

Technology blooms the splendor of life!  
健康科技 温暖更多生命

# 唑来膦酸注射液 (商品名: 依固)

## 成年男性骨质疏松症

### 目录内新增适应症

## 国内外权威指南推荐首选双膦酸盐治疗骨质疏松症

# CONTENTS

**01** 药品基本信息

**02** 安全性

**03** 有效性

**04** 创新性

**05** 公平性



# 唑来膦酸是目前临床用于治疗骨质疏松症的主要双膦酸盐类药物

通用名

唑来膦酸注射液

注册规格

100ml:5mg(以C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>计)

是否为独家

否

是否为OTC

否

说明书适应症

- 用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症
- 用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量
- 用于治疗Paget's病(变形性骨炎)

用法用量

对于骨质疏松症的治疗，推荐剂量为一次静脉滴注5mg唑来膦酸，每年一次

参照药品建议

阿仑膦酸钠片

上市许可持有人

正大天晴药业集团股份有限公司

全球首个上市国家

欧盟

中国首次上市时间

2007年4月

首次纳入医保时间

2009年

申请新纳入医保适应症

用于治疗成年男性的骨质疏松症以增加骨量 (2020-05-06获批)

一致性评价

是

参照药品选择理由

阿仑膦酸与唑来膦酸同属于双膦酸盐且在医保目录内。两者适应症都包括：(1) 用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症；(2)用于男性骨质疏松症以增加骨量。

# 骨质疏松症流行病学负担大、骨折危害及经济负担大

## 骨质疏松症流行病学负担大

- ✓ 50岁以上人群患病率为19.2%，其中男性为**6.0%**；
- ✓ 65岁以上人群患病率为32.0%，其中男性为**10.7%**；
- ✓ 骨质疏松症已成为我国50岁以上人群**重要健康问题**；
- ✓ 我国低骨量人群庞大，骨质疏松症高危人群众多，**老年男性骨量减少者远超女性**；
- ✓ 我国居民对骨质疏松症和骨密度检测**认知普遍不足**，且**男性均低于女性**；
- ✓ 中国50岁以上人群骨密度开始年龄依赖性下降；**男性60岁后股骨颈和髌部骨密度显著下降**；股骨颈患病率高于椎体。

[1] 国家卫健委:首个中国骨质疏松症流行病学调查结果.  
<http://health.people.com.cn/n1/2018/1019/c14739-30352051.html>.

[2] Zeng Q, et al. Journal of Bone and Mineral Research, 2019, 34(10): 1789-1797.

## 骨质疏松骨折危害大

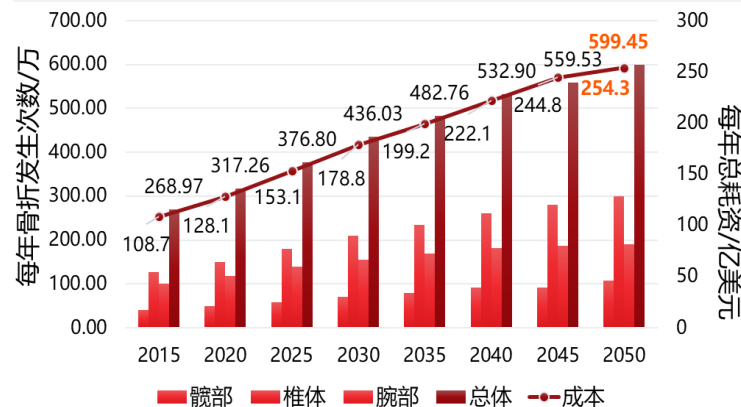
- ✓ **9.1%**椎体骨折患者骨折后**1年内死亡**；
- ✓ **33%**髌部骨折患者骨折后**1年内死亡**；
- ✓ 全球**30-40%**的**骨质疏松性骨折**发生在男性,其中**三分之一**的**髌部骨折**发生在男性。
- ✓ 60岁以上骨松性骨折死亡率随年龄增长而增加，且死亡率始终高于普通人群；60岁以上**男性骨松性骨折死亡率**高于女性，在老年人中尤为明显。
- ✓ 所有部位骨折后死亡风险增加持续5年，**髌部骨折后死亡风险**增加长达10年；60岁以上**男性髌部骨折**5年内死亡率高于女性及其他部位骨折死亡率。

[1] Cosman F, et al. Osteoporos Int. 2014, 25(10):2359-2381.  
[2] Johnell O, et al. Osteoporos Int. 2006 Dec;17(12):1726-33.  
[3] Gullberg B, et al. Osteoporos Int 1997;7:407-13.

