

全民健康保險藥事小組會議參考資料

芬安膜衣錠 20[®]毫克(Viviant[®] Film-Coated Tablet 20 mg)

醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Viviant [®] Film-Coated Tablet 20 mg	成分	bazedoxifene
廠商名稱	輝瑞藥廠		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品		
含量規格劑型	Bazedoxifene 20mg/tablet		
衛生署許可適應症	治療婦女停經後骨質疏鬆症 （本案於報告完成時尚未取得藥物許可證，上述內容為核准函暫訂適應症。）		
廠商申請健保給付之適應症內容	同上		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 有，參照現行藥品給付規定第五章 5.6.1 抗骨質再吸收劑使用規定(1)–(2)項 (1) 限用於停經後婦女（alendronate 及 zoledronate 亦可使用於男性）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，或因骨質疏少症（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。（101/5/1） (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。		
廠商建議療程	20mg 每日口服一錠		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：raloxifene 60 mg
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：CADTH（加拿大）、PBAC（澳洲）、NICE

(英國)至民國 101 年 7 月 31 日止查無 bazedoxifene 相關資料。

三、相對療效安全性：

- 在 Miller 等人二年期的研究中，bazedoxifene 及 raloxifene 對於腰椎及其他骨骼部位的 BMD 變化有相似的結果。Bazedoxifene 10 mg、20 mg、40 mg 及 raloxifene 60mg 治療 24 個月後，腰椎(L1-L4)骨密度改變之百分比相較於安慰劑組，分別為 $1.08 \pm 0.28\%$ 、 $1.41 \pm 0.28\%$ 、 $1.49 \pm 0.28\%$ 及 $1.49 \pm 0.28\%$ ($p < 0.001$ for all comparisons)。
- 在 Silverman 等人三年期的研究中，bazedoxifene 組及 raloxifene 組在新發生之脊椎關節骨折的發生率均顯著低於安慰劑組，bazedoxifene 20mg、40mg、raloxifene 60mg 和 placebo 組依序為 2.3%、2.5%、2.3%、4.1% ($p < 0.05$)。但在非脊椎之骨鬆性骨折(nonvertebral osteoporosis-related fractures)方面，bazedoxifene 或 raloxifene 之各治療組的發生率相較於安慰劑則無顯著差異。若針對骨折風險較高的次族群分析，bazedoxifene 40mg 組顯示較安慰劑組及 raloxifene 60 mg 組有較低的非脊椎骨折發生率(6.5% , 9.1% and 8.4%, respectively)。而在 BMD 的變化方面，raloxifene 組之骨質密度增加幅度在腰椎及髖關節均略微高於兩種劑量之 bazedoxifene，且達統計顯著。

四、安全性：

- bazedoxifene 組的副作用發生率、嚴重副作用或因副作用而退出試驗之比例及死亡之比例皆與安慰劑組相似。最常見的副作用為下腹痛、下背痛、流感症狀、頭痛、高血壓、感染及疼痛。bazedoxifene 組與 raloxifene 組在發生血管舒張(如熱潮紅(hot flushes))、腿部抽筋(leg cramps)之比例相似，且顯著高於安慰劑組。
- 在心血管相關副作用方面：各治療組與安慰劑組發生的比例低且相似，在 stroke 發生的比例上亦無顯著地差異，但靜脈栓塞事件在 bazedoxifene 組和 raloxifene 組皆顯著高於安慰劑組，而 bazedoxifene 組和 raloxifene 組間無顯著差異。
- 在乳房和子宮內膜方面：在乳癌方面，治療組間的發生率並無顯著差異，而 bazedoxifene 組相較於安慰劑組和 raloxifene 60mg 組觀察到較低的發生比例。子宮內膜癌及子宮內膜增生的比例低且在三治療組間相似。在乳房囊腫或乳房纖維囊腫方面觀察到 raloxifene 60mg 組(1.7%)有顯著高於 bazedoxifene 組(20mg: 0.7%; 40mg: 0.6%)與 placebo 組(1.0%)之情形。

五、成本效益：無本土成本效益之相關證據可供參考。

六、健保財務衝擊：廠商估計預算衝擊介於 400 萬元到 1,000 萬元應屬合理；查驗中心以敏感度分析測試逐年增加使用 SERM 的比例與市佔率兩項參數，保守估計導入 bazedoxifene 前五年的淨預算衝擊約介於 200 萬元到 700 萬元間，相反的高估計值則介於 500 萬元到 1,300 萬元間；且上述情境下 bazedoxifene 的年度藥費均未超過 2 億元。

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

	本案申請藥品	參考品 1
商品名	Viviant [®]	Evista [®]
主成分/含量	Bazedoxifene 20 mg	Raloxifene 60 mg
劑型/包裝	膠囊狀膜衣錠，盒裝	膜衣錠，鋁箔盒裝
ATC 碼	G03XC02	G03XC01
衛生署許可適應症	治療停經後婦女骨質疏鬆症。	預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。
使用族群	停經後婦女	停經後婦女
健保給付條件	申請中	(1)限用於停經後婦女（alendronate 及 zoledronate 亦可使用於男性）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，或因骨質減少症（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。（101/5/1） (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。
健保給付價	廠商申請價：申請中	43.2 元/錠
仿單建議劑量與用法	每日口服一錠	每日口服一錠
療程	單一療程	單一療程
每療程花費	（略）	每日藥費 43.2 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：		

註：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將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 (加拿大)	至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【芬安膜衣錠 20[®]毫克(Viviant[®] Film-Coated Tablet 20 mg)】

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 101 年 8 月 7 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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

我國中華民國骨質疏鬆症學會及國民健康局於 2011 年 12 月分別公告「台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引」[1]及「骨質疏鬆症臨床治療指引」[2]，對於骨質疏鬆症的定義、診斷及治療通則有詳盡的整理。簡要摘錄於下述：

