

# 安可坦軟膠囊 40 毫克 (Xtandi soft capsules)

## 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	Xtandi soft capsules	成分	enzalutamide
建議者	台灣安斯泰來製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣安斯泰來製藥股份有限公司		
含量規格劑型	40 毫克軟膠囊		
主管機關許可適應症	<p>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前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。</p> <p>註：ICD-9-CM: 185；Malignant neoplasm of prostate。 ICD-10-CM: 01890 C61 Malignant neoplasm of prostate。</p>		
建議健保給付之適應症內容	同衛生福利部許可適應症內容。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日劑量： 一般劑量：每日一次口服投予 160 mg (4 顆 40mg) 膠囊。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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：建議以 abiraterone acetate 做為療效及核價參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證係經文獻搜尋後納入本報告中的六篇文獻，其中四篇為對於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過docetaxel治療患者」的研究文獻，分別為Scher 2012發表AFFIRM 樞紐試驗結果，Fizazi 2014對於AFFIRM試驗病患之生活品質影響

的研究文獻，Ning 2013 發表對於 U.S. FDA 核准 enzalutamide 上市的試驗結果文獻，以及 Tan 2014 對於 enzalutamide 與 abiraterone acetate 相對療效的間接比較結果；另兩篇為對於「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不須使用化學治療患者」的研究文獻，分別為 Beer 2014 發表的 PREVAIL 樞紐試驗結果，以及 Loriot 2015 對於 PREVAIL 試驗病患之生活品質影響的研究結果文獻。

(一) 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

#### 1. Enzalutamide 與安慰劑的直接比較研究：AFFIRM 樞紐試驗

AFFIRM 試驗為一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗。依據病人的活動能力狀態(ECOG score)與簡式疼痛量表簡表(BPI-SF)疼痛程度將病人分層，接著以 2:1 比例隨機分派至 enzalutamide 組(N=800)或安慰劑組(N=399)治療，試驗有事先定義之期中分析評估整體存活期。主要療效指標為整體存活期，次要療效指標包括對治療反應的測量(前列腺特定抗原[PSA]反應率、軟組織的治療反應率、癌症治療的生活功能評估量表-前列腺癌[FACT-P]評量的生活品質反應)以及對疾病進展惡化的測量(至 PSA 發生進展惡化時間、影像學無疾病惡化存活期、至第一次骨骼事件發生時間)。結果：

- (1) 期中分析(資料截止日2011年9月25日)整體存活期中位數：enzalutamide組(18.4個月)相較於安慰劑組(13.6個月)具有統計顯著的延長；使用enzalutamide治療可降低死亡風險達37% (風險比[HR]=0.63, 95% CI: 0.53–0.75)。在各個次族群(年齡、基礎期疼痛程度、地區、疾病進展惡化型態)的整體存活期分析中也顯示enzalutamide具有優於安慰劑的效益。
- (2) 所有次要療效指標分析均顯示enzalutamide組顯著優於安慰劑組。包括：對PSA的治療反應率(分別為54%和2%)，軟組織的治療反應率(29%和4%)，FACT-P量表的生活品質反應(43%和18%)，至PSA發生進展惡化時間(8.3個月和3.0個月)，影像學無疾病惡化存活期(8.3個月和2.9個月)，以及，至第一次骨骼事件發生時間(16.7個月和13.3個月)。
- (3) 安全性： enzalutamide 組與安慰劑組發生不良事件的比例相似(分別為 98%和98%)，第三級以上的不良事件兩組分別為 45%與 53%，而在 enzalutamide 組較安慰劑組較多見的不良事件包括倦怠、腹瀉、熱潮紅、骨骼肌肉疼痛、頭痛等。在 enzalutamide 組有五位(0.6%)病患發生痙攣而安慰劑組並沒有，其中一位經過醫療處置，其餘四位自行緩解並無大礙。
- (4) 生活品質的研究結果：由 Fizazi 的研究結果發現相較於安慰劑，以 enzalutamide 治療可以顯著改善患者與健康相關的生活品質(HRQoL)，延後第一次骨骼事件發生的時間和疼痛惡化發生的時間，以及提高病患疼痛緩解的比例。

#### 2. Enzalutamide 與 Abiraterone 的間接比較研究

Tan 2014 等人經由文獻搜尋結果未發現 enzalutamide 與 abiraterone acetate 直接比較之臨床試驗文獻，故執行間接比較分析，共納入 AFFIRM 試驗(enzalutamide 和安慰劑比較)與 COU-AA-301 試驗(abiraterone acetate+prednisone 和安慰劑+prednisone 比較)分析，並以執行敏感度分析來評估研究結果之證據強度。結果：

- (1) 整體存活期：AFFIRM 試驗和 COU-AA-301 試驗的間接比較結果，顯示使用 enzalutamide 相較於 abiraterone acetate 治療，對於病患整體存活期的效益並沒有統計上顯著的差異(HR 0.85, 95% CI: 0.68–1.07, p=0.17)。
- (2) 其他次要療效指標分析，均顯示使用 enzalutamide 治療顯著優於以 abiraterone 治療，包括：至 PSA 發生進展惡化時間(HR 0.40, p< 0.001)，影像學無疾病惡化存活期(HR 0.61, p< 0.001)，PSA 的反應率(odds ratio [OR] 10.69, p< 0.001)。
- (3) 安全性：間接比較分析結果發現 enzalutamide 和 abiraterone acetate 在倦怠(p=0.60)、腹瀉(p=0.64)、肝功能異常(p=0.25)的不良事件並無顯著差異；心臟功能異常在 abiraterone acetate 略多於 enzalutamide 治療組(p=0.06)。以 abiraterone acetate 治療比較安慰劑較常見的不良事件有水液滯留(分別為 33% 和 24%)和低血鉀症(18% 和 9%)。在 enzalutamide 治療組發現有五位病患發生痙攣。
- (4) 敏感度分析顯示此項研究具有穩健的研究結果。

(二)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

#### 1. Enzalutamide 與安慰劑的直接比較研究：PREVAIL 樞紐試驗

PREVAIL 試驗是一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，比較患者使用 enzalutamide (N=872)和安慰劑(N=845)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的療效與安全性。共同主要療效指標為影像學無疾病惡化存活期與整體存活期。次要療效指標包括：至開始使用化學治療的時間，至第一次骨骼事件發生時間，整體最佳軟組織反應率，至 PSA 發生進展惡化時間，以及 PSA 反應率。其他包括生活品質指標評量(癌症治療的生活功能評估量表-前列腺癌 [FACT-P]量表)和安全性等。試驗有事先定義之期中分析。影像學無疾病惡化存活期最後分析的資料截止日為 2012 年 5 月 6 日；在文獻中的研究結果分析資料截止日為 2013 年 9 月 16 日；更新的存活期分析資料截止日則為 2014 年 1 月 15 日。結果：

- (1) 共同主要療效指標：影像學無疾病惡化存活期與整體存活期  
 影像學無疾病惡化存活期：在十二個月的追蹤期發現在影像學無疾病惡化存活期的病人比率 enzalutamide 組為 65%，安慰劑組為 14%，使用 enzalutamide 治療相較於安慰劑可以降低 81% 疾病惡化或死亡的風險(HR 0.19, 95% CI: 0.15–0.23)。影像學無疾病惡化存活期中位數在 enzalutamide 組尚未到達，而安慰劑組為 3.9 個月。  
 整體存活期(中位數)：enzalutamide 組相較於安慰劑組較少死亡事件發生，分別為 28% (241/872) 和 35% (299/845)；以 enzalutamide 治療相較於安慰劑可以降低死亡風

險29% (HR 0.71, 95% CI: 0.60 – 0.84)。整體存活期(estimated OS)中位數在enzalutamide組(32.4個月)比較安慰劑組(30.2個月)延長。

- (2) 其他次要療效指標分析，均顯示使用enzalutamide治療效益顯著優於安慰劑。包括：至開始使用化學治療的時間(中位數)在enzalutamide組和安慰劑組分別為28個月和10.8個月(HR 0.35,  $p < 0.001$ )；使用enzalutamide治療顯示可降低第一次骨骼事件發生風險(HR 0.72,  $p < 0.001$ )；整體最佳軟組織反應率分別為59%和5% ( $p < 0.001$ )；至PSA發生進展惡化時間(中位數)分別為11.2個月和2.8個月(HR 0.17,  $p < 0.001$ )；PSA 反應率分別為78%和3% ( $p < 0.001$ )。
- (3) 生活品質以FACT-P量表評量，至FACT-P降低的時間(中位數)在enzalutamide組(11.3個月)相較於安慰劑組(5.6個月)延長(HR 0.63,  $p < 0.001$ )。
- (4) 安全性：第三級以上的不良事件在enzalutamide組與安慰劑組分別為43%與37%；至第一次發生三級以上不良事件的時間(中位數)在兩組分別為22.3個月和13.3個月。經治療藥物暴露時間長度的校正之後，事件的發生率在enzalutamide組多於安慰劑組的有潮紅、高血壓和跌倒。在enzalutamide組較常見的大於三級以上的不良事件為高血壓，共有7%病患發生。最常見的心臟問題為心房震顫，在enzalutamide組與安慰劑組分別有2%與1%患者發生。兩組各有一位病人發生痙攣。

#### 四、 醫療倫理：

相關文獻上病人團體的意見，認為enzalutamide可以幫助延緩疾病的進展惡化，延長病患存活期，並且可以適當的控制疾病的症狀。對於治療上的價值，病人團體的意見認為enzalutamide可以避免需併用prednisone的副作用，可做為疾病治療的另一個選項，且enzalutamide具有可以被妥適處置的副作用以及可以改善病人生活品質。

#### 五、 成本效益：無國內資料可供參考。

#### 六、 財務衝擊：

建議者估算若依現給付狀況 (Zytiga 未獲得 mCRPC 化療前給付)，將本品納入給付範圍，每年將有 460~730 名病患符合建議者建議給付規定，並接受本品治療，年度藥費約為 5.3 億元~10.4 億元，對健保總額預算影響約為 2.7 億元~3.3 億元。若其比較品 Zytiga 獲得 mCRPC 化療前給付，每年將有 320~580 名病患符合建議者建議給付規定，並接受本品治療，年度藥費約為 3.4 億元~7.7 億元，對健保總額預算影響約為 1.2 億元~2.2 億元。

查驗中心認為建議者假設本品的臨床定位與預算影響分析架構尚屬合理，惟部分假設有高估或低估之虞。經重新估算後結果顯示，若本品納入化療前、後給付，但 Zytiga 未獲得化療前給付，約有 533~1181 人使用本品，年度藥費約為 6.5 億元~18.7 億元，對健保總額的影響約為 4.2 億元~13.4 億元。若本品納入化療前、後給付，Zytiga 亦獲得化療前、後給付，約有 317~637 人使用本品，年度藥費約為 3.6 億元~9.1 億元，對健保總額的影響約為 1.4 億元~3.8 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Xtandi	Zytiga
主成分/含量	Enzalutamide	Abiraterone acetate
劑型/包裝	軟膠囊/40 毫克	錠劑/250 毫克
WHO/ATC 碼	L02BB04	L02BX03
主管機關許可適應症	(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前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。	ZYTIGA® 是一種 CYP17 抑制劑，與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療(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不須使用化學治療者。(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。
健保給付條件	擬訂中	1.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（ECOG 分數須 $\leq$ 2）且已使用過 docetaxel 2 個療程以上且治療無效者。2.需與 prednisone 或 prednisolone 併用。 3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
健保給付價	擬訂中	893 元/錠劑
仿單建議劑量與用法	每日一次口服投予 160 mg (4 顆 40mg) 膠囊。	每日一次口服投 1000mg (4 顆 250mg) Tablets 錠，合併每日兩次投予 prednisone 或 prednisolone 5mg。
療程	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	持續使用。

	病惡化為止。	
每療程 花費	擬訂中	3,572 元/每日
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:		Xtandi (不需併用 prednisone 或 prednisolone) 核准的適應症與 Zytiga 相同。
<p>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。</p>		

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)	<p>2013 年 7 月與 2015 年 6 月公布兩項適應症評估報告。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2013 年 7 月公布的評估報告建議收載給付 enzalutamide (Xtandi) 使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過 docetaxel 治療而疾病仍進展惡化者, 病人的 ECOG 活動能力狀態評分必需 <math>\leq 2</math> 分且無痙攣(seizure)發作的風險。」</li> <li>■ 2015 年 6 月公布的評估報告建議, 當成本效益達到可被接受程度的條件時, 建議收載給付 enzalutamide (Xtandi) 使用於「藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC), 且在雄性素去除療法(包括 LHRH agonist 或睪丸切除術)治療失敗而疾病仍進展, 經評估屬於無症狀或輕度症狀 mCRPC 而尚未使用化學治療且其 ECOG 活動能力狀態評分為 0 或 1 分、無痙攣發作風險的患者。治療應持續直到疾病進展惡化或化學治療開始。」</li> </ul>
PBAC (澳洲)	2014 年 7 月公布一份評估報告。建議需經事先授權(authority required [streamlined])的收載給付 enzalutamide 使用於「去勢抗性

	<p>的轉移性前列腺癌且經過 docetaxel 治療失敗的患者」 給付條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ enzalutamide 不可以和化學治療合併使用；且</li> <li>■ 病人必須經 docetaxel 治療失敗(抗藥性或不耐受性)；且</li> <li>■ 病人的 WHO performance status 小於等於 2；且</li> <li>■ 當病人使用 enzalutamide 治療而疾病發生進展惡化時則不可再接受 PBS 給付治療；且</li> <li>■ 病人事先不可接受過 abiraterone 的治療；或</li> </ul> <p>病人使用 abiraterone 治療而產生不耐受性且必須永久退出 abiraterone 的治療。</p>
NICE (英國)	<p>於 2014 年 7 月公布一份評估報告。建議在英國許可適應症範疇內，且需於廠商提供 enzalutamide 病人用藥可近性方案(patient access scheme)的價格折讓前提之下，收載 enzalutamide 用於「賀爾蒙復發型(hormone-relapsed)的轉移性前列腺癌病人正在接受或已接受過 docetaxel 治療而疾病仍進展惡化者」。對於使用 enzalutamide 治療於先前已經過 abiraterone 治療後之去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，則不在此收載建議之內。</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；

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。

## 【安可坦軟膠囊 40 毫克】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 105 年 1 月 12 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。

台灣安斯泰來製藥股份有限公司建議將治療轉移性前列腺癌藥品「安可坦軟膠囊(Xtandi soft capsule 40mg)」納入健保收載，使用於「(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前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者」之適應症，經衛生福利部中央健康保險署於民國 104 年 11 月 25 日函文，委託醫藥品查驗中心協助提供醫療科技評估資料，俾供參考。本醫療科技評估內容將涵蓋兩種適應症之評估。

### 一、疾病治療現況

我國的癌症登記資料顯示於 2012 年前列腺癌在國人男性癌症發生率為第五名，每十萬人口標準化<sup>a</sup>發生率為 29.7 人，相較於 2000 年的發生率 17.7 人有顯著的增加，而 2012 年前列腺癌每十萬人口標準化死亡率為 6.7 人，在男性癌症死亡率統計位居第七位[1]。早期前列腺癌(subclinical prostate cancer)通常沒有症狀，常見於年齡大於五十歲以上的男性；臨床明顯症狀的前列腺癌之相關的風險因素有年齡、種族、家族病史、前列腺特定抗原(prostate specific antigen, PSA)濃

<sup>a</sup> 標準化率係以西元 2000 年世界標準人口為標準人口計算(單位為每 10 萬人口)



度、free/total PSA 比值、以及肛門指診(digital rectal examination, DRE)的檢查結果[2]。當前列腺癌逐漸進展侵犯至尿道、膀胱頸時，則會造成類似泌尿道阻塞或刺激的症狀，如排尿困難、有灼熱感、急性尿瀦留等；若腫瘤發生轉移時，如發生骨轉移則會引起骨骼疼痛、病理性骨折、脊髓壓迫等症狀[3]。

前列腺癌的診斷，目前仍以前列腺特定抗原(PSA)檢查合併肛門指診(DRE)作為早期偵測前列腺癌的方法。醫師會根據臨床症狀、肛門指診、血清PSA檢測結果、年齡和疾病史等，建議是否進一步做組織切片檢查，以獲得準確診斷。對於疾病的分期，其他的檢查尚有經直腸前列腺超音波檢查、電腦斷層、核磁共振攝影、骨骼掃描檢查、以及MRI-transrectal ultrasound (TRUS) fusion biopsy等[2,3]。

前列腺癌的疾病分期，依據2010年美國AJCC (American Joint Committee on Cancer)的TNM分期系統[4]，以及檢測到的PSA血中濃度和Gleason score<sup>b</sup>，可將前列腺癌分為局部的(localized)、局部侵犯性(locally advanced)和轉移性(metastatic)前列腺癌，而局部的前列腺癌又可分為低、中、高度風險性，醫師會依據腫瘤的期別、病人的年齡及腫瘤復發危險性的不同來決定治療的方式。

治療的方式包括手術、放射線治療、荷爾蒙治療和化學藥物治療等。當癌症轉移到骨骼或其它部位時稱之為轉移性前列腺癌，此時治療以荷爾蒙治療為主，目的為降低男性荷爾蒙(睪固酮)，減少其刺激腫瘤生長。荷爾蒙治療<sup>c</sup>(hormone therapy)包括睪丸切除(bilateral orchiectomy)或使用抗雄性素作用之藥物，然而許多的轉移性前列腺癌病患即使在使用抗雄性素作用藥物與荷爾蒙治療時，前列腺癌仍然持續進展，表示腫瘤有去勢抗性(castration-resistance)的變化。對於去勢抗性的轉移性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)，近來可選擇的較新治療方式包括有docetaxel、abiraterone、enzalutamide、radium-223、sipuleucel-T、cabazitaxel等[2,5]。

