosozumab 是否不劣於 teriparatide 的疑慮^f可藉由更為保守的成本最小化分析 (cost-minimisation analysis)獲得部份解決^g，而有關 romosozumab 適用病人族群大小的不確定性^h則可藉由風險分攤協議 (risk sharing arrangement)設定財務上限(financial caps)及超額部分的還款比例來獲得處理。</p>
NICE (英國)	至民國 109 年 9 月 18 日止查無相關資料。

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。

^f 因缺少在直接比較的 STRUCTURE 試驗中骨折事件結果(BMD 結果的臨床重要性不明確)，並且在 romosozumab 與 teriparatide 的間接比較中，不能確定對於結果是否有可交換性 (exchangeability)及可應用性(applicability)的議題存在。

^g 較為保守的最小成本分析包括調低 teriparatide 的治療配合度、納入 romosozumab 的心血管事件處置費用及注射費用、加上 romosozumab 治療停止後接續使用的抗骨質吸收藥物費用等。而兩藥品的等效劑量(equi-effective doses)為 365 天內處方 romosozumab 共 10.8 次(單次處方 1 個月藥量，每月注射一次 210 mg)，以及 504 天內處方 teriparatide 共 14.22 次(單次處方 28 日藥量，每日注射 20 mcg)。

^h PBAC 認為 romosozumab 相對於 teriparatide 可能會有較廣的病人族群。

【益穩挺注射液】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 109 年 09 月 27 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

世界衛生組織對於骨質疏鬆的疾病定義為低密度骨質及衰退的骨組織導致骨質脆弱和增加骨折的風險[1]。在臨床診斷的標準為骨質密度(bone mineral density, BMD)低於年輕健康婦女的骨質密度平均值 2.5 個標準差(standard deviation, SD)時即為骨質疏鬆(osteoporosis)。常用來測量骨質密度的儀器為雙能量 X 光吸光式測定儀(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)，而骨質密度的分數(T 值, T-score)則被建議可做為開始抗骨質疏鬆藥物介入治療的指標[2]。中華民國骨質疏鬆協會在 2019 年更新的台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引[3]中提到，根據國際臨床骨密度檢測協會(International Society for Clinical Densitometry, ISCD)的建議，停經後婦女及 50 歲以上男性統一使用(未經種族校正)之白種人女性平均值做為 T 值標準。停經前婦女及 50 歲以下男性則參考當地平均值做為標準(Z 值)。另外，當 T 值介於 -1.0 及 -2.5 SD 之間為骨質缺乏(osteopenia)，骨質疏鬆合併骨折時為嚴重性骨質疏鬆症(severe osteoporosis)。若有低創傷性骨折(low traumatic fracture)或任何一節脊椎的椎體高度變形超過 20%時，即使 T 值大於-2.5 SD 也可被診斷為骨質疏鬆症。

骨質疏鬆的病理機轉為破骨細胞(osteoclast)吸收舊骨組織的速度大於造骨細胞(osteoblast)生成新的骨組織，而使骨質密度變低。停經後骨質疏鬆症又稱第一型骨質疏鬆症，因雌激素可抑制破骨細胞的數量增加及表現[4]，故停經後婦女會因為雌激素(estrogen)的急遽減少而無法抑制破骨細胞，使骨質快速流失進而造成骨質疏鬆。根據國際骨質疏鬆學會對於亞洲地區的統計數據顯示[5]，台灣在 1996 至 2001 年骨質疏鬆盛行率，於年齡五十歲以上男性及女性族群分別為 1.6%及 11.4%。衛生福利部國民健康署發布的骨質疏鬆症臨床治療指引中也提到[6]，台灣之髖部骨折數在 2009 年約為每年 16,000 名，男女比率約為 1：2。骨質疏鬆除了會導致骨折影響生活品質之外，也可能對病人的生命造成重大損失，尤其是因脊椎和髖部骨折所導致的死亡事件。

在藥品治療的部分，本報告綜合參考美國內分泌協會(Endocrine Society, ES)在 2020 年所更新的指引[7]、2017 年的澳洲皇家學院家庭醫師指引[8](Royal Australia of College General Practitioner, RACGP)以及 2014 年的加拿大婦科協會(Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC)指引[9]，關於停經後骨質疏鬆症的治療建議，總括來說建議以雙磷酸鹽類為口服第一線治療藥品，denosumab 可做為替代選擇。另外，各類藥品對於預防或治療脊椎、非脊椎、髖部骨折的療效整理，則參考 2017 年的美國內科醫師學院指引[10](American College of Physicians, ACP)、2017 年英國國家骨質疏鬆指引組織[11](National Osteoporosis of Guideline Group, NOGG)以及 2020 年美國臨床內分泌專家協會[12](American Association of Clinical Endocrinologist, AACE)發布的藥物治療指引內容，彙整內容請見表三。

表三、骨質疏鬆藥品治療分類

藥物	劑量	脊椎骨折	非脊椎骨折	髖部骨折
抗骨質再吸收劑(anti-resorptive agent)				
雙磷酸鹽類(bisphosphonates)				
Alendronate	口服 70 毫克/週	有改善	有改善	有改善
Risedronate	口服 35 毫克/週 或 150 毫克/月	有改善	有改善	有改善
Ibandronate	針劑: 3 毫克/每三個月	有改善	不明確	不明確
Zoledronic acid	針劑:5 毫克/年	有改善	有改善	有改善
指引建議				
1. ES (2020): 對於高度骨折風險的停經後骨質疏鬆婦女建議以雙磷酸鹽類做為起始治療				
2. ES (2020): ibandronate 不建議用在減少非脊椎或髖部骨折				
3. RACGP (2017): 建議雙磷酸鹽類用於 50 歲以上且有高度骨折風險的停經後骨質疏鬆婦女可減少脊椎和非脊椎骨折				

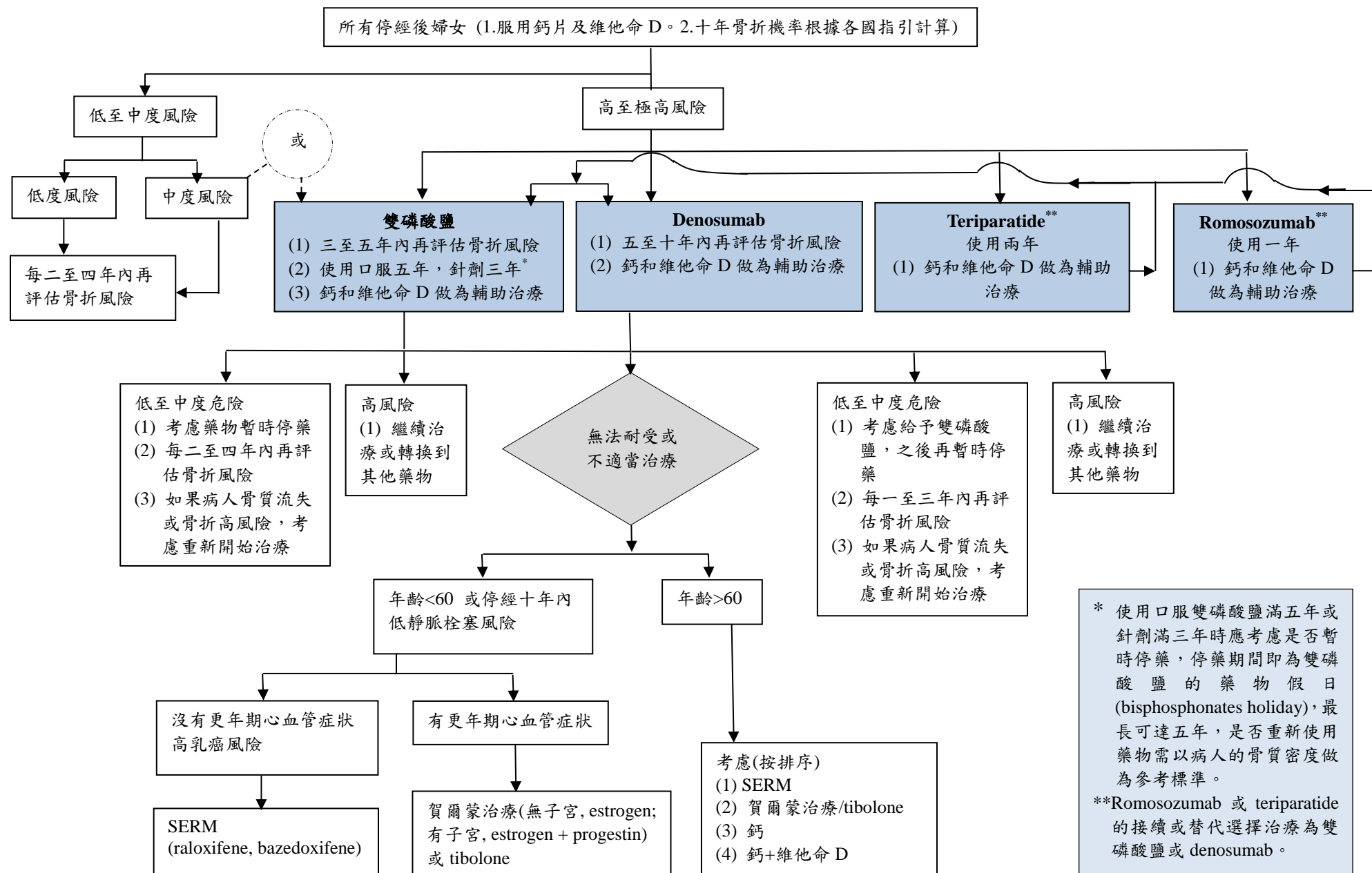
藥物	劑量	脊椎骨折	非脊椎骨折	髖部骨折
4. SOGC (2014): 雙磷酸鹽類應被考慮做為第一線治療，減少停經後骨質疏鬆婦女的脊椎、非脊椎及髖部骨折風險				
荷爾蒙(hormone replacement therapy, HRT)、選擇性雌激素接受體調節劑(selective estrogen receptor modulators, SERM)				
Estrogen	0.625 毫克/日	有改善	不明確	有改善
Raloxifene	口服 60 毫克/日	有改善	無	無
指引建議				
1. RACGP (2017): 可考慮給予 estrogen 於停經後骨質疏鬆婦女，但須衡量藥物的副作用(例如:腦血管或是栓塞事件)的風險，且不適合長期使用				
2. ES (2020): SERM 用於低靜脈栓塞風險、不適用雙磷酸鹽類或 denosumab，或是有乳癌風險的高骨折風險之停經後骨質疏鬆婦女，可減少脊椎骨折風險				
3. SOGC (2014): raloxifene 尚未證實對於非脊椎和髖部骨折有明確療效				
鈣和維生素 D				
Calcium and vitamin D	1. 停經後的女性: 1000 至 1500 毫克/日 2. 50 歲以上: 10 微克(400 國際單位) /日	不明確	不明確	不明確
Calcitriol	停經後的骨質疏鬆症: 每次 0.25 微克，每日二次	有改善	不明確	不明確
指引建議:				
1. ES (2020): calcium and vitamin D 可用於不耐受雙磷酸鹽類、estrogen、SERM、denosumab、tibolone、teriparatide 且有高度骨折風險的停經後骨質疏鬆婦女				
RANKL 單株抗體(human monoclonal antibody for RANKL)				
Denosumab	皮下注射 60 毫克/半年	有改善	有改善	有改善
指引建議:				
1. ES (2020): 對於高度骨折風險的停經後骨質疏鬆婦女的替代治療選擇				
2. RACGP (2017):建議用於因輕微創傷導致的骨折風險上升的停經後骨質疏鬆婦女				
3. SOGC (2014): 對於有高骨折風險之停經後骨質疏鬆婦女的第一線治療選擇				
促骨質生成劑(anabolic agent)				
Parathyroid hormones and analogues(副甲狀腺及類似物)				
Teriparatide	皮下注射 20 微克/日	有改善	有改善	不明確
指引建議:				
1. ES (2020): 建議用於有極高骨折風險(嚴重或多處脊椎骨折)的停經後骨質疏鬆婦女，以減少脊椎和非脊椎骨折之風險				
2. RACGP (2017): 用於在服用抗骨質吸收劑時發生骨折，或是對抗骨質吸收劑有禁忌症之五十歲以上的骨質疏鬆婦女，以減少骨折風險				
3. SOGC (2014): 可考慮用於嚴重骨質疏鬆之停經後婦女以減少脊椎和非脊椎骨				

藥物	劑量	脊椎骨折	非脊椎骨折	髖部骨折
折的風險				
抑硬素抑制劑(anti-sclerostin agent)				
Romozosumab	皮下注射 210 毫克/月	有改善	不明確 ^a	不明確
指引建議:				
1. ES (2020): 建議用於有極高骨折風險，包括嚴重骨質疏鬆(T 值小於-2.5 且有骨折)，或多處脊椎骨折的停經後骨質疏鬆婦女，以減少脊椎、髖部和非脊椎骨折之風險				
2. ES (2020): 不建議用於之前曾發生心肌梗塞或中風之病人				
3. ES (2020): 建議使用完 romozosumab 療程之後，接續使用抗骨質吸收劑，以維持骨質密度和減少骨折風險				

此外，美國內分泌協會2020年所更新的藥物治療指引，是依風險區分建議治療，主要是根據脊椎、髖部和股骨頸部的骨質密度，代入FRAX評估工具(fracture risk assessment, FRAX tool)評估未來十年發生骨折的風險。(一)低骨折風險包括之前沒有發生過髖部或脊椎骨折，測得髖部或脊椎T值在-1以上、十年內髖部骨折風險<3%、十年內骨質疏鬆性骨折風險<20%。(二)中等骨折風險包括之前沒有發生過髖部或脊椎骨折，測得髖部或脊椎T值在-2.5以上、十年內髖部骨折風險<3%、十年內骨質疏鬆性骨折風險<20%。(三)高度骨折風險包括之前發生過髖部或脊椎骨折，測得髖部或脊椎T值在-2.5以下、十年內髖部骨折風險≥3%、十年內骨質疏鬆性骨折風險≥20%。(四)極高骨折風險包括之前發生多處脊椎骨折，測得髖部或脊椎T值在-2.5以下。其中高度到極高度骨折風險的病人的起始治療選擇有雙磷酸鹽類、denosumab、teriparatide和romozosumab，並建議同時使用鈣加維生素D來做為輔助治療，其他詳細建議請見圖一。