世界衛生組織(WHO)於 1994 公佈成年人骨質疏鬆症的定義為『一種因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並使骨折的危險性明顯增高』。美國國家衛生院(NIH)最新的定義則強調骨質疏鬆症為『一種因骨骼強度減弱致使個人增加骨折危險性的疾病』。骨骼強度(bone strength)則包含骨密度(bone density)及骨骼品質(bone quality)；涵蓋骨骼結構(architecture)、骨骼代謝轉換(turnover)、結構損傷堆積(damage accumulation)及礦物化程度(mineralization)。

骨質疏鬆症最怕的是骨折，骨折大部分發生在低骨量(low bone mass)者，因此預防骨折，不但需注重骨密度(bone mineral density, BMD)的測定，也應注重如

何預防跌倒。年齡與跌倒及骨密度降低是骨折的三大危險因子。

骨質疏鬆症的診斷可以依據臨床病史證實為低衝擊性撞擊引起骨折(low traumatic fracture)，或依據骨密度 T 值小於或等於-2.5 來判定。骨密度(BMD)之測定，以中軸型的雙能量 X 光吸收儀(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)為黃金標準，且應測量腰椎或兩側髖骨，兩者都做更好，若兩處都不能測定時，則可用非慣用側前臂橈骨 1/3 處之測定取代(參考 2010 年的 ISCD 的亞太共識)。定量超音波骨密儀器(quantitative ultrasound, QUS)或其它部位之雙光子或單光子吸光檢查(周邊骨密度測定儀)，在目前只宜當做初步篩檢的工具；若發現異常，則應以上述 DXA 施行髖骨或腰椎檢查來確認。由於台灣民眾之骨折率與白種人相差不大，世界衛生組織依據白種人停經後女性骨折率訂定之診斷標準應可適用於台灣停經後女性。同時參考 ISCD (the International Society for Clinical Densitometry)及各國的指引，此項診斷標準也可適用於老年男性。當骨密度與 20-29 歲年輕人比較所計算出的 T 值(T-score)大於或等於-1.0 時為正常骨量(normal)；當 T 值介於 -1.0 及 -2.5 之間為骨質疏少症(osteopenia)，亦稱之為低骨量(low bone mass)或低骨密(low bone density)；當 T 值等於或小於 -2.5 時則診斷為骨質疏鬆症(osteoporosis)；當合併骨折時可稱之為嚴重性骨質疏鬆症(severe osteoporosis)。此外，當有低創傷性骨折(low traumatic fracture)或有任何一節脊椎椎體高度變形超過 20%時，即使骨密度 T 值大於-2.5 也得以診斷為骨質疏鬆症。

骨質疏鬆症之非藥物性治療包括改善日常生活行為，戒菸和戒酒，去除危險因子，增加鈣和維生素 D 攝取量，肌力增強運動和平衡訓練，改善骨量和體能，改善居家及公共環境，使用防護設施，防範骨折等。若病人因年齡及神經、肌肉等種種失能，骨密度已很低，骨骼強度不足，仍有很高的骨折風險，此時就應考慮合併使用藥物。

防治骨質疏鬆及骨折的藥物，依其作用機轉，可分為抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive) 藥物，促進骨類藥物，以及混合型三類。抗骨質再吸收藥物包括抑鈣激素製劑 (calcitonin preparations)、雙磷酸鹽製劑 (bisphosphonates)、選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulators, SERM)、RANKL 單株抗體等，促進骨類藥物以副甲腺素及其活性片段 (parathyroid hormones and analogues) 為主，混合型目前只有銻鹽 (Strontinum ranelate)一種。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「bazedoxifene」作為關鍵字查詢我國衛生署藥物許可證網頁，含相同成分之藥品僅有本案藥品。

bazedoxifene 之 ATC code 為 G03XC02 [3]，相同類別之藥品成分 (G03XC

genito urinary system and sex hormones/sex hormones and modulators of the genital system/other sex hormones and modulators of the genital system/selective estrogen receptor modulators) 如下表 [4]：

ATC code	成份名稱	我國是否核 可上市	許可之適應症
G03XC01	raloxifene	V	預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症
G03XC02	bazedoxifene	V	治療婦女停經後骨質疏鬆症
G03XC03	lasofoxifene	X	無

與本案藥品屬相同 ATC 類別，目前仍於我國上市，且適應症為用於治療婦女停經後骨質疏鬆症的藥品成份僅 raloxifene。

再查全民健保藥品給付規定，目前給付於停經後婦女骨質疏鬆症的藥品種類及給付規範如下表[5](詳參附錄一)：

類別	藥品	健保給付規定
抗骨質再吸收劑 (anti- resorptive)		
抑鈣激素製劑 (Calcitonin preparations)	salmon calcitonin nasal spray、injection	使用規定： (1)限用於停經後婦女 (alendronate 亦可使用於男性) 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，或因骨質疏少症(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。
雙磷酸鹽類 (bisphosphonates)	alendronate(如 Fosamax)、zoledronate 5mg(如 Aclasta 5mg/100mL solution for infusion)、risedronate(如 Actonel)、ibandronate 3mg/3mL(如 Bonviva 3mg/3mL solution for injection)	
選擇性雌激素接受體調節劑 (SERM)	raloxifene(如 Evista 60mg Tablets)	
RANKL 單株抗體	denosumab 60mg/ml(如 Prolia)	
促進骨類藥物		
副甲狀腺素及類似劑 (Parathyroid)	teriparatide 注射劑 (101/7/1)	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

hormones and analogues)		<p>症造成骨質疏鬆之男性。</p> <p>3.需符合下列條件：</p> <p>(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。</p> <p>(2)骨質疏鬆之程度，須經DXA檢測BMD之T-score小於或等於-3.0SD。</p> <p>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。</p>
-------------------------	--	--

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed 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 (加拿大)	至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。
其他	SMC 至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。
	Cochrane
	廠商申請資料。

(一)CADTH (加拿大)、PBAC (澳洲) 及 NICE (英國)

至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。

(二)其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭)