我國國家衛生研究院在 2010 年的前列腺癌臨床診療指引中建議，對於晚期或淋巴結、遠處轉移的前列腺癌患者的治療，在病人有腫瘤相關的症狀出現時，即可使用男性荷爾蒙去除治療 (androgen deprivation therapy, ADT)；當荷爾蒙治療失效時，可考慮第二線荷爾蒙治療或全身性化學治療；化學治療第一線藥物有mitoxantrone、docetaxel，第二線化療藥物以 cabazitaxel 合併 prednisolone 用於對 docetaxel 治療無效的荷爾蒙失效型前列腺癌(hormone-refractory prostate cancer, HRPC)有相當的治療效果[3]。

歐洲腫瘤醫學會在 2015 ESMO 臨床診療指引中，對於去勢抗性前列腺癌

<sup>b</sup> Gleason score is the grading system for prostate cancer. Gleason score 2-6: the cancer is likely to grow and spread very slowly. Gleason score 7: the cancer is likely to grow and spread at a modest pace. Gleason score 8-10: the cancer is likely to grow and spread fast. [5]

<sup>c</sup> Some people refer to all hormone therapy as androgen deprivation therapy (ADT). However, to be exact, only orchiectomy and LHRH agonists and antagonists are ADTs [5]

(CRPC)病患，建議可接受的治療包括有[2]：

- 無症狀或輕度症狀而未接受化學治療(chemotherapy-naïve)之去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)病患，建議可以給予 abiraterone acetate 或 enzalutamide 治療 [I, A]<sup>d</sup>。
- 有骨轉移症狀之去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且無內臟轉移的病患，建議可以給予 Radium-223 治療 [I, A]。
- 去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)病患，建議可以給予 docetaxel 治療 [I, A]。
- 無症狀或輕度症狀而未接受化學治療(chemotherapy-naïve)之去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)病患，建議 Sipuleucel-T 可做為一種治療選項 [II, B]<sup>e</sup>。
- 對於去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過 docetaxel 治療者，建議可以 abiraterone acetate、enzalutamide、cabazitaxel 和 radium-223 (無內臟轉移患者)做為治療的選項[I, A]。

美國國家癌症資訊網公布之 2015 NCCN 診治療指引建議[5]，對於去勢抗性的轉移性前列腺癌(CRPC with metastases)，第一線的治療選擇包括：sipuleucel-T 免疫療法、docetaxel 合併 prednisone、enzalutamide、abiraterone acetate 合併 prednisone、Radium-223 (有骨轉移的患者)以及加入臨床試驗等。對於去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療的患者，建議可以 enzalutamide、abiraterone acetate 合併 prednisone、cabazitaxel 合併 prednisone、radium-223 (無內臟轉移患者)、docetaxel rechallenge、加入臨床試驗等方式做為治療的選項。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. Enzalutamide 的 ATC code 分類碼為 L02BB04，是一種新作用機轉的口服雄性素受體信號抑制劑，經由競爭性抑制雄性素與雄性素受體的結合、抑制被活化雄性素受體與 DNA 結合和後續的基因轉錄調控，能阻斷雄性素受體信號傳遞路徑。以 L02BB (抗腫瘤和免疫調節製劑/L02 Endocrine Therapy/L02B Hormone antagonists and related agents/L02BB Anti-androgens) 至 WHO ATC/DDD 分類碼查詢，與 enzalutamide 具有相同 ATC 前五碼有 flutamide<sup>f</sup>、

<sup>d</sup> Level of evidence I: Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.  
Grade of recommendation A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.

<sup>e</sup> Level of evidence II: Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.  
Grade of recommendation B: Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.

<sup>f</sup> Flutamide (L02BB01) 之適應症為：前列腺癌的輔助治療。

nilutamide<sup>g</sup>、bicalutamide<sup>h</sup>與 enzalutamide 四項藥品[6]。

- 以「轉移性前列腺癌」作為關鍵字於行政院衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁查詢，並限制註銷狀態為未註銷，查獲 docetaxel、carbazitaxel 與 abiraterone acetate 三項藥品[7]。
- 上述藥品具有與本案申請藥品適應症相近治療地位者，至衛生福利部中央健康保險署公告之「全民健康保險藥品給付規定」[8]查詢其相關給付規定內容，如表三。

表三 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[詳附錄一]
L02BB04 Enzalutamide  [部授食字第 1036068099 號函文]	(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前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。	軟膠囊劑	40 毫克/軟膠囊	申請健保收載中
L02BB03 Bicalutamide	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。	錠劑； 膜衣錠	50 毫克/錠劑 50 毫克/膜衣錠	限用於與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。
L02BX03 Abiraterone acetate	ZYTIGA 是一種 CYP17 抑制劑，與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療 (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不須使用化學治療者。(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。	錠劑	250 毫克/錠劑	1.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG 分數須 $\leq 2$ )且已使用過 docetaxel 2 個療程以上且治療無效者。 2.需與 prednisone 或 prednisolone 併用。 3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
L01CD04 Cabazitaxel	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	60 毫克/1.5 毫升	健保尚未收載

<sup>g</sup> Nilutamide (L02BB02) 未於我國核准上市。

<sup>h</sup> Bicalutamide (L02BB03)成份於健保署收載 50mg 劑量共有 7 品項藥品。

<p>L01CD02 Docetaxel</p>	<p>乳癌、非小細胞肺癌、<b>前列腺癌</b>、胃腺癌、頭頸癌。(一)乳癌：1、單獨使用，適用於治療局部晚期或轉移性且前次化學治療失敗之乳癌患者。2、與 capecitabine 併用於治療對化學治療包括 anthracycline 無效之局部晚期或轉移性乳癌患者。3、與 doxorubicin 併用適用於局部晚期或轉移性乳癌且先前未曾接受過化學治療之患者。4、與 trastuzumab 併用，可用於治療腫瘤 HER2 過度表現且先前未曾接受過化學治療之轉移性乳癌患者。5、與 doxorubicin 和 cyclophosphamide 併用適用於可手術切除具有淋巴結轉移及無淋巴結轉移乳癌患者之術後輔助療法。對於可接受手術切除且無淋巴結轉移乳癌患者，輔助療法僅限用於遵照國際標準對早期乳癌之主要治療方式建議接受化學治療病患。(二)非小細胞肺癌：1、適用於對鉑之化學療法治療失敗之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。2、與 cisplatin 併用適用於局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，且先前未曾接受過化學治療之患者。本品與 carboplatin 併用為另一含鉑之治療選擇。(三)<b>前列腺癌</b>：與 prednisone 或 prednisolone 併用適用於荷爾蒙治療無效之轉移性前列腺癌。(四)胃腺癌：與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用適用於晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌，且先前未曾接受過化學治療之患者。(五)頭頸癌：與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用適用於頭頸局部進行鱗狀細胞癌患者放射治療前之引導性化療。</p>	<p>注射劑</p>	<p>10 毫克/毫升</p>	<p>前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。</p> <p>乳癌、非小細胞肺癌、頭頸癌[略]</p>
------------------------------	--	------------	-----------------	---

### 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/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）	2013 年 7 月與 2015 年 6 月公布兩份評估報告。
PBAC（澳洲）	2014 年 7 月公布一份評估報告。
NICE（英國）	於 2014 年 7 月公布一份評估報告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）於 2013 年 10 月與 2015 年 7 月公布兩份評估報告。

	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

## (一)CADTH/pCODR (加拿大)

在CADTH/pCODR網頁於2015年12月8日進行查詢獲得數份相關評估報告，分別為2013年7月公布使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過docetaxel治療患者」的評估報告[9,10]，以及2015年6月公布使用於「藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)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患者」[11,12] 的評估報告。

### 1. 去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過docetaxel治療患者[9,10]

在2013年7月公布的評估報告中，pCODR的專家審查委員會pERC建議收載給付enzalutamide (Xtandi)使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過docetaxel治療而疾病仍進展惡化者，病人的ECOG<sup>i</sup>活動能力狀態評分必需 $\leq 2$ 分且無痙攣(seizure)發作的風險。」。pERC委員會此項建議乃是基於enzalutamide較之安慰劑具有令人滿意的臨床淨效益，以及與最佳支持療法(best supportive care)比較具有marginally的成本效益結果。pERC同時認為對於已接受過docetaxel治療的患者而言，enzalutamide可以做為abiraterone的一個替代選項。

#### 整體臨床效益考量

- pERC 委員會知悉對於去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過docetaxel治療患者而言，在加拿大現行的標準治療為abiraterone或者是cabazitaxel。
- pCODR系統性文獻回顧納入一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗AFFIRM study (N=1199)，比較enzalutamide (160mg 每日一次, N=800人)和安慰劑(N=399人)的療效與安全性。事先定義的期中分析，顯示enzalutamide相較於安慰劑具有統計顯著延長之整體存活期，AFFIRM試驗因此提早終止並解除盲性(unblinded)。
- 主要療效指標為整體存活期(overall survival, OS)，以及次要療效指標為影像學無疾病惡化存活期(radiographic progression-free survival, rPFS)。期中分析時，pERC委員會發現enzalutamide相較於安慰劑之整體存活期中位數(median OS)具有統計顯著的延長(18.4 個月vs.13.6 個月，危險比[HR]=0.63, 95% CI: 0.53–0.75, p<0.001)。且，影像學無疾病惡化存活期(rPFS)在enzalutamide組

<sup>i</sup> ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, 美國東岸癌症臨床研究合作組織。

也是顯著優於安慰劑組(8.3 個月 vs. 2.9 個月, HR=0.40, 95% CI 0.35–0.47,  $p<0.001$ )。其他次要療效指標如：至第一次骨骼事件發生時間(16.7個月 vs. 13.3個月, HR=0.69, 95% CI 0.57–0.84,  $p<0.001$ )、至PSA發生進展惡化時間(8.3個月 vs. 3.0個月, HR=0.25, 95% CI 0.20–0.30,  $p<0.001$ )和PSA反應率( $\geq 50\%$  decrease的百分比為 54% vs. 2%,  $p<0.001$ )等，均顯示enzalutamide組顯著優於安慰劑組。

- 治療之生活品質(quality of life, QoL)是以癌症治療的生活功能評估量表-前列腺癌(FACT-P量表)評量<sup>j</sup>，顯示在enzalutamide組相較於安慰劑組有較多的病患生活品質具有意義的改善(43% vs. 18%,  $p<0.001$ )。
- 安全性：pERC委員會依據AFFIRM試驗結果，認為enzalutamide整體的耐受性良好；嚴重的不良事件在安慰劑組較常發生。而相較於安慰劑enzalutamide發生較多的嚴重不良事件包括脊髓受壓迫(spinal cord compression)、血尿(hematuria)、骨骼疼痛(bone pain)、病理性骨折(pathological fracture)、癌症轉移性疼痛(metastatic pain)、general physical health deterioration和肺炎(pneumonia)等等。pERC同時發現在enzalutamide組有七位病患發生痙攣(seizure)而安慰劑組並沒有，委員會因此建議痙攣患者或者有發生痙攣風險的患者不應使用enzalutamide。
- 相對療效與參考品：pERC認為abiraterone可做為明顯相關的(relevant)對照藥品，因此對於廠商提供的enzalutamide與abiraterone相對療效的間接比較分析加以嚴謹評議，pERC發現由於資料的侷限性致使該項間接比較分析結果具有不確定性。然而pERC也發現在enzalutamide和abiraterone各自的樞紐試驗中(Scher 2012 and de Bono 2010)，顯示兩者相較於安慰劑具有相似的存活期效益；且對於整體存活期(OS)的間接比較結果，在enzalutamide和abiraterone兩種治療之間並沒有統計顯著的差異，而使用enzalutamide的好處是不需同時併用prednisone。
- pERC認為在mCRPC已接受過docetaxel治療患者的用藥選擇最佳順序上，目前仍然未知，因此無法提供使用順序的建議。

#### 病患觀點的價值

- 兩個病人專業團體(patient advocacy groups)提出意見，認為enzalutamide可以幫助延緩疾病的進展惡化，並且可以適當的控制疾病的症狀。
- 對於治療上的價值，病人專業團體認為enzalutamide可以做為另一個治療的選項，且enzalutamide具有可以被妥適處置的副作用以及可以改善病人生活品質。

<sup>j</sup> An improvement in quality of life was defined as a 10-point improvement in the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) global score compared to baseline.

## 2. 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[11,12]

在2015年6月公布的評估報告中pERC建議，當成本效益達到可被接受程度的條件時，建議收載給付enzalutamide (Xtandi)使用於「藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)，且在雄性素去除療法(包括LHRH agonist或睪丸切除術)治療失敗而疾病仍進展，經評估屬於無症狀或輕度症狀mCRPC而尚未使用化學治療且其ECOG活動能力狀態評分為0或1分、無痙攣(seizure)發作風險的患者。治療應持續直到疾病進展惡化或化學治療開始。」pERC委員會此項建議乃是基於enzalutamide相較於安慰劑，在整體存活期上有改善且其藥物毒性可被妥適處置，具有令人滿意的臨床淨效益，然而在廠商訂定的價格上，enzalutamide的預測ICER值卻被認為不具成本效益。且在缺乏enzalutamide與abiraterone併用prednisone的相對療效直接比較實證之下，對於經濟分析的不確定性太高，故委員會無法做出enzalutamide相較於abiraterone併用prednisone的治療是否具臨床淨效益或者具有成本效益。

### 整體臨床效益考量

- pERC 委員會知悉對於去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀者，在加拿大現行的標準治療為abiraterone合併prednisone治療、荷爾蒙治療或者是主動監測至疾病進展惡化而決定何時需要開始接受化學治療。
- pCODR系統性文獻回顧納入一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗 PREVAIL study，比較enzalutamide (N=872) 每日一次160mg和安慰劑(N=845)，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的療效與安全性。主要療效指標為兩項co-primary endpoints：即整體存活期(OS)與影像學無疾病惡化存活期(rPFS)。次要療效指標包括：至PSA發生進展惡化時間(time to PSA progression)，至開始使用化學治療的時間(time to initiation of cytotoxic chemotherapy, TTC)，以及生活品質(quality of life, QoL)和安全性等。
- pERC知悉在pCODR執行系統性文獻回顧後，並未發現有enzalutamide比較abiraterone合併prednisone治療的直接比較臨床試驗，而abiraterone合併prednisone治療在加拿大近來已成為此類病人的標準治療方式。
- PREVAIL研究中納入病患年齡中位數在enzalutamide組為72歲(介於43-93歲之間)，在安慰劑組為71歲(介於43-93歲之間)。多數病人的ECOG分數為0分(enzalutamide和placebo分別為 67%和69%)。
- 共同主要療效指標(co-primary endpoints)為整體存活期(OS)與影像學無疾病

惡化存活期(rPFS)；pERC委員會發現enzalutamide相較於安慰劑之整體存活期(median OS)具有統計顯著的延長(中位數32.4 個月vs.30.2 個月;危險比[HR]=0.71, 95% CI: 0.60–0.84, p<0.001)；放射線評估無疾病進展存活期(rPFS)在enzalutamide組也是顯著優於安慰劑組(中位數尚未到達 vs. 3.9 個月, HR=0.19, 95% CI 0.15–0.23, p<0.001)。其他次要療效指標如：至PSA發生進展惡化時間(中位數11.2個月vs. 2.8個月, HR=0.17, 95% CI 0.15–0.20, p<0.001)、至開始使用化學治療的時間(中位數28個月vs. 10.8個月, HR=0.35, 95% CI 0.30–0.40, p<0.001)。

- 生活品質(QoL)以FACT-P量表(癌症治療的生活功能評估量表-前列腺癌)評量，至FACT-P降低的時間，顯示在enzalutamide組相較於安慰劑組延長(中位數11.3個月vs.5.6個月, HR=0.63, 95% CI 0.54–0.72, p<0.001)。
- 安全性：enzalutamide組與安慰劑組發生不良事件的比例相似(97% vs. 93%)，第三級以上的不良事件兩組分別為43%與37%，而在enzalutamide組較安慰劑組多見的包括倦怠、背痛、便秘、肌肉痠痛。pERC委員會發現因不良事件而退出試驗的比例在兩組均為6%。
- 相對療效與參考品：pERC知悉以 abiraterone合併prednisone治療為現行的標準治療方式。但是並沒有enzalutamide相較於abiraterone合併prednisone治療的相對療效與安全性研究；PREVAIL和COU-AA-302研究的間接比較則由於兩項試驗所納入患者基礎疾病特性等具有異質性之侷限因素(limitations)，而使間接比較結果具有不確定性。然而，pERC認同enzalutamide可以提供做為無法耐受abiraterone合併prednisone治療的另一替代治療選擇。

#### 病患觀點的價值

- 兩個病人專業團體(patient advocacy groups: CCSN and PCC)<sup>k</sup>提出意見，認為enzalutamide可以延長病患存活期，並且可以適當的控制疾病的症狀。
- 對於治療上的價值，病人專業團體認為使用enzalutamide可以避免併用prednisone的副作用。

## (二)PBAC (澳洲)

澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月公布一份評估報告，建議需經事先授權(authority required [streamlined])的收載給付 enzalutamide 使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌且經過 docetaxel 治療失敗的患者」[13]。PBAC 此建議是基於 enzalutamide 相較於 abiraterone 之最低成本的結果，兩者在療效上相對等的劑量為 enzalutamide 160mg 和 abiraterone 1000mg。

<sup>k</sup> 分別為 Canadian Cancer Survivor Network (CCSN)和 Prostate Cancer Canada (PCC)



在使用 enzalutamide 做為轉移性前列腺癌的治療時，PBAC 接受以 abiraterone 最為適當的參考品。PBAC 同時發現 MSAC 正在進行 radium-223 注射劑使用於有症狀的去勢抗性的轉移性前列腺癌併有骨轉移患者的治療，PBAC 認為 radium-223 若經收載(MBS listed)則也可做為明顯相關的(relevant)的參考品。

在相對療效的比較上，PBAC 接受 enzalutamide 不劣於 abiraterone 的結果，並認為 enzalutamide 的相對安全性不劣於 abiraterone 是合理的。PBAC 注意到 enzalutamide 與 abiraterone 的不良事件並不相同而且前者不需要進行肝功能的監測。

PBAC 注意到現況之下，對於 cabazitaxel 和 abiraterone 的風險分擔方案(risk share arrangement)有低估已使用過 docetaxel 治療後的病人族群的疑慮，因此建議 enzalutamide 應加入和 abiraterone 相同的風險分擔方案之中。

