

鐳治骨注射液 (Xofigo)

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	Xofigo	成分	radium-223
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	注射液劑，每小瓶含有 6 mL 溶液 (radium-223 dichloride 6.6 MBq)		
主管機關許可適應症	治療去勢抗性攝護腺癌 (castration-resistant prostate cancer) 病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者。		
建議健保給付之適應症內容	同主管機關許可適應症		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>同許可適應症</u>		
建議療程	每日劑量：(1)一般劑量：1 支 (每公斤體重給予 55kBq)； (2)最大劑量：6 支 (每隔 4 週一劑，共 6 劑注射)		
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：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議 docetaxel、abiraterone、enzalutamide 皆為可能的療效比較品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

相對療效實證來自於一個直接比較 Radium-223 與安慰劑的樞紐試驗— ALSYMPCA 試驗。結果顯示，與安慰劑相比，Ra-223 統計上顯著提高整體存活

期中位數 3.6 個月，且具安全性。

1. 試驗方法

ALSYMPCA 試驗為第 3 期、雙盲、多國、多中心 (136 機構、19 國) 之隨機對照試驗 (RCT)，收納已接受、不適合接受，或拒絕接受 docetaxel 治療的 921 位有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移的轉移性去勢抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 病人。依據先前是否接受過 docetaxel 治療等病人特性進行分層 (stratified)，而後以 2:1 的比例隨機分派至 Ra-223 組 (靜脈注射 radium-223, 1 劑 50 kBq/kg, 每 4 週 1 次, 共 6 劑) 以及安慰劑組，兩組均接受最佳標準治療 (best standard of care, BSC)。主要療效指標為整體存活期 (overall survival, OS)，次要療效指標包括首次發生有症狀的骨骼事件 (SSE) 的時間和多项生化指標，以意圖治療分析法 (intention-to-treat, ITT) 進行分析。

2. 相對療效

- (1) 主要療效指標：最終分析顯示，與安慰劑相比，Ra-223 顯著延長整體存活期中位數 3.6 個月 (Ra-223 組 vs. 安慰劑組：14.9 個月 vs. 11.3 個月， $p < 0.001$)。
- (2) 次要療效指標：Ra-223 組顯著延緩首次發生有症狀的骨骼事件 (SSE) 約 5.8 個月 (Ra-223 組 vs. 安慰劑組：15.6 個月 vs. 9.8 個月， $p < 0.001$)，顯著延緩 tALP 與 PSA 惡化時間，且比安慰劑組有顯著較高的 tALP 反應率與 tALP 恢復正常人數比率。
- (3) 生活品質：以針對前列腺癌之生活功能評估量表 FACT-P 總分數做為評估指標。治療期間，Ra-223 組比安慰劑組有較高比率感受到生活品質改善 (25% vs. 16%， $p = 0.02$)；至第 16 週時，兩組 FACT-P 總分數都降低，但 Ra-223 組降幅顯著較安慰劑組少 (Ra-223 組 vs. 安慰劑組：-2.7 vs. -6.8, $p = 0.0006$)。

3. 相對安全性

- (1) 最常見之嚴重不良事件 (發生率 $> 5\%$) 為疾病惡化、骨骼疼痛、貧血、脊椎壓迫。
- (2) 主要血液相關不良事件為貧血、血小板減少症、嗜中性白血球缺乏症。
- (3) Ra-223 組相對於安慰劑組較少發生治療相關不良事件，但胃腸疾病與血小板減少症發生率較高。

四、醫療倫理：無系統性的資料可供參考。

五、成本效益：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。

六、財務衝擊：

查驗中心以 mCRPC 個案存活年數回推，預估本品未來五年使用本品人數約為第一年的 270 人至第五年的 340 人之間，以本品藥費合併醫療費用「放射藥品處方之藥事服務費」後，推估對於健保總額的財務影響約在第一年的 2 億 2 千萬元至第五年的 2 億 8 千萬元之間。由於 radium-223 為具放射性之藥品，若考量其可能需由經

訓練的核子醫學科醫師或技術人員執行治療，而另需申請醫療服務診療項目下，參考國內碘-131 治療甲狀腺癌之診療項目與支付點數，先預估每療程之醫療服務費用為 7,000 元，估算後對健保總額之財務影響為第一年的 2 億 3 千萬元至第五年的 2 億 9 千萬元之間。由於尚未有本品相關之醫療服務給付項目，此部分之財務影響具有不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Xofigo	Taxotere [衛署藥輸字第 022048 號]	Zytiga	Xtandi
主成分/ 含量	radium-223 dichloride (每 mL 溶液含有 1100 kBq radium-223 dichloride，相當於含 0.58 ng radium-223)	docetaxel/20 mg 或 80mg	abiraterone/250 mg	enzalutamide/40 mg
劑型/包裝	注射液劑/每小瓶含有 6 mL 溶液 (radium-223 dichloride 6.6 MBq)	注射劑/每小瓶 20mg 或 80mg	錠劑/250 mg	軟膠囊劑/40 mg
WHO/ ATC 碼	V10XX03	L01CD02	L02BX03	L02BB04
主管機關 許可適應症	治療去勢抗性攝護腺癌 (castration-resistant prostate cancer) 病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者。	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。	與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療： (1) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未	(1) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。 (2) 藥物或手術去勢抗性的轉移性

			<p>需要使用化學治療 (chemotherapy is not yet clinically indicated) 者。</p> <p>(2) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。</p>	<p>前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。</p>
健保給付條件	擬訂中	<p>9.3. Docetaxel</p> <p>1. 乳癌：</p> <p>(1) 局部晚期或轉移性乳癌。</p> <p>(2) 與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。</p> <p>(3) 早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。</p> <p>2. 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>3. 前列腺癌：與 prednisone 或 prednisolone 併用，適用於荷爾蒙治療無效之轉</p>	<p>9.49. Abiraterone (如 Zytiga) (103/12/1、105/9/1、106/9/1)</p> <p>1. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：(106/9/1)</p> <p>(1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone。(106/9/1)</p> <p>(2) 申請時需另檢附：</p> <p>I. 用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。</p>	<p>9.54. Enzalutamide (如 Xtandi) (105/9/1、106/9/1)：</p> <p>1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：(106/9/1)</p> <p>(1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。(106/9/1)</p> <p>(2) 申請時需另檢附：(106/9/1)</p> <p>I. 用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。</p> <p>II. 三個月內影像報告證明無臟器</p>

		<p>移性前列腺癌。</p> <p>4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。</p>	<p>II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。(106/9/1)</p> <p>2.與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。</p> <p>3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。</p> <p>(1)申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和 睪固酮數據。(106/9/1)</p> <p>(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。(106/9/1)</p> <p>4.去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若於化學治療前先用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。(106/9/1)</p> <p>5.本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此</p>	<p>轉移。</p> <p>2.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。</p> <p>3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。</p> <p>(1)申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和 睪固酮數據。(106/9/1)</p> <p>(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。(106/9/1)</p> <p>4.去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若於化學治療前先用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。(106/9/1)</p> <p>5.本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(106/9/1)</p>
--	--	--	--	--

			限。(105/9/1、106/9/1)	
健保給付價	擬訂中	20mg：\$4064 80mg：\$15382	\$670	\$670
仿單建議劑量與用法	1 劑 (每公斤體重給予 55 kBq)	前列腺癌建議劑量為 75 mg/m ²	每日一次口服投 1000 mg (4 顆 250 mg 錠)，合併每日兩次投予 prednisone 或 prednisolone 5 mg	每日一次口服投予 160 mg (4 顆 40 mg) 膠囊
療程	共 6 劑 (每 4 週 1 劑)	每 3 週 1 次	持續使用	持續治療至產生無法接受的副作用或經放射線評估後確診疾病惡化為止
每療程花費	擬訂中	-	-	-
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：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 105 年 10 月 31 日公告一份快速回應 (rapid response) 報告 (RC0817-000)，意見如下： (1) 建議之許可適應症： 有症狀的骨轉移且無臟器轉移之 mCRPC 病人；無論先前是否

	<p>接受過 docetaxel 治療。</p> <p>(2) 療效評估： 根據第 3 期、雙盲、與安慰劑直接比較之隨機對照試驗 ALYSYMPCA 的結果，radium-223 具有整體存活效益、能延緩首次出現有症狀之骨骼事件的時間，且安全性在可接受範圍。</p> <p>(3) 治療指引： 所有國際治療指引都建議使用 radium-223 治療有症狀的骨轉移但無臟器轉移的 mCRPC 病人。</p>
MSAC (澳洲)	<p>於民國 103 年 4 月 4 日公告一份公開報告 (Public Summary Document, Application No. 1268)，建議如下：</p> <p>(1) 在申請廠商願意降價以符合成本效益的前提下，建議給付。</p> <p>(2) 給付條件：須經由腫瘤醫學科、放射腫瘤科或泌尿科的專科醫師處方，用於治療具有症狀的去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病人，且病人須符合下列三項條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> i) 有兩處以上的骨轉移 (具有骨骼掃描陽性診斷) ii) ECOG 體能狀態分數：0-2 分 iii) 曾接受 docetaxel 治療失敗或因醫療原因不適用 docetaxel 者。 <p>每位病人最多可接受 6 劑注射，每次注射間隔 4 週。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 105 年 9 月 28 日公告一份指引 (TA412)，建議如下： 在申請廠商依據病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 提供藥價折扣的前提下，建議給付 radium-223，用於治療具有症狀的骨轉移但尚未有臟器轉移之荷爾蒙治療無效的前列腺癌 (hormone-relapsed prostate cancer, HRPC) 成年病人，且須為曾接受過 docetaxel 治療或對於 docetaxel 具有禁忌症或不適合者。</p>

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【鐳治骨注射液】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 2 月 21 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

1. 症狀 [1]

前列腺癌（即攝護腺癌）發生遠端轉移時，最常轉移到骨骼，稱為骨轉移（bone metastasis），可能導致骨折、貧血、壓迫神經引起之神經痛，或下肢癱瘓的情形。有症狀的骨轉移（symptomatic bone metastases）是指 2 處或 2 處以上的骨轉移合併以下症狀：骨骼疼痛、功能或行動障礙、病理性骨折、腫瘤引發之血鈣過高（hypercalcaemia）。

2. 診斷 [2]

肛門指診有攝護腺硬塊，或前列腺特異抗原（prostate specific antigen, PSA）> 4 ng/mL 者，必須經由前列腺切片或手術標本上的病理檢查確定診斷；若懷疑有骨轉移，則需進行骨骼掃描（bone scan）。

3. 治療 [3]

針對遠端轉移的前列腺癌，荷爾蒙治療為主要的治療方式，由於機轉為去除或壓抑體內雄性素，又稱雄性素去除治療（androgen deprivation therapy, ADT）。大部分病人接受荷爾蒙治療後疾病受到控制，平均持續約 14 - 30 個月。當血

清中之睪固酮 (testosterone) 濃度已達到適當抑制標準 (< 50 ng/ml)，但疾病仍持續進展，此為轉移性去勢抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。mCRPC 病人起初對第二線荷爾蒙治療仍有反應，但隨疾病惡化，癌細胞對荷爾蒙治療不再有反應，此時期稱為荷爾蒙治療無效之前列腺癌 (hormone-refractory prostate cancer, HRPC)。

近年來有許多新藥用於治療 mCRPC，最新國際臨床指引建議的第一線治療包括：1) 化學治療：docetaxel、2) 口服荷爾蒙藥品：abiraterone、enzalutamide、3) 放射性同位素：radium-223、4) 免疫治療：sipuleucel-T^a。

針對 mCRPC 的最新國際指引治療建議如表三。

表三、針對 mCRPC 的治療建議 [1, 4]

	國際指引治療建議
一線治療	<ul style="list-style-type: none"> NCCN^b (2017)：無論先前是否曾使用過 docetaxel、abiraterone 或 enzalutamide，建議有骨轉移且無臟器轉移的 mCRPC 病人使用 radium-223 治療。 EAU^c (2016)：依據病人的體能狀態、症狀、共病症以及腫瘤轉移的情形選擇一線治療，包括：abiraterone、docetaxel、enzalutamide、radium-223、sipuleucel-T。若病人體能狀況良好 (ECOG^d 分數：0 - 1 分)、為有症狀的骨轉移但沒有臟器轉移，則建議使用 radium-223 或 docetaxel 治療。
二線治療	使用過 docetaxel 的治療選項包括：cabazitaxel、abiraterone、enzalutamide、radium-223。
骨骼併發症之治療	Zoledronic acid、denosumab 可預防骨骼相關的併發症。 針對疼痛性骨轉移，體外放射治療 (external beam radiotherapy, EBRT) 治療效果佳。

4. 我國現況 [2, 5]

台灣泌尿科醫學會 2016 年發布的前列腺癌治療指引中，建議骨轉移且無臟器轉移的 mCRPC 病人在賀爾蒙治療無效後可使用 radium-223 提高存活期 (證據等級 1b；建議等級 A)；針對 mCRPC 病人的治療指引如附錄一、治療流程與選項如附錄二。

一篇由國內醫師於 2017 年發表的一篇回顧性文獻中提出以 radium-223

^a Sipuleucel-T 於我國無許可適應症。

^b NCCN = National Comprehensive Cancer Network (美國國家癌症資訊網)

^c EAU = European Association of Urology (歐洲泌尿醫學會)

^d ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (美國東岸癌症臨床研究合作組織)。ECOG 分數從 0 分到 4 分，常用來做為判斷癌症患者日常體能狀態 (performance status) 的評估工具，依據 ECOG 分數決定患者是否適合接受治療。

治療 mCRPC 的使用建議如下：1) 為了達到最佳療效，選擇合適的病人是很重要的。2) 成骨性 (osteoblastic) 骨轉移的病人，若身體狀況合適，接受 6 劑 radium-223 注射會比接受 4 劑或小於 4 劑的注射大幅改善存活期。3) 鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和乳酸去氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 在 radium-223 的治療中是很重要的生物標記 (biomarkers)。4) 將 radium-223 與標準治療 (standard-of-care, 如：abiraterone、enzalutamide) 併用治療 mCRPC 骨轉移病人的最佳劑量與治療時間尚待進一步確認[5]。

