

扶佐高凍晶注射劑 (Voxzogo)

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 | Voxzogo powder and solvent for solution for injection | 成分 | Vosoritide |
| 建議者 | 美商百傲萬里生技股份有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 美商百傲萬里生技股份有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 0.4 毫克/0.5 毫升/瓶 (濃度 0.8 毫克/毫升)、 0.56 毫克/0.7 毫升/瓶 (濃度 0.8 毫克/毫升)、 1.2 毫克/0.6 毫升/瓶 (濃度 2 毫克/毫升) | | |
| 主管機關許可適應症 | 用於改善 2 歲以上患有軟骨發育不全症(achondroplasia)且骨骺未閉合病人之身高 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 同上 | | |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>用於確診為主管機關認定之罕見疾病軟骨發育不全症(Achondroplasia, ACH)、經分子生物學檢驗確認其 FGFR-3 基因突變、且年齡符合仿單核定範圍的軟骨發育不全病人(Achondroplasia)。</u> 1. <u>限小兒遺傳專科醫師使用。</u> 2. <u>排除使用於：</u> (1) <u>X 光檢查證據顯示雙側下肢(脛骨近端、股骨遠端)生長板已閉合的病人。</u> (2) <u>病人合併有其他嚴重疾病，預期無法從 Vosoritide 治療獲得長期效益。如病人長期臥床或 24 小時呼吸器依賴。</u> 3. <u>需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限。</u> | | |
| 建議療程 | 每天一次，皮下注射；建議持續治療至經確認骨骺關閉。 | | |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 | | |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付 | | |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：建議者以突破創新新藥建議 Voxzogo（以下簡稱本品）納入健保給付，若審議結果認可本品屬於突破創新新藥，則不需核價參考品。但若審議認定不為第一類新藥，本報告綜合考量最新版之國際臨床指引建議、我國健保給付規定、樞紐試驗及 ATC 碼等因素，本報告認為本品無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）經快速電子資料庫搜尋，本報告獲得兩項隨機對照試驗可支持本品相對療效與安全性，分述如下。

（二）111-301 試驗為一項隨機分派、雙盲、安慰劑為對照組、多國多中心之第三期臨床試驗，納入 5 至 18 歲經基因檢測確診為軟骨發育不全，至少已接受 6 個月觀察研究之病人。試驗納入 121 名病人，經性別等因子分層後以 1:1 方式隨機分派 60 名受試者至每天注射 vosoritide 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 組，61 名受試者至安慰劑組。試驗治療為期一年，完成試驗後可再進入長期追蹤之 111-302 試驗。

受試者兩組基期特徵差異不大，但可能是因納入人數有限，相較於安慰劑組，vosoritide 組白人較安慰劑組多（45 人 vs. 41 人）、年齡亦較小（8.35 歲 vs. 9.06 歲）、基礎期平均 AGV^a 傾向較高（4.26 公分 vs. 4.06 公分）、站立身高中位數較矮（98.58 公分 vs. 104.63 公分）；整體來說，女性受試者有 57 名、兩組 AGV 中位數分別為 4.14 與 4.13 公分，身高 Z 分數^b 中位數則分別為 -5.27 與 -5.15，站立身高中位數分別為 98.58 公分與 104.63 公分。

Vosoritide 組在主要試驗指標與基礎期相比 AGV 差異、次要指標身高 Z 分數統計上皆顯著優於安慰劑組，但在上下半身比例差異則未達統計上顯著差異（詳見後表）；AGV 的次族群分析結果大致上與主要分析結果一致。

| 52 週時與基礎期相比差異 | vosoritide 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 組 (n=60) | 安慰劑組 (n=61) | 兩組校正後差異 |
|--------------------|--|-----------------------|----------------------------------|
| AGV, 公分/年 (95% CI) | 1.71 (1.40 to 2.01) | 0.13 (0.18 to 0.45) | 1.57 (1.22 to 1.93), p < 0.0001 |
| 身高 Z 分數 | 0.27 (0.18 to 0.36) | -0.01 (-0.10 to 0.09) | +0.28 (0.17 to 0.39), p < 0.0001 |

^a annual growth velocity, 年生長速度。試驗基礎期 AGV 是由進入試驗前 6 個月期間計算而得。

^b Z 分數表示相較於常態分布之平均值所偏離之標準差。Z 分數等於 0 時，表示其為平均值，Z 分數為 1 則表示該值高於整體平均值 1 個標準差。

| | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 上下半身比例 | -0.03 (-0.06 to 0.00) | -0.02 (-0.05 to 0.01) | -0.01 (-0.05 to 0.02), p =0.51 |
| 長期追蹤 – 104 週 | 維持 vosoritide 15 µg/kg (n= 58) | 安慰劑 轉 為 vosoritide 15 µg/kg (n= 61) | |
| AGV, 公分/年 | 5.52 | 5.43 | |
| AGV, annual growth velocity, 年生長速度; CI, confidence interval, 信賴區間 | | | |

在安全性方面，vosoritide 組任何不良事件發生率較安慰劑組高（人年發生率 126.7 vs. 34.8），主因是注射相關不良事件。嚴重（serious）不良事件方面兩組發生比例相近。特別關注的不良事件，包含骨折、股骨頭骨骺生長板滑脫症（slipped capital femoral epiphysis）、股骨頭缺血性壞死（osteonecrosis of femoral head）方面，僅 vosoritide 組發生一例骨折。

在生活品質指標方面，兩組在各項指標改變量中皆無統計上顯著差異。

（三）111-206 試驗

111-206 試驗為一項隨機分派、雙盲、安慰劑為對照組、多中心之第二期臨床試驗。納入 3 至 59 月齡已經基因診斷為軟骨發育不全之受試者。符合條件的受試者依據接受篩選的年齡，分為三個世代，分別為 24 至 59 個月（世代 1，31 人）、6 至 23 個月（世代 2，16 人）、0 至 5 個月（世代 3，17 人）；64 名受試者接受 1:1 隨機分派至 vosoritide^o或安慰劑，兩組皆為 32 人。試驗在此 64 人前另有納入 11 名前哨病人進行試驗，但僅納入至安全性分析，而不納入至療效指標分析。此試驗共同指標為安全性與耐受性，以及身高 Z 分數第 52 週與基期相比之改變量。針對符合本品適應症之世代 1 兩組受試者大致上性別平均，但 vosoritide 組非白人比例較安慰劑組稍多，身高 Z 分數、AGV 亦高於安慰劑組。

試驗結果顯示，相較於基期，52 週時經校正後之身高 Z 分數改變量在全體受試者中傾向 vosoritide 組較高，但與安慰劑組相比則未能達到統計上顯著差異（0.25，95%信賴區間-0.02 to 0.53）；52 週時 AGV 變化量則有統計上顯著高於安慰劑組（0.78 公分/年，95%信賴區間 0.02 to 1.54）。在生活品質方面，兩組在各項指標中亦無統計上顯著差異。考量上述試驗療效指標結果時須留意此為第二期試驗，統計上並未進行適當假說檢定。

在安全性方面，所有不良事件發生率以 vosoritide 組較高（每人年 204.5 件 vs. 73.6 件）；兩組分別有 3 人與 6 人發生嚴重不良事件，以安慰劑組較高。

四、醫療倫理：本品無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告擷取 PBAC 報告中相關病友意見，以及自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新

^o 世代 1 接受 15 µg/kg 之 vosoritide 治療，而世代 2 和世代 3 皆接受 30 µg/kg 之 vosoritide。

特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見。

(一) PBAC 收集到之消費者意見中

病友家長表示病童接受 vosoritide 治療後可提高生活自理能力與身體耐力，使病童可跟上同儕活動。病友表示目前軟骨發育不全造成生活上多項限制，包含拿取物品、動作與協調等。疾病亦會造成關節與背痛，以及其他併發症。

(二) 《新藥及新特材病友意見分享平台》

收集到 25 筆我國病友意見，分由 3 位病人、21 位照護者、1 個病友團體「社團法人中華民國軟骨發育不全症病友關懷協會」提供。病友團體以問卷方式調查 10 位病友及 53 位家屬或照顧者意見。

在病友團體收集到之意見中，有 1 位 13 歲女性病人自費使用過 vosoritide。該名病人表示已接受治療 5 個月，現已進入青春期中，身高仍有持續增加。治療後除身形較佳、日常生活亦可逐漸自理，減少照護者負擔。病人表示治療經驗佳，副作用僅有施打部位疼痛。

在醫療現況方面，軟骨發育不全除了影響身高外，還會影響四肢，脊椎，造成 O 形腿、胸腰椎後凸或彎曲、牙齒咬合不正、體重過重、扁平足、慢性疼痛、肺動脈高血壓等併發症。病友表示因疾病而造成的症狀影響包含中耳炎、水腦症、脊椎彎曲影響呼吸等。現行各項治療方式包含生長激素或生長板抑制術，但提供意見的病友中極少人接受過這些治療，僅一名照護者表示在該名病人 12 歲時曾自費接受過生長激素治療，但成效不彰。此外，也會針對疾病造成的特定症狀或影響進行處置或手術；1 名照護者提到有接受過生長板抑制術，術後需復原時間，影響生活。

在生活品質方面，軟骨發育不全影響病人身形，進而影響相當多病人生活層面，使病人不易自理生活；例如，因身高而無法自行開門、上下車、門鈴、電燈開關，無法上廁所。此外，疾病影響造成無法長時間走路、說話發音因咬合不正受影響；容易打呼甚至睡眠呼吸中止，造成睡眠品質不佳，嚴重甚至需使用呼吸器。此外，疾病也容易造成病人不易參與社群團體活動，影響病人心理。相對的，照護者需要花費心力協助、陪伴、照護病人的日常生活，以及照護病人心理狀態，注意兒童病人就學人際關係。

病友對於新治療期待能在青春期中用藥，使病人有效長高，使病人能獨立自主生活，正常參與社交活動；亦期待治療副作用低、使用後無後遺症，且為口服治療。

五、成本效益：

(一) 至民國 113 年 5 月 17 日止，加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 並無搜尋到與本品相關之醫療科技評估報告。

(二) 澳洲 PBAC 於民國 111 年公告一份 vosoritide 討論會議的摘要報告，PBAC 基於 vosoritide 的高度臨床價值，最終於民國 111 年 11 月建議給付 vosoritide 用於骨骺尚未閉合的軟骨發育不全之病人。然而，PBAC 仍顧慮 vosoritide 於成本效益的不確定性，建議針對 vosoritide 上市後三年內可獲得的試驗證據進行審查，以確保年生長速度和身高 Z-score 的變化幅度符合 vosoritide 於臨床試驗之治療效益，並同時考慮透過風險分攤方案以應變成本過高的潛在風險。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者推估本品若納入健保給付，未來五年用藥人數約為第一年 57 人至第五年 78 人，本品年度藥費約為第一年 5.64 億元至第五年 7.72 億元，由於本品臨床地位是新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。
- (二) 本報告認為建議者提出的財務影響其計算邏輯陳述清楚，但用藥人數有較多不確定性，故本報告改以罕見疾病通報個案統計，並輔以健保資料庫分析結果，並排除「接受治療比例」及「本品停止治療比例」等參數後，重新推估結果如後。

| 項目 | 建議者推估 (114 年至 118 年) | 本報告校正 (114 年至 118 年) |
|---------------|-------------------------|-------------------------|
| 目標族群 | 87 人至 79 人 | 97 人至 104 人 |
| 本品用藥人數 | 57 人至 78 人 | 63 人至 93 人 |
| 本品年度藥費 (財務影響) | 5.64 億元至 7.72 億元 | 6.27 億元至 9.25 億元 |

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

依民國 113 年 8 月藥品專家諮詢會議討論結果，與健保署提出的本品建議給付條件及本品初核價格，重新計算本品用於 2 歲以上骨骺未閉合之軟骨發育不全的財務影響。本品未來五年用藥人數約第一年 57 人至第五年 86 人，並以每人每日皮下注射 1 瓶本品，計算本品年度藥費約第一年 3.97 億元至第五年 5.99 億元，由於臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即為藥費財務影響。