PBAC 最後做出建議收載的決議：

- 類別/計畫(Category/Program)：一般的程序(General Schedule, GS)
- 嚴重度：去勢抗性的轉移性前列腺癌
- 疾病狀態：前列腺癌
- 臨床條件：
  - enzalutamide 不可以和化學治療合併使用；AND
  - 病人必須經 docetaxel 治療失敗(抗藥性或不耐受性)；AND
  - 病人的 WHO performance status 小於等於 2；AND
  - 當病人使用 enzalutamide 治療而疾病發生進展惡化時則不可再接受 PBS 給付治療；AND
  - 病人事先不可接受過 abiraterone 的治療；OR
  - 病人使用 abiraterone 治療而產生不耐受性且必須永久退出 abiraterone 的治療。

### (三)NICE (英國)

Enzalutamide (Xtandi) 口服雄性素受體信號抑制劑，能阻斷雄性素受體信號傳遞路徑，抑制腫瘤細胞的增生。在英國許可之適應症，用於「去勢抗性(castrate-resistant)的轉移性前列腺癌病人正在接受或已接受過 docetaxel 治療而疾病仍進展惡化者」。建議劑量為 160 毫克每日一次口服直到疾病惡化為止。仿單中並建議若使用 enzalutamide 有嚴重毒性或無法耐受的不良反應發生，應暫停治療壹週或直到症狀改善之後，再開始以較低劑量(120 毫克或 80 毫克每日一次)治療。若同時服用 CYP2C8 抑制劑時則藥物劑量應調降。

NICE 於 2014 年 7 月公佈一份單一科技評議指引[14]，為使用 enzalutamide 治療賀爾蒙復發型(hormone-relapsed)的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療患者的指引(technology appraisal guidance 316)<sup>1</sup>；其評估結論摘要如後：

1. NICE 建議在英國許可適應症範疇內，且需於廠商提供 enzalutamide 病人用藥可近性方案(patient access scheme)的價格折讓前提之下，收載 enzalutamide 用於「賀爾蒙復發型(hormone-relapsed)的轉移性前列腺癌病人正在接受或已接受過 docetaxel 治療而疾病仍進展惡化者」。
2. 使用 enzalutamide 治療於先前已經過 abiraterone 治療後之去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，則不在此收載建議之內。

### 臨床效益：臨床試驗及結果

- 實證資料主要來自於一項隨機分派臨床試驗 AFFIRM study，是對於 enzalutamide+最佳支持照護(BSC)併用相較於安慰劑+BSC 併用的相對臨床效益。另有一項隨機分派臨床試驗 COU-AA-301 trial，則是比較 abiraterone+prednisone 併用相較於安慰劑+prednisone 併用的相對臨床效益；由於未查獲 enzalutamide 和 abiraterone 直接比較試驗的文獻，因此廠商以此試驗進行 enzalutamide 和 abiraterone 的間接比較分析，並以安慰劑做為共同參考品。而 ERG 實證審議小組同意在 AFFIRM 和 COU-AA-301 兩項試驗的病人是可比較的，且接受廠商以 enzalutamide 和 abiraterone 進行間接比較的分析。
- 截至 2011 年 9 月 25 日的期中分析顯示 AFFIRM 研究中，主要療效指標整體存活期中位數(median OS)，在 enzalutamide 組比較安慰劑組顯著延長 4.8 個月(18.4 個月 vs.13.6 個月)，降低死亡風險達 36.9% (危險比[HR]=0.631, 95% CI: 0.529 to 0.752, p<0.001)；期末分析(2011 年 12 月 16 日)結果則發現整體存活期中位數(median OS) 在 enzalutamide 組顯著延長 4.5 個月(17.8 個月 vs.13.3 個月)，降低相對風險達 38.0% (危險比[HR]=0.618, 95% CI: 0.523 to 0.730, p<0.001)。
- AFFIRM 研究之次要療效指標結果：(1) 至 PSA 發生進展惡化時間在 enzalutamide 組比較安慰劑組長 5.3 個月(8.3 個月 vs. 3.0 個月, HR=0.248, 95% CI 0.204 – 0.303, p<0.001)。(2) 影像學無疾病惡化存活期(rPFS)在 enzalutamide 組優於安慰劑組 5.4 個月 (8.3 個月 vs. 2.9 個月, HR=0.40, 95% CI 0.35 – 0.47, p<0.001)。(3) 至第一次骨骼事件發生時間在 enzalutamide 組比較安慰劑組長 3.4 個月 (16.7 個月 vs. 13.3 個月, HR=0.69, 95% CI 0.57 – 0.84, p<0.001)。(4) 疼痛緩解率：至第 13 週在 enzalutamide 組有 25% 而安慰

<sup>1</sup> NICE TA 316 : Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen

劑組有 14.2%病人達到疼痛緩解( $p<0.001$ )。

- 試驗 COU-AA-301 為一項隨機分派對照試驗，比較 abiraterone+prednisone 併用相較於安慰劑+prednisone 併用，治療爾蒙復發型(hormone-relapsed)的轉移性前列腺癌病人正在接受或已接受過最多兩種化學治療，其中之一為 docetaxel，然而疾病仍進展惡化者。試驗中兩組病人均接受最佳支持照護。試驗結果 abiraterone 相較於安慰劑的整體存活期(OS)之風險比(hazard ratio, HR)為 0.74 (95% CI 0.64–0.86)，而影像學無疾病惡化存活期(rPFS)兩者之風險比(HR)為 0.66 (95% CI 0.58–0.76)。
- ERG 認為尚無法有足夠證據來證實在經過 abiraterone 治療之後再使用 enzalutamide 治療的臨床效益。ERG 知悉 enzalutamide 和 abiraterone 的不良事件相似，且相對而言是輕微且較安全的。

### 委員會的重點考量

- 委員會討論對於賀爾蒙復發型(hormone-relapsed)的前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療患者在臨床上的處置。臨床專家表示有數種治療選項而 enzalutamide 是其中有效的治療之一。委員會知悉臨床專家表示，enzalutamide 將類似於 abiraterone 使用在至少接受過一次化學治療的病患；而 enzalutamide 不需空腹服用，因此服藥更便利。他們也知悉使用 abiraterone 治療時，部分患者必須調降劑量以避免產生肝臟毒性，但 enzalutamide 較不會造成肝臟毒性。
- 委員會接受廠商建議以 abiraterone 和最佳支持照護(best supportive care, BSC) 做為 enzalutamide 的對照參考品，但表明兩者分別針對不同的目標族群；abiraterone 是針對治療「去勢抗性轉移性的前列腺癌且曾接受過一次 docetaxel 療程治療者」藥物的參考品，而最佳支持照護(BSC)則是針對治療「賀爾蒙復發型轉移性的前列腺癌且曾接受過兩種或兩種以上化學治療者」藥物的參考品。
- 委員會考量 enzalutamide 主要的臨床效益實證來自於 AFFIRM 試驗，並同意 AFFIRM 為一項品質良好的試驗。委員會指出在 AFFIRM 試驗中，相對於安慰劑，enzalutamide 可使整體存活期中位數延長 4.5 個月(期末分析資料截止日為2011年12月16日)，且達統計顯著意義。此外，以FACT-P量表(癌症治療的生活功能評估量表-前列腺癌)測量的 enzalutamide 治療組患者的生活品質，與安慰劑組患者亦出現顯著差異。委員會結論，相較於最佳支持照護，enzalutamide 是一種具臨床效益的治療。
- 委員會討論廠商所執行的 enzalutamide 與 abiraterone 的間接比較分析，發現在 AFFIRM 和 COU-AA-301 的安慰劑組接受 prednisone 的患者比例不同，分別

為45.6%和100%；委員會結論，corticosteroids的效果並不會影響存活期，因此AFFIRM和COU-AA-301可以做為enzalutamide與abiraterone的間接比較分析。委員會知悉廠商執行的間接比較結果中，enzalutamide與abiraterone的整體存活期未具統計顯著差異。

- 委員會指出在 AFFIRM 試驗中enzalutamide 的醫囑遵從度普遍較高，不良反應通常可控制且可逆。委員會關切在 AFFIRM 試驗中兩組的脊椎壓迫發生率似乎偏高的現象，但臨床專家表示在臨床試驗中發生的脊椎壓迫事件，通常可以在神經學傷害之前即診斷出來。委員會結論，對於骨骼相關事件或是不良反應事件不須在經濟模型(economic modeling)中特別加以考量。
- 委員會考量廠商所選擇的EQ-5D效用值(utility value)，雖然EQ-5D資料收集僅來自歐洲國家(N=209)的臨床試驗中心，但委員會同意其樣本數適當。委員會結論認為廠商使用AFFIRM試驗基礎點的EQ-5D效用值是恰當的。  
[4.12]
- 委員會指出，相較於enzalutamide對於整體目標族群(overall population)的存活效益(hazard ratio [HR] 0.62)，試驗的結果顯示enzalutamide的存活效益在僅有接受過一次化學治療患者的效益較高(HR 0.59)，而在接受過兩次或兩次以上化學治療者的存活效益較低(HR 0.74)。
- 委員會認同於廠商對於abiraterone治療後使用enzalutamide治療的效益相關資料進行收集，以做為藥物監測計畫(pharmacovigilance plan)的一部分而所做的貢獻。然而，直到穩健的研究實證呈現之前，目前無法對於enzalutamide與abiraterone使用順序做出適當的建議。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭)

SMC公布二份 enzalutamide 評估報告。分別為在2013年10月公布，建議收載enzalutamide使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC) 且正在接受或已接受過docetaxel治療而疾病仍進展惡化者」評估報告[15]；以及在2015年7月公布，拒絕收載enzalutamide使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚不須使用化學治療患者」評估報告[16]。

- 去勢抗性的轉移性前列腺癌且正在接受或已接受過docetaxel治療而疾病仍進展惡化者[15]

SMC建議收載enzalutamide使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC) 且正在接受或已接受過docetaxel治療而疾病仍進展惡化者」是基於一項隨機分派、雙盲的臨床試驗AFFIRM的結果，顯示enzalutamide的整體存活期較安慰劑顯著的延長(18.4 個月vs.13.6 個月,危險比[HR]=0.63, 95% CI: 0.53—0.75, p<0.001)。

在AFFIRM研究中，最常見的不良反應事件為熱潮紅(hot flush)和頭痛(頻率 $\geq 10\%$ )。其他常見者( $\geq 1\%$ )包括嗜中性白血球低下、視覺幻覺、焦慮、認知失調、記憶喪失、高血壓、皮膚乾燥、皮膚搔癢、骨折、跌倒。發生率 $\geq 5\%$  且在enzalutamide組相較於安慰劑組有較多事件發生者有腹瀉(21% vs. 18%)、倦怠(34% vs. 29%)、週邊組織水腫(15% vs. 13%)、骨骼肌肉疼痛(14% vs. 12%)等等。

- 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[16]

一項隨機分派、雙盲的臨床試驗PREVAIL的結果，顯示enzalutamide相較於安慰劑可以延長患者的整體存活期(OS)和影像學無疾病惡化存活期(rPFS)。然而，由於SMC認為廠商未能提供穩健的藥物經濟學分析及成本效益分析，故SMC做出拒絕收載的決議。

## 2. 電子資料庫相關文獻

本報告用於評估 enzalutamide (Xtandi)與現行標準治療或安慰劑相比較，使用於(a).去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療的病患;以及(b).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不須使用化學治療的患者，其臨床的相對效益與安全性。

### (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：

**(a). 針對去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者：**

<b>Population</b>	<p>納入條件：去勢抗性的轉移性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer) 且已接受過 docetaxel 治療患者。</p> <p>排除條件：不符合上述納入條件的患者。</p>
<b>Intervention</b>	Enzalutamide 160mg QD orally
<b>Comparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo/Best supportive care</li> <li>• Abiraterone+prednisone</li> </ul>
<b>Outcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 整體存活期(OS)</li> <li>• PSA-level 反應率 (PSA response rate)</li> <li>• 對於軟組織(soft tissue)的治療反應率</li> <li>• FACT-P 量表的生活品質反應</li> <li>• 至 PSA 發生進展惡化時間(time to PSA progression)</li> <li>• 影像學無疾病進展惡化存活期(rPFS)</li> <li>• 至第一次骨骼事件發生時間 (time to first skeletal-related event)</li> <li>• 安全性：死亡率、嚴重不良事件、痙攣</li> </ul>
<b>Study design</b>	Randomized controlled trials 或 systematic review /meta-analysis

**(b). 針對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不須使用化學治療者：**

<b>Population</b>	<p>納入條件：去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未使用過化學治療(chemotherapy-naïve)者。</p> <p>排除條件：不符合上述納入條件的患者。</p>
<b>Intervention</b>	Enzalutamide 160mg QD orally
<b>Comparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo/Best supportive care</li> <li>• Abiraterone+prednisone</li> </ul>
<b>Outcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 整體存活期(OS)</li> <li>• 影像學無疾病進展惡化存活期(rPFS)</li> <li>• 至開始使用化學治療的時間(time to initiation of cytotoxic chemotherapy, TTC)</li> <li>• 至第一次骨骼事件發生時間 (time to first skeletal-related event)</li> <li>• 整體最佳軟組織(soft tissue)的治療反應率</li> </ul>

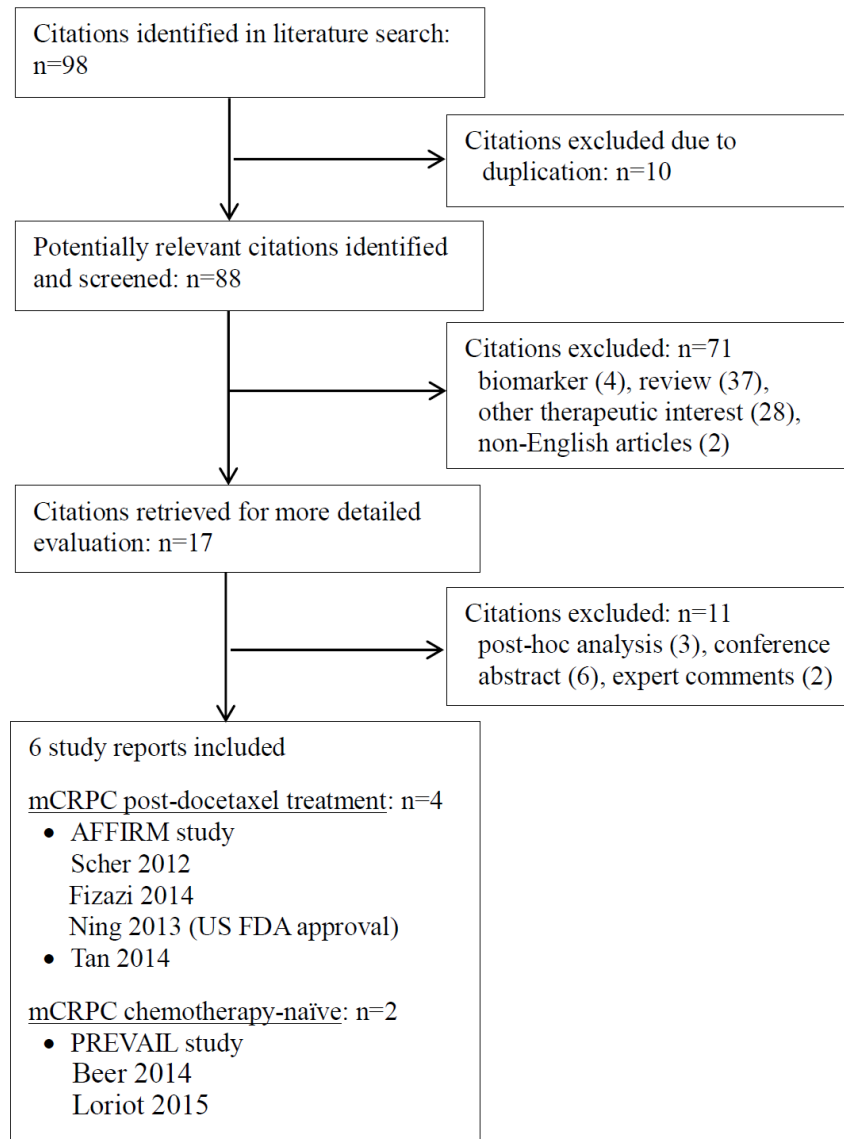
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA 反應率 (PSA response rate)</li> <li>• 至 PSA 發生進展惡化時間(time to PSA progression)</li> <li>• FACT-P 量表的生活品質反應</li> <li>• 安全性：死亡率、嚴重不良事件、痙攣</li> </ul>
Study design	Randomized controlled trials 或 systematic review /meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 12 月 23 日，以(enzalutamide)、(Xtandi)、(MDV3100)、與 (metastatic prostate cancer) 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫經鍵入關鍵字(enzalutamide)、(Xtandi)、(MDV3100)、與(metastatic prostate cancer)進行搜尋，並設定為 randomized controlled trial 後，共獲得 28 篇研究文獻；在 Embase 電子資料庫經以上述關鍵字進行搜尋，並設定為 randomized controlled trial 後，獲得 39 研究文獻；在 Cochrane Library 電子資料庫以(enzalutamide)關鍵字進行搜尋未獲得 Cochrane Review 文獻，設定為 randomized controlled trial 後獲得 25 研究文獻；進一步在上述 PubMed/Embase/Cochrane 資料庫中，鍵入關鍵字(enzalutamide)和(abiraterone acetate)和(comparison)之後，分別查獲 2 篇、0 篇和 4 篇研究文獻。查獲之研究文獻經由研究人員閱讀、篩選，研究文獻品質依據 SIGN-50 checklists 進行評估 [17]。

在上述 PubMed/Embase/Cochrane 資料庫中總共查獲 98 篇文獻，在經過逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除重複 10 篇、屬於 review 性質者 37 篇、不符合研究主題者 32 篇、非英文文獻 2 篇、屬 post-hoc 分析文獻 3 篇、僅有會議摘要 6 篇和專家評論 2 篇之後，共納入六篇文獻於本報告中[18-23]，文獻的篩選流程依據 QUOROM flow diagram 進行[24]。



