

全民健康保險藥事小組會議參考資料
癌骨瓦 皮下注射劑 (XGEVA® Injection)
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	XGEVA®	成分	denosumab
廠商名稱	荷商葛蘭素史克藥廠		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？		
	<input checked="" type="checkbox"/> 有 品名： <u>Prolia</u> (60 mg/ml)，民國 101 年 3 月 1 日起開始給付 適應症：治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症。		
含量規格劑型	120 mg/1.7ml/vial (70 mg/ml)		
衛生署許可適應症	預防實質腫瘤骨轉移患者發生骨骼相關事件		
廠商申請健保給付之適應症內容	限用於 breast cancer、prostate cancer 病人併有蝕骨性骨轉移之病患		
廠商提出給付條件	無		
廠商建議療程			
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 申請 2A 類新藥(新使用劑量及新適應症)		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：考量臨床地位及具有直接臨床試驗證據，建議以 zoledronic acid 為本品之核價參考品（本品雖然有同公司同成份不同劑量的其他產品，但適應症不同）。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請詳見表二。
- 三、 相對療效：
 - 有三項分別針對 advanced breast cancer(N = 2,046)、castration -resistant prostate cancer(N = 1,904)及其他實體腫瘤癌症(N = 1,779)骨轉移病患所進行，與 zoledronic acid 直接比較之雙盲隨機對照試驗。
 - 此三項研究亦為加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 進行臨床療效評估之主要依據。在其評價中，均認為 denosumab 在骨骼相關事件(skeletal-related events)的綜合結果指標，包括骨轉移的治療和併發症，優於或不劣於 zoledronic acid。

acid。

四、相對安全性：

- denosumab 組較 zoledronic acid 組被通報較少的腎毒性(renal toxicities)和急性期反應(acute phase reactions)事件；而 denosumab 組較 zoledronic acid 組有較高的低鈣血症及顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ)發生率。而依據 PBAC 的評估報告，denosumab 針對乳癌骨轉移及具荷爾蒙抗性之前列腺癌骨轉移病患所進行的二個關鍵樞紐試驗皆排除腎功能不全的病人(defined as creatinine clearance < 30 mL/min)。

五、成本效益：無本土成本效益研究可供參考。

六、健保財務衝擊：廠商估計本品若納入給付，考慮逐年成長市占率，本品預估每年所產生的藥品申報金額將由第一年約 6 千萬元增加到第五年約 2 億元，對藥品費用所造成的淨衝擊約由第一年比現有治療增加 40 萬元到第五年增加 121 萬元。由於本品與國內已經納入給付的 zoledronic acid 臨床治療地位相當目標病人群類似，CDE 認為對於現有健保財務所造成的衝擊應該不大。

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	XGEVA®	Zometa powder for sol. for infusion
主成分/含量	denosumab 120mg/1.7mL/vial	4 mg / vial
劑型/包裝	皮下注射	靜脈注射
ATC 碼	M05BX04	M05BA08
衛生署許可適應症	預防實質腫瘤骨轉移患者發生骨骼相關事件	與標準癌症治療併用，適用於多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移之病人。用於攝護腺癌病人之骨骼轉移時，應至少接受過一種荷爾蒙治療而仍持續惡化者。治療惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)。
使用族群	實質腫瘤骨轉移患者	多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移之病人
健保給付條件	申請中	5.5.3.2.1. Zoledronic acid 4mg/vial (如 Zometa Powder For Solution For

		Infusion 4mg) (98/6/1、100/1/1) 限符合下列條件之一患者使用： 1. 用於治療惡性腫瘤之高血鈣併發症 (HCM)，且限用於血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L (11.0mg/dL) 或游離鈣大於 5.6 mg/dL (93/6/1)。 2. Multiple Myeloma，Breast Cancer，Prostate Cancer 併有蝕骨性骨轉移之病患 (96/1/1)。
健保給付價	申請中	12384 元
仿單建議劑量與用法	每四週一次皮下注射 120mg	以 100 毫升注射溶液稀釋含 4mg Zometa 的輸注液，每三至四周以 15 分鐘的靜脈輸注方式給藥
療程	每四週使用 1 次	每 3~4 週使用 1 次
每療程花費		以臨床試驗時使用方式每四週一次，則每四週 12384 元
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		

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)	Denosumab 可被給付於已摘除睪丸而治療失敗之前列腺癌 (castrate-resistant prostate cancer, CRPC) 患者，有癌症轉移至骨骼之紀錄及日常體能狀態之評定 (ECOG performance status score) 為 0、1 或 2 的情況下，預防骨骼相關事件 (skeletal-related events, SREs)。給付之適應症與 zoledronic acid 相同。
PBAC (澳洲)	建議給付於乳癌的骨轉移，及經荷爾蒙治療但仍惡化之對於荷

	爾蒙具抗性(hormone-refractory)之前列腺癌的骨轉移。
NICE (英國)	尚未公告最後建議。

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。

【癌骨瓦】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 7 月 6 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

骨骼是乳癌、前列腺癌、肺癌、甲狀腺癌和腎臟癌等末期腫瘤最常見的轉移部位之一。癌症轉移至骨骼會破壞骨骼動態平衡，並導致各種病況及骨骼併發症，包括病理性骨折、骨骼疼痛、高血鈣及脊神經壓迫等。[1,2,3,12] 澳洲PBAC的評估報告指出，末期乳癌或前列腺癌(advanced breast or prostate cancer)約有65~75%會發展轉移至骨骼。[10]

治療癌症骨轉移的方法，對於發生轉移性骨癌的部位，若位於不便施行的部位、病況不佳不適合手術時、或病況尚不需施行手術時，會使用化學療法或放射線治療，而荷爾蒙治療、標靶治療、止痛藥等治療方式亦可作為手術後的輔助治療。但這些療法皆未能治療造成骨骼病變的主因，也無法預防發生後續病變，因此臨床常使用雙磷酸鹽類藥物以抑制蝕骨細胞功能和活性，減少癌症骨轉移造成的蝕骨作用，緩解骨骼疼痛和延後骨骼相關併發症的發生[2,4,5,11,12]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[6,7,8]