Radium-223 (鐳-223, Ra-223) 是具有新治療機轉的新型藥物 (first-in-class)，也是第一個被證實具有存活效益的 α 粒子放射藥品[6]。鐳 (radium) 與鈣 (calcium) 在週期表中同屬鹼土族，具有許多相似特性。Ra-223 在人體內會附著到成骨細胞製造出的骨質上，選擇性作用於骨轉移區域，與骨礦物質羥磷灰石 (hydroxyapatite) 形成複合物，並藉由釋放 α 粒子，在短距離內產生高能量破壞去氧核糖核酸 (DNA) 的雙股螺旋。相較於 β 粒子放射性藥品 (如：銨-89 [strontium-89, Sr-89]、釷-153 [samarium-153, Sm-153])，對癌細胞更具殺傷力；此外，Ra-223 穿透力較銨-89 差，不易造成骨髓抑制；影響距離短且高比例集中在骨表面，對於周遭正常骨髓組織更具安全性[6]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一)WHO 疾病分類碼查詢 [7]

Radium-223 在 WHO ATC/DDD Index 編碼為 V10XX03，屬於「V10XX: Various therapeutic radiopharmaceuticals」類者尚包括：V10XX01: sodium phosphate (^{32}P)、V10XX02: ibritumomab tiuxetan (^{90}Y)，以及 V10XX04: lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide 等成分，此 3 成分於我國並無前列腺癌之許可適應症。

(二)相近治療地位之藥品 [8-10]

於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁，適應症 (藥品) 部分以「前列腺癌」、「攝護腺癌」、「轉移性前列腺癌」、「去勢抗性」等關鍵字查詢，除本案藥品之外共搜尋到 4 種成分，包括：docetaxel、cabazitaxel、abiraterone、enzalutamide。其中，docetaxel 和 cabazitaxel^e 適用於荷爾蒙治療無效的轉移性前列腺癌 (HRPC)；abiraterone 和 enzalutamide 適用於去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療，或已接受過 docetaxel 治療者；其許可適應症與健保給付規定整理如表四。

^e Cabazitaxel 尚未納入健保給付。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

成分名 (ATC code)	我國許可適應症	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件 (第 9 節 抗 癌 瘤 藥 物 Antineoplastics drugs)
docetaxel (L01CD02) 如：Taxotere [衛署藥輸字 第 022048 號]	乳癌、非小細胞肺 癌、 前列腺癌 、胃腺 癌、頭頸癌。	注射劑/ 10 mg/ml	9.3. Docetaxel 1.乳癌： (1)局部晚期或轉移性乳癌。 (2)與 anthracycline 合併使用於腋下 淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔 助性化學治療。 (3)早期乳癌手術後，經診斷為三陰 性反應且無淋巴轉移的病人，得作 為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。 2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移 性非小細胞肺癌。 3.前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之 轉移性前列腺癌。 4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉 移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手 術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療 前的引導治療，限使用 4 個療程。
cabazitaxel (L01CD04)	與 prednisone 或 prednisolone 併用治 療對荷爾蒙無效的 轉移性前列腺癌 且 已接受過 docetaxel 治療者。	注射劑/ 60mg/1.5 ml	健保未給付
abiraterone (L02BX03)	與 prednisone 或 prednisolone 併用， 治療： (1) 藥物或手術 去勢 抗性的轉移性前列 腺癌 ，且在雄性素去 除療法失敗後屬無 症狀或輕度症狀而	錠劑/ 250 mg	9.49.Abiraterone (如 Zytiga) (103/12/1、105/9/1、106/9/1) 1.與 prednisone 或 prednisolone 併 用，治療藥物或手術去勢抗性的轉 移性前列腺癌(mCPRC)，且在雄性 素去除療法失敗後屬無症狀或輕 度症狀(ECOG 分數 0 或 1)，未曾 接受化學治療者：(106/9/1)

	<p>尚未需要使用化學治療 (chemotherapy is not yet clinically indicated) 者。</p> <p>(2) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。</p>		<p>(1)若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌(CRPC)，且葛里森分數(Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone。(106/9/1)</p> <p>(2)申請時需另檢附：</p> <p>I.用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。</p> <p>II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。(106/9/1)</p> <p>2.與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。</p> <p>3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。</p> <p>(1)申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和 睪固酮數據。(106/9/1)</p> <p>(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。(106/9/1)</p> <p>4.去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。(106/9/1)</p> <p>5.本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(105/9/1、106/9/1)</p>
enzalutamide (L02BB04)	(1)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去	軟膠囊劑 /40 mg	<p>9.54. Enzalutamide (如 Xtandi) (105/9/1、106/9/1)：</p> <p>1.治療藥物或手術去勢抗性的轉移</p>

	<p>除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。</p> <p>(2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。</p>	<p>性前列腺癌(mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀(ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：(106/9/1)</p> <p>(1)若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌(CRPC)，且葛里森分數(Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。(106/9/1)</p> <p>(2)申請時需另檢附：(106/9/1)</p> <p>I.用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。</p> <p>II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。</p> <p>2.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG 分數須 ≤ 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。</p> <p>3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。</p> <p>(1)申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和 睪固酮數據。(106/9/1)</p> <p>(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。(106/9/1)</p> <p>4.去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若於化學治療前先使用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。(106/9/1)</p> <p>5.本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(106/9/1)</p>
--	---	--

estramustine sodium phosphate monohydrate	攝護腺癌	膠囊劑 /140 mg	9.19. Estramustine sod. phosphate monohydrate (如 Estracyt) : (91/4/1) 限 晚期前列腺癌 病患且符合下列條件之一者使用： 1. 經 荷爾蒙治療無效 。 2. SRE 經診斷對單獨使用荷爾蒙治療，具有預後療效不佳因素的初次治療病患。
---	------	----------------	---

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane Library/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2016 年 10 月 31 日公告一份快速回應 (rapid response) 報告 (RC0817-000)。
PBAC (澳洲)	2014 年 4 月 4 日公告一份公開報告 (Public Summary Document, Application No. 1268)。
NICE (英國)	2016 年 9 月 28 日公告一份科技評議指引 (TA412)，取代 2016 年 1 月 27 日公告的 TA376。
其他實證資料	(1) SMC (蘇格蘭)：於 2015 年 9 月 4 日公告，將 radium-223 納入 NHS Scotland 給付藥品。
	(2) 電子資料庫搜尋結果共 7 篇相關文獻。
建議者提供之資料	(1) 醫藥科技評估：英國、澳洲、加拿大、蘇格蘭四國評估報告摘要 (2) 樞紐試驗：ALSYMPCA 試驗相關文獻 (3) 相對療效評估：系統性文獻回顧與網絡統合分析 (4) 國內種族特異性及安全性臨床試驗資料

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [6]

於 2016 年 10 月 31 日公告一份快速回應 (rapid response) 報告 (RC0817-000)：「Radium-223 for Patients with Castration Resistant Prostate Cancer with Bone Metastases: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines」，針對 radium-23 (以下簡稱 Ra-223) 進行相關文獻與治療指引回顧，內容整理於下。

1. ALSYMPCA^f 試驗 [11]

相對療效實證來自於一個直接比較 Radium-223 與安慰劑的樞紐試驗 — ALSYMPCA，試驗重點如表五。

表五、ALSYMPCA 試驗重點整理

設計		<ul style="list-style-type: none"> 第 3 期、雙盲、與安慰劑比較之隨機對照試驗 (RCT) 多國、多中心 (136 機構、19 國) 經費來源：拜耳製藥公司 (Bayer HealthCare Pharmaceuticals) ClinicalTrials.gov: NCT00699751 	
方法		<ul style="list-style-type: none"> 收納人數：921 人 (登錄時間：2008 年 6 月 – 2011 年 2 月) 追蹤期：3 年 分析日期： <ul style="list-style-type: none"> i) 期中分析：2010 年 10 月 14 日 ii) 最終分析：2011 年 7 月 15 日 分析方法：意圖治療分析法 (intention-to-treat, ITT) 	
治療組		試驗組 (n=614)	對照組 (n=307)
		Ra-223 組： Ra-223 + 最佳標準治療	安慰劑組： 安慰劑 + 最佳標準治療
病人特性	年齡 (中位數)	71 歲 (範圍：49-90 歲)	71 歲 (範圍：44-94 歲)
	>75 歲	171 (28%)	90 (29%)
	曾使用 docetaxel (人數, %)	是: 352 (57%) 否: 262 (43%)	是: 174 (57%) 否: 133 (43%)
	ECOG 分數	0 分: 165 (27%) 1 分: 371 (60%) ≥2 分: 77 (13%)	0 分: 78 (25%) 1 分: 187 (61%) ≥2 分: 41 (13%)
受試者		納入標準	排除標準
		<ul style="list-style-type: none"> 組織學上證實為惡化之 	<ul style="list-style-type: none"> 4 週內曾接受化學治療或化

^f ALSYMPCA = Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients.

	<p>CRPC、骨骼掃描顯示 ≥ 2 處骨轉移且無臟器轉移</p> <ul style="list-style-type: none"> • 基準期之 PSA ≥ 5 nanograms/mL 且 PSA 惡化 (連續兩次比前次記錄高) • ECOG 分數：0–2 分 • 預期壽命：≥ 6 個月 • 納入曾經接受或未接受 docetaxel 之病人 • 先前 12 週有腫瘤相關之骨骼疼痛症狀且使用止痛劑或接受體外放射治療 (external beam radiation therapy) 	<p>學治療引發之不良反應尚未好轉</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 週內曾接受半身或全身體外放射性同位素治療 • 4 週內曾接受輸血或紅血球生成素 (ESA) 治療 • 惡性淋巴腺病 (lymphadenopathy)：腫瘤短軸 > 3 cm • 有臟器轉移 • 正在形成或已形成脊椎壓迫 (spinal cord compression)
	療效指標	安全性
試驗指標	<p>(1) 主要指標：整體存活期 (OS)</p> <p>(2) 次要指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 至首次發生 SSE 的時間 (time to first SSE) • 至 tALP 上升的時間 (time to increase in tALP) • 至 PSA 上升的時間 (time to increase in PSA) • tALP 反應 • tALP 恢復正常 • 生活品質 	<p>(1) 不良事件 (AE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血液相關 AE：貧血、血小板減少症 (thrombocytopenia)、嗜中性白血球缺乏症 (neutropenia) • 非血液相關 AE <p>(2) 不良事件導致試驗中止</p>
<p>註：PSA = prostate specific antigen (前列腺特异性抗原); SSE = symptomatic skeletal event (有症狀的骨骼事件); tALP = total alkaline phosphatase (總鹼性磷酸酶)</p>		

(1) 方法

A. 治療組別

收納已接受、不適合接受，或拒絕接受 docetaxel 治療的 921 位有症狀的骨轉移但無臟器轉移的 mCRPC 病人，依據先前是否接受過 docetaxel 治療、基準期之總鹼性磷酸酶 (total alkaline phosphatase, tALP) 數值、目前是否使用雙磷酸鹽類 (bisphosphonate) 藥物等病人特性進行分層 (stratified)，而後以 2:1 的比例隨機分派至 Ra-223 組 (靜脈注射 radium-223, 1 劑 50 kBq/kg, 每 4 週 1 次, 共 6 劑) 以及安慰劑組，兩組均接受最佳標準治

療 (best standard of care, BSC)^g。

B. 試驗指標

主要療效指標為整體存活期 (overall survival, OS)^h，次要療效指標包括首次發生有症狀的骨骼事件時間和多项生化指標。

C. 分析

當死亡病例達 314 例時，按預先設計進行了期中分析 (interim analysis)，評估 Ra-223 與安慰劑相比對生存率的影響。當死亡病例達 528 例時，將病人從安慰劑組交叉 (crossover) 至 Ra-223 組之前進行了最終分析 (updated analysis)。

(2) 療效

主要療效指標之結果整理如下，主要數據如表六和表七。

A. 主要療效指標 – 整體存活期 (OS) [表六]

a. 期中分析 (n=809)

與安慰劑相比，Ra-223 顯著延長整體存活期中位數 2.8 個月 (中位數: 11.2 個月 vs. 14.0 個月 [HR = 0.70, 95% CI: 0.55 to 0.88, p=0.002])^o。

b. 最終分析 (n=921)

與安慰劑相比，Ra-223 顯著延長整體存活期中位數 3.6 個月 (Ra-223 組 vs. 安慰劑組: 14.9 個月 vs. 11.3 個月 [HR = 0.70, 95% CI: 0.58 to 0.83, p<0.001])^o。

c. 次群組分析 [表七]

在所有事先定義之次群組分析 (包括: 是否曾使用過 docetaxel、基準期之 tALP 值、是否正在使用雙膦酸鹽類藥物、基準期之 ECOG 體能狀態分數、是否使用鴉片，以及疾病程度等) 中，Ra-223 皆顯示出顯著的整體存活效益。

B. 次要療效指標 [表六]

所有次要療效指標都顯示 Ra-223 較安慰劑好。

a. 至首次發生有症狀的骨骼事件 (symptomatic skeletal event, SSE)ⁱ 之時間中位數: Ra-223 組比安慰劑組延後 5.8 個月。

b. 至總鹼性磷酸酶 (total alkaline phosphatase, tALP) 上升的時間、至前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 上升的時間中位數: Ra-223 組顯著較安慰劑組長，延緩 tALP 與 PSA 惡化。

^g BSC 定義: 不同醫療中心的常規治療，包括: 局部體外放射、glucocorticoids、antiandrogens、ketoconazole，以及雌激素 (如: diethylstilbestrol、estramustine) 治療。