### 納入或排除文獻之 QUOROM 流程圖

納入本報告中的六篇文獻[18-23]，其中四篇係針對「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過 docetaxel 治療患者」的研究文獻，分別為 Scher 2012 發表的 AFFIRM 樞紐試驗結果[18]，Fizazi 2014 對於 AFFIRM 試驗病患之生活品質影響的研究結果[19]，Ning 2013 發表對於 U.S. FDA 核准 enzalutamide 上市的試驗結果文獻[20]，以及 Tan 2014 對於 enzalutamide 與 abiraterone acetate 相對療效的間接比較結果[21]；另兩篇為對於「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不須使用化學治療患者」的研究文獻，分別為 Beer 2014 發表的 PREVAIL 樞紐試驗結果[22]，以及 Loriot 2015 對於 PREVAIL 試驗病患之生活品質影響的研究結果文獻[23]，然未查獲已發表之 enzalutamide 與 abiraterone acetate 相對療效間接比較的完整文獻。茲將分別摘要重點敘述如後。



## I. 針對去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者

### I-1. Enzalutamide 與安慰劑的直接比較研究：AFFIRM study [18, 19, 20]

Scher (2012)的研究結果，針對轉移性前列腺癌患者接受過一次或兩次化學治療且其中至少有一次含 docetaxel 之後，再使用 enzalutamide 治療之整體存活期的臨床效益之研究文獻[18]。

AFFIRM 試驗為一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗。依據病人的活動能力狀態 ECOG score (0 or 1 vs. 2) 與 BPI-SF 量表<sup>m</sup>(簡式疼痛量表簡表)疼痛程度( $\leq 3$  vs.  $\geq 4$ )將病人(N=1199)分層，接著以 2:1 比例隨機分派至 enzalutamide 組(N=800)接受每日一次 160mg 治療，或安慰劑組(N=399)。試驗有事先定義之期中分析。

參與試驗的病人均為經過組織學或細胞學確診的前列腺癌患者，testosterone (castrate level) $< 50\text{ng/dL}$ ，先前接受過 docetaxel 治療，且依據 PCWG2 criteria 判斷疾病進展惡化者<sup>n</sup>。主要療效指標為整體存活期<sup>o</sup> (overall survival, OS)，次要療效指標包括對治療反應的測量<sup>p</sup> (前列腺特定抗原 [PSA-level] 的治療反應率、軟組織的治療反應率、FACT-P 量表的生活品質反應率)以及對疾病進展惡化的測量<sup>q</sup> (至 PSA 發生進展惡化時間、影像學無疾病惡化存活期 [rPFS]、至第一次骨骼事件發生時間)。統計分析檢定唯有在 enzalutamide 的整體存活期(OS)顯著優於安慰劑組時，才對於次要療效指標依 rank-prioritized order 順序<sup>r</sup> 進行分析。

<sup>m</sup> 簡式疼痛量表簡表(the Brief Pain Inventory–Short Form, BPI-SF) question 3 score: addressing the average pain over the 7 days before randomization (0 to 3: no pain to mild pain; 4 to 10: moderate-to-severe pain).

<sup>n</sup> 前列腺癌臨床試驗工作小組 2 (Prostate Cancer clinical Trials Working Group 2, PCWG2): Including three increasing values for prostate-specific antigen (PSA) or radiographically confirmed progression with or without a rise in the PSA level.

<sup>o</sup> 整體存活期(OS)定義為 the time from randomization to death from any cause.

<sup>p</sup> PSA-level 的治療反應定義為 reduction in the PSA level from baseline by 50% or more or 90% or more, as confirmed on an additional PSA evaluation performed 3 or more weeks later.

軟組織的治療反應是以 the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1 評估。

生活品質的反應定義為 10-point improvement in the global score on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) questionnaire, as compared with baseline, on two consecutive measurements obtained at least 3 weeks apart.

<sup>q</sup> PSA 發生進展惡化定義為 an increase by a factor of 1.25 over the baseline level or over the nadir level and an increase in the absolute PSA level by at least 2 ng per milliliter.

骨骼事件定義為 radiation therapy or surgery to bone, pathologic bone fracture, spinal cord compression, or change of antineoplastic therapy to treat bone pain

<sup>r</sup> The rank-prioritized order 順序分析: the time to PSA progression, radiographic progression-free survival, and the time to the first skeletal-related event

結果(參見表四)：

- 病人的基礎期狀態、先前治療疾病史、疾病進展程度等在enzalutamide組和安慰劑組相類似。
- 期中分析(資料截止日2011年9月25日)整體存活期中位數(median OS)：enzalutamide組(18.4 個月[95%CI 17.3 – not yet reached])相較於安慰劑組(13.6 個月[95%CI 11.3 – 15.8]) 具有統計顯著的延長；使用enzalutamide治療可降低死亡風險達37% (風險比[HR]=0.63, 95% CI: 0.53 – 0.75, p<0.001)。在各個次族群 (年齡、基期疼痛程度、地區、疾病進展惡化型態) 的整體存活期分析中也顯示enzalutamide具有優於安慰劑的效益。
- 所有次要療效指標分析均顯示enzalutamide組顯著優於安慰劑組。包括：對PSA-level的治療反應率(54% vs. 2%, p<0.001)，對於軟組織的治療反應率(29% vs. 4%, p<0.001)，FACT-P量表的生活品質反應(43% vs. 18%, p<0.001)，至PSA發生進展惡化時間 (8.3個月vs. 3.0個月, HR=0.25, p<0.001)，影像學無疾病惡化存活期[rPFS] (8.3 個月vs. 2.9 個月, HR=0.40, p<0.001)，以及，至第一次骨骼事件發生時間 (16.7個月vs. 13.3個月, HR=0.69, p<0.001)。
- 安全性： enzalutamide 組與安慰劑組發生不良事件的比例相似(98% vs. 98%)，第三級以上的不良事件兩組分別為 45%與 53%，而在 enzalutamide 組較安慰劑組較多見的不良事件包括倦怠、腹瀉、熱潮紅、骨骼肌肉疼痛、頭痛等。在 enzalutamide 組有五位(0.6%)病患發生痙攣(seizure)而安慰劑組並沒有，其中一位(status epilepticus)經過醫療處置，其餘四位自行緩解並無大礙。

表四、 AFFIRM 試驗之主要及次要療效指標結果整理 [18, 20]

	Enzalutamide 組	安慰劑組
病人數 (N)	800	399
整體存活期 (cutoff date: September 25, 2011)		
Median OS (months)	18.4	13.6
95% confidence interval	17.3 – not yet reached	11.3 – 15.8
Hazard ratio (95% CI)	0.63 (0.53 – 0.75)	
p-value	< 0.001	
PSA-level的治療反應率		
Decline ≥ 50% from baseline (%)	54	2
p-value	< 0.001	
Decline ≥ 90% from baseline (%)	25	1
p-value	< 0.001	
軟組織的治療反應率		
Complete or partial response (%)	29	4
p-value	< 0.001	
FACT-P 量表的生活品質反應率		
QoL response (%)	43	18
p-value	< 0.001	
至PSA發生進展惡化時間		
Median (months)	8.3	3.0
95% confidence interval	5.8 – 8.3	2.9 – 3.7
Hazard ratio (95% CI)	0.25 (0.20 - 0.30)	
p-value	< 0.001	
影像學無疾病惡化存活期(rPFS)		
Median rPFS (months)	8.3	2.9
95% confidence interval	8.2 – 9.4	2.8 – 3.4
Hazard ratio (95% CI)	0.40 (0.35 - 0.47)	
p-value	< 0.001	
至第一次骨骼事件發生時間		
Median (months)	16.7	13.3
95% confidence interval	14.6 – 19.1	9.9 – not yet reached
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.57 - 0.84)	
p-value	< 0.001	

### 生活品質的研究結果：

Fizazi (2014)的研究結果，乃是對於 AFFIRM 試驗中的患者，在使用 enzalutamide 治療相較於安慰劑，至第一次骨骼事件發生的時間、疼痛以及整體與健康相關生活品質研究結果之文獻[19]。

相關生活品質研究的療效指標評估包括：至第一次骨骼事件發生時間(定義為需要接受放射治療或骨科手術)、基期至第 13 週對於疼痛嚴重程度的改變、在第 13 週時疼痛程度緩解或惡化、至疼痛進展惡化發生的時間、整體與健康相關生活品質(HRQoL)改善的程度、HRQoL 改善的層面、以及至 HRQoL 開始惡化的時間；並以意圖治療(ITT)族群進行分析。由 Fizazi 的研究結果發現相較於安慰劑，以 enzalutamide 治療可以顯著改善患者與健康相關的生活品質(HRQoL)，延後第一次骨骼事件發生的時間和疼痛惡化發生的時間，以及提高病患疼痛緩解的比例。

### 結果：

- 至第一次骨骼事件發生時間的中位數，在 enzalutamide 組和安慰劑組分別為 16.7 個月(95% CI: 14.6 to 19.1 個月) 和 13.3 個月(95% CI: 9.9—not yet reached [NYR])，相對危險比(HR)為 0.69 (95% CI: 0.57—0.84, p=0.0001)。
- 在第 13 週時疼痛程度惡化於 enzalutamide 組有 28% (174/625 人)而在安慰劑組有 39% (101/259 人)，兩組差為-11.2% (95%CI: -18.1— -4.3, p=0.0018)。至疼痛惡化發生的時間中位數，在 enzalutamide 尚未達到(95%CI: NYR to NYR)而在安慰劑組為 13.8 個月(95%CI: 13.8—NYR)，其危險比(HR)為 0.56 (95%CI: 0.41—0.78, p=0.0004)。
- 基期至第 13 週對於疼痛嚴重程度的改變，在 enzalutamide 組為-0.15 (95%CI: -0.28—-0.02)，在安慰劑組為 0.50 (95%CI: 0.29—0.70)，兩組差異為-0.65 (95%CI: -0.89 — -0.41, p<0.0001)。第 13 週時疼痛程度達到緩解於 enzalutamide 組有 45% (22/49 人)，安慰劑組有 7% (1/15 人)，相差有 38.2% (95%CI: 19.4—57.0, p=0.0079)。
- 整體與健康相關生活品質(HRQoL)的改善於 enzalutamide 和安慰劑兩組分別為 42% (275/652 人)和 15% (36/248 人, p<0.0001)。至 HRQoL 開始惡化的時間中位數在 enzalutamide 組相較於安慰劑組延長，分別為 9.0 個月(95%CI: 8.3—11.1)和 3.7 個月(95%CI: 3.0—4.2)，危險比(HR)為 0.45 (95%CI: 0.37—0.55, p<0.0001)。

### **I-2. Enzalutamide 與 Abiraterone 的間接比較研究 [21]**

Tan (2014)的研究結果，針對轉移性前列腺癌患者(mCRPC)接受過 docetaxel

治療之後，再使用 enzalutamide 或 abiraterone acetate 治療的相對療效與安全性之間接比較研究的文獻[21]。

Tan 等人以“enzalutamide”或“abiraterone acetate”搜尋PubMed 資料庫，獲得367 篇文獻，排除348篇非臨床試驗者後餘19篇臨床試驗研究文獻，再排除不符合研究主題、非第三期臨床試驗的文獻後，僅納入兩篇符合研究主題的第三期隨機對照臨床試驗，分別是AFFIRM試驗[18]與 COU-AA-301試驗[25]文獻。AFFIRM 試驗是比較enzalutamide 與安慰劑的相對臨床效益及安全性，而 COU-AA-301試驗是比較abiraterone acetate+prednisone 與安慰劑+prednisone 的相對療效與安全性。由於文獻搜尋結果未發現enzalutamide與abiraterone acetate 直接比較之臨床試驗文獻，無法進行直接比較之統合分析，故執行間接比較分析[26]，並以執行敏感度分析( $I^2$ 分別訂定為0%、25%、50%、75%)來評估研究結果之證據強度。偏誤的風險評估屬低等級。

結果(參見表五和表六)：

- 主要療效指標—整體存活期(OS)：AFFIRM試驗(enzalutamide vs. placebo; HR 0.63, 95% CI: 0.53 – 0.75)和COU-AA-301試驗(abiraterone acetate+prednisone vs. placebo+prednisone; HR 0.74, 95% CI: 0.64 – 0.86)的間接比較結果，顯示 enzalutamide相較於abiraterone acetate於整體存活期(OS)並沒有統計上顯著的差異(HR 0.85, 95% CI: 0.68 – 1.07,  $p=0.17$ )。
- 其他次要療效指標分析，均顯示使用 enzalutamide治療顯著優於以abiraterone 治療。包括：
  - 至PSA發生進展惡化時間：間接比較結果顯示 enzalutamide 優於 abiraterone acetate (危險比 [HR] 0.40, 95% CI: 0.30 – 0.53,  $p<0.001$ )。
  - 影像學無疾病惡化存活期：間接比較結果顯示 enzalutamide 優於 abiraterone acetate (HR 0.61, 95% CI: 0.50 – 0.74,  $p<0.001$ )。
  - PSA的反應率：間接比較結果顯示 enzalutamide 優於 abiraterone acetate (OR 10.69, 95% CI: 3.92 – 29.20,  $p<0.001$ )。
- 安全性：間接比較分析結果發現 enzalutamide 和 abiraterone acetate 在倦怠 ( $p=0.60$ )、腹瀉( $p=0.64$ )、肝功能異常( $p=0.25$ )的不良事件並無顯著差異；心臟功能異常在 abiraterone acetate 略多於 enzalutamide 治療組( $p=0.06$ )。以 abiraterone acetate 治療比較安慰劑較常見的不良事件有水液滯留(33% vs. 24%)和低血鉀症(18% vs. 9%)。在以 enzalutamide 治療組發現有五位病患發生痙攣。
- 敏感度分析顯示此項研究具有穩健的研究結果。

表五、Enzalutamide 與 Abiraterone 療效指標間接比較結果整理 [18, 21, 25]

	AFFIRM 試驗[18]		COU-AA-301 試驗[25]	
病人族群	metastatic CRPC, post-docetaxel		metastatic CRPC, post-docetaxel	
病人數 (N)	1199		1195	
	Enzalutamide N=800	安慰劑 N=399	Abiraterone acetate N=797	安慰劑 N=398
追蹤期, 中位數 (months)	14.4		20.2	
整體存活期 (OS, months)				
Median Hazard ratio (95% CI)	0.63 (0.53 – 0.75)		0.74 (0.64 – 0.86)	
Indirect estimate of the HR	0.85			
95% CI	0.68 – 1.07			
p-value	0.17			
至PSA發生進展惡化時間 (months)				
Median Hazard ratio (95% CI)	0.25 (0.20 – 0.30)		0.63 (0.52 – 0.78)	
Indirect estimate of the HR	0.40			
95% CI	0.30 – 0.53			
p-value	< 0.001			
影像學無疾病惡化存活期(rPFS) (months)				
Median Hazard ratio (95% CI)	0.40 (0.35 – 0.47)		0.66 (0.58 – 0.76)	
Indirect estimate of the HR	0.61			
95% CI	0.50 – 0.74			
p-value	< 0.001			
PSA反應率 (PSA decline $\geq$ 50% from baseline)				
Odds ratio (95% CI)	76.41 (31.22 – 187.04)		7.15 (4.53 – 11.28)	
Indirect estimate of the OR	10.69			
95% CI	3.92 – 29.20			
p-value	< 0.001			

表六、Enzalutamide 與 Abiraterone 不良事件間接比較結果整理 [18, 21, 25]

	AFFIRM			COU-AA-301			間接比較	
	Enzalutamide N=800 (%)	安慰劑 N=399 (%)	OR (95% CI)	Abiraterone acetate N=791 (%)	安慰劑 N=394 (%)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	p
倦怠	34	29	1.24 (0.95–1.60)	47	44	1.12 (0.88–1.43)	1.10 (0.77–1.57)	0.60
腹瀉	21	18	1.28 (0.94–1.74)	20	15	1.42 (1.02–1.98)	0.90 (0.57–1.41)	0.64
心臟疾病*	6	8	0.80 (0.50–1.29)	16	12	1.43 (1.00–2.06)	0.56 (0.31–1.01)	0.06
肝功能異常	1	2	0.66 (0.23–1.92)	11	9	1.30 (0.86–1.96)	0.51 (0.16–1.59)	0.25
體液滯留	—	—	—	33	24	1.57 (1.19–2.07)	—	—
低血鉀	—	—	—	18	9	2.19 (1.49–3.23)	—	—
高血壓	—	—	—	11	8	1.42 (0.93–2.16)	—	—
痙攣	<1	0	Inf.(0.46-Inf.)**	—	—	—	—	—

\*Cardiac disorder: in COU-AA-301, include any of the following: cardiac ischemia, myocardial infarction, supraventricular or ventricular tachyarrhythmias, cardiac failure, or other arrhythmia-related problems. In the AFFIRM study, it was defined more broadly as either any disorder or myocardial infarction. \*\*Inf.: infinity.

