

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Xtandi Soft Capsules

學名：Enzalutamide 40mg

事由：

1. 有關台灣安斯泰來製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增抗癌藥 Xtandi[®]（enzalutamide）健保給付於高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌一案，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）協助進行醫療科技評估。
2. 基於查驗中心前於民國 108 年 8 月已完成醫療科技評估報告一份，此次將以補充報告格式，重點更新主要醫療科技評估組織之給付建議及相關臨床研究結果，並進行財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 06 月 01 日

評估結論

一、療效參考品

本案藥品建議擴增給付適應症為「高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌」；綜合考量國際治療指引、我國已獲核准具藥品許可證之成分，基於現行健保對此適應症已給付 apalutamide 和 darolutamide 兩項成分藥品，且建議者建議給付條件與之相同，三項成分 ATC 前 5 碼相同，亦具有間接比較結果，故本報告認為 apalutamide 和 darolutamide 為適當之療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議與重要考量

- (一) 加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 於民國 108 年 3 月 26 日發布與本案相關的評估報告，建議有條件收載「enzalutamide 合併 ADT (androgen-deprivation therapy, 雄激素剝奪療法) 用於治療 nmCRPC，且屬高度轉移風險之病人」，惟須同時符合下列限制條件：「應改善成本效益至可接受範圍」、「將財務影響處理至實務可執行程度」。其中，委員會考量 enzalutamide 與 apalutamide 之間接比較後，認為兩者可能有相似的療效與安全性，惟仍具有不確定性。
- (二) 澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 於民國 111 年 3 月會議中建議給付 enzalutamide 用於治療非轉移性去勢抗性前列腺癌 (m0CRPC) 的病人，建議給付條件包含：
 1. 病人的 PSADT ≤ 10 個月，且病人的 WHO 體能狀態分數或 ECOG PS 分數須為 0 分或 1 分。
 2. 病人於接受治療期間必須同時合併使用 ADT 療法。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 病人若於治療期間發生疾病惡化，則不得繼續接受該藥品治療。
4. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，一生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品（abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide）給付；或病人必須僅在對一種新型荷爾蒙藥品出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況下，才可接受後續其他新型荷爾蒙藥品給付。
5. 委員會認為 enzalutamide 的相對療效與安全性不劣於主要參考品 darolutamide，並經最小成本分析法評估比較兩者後，認為結果是可接受的。

(三) 英國 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 於民國 108 年 5 月 15 日公告不建議給付 enzalutamide 用於治療高風險非轉移性且荷爾蒙治療復發之前列腺癌病人。委員會認為儘管臨床試驗結果顯示 enzalutamide 合併 ADT 相較於單用 ADT 可以延長癌細胞擴散至身體其他部位的時間，但並無證據指出可延長病人多久的存活時間，以致成本效益分析結果具有不確定性。因此，委員會認為 enzalutamide 合併 ADT 相較於單用 ADT，其可能的成本效益估計值不會落於 NICE 一般認為使用英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 資源可接受的範圍內，而不建議給付。

三、相對療效與安全性

- (一) PROSPER 試驗為一項隨機分派、雙盲、以安慰劑為對照之第三期臨床試驗。主要療效指標無轉移存活期方面，合併 Enzalutamide, ADT 組顯著優於合併 安慰劑, ADT 組 (中位數分別為 36.6 個月與 14.7 個月，風險比 (hazard ratio) 為 0.29 [95%信賴區間為 0.24 to 0.35])。最新整體存活追蹤結果 (追蹤時間中位數為 48.0 個月) 亦顯示合併 Enzalutamide, ADT 組顯著優於合併 安慰劑, ADT 組 (中位數分別為 67.0 個月與 56.3 個月，風險比為 0.73 [95%信賴區間為 0.61 to 0.89])。
- (二) PROSPER 試驗之安全性結果 (追蹤時間中位數 18.5 個月) 顯示在發生第三級以上不良事件、任何嚴重不良事件方面合併 Enzalutamide, ADT 組劣於合併 安慰劑, ADT 組。合併 Enzalutamide, ADT 組中常見不良事件為疲勞，且任何等級高血壓、嚴重心血管不良事件、精神受損障礙及跌倒和非病理性骨折的事件發生率亦較高。
- (三) 間接比較結果顯示 enzalutamide 在無轉移存活期、整體存活期與 darolutamide 和 apalutamide 有相似效果，但 darolutamide 相較於 apalutamide 和 enzalutamide 則有較低的任何不良事件發生率。

四、醫療倫理

- (一) 本報告未獲得系統性收集之資訊可供參考。
- (二) 加拿大 CADTH 報告中之病友意見中指出罹患前列腺癌後所帶來的疲倦、性功能障礙為最普遍的症狀；疲倦則為最常見之治療副作用。加拿大病友對於新治

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療期望則主要為維持生活品質，獲得新的治療選擇，延緩接受化學治療或緩和療護 (palliative care)，及延緩症狀發作的時間。有使用過 enzalutamide 的病友經驗則表示會發生疲倦，但無法確定原因是 enzalutamide 或是 ADT 造成。

五、成本效益

- (一) 加拿大 CADTH 於 108 年 3 月公告評估報告，經 CADTH 重新分析後，合併 enzalutamide, ADT 相較於 ADT 單獨治療之 ICER 值為 231,705 加幣/QALY gained，不具成本效益；而相較於合併 apalutamide, ADT 之 ICER 值則為 24,405 加幣/QALY gained，但結果具有不確定性。CADTH 建議有條件收載 enzalutamide。
- (二) 澳洲 PBAC 於 111 年 3 月公告評估報告，廠商基於 enzalutamide 的療效及安全性不劣於 darolutamide，故提交一份最小成本分析。PBAC 對此表示接受並認為 enzalutamide 不會增加財務影響，故建議給付 enzalutamide 用於 nmCRPC，並建議給付規定應比照 darolutamide。
- (三) 英國 NICE 於 108 年 5 月公告評估報告，經重新估算後，合併 enzalutamide, ADT 相較於 ADT 單獨治療之 ICER 值為 56,168 英鎊/QALY gained，不具成本效益且此結果有不確定性，故 NICE 不建議給付 enzalutamide。

六、財務影響

- (一) 建議者預期本品擴增給付於 nmCRPC 後會取代 apalutamide 及 darolutamide，推估未來五年 (112 至 116 年) 本品新增使用人數為第一年 74 人至第五年 138 人，本品年度藥費約第一年 0.51 億元至第五年 2.65 億元，取代 apalutamide 及 darolutamide 後，財務影響約第一年節省 0.04 億元至第五年節省 0.42 億元。
- (二) 本報告認為建議者財務影響推估之參數設定大致合理，主要校正高風險病人的比例，並考量本案審議時程後調整評估年度。預估未來五年 (113 至 117 年) 本品新增使用人數為第一年 83 人至第五年 153 人，本品年度藥費約第一年 0.58 億元至第五年 2.95 億元，財務影響約第一年節省 0.20 億元至第五年節省 0.47 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 112 年 3 月份藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議擴增給付於 nmCRPC 並重新核價。本報告依重新核定之價格更新財務影響推估，推估未來五年 (113 至 117 年) 本案藥品於 nmCRPC 使用人數為第一年 83 人至第五年 153 人，年度藥費約為第一年 5,640 萬元至第五年 2.88 億元，於 nmCRPC 之財務影響約為第一年節省 2,078 萬元至第五年節省 4,983 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案為台灣安斯泰來製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增抗癌瘤藥品 Xtandi[®]（enzalutamide，安可坦軟膠囊，以下簡稱本案藥品）健保給付用於治療高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC；亦簡稱 M0CRPC）建議案。本案前經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2019 年 8 月針對 nmCRPC 完成醫療科技評估報告一份，並經同年 10 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議暫不納入給付，並請建議者提出降價方案，以改善財務衝擊；而後建議者於 2020 年 4 月向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）申請撤回原申請案。

此次建議者提出新的建議給付規範（詳如表一），因此健保署於 2022 年 10 月再次函請查驗中心進行醫療科技評估，以供後續研議參考。

表一、建議者於前次與本次建議本品給付規定對照表

本次建議本品給付規定	前次建議本品給付規定
1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌（high risk nmCRPC）的成年男性。 (1) 須經事前審查核准後使用。 (2) 初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA ^a 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。 (3) ECOG ^b 分數須≤1。 (4) PSA doubling time ^c ≤10 個月。 (5) 每 3 個月需再次申請，再申請時若影像學報告證實轉移則需停藥。 (6) 本品用於治療 nmCRPC 時，與 darolutamide、apalutamide 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。	1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）。 (1) 高風險定義：病患 PSA doubling time ≤10 個月。 (2) 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。 (3) 首次申請時需檢附病理報告、系列 PSA 及影像學報告。 (4) 再申請時若影像學報告顯示轉移則需停藥。 (5) 去勢抗性前列腺癌（CRPC）病患若於轉移前先使用過 enzalutamide，當疾病轉移後不得再申請使用。

^a PSA 為 prostate specific antigen（前列腺特異抗原）的縮寫。

^b ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group performance status（美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數）的縮寫，分數範圍在 0 至 5 分，分數愈高代表體能狀態愈差。