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

| | 本品 | 參考品 |
|--------------------------------------|--|--------|
| 商品名 | Voxzogo | 無合適參考品 |
| 主成分/含量 | Vosoritide/每小瓶 0.8 或 2 毫克 | - |
| 劑型/包裝 | 凍晶注射劑/玻璃小瓶 | - |
| WHO/ATC 碼 | M05BX07 | - |
| 主管機關許可適應症 | 用於改善 2 歲以上患有軟骨發育不全症且骨骺未閉合病人之身高。 | - |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | - |
| 健保給付價 | 擬訂中 | - |
| 仿單建議劑量與用法 | 每天 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以皮下注射。 | - |
| 療程 | 每天使用至骨骺閉合。 | - |
| 每療程花費 | 擬訂中 | - |
| 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 |
|------------------|--|
| CDA-AMC (加拿大) | 至民國 113 年 5 月 14 日止，尚無查獲評估報告可供參考。 |
| PBAC (澳洲) | 民國 111 年 11 月會議結果，建議本品用於軟骨發育不全症之治療。 【建議給付條件】 病人必須經合適的基因檢測確診軟骨發育不全症，且必須不具有任一項生長板閉合之證據（包含雙側下肢如脛骨近端、股骨遠端的 X 光檢查，以及至少經過 6 個月的評估其年生長速度小於 1.5 公分/年）。 |
| NICE (英國) | 至民國 113 年 5 月 14 日止，尚無查獲評估報告可供參考。 |

註：CDA-AMC為Canada's Drug Agency加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113年05月01日起更名為CDA-AMC；

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。

【扶佐高凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 03 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

(一) 疾病簡介

軟骨發育不全症（achondroplasia）是造成體型矮小最常見的骨骼發育不良（skeletal dysplasia）疾病[1-3]。軟骨發育不全症由成纖維細胞生長因子受體 3（fibroblast growth factor receptor 3）的基因（FGFR3 gene）的發生功能致病性變異（gain-of-function pathogenic variant）所引起[2-4]，其是一種體染色體顯性遺傳疾病，但約有 80% 的病人是由未罹病的父母的生殖細胞中突變發生，可能與年齡高於 35 歲的父親有關[1-4]。FGFR3 基因是一種由不同纖維母細胞生長因子活化的酪胺酸激酶受體（tyrosine kinase receptor），FGFR3 基因的變異會活化傳遞細胞內訊號的絲裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）影響訊息路徑，而抑制生長板中軟骨細胞的增殖和分化[1, 2]。

軟骨發育不全症在全世界而言，盛行率約為每十萬名新生兒 4.6 例（95% 信賴區間 3.9 to 5.4），在南亞、東南亞和大洋洲地區則為每十萬名新生兒 5.9 例（95% 信賴區間 2.9 to 10.0）[3]。一項使用 2005 年至 2014 年台灣先天性缺陷通報資料

進行的研究顯示，在臺灣之盛行率約為每萬名新生兒有 0.36 例（95%信賴區間 0.29 to 0.46），即每十萬名新生兒 3.6 例[5]，屬於一種罕見疾病^d。

(二)臨床表現與診斷

軟骨發育不全症的病人會產生許多骨骼合併症，有明顯的外觀特徵，主要為不成比例的四肢短小形成身材矮小，成人男性身高約 130 公分（約 120 至 145 公分）、女性約 125 公分（約 115 至 137 公分），成年時較一般成人標準身高低 6 個標準差得分（standard deviation scores, SDS）^e [1, 9, 10]；其餘包含手指和腳趾短指（brachydactyly）、脊柱後側彎（kyphoscoliosis）、加重的腰椎前彎（exaggerated lumbar lordosis）、巨頭畸形（macrocephaly）、前額突出（prominent forehead）、中面部發育不全（midface hypoplasia）、鼻樑凹陷（depressed nasal bridge）、胸部狹窄（narrow chest）、肘部和腕部的關節伸展和旋轉有限但活動過度、脛骨彎曲（tibial bowing）等骨骼症狀[1, 9]。由於骨骼症狀的臨床表徵，經常引起包含神經病變、睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnea）、耳部感染、肥胖、水腦（hydrocephalus）、椎骨狹窄（spinal stenosis）、身心疾病等共病症[1, 9]。過去研究顯示，軟骨發育不全症的病人相較於一般族群，有較差的生理功能^f與生活品質[12]；另經過 42 年的長期追蹤發現，相較於一般族群軟骨發育不全症的病人在猝死、意外、神經疾病和心臟疾病相關的死亡率較高[13]，4 歲以下兒童常因急性腦幹壓迫（brainstem compression）導致猝死風險增加，而心血管事件、神經併發症則是較常造成成人死亡的原因[14]，其平均預期壽命較一般族群減少 10 年[13]。

軟骨發育不全症在診斷上，根據臨床表現、放射線檢查進行診斷，放射學特徵例如有小部分薦椎骨切跡的方形骨盆（square shape of the pelvis with a small sacroscliac notch）等骨骼特徵，其他臨床表徵包括身材矮小、巨頭畸形、手指短且手呈三叉戟狀（trident configuration of the hands），以及軀幹較長等特性[1, 2, 15, 16]。對於產前的胎兒則可進行超音波檢查四肢與骨骼特性，或以絨毛取樣（chorionic villus sampling）或羊膜穿刺（amniocentesis）進行檢測 *FGFR3* 基因之變異[1, 2]。

^d 根據罕見疾病防治及藥物法第 3 條，罕見疾病之盛行率經中央主管機關公告衛署保字第 080009924 號函之基準，為年盛行率標準為萬分之一以下者[6]。本案軟骨發育不全症已經由衛生福利部公告為罕見疾病[7]。

^e 標準差得分（standard deviation scores, SDS），亦稱為 Z 分數（Z-score），其分數表示相較於常態分布之平均值所偏離之標準差。Z 分數等於 0 時，表示其為平均值，Z 分數為 1 則表示該值高於整體平均值 1 個標準差[8]。

^f 主要以日常生活活動量表（activities of daily living, ADLs）測量，評估日常生活自理之技能，包含用餐、沐浴、如廁、購物和走動等[11]。

(三) 臨床治療與治療指引或建議

1. 臨床治療

(1) 非藥物治療

手術治療在過去常用於軟骨發育不全症特定併發症治療，在幼童階段以涉及神經外科、耳鼻喉科、骨科等手術為主，成年病人則可能透過手術改善腰椎骨狹窄（lumbar spinal stenosis），並實施腿骨延長術（limb lengthening）、膝內翻的矯正（correction of genu varus）以治療骨骼問題[1]；其中腿骨延長術經常在軟骨發育不全症的病人使用，可大幅度的增加身高，成人身高可能可增加 25 公分以上，但手術的併發症多，各國對此治療無一致的共識，但若實施此手術時，應建立跨專業團隊諮詢與評估，以減少不良事件風險並平衡生理與心理的照護結果[2, 16]。

(2) 藥物治療

根據文獻所載，在軟骨發育不全症的治療可使用的藥物治療有生長激素、vosoritide，或其他治療藥物，根據類別整理以下說明。

A. 生長激素（growth hormone）：

生長激素可使用於軟骨發育不全症，但在長期療效仍有爭議，且各國對生長激素的應用沒有一致的共識[2]。美國食品藥物管理局（United States Food and Drug Administration, USFDA）核准生長激素之適應症包含生長激素缺乏症（growth hormone deficiency）、普拉德-威利症候群（Prader-Willi Syndrome）[§]、胎兒小於妊娠年齡（small for gestational age, SGA）、特發性身材矮小（idiopathic short stature, ISS）等疾病，可使病人之身高增加、減少肥胖，但未明示可用於軟骨發育不全症[17]。在日本則核准生長激素可應用於軟骨發育不全症的病人[18]，過去則有隨機對照試驗結果顯示對於 7 至 12 歲的兒童在治療的 5 年內身高之 SDS 可改善 1.3 至 1.6 個標準差[19]，且可增加兒童身高之年成長率[20]。

B. Vosoritide：

C 型排鈉利尿胜肽（C-type natriuretic peptide, CNP）vosoritide 已於美國食品藥物管理局（USFDA）、歐洲藥品管理局（EMA）和我國核准用於軟骨發育不全症[21, 22]，其可抑制 MAPK 路徑，以增加骨骺（epiphyseal）之軟骨細胞增生和分化[1, 23]。根據 EMA 對 vosoritide 核准的適應症與用法，係應用於 4 個月齡以

[§] 普拉德-威利症候群（Prader-Willi Syndrome）又稱 Prader-Willi 氏症候群，或小胖威利。

上經基因檢測確定的軟骨發育不全病人於骨骺閉合前使用，每天一次以皮下注射給藥，治療期間須監測病人的身高和體重，若身高生長速度每年超過 1.5 公分或一旦發生骨骺閉合，應停止治療[1, 24]。日本、美國與澳洲並未限制病人年齡，僅要求為骨骺未關閉之兒科病人（pediatric）[23, 25, 26]。

C. 其他治療藥物

根據相關文獻，提及以下藥物可能亦可應用於軟骨發育不全症[1, 27, 28]，包含：

- Infigratinib：可選擇性抑制 FGFR 1-3 的口服酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor）
- Recifercept：可溶性的 FGFR3，可做為 FGFR3 誘餌（decoy）而競爭性結合至受體
- Vofatamab：結合至 FGFR3 的單株抗體
- Meclizine：為抗組織胺藥物，可阻斷 MAPK 路徑而抑制 FGFR3 活性

上述藥物皆仍在早期階段研究中，待更多療效與安全性臨床試驗研究以改善軟骨發育不全症之病情。

2. 治療指引建議或臨床治療原則^h

經整理美國兒科學會（American Academy of Pediatrics）[14]、國際軟骨發育不全共識聲明小組（International Achondroplasia Consensus Statement Group）[2]、日本小兒內分泌學會（Japanese Society for Pediatric Endocrinology）[17]等組織對於軟骨發育不全症之身高治療照護指引建議或臨床治療原則ⁱ，得知整體而言可區分為非藥物與藥物治療。

關於非藥物治療，可用之治療為腿骨延長術，在各組織的敘述中，均指出在施行腿骨延長術之前，應審慎評估與討論，並且可能會帶來後續之併發症與疼痛。對於藥物治療方面，則主要提供有關生長激素的使用說明，除了日本小兒內分泌學會之外，各組織均對於生長激素的療效無明確的建議，並對於身高增長的效果存有疑慮；而日本小兒內分泌學會雖指出生長激素於日本核准的用法，但並未於指引中提出其他建議資訊；另有關於軟骨發育不全症可使用的其他藥物治療，在

^h 透過 Google 搜尋以「軟骨發育不全症治療指引」或「achondroplasia treatment guideline」為主要關鍵字，共分別尋獲來自美國兒科學會、國際軟骨發育不全共識聲明小組、日本小兒內分泌學會有關本案疾病的指引建議或治療原則，然而多數治療方法未提供明確建議等級和證據等級，或僅敘述組織之共識或治療原則，可能需要謹慎解讀。

ⁱ 另參考臺灣在軟骨發育不全症的照護資料，臺灣罕見疾病基金會於 2007 年發行軟骨發育不全症照護手冊[25]，說明有關疾病建議與診斷、治療和照護原則，亦提及腿骨延長術應審慎評估再執行，而生長激素的臨床實證效果有限。

相關指引或建議中未提供進一步的說明。各組織或單位對於軟骨發育不全症之身高治療指引建議或臨床治療原則，如下一頁表三所示。

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Voxzogo 為主成分 vosoritide 之凍晶注射劑，核准適應症為「用於改善 2 歲以上患有軟骨發育不全症且骨骺未閉合病人之身高」。Vosoritide 為一種修飾 C 型排鈉利尿肽 (CNP)，其與排鈉利尿肽受體 B (natriuretic peptide receptor-B, NPR-B) 結合，會在加速纖維肉瘤絲氨酸/酞胺酸蛋白質激酶 (fibrosarcoma serine/threonine protein kinase, RAF-1) 的層級，透過抑制 MAPK 路徑的細胞外訊息調節激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, ERK1/2)，以拮抗 FGFR3 之下游訊號。因此，vosoritide 如 CNP 一樣成為軟骨內骨生長的正向調節因子，而促進軟骨細胞增殖和分化。建議者建議給付範圍與適應症相同。