**結論：**由 Tan (2014) 的研究發現，間接比較結果顯示 enzalutamide 相較於 abiraterone acetate 於整體存活期(OS)雖然並沒有統計上顯著的差異(HR 0.85, 95% CI: 0.68 – 1.07, p=0.17)，但是在其他次要療效指標分析上，包括至 PSA 發生進展惡化時間、影像學無疾病惡化存活期(rPFS)、PSA 的反應率等，均顯示使用 enzalutamide 治療顯著優於以 abiraterone 治療的效益；故此間接比較分析結果提供了進一步執行 enzalutamide 與 abiraterone 直接比較(head-to-head)試驗的立論基礎。

## II. 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

### II-1. Enzalutamide 與安慰劑的直接比較研究：PREVAIL study [22, 23]

Beer (2014) 的研究結果，是針對去勢抗性的轉移性前列腺癌尚未接受過化學治療患者，使用 enzalutamide 治療之影像學無疾病惡化存活期與整體存活期的臨床效益研究之文獻[22]。

PREVAIL 試驗是一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，比較 enzalutamide (N=872) 每日一次 160mg 和安慰劑(N=845)，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的療效與安全性。

納入參與試驗的病人均為經過組織學或細胞學確診的前列腺癌且有轉移性的患者，有 PSA 進展惡化、放射現影像判斷疾病進展惡化、或兩者兼具者，testosterone (castrate level) $< 50\text{ng/dL}$ ，病人需先前尚未接受過化學治療、ketoconazole 或 abiraterone acetate 的治療，其 ECOG 分數介於 0 或 1 分，BPI-SF 疼痛量表屬無症狀或輕度症狀者，具有肺臟或肝臟之內臟轉移者以及 NYHA Class I or II 的心衰竭患者可參與試驗；而有痙攣病史者則被排除參與試驗。

共同主要療效指標(co-primary endpoints)為影像學無疾病惡化存活期(rPFS)與整體存活期(OS)。次要療效指標包括：至開始使用化學治療的時間(time to initiation of cytotoxic chemotherapy, TTC)，至第一次骨骼事件發生時間，整體最佳軟組織反應率(the best overall soft-tissue response)，至 PSA 發生進展惡化時間，以及 PSA 反應率 (PSA level decline  $\geq 50\%$  from baseline)。其他包括生活品質指標測量(FACT-P 量表，PSA level decline  $\geq 90\%$  from baseline)和安全性等。試驗有事先定義之期中分析<sup>s</sup>，並以 ITT population 進行統計分析。影像學無疾病惡化存活期(rPFS)最後分析是在 439 事件發生後進行分析，其資料的截止日(cutoff date)為 2012 年 5 月 6 日；在文獻中的研究結果分析資料的截止日為 2013 年 9 月 16 日；更新的存活期分析資料截止日則為 2014 年 1 月 15 日。

結果(參見表七)：

- PREVAIL 研究中納入病人的基期狀態、先前疾病史等在 enzalutamide 組和安慰劑組相類似，病患年齡中位數分別為 72 歲(range 43-93 歲)和 71 歲(range 43-93 歲)；多數病人的 ECOG 分數為 0 分(enzalutamide 和 placebo 分別為 67% 和 69%)。
- 主要療效指標(coprimary endpoints)為影像學無疾病惡化存活期(rPFS)以及整體存活期(OS)：
  - 影像學無疾病惡化存活期(rPFS)：在十二個月的追蹤期發現影像學無疾病惡化存活期 (rPFS) 的病人比率在 enzalutamide 組為 65%，安慰劑組為 14%，使用 enzalutamide 治療相較於安慰劑可以降低 81% 之影像學疾病惡化

<sup>s</sup> 事先定義之整體存活期(overall survival)期中分析: the interim analysis of overall survival was to be conducted after the occurrence of approximately 516 deaths, or 67% of the 765 deaths specified for the final analysis. 事先定義之最終分析: the final analysis of radiographic progression-free survival would be conducted after the occurrence of at least 410 events at the time of the interim analysis of overall survival..



或死亡的風險(HR 0.19, 95% CI: 0.15–0.23,  $p<0.001$ )。影像學無疾病惡化存活期中位數在enzalutamide組尚未到達，而安慰劑組為3.9 個月。

- 試驗進行至540個死亡事件發生時停止，並執行期中分析。整體存活期(median OS)的追蹤期約為22個月，enzalutamide組相較於安慰劑組較少死亡事件發生，分別為28% (241/872) 和35% (299/845)；以enzalutamide治療相較於安慰劑可以降低死亡風險達29% (HR 0.71, 95% CI: 0.60–0.84,  $p<0.001$ )。整體存活期中位數(estimated OS)在enzalutamide組(32.4個月)比較安慰劑組(30.2個月)延長。
- 其他次要療效指標分析，均顯示使用enzalutamide治療效益顯著優於安慰劑。包括：
  - 至開始使用化學治療的時間(中位數)：enzalutamide組和安慰劑組分別為28個月和10.8個月(HR 0.35, 95% CI 0.30–0.40,  $p<0.001$ )。
  - 至第一次骨骼事件發生時間(中位數)：使用enzalutamide治療顯示可降低第一次骨骼事件發生風險(32% vs. 37%; HR 0.72, 95% CI 0.61–0.84,  $p<0.001$ )；第一次骨骼事件發生時間在enzalutamide組和安慰劑組分別為31.1個月和31.3個月。
  - 整體最佳軟組織反應率：enzalutamide組和安慰劑組分別為59%和5% ( $p<0.001$ )。
  - 至PSA發生進展惡化時間(中位數)：enzalutamide組和安慰劑組分別為11.2個月和2.8個月(HR 0.17, 95% CI 0.15–0.20,  $p<0.001$ )。
  - PSA 反應率 (PSA level decline  $\geq 50\%$  from baseline)：enzalutamide組和安慰劑組分別為78%和3% ( $p<0.001$ )。
- 生活品質以FACT-P量表評量，至FACT-P降低的時間(中位數)在enzalutamide組(11.3個月)相較於安慰劑組(5.6個月)延長(HR 0.63,  $p<0.001$ )。

■ 安全性：第三級以上的不良事件在enzalutamide組與安慰劑組分別為43%與37%；至第一次發生三級以上不良事件 的時間(中位數)在兩組分別為22.3個月和13.3個月。經治療藥物暴露時間長度的校正之後(adjustment for the length of exposure)，事件的發生率在enzalutamide組多於安慰劑組的有潮紅(flush) (每一百病人年[patient-years]有14件和12事件發生)、高血壓(每一百病人年有11件和7事件發生)和跌倒(每一百病人年有11件和9事件發生)。在enzalutamide組較常見的大於三級以上的不良事件為高血壓，共有7%病患發生。最常見的心臟問題為心房震顫(atrial fibrillation)，在enzalutamide組與安慰劑組分別有2%與1%患者發生。兩組各有一位病人發生痙攣。

表七、PREVAIL 試驗之主要及次要療效指標結果整理 [22]

	Enzalutamide 組	安慰劑組
病人數 (N)	872	845
整體存活期		
Median OS (months)	32.4	30.2
95% confidence interval	31.5 – not reached	28 – not reached
Hazard ratio (95% CI)	0.71 (0.60 – 0.84)	
p-value	< 0.001	
影像學無疾病惡化存活期(rPFS)		
Median rPFS (months)	NR	3.9
95% confidence interval	13.8 – not reached	3.7 – 5.4
Hazard ratio (95% CI)	0.19 (0.15 – 0.23)	
p-value	< 0.001	
至開始使用化學治療的時間		
Median TTC (months)	28.0	10.8
Hazard ratio (95% CI)	0.35 (0.30 – 0.40)	
p-value	< 0.001	
PSA反應率		
Decline $\geq$ 50% from baseline (%)	78	3
p-value	< 0.001	
Decline $\geq$ 90% from baseline (%)	47	1
p-value	< 0.001	
軟組織的治療反應率		
Complete or partial response (%)	59	5
p-value	< 0.001	
至PSA發生進展惡化時間		
Median (months)	11.2	2.8
Hazard ratio (95% CI)	0.17 (0.15 – 0.20)	
p-value	< 0.001	
至第一次骨骼事件發生時間		
Median (months)	31.1	31.3
Hazard ratio (95% CI)	0.72 (0.61 – 0.84)	
p-value	< 0.001	
健康相關生活品質：FACT-P 量表 (time to decline in FACT-P $\geq$ 10-point from baseline)		
Median (months)	11.3	5.6
Hazard ratio (95% CI)	0.63 (0.54 – 0.72)	
p-value	< 0.001	

### 生活品質的研究結果：

Loriot (2015)的研究結果，乃是對於 PREVAIL 試驗中的患者，在使用 enzalutamide 治療後，其健康相關生活品質(HRQoL)、疼痛以及至第一次骨骼事件發生時間的研究結果之文獻[23]。

評估的指標包括：與健康相關生活品質(HRQoL)係以 FACT-P 量表和 EQ-5D 問卷進行基期和治療中的評估，並以 BPI-SF 量表在篩選期、基期、第 13 週和第 25 週進行疼痛程度的評量。對於 HRQoL 的主要分析是以 mixed-effects 模式對於 ITT 族群進行由基礎期至第 61 週之變化的分析。Loriot 的結果發現以 enzalutamide 治療可以延長病患的整體存活期之外，也可顯著改善患者相關的生活品質。

### 結果：

- 治療期間的中位數在 enzalutamide 和安慰劑組分別為 16.6 個月(IQR 10.1–21.1) 和 4.6 個月(2.8–9.7)。
- 以 mixed-effects model 分析發現，相較於安慰劑，使用 enzalutamide 治療可以顯著改善自基礎期至 61 週的 FACT-P 指標和 EQ-5D 視覺量表(visual analogue scale)。以 FACT-P 分數量表評估發生惡化時間的中位數，在 enzalutamide 組為 11.3 個月(95%CI: 11.1–13.9)而在安慰劑組為 5.6 個月(95%CI: 11.1–13.9)，相對危險比(HR)為 0.62 (95%CI: 0.54–0.72)。在 enzalutamide 組相較於安慰劑組有明顯較多的患者，分別於 FACT-P 量表整體分數 (40% [327/826] vs. 23% [181/790])、EQ-5D 效用指標 (28% [224/812] vs. 16% [99/623])、以及視覺量表(27% [218/803] vs. 18% [106/603])具有臨床意義的改善。
- 使用 BPI-SF 量表評估至發生疼痛惡化的時間中位數，在 enzalutamide 和安慰劑組分別為 5.7 個月(95% CI: 5.6–5.7)和 5.6 個月(95% CI: 5.4–5.6)，危險比為 0.62 (95% CI: 0.53–0.74, p<0.0001)。在第 13 週時疼痛惡化的發生在 enzalutamide 組比較安慰劑組較少發生(29% [220/769] vs. 42% [257/610], p<0.0001)，但在第 25 週時則否(32% [225/705] vs. 38% [135/360], p=0.068)。
- 至第一次骨骼事件發生時間的中位數，在 enzalutamide 組和安慰劑組分別為 31.1 個月(95% CI: 29.5 to not reached) 和 31.3 個月(95% CI: 23.9 to not reached)，相對危險比為 0.72 (95% CI: 0.61–0.84)。

## (五)建議者提供之資料

查驗中心在2015年11月25日收到本案廠商《藥物納入全民健康保險給付建議書》彙整資料，其中主要為藥品enzalutamide (Xtandi)之仿單及相關療效與安全性分析等英文參考文獻，以及廠商執行一項enzalutamide與對照藥品abiraterone acetate間接比較之相對療效與安全性的分析結果。療效與安全性分析等參考文獻相關重點已整理於報告內文，在此段落不再贅述。Enzalutamide與對照藥品abiraterone acetate的間接比較分析，在(a).「去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過docetaxel治療患者」之適應症：請詳見第(四)其他實證資料章節之 I—2 段落，enzalutamide與abiraterone的間接比較研究及表五、表六的整理；於(b).「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不須使用化學治療患者」之適應症：廠商納入PREVAIL試驗與COU-AA-302試驗[27,28,29]執行間接比較分析，在機密文件聲明中，廠商表明其援引之部份試驗數據為未發表資料，與間接比較分析結果(詳參見廠商送件資料附件(三)第24頁至31頁)同屬機密性文件，故在此不作論述。惟因PREVAIL試驗與COU-AA-302試驗間具異質性之侷限因素，故查驗中心認為對於間接比較分析結果的解讀宜謹慎。

## 四、療效評估結論

### (一)臨床治療地位與參考品

對於 enzalutamide 使用於(1)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)，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；和(2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者之兩項適應症，其相對療效在主要的臨床樞紐試驗 PREVAIL 和 AFFIRM 中均以安慰劑做為療效的對照藥品。Enzalutamide 在我國取得的許可適應症和 abiraterone acetate (需合併 prednisone 或 prednisolone 使用)相同；相關診療指引在 2015 年新版中建議，對於屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療的 mCRPC 患者建議可以 abiraterone acetate、enzalutamide 或 Sipuleucel-T 做為治療選項，而對於已接受過 docetaxel 治療患者則建議以 abiraterone、enzalutamide、cabazitaxel 或 radium-223 做為治療的選項；文獻查詢目前並無 enzalutamide 與 abiraterone acetate 之 head-to-head 直接比較的相對療效試驗結果；已發表文獻之間接比較分析結果，對於已接受過 docetaxel 治療者，使用 enzalutamide 或 abiraterone acetate 治療對於 mCRPC 患者之整體存活期效益並沒有統計顯著的差異(Tan et al., 2014)；故 enzalutamide 預期的臨床治療地位可與 abiraterone acetate 相當。綜上，查驗中心建議以 abiraterone acetate 作為參考品。

## (二) 相對療效與安全性

相對療效實證係經文獻搜尋後納入本報告中的六篇文獻，其中四篇係針對「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過 docetaxel 治療患者」的研究文獻，分別為 Scher 2012 發表的 AFFIRM 樞紐試驗結果[18]，Fizazi 2014 對於 AFFIRM 試驗病患之生活品質影響的研究結果[19]，Ning 2013 發表對於 U.S. FDA 核准 enzalutamide 上市的試驗結果文獻[20]，以及 Tan 2014 對於 enzalutamide 與 abiraterone acetate 相對療效的間接比較結果[21]；另兩篇為對於「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不須使用化學治療患者」的研究文獻，分別為 Beer 2014 發表的 PREVAIL 樞紐試驗結果[22]，以及 Lorig 2015 對於 PREVAIL 試驗病患之生活品質影響的研究結果文獻[23]。

### 1. 針對去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者

#### 1-1. Enzalutamide 與安慰劑的直接比較研究：AFFIRM 樞紐試驗

AFFIRM 試驗為一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗。依據病人的活動能力狀態 ECOG score (0 or 1 vs. 2) 與簡式疼痛量表簡表(BPI-SF)評估疼痛程度( $\leq 3$  vs.  $\geq 4$ )將病人(N=1199)分層，接著以 2:1 比例隨機分派至 enzalutamide 組(N=800)接受每日一次 160mg 治療，或安慰劑組(N=399)。試驗有事先定義之期中分析。

參與試驗的病人均為經過組織學或細胞學確診的前列腺癌患者，testosterone (castrate level) $< 50\text{ng/dL}$ ，先前接受過 docetaxel 治療，且依據 PCWG2 criteria 判斷疾病進展惡化者。主要療效指標為整體存活期，次要療效指標包括對治療反應的測量(前列腺特定抗原[PSA]反應率、軟組織的治療反應率、癌症治療的生活功能評估量表-前列腺癌[FACT-P]評量的生活品質反應率)以及對疾病進展惡化的測量(至 PSA 發生進展惡化時間、影像學無疾病惡化存活期[rPFS]、至第一次骨骼事件發生時間)。統計分析檢定唯有在 enzalutamide 的整體存活期(OS)顯著優於安慰劑組時，才對於次要療效指標依 rank-prioritized order 順序進行分析。結果：

- (1) 期中分析(資料截止日 2011 年 9 月 25 日)整體存活期中位數：enzalutamide 組(18.4 個月[95%CI 17.3–not yet reached])相較於安慰劑組(13.6 個月[95%CI 11.3–15.8]) 具有統計顯著的延長；使用 enzalutamide 治療可降低死亡風險達 37% (風險比[HR]=0.63, 95% CI: 0.53–0.75,  $p<0.001$ )。在各個次族群(年齡、基期疼痛程度、地區、疾病進展惡化型態)的整體存活期分析中也顯示 enzalutamide 具有優於安慰劑的效益。
- (2) 所有次要療效指標分析均顯示 enzalutamide 組顯著優於安慰劑組。包括：對 PSA-level 的治療反應率(54% vs. 2%,  $p<0.001$ )，對於軟組織的治療反應率

(29% vs. 4%,  $p<0.001$ )，FACT-P 量表的生活品質反應(43% vs. 18%,  $p<0.001$ )，至 PSA 發生進展惡化時間 (8.3 個月 vs. 3.0 個月, HR=0.25,  $p<0.001$ )，影像學無疾病惡化存活期[rPFS] (8.3 個月 vs. 2.9 個月, HR=0.40,  $p<0.001$ )，以及，至第一次骨骼事件發生時間 (16.7 個月 vs. 13.3 個月, HR=0.69,  $p<0.001$ )。

- (3) 安全性： enzalutamide 組與安慰劑組發生不良事件的比例相似(98% vs. 98%)，第三級以上的不良事件兩組分別為 45%與 53%，而在 enzalutamide 組較安慰劑組較多見的不良事件包括倦怠、腹瀉、熱潮紅、骨骼肌肉疼痛、頭痛等。在 enzalutamide 組有五位(0.6%)病患發生痙攣(seizure)而安慰劑組並沒有，其中一位(status epilepticus)經過醫療處置，其餘四位自行緩解並無大礙。
- (4) 生活品質的研究結果：由 Fizazi 的研究結果發現相較於安慰劑，以 enzalutamide 治療可以顯著改善患者與健康相關的生活品質(HRQoL)，延後第一次骨骼事件發生的時間和疼痛惡化發生的時間，以及提高病患疼痛緩解的比例。

## 1-2. Enzalutamide 與 Abiraterone 的間接比較研究

Tan (2014)等人經由文獻搜尋結果未發現 enzalutamide 與 abiraterone acetate 直接比較之臨床試驗文獻，故執行間接比較分析，共納入 AFFIRM 試驗(enzalutamide 和安慰劑比較)與 COU-AA-301 試驗(abiraterone acetate+prednisone 和安慰劑+prednisone 比較)分析，並以執行敏感度分析( $I^2$  分別訂定為 0%、25%、50%、75%)來評估研究結果之證據強度。偏誤的風險評估均屬低等級。結果：