^c PSA doubling time（PSADT）為 prostate specific antigen doubling time（PSA 倍增時間）的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

本報告於療效評估部分將更新國際臨床診療指引、主要和其他醫療科技評估組織之給付建議，做為參考；並重新搜尋 PubMed/Cochrane/Embase 電子資料庫相關文獻及參考建議者提供之資料，以更新目前相關臨床研究結果。

(一) 臨床診療指引

以下就本案目標族群「高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌病人」，重點陳述美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 於 2022 年 9 月發布之前列腺癌治療指引[1]和歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2020 年更新之前列腺癌治療指引[2]內容。

1. NCCN

針對非轉移性去勢抗性前列腺癌病人 (M0CRPC)^d，NCCN 仍建議應持續接受黃體生成素釋放激素類似藥物 (luteinizing-hormone releasing hormone, LHRH) 促進劑或拮抗劑的雄激素剝奪療法 (androgen-deprivation therapy, ADT)，以維持血中睪固酮去勢濃度 (<50 ng/dL)；其中對於 PSA 倍增時間≤10 個月的病人 (亦即高風險病人)，首選治療藥品^e包含 apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide，皆被歸類為高證據力等級 (category 1^f)，其他建議治療方案則包含第一代抗雄激素、皮質類固醇 (corticosteroids) 等藥品 (category 2^g)；而對於 PSA 倍增時間>10 個月的病人，偏好觀察監控 (monitoring) 或是給予其他第二代賀爾蒙療法 (category 2)。有關 NCCN 對於非轉移性去勢抗性前列腺癌病人的治療建議彙整如表二。

表二、NCCN 對於非轉移性去勢抗性前列腺癌病人的治療建議*

對於 PSA 倍增時間≤10 個月者	
<u>受偏好的治療</u>	
✓	Apalutamide (category 1)
✓	Darolutamide (category 1)
✓	Enzalutamide (category 1)
<u>其他建議治療 (category 2)</u>	
✓	其他第二代賀爾蒙療法：
	• 第一代抗雄激素 (nilutamide、flutamide 或 bicalutamide)

^d M0 是指無遠端轉移的影像學報告。

^e Apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide 皆屬於第二代抗雄激素藥品。

^f 基於高等級證據，並獲得 NCCN 一致共識為適當介入。

^g 基於較低等級證據，並獲得 NCCN 一致共識為適當介入。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids (hydrocortisone、prednisone 或 dexamethasone) • Antiandrogen withdrawal • 合併 <u>ketoconazole, hydrocortisone</u>
對於 PSA 倍增時間>10 個月者
<p><u>受偏好的治療</u></p> <p>✓ 監控 (monitoring)</p> <p><u>其他建議治療</u></p> <p>✓ 其他第二代賀爾蒙療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第一代抗雄激素 (nilutamide、flutamide 或 bicalutamide) • Corticosteroids (hydrocortisone、prednisone 或 dexamethasone) • Antiandrogen withdrawal • 合併 <u>ketoconazole, hydrocortisone</u>

* 應持續使用 ADT，以維持血中睪固酮去勢濃度 (<50 ng/dL)。

2. ESMO

根據 2020 年 ESMO 發布之前列腺癌指引，針對高風險 nmCRPC 病人建議給予合併 ADT, apalutamide、合併 ADT, enzalutamide 或合併 ADT, darolutamide，皆被歸類於高證據力（等級 I）、一般建議使用（等級 B）^h。

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Xtandi[®]，主成分為 enzalutamide，是一種強效雄性素受體訊息傳遞抑制劑。本品主管機關許可之適應症為「治療（1）轉移性的去勢敏感性前列腺癌，且與雄性素去除療法併用。（2）高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌。（3）轉移性的去勢抗性前列腺癌，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。（4）轉移性的去勢抗性前列腺癌，且已接受過 docetaxel 治療者。」，其中第（1）項、第（3）項及第（4）項已獲健保給付（詳細健保給付規定請參閱附錄一），而此次建議者建議擴增給付適應症為「高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌」。

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）頁面[3]，查詢到本案申請藥品 enzalutamide 之 ATC 碼為 L02BB04，隸屬於抗癌藥品之荷爾蒙拮抗劑和相關製劑（L02B，hormone antagonist and related agents）中之抗雄激素（L02BB）。此一分類層級共有 6 項成分，包含 nilutamide、flutamide、bicalutamide、apalutamide、darolutamide 及

^h 等級 I 表示至少有一項有良好方法（低偏誤風險）之大型隨機對照試驗或執行良好、無異質性之統合分析。建議等級 B 表示有強或中等證據，但效益有限，為一般建議。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

enzalutamide，其中僅 nilutamide 尚未於我國上市，其餘皆於我國核可用於治療前列腺癌病人。

其次，於我國衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）「西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢」頁面[4]之查詢欄位鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：前列腺癌、攝護腺癌或前列腺腫瘤」，並設定 ATC 分類碼為「L02B」且限制許可證種類為「藥品」，共搜尋到 21 筆資料，共有 7 項藥品核有前列腺癌或攝護腺癌許可適應症，包含 enzalutamide（本案藥品）、apalutamide、darolutamide、flutamide、bicalutamide、degarelix 以及 abiraterone。另於健保用藥品項查詢頁面[5]，查詢前述 7 項藥品，可以得知皆已收載為健保給付品項；進一步查詢健保給付規定[6]，可以得知僅 apalutamide 和 darolutamide 列有給付於高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌之規定，各藥品健保給付規定內容詳如附錄一。

綜合上述搜尋結果，並參考 NCCN 及 ESMO 等臨床診療指引建議之治療選項，本報告認為針對本案目標給付族群「高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌病人」，與本案藥品具有相近治療地位且已獲我國健保給付的臨床治療選擇為 apalutamide 和 darolutamide；相關資料彙整如表三。

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 (節錄 nmCRPC 相關內容)	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
L02BB04 Enzalutamide (本案藥品)	治療高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌。	軟膠囊	40 mg	詳如附錄一
L02BB05 Apalutamide	非轉移性的去勢抗性前列腺癌。	膜衣錠	60 mg	詳如附錄一
L02BB06 Darolutamide	適用於治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌病人。	膜衣錠	300 mg	詳如附錄一

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(三) 主要和其他醫療科技評估組織之給付建議

於 2022 年 10 月 27 日，在加拿大 CADTHⁱ、澳洲 PBAC^j、英國 NICE^k及蘇格蘭 SMC^l之公開網站再次進行搜尋的結果，相比查驗中心於 2019 年 8 月完成的評估報告，本報告更新澳洲 PBAC 和蘇格蘭 SMC 發布本案相關的評估報告，其餘報告則簡要摘述建議結果如後。

1. 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於 2019 年 3 月 26 日發布與本案相關的評估報告[7]。經加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 評議後，建議有條件的收載「enzalutamide 合併 ADT 用於治療 nmCRPC，且屬高度轉移風險之病人」，惟須同時符合下列限制條件：

- (1) 應改善成本效益至可接受範圍。
- (2) 將財務影響處理至實務可執行程度。

其中高度轉移風險的定義為，在持續接受 ADT 治療同時，PSADT \leq 10 個月；接受 enzalutamide 治療的病人應維持良好的日常體能狀態 (performance status)，且無痙攣 (seizure) 發作的風險；並且應持續給予治療至發生無法接受的毒性或藉由放射學評估為疾病惡化。

pERC 另考量 enzalutamide 和 apalutamide 的間接比較證據結果指出，enzalutamide 相較於 apalutamide，可能可達到相似的療效及安全性，然而仍缺乏有力的隨機分派對照之直接比較證據，因此兩種治療方案的相對療效和安全性仍存在不確定性。值得注意的是，委員會認為在非轉移情境下使用 enzalutamide 可能會影響病人疾病進展至轉移時的治療選擇，基於此臨床情境下並無相關足夠證據支持，因此委員會無法建議當接受 enzalutamide 治療之 CRPC 病人發生轉移時，後續理想的治療順序。

2. 澳洲 PBAC

澳洲 PBAC 於 2022 年 3 月會議中公告一份與本案相關之評估報告[8]，摘要

ⁱ 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。

^j PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫。

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

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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

內容如後。

PBAC 建議給付 enzalutamide 用於治療非轉移性去勢抗性前列腺癌 (m0CRPC) 的病人，建議給付條件如後：

- (1) 病人的 PSADT \leq 10 個月，且病人的 WHO 體能狀態分數或 ECOG PS 分數須為 0 分或 1 分。
- (2) 病人於接受治療期間必須同時合併使用 ADT 療法。
- (3) 病人若於治療期間發生疾病惡化，則不得繼續接受該藥品治療。
- (4) 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，一生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品^m給付；或病人必須僅在對一種新型荷爾蒙藥品出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況下，才可接受後續其他新型荷爾蒙藥品給付。

此決議是基於委員會認為 enzalutamide 的療效與安全性不劣於主要參考品 darolutamide，並經最小成本分析法評估比較兩者後，認為結果是可接受的，且對於政府而言其給付並無造成財務影響。

在參考品方面，委員會認為廠商提議 enzalutamide 作為 darolutamide 的替代療法，因而建議 darolutamide 為主要參考品，並將 apalutamide 認定為接近市場 (near-market) 的參考品是適當的。