以「denosumab」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與本案同廠商之另一藥品，商品名為 Prolia (規格含量 60 mg/ml)，適應症為「治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症」。民國 101 年 3 月 1 日起開始給付。

Denosumab 之 ATC code 為 M05BX04，相同類別之藥品成分 (M05BX musculo-skeletal system/ drugs for treatment of bone diseases/ drugs affecting bone structure and mineralization/ other drugs affecting bone structure and mineralization) 如下表：

ATC code	成份名稱	我國是否核可上市	許可之適應症
M05BX01	ipriflavone	X	
M05BX02	aluminium chlorohydrate	V	止汗、除臭。
M05BX03	strontium ranelate	V	停經後婦女骨質疏鬆症之治療，以降低脊椎骨折與髖骨骨折的風險。
M05BX04	denosumab	V	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症。

與本案藥品屬相同 ATC 類別，目前仍於我國上市，且適應症為預防腫瘤骨轉移的藥品成份則無。

由於文獻查詢發現臨床常使用雙磷酸鹽類藥物以抑制蝕骨細胞功能和活性，減少癌症骨轉移造成的蝕骨作用，緩解骨骼疼痛和延後骨骼相關併發症的發生[2,4,5]。因此再嘗試查詢 ATC code M05BA 類別之藥品成分 (M05BA musculo-skeletal system/ drugs for treatment of bone diseases/ drugs affecting bone structure and mineralization/ bisphosphonates) 於我國之適應症許可情形：

ATC code	成份名稱	我國是否核可上市	許可之適應症
M05BA01	etidronic acid (etidronate)	V (Etibon [®])	Paget's disease 之症狀治療劑、異位性骨化症之

			預防與治療。
M05BA02	clodronic acid	V (Bonfos [®])	惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移，惡性高血鈣症。
M05BA03	pamidronic acid (pamidronate)	V (Aredia [®])	惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症。
M05BA04	alendronic acid (alendronate)	V (Alendronate [®])	停經婦女骨質疏鬆症之治療、男性骨質疏鬆症之治療。
M05BA05	tiludronic acid (tiludronate)	X	
M05BA06	ibandronic acid (ibandronate)	V (Bondronat [®])	預防乳癌併有骨骼轉移患者的骨骼病症(病理性骨折、需要放射線治療或手術的骨骼併發症)及治療腫瘤引起之高血鈣。
M05BA07	risedronic acid (risedronate)	V (Actonel [®])	原發性變形性骨炎 (primary Paget's disease)
M05BA08	zoledronic acid	V (Zometa [®] 、Aclasta [®] 等七張許可證)	與標準癌症治療併用，適用於多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移之病人。用於攝護腺癌病人之骨骼轉移時，應至少接受過一種荷爾蒙治療而仍持續惡化者。治療惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)。

與本案藥品同屬 M05B ATC 類別，且適應症為預防腫瘤骨轉移的藥品成份有 bisphosphonates 類藥品之 zoledronic acid、ibandronic acid、pamidronic acid 及 clodronic acid 四成分。

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 Cochrane 或 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)	2011 年 12 月
PBAC (澳洲)	2011 年 7 月
NICE (英國)	2012 年 6 月(draft)
其他	Cochrane(2012 年 2 月)/PubMed 的搜尋結果
	廠商申請資料

(一)CADTH (加拿大) [9]

CADTH 於 2011 年 12 月發佈對 denosumab (Xgeva®)的 CDEC (Canadian Drug Expert Committee)評估與建議報告。

加拿大藥物專家委員會(CDEC)建議 denosumab 可被給付於已摘除睪丸而治療失敗之前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer, CRPC)患者，有癌症轉移至骨骼之紀錄及日常體能狀態之評定(ECOG performance status score)為 0、1 或 2 的情況下，預防骨骼相關事件(skeletal-related events, SREs)。給付之適應症與 zoledronic acid 相同。

CADTH 評估報告中，有關 denosumab 的臨床療效證據來自三個針對實質腫瘤骨轉移患者所進行的雙盲隨機對照試驗(RCTs)，denosumab 在骨折、脊髓壓迫、及需要外科手術或放射治療等癌症骨轉移症狀 (skeletal-related events, composite of fracture, spinal cord compression, and the need for surgery or radiation therapy of symptomatic bone metastases)之臨床療效優於^a (study 103 及 study 136) 或不劣於 (study 244) zoledronic acid。

三個主要研究之試驗設計摘錄如下表：

編號	試驗設計	試驗期程	總收納人數	試驗組/對照組治療
study 103	RCT	The duration of all three trials was event driven and the data cut-off date for the primary efficacy analysis	N = 1,904 CRPC patients	denosumab 120 mg subcutaneously every four weeks vs. zoledronic acid 4 mg intravenously every four weeks
study 136	RCT		N = 2,046 breast cancer patients	
study 244	RCT		N = 1,779 patients with advanced cancers including solid tumours,	

^a Superiority testing performed only after denosumab (D) demonstrated to be non-inferior to zoledronic acid (Z). In study 103, number of events: D:Z=341:386, median SRE=20.7:17.1, HR (95% CI)=0.82 (0.71, 0.95), non-inferiority p-value <0.001, superiority p-value=0.008.

		was after 745 subjects experienced an on-study SRE.	multiple myeloma, and lymphoma, but excluding breast and prostate cancer	The dose of zoledronic acid was adjusted for patients with baseline creatinine clearance of < 60 mL per minute.
--	--	---	--	---