- (1) 主要療效指標整體存活期：AFFIRM試驗(enzalutamide vs. placebo; HR 0.63, 95% CI: 0.53–0.75)和 COU-AA-301 試驗(abiraterone acetate+prednisone vs. placebo+prednisone; HR 0.74, 95% CI: 0.64–0.86)的間接比較結果，顯示 enzalutamide 相較於 abiraterone acetate 於整體存活期(OS)並沒有統計上顯著的差異(HR 0.85, 95% CI: 0.68 –1.07,  $p=0.17$ )。
- (2) 其他次要療效指標分析，均顯示使用 enzalutamide 治療顯著優於以 abiraterone 治療，包括：至 PSA 發生進展惡化時間 (HR 0.40, 95% CI: 0.30–0.53,  $p<0.001$ )，影像學無疾病惡化存活期 (HR 0.61, 95% CI: 0.50 – 0.74,  $p<0.001$ )；PSA 的反應率(odds ratio [OR] 10.69, 95% CI: 3.92 – 29.20,  $p<0.001$ )。
- (3) 安全性：間接比較分析結果發現 enzalutamide 和 abiraterone acetate 在倦怠 ( $p=0.60$ )、腹瀉( $p=0.64$ )、肝功能異常( $p=0.25$ )的不良事件並無顯著差異；心臟功能異常在 abiraterone acetate 略多於 enzalutamide 治療組( $p=0.06$ )。以 abiraterone acetate 治療比較安慰劑較常見的不良事件有水液滯留(分別為

33% vs. 24%)和低血鉀症(18% vs. 9%)。在以enzalutamide治療組發現有五位病患發生痙攣(seizure)。

(4) 敏感度分析顯示此項研究具有穩健的研究結果。

## 2. 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

### 2-1. Enzalutamide與安慰劑的直接比較研究：PREVAIL 樞紐試驗

PREVAIL 試驗是一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，比較 enzalutamide (N=872) 每日一次 160mg 和安慰劑(N=845)，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的療效與安全性。

納入參與試驗的病人均為經過組織學或細胞學確診的前列腺癌且有轉移性的患者，有 PSA 進展惡化、放射現影像判斷疾病進展惡化、或兩者兼具者，testosterone (castrate level) $< 50\text{ng/dL}$ ，病人需先前尚未接受過化學治療、ketoconazole 或 abiraterone acetate 的治療，其 ECOG 分數介於 0 或 1 分，BPI-SF 疼痛量表屬無症狀或輕度症狀者，具有肺臟或肝臟之內臟轉移者以及 NYHA Class I or II 的心衰竭患者可參與試驗；而有痙攣病史者則被排除參與試驗。

共同主要療效指標為(co-primary endpoints)為影像學無疾病惡化存活期(rPFS)與整體存活期(OS)。次要療效指標包括：至開始使用化學治療的時間(TTC)，至第一次骨骼事件發生時間，整體最佳軟組織反應率，至 PSA 發生進展惡化時間，以及 PSA 反應率 (PSA level decline  $\geq 50\%$  from baseline)。其他包括生活品質指標評量(FACT-P 量表，PSA level decline  $\geq 90\%$  from baseline)和安全性等。試驗有事先定義之期中分析，並以 ITT population 進行統計分析。影像學無疾病惡化存活期(rPFS)最後分析是在 439 事件發生後進行分析，其資料的截止日為 2012 年 5 月 6 日；在文獻中的研究結果分析資料的截止日為 2013 年 9 月 16 日；更新的存活期分析資料截止日則為 2014 年 1 月 15 日。結果：

(1) 共同主要療效指標(coprimary endpoints)：影像學無疾病惡化存活期以及整體存活期：

- 影像學無疾病惡化存活期(rPFS)：在十二個月的追蹤期發現在影像學無疾病惡化存活期的病人比率 enzalutamide 組為 65%，安慰劑組為 14%，使用 enzalutamide 治療相較於安慰劑可以降低 81% 之影像學疾病惡化或死亡的風險(HR 0.19, 95% CI: 0.15–0.23,  $p < 0.001$ )。影像學無疾病惡化存活期中位數在 enzalutamide 組尚未到達，而安慰劑組為 3.9 個月。

- 試驗進行至540個死亡事件發生時停止，並執行期中分析。整體存活期(median OS)的追蹤期約為22個月，enzalutamide組相較於安慰劑組較少死亡事件發生，分別為28% (241/872) 和35% (299/845)；以enzalutamide治療相較於安慰劑可以降低死亡風險達29% (HR 0.71, 95% CI: 0.60–0.84,  $p<0.001$ )。整體存活期中位數(estimated OS)在enzalutamide組(32.4個月)比較安慰劑組(30.2個月)延長。
- (2) 其他次要療效指標分析，均顯示使用enzalutamide治療效益顯著優於安慰劑。包括：至開始使用化學治療的時間(中位數)在enzalutamide組和安慰劑組分別為28個月和10.8個月(HR 0.35,  $p<0.001$ )；使用enzalutamide治療顯示可降低第一次骨骼事件發生風險(32% vs. 37%; HR 0.72,  $p<0.001$ )；第一次骨骼事件發生時間在enzalutamide組和安慰劑組分別為31.1個月和31.3個月；整體最佳軟組織反應率在enzalutamide組和安慰劑組分別為59%和5% ( $p<0.001$ )；至PSA發生進展惡化時間(中位數)在enzalutamide組和安慰劑組分別為11.2個月和2.8個月(HR 0.17,  $p<0.001$ )；PSA 反應率 (PSA level decline  $\geq 50\%$  from baseline)在enzalutamide組和安慰劑組分別為78%和3% ( $p<0.001$ )。
  - (3) 生活品質以FACT-P量表評量，至FACT-P降低的時間(中位數)在enzalutamide組(11.3個月)相較於安慰劑組(5.6個月)延長(HR 0.63,  $p<0.001$ )。
  - (4) 安全性：第三級以上的不良事件在enzalutamide組與安慰劑組分別為43%與37%；至第一次發生三級以上不良事件的時間(中位數)在兩組分別為22.3個月和13.3個月。經治療藥物暴露時間長度的校正之後，事件的發生率在enzalutamide組多於安慰劑組的有潮紅 (每一百病人年[patient-years]有14件和12事件發生)、高血壓(每一百病人年有11件和7事件發生)和跌倒(每一百病人年有11件和9事件發生)。在enzalutamide組較常見的大於三級以上的不良事件為高血壓，共有7%病患發生。最常見的心臟問題為心房震顫，在enzalutamide組與安慰劑組分別有2%與1%患者發生。兩組各有一位病人發生痙攣。

### (三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH/pCODR 分別於 2013 年 7 月和 2015 年 6 月公布 enzalutamide 兩項適應症之醫療科技評估報告[9-12]。

- 去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療患者

在 2013 年 7 月公布的評估報告中，pCODR 的專家審查委員會 pERC 建議收載給付 enzalutamide (Xtandi)使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過 docetaxel 治療而疾病仍進展惡化者，病人的 ECOG 活動能力狀態評分必需  $\leq 2$  分且無痙攣(seizure)發作的風險。」



pERC 委員會此項建議乃是基於 enzalutamide 較之安慰劑具有令人滿意的臨床淨效益，以及與最佳支持療法(best supportive care)比較具有 marginally 的成本效益結果。pERC 同時認為對於已接受過 docetaxel 治療的患者而言，enzalutamide 可以做為 abiraterone 的一個替代選項。

- 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

2015 年 6 月公布的評估報告中 pERC 建議，當成本效益達到可被接受程度的條件時，建議收載給付 enzalutamide (Xtandi)使用於「藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)，且在雄性素去除療法(包括 LHRH agonist 或睪丸切除術)治療失敗而疾病仍進展，經評估屬於無症狀或輕度症狀 mCRPC 而尚未使用化學治療且其 ECOG 活動能力狀態評分為 0 或 1 分、無痙攣(seizure)發作風險的患者。治療應持續直到疾病進展惡化或化學治療開始。」

pERC 委員會此項建議乃是基於 enzalutamide 相較於安慰劑，在整體存活期上有改善且其藥物毒性可被妥適處置，具有令人滿意的臨床淨效益，然而在廠商訂定的價格上，enzalutamide 的預測 ICER 值卻被認為不具成本效益。且在缺乏 enzalutamide 比較 abiraterone 併用 prednisone 的相對療效直接比較實證之下，對於經濟分析的不確定性太高，故委員會無法做出 emzalutamide 相較於 abiraterone 併用 prednisone 的治療是否具臨床淨效益或者具有成本效益。

2. 澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月公布一份評估報告，建議需經事先授權(authority required [streamlined])的收載給付 enzalutamide 使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌且經過 docetaxel 治療失敗的患者」[13]。

PBAC 最後做出建議收載的決議：

- 類別/計畫(Category/Program)：一般的程序(General Schedule, GS)
- 嚴重度：去勢抗性的轉移性前列腺癌
- 疾病狀態：前列腺癌
- 臨床條件：
  - enzalutamide 不可以和化學治療合併使用；AND
  - 病人必須經 docetaxel 治療失敗(抗藥性或不耐受性)；AND
  - 病人的 WHO performance status 小於等於 2；AND
  - 當病人使用 enzalutamide 治療而疾病發生進展惡化時則不可再接受 PBS 給付治療；AND
  - 病人事先不可接受過 abiraterone 的治療；OR
  - 病人使用 abiraterone 治療而產生不耐受性且必須永久退出

abiraterone 的治療。

PBAC 此建議是基於 enzalutamide 相較於 abiraterone 之最低成本的結果，兩者在療效上相對等的劑量為 enzalutamide 160mg 和 abiraterone 1000mg。

3. 英國 NICE 於 2014 年 7 月公佈一份單一科技評議指引[14]：
  - NICE 建議在英國許可適應症範疇內，且需於廠商提供 enzalutamide 病人用藥可近性方案(patient access scheme)的價格折讓前提之下，收載 enzalutamide 用於「賀爾蒙復發型(hormone-relapsed)的轉移性前列腺癌病人正在接受或已接受過 docetaxel 治療而疾病仍進展惡化者」。
  - 使用 enzalutamide 治療於先前已經過 abiraterone 治療後之去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，則不在此收載建議之內。
4. 蘇格蘭 SMC 分別在 2013 年 10 月公布建議收載 enzalutamide 使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC) 且正在接受或已接受過 docetaxel 治療而疾病仍進展惡化者」的評估報告[15]；以及在 2015 年 7 月公布拒絕收載 enzalutamide 使用於「去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚不須使用化學治療患者」評估報告[16]。

#### (四) 醫療倫理

相關文獻上病人團體的意見，認為 enzalutamide 可以幫助延緩疾病的進展惡化，延長病患存活期，並且可以適當的控制疾病的症狀。對於治療上的價值，病人團體的意見認為 enzalutamide 可以避免需併用 prednisone 的副作用，可做為疾病治療的另一個選項，且 enzalutamide 具有可以被妥適處置的副作用以及可以改善病人生活品質。

## 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)	(1) 於 2013 年 7 月 23 日公告。 (2) 於 2015 年 6 月 22 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 7 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 (1) 於 2013 年 10 月 4 日公告。 (2) 於 2015 年 7 月 10 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 分別於 2013 年 7 月和 2015 年 6 月公佈對 Xtandi (enzalutamide) 的醫療科技評估結果。兩次給付之適應症內容有差異，2013 年 7 月針對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，2015 年 6 月針對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。

2013 年 7 月 23 日[9]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之經濟指導小組 (EGP, 以下以此簡稱), 評議廠商提交之成本效果分析, 比較 enzalutamide 與最佳支持性療法 (best supportive care, 以下以 BSC 簡稱)、abiraterone acetate、cabazitaxel、mitoxantrone 之成本效果。

模型考量之成本包含: 治療費用、醫療資源利用 (如: 門診、手續、實驗室檢測、住院及安寧照護費用)、不良事件或骨骼相關事件 (skeletal-related events) 之治療費用。模型採取之臨床效果包含無惡化 (progression-free) 與整體存活期 (overall survival) 資料。以 AFFIRM 試驗結果, 進行與 BSC 比較之分析, 使用間接比較結果, 進行與 abiraterone 比較之分析, 效果亦合併採納來自於文獻之效用值。

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pERC, 以下以此簡稱), 討論雖目前 enzalutamide 與 abiraterone 兩種藥物之定價相同, 然而實際之藥價核定可能有省份差異, 藥價之不確定性可能影響 enzalutamide 與 abiraterone 比較成本效果分析之結果。

pERC 評議 enzalutamide 與 BSC 之比較結果 (根據 AFFIRM 試驗), 不論廠商或 EGP 提出之估計皆具有成本效益。廠商提出每增加一健康生活品質校正生命年 (QALY) 之遞增成本效果比值 (ICER) 為 109,667 加幣, EGP 提出之 ICER 值為 115,345 加幣/QALY。然而, pERC 認為儘管 enzalutamide 與 abiraterone 僅有間接比較之證據, 在此適應症族群 abiraterone 乃是最相關之比較品, 應考量 enzalutamide 與 abiraterone 之成本效果分析。

pERC 接受 EGP 提出 enzalutamide 與 abiraterone 之成本效果分析結果 (其估計值遠高於廠商之估計)。pERC 指出 enzalutamide 與 abiraterone 之藥價相同, 且兩者對於整體存活皆有促進, 建議將兩者視為相同效果與成本之治療方案。pERC 同時指出 enzalutamide 與 abiraterone 的遞增效果差異極小 (EGP 估計值為 0.046), 因此微小的遞增效果變化在 ICER 值上的反應極為敏感。又 ICER 值受整體存活影響, 當兩者在整體存活上有微幅差距 (兩者間沒有臨床意義), 預期可能造成 ICER 值的大幅改變。

pERC 認為基於目前可得資訊與間接比較之限制, 假設 enzalutamide 與 abiraterone 藥價相同之成本效果分析是可成立的。然而成本效果估計深受兩藥品價格影響, 任何的價格變動都將影響成本效果分析之結果。

2015 年 6 月 22 日[11]

EGP 評議兩份針對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, 且尚未接受化學治療者之成本效益分析。第

一篇分析比較 enzalutamide 與觀察性等待(最佳支持性療法 BSC)而後進行化療，根據 PREVAIL 試驗的資料；第二篇分析比較 enzalutamide 與 abiraterone 和 prednisone 併用，參考間接比較 enzalutamide (PREVAIL 試驗) 與 abiraterone 和 prednisone 併用 (COU-AA-302 試驗) 之資料。第二篇分析在方法學上有兩點疑慮，包括兩份間接比較的試驗缺乏共同比較品，以及收案族群之異同。pERC 對於間接比較提出 enzalutamide 優於 abiraterone 兩個月存活期的結果存疑。pERC 認為採用第二篇模型分析之臨床效果估計具有高度不確定性，因此，接受第一篇 enzalutamide 與 BSC 比較之分析結果作為核價參考。

模型考量之成本包含住院費用、藥費、檢測手續費以及後續處置不良事件成本。納入成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) 的臨床效果為增加生命年 (life-years gained, 以下以 LYs 簡稱)，包含整體存活期 (OS) 與放射線無惡化存活期 (rPFS)。成本效用分析採納之增加健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year gained, 以下以 QALYs 簡稱)，包含上述之 OS 與 rPFS 以及 PREVAIL 試驗提供之效用值。

pERC 指出 enzalutamide 與 abiraterone 和 prednisone 併用之定價相同。

根據 EGP 之估計 enzalutamide 相較於 BSC，增加之臨床效果介於 0.269 至 0.519 QALYs，以及 0.226 至 0.391 LYs。其中影響 enzalutamide 遞增成本效果最甚的因素包含 OS 推估值、評估期間與效用值。

pERC 指出在 enzalutamide 與 BSC 比較的遞增成本效果上，EGP 之估計高於廠商的估計。EGP 之最佳遞增成本效用估計介於 125,424 加幣/QALY 至 224,266 加幣/QALY；EGP 之最佳成本效果估計介於 166,517 加幣/LY 至 267,402 加幣/LY。根據 EGP 之估計，pERC 認為 enzalutamide 並不具有成本效益。

## 2. PBAC (澳洲)

根據澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 於 2014 年 7 月公告之評估報告[13] 之最低成本分析，考慮到 enzalutamide 在 prednisone 使用及肝功能檢查上，具有成本補償作用。PBAC 認為此分析合理。

## 3. NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 證據評估小組 (ERG) 認為廠商提供之成本效果文獻證據大致合理。NICE 委員會提到僅接受過一次化療的病人可能較少發生不良事件，且相較於整個試驗族群有較佳的預後，因而此次族群的成本效果可能較好。

ERG 認同廠商選擇 Weibull 函數及 log-logistic 函數模擬整體存活期，根據統計檢定結果此方法與資料最為適配。為模擬 abiraterone 的整體存活期，廠商估計其風險比在 25 個月中由 0.52 增加至 1.39，意指接受 abiraterone 者相較於安慰劑組有較高的死亡風險，並假設 25 個月後風險比維持在 1.39。ERG 認為 25 個月後風險比設定無需調整，因 25 個月後仍留在試驗中的人數很少。然而，ERG 認為此風險比設定有爭議，應該採取保守方法，將 25 個月後的風險比設為 1，假設兩組的死亡風險相當（ERG 後續試算結果採用此假設）。委員會認為此參數是影響 enzalutamide 與 abiraterone 比較成本效果的關鍵參數，對於廠商的估計有疑義，建議應採取保守估計，然而委員會認為 ERG 的估計仍不夠保守，參考臨床經驗，應將 abiraterone 整段期間的風險比皆設定為定值。

為模擬 abiraterone 的無惡化存活期，廠商根據分組中只接受過一次化療的病人資料，估計其風險比為 0.52。ERG 認為相較於廠商估計 abiraterone 整體存活期的方法，以整個族群中接受超過 1 次化療者，估計其風險比，較適當且一致。因此，ERG 偏好將風險比設定為 0.49（95% CI 0.37-0.63），近似於 COU-AA-301 試驗整個族群無惡化存活期的中位數（ERG 後續試算結果採用此假設）。委員會認為變動此參數對 ICER 值的影響無顯著差異。

ERG 同意透過轉換而得效用值會增加不確定性，廠商選擇 AFFIRM 試驗的 EQ-5D 效用值作為基數，應屬適當。然而 ERG 提到此效用值仍存有不確定性，因為只有少部分受試者完成 EQ-5D 問卷（209/1199），有相當大的比例未完成。此外，AFFIRM 試驗中的病人相較於一般臨床病人有較高的配合度，有效用值高估之虞。ERG 後續將針對此參數進行閾值分析（threshold analysis）。委員會認為廠商使用參數應屬適當。

ERG 無法驗證廠商用以估計病人使用 enzalutamide 增加效用值的轉換演算法或詳細的計算方式。而且，目前也無證據支持使用 abiraterone 或 enzalutamide 會增加效用值，此參數具有高度不確定。ERG 表示 enzalutamide 與 abiraterone 間的增加效用值差，是影響 enzalutamide 遞增 QALYs 的重要決定性因素，然而缺乏強烈證據支持上述假設。此外，ERG 認為將效用值增加納入模型，可能導致重複計算或高估治療的效益，因不良事件與骨骼相關事件造成的效用值減少，已經納入模型估算。綜合上述，ERG 採取保守計算方式，並排除 enzalutamide 與 abiraterone 效用值增加的假設，來進行後續分析。委員會參考專家意見，認為採計此治療增加效用值可反映病人經驗，然而目前缺乏證據。委員會最後結論可將兩種治療增加的效用值視為等值再加以計算。

廠商由 Sandblom et al.（2004）文獻取得疾病惡化的效用值減少，因為此研究中死亡前 0-8 個月與 8-16 個月的時間間隔，與 AFFIRM 試驗中疾病穩定和疾病惡化時間接近。ERG 認為此效用值的取得可能有偏誤，因為 Sandblom et al.