在2019台灣成人骨質疏鬆防治共識中，建議所有人都應增加飲食中鈣與維生素D₃的攝取、規律運動、避免菸酒和肥胖、預防跌倒等非藥物治療。如有高骨折風險(應採用世界衛生組織之台灣FRAX計算)或是骨質疏鬆骨折後應積極使用藥物治療。除上述表三所提到之藥物之外，指引中有提到另一選擇性雌激素接受體調節劑: bazedoxifene(SERM)及選擇性雌激素活性調節劑: tibolone (selective tissue estrogenic activity regulator, STEAR)。Bazedoxifene對於脊椎骨折有實證支持其療效，對於非脊椎骨折有間接證據支持其療效。Tibolone對於脊椎骨折已證實有療效，但對於非脊椎骨折尚無足夠證據顯示其療效。

^a 在 ARCH 和 FRAME 試驗皆顯示可減少臨床骨折的風險，但 ARCH 試驗在第 24 個月可減少非脊椎和髖部骨折的結果是以 romozosumab (12 個月)接續 alendronate (12 個月)與連續使用 alendronate 兩年做比較。



圖一、2020 年美國內分泌協會更新之停經後婦女骨質疏鬆治療指引

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品Evenity[®]（益穩挺[®]注射劑）之主要成分為romosozumab，經主管機關許可適應症為「適用於治療有高度骨折風險之停經後骨質疏鬆症女性，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。」，建議者此次建議納入健保給付之適應症及條件為：（一）停經後骨質疏鬆婦女。（二）需符合下列條件：1. 引起脊椎或髖部多於 2（含）處骨折，經評估（須於病歷載明）無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續12個月的情況下仍發生至少 1 處新的骨折之病患。2. 骨質疏鬆之程度，須經DXA 檢測 BMD 之T score 小於或等於-3.0 SD。（三）使用不得超過24支並於一年內使用完畢。（四）使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。

Romosozumab為人類化(IgG2)單株抗體，可結合並抑制抑硬素(sclerostin)，活化骨襯細胞（bone lining cell）並促進骨質形成，增加造骨細胞的骨基質生成量，並募集骨前驅細胞（osteoprogenitorcell）。此外，romosozumab會導致破骨細胞媒介物的表現改變，而降低骨質再吸收。促進骨質形成及降低骨質再吸收的雙重效果，可迅速增加骨小樑和皮質骨的質量，改善骨骼結構及強度。

（一）WHO ATC 分類碼 [13]

Romosozumab的ATC分類碼為「M05BX06」，藥品治療分類為M骨骼肌系統/ M05治療骨骼疾病藥品/ M05B 影響骨組織和密度藥品/ M05BX 其他影響骨組織和密度藥品。以M05BX分類碼進行查詢，除本案藥品外，尚有denosumab（M05BX04）。

（二）食品藥品管理署藥品許可證查詢 [14]

在我國衛生福利部食品藥品管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁下，限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、適應症為「骨質疏鬆症」進行查詢，結果除本案藥品外，另尋獲下列藥品：alfacalcidol（A11CC03）、calcitriol（A11CC04）、calcium amino acid chelate/vitamin D（A11JB）、calcium carbonate/cholecalciferol（A12AX）、calcium phosphate tribasic/vitamin D（A12AX）、estradiol（G03CA03）、estrogen（G03CA57）、estradiol/norethindrone acetate（G03FA01）、raloxifene（G03XC01）、bazedoxifene（G03XC02）、alendronate（M05BA04）、ibandronate（M05BA06）、risedronate（M05BA07）、zoledronic acid（M05BA08）、denosumab（M05BX04）、vitamin D₃/alendronate（M05BB03）、estradiol hemihydrate/dydrogesterone 1 毫克/5 毫克、teriparatide（H05AA02）。

（三）健保署健保用藥品項查詢

另查詢健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定，於《第五節激素及影響內分泌藥物》中[15]，尋獲八項藥品列載有停經後婦女骨質疏鬆症之治療相關給付規定，其中包括雙磷酸鹽類（alendronate、zoledronate、risedronate、ibandronate）、選擇性雌激素接受體調節劑（raloxifene、

bazedoxifene) 及 RANKL 單株抗體 (denosumab) 等抗骨質吸收劑以及副甲狀腺素及類似劑 (teriparatide)，皆給付用於曾因骨鬆疏鬆症或骨質減少症引起多於 2 處(含)以上脊椎或髖部骨折的病人作為次級預防，其中 teriparatide 的使用更限制於無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連 12 個月的情況下仍發生至少 1 處新的骨折之病人。

綜合上述查詢結果，因teriparatide和本案藥品同為刺激骨質生成劑，且建議者此次建議的適應症和健保給付對象與teriparatide相似，本報告認為目前於我國與本案藥品用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，具相近治療地位藥品為teriparatide。另外，對於不適用teriparatide或有禁忌症之病人，參考美國內分泌協會2020年治療指引建議，高至極高骨折風險之停經後婦女首選用藥除teriparatide、romosozumab外，其他選擇為雙磷酸鹽類、denosumab，故本報告也將雙磷酸鹽類及denosumab列為與本案藥品具有相近治療地位的參考藥品，相關適應症及健保給付條件等詳細內容彙整如表四。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
H05AA02 Teriparatide	停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者。女性及男性因糖化皮質類固醇治療引起之骨質疏鬆症且具高度骨折風險者。	注射劑	2.4 毫升/多次使用注射筆(250 微克/毫升)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 停經後骨質疏鬆婦女。 2. 原發性或次發於性腺功能低下症造成骨質疏鬆之男性。 3. 需符合下列條件： <ol style="list-style-type: none"> (1) 引起脊椎或髖部多於2 (含)處骨折，經評估（須於病歷載明）無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續12個月的情況下仍發生至少1處新的骨折之病患。 (2) 骨質疏鬆之程度，須經DXA檢測BMD之T score 小於或等於-3.0SD。 4. 使用不得超過18支並於二年內使用完畢，使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。
M05BA04 Alendronate	停經婦女骨質疏鬆症之治療。	錠劑、發泡錠	70毫克/錠	<ol style="list-style-type: none"> 1. 限用於停經後婦女（alendronate、zoledronate、denosumab及risedronate 35mg亦可使用於男性，risedronate 150mg不可使用於男性）因骨質疏鬆症（須經DXA 檢測BMD之T score \leq -2.5SD）引起脊椎或髖部骨折，或因骨質疏少(osteopenia)(經DXA檢測BMD之-2.5SD <T score <-1.0SD)引起脊椎或髖部2處或2次(含)以上之骨折。 2. 治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。 3. 使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病患之血清creatinine濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。
M05BA06 Ibandronate	用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症，以減少脊椎骨骨折。	注射劑	1毫克/毫升	
M05BA07 Risedronate	治療及預防停經後的骨質疏鬆症。	錠劑	35毫克/錠、150毫克/錠	
M05BA08 Zoledronic acid	治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髖關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度。	注射劑	1毫克/毫升	
M05BX04 Denosumab	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症。	注射劑	60毫克/毫升	

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)	至 2020 年 9 月 15 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 11 月、2019 年 7 月、2020 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2020 年 9 月 15 日止查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 預計將於 2020 年 11 月 9 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2020 年 8 月 19 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2020 年 9 月 15 日止，在 CADTH 之公開網頁[16]，鍵入關鍵字 romosozumab，未查獲相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

於 2020 年 8 月 19 日，在 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字 romosozumab，查獲三份評估報告與本案有關，分別為 PBAC 於 2018 年 11 月、2019 年 7 月、2020 年 3 月公告的公開摘要文件(public summary document)[17]。

1. 給付建議

PBAC 建議給付本品用於嚴重確定性骨質疏鬆症(severe established osteoporosis)病人，在使用抗骨質吸收劑期間發生骨折事件後，做為後線使用之藥品，須同時符合之給付條件如後：

- (1) 具有非常高度骨折風險。
- (2) 骨質密度(BMD) T-score \leq -3.0。
- (3) 有過兩次以上因輕微創傷(minimal trauma)造成之骨折。
- (4) 至少連續 12 個月以適當劑量的抗骨質吸收藥物後，新發生至少一處症狀性骨折^{b, c}。

^b 症狀性骨折:造成骨頭形變或長度改變之骨折。

^c 若病人對抗骨質吸收藥物具有禁忌症，須在其病歷上記載禁忌症詳細資訊。若病人在接受一項

- (5) 每人終生獲得本品給付最大期間為 12 個月。
- (6) 病人不可使用過 teriparatide 治療，或病人在接受 teriparatide 治療的前 6 個月內因無法耐受而須永久停用 teriparatide。
- (7) 須照會或由專科醫師給予治療。

2. 建議理由

- (1) PBAC 認為嚴重骨質疏鬆的病人有臨床需求取得其他的後線藥物選擇。PBAC 收到來自病人和健康照護相關專業人員或機構的建議，強調因骨質疏鬆造成的骨折對於病人的生活品質造成衝擊，且澳洲健康照護系統應該更完善，故 PBAC 認為對於嚴重骨質疏鬆的治療替代藥物選擇不應遭到限制。
- (2) PBAC 同意給付本品是基於假設 romosozumab 相對 teriparatide 能成本最小化 (cost-minimisation basis)，則 romosozumab 的成本效益是可接受的。

3. 參考品

- (1) 廠商建議 teriparatide 為主要的參考品，因 PBAC 認為對於本案建議之給付族群，teriparatide 為適合之參考品。
- (2) 廠商在再次送審文件建議 alendronate 為相關參考品，因預測在給付 romosozumab 之後促骨質生成劑(anabolic)在市場上的佔有率會增加，且 romosozumab 相對於 teriparatide 會有較廣的病人族群，故以 alendronate 為抗骨質再吸收劑(anti-resorptive agent)之代表參考品。

4. 臨床試驗

本案藥品及參考品之相對療效與相關安全性比較主要基於下列試驗，收錄試驗之主要特徵請見表五：

- (1) 直接比較有骨質疏鬆且先前使用過抗骨質吸收劑的停經後婦女使用 romosozumab 或 teriparatide 後之骨質密度結果(STRUCTURE)。
- (2) 直接比較有骨質疏鬆且未使用過抗骨質吸收劑的停經後婦女使用 romosozumab 或 alendronate 後發生之骨折事件數(ARCH)。
- (3) 間接比較有骨質疏鬆且未使用過抗骨質吸收劑的停經後婦女使用 romosozumab (FRAME 試驗) 或 teriparatide (GHAC、ACTIVE 試驗) 後發生骨折事件數，以安慰劑作為共同參考品 (common comparator)。

表五、報告收錄試驗之主要特徵

Romosozumab vs. teriparatide		
STRUCTURE	人數	436
	試驗設計	多中心、隨機分派、開放式作業、活性藥物對照組、試驗期間為 12 個月
	偏差風險	不明確

抗骨質吸收藥物治療期間因無法耐受而須永久停用，病人須再嘗試使用另一項抗骨質吸收藥物，以達到至少連續治療 12 個月的要求，且須在其病歷上記載詳細資訊。

	收錄族群	停經後骨質疏鬆婦女且有使用過抗骨質吸收劑
	療效結果	骨質密度
	模型評估	未使用
Romosozumab 接續 alendronate vs. alendronate 接續 alendronate		
ARCH	人數	4093
	試驗設計	多中心、隨機分派、活性藥物對照組、第一年為雙盲試驗、接續開放式作業(試驗期間中位數:33 個月)
	誤差風險	低
	收錄族群	停經後骨質疏鬆婦女且已發生骨折事件
	療效結果	發生骨折人數及比例
	模型評估	病人特徵、骨折風險、治療療效、心血管事件發生率
Romosozumab 接續 denosumab vs. 安慰劑接續 denosumab		
FRAME	人數	7180
	試驗設計	多中心、隨機分派、安慰劑對照、第一年為雙盲試驗、接續兩年開放式作業、試驗期間為三年
	誤差風險	低
	收錄族群	停經後骨質疏鬆婦女
	療效結果	發生骨折人數及比例
	模型評估	未使用
Teriparatide vs. 安慰劑		
GHAC	人數	1637
	試驗設計	多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、試驗期間中位數為 19 個月
	誤差風險	不明確
	收錄族群	停經後骨質疏鬆婦女且已發生骨折事件
	療效結果	發生骨折人數及比例
	模型評估	未使用
ACTIVE ^c	人數	2463
	試驗設計	多中心、隨機分派、安慰劑對照、活性藥物對照、abaloparatide vs. 安慰劑:雙盲、teriparatide:開放式作業、試驗期間為 18 個月
	誤差風險	不明確
	收錄族群	停經後骨質疏鬆婦女
	療效結果	發生骨折人數及比例
	模型評估	未使用
Meta-analysis	人數	2724
	分析資料	GHAC 和 ACTIVE 的 teriparatide 20 mcg 組和安慰劑組的脊椎骨折事件數和非脊椎骨折事件數
	模型評估	未使用

^c ACTIVE 試驗將收錄病人以 1:1:1 之比例隨機分成三組，各組病人分別接受 abaloparatide、安慰劑或 teriparatide。Abaloparatide 和安慰劑以雙盲進行試驗，但因 teriparatide 只能以原注射筆給予病人，故以開放式作業進行。

5. 相對療效

(1) Romosozumab vs. teriparatide

- A. 根據 STRUCTURE 試驗的骨質密度結果，顯示於一年治療後，romosozumab 相對於 teriparatide，在統計上有顯著差異的增加總髖部、股骨頸部和脊椎的骨質密度。但 PBAC 在 2018 年 11 月的報告中則是提出骨質密度或許不能反應出不同治療藥物對於骨折風險的改變。
- B. 廠商在次委員會會議前(pre-sub-committee response, PSCR)的回應則表示一項整合回歸報告[meta-regression](納入 19 個藥品的 38 個安慰劑對照試驗)已顯示增加總髖部或股骨頸部骨質密度和減少髖部以及脊椎骨折有高度相關性，並且也有減少非脊椎骨折風險的趨勢。
- C. 廠商在次委員會會議前回應意見當中提到在 STRUCTURE 試驗中，自 alendronate 轉換為使用 romosozumab 相較於 teriparatide 有較大的骨質密度增幅，並且指出 teriparatide 組在髖部的骨質密度結果的減少。經濟評估次委員會(economics sub-committee, ESC)則表示 STRUCTURE 試驗中評估 teriparatide 的期間在 12 個月，建議期間需要更長治療期間(18 至 24 個月)才能獲得 teriparatide 對骨質密度改善的完全益處，而 PBS 對於 teriparatide 的給付的最大期間也是 18 個月。
- D. 對於骨折事件的比較結果，romosozumab 和 teriparatide 的間接比較未達到統計上顯著差異。此間接比較也提供了 romosozumab 的主要和延續效應(12 個月 romosozumab 加上 12 個月 denosumab 治療)相對於 teriparatide(約 18 個月)預防骨折事件的效果，詳細間接比較結果請見表六。