三個研究的療效結果摘錄如下：

- 與 zoledronic acid 相比，denosumab 在針對前列腺癌及乳癌的二個研究中 (study 103 and study 136)，對於延緩 SRE 具統計顯著性 (二個試驗的 hazard ratio (HR) (95% confidence interval [CI]) 均為 0.82 (0.71 to 0.95))。Denosumab 組及 zoledronic acid 組在前列腺癌研究中首次發生 SRE 的平均時間分別為 20.7 和 17.1 個月，而在乳癌的研究中，Denosumab 組及 zoledronic acid 組首次發生 SRE 的平均時間分別為 non-estimable 和 26.4 個月。上述結果在所有研究、各種骨骼相關事件的觀察均是一致的。
- 健康生活品質方面，二試驗組在乳癌的研究 (study 136) 中沒有具有統計意義的差別；而前列腺癌及其他癌症 (study 103 and study 244) 的二個研究中，雖有少許項目的比較具統計差異，但此差異在臨床上的影響是不確定的。
- 在 pain、overall survival、overall disease progression (包含或不包含任何原因導致的死亡)、及 disease progression in bone 等方面，在所有試驗中，二組都沒有看到具統計意義的差異。

三個研究的安全與耐受性結果摘錄如下：

- 在所有試驗中，二組在不良反應、嚴重不良反應及致命的不良反應都是相似的 (similar)。
- 在所有試驗中，denosumab 組發生 hypocalcemia 的比率一致性的高於 zoledronic acid 組 (12.8% versus 5.8%, 5.6% versus 3.5%, 及 10.8% versus 5.8% for trials 103, 136, and 244, respectively)。
- 顎骨壞死 (ONJ, Osteonecrosis of the jaw) 事件雖少見，不過在 studies 103 及 136 二試驗中，denosumab 組較常發生 (2.3% versus 1.3% 及 2.0% versus 1.4%)，在 study 244 中則較為一般 (1.3% versus 1.1%)。
- 相較於 denosumab 組，腎毒性相關的不良反應及急性期反應在 zoledronic acid 組較常被通報。

(二) PBAC (澳洲) [10]

PBAC 於 2011 年 7 月發佈對 denosumab (Xgeva) 的評估報告。

Denosumab (Xgeva®) 在澳洲被核准用於預防實體腫瘤骨轉移患者發生骨骼

相關事件(prevention of skeletal related events in patients with bone metastases from solid tumours)。PBAC 評估報告建議給付於乳癌的骨轉移，及經荷爾蒙治療但仍惡化之對於荷爾蒙具抗性(hormone-refractory)之前列腺癌的骨轉移，並同意以 zoledronic acid IV 劑型 (4 mg in 5 mL injection concentrate for I.V. infusion)為適當的療效主要比較品。

PBAC的評估基礎是基於二個與zoledronic acid IV劑型比較，分別探討預防乳癌骨轉移(study 136)及具荷爾蒙抗性(hormone-refractory)之前列腺癌骨轉移(study 103)患者發生骨骼相關事件(skeletal related events, SREs)的RCT試驗。此二個關鍵樞紐試驗皆排除腎功能不全(renal insufficiency)的病人(defined as creatinine clearance < 30 mL/min)。

二個關鍵樞紐試驗的療效結果摘錄如下：

- Study 103的結果顯示denosumab組相較於zoledronic acid組在降低第一次發生SRE的風險方面具統計顯著性(Hazard ratio 0.82 [95% CI: 0.71, 0.95])。Denosumab相較於zoledronic acid可顯著降低發生first-and-subsequent SREs的風險達18% (Rate ratio 0.82 [95% CI 0.71, 0.94])。
- Study 136的結果顯示denosumab組在健康生活品質的結果上略優，然而二試驗組間的差異很小且未具統計意義。其中對於疼痛的降低方面，Denosumab組是較好的，但只有在「time to moderate to severe pain」此項指標有達到統計顯著(Hazard ratio 0.87 [95% CI: 0.79, 0.97])。
- Study 103及Study 136二個試驗中，overall survival及progression-free survival在denosumab及zoledronic acid 二組間是相似的。
- 在所有試驗中，denosumab及zoledronic acid二對照組在副作用的發生比率都是相似的(similar)，但是對照組在副作用的類型則不同：zoledronic acid組與腎方面的副作用(包含腎毒性)及急性期反應(flu-like syndrome including pyrexia, chills, flushing, pain, arthralgia and myalgia等)常具相關性；而denosumab組則與hypocalcaemia、hypersensitivity reactions (是否與藥物暴露具相關性尚未被證實)及顎骨壞死 (ONJ) 具相關性，但是ONJ的發生率低且與其差異未達到統計意義。

(三)NICE (英國) [11]

NICE 於 2012 年六月發佈「Bone metastases from solid tumours - denosumab: appraisal consultation document」第二次 appraisal committee meeting 評估草案，預計將於 2012 年七月召開第三次會議，最終評估報告尚未完成。

評估小組的主要評估依據來自八個試驗，其中三個為 denosumab 的試驗。八

個試驗中有四個試驗針對乳癌病人所進行，二個試驗針對前列腺病人，另二個試驗針對包括 non-small cell lung cancer 在內之其他實體腫瘤癌症病人。評估小組以 network meta-analysis 的方法學比較 denosumab 和 bisphosphonates 類藥品，以及 denosumab 和最佳支持照護之比較，對於癌症骨轉移所能提供之相對療效的證據。

在臨床定位上，NICE 委員會思考 denosumab 可作為相對於 bisphosphonates 及當 bisphosphonates 不適用時之一個治療的選項。但基於成本及效益的考量，委員會對於臨床使用的考量及（2012年7月2日時）初步建議如下：