(一) WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之藥品解剖治療化學 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 分類系統[29]得知，本案藥品 vosoritide 之分類碼為 M05BX07，而 ATC 分類碼前 5 碼屬「M05BX」(other drugs affecting bone structure and mineralization) 之藥品共有 9 項，除了本案藥品外另有 ipriflavone、aluminium chlorohydrate、strontium ranelate、denosumab、burosumab、romosozumab、menatetrenone、strontium ranelate and colecalciferol。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[22]，以本案相關適應症為關鍵字搜尋^j，除了本案藥品之外，無其他藥品可用於本案討論之適應症。若根據前項結果輔以 ATC 分類碼前 5 碼「M05BX」查詢「未註銷」之藥品，除了本案藥品之外，另有 denosumab、burosumab、romosozumab 等 3 項藥品已在我國上市，惟其適應症皆未包含本案探討之內容。

^j 以「軟骨發育不全症」、「軟骨發育不全」、「achondroplasia」為關鍵字搜尋。

表三、各組織或單位對於軟骨發育不全症之身高治療指引建議或治療原則

| 組織或單位 | 美國兒科學會[15] | 國際軟骨發育不全共識聲明小組[2] | 日本小兒內分泌學會[18] |
|-------|---|---|--|
| 簡介 | 美國兒科學會在 2020 年發表對於軟骨發育不全症的健康監測建議，提供相關的照護指引。 | 由 55 名代表組成，包含健康照護專家、病友代表、來自澳洲、亞洲、北美洲、南美洲與歐洲等 5 大洲之 16 個國家，在 2021 年發表提出 136 項照護共識。 | 於 2020 年發表之軟骨發育不全症臨床實務指引，提供 11 項臨床問題之治療建議。 |
| 非藥物治療 | 腿骨延長術則沒有廣泛的臨床使用共識，對於手術的併發症與成功率的想法分歧，且會帶來昂貴的、漫長的疼痛的治療過程，若要執行此手術，需要在骨骺閉合前或 10 歲以前施行，並積極處理可能產生的短期與長期併發症。 | 腿骨延長術的適用在不同國家有很大的差異。建議在進行腿骨延長術時可能需要和家長討論可能性，並在施行前提供心理諮詢。此外建議手術前後應由跨專業團隊提供諮詢和評估；並建議若選擇執行，應於卓越中心（centres of excellence）進行，以達到較好的照護結果並避免併發症。 | 建議腿骨延長術應於 12 歲以後在知情同意下才可能執行（建議等級：2 級[弱]，證據等級：D[非常弱]）。 |
| 藥物治療 | 有關生長激素而言，可被視為軟骨發育不良病人的治療選擇，但尚未證明對軟骨發育不全病人有效，其可增加病人的標準身高差但不顯著，快速的生長也可能會惡化脊柱側彎（scoliosis）或脊柱後彎（kyphosis），不過可以使軟骨生成減退者（hypochondroplasia）有較高的成年身高，因此需要在治療前鑑別這兩者情況。關於開發中的新藥，則認為新藥可能會增加長骨的生長並緩解骨骼的併發症。 | 生長激素的效果存有爭議，且長期療效具有爭議，對於生長激素的共識，認為軟骨發育不全症的病童有正常生理範圍的生長激素血中濃度，生長激素的效果可在治療開始的 24 個月看到生長速度，但對身體的比例發展則不明確。 | 日本核准生長激素可應用於軟骨發育不全症的病人，應符合以下標準： （1）須年滿 3 歲，可站立測量身高者； （2）男性骨齡（bone age）17 歲以下，女性骨齡 15 歲以下； （3）在同性別與同齡兒童相比，身高較標準身高小於 3 個標準差； （4）需有軟骨發育不全症之生理特徵； （5）經由磁振造影（MRI）、電腦斷層掃描攝影（CT）檢查已確認沒有其他需要手術治療的併發症。 |

註：本表格所列之治療指引建議或治療原則主要為該組織對於軟骨發育不全症治療之說明，除了日本小兒內分泌學會有關非藥物治療之照護有提供建議等級與證據等級之外，其餘均未提供相關建議與證據等級資訊。

(三) 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2024 年 4 月 22 日公告之最新藥品給付規定內容[30]，目前尚無藥品之給付規定載明用於「軟骨發育不全症」之藥物治療。

(四) 罕見疾病藥物認定

依據食品藥物管理署於 2024 年 5 月 16 日公告最新版之「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物」品項名單[31]，確認本案藥品已於 2023 年 7 月 13 日公告認定為罕見疾病藥物，且於 2024 年 5 月 16 日修正適應症，用於改善二歲以上患有軟骨發育不全症 (achondroplasia) 且骨骺未閉合病人之身高。經查除了本案藥品之外，無其它認定罕見疾病藥物之適應症應用於軟骨發育不全症之治療，健保藥品亦未收載可用於軟骨發育不全症之藥品。

(五) 具有相近治療地位之藥品 (如表四)

根據各組織或單位對於軟骨發育不全症之身高治療指引或建議，與本案藥品具有相近治療地位之藥品為生長激素療法，但生長激素藥物均未取得用於軟骨發育不全症身高治療之適應症^k，且根據 WHO ATC 分類碼、藥物許可證、健保藥品給付規定查詢之結果，無其他相近適用於軟骨發育不全症身高治療之藥物。

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 |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------|----------|
| M05BX07 vosoritide (本案藥品) | 用於改善 2 歲以上患有軟骨發育不全症且骨骺未閉合病人之身高 | 注射用凍晶粉末與注射液劑 | 2 毫克/毫升或 0.8 毫克/毫升 | 擬訂中 |

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CDA-AMC、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。

^k 根據藥物許可證查詢，生長激素藥物如 somatotropin，其我國核准適應症為：腦下垂體之生長激素分泌不足所導致之生長干擾；Turner's syndrome 所導致之生長干擾；Prader-Willi syndrome 所導致之生長干擾；成人生長激素嚴重缺乏之補充療法；慢性腎臟功能不足所導致之生長干擾；低出生體重兒 Small for Gestational Age (SGA) 逾四歲者之生長障礙。

| 來源 | 報告日期 |
|------------------|---|
| CDA-AMC (加拿大) | 至 2024 年 5 月 14 日尚無查獲評估報告可供參考。 |
| PBAC (澳洲) | 2022 年 11 月會議結果，建議本案藥品用於軟骨發育不全症之治療。 |
| NICE (英國) | 至 2024 年 5 月 14 日尚無查獲評估報告可供參考。 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 至 2024 年 5 月 14 日尚無查獲評估報告可供參考。 |
| 建議者提供之資料 | 於 2024 年 4 月收訖療效評估文獻。 |

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CDA-AMC) 網站[32]中，查詢關於本案藥品的給付建議結果，截至 2024 年 5 月 14 日尚無查獲評估報告可供參考。

(二) PBAC (澳洲)

本報告經澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網站[33]查詢，關於本案藥品之醫療科技評估給付建議，於 2024 年 5 月 14 日搜尋獲得 PBAC 在 2022 年 7 月、9 月、11 月會議對於本案藥品之評估報告，於 2022 年 11 月之會議建議本案藥品用於軟骨發育不全症之治療。

1. 建議給付條件

- (1) 建議適用適應症：軟骨發育不全症。
- (2) 臨床條件：病人必須經合適的基因檢測確診軟骨發育不全症，且必須不具有任一項生長板閉合之證據（包含雙側下肢如脛骨近端、股骨遠端的 X 光檢查，以及至少經過 6 個月的評估其年生長速度小於 1.5 公分/年）。¹
- (3) 治療條件：必須由具有治療經驗的醫療專家治療。

¹ 有關適用病人之年齡限制，當時 2022 年 PBAC 建議給付條件與許可適應症之限制不一致，PBAC 建議給付條件未限制年齡標準，但澳洲醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 之核准適應症為用於 2 歲以上之病人；而澳洲廠商認為臨床專家建議愈早治療愈好，能最大化生長的機會；PBAC 則認為雖然 5 歲以下的資料有限，但認為未限制年齡是適當的，因此最終未限制適用病人之年齡。而至 2023 年 12 月時，TGA 已核可 vosoritide 的適用族群修正為無年齡限制。

- (4) 處方指示：在申請許可時，開立處方須依據病人的體重給予建議的劑量，應提供適當的小瓶以提供足夠的用藥，供 30 天使用，至多可重複開立 5 次^m。另外，適當的基因檢測包含 *FGFR3* 基因突變之檢測。

2. 建議給付理由

- (1) PBAC 建議 vosoritide 用於骨骺上未閉合之軟骨發育不全者，認為其療效相對於最佳支持性照護（best supportive care, BSC）能為許多病人可以帶來顯著的改善。PBAC 認為在此疾病目前在藥品給付計畫中（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）沒有可用的治療，且其認為 vosoritide 能帶來高度的治療附加價值。
- (2) PBAC 建議此藥納入給付，是基於 vosoritide 在 2022 年 9 月再次提交的可價格為可接受的，具成本效益。此外，於納入給付後 3 年時應審查試驗證據，以確保與在 111-301 和 111-206 試驗中觀察到有相符的年齡為基礎的每年生長速度（annual growth velocity, AGV）和身高 Z 分數之預期結果，而可於後續延伸試驗（111-302 和 111-208 試驗）中觀察到；以及採用風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）以處理實務處方劑量高於建議劑量之潛在風險ⁿ。
- (3) PBAC 納入病友與健康照護專業人員的意見，認為增加最終身高可對於環境的可近性、改善機能性、運動耐受性具有影響，且可能可以減少疼痛或醫療併發症，PBAC 聲明認為軟骨發育不全症具有高度臨床治療需求。
- (4) PBAC 認為基於對身高結果的改善，vosoritide 對於 5 至 18 歲兒童療效的相對優越性是合理的；而對於 5 歲以下的兒童，雖具有不確定性但可能亦是合理的。PBAC 同時也考量了臨床試驗 111-206 對於 0 到 5 歲的兒童有潛在的身高正向療效。

3. 參考品

BSC 為本案藥品之參考品，係由於目前沒有可用於治癒軟骨發育不全症的治療選擇以處理疾病之生物學機轉，目前在澳洲處理軟骨發育不全症之 BSC 為以多專業團隊方式進行監測、預防、管理併發症。雖然一些手術治療如腿骨延長術於其他國家可嘗試使用，但澳洲則非標準療法且認為是無效和不可接受的；而生長激素在澳洲並無核可使用於軟骨發育不全症之病人，亦沒有 PBS 的給付適應症。因此 PBAC 基於目前沒有其他可用的治療而認為 BSC 為合適的參考品。

4. 臨床證據

^m 可推測 PBAC 建議每半年需提出續用申請。

ⁿ 澳洲廠商提供三種劑量規格之藥品，且每小瓶單價相同。故 PBAC 認為醫師仍有可能處方超過建議劑量而導致每次給藥使用的藥品數量超過預期。

PBAC 報告主要參考各 2 項第三期與第二期之樞紐試驗，皆分別執行一項延伸試驗，簡要說明如下。

- 111-301 研究：

研究為期 52 周，為多國、雙盲、安慰劑為控制組、隨機對照之第三期試驗，包含 5 至 18 歲兒童，納入 121 名病人。111-302 研究為其延伸試驗，預期追蹤至受試者最終身高，當時共追蹤 104 週。療效指標為相較於基礎期，每年生長速度（AGV）、身高 Z 分數、上下半身比例（upper to lower segment body ratio）、四肢與身體的比例、健康相關生活品質的變化量，以及功能性依賴（functional dependence）的改變。

- 111-206 研究：

研究為期 52 周，為多國、雙盲、安慰劑為控制組、隨機對照之第二期試驗，包含年齡 6 個月至 5 歲兒童，納入 75 名病人^o，111-208 研究為其延伸試驗，目前仍進行中，預計 2026 年完成。療效指標為相較於基礎期，身高 Z 分數、每年生長速度、上下半身比例的變化量。