委員會指出先前評估 darolutamide 用於治療非轉移性去勢抗性前列腺癌適應症時，已認定 enzalutamide、darolutamide 和 apalutamide 三項成分適應症相同，且在療效和安全性方面結果可能相似（分別參考與安慰劑比較之關鍵臨床試驗 PROSPER、ARAMIS、SPARTAN）；委員會認為這些主張仍然合理，並於此次廠商所提供的間接比較證據中得到證實。值得注意的是，委員會認為 enzalutamide 每天 160 mg 之等效劑量相當於 darolutamide 每天 1200 mg，亦相當於 apalutamide 每天 240 mg；儘管等效劑量並無考慮服藥遵醫囑性、治療持續時間或不良事件的差異，但委員會認為在這些治療品項之間並不會有平均差異。

針對 enzalutamide 之關鍵試驗 PROSPER，由於 enzalutamide 組不良事件比例明顯高於安慰劑組而有破壞盲性之虞，故 PBAC 認為偏誤風險為中等。而在間接比較考量方面，PBAC 指出三項試驗受試者特性大致相似，其中 PROSPER 試驗受試者基礎期 PSA 中位數較高、PSADT 略短；ARAMIS 試驗 ECOG 1 分受試

^m 新型賀爾蒙藥品是指 abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

者較多，而 SPARTAN 試驗受試者自診斷起至隨機分派時間中位數則較長。整體而言，PBAC 未發現間接比較中有遞移性 (transitivity) 或異質性 (heterogeneity) 問題。澳洲建議者提供之間接比較結果參見表四。

在消費者意見 (consumer comments) 中，澳洲腫瘤醫學組織 (Medical Oncology Group of Australia, MOGA) 也支持將 enzalutamide 納入澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 中，以用於治療 m0CRPC 病人。

表四、PBAC 報告中間接比較結果摘錄

試驗	結果	介入組 n/N	安慰劑 組 n/N	HR (95% CI)
MFS (ITT)				
PROSPER 試驗 (enzalutamide) 追蹤時間中位數 18.5 個月	事件	219/933	228/468	-
	中位數 (月)	36.6	14.7	0.29 (0.24 to 0.35)
ARAMIS (darolutamide) 追蹤時間中位數 17.9 個月	事件	221/955	216/554	-
	中位數 (月)	40.4	18.4	0.41 (0.34 to 0.50)
SPARTAN 試驗 (apalutamide) 追蹤時間中位數 20.3 個月	事件	184/806	194/401	-
	中位數 (月)	40.5	16.2	0.28 (0.23 to 0.35)
enzalutamide vs. darolutamide 間接比較				0.71 (0.54 to 0.93)
enzalutamide vs. apalutamide 間接比較				1.04 (0.78 to 1.37)
MFS (將 ARAMIS 試驗中誤分組病人設限) †				
PROSPER 試驗 (enzalutamide) 追蹤時間中位數 18.5 個月	事件	219/933	228/468	-
	中位數 (月)	36.6	14.7	0.29 (0.24 to 0.35)
ARAMIS (darolutamide) 追蹤時間中位數 17.9 個月	事件	171/955	177/554	-
	中位數	40.5	22.1	0.36 (0.29 to

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	(月)			0.44)
enzalutamide vs. darolutamide 間接比較				0.81 (0.61 to 1.07)
OS (三項試驗最終分析)				
PROSPER 試驗 (enzalutamide) 追蹤時間中位數 48.0 個月	死亡數	288/933	178/468	-
	中位數 (月)	67.0	56.3	0.73 (0.61 to 0.89)
ARAMIS (darolutamide) 追蹤時間中位數 29.1 個月	死亡數	148/955	106/554	-
	中位數 (月)	NE	NE	0.69 (0.53 to 0.88)
SPARTAN 試驗 (apalutamide) 追蹤時間中位數 52.0 個月	死亡數	274/806	154/401	-
	中位數 (月)	73.9	59.9	0.78 (0.64 to 0.96)
enzalutamide vs. darolutamide 間接比較				1.06 (0.77 to 1.45)
enzalutamide vs. apalutamide 間接比較				0.94 (0.71 to 1.24)
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention to treat; MFS, metastasis-free survival; NE, not estimable; OS, overall survival。				
註：粗體表示達統計上顯著差異。				
†該試驗中有 50 名受試者後續發現在基礎期時已有轉移。				

3. 英國 NICE

英國 NICE 於 2019 年 5 月 15 日正式公告一份與本案相關之評估報告[9]。委員會並不建議 enzalutamide 在上市許可範圍內，用於治療高風險非轉移性且荷爾蒙治療復發之前列腺癌病人 (high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer)ⁿ。此決議是基於委員會認為儘管臨床試驗結果顯示 enzalutamide 合併 ADT 相較於單用 ADT 可以延長癌細胞擴散至身體其他部位的時間，但並無證據指出可延長病人多久的存活時間，以致成本效益分析結果具有不確定性。因此，委員會認為 enzalutamide 合併 ADT 相較於單用 ADT，其可能的成本效益估計值不會落於 NICE 一般認為使用英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 資源可接受的範圍內，而不建議給付。

ⁿ 建議者針對荷爾蒙治療復發之非轉移性前列腺癌，其疾病處於高度轉移風險的定義為：①絕對 PSA 濃度 ≥ 2 ng/mL，②PSADT ≤ 10 個月。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) 蘇格蘭 SMC

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2019 年 10 月 7 日公告一份評估報告 (SMC2195) [10]，不建議收載 enzalutamide 用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌之成年男性。SMC 不建議給付之主要理由為儘管臨床試驗結果顯示針對此類病人，enzalutamide 相較於安慰劑有較佳的無轉移存活期 (metastasis-free survival, MFS)，且兩治療組皆持續接受 ADT 或進行雙側睪丸切除術 (其中高風險定義為 PSADT \leq 10 個月且 PSA 濃度 \geq ng/mL)，但整體存活期 (overall survival, OS) 的數據尚未成熟，廠商所提出與其健康益處相關的治療成本之理由亦不充分，也無提供足夠穩健的經濟分析以取得委員會的認可。

SMC 諮詢的臨床專家表示，enzalutamide 滿足了非轉移性去勢抗性前列腺癌治療領域的需求，該領域治療選擇非常有限，並且 enzalutamide 也符合該適應症的 SMC 孤兒等效標準 (orphan equivalent criteria)。

委員會參酌的療效與安全性證據主要是根據一項多國、多中心、雙盲、安慰劑對照、隨機分派之第三期臨床試驗 PROSPER，SMC 針對此試驗主要評述如後：

- A. 臨床試驗結果顯示 enzalutamide 組相較於安慰劑組有顯著較長的無轉移存活期，亦有較長的 PSA 發生進展惡化以及後續第一次開始接受抗腫瘤藥物治療的時間。歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 認為從病人和臨床角度而言，延緩轉移的發生是有價值的；延長無轉移存活期可能可以延遲症狀和生活品質惡化、減少病人對預後的焦慮並延遲轉移性疾病後續治療的需求。
- B. EMA 也指出延緩轉移的發生與整體存活期的增加尚未有關聯性；且臨床試驗的 OS 數據尚未成熟，因此對於使用 enzalutamide 的病人是否可以改善存活尚不清楚。另外，從試驗中也無法確定 enzalutamide 用於病人疾病惡化前或惡化後會有最大的益處；EMA 指出第二次客觀疾病惡化的時間 (time to second objective disease progression, PSF2) 並未包含在試驗的結果指標中，該指標或許有助於解決此疑慮。此外，目前尚不清楚以 enzalutamide 治療非轉移性去勢抗性前列腺癌之病人時，對於後續治療的影響。
- C. 臨床試驗排除了患有嚴重心血管疾病的病人，但 enzalutamide 組相較於安慰劑組有較高的心血管事件發生率，這可能與蘇格蘭族群有關。安慰劑組的病人於疾病惡化後並無接受 enzalutamide 治療，可能無法反映臨床實務。另外，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

疾病惡化後接受的後續治療可能會混淆存活結果，臨床試驗中於疾病惡化後接受治療的病人比例可能低於蘇格蘭臨床實務情形。

病人與臨床專業共同參與小組 (patient and clinician engagement, PACE) 提供之意見如後：

- A. 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌的病人數非常少，且該疾病無法治癒，將惡化為轉移性；此階段主要是心理的影響，病人可能對 PSA 的上升感到焦慮。儘管使用 enzalutamide 治療的病人並無改善其整體存活期，但 PACE 仍建議病人和其家屬應重視延緩疾病惡化的價值。
- B. Enzalutamide 目前已用於轉移性的去勢抗性前列腺癌病人，PACE 認為在轉移前後使用的益處具不確定性。儘管 enzalutamide 為口服使用，但病人仍需要額外的就醫以處理可能的副作用發生，如疲勞及認知障礙。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed/Cochrane/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：高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌病人 排除條件：轉移性前列腺癌病人
Intervention	Enzalutamide
Comparator	未設限，但以我國健保給付藥品 apalutamide 和 darolutamide 為主。
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Cochrane/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 11 月 2 日止，以「enzalutamide」及「nonmetastatic castration resistant prostate cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