表六、Romosozumab(12 個月)和 teriparatide(約 18 個月)預防骨折事件的間接比較

試驗	Romosozumab 人數/總人數(%)	安慰劑 人數/總人數(%)	Teriparatide 人數/總人數(%)	Odds ratio (95%信賴區間)
新發生之脊椎骨折累積發生率				
FRAME	16/3321 (0.5)	59/3322 (1.8)		0.27 (0.15, 0.47)
GHAC		64/448 (14.3)	22/444 (5.0)	0.31 (0.19, 0.52)
ACTIVE		30/711 (4.2)	6/717 (0.8)	0.19 (0.08, 0.46)
teriparatide 試驗的統合分析(異質性=0%)				0.28 (0.18, 0.43)
romosozumab vs. teriparatide 間接比較 (結果<1 偏向 romosozumab)				0.97 (0.5, 2.0)
非脊椎骨折累積發生率				
FRAME	56/3589 (1.6)	75/3591 (2.1)		0.74 (0.52, 1.05)
GHAC		30/544 (5.5)	15/541 (2.6)	0.46 (0.24, 0.87)
ACTIVE		33/821 (4.0)	24/818 (2.9)	0.72 (0.42, 1.23)
teriparatide 試驗的統合分析(異質性=14%)				0.69 (0.38, 0.93)
romosozumab vs. teriparatide 間接比較 (結果<1 偏向 romosozumab)				1.25 (0.7, 2.2)
臨床骨折 ^f 累積發生率				

^f 臨床骨折定義在試驗中不盡相同，FRAME 試驗中的臨床骨折定義為任何臨床脊椎骨折和非脊椎骨折(不包括頭顱、臉、手、手指、腳趾、病理性骨折和嚴重創傷導致的骨折)。ACTIVE 試

FRAME	58/3589 (1.6)	90/3591 (2.5)		0.64 (0.46, 0.89)
ACTIVE		49/821 (6.0)	35/818 (4.3)	0.70 (0.45, 1.10)
romosozumab vs. teriparatide 間接比較 (結果<1 偏向 romosozumab)				0.91 (0.5, 1.6)

- E. PBAC 在 2018 年 11 月的報告中即提出有關於此間接比較的可交換性 (exchangeability) 和可應用性 (applicability) 的議題，認為不同試驗中的病人特徵、治療屬性和療效指標定義有差異，且共同參考品 (安慰劑) 的骨折發生率在試驗間有明顯差異。GHAC 試驗所收錄的病人相較於 FRAME 和 ACTIVE 試驗的病人有顯著較高的骨折風險 (根據 Fracture Risk Assessment Tool [FRAX] 評估)，而 FRAME 試驗中病人的股骨和髌部骨質密度低於 ACTIVE 試驗所收錄的病人，ACTIVE 試驗相對於 FRAME 試驗則有較高比例的病人之前有發生過骨折。
- F. 此次審查並未提出間接比較的不劣性閾值，未達到統計上顯著差異並非證明治療藥品之間不劣性的穩固方法學，而過寬的信賴區間無法適當支持療效相似的宣稱，也指出此間接比較的結果有實質的不確定性。
- G. 2018 年 11 月報告中提到對於之前有使用過抗骨質吸收劑的病人，缺少了使用 romosozumab 相對於 teriparatide 後的骨折結果。另外對於轉換到抗骨質吸收劑或中斷骨質疏鬆治療的病人族群，也缺少了 romosozumab 相對於 teriparatide 的療效殘存效果資料。總括來說，不能確定 romosozumab 相對於 teriparatide 的相對療效，因為缺少在直接比較試驗 STRUCTURE 中的骨折事件結果，並且在 romosozumab 的 teriparatide 間接比較中，不能確定對於結果是否有可交換性的議題存在。

(2) Romosozumab vs. alendronate

- A. Romosozumab 和 alendronate 在 ARCH 試驗中 (主要收錄之前未使用過抗骨質吸收劑的病人) 的主要骨折事件結果彙整於表七。
- B. ARCH 試驗中 (試驗期間中位數為 33 個月) 使用 romosozumab 接續 alendronate 治療相較於連續使用 alendronate，達統計上顯著減少脊椎性骨折 (包括臨床骨折)、臨床骨折和非脊椎骨折 (包括髌部)。但無資料比較之前使用過抗骨質吸收劑的病人使用 romosozumab 相對於 alendronate 骨折結果，因為 ARCH 試驗排除了使用過口服雙磷酸鹽藥物超過三年、近半年內使用過口服雙磷酸鹽，或是試驗收錄期間正在使用雙磷酸鹽藥物的病人，另外也排除在試驗前 18 個月內使用過 denosumab 的病人。
- C. PBAC 之前認為 romosozumab 的療效優於 alendronate 的宣稱是有適當的試驗數據支持的，但如果考慮到長期的治療，停止 romosozumab 後的療效似乎取決於接續的抗骨質吸收劑。在安全性方面，考慮到臨床試驗的數據以及 ARCH 試驗中的心血管事件報告，PBAC 認同 romosozumab 的安全性劣於 alendronate 的宣稱。

驗中定義的臨床骨折為需要就醫的任何創傷 (包括頭顱、臉、手、手指、腳趾骨折)。

表七、ARCH 試驗中主要骨折事件結果

結果	Romosozumab/ alendronate	Alendronate/ alendronate	相對差異 (95%信賴區間)	多重校正 後之 p 值
新發生之脊椎骨折 (包括經放射線診斷之骨折和臨床骨折), 人數/總人數(%)				
至 12 個月 累積骨折發生率	55/1696 (3.2)	85/1703 (5.0)	相對風險 0.64 (0.46, 0.89)	-
至 24 個月 累積骨折發生率 (共同療效指標)	74/1825 (4.1)	147/1834 (8.0)	相對風險 0.50 (0.38, 0.66)	p< 0.001
非脊椎骨折 (包括所有非脊椎骨折, 除了頭顱、臉、手、手指、腳趾、病理性骨折和嚴重創傷導致的骨折), 人數/總人數(%)				
至第 12 個月 累積骨折發生率	70/2046 (3.4)	95/2047 (4.6)	風險比 0.74 (0.54, 1.01)	-
至第 24 個月 累積骨折發生率	129/2046 (6.3)	159/2047 (7.8)	風險比 0.81 (0.64, 1.02)	-
至主要分析 ^h (中位數: 33 個月) 累積骨折發生率	178/2046 (8.7)	217/2047 (10.6)	風險比 0.81 (0.66, 0.99)	p= 0.0040
臨床骨折 ⁱ (包括非脊椎骨折和臨床脊椎骨折), 人數/總人數(%)				
至第 12 個月 累積骨折發生率	79/2046 (3.9)	110/2047 (5.4)	風險比 0.72 (0.54, 0.96)	-
至第 24 個月 累積骨折發生率	146/2046 (7.1)	197/2047 (9.6)	風險比 0.74 (0.59, 0.91)	-
至主要分析 (中位數: 33 個月) 累積骨折發生率 (共同療效指標)	198/2046 (9.7)	266/2047 (13.0)	風險比 0.73 (0.61, 0.88)	p< 0.001
臨床脊椎骨折, 人數/總人數(%)				
至第 12 個月 累積骨折發生率	10/2046 (0.5)	18/2047 (0.9)	相對風險 0.56 (0.26, 1.22)	-
至第 24 個月 累積骨折發生率	18/2046 (0.9)	44/2047 (2.1)	相對風險 0.41 (0.24, 0.71)	-
腕部骨折, 人數/總人數(%)				
至第 12 個月 累積骨折發生率	14/2046 (0.7)	22/2047 (1.1)	風險比 0.64 (0.33, 1.26)	-
至第 24 個月 累積骨折發生率	31/2046 (1.5)	43/2047 (2.1)	風險比 0.72 (0.46, 1.15)	-
至主要分析 (中位數: 33 個月) 累積骨折發生率	41/2046 (2.0)	66/2047 (3.2)	風險比 0.62 (0.42, 0.92)	-

^h 第 24 個月之後到試驗結束期間皆為主要療效分析期間。ⁱ ARCH 試驗中之臨床骨折包括非脊椎和症狀性脊椎骨折。

(3) 其他相關資料及臨床試驗

- A. 試驗 326^j 結果顯示每月皮下注射 romosozumab 210 毫克相對於其他 romosozumab 劑量能得到最大骨質密度的改善。Romosozumab 210 毫克改善骨質密度的程度也優於安慰劑、alendronate 和 teriparatide，但此骨質密度增加結果主要發生在試驗第一年，也指出在停用 romosozumab 後骨質密度會快速流失。
- B. PBAC 在 2018 年 11 月注意到送審文件中缺少了在結束 romosozumab 使用後有接續或無接續抗骨質吸收藥物的殘存療效資訊。2019 年 7 月，PBAC 考慮到來自試驗 326 有限的試驗結果顯示 romosozumab 的治療效果在停用接續治療的抗骨質吸收劑後，骨質密度會快速流失；而另一方面，PBAC 認為現有的證據表示 teriparatide 不需接續抗骨質吸收治療仍維持其治療好處；因此，PBAC 認為在考慮 romosozumab 相對於 teriparatide 的療效是否相似的宣稱時，將 romosozumab 治療後需接續使用抗骨質吸收劑納入考量是重要的。

6. 相對安全性

- (1) Romosozumab 在此次收錄試驗中的不良反應事件發生率，相對於其他參考品(teriparatide、alendronate、安慰劑)並無明確的模式，試驗期間(包括主要療效終點和接續抗骨質吸收劑治療)的副作用事件在所有組別有相似的結果。
- (2) 在 romosozumab 組最常見之不良反應事件為骨骼肌肉疾病(骨關節炎、肌痛、背痛、骨骼肌疼痛、肢端疼痛)、感染(鼻咽炎、上呼吸道感染)、外傷(骨折)、血管疾病(高血壓)、神經系統疾病(頭痛)、代謝疾病(高血鈣)。因嚴重副作用而退出試驗的個案數在各組皆低。
- (3) 和 romosozumab 相關的不良反應為：注射部位反應增加和嚴重的心血管事件(包括原發性心肌缺血和腦血管事件)，詳細 ARCH 試驗裡和 romosozumab 相關的嚴重心血管事件之彙整請見表八。
- (4) PBAC 再次分析 ARCH 試驗中心血管事件(包括統合分析、次族群分析及分析不同次級終點)，但無發現 romosozumab 會使特定族群的心血管風險上升，另外 alendronate 組在第一年的心血管事件則是比預期的低。廠商檢附探索可能造成心血管風險上升之生理機轉的報告，但基因相關試驗臨床模型和流行病學資料皆無法證明心血管風險上升是由特定的機轉所導致。該報告認為現有的數據也無法確認或反駁 romosozumab 和嚴重心血管事件的相關性。
- (5) 在定期安全更新報告中(periodic safety update research, PSUR)，發現兩件心肌梗塞(一件是發生在藥物上市後，另一事件是發生在某試驗中但和治療藥物無關)和十件藥品上市後中風事件。另有一篇中風審查報告指出：每十位

^j (1) 試驗 326 相關文獻包含 McClung (2014)、McClung (2018)、Ishibashi (2017)，其中 McClung (2014) 等人執行之試驗採用多種 romosozumab 劑量，包括每月皮下注射 70、140、210 毫克 romosozumab 及每三個月皮下注射 140、210 毫克 romosozumab，與每月或每三個月施打安慰劑組、每周服用 alendronate 70 毫克組或每天皮下注射 teriparatide 20 毫微克組，比較第 12 個月在脊椎、髖部、股骨頸部的骨質密度及骨轉換標記對於基線的變化結果。

(2) 骨轉換標記：第一型前膠原蛋白氮端前肽(type 1 procollagen amino-terminal-propeptide, PINP)在骨生成時在血中的濃度會增加。骨膠原蛋白碳末端肽鏈(Serum beta-c-terminal telopeptides test, β -CTX)則是在骨吸收產生時在血中的濃度會增加)。

病人裡有九位有一個以上的心血管事件風險因子。已包含心肌梗塞和中風事件的定期安全更新報告顯示，對於使用 romosozumab 的整體損益評估仍有正向的治療好處。經濟評估次委員會則認為嚴重心肌梗塞和中風仍是使用 romosozumab 的重大潛在風險。

- (6) 2018 年 11 月的報告中，經濟評估次委員會說明在 ARCH 試驗中，romosozumab 接續 alendronate 治療相較於連續使用 alendronate 的心肌缺血事件 odds ratio 為 2.65 (95%信賴區間: 1.03, 6.77)，腦血管事件的 odds ratio 為 1.66 (95%信賴區間: 1.03, 2.69)。STRUCTURE 試驗(romosozumab vs. teriparatide)並無嚴重心血管事件的分析報告。臨床試驗報告顯示因治療導致的緊急嚴重心血管副作用事件在 teriparatide 組為 0.9% (2/214)，romosozumab 組為 2.3% (5/218)。

表八、ARCH 試驗之嚴重心血管事件報告彙整

	病人與事件數, n (%)	
	Romosozumab/ alendronate N=2040	Alendronate/ alendronate N=2014
初始治療期間(12 個月)		
任何心血管事件	50 (2.5)	38 (1.9)
心肌缺血事件	16 (0.8)	6 (0.3)
心衰竭	4 (0.2)	8 (0.4)
非冠狀動脈血管重建	3 (0.1)	5 (0.2)
腦血管事件	16 (0.8)	7 (0.3)
不需血管重建的周邊血管缺血	0 (0.0)	2 (<0.1)
心血管事件造成之死亡	17 (0.8)	12 (0.6)
完整試驗期間(中位數 33 個月)		
任何心血管事件	133 (6.5)	122 (6.1)
心肌缺血事件	30 (1.5)	20 (1.0)
心衰竭	12 (0.6)	23 (1.1)
非冠狀動脈血管重建	6 (0.3)	10 (0.5)
腦血管事件	45 (2.2)	27 (1.3)
不需血管重建的周邊血管缺血	2 (<0.1)	5 (0.2)
心血管事件造成之死亡	58 (2.8)	55 (2.7)