- 若廠商對於病患的治療計畫(patient access scheme)提供價格折讓，denosumab 可被建議作為預防乳癌成人病患因癌症骨轉移而發生骨骼事件 (skeletal-related events, 定義：pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone)時之一個選項。
- 若廠商對於病患的治療計畫(patient access scheme)提供價格折讓，denosumab 不被建議用於預防前列腺癌成人病患因癌症骨轉移之骨骼事件。
- 在乳癌及前列腺癌之外，除非廠商同意對於病患使用denosumab的治療計畫提供價格折讓，則denosumab可被建議作為預防實體腫瘤成人病患因癌症骨轉移而發生骨骼事件之治療選項，否則 zoledronic acid 或 disodium pamidronate 將被規範處方於這些病人。
- 不符合前述三項條件之目前已接受denosumab，預防因實體腫瘤骨轉移而導致骨骼相關事件的成年病人應持續接受治療，直到病人本身及其臨床醫師認為不適宜時才停止。

其他有關臨床證據的可用性及品質、支持證據的強度、臨床操作的通用性、證據的不確定性、對於臨床相關次群組是否有效益差別的證據、安全性與不良反應方面、及其他有關生命末期、公平性及其社會價值等方面的考量摘述如下：

■ 臨床證據的可用性及品質

臨床試驗的主要療效指標(time to first on-study skeletal-related events) 是基於一個複合性的療效指標(composite outcome indicator)，即骨骼相關事件 (skeletal-related events)，其中包括骨轉移的治療和併發症。臨床專家認為，結果的每一個組成(component)固然重要，但綜合結果的解釋，委員會結論認為作為決策的基礎是適當的。

■ 臨床效益支持證據的強度

委員會結論認為 denosumab 與 zoledronic acid 的直接比較證據支持 denosumab 在三組癌症病人群組中較 zoledronic acid 具有臨床效益。此外，

會發生中等或嚴重疼痛所需的時間在denosumab組較zoledronic acid組延後；但是其他諸如存活率(survival)及生活品質(quality of life)等臨床指標，並未顯示與zoledronic acid具有差異性。

■ 臨床操作的通用性

在本份評價報告中，臨床操作的通用性不是問題。

■ 證據的不確定性

委員會同意，評估小組所提交的network meta-analyses，在證據來源有其一致性，同時，評估小組於network meta-analyses所使用的fixed effects模型可考量相關成本效益的估算。

■ 對於臨床相關次群組是否有效益差別的證據

委員會結論認為，根據原發腫瘤類型的次群組分組是適當的考量，雖然對於資料的分析有其局限性。委員會也聽取了臨床專家的意見，臨床專家認為較諸單獨的分組，骨骼相關事件的病史可反映病情惡化的情況，基於臨床證據，委員會認為既有數據具有一致性，故可不考量之前骨骼相關事件的病史。

■ 在安全性與不良反應方面

denosumab的試驗中，denosumab組較zoledronic acid組被通報較少的腎毒性(renal toxicities)和急性期反應(acute phase reactions)事件；然而，denosumab組較zoledronic acid組有較高的低鈣血症及顎骨壞死(osteonecrosis of the jaw, ONJ)發生率。

■ 生命末期的考量

生命末期的考量在此份評價報告中並未被提出。

■ 公平性考量及其社會價值

委員會討論了潛在的公平性問題，提出有關乳癌和前列腺癌的相關性別議題，同時，委員會也考量在諮詢時所收到的建議中，對於前列腺癌和乳癌的建議的差異可能會被誤認有性別歧視。因此，委員會將對此給予特別考量，以避免對種族，殘障，宗教信仰，性別取向，年齡，懷孕和生育等任何群組有非法歧視。

(四)其他

1. Cochrane 資料庫 [12]

經以關鍵字“denosumab”搜尋 Cochrane Library，查獲 Wong MHF 等人於 2012 年 2 月所發表之「Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer」系統性回顧報告共 1 篇。研究內容包含二大部分：一、評估 bisphosphonates 類藥品對於 breast cancer with bone metastases (BCBM)、advanced breast cancer (ABC) without clinical evidence of bone metastases 及 early breast cancer (EBC) 等三類病患之 skeletal-related events (SREs)、bone pain、quality of life (QoL)、recurrence 及 survival 之臨床效果；二、評估 denosumab 對於 BCBM 病患之 skeletal-related events (SREs)、bone pain 及 quality of life (QoL) 之臨床效果。

報告中篩選 34 個 RCT 臨床試驗納入分析。其中有 9 個試驗(2,806 patients with BCBM)比較 bisphosphonates 類藥品與安慰劑或非 bisphosphonates 類藥品，統合分析的結果發現 bisphosphonates 類藥品可降低 SRE 風險達 15% (risk ratio (RR) 0.85; 95% confidence interval (CI) 0.77 to 0.94; P = 0.001)。此效益又特定集中於 intravenous(i.v.) zoledronic acid(4mg)(RR 0.59; 95% CI 0.42 to 0.82)、i.v. pamidronate (90 mg) (RR 0.77; 95% CI 0.69 to 0.87)及 i.v. ibandronate (RR 0.80; 95% CI 0.67 to 0.96)等藥品。在一個大型直接比較試驗中確認 i.v. zoledronic acid 及 i.v. pamidronate 二者至少為等效(equivalent efficacy)。

有三個試驗(3405 patients with BCBM)比較 bisphosphonates 與 subcutaneous (s.c.)denosumab，結果發現 denosumab s.c.較 bisphosphonates 能顯著降低 SREs 風險 (RR 0.78; 95% CI 0.72 to 0.85; P < 0.00001)。Denosumab 和 bisphosphonates 二者均能顯著降低 SRE rate、延遲 SREs 的發生時間及延長疼痛自基礎值的發展，但二者在病患的存活率方面沒有差異。