研究中，死亡前 0-8 個月接受評估的部分病人屬於疾病穩定狀態，8-16 個月接受評估的部分病人屬於疾病惡化狀態。廠商表示雖然 Sandblom et al. 的研究並未發表病人在各狀態的時間，但病人可能在生命的最後 8 個月疾病惡化。ERG 認為廠商採取的效用值-0.085 為適當，並提出另一個 ERG 較偏好的效用值，乃根據 Sullivan et al. (2007) 研究中的效用值-0.07。委員會認為效用值對 ICER 值的影響不大，且在缺乏其他更穩定的數值下，廠商提出的效用值是可以接受的。

針對上述廠商參數設定的疑義，ERG 修正部分參數，包括將 25 個月後 abiraterone 與 BSC 的風險比改為 1、將 abiraterone 無惡化存活期的風險比改為 0.49，以及排除 enzalutamide 或 abiraterone 效用值增加的假設。修正後，enzalutamide 與 abiraterone 比較的 ICER 值為£14,488/QALY，enzalutamide 與 BSC 比較的 ICER 值為£51,124/QALY。在 ERG 的分析中，enzalutamide 與 abiraterone 相比具有絕對優勢。

委員會討論認為僅接受一次化療的 mCRPC 病人，enzalutamide 與 abiraterone 比較的 ICER 值最接近真實情況。委員會認為在模擬 abiraterone 整體存活期時應假設風險比為定值，enzalutamide 和 abiraterone 效用值增加的假設應一致，並將 abiraterone 用藥可近性方案 (patient access scheme, 以下以 PAS 簡稱) 採取的折扣價格納入考量。為反映委員會提出的建議，ERG 假設 abiraterone 與安慰劑相比的整體存活風險比為常數，並假設治療組 (enzalutamide 和 abiraterone) 的增加效用值同為 0.04，但沒有採用 PAS 折扣價格。修正後，enzalutamide 與 abiraterone 相比之下的 ICER 值為£22,604/QALY，enzalutamide 與 BSC 比較的 ICER 值為£45,898/QALY。

委員會注意到在病人僅接受過一次化療的情況下，enzalutamide 的 ICER 值會比較低。委員會接受 ICER 值可能受到一些不確定性影響，權衡之下，委員會相信 enzalutamide 與 abiraterone 相比之下的 ICER 值會保持在£30,000/QALY 之下，且考量 PAS 折扣價格後對結果沒有影響。委員會最後結論為 enzalutamide 對於經過一次化療，疾病仍惡化的 mCRPC 病人為建議的治療選項之一，然而前提是廠商須提供符合用藥可近性方案的折扣價格。

委員會注意到對於已接受兩次或兩次以上化療的病人，enzalutamide 比上 BSC 的 ICER 值介於£45,500/QALY 至£48,000/QALY，高於一般認定符合 NHS 資源使用成本效益的範圍 (£20,000/QALY–30,000/QALY)。委員會同意 NICE 將 enzalutamide 視為此次族群的臨終治療 (end-of-life treatment)，因此會在效益上增加額外的權重，將使 enzalutamide 成為符合成本效果且建議 NHS 使用的治療選項 (符合用藥可近性方案的折扣價格的前提)。

委員會認為對於使用 abiraterone 後，接續使用 enzalutamide 的成本效果缺乏

足夠證據。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會(SMC)分別於2013年10月和2015年7月公佈對Xtandi (enzalutamide)的醫療科技評估結果。兩次給付之適應症內容有差異,2013年10月針對藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCRPC)且已接受過docetaxel治療者,2015年7月針對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使用化學治療者。

2013年10月4日[15]

申請廠商提交一份針對藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過docetaxel治療或疾病惡化者,比較enzalutamide與abiraterone和prednisone併用之成本效用分析(cost-utility analysis)。abiraterone為目前蘇格蘭該適應症之主要治療用藥,因此abiraterone為適當的比較品選項。模型假設包含三種健康狀態:(1)疾病穩定(無惡化存活,PFS);(2)疾病惡化;(3)死亡,其中治療相關不良事件(treatment-related AEs)之機率算在疾病穩定狀態之內,骨骼相關事件(skeletal-related events)機率算在疾病惡化狀態之內。

參數基礎分析之評估時間設定為10年。計算相對PFS與OS的資訊來自於校正間接比較enzalutamide與abiraterone之兩篇關鍵的隨機對照試驗。Enzalutamide試驗中之安慰劑組作為參考組,PFS與OS由韋伯參數分布函數(Weibull parametric function)推估。enzalutamide與abiraterone之風險比(hazard ratio,以下以HR簡稱)由間接與安慰劑比較而得,並以比例涉險函數(proportional hazard function)推估。惟abiraterone之OS推估基數是由時間相關的涉險函數(time dependent hazard function)計算,因使用HR常數可能高估abiraterone的存活效益,用此方法估計可提供較佳的視覺適配性。

治療期間的計算是根據各藥品臨床試驗開始至停止治療的時間資料,停止治療時間用於PFS之參數基礎計算。併用藥物、病患追蹤、安寧療護、不良事件與骨骼相關事件處置的成本皆列入考量。enzalutamide併用藥物的使用情形取自AFFIRM試驗,並假設abiraterone具相同使用情況,惟另計併用類固醇之使用情形,enzalutamide為47%併用,abiraterone為100%併用(因須與prednisone或prednisolone併用)。病患追蹤包含門診與檢測,假設enzalutamide與abiraterone情況相同,並以abiraterone向英國NICE申請量為依據。然而abiraterone假設為每4週門診一次,enzalutamide為每6週門診一次,因abiraterone造成肝毒性之風險及定期追蹤血壓的需求乃enzalutamide不需考量的。不良事件處置的資源利



用情形取自過去 NICE 針對 mCRPC 藥物所提之評估報告，骨骼相關事件處置的資源利用情形則參考一已發表文獻提供之更新單位成本。安寧療護成本參照 abiraterone 向 NICE 申請量。

穩定健康狀態的效用基數取自 AFFIRM 試驗收集之 EQ-5D 參數基礎。為取得相同之效用估計值，試驗中之 FACT-P 與 EQ-5D 經過轉換 (mapping exercise)。然而考量 enzalutamide 對病患疼痛之影響，enzalutamide 治療中額外增加之效用值以轉換函數另計，此增加效用值同時用於 abiraterone 的參數基礎假設中。疾病惡化狀態採納之負效用值 (disutility) 為 -0.085 是基於末期前列腺癌患者已發表之 EQ-5D 值。骨骼相關事件的負效用值參考 AFFIRM 試驗中 FACT-P 與 EQ-5D 之轉換值，以及已發表的第 3 第 4 期不良事件估計值。不良事件期間 (1-2 週) 與骨骼相關事件期間 (1 個月) 則是參考專家意見及文獻。

廠商提出用藥可近性方案 (patient access scheme, 以下以 PAS 簡稱)，並由用藥可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 同意收載至蘇格蘭 NHS。在 PAS 控制之下，enzalutamide 之公告價以機密折扣費率提供。根據 enzalutamide PAS，廠商提供之 ICER 值為 £ 15,696/QALY (不揭露遞增成本)。與 enzalutamide 遞增成本相關的影響因素為延長 PFS 時間造成的額外治療成本。化療前與整個適應症族群的 ICER 值相當 (£ 15,711)，儘管化療前相對於整個族群的疾病穩定時間及整體生命年增加，遞增治療成本也會隨治療時間延長而增加。

敏感度與情境分析使用廠商估計 PAS 折扣之 abiraterone 價格，顯示若不考慮 PAS 之最低 ICER 值為 £ 66,000/QALY。ICER 值受時間相關 HR 影響最大，考量 PAS 之情境下，abiraterone 介於 £ 13,355 至 £ 48,542。在其他考量 PAS 情境下 (包含 PFS 與 OS 的各項 HR，及以替代推估函數 (alternative extrapolation function) 計算最佳支持性療法的結果)，ICER 值不超過 £ 23,000/QALY。若改變 PFS 定義，使用放射線影像診斷標準而非停止治療時間，對 ICER 值並無顯著影響。資源利用、成本與效益變化對 ICER 值的影響也不大。

針對經濟評估有以下幾點討論：

- A. ICER 值是基於 enzalutamide 的存活指標優於 abiraterone 來估計，儘管兩者在間接比較中 OS 中位數的風險比無顯著差異。廠商使用存活期與其他指標皆無異的情境假設。如此在 QALY 及藥品成本都相同的情況下，變成一最低成本分析，僅考量在少了檢測及類固醇需求的情況下，enzalutamide 的成本低於 abiraterone。由於在間接比較中排除了無顯著差異的指標，僅保留 PFS 一項顯著差異，額外的敏感度分析是必要的。這將會增加 PAS 控制下 ICER 值至 £ 55,394/QALY。

- B. 起初沒有將已接受>1 次化療病患納入分層分析。分層分析較適當的比較品應包含最佳支持性療法。然而在廠商額外提供的分層分析中，與 abiraterone 相較的 ICER 值為£ 12,408/QALY，與最佳支持性療法相較的 ICER 值為£ 45,831/QALY。此項分析有一些限制，尤其試驗中已接受>1 次化療病患的比例相對少，卻作為成本效果病患的分類指標。
- C. 有幾點疑慮針對間接比較的穩定性與透明度，以及併用比例及時間相關風險函數估計存活指標。
- D. 有幾項不確定性包含推算方法的選擇、計算比較品 OS 與 PFS 風險比的方法、PFS 的定義，但情境敏感度分析結果顯示這些不確定性並非構成 ICER 值影響的主要因素。此外，對於疾病惡化的效益可能高估。另以 0.5 作為疾病惡化效用值進行敏感度分析，得出對 ICER 值無顯著影響。

儘管對於間接比較有疑慮，較經濟的 enzalutamide PAS 被認為適用於 mCRPC 病患。

2015 年 7 月 10 日[16]

廠商提交一份針對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使用化學治療者，比較 enzalutamide 與最佳支持性療法 (BSC) 之成本效用分析。BSC 假設為不接受積極治療者，但可接受併用藥物 (如：H2-antagonists、bisphosphonates、corticosteroids)。

廠商使用馬可夫模型 (Markov model) 評估 enzalutamide 與比較品的成本效果。馬可夫模型的選取是比照過去 mCRPC 的模型。模型架構粗分為三種健康狀態：(1)疾病穩定；(2)疾病惡化；(3)死亡，其中疾病惡化狀態又細分為：(1)後惡化 1 期 (post-progression 1, PP1)，mCRPC 病患由疾病穩定狀態惡化，須接受下一線治療卻尚未接受者；(2)後惡化 2 期 (PP2)，病患由 PP1 狀態惡化，須接受下一線治療卻尚未接受新治療者；(3)安寧療護，惡化須接受安寧照護者。分析中 PP1 皆接受 docetaxel 治療，PP2 部分接受 enzalutamide 治療。

臨床資料來源取自 PREVAIL 試驗及已發表之文獻。

效用基數估計與 enzalutamide 治療的遞增效用皆取自 PREVAIL 試驗中的 EQ-5D 資料，而後惡化治療期與不良事件的效用值則取自已發表的文獻。

醫療成本考量包含追蹤檢測及不良事件與骨骼相關事件的治療成本。

廠商提出用藥可近性方案，並由用藥可近性方案評估小組同意收載至蘇格蘭 NHS。在 PAS 中藥品有折扣的情形下，enzalutamide 相較於 BSC 的 ICER 值為£ 31,542/QALY。

經濟分析易受以下幾項因素影響：(1)BSC 組中減少化療的病患比例；(2) enzalutamide 組增加化療的病患比例；(3)整體存活以其他切分點計算；(4)減少 BSC 病患接受 enzalutamide 第三線治療的比例；(5)以無校正存活資料及 rPFS 計算疾病惡化程度。將上述影響納入分析，得出之 ICER 值分別為£ 51,467/QALY、£ 37,838/QALY、£ 37,526/QALY、£ 37,138/QALY、£ 36,319/QALY 及 £ 36,082/QALY。

廠商另提供比較 enzalutamide 與 abiraterone 的情境分析，但 SMC 專家認為 abiraterone 非適合的比較品。主要的缺點如下：

- A. 經濟模型受存活模型的假設與方法影響。在基礎參數分析中，使用加權技巧 (inverse probability of censoring weighting, IPCW) 調整 PREVAIL 試驗中化療後接受治療的病患，無法反映臨床實況。IPCW 模型有替代選項，如保留隨機分派的 Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)。IPCW 模型受可轉換的預測因子影響，且在模型適配上出現錯誤估計，可能無法完全符合資料型態。然而，廠商直接假設誤差為 0 且以 IPCW 簡化估計，假設情境下的模型是完美狀態，忽略雜訊及誤差。在廠商提供以兩階段法 (two-stage approach) 為替代方案調整的情境敏感度分析中，PAS 之 ICER 值增加至 £33,552/QALY，而未調整之 ICER 值增加至 £36,319/QALY。
- B. 在基礎參數分析中，並未將已接受 enzalutamide 治療化療後改用 abiraterone 的病患納入。SMC 臨床專家建議化療前後，病患僅可能接受一種治療 (enzalutamide 或 abiraterone)，然而，其他專家指出病患可能在化療後使用 abiraterone，因其作用機轉與 enzalutamide 不同。廠商提供之情境敏感度分析中，包含原接受 enzalutamide 治療化療後改以 abiraterone 治療的情境。結果顯示 enzalutamide 在 PAS 之下 ICER 值合理地增加，這項調整影響結果不大的原因是，模型中使用 abiraterone 作為第三線治療的病患比例不大。另一疑慮是，enzalutamide 組在化療後改以 abiraterone 治療的效用值假設與 BSC 組化療後使用 enzalutamide 治療的效用值相同。然而在效用與存活方面，化療前已接受 enzalutamide 治療，化療後改以 abiraterone 治療的病患結果具有不確定性。

考量現有證據、病人與臨床專業共同參與小組 (PACE)，和適當修正後，委員會最後決議不接受 enzalutamide 在蘇格蘭 NHS 使用。enzalutamide 在效果與生活品質上也許有改善作用，但在長期效益上仍有許多不確定性，與現行的治療比較 enzalutamide 被認為不符合成本效益。

## 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：

<b>Population</b>	metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) whose disease has progressed on or after docetaxel therapy OR metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated
<b>Intervention</b>	Xtandi OR enzalutamide
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	cost effectiveness OR cost utility OR cost benefit OR cost minimization OR economic evaluation
<b>Study design</b>	未設限

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 11 月 27 日，以（關鍵字）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

無查獲任何符合本品之適應症的相關經濟評估文獻。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之文獻為會議海報，故在此不贅述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2012 年癌症登記報告顯示[1]，前列腺惡性腫瘤發生個案數占全部惡性

腫瘤發生個案數的 4.90%，當年初次診斷為前列腺惡性腫瘤者共計 4,735 人，年齡標準化發生率每 10 萬人口 29.70 人，發生率排名於男性癌症第 5 位。當年死因為前列腺惡性腫瘤者共計 1,187 人，年齡標準化死亡率每 10 萬人口 6.63 人，死亡率排名於男性癌症第 7 位。新發個案的癌症期別（整併臨床與病理期別）主要集中於 II 期以上，以 II 期 39.23% 最高，其次為 IV 期 32.50%，III 期則有 17.61%。

## (二)核價參考品之建議

本案建議藥品 Xtandi 在 WHO ATC/DDD Index 2015[6]編碼為 L02BB04，屬「L02BB：antineoplastic and immunomodulating agents/endocrine therapy/hormone antagonists and related agents/anti-androgens」類，本分類中另有 flutamide、nilutamide 及 bicalutamide 等藥品成分。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[7]與健保用藥查詢系統[8]，上述相同成分藥品之適應症與本案建議藥品不同，故無法作為核價參考品。

於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統與健保用藥查詢系統，以「去勢抗性」作為適應症查詢關鍵字，得 abiraterone 為相同適應症且獲得健保給付之藥品。建議經健保收載的 abiraterone 可為核價參考品選項。

## (三)財務影響

依據建議者所提供的財務影響分析，其分別假設 Zytiga 未獲得 mCRPC 化療前給付，和 Zytiga 已獲得 mCRPC 化療前給付，兩種情境進行財務影響估算，其估算結果與主要假設分列如下：

### 1. 情境一：Zytiga 未獲得 mCRPC 化療前給付

建議者依現行給付規定，在 Zytiga 未獲得 mCRPC 化療前給付的情況下，預估若本品納入給付範圍後，每年約有 460~730 名病患符合建議給付規定並接受本品治療，年度藥費約為 5.3 億元~10.4 億元，對健保總額預算影響約為 2.7 億元~3.3 億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

#### (1) 臨床使用定位：

A. 化療前：建議者說明本品用於「藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌（mCRPC）且在雄性素去除療法（Androgen Deprivation therapy, ADT）失敗

後屬無症狀或輕度症狀而不需使用化學治療者」，為部分取代關係，因可新增於目前無其他積極治療方法的病人，且預期將減少其後化療及化療後 abiraterone 之市場。