7. 本品與 alendronate 相對療效比較

基於 ARCH 試驗裡的結果，每 1000 人接受 romosozumab 治療一年相對於 alendronate 所得到的好處或壞處：

- (1) 治療主要終點(12 個月)分析結果:約少 15 個病人發生臨床骨折。
接受治療達中位數 33 個月的分析結果:約少 33 個病人發生臨床骨折。
- (2) 治療主要終點(12 個月)分析結果:約多 6 個病人發生嚴重心血管事件。
接受治療達中位數 33 個月的分析結果:約多 4 個病人發生嚴重心血管事件。

8. 評估結果

- (1) PBAC 認為在 2019 年 7 月的會議對於 romosozumab 相對於 alendronate 的療效不劣性宣稱的疑慮，藉著更保守的成本最小化而得到部分解決。PBAC 認為 romosozumab 的適用病人族群大小不確定性可藉由對於給付預算進行風險分攤協議(risk sharing arrangement, RSA)處理。
- (2) PBAC 認為 teriparatide 有適合的給付限制族群，被提議為參考品應為適合。另外 PBAC 也認為 alendronate 為合理的抗骨質吸收治療代表，也同意經濟小組委員會認為 denosumab 為在臨床上最有可能被取代的治療選擇。
- (3) PBAC 注意到最新的送審資料內的臨床試驗證據，和 2019 年 7 月廠商所提供的用於支持本品的療效不劣於 teriparatide 的臨床試驗證據並無差異。PBAC 在 2019 年 7 月的考量為關於不劣性比較有數個不確定的議題，包括對於 STRUCTURE(romosozumab 和 teriparatide 的直接比較試驗)試驗中的骨質密度結果在臨床的重要性，以及間接比較納入分析的試驗中(FRAME、GHAC、ACTIVE)骨折結果的可交換性及應用性。
- (4) PBAC 認為 STRUCTURE 試驗結果應做為次要考慮，因 STRUCTURE 試驗期間為 12 個月，但有關 teriparatide 對於骨質密度的益處評估應為 18 至 24 個月，ESC 則提到 teriparatide 的最大給付期間為 18 個月。另外 Bouxsein(2019) 的整合回歸報告支持髌部和股骨頸部骨質密度增加和減少髌部及脊椎骨折的風險有線性關係，PBAC 回溯 STRUCTURE 試驗結果：相較於 teriparatide，romosozumab 確實增加了髌部、股骨頸部和脊椎骨的骨質密度。
- (5) PBAC 也回溯 romosozumab(12 個月)和 teriparatide(18 個月)的間接比較分析，結果顯示兩藥品對於骨折事件的減少無統計上差異，且因為信賴區間過寬，故 PBAC 認為 romosozumab 相對於 teriparatide 的療效不劣性仍有不確定性。
- (6) PBAC 再次確認 2018 年 11 月的建議，ARCH 試驗的骨折事件結果支持 romosozumab 接續 alendronate 的療效優於單用 alendronate，ARCH 試驗對比於原建議給付的族群提供了 romosozumab 用於未接受過抗骨質吸收藥物治療的病人族群的療效。
- (7) PBAC 同意經濟小組委員會的意見，指出定期安全更新報告所提出的數據顯示 romosozumab 造成心肌梗塞和中風的潛在危險仍存在，並認為廠商提出 romosozumab 安全性劣於 teriparatide 的宣稱是合理的。
- (8) PBAC 認為兩藥品的等效劑量(equi-effective doses)為 365 天內處方 romosozumab 共 10.8 次(單次處方 1 個月藥量，每月注射一次 210 mg)，以及 504 天內處方 teriparatide 共 14.22 次(單次處方 28 日藥量，每日注射 20 mcg)。
- (9) PBAC 建議藥物使用次委員會 (drug utilization sub-committee, DUSC) 進行給付 romosozumab 後的使用回顧，其中包括使用 romosozumab 接續抗骨質吸收劑治療的成功率。
- (10) PBAC 建議對於個別病人，romosozumab 不應被視為可和其他治療藥物交替使用。在 teriparatide 的給付限制也應防止 romosozumab 和 teriparatide 的接續使用。
- (11) PBAC 解釋這項建議是基於成本最小化原則 (cost-minimisation basis) 建議給付，因 romosozumab 相對於 teriparatide 並未被期待在臨床上提供顯著的療效改善或是減少毒性。Romosozumab 做為現有的治療替代選擇，也並未被期待能解決臨床上大量且緊急的未被滿足需求。

(三) NICE (英國)

至 2020 年 9 月 15 日止，在 NICE 之公開網頁[18]，鍵入關鍵字 romosozumab，未查獲相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 9 月 15 日止，在 SMC 之公開網頁[19]，鍵入關鍵字 romosozumab，未查獲相關評估報告。網頁公告:評估報告預計公布時間為 2020 年 11 月 9 日。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：停經後骨質疏鬆症婦女 排除條件：男性
Intervention	romosozumab
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	A. 隨機分派臨床試驗 B. 系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 8 月 19 日，以 romosozumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

A. 收錄文獻

於 Cochrane library、Embase 及 PubMed 資料庫，以 romosozumab 相關關鍵字進行搜尋，經逐筆核對標題及關鍵字，有關 romosozumab 用於目標給付族群之相對療效及安全性評估，本報告共納入四篇文獻，包括 ARCH 試驗東亞病人的次族群分析，以及接受第二次 12 個月 romosozumab 治療之病人的骨質密度

分析試驗。另外，因 STRUCTURE 試驗直接比較 romosozumab 與本案參考品 (teriparatide) 的骨質密度改變量，且收錄有使用過三年以上口服雙磷酸鹽的病人，較接近本案藥品所建議健保給付之適應症內容，故納入此篇試驗文獻。第四篇文獻為一網絡統合分析文獻，比較各骨質疏鬆藥品對於初級預防和次級預防骨質疏鬆症骨折在臨床上的療效和安全性，其中 romosozumab 和 teriparatide 對於骨質疏鬆症骨折在次級預防的療效及安全性資料可納入評估。

- (a) ARCH 試驗中總收錄 4093 位曾有過脆弱性骨折 (fragile fracture) 之停經後婦女，以 1:1 隨機分派至每月接受 romosozumab 210 毫克組或每週接受 alendronate 70 毫克連續 12 個月，接續開放式作業則繼續接受 alendronate。主要療效終點為新發生之脊椎骨骨折累積至第 24 個月的發生率，以及在主要療效分析 (第 24 個月開始至試驗結束) 的臨床骨折發生率，所有數據皆採用意向治療族群分析 (intention-to-treat)。於次族群分析文獻中，則納入包括香港、韓國和台灣之東亞地區病人共 275 位進行次族群的事後分析 [20]。其他 ARCH 主要試驗之設計與病人資訊比較請見表九。
- (b) 在一項第二期劑量測試 (dose-finding) 試驗 [21]，有低骨質密度 ($-3.5 \leq T \text{ 值} \leq -2.0$) 的停經後婦女接受 romosozumab 210 毫克或安慰劑 (第 0 至 24 個月)，接續接受安慰劑或 denosumab (第 24 至 36 個月)，最後再次接受 romosozumab 210 毫克 (第 36 至 48 個月)。在第 0 至 24 個月使用 romosozumab 210 毫克接續安慰劑 (第 24 至 36 個月) 和第二次 romosozumab 210 毫克 (第 36 至 48 個月) 的有 19 人，使用 romosozumab 210 毫克接續 denosumab (第 24 至 36 個月) 和第二次 romosozumab 210 毫克 (第 36 至 48 個月) 的有 16 人。主要療效結果為經雙能量 X 光吸光式測定儀 (dual-energy-X ray absorptiometry, DXA) 測定每階段的骨質密度，以及分析完成 48 個月試驗病人的各階段骨質密度差異百分比。

表九、ARCH 主要試驗之設計與病人資訊比較 [22]

作者(年代)	K. Saag (2017)	
試驗設計	多中心、隨機、活性藥物對照組、第一年為雙盲試驗、接續開放式作業(試驗期間中位數:33 個月)	
總收納人數	4093	
雙盲期間	alendronate 組	1823/2047 人(完成雙盲試驗人數/總人數) 每週接受口服 alendronate 70 毫克
	romosozumab 組	1831/2046 人(完成雙盲人數/總人數) 每月皮下注射 romosozumab 210 毫克
開放式作業期間	alendronate 組	1576/2047 人(完成主要分析人數/總人數) 每週接受口服 alendronate 70 毫克
	romosozumab 組	1574/2047 人(完成主要分析人數/總人數) 每週接受口服 alendronate 70 毫克
病人納入條件	(1) 總髖部和股骨頸部 T 值小於 -2.5 且至少發生過一次中度或嚴重的脊椎骨骨折，或是兩次以上輕微脊椎骨骨折 (2) 總髖部和股骨頸部 T 值小於 -2.0 且發生過兩次以上中度或嚴重的脊椎骨骨折，或是在隨機分配前有持續 3 至 24 個月的近端股骨骨折	

病人排除條件	<p>(1) 之前曾經服用 alendronate 無法耐受或是有禁忌症。</p> <p>(2) 腎絲球過濾率小於 35 mL/min/1.73 m²。</p> <p>(3) 排除之前使用過影響骨代謝之藥物之病人，包括：</p> <p>A. Strontium:五年內累積使用劑量超過一個月</p> <p>B. Zoledronic acid:三年內使用任何劑量或五年內超過一個劑量</p> <p>C. ibandronate, pamidronate:十二個月內使用任何劑量之或五年內累積使用超過三個月</p> <p>D. 口服雙磷酸鹽:三個月內使用任何劑量、三到十二個月內使用累積劑量超過一個月、五年內使用累積劑量超過三個月</p> <p>E. denosumab:十八個月內曾使用過不論劑量</p> <p>F. teriparatide:三個月內使用過任何劑量或三到十二個月內使用累積劑量超過一個月</p>
--------	---

- (c) STRUCTURE 試驗為第三期、隨機、雙盲接續開放式作業、活性物對照組試驗，病人以 1:1 比例隨機分派至皮下注射 romosozumab(每月 210 毫克)組或皮下注射 teriparatide(每日 20 微克)組。主要療效終點為:經由雙能量 X 光吸光式測定儀測定，在第 6 與 12 個月的髖部骨質密度平均值與基線值的差異百分比。所有被隨機分派的病人在基線的骨質密度數值，以及至少一次在基線之後測量的骨質密度數值皆會被納入療效分析當中。因 STRUCTURE 試驗的主要療效無評估骨折事件發生率，有少數骨折事件被放入安全評估，故在本報告中也會分析兩組發生骨折事件的發生率。其他 STRUCTURE 試驗資訊請見表十。

表十、STRUCTURE 主要試驗之設計與病人資訊比較[23]

作者(年代)	L. Langdahl (2017)	
試驗設計	多中心、隨機、開放式作業、活性藥物對照組、試驗期間為 12 個月	
總收納人數	436	
開放式作業期間	teriparatide 組	200/218 人(完成試驗人數/總人數) 納入主要療效分析人數:209 人 納入安全性分析人數:214 人 病人每天自行皮下注射 teriparatide 20 微克
	romosozumab 組	198/218 人(完成試驗人數/總人數) 納入主要療效分析人數:218 人 納入安全性分析人數:206 人 醫療照護專業人員每月施予皮下注射 romosozumab 210 毫克 (分成三支注射劑，每支 70 毫克)
病人納入條件	<p>(1) 55 至 90 歲之間的停經後婦女且之前使用過至少三年的口服雙磷酸鹽治療停經後骨質疏鬆，並且在試驗收錄開始前一年使用 alendronate 每週 70 毫克</p> <p>(2) 病人有過脊椎骨折或 50 歲之後發生非脊椎骨折事件的記錄</p> <p>(3) 經 DXA 測得髖部、股骨頸部或脊椎的 T 值小於 -2.5 SD</p> <p>(4) 至少要測一處髖部部位或兩處脊椎部位(第一到第四節區域)</p>	
病人排除條件	<p>(1) 最近使用過會影響骨質代謝的藥物</p> <p>(2) 血中的 25-hydroxyvitamin D 濃度 < 50 nmol/L</p> <p>(3) 有代謝或骨頭方面疾病</p>	

- (d) 本次收錄之貝氏網絡統合分析(Bayesian network meta-analysis)文獻的主要療效評估因素有兩項，分別為減少脊椎骨折和非脊椎骨折風險值，在安全性評估的兩個因素分別為耐受度(tolerability)和接受度(acceptability)，耐受度代表因治療的不良反應而退出試驗耐受度，接受度則代表因任何事件而退出試驗。在此篇分析中，也將藥物介入部分分為預防初次停經後骨質疏鬆骨折(primary prevention)和預防二次停經後骨質疏鬆骨折(secondary prevention) [24]。

此統合分析將以風險比(hazard ratios)和 95%信賴區間呈現非脊椎骨折結果，其他三項則由相對風險表示。四項療效及安全性分析因素及群組分析則使用曲線下累積面積排名(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)來分析及排序骨質疏鬆治療藥品的相對療效及安全性。在分析預防二次停經後骨質疏鬆折的藥品包含本案藥品和 teriparatide，且本案建議給付之病人族群為之前發生過骨折之病人，故納入預防二次停經後骨質疏鬆骨折的療效數值做為療效評估參考。

B. 試驗結果

- (a) ARCH 試驗中，分派至 alendronate 組的東亞地區病人有 146 人，在 romosozumab 組的有 129 人。依文獻中收錄病人基線的特性分析可得知經排除標準後，仍有病人先前曾使用過的治療骨質疏鬆的藥品。在 alendronate 組的病人有 12 位(8.2%)之前有使用治療骨質疏鬆藥品，其中有 8 位(5.5%)使用過口服雙磷酸鹽，而 romosozumab 組有 17 位(13.2%)使用過治療骨質疏鬆藥物，其中 15 位(11.6%)使用過口服雙磷酸鹽。