研究結論認為：對於臨床上有明顯乳癌骨轉移(breast cancer with bone metastases, BCBM)證據的婦女，口服與靜脈注射 bisphosphonates 及皮下注射 denosumab 均可降低 SREs 發展的風險及延遲 SREs 發展的時間，有一些 bisphosphonates 還可以減少骨疼痛即可能改善生活品質(QoL)。但治療時機的選擇及治療期仍不確定。在目前尚無足夠的證據支持 bisphosphonates 作為早期乳癌患者(early breast cancer, EBC)輔助治療之常規使用，但是有一些有關 bisphosphonates 使用於早期乳癌患者的大型臨床試驗正在進行，結果等待中。

2. Pubmed

在 Pubmed 資料庫中以「denosumab」and「bone metastases」關鍵字進行搜尋，共查獲 131 篇文獻；再加入「clinical trial」or「RCT」關鍵字進行交叉搜尋，搜尋結果為 0。由於加、澳、英三國的醫藥科技評估報告及 Cochrane 的系統性回

願統合分析報告均對於 i.v. zoledronic acid 及 s.c. denosumab 之癌症骨轉移直接比較臨床試驗有清晰完整的分析及評估，此處不再進行重複之整理。

3. 廠商資料[13-14]

本案廠商提送二篇與申請藥品 denosumab 相關的文獻資料供參，分別為針對總數 2,046 位末期乳癌 (advanced breast cancer) 病人(前述加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 報告中之 study 136) [13]及總數 1,904 位已摘除睪丸而治療失敗的前列腺癌 (castration -resistant prostate cancer) 病人(前述加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 報告中之 study 103) [14]所進行的癌症骨轉移臨床療效樞紐試驗，二個試驗均為 non-inferiority test。相關試驗設計及研究結果整理已摘錄於前述章節中，此處不再贅言。

四、療效評估結論

- denosumab 的臨床療效證據主要來自三個分別針對 advanced breast cancer(N = 2,046)、castration -resistant prostate cancer(N = 1,904)及其他實體腫瘤癌症(N = 1,779)骨轉移病患所進行，與 zoledronic acid 直接比較之雙盲隨機對照試驗。此三個研究亦為加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 進行臨床療效評估之主要依據。三國均同意 denosumab 在骨骼相關事件(skeletal-related events)的綜合結果指標，包括骨轉移的治療和併發症，優於或不劣於 zoledronic acid。三國均同意 zoledronic acid(4 mg in 5 mL injection concentrate for I.V. infusion)為適當的比較品。
- 因經濟層面考量，三國建議的給付規定有差異，整理如下表：

國家	建議之給付規定
加拿大 CADTH	denosumab 可被給付於已摘除睪丸而治療失敗之前列腺癌 (castrate-resistant prostate cancer, CRPC) 患者，有癌症轉移至骨骼之紀錄及日常體能狀態之評定(ECOG performance status score) 為 0、1 或 2 的情況下，預防骨骼相關事件(skeletal-related events, SREs)。給付之適應症與 zoledronic acid 相同。
澳洲 PBAC	建議給付於乳癌的骨轉移，及經荷爾蒙治療但仍惡化之對於荷爾蒙具抗性(hormone-refractory)之前列腺癌的骨轉移。
英國 NICE	● 若廠商對於病患的治療計畫(patient access scheme)提供價格折讓，denosumab可被建議作為預防乳癌及前列腺癌成人病患因癌症骨轉移而發生骨骼事件(skeletal-related events, 定義：pathological fracture, radiation to bone, spinal cord

	<p>compression or surgery to bone)時之一個選項。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 在乳癌及前列腺癌之外，除非廠商同意對於病患使用 denosumab 的治療計畫提供價格折讓，則 denosumab 可被建議作為預防實體腫瘤成人病患因癌症骨轉移而發生骨骼事件之治療選項，否則 zoledronic acid 或 disodium pamidronate 將被規範處方於這些病人。 ● 不符合前述三項條件之目前已接受 denosumab，預防因實體腫瘤骨轉移而導致骨骼相關事件的成年病人應持續接受治療，直到病人本身及其臨床醫師認為不適宜時才停止。
--	---

3. 在安全性與不良反應方面：denosumab 的試驗中，denosumab 組較 zoledronic acid 組被通報較少的腎毒性(renal toxicities)和急性期反應(acute phase reactions)事件；而 denosumab 組較 zoledronic acid 組有較高的低鈣血症及顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ)發生率。而依據 PBAC 的評估報告，denosumab 針對乳癌骨轉移及具荷爾蒙抗性之前列腺癌骨轉移病患所進行的二個關鍵樞紐試驗皆排除腎功能不全的病人(defined as creatinine clearance < 30 mL/min)。

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，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）	2011 年 12 月 5 日建議納入收載
PBAC（澳洲）	2011 年 7 月建議納入收載
NICE（英國）	2012 年 7 月 2 日初步開會結果
SMC（蘇格蘭）	2012 年 11 月 4 日

（一）CADTH（加拿大）[9]

2011 年 12 月 5 日 CADTH 委員會建議將本品納入收載，用於已經接受睪丸摘除治療但產生抗性之前列腺癌病人 (castrate-resistant prostate cancer, CRPC，詳細給付條件請參見療效報告)，但是僅建議本品使用於已經收載 zolendronic acid 用於治療相同疾病條件病人之地區。

建議收載的理由是，有臨床實證資料支持本品的治療效果，並根據廠商所提成本效用分析結果，顯示本品比 zolendronic acid 用於治療 CRPC 病人，所得到的生活品質調整人年 (Quality Adjusted Life Year, QALY) 較高，而成本卻比較低，因此為符合成本效益的優勢治療選擇。