(1) 相對療效

- 在 111-301 研究中，相對於安慰劑，可統計上顯著由基期增加 1.57 公分/年（95% 信賴區間[CI]：1.22 to 1.93, $p < 0.0001$ ）^p，與相對基期增加 0.28 之身高 Z 分數（95% CI：0.17 to 0.39, $p < 0.0001$ ）。
- 在 111-301 研究中，沒有證據顯示在第 52 週時兩組相對於基期有上下半身比例的改變差異，且兩組在生活品質方面沒有統計上顯著差異。
- 在 111-302 研究則顯示，於追蹤持續給藥至第 104 週時，能維持與持續接受 vosoritide 組於第 52 週之相同的 AGV（1.41 公分/年），而可推測在治療後續一年能有一致的治療效果。
- 在 111-206 研究中，加入 11 名前哨病人 vosoritide 組後，相較於安慰劑組（ $n = 32$ ），vosoritide 組（ $n = 43$ ）年成長速率最小平方平均可增加 0.92 公分/年，與相對基期增加 0.3 之身高 Z 分數，但可用資料來源有限。在 PBAC 會議前廠商回應聲稱在身高 Z 分數有正面治療效果，顯示最年輕年齡組（小於 6 個月）的變異性增加，可反映軟骨發育不全症幼兒生長模式快速變化。
- 在 2022 年 9 月重新送件的資料中，111-206 研究顯示在第 52 週相較於安慰劑，包含臉部體積有正向改變的比例（43.49% vs. 33.74%），鼻竇體積（sinus

^o 在 2022 年 7 月時，僅提供 8 名前哨（sentinel）病人之中期資料，而限制相對療效的比較。但在 2022 年 9 月再次送交資料時，已提供 75 名納入病人之資訊。

^p 由於對每年生長速度未建立最小臨床重要差異（minimal clinically important difference, MCID），因此 1.57 公分之改變不清楚臨床顯著性。

volume)(128.81% vs. 48.49%)和枕骨大孔(foramen magnum)的面積(43.89% vs. 24.74%)在小於6個月齡者相對於基期的變化有正向的改變。

(2) 相對安全性

- A. 在 111-301 研究中，vosoritide 與安慰劑發生第一級不良事件的比例皆為 96.7%，而第二級不良事件的比例在 vosoritide 與安慰劑組則分別為 31.7% vs. 39.3%，第三級不良事件的比例分別為 5% vs. 4.92%，無第 4 級不良事件或死亡事件回報。
- B. 最常發生的不良事件中，比較在 vosoritide 與安慰劑組發生的比例，注射部反應為 73.33% vs. 47.54%，注射部位紅斑(erythema)為 68.33% vs. 65.57%，注射部位腫脹為 38.33% vs. 9.84%，鼻咽炎為 26.67% vs. 29.51%，嘔吐為 26.67% vs. 19.67%，頭痛為 23.33% vs. 26.23%，發燒為 16.67% vs. 21.31%，其中注射部位反應與注射部位腫脹在 vosoritide 發生較多已達統計顯著。在次委員會會議前廠商回應(Pre-Sub-Committee Response, PSCR)認為所有注射部位不良事件發生皆為暫時性、非嚴重、不需治療介入且無造成停藥之事件，可做為其他併發症影響生活品質的治療參考。
- C. 在 111-301、111-302 研究中，5 至 18 歲族群沒有藥物相關的嚴重不良事件(serious adverse event)、第三級或更嚴重的藥物相關不良事件；在 111-206 研究中，亦顯示 0 至五歲病人沒有藥物相關的嚴重不良事件或死亡的病例發生，但 6 個月齡至 5 歲兒童之治療與安慰劑的相對安全性則無法採用。
- D. PBAC 認為注射部位反應方面，vosoritide 發生高於安慰劑組而不支持其聲稱之安全性的不劣性。

5. 病友團體意見

- A. 病友表示欲取得此藥物以治療其健康狀況，描述軟骨發育不全的生活經歷，包含拿取物品、機動性、協調性的困難。也會遭受關節、背部疼痛與其他共病症之困擾而需要藥物治療處理這些狀況。
- B. 期望透過此藥可以達到身高增加，而獲得在學校有更大範圍活動的能力，改善日常活動、家事、例行公事，有能力且獨立處於家裡、學校、工作、公共環境更大的範圍，能不需協助而可開車或騎車交通。
- C. 病人或其家屬表示 vosoritide 可以增加生活自理的獨立性，並改善耐力以使孩童跟上學校的同儕。但表達若無 PBS 的補助會造成對 vosoritide 治療高價的擔憂。
- D. 一項研究透過質性訪談 36 位軟骨發育不全症的病人或/和其照護者，指出對於疼痛、身材矮小、生理功能影響等層面是重要的困擾。

6. 其他臨床議題

- A. 試驗中的病人每天接受皮下注射可能產生一些困難性。
- B. 澳洲廠商根據 111-206 研究的 MRI 觀察結果，認為雖資料樣本小且存有變異，仍指出可能以 vosoritide 早期治療可以減少猝死、睡眠呼吸障礙、減壓手術（decompression surgery）需求的風險，但有待後續研究分析 MRI 的觀察結果與減少死亡與併發症的關係；而 PBAC 認為此 MRI 觀察結果指出潛在對生長的正面影響，但此報告是根據合併隨機與非隨機的數據而來，且未進一步針對此觀察結果與死亡、併發症之間關係提出評論。。

(三) NICE（英國）

透過英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）公開網站[34]查詢相關評估報告，關於本案藥品之醫療科技評估，於 2024 年 3 月 21 日更新顯示為等待進行（awaiting development），vosoritide 用於治療軟骨發育不全症之主題已選定，然而截至 2024 年 5 月 14 日止，尚無查獲相關評估報告可供參考。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）：透過 SMC 公開網站[35]查詢相關評估報告，關於本案藥品之醫療科技評估給付建議，截至 2024 年 5 月 14 日止，尚無查獲相關評估報告可供參考。

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：軟骨發育不全症病人（achondroplasia） |
| Intervention | vosoritide |

| | |
|--------------|---|
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | 隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis) |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 5 月 15 日止，以“achondroplasia”、“vosoritide”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 Pubmed 共尋獲 7 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 23 筆，在 Embase 共尋獲 23 筆資料資料。經逐筆標題與摘要篩選，初步共納入 8 筆資料，以符合本報告訂定的 PICOS。後續經全文閱讀後，排除評論或未提供全文者，以及不符合本案評估主題者，再歸納排除重複文獻，故本報告最終納入 5 篇臨床研究文獻（含 3 篇期刊文章[36-38]、2 篇會議論文摘要[39, 40]），及 1 篇文獻回顧文章[28]。

A. 臨床試驗研究

(a) 111-301 研究 (NCT03197766) [36]

本研究是由 BioMarin Pharmaceutical 出資，為隨機分派、雙盲、安慰劑為對照組、多國多中心之第三期臨床試驗，納入 5 至 18 歲已接受至少 6 個月觀察^q且經基因檢測軟骨發育不全，且可行走、可獨自站立不需輔助之受試者；排除生長板已閉合、預計進行骨頭手術、嚴重且未治療的呼吸中止症者、心血管疾病，與有其他已知或影響生長的病情或治療（如生長激素）者。試驗共納入 121 名受試者，以性別與 Tanner 分期^r分層（1 期或超過 1 期）後，經 1:1 隨機分派後，60 名接受每天皮下注射 vosoritide 15 μ g/kg 治療，61 名接受安慰劑。受試者須於接受治療後第 1、2、3、10 天和第 6 週，以及第 3、6、9、12 個月時回訪接受監測。主要療效指標為在第 52 週時與基期^s相比 AGV 之改變量，次要療效指標

^q 係根據 111-901 研究，透過進行一系列的身高測量以收集軟骨發育不全症者一致的基期生長測量結果，在第一天測量後以每 3 個月評估一次，至多達 84 個月。[41]

^r 用於判定第二性徵發展。

^s 基礎期之 AGV 是以進入試驗前 6 個月期間計算而得。試驗中計算方式為 $\frac{\text{後日期之身高} - \text{前日期身高}}{\text{兩日期間隔天數}} \times 365.25$ 。

則為與基期相比之身高 Z 分數、上下半身比率改變等，採治療意向 (intention to treat) 原則納入受試者資料；三項指標皆使用 ANCOVA^t 呈現療效指標與各次族群之結果進行分析 (得到最小平方平均變化 [least-squares mean change])。另為控制多重比較之型一誤差，統計檢定策略依序檢定方式；檢定順序為 52 週時 AGV 與基期差異、52 週時身高 Z 分數與基期差異、52 週上下半身比率^u與基期相比差異。若因受試者退出試驗而有遺漏值時，試驗會用多重補值方式^v處理。

本研究共 121 名病人符合研究條件，分別包含 57 名女性與 64 名男性，經隨機分派後，60 名納入 vosoritide 治療組，61 名接受安慰劑。兩組病人在基期特徵大致相似，但在 vosoritide 治療組與安慰劑組之平均年齡分別為 (8.35±2.43) 與 9.06±2.47，種族以白種人為多數分別佔 75% 和 67%，vosoritide 治療組站立身高中位數較矮 (98.58 公分 vs. 104.63 公分)。兩組平均 AGV 分別為 (4.26±1.53) 公分/年和 (4.06±1.2) 公分/年，身高 Z 分數平均分別為 (-5.13±1.11) 與 (-5.14±1.07)，上下半身比例平均分別為 (1.98±0.2) 與 (2.01±0.21)。在研究期間的 52 週之內，在 vosoritide 組有 2 名病人終止試驗，因為注射部位疼痛和怕針而先後在試驗第 2 天和第 6 天退出。

I. 相對療效：

- i. 在治療 52 週之後，與安慰劑相比，使用 vosoritide 治療者的經校正後 AGV 最小平方平均增加 1.57 公分/年 (95% CI: 1.22 to 1.93, $p < 0.0001$)；根據治療組和安慰劑組之間的基期差異^t進行調整後，自基期的 AGV 最小平方平均變化，在治療組為 1.71 公分/年 (95% CI: 1.40 to 2.01)，在安慰劑組為 0.13 公分/年 (95% CI: -0.18 to 0.45)。
- ii. 在治療 52 週之後，vosoritide 和安慰劑治療組之經校正後身高 Z 分數最小平方平均差異為 +0.28 (95% CI: 0.17 to 0.39, $p < 0.0001$)，傾向於 vosoritide 之治療較佳。
- iii. 在治療 52 週之後，vosoritide 和安慰劑治療組之上下半身比例最小平方平均差異為 -0.01 (95% CI: -0.05 to 0.02, $p < 0.51$)，結果與四肢身體比例比值 (extremity body proportion ratios) 相同，皆沒有統計上顯著差異。
- iv. 相較於安慰劑，vosoritide 治療者的血清 X 型膠原標記物 (serum collagen type X marker) 濃度^w，在 52 週內較升高。
- v. 在不同的次族群分析中，於第 52 週使用 vosoritide 治療組和安慰劑組，自基期的 AGV 最小平方平均變化，在男性為 1.36 公分/年、女性為 1.91 公分/年； ≥ 5 至 8 歲組為 1.35 公分/年、 ≥ 8 至 11 歲組為 2.32 公分/年、

^t 納入之變項包含治療組別、性別、Tanner 分期、年齡、基礎期 AGV。

^u 上下半身比例 (upper to lower segment body ratio)，為「坐姿身高」與「站立身高減坐姿身高」之比值，即為軀幹與腿的比值，出生後會逐年減低。

^v 使用 SAS 之 PROC MI，建立 10 組補值，並以此 10 組資料計算補值。

^w 血清 X 型膠原標記物，為軟骨內骨化的即時標記。文獻中僅以圖示說明而並未提供數據比較。

≥11 到 15 歲組為 0.77 公分/年；Tanner 第一期者為 1.38 公分/年、第二期以上者為 1.47 公分/年。所有估計的平均變化量皆較傾向 vosoritide 較佳，且 95%信賴區間皆有重疊。另外在身高 Z 分數的次族群分析，與安慰劑相比，於第 52 週使用 vosoritide 治療組自基期的最小平方平均變化在男性為 0.2、女性為 0.38；≥5 至 8 歲組為 0.27、≥8 至 11 歲組為 0.38、≥11 到 15 歲組為 0.15；Tanner 第一期者為 0.27、第二期以上者為 0，亦顯示所有平均變化量的估計值皆大於或等於 0，且 95%信賴區間皆有重疊。從分析中可看出相較於安慰劑，在不同次族群使用 vosoritide 大致皆可對身高生長有正面影響，且與全體接受隨機分派之受試者相似，在 Tanner 分期第二期以上者之身高變化可能稍不明顯。