I. 至第 24 個月新發生之脊椎骨折事件累積發生率

全球族群脊椎骨折事件發生率在 romosozumab 組為 4.1%(74/1825 人)，在 alendronate 組為 8%(147/1834 人)，相對風險減少值為 50%且 p 值<0.001。在東亞地區次族群組，脊椎骨折事件發生率 romosozumab 組為 2.5%(3/121 人)，在 alendronate 組為 6.6%(9/136 人)，相對風險減少值為 60%但 p 值=0.11，未達統計上顯著差異。

II. 在主要分析(primary analysis)之臨床骨折累積發生率

全球族群臨床骨折事件發生率在 romosozumab 組為 9.7%(198/2046 人)，在 alendronate 組為 13%(266/2047 人)，相對風險減少值為 27%且 p 值<0.001。在東亞地區次族群組，累積臨床骨折事件發生率在 romosozumab 組為 7.0%(9/129 人)，alendronate 組為 11.6%(17/146 人)，相對風險減少值為 44%但 p 值=0.15，未達統計上顯著差異。

III. 安全性分析

在 ARCH 試驗雙盲期間(12 個月)，使用 romosozumab 210 毫克的東亞族群發生嚴重心血管事件的機率有 2 位(1.6%)，相近於 alendronate 組 2 人(1.4%)，

其中 romosozumab 210 毫克組的心臟缺血事件和腦血管事件各有 1 人(0.8%)，無心衰竭事件發生。在主要分析期間使用 romosozumab 210 毫克的東亞族群發生嚴重心血管事件的機率有 5 位(3.9%)，相近於 alendronate 組 6 人(4.1%)，其中 romosozumab 210 毫克組的心臟缺血事件有 3 人(2.3%)和腦血管事件 1 人(0.8%)，無心衰竭事件發生。

另外，在東亞次族群的注射部位反應和過敏事件數高於整體族群，東亞次族群和整體的病人退出試驗比例相似；東亞族群在第 12 個月 romosozumab 組和 alendronate 組的心血管事件數無顯著差異，但整體族群在第 12 個月 romosozumab 組的心血管事件數高於 alendronate 組(50 人 vs. 38 人)。

- (b) Romosozumab 210 毫克接續安慰劑/denosumab 及第二次 romosozumab 組，在第 36 至 48 個月所增加的骨質密度百分比，不論是在脊椎、髖部或是股骨頸部，都略低於第 0 至 24 個月增加的骨質密度百分比。在 romosozumab 210 毫克接續安慰劑/denosumab 及第二次 romosozumab 組，在第 36 至 48 個月所增加的骨質密度百分比在脊椎、髖部、股骨頸部分別為：12.4%/2.3%、6.0%/-0.1%、6.3%/0.8%。其他階段的骨質密度變化百分比請見表十一。

表十一、各階段骨質密度變化(%)

第 0 至 24 個月	Romosozumab 210 毫克/每月	Romosozumab 210 毫克/每月
第 24 至 36 個月	安慰劑	Denosumab 60 毫克/每六個月
第 36 至 48 個月	Romosozumab 210 毫克/每月	Romosozumab 210 毫克/每月
	N=19 人	N=16 人
脊椎骨質密度變化平均值(mean %, 95%信賴區間)		
第 0 至 24 個月	15.5 (12.6 to 18.4)	16.4 (14.0 to 18.7)
第 24 至 36 個月	-9.1 (-10.6 to -7.5)	2.5 (1.0 to 3.9)
第 36 至 48 個月	12.4 (10.4 to 14.5)	2.3 (0.3 to 4.4)
第 0 至 48 個月	17.6 (13.7 to 21.4)	22.1 (17.8 to 26.4)
髖部骨質密度變化平均值(mean, %)		
第 0 至 24 個月	7.0 (5.3 to 8.8)	5.3 (3.0 to 7.5)
第 24 至 36 個月	-5.3 (-7.3 to -3.3)	2.0 (0.7 to 3.3)
第 36 至 48 個月	6.0 (4.5 to 7.5)	-0.1 (-1.2 to 0.9)
第 0 至 48 個月	7.1 (5.2 to 9.1)	7.3 (4.5 to 10.2)
股骨頸部骨質密度變化平均值(mean, %)		
第 0 至 24 個月	7.0 (4.5 to 9.5)	4.9 (3.0 to 6.8)
第 24 至 36 個月	-4.3 (-6.6 to -1.9)	1.3 (0.0 to 2.7)
第 36 至 48 個月	6.3 (3.3 to 9.4)	0.8 (-0.3 to 2.0)
第 0 至 48 個月	8.6 (5.4 to 11.8)	6.7 (3.8 to 9.5)

此二期劑量測試(dose-finding)試驗在安全性分析中納入所有接受兩次 romosozumab 的病人，其中在第二次接受 romosozumab 210 毫克，且不論第一次所接受的 romosozumab 的劑量是否為 210 毫克共有 140 人，其中 7 人(5%)出現嚴重不良反應，包括：2 人乳癌、2 人肺癌、1 人心絞痛、1 人腹股溝疝氣、1 人骨關節炎，文獻中指出這些嚴重不良反應事件與 romosozumab

無關。其他副作用包括：潛在導致過敏(7.9%)、注射部位反應(7.1%)、惡性高熱(3.6%)。整體而言，使用二次 romosozumab 210 毫克的嚴重不良反應事件率與在 0 至 12 個月期間接受第一次 romosozumab 210 毫克相似(5% vs. 6%)。

- (c) STRUCTURE 試驗結果顯示使用 romosozumab 相對於 teriparatide 可增加髕部骨質密度，兩組間平均值差為 3.2% (95% CI 2.7 to 3.8, $p < 0.0001$)。另外在次要療效評估：包括股骨頸部和脊椎的骨質密度變化百分比，romosozumab 相對於 teriparatide 增加股骨頸部和脊椎部位的骨質密度在統計上都達到有顯著差異(p 值皆 < 0.0001)，其他詳細數值請見表十二。

表十二、第 6 個月和第 12 個月與基線的骨質密度差異百分比

部位	骨質密度差異百分比，(95%信賴區間)	
	Romosozumab (n=206)	Teriparatide (n=209)
主要療效：髕部骨質密度(第 6 個月和第 12 個月的平均值)		
髕部	2.6% (2.2 to 3.0)	-0.6% (-1.0 to -0.2)
兩組間平均值差: 3.2% (2.7 to 3.8, $p < 0.0001$)		
次要療效：股骨頸部和脊椎的骨質密度(第 6 個月)		
股骨頸	2.1% (1.6 to 2.7)	-1.1% (-1.6 to -0.5)
脊椎	7.2% (6.6 to 7.8)	3.5 (2.9 to 4.0)
次要療效：股骨頸部和脊椎的骨質密度(第 12 個月)		
股骨頸	3.2% (2.6 to 3.8)	-0.2% (-0.8 to 0.4)
脊椎	9.8% (9.0 to 10.5)	5.4% (4.7 to 6.1)

因 STRUCTURE 試驗主要療效評估項目為骨質密度，romosozumab 相較於 teriparatide 的骨折發生事件在 STRUCTURE 試驗當中只列為副作用事件。文獻當中提到有 15 位病人發生骨折事件，在 romosozumab 組中有 7 位病人共發生 7 次骨折，骨折發生率為 3% (包括：股骨頸骨折[1 人]、足部骨折[2 人]、肋骨骨折[2 人]、胸骨骨折[1 人]、尺骨骨折[1 人])。在 teriparatide 組有 8 位病人共發生 9 次骨折，骨折發生率為 4% (包括：肱骨骨折[1 人]、足部骨折[1 人]、前臂骨折[1 人]、恥骨[2 人]、橈骨[3 人]、脛骨[1 人])。

- (d) 本報告主要摘述 romosozumab 與 teriparatide 的間接比較結果，另參考美國內分泌協會 2020 年治療指引建議 (有極高骨折風險之停經後婦女首選用藥為雙磷酸鹽類、denosumab、teriparatide、romosozumab)，另摘述 romosozumab 與雙磷酸鹽類、denosumab 的間接比較結果作為參考。收錄之網絡統合分析文獻比較上述藥品對於降低停經後婦女因骨質疏鬆二次骨折的風險結果如表十三。在脊椎骨折相對風險比較中，只有 romosozumab 和 alendronate 的相對風險為 0.49 (95% CI 0.37 to 0.62) 以及 romosozumab 和 risedronate 的相對風險為 0.51 (95% CI 0.36 to 0.75) 達到統計上差異。在非脊椎骨折相對風險比較中，romosozumab 相對其他參考品的數值皆無達到統計上差異。

另外，teriparatide 相對於 romosozumab 在藥品耐受度的相對風險為 1.2 (95% CI 0.86 to 1.7)，未達到統計上顯著差異。Teriparatide 相對於 romosozumab 在藥品接受度上的相對風險為 0.90 (95% CI 0.75 to 1.1)，同樣也未達到統計

上顯著差異。

在曲線下累積面積排名(SUCRA)，romosozumab 在療效因素(降低脊椎性骨折和非脊椎骨折風險)得分為 1.297，稍低於 teriparatide 的 1.571，分別為 15 種治療骨質疏鬆藥品中的排名第三及第一位。在安全因素方面(藥品耐受度和接受度)，romosozumab 得分為 0.519，稍高於 teriparatide 的 0.374，但低於其他治療藥品如: risedronate 1.772、alendronate 0.726。

表十三、本案藥品相對於參考品降低骨折風險之網絡統合分析結果

脊椎骨折風險，相對風險 Risk ratio (95%信賴區間)	
和 romosozumab 比較 (>1 偏向 romosozumab)	
teriparatide	0.86 (0.56 to 1.3)
zoledronic acid (12 個月注射一次)	1.0 (0.70 to 1.6)
zoledronic acid (24 個月注射一次)	2.3 (0.74 to 6.8)
和 alendronate 比較 (>1 偏向 alendronate)	
romosozumab	0.49 (0.37, 0.62)
和 denosumab 比較 (>1 偏向 denosumab)	
romosozumab	0.96 (0.64, 1.5)
和 ibandronate 比較 (>1 偏向 ibandronate)	
romosozumab	0.59 (0.18, 2.1)
和 risedronate 比較 (>1 偏向 risedronate)	
romosozumab	0.51 (0.36, 0.75)
非脊椎骨折風險，風險比 Hazard ratio (95%信賴區間)	
和 romosozumab 比較 (>1 偏向 romosozumab)	
teriparatide	0.91 (0.67 to 1.3)
zoledronic acid (12 個月注射一次)	1.1 (0.84, 1.5)
zoledronic acid (24 個月注射一次)	2.5 (0.89, 6.5)
和 denosumab 比較 (>1 偏向 denosumab)	
romosozumab	0.87 (0.64 to 1.2)
和 alendronate 比較 (>1 偏向 alendronate)	
romosozumab	0.85 (0.70, 1.0)
和 ibandronate 比較 (>1 偏向 ibandronate)	
romosozumab	0.73 (0.30, 1.7)
和 risedronate 比較 (>1 偏向 risedronate)	
romosozumab	0.98 (0.73, 1.3)

(五) 建議者提供之資料

有關本案藥品之相對療效評估，建議者共提供 3 篇發表文獻及 3 篇文獻中文翻譯，以及本案參考品 teriparatide(FORTEO®)之仿單。3 篇發表文獻之試驗分別為: STRUCTURE 試驗、ARCH 試驗、FRAME 試驗，其中 STRUCTURE 試驗和 ARCH 試驗為本報告收錄文獻，並在前段內容中詳述兩試驗結果且加以分析和評估。FRAME 試驗因收錄族群較不符合建議者建議之健保給付之對象(有使用過抗骨質吸收劑)，故未於本報告收錄文獻中加以評估。

四、療效評估結果

(一) 療效參考品

本案藥品於我國許可適應症為「適用於治療有高度骨折風險之停經後骨質疏鬆症女性，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子」。有效成分為 romosozumab，ATC 分類碼為「M05BX06」，屬於其他影響骨組織和密度藥品，藥理作用分類為抑硬素抑制劑(anti-sclerostin agent)。

基於建議者所欲申請之健保給付適應症，本案藥品之目標給付族群為停經後骨質疏鬆婦女，經 DXA 檢測骨質密度之 T 值小於或等於-3.0 SD，且脊椎或髖部多於 2 (含) 處骨折，無法耐受抗骨質吸收劑副作用、或已持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續 12 個月仍發生至少 1 處新的骨折之病人。

目前的台灣成人骨質疏鬆防治共識中尚未評估 romosozumab 並做出治療建議，而 2020 年美國內分泌協會(Endocrine Society, ES)治療指引建議，對於高至極高骨折風險之停經後婦女，romosozumab 為治療停經後骨質疏鬆症的首選用藥之一。以上指引也有建議 teriparatide 用於高至極高骨折風險之停經後婦女，為治療停經後骨質疏鬆症的首選用藥之一。

在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、我國藥品許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，本報告認為我國現有給付藥品 teriparatide 與本案藥品具有相近治療地位，因此本報告認為 teriparatide 作為本案藥品之療效參考品應為合適。另考量到有少數病人可能不適用於 teriparatide 或有禁忌症，故將雙磷酸鹽類和 denosumab 列為相對於 romosozumab 的療效比較次要參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

於 2020 年 8 月 19 日，本報告在加拿大 CADTH 及英國 NICE 之公開網頁皆未尋獲相關評估報告，僅尋獲澳洲 PBAC 公告之查獲三份評估報告與本案有關，分別為 PBAC 於 2018 年 11 月、2019 年 7 月、2020 年 3 月的公開摘要文件，摘述如下。

1. 給付建議

PBAC 建議給付本品用於嚴重確定性骨質疏鬆症(severe established osteoporosis)病人，在使用抗骨質吸收劑期間發生骨折事件後，做為後線使用之藥品，並且須同時符合之給付條件如下：

- (1) 具有非常高度骨折風險。
- (2) 骨質密度(BMD) T-score \leq -3.0。
- (3) 有過兩次以上因輕微創傷(minimal trauma)造成之骨折。
- (4) 至少連續 12 個月以適當劑量的抗骨質吸收藥物後，新發生至少一處症狀性