至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。

(三)其他

1. Cochrane 資料庫

經以關鍵字「bazedoxifene」搜尋 Cochrane Library，查無相關之系統性文獻回顧報告。

2. 廠商資料

本案廠商提供二篇 bazedoxifene 與安慰劑和 raloxifene 比較之隨機雙盲試驗文獻，一篇 bazedoxifene 對於子宮內膜(endometrium)與乳房之安全性探討文獻，及二篇國內病人與亞洲病人參與 bazedoxifene 臨床試驗的種族特异性資料整理摘要作為療效參考資料。但關於國內病人與亞洲病人參與的試驗資料均為與安慰劑比較。亞洲病人參與的試驗資料，其中 315 位病人服用 bazedoxifene，98 位服用安慰劑，但未提及台灣於試驗中的參與人數，也未提供亞洲人種於試驗中的相關數據；國內病人參與的試驗資料，其中 51 位服用 20 mg bazedoxifene，52 位服用安慰劑，比較服用六個月後的 bone mineral density 變化。此部份分析結果為廠商內部文件，在本報告無法詳述。

二篇 bazedoxifene 與安慰劑與活性比較品 raloxifene 比較之隨機雙盲試驗的試驗設計及試驗結果整理於下表：

作者/年代	試驗設計	試驗期程	試驗組治療	收納人數
Miller et al 2008[6]	RCT	2 years	5-groups: bazedoxifene 10, 20 or 40 mg/d, raloxifene 60 mg/d, or placebo	intent-to-treat population :1,434 healthy women \geq 45 yr of age who were at least 1 yr postmenopausal. Women were stratified into two strata based on time since menopause: (1) women who were 1–5 yr postmenopause and (2) those who were >5 yr postmenopause. Women who were postmenopausal between 1 and 5 yr had to have at least one of risk factors for osteoporosis: lumbar spine or femoral neck BMD T-scores between -1.0 and -2.5 as measured by DXA, a family history of

				fracture, bilateral oophorectomy, current history of smoking, small-boned and/or thin frame (weight < 58 kg), inadequate intake of calcium, and little or no weight-bearing exercise. Women who were postmenopausal for >5 yr had to have the following inclusion criteria: lumbar spine or femoral neck BMD T-scores between -1.0 and -2.5 in addition to one of the following risk factors
Silverman et al 2008[7]	RCT	3 years	4 groups: bazedoxifene 20, 40 mg/d, or raloxifene 60 mg/d, or placebo. taken orally once daily.	intent-to-treat population : 6,847 healthy women between the ages of 55 and 85 yr were eligible for study inclusion if they were at least 2 yr postmenopausal and had osteoporosis, defined as low BMD or radiographically confirmed vertebral fractures. Subjects without prevalent vertebral fracture were required to have lumbar spine or femoral neck BMD T-scores between -2.5 and -4.0 (inclusive), whereas subjects with prevalent vertebral fracture (at least one mild vertebral fracture) were required to have lumbar spine and femoral neck BMD T-scores not worse than -4.0.

作者/年代	主要療效指標	試驗結果
Miller et al 2008[6]	<p>Primary efficacy endpoint: percentage change from baseline in BMD of the lumbar spine (L₁-L₄) after 24 mo of therapy.</p> <p>Secondary efficacy endpoints: percentage change from baseline in BMD of total hip, femoral neck, and femoral trochanter after</p>	<p>BMD After 24 mo of treatment, lumbar spine BMD was significantly ($p < 0.001$) greater in all bazedoxifene treatment groups than in the placebo group. Mean differences in percent change in lumbar spine BMD from baseline to 24 mo relative to placebo were $1.08 \pm 0.28\%$, $1.41 \pm 0.28\%$, $1.49 \pm 0.28\%$, and $1.49 \pm 0.28\%$ for 10, 20, and 40 mg bazedoxifene and 60 mg raloxifene, respectively ($p < 0.001$ for all comparisons). Comparable BMD responses were observed at other body sites.</p> <p>Serum bone markers Women in the bazedoxifene and raloxifene groups showed significant ($p < 0.001$) reductions in serum osteocalcin and CTX compared with women in the placebo group throughout the study. At month 24, treatment with bazedoxifene 10, 20, and 40 mg significantly reduced median serum osteocalcin</p>

	<p>24 mo of therapy.</p> <p>Other secondary endpoints : changes in biochemical markers of bone resorption (serum type 1 collagen C-telopeptide [CTX]) and bone formation (serum osteocalcin) and lipid parameters.</p>	<p>levels from baseline by 21%, 22%, and 22%, respectively ($p < 0.001$, all bazedoxifene doses versus baseline and placebo) compared with 6% and 27% reductions from baseline with placebo and raloxifene, respectively ($p < 0.001$, placebo and raloxifene versus baseline). Bazedoxifene 10, 20, and 40 mg decreased serum CTX levels by 25%, 24%, and 22%, respectively, at 24 mo ($p < 0.001$, all bazedoxifene doses versus baseline and placebo), whereas placebo and raloxifene decreased this bone marker by 13% and 32%, respectively ($p < 0.001$, placebo and raloxifene versus baseline).</p> <p>Adverse events Overall incidences of adverse events, serious adverse events, and discontinuations caused by adverse events were similar between groups. The most common adverse events included headache, infection, arthralgia, pain, hot flush, and back pain.</p>
Silverman et al 2008[7]	<p>Primary endpoint : the incidence of new radiographically confirmed vertebral fractures (T₄–L₄) among women in the bazedoxifene and placebo groups after 36 mo of treatment.</p> <p>Secondary endpoints: the incidence of clinical vertebral fractures and nonvertebral fractures; changes from baseline in BMD of the lumbar spine, total hip, and femoral neck; and changes from baseline in the levels of biochemical</p>	<p>Vertebral fracture the incidence of new vertebral fractures was significantly lower ($p < 0.05$) with bazedoxifene 20 mg (2.3%), bazedoxifene 40 mg (2.5%), and raloxifene 60 mg (2.3%) compared with placebo (4.1%), with relative risk reductions of 42%, 37%, and 42%, respectively. The treatment effect was similar among subjects with or without prevalent vertebral fracture ($p = 0.89$ for treatment by baseline fracture status interaction).</p> <p>Nonvertebral fracture The incidence of nonvertebral fractures with bazedoxifene or raloxifene was not significantly different from placebo. The incidence of all nonvertebral fractures was 5.7% and 5.6% for the bazedoxifene 20- and 40-mg treatment groups, respectively, compared with 5.9% for the raloxifene 60-mg treatment group and 6.3% for the placebo group. In a post-hoc analysis of a subgroup of women at higher fracture risk (femoral neck T-score ≤ -3.0 and/or ≥ 1 moderate or severe vertebral fracture or multiple mild vertebral fractures; $n = 1772$), bazedoxifene 20 mg showed a 50% and 44% reduction in nonvertebral fracture risk relative to placebo ($p = 0.02$; HR, 0.50; 95% CI, 0.28–0.90) or raloxifene 60 mg ($p = 0.05$; HR, 0.56; 95% CI, 0.31–1.01), respectively. A lower incidence of nonvertebral fractures was also seen with bazedoxifene 40 mg (6.5%) compared with placebo (9.1%; $p = 0.21$; HR, 0.70; 95% CI, 0.40–1.20) or raloxifene 60 mg (8.4%, respectively; $p = 0.36$; HR,</p>