^h 自隨機分派至任何原因引發之死亡的時間中位數。

ⁱ SSE 定義: 藉由體外放射治療緩解骨骼疼、新出現有症狀的病理性骨折 (脊椎或非脊椎)、發生脊髓壓迫或腫瘤相關的骨科手術介入。

- c. tALP 反應率與 tALP 恢復正常比例：Ra-223 組比安慰劑組有較高的人數比例。

表六、主要療效指標分析結果

試驗指標	Ra-223 組 (N=614)	安慰劑組 (N=307)	風險比 (HR)* (95% CI)	P 值
主要指標 - 整體存活期 [中位數 (月)]				
期中分析 (interim analysis)	14 (N=541)	11.2 (N=268)	0.70 (0.55 to 0.88)	p=0.002
最終分析 (updated analysis)	14.9 (N=614)	11.3 (N=307)	0.70 (0.58 to 0.83)	p<0.001
次要指標 [中位數 (月)]				
至首次發生 SSE 的時間	15.6	9.8	0.66 (0.52 to 0.83)	p<0.001
至 tALP 上升的時間	7.4	3.8	0.17 (0.13 to 0.22)	p<0.001
至 PSA 上升的時間	3.6	3.4	0.64 (0.54 to 0.77)	p<0.001
tALP 反應率(%) (n/N)	47 (233/497)	3 (7/211)		p<0.001
tALP 恢復正常(%) (n/N)	34 (109/321)	1.4 (2/140)		p<0.001
*風險比 (Ra-223/安慰劑) <1 表示 Ra-223 組相較於安慰劑組有較好的療效。 註：HR = hazard ratio; CI = confidence interval (信賴區間); SSE = symptomatic skeletal event (有症狀的骨骼事件); tALP = total alkaline phosphatase (總鹼性磷酸酶); PSA = prostate specific antigen (前列腺特异性抗原)				

表七、次群組之整體存活期分析

次群組 - 整體存活期 [中位數 (月)]	Ra-223 組	安慰劑組	風險比 (HR) (95% CI), P 值
先前使用過 docetaxel			
是	14.4	11.3	0.70 (0.56 to 0.88), p=0.002
否	16.1	11.5	0.69 (0.52 to 0.92), p=0.01
基準期之 tALP			
<220 U/L	17	15.8	0.82 (0.64 to 1.07)
≥220 U/L	11.4	8.1	0.62 (0.49 to 0.79)
正在使用雙膦酸鹽類 (bisphosphonate) 藥物			
是	15.3	11.5	0.70 (0.52 to 0.93)
否	14.5	11	0.74 (0.59 to 0.92)
基準期體能狀態：ECOG 分數			

0 or 1	15.4	11.9	0.68 (0.56 to 0.82)
≥2	10	8.4	0.82 (0.50 to 1.35)
使用鴉片類 (opioid) 藥物			
是 (N=408)	13.9	10.4	0.68 (0.54 to 0.86), p = 0.001
否 (N=513)	16.4	12.8	0.70 (0.52 to 0.93), p = 0.013
疾病程度			
<6 處轉移	27	NE	0.95 (0.46 to 1.95)
6-20 處轉移	13.7	11.6	0.71 (0.54 to 0.92)
>20 處轉移	12.5	9.1	0.64 (0.47 to 0.88)
Superscan*	11.3	7.1	0.71 (0.40 to 1.27)
HR = hazard ratio (風險比值); CI = confidence interval (信賴區間); tALP = total alkaline phosphatase (總鹼性磷酸酶); NE = not evaluated (未評估)。			
* superscan: 腎臟不顯影、骨頭顯影濃密而且清晰, 軟組織的背景相對呈現顯影較低的情況。			

(3) 安全性 [表八]

表八、主要安全性分析結果

不良事件發生率 (%)	Ra-223 組 (N=600)	安慰劑組 (N=301)
所有不良事件 (AE)	93	96
第 3 級或第 4 級 AE	56	62
嚴重不良事件 (SAE)	47	60
疾病惡化	11	12
骨骼疼痛	10	16
貧血	8	9
脊椎壓迫	4	5
因不良事件導致試驗中止	16	21
血液相關 AE - 所有等級		
貧血	31	31
血小板減少症	12	6
嗜中性白血球缺乏症	5	1
血液相關 AE - 第 3 級或第 4 級	兩組無差異	
非血液相關 AE - 所有等級	兩組無差異	

A. 不良事件 (adverse event, AE): Ra-223 組發生率較低 (Ra-223 組 [93%] vs. 安慰劑組 [96%])。

a. 第 3 級 (嚴重) 或第 4 級 (危及生命) 之 AE: Ra-223 組發生率較低 (Ra-223 組 [56%] vs. 安慰劑組 [62%])。

b. 嚴重不良事件 (serious adverse events, SAE): Ra-223 組發生率較低

(Ra-223 組 [47%] vs. 安慰劑組 [60%])。

- c. 最常見之 SAE (兩組發生率 > 5%)：包括疾病惡化 (Ra-223 組 [11%] vs. 安慰劑組 [12%])、骨骼疼痛 (10% vs. 16%)、貧血 (8% vs. 9%)、脊椎壓迫 (4% vs. 5%)。
- d. 因不良事件導致試驗中止：Ra-223 組發生率較高 (Ra-223 組 [11%] vs. 安慰劑組 [12%])。
- e. 主要血液相關 AE：包括貧血、血小板減少症、嗜中性白血球缺乏症。
- f. 第 3 級或第 4 級之血液相關 AE、所有等級之非血液相關 AE：除了 Ra-223 組腹瀉比率較高 (Ra-223 組 [25%] vs. 安慰劑組 [15%]) 之外，兩組發生率無差異。

(4) 生活品質

生活品質 (quality of life, QoL) 是以針對前列腺癌之生活功能評估量表 FACT-P^j 總分數做為評估指標。治療期間，Ra-223 組比安慰劑組有較高比率感受到生活品質改善 (25% vs. 16%, P=0.02)；至第 16 週時，兩組 FACT-P 總分數都降低，但 Ra-223 組降幅顯著較安慰劑組少 (-2.7 vs - 6.8, p=0.0006)。

2. 治療指引

至 2016 年的所有國際治療指引，包含一份加拿大指引，都建議使用 Ra-223 治療有症狀的骨轉移但無臟器轉移的 mCRPC 病人。只有 NICE 指引建議只有在藥價調降的前提下才建議使用。主要之國際指引摘要請見於表九。

表九、針對 mCRPC 之國際治療指引

國際指引	指引建議
EAU-ESTRO-ESUR-SIOG (2016) [1]	建議依據 CRPC 病人的體能狀況、症狀、共病症以及腫瘤轉移的狀況選擇適合的一線治療，包括：abiraterone、docetaxel、enzalutamide、Ra-223、sipuleucel-T。
AUA (2015) [12]	建議將 Ra-223 處方於具有症狀的骨轉移但沒有臟器轉移、體能狀況良好的 mCRPC 病人，無論先前是否接受過 docetaxel 治療。
ASCO & CCO (2014) [13]	除了 ADT 療法，建議骨轉移之 mCRPC 病人使用 Ra-223

^j FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy for Prostate Cancer – Prostate

EAU-ESTRO-SIOG = European Association of Urology – European Society for Radiotherapy & Oncology – International Society of Geriatric Oncology; AUA = American Urological Association; ASCO and CCO = American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario.

3. 結論

(1) 建議之許可適應症：

Ra-223 限用於有症狀的骨轉移、無臟器轉移之 mCRPC 病人；無論先前是否接受過 docetaxel 治療。

(1) 療效評估：

根據第 3 期、雙盲、與安慰劑直接比較之隨機對照試驗 (RCT) ALYSYMPCA 之結果，Ra-223 顯示整體存活效益且能延緩首次出現有症狀之骨骼事件 (SEE) 的時間，且具有安全性。

(2) 治療指引：

至 2016 年的所有國際治療指引，包含一份加拿大指引，都建議使用 Ra-223 治療有症狀的骨轉移但無臟器轉移的 mCRPC 病人；只有 NICE 指引提出在藥價調降的前提下才建議使用。

(二)MSAC (澳洲) [14]

於 2014 年 4 月 4 日公告一份評估報告 (Public Summary Document, Application No. 1268)：「Radium-223 for the treatment of patients with symptomatic castrate resistant prostate cancer with skeletal metastases」，評估內容整理如下。

1. 決議

(1) 建議

根據安全性、臨床效益以及成本效益等證據強度，在申請廠商願意降價以符合成本效益的前提下，建議將 radium-223 納入健保醫療服務給付 (Medicare Benefit Scheme, MBS)，用於治療具有症狀的骨轉移去勢抗性 (CRPC) 病人。

(2) 給付限制

須經由腫瘤醫學科、放射腫瘤科或泌尿科的專科醫師處方，用於治療有症狀 (symptomatic) 的去勢抗性攝護腺癌 (CRPC) 病人，且病人須符合下列三項條件：

- i) 有兩處以上的骨轉移 (具有骨骼掃描陽性診斷)
- ii) ECOG 體能狀態分數：0 - 2 分
- iii) 曾接受 docetaxel 治療失敗或醫療上不適用 docetaxel 者。

每位病人最多可接受 6 劑注射，每次注射間隔 4 週。

2. 評估考量

(1) 臨床使用定位

主要針對 mCRPC 的三類病人族群：

- I. 曾接受過 docetaxel 且適合接受進一步積極治療者
- II. 未曾接受過 docetaxel 但適合接受進一步積極治療者
- III. 不適合接受任何一種現有之積極治療者。

(2) 參考品

MSAC 接受申請廠商所提出之以下三項可做為 Ra-223 之參考品。

- I. 最佳支持療法 (BSC)：用於不適合接受任何一種現有之積極治療者。
- II. 其他放射性同位素 (strontium-89k [Sr-89]、samarium-153l [Sm-153]) 或最佳支持療法 (BSC)：用於可能或是可能已經接受 docetaxel 治療失敗者。
- III. abiraterone 或 cabazitaxel：用於 docetaxel 治療無效者。

MSAC 同意上述為合適參考品，Ra-223 可能會取代某些參考品，或是與這些參考品併用或前後使用。

(3) 相對療效

相對療效與相對安全性之證據主要來自 1 項直接比較 (ALSYMPCA 試驗) 與 3 項間接比較，如表十。

表十、相對療效之直接／間接比較試驗

直接／間接比較	試驗
A. 直接比較	ALSYMPCA 試驗：Ra-223 vs. 最佳支持療法 (BSC)
B. 間接比較	
a. Ra-223 vs. Sr-89	<ul style="list-style-type: none"> • ALSYMPCA 試驗 • 5 項 RCT 試驗：Sr-89 vs. 安慰劑或 Sm-89 vs. 體外放射治療 (EBRT)
b. Ra-223 vs. cabazitaxel	<ul style="list-style-type: none"> • ALSYMPCA 試驗 • TROPIC 試驗：cabazitaxel vs. mitoxantrone^m
c. Ra-223 vs. abiraterone	<ul style="list-style-type: none"> • ALSYMPCA 試驗 • COU-AA-301 試驗：abiraterone vs. 安慰劑

^k 於我國之許可適應症為：「癌症骨轉移之疼痛」，但許可證已註銷 (有效日期至 101/06/24)。

^l samarium-153 於我國無許可適應症。

^m mitoxantrone 於我國無前列腺癌之許可適應症；其許可適應症包括：乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症。

A. 直接比較

根據 ALSYMPCA 試驗的最終分析，Ra-223 在下列三項療效優於 (superior to) 最佳支持療法 (BSC)：

- a. 延長整體存活期 (OS) 3.6 個月：Ra-223 vs. BSC = 14.9 個月 vs. 11.3 個月 (HR = 0.7; 95% CI: 0.58 to 0.83)。
- b. 延緩首次發生骨骼相關事件 (skeletal-related event, SRE) 時間 5.8 個月：Ra-223 vs. BSC = 15.6 個月 vs. 9.8 個月 (HR = 0.66; 95% CI: 0.52 to 0.83)。
- c. 改善骨骼疼痛 (OR= 0.61; 95% CI: 0.46-0.81)。

B. 間接比較

MSAC 認為這三項間接比較所採用之試驗在時間、設計、劑量、追蹤、試驗指標差異太大，因此參考價值有限。

a. Ra-223 vs. Sr-89

在整體存活期 Ra-223 可能優於 Sr-89，但此一非間接比較之證據薄弱。基於 Sm-153 與 Sr-89 之相似療效，MSAC 認為與 Sr-89 之比較可以推至 Sm-153。

b. Ra-223 vs. abiraterone (COU-AA-301 試驗) / Ra-223 vs. cabazitaxel (TROPIC 試驗)

在下列三項相對療效上，Ra-223 不劣於 cabazitaxel 與 abiraterone：

- I. 整體存活期 (cabazitaxel：HR = 0.99, 95% CI: 0.78 to 1.27；abiraterone：HR = 0.94, 95% CI: 0.74 to 1.19)
- II. 首次發生 SRE 時間 (abiraterone：HR = 0.99, 95% CI: 0.68 - 1.45)
- III. 改善骨骼疼痛 (cabazitaxel：OR = 0.61; 95% CI: 0.30 to 1.24；abiraterone：OR = 0.69, 95% CI: 0.47 - 1.01)

(4) 相對安全性

- A. 根據 ALSYMPCA 試驗，Ra-223 組比安慰劑組較少發生治療相關不良事件，但胃腸疾病與血小板減少症發生率較高。
- B. 根據間接比較試驗，Ra-223 之安全性可能不劣於 Sr-89、cabazitaxel 與 abiraterone。但這些試驗針對不良反應的檢定力不高。

3. 結論

直接比較 (ALSYMPCA 試驗) 顯示，Ra-223 在整體存活期、首次發生骨骼相關事件、改善骨骼疼痛三項療效指標優於最佳支持療法 (BSC)；間接比較所採用之試驗異質性過大，限制性太大；在整體存活期 Ra-223 可能優於 Sr-89，但此一非間接比較之證據薄弱。安全性上，ALSYMPCA 試驗中 Ra-223 組比安慰劑組較少發生治療相關不良事件，但胃腸疾病與血小板減