於 2022 年 11 月 2 日以前述關鍵字進行檢索，在進一步限縮研究設計後，分別於 PubMed 得到 37 筆資料；Cochrane 得到 76 筆資料；Embase 得到 107 筆資料。綜合所有資料庫之文獻並排除掉重複者後，剩餘 173 筆資料。再經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除與 PICOS 不相符的文獻、於臨床試驗相關平台之登錄紀錄、第一期或第二期臨床試驗文獻後，本報告初步納入 25 筆隨機對照試驗類型文獻資料（含研討會海報或摘要）以及 37 筆間接比較分析研究（含系統性文獻回顧暨統合分析或配對校正後間接比較分析 [matching adjusted indirect comparison, MAIC]）。

在初步納入的 25 筆隨機對照試驗類型文獻資料中，本報告進一步排除 10 筆已另發表結果於期刊之研討會摘要；最終本報告所納入的文獻資料全數來自第 III 期樞紐試驗 PROSPER (NCT02003924)，共納入 15 筆文獻資料，包含 5 筆期刊文獻[11-15]及 10 筆研討會海報或摘要[16-25]。本報告相比查驗中心已於 2019 年 8 月完成的評估報告，將擇取相關重點更新之療效和安全性結果摘述於後。

在初步納入的 37 筆間接比較分析研究中，本報告進一步排除 14 筆已另發表結果於期刊之研討會摘要，3 筆僅比較兩種我國健保給付藥品之 MAIC 研究；另考量本案藥品樞紐試驗之 OS 結果直至 2020 年發表，因而排除 8 筆非於近二年內發表之研究；再者，更進一步詳讀剩餘 12 筆間接比較分析研究[26-37]內容後，其中 5 筆並未針對個別藥品進行療效與安全性結果指標探討，故最終本報告共納入 7 筆間接比較分析研究[26, 29-31, 34, 36, 37]進行重點摘述。

【隨機分派臨床試驗類文獻】

■ PROSPER 試驗

A. 研究方法

研究設計	<ul style="list-style-type: none"> 第三期隨機分派 (2:1)、多國多中心、雙盲、安慰劑對照試驗 隨機分派分層因子包括 PSADT (<6 個月 vs. ≥6 個月)，以及基期前或當下是否接受骨標靶製劑 (bone-targeting agent)。
納入條件與排除條件	<ul style="list-style-type: none"> 藉由 CT/MRI 或骨掃描診斷為 nmCRPC。 病人必須接受性腺激素釋放素 (GnRH) 促進劑或拮抗劑的 ADT，或曾接受雙側睪丸切除術。 篩選期 PSA 濃度 ≥2 ng/ml，篩選期睪固酮濃度 ≤50 ng/dL。 PSADT ≤10 個月。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG PS 分數為 0 或 1 分。 • 排除疑似腦轉移或活動性軟腦膜疾病或有癲癇病史或可能導致癲癇發作傾向疾病的病人。
治療試驗分組	<ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>enzalutamide, ADT</u> (簡稱 enzalutamide 組): 每日一次 160 mg 劑量。 • 合併 <u>安慰劑, ADT</u> (簡稱安慰劑組): 每日一次。
研究指標	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標為無轉移存活期 (MFS)。無轉移存活期的定義為, 自隨機分派至藉由放射學評估疾病惡化, 或自隨機分派至中斷治療後 112 天內因任何因素死亡。 • 次要療效指標為 PSA 發生進展惡化的時間、PSA 反應率 (相較於基期 PSA 減少 $\geq 50\%$)、後續第一次開始接受抗腫瘤藥物治療的時間、整體存活期 (OS)、安全性和生活品質評估。
統計分析與其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標設定 alpha 值為 0.05 (雙尾), 關鍵次要療效指標分配的 alpha 值分別為 OS 0.03 和其他指標 0.02 (其他指標是依序分析); OS 於第一次期中分析時的顯著水準設定為 0.001。 • 不鼓勵僅僅因為 PSA 濃度上升而停止試驗用藥, 但允許基於臨床惡化或毒性反應終止試驗用藥。
出資者	Pfizer and Astellas Pharma

B. 病人基期資料

於 2013 年 11 月至 2017 年 6 月期間, 共有 1,401 位病人接受隨機分派, 於合併 enzalutamide, ADT 組 (簡稱 enzalutamide 組) 及合併 安慰劑, ADT 組 (簡稱安慰劑組) 分別有 933 位及 468 位病人。兩組病人基期特性相似, 年齡中位數約為 74 歲, PSADT 基期中位數為 3.7 個月, 兩治療組中 PSADT < 6 個月的病人比例皆為 77%; 另外, 兩組病人接受先前治療達良好平衡, 分別有 46.5% 和 48.3% 的病人曾接受放射線治療, 以及 52.8% 和 56.2% 的病人曾接受前列腺癌手術[7]。

C. 療效分析結果

(a) 整體病人族群

截至 2017 年 6 月 28 日^o, enzalutamide 組及安慰劑組分別有 23% (219/933)

^o Enzalutamide 組及安慰劑組之治療期中位數分別為 18.4 及 11.1 個月。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及 49% (228/468) 的病人發生轉移或死亡事件，而無轉移存活期中位數則分別為 36.6 個月及 14.7 個月，enzalutamide 組相較於安慰劑組可以降低 71% 藉由放射學評估疾病惡化或死亡的風險 (hazard ratio[HR]=0.29; 95% confidence interval [95% CI]=0.24 to 0.35; p<0.001); 且 enzalutamide 組相較於安慰劑組也可以延長 PSA 發生進展惡化的時間 (HR=0.07; 95% CI=0.05 to 0.08; p<0.001) 以及後續第一次開始接受抗腫瘤藥物治療的時間 (HR=0.21; 95% CI=0.17 to 0.26; p<0.001)，其中兩治療組最常使用的後續治療為 abiraterone acetate (38% vs. 36%)，其次為 docetaxel (27% vs. 22%); 另外，整體存活第一次期中分析結果指出，enzalutamide 組和安慰劑組分別有 11% 和 13% 的病人比例發生死亡事件，而整體存活期之中位數則尚未達到 (not reached, NR) [11]。

此試驗後續有延長追蹤時間的 OS 數據發表[13]，但值得注意的是，在第一次分析完成後，試驗資料轉為非盲性狀態，並允許轉換組別治療^p (亦即原本於安慰劑組的病人有機會接受 enzalutamide 的治療)，分析結果顯示 enzalutamide 組相較於安慰劑組可以降低 27% 的死亡風險 (HR=0.73; 95% CI=0.61 to 0.89; p=0.001)，兩治療組之中位整體存活期分別為 67.0 個月 (95% CI=64.0 to NE) 和 56.3 個月 (95% CI=54.4 to 63.0); 另外，enzalutamide 組相較於安慰劑組也可以維持延長後續第一次開始接受抗腫瘤藥物治療的時間 (HR=0.29; 95% CI=0.25 to 0.35)，其中 enzalutamide 組最常使用的後續治療為 docetaxel 與 abiraterone acetate (分別有 60% 與 49% 受試者使用過)，而安慰劑組最常使用的後續治療則為 abiraterone acetate 與 docetaxel (分別有 59% 與 47% 受試者使用過)。詳細相對療效結果彙整如表五。

表五、整體病人族群之相對療效結果彙整

分組	主要分析數據[11]		最新分析數據[13]	
	enzalutamide 組 (N=933)	安慰劑組 (N=468)	enzalutamide 組 (N=933)	安慰劑組 (N=468)
資料擷取日	2017 年 6 月		2019 年 10 月	
追蹤時間中位數	18.5 個月		48.0 個月	
治療時間中位數	18.4 個月	11.1 個月	33.9 個月	14.2 個月
主要療效指標：無轉移存活期				
中位數	36.6 個月	14.7 個月	-	
HR (信賴區間)	0.29 (95% CI=0.24 to 0.35; p<0.001)		-	

^p Crossover began on February 12, 2018. A total of 87 patients received enzalutamide in the crossover group.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

關鍵次要療效指標				
PSA 發生進展惡化的時間				
中位數	37.2 個月	3.9 個月	-	
HR (信賴區間)	0.07 (95% CI=0.05 to 0.08 ; p<0.001)		-	
後續第一次開始接受抗腫瘤藥物治療的時間				
中位數	39.6 個月	17.7 個月	66.7 個月	19.1 個月
HR (信賴區間)	0.21 (95% CI=0.17 to 0.26 ; p<0.001)		0.29 (95% CI=0.25 to 0.35)	
整體存活期				
中位數	NR	NR	67.0 個月	56.3 個月
HR (信賴區間)	0.80 (95% CI=0.58 to 1.09 ; p=0.15)		0.73 (95% CI=0.61 to 0.89 ; p=0.001)	

(b) 次族群分析

針對 MFS 指標，依年齡、地區、PSADT、基礎期接受骨標靶製劑與否等病人特性進行預設次族群分析，其結果皆呈現偏好 enzalutamide 組的傾向。另外，針對後續追蹤 OS 指標的預設次族群分析結果，除了基期有接受骨標靶製劑者外，亦大致顯示偏好 enzalutamide 組的益處；但須注意有接受骨標靶製劑者的人數非常少，宜謹慎解讀其結果。