在加拿大，本品與 zolendronic acid 藥品費用相同（每次使用單價為 538 加幣，每年約 7000 加幣），而 zolendronic acid 還需花費較多的注射治療費用，因此整體使用費用比本品高 (CDE 註：本品為皮下注射，而 zolendronic acid 須以 100ml 注射用水稀釋以 15 分鐘的靜脈輸注給藥)。但是 CADTH 也注意到，在加拿大並不是所有地區都已經給付 zolendronic acid，對於還沒有將 zolendronic acid 納入治療 CRPC 的地區，本品與 zolendronic acid 的比較分析並不適用。此時若將本品與沒有其他積極治療做比較，本品每增加一個生活品質調整人年(QALY) 需要多花費 11 萬 1 千加幣，則不符合成本效益。因此 CADTH 建議本品僅在已經給付 zolendronic acid 用於治療 CRPC 病人的地區納入給付。

另外 CADTH 指出，在加拿大使用本品治療乳癌或肺癌病人併有蝕骨性骨轉移病人的成本效益並不清楚。

（二）PBAC（澳洲）[10]

2011 年 11 月 PBAC 建議將本品納入收載，用於治療乳癌發生骨轉移病人，以及對荷爾蒙治療產生抗性之前列腺癌 (hormone-resistant prostate cancer) 發生骨轉移病人，以預防這些病人發生與骨骼相關的事件 (skeletal related events, SREs)。

根據廠商以 zoledronic acid IV 劑型為主要比較品的乳癌以及前列腺癌的經濟模式，其利用單一代馬可夫模型(single cohort Markov model)進行，共包括三個健康狀態(存活且未發生 SRE、存活但發生 SRE 以及死亡)，健康狀態的轉移以一個月為一個週期(28 天)直到死亡結束，Time horizon 為 10 年。

PBAC 接受廠商所提的比較品 zoledronic acid，也同意本品相對於 zoledronic acid 對於乳癌或前列腺癌骨轉移病人的治療效果較佳。根據廠商分別對乳癌以及前列腺癌病人群所做的經濟模式分析結果，本品比起 zoledronic acid 為效果較佳且費用較省的優勢治療選擇。PBAC 表示，本品較佳的治療效果主要表現在 SRE 發生的機會較低。然而兩種治療對於病人整體存活或疾病進展上的影響差異不大。本品對於病人疼痛的減緩以及生活品質改善雖有稍佳的效果，但兩者差異不大。安全性方面，兩種治療整體差異不大。本品較常出現低血鈣、過敏反應以及下顎骨壞死，而 zoledronic acid 較常出現腎臟副作用以及急性期反應。

對於廠商所提的經濟評估模型分析結果，PBAC 主要的顧慮在於，導致本品為優勢治療選擇的重要因素是本品低於 zoledronic acid 的注射治療費用，對於這項費用差異，委員會認為可能存在的不確定性很高。因此廠商利用敏感度分析，評估降低 zoledronic acid IV 注射費用後對於 ICER 的影響，若設定 50% 的注射費用，Denosumab 治療仍為優勢選擇。若以 zoledronic acid 最低的注射費用進行試算，本品治療成本將比 zoledronic acid 高，每增加一個品質調整後人年 (QALY) 本品需要多花 10 萬到 20 萬澳幣。這項結果同樣適用於乳癌以及前列腺癌病人群。

PBAC 估計收載本品第 5 年，澳洲每年約需使用本品 5 萬到 10 萬劑，收載本品對於澳洲藥品計畫(PBS)所需費用約為 1 千萬到 3 千萬澳幣。扣除替代 zoledronic acid 較高注射費用所省下金額後，對於澳洲政府財務的淨衝擊在收載後第五年約為 1 千萬澳幣。

(三)NICE (英國) [11, 15]

2011 年 11 月 NICE 發表一份本品用於治療實質腫瘤骨轉移之評估報告 [15]。NICE 評價委員會已經在 2012 年 5 月舉行了對本品的第二次評價會議，預定於 2012 年 7 月舉辦第三次評價會議。評價委員會最終建議於本報告完成 (2012

年 7 月) 前尚未公告。本報告所參考資料為實證回顧小組的評估報告[15]，和評價委員會第二次評價會議資料[11]，但非 NICE 評價委員會的最後建議。

實證回顧小組發表的評估報告中分別呈現本品使用於乳癌、前列腺癌、非小細胞肺癌，以及其他實質腫瘤發生骨轉移的資料收集與評估結果 (CDE 註：廠商本次國內申請納入給付範圍限定在乳癌與前列腺癌，因此本報告僅參考這兩項評估資料)。在英國雖然有多個藥品已經被核可用於治療實質腫瘤的骨轉移，但是只有 zoledronic acid 可用於治療乳癌以外其他晚期腫瘤的骨轉移，其餘藥品限用於乳癌的骨轉移。

在治療費用方面，如果沒有採用價格折讓方案(在英國稱為 Patient Access Scheme, PAS)，本品每年每位病人治療費用比使用 zoledronic acid 多約 1102 英鎊。但是廠商所提 PAS 方案在該評估報告中並沒有公開。

在前列腺癌的成本效果評估方面，如果與不使用其他雙磷酸鹽類藥物治療的最佳支持療法比較，約多增加 0.008 到 0.016 品質人年；本品每增加一個品質調整人年(QALY) 需多花超過 10 萬英鎊，即使適用所提議的價格折讓方案(PAS)，所需多花的費用也大幅超過 5 萬英鎊，因此 NICE 委員會認為針對骨轉移的前列腺癌病患，使用 denosumab 來預防 SRE 不具有成本效益。。

與 zoledronic acid 比較，本品些微降低病人 SRE 的發生機會 (CDE 註：臨床試驗結果達統計顯著差異)，轉換為每年增加的品質人年，對於乳癌病人群，約為 0.003 到 0.006 人年，相當於增加 1 到 2 個完全健康人日或是 2 到 3 天病人沒有發生 SRE 的生活日。

NICE 的評價委員會指出，由於本品與 zoledronic acid 治療效果換算為品質人年結果太過相近，計算遞增成本效果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) 的分母很小，導致結果可能發生的變動幅度很大。若 zoledronic acid 近期內因藥品專利期結束，只要藥品價格有稍微的下降，則本品與 zoledronic acid 相比的經濟效益將會受到大幅的影響。