少症發生率較高。

(一)NICE (英國) [15]

於 2016 年 9 月 28 日公告一份科技評議指引 (TA412)：「Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases」，取代 2016 年 1 月 27 日公告的 TA376，評估內容整理如下。

1. 決議

在申請廠商依據病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 提供藥價折扣的前提下，建議以 radium-223 治療荷爾蒙治療無效之前列腺癌 (hormone-relapsed prostate cancer, HRPC)，合併具有症狀的骨轉移但尚未有臟器轉移之成年病患，且病患須為曾接受過 docetaxel 治療或對於 docetaxel 具有禁忌症或不適合者。

2. 評估考量

(1) 臨床需求

病人專家意見表示骨轉移所造成的疼痛與疲勞對生活品質具有嚴重影響，且造成病人與家屬的負擔。骨轉移除了影響病人行動力且常需要全日照護。針對 HRPC 合併骨轉移的病人，委員會認為 Ra-223 可以做為一個改善病人生活品質治療選項。

(2) 新科技價值

委員會認同 Ra-223 能針對高度骨更新 (bone turnover) 病灶的創新治療，對 HRPC 合併骨轉移的病人可以提供階段性改善。Ra-223 所帶來的效益呈現在 QALY 的計算上。

(3) 治療地位

臨床專家認為尚未接受過 docetaxel 以及適用 docetaxel 治療者不應接受 Ra-223，因為 docetaxel 是更適合的治療選項；不適用 docetaxel 的病人則有接受 Ra-223 的治療需求。

(4) 參考品

委員會提出的相關比較品包括：abiraterone、BSC (已使用或未使用 docetaxel 的病人) 以及 doxetaxel (未使用過 docetaxel 的病人)。

A. 已使用過 docetaxel 者

已使用過 docetaxel 的病人，Ra-223 與 aibraterone 皆為二線治療選項。由於 Ra-223 能夠針對骨轉移的病灶進行治療，專家建議若為有症狀的骨轉移

以及鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 升高的病人，適合使用 Ra-223 治療。

B. 未使用過 docetaxel 者

未使用過 docetaxel 的病人，abiraterone 並非合適的參考品，因為兩者的許可適應症不同。Abiraterone 適用於無症狀或輕微症狀、尚不需要接受化學治療者；Ra-223 的適應症則為具有症狀者。

a. 適合使用 docetaxel 治療者

針對未接受過 docetaxel 但適合使用 docetaxel 治療的病人族群，專家認為 docetaxel 是比 Ra-223 更適合的治療選項，在臨床上不會使用 Ra-223。然而，ALSYMPCA 試驗中，不適用或拒絕接受 docetaxel 的病人皆可以選擇接受 Ra-223 治療；且在 Ra-223 評估期間，適合使用 docetaxel 的病人仍可經由 Cancer Drugs Fund 選擇使用 Ra-223。因此，docetaxel 在此病人族群中可列為參考品，但申請廠商並未提出適用 docetaxel 卻未使用過 docetaxel 的病人族群上，Ra-223 與 docetaxel 的直接比較證據。

b. 不適合接受 docetaxel 治療者

對 docetaxel 有禁忌症或不適用者，臨床上通常會採用 BSC；因此，BSC 為適合參考品。

(5) 相對療效

A. 臨床可推論性

ALSYMPCA 試驗排除臟器轉移的病人，在英國具有臨床推論性。

B. 直接比較

主要療效證據來自與安慰劑直接比較之 ALSYMPCA 試驗。(請見 CADTH 評估報告部分)

a. Ra-223 顯著延長整體存活期 (所有病人：3.6 個月；已使用過 docetaxel 者：3.1 個月；未使用過 docetaxel 者：4.6 個月)。

b. 委員會質疑未使用過 docetaxel 的病人族群並不能完全代表對 docetaxel 有禁忌症或不適用的族群；申請廠商則提出大多數病人都符合接受 docetaxel 的條件，因此未使用 docetaxel 的原因多數應為不適用。

c. Ra-223 顯著延緩首次發生 SRE 的時間以及 PSA 與 tALP 惡化的時間。

d. Ra-223 顯著改善健康相關生活品質。

D. 間接比較

a. 申請廠商提出的間接比較證據來自兩項試驗 ALCYMPCA (已使用過 docetaxel 的次群組) 與 COU-AA-301，兩者皆與 BSC 做直接比較。

根據資料相似性，NICE 認為只有在曾接受過 docetaxel 的病人族群中，將 Ra-223 與 abiraterone 進行間接比較是合適的。

- b. 雖然資料具有不確定性，但在曾接受過 docetaxel 的病人族群中，Ra-223 與 abiraterone 在延緩疾病惡化與延長存活期上具有相似療效。

(6) 相對安全性

委員會認為 Ra-223 的不良反應在可接受範圍內。

(7) 其他考量

A. 用藥可近性方案 (patient access schemes, PAS)

申請廠商願意接受以用藥可近性方案來調降價格。

B. 臨終條款 (end-of-life considerations)

委員會認為因為不適用 docetaxel 而沒有接受 docetaxel 的 HRPC 病人符合 NICE 臨終條款中所有的條件，包含：短暫的預期壽命 (short life expectancy)、延長壽命 (extension to life)，以及病人數少 (small population size)。

C. 英國癌症藥物基金 (Cancer Drugs Fund, CDF) 審核

委員會認為對 docetaxel 有禁忌症或不適用的這一病人族群，對 Ra-223 有臨床需求，且 Ra-223 用於此病人族群是具有成本效果的。最終決議將 Ra-223 納入 CDF，適用於對 docetaxel 有禁忌症或不適用的病人，並建議在界定此一族群時必須考量相關因素，包括以共病症 (comorbidity) 作為標準來判斷不適用 docetaxel 但適用 Ra-223 的病人。

3. 結論

直接比較 (ALSYMPCA 試驗) 證實，針對骨轉移之 HRPC 病人，Ra-223 加上 BSC 比 BSC 單獨治療的療效要好。間接比較顯示，Ra-223 與 abiraterone 在延緩疾病惡化與延長存活期上具有相似療效。

(二) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC (蘇格蘭) [16]

(1) 決議

於 2015 年 10 月 12 日公告一份評估報告 (SMC Drug ID: 1077/15)，根據生命臨終 (end of life) 與孤兒藥 (orphan medicine) 審議流程，將 Ra-223 納入 NHS Scotland 藥品給付項目，用於治療具有骨轉移症狀、沒有臟器轉移之 mCRPC。

(2) 評估考量

A. 參考品

臨床療效的部分 SMC 認為現行沒有跟其他藥物的相對療效資料，但是因為無論 CRPC 病人先前接受過什麼治療皆可以使用 Ra-223，所以很難確立適合的參考品。

B. 治療地位

臨床專家表示由於 Ra-223 提供了存活效益，認為 Ra-223 可以被使用於各階段前列腺癌的治療。

C. 相對療效

申請廠商提交了 Ra-223 與 abiraterone 間接比較的資料，但由於 ALSYMPCA 與 COU-AA-301 二試驗中病人族群的差異、對 PSA 惡化定義的不同，加上缺乏直接比較證據，SMC 認為此一間接比較與此送審案件不相關。

E. 病人與臨床醫師參與 (patient and clinician engagement, PACE) 會議之意見整理如下：

- a. CRPC 會危及生命且對病人及家屬影響顯著；骨轉移在 CRPC 中很常見，會造成嚴重且難以處理之疼痛。Ra-223 具有新的治療機轉、專一作用於骨骼病灶，得以減輕疼痛且對其他細胞傷害很小。
- b. Ra-223 被證實可以延緩首次有症狀的骨骼事件 (SRE) - 影響病人生活品質最為顯著的疾病相關事件。以脊椎壓迫為例，常常需要緊急治療以避免病人行動力喪失或癱瘓。延緩骨骼事件發生可以增加病人獨立自主生活的時間。
- c. 臨床醫師認為，和化學治療相比，Ra-223 因治療引發之不良事件很輕微，由於和現有治療相比有外加價值，建議所有符合適應症的病人予以給付。而且因為有臟器轉移的病人就不能使用 Ra-223，所以醫師認為適用的病人有限。
- d. PACE 認為 Ra-223 可以漸少脊椎壓迫的風險與病理性骨折，這也會帶來相關的花費；而且 Ra-223 帶來的存活效益是其他治療沒有的。

(3) 結論

基於 Ra-223 能顯著改善整體存活期、廠商接受用藥可近性方案 (PAS) 降價後符合成本效益，並考量 PACE 的意見，委員會決議將 Ra-223 納入 NHS Scotland 給付項目。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane library /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：CRPC (Castration-Resistant Prostate Cancer) 之骨轉移 (bone metastasis) 病人 排除條件：無設限
Intervention	接受 radium-223 治療
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (Randomized controlled trial, RCT)、統合分析 (Meta-analysis)、系統性文獻回顧 (Systematic Review)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 1 月 15 日，以「Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant 或 castration resistant prostate cancer」、「Bone Neoplasms 或 bone metastasis」、「radium 或 radium chloride Ra 223」做為關鍵字進行搜尋，詳細搜尋策略如附錄三。

(2) 搜尋結果

共收錄 7 篇 ALSYMPCA 試驗相關之文獻，包括：安全性相關 3 篇、次群組分析 2 篇、使用 Ra-223 後接受化學治療 1 篇、生活品質分析 1 篇。主要結果整理於下，主要數據請見表 X。

A. 安全性相關

a. 有症狀的骨骼事件 (SSE) [17]

- I. Ra-223 較安慰劑能延緩首次發生 SSE 的時間約 5.8 個月。(Ra-223 組 vs 安慰劑組：15.6 個月 vs 9.8 個月；HR = 0.66 [95% CI: 0.53 to 0.85], $p < 0.001$)。
- II. 需要接受體外放射治療 (EBRT)、緩解骨頭疼痛 (HR=0.67 [95% CI: 0.53 to 0.85], $p=0.001$) 和脊髓壓迫 (HR=0.52 [95% CI: 0.29 to 0.93], $p=0.03$) 的風險也顯著降低。
- III. Ra-223 未顯著降低有症狀的病理性骨折 (HR=0.62, [95% CI: 0.35 to 1.09], $p=0.10$)，或腫瘤相關骨科手術介入 (HR=0.72, [95% CI: 0.28 to 1.82], $p=0.48$)。
- IV. 結論：Ra-223 較安慰劑能延緩首次發生 SSE 的時間、顯著降低使用 EBRT、緩解骨骼疼痛與脊髓壓迫之風險；但未顯著降低有症狀的病理性骨折、腫瘤相關骨科手術介入風險。

b. 長期安全性追蹤 [18]

I. 方法

- 長期安全性追蹤：從最後一次投藥 12 周後，收集所有不良事件資料 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：405 人 vs 167 人)。
- 完整追蹤：從第一次投藥後持續追蹤 3 年，只有收集治療相關的不良事件 (treatment-emergent AEs, TEAEs) 資料 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：12% [48/405] vs 7% [12/167])。

II. 結果

- TEAEs 發生率：Ra-223 組為 94%；安慰劑組為 97%。
- 第 3-4 級血液相關的 TEAEs 發生率：貧血兩組皆為 13%；嗜中性白血球缺乏症 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：2% vs 1%)；血小板減少症 Ra-223 組較高 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：7% vs 2%)。

III. 結論：長期安全性資料顯示 Ra-223 具有良好耐受性，骨髓抑制發生率低且沒有新的安全性顧慮。

c. 血液相關安全性骨髓抑制之預後因子 [19]

I. 所有等級與第 3 - 4 級嗜中性白血球缺乏症：Ra-223 組的發生率都顯著較安慰劑組高 (p=0.005)。

II. 邏輯斯回歸 (logistic regression analysis) 的多變項分析結果顯示，下列基準期之因素可預測第 2 - 4 級血液毒性發生率：

- 疾病嚴重程度 (6 - 20 處骨轉移 vs. <6 處骨轉移; 勝算比 [OR] = 2.76; P = .022) 以及 PSA 上升 (OR = 1.65; p = 0.006) 與貧血顯著相關。
- 之前曾使用 docetaxel (OR = 2.16; p = 0.035)、低血紅素 (OR = 1.35; p = 0.008)，以及低血小板 (OR = 1.44; p = 0.030) 與血小板減少症顯著相關。
- Ra-223 注射次數 (4-6 vs. 1-3) 與血液毒性無顯著相關。

III. 結論：Ra-223 具有安全性且骨髓抑制發生率很低，臨床醫師可參考與骨髓抑制發生率相關之預測因子來考量是否使用 Ra-223。

B. 次群組分析

a. 有否使用過 docetaxel 之次群組分析 [20]

I. 兩次群組在多數的次要療效終點都顯現治療效益。

II. 第 3-4 級不良事件：有接受過 docetaxel 治療的 518 位病人發生第 3-4 級不良事件的有 322 位 (62%); 沒有接受過 docetaxel 治療的 383 位病人則有 205 位 (54%) 發生。

III. 第 3-4 級血小板減少症：

- 有接受過 docetaxel 治療的病人發生率較高 (Ra-223 組 vs 安慰

劑組：9% [31/347] vs 3% [5/171]。

- 沒有接受過 docetaxel 治療的病人，Ra-223 組和安慰劑組的發生率相近 (3% [7/253] vs 1% [21/130])。

IV. 首次發生 SSE：

- 先前有接受過 docetaxel 治療的病人，Ra-223 統計上顯著延緩首次發生 SSE 的時間 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：13.5 個月 vs 7.8 個月；HR = 0.62 [95% CI: 0.46 to 0.82]; p=0.0009)。
- 先前未使用過 docetaxel 的病人則未有統計上顯著差異 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：17.0 個月 vs 19.5 個月；HR= 0.74 [95% CI: 0.50 to 1.09]; p=0.12)。