- vi. 透過兒童生活品質量表 (Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) 與身材矮小青年之生活品質 (Quality of Life of Short Statured Youth, QoLISSY) 評量工具，得知在第 52 週與基期相比之改變量，由照顧者填答之 PedsQL 總分中位數在 vosoritide 組 (n=56) 和安慰劑組 (n=57) 改變量分別為 -0.54 和 2.96，由照顧者填答之 QoLISSY 總分中位數在 vosoritide 組 (n=57) 和安慰劑組 (n=60) 變化值分別為 -1.73 和 1.22^x，評估結果顯示兩組的健康相關生活品質沒有臨床意義之差異。

II. 相對安全性：

- i. 有關任何不良事件之發生，在兩組的比例相似，vosoritide 和安慰劑治療組之暴露調整事件率 (exposure-adjusted event rates)^y 分別為 126.7 和 34.8。注射部位反應是最常見的不良事件，在 vosoritide 和安慰劑治療組事件率分別為 39.3 與 3.8，其皆為非嚴重、暫時性的症狀；其次為注射部位紅斑 (68.7 與 19.9)、注射部位腫脹 (5.6 與 0.9)、鼻咽炎 (0.4 與 0.5)、嘔吐 (0.4 與 20.3) 等。沒有發生 3 級以上的過敏 (hypersensitivity) 事件，且沒有觀察到臨床上重大的心血管變化。然而，若以事件發生率而言，vosoritide 組注射部位相關事件發生率則較安慰劑組較高。
- ii. 發生任何嚴重 (serious) 不良事件的比例在 vosoritide 和安慰劑治療組事件率皆為 0.1；共有 7 名受試者回報發生 9 件之 3 級以上嚴重不良事件，特別關注的不良事件，包含骨折、股骨頭骨骺生長板滑脫症 (slipped capital femoral epiphysis)、股骨頭缺血性壞死 (osteonecrosis of femoral

^x 生活品質的填答以照顧者填答的樣本數較完整，病人自行填答的測量僅納入 8 歲以上的病人之資料。在 PedsQL 的測量共分別有 56 名與 57 名 vosoritide 組和安慰劑組之照顧者填答測量結果，自行填答之 PedsQL 總分中位數在 vosoritide 組 (n=25) 和安慰劑組 (n=33) 分別為 1.09 和 0；在 QoLISSY 的測量共分別有 57 名與 60 名 vosoritide 組和安慰劑組之照顧者填答測量結果，自行填答之 PedsQL 總分中位數在 vosoritide 組 (n=26) 和安慰劑組 (n=37) 分別為 0.69 和 1.39。

^y 暴露調整事件率 (exposure-adjusted event rates) 為總事件數與總暴露時間的比值，即每人年的事件發生數。

head) 方面，結果顯示僅 vosoritide 組發生 1 例骨折。但研究者認為嚴重不良事件皆與研究藥物無關，且未出現死亡病例。

延伸試驗：111-302 研究 (NCT03424018) [37]

本研究為 111-301 研究之延伸試驗，為開放式作業之研究設計。在完成 111-301 研究之後，共有 119 名受試者納入本研究，皆接受 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之 vosoritide 治療，研究結果描述每年生長速度、身高 Z 分數、上下半身比例，並以不良事件或嚴重不良事件發生率評估安全性。

研究結果顯示，原先使用 vosoritide 者 (n=58)，其未校正每年生長速度在延伸階段前之第 52 週為 5.39 公分/年，能維持至第 78 週、104 週之 5.75、5.52 公分/年；而由安慰劑轉為 vosoritide 治療者 (n=61)，則由第 52 週 3.81 公分/年，能增加至第 78 週、104 週之 5.97、5.43 公分/年。

透過觀察性研究得知未治療者的身高變化，以比較性分析有治療與未治療者，可知有治療者在 104 週的治療期間額外增加 3.52 公分；校正後得到的最小平方平均差異為增加 3.34 公分 (95% CI: 2.76 to 3.93)。而在第 104 週時與基礎期相比，校正後身高 Z 分數之最小平方平均差異為 +0.44 (95% CI: 0.25 to 0.63)，校正後上下半身比例^u之最小平方平均差異為 -0.05 (95% CI: -0.09 to -0.01)^z。

持續使用 2 年之每日皮下注射 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之 vosoritide 治療沒有出現新的不良事件，多數不良事件為輕微的且沒有嚴重不良事件發生，最常見的不良事件仍為輕微且短暫的注射部位反應。

III. 對於 vosoritide 使用 3.5 年效果之研究[39]

一項研討會摘要報告，依據 111-301 研究之延伸試驗 111-302 試驗，再持續追蹤收集 1.5 年的資料，共達 182 週。對於 111-301 研究隨機接受 vosoritide 的兒童，其平均累積 AGV 由 52 週 (n=58) 的 4.26 公分/年，在後續開放式作業之追蹤增加至第 104 週 (n=48) 的 5.66 公分/年，並維持到第 156 週 (n=52) 為 5.57 公分/年，第 182 週 (n=34) 為 5.45 公分/年。平均上下半身比例的改變量，由基期至第 52 週的 -0.03，到第 3.5 年後達 -0.13。

多數不良事件皆為輕微的，且沒有因不良事件而中止試驗者。一項膝外翻 (genu valgum) 的嚴重不良事件之病例經回報與 vosoritide 有關，另沒有惡化身

^z 此比較性分析非隨機對照之設計，其差異非來自隨機對照試驗之比較結果。在完成第 104 週追蹤，維持使用 vosoritide 與由安慰劑轉成 vosoritide 的人數，分別有 47 人、44 人完成站立身高測量以取得 AGV 之分析，而上下半身比例分析則分別為 45 人、38 人。

體比例、骨質密度、骨齡或脊椎角度的證據。

(b) 111-206 研究 (NCT03583697) [38]

本研究為隨機分派、雙盲、安慰劑為對照組、多中心之第二期臨床試驗。納入 3 至 59 月齡已經基因診斷為軟骨發育不全之受試者，排除其他造成身材矮小之病情、併有內分泌疾病、心臟功能或心率異常等病人。符合條件的受試者將依據篩選的年齡分為三個世代，分別為 24 至 59 個月（世代 1）、6 至 23 個月（世代 2）、0 至 5 個月（世代 3）。在世代 1 和世代 2 之受試者將依年齡分層，隨機以 1:1^{aa} 接受 vosoritide 或安慰劑，另在世代 3 則無年齡分層。世代 1 接受 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之 vosoritide 治療，而世代 2 和世代 3 皆接受 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之 vosoritide。最終納入 75 名受試者，其中 11 名為前哨（sentinels）病人，其餘接受隨機分派至 vosoritide 和安慰劑治療者各 32 名。此試驗共同主要指標（co-primary endpoint）之一為使用皮下注射 vosoritide 於 3 至 59 月齡軟骨發育不全症病人的安全性與耐受性，將以不良事件、嚴重不良事件發生率等進行評估；另一項為身高 Z 分數第 52 週與基期相比之改變量。次要療效指標則為與基期相比第 52 週之站立身高或體長、AGV、上下半身比例的改變量。其他探索性指標則包含健康相關生活品質^{bb}。療效指標之比較方式是使用 ANCOVA 模型^{cc}；安全性指標則以描述性統計呈現。

研究納入隨機分派之 vosoritide 和安慰劑治療者各 32 名，在三個世代中，世代 1 有 31 人（vosoritide 和安慰劑組分別為 15、16 人），世代 2 有 16 人（vosoritide 和安慰劑組各 8 人），世代 3 有 31 人（vosoritide 和安慰劑組分別為 9、8 人）。接受隨機分派的受試者中，vosoritide 和安慰劑組的女性分別佔 47% 和 59%，亞裔分別佔 31%、19%，在基期的身高 Z 分數分別為 -3.79、-4.28，AGV 分別為 11.06、9.6，上下半身比例分別為 2.6 和 2.52。在基期的特徵和生長參數大致可代表軟骨發育不全症之族群，但部分生長特徵在兩組之間存在差異；在世代 1 亞裔之 vosoritide 和安慰劑組分別佔 40%、19%，身高 Z 分數分別為 -4.27 和 -5.13，AGV 分別為 4.74、4.2；世代 3 女性之 vosoritide 和安慰劑組分別佔 44%、88%。共有兩名受試者停止治療並退出研究，其中一名是在世代 3 的 vosoritide 組病人因死亡（見安全性段落說明），另一名為世代 2 的安慰劑組病人退出試驗。

^{aa} 各 cohort 內以年齡分層。

^{bb} 另進行測量嬰幼兒生活品質問卷（infant toddler quality of life questionnaire [ITQoL]，用於 1 至 5 歲嬰幼兒之生活品質測量，評估嬰幼兒之整體健康、身體功能、生長發展和身體疼痛等），兒童功能獨立測量 II（functional independence measure for children II [WeeFIM II version 6.4]，可用於 6 個月至 21 歲有發育障礙的兒童，評估自我照顧、行動能力和認知），與貝利嬰幼兒發展量表（Bayley scale of infant and Toddler development Third Edition [BSID-III]，評估 1 到 42 個月的認知、運動、語言、社會-情緒和適應性行為），以測量健康相關生活品質和功能獨立性。

^{cc} 控制基礎期年齡、性別、隨機對照分層因子、AGV、該基礎期指標。

相對療效：

- i. 在第 52 週時，與基期相比，身高 Z 分數經校正後最小平方之平均變化，相較於安慰劑組，vosoritide 治療組增加 0.25 分(95% CI: -0.02 to 0.53)。
- ii. 在第 52 週時，與基期相比，AGV 經校正後最小平方之平均變化，相較於安慰劑組，vosoritide 治療組增加 0.78 公分/年(95% CI: 0.02 to 1.54)。站立身高或體長最小平方之平均變化，相較於安慰劑組以 vosoritide 治療組增加 0.77 公分/年(95% CI: -0.02 to 1.56)，自基期的上下半身比例最小平方之平均變化，相較於安慰劑組以 vosoritide 治療組為-0.07(95%CI: -0.17 to 0.04)。
- iii. 自基期至第 52 週，兩組之健康相關生活品質沒有臨床意義的差異。

I. 相對安全性：

- i. 所有受試者皆回報在研究期間至少發生一個不良事件，最常發生的是短暫的注射部位反應與注射部位紅斑，不良事件的發生率在 vosoritide 組為每人年 204.5 件，安慰劑組為每人年 73.6 件。在 vosoritide 和安慰劑組分別有 3 名和 6 名受試者發生嚴重不良事件發生。
- ii. 一名原先已有吞嚥困難、鼻塞、胃食道逆流症狀，且有需要氧氣補充之阻塞性睡眠呼吸中止症之 1 歲男童在 vosoritide 組發生死亡，死因被認為是原先疾病合併枕骨大孔狹窄導致脊髓頸髓(cervicomedullary)區域受到壓迫所造成。
- iii. 另外，在 vosoritide 和安慰劑組各有一名受試者發生骨折，3 名接受 vosoritide 治療者發生阻塞性睡眠呼吸中止症。
- iv. 沒有發生 3 級以上之過敏反應，且沒有觀察到臨床顯著的心血管事件之差異；服藥後出現收縮壓下降 70 毫米汞柱以下者，在 vosoritide 和安慰劑組分別為 9%、25%，下降 40 毫米汞柱以下則分別為 47%、38%；所有血壓之變化皆為輕微、短暫且無症狀，除了一名接受 vosoritide 治療者曾出現一次有症狀的低血壓事件，但無需介入即緩解。

II. 由於療效指標之分析皆非用於統計檢定假說，未控制型一錯誤，因此應視為探索性分析。

III. 比較所有分析的族群的研究[40]，分析 75 名受試者包含 11 名使用 vosoritide 的前哨病人，與接受隨機分派至兩組各 32 名病人，顯示使用 vosoritide 者 (n=43) 相較於使用安慰劑者 (n=32)，可增加身高 Z 分數 0.3 分(95% CI: 0.07 to 0.54)；增加了 AGV 0.92 公分/年(95% CI: 0.24 to 1.59)，且未惡化上下半身比例為-0.06(95% CI: -0.15 to 0.03)。