骨折^k。

- (5) 每人終生獲得本品給付最大期間為 12 個月。
- (6) 病人不可使用過 teriparatide 治療，或病人在接受 teriparatide 治療的前 6 個月內因無法耐受而須永久停用 teriparatide。
- (7) 須照會或由專科醫師給予治療。

2. 給付考量

PBAC 認為嚴重骨質疏鬆的病人有臨床需求取得其他的後線藥物選擇。對於嚴重骨質疏鬆的治療替代藥物選擇不應遭到限制。PBAC 同意給付本品是基於 romosozumab 相對 teriparatide 能成本最小化 (cost-minimisation basis)，則 romosozumab 的成本效益是可接受的。

PBAC 認為兩藥品的等效劑量 (equi-effective doses) 為 365 天內處方 romosozumab 共 10.8 次 (單次處方 1 個月藥量，每月注射一次 210 mg)，以及 504 天內處方 teriparatide 共 14.22 次 (單次處方 28 日藥量，每日注射 20 mcg)。有關對於 romosozumab 相較 teriparatide 的療效不劣性宣稱的疑慮，藉著更保守的成本最小化而得到部分解決。PBAC 並且認為 romosozumab 適用族群大小的不確定性可藉由對於給付預算進行風險分攤協議 (risk sharing arrangement, RSA) 處理。

(三) 相對療效與安全性

1. 臨床療效

- (1) ARCH 試驗共同主要療效指標之一為至第 24 個月新發生脊椎骨折事件之累積發生率，全球族群脊椎骨折事件在 romosozumab 相對 alendronate 的相對風險減少值為 50% 且 p 值 < 0.001。在東亞地區次族群組，脊椎骨折事件 romosozumab 相對 alendronate 的相對風險減少值為 60% 但 p 值 = 0.11，未達統計上顯著差異。
- (2) 另一項共同主要療效指標為至主要分析時 (中位數: 33 個月) 臨床骨折事件之累積發生率，在全球族群 romosozumab 組發生率為 9.7%，在 alendronate 組為 13%，相對風險減少值為 27% 且 p 值 < 0.001。在東亞地區次族群組，臨床骨折事件累積發生率在 romosozumab 組為 7.0%，alendronate 組為 11.6%，相對風險減少值為 44% 但 p 值 = 0.15，未達統計上顯著差異。

但因建議者建議本案藥品使用期間為 12 個月，故另再分析 ARCH 主要試驗整體族群在第 12 個月的療效結果。結果顯示在第 12 個月時，romosozumab 在減少新發生脊椎骨折和臨床骨折的數值達顯著差異，其他詳細數值如表十四。

^k 若病人對抗骨質吸收藥物具有禁忌症，須在其病歷上記載禁忌症詳細資訊。若病人在接受一項抗骨質吸收藥物治療期間因無法耐受而須永久停用，病人須再嘗試使用另一項抗骨質吸收藥物，以達到至少連續治療 12 個月的要求，且須在其病歷上記載詳細資訊。

表十四、ARCH 主要試驗整體族群在第 12 個月的療效結果比較

	新發生脊椎 骨折事件(%)	非脊椎骨折 (%)	臨床骨折(%)	髖部骨折(%)
Alendronate 發生人數/總人數(%)	85/1703 (5.0)	95/2047 (4.6)	110/2047 (5.4)	22/2047 (1.1)
Romozozumab 發生人數/總人數(%)	55/1696 (3.2)	70/2046 (3.4)	79/2046 (3.9)	14/2046 (0.7)
Romozozumab vs. Alendronate 療效比較(第 12 個月)				
絕對風險比率差 ARR (95%信賴區間)	1.8% (0.5, 3.2)	1.2% (0.1, 2.6)	1.5% (0.5, 3.1)	0.4% (-0.3, 0.9)
相對風險比率差 RRR (95%信賴區間) [不經多重檢驗之 p 值]	36% (11, 54) [p=0.008]	26% (-1, 46) [p=0.057]	28% (4, 46) [p=0.027]	36% (-26, 67) [p=0.19]
Hazard ratio	0.64	0.74	0.72	0.64
需治療人數(NNT)	56	84	67	250

- (3) Romozozumab 210 毫克接續安慰劑或 denosumab，以及第二次 romozozumab 後增加的骨質密度百分比，不論是在脊椎、髖部或是股骨頸部，都略低於第一次使用 romozozumab 時增加的骨質密度百分比。
- (4) STRUCTURE 試驗結果顯示使用 romozozumab 相對於 teriparatide 可增加髖部骨質密度，且具有統計上差異。另外在次要療效評估:包括股骨頸部和脊椎的骨質密度變化百分比，在統計上也達到有顯著差異。在 STRUCTURE 試驗中有 15 位病人發生骨折事件，在 romozozumab 組中有 7 位病人共發生 7 次骨折，骨折發生率為 3%。在 teriparatide 組有 8 位病人共發生 9 次骨折，骨折發生率為 4%。
- (5) 收錄之網絡統合分析數據顯示 teriparatide 相對於 romozozumab 的脊椎骨折事件相對風險為 0.86 (95% CI 0.56 to 1.3)，但未達統計上顯著差異，但 romozozumab 相對於 alendronate 及 risedronate 的脊椎骨折風險較低，且達到統計上差異。在非脊椎骨折事件的風險比，teriparatide 相對於 romozozumab 為 0.91 (95% CI 0.67 to 1.3)，未達統計上顯著差異，romozozumab 相對於其他參考品的非脊椎骨折風險比亦皆未達到統計上差異。分析曲線下累積面積排名結果，romozozumab 在療效因素(降低脊椎性骨折和非脊椎骨折風險)得分稍低於 teriparatide。

2. 安全性

- (1) 在 ARCH 試驗雙盲期間(12 個月)，使用 romozozumab 210 毫克的東亞族群發生嚴重心血管事件的機率(1.6%)相近於 alendronate 組(1.4%)，兩組數值皆低於整體族群的發生率(1.9% vs.2.5%)。其中使用 romozozumab 210 毫克的東亞族群的心臟缺血事件和腦血管事件各有 1 人(0.8%)，無心衰竭事件發生。在主要分析期間使用 romozozumab 210 毫克的東亞族群發生嚴重心血管事件的機率有 5 位(3.9%)，相近於 alendronate 組(4.1%)，兩組數值皆低於整體族群的發生率(6.1% vs. 6.5%)。其中使用 romozozumab 210 毫克的東亞族群的心臟缺血事件有 3 人(2.3%)和腦血管事件 1 人(0.8%)，無心衰竭事件發生。

ARCH 試驗		雙盲期間 (12 個月)		主要分析期間 (雙盲+開放式作業)	
		Alendronate	romosozumab	alendronate	romosozumab
東亞 族群	嚴重心血管事件	2 人(1.4%)	2 人(1.6%)	6 人(4.1%)	5 人(3.9%)
	心臟缺血	1 人(0.7%)	1 人(0.8%)	2 人(1.4%)	3 人(2.1%)
	腦血管	0	1 人(0.8%)	2 人(1.4%)	1 人(0.8%)
	心衰竭	1 人(0.7%)	0	2 人(1.4%)	0
	死亡	0	0	0	1 人(0.8%)
整體 族群	嚴重心血管事件	38 人(1.9%)	50 人(2.5%)	122 人(6.1%)	133 人(6.5%)
	心臟缺血	6 人(0.3%)	16 人(0.8%)	20 人(1.0%)	30 人(1.5%)
	腦血管	7 人(0.3%)	16 人(0.8%)	27 人(1.3%)	45 人(2.2%)
	心衰竭	8 人(0.4%)	4 人(0.2%)	23 人(1.1%)	12 人(0.6%)
	死亡	12 人(0.6%)	17 人(0.8%)	55 人(2.7%)	58 人(2.8%)

- (2) 在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)對於本案藥品的評估報告[25]第 145 頁中，整合三項試驗(FRAME、ARCH、BRIDGE)的安全性群組分析結果顯示： ≥ 75 歲以上病人使用 romosozumab 相對於 alendronate 或安慰劑的風險比(Hazard ratio)為 1.71(95% CI 1.06 to 2.78)，具有統計上顯著差異。
- (3) 收錄之網絡統合分析數據顯示，在安全因素方面(藥品耐受度和接受度)，romosozumab 得分稍高於 teriparatide，但低於其他治療藥品如：risedronate、alendronate。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述澳洲 PBAC 接獲的消費者意見 (consumer comments) 供作參考：這些意見描述到骨折嚴重衝擊到病人的生活品質。這些意見特別著重在骨折所造成的潛在疼痛，使病人的行動能力減少以及失去自信心。這些意見也特別強調每月使用一次 romosozumab 的方便性高於每天使用的 teriparatide。澳洲及紐西蘭骨質和礦物質協會 (Australia and New Zealand Bone and Mineral Society, ANZBMS) 的治療委員會指出 romosozumab 為新機轉藥物，且在多項試驗中結果顯示 romosozumab 相對於安慰劑能增加骨質密度，以及減少骨折的發生率。另外對於無法耐受 teriparatide 或有禁忌症之病人，同樣為促骨質生成劑的 romosozumab 可以做為替代選擇。另外澳洲及紐西蘭骨質和礦物質協會也提醒臨床醫師避免開立 romosozumab 予有高心血管事件風險的病人，尤其是曾發生心絞痛和中風事件的病人。

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)	至 2020 年 9 月 18 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	2018 年 11 月會議、2019 年 7 月會議、2020 年 3 月會議。
NICE (英國)	至 2020 年 9 月 18 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：預計於 2020 年 11 月 9 日發佈報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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)

至 2020 年 9 月 18 日止，於 CADTH 公開網頁查無 romosozumab 評估報告。

2. PBAC (澳洲)

針對 romosozumab 用於本案適應症，PBAC 分別於 2018 年 11 月、2019 年 7 月、2020 年 3 月召開會議。於 2018 年 11 月會議，送審資料建議收載 romosozumab 用於兩個病人族群，一為有嚴重骨質疏鬆且在接受抗骨質再吸收劑治療下發生骨折者，一為上述病人但不需先使用抗骨質再吸收劑，亦即 romosozumab 作為起

始治療，基於臨床與財務估計的不確定性及安全性顧慮，PBAC 決議不建議收載 romosozumab[26]。2019 年 7 月的會議再次進行討論，此次送審資料僅建議收載 romosozumab 用於有嚴重骨質疏鬆且在接受抗骨質再吸收劑治療下發生骨折的病人，但基於臨床相對療效、心血管安全性數據、適用病人族群大小的不確定性，PBAC 仍不建議收載 romosozumab 用於此目標族群[27]。2020 年 3 月會議再次討論時，PBAC 考量有嚴重骨質疏鬆且在接受抗骨質再吸收劑治療下發生骨折者有其他治療選擇的需求，並認為前次會議提出 romosozumab 相對於 teriparatide 的療效不劣性主張已由較為保守的最小成本分析(cost-minimisation analysis)做部分處理，其餘的不確定性則可經由風險分攤協議(risk sharing arrangement, RSA)的補助上限(subsidisation caps)進行處理，且風險分攤協議可減少 romosozumab 適用病人族群大小的不確定性，故建議收載 romosozumab 用於此目標族群[17]。

送審資料以最小成本分析建立 romosozumab 相對於 teriparatide 之價格。由於 romosozumab 相對於 teriparatide 的療效不劣性具有不確定性，並在心血管事件有較差的安全性，於 2019 年 7 月會議 PBAC 認為最小成本分析需使用較保守的估計方式[27]。2020 年 3 月會議再次送審的資料進行數項調整，例如假設未來藥品降價而調降 teriparatide 藥費、teriparatide 的治療配合度由 87% 調降至 79%、提高心血管事件的處理費用、納入 romosozumab 注射費用、加上提早停止 romosozumab 治療者的後續抗骨質再吸收劑費用等[17]。

於 2020 年 3 月會議，送審資料另提供 romosozumab 與 alendronate 的成本效用分析，用於處理 2019 年 7 月會議中，PBAC 顧慮相對於 teriparatide，romosozumab 會用於更廣病人族群^a的成本效果，但送審資料提供的經濟模型是採用 2018 年 11 月送審時的模型，當時建議收載的病人族群更廣，除了患有嚴重骨質疏鬆且在接受抗骨質再吸收劑治療下發生骨折的病人外，亦包括上述病人但不需先接受抗骨質再吸收劑治療者；然而再次送審的內容除了藥品成本外，大部分內容並未更改，參數主要來自 ARCH 試驗，納入的受試者大部分未接受過抗骨質再吸收劑治療，故無法用於評估 romosozumab 應用於 teriparatide 以外病人族群時的成本效果。不過 PBAC 認為基於與接受 teriparatide 治療者的特性相似、骨質密度與骨折的臨床證據、romosozumab 因修正後的最小成本分析而降價的情況下，romosozumab 用於較 teriparatide 更廣的病人族群可能是具有成本效果的[17]。

3. NICE (英國)

至 2020 年 9 月 18 日止，於 NICE 公開網頁查無 romosozumab 之評估報告。

^a 於 2019 年 7 月會議討論，送審資料預估 romosozumab 在與 teriparatide 的收載條件大致相同的情形下(嚴重骨質疏鬆且在接受抗骨質再吸收劑治療下發生骨折的病人)，收載 romosozumab 後會擴增促骨質合成藥物(anabolic agent)市場，理由為病人偏好、降低治療負擔、增加行銷策略。PBAC 認為基於 romosozumab 與 teriparatide 的給藥頻率差異，市場擴增是可能的，但使用量預估相當具有不確定性[2]。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 9 月 18 日止，SMC 網頁指出 romosozumab 用於具有骨折高風險之嚴重骨質疏鬆停經後婦女之評估報告預計於 2020 年 11 月 9 日發佈[19]。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	osteoporosis
Intervention	romosozumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost OR economics