## 骨质疏松骨折经济负担大

- ✓ 预计未来几十年中国骨质疏松性骨折发生率将一直处于**增长期**；
- ✓ 骨质疏松性骨折造成**巨大经济负担**，并将在未来持续增加。

2015-2050年中国骨质疏松性骨折事件及成本



[1] Si L, et al. Osteoporosis International, 2015, 26(7):1929-1937

# 唑来膦酸的限定支付导致骨质疏松症患者的药品可及性和医保保障相对不足

现行医保目录的限定支付范围

唑来膦酸注射液：限**重度**骨质疏松或癌症骨转移



临床需求未得到满足

唑来膦酸的现行医保目录的限定支付范围**已不适应**临床实际应用情况

实际情况

双膦酸盐有**充分临床需求**

男性骨质疏松治疗**药物品种少**

唑来膦酸**安全有效得到验证**

证据支撑

国内外权威指南推荐临床**骨质疏松症患者首选双膦酸盐治疗**（包含唑来膦酸）

目前国内获得批准的治疗**男性骨质疏松适应症**的药物，**仅有阿仑膦酸钠和唑来膦酸**

多项临床研究表明唑来膦酸较其他双膦酸盐降低椎体、髌部及任意骨折风险最好（36项RCT meta分析）；且不增加死亡率、不良事件和严重不良事件总体发生率

亟待提升保障

◆ **现行医保限定过严，“重度骨质疏松”限定导致多数按说明书用药的骨质疏松患者无法得到医保保障，亟待提升医保保障水平、提高患者用药可及性。**

[1] 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5):413-443. [2] Camacho PM, et al. Endocr Pract. 2020;26(Suppl 1):1-46. [3] Boonen S, et al. New England Journal of Medicine, 2012, 367(18):1714-1723. [4] 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2020,13(05):381-395. [5] 中华创伤骨科杂志,2021,23(02):93-101. [6] Steven Boonen, et al. Journal of the American Geriatrics Society, 2011, 59(11):2084-2090



## 唑来膦酸注射液的总体安全性良好

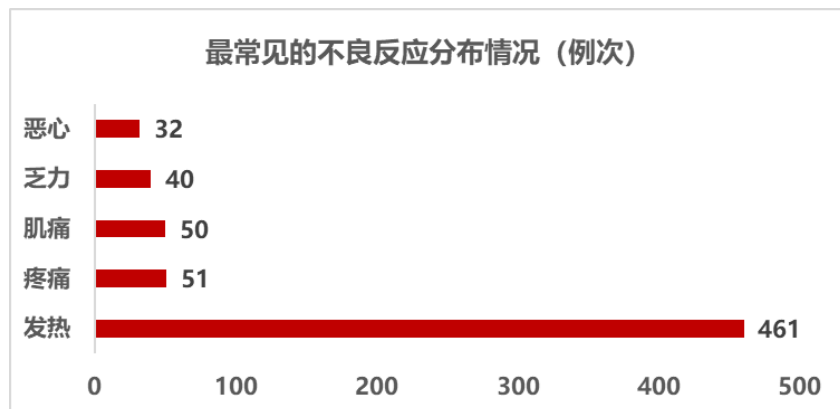
### 药品说明书记载的安全性信息---唑来膦酸注射液（依固）

信息类别	具体内容
不良反应	在本品临床试验及上市后临床应用中观察到的不良反应涉及感染及侵染类疾病、全身性疾病和用药部位病变、皮肤和皮下组织类疾病、血液及淋巴系统疾病、免疫系统疾病等多个器官系统分类，最常见的不良反应有发热、头晕、头痛、恶心、呕吐、肌痛、骨痛、关节痛等。
禁忌	对唑来膦酸或其他双膦酸盐或药品成份中任何一种辅料过敏者禁用；低钙血症患者；肌酐清除率<35 ml/min的严重肾功能损害患者；妊娠和哺乳期妇女。
注意事项	本品给药必须在至少15分钟以上；禁用于严重肾功能损害的患者，应考虑预防措施降低肾脏不良反应的风险；建议补充钙和维生素D；骨骼肌疼痛、颌骨骨坏死、其他骨坏死、非典型股骨骨折已有报道；本品不能与其他钙制剂或其他二价阳离子注射剂同时使用；本品不能与任何其他药物混合或同时静脉给药。
药物相互作用	目前没有进行明确的唑来膦酸与其他药物相互作用的研究。与显著影响肾功能的药物合用时应谨慎；肾功能损害患者中，经肾脏排泄的伴随用药的系统暴露量可能升高。

## 唑来膦酸注射液的总体安全性良好

### 药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果---唑来膦酸注射液（依固）

- ✓ 本品上市以来，**未收到**各国家或地区药监部门发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息。
- ✓ 自获批至今，**未发生**药品不良反应聚集性事件。
- ✓ 我司唑来膦酸注射液于2020.05.06增加“成年男性骨质疏松症”适应症，自该适应症获批至2022.06.30，**男性骨质疏松适应症的不良反应报告为606例，涉及926例次不良反应**。具体分布情况见下图。