(c) 所搜尋獲得之臨床試驗研究，皆為廠商支持贊助之試驗。

(d) 根據研究設計，111-301 研究與 111-206 研究包含與安慰劑之相對療效及相對安全性，試驗結果之相對療效與相對安全性可分別如表五及表六。

表五、臨床試驗之本藥藥品與安慰劑的相對療效

| 研究 | 111-301 研究 (5 至 18 歲病人) | | | 111-206 研究 (病人 3-59 個月) |
|---------|----------------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|
| | Vosoritide (N=60) (95% CI) | 安慰劑 (N=61) (95% CI) | 差異 (95% CI) | 差異 (95% CI) |
| AGV | 1.71 公分/年 (1.40 to 2.01) | 0.13 公分/年 (-0.18 to 0.45) | 1.57 公分/年 (1.22 to 1.93) p<0.0001 | 0.78 公分/年 (0.02 to 1.54) |
| 身高 Z 分數 | 0.27 (0.18 to 0.36) | -0.01 (-0.10 to 0.09) | +0.28 (0.17 to 0.39) p<0.0001 | 0.25 (-0.02 to 0.53) |
| 上下半身比例 | -0.03 (-0.06 to 0.00) | -0.02 (-0.05 to 0.01) | -0.01 (-0.05 to 0.02) p=0.51 | 0.07 (-0.17 to 0.04) |

註 1：資料為最小平方之平均，95% CI 為 95%信賴區間。

註 2：各項指標皆為自基期至第 52 週之測量結果。

註 3：111-206 研究未提供兩組差異之推論統計結果，採用隨機分派之受試者樣本，vosoritide 與安慰劑各 32 名。

表六、臨床試驗之本藥藥品與安慰劑的相對安全性

| 研究試驗 | 111-301 研究 (5 至 18 歲病人) | | | | 111-206 研究 (病人 3-59 個月) | |
|--------------|-------------------------|------------|----------------------|---------------------|-------------------------|------------|
| | Vosoritide (n=60) | 安慰劑 (n=61) | OR (95% CI) | RR (95% CI) | Vosoritide (n=32) | 安慰劑 (n=32) |
| 任何 TEAE | 98.33% | 98.36% | 0.98 (0.06 to 16.09) | 1.00 (0.95 to 1.05) | 100% | 100% |
| 任何嚴重不良事件 | 5.00% | 6.56% | 0.75 (0.16 to 3.50) | 0.76 (0.18 to 3.26) | 9% | 19% |
| 3 級不良事件 | 5.00% | 4.92% | 1.02 (0.20 to 5.25) | 1.02 (0.21 to 4.84) | 未提供 | 未提供 |
| 任何藥物相關 TEAE | 88.33% | 83.61% | 1.48 (0.52 to 4.20) | 1.06 (0.91 to 1.22) | 未提供 | 未提供 |
| 與治療相關的注射部位反應 | 73.33% | 47.54% | 3.03 (1.42 to 6.50) | 1.54 (1.14 to 2.09) | 81% | 41% |
| 與治療相關的注射部位紅斑 | 68.33% | 65.57% | 1.13 (0.53 to 2.42) | 1.04 (0.81 to 1.34) | 78% | 41% |
| 與治療相關的注射部位腫脹 | 38.33% | 9.84% | 5.70 (2.12 to 15.34) | 3.90 (1.71 to 8.89) | 22% | 6% |

註 1：95% CI 為 95%信賴區間；OR 為勝算比 (odds ratio)；RR 為風險比 (risk ratio)；TEAE 為治療出現的不良事件 (treatment emergent adverse event)

註 2：當 OR/RR 小於 1 時，對 vosoritide 組較有利。

註 3：111-301 研究之資料引用自 PBAC 之評估報告；111-206 之兩組為隨機分派之受試者樣本。

B. 系統性文獻回顧研究[28]

經由電子資料庫搜尋，得到一篇以「軟骨發育不全症之負擔與治療」為題之系統性文獻回顧，共納入 59 項研究，其中 40 項提供臨床相關結果，包含 3 個隨機對照試驗、2 項延伸研究、17 項非隨機試驗，和 18 項觀察性研究。

(a) 臨床治療療效與安全性

納入的療效研究中，使用的治療有 14 項報告生長激素、21 項描述腿骨延長術、2 項研究為 vosoritide 試驗(分別各有 1 項延伸試驗)，以及一篇有關 meclizine 之探索性試驗。

I. 身高變化與 AGV

所有納入研究的介入措施，皆對於身高變化有正面的影響。111-301 研究等隨機對照臨床研究調查 vosoritide 對 5 歲以上軟骨發育不全症兒童的影響，顯示相較於安慰劑組可以增加身高 Z 分數，並且相較於未治療者，有較佳的站立高度平均變化值。且後續 2 年可維持效果。另外根據一項開放式作業及其延伸試驗的結果顯示，與基期相比，治療後兒童在第 30、42、60 個月的平均站立身高 Z 分數達到增加，在治療 60 個月後，平均增加身高 Z 分數 0.78 (± 0.70)。

另外有 5 項研究結果顯示生長激素對於身高 Z 分數具有顯著的正面影響，治療一年後之身高 Z 分數可由基期增加 0.2，至第五年增加至 1.6；另有 3 篇研究亦指出生長激素對於身高 Z 分數有正向改變，但未提及其統計顯著性。一項研究指出在接受生長激素治療 9.3 (± 2.5) 年之後，女性之站立身高可以由基期增加 2.8 公分 ($p < 0.06$)，男性之站立身高在治療 10.7 (± 4) 年後可以由基期增加 3.5 公分 ($p < 0.05$)。有 4 項研究結果顯示使用生長激素，AGV 相較於基期可以達到統計顯著的增加，增加速度的範圍為兩年之增加速度 0.7 公分/年，至一年達 3.3 公分/年的速度，但另有 6 項研究使用生長激素後，和基期相比沒有達到統計顯著差異，而 3 項研究觀察到生長激素的治療對於 AGV 有急速耐藥性 (tachyphylaxis) 的趨勢。另一項隨機對照試驗比較高劑量與低劑量在生長激素治療第一年和第五年的生長速度差異發現低劑量的 AGV 在第一年 1.9 ± 1.2 (公分/年) 為第五年為 -0.08 ± 0.72 (公分/年)；低劑量的 AGV 在第一年為 3.6 ± 2.02 (公分/年) 第五年為 0.8 ± 1.72 (公分/年)，兩者由基期至治療第 5 年的 AGV 變化都小於第一年治療。

有 9 項研究結果對於腿骨延長術在治療後站立高度的增加程度差異很大，範圍自 5.7 至 20.5 公分，可能的原因是進行不同的手術流程或延長的部位，或接受治療的年齡不同。在生長速度方面，與未接受治療者相比，接受手術者未觀察到在一年後生長速度有顯著的差異 ($p = 0.53$)，但平均生長速度在 2 年後下降

59.5% ($p=0.03$)。

整體而言，作者認為 vosoritide 與生長激素具有使病人長高或加速的實證，並指出目前 vosoritide 的療效持續實證最長為 5 年，且尚未成為標準臨床治療。

II. 安全性

接受 vosoritide 治療者有 98-100% 發生不良事件發生，最常見的是注射部位反應和注射部位紅斑，分別為 73-86% 和 68-86%，但大多數不良事件發生都是輕微的，嚴重不良事件發生率較低。在 9 項提及生長激素之不良事件的研究中，有 6 項研究報告沒有任何不良事件，但可能是因為未考慮輕微的不良事件；另外 3 項研究提及睡眠呼吸中止症、腎衰竭、骨齡提前為觀察到的不良事件。在 meclizine 的第 1a 期安全性研究中，則沒有報告嚴重的不良事件。使用腿骨延長術的研究中有 15 項報告不良事件發生，均與手術相關，最常見的不良事件是骨折、扎針部位或管道感染、軟組織或神經損傷等。

C. 電子資料庫文獻小結

根據臨床試驗研究文獻可知，vosoritide 對於軟骨發育不全症可有助於身高之生長，改善病人 AGV、身高 Z 分數，以及上下半身比例，且不良事件多為短暫且輕微的，並沒有嚴重不良事件之發生。透過系統性文獻回顧可知，軟骨發育不全症的治療主要有 vosoritide、生長激素等藥物治療，以及腿骨延長術之非藥物治療方法；然而不同療法之間沒有直接比較之試驗研究，僅個別呈現各治療療效，雖皆少有嚴重不良事件發生。

(五) 建議者提供之資料

關於本案藥品療效評估之資料，建議者共提供 23 份相關文獻資料，其中包含 14 篇期刊文獻，5 篇會議壁報，3 項內部統計資料，1 項 PBAC 之醫療科技評估報告；就研究性質而言，則包含 19 項臨床研究、2 篇文獻回顧、1 篇報告、1 篇 HTA 評估報告。相關臨床試驗與長期追蹤結果已於電子資料庫段落中摘述，此處不再贅述。

建議者提供之系統性文獻回顧清楚說明進行步驟與進行流程，亦利用工具對納入研究進行品質評估；以此為基礎，建議書資料摘要中首先說明疾病負擔及需求，再說明本案藥品之療效數據，並說明清楚論述本案藥品與現有治療之差異與地位。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品Voxzogo[®]的主成分為vosoritide，主管機關許可適應症與建議者申請健保給付適應症範圍為「用於改善2歲以上患有軟骨發育不全症（achondroplasia）且骨骺未閉合病人之身高」。針對本案族群而言，雖部分文獻提及可使用生長激素治療軟骨發育不全症，但仍存有爭議，後續經由查詢我國藥品許可證，獲知除了本案藥品外，無其他具有本案許可適應症之藥品。經電子資料庫搜尋本案相關臨床試驗與系統性文獻回顧之研究，目前尚無本案藥品與前述藥品之直接或間接比較研究，因此本案藥品無合適之療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

根據主要醫療科技評估組織之網頁查詢，澳洲PBAC於2022年11月公告，建議本案藥品用於軟骨發育不全症之治療，其中病人須經基因檢測確診軟骨發育不全症，且不具有生長板閉合之證據。另外加拿大CDA-AMC與英國NICE，至2024年5月14日止，則查無相關評估報告公告。

(三) 相對臨床療效與安全性

透過電子資料庫搜尋本案藥品相關臨床試驗與系統性文獻回顧等研究，根據臨床試驗研究文獻可知，相較於安慰劑，本案藥品顯著較佳之AGV、身高Z分數的增加，而有助於軟骨發育不全症之身高生長，且本案藥品治療之不良事件多為短暫且輕微之事件，以注射相關不良事件為主，並沒有嚴重不良事件之發生。透過系統性文獻回顧之研究，得知軟骨發育不全症的治療藥物治療除了本案藥品之外，另有生長激素治療，以及腿骨延長術之療法；然而不同療法之間缺少直接或間接比較之研究，僅個別呈現各治療療效，無法確認本案藥品與其他藥品之間的相對療效與安全性，雖皆少有嚴重不良事件發生。綜觀現有證據，vosoritide長期療效與併發症風險仍屬未知，目前第三期試驗追蹤時間最長者為三年，vosoritide治療效果大致有維持。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告擷取PBAC報告中相關病友意見。

病友家長表示病童接受vosoritide治療後可提高生活自理能力與身體耐力，使病童跟上同儕活動。病友表示目前軟骨發育不全造成生活上多項限制，包含拿取物品、動作與協調等。疾病亦會造成關節與背痛，以及其他併發症。

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 CDA-AMC、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 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 |
|------------------|---|
| CDA-AMC (加拿大) | 至 2024 年 5 月 17 日止，查無相關資料。 |
| PBAC (澳洲) | 公告 2022 年 7 月、9 月、11 月會議討論報告。 |
| NICE (英國) | 至 2024 年 5 月 17 日止，查無相關資料。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 5 月 17 日止，查無相關資料。 |
| 電子資料庫 | PubMed 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 無提供。 |

1. CDA-AMC (加拿大)

至 2024 年 5 月 17 日止，於加拿大 CDA-AMC 網頁查無相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

澳洲 PBAC 於 2022 年 7 月、9 月及 11 月針對 vosoritide 進行討論，相關報告內容摘要如後，PBAC 最終於 2022 年 11 月建議給付 vosoritide 用於骨骺尚未閉合的軟骨發育不全之病人[33]。