本報告另搜尋到一篇針對年齡 (≥ 70 歲 vs. < 70 歲) 和地區 (亞洲、歐洲、北美洲和其他地區) 等病人特性對 OS 影響進行的事後次族群分析[15]，結果顯示 enzalutamide 之對於 OS 益處於 70 歲以上與小於 70 歲兩族群並無差異 ($p=0.063$)。OS 亦不受到地區、PSADT 6 個月以上或以下和先前使用過 bicalutamide 與否的影響。然而，研究也觀察到 enzalutamide 組相對於安慰劑組有較少的病人比例接受後續治療，分別為 34.2% 和 66.2%；此外，有接受後續治療者相較於沒有接受後續治療者有較差的 OS 結果 ($HR=2.5$ ； $95\% CI=2.1$ to 3.1 ； $p<0.0001$)，可能原因為疾病嚴重程度較高而需要更多額外的治療；較高的 ECOG PS 分數和 $\log(PSA)$ 也對 OS 有不利影響 ($p<0.0001$)。另一項針對接受先前治療的事後分析顯示[17]，曾接受超過一種荷爾蒙治療的病人相較於曾接受 ≤ 1 種荷爾蒙治療者有較短的無轉移存活期中位數結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

D. 安全性分析結果

資料擷取時間於 2017 年 6 月之安全性分析結果指出[11]，enzalutamide 組相較於安慰劑組有較高第三級以上不良事件（31% vs. 23%）及因任何不良事件中斷治療的發生率（9% vs. 6%），其中 enzalutamide 組最常見的不良事件為疲勞，亦相較於安慰劑組呈現較高的任何等級高血壓（包含血壓升高）、嚴重心血管不良事件^q、精神受損障礙^r及跌倒和非病理性骨折的事件發生率。

資料擷取時間於 2019 年 10 月之安全性分析結果顯示[13]，整體治療相關不良事件發生率與先前報告一致，enzalutamide 組不論在前三個月和前六個月內其不良事件發生率皆高於安慰劑組，亦並無觀察到新的安全性訊息；值得注意的是，兩治療組於校正暴露後，觀察到每 100 病人年的不良事件發生率（no./100 病人年）相似。詳細相對安全性結果如表六。

表六、所有接受治療的病人之相對安全性結果彙整

分組	主要分析數據		最新分析數據	
	enzalutamide 組 (N=930)	安慰劑組 (N=465)	enzalutamide 組 (N=930)	安慰劑組 (N=465)
資料擷取日	2017 年 6 月		2019 年 10 月	
追蹤時間中位數	18.5 個月		48.0 個月	
治療時間中位數	18.4 個月	11.1 個月	33.9 個月	14.2 個月
治療相關不良事件發生率 [†]				
任何等級不良事件	808 (87)	360 (77)	876 (94, 34)	380 (82, 60)
第三級以上不良事件	292 (31)	109 (23)	446 (48, 17)	126 (27, 20)
任何嚴重不良事件*	226 (24)	85 (18)	372 (40, 14)	100 (22, 16)
因不良事件中斷治療	87 (9)	28 (6)	158 (17, 6)	41 (9, 6)
不良事件導致死亡	32 (3)	3 (1)	51 (5, 2)	3 (1, <1)
[†] 資料擷取時間為 2017 年者為人數 (%)；資料擷取時為 2019 年者為人數 (%，每 100 病人年發生人數) * 嚴重不良事件包含發生死亡、危及生命、導致或延長住院、導致無法進行正常生活功能或出生缺陷的事件。				

【間接比較分析】

本報告最終共納入 7 筆評估高風險 nmCRPC 病人使用 enzalutamide (本案藥

^q 包含急性心肌梗塞、出血性腦血管狀態、缺血性腦血管狀態、心衰竭。

^r 包含記憶不全 (memory impairment)、注意力受干擾 (disturbance in attention)、認知障礙 (cognitive disorders)、健忘 (amnesia)、阿茲海默症 (Alzheimer's disease)、老年失智 (senile dementia)、智能障礙 (mental impairment)、血管性失智 (vascular dementia)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

品)和我國健保已給付藥品(apalutamide和darolutamide)的相對療效研究,包含系統性文獻回顧、網絡統合分析和MAIC[26, 29-31, 34, 36, 37]。這7篇間接比較分析皆納入PROSPER試驗、SPARTAN試驗和ARAMIS試驗以作為enzalutamide、apalutamide和darolutamide之OS、MFS和不良事件發生率資料的依據。整體而言,研究結果大致顯示enzalutamide、apalutamide和darolutamide有相似的MFS和OS效果,而darolutamide相較於apalutamide和enzalutamide則有較低的不良事件發生率。

值得注意的是,儘管研究結果顯示三種藥品的OS未見統計上顯著差異;但由Wenzel等人於2022年[37]及Mulati等人於2021年[30]分別發表以P-score評估治療方法的相對排序之系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究可以得知,darolutamide可能有最佳的OS益處(Wenzel:P-score: 0.81, Mulati:P-score: 0.802),enzalutamide次之(Wenzel:P-score: 0.69, Mulati:P-score: 0.682),apalutamide最差(Wenzel:P-score: 0.49, Mulati:P-score: 0.512)。另外,在Wenzel等人的研究中,進一步以PSADT進行次族群分析,結果顯示在PSADT \leq 6個月的病人中,enzalutamide相較於apalutamide和darolutamide可能有最佳的OS益處,P-score分別依序為0.84、0.43和0.70;但須留意目前仍缺乏三種藥品的直接比較證據,考量三種藥品各自樞紐試驗在研究設計、研究族群和追蹤時間長短具有潛在臨床差異,特別是ARAMIS試驗(darolutamide,追蹤時間為28個月);因此對於網絡統合分析的結果宜謹慎解讀。

(五) 建議者提供之資料

此次建議者於療效部分並無提供新事證,僅提供一篇PROSPER試驗相關之發表文獻[11]作為療效支持證據,有關此文獻內容相關重點已於前述,本報告於此不再贅述。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(六) 療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品 Xtandi® 的主成分為 enzalutamide，建議者此次申請健保給付適應症範圍為主管機關許可適應症範圍其中一項「治療高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌」；建議給付條件與我國目前已給付之 apalutamide 和 darolutamide 有相同的給付限制，故針對本案評估的目標族群，綜合考量 WHO ATC code、國際臨床治療指引建議，並經查詢我國具有藥品許可證之成分中，適應症現況與健保收載條件後，針對本案藥品用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌的成年男性病人，本報告認為 apalutamide 和 darolutamide 為合適之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2022 年 10 月 27 日止，有關本案評估適應症，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 和英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網站重新進行搜尋的結果，相比查驗中心於 2019 年 8 月完成的評估報告，查獲 CADTH 和 NICE 皆已於 2019 年發布本案相關評估報告，無後續更新；惟 PBAC 直至 2022 年 3 月公告本案之給付決議，其中僅加拿大 CADTH 和澳洲 PBAC 公告建議給付 enzalutamide 合併 ADT 用於治療高風險 nmCRPC 病人，NICE 則仍維持不建議給付。前述醫療科技評估組織皆參考 PROSPER 試驗結果，其中加拿大 CADTH 亦參考 enzalutamide 與 darolutamide 之間接比較結果，而澳洲 PBAC 則主要是參考與 apalutamide 之間接比較結果，進行療效評估。

(1) 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於 2019 年 3 月 26 日發布與本案相關的評估報告，建議有條件收載「enzalutamide 合併 ADT 用於治療 nmCRPC，且屬高度轉移風險之病人」，惟須同時符合下列限制條件：

- A. 應改善成本效益至可接受範圍。
- B. 將財務影響處理至實務可執行程度。

其中高度轉移風險的定義為，在持續接受 ADT 治療同時，PSADT \leq 10 個月；接受 enzalutamide 治療的病人應維持良好的日常體能狀態，且無痙攣發作的風險；並且應持續給予治療至發生無法接受的毒性或藉由放射學評估為疾病惡化。

(2) 澳洲 PBAC

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

澳洲 PBAC 公告 2022 年 3 月會議之決議結果，建議給付 enzalutamide 用於治療非轉移性去勢抗性前列腺癌的病人，建議給付條件如後：

- A. 病人的 PSADT \leq 10 個月，且病人的 WHO 體能狀態分數或 ECOG PS 分數須為 0 分或 1 分。
- B. 病人於接受治療期間必須同時合併使用 ADT 療法。
- C. 病人若於治療期間發生疾病惡化，則不得繼續接受該藥品治療。
- D. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，一生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品給付；或病人必須僅在對一種新型荷爾蒙藥品出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況下，才可接受後續其他新型荷爾蒙藥品給付。

此決議是基於委員會認為 enzalutamide 的療效與安全性不劣於主要參考品 darolutamide，並且以最小成本分析法評估是可接受的以及對於政府而言其上市成本並無造成財務影響。