	<p>markers of bone resorption (serum type-1 collagen C-telopeptide [CTX]) and bone formation (serum osteocalcin).</p>	<p>0.78; 95% CI, 0.45–1.35).</p> <p>BMD</p> <p>Significant treatment effects were apparent within the first 6 mo of therapy in all three active treatment groups and were sustained throughout the study; a small increase was also observed in the placebo group.</p> <p>There were small but statistically significant differences in BMD response at the lumbar spine and total hip between the bazedoxifene and raloxifene treatment groups throughout the study ($p < 0.05$):</p> <p>Differences in the mean percent change in lumbar spine BMD from baseline to 36 mo for bazedoxifene 20 and 40 mg and raloxifene 60 mg were $2.21 \pm 0.16\%$, $2.38 \pm 0.16\%$, and 2.96 ± 0.16 (SE), respectively, compared with $0.88 \pm 0.16\%$ for placebo ($p < 0.001$).</p> <p>Differences in the mean percent change in total hip BMD from baseline to 36 mo for bazedoxifene 20 and 40 mg and raloxifene 60 mg were $0.27 \pm 0.12\%$, $0.50 \pm 0.12\%$, and $0.90 \pm 0.12\%$ (SE), respectively, compared with -0.83 ± 0.12 for placebo ($p < 0.001$).</p> <p>Safety</p> <p>the incidence of adverse events, serious adverse events, discontinuations because of adverse events, and deaths in the bazedoxifene groups were generally similar to that in the placebo group. The most common adverse events were abdominal pain, accidental injury, arthralgia, back pain, flu syndrome, headache, hypertension, infection, and pain. The incidence of vasodilatation (hot flushes) and leg cramps was similar among the bazedoxifene and raloxifene treatment groups and significantly higher than that reported with placebo.</p> <p>The number of cardiovascular events was low and evenly distributed among treatment groups. There were no significant between group differences in the incidence of stroke.</p> <p>The incidence of venous thromboembolic events (VTEs; deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism) was higher in the active treatment groups compared with the placebo group (bazedoxifene 20 mg, 0.7% [$n = 13$]; bazedoxifene 40 mg, 0.6% [$n = 12$]; raloxifene 60 mg, 0.5% [$n = 10$]; placebo, 0.3% [$n = 5$]). There were no significant differences in the incidence of VTEs among the bazedoxifene and raloxifene treatment groups.</p> <p>There were no significant differences in the incidence of breast cancer among treatment groups,</p>
--	---	--

	<p>although it occurred with lower frequency in the bazedoxifene treatment groups relative to the placebo and raloxifene 60-mg groups. Reports of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia were low and similar among treatment groups. A statistically significant difference was observed in the incidence of breast cyst and/or fibrocystic breast disease with raloxifene 60 mg compared with placebo or bazedoxifene.</p>
--	---

A. Miller等人之臨床研究

在Miller等人於2008[6]的為期兩年之臨床研究結果中，bazedoxifene之所有劑量相較安慰劑組在所有骨骼部位都可預防骨質流失。Bazedoxifene 10 mg、20 mg、40 mg及raloxifene 60mg 治療24個月後，腰椎(L1-L4)的骨密度改變的百分比相較於安慰劑組，分別為 $1.08 \pm 0.28\%$ 、 $1.41 \pm 0.28\%$ 、 $1.49 \pm 0.28\%$ 及 $1.49 \pm 0.28\%$ ($p < 0.001$ for all comparisons)，其他身體部位的BMD反應亦為類似。Bazedoxifene及raloxifene在治療六個月後以及至試驗終止(24個月)時，兩種藥物對於腰椎BMD的變化為相似的。在bone turnover生化指標之血清骨鈣素(serum osteocalcin)與CTX方面，bazedoxifene及raloxifene組相較於安慰劑組，可顯著($p < 0.001$)降低serum osteocalcin及CTX。治療24個月後bazedoxifene 10、20、40 mg、安慰劑組及raloxifene 60mg降低平均serum osteocalcin的幅度百分比，相較於基礎值分別為21%、22%、22%、6%及27% ($p < 0.001$)；降低serum CTX的幅度百分比相較於基礎值分別25%、24%、22%、13% 及32% ($p < 0.001$)。整體不良反應事件、嚴重不良反應事件和因不良反應事件而終止試驗的比率在各組間類似，最常見的不良反應事件包括頭痛、感染、關節痛、疼痛、發熱和背痛。

B. Silverman等人之臨床研究

在Silverman等人於2008[7]的為期三年之臨床研究中，主要療效指標為新發生脊椎骨折之發生率(incidence of new vertebral fractures)。研究結果：

(1) 新發生之脊椎關節骨折

Bazedoxifene 20 mg、40 mg及raloxifene 60 mg在新發生之脊椎關節骨折的發生率均顯著低於安慰劑組(bazedoxifene 20 mg (2.3%)、bazedoxifene 40 mg (2.5%)、raloxifene 60 mg (2.3%) compared with placebo (4.1%) ($p < 0.05$))。Bazedoxifene 20 mg、40 mg及raloxifene 60 mg對於降低新發生脊椎骨折的相對風險分別為42%、37%及42%，bazedoxifene 20 mg、40 mg及raloxifene 60 mg對於預防脊椎骨折的治療效果為相似的。