V. 第 3–4 級貧血、嗜中性白血球缺乏症：兩次群組發生率相近。

VI. 結論：無論有症狀的骨轉移 mCRPC 病人先前有沒有使用過 docetaxel，Ra-223 皆具有療效且耐受性佳。

b. 有否使用鴉片止痛劑之次群組分析 [21]

I. 整體存活期 (OS)：和安慰劑相比，Ra-223 組統計上顯著延長兩次群組的整體存活。

II. 首次發生 SSE：兩組皆統計上顯著延長首次發生 SSE 時間。

III. 首次使用鴉片類止痛藥：和安慰劑相比，Ra-223 組統計上顯著延長自觀察期開始到首次使用鴉片類止痛藥的時間 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：3.6 個月 vs 17 個月；HR = 0.62 [95% CI: 0.46 to 0.85], p = 0.002)。

IV. 結論：病人的基準期是否使用鴉片類止痛劑並不會影響 Ra-223 的療效與安全性。

C. 使用 Ra-223 後接受化學治療 [22]

a. 接受化學治療做為後續治療之比例：Ra-223 vs 安慰劑組：142 人 vs 64 人。最常使用的化學治療為 docetaxel (Ra-223 組 vs 安慰劑組：70% vs 72%) 和 mitoxantrone (Ra-223 組 vs 安慰劑組：16% vs 20%)。

b. 大多數病人先前已經接受過 docetaxel 治療 (Ra-223 組 vs 安慰劑組：61% vs 58%)；Ra-223 組開始使用後續化學治療的時間較安慰劑組晚；兩組持續使用化學治療的時間長度相近。

c. 接續使用化學治療後，兩組病人血液學相關指標 (血紅素、嗜中性白血球、血小板數量) 維持穩定約 18 個月；第 3 - 4 級血液相關不良反應兩組發生率都不高 (<10%)。無論病人進入 ALSYMPCA 試驗之前有沒有使用過 docetaxel，Ra-223 組開始後續化療前最後一次測的血小板數據較低。

d. 整體存活期 (OS)：從化療起始算起，Ra-223 組與安慰劑組之整體存

活期中位數分別為 16.0 個月 與 15.8 個月。

- e. 結論：無論先前有沒有使用過 docetaxel，在 Ra-223 治療後接續使用化學治療皆為可行且耐受性佳。

D. 生活品質 [23]

- a. ALSYMPCA 試驗中使用兩種生活品質評估量表：綜合性評估的歐洲生活品質量表 - EuroQoL 5D (EQ-5D)、針對前列腺癌治療的 FACT-P 量表來評估健康相關生活品質 (HRQOL)。
- b. 相較於安慰劑組，Ra-223 組有顯著較高病人比率有明顯生活品質改善，且生活品質分數降低較為緩慢。
- c. 結論：Ra-223 可改善生活品質改善，且延緩生活品質惡化。

表十一、ALSYMPCA 試驗相關文獻之結果 [17-20, 22-24]

作者/年份	次群組		主要指標	收納人數			主要指標兩組結果		HR/OR, p 值
				總人數	Ra-223 組	安慰劑組	Ra-223 組	安慰劑組	
Sartor, 2014			SSE [發生率 (%), n]	921	614	307	33% (202)	38% (116)	NE
			首次發生 SSE (時間中位數)				15.6 個月	9.8 個月	HR=0.66, p < 0.001**
Hoskin, 2014	有否使用過 docetaxel	有 (57%)	第 3/4 級血小板減少症 [發生率(%), n]	518	347	171	9% (31)	3% (5)	p < 0.001**
		無 (43%)		383	253	130	3% (7)	1% (1)	N.S.
	有否使用過 docetaxel	有 (57%)	首次發生 SSE (時間中位數)	526	352	174	13.5 個月	7.8 個月	HR = 0.62, p = 0.0009**
		無 (43%)		395	133	262	17.0 個月	19.5 個月	HR = 0.74, p=0.12 (N.S.)
Nilsson, 2016			QoL 改善 - EQ-5D 分數	921	614	307	29.20%	18.50%	OR = 1.82, p = 0.004**
			QoL 改善 - FACT-P 量表				24.60%	16.10%	OR = 1.70, p = 0.020*
Parker, 2016	鴉片止痛藥	有使用 (44%)	整體存活期 (中位數)	513	345	168	13.9 個月	10.4 個月	HR = 0.68, p = 0.001**
		未使用 (56%)		408	269	139	16.4 個月	12.8 個月	HR = 0.70, p = 0.013*
	鴉片止痛藥	有使用 (44%)	首次發生 SSE (時間中位數)	513	345 (36%)	168 (39%)	12.9 個月	7.9 個月	HR = 0.72, p = 0.038**
		未使用 (56%)		408	269 (29%)	139 (36%)	17.1 個月	19.5 個月	HR = 0.56, p = 0.002**
Sartor, 2016	使用 Ra-223 後接受化學治療		整體存活期 (中位數)	206	142	64	16.0 個月	15.8 個月	NE
		使用 docetaxel					70%	72%	NE
		使用 mitoxantrone					16%	20%	NE
Parker, 2017	安全性分析 (試驗期間)		TEAEs [發生率 (%), n]	901	600	301	94% (564)	97% (292)	NE
			第 5 級 TEAEs [發生率(%), n]				16% (98)	23% (68)	NE
	安全性長期追蹤	第 3/ 4 級血液相關 TEAEs [發生率(%)]	貧血	572	405	167	13%	13%	NE
			嗜中性白血球缺乏症				2%	1%	NE
血小板減少症	7%	2%	NE						
Vogelzang, 2017			完成療程比例 (6 次注射)	901	600	301			NE
			嗜中性白血球缺乏症 (所有等級)				12%	6%	p = 0.005**
			嗜中性白血球缺乏症 (第 3/4 級)				6%	2%	p = 0.005**

註：* p<0.05; **p<0.01; HR = hazard ratio (風險比); OR = Odds ratio (危險比); N.S. = not significant (無統計顯著); NE = not evaluated (未評估)

(三)建議者提供之資料

建議者未提出參考品，提供資料包括下列幾項：

1. 醫藥科技評估：英國、澳洲、加拿大、蘇格蘭四國評估報告摘要。
2. 樞紐試驗－ALSYMPCA 試驗相關文獻。
3. 相對療效評估：系統性文獻回顧與網絡統合分析

將 Ra-223 與其他藥物治療已接受或未接受過 docetaxel 的 mCRPC 的整體存活期 (OS) 與不良事件做比較，以最佳支持照護 (best supportive care, BSC) 作為共同參考品，用星狀結構將所有的對照藥品和 Ra-223 相比。Abiraterone、cabazitaxel、enzalutamide、docetaxel 因為具有生存實證而被納入貝氏網絡統合分析。個別試驗整體存活的風險比 (HR) 非常相近，沒有顯著差異；病人族群的異質性以及對 PSA 惡化之定義上的不同對各個試驗間的可互比性造成極大的限制。

4. 國內種族特異性及安全性臨床試驗資料

申請者提供資料如下：

「台灣有參與一項 radium-223 針對亞洲 CRPC 病人的第三期臨床試驗¹⁴，總共有 115 位亞裔病人參與，本試驗於 2017 年 9 月 18 日結束。在第 12 週時和基礎值相比，分別有 24% 與 3% 的病人其 tALP 與 PSA 下降超過 50%。Radium-223 的放射性在投藥後快速下降，殘餘量在投藥後 15 分鐘與 72 小時測量時分別為 $14.5 \pm 6.4\%$ 與 $0.4 \pm 0.4\%$ 。最常見的 (>5%) 治療相關不良事件為噁心、貧血、腹瀉、嘔吐、食慾下降和血小板降低。

研究結果顯示 radium-223 可以降低血中 CRPC 疾病活性標記，且放射性可自血液中快速排除。9 位華裔病人的 radium-223 藥物動力學數據顯示和先前的第 1 期試驗一致。根據上述資料，radium-223 在亞洲病人是安全且耐受性佳的。」

經查詢，此一結果於 2015 年歐洲腫瘤學學會 (European Society for Medical Oncology Congress, ESMO) 發表摘要¹⁵，尚未有公開發表之完整文獻。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

1. 澳洲 MSAC

下列三項可做為 Ra-223 之參考品。Ra-223 可能會取代某些參考品，或是與這些參考品併用或前後使用。

¹⁴ Radium-223 Dichloride Asian Population Study in the Treatment of CRPC Patients With Bone Metastasis (clinicaltrials.gov No. NCT01810770)

¹⁵ Sun Y. et al. Annals of Oncology (2015) 26 (suppl_9): 71-79. 10.1093/annonc/mdv524

- (1) 最佳支持療法 (best supportive care, BSC)：用於不適合接受任何一種現有之積極治療者。
- (2) 其他放射性同位素 (Sr-89、Sm-153) 或最佳支持療法 (BSC)：用於可能或是可能已經接受 docetaxel 治療失敗者。
- (3) abiraterone 或 cabazitaxel：用於 docetaxel 治療無效者。

2. 英國 NICE

- (1) 已使用過 docetaxel — 以 abiraterone 做為參考品
已使用過 docetaxel 的病人，Ra-223 與 abiraterone 皆為二線治療選項。由於 Ra-223 能夠針對骨轉移的病灶進行治療，專家建議有症狀的骨轉移以及鹼性磷酸酶 (ALP) 升高的病人使用 Ra-223 治療。
- (2) 未使用過 docetaxel — 以 docetaxel、BSC 做為參考品
 - A. 適合使用 docetaxel 治療者
針對未接受過 docetaxel 但適合使用 docetaxel 治療的病人族群，專家認為 docetaxel 是比 Ra-223 更適合的治療選項。ALSYMPCA 試驗中，不適用或拒絕接受 docetaxel 的病人皆可以選擇接受 Ra-223 治療，因此 docetaxel 在此病人族群中亦可列為參考品。
 - B. 不適合接受 docetaxel 治療者
對 docetaxel 有禁忌症或不適用者，臨床上通常會採用 BSC；因此，BSC 為適合參考品。

(二) 相對療效

1. 直接比較 - ALSYMPCA 試驗
根據 ALSYMPCA 試驗的最終分析，Ra-223 在整體存活期 (OS)、首次發生骨骼相關事件 (SSE)、改善骨骼疼痛三項療效優於最佳支持療法 (BSC)
 - (1) 主要療效指標 — 整體存活期 (OS)
 - A. 最終分析顯示，與安慰劑相比，Ra-223 統計上顯著提高整體存活期中位數 3.6 個月 (Ra-223 組 vs. 安慰劑組：14.9 個月 vs. 11.3 個月， $p < 0.001$)。
 - B. 在所有事先定義之次群組分析 (包括：是否曾使用過 docetaxel、基準期之 tALP 值、是否正在使用雙膦酸鹽類藥物、基準期之 ECOG 體能狀況分數、是否使用鴉片，以及疾病程度等) 中，相對於安慰劑組，Ra-223 皆顯示整體存活效益。
 - (2) 次要療效指標

所有次要療效指標都顯示 Ra-223 較安慰組好。

- A. Ra-223 組顯著延緩首次發生有症狀的骨骼事件 (SSE) 約 5.8 個月 (Ra-223 組 vs. 安慰劑組：15.6 個月 vs. 9.8 個月， $p<0.001$)。
- B. Ra-223 組顯著延緩 tALP 與 PSA 惡化時間。
- C. Ra-223 組顯示較高的 tALP 反應率與 tALP 恢復正常人數比率。

(3) 生活品質

以前列腺癌之生活功能評估量表 FACT-P 總分數做為評估指標。治療期間，Ra-223 組比安慰劑組有較高比率感受到生活品質改善 (25% vs. 16%， $p=0.02$)；至第 16 週時，兩組 FACT-P 總分數都降低，但 Ra-223 組分數降幅顯著較安慰劑組少 (-2.7 vs. -6.8, $p=0.0006$)，顯示 Ra-223 能維持生活品質、延緩生活品質惡化。

2. 間接比較

三項間接比較所採用之試驗在時間、設計、劑量、追蹤、試驗指標皆有很大的差異，因此有其限制。

(1) Ra-223 vs. Sr-89

整體存活期 Ra-223 優於 Sr-89，但此一非間接比較之證據薄弱。

(2) Ra-223 vs. abiraterone

根據 COU-AA-301、TROPIC 試驗，在整體存活期、首次發生骨骼相關事件、改善骨骼疼痛三項療效指標，Ra-223 不劣於 cabazitaxel 與 abiraterone。

(三)相對安全性

1. 不良事件 (AE)、第 3-4 級 AE、嚴重不良事件 (SAE) 發生率 Ra-223 組皆較安慰劑組低。
2. 最常見之嚴重不良事件 (SAE, 發生率 $>5\%$) 為疾病惡化、骨骼疼痛 (10% vs. 16%)、貧血、脊椎壓迫。
3. 主要血液相關 AE 為貧血、血小板減少症、嗜中性白血球缺乏症。
4. 第 3 - 4 級之血液相關 AE、所有等級之非血液相關 AE 兩組發生率無差異，除了 Ra-223 組腹瀉比率較高 (Ra-223 組 vs. 安慰劑組：25% vs. 15%)。
5. Ra-223 組相對於安慰劑組較少發生治療相關不良事件，但胃腸疾病與血小板減少症發生率較高。

(四)電子資料庫相關文獻

1. 安全性相關

- (1) Ra-223 較安慰劑能延緩首次發生 SSE 的時間、顯著降低使用 EBRT、緩

解骨骼疼痛與脊髓壓迫之風險；但未顯著降低有症狀的病理性骨折、腫瘤相關骨科手術介入風險。

- (2) 長期安全性資料顯示 Ra-223 具有良好耐受性，骨髓抑制發生率低且沒有新的安全性顧慮。
- (3) Ra-223 具有安全性且骨髓抑制發生率很低，臨床醫師可參考與骨髓抑制發生率相關之預測因子來考量是否使用 Ra-223。