(3) 英國 NICE

英國 NICE 於 2019 年 5 月 15 日正式公告一份與本案相關之評估報告，不建議 enzalutamide 用於治療高風險非轉移性且荷爾蒙治療復發之前列腺癌病人。此決議是基於委員會認為儘管臨床試驗結果顯示 enzalutamide 合併 ADT 可以延長癌細胞擴散至身體其他部位的時間，但並無證據指出可以延長病人多久的存活時間，以致成本效益分析結果具有不確定性。因此，委員會認為 enzalutamide 合併 ADT 其可能的成本效益估計值不會落於 NICE 一般認為使用 NHS 資源可接受的範圍內，而不建議給付。

3. 相對療效與安全性

(1) 直接比較試驗：與安慰劑相比

主要證據資料來自雙盲的第三期隨機對照試驗 PROSPER，其旨在探討合併 enzalutamide, ADT 及合併 安慰劑, ADT 用於延緩高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌病人其病灶轉移時間的相對療效及安全性。

整體而言，合併 enzalutamide, ADT 相較於合併 安慰劑, ADT 有顯著較長的無轉移存活期和整體存活期，亦有較長的 PSA 發生進展惡化以及後續第一次開始接受抗腫瘤藥物治療的時間。另針對 MFS 指標依各項病人特性進行預設次族群分析，其結果顯示皆呈現偏好合併 enzalutamide, ADT 的傾向；針對後續追蹤 OS 指標的預設次族群分析結果，亦大致顯示偏好合併 enzalutamide, ADT 的益

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

處，僅基期有接受骨標靶製劑的次族群呈現兩組 OS 效益相似的結果(HR=1.17；95%CI=0.64 to 2.13)；但須注意有接受骨標靶製劑者的人數非常少，宜謹慎解讀其結果。

在安全性方面，合併 enzalutamide, ADT 相較於合併安慰劑, ADT 有較高第三級以上不良事件及因不良事件中斷治療的發生率，其中合併 enzalutamide, ADT 最常見的不良事件為疲勞，相較於合併安慰劑, ADT 亦呈現較高的高血壓、嚴重心血管不良事件、精神受損障礙及跌倒和非病理性骨折的發生率。值得注意的是，兩治療組於校正暴露後，觀察到每 100 病人年的不良事件發生率 (no./100 病人年) 相似。

(2) 間接比較研究：與其他藥品相比

本報告於電子資料庫尋獲 7 篇評估高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌病人使用 enzalutamide(本案藥品)和我國健保已給付藥品(apalutamide 和 darolutamide)的相對療效研究。整體而言，研究結果大致顯示 enzalutamide、apalutamide 和 darolutamide 具有相似的 MFS 和 OS 效果，而 darolutamide 相較於 apalutamide 和 enzalutamide 則有較低的不良事件發生率。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者本次未提交國內藥物經濟學研究報告。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

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，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2019 年 3 月公布相關評估報告。
PBAC (澳洲)	2022 年 3 月公布相關評估報告。
NICE (英國)	2019 年 5 月公布相關評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭): 2019 年 9 月公布相關評估報告。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [7]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2019 年 3 月公布相關報告，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 有條件地建議收載 enzalutamide 合併 ADT 治療用於非轉移性去勢抗性前列腺癌 (non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC)，且屬高度轉移風險之病人 (PSADT \leq 10 個月)，但條件是其成本效益要改善至可接受範圍且解決財務影響衝擊。建議的理由是使用 enzalutamide 合併 ADT 治療，與比較品 ADT 相比，可延長病人 MFS，且 nmCRPC 病人需要更多的治療選項。

於經濟評估部分，廠商提供 enzalutamide 合併 ADT 用於治療非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC) 病人之成本效用分析及成本效果分析，比較品為 ADT 及 apalutamide，療效指標以 MFS、OS 及效用評估，成本項目則納入藥物成本、疾病管理成本、後續治療費用、安寧療護費用及副作用成本等。經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 主要調整 MFS 與 OS 外推分布的參數後，重新估計出 enzalutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 的 ICER 值為 231,705 加幣/QALY gained，而 enzalutamide 合併 ADT 相較於 apalutamide 合併 ADT 的 ICER 值為 24,405 加幣/QALY gained。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

pERC 指出在廠商申請的價格之下，enzalutamide 合併 ADT 與單獨使用 ADT 相比不具有成本效益，pERC 指出廠商所計算之 ICER 值低於 EGP 之估算，因廠商高估了 enzalutamide 的 MFS 及 OS，且 EGP 認為 enzalutamide 與比較品對於延緩病人進入轉移階段的益處，是影響 ICER 值最大的因素。Enzalutamide 與 apalutamide 比較的部分，則因廠商提交的網絡統合分析存在偏誤，使成本效益具不確定性。整體而言 pERC 同意 EGP 之建議，並認為 enzalutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 並不具成本效益。

2. PBAC (澳洲) [8]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2022 年 3 月公布相關報告，指出 enzalutamide 的療效及安全性皆不劣於比較品 darolutamide，且 enzalutamide 與 darolutamide 互為直接取代關係，並不會增加財務負擔，建議收載 enzalutamide 於非轉移性去勢抗性前列腺癌病人 (non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC))。

於經濟評估部分，廠商基於本品的療效及安全性皆不劣於比較品 darolutamide 之推定下，提交一份最小成本分析 (cost minimization analysis)，建議 enzalutamide 比照 darolutamide 之給付規定，並提交一份特殊價量協議，其中建議本品和 darolutamide 有相同之實際支付價格。

3. NICE (英國) [9]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2019 年 5 月公布相關報告。NICE 不同意收載 enzalutamide 於治療高風險非轉移性且賀爾蒙治療無效之前列腺癌病人 (high risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer)。建議者認為 enzalutamide 可新增為此類病人的治療選項。然而，因目前資料尚無法正確估計使用 enzalutamide 病人的存活期，致 enzalutamide 成本效益分析結果具有不確定性，且 enzalutamide 合併 ADT 與 ADT 單獨治療相比之 ICER 值不符合成本效益，因此 NICE 不同意收載 enzalutamide 於高風險非轉移性前列腺癌病人之治療。

廠商以半馬可夫模型 (semi-Makov partitioned survival model) 評估 enzalutamide 合併 ADT 與單獨使用 ADT 於治療 nmCRPC 病人的成本效益。模型中包含三個階段，分別為非轉移期、轉移期及死亡，其中轉移期又分為 PD1 至 PD3 (progressed-disease states 1 to 3) 三個次階段，以反映轉移後疾病進展相關治療選擇之情形。模型轉移機率來自 PROSPER 試驗，次階段中的轉移機率則來自 PREVAIL (enzalutamide 與比較品用於轉移病人化療前之比較) 及 TAX-327

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(docetaxel 與 mitoxantrone 用於轉移病人治療之比較) 兩項試驗。針對廠商提交的模型，NICE 認為其架構將總體存活數據區分為轉移前死亡機率及轉移後死亡機率，使模型架構具有不確定性，且目前尚無證據支持轉移前使用本品可延長病人存活時間。廠商以 PROSPER 試驗所收納病人資料進行外推，計算未轉移病人的總體存活期；臨床專家認為因未轉移病人的死亡率低，總體存活率與一般族群相近，因此認為廠商的模型缺乏表面效度，也可能使分析結果產生偏差。廠商提交的模型中，enzalutamide 合併 ADT 與 ADT 單獨治療相比，ICER 值約為 28,853 英鎊/QALY gained，然而委員會認為模型部分假設不合理；經 NICE 證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 調整廠商提出的成本估計及整體存活資料後，重新估算 enzalutamide 的 ICER 值約為 56,168 英鎊/QALY gained。

綜上所述，因整體存活資料尚未成熟，且缺乏證據證明延緩病人疾病轉移具有效益，而廠商將模型分為轉移前及轉移後兩個階段，也提高了模型的不確定性，造成 enzalutamide 的使用可能不符合成本效益，因此 NICE 委員會不同意收載。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [10]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2019 年 9 月發布的報告中，依據孤兒相似藥品 (orphan-equivalent) 審議流程審理此案，因整體存活資料尚未成熟，enzalutamide 之臨床效益未能反映治療成本，且廠商提交的經濟模型不夠穩健，不建議收載 enzalutamide 於治療高風險 (PSADT ≤ 10 個月，且絕對 PSA ≥ 2 ng/mL) 非轉移性去勢抗性前列腺癌病人 (non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC)。

於經濟評估部分，廠商提交一份成本效用分析，以半馬可夫模型 (semi-Makov partitioned survival model) 評估 enzalutamide 合併 ADT 與單獨使用 ADT 於治療高風險 nmCRPC 病人的成本效益，評估期間為 20 年。模型中包含五個階段，分別為非轉移期、轉移期 (根據轉移後疾病進展相關治療選擇又分為化療前、化療中、化療後等三階段) 及死亡，模型轉移機率來自 PROSPER 試驗，次階段中的轉移機率則來自專家意見。臨床療效參數及各疾病階段效用值主要取自 PROSPER 試驗，並利用參數模型外推出 OS；成本部分包含 enzalutamide 藥費、併用藥品藥費、不良事件及骨骼相關事件 (skeletal-related events, SREs) 治療花費、臨終照護花費、影像及常規處理費用等。基礎案例分析結果顯示，enzalutamide 合併 ADT 與單獨使用 ADT 於治療高風險 nmCRPC 病人相比，ICER 值為 94,502 英鎊/QALY gained。除此之外，廠商提交了一份 SMC 認為可接受的病人用藥可近性方案 (patient access schemes)，其中提供了 enzalutamide 價格折扣，但基於