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 8 月 20 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告得 1 篇文獻，是由英國國家衛生研究院(National Institute for Health Research, NIHR)執行的醫療科技評估(Health Technology Assessment, HTA)報告，執行非雙磷酸鹽類(denosumab、raloxifene、romosozumab、teriparatide)用於預防骨鬆骨折的系統性文獻回顧與經濟評估[28]。經濟評估部分是採用英國國民健康服務(National Health Service, NHS)與個人社會服務(Personal Social Services, PSS)觀點，執行非雙磷酸鹽類相較於雙磷酸鹽類或未治療的成本效用分析，評估時間為終生，使用離散事件模擬法(discrete event simulation, DES)模擬病人於一生中發生的臨床事件，以病人層級(patient-level)模擬方式使病人未來發生的事件會因為之前事件(例如骨折)所影響，並且納入具有異質性的病人進行分析。模型包括 7

個臨床事件，分別為腕部骨折、近端肱骨骨折、脊椎骨折、髖部骨折、入住養護機構(residential care admission)、骨折相關死亡、全因性死亡。臨床參數方面，治療效果來自該份HTA報告執行的統合分析結果、全因性死亡率來自英國生命表、骨折相關死亡率來自文獻、基礎效用值來自英國族群的EQ-5D估計、骨折後效用值的損失來自於系統性文獻回顧。成本參數部分，藥品費用來自NHS Drug Tariff與eMIT(electronic market information tool) database，成本與QALYs(quality adjusted life years，經健康生活品質校正生命年)每年以3.5%做折現。

依本案目標族群與我國臨床情境，romosozumab的主要參考品為teriparatide，故以下僅呈現與teriparatide的比較結果；並需注意romosozumab的治療策略設定是後續接著使用alendronate，而teriparatide後續並未設定使用抗骨質再吸收劑。然而romosozumab的部分參數以及相對於其他藥品的成本效用結果因機密性而未提供數據，即使如此，基礎分析結果顯示雖然teriparatide與romosozumab具有相似的療效，但與teriparatide相比，romosozumab是具有優勢的選擇，主要原因為romosozumab治療策略的後續alendronate治療期間費用遠低於teriparatide。此HTA報告指出由於大部分非雙磷酸鹽類藥品已是臨床實務的一部分，雖然romosozumab目前並不在NICE骨質疏鬆治療路徑中，但其很可能與teriparatide治療相似，故對這些治療藥品相關的醫療提供不會有明顯的影響。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供與本案適應症相關之成本效益資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據國民健康署2015年至2018年國民營養健康狀況變遷調查指出，以雙能量X光吸收儀(Dual energy X-ray absorptiometry, DXA)測量骨質密度，50歲至64歲、65歲至74歲、75歲以上國人具至少有一部位骨質疏鬆(T-score \leq -2.5)之比率分別為5.7%、12.3%、24.5%，其中女性之骨鬆比率分別為6.8%、18.3%、29.3%[29]。本次建議者針對本品之建議給付條件，除了使用支數與治療時間上限，在停經後骨質疏鬆婦女與teriparatide目前的給付規定相同，並於骨質疏鬆部分的定義較國民營養健康狀況變遷調查更為嚴格，須經DXA檢測BMD之T score \leq -3.0 SD；除此之外，teriparatide的使用條件包括引起脊椎或髖部多於2(含)處骨折，經評估無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質再吸收劑至少連續12個月的情況下仍發生至少1處新的骨折[15]。根據健保資料庫分析，2015年至2019年間每年使用teriparatide之婦女人數由4,043人成長至6,159人。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品之建議給付適應症為「適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子」，ATC分類碼為「M05BX06」。經查詢有 6 個成分與本案申請藥品同屬「M05BX」，其中僅有 denosumab 與本案之適應症相關。若以適應症查詢，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：骨質疏鬆症」，得 51 筆許可證資料[14]，其中與本案相關者(具有高度骨折風險之停經後婦女)，有 estradiol/norethindrone acetate、risedronate、denosumab、teriparatide。

中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-109 年版」第 5 節激素及影響內分泌機轉藥物中，按 5.6.1 抗骨質再吸收劑(anti-resorptive)規定，藥品種類包括：(1) 雙磷酸鹽類：alendronate、zoledronate 5mg、risedronate、ibandronate 3mg/3mL；(2) 選擇性雌激素受體調節劑：raloxifene、bazedoxifene；(3) RANKL 單株抗體：denosumab。而在 5.6.2 Parathyroid hormones and analogues(副甲狀腺素及類似劑)的藥品有 teriparatide[15]。臨床實證方面，與本案相關用於停經後骨質疏鬆婦女的隨機對照試驗中，活性對照藥品有 alendronate (ARCH 試驗) [22]及 teriparatide (STRUCTURE 試驗) [30]。

考量 teriparatide 與本品均為促骨質合成藥物(anabolic agent)，與本品具有直接比較試驗，且本次建議給付的目標族群在給付條件的訂定與 teriparatide 相同，故本報告建議以 teriparatide 作為核價參考品。

(三) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，若給付本品用於「停經後骨質疏鬆婦女」並符合建議給付條件，預估未來五年(2022 年至 2026 年)本品的年度藥費約為第一年的 2.2 億元至第五年的 5.1 億元，合計後續抗骨質再吸收劑藥費，並扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年節省約 1.0 億元至第五年節省約 2.4 億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位

建議者建議本品之給付條件與 Forteo® (teriparatide)用於停經後骨質疏鬆婦女之給付規定相同，預期本品將取代 teriparatide 的市場，故臨床使用地位為「取代關係」。

2. 市場規模推估

建議者參考健保署公告之使用量分析，以 teriparatide 於 2013 年至 2018 年的使用量線性回歸推估未來五年(2022 年至 2026 年)年度使用量為第一年約 56,976 支至第五年約 72,218 支；並按 teriparatide 每支可使用 28 天的用法用量，假設一年每人使用量 13.03 支，推估未來五年的 teriparatide 申報人年為第一年約 4,371 人年至第五年約 5,540 人年。由於本品僅核准用於停經後骨質疏鬆婦女，預期僅會取代 teriparatide 的女性病人使用量，建議者參考健保資料庫 2010 年至 2018 年的 teriparatide 申報量性別占比，設定女性病人佔申報比例的 85%。

3. 申報人年推估

建議者認為本品的療效、安全性與方便性皆優於 teriparatide，預估本品的市佔率第一年至第五年為 50% 至 90%，並按本品與 teriparatide 的每位病人使用年限分別為 1 年及 1.38 年進行調整，推估本品未來五年的申報人年為第一年約 1,345 人年至第五年約 3,069 人年。

4. 新情境藥費推估

建議者以本品的建議價與用法用量，計算健保給付人年價格為 166,128 元，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 2.2 億元至第五年約 5.1 億元。

建議者指出本品的使用時間為 12 個月，teriparatide 依給付規定使用上限 18 支(共 504 天)，由於目標族群為骨折高風險族群，故假設病人在施打本品的第 365 天後至第 504 天間仍積極接受抗骨質再吸收劑治療，並以 Fosamax^{®b}作為代表，推估未來五年的 Fosamax[®] 申報人年為第一年約 512 人年至第五年約 1,169 人年，並按 Fosamax[®] 的健保價格與用法用量推估未來五年之 Fosamax[®] 藥費為第一年約 460 萬元至第五年約 1,100 萬元。

而未被本品取代的 teriparatide 市場，推估未來五年申報人年為 2,513 人年至 1,302 人年，按 teriparatide 的健保價格與用法用量預估未來五年 teriparatide 藥費為第一年約 4.5 億元至第五年約 2.3 億元。

建議者將本品與後續抗骨質再吸收劑之年度藥費，以及 teriparatide 年度藥費合計後，預估未來五年整體年度藥費為第一年約 6.8 億元至第五年約 7.5 億元。

5. 原情境藥費推估

建議者估計的 teriparatide 申報人年為第一年約 4,371 人年至第五年約 5,540

^b 目前我國許可證仍有效之品項為 Fosamax Plus[®]，成分包含 alendronic acid 70 mg，另添加 2800IU 或 5600 IU 的維生素 D3[8]。

人年，按 teriparatide 的健保價格與用法用量預估未來五年之原情境藥費為第一年約 7.8 億元至第五年約 9.9 億元。

6. 其他相關醫療費用

建議者未計算其他相關醫療費用。

7. 財務影響

根據上述推估之本品與後續藥品治療的新情境年度藥費及 teriparatide 的原情境年度藥費，建議者預估本品納入給付後，對健保整體財務影響為第一年節省約 1.0 億元至第五年節省約 2.4 億元。

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，考量健保的新藥納入給付時程，以 2022 年至 2026 年估計本品之未來五年財務影響尚屬合理，但考量第一年(2022 年)的 teriparatide 申報人年包含前一年度的續用病人，這部分的使用量不會被本品所取代，採用使用量推估法進行財務影響評估具有不確定性，本報告對於建議者所做之財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位

目前我國健保給付用於本案目標族群的促骨質合成藥物僅有 teriparatide，且除了使用支數與治療時間上限，本品的建議給付條件與 teriparatide 用於停經後骨質疏鬆婦女之給付規定相同，故本報告認為本品納入給付後，臨床使用地位與 teriparatide 為「取代關係」應屬合理。

2. 目標族群推估

建議者以 teriparatide 的年度健保使用量、仿單用法用量、健保給付規定推估本品未來五年的市場規模。考量 teriparatide 的用法用量與給付規定使病人用藥會累積至次年度，第一年(2022 年)的 teriparatide 申報人年包含前一年度的續用病人，這部分的使用量不會被本品所取代，故以 teriparatide 的年度使用量與每年使用 13.03 支估計每年申報人年並進行後續財務影響推估具有不確定性。本報告以健保資料庫分析 2016 年至 2019 年 teriparatide 的每年新用藥婦女人數，作為本品目標族群人數之估計，線性推估未來五年(2022 年至 2026 年)符合建議給付條件的病人數約為第一年 3,603 人至第五年 4,107 人。

3. 使用人數推估

建議者預估本品的市佔率第一年至第五年為 50% 至 90%。本報告參考建議者設定的本品市佔率，推估未來五年的本品使用人數約為第一年 1,802 人至第五

年 3,696 人。然而本案目標族群為骨質疏鬆較為嚴重且有骨折病史的病人，考量部分病人可能年齡較大而有心血管相關共病症或是一些心血管危險因子，使本品的市佔率預估具有不確定性，由於無其他適當資料可供參考，且經本報告評估調低市佔率主要是縮小整體財務影響的節省程度，應不會對健保整體財務影響造成明顯衝擊，故不進行敏感度分析。

4. 年度藥費推估

本報告參考本品的仿單用法用量與建議給付條件，以一年使用 24 支進行計算，並按本品之建議價，預估未來五年本品的年度藥費為第一年約 3.0 億元至第五年約 6.1 億元。

按仿單及建議給付條件，本品治療不會超過一年。本報告參考本品的臨床試驗設計[22, 30]，同意建議者設定在停止本品治療後，目標族群後續會使用抗骨質再吸收劑，然而治療時間應會超過建議者設定的 139 天(第 366 天至第 504 天)。而 teriparatide 作為本案的取代品，給付規定亦有不得超過 18 支並於 2 年使用完畢的限制，美國臨床內分泌學會/美國內分泌學院(AACE/ACE)^c於 2020 年更新的停經後骨質疏鬆臨床實務指引[31]與美國醫師協會(American College of Physicians, ACP)於 2019 年發表的骨質疏鬆停經後婦女治療臨床指引[32]均建議在完成 teriparatide 治療後繼續接受抗骨質再吸收劑治療，故本報告假設本品給付至目標族群後，現行臨床的後續治療方式不會有明顯變化，接受建議者僅計算 139 天^d的抗骨質再吸收劑藥費。建議者以 Fosamax[®] 作為抗骨質再吸收劑的代表，然而抗骨質再吸收劑藥品種類眾多且給藥頻率不同，按各藥品仿單用法用量及健保價格計算之年度藥費介於 8,112 元至 12,958 元，由於與本品及 teriparatide 的年度藥費差距甚大，經本報告評估各抗骨質再吸收劑的年度藥費差異對整體財務評估影響有限，又其中一些藥品的給藥頻率(每 3 個月、每 6 個月、每年)不易應用於 139 天進行藥費計算，故暫以建議者採用的 Fosamax[®] 作為抗骨質再吸收劑的代表，按 Fosamax[®] 的健保價格與用法用量計算 139 天的藥費約為 3,320 元。由於接受本品治療者於給付後第二年才會開始使用 Fosamax[®]，推估未來五年新增之 Fosamax[®] 藥費為第二年約 600 萬元至第五年約 1,100 萬元。

合併計算本品之年度藥費與後續抗骨質再吸收劑藥費，預估未來五年整體年度藥費為第一年約 3.0 億元至第五年約 6.2 億元。

5. 取代藥費推估

^c AACE : American Association of Clinical Endocrinologists ; ACE : The American College of Endocrinology

^d Teriparatide 給付規定於 2 年內使用完畢，故 teriparatide 的治療時間很可能超過 504 天，進而低估抗骨質再吸收劑的治療天數，然而抗骨質再吸收劑與本品及 teriparatide 的年度藥費差距甚大，經本報告評估對整體財務評估影響有限，故接受建議者僅計算 139 天的抗骨質再吸收劑藥費。

建議者採用 teriparatide 的健保價為每支 13,735 元，但 teriparatide 的健保價於 2020 年 10 月 1 日開始由每支 13,735 元調降為每支 13,498 元，本報告按調降後的 teriparatide 健保價及仿單用法用量，預估未來五年的年度取代藥費為第一年約 3.2 億元至第五年約 8.6 億元。

6. 其他相關醫療費用

本報告認為本品給付後會產生一些其他相關醫療費用，例如發生心血管事件的後續處置、按本品仿單需安排門診由專業醫護人員施打等費用，其中以心血管事件的後續處置可能產生較大的財務影響。然而目前並未有相對於 teriparatide，本品新增之心血管事件發生率的參數可供參考。本報告參考 PBAC 評估報告引用之 ARCH 試驗[27]：(1)相對於 alendronate，本品新增的嚴重心血管事件人數^o；(2)相對於 alendronate，以本品治療發生較高的中風及心肌梗塞作為心血管事件代表；(3)參考中風及心肌梗塞於我國的健保醫療費用[33]，推估本品所新增之心血管事件的後續處置費用對未來五年的財務影響每年應低於 1,000 萬元。又 ARCH 試驗納入的病人特性與本案目標族群不同(例如是否使用過抗骨質再吸收劑、骨質疏鬆嚴重度等)，該試驗的活性對照藥品(alendronate)與本案取代品(teriparatide)亦不同，導致以該試驗數據外推至本案目標族群具高度不確定性。基於本品可能新增之心血管事件的後續處置對整體財務影響可能有限並具高度不確定性，本報告暫不將此參數納入財務影響評估。