2. 次群組分析

- (1) 無論先前有沒有使用過 docetaxel，Ra-223 用於治療有症狀的骨轉移 mCRPC 病人皆具有存活效益且耐受性佳。
- (2) 病人的基準期是否使用鴉片類止痛劑並不會影響 Ra-223 的療效與安全性。

3. 使用 Ra-223 後接受化學治療

無論先前有沒有使用過 docetaxel，在 Ra-223 治療後接續使用化學治療皆為可行且耐受性佳。

4. 生活品質

Ra-223 可改善生活品質，且延緩生活品質惡化。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於2016年10月公告一份快速回應報告 (Rapid Response Report)。
MSAC (澳洲)	於 2014 年 4 月公告一份摘要報告。
NICE (英國)	於 2016 年 9 月公告一份醫療科技評估報告 (TA412)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)於 2015 年 9 月公告一份醫療科技評估報告 (1077/15)。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2 篇

1. CADTH/pCODR (加拿大) [6]

加拿大藥品和衛生保健署 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2016 年 10 月公布一份快速回應報告 (Rapid Response Report)，此類報告主要目的於短期內提供該科技的相關知識，並非正式的醫療科技評估報告。該報告內容為一療效、經濟與指引方面的文獻回顧，主題為使用 radium-223 於治療骨轉移之去勢抗性前列腺癌病人 (Metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)。該文獻回顧中搜尋到一篇 2015 年美國所發表，針對 mCRPC 病人治療方式的經濟研究文獻，該篇研究之治療方式包括 docetaxel、abiraterone、enzalutamide、cabazitaxel、sipuleucel-T 及 radium-223。相關內容摘錄如下[25]：

該篇經濟研究以美國或英國第三方支付 (Third-party payment) 角度，採用

平均批發價格 (Average wholesale prices, AWP) 的經濟研究。主要估算的成本包括每個存活年的花費 (Cost/overall survival gain, OSg)、每個期望生命年的花費 (cost/life-year gain, LYG) 等。結果以5萬美元或10萬美元可獲得相對價值 (Relative value, RV) 之生活品質 (Quality of life, QoL) 來呈現。該研究結果顯示不同治療間的花費差異頗大，從docetaxel的3,508美元至sipuleucel-T的93,000美元，而以radium-223治療的花費為69,000美元。該研究認為docetaxel為具成本效益的治療，其餘的治療方式包括radium-223，則花費高於其價值。該篇研究結果摘要如下：

治療方式	OSg	Cost, 美元	Cost/OSg, 美元	Cost/LYG, 美元	RV, 5 萬美元	RV, 10 萬美元
Docetaxel						
x10 cycles	72	3,508	49	17,540	2.85	5.70
x10 cycles + 輔助費		5,266	73	26,330	1.90	3.80
abiraterone	132	74,400	64	202,910	0.25	0.49
enzalutamide	66	89,400	1355	487,636	0.10	0.21
sipuleucel-T	123	93,000	756	272,195	0.18	0.37
cabazitaxel						
q3w x 6 cycles	72	34,350	477	171,750	0.29	0.58
x6 cycles		41,448	576	207,240	0.24	0.48
x10 cycles + 輔助費		46,180	641	230,900	0.22	0.44
radium-223	108	69,000	639	230,000	0.22	0.43

2. MSAC (澳洲) [14]

澳洲醫療服務給付諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 於 2014 年 4 月公布一份摘要文件，基於 radium-223 對於合併有症狀的骨轉移之 mCRPC 病人之安全性、臨床效益與成本效益評估，建議將 radium-223 列於醫療給付計畫 (Medicare Benefits Schedule, MBS) 中。

廠商提供一份最小成本分析 (Cost-minimisation analysis, CMA)，比較 radium-223 與下列比較品：(1) abiraterone；(2) cabazitaxel。根據 ALSYMPCA 試驗結果，若考量每個病人平均 5.1 劑的 radium-223 注射量，廠商認為本品花費與 cabazitaxel 差不多。廠商另外也提交一份成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，比較 radium-223 與下列比較品：(3) 最佳支持療法 (Best supportive care, BSC)；(4) strontium-89；(5) samarium-153 lexidronam。CUA 採用馬可夫模型 (Markov cohort model)，研究期間為 10 年 (每 4 週為一週期)，成本包括醫療照護、藥費、副作用及骨頭相關事件 (Skeletal-related event, SRE) 處理費、疼痛

控制以及臨終照護費用。

根據建議價與平均 5.1 劑的 radium-223 注射量，財務影響方面預估將增加 MBS 每年花費從 2015-2016 年的 340 萬澳幣至 2017-2018 年的 1,340 百萬澳幣。另外，對 MBS 的財務影響同時可能因為取代效應而相對提供藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）的花費節省。廠商提供之相關參數來源與經濟模型摘錄如下：

比較品	整體存活期	至 SRE 發生時間	骨頭疼痛	生活品質	副作用	經濟分析
abiraterone	不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	CMA
cabazitaxel	不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	CMA
strontium-89	較優性試驗	假設不劣性試驗	假設不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	CUA
samarium-153 lexidronam	較優性試驗	假設不劣性試驗	假設不劣性試驗	不劣性試驗	不劣性試驗	CUA
最佳支持療法	較優性試驗	較優性試驗	較優性試驗	較優性試驗	不劣性試驗	CUA

MSAC認為廠商之遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）達4.5萬至7.5萬澳元/每個經健康生活品質校正生命年的花費

（Quality-adjusted life year, QALY），費用太高且不符合目前PBAC決策標準。另外，根據ALSYMPCA試驗的平均整體存活期為1.3年，廠商使用10年的評估期間可能過長，但MSAC也發現降至5年評估期亦不影響結果，故評估期間並非關鍵議題。

MSAC 注意到 radium-223 的使用狀況取決於目前 PBS 中的品項（abiraterone 及 cabazitaxel），而評估降低比較品治療的情形取決於 radium-223 是作為增補品，而非取代品。故 MSAC 建議可以考慮比照 cabazitaxel 及 abiraterone 於治療前列腺癌相當的風險分攤協議下（Risk-share arrangements），將 radium-223 納入給付。MSAC 的建議也是基於廠商所可能提供的價格折扣協議，並建議廠商：（1）CUA 需採用較低的 ICER 閾值；（2）CMA 中 cabazitaxel 與 abiraterone 所採用的價格為與 PBS 簽署的財務協議價格，而非公開的藥價。

3. NICE（英國）[15]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care

Excellence, NICE) 於 2016 年 9 月公布一份 radium-223 dichloride 的科技評議指引 TA412 (Technology Appraisal Guidance, TAG)。NICE 科技評議委員會 (Technology Appraisal Committee, TAC) 建議英國國家健康服務 (National Health Service, NHS)，可使用本品於治療荷爾蒙療法失敗之前列腺癌病人 (Hormone-relapsed prostate cancer, HRPC)，合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者；並限制病人為 (1) 接受過 docetaxel 的治療者；或 (2) 對 docetaxel 具禁忌症或不適用者。另外，建議給付的前提是廠商需依據病人用藥可近性方案 (Patient access schemes, PAS) 提供藥品折扣。

廠商提交一份成本效用分析的經濟評估，採用五階段半馬可夫模型 (Semi-markov model)，以鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP) 及前列腺特異抗原 (Prostate-specific antigen, PSA) 的進展作為疾病惡化的評估，研究期間為 5 年。主要比較 (1) 若對象為適用 docetaxel 者，則比較品為 docetaxel；(2) 若對象為 docetaxel 具禁忌症者，則與 BSC 做比較。後續模型依據 NICE 證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 的建議，修正為以 ALP 的進展作為疾病惡化的評估，研究期間 10 年，主要與 BSC 進行比較。最後廠商估計，與 BSC 比較的 ICER 值為 25,963 英鎊/QALY (以 PAS 價格估算)。

委員會及 ERG 所建議模型修正的主要理由為 (1) 廠商並未提供 radium-223 與 docetaxel 比較的臨床效益；(2) 以 10 年作為 NICE 建議的終身評估期間較為合理；(3) 雖然 PSA 的進展用於疾病惡化評估也適合，但若與 BSC 比較，採用 ALP 的進展較為適合。委員會也注意到成本方面的資訊不足，故評估 radium-223 對 NHS 可能造成的額外花費具有不確定性。最後委員會認為 radium-223 適用於臨終條款 (生命期望期短、可延長壽命及目標為小族群之病人)，使用 radium-223 具有其成本效益，並建議 NHS 給付於具有此適應症者。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

蘇格蘭醫藥協會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2015 年 9 月公布一份 radium-223 dichloride 於治療 CRPC、合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移病人的第 1077/15 號建議，此項建議是基於廠商提供病人用藥可近性方案 (Patient access schemes, PAS) 下。

廠商提交一份成本效用分析的經濟評估，比較 radium-223+BSC 與 BSC 的效益，模型採用馬可夫模型，研究期間為 10 年，臨床參數主要來源為 ALYSMPCA 試驗，效用值 (Utility) 為該試驗之 EQ-5D 資料，因副作用所導致的負效用 (Disutility) 來自其他發表之文獻。廠商並提供一份藥品價格折扣的 PAS。結果顯示在 PAS 價格下，radium-223+BSC 和 BSC 比較的 ICER 值為 20,583 英鎊/QALY。

另外，經濟分析中也考量幾個重要的不確定因子，在敏感度分析後之ICER值分別為：

- (1) 在調整每月radium-223費用後，ICER值為29,086英鎊/QALY。
- (2) 在沒有症狀骨骼事件（Symptomatic skeletal event, SSE）的疾病惡化BSC組中，降低住院期間後，ICER值為27,183英鎊/QALY。
- (3) 在增加radium-223使用週期後，ICER值為26,373英鎊/QALY。
- (4) 在有SSE的疾病惡化BSC組中，降低住院期間後，ICER值為23,411英鎊/QALY。
- (5) 在沒有SSE的沒有疾病惡化radium-223組中，增加住院期間後，ICER值為22,997英鎊/QALY。

廠商也提供次族群分析的結果，以PAS價格評估下之ICER分別為：（1）在不適用docetaxel者，radium-223與BSC比較的ICER值為26,607英鎊/QALY。（2）在先前使用過docetaxel者，radium-223與BSC比較的ICER值為23,168英鎊/QALY。另外，廠商也提供radium-223與abiraterone的比較，結果顯示radium-223屬於絕對優勢（Dominant），即效益較高且花費較少。

SMC 與臨床專家討論後，有以下幾點結論：

- (1) 雖然 radium-223可能會取代 enzalutamide 或 abiraterone 的使用，但依據 ALSYMPCA 試驗之意圖治療（Intention-to-treat, ITT）分析族群的考量，新藥委員會（New Drug Committee）最終認為 BSC 是最適當的比較選項。
- (2) 委員會認為廠商模型中所採用之存活分析曲線估算方法包括 Gompertz、Lognormal、Weibull 以及 Exponential 方式，其得到的 ICER 分別為44,099英鎊/QALY、23,818英鎊/QALY、37,066英鎊/QALY 及17,484英鎊/QALY，變異相當大，顯示此估計具有很大的不確定性。委員會認為 Gompertz 曲線較符合真實資料的狀態，因為在30週過後其無疾病進展的存活期（Progression-free survival, PFS）會巨幅的下降，故其可能的 ICER 值為44,099英鎊/QALY。
- (3) 委員會認為廠商在模型採用的 PFS 為7.6個月，為 ALSYMPCA 試驗3.6個月的兩倍，因此增加了模型中 PFS 的效益。廠商重新以存活分析曲線（Kaplan-meier curve）估算及外推分析後，認為並沒有過度高估模型中 PFS 的效益。
- (4) 委員會認為模型中對於因為疾病惡化所導致的住院期間因子過於敏感，因為其在 radium-223與 BSC 組不同。廠商回應在醫療利用上，radium-223組的每年的臥床天數還較 BSC 組低，且 radium-223組顯著延後第一次發生 SSE 及疾病惡化的時間。

考量 radium-223 的臨床效益與成本效益，委員會建議在 PAS 下，NHS Scotland 可考慮將 radium-223 納入給付。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：metastatic castration-resistant prostate cancer 或 metastatic prostate cancer 排除條件：未設限
Intervention	radium-223 或 Xofigo
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis、economic analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 1 月 5 日，以（mCRPC、radium-223 或 Xofigo 及 Cost 等）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

針對建議者提出之本案藥品，並未尋獲依我國政策情境執行之成本效果分析或成本效益分析。在搜尋到的英文文獻中，經由標題及摘要閱讀後，查詢到 1 篇與本品相關之成本效益研究，為 2017 年荷蘭所發表的研究，同時也為建議者所提供之參考資料之一，其內容摘錄如下：

該研究為 1 篇成本效益分析（Cost-effectiveness analysis, CEA）及 CUA，比較在接受過 docetaxel 治療的 mCRPC 病人中，radium-223 相較於 abiraterone、cabazitaxel 或 enzalutamide 的成本效益。模型採用五階段馬可夫模型，五階段包括沒有 SSE 的 PFS 階段、有 SSE 的 PFS 階段、沒有 SSE 的疾病惡化階段、有 SSE 的疾病惡化階段及死亡。模型以社會觀點（Societal perspective）進行研究期間為 5 年的評估（每週為一週期）。

該研究相關臨床參數主要來自 ALSYMPCA 試驗或其他比較品相關之臨床試驗（COU-AA-301 試驗、AFFIRM 試驗以及 TROPIC 試驗）。採用之效用值為

該試驗所收集之 EQ-5D 資料，因副作用所導致的負效用值來自其他發表之文獻。成本參數包括 (1) 直接醫療成本：包括藥費、住院費、門診費、副作用監控與處理費用 SSE 治療費用等；(2) 直接非醫療成本：包括非正式的照護者費用；(3) 非直接醫療成本：包括生產力損失。成本依荷蘭主計處公告的通膨率換算為 2017 年之歐元現值。