(1) 2022 年 7 月

廠商提交申請建議給付 vosoritide 用於骨骺尚未閉合的軟骨發育不全之病人，但 PBAC 於該次評估結論係不建議給付。PBAC 表示軟骨發育不全屬於罕見疾病，且澳洲目前在臨床上無適當的治療，因此 vosoritide 作為孤兒藥是具有高度治療價值，但

vosoritide 價格實在太高，使得成本效益的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio）及財務推估令人難以接受。以下簡述廠商提交的成本效用分析：

廠商依據 111-301 臨床試驗研究結果（目標族群為 5 歲至 18 歲）執行 vosoritide 比較標準照護（best supportive care, BSC）用於軟骨發育不全之病人的成本效用分析。研究中建立一個世代模擬模型（cohort simulation model），包含存活及死亡兩種健康狀態。研究族群平均年齡為 4 歲，模擬時間為終生，一年為一周期，年折現率為 5%。BSC 的死亡率參考澳洲生命表，併發症的發生風險參考 LIAISE 研究，而 vosoritide 用藥病人的死亡率及併發症風險等皆透過 vosoritide 對於病人身高的相對療效進行換算。研究中將軟骨發育不全症病人對應一般民眾身高的對照值（如 Z-score）轉譯成健康相關生活品質（health-related quality of life），模型中的存活病人會隨著周期推進而累加效用值，若發生併發症時則可能會造成效用值損失。基礎分析結果的 ICER 範圍為 855,000 至 955,000 澳幣/QALY gained。摘述 PBAC 評論如後：

- 模型中假設病人的初始治療年齡為 4 歲，與澳洲醫療用品管理局 Therapeutic Goods Administration, TGA) 核准的用藥族群並不相同^{dd}，且敏感度分析結果顯示初始治療的年齡對於 ICER 有顯著影響。另考量當時 111-206 臨床試驗（目標族群為 0 月齡至 5 歲）的分析結果尚未成熟，導致 vosoritide 用於小於 5 歲的治療效果有不確定性。
- 模型中依據 111-301 臨床試驗的結果，假設 vosoritide 可提供病人恢復 72% 的生長速度（直到生長板閉合之前），及透過 vosoritide 對於身高的療效進一步外推至死亡率及併發症之效益，PBAC 認為以上設定皆具有高度不確定性，因為 111-301 臨床試驗僅一年的追蹤時間不足以證明 vosoritide 對於以上假設的適當性。
- Vosoritide 對於身高變化的治療效果最多只達 17 至 18 歲，但模型中假設 vosoritide 對於降低死亡率的效益會持續終生，缺乏臨床實證且具不確定性。
- 身高對應生活品質的參考來源為 2007 年針對英國民眾之研究，且其中未包含 Z score < -3 的族群，PBAC 認為以該研究的族群並不足以代表軟骨發育不全症之病人，且分析結果顯示效用值會顯著影響 ICER，使結果具有高度不確定性。
- PBAC 基於過去審議的經驗，針對用於目前臨床無適當治療的罕見疾病之新藥，其基礎分析 ICER 若不超過 200,000 澳幣/QALY gained，則可適當地處理分析所帶來的不確定性，故 PBAC 以 ICER 不超過 200,000 澳幣/QALY gained 為基準，建議廠商調降 vosoritide 價格。

(2) 2022 年 9 月

^{dd} Vosoritide 於澳洲 TGA 獲得的核准適應症為用於 2 歲以下骨骺尚未閉合的軟骨發育不全之病人，不同於廠商此次提交的給付建議中並無限制年齡。雖然 PBAC 於當時認為 5 歲以下的實證資料有限，但考量該疾病能越早治療其效果越好，故 PBAC 最終未限制適用 vosoritide 的病人年齡。

廠商此次提出調降 vosoritide 價格，重新計算的基礎分析 ICER 範圍介於 255,000 至 355,000 澳幣/QALY gained (年折現率 3%) 及 355,000~455,000 澳幣/QALY gained (年折現率 5%)，仍高於 PBAC 前次建議「不超過 200,000 澳幣/QALY gained」。對此，PBAC 暫緩建議給付 vosoritide 用於治療骨骺未閉合的軟骨發育不全症病人，並與廠商進一步協商 vosoritide 價格，以符合成本效益。

(3) 2022 年 11 月

PBAC 於 2022 年 11 月最終建議給付 vosoritide 用於骨骺尚未閉合的軟骨發育不全之病人。雖然廠商後續表示並無意願調降 vosoritide 價格，但 PBAC 基於 vosoritide 具有高度臨床價值，考量 vosoritide 於基礎分析的 ICER 雖然高於 PBAC 建議的 200,000 澳幣/QALY gained，但在敏感度分析調整部分參數：初始治療年齡調降為 0 歲 (原為 4 歲)，年折現率 3% (原為 5%)，ICER 範圍則可降低至 155,000 至 255,000 澳幣/QALY gained。

另外，PBAC 考量 vosoritide 於成本效益的不確定性，建議針對 vosoritide 上市後三年內可獲得的試驗證據進行審查，以確保年生長速度和身高 Z-score 的變化幅度符合 vosoritide 於臨床試驗之治療效益，並同時考慮透過風險分攤方案以應變因處方劑量高於建劑量所導致的成本過高之潛在風險^{cc}。

3. NICE (英國)

至 2024 年 5 月 17 日止，於英國 NICE 網頁查無相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2024 年 5 月 17 日止，於蘇格蘭 SMC 網頁查無相關評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed 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：

^{cc} 澳洲廠商提供三種劑量規格之藥品其單價相同。因此 PBAC 認為醫師有可能處方超過建議劑量，而導致每次給藥的藥品數量超過預期。

| | |
|---------------------|---|
| Population | 納入條件：Achondroplasia（軟骨發育不全症） 排除條件：無設限 |
| Intervention | vosoritide |
| Comparator | 無設限 |
| Outcome | 無設限 |
| Study design | Cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-benefit analysis、cost minimization analysis。 |

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2024 年 5 月 17 日止，以“achondroplasia”、“vosoritide”、“cost”等作為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依據上述關鍵字，本報告於 PubMed 電子資料庫查無相關經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

參考國際已發表文獻，軟骨發育不全症於新生兒的發生率為平均每 100,000 名新生兒會有 0.50 至 6.35 人罹病，但各國數據有所差異[28, 42]。另參考國健署發布罕見疾病通報個案統計表[43]，軟骨發育不全症通報病人數由 2019 年 3 月 405 人，增加至 2024 年 3 月 435 人，其中死亡人數為 2019 年 3 月 7 人，增加至 2024 年 3 月 16 人。

| 單位：人 | 2020 年 3 月 | 2021 年 3 月 | 2022 年 3 月 | 2023 年 3 月 | 2024 年 3 月 |
|------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 病人數 | 405 | 412 | 418 | 424 | 435 |
| 死亡人數 | 10 | 11 | 12 | 16 | 16 |

(二) 核價參考品之建議

VOXZOGO (vosoritide，以下簡稱本品) 建議者循突破創新新藥申請收載，若經審

議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品非屬於突破創新新藥，則可參考本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準提出之核價參考品建議考量，說明如後：

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 M05BX07[29]，屬「M05B: DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION」之「M05BX: Other drugs affecting bone structure and mineralization」類，同屬 M05BX 分類的藥品成分，除了本品，另有 10 種成分品項：ipriflavone (M05BX01)、aluminium chlorohydrate (M05BX02)、strontium ranelate (M05BX03)、denosumab (M05BX04)、burosumab (M05BX05)、romosozumab (M05BX06)、menatetrenone (M05BX08)、strontium ranelate and colecalciferol (M05BX53)。

經查詢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」網頁[22]，以上 10 種成分品項皆無獲得我國藥品許可證，另查詢我國未註銷之適應症品項中，除了本品，亦查無任一品項核准用於治療「軟骨發育不全症」，同時，我國健保並無給付任一品項用於治療「軟骨發育不全症」[30]。綜述以上，本報告認為本品無合適核價參考品。

(三) 財務影響

建議者推估本品若納入健保給付，未來五年（2025 年至 2029 年）用藥人數約為第一年 57 人至第五年 78 人，本品年度藥費約為第一年 5.64 億元至第五年 7.72 億元，由於本品臨床地位是新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。以下摘要建議者提出的財務影響計算過程及邏輯。

1. 臨床地位：建議者表示本品可用於 2 歲以上患有軟骨發育不全症且骨骺未閉合之病人，臨床地位為新增關係。
2. 目標族群：建議者依下述計算邏輯推估未來五年可能會接受治療的目標族群人數約第一年 87 人至第五年 79 人。
 - (1) 2 歲以上骨骺未閉合之軟骨發育不全症之病人數：建議者依以下參數，逐年加總未來五年間符合「2 歲以上且骨骺未閉合之軟骨發育不全病人數」，約第一年 103 人至第五年 95 人。

| 參數 | 參考資料來源 |
|------------------------------|---------|
| 每年新生兒人數 | 國發會人口推估 |
| 軟骨發育不全症於新生兒的發生率：每 25 萬人約 1 人 | 國外文獻 |
| 男女性骨骺閉合年齡：分別為 16 歲及 14 歲 | 專家意見 |

- (2) 願意接受治療之人數：建議者假設 2 歲至 14 歲病人會接受治療的比例約 85%，而 15 歲至 16 歲病人約 65%，合計未來五年可能會接受治療的目標族群人數約第一年

87 人至第五年 79 人。

3. 本品用藥人數：建議者自行設定本品未來五年市占率約第一年 65% 至第五年 100%，並假設首次使用本品治療之病人當中約 15% 病人於用藥第二年會因不耐受本品毒性而停止治療，予以推估未來五年本品用藥人數約第一年 57 人至第五年 78 人。
4. 本品年度藥費：建議者依仿單建議劑量，設定每人每日皮下注射 1 支本品，計算每人每年藥費約為 990 萬元，與以推估本品年度藥費約為第一年 5.64 億元至第五年 7.72 億元，由於本品臨床地位是新增關係，本品年度藥費即為財務影響。

本報告認為建議者提出的財務影響其計算邏輯說明清楚，但用藥人數具不確定性，本報告提出說明並校正如後。

1. 臨床地位：本報告諮詢臨床專家，表示軟骨發育不全症主要為症狀治療，且健保尚未給付任一藥品用於軟骨發育不全症，因此，本品未來若納入健保給付，臨床地位為應屬新增關係，故本報告認同建議者設定。
2. 目標族群：建議者參考國外文獻提出的軟骨發育不全症發生率（每 250,000 名新生兒約發生 1 人）推估國內病人數，對此，本報告參考其他已發表文獻，軟骨發育不全症的發生率會因不同國家而有所差異，平均每 100,000 名新生兒約 0.50~6.35 人罹病[42]。對此，本報告認為直接引用國健署公告罕見疾病通報個案統計表的病人數應更符合我國情境[43]，進而重新計算目標族群人數為第一年 97 人至第五年 104 人。校正計算方法如後說明：

(1) 軟骨發育不全病人數：

- A. 罕見疾病通報個案統計表最新數據更新至 2024 年 3 月，故本報告參考 2019 年至 2024 年各年度 3 月份的軟骨發育不全症之通報人數，約 2019 年 397 人至 2024 年 435 人，其中死亡人數為 2019 年 7 人至 2024 年 16 人，新增病人數為 2020 年 18 人至 2024 年 27 人[43]。
- B. 本報告參考專家意見，目前民眾接受自費產前基因檢查的意願提高（如非侵入性產前染色體篩檢、羊膜穿刺等），多數軟骨發育不全病人會在 1 歲內確診，故假設未來軟骨發育不全症之新發病人數成長趨勢與國內出生人口數相同；另參考專家意見表示軟骨發育不全症的預期壽命與一般人相近，故假設軟骨發育不全症之每年死亡人數成長趨勢與國內每年死亡人數相同^{ff}。
- C. 由以上論述，未來五年軟骨發育不全症病人數計算方式即為前一年病人數扣除當年度死亡人數，再加上當年度新發病人數，即為當年病人數，約第一年 443 人至第五年 472 人。

^{ff} 未來五年之國內出生人口數與死亡人口數參考國發會人口推計中位數[44]。

| 單位：人 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 病人數 (N)=N ⁽ⁿ⁻¹⁾ -D+N | 405 | 412 | 418 | 424 | 435 | 443 | 451 | 459 | 465 | 472 |
| 死亡人數(D) | 10 | 11 | 12 | 16 | 16 | 17 | 17 | 17 | 17 | 18 |
| 新發病人(N) | 18 | 18 | 18 | 22 | 27 | 24 | 25 | 25 | 24 | 24 |