(2) 非脊椎之骨鬆性骨折

但在非脊椎之骨鬆性骨折(nonvertebral osteoporosis-related fractures)方面，bazedoxifene 或 raloxifene 之各治療組的發生率相較於安慰劑則無顯著差異(the incidence of all non-vertebral fractures was 5.7% and 5.6% for the bazedoxifene 20- and 40-mg treatment groups, respectively, compared with 5.9% for the raloxifene 60-mg treatment group and 6.3% for the placebo group)。針對骨折風險較高的一個次族群(femoral neck T-score ≤ -3.0 and/or ≥ 1 moderate or severe vertebral fracture or multiple mild vertebral fractures; $n = 1772$)的事後分析，bazedoxifene 20 mg 組顯示較安慰劑組及 raloxifene 60 mg 組能降低非脊椎骨折風險達50%及44% ($p = 0.02$; HR, 0.50; 95% CI, 0.28–0.90 in placebo; $p = 0.05$; HR, 0.56; 95% CI, 0.31–1.01 in raloxifene 60 mg)。Bazedoxifene 40 mg 組也顯示較安慰劑組及 raloxifene 60 mg 組有較低的非脊椎骨折發生率(6.5% in bazedoxifene 40 mg compared with placebo 9.1% [$p = 0.21$; HR, 0.70; 95% CI, 0.40–1.20] or 8.4% in raloxifene 60 mg [$p = 0.36$; HR, 0.78; 95% CI, 0.45–1.35])。

(3) 骨密度BMD變化

在BMD方面，三個活性治療組的BMD變化在治療後6個月持續至試驗終止(36個月)，相較於安慰劑組都有顯著的治療效果；但是安慰劑組也觀察到小幅度的BMD增加。骨密度的變化在bazedoxifene和raloxifene間有微幅但達統計意義的差異：治療36個月後，bazedoxifene 20、40 mg及raloxifene 60 mg的腰椎骨密度變化百分比分別為 $2.21 \pm 0.16\%$ 、 $2.38 \pm 0.16\%$ 及 2.96 ± 0.16 (SE)，安慰劑組為 $0.88 \pm 0.16\%$ ($p < 0.001$)；在髖關節的骨密度變化百分比分別為 $0.27 \pm 0.12\%$ 、 $0.50 \pm 0.12\%$ 及 $0.90 \pm 0.12\%$ (SE)，安慰劑組為 -0.83 ± 0.12 ($p < 0.001$)；raloxifene組之骨質密度增加幅度在腰椎及髖關節均略微高於兩種劑量之bazedoxifene，且達統計顯著。

(4) 安全性

在安全性方面，bazedoxifene組的副作用發生率、嚴重副作用或因副作用而退出試驗之比例及死亡之比例皆與安慰劑組相似。最常見的副作用為下腹痛、下背痛、流感症狀、頭痛、高血壓、感染及疼痛。而發生血管舒張（如熱潮紅(hot flushes)）、腿部抽筋(leg cramps)之比例則bazedoxifene組與raloxifene組相似，且顯著高於安慰劑組。在心血管相關之副作用方面，各治療組與安慰劑組發生的比例低且相似，同時在stroke發生的比例上亦無顯著地差異，但靜脈栓塞事件(venous thromboembolic events; deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism)在bazedoxifene組和raloxifene組皆顯著高於安慰劑組，而bazedoxifene組和raloxifene組間無顯著差異(bazedoxifene 20 mg, 0.7% [$n = 13$]; bazedoxifene 40 mg, 0.6% [$n = 12$]; raloxifene 60 mg, 0.5% [$n = 10$]; placebo, 0.3% [$n = 5$])。在乳癌方面，治療組間的發生率並無顯著差異，而bazedoxifene組相較於安慰劑組和

raloxifene 60mg 組觀察到較低的發生比例。同時，通報發生子宮內膜癌(endometrial carcinoma)及子宮內膜增生(endometrial hyperplasia)的比例低且在三治療組間相似，在乳房囊腫(breast cyst)或乳房纖維囊腫(fibrocystic breast disease)方面觀察到 raloxifene 60mg 組(1.7%)有顯著高於 bazedoxifene 組(20mg: 0.7%; 40mg: 0.6%)與 placebo 組(1.0%)之情形。

四、療效評估結論

1. CADTH (加拿大)、PBAC (澳洲)、NICE (英國) 及 SMC (蘇格蘭) 四醫療科技評估組織至民國 101 年 7 月 31 日止查無 bazedoxifene 相關資料。Cochrane 資料庫至民國 101 年 7 月 31 日止查無 bazedoxifene 用於婦女停經後骨質疏鬆症之系統性文獻回顧報告。
2. 與本案藥品屬相同 ATC 類別及相同作用機制，目前健保已有給付且適應症均為用於治療婦女停經後骨質疏鬆症的藥品成份僅 raloxifene；廠商有提供 bazedoxifene 與 raloxifene 之直接比較的 RCT 臨床試驗文獻；查驗中心建議可以 raloxifene 為療效參考品。
3. Bazedoxifene 與 raloxifene 的臨床療效比較結果如下：
 - (1) 在 Miller 等人二年期的研究中，bazedoxifene 及 raloxifene 對於腰椎及其他骨骼部位的 BMD 變化為相似的。Bazedoxifene 10 mg、20 mg、40 mg 及 raloxifene 60mg 治療 24 個月後，腰椎(L1-L4)骨密度改變之百分比相較於安慰劑組，分別為 $1.08 \pm 0.28\%$ 、 $1.41 \pm 0.28\%$ 、 $1.49 \pm 0.28\%$ 及 $1.49 \pm 0.28\%$ ($p < 0.001$ for all comparisons)。
 - (2) 在 Silverman 等人三年期的研究中，bazedoxifene 組及 raloxifene 組在新發生之脊椎關節骨折的發生率均顯著低於安慰劑組，bazedoxifene 20mg、40mg、raloxifene 60mg 和 placebo 組依序為 2.3%、2.5%、2.3%、4.1% ($p < 0.05$)。但在非脊椎之骨鬆性骨折(nonvertebral osteoporosis-related fractures)方面，bazedoxifene 或 raloxifene 之各治療組的發生率相較於安慰劑則無顯著差異。若針對骨折風險較高的次族群分析，bazedoxifene 40mg 組顯示較安慰劑組及 raloxifene 60 mg 組有較低的非脊椎骨折發生率(6.5% , 9.1% and 8.4%, respectively)。而在 BMD 的變化方面，raloxifene 組之骨質密度增加幅度在腰椎及髖關節均略微高於兩種劑量之 bazedoxifene，且達統計顯著。
4. 在安全性方面：
 - (1) bazedoxifene 組的副作用發生率、嚴重副作用或因副作用而退出試驗之比例及死亡之比例皆與安慰劑組相似。最常見的副作用為下腹痛、下背痛、流感症狀、頭痛、高血壓、感染及疼痛。bazedoxifene 組與 raloxifene 組在發生血管舒張（如熱潮紅(hot flushes)）、腿部抽筋(leg cramps)之比例相似，且顯著高於安慰劑組。