# 唑来膦酸注射液的有效性经多项临床研究验证

临床试验	具体内容
<b>试验一：</b> 唑来膦酸-3期-N Engl J Med-2012	<b>试验类型：</b> 单个样本量足够RCT； <b>试验对照药品：</b> 安慰剂； <b>试验阶段：</b> 上市前； <b>对主要临床结局指标或替代性指标改善情况：</b> 24 个月内发生一处或多处新的形态测量椎体骨折的患者比例作为主要临床结局指标。结果显示，唑来膦酸组新的形态测量椎体骨折发生率为1.6%，安慰剂组为4.9% (P = 0.002)。与接受安慰剂的男性相比，接受唑来膦酸的男性中度至重度椎体骨折较少 (P=0.03)。接受唑来膦酸治疗的男性骨矿物质密度较高，骨转换标志物较低 (P < 0.05)。表明 <b>唑来膦酸治疗与骨质疏松症男性椎体骨折风险显著降低有关。</b>
<b>试验二：</b> 唑来膦酸-RCT随机对照试验的荟萃分析-Rheumatol Ther-2016	<b>试验类型：</b> RCT随机对照试验的系统评价或荟萃分析； <b>试验对照药品：</b> 阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠； <b>试验阶段：</b> 上市前； <b>对主要临床结局指标或替代性指标改善情况：</b> 包括10项研究双膦酸盐用于男性骨质疏松症的随机对照试验，采用成对荟萃分析以比较双膦酸盐与安慰剂的效果。主要结局指标是新发椎体骨折的患者比率，次要结局指标是非椎体骨折的患者比率。与安慰剂相比，唑来膦酸盐、阿仑膦酸盐和伊班膦酸盐可预防椎体骨折 [OR 95% CI 0.23 (0.05, 1.06)、0.22 (0.03, 1.55) 和 0.26 (0.02, 4.25)]，在概率排序中， <b>唑来膦酸被列为预防椎体骨折最有效的药物。</b>
<b>试验三：</b> 唑来膦酸-荟萃分析 - Int J Clin Exp Med-2015	<b>试验类型：</b> 系统评价或荟萃分析； <b>试验对照药品：</b> 安慰剂； <b>试验阶段：</b> 上市前； <b>对主要临床结局指标或替代性指标改善情况：</b> 开展一项荟萃分析以评估唑来膦酸治疗男性和女性椎体或非椎体骨折的骨质疏松症的疗效。经唑来膦酸治疗后，椎体和非椎体骨折的发生率均显著降低 (椎体骨折的RR为0.24和95%CI为0.15~0.40；非椎体骨折的RR为0.76和95%CI为0.67~0.86)，骨密度也有增加。
<b>试验四：</b> 唑来膦酸-单个样本量足够RCT - The Journal of Arthroplasty -2013	<b>试验类型：</b> 单个样本量足够的RCT； <b>试验对照药品：</b> 安慰剂； <b>试验阶段：</b> 上市前； <b>对主要临床结局指标或替代性指标改善情况：</b> 以骨密度作为指标，结果显示，与安慰剂相比，唑来膦酸在Gruen 1区用药1年 (+13.8% vs +1.4%, P=.0065) 和2年 (+14.3% vs -4.0%, P<.0001)，在Gruen 7区用药1年 (-8.4% vs -25.4%, P<.0001) 和2年 (-9.6% vs -27.3%, P<.0001)。 <b>在所有Gruen区6周、6个月、1年、2年均预防骨量丢失。</b>
<b>试验五：</b> 唑来膦酸-系统评价或荟萃分析- Annals of Internal Medicine-2008	<b>试验类型：</b> 系统评价或荟萃分析； <b>试验对照药品：</b> 阿仑膦酸钠、依替膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、雌激素等； <b>试验阶段：</b> 上市前； <b>对主要临床结局指标或替代性指标改善情况：</b> 骨折发生率作为疗效指标。结果发现，良好证据表明，阿仑膦酸钠、依替膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、雌激素、甲状旁腺激素和雷洛昔芬比安慰剂 <b>更能预防椎体骨折；降钙素的证据等级是中等的。</b>