NICE 另外指出在未有價格折讓方案時，使用 denosumab 治療較 zoledronic acid，每多增加一個 QALY 在轉移性乳癌病患和轉移性前列腺病患族全分別需多花超過£200,000 元和£100,000，因此 NICE 認為若沒有價格折讓方案則 denosumab 對於 NHS 的資源並未達到成本效益。

對於骨轉移乳癌病患過去臨床會使用雙磷酸鹽預防 SRE，但若病患有併發症或是急性疼痛時，zoledronic acid 或其他 intravenous ibandronate 是建議被使用的。因此在考慮成本效益後若有價格折讓方案，在治療轉移性乳癌時，denosumab 應該可成為 zoledronic acid(或其他雙磷酸鹽)的另一個治療選項，來預防 SRE。

對於轉移性前列腺癌的病患最佳支持照顧則是適合的比較品，然而在 denosumab 與最佳治療比較的成本效益結果，儘管在有價格折讓方式下使用 denosumab 每多增加一個 QALY 仍需多花費£70,000，因此 NICE 委員會認為針對骨轉移的前列腺癌病患，使用 denosumab 來預防 SRE 不具有成本效益。

(四)其他評估單位

蘇格蘭 SMC [16]，所查到最近公告日期為 2011 年 12 月 12 日，基於許可證持有廠商還沒向 SMC 送件，SMC 不建議蘇格蘭國家健康服務使用本品。

(五)其他

1. PubMed/Embase 的搜尋結果

本報告用於搜尋 PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

(1) 搜尋條件

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

Population	納入條件：breast cancer patient with bone metastases or prostate cancer patient with bone metastases 排除條件：--
Intervention	Denosumab
Comparator	Zoledronic acid
Outcome	--
Study design	costs and cost analysis

(2) 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 文獻資料庫，於民國 101 年 07 月

6 日進行搜尋，搜尋結果共有三篇符合搜尋條件[17-19]，以下摘錄該研究之內容：

Xie 等[17]利用以四週為週期的馬可夫模式，以一年為 time horizon，結果顯示骨轉移的乳癌病患在一年的治療期間內使用 denosumab 較 zoledronic acid 需多花費美金\$7,522 元，減少 0.06 的 SRE，其 ICER 為美金\$114,628 元。作者認為雖然 denosumab 較 zoledronic acid 發生較少的 SRE，但可能不具有成本效益。

根據 Snedecor 等人[18]針對骨轉移的乳癌(skeletal metastases secondary to breast cancer)的研究，利用馬可夫模式結果顯示，在 27 個月內相較於 zoledronic acid 使用 denosumab 治療會發生較少的 SRE(-0.298)以及得到較多的 QALYs(+0.0102)，其 ICER 為美金\$697,499 元/QALY。在機率敏感性分析下，denosumab 僅有 0.04%的機率符合成本效益。

在賀爾蒙抗性的前列腺癌(hormone-refractory)伴隨骨轉移的病患中，Xie 等[19]利用馬可夫模式分析 1 年和 3 年的期間，比較 denosumab 和 zoledronic acid 的成本效益。結果顯示在第一年和第三年時每避免一個 SRE，denosumab 需多花費\$71,027 元和\$51,319 元。若考慮願付價值\$70,000、\$50,000 和\$30,000 元，則 denosumab 在使用第三年達到成本效益的機率分別為 79.0%、49.8%和 4.1%。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

所查詢國際上三個主要醫療科技評估單位均同意採用 zoledronic acid 做為比較品，在我國本品與 zoledronic acid 核可的治療適應症有所重疊（請詳見本報告第二節疾病治療藥品於我國之收載現況），兩者有直接比較臨床試驗，且 zoledronic acid 用於治療骨骼轉移的產品(Zometa[®])已經納入健保給付，應為合適的參考藥品。其他也有類似適應症，且已納入健保給付的藥品還有 clodronic acid(Bonefos[®])、pamidronic acid(Aredia[®])、ibandronic acid(Bondronat[®])，給付狀況如下：

藥品代碼	藥品(英文)	(中文)	成分	含量	規格量	價格 (2012/06)
B023733219	Zometa powder for sol. for infusion	卓骨弛乾粉注射液 4 公絲	zoledronic acid	4 mg	4 mg	12384

B021808100	Bonefos cap. 400mg	骨復舒膠囊 400 公絲	disodium clodronate	400 mg		56
B021809221	Bonefos 60mg/ml concentrate for parenteral inj. 5ml	骨復舒注射劑	disodium clodronate	60 mg/ml	5 ml	739
B020666221	Aredia for injection 3mg/ml	雷狄亞注射劑 3 公絲/公撮	pamidronate disodium	3 mg/ml	5 ml	1517
B024348212	Bondronat concentrate for solution for infusion	骨得寧注射劑	ibandronic acid	1 mg/ml	2 ml	3738
B024348223	Bondronat concentrate for solution for infusion	骨得寧注射劑	ibandronic acid	1 mg/ml	6 ml	9468

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

沒有本土成本效益資料可供參考。

(三) 疾病負擔

根據衛生署癌症登記報告 [20]，97 年乳癌申報發生人數為 7527 人，III, IV 約占 1/3；前列腺為 2480 人，III, IV 期(整併期別)占約 42%，其中約 60%接受賀爾蒙治療。根據健保申報資料庫分析(廠商以及健保局統計資料)，參考 Zometa® 自 2005 年起到 2011 年每年申報總金額各約 300 萬、1 億、1.6 億、2.4 億、3 億、3.5 億、3.6 億，成長速率到 2011 年呈現穩定，與前一年比較約成長 3%。