- (2)在心血管相關副作用方面：各治療組與安慰劑組發生的比例低且相似，在 stroke 發生的比例上亦無顯著地差異，但靜脈栓塞事件在 bazedoxifene 組和 raloxifene 組皆顯著高於安慰劑組，而 bazedoxifene 組和 raloxifene 組間無顯著的差異。
- (3)在乳房和子宮內膜方面：在乳癌方面，治療組間的發生率並無顯著差異，而 bazedoxifene 組相較於安慰劑組和 raloxifene 60mg 組觀察到較低的發生比例。子宮內膜癌及子宮內膜增生的比例低且在三治療組間相似。在乳房囊腫或乳房纖維囊腫方面觀察到 raloxifene 60mg 組(1.7%)有顯著高於 bazedoxifene 組(20mg: 0.7%; 40mg: 0.6%)與 placebo 組(1.0%)之情形。
5. 廠商有提供國內病人與亞洲病人參與的試驗資料，但均為與安慰劑比較。亞洲病人參與的試驗資料，其中 315 位病人服用 bazedoxifene，98 位服用安慰劑，未提及台灣於試驗中的參與人數，也未提供亞洲人種於試驗中的相關數據；國內病人參與的試驗資料，其中 51 位服用 20 mg bazedoxifene，52 位服用安慰劑，比較服用六個月後的 bone mineral density 變化。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 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（加拿大） PBAC（澳洲） NICE（英國） SMC（蘇格蘭）	至民國 101 年 7 月 31 日止查無資料。
其他	1. PubMed、CRD、Cochrane 與 CETD & CEPS 資料庫，未有符合收錄條件的成本效果分析。 2. 廠商未提供台灣成本效果分析報告。

（一）CADTH（加拿大）、PBAC（澳洲）、NICE（英國）與 SMC（蘇格蘭）

截至民國 101 年 7 月 31 日止，三國均未尋獲針對 bazedoxifene 進行之醫療科技評估報告。

（二）其他

經搜尋 PubMed、CRD、Cochrane 與 CETD & CEPS 電子資料庫，並依本案收案條件（如下表），於民國 101 年 7 月 27 日進行搜尋（搜尋記錄請參見附錄表一），未查獲比較 bazedoxifene 及 raloxifene 的成本效果分析或國內之成本分析。

Population	Postmenopausal women with osteoporosis
Intervention	Viviant OR bazedoxifene
Comparator	Evista OR raloxifene
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 (Taiwan only), quality of life studies.
Exclusion criteria	Journal article only. Chinese and English only.

若放寬對照治療的收錄條件（不限於 raloxifene），申請廠商提供一則經濟評估研究比較 bazedoxifene 及安慰劑[8]。該研究係依法國、德國、義大利、西班牙、瑞典及英國之健康照護觀點（healthcare perspective）執行之成本效果分析與成本效用分析，意即僅列計直接醫療成本；基本方案以 70 歲具脆弱性骨折（a prior fragility fracture）病史之停經後婦女為分析對象，並假設其骨密度 T-score 為-2.5 個標準差，該研究使用馬可夫模型模擬病人終生的健康結果與成本。

評估方案假設使用 bazedoxifene 治療期間為五年，並假設停止治療後五年內治療效果依線性比例降低。分析結果指出相較於安慰劑，在瑞典 bazedoxifene 為效果較佳且成本較低的優勢方案，在其他歐洲國家 bazedoxifene 的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）約介於 17,309 到 162,351 歐元/QALY，作者依該國經驗閾值推論 bazedoxifene 在瑞典及英國為符合成本效益之治療選項，並依各國二倍人均國內生產毛額（Gross Domestic Product per capita）為閾值推論 bazedoxifene 在德國及義大利亦屬符合成本效益之治療選項。惟敏感度分析指出分析結果受到病人十年骨折風險之影響甚巨，各國情境下 ICER 值的差異甚大。

六、我國之適用性

（一）參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2012 編碼為 G03XC02，屬「G03X：other sex hormones and modulators of the genital system」的「G03XC：selective estrogen receptor modulators（選擇性雌激素接受體調節劑，以下簡稱 SERM）」類，而同屬 G03XC 類的藥品共有 3 項，分別為 raloxifene、bazedoxifene 與 lasofoxifene[3]。

進而考慮本品之申請適應症，目前我國健保收載之藥品中與本品適應症最為相近的藥品為 raloxifene（ATC 碼為 G03XC01），其適應症為「預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症」，與申請藥品的適應症相近^a，且二者間具有符合本次申請

^a 本案於報告完成時申請藥品尚未取得藥物許可證，核准函暫訂適應症內容為「治療停經後婦女骨質疏鬆症」。

適應症的直接比較 (head-to-head comparison) 隨機對照臨床試驗[6, 7, 9]。據此，CDE 建議以 raloxifene 為可能的參考品選擇。