7. 財務影響

根據上述推估之本品與後續治療藥品的年度藥費及取代藥費，本報告預估本品納入給付後，對健保整體財務影響為第一年節省約 1,700 萬元至第五年節省約 2.4 億元。

本報告與建議者的財務影響評估主要差異在第一年的財務影響，建議者依據所估計的 teriparatide 申報人年，按本品與 teriparatide 的使用年限各為 1 年及 1.38 年推估本品的申報人年，然而第一年的 teriparatide 申報人年包含前一年度的續用病人，這部分的藥費不會被本品取代，故會高估第一年的財務影響節省程度。

8. 敏感度分析

本報告為使本品年度藥費與取代藥費在同基礎下進行推估，本品的療程採用仿單用法用量，teriparatide 的療程則以仿單用法用量及健保給付規定上限 18 支進行計算。然而健保資料庫分析 2016 年及 2017 年新用藥婦女顯示 teriparatide 的總申報量中位數為 16 支，平均數為 12 支，考量本品有提升治療配合度之潛力，

^o 相對於 alendronate，在一年的治療期間，每治療 1,000 個病人，本品約增加 6 位病人發生嚴重心血管事件；若為 33 個月治療期間(本品及後續治療)，每治療 1,000 個病人，本品約增加 4 位病人發生嚴重心血管事件[2]。

本報告按健保資料庫分析結果調整本品與 teriparatide 的療程進行敏感度分析。

- (1) 年度藥費推估：參考健保資料庫之 teriparatide 申報量分析，估計新用藥婦女第一年的使用支數約為仿單用法用量之 8 成，故本報告假設本品平均每人接受 10 個療程並於當年度使用完畢，依此預估未來五年的本品年度藥費為第一年約 2.5 億元至第五年約 5.1 億元。假設目標族群而在停止使用本品後，會繼續接受約 60 天的抗骨質再吸收劑治療(見取代藥費推估，teriparatide 假設為 12 個療程)並以 Fosamax[®] 作為代表，推估未來五年新增之 Fosamax[®] 藥費為第二年約 270 萬元至第五年約 480 萬元。合併計算本品之年度藥費與後續抗骨質再吸收劑藥費，預估未來五年整體年度藥費為第一年約 2.5 億元至第五年約 5.2 億元。
- (2) 取代藥費推估：參考健保資料庫之 teriparatide 申報量分析，假設每位病人共接受 12 個療程的 teriparatide，並設定開始用藥年度使用 10 個療程，次年度使用 2 個療程，預估未來五年的年度取代藥費為第一年約 2.4 億元至第五年約 5.8 億元。
- (3) 財務影響：根據健保資料庫之分析結果調整本品與 teriparatide 之療程後，本報告預估本品納入給付對健保整體財務影響為第一年新增約 620 萬元至第五年節省約 6,800 萬元。

敏感度分析結果顯示在本品與 teriparatide 療程費用相近^f，預期未來臨床上本品的總療程數應小於 teriparatide 之總療程數的前提下，本品納入給付應不會對健保財務造成明顯衝擊。

本報告的財務影響評估另有數個假設如下：在財務影響評估的未來五年期間，每位病人僅會申報一次為期一年的本品治療；本品與 teriparatide 僅會擇一使用，且兩者不會因耐受性等問題互換。另參考 PBAC 評估報告指出本品與 teriparatide 的注射頻率差異甚大，可能會有一些符合現行給付規定但目前未接受 teriparatide 治療的潛在病人族群，會於本品納入給付後開始使用本品，而 PBAC 對於適用本品病人族群大小的不確定性，是以風險分攤協議的補助上限進行處理。

七、經濟評估結論

- (一) 建議者未提交本土經濟評估報告。
- (二) 主要醫療科技評估組織報告：針對本品用於本案適應症，至 2020 年 9 月 18 日止僅有澳洲 PBAC 發佈評估報告，分別於 2018 年 11 月、2019 年 7 月、

^f 本品每療程(每月)費用為 13,844 元，teriparatide 每療程(28 天)費用為 13,498 元。

2020年3月召開會議，並於2020年3月會議之評估報告指出PBAC考量患有嚴重骨質疏鬆且在接受抗骨質再吸收劑治療下發生骨折的病人有額外治療選擇的需求，並認為與teriparatide相比，romosozumab的療效不劣性主張已由較保守的最小成本分析進行處理，其餘的不確定性可由風險分攤協議(risk sharing arrangement)的補助上限(subsidisation caps)做處理，故建議收載romosozumab用於此目標族群。

(三) 核價參考品：考量teriparatide與本品均為促骨質合成藥物(anabolic agent)，與本品具有直接比較試驗，且本次建議給付條件的目標族群與teriparatide相同，本報告建議以teriparatide作為核價參考品。

(四) 財務影響

1. 依據建議者提供之財務影響分析，建議者認為本品納入健保給付後，會取代teriparatide的市場，預估未來五年(2022年至2026年)本品的年度藥費為第一年約2.2億元至第五年的5.1億元，合計後續抗骨質再吸收劑藥費，並扣除原情境的teriparatide藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年節省約1.0億元至第五年節省約2.4億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，然而第一年(2022年)的teriparatide申報人年包含前一年度的續用病人，這部分的使用量不會被本品所取代，以teriparatide的年度使用量與每年使用13.03支估計每年申報人年並進行後續財務影響推估具有不確定性。
3. 本報告以健保資料庫分析teriparatide的每年新用藥婦女人數作為本品目標族群人數之估計，推估本品納入健保給付後，未來五年(2022年至2026年)使用人數約為第一年1,802人至第五年3,696人，本品年度藥費為第一年約3.0億元至第五年約6.1億元，合計後續抗骨質再吸收劑藥費，並扣除可取代的藥品費用後，對健保整體之財務影響為第一年節省約1,700萬元至第五年節省約2.4億元。
4. 本報告與建議者的財務影響差異在第一年的評估結果，建議者是依據估計的teriparatide申報人年，按本品與teriparatide的使用年限各為1年及1.38年推估本品的申報人年，然而第一年的teriparatide申報人年包含前一年度的續用病人，這部分的藥費不會被本品取代，故會高估第一年的財務影響節省程度。
5. 本報告為使本品年度藥費與取代藥費在同基礎下進行推估，本品的療程採用仿單用法用量，teriparatide的療程則以仿單用法用量及健保給付規定上限18支進行計算。然而健保資料庫分析顯示病人的teriparatide總申報量中位數為16支，平均數為12支，在本品有提升治療配合度之潛力的考量下，本報告認為在本品納入給付後，對整體健保財務的節省程度應不如建議者與本報告基

礎分析所推估之結果。因此，按健保資料庫分析結果，本報告將本品與 teriparatide 分別設定為 10 個療程與 12 個療程進行敏感度分析，預估本品納入給付對健保整體財務影響為第一年新增約 620 萬元至第五年節省約 6,800 萬元。此結果顯示在本品與 teriparatide 療程費用相近、預期未來臨床上本品的療程數應小於 teriparatide 之療程數、且本品納入給付不會擴張促骨質合成藥物之市場(參見第 6 點)的前提下，應不致於對健保財務造成明顯衝擊。

6. 本報告的財務影響評估有數個假設：在財務影響評估的未來五年期間，每位病人僅會申報一次為期一年的本品治療；本品與 teriparatide 僅會擇一使用，且兩者不會因耐受性等問題而互換。另外，本品與 teriparatide 的注射頻率差異甚大，可能會有一些目前未接受 teriparatide 治療但符合建議給付條件的潛在病人族群於本品納入給付後未來會開始使用本品，而 PBAC 對於適用本品之病人族群大小的不確定性，是以風險分攤協議的補助上限進行處理。

參考資料

1. WHO. ASSESSMENT OF FRACTURE RISK AND ITS APPLICATION TO SCREENING FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843.pdf?squence=1. Published 2004. Accessed Aug. 31, 2020.
2. WHO. WHO SCIENTIFIC GROUP ON THE ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AT PRIMARY HEALTH CARE LEVEL. <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>. Published 2004. Accessed Sep 2, 2020.
3. 中華民國骨質疏鬆症學會. <2019 台灣成人骨質疏鬆防治共識.pdf>.
4. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC381441/>. Accessed Sep 2, 2020.
5. Foundation IO. Facts and Statistics. International Osteoporosis Foundation. <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#Category%2027>. Published 2017. Accessed Sep 4, 2020.
6. 衛生福利部國民健康署. 骨質疏鬆症臨床治療指引. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/EBook.aspx?nodeid=1151>. Published 2013. Accessed Sep 3, 2020.
7. Dolores Shoback, Clifford J. Rosen, Dennis M. Black, Angela M. Cheung, M. Hassan Murad, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; March 2020, 105(3):587–594
8. Australia O. Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age. Royal Australian College of General Practitioners. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/osteoporosis>. Published 2017. Accessed Aug 25, 2020.
9. Aliya Khan M, ON H, Michel Fortier, MD QQ. Osteoporosis in Menopause. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(9):839–840. Available from: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30489-8/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30489-8/pdf). Accessed Aug 25, 2020.
10. Amir Qaseem, Mary Ann Forciea, Robert M. McLean, Thomas D. Denberg. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. 2017. Available from:

- <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M16-1361>. Accessed Aug 26, 2020.
11. Group NOG. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2018. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf>. Accessed Aug 27, 2020.
 12. 國家發展委員會 . 人口推估查詢系統 . <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch2.aspx?r=1&uid=2104&pid=59>. Accessed July 6, 2020.
 13. WHO. ATC/DDD Index WHO. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Published 2020. Accessed Aug 28, 2020.
 14. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Published 2020. Accessed 31 Aug, 2020
 15. 衛生署福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付規定. 衛生署福利部中央健康保險署 . https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2020. Accessed Aug 31, 2020.
 16. Health. CAfDaTi. Canadian Drug Expert Committee Recommendation Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Published 2020. Accessed Aug 19, 2020.
 17. Meeting MP. Public Summary Document - Romosozumab: Injection 105 mg in 1.17 ml single use pre-filled syringe; Evenity® . Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/romosozumab-injection-105-mg-in-1-17-ml-single-use-pre-fill>. Accessed, Aug 19, 2020.
 18. NICE guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance>. Published 2020. Accessed Aug 19, 2020.
 19. Consortium SM. Medicines advice Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Published 2020. Accessed Aug 19, 2020.
 20. Lau EMC, Dinavahi R, Woo YC, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in East Asian patients: a subanalysis of the phase III, randomized ARCH study. *Osteoporos Int* 2020; 31(4): 677-685.
 21. Kendler DL, Bone HG, Massari F, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int* 2019; 30(12): 2437-2448.
 22. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for

- Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417-1427.
23. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. 6 October 2017; 390 September(10102, 30): 1585-1594. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673617316136?via%3Dihub>. Accessed Sep 7, 2020.
 24. Wen F, Du H, Ding L, et al. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. *PLoS One* 2020; 15(6): e0234123.
 25. European Medicines Agency E. Assessment report-Evenity. In: European Medicines Agency, EMA; 2020.
 26. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Romosozumab: Injection 105 mg in 1.17 mL pre-filled pen; Evenity® - November 2018. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/romosozumab-psd-november-2018>. Accessed August 31, 2020.
 27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Romosozumab: Injection 105 mg in 1.17 mL single use pre-filled pen; Evenity® . <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/romosozumab-injection-105-mg-in-1-17-ml-single-use-pre-fill>. Accessed August 31, 2020.
 28. Davis S, Simpson E. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. 2020; 24(29): 1-314.
 29. 衛生福利部國民健康署. 2015-2018 年國民營養健康狀況變遷調查. https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/11651/File_13202.pdf. Published 2019. Accessed September 9, 2020.
 30. al LLe. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. 6 October 2017; 390 September(10102, 30): 1585-1594. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673617316136?via%3Dihub>. Accessed Sep 7, 2020.

31. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update Executive Summary. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2020; 26(5): 564-570.
32. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 104(5): 1595-1622.
33. Tang CH, Chuang PY, Chen CA, Fang YC. Medical Costs of Cardiovascular Diseases in Taiwan. *Value in Health* 2014; 17(7): A759-A760.

附錄一、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Cochrane	2020/8/19	1	romosozumab	0 Cochrane review matching
Embase	2020/8/31	1	('amg 785'/exp OR 'amg 785' OR 'cdp 7851'/exp OR 'cdp 7851' OR 'eventy'/exp OR 'eventy' OR 'romosozumab aqqg'/exp OR 'romosozumab aqqg') OR ('romosozumab'/exp OR romosozumab) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	75
	2020/9/1	2	('amg 785'/exp OR 'amg 785' OR 'cdp 7851'/exp OR 'cdp 7851' OR 'eventy'/exp OR 'eventy' OR 'romosozumab aqqg'/exp OR 'romosozumab aqqg') OR ('romosozumab'/exp OR romosozumab) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	40
PubMed	2020/9/2	1	"amg 785"[All Fields] OR "AMG785"[All Fields] OR "amg 785"[All Fields] OR "eventy"[All Fields] OR "romosozumab-aqqg"[All Fields] OR "romosozumab"[Supplementary Concept] OR "romosozumab"[All Fields] OR "CDP7851"[All Fields] OR "romosozumab"[Supplementary Concept] OR "romosozumab"[All Fields]	235
		2	#1 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	12
		3	#1 AND Filters: Randomized Controlled Trial	18

附錄二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2020.08.20	1	osteoporosis	89,578
		2	romosozumab	232
		3	cost OR economic	1,254,895
		4	#1 AND #2 AND #3	11
EMBASE	2020.08.20	1	osteoporosis	164,401
		2	romosozumab	602
		3	cost OR economic	1,213,207
		4	#1 AND #2 AND #3	39
Cochrane Library	2020.08.20	1	osteoporosis	11,349
		2	romosozumab	99
		3	cost OR economic	83,663
		4	#1 AND #2 AND #3	2
CRD	2020.08.20		osteoporosis AND romosozumab	0
INAHTA	2020.08.20		romosozumab	1