- (2) 2歲以上且骨骺未閉合之軟骨發育不全病人數：本報告參考臨床專家意見，表示女、男性骨骺閉合年齡分別約 14 歲±2 歲、16 歲±2 歲，故本報告暫以無論性別皆以 16 歲作為本品用藥年齡上限；藉此，本報告分析健保資料庫，2 歲至 16 歲軟骨發育不全病人占整體病人數約 21%至 23%，以 22%計算，由上述推估病人數，進一步計算 2 歲以上且骨骺未閉合之軟骨發育不全病人數約第一年 97 人至第五年 104 人，與建議者推估人數相近（第一年 103 人至第五年 95 人）。
- (3) 上述病人接受治療之人數：建議者針對病人接受治療比例設定為「2 歲至 14 歲病人約 85%，15 歲至 16 歲病人約 65%」，但並無多加說明參數定義及緣由。本報告考量此參數有不確定性，暫予以刪除，原因說明如後：
- A. 由於建議者是使用疾病發生率計算我國軟骨發育不全症病人數，其中可能包含部分未曾接受治療的潛在病人，依此計算邏輯，「病人接受治療比例」之設定尚屬合理。
- B. 本報告在目標族群人數計算已改為直接採用罕見疾病通報個案數，皆經醫師診斷且確診之病人，本來就屬於會接受治療的病人，並不需要再利用「病人接受治療比例」進一步限縮病人數。
5. 本品用藥人數：本報告調整「市占率」及「本品停止治療比例」，重新計算本品用藥人數為第一年 63 人至第五年 93 人。說明如後：
- (1) 市占率：本報告認為並非所有符合條件之病人都能接受每日皮下注射本品，故調整本品市占率為第一年 65%至第五年 90%（建議者原設定為第一年 65%至第五年 100%）。
6. 本品停止治療比例：針對建議者假設「病人治療到第二年會因無法耐受藥物毒性而停止治療」之設定，本報告查看 111-301、111-206 試驗，本品受試者在研究追蹤時間（52 週）停止治療的比例分別為 1.7%及 3.1%⁸⁸，遠低於 15%，另考量目前缺乏長期且穩健的臨床實證，本報告認為建議者設定的停藥比例 15%並不合理，暫刪除此參數。
7. 本品年度藥費：依仿單建議劑量，設定每人每日皮下注射 1 支本品，計算每人每年藥費約為 990 萬元，計算本品年度藥費約為第一年 6.27 億元至第五年 9.25 億元，

⁸⁸ 111-301 臨床試驗共 60 位受試者使用本品，其中僅 1 人在研究期間 52 週停止本品治療，停止治療比例 1.7%，而 111-206 臨床試驗共 32 位受試者使用本品，其中亦僅有 1 人在研究期間 52 週停止本品治療，停止治療比例約 3.1%。

由於臨床地位是新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。

綜整以上，建議者推估本品若納入健保給付，未來五年（2025年至2029年）用藥人數約為第一年57人至第五年78人，本品年度藥費約為第一年5.64億元至第五年7.72億元，由於本品臨床地位是新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。本報告主要調整本品用藥人數計算方式，重新推估未來五年用藥人數約為第一年63人至第五年93人，本品年度藥費（即財務影響）約第一年6.27億元至第五年9.25億元。整體而言，導致本報告重新推估的本品用藥人數會略高於建議者推估的原因係刪除「接受治療比例」及「本品停止治療比例」等參數。

| 項目 | 建議者推估 | 本報告校正 |
|--------------|---------------|---------------|
| 目標族群 | 87人至79人 | 97人至104人 |
| 本品用藥人數 | 57人至78人 | 63人至93人 |
| 本品年度藥費（財務影響） | 5.64億元至7.72億元 | 6.27億元至9.25億元 |

七、經濟評估結論

1. 國際主要醫療科技評估組織評估報告：本報告僅於澳洲 PBAC 查詢到 2022 年 7 月、9 月及 11 月針對 vosoritide 討論會議的摘要報告。PBAC 基於 vosoritide 的高度臨床價值，最終於 2022 年 11 月建議給付 vosoritide 用於骨骺尚未閉合的軟骨發育不全之病人。然而，PBAC 仍顧慮 vosoritide 於成本效益的不確定性，建議針對 vosoritide 上市後三年內可獲得的試驗證據進行審查，以確保年生長速度和身高 Z-score 的變化幅度符合 vosoritide 於臨床試驗之治療效益，並同時考慮透過風險分攤方案以應變成本過高的潛在風險。
2. 財務影響分析：建議者推估與本報告校正後的財務影響對照如下表。
 - (1) 建議者推估：建議者推估本品若納入健保給付，未來五年（2025 年至 2029 年）用藥人數約為第一年 57 人至第五年 78 人，本品年度藥費約為第一年 5.64 億元至第五年 7.72 億元，由於本品臨床地位是新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。
 - (2) 本報告校正：主要調整本品用藥人數計算方式，重新推估未來五年用藥人數約為第一年 63 人至第五年 93 人，本品年度藥費（即財務影響）約第一年 6.27 億元至第五年 9.25 億元。導致本報告重新推估的本品用藥人數會略高於建議者推估的原因係刪除「接受治療比例」及「本品停止治療比例」等參數。

| 項目 | 建議者推估 | 本報告校正 |
|--------------|------------------|------------------|
| 目標族群 | 87 人至 79 人 | 97 人至 104 人 |
| 本品用藥人數 | 57 人至 78 人 | 63 人至 93 人 |
| 本品年度藥費（財務影響） | 5.64 億元至 7.72 億元 | 6.27 億元至 9.25 億元 |

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依 2024 年 8 月藥品專家諮詢會議討論結果，與建議給付條件及本品初核價格，重新計算本品用於 2 歲以上骨骺未閉合之軟骨發育不全的財務影響。本品未來五年用藥人數約第一年 57 人至第五年 86 人，並以每人每日皮下注射 1 瓶本品，計算本品年度藥費約第一年 3.97 億元至第五年 5.99 億元，由於臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即為藥費財務影響。

參考資料

1. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *Anales de Pediatría (English Edition)* 2022; 97(6): 423.e421-423.e411.
2. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nature Reviews Endocrinology* 2022; 18(3): 173-189.
3. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2020; 182(10): 2297-2316.
4. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone* 2020; 141: 115579.
5. Chen LJ, Chiou JY, Huang JY, Su PH, Chen JY. Birth defects in Taiwan: A 10-year nationwide population-based, cohort study. *J Formos Med Assoc* 2020; 119(1 Pt 3): 553-559.
6. 國民健康署 . 罕見疾病 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=805&pid=4298>. Published 2021. Accessed May 2, 2024.
7. 國民健康署 . 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065>. Published 2024. Accessed May 2, 2024.
8. Martinez-Millana A, Hulst JM, Boon M, et al. Optimisation of children z-score calculation based on new statistical techniques. *PLoS One* 2018; 13(12): e0208362.
9. Stender M, Pimenta JM, Cheung M, Irving M, Mukherjee S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone* 2022; 162: 116472.
10. Neumeier L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *American journal of medical genetics Part A* 2021; 185(2): 401-412.
11. Mlinac ME, Feng MC. Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Arch Clin Neuropsychol* 2016; 31(6): 506-516.
12. Constantinides C, Landis SH, Jarrett J, Quinn J, Ireland PJ. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. *Disabil Rehabil* 2022; 44(21): 6166-6178.
13. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in

- achondroplasia study: A 42-year follow-up. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007; 143(21): 2502-2511.
14. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2018; 176(11): 2359-2364.
 15. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, et al. Health supervision for people with achondroplasia. *Pediatrics* 2020; 145(6).
 16. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 1.
 17. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr* 2022; 69(1): 203-217.
 18. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020; 29(1): 25-42.
 19. Thomas Hertel N, Eklöf O, Ivarsson S, et al. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatrica* 2005; 94(10): 1402-1410.
 20. Tanaka H, Kubo T, Yamate T, Ono T, Kanzaki S, Seino Y. Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function, and genotype. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(3): 275-280.
 21. Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, et al. Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. *Advances in Therapy* 2024; 41(1): 198-214.
 22. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed May 17, 2024.
 23. VOXZOGO (vosoritide) for injection, for subcutaneous use [package insert on the Internet]. BioMarin Pharmaceutical Inc. Novato, CA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214938s002lbl.pdf. Published 2023. Accessed May 27, 2024.
 24. EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS : Voxzogo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_en.pdf. Published 2023. Accessed May 27, 2024.
 25. VOXZOGO vosoritide 0.4 mg powder for injection vial and diluent pre-filled syringe [Product information on the Internet]. <https://www.tga.gov.au/resources/artg/376616>. Published 2022. Accessed May 29, 2024.
 26. ボックスゾゴ皮下注用 0.4mg／ボックスゾゴ皮下注用 0.56mg／ボックスゾゴ皮下注用 1.2mg [Product information on the Internet]. BioMarin

- Pharmaceutical Japan 株式会社 .
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/641173_3999465D1028_1_03#HDR_IndicationsOrEfficacy. Published 2023. Accessed May 29, 2024.
27. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: a review. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(11): 5573.
 28. Murton MC, Drane ELA, Goff-Leggett DM, et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2023; 40(9): 3639-3680.
 29. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed May 13, 2024.
 30. 中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2024. Accessed May 13, 2024.
 31. 食品藥物管理署. 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物. <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638515404688256126&type=1>. Published 2024. Accessed May 28, 2024.
 32. CADTH. Reimbursement Review Reports. <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed May 14, 2024.
 33. PBAC. Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed May 14, 2024.
 34. NICE. Guidance, NICE advice and quality standards. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed May 14, 2024.
 35. SMC. Medicines advice. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed May 14, 2024.
 36. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 396(10252): 684-692.
 37. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med* 2021; 23(12): 2443-2447.
 38. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2024; 8(1): 40-50.
 39. Hoover-Fong J, Savarirayan R, Tofts L, et al. P193: Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: Update from phase 3 extension study. *Genetics in Medicine Open* 2023;

- 1(1).
40. Savarirayan R, Wilcox WW, Harmatz P, et al. LBMON196 A Randomized Controlled Trial Of Vosoritide In Infants And Toddlers With Achondroplasia. *Journal of the Endocrine Society* 2022; 6(Supplement_1): A591-A592.
 41. ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients With Achondroplasia. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01603095?cond=NCT01603095&rank=1>. Accessed May 28, 2024.
 42. Coi A, Santoro M, Garne E, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet A* 2019; 179(9): 1791-1798.
 43. 衛生福利部國民健康署. 罕見疾病通報個案統計表. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>. Accessed May 17, 2024.
 44. 國家發展委員會. 人口推估查詢系統. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/>. Accessed May 17, 2024.

附錄

附錄一、療效文獻搜尋策略

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 |
|--|---|-----------|
| PubMed (搜尋日期：2024 年 5 月 15 日止) | | |
| #1 | achondroplasia | 3,215 |
| #2 | vosoritide | 47 |
| #3 | (randomized controlled trial) OR (systematic review) OR (meta-analysis) | 1,241,168 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 7 |
| Cochrane library (搜尋日期：2024 年 5 月 15 日止) | | |
| #1 | (achondroplasia) :ti,ab,kw | 60 |
| #2 | vosoritide | 25 |
| #3 | (randomized controlled trial) OR (systematic review) OR (meta-analysis) | 1,104,436 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 23 |
| Embase (搜尋日期：2024 年 5 月 15 日止) | | |
| #1 | 'achondroplasia'/exp OR achondroplasia | 4,322 |
| #2 | 'vosoritide' | 148 |
| #3 | 'randomized controlled trial' | 1,112,482 |
| #4 | 'systematic review' | 578,971 |
| #5 | 'meta-analysis' | 446,965 |
| #6 | #3 OR #4 OR #5 | 1,702,851 |
| #7 | #1 AND #2 AND #6 | 23 |

附錄二、經濟評估文獻搜尋策略

| 步驟 | 關鍵字 (搜尋時間：2024/5/17) | 篇數 |
|----|---|---------|
| #1 | achondroplasia | 3,216 |
| #2 | vosoritide | 47 |
| #3 | Cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost minimization analysis | 315,476 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 0 |