(二)用在哪些病人群較符合成本效益

針對本案申請藥品，未有依台灣情境執行之經濟評估報告，查無支持國內特定病人群較符合成本效益之相關證據。惟由一則歐洲各國比較 bazedoxifene 與安慰劑之成本效果分析研究，發現在年齡較高、骨密度較低或併有多個臨床危險因子 (clinical risk factors, CRFs) 的次族群中，bazedoxifene 較具成本效益優勢[8]。

(三)疾病負擔

依民國 93-97 年國民營養健康狀況變遷調查計畫之結果，50 歲以上族群在腰椎、股骨頸、前臂任一部位骨密度達骨質疏鬆標準者[10]^b，在男性的粗盛行率為 22.6%，在女性則高達 41.2%，以女性罹患骨質疏鬆的比例較高，且與疾病盛行率隨年齡而增加[11]；另一項研究分析民國 85-90 年健保申報資料，50 歲以上族群因骨質疏鬆就醫的粗盛行率，在男性為 1.63%，在女性則為 11.35%[12]。

骨質疏鬆症常見的併發症包括髖骨、脊椎與腕部骨折，相關骨折亦增加死亡風險[13]。國內一項回溯性研究，分析民國 85-92 年間 50 歲以上女性之健保申報資料，估計每年約有 13,000 人次因髖骨、脊椎與腕部骨折而住院治療，約佔人口數之 0.55%-0.66%[14]；另一項研究分析民國 85-89 年間 50 歲以上女性之健保申報資料，發現髖骨骨折的發生率高達 505×10^{-5} (423×10^{-5} - 585×10^{-5})，且發生率隨年齡而增加，在 50-54 歲女性為 22×10^{-5} ，在 85 歲以上女性則為 $2,409 \times 10^{-5}$ [15]。

從微觀角度探討骨質疏鬆相關骨折之醫療利用狀況，一項健保資料庫分析研究報告 50 歲以上女性與 60 歲以上男性之骨折病人的醫療利用狀況，民國 92 年因髖骨、脊椎與腕部骨折住院者，平均住院天數分別為 9.9 天、7.5 天與 3.8 天，單次住院健保醫療費用為台幣 65,000-70,000 元、23,000-35,000 元與 25,000-29,000 元，住院天數有逐年下降之趨勢[14]。另一項以健保資料庫資料所作分析結果，則指出 50 歲以上女性因髖骨骨折住院之平均住院日數為 13.2 天 (± 0.1)，且住院日數隨年齡而增加，在 50-54 歲女性約為 11.8 天 (± 0.4)，在 85 歲以上女性約為 13.5 天 (± 0.1) [15]。

^b 國民營養健康調查依 WHO 於 1994 年對停經後婦女骨質疏鬆症的定義，係為使用雙能量 X 光吸光式測定儀 (dual energy x-ray absorptiometry)，若受檢對象在腰椎或髖骨任一部位的骨質密度平均值低於年輕女性 (20-30 歲) 達 2.5 個標準差 (T-score < -2.5 S.D.)，即為骨質疏鬆[4]。

從巨觀角度探討骨質疏鬆症相關醫療利用狀況，一項健保資料庫分析研究報告 50 歲以上女性與 60 歲以上男性之骨折病人的醫療利用狀況，民國 85 年全國因髖骨、脊椎與腕部骨折住院者之住院醫療費用總和為 7.4 億元，並於民國 92 年攀升至 11.1 億元[14]；另一方面，近年來骨質疏鬆症藥物費用亦快速攀升，由 2.9 億元（民國 88 年）成長至 11.0 億元（民國 97 年）[16]，其中申報金額最多的前三種成份依序為 teriparatide、alendronate 及 raloxifene，在民國 98 年申報金額各為 5.3 億元、5.2 億元及 1.4 億元[17]。

(四)預算衝擊部份

依據廠商所提供之預算衝擊分析，若依廠商申請給付條件收載本品，比較停經後婦女罹患骨質疏鬆症的治療現況（raloxifene）與新給付情境（raloxifene 與 bazedoxifene 並存），其五年內的財務衝擊主要來自兩個因素：1. 以 bazedoxifene 取代 raloxifene，兩者每日藥費差異；及 2. 收載 bazedoxifene 後，兩者市佔率之消長。基於前述情境，廠商估計本品納入健保後之第一年到第五年間，年度藥費約介於 900 萬元到 7,300 萬元，所帶來的預算衝擊約在 400 萬元至 1,000 萬元間。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 假設本品獲健保收載後，將取代 raloxifene 的部分使用量。
2. 廠商參考一項市場調查報告，統計 2008 年到 2011 年間台灣 SERM 類藥物使用量為基礎，並考慮以下兩個因素調整成長率：(1) 依 2009 年到 2011 年的年成長率，推估往後年成長率；(2) 依主觀假設，推估分析對象使用 SERM 比例之逐年增加固定額度。
3. 其中 bazedoxifene 藥費依申請價格試算，而 raloxifene 藥費則依 Evista[®] 給付價格試算。
4. 預估 bazedoxifene 第一年至第五年的市佔率約介為 5%到 40%。

CDE 針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. CDE 認為前述假設與分析架構合宜，且多數參數皆有提供出處。
2. CDE 比對健保資料庫分析之結果，認為廠商所估算之使用量與年成長率應屬合理。惟分析對象逐年增加使用 SERM 的比例未有出處，此假設之合理性亦欠缺對應說明，故 CDE 提供敏感度分析結果供參。
3. CDE 認為廠商提出之市佔率假設（5%-40%）假設可接受；惟 CDE 考量市佔率缺乏實證支持，提供敏感度分析結果供參。

CDE 根據前述評論調整部份參數假設，試算可能的預算衝擊結果如下：

1. 關於分析對象逐年增加使用 SERM 的比例，依廠商假設為基礎上下調整 50%，則第五年藥費約介於 7,200 萬元到 7,300 萬元間，當年度的淨預算衝擊介於 800 萬元到 1,200 萬元。
2. 若將第一年至第五年的市佔率上下調整 50%，則第五年藥費約介於 3,600 萬元到 1.09 億元間，當年度的淨預算衝擊介於 700 萬元到 1,300 萬元。