# 国内外权威指南推荐首选双膦酸盐（包含唑来膦酸注射液）治疗骨质疏松症

## 中国《脆性骨折术后规范化抗骨质疏松治疗指南》2021<sup>[4]</sup>

脆性骨折术后抗骨质疏松治疗可以**优先**考虑抗骨吸收药物（双膦酸盐、地舒单抗、促合成药物）

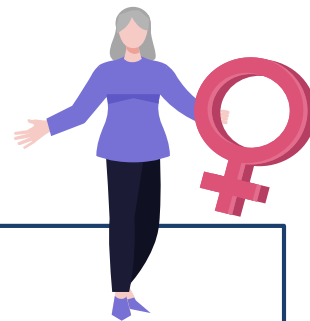
## 中国《男性骨质疏松症诊疗指南》2020<sup>[3]</sup>

目前国内获得批准的治疗**男性**骨质疏松症的药物，仅有阿仑膦酸钠和唑来膦酸



## 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》2018<sup>[5]</sup>（老年患者）

对于**老年**骨质疏松症患者，推荐**双膦酸类**药物作为骨质疏松治疗药物



## 中国《原发性骨质疏松症诊疗指南》2017<sup>[1]</sup>

- ✓ **首选**：具有**较广抗骨折谱**的药物（如阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠和迪诺塞麦等）
- ✓ **低、中度骨折**风险者（如年轻的绝经后妇女，骨密度水平较低但无骨折史）**首选口服药物治疗**
- ✓ 口服不能耐受、禁忌、依从性欠佳及**高骨折风险者**（如多发椎体骨折或髌部骨折的老年患者、骨密度极低的患者）**考虑使用注射制剂**（如唑来膦酸、特立帕肽或迪诺塞麦等）

## 美国临床内分泌医师学会(AACE/ACE)《绝经后骨质疏松症的诊断和治疗指南》2020<sup>[2]</sup>

- ✓ 大多数**高骨折风险**患者**初始**治疗选择：阿仑膦酸、地舒单抗、利塞膦酸、唑来膦酸
- ✓ **极高骨折风险且无法使用口服**治疗患者**初始**治疗选择：阿巴帕肽、地舒单抗、romo单抗、特立帕肽、唑来膦酸
- ✓ 四大具有“**广谱**”**抗骨折**疗效证据药物（阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、地舒单抗），在没有禁忌症的情况下，应该考虑作为大多数适合治疗患者的**初始**选择

## 欧洲男科学会(EAA)《男科门诊诊所管理骨健康的临床指南》2018<sup>[6]</sup>（男性）

推荐对骨折风险高的性腺功能减退的**男性**进行抗骨吸收治疗（**双膦酸盐**和狄诺塞麦）

[1] 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5):413-443.

[3] 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(05):381-395.

[5] 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.

[2] Camacho PM, et al. Endocr Pract. 2020;26(Suppl 1):1-46.

[4] 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(02):93-101.

[6] Rochira V, et al. Andrology, 2018, 1-14.

## 唑来膦酸具有独特结构和强大的抗骨吸收作用，能极大提高患者依从性

### 创新程度

- ✓ 唑来膦酸侧链上具有**独特的含双氮咪唑杂环结构**，使得药物与骨表面的结合力更强，只需要**很少的药物剂量**就可以**达到强大的抗骨吸收的作用**。

### 应用创新

- ✓ 唑来膦酸可有效的预防和治疗糖皮质激素性骨质疏松症，与每日口服双膦酸盐药物相比，唑来膦酸注射液**每年只需注射1次，极大减少用药次数**，效果更持久，可更大限度的保存或增加骨密度。

## 唑来膦酸注射液在不增加临床管理难度基础上可极大促进公平性的逐步提升



**1 所治疗疾病对公共健康的影响：**男性骨质疏松症危害严重却未能充分重视，极易引发骨折，2020年全国骨质疏松性骨折达317.26万次，平均每例髌部骨折患者直接经济损失达32776元，经济负担重。**唑来膦酸能够显著改善症状，减轻患者负担。**

**2 符合“保基本”原则：**唑来膦酸为男性骨质疏松治疗优选用药。一年仅需注射一次，疗效明确而持久，第七批集采降价后费用大大降低，不会给基金造成过大影响。**唑来膦酸已被纳入第七批集采并大幅降价**，集采价格执行后，年治疗费用将大大降低，患者负担进一步降低。

**3 弥补目录短板：**国内目前批准用于男性骨质疏松症药物仅有唑来膦酸与阿仑膦酸钠，唑来膦酸为注射剂型，与阿仑膦酸钠相比依从性更佳、按集采价格计算的年治疗费用更少，更具经济性，且提升骨密度及降低骨折风险较阿仑膦酸有更显著获益，更好满足需求。

**4 临床管理难度：**男性骨质疏松症依据患者病史、体格检查和其他临床相关检查即可诊断，**不会增加医保经办审核难度**，唑来膦酸注射液适应症明确，效果确切，**不易发生超说明书用药风险。**

Technology  
blooms  
the splendor  
of life!

健康科技  
温暖更多生命