分析結果顯示，若與 abiraterone 或 cabazitaxel 相較，radium-223 可分別減少 6,092 歐元或 4,465 歐元的花費，分別增加 0.02 QALY 或 0.01 QALY，敏感度分析結果顯示 radium-223 具成本效益的機率分別為 64% 或 54% (閾值設定為 8 萬歐元)。若與 enzalutamide 相較，radium-223 可減少 7,390 歐元的花費，但相對效益減少 0.06 QALY，在相同閾值設定下的 radium-223 具成本效益的機率為 61%。研究結論認為，以荷蘭的社會觀點來看，相較於 abiraterone、cabazitaxel 或 enzalutamide 用於 CRPC 病人的治療選項，radium-223 可能為花費較少但提供相近之醫療福利。經濟評估結果摘錄如下：

介入及比較品	折現後的成本 (歐元)	遞增的成本 (歐元)	折現後的生存年	遞增的生存年	折現後的 QALY	遞增的 QALY	ICER/QALY
radium-223	78,318	-	1.39	-	0.8	-	
abiraterone	84,410	-6,092	1.36	0.03	0.78	0.02	radium-223 具優勢
cabazitaxel	82,783	-4,465	1.38	0.01	0.79	0.01	radium-223 具優勢
enzalutamide	85,708	-7,390	1.5	-0.11	0.86	-0.06	radium-223 效益較低 成本亦較低

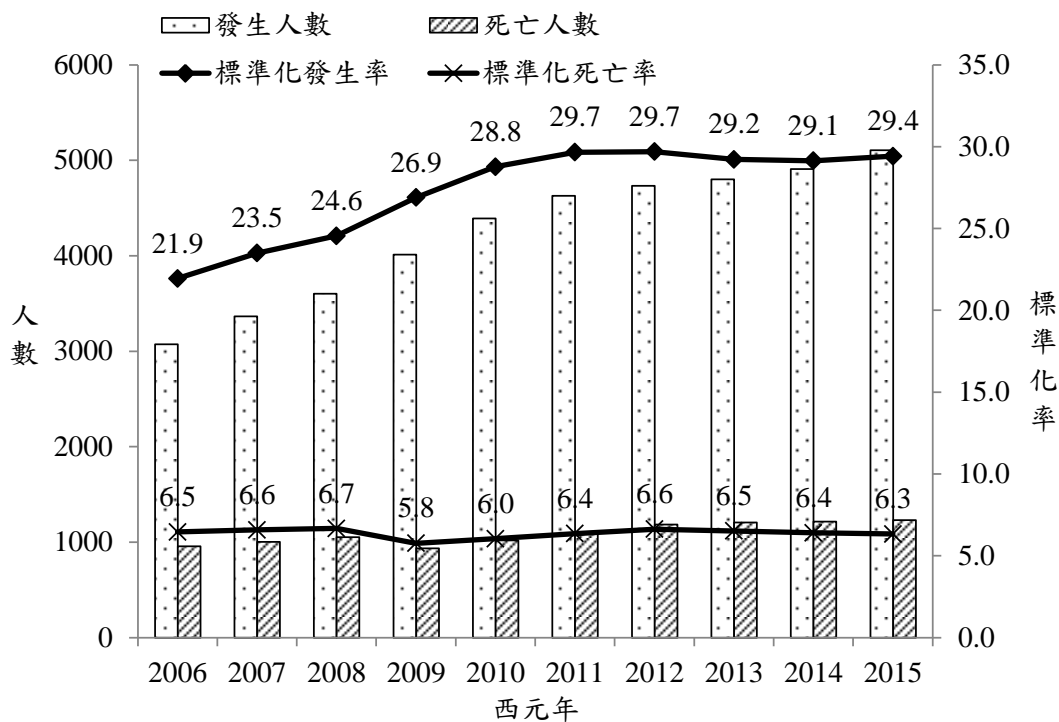
6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 2 篇相關之成本效益研究，1 篇為與本品相關之經濟評估，內容參考如上節摘錄。另 1 篇為 mCRPC 治療之系統性經濟文獻回顧，當中提及 2 篇與 radium-223 相關的研究，第 1 篇為 2015 年美國所發表的研究，請參考 CADTH 章節之摘錄；第 2 篇為使用 enzalutamide 於治療 mCRPC 的財務影響估算，並非與本品直接相關之成本效益研究，故不予以詳述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2015 年癌症登記報告顯示[26]，當年初次診斷為攝護腺（前列腺）惡性腫瘤者（不含原位癌）共計 5,106 人，發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 4.86%。前列腺癌年齡標準化發生率^a為 29.42 人/每 10 萬人口，發生率排名於男性癌症為第 5 位；當年死因為前列腺癌者共計 1,231 人，年齡標準化死亡率 6.33 人/每 10 萬人口，死亡率排名於男性癌症為第 7 位。近幾年前列腺癌之標準化發生率與死亡率呈現持平狀態（參見圖一）。

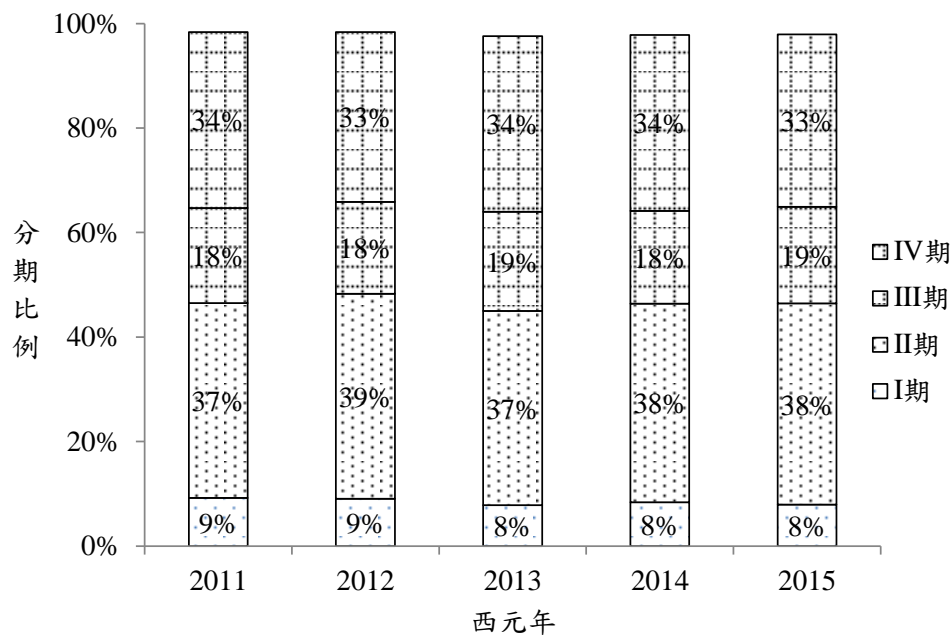


圖一、2006-2015 年台灣前列腺癌發生與死亡個案

依據美國聯合癌症委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）之分期系統，2015 年新發個案的癌症期別（整併臨床與病理期別）中，第 I 期 2,531 人（約佔 7.96%）、第 II 期 1,761（約佔 38.49%）、第 III 期 847 人（約佔 18.51%）、第 IV 期 1,508 人（約佔 32.96%），另有 95 人（約 2.08%）期別不明；近年來前列腺癌分期比例變動不大（參見圖一）。2016 年全民健康保險每年支付於前列腺癌的治療費用超過 24.3 億點，佔全部惡性腫瘤支出 3.5% 左右[27]。由於前列腺

^a 年齡標準化率使用 2000 年世界標準人口為標準人口

癌的5年存活率可達87%、10年存活率可達72%[28]，在長期的疾病進展與治療過程中，CRPC或mCRPC個案占前列腺癌的比例與疾病負擔較難以預估。



圖二、2011-2015年台灣前列腺癌發生個案之AJCC分期比例

(二)核價參考品之建議

建議者申請本案藥品為第1類新藥(突破創新藥)，若新藥經審議為第2類新藥，查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，選擇核價參考品之考量如下：

本案建議藥品在WHO ATC/DDD Index 2018[7]編碼為V10XX03，屬「V10XX Various therapeutic radiopharmaceuticals」類，本分類中另有sodium phosphate (32P)^b、ibritumomab tiuxetan (90Y)以及lutetium (177Lu) oxodotreotide。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[10]與健保用藥查詢系統[8]，上述相同類別放射線藥品之適應症與本品不同或無許可適應證，故無法作為核價參考品。

根據本品申請之適應症內容篩選其他適應症相同的健保給付規定藥物，本品主要用於「治療去勢抗性前列腺癌(Castration-resistant prostate cancer, CRPC)病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者」，雖然目前健保給付於去勢抗性的轉移性前列腺癌藥品包括docetaxel、abiraterone及enzalutamide，但並未有

^b 衛福部食藥署許可適應症：評估患有中樞神經系統病變之成人患者局部腦血流灌注狀況

針對「合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者」適應症的給付條件。另外，本品之藥物作用機轉為「治療用的 α 粒子放射藥品。其活性組成鐳-223（鐳-223 二氯化物）為擬似鈣離子，與骨礦物質羥基磷灰石形成複合物而選擇性作用於骨頭，特別是骨轉移區域」，與上述藥品皆不同，故查驗中心認為本品可能無合適之核價參考品。

(三)財務影響

根據建議者所提供之財務影響分析，估計本品納入收載後每年接受本品治療的病人數約為第一年的280名至第五年的400名間，依據建議者提出的本品建議價格及療程計算，本品納入健保後的年度藥費約在第一年的2.25億元至第五年的3.24億元之間。建議者估算其他可能的醫療費用（放射藥品處方之藥事服務費）後，推估對於健保的財務影響約在第一年的2.26億元至第五年的3.24億元之間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品無適當之取代參考品，納入健保後之臨床使用地位屬於新增關係，主要用於「治療去勢抗性前列腺癌（Castration-resistant prostate cancer, CRPC）病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者」。
2. 目標族群：建議者依據健保署公告之2011年至2015年前列腺癌門住診病人數做為前列腺癌盛行人數，以複合成長率約5%推算2019年至2023年之盛行人數。接續，以國外文獻推估從HSPC進展到CRPC的比率約12%、CRPC病人具轉移性癌症約71%、有癌症相關的嚴重疼痛比例約71%後，推算目標族群約為第一年的350人至第五年的440人之間。
3. 使用本品人數：建議者假設本品之市場滲透率，從第一年的80%至第五年的90%之間，推估後使用本品人數約為第一年的280人至第五年的400人之間。
4. 年度藥費：建議者依據ALSYMPCA試驗中病人平均接受5.1劑計算，預估本品年度藥費約在第一年的2億2千萬元至第五年的3億2千萬元之間。
5. 財務影響：建議者認為本品沒有替代品，於合併醫療費用「放射藥品處方之藥事服務費」後（支付點數225點），推估對於健保總額的財務影響約在第一年的2億2千萬元至第五年的3億2千萬元之間。

查驗中心針對建議者財務影響的評論如下：

1. 建議者預算影響分析之架構清楚，且提供 Excel 試算表有助於驗證工作進行。然建議者在估算過程有些錯誤及文獻不確定性，包括：（1）健保門住診資料之前列腺癌盛行人數無法反應疾病狀態與病程，故不能全設定為荷爾蒙敏感型前列腺癌（Hormone-sensitive prostate cancer, HSPC）之病患；（2）一年從HSPC進展至CRPC比率的方式不宜直接等比例換算，需採用公式進行換算；

(3)所參考的 CRPC 病人具轉移性癌症比例以及轉移性疼痛比例，引用之文獻為一篇摘要結果，內容有限且無法證明轉移性疼痛是單純由骨骼疼痛所引起。故查驗中心認為整體財務影響推算過程具有很大的不確定，結果有待進一步調整與討論。

2. 臨床地位：查驗中心認為建議者對於本品臨床定位清楚，根據 NCCN 指引[4]以及台灣泌尿科醫學指引[2]，本品所申請之適應症符合指引建議。
3. 目標族群：由於前列腺癌之存活率長，以癌登資料個案（當年診斷分期）或門住診病人數作為基礎推估，都具有很大的不確定性。查驗中心根據前列腺癌之自然病史，改以歷年前列腺癌死亡人數回推作為 mCRPC 人數的推估。主要依據一篇 2018 年義大利所發表以族群為基礎（Population-based）的世代研究[29]，該研究結果顯示 mPC 死因別存活期（Cancer-specific mortality free survival）為 3 年（研究假設大部分前列腺癌相關死亡個案為 CRPC），該結果也與台灣 2008 年 Chen 等人研究之 mPC 病人平均存活期約 38.4 個月相近[30]，故設定癌登該年前列腺癌死亡人數約略與 3 年前 mCRPC 之病人數相當。接續，採用癌登中 2011 年至 2015 年死亡人數，以複合成長率推算 2022 年至 2026 年死亡人數，再以此回推 3 年作為 2019 年（第一年）至 2023 年（第五年）之 mCRPC 人數估計，推估每年約有 1,500 至 1,700 位 mCRPC 病人。據此，再依據台灣研究病患中只有骨轉移者約 69%、有骨頭疼痛症狀者約 32%，依此推算本品適應症之目標族群約在第一年的 340 人至第五年的 380 人間。
4. 使用本品人數：依據建議者假設本品之市場滲透率估算，未來使用本品人數約為第一年的 270 人至第五年的 340 人之間。
5. 年度藥費：依據本品建議價及療程估算年度費用，納入給付後對健保帶來的藥費支出為第一年的 2 億 2 千萬元至第五年的 2 億 8 千萬元間。
6. 財務影響：查驗中心認為建議者只以「放射性藥品處方之藥事服務費（05219B）」估算可能有所低估。若根據「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」第 13 條規定[31]：含於全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準相關費用不另支付之品項包括放射線製劑^c，依本品屬放射性同位素之特殊性質，基於規定可能需另行申請新增診療項目，則財務影響需再加上相關診療項目之支付點數。若先僅以建議者提出的藥事服務費估算，對健保總額帶來的財務影響為第一年的 2 億 2 千萬元至第五年的 2 億 8 千萬元之間。由於目前國內尚未有 radium-223 相關之醫療服務給付項目，此部分財務影響具有不確定性。
7. 敏感度分析：若考量本品需經由 radium-223 訓練的核子醫學科醫師或技術人