綜合上述，CDE 認為廠商估計預算衝擊介於 400 萬元到 1,000 萬元應屬合理，僅以敏感度分析測試逐年增加使用 SERM 的比例與市佔率兩項參數，保守估計導入 bazedoxifene 前五年的淨預算衝擊約介於 200 萬元到 700 萬元間，相反的高估計值則介於 500 萬元到 1,300 萬元間；且上述情境下 bazedoxifene 的年度藥費均未超過 2 億元。

七、經濟評估結論

1. 截至 2012 年 7 月 30 日止，三國均未有針對 bazedoxifene 進行之醫療科技評估報告。
2. 在成本效益部分，未查獲比較 bazedoxifene 及 raloxifene 的成本效果分析或國內之成本分析研究。
3. 在預算衝擊部分，CDE 認為廠商估計預算衝擊介於 400 萬元到 1,000 萬元應屬合理，僅以敏感度分析測試逐年增加使用 SERM 的比例與市佔率兩項參數，保守估計導入 bazedoxifene 前五年的淨預算衝擊約介於 200 萬元到 700 萬元間，相反的高估計值則介於 500 萬元到 1,300 萬元間；且上述情境下 bazedoxifene 的年度藥費均未超過 2 億元。

參考資料

1. 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引. 中華民國骨質疏鬆症學會, 2011. (Accessed July 20, 2012, at http://www.toa1997.org.tw/index.php?page_id=9bf31c7ff062936a96d3c8bd1f8f2ff3.)
2. 骨質疏鬆症臨床治療指引. 行政院衛生署國民健康局、財團法人國家衛生研究院、中華民國骨質疏鬆症學會, 2011. (Accessed July 20, 2012, at <http://www.bhp.doh.gov.tw/osteoporosis/book.pdf>.)
3. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. (Accessed July 20, 2012, at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.)
4. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed July 20, 2012, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
5. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed July 20, 2012, at http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703.)
6. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2008;23:525-35.
7. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2008;23:1923-34.
8. Borgstrom F, Strom O, Kleman M, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene incorporating the FRAX(R) algorithm in a European perspective. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2011;22:955-65.
9. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012;23:351-63.
10. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal

- osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, WHO Technical Report Series, No. 843. World Health Organization, 1994. (Accessed July 20, 2012, at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_843_chi.pdf.)
11. 民國 93-97 年國民營養健康狀況變遷調查計畫. 行政院衛生署, 2009. (Accessed July 20, 2012, at http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=73943.)
 12. Yang NP, Deng CY, Chou YJ, et al. Estimated prevalence of osteoporosis from a Nationwide Health Insurance database in Taiwan. Health policy (Amsterdam, Netherlands) 2006;75:329-37.
 13. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. American journal of epidemiology 1993;137:1001-5.
 14. 李瑋君, 韓岳津, 吳英黛, 曹昭懿. 骨質疏鬆相關骨折住院病患之健保申報分析. 臺灣醫學 2007;11:22-8.
 15. Chie WC, Yang RS, Liu JP, Tsai KS. High incidence rate of hip fracture in Taiwan: estimated from a nationwide health insurance database. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2004;15:998-1002.
 16. 藥費支出情形及成長因素分析、藥費支出目標報告. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed July 20, 2012, at <http://www.doh.gov.tw/ufile/doc/155%E6%AC%A1-%E5%81%A5%E4%BF%9D%E8%97%A5%E8%B2%BB%E6%94%AF%E5%87%BA%E6%88%90%E9%95%B7%E5%9B%A0%E7%B4%A0%E5%88%86%E6%9E%90%E5%8F%8A%E6%94%AF%E5%87%BA%E7%9B%AE%E6%A8%99%E6%A1%88.pdf>.)
 17. 藥品使用量分析. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed July 20, 2012, at http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=713&webdata_id=2922.)

附錄

附錄一 骨質疏鬆症治療藥物之健保給付規定

第 5 章 激素及影響內分泌機轉藥物

5.6. 骨質疏鬆症治療藥物(100/1/1)

[\(發文日期：中華民國 99 年 12 月 15 日,發文字號：健保審字第 0990082312 號\)](#)

[\(發文日期：中華民國 99 年 11 月 22 日,發文字號：健保審字第 0990082152 號\)](#)

5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti- resorptive) (101/3/1、101/5/1)

[\(發文日期：中華民國 101 年 4 月 11 日,發文字號：健保審字第 1010052034 號\)](#)

[\(發文日期：中華民國 101 年 2 月 15 日,發文字號：健保審字第 1010074833 號\)](#)

1. 藥品種類

- (1) Calcitonin preparations (抑鈣激素製劑)：salmon calcitonin nasal spray、injection
- (2) Bisphosphonates (雙磷酸鹽類)：alendronate (如 Fosamax)、zoledronate 5mg (如 Aclasta 5mg/100mL solution for infusion)、risedronate (如 Actonel)、ibandronate 3mg/3mL (如 Bonviva 3mg/3mL solution for injection)
- (3) Selective estrogen receptor modulators (SERM，選擇性雌激素接受體調節劑)：raloxifene (如 Evista 60mg Tablets)
- (4) Human monoclonal antibody for RANKL (RANKL 單株抗體)：denosumab (如 Prolia) (101/3/1)

2. 使用規定

- (1) 限用於停經後婦女 (alendronate 及 zoledronate 亦可使用於男性) 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,或因骨質疏少症(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。
(101/5/1)
- (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。

5.6.2 Parathyroid hormones and analogues (副甲狀腺素及類似劑): teriparatide
注射劑(101/7/1)

[\(發文日期：中華民國 101 年 05 月 24 日,發文字號：健保審字第 1010052046 號\)](#)

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。

備註 DXA: Dual energy X-ray absorptiometry

BMD: Bone mineral density

附錄表一 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20120727	#1 (Viviant) OR bazedoxifene #2 (Evista) OR raloxifene #3 (((economic)) OR (cost))) OR (((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec)) #4 #1 AND #2 AND #3	6
Cochrane Library 1800-2012	20120727	bazedoxifene	1
NHS Center for Reviews and Dissemination	20120727	bazedoxifene	1
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20120727	bazedoxifene	0