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商業機密，SMC 報告中並未呈現廠商願意協議的折扣價格。

針對廠商提交的模型，SMC 認為模型架構將 OS 分為轉移前死亡機率及轉移後死亡機率，並以治療中斷的病人代表疾病進展，可能對病人發生轉移前後的死亡率造成錯誤分類。然而，即使廠商於情境分析中有使用由統計模型推估出的 OS，不同模型所推估之 OS 卻甚有差異，而廠商採取的模型較有利於 enzalutamide。此外，PROSPER 試驗的 ADT 組病人發生轉移後使用 abiraterone 或 enzalutamide 的比例低於蘇格蘭的實際情形，可能會發生已計算後續治療花費卻低估 ADT 組的 OS 之情形。

四、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

前列腺癌的好發年齡在65歲至80歲之間，為台灣男性10大癌症之一。根據2017年全民健康保險統計，前列腺惡性腫瘤病人約有4.4萬人，醫療支出約為28億點。根據國民健康署所公布之癌症登記報告，2019年新發個案約為7,115人，占男性生殖器官(ICD-O-3 C60 – C63)個案數的94.87%；年齡標準化死亡率約為每十萬人口7.01人；當年度新發個案中，首次療程曾接受內分泌治療（含藥物治療及手術治療）者比例約為56.7%[38]。

(二) 財務影響

針對 Xtandi (enzalutamide) 納入健保給付用於「高風險nmCRPC」，建議者預估2023至2027年，本品每年新增使用人數為74至138人，第一至五年之年度藥費為0.51億元至2.65億元，財務影響為節省0.038億元至0.42億元。其採用之主要假設與理由如後：

1. 臨床地位：目前健保已給付apalutamide及darolutamide用於治療nmCRPC病人，建議者預期本品用於nmCRPC將取代相同機轉及療效相當之藥品 apalutamide、darolutamide。
2. 符合適應症之病人數：建議者參考2015年至2019年癌症登記報告中前列腺癌新發人數，並以線性迴歸推估未來五年前列腺癌新發人數約為第一年9,200人至11,321人，並乘上歷年非第四期病人之平均約占67%。參考亞洲研究無轉移的前列腺癌病人中有9.5%具有去勢抗性[39]，以及美國回溯性世代研究中符合高風險 (PSADT≤10個月) 比例為38.2%[40]，推估目標族群為第一年224人至第五年276人。
3. 本品使用人數：建議者表示enzalutamide之健保價格為現行給付市場同適應症藥品之最低價，預期納入給付後將取代apalutamide及darolutamide現有市

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

場，市占率為第一年33%至第五年50%，據此推估每年新增使用本品之人數為第一年74人至第五年138人。

4. 本品年度藥費：建議者根據PROSPER臨床試驗[11]，以使用本品的無轉移存活期（MFS）中位數（36.6個月）做為用藥時間，並以仿單建議劑量（每日口服160 mg）及enzalutamide現行支付價計算，推估本品年度藥費約為第一年0.51億元至第五年2.65億元。
5. 可被取代的藥費：建議者預期本品可取代apalutamide、darolutamide，其使用療程分別根據SPARTAN、ARAMIS臨床試驗中的MFS中位數（apalutamide為40.5個月；darolutamide為40.4個月）[41,42]，apalutamide及darolutamide價格皆以現行支付價計算，並假設兩藥品均分市場。推估本品納入給付後，可取代的藥費約為第一年0.55億元至第五年3.07億元。
6. 財務影響：預估本品納入給付後，於2023至2027年對健保造成之財務影響，約為第一年節省0.04億元至第五年節省0.42億元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，且附有參數依據並說明，本報告針對建議者之估算評論如下：

1. 臨床使用地位：考量本品和apalutamide、darolutamide的療效與安全性相當，且預期本品納入給付後的規定將與apalutamide、darolutamide相同，本報告認為建議者假設本品納入給付後可取代apalutamide、darolutamide，應屬合理。
2. 符合適應症之病人數：經檢視建議者提供之相關統計資料、文獻及臨床試驗資料，認為建議者在流行病學參數之引用上大致合理，惟在高風險（PSADT \leq 10個月）所引用參數之研究族群僅約四成可取得PSADT數據，其餘未能取得PSADT數值者則以基礎PSA是否超過8 ng/mL定義為高風險或低風險，可能使病人數略有低估，本報告將該研究中nmCRPC病人符合任一高風險定義（PSADT \leq 10個月或基礎PSA $>$ 8 ng/mL）之病人聚集，則高風險病人約占40.5%。考量本案審議時程，本報告調整評估年度為2024至2028年，推估nmCRPC人數為第一年252人至第五年306人。
3. 本品使用人數：考量本品和apalutamide、darolutamide的相對療效與安全性相當，且本品健保給付價較低，本報告認為建議者預期本品取代apalutamide及darolutamide市場之比例，尚在可接受範圍內。故依據建議者所假設之本品市佔率，推估2024至2028年新增用藥人數為第一年83人至第五年153人。
4. 本品年度藥費：本報告經檢視PROSPER臨床試驗數據，認為每人用藥時間為36.6個月為合理，據此推估年度藥費為0.58億元至2.95億元。
5. 可被取代的藥費：本品擴增給付後可取代apalutamide及darolutamide，考量兩藥品之健保給付價格相同，故建議者假設apalutamide及darolutamide現行

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

均分第二代ARI整體市場規模，尚在可接受範圍內。以SPARTAN、ARAMIS臨床試驗中的MFS中位數為用藥期間進行推估，預期2024至2028年可被本品取代的藥費約為0.78億元至3.42億元。

6. 財務影響：預估本品納入健保給付後，於2024至2028年，對健保的整體財務影響約為第一年節省0.20億元至第五年節省0.47億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經2023年3月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品擴增給付於nmCRPC並重新核定健保支付價。本報告依更新後之核定價格重新計算本品藥費，推估未來五年（113至117年）本品於nmCRPC使用人數為第一年83人至第五年153人，年度藥費約為第一年5,640萬元至第五年2.88億元，於nmCRPC之財務影響約為第一年節省2,078萬元至第五年節省4,983萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer. Version 1.2023. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Published 2022. Accessed October 26, 2022.
2. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020; 31(9): 1119-1134.
3. WHO ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed November 9, 2022.
4. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed November 9, 2022.
5. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed November 9, 2022.
6. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準之藥品給付規定-111 年版. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed November 9, 2022.
7. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE(pERC) FINAL RECOMMENDATION-Xtandi(enzalutamide). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10149Enzalutamidem-CRPC_FnRec_EarlyConv_2019-03-26-v4_Post_26Mar2019_final.pdf. Published 2019. Accessed October 27, 2022.
8. Public Summary Document -enzalutamide (Xtandi®)–March 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/enzalutamide-psd-march-2022.pdf>. Published 2022. Accessed October 27, 2022.
9. Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer [TA580]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/resources/enzalutamide-for-hormonerelapsed-nonmetastatic-prostate-cancer-pdf-82607196552901>.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- Published 2019. Accessed October 27, 2022.
10. Medicines advice-enzalutamide (Xtandi®) 40mg soft capsules [SMC ID:SMC2195]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4779/enzalutamide-xtandi-final-sept-2019-for-website.pdf>. Published 2019. Accessed October 27, 2022.
 11. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26): 2465-2474.
 12. Tombal B, Saad F, Penson D, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2019; 20(4): 556-569.
 13. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2020; 382(23): 2197-2206.
 14. Saad F, Sternberg CN, Efstathiou E, et al. Prostate-specific Antigen Progression in Enzalutamide-treated Men with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Any Rise in Prostate-specific Antigen May Require Closer Monitoring. *European urology* 2020; 78(6): 847-853.
 15. De Giorgi U, Hussain M, Shore N, et al. Consistent survival benefit of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER subgroup analysis by age and region. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2021; 159: 237-246.
 16. Attard G, Saad F, Tombal BF, et al. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): results from the PROSPER study. *Journal of clinical oncology* 2018; 36(15).
 17. De Giorgi U, Efstathiou E, Berry WR, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: post-hoc analysis of PROSPER by prior therapy. *Journal of clinical oncology* 2019; (37 SUPPL): 185.
 18. De Giorgi U, Hussain MHA, Shore ND, et al. PROSPER subgroup analysis by age and region: overall survival and safety in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer receiving androgen deprivation therapy plus enzalutamide. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(6 SUPPL): 94.
 19. Fizazi K, Hussain M, Saad F, et al. A phase III, randomized, double-blind,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC): results of PROSPER by age and region. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2018; 29: viii277-viii278.
20. Grimm MO, Hussain M, Stenzl A, et al. in nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC): Post hoc analysis of PROSPER. *European urology* 2021; 79: S1738-S1739.
 21. Hussain M, Sternberg CN, Efstathiou E, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): outcomes by prostate-specific antigen (PSA) response. *Annals of oncology* 2020; 31: S544-S545.
 22. Hussain MHA, Sternberg CN, Efstathiou E, et al. Overall survival (OS) and metastasis-free survival (MFS) by depth of prostate-specific antigen (PSA) decline in the phase III PROSPER trial of men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with enzalutamide (ENZA). *Journal of clinical oncology* 2021; 39(6 SUPPL).
 23. Saad F, Morlock R, Ivanescu C, Sugg J. Association between urinary, bowel, and hormonal treatment-related symptoms and clinical outcomes in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): PROSPER study. *Journal of clinical oncology* 2019; 37: 185.
 24. Saad F, Sternberg CN, Efstathiou E, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of prosper by prostate specific-antigen progression. *Journal of urology* 2019; 201(4): e502-.
 25. Von Büren M, Sternberg N, Fizazi K, et al. Prostate-specific antigen response with Enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER. *Swiss Medical Weekly* 2019; 149: 16S-17S.
 26. Halabi S, Jiang S, Terasawa E, et al. Indirect Comparison of Darolutamide versus Apalutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Journal of urology* 2021; 206(2): 298-307.
 27. Ingrosso G, Bottero M, Becherini C, et al. A systematic review and meta-analysis on non-metastatic castration resistant prostate cancer: The radiation oncologist's perspective. *Semin Oncol.* 2022;49(5):409-418.
 28. Maggi M, Saliccia S, Del Giudice F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Novel Hormonal Therapies for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update From Mature