- B. 化療後：建議者說明本品用於「藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌（mCRPC）且已接受過 docetaxel 治療者」，為取代關係，預期將取代 abiraterone 與其併用 prednisolone 之市場。

(2) 目標族群估算：

- A. 年平均成長率：依據 2009~2013 年醫療統計年報之門住診就醫人數計算，每年男性前列腺癌就醫人數年平均成長率為 6.66%，依此推估本品納入後第一年至第五年之符合條件病人數。
- B. mCRPC 人數：由 2013 年健保資料庫 ADT 治療人數推估，經臨床專家估計，其中 20% 患者為 mCRPC。
- C. 化療人數：建議者宣稱化療前使用本品可減少化療的使用，並延後化療時間達 17.2 個月，因此假設新情境化療人數將依比例減少。
- D. 化療後接受後續治療人數：由前述 C. 接受化療人數扣除 5% 死亡率，並依特定比率（建議者假設）接受後續治療。
- E. 未接受化療 mCRPC 人數：由前述 B. 推估 mCRPC 人數扣除前述 C. 接受化療人數。
- F. 化療前無症狀或輕度症狀 mCRPC 人數：根據文獻估算，ECOG $\leq$ 1 比例佔前述 E. 之 92%。

- (3) 本品尚未納入給付之病人治療選擇（原情境）：化療前，全數為再密切觀察者（watchful waiting），化療後續依建議者預估市佔率接受 Zytiga 治療。

- (4) 可能使用本品的病人數（新情境）：化療前，建議者預估一定比例（本品化療前市佔率）原再密切觀察者改接受本品治療，化療後續依建議者預估市佔率（化療後市佔率），分別接受 Zytiga 或本品治療。

- (5) 每位病人預期使用藥費及其他成本：

- A. 本品（Xtandi）藥費：以建議者申請價格，每日 4 錠，一個月 30 天計算。依本品第三期臨床試驗中位數，假設化療前治療期 16.6 個月，化療後治療期 8.3 個月，超過一年部分併入下一年度預算。
- B. 參考品（Zytiga）藥費：目前健保給付 Zytiga 每錠 893 元，每日 4 錠，一個月 30 天計算。Prednisolone 當作其他成本，以每日服用 2 錠估算。依本參考品第三期臨床試驗中位數，假設化療前治療期 13.8 個月，化療後治療期 8.5 個月，超過一年部分併入下一年度預算。檢驗費以化療前一年 14 次，化療後一年 9 次算入其他成本。
- C. 其他成本：化療藥品、注射費、藥事服務費，皆當作其他成本計算。以使用

75 mg/m<sup>2</sup>，以男性成人體表面積 1.8 m<sup>2</sup> 計算每次用量為 135 mg，需要 1 支 80 mg 包裝及 3 支 20 mg 包裝，以一年使用 10 個療程估算。

- (6) 健保藥費預算觀點：依據上述可能使用本品病人數、本品及參考品藥費進行估算，年度藥費約為 5.3 億元~10.4 億元，扣除可取代的現有藥品費用後，對健保藥費的影響為 2.9 億元~4.4 億元。
- (7) 健保總額預算觀點：依據前述健保藥費預算觀點，扣除其他可節省的成本後進行估算，對健保總額的影響為 2.7 億元~3.3 億元。

## 2. 情境二：Zytiga 獲得 mCRPC 化療前給付

建議者假設 Zytiga 已獲得 mCRPC 化療前健保給付，預估若本品納入給付範圍後，每年約有 320~580 名病患符合建議給付規定並接受本品治療，年度藥費約為 3.4 億元~7.7 億元，對健保總額預算影響約為 1.2 億元~2.2 億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

### (1) 臨床使用定位：

- A. 化療前：建議者說明本品用於「藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌（mCRPC）且在雄性素去除療法（Androgen Deprivation therapy, ADT）失敗後屬無症狀或輕度症狀而不需使用化學治療者」，為部分取代關係，因可新增於目前無其他積極治療方法的病人，也可取代同時給付之 abiraterone，且預期將減少其後化療及化療後 abiraterone 之市場。
- B. 化療後：建議者說明本品用於「藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌（mCRPC）且已接受過 docetaxel 治療者」，為取代關係，預期將取代 abiraterone 與其併用 prednisolone 之市場。

### (2) 目標族群估算：

- A. 年平均成長率：依據民國 2009~2013 年醫療統計年報之門住診就醫人數計算，每年男性前列腺癌就醫人數年平均成長率為 6.66%，依此推估本品納入後第一年至第五年之符合條件病人數。
- B. mCRPC 人數：由 2013 年健保資料庫 ADT 治療人數推估，經臨床專家估計，其中 20% 患者為 mCRPC。
- C. 化療人數：建議者宣稱化療前使用本品可減少化療的使用，並延後化療時間達 17.2 個月，因此假設新情境化療人數將依比例減少。
- D. 化療後接受後續治療人數：由前述 C. 接受化療人數扣除 5% 死亡率，並依特定比率（建議者假設）接受後續治療。
- E. 未接受化療 mCRPC 人數：由前述 B. 推估 mCRPC 人數扣除前述 C. 接受化療

人數。

- F. 化療前無症狀或輕度症狀 mCRPC 人數：根據文獻估算，ECOG $\leq$ 1 比例佔前述 E. 之 92%。
- (3) 本品尚未納入給付之病人治療選擇（原情境）：化療前，全數為再密切觀察者（watchful waiting），化療後續依建議者預估市佔率接受 Zytiga 治療。
- (4) 可能使用本品的病人數（新情境）：化療前，依建議者預估市佔率（化療前市佔率），原再密切觀察者分別改接受 Zytiga 或本品治療，化療後續依建議者預估市佔率（化療後市佔率），分別接受 Zytiga 或本品治療。
- (5) 每位病人預期使用藥費及其他成本：
- A. 本品（Xtandi）藥費：以建議者申請價格，每日 4 錠，一個月 30 天計算。依本品第三期臨床試驗中位數，假設化療前治療期 16.6 個月，化療後治療期 8.3 個月，超過一年部分併入下一年度預算。
- B. 參考品（Zytiga）藥費：目前健保給付 Zytiga 每錠 893 元，每日 4 錠，一個月 30 天計算。Prednisolone 當作其他成本，以每日服用 2 錠估算。依本參考品第三期臨床試驗中位數，假設化療前治療期 13.8 個月，化療後治療期 8.5 個月，超過一年部分併入下一年度預算。檢驗費以化療前一年 14 次，化療後一年 9 次算入其他成本。
- C. 其他成本：化療藥品、注射費、藥事服務費，皆當作其他成本計算。以使用 75 mg/m<sup>2</sup>，以男性成人體表面積 1.8 m<sup>2</sup> 計算每次用量為 135 mg，需要 1 支 80 mg 包裝及 3 支 20 mg 包裝，以一年使用 10 個療程估算。
- (6) 健保藥費預算觀點：依據上述可能使用本品病人數、本品及參考品藥費進行估算，年度藥費約為 3.4 億元~7.7 億元，扣除可取代的現有藥品費用後，對健保藥費的影響為 1.3 億元~2.9 億元。
- (7) 健保總額預算觀點：依據前述健保藥費預算觀點，扣除其他可節省的成本後進行估算，對健保總額的影響為 1.2 億元~2.2 億元。

查驗中心針對建議者前述假設的評論如下：

1. 臨床使用定位應屬合理。
2. 健保醫療統計年報中前列腺癌門住診就醫人數包括各期別的病患，無法完全反應轉移性去勢抗性前列腺癌病患年成長率。查驗中心參考專家意見以癌症登記前列腺癌每年死亡人數作為估算 mCRPC 病患成長率。
3. 建議者宣稱因使用本品而減少化療或延後化療，化療及化療後接受後續治療的人數隨年度減少。然而，依據本品臨床定位應僅是延後病患接受化療的時間，且本品可能為化療前新增之治療選項。若忽略此病患族群，而未於新情境下計算其進入其他治療選項的可能性，可能使預算影響偏利於建議者。



4. 建議者假設化療後會有5%病人死亡，並提供參數實證來源與推算過程。查驗中心認為此推算過程可能具有不確定性，但考量此適應症族群存活時間不長，並參考專家意見及相關文獻後，認為建議者假設5%死亡率應不會使預算衝擊結果低估。
5. 依據建議者估算可能使用本品的病人數，化療前接受本品治療的市佔率偏低，可能造成使用本品的病人數具有不確定性或低估之虞。由於本品為口服之荷爾蒙治療，依據臨床醫師意見以及過去藥物上市經驗，建議者假設之市場占有率可能過於保守。

綜合而言，查驗中心認為建議者假設本品的臨床定位與預算影響分析架構尚屬合理，惟部分假設有高估或低估之虞，針對上述疑義，查驗中心修正部分參數，包括參考癌症登記前列腺癌每年死亡人數作為估算 mCRPC 病患成長率、調整可能接受本品的病人比例及人數等。重新估算後結果顯示，在情境一：若本品納入化療前、後給付，但 Zytiga 未獲得化療前給付時，約有 533~1181 人使用本品，依據建議者提出的藥價估算，年度藥費約為 6.5 億元~18.7 億元，扣除可取代的現有藥品費用後對健保藥費的影響約為 4.5 億元~14.1 億元，扣除可節省的成本後對健保總額的影響約為 4.2 億元~13.4 億元。在情境二：若本品納入化療前、後給付，Zytiga 亦獲得化療前、後給付時，約有 317~637 人使用本品，依據建議者提出的藥價估算，年度藥費約為 3.6 億元~9.1 億元，扣除可取代的現有藥品費用後對健保藥費的影響約為 1.7 億元~4.5 億元，扣除可節省的成本後對健保總額的影響約為 1.4 億元~3.8 億元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 加拿大 pERC 於 2015 年 6 月 22 日提出 enzalutamide 不具成本效益。
3. 澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月提出 enzalutamide 在 prednisone 使用及肝功能檢查上，具有成本補償作用。
4. 英國 NICE 於 2014 年 7 月提出 enzalutamide 對於經過一次化療，疾病仍惡化的 mCRPC 病人為建議的治療選項之一，然而前提是建議者須提供符合用藥可近性方案的折扣價格。對於已接受兩次或兩次以上化療的病人，若 enzalutamide 被認定為臨終治療，則符合成本效果且建議 NHS 使用的治療選項（符合用藥可近性方案的折扣價格的前提）。
5. 蘇格蘭 SMC 於 2015 年 8 月 10 日提出不建議收載 enzalutamide。
6. 建議者估算若依現給付狀況（Zytiga 未獲得 mCRPC 化療前給付），將本品納入給付範圍，每年將有 460~730 名病患符合建議者建議給付規定，並接受本品治療，年度藥費約為 5.3 億元~10.4 億元，對健保總額預算影響約為 2.7 億元~3.3 億元。若其比較品 Zytiga 獲得 mCRPC 化療前給付，每年將有

320~580 名病患符合建議者建議給付規定，並接受本品治療，年度藥費約為 3.4 億元~7.7 億元，對健保總額預算影響約為 1.2 億元~2.2 億元。

7. 查驗中心認為建議者假設本品的臨床定位與預算影響分析架構尚屬合理，惟部分假設有高估或低估之虞。經重新估算後結果顯示，若本品納入化療前、後給付，但 Zytiga 未獲得化療前給付，約有 533~1181 人使用本品，年度藥費約為 6.5 億元~18.7 億元，對健保總額的影響約為 4.2 億元~13.4 億元。若本品納入化療前、後給付，Zytiga 亦獲得化療前、後給付，約有 317~637 人使用本品，年度藥費約為 3.6 億元~9.1 億元，對健保總額的影響約為 1.4 億元~3.8 億元。

## 參考資料

1. 衛生福利部統計處 102 年主要癌症死因性別統計分析。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/> (Accessed 2015/12/8)
2. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26(suppl. 5): v69-v77.
3. 國家衛生研究院臺灣癌症臨床研究合作組織 (TCOG)\_癌症臨床指引 (Cancer Practice Guideline) 攝護腺(前列腺)癌臨床診療指引。2010年10月初版。
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). AJCC Cancer Staging Handbook, 7<sup>th</sup> edition. New York, NY: Springer 2010.
5. NCCN National Comprehensive Cancer Network Guideline: Prostate Cancer. Version 1. 2015.
6. WHO ATC/DDD Index 2015. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (Accessed 2015/12/10)
7. 行政院衛生福利部食品藥物管理署網頁查詢 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx> (Accessed 2015/12/10)
8. 行政院衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定 <http://www.nhi.gov.tw/> (Accessed 2015/12/10)
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [Enzalutamide \(Xtandi\) for mCRPC - pERC Final Recommendation](#). (Accessed 2015/12/8)
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [Enzalutamide \(Xtandi\) for mCRPC - Final Clinical Guidance Report](#). (Accessed 2015/12/8)
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Enzalutamide \(Xtandi\) First Line mCRPC – Final Recommendation](#) (Accessed 2015/12/8)
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Enzalutamide \(Xtandi\) First Line mCRPC – Final Clinical Guidance Report](#) (Accessed 2015/12/8)
13. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document for Enzalutamide. July 2014 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/enzalutamide-psd-07-2014> (Accessed 2015/12/8)
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen \[TA316\]](#) Published date: 23 July, 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta316> (Accessed 2015/12/8)
15. Scottish Medicines Consortium. Enzalutamide (Xtandi) [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/911\\_13\\_enzalutamide](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/911_13_enzalutamide)

- [Xtandi/enzalutamide Xtandi](#) (Accessed 2015/12/8)
16. Scottish Medicines Consortium. Enzalutamide (Xtandi)  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1066\\_15\\_enzalutamide\\_Xtandi/enzalutamide\\_Xtandi](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1066_15_enzalutamide_Xtandi/enzalutamide_Xtandi) (Accessed 2015/12/8)
  17. SIGN 50: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Critical appraisal: Notes and checklists. <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (Accessed 2015/12/24)
  18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13): 1187-1197.
  19. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(10): 1147-1156.
  20. Ning YM, Pierce W, Maher VE, et al. Enzalutamide for treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have previously received docetaxel: U.S. food and drug administration drug approval summary. *Clinical cancer research.* 2013; 19, 6067-6073.
  21. Tan PS, Haaland B, Montero AJ, et al. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel-an Indirect Comparison. *Clin Med Insights Oncol.* 2014; 8: 29-36.
  22. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 371(5): 424-433.
  23. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5): 509-521.
  24. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet.* 1999; 354:1896-1900.
  25. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:983-92.
  26. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good

- Practice Task Force report. *Value Health*. 2014; 17(2):157-73.
27. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
28. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014;Nov;66(5):815-25.
29. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2):152-60.

## 附錄

附錄一「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定內容(最新版)：

### 第 9 節 抗癌藥物 Antineoplastics drugs (摘錄)

9.3.Docetaxel:(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1)

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。(99/6/1)
- (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。(101/9/1)

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。(100/1/1)

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.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。

9.39.Flutamide；buserelin：(90/8/1、101/7/1)

- 1.晚期（包括 T3、淋巴腺轉移、器官轉移）之腫瘤。
- 2.攝護腺癌病人接受根除性攝護腺切除手術治療後，PSA 逐漸升高有局部復發或遠處轉移之情況。
- 3.癌症臨床期別為 T2、T3，準備接受根除性攝護腺切除手術治療或其他定效治療，包括 irradiation 之前為求 tumor volume reduction，作為 neoadjuvant 治療之目的。

9.40.Bicalutamide：(89/10/1、101/7/1)

限用於與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。

9.49.Abiraterone (如 Zytiga) (103/12/1)

- 1.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（ECOG 分數須 $\leq$ 2）且已使用過 docetaxel 2 個療程以上且治療無效者。

2. 需與 prednisone 或 prednisolone 併用。
3. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

附錄二 療效評估文獻搜尋策略 (Literature search via PubMed/Cochrane Library)

1. PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果 (23 Dec. 2015)

No.	Query	Results
#1	("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields]) OR Xtandi[All Fields] OR ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "mdv3100"[All Fields])	654
#2	("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields]) OR Xtandi[All Fields] AND (("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields]))	320
#3	#2 AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])	28
#4	Search enzalutamide [TI] AND abiraterone acetate [TI]	12
#5	Search comparison [TI]	285510
#6	Search indirect comparison[TI]	160
#7	Search #4 AND #5	2
#8	Search #4 AND #6	1

2. Embase 文獻資料庫搜尋策略與結果 (23 Dec. 2015)

No.	Query	Results
#5	enzalutamide:ti AND 'andabiraterone acetate':ti AND comparison:ti	0
#4	'enzalutamide'/exp OR enzalutamide AND 'metastatic prostate cancer' AND 'randomized controlled trial'	39
#3	'enzalutamide'/exp OR enzalutamide AND 'metastatic prostate cancer'	194
#2	enzalutamide:ti	419
#1	'enzalutamide'/exp OR enzalutamide	1967



## 3. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果 (23 Dec. 2015)

No.	Query	Results
#1	'enzalutamide in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	0
#2	'enzalutamide AND 'randomized controlled trial' in Title, Abstract, Keywords in Trials'	<b>25</b>
#3	'enzalutamide AND abiraterone AND comparison in Title, Abstract, Keywords in Trials'	<b>4</b>

## 附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2015.11.27	#1 (Xtandi) OR enzalutamide  #2 ((mCRPC) OR (metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) whose disease has progressed on or after docetaxel therapy)) OR (metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated)  #3 (((cost effectiveness) OR cost utility) OR cost benefit) OR cost minimization) OR economic evaluation  ((#1) AND #2) AND #3	5	0
Cochrane Library	2015.11.27	(Xtandi) OR enzalutamide	2	0
INAHTA	2015.11.27	(Xtandi) OR enzalutamide	0	0
CRD	2015.11.27	(Xtandi or enzalutamide) AND (cost effectiveness or cost utility or cost benefit or cost minimization or economic evaluation )	0	0
Embase	2015.11.27	(Xtandi or enzalutamide) AND (cost effectiveness or cost utility or cost benefit or cost minimization or economic evaluation )	4	0