^c含於全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準相關費用不另支付之品項：

- 一、清潔劑、賦型劑、放射線製劑、診斷用藥。
- 二、其他經全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準明列內含於相關費用，不另支付之品項。

員執行治療，查驗中心參考碘-131 治療甲狀腺癌之診療項目與支付點數，包括「碘-131 甲狀腺掃描及 24 小時攝取量測定 (26005B)」、「碘-131 單一攝取量測定 (26006B)」、「碘-131 頸及胸部掃描 (26011B)」、「碘-131 癌症追蹤檢查 (26012B)」、「碘-131 治療每 1 mci (26038B)」等診療項目[32]，初步預估療程醫療服務費用為 7,000 元，估算後對健保總額之財務影響為第一年的 2 億 3 千萬元至第五年的 2 億 9 千萬元之間。

七、經濟評估結論

1. 目前澳洲 MSAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 已就本品發表科技評估報告，此三個組織基於風險分攤方案或病人可近性方案的價格折扣下，評估本品具有其成本效益，故建議收載本品用此適應症之 mCRPC 病人。
2. 財務影響方面，建議者認為本品沒有取代品，預估未來五年使用本品人數約為第一年的 280 人至第五年的 400 人之間；以本品藥費合併醫療費用「放射藥品處方之藥事服務費」後，建議者推估對於健保總額的財務影響約在第一年的 2 億 2 千萬元至第五年的 3 億 2 千萬元之間。
3. 查驗中心認為建議者之財務架構及推算過程具其不確定性，查驗中心另以 mCRPC 個案存活年數回推，預估本品未來五年使用本品人數約為第一年的 270 人至第五年的 340 人之間，以本品藥費合併醫療費用「放射藥品處方之藥事服務費」後，推估對於健保總額的財務影響約在第一年的 2 億 2 千萬元至第五年的 2 億 8 千萬元之間。
4. 敏感度分析：由於 radium-223 為具放射性之藥品，若考量其可能需由經訓練的核子醫學科醫師或技術人員執行治療，而另需申請醫療服務診療項目下，參考國內碘-131 治療甲狀腺癌之診療項目與支付點數，先預估每療程之醫療服務費用為 7,000 元，估算後對健保總額之財務影響為第一年的 2 億 3 千萬元至第五年的 2 億 9 千萬元之間。由於尚未有本品相關之醫療服務給付項目，此部分之財務影響具有不確定性。

參考資料

1. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=pocket-guidelines>. Published 2016. Accessed 15 Jan, 2018.
2. 台灣泌尿科醫學會 2016 年治療指引. 台灣泌尿科醫學會. <http://www.tua.org.tw/tua/index.php/tw/publications>. Published 2016. Accessed 15 Jan, 2018.
3. 攝護腺(前列腺) 癌臨床診療指引. 國家衛生研究院. www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/2010prostatepg.pdf. Published 2010. Accessed 2018/01/15.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2017.
5. Cha TL, Wu TTL, Vogelzang NJ, et al. Optimal usage of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(11): 825-836.
6. Radium-223 for Patients with Castration Resistant Prostate Cancer with Bone Metastases: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. CADTH. <https://cadth.ca/radium-223-patients-castration-resistant-prostate-cancer-bone-metastases-review-clinical>. Accessed 15 Jan, 2018.
7. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC. Accessed 15 Jan, 2018.
8. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919. Published 2017. Accessed 2018/01/15.
9. 藥材網路查詢. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Published 2017. Accessed 15 Jan, 2018.
10. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2017. Accessed 15 Jan, 2018.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(3): 213-223.
12. Castration-Resistant Prostate Cancer Clinical Guideline. American Urological Association. [http://www.auanet.org/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer-\(2013-amended-2015\)](http://www.auanet.org/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer-(2013-amended-2015)). Published 2015. Accessed 15 Jan, 2018.

13. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. CCO-ASCO Joint Castration Resistant Prostate Cancer Expert Panel Genitourinary Cancer Disease Site Group.
<https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/431>.
Published 2014. Accessed 2018/01/15.
14. MSAC Public Summary Document, Application No. 1268 – Radium 223 for the treatment of patients with symptomatic castrate resistant prostate cancer with skeletal metastases. MSAC.
<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1268-public>.
Accessed 15 Jan, 2018.
15. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412>. Accessed 15 Jan, 2018.
16. Scottish Medicines Consortium radium 223 (Xofigo). SMC.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1077_15_radium_223_Xofigo/radium_223_Xofigo. Accessed 15 Jan, 2018.
17. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 738-746.
18. Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol* 2017.
19. Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, et al. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1): 42-52.e48.
20. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: A prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1397-1406.
21. Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, et al. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol* 2016; 70(5): 875-883.

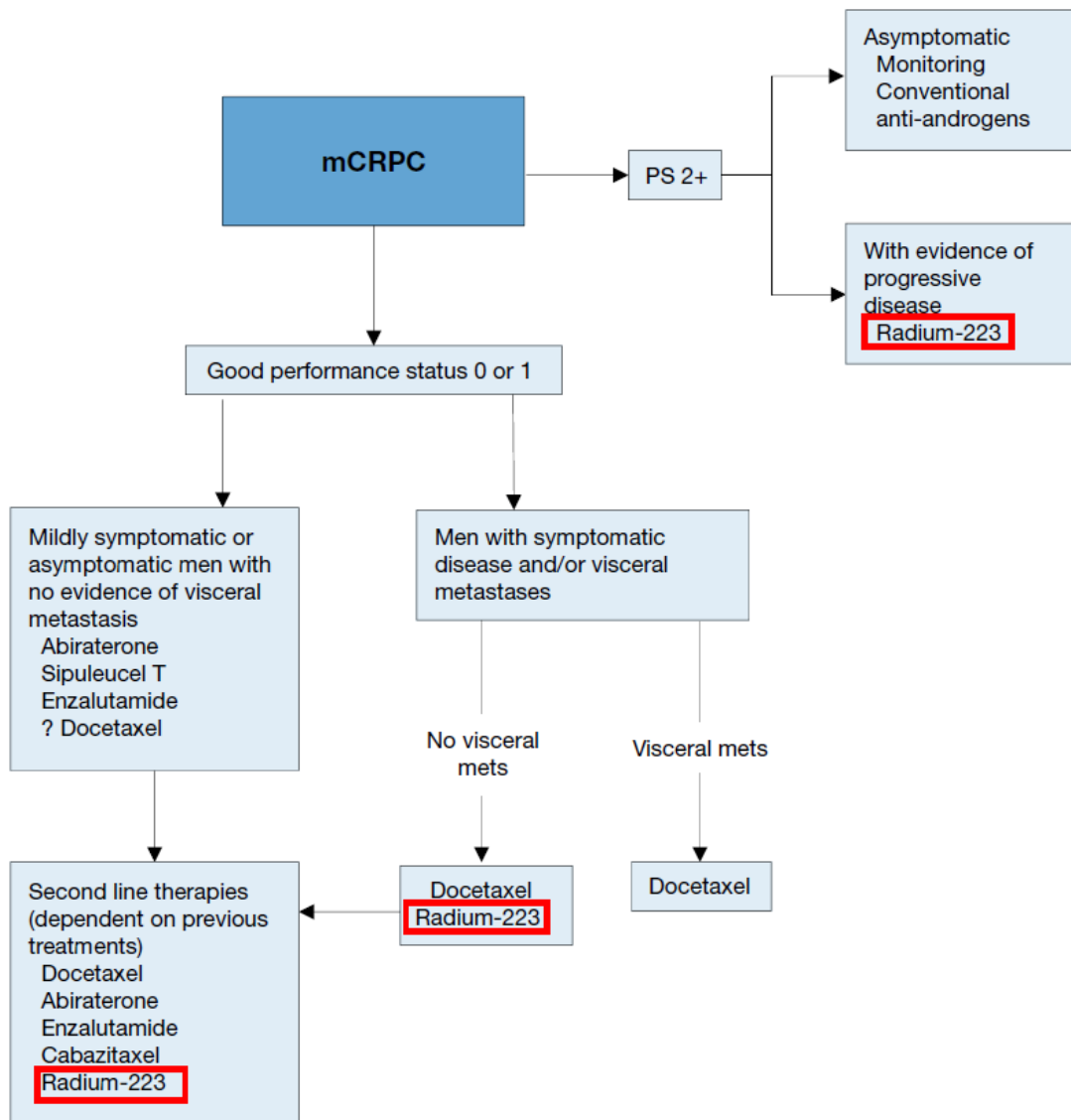
22. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016; 76(10): 905-916.
23. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27(5): 868-874.
24. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63(2): 189-197.
25. Guirgis HM. The value of anticancer drugs in metastatic castrate-resistant prostate cancer: economic tools for the community oncologist. *The Journal of community and supportive oncology* 2015; 13(10): 362-366.
26. 衛生福利部國民健康署. 104 年癌症登記年報.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2015. Accessed 4 Jan, 2018.
27. 衛生福利部統計處. 105 年度全民健康保險醫療統計年報.
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-3733-113.html>. Published 2016. Accessed 8 Jan, 2018.
28. 衛生福利部國民健康署. 癌症登記線上互動查詢系統.
<https://cris.hpa.gov.tw/pagepub/Home.aspx>. Published 2018. Accessed 11 Jan, 2018.
29. Bandini M, Pompe RS, Marchioni M, et al. Improved cancer-specific free survival and overall free survival in contemporary metastatic prostate cancer patients: a population-based study. *International urology and nephrology* 2018; 50(1): 71-78.
30. Chen CH, Tzai TS, Huang SP, et al. Clinical outcome of Taiwanese men with metastatic prostate cancer compared with other ethnic groups. *Urology* 2008; 72(6): 1287-1292.
31. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=662F82A7CEF597C3&topn=3FC7D09599D25979. Published 2017. Accessed 8 Jan, 2018.
32. 衛生福利部中央健康保險署. 醫療服務給付項目及支付標準網路查詢服務.
https://www.nhi.gov.tw/query/query2.aspx?menu=20&menu_id=712&webdata_id=3695&WD_ID=712. Published 2018. Accessed 6 Feb, 2018.

附錄

附錄一、台灣泌尿科醫學會 (2016) mCRPC 病人治療指引 [2]

轉移性 CRPC 賀爾蒙治療後治療指引	證據等級	建議等級
只有 PSA 上升的病患，應記錄連續兩次上升 PSA，且高於先前的參考值	2b	B
除非 testosterone < 50 ng/dL，否則患者不應該開始第二線治療		B
除非 PSA > 2 ng/mL，否則患者不應該開始第二線治療，以確認治療效果的正確判讀		A
接受雄性素全阻斷 (Maximal androgen blockade, MAB) 治療的患者，一旦發現 PSA 惡化，應停止抗雄性素。 評論：flutamide 或 bicalutamide 停藥四到六週後，抗雄激素戒斷效果將會表現清楚	1	A
最有效的藥物進行第二線治療（如荷爾蒙治療或化療）並無明確的建議，也沒有明確的預測因子	3	A
Cabazitaxel、abiraterone 及 enzalutamide 在 docetaxel 化學治療後惡化的 CRPC 是有效的	1b	A
使用 Abiraterone 作第二線搶救性賀爾蒙治療被認為是一種合理的選擇。必須記住，藥物試驗的兩項主要終點之一尚未達到	2b	A
使用 Enzalutamide 作第二線搶救性賀爾蒙治療被認為是一種合理的選擇，但完整的報告仍未提出	2b	C
在非轉移性 CRPC，第二線賀爾蒙治療（Abiraterone、Enzalutamide）只能視為臨床試驗的使用	3	A
Radium-223 可提高骨骼為主且無內臟轉移的病患之存活	1b	A

附錄二、EAU (2016) mCRPC 病人治療流程與選項 [1]



PS = performance status; mCRPC = metastatic castrate resistant prostate cancer; mets = metastases.

附錄三、療效評估文獻回顧搜尋策略

Cochrane library

ID	搜尋 (日期：2018/01/24)	篇數
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	143
#2	MeSH descriptor: [Bone Neoplasms] explode all trees	1241
#3	MeSH descriptor: [Radium] explode all trees	48
#4	#1 and #2 and #3	7

PubMed

ID	搜尋(日期：2018/01/24)	篇數
#1 [Population]	("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Majr] OR "Prostatic Neoplasms/radiotherapy"[Majr]) AND ("Bone Neoplasms"[Mesh] or "bone metastasis" [All Fields] or "bone metastases" [All Fields])	510
#2 [Intervention]	"Radium/therapeutic use"[Majr]	1618
#3	#1 AND #2	73
#4 [Study design]	#1 AND #2 AND ((Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms])	10

Embase

ID	搜尋 (日期：2018/01/24)	篇數
#1	'castration resistant prostate cancer'/exp/mj OR 'castration resistant prostate cancer'	10,596
#2	'bone metastasis'/exp	36,956
#3	'radium chloride ra 223'/exp/mj	303
#4	#1 AND #2 AND #3	165
#5	#1 AND #2 AND #3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	11

附錄四、經濟評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2018/1/15	1	metastatic castration-resistant prostate cancer or metastatic prostate cancer	23,597
		2	radium-223 or Xofigo	439
		3	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis、economic analysis	249,782
		4	#1 and #2 and #3	11
Cochrane Library	2018/1/15		"metastatic castration-resistant prostate cancer" and "radium-223" and cost	3
Embase	2018/1/15	1	metastatic castration-resistant prostate cancer or metastatic prostate cancer	9,186
		2	radium-223 or Xofigo	1,110
		3	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis、economic analysis	204,322
		4	#1 and #2 and #3	18