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- Overall Survival Data. *Frontiers in oncology* 2021; 11.
29. Mori K, Quhal F, Katayama S, et al. Androgen receptor axis-targeted agents for non-metastatic castration-resistant prostate cancer impact on overall survival and safety profile. *Minerva urology and nephrology* 2022; 74(3): 292-301.
 30. Mulati Y, Fan Y, Yu W, Zhang Q, He Z. Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in oncology* 2021; 11: 733202.
 31. Rivano M, Cancanelli L, Di Spazio L, Mengato D, Chiumente M, Messori A. Survival with novel hormonal therapies in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: indirect comparison of three randomized phase-III trials. *World journal of urology* 2022; 40(11): 2609-2615.
 32. Rizzo A, Oderda M, Mollica V, et al. A meta-analysis on overall survival and safety outcomes in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with novel hormonal agents. *Anti-cancer drugs* 2022; 33(1): e43-e51.
 33. Rodriguez-Vida A, Rodríguez-Alonso A, Useros-Rodríguez E, et al. Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical genitourinary cancer* 2022; 20(2): 197.e191-197.e110.
 34. Roumiguié M, Paoletti X, Neuzillet Y, et al. Apalutamide, darolutamide and enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Future oncology (London, England)* 2021; 17(14): 1811-1823.
 35. Sopena Sutil R, Silva Ruiz J, Garcia Gomez B, et al. Seizures and Neuropsychiatric Toxicity in Patients with Non-Metastatic CRPC Treated with New Antiandrogens: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology research and treatment* 2021; 44(4): 154-163.
 36. Wang L, Paller C, Hong H, et al. Comparison of Treatments for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Matching-Adjusted Indirect Comparison and Network Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2022; 114(2): 191-202.
 37. Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2022; 25(2): 139-148.
 38. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 108 年癌症登記報告. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=14913>.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

Published 2021. Accessed November 28, 2022

39. Uemura H, Ye D, Kanesvaran R, et al. United in Fight against prostate cancer (UFO) registry: first results from a large, multi-centre, prospective, longitudinal cohort study of advanced prostate cancer in Asia. *BJU international* 2020; 125(4): 541-552.
40. Saad F, Mehra M, Small EJ, et al. PD10-04 A POPULATION-BASED STUDY OF THE ASSOCIATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME (PSADT) WITH METASTASIS-FREE SURVIVAL (MFS) AND OVERALL SURVIVAL (OS) IN NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC) PATIENTS (PTS). *Journal of Urology* 2018; 199(4S): e229-e229.
41. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(15): 1408-1418.
42. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(13): 1235-1246.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 前列腺癌藥品之健保給付規定

5.5.1.1. Degarelix (如 Firmagon) : (103/9/1)

限用於成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌患者。

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治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, 準備接受根治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、105/9/1、106/9/1、108/3/1、109/5/1、109/10/1、110/2/1、110/3/1、110/11/1、111/3/1)

1. 與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用, 治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)的成年男性(ECOG 分數須 \leq 1)。高風險需符合下列三項條件中至少兩項:(109/5/1、110/2/1)
 - (1) 葛里森分數(Gleason score) \geq 8;
 - (2) 骨骼掃描出現四個(含)以上病灶且至少其中一處以上為非中軸骨及骨盆腔轉移;
 - (3) 出現內臟轉移。
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(mCRPC), 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)
 - (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) \geq 8 時, 不得於使用化學治療前使用 abiraterone。(106/9/1)
 - (2) 申請時需另檢附:
 - 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)。
 - II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。(106/9/1)
3. 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 \leq 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4.前述 1、2、3 項須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。(111/3/1)

(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)

(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。(106/9/1、109/10/1)

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA \geq 2ng/ml，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。(106/9/1、109/10/1)

(4)用於治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)的成年男性，總療程以 24 個月為上限。(109/5/1、110/2/1)

(5)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)

5.本品用於治療 mCSPC 時，與 apalutamide、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。(110/3/1、111/3/1)

6.去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若先前使用過 abiraterone 或 enzalutamide 或 apalutamide 或 darolutamide 治療，後續不得申請使用 abiraterone。(109/5/1、110/2/1、110/11/1、111/3/1)

7.本品用於治療 mCRPC 時與 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、111/3/1)

8.本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

9.54.Enzalutamide (如 Xtandi) : (105/9/1、106/9/1、108/3/1、109/10/1、110/3/1、110/11/1、111/3/1)

1.治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)，且與雄性素去除療法併用，總療程以 24 個月為上限。高風險需符合下列三項條件中至少兩項(限 Xtandi)：
(111/3/1)

(1)葛里森分數(Gleason score) \geq 8。

(2)骨骼掃描出現三個(含)以上病灶且至少其中一處以上為非中軸骨及骨盆腔轉移。

(3)出現內臟轉移。

2.治療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(ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：(106/9/1)

(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) \geq 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。(106/9/1)

(2)申請時需另檢附：(106/9/1)

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)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。

3.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。

4.前述 1、2、3 項須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。(111/3/1)

(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)

(2)再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。(106/9/1、109/10/1)

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA ≥ 2 ng/ml，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。(106/9/1、109/10/1)

5.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)

6.去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若先前使用過 enzalutamide 或 abiraterone 或 apalutamide 或 darolutamide 治療，後續不得申請使用 enzalutamide。(110/3/1、110/11/1、111/3/1)

7.本品用於治療 mCRPC 時，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、111/3/1)

8.本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

9.本品用於治療 mCSPC 時，與 abiraterone、apalutamide 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。(111/3/1)

9.90. Apalutamide (如 Erleada)：(110/3/1、110/11/1、111/3/1)

1.治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌(high risk nmCRPC)的成年男性。

(1)須經事前審查核准後使用。

(2)初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。

(3)ECOG 分數須 ≤ 1 。

(4)PSA doubling time ≤ 10 個月。

(5)每 3 個月需再次申請，再申請時若影像學報告證實轉移則需停藥。

(6)本品用於治療 nmCRPC 時，與 darolutamide 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。(110/11/1)

2.治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)，總療程以 24 個月為上限。(111/3/1)

(1)須經事前審查核准後使用。

(2)每 3 個月需再次申請，再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。

(3)下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 PSA ≥ 2 ng/mL，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。

(4)前述高風險需符合下列三項條件中至少兩項：(111/3/1)

I. 葛里森分數(Gleason score) ≥ 8 。

II. 骨骼掃描出現四個(含)以上病灶且至少其中一處以上為非中軸骨及骨盆腔轉移。

III. 出現內臟轉移。

3. 本品用於治療 mCSPC 時，與 abiraterone、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。(111/3/1)

9.94. Darolutamide (如 Nubeqa)：(110/11/1)

1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌(high risk nmCRPC)的成年男性。

2. 須經事前審查核准後使用。

3. 初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。

4. ECOG 分數須 ≤ 1 。

5. PSA doubling time ≤ 10 個月。

6. 每 3 個月需再次申請，再申請時若影像學報告證實轉移則需停藥。

7. 本品用於治療 nmCRPC 時，與 apalutamide 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。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄二 療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022 年 11 月 2 日)		
#1	nonmetastatic castration resistant prostate cancer	468
#2	enzalutamide	2,840
#3	#1 AND #2	152
#4	#3 Filters: Meta-analysis, Systematic Review, Randomized controlled trial	37
Cochrane Library (搜尋日期：2022 年 11 月 2 日)		
#1	nonmetastatic castration resistant prostate cancer	253
#2	enzalutamide	910
#3	#1 AND #2	76
Embase (搜尋日期：2022 年 11 月 2 日)		
#1	'nonmetastatic castration resistant prostate cancer'/exp OR 'nonmetastatic castration resistant prostate cancer' OR (nonmetastatic AND ('castration'/exp OR castration) AND resistant AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('cancer'/exp OR cancer))	907
#2	'enzalutamide'/exp OR enzalutamide	9,351
#3	#1 AND #2	358
#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	107