因為病理性骨折常與轉移性癌症相關，一篇使用臺灣全民健康保險資料庫，分析 2008 年病理性骨折(pathologic fracture, ICD-9-CM 主要為 733.1)住院病患醫療利用的情形的文獻指出，病理性骨折的發生率根據不同部分介於每十萬人 0.11 人-10.58 人，其住院天數介於 29.4 天-43.9 天，所需醫療費用介於美金\$9,403 元-美金\$11,049 元，若以 1:30 換算成台幣則約為 30 萬元左右[21]。

(四) 預算衝擊部份

由於本品與現有已納入給付治療藥品的臨床地位近似，若以類似的價格給付，對於現有健保財務可能造成的衝擊應該不大。廠商估計本品若納入給付，考慮逐年成長市占率，本品預估每年所產生的藥品申報金額將由第一年約 6 千萬元

增加到第五年約 2 億元，對藥品費用所造成的淨衝擊約由第一年比現有治療增加 40 萬元到第五年增加 121 萬元。若考慮使用現有 zolendronic acid 可能需要較多的注射治療費用，替換使用本品有可能稍微節省健保費用。該估計應為合理可能範圍。

七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH 建議收載用於治療已經接受睪丸摘除治療但產生抗性之前列腺癌病人並且已經收載 zolendronic acid 用於治療相同疾病條件病人之地區，其建議收載的理由是，在已收載 zolendronic acid 之地區，成本效用分析結果，顯示本品比 zolendronic acid 用於治療 CRPC 病人，為符合成本效益的優勢治療選擇。
2. 澳洲 PBAC 建議收載用於治療乳癌發生骨轉移病人，以及對荷爾蒙治療產生抗性之前列腺癌發生骨轉移病人，以預防這些病人發生與骨骼相關的事件。其經濟部份的理由在於，廠商對乳癌以及前列腺癌病人群所做的經濟模式分析結果，本品比起 zolendronic acid 為效果較佳且費用較省的優勢治療選擇，雖然 PBAC 認為有不確定性存在，但大體認同其結果。
3. 英國 NICE 的最後評價建議決定尚未公告，實證回顧評估報告認為適用價格折讓方案後本品比 zolendronic acid 用於治療發生骨轉移之乳癌病人符合在英國使用的成本效益。
4. 由於本品與國內已經納入給付的 zolendronic acid 臨床治療地位相當目標病人群類似，因此可視為相互取代的治療方式，如果以類似的療程藥費納入給付，對於現有健保財務所造成的衝擊應該不大。

參考資料

1. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al: Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 59-69.
 2. Coleman R E. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27:165-176 4.
 3. Abeloff: *Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed.*; Chapter 57 - Bone Metastases http://www.mdconsult.com/das/search/summary/339698787-4?search_id=1322181985&kw=Bone%20metastases%20treatment&search_type=Summary&etype=All&SortBy=hits (accessed on 20120614)
 4. Ural AU, Avcu F, Baran Y. Bisphosphonate treatment and radiotherapy in metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2008;25:350-5.
 5. Kohno N. Treatment of breast cancer with bone metastasis: bisphosphonate treatment - current and future. *Int J Clin Oncol* 2008;13:18-23.
 6. 衛生署藥物許可證查詢網頁 (accessed on 20120614)
 7. WHO-ATC code <http://www.whocc.no/atcddd> (accessed on 20120614)
 8. 健保用藥品項查詢網頁 (accessed on 20120614)
 9. CDEC final recommendation- denosumab (Xgeva) <http://www.cadth.ca/en/search?q=denosumab> (accessed on 20120614)
 10. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT--DENOSUMAB, solution for subcutaneous injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva® <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-denosumab-july11> (accessed on 20120614)
 11. Bone metastases from solid tumours - denosumab: appraisal consultation document <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/6/ACD2/DraftGuidance> (accessed on 20120614)
-
12. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N, Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. (Review) February 2012 <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/mainSearch?searchId=562e0fab-ae9e-496d-85c9-b62a4159e16a&mode=startsearch&products=all&unitstatus=none&opt1=OR&Query2=&zones2=article-title&opt2=AND&Query3=&zones3=author&opt3=AND&Query4=&zones4=abstract&opt4=AND&Query5=&zones5=tables&FromYear=&ToYear=&zones1=%28article-title%2Cabtract%2Ckeywords%29&Query1=denosumab&searchSiteSubmit.x=11&searchSiteSubmit.y=10> (accessed on 20120614)
 13. Alison T. Stopeck, Allan Lipton, Jean-Jacques Body, etc. Denosumab Compared

With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol* 28:5132-5139 Dec. 2010

14. Karim Fizazi, Michael Carducci, Matthew Smith etc. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*, 377:813 - 822, 5 March 2011.
15. Ford J, Cummins E, Sharma P, Elders A, Stewart F, Royle P, Jones R, Mulatero C, Todd, R, Mowatt G. Systematic review of the clinical and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2011.
16. Scottish Medicines Consortium, 04 November 2011. Statement of Advice: denosumab (Xgeva®) 120 mg solution for injection. Published 12 December 2011.
17. Xie J, Diener M, Sorg R, Wu EQ, Namjoshi M: Cost-Effectiveness of Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Patients With Breast Cancer and Bone Metastases. *Clinical breast cancer* 2012.
18. Snedecor SJ, Carter JA, Kaura S, Botteman MF: Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic Acid in the management of skeletal metastases secondary to breast cancer. *Clinical therapeutics* 2012, 34(6):1334-1349.
19. Xie J, Namjoshi M, Wu EQ, Parikh K, Diener M, Yu AP, Guo A, Culver KW: Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2011, 17(8):621-643.
20. 衛生署癌症登記 97 年報告 (<http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5>)
21. Lee YH, Hsu YN, Yu IL, Phan DV, Chou P, Chan CL, Yang NP: Treatment incidence of and medical utilization for hospitalized subjects with pathologic fractures in Taiwan-Survey of the 2008 National Health Insurance data. *BMC health services research* 2011, 11:230.