

## 全民健康保險藥事小組會議參考資料

### 去癌達注射劑 (Jevtana Concentrate and solvent for solution for infusion)

### 醫療科技評估報告

#### 廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Jevtana	成分	Cabazitaxel
廠商名稱	賽諾菲股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <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		
含量規格劑型	60 mg/1.5 mL，注射劑		
衛生署許可適應症	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。		
廠商申請健保給付之適應症內容	同衛生署許可適應症。		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商建議療程	每療程劑量乃根據個人的體表面積 (BSA=1.6 m <sup>2</sup> )計算，其劑量為 25 mg/m <sup>2</sup> ，即約 40mg/day，每 3 週靜脈輸注一次，每次輸注時間 1 小時，Jevtana 治療期間必須每天口服 prednisone 或 prednisolone 10 mg，平均使用 6 個療程。		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		

#### 醫療科技評估報告摘要

##### 摘要說明：

- 一、參考品：建議以臨床常用的 docetaxel 作為本品之第一核價參考藥品，mitoxantrone 則列為第二核價參考藥品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：三國之 CADTH 查無資料，PBAC 和 NICE 均基於成本效益考量而建議不予收載。

### 三、相對療效與安全性（人體健康）：

與 docetaxel 比較—未見相關直接比較資料。

#### 與 mitoxantrone 比較

1. Cabazitaxel 與 mitoxantrone 比較的主要實證依據為 TROPIC 臨床試驗。
2. TROPIC 研究是一項多國、多中心、隨機分派、活性對照的第三期臨床試驗，研究過程並未對病人與醫師進行盲性作業處置，僅針對數據分析者執行盲性作業。病人群主要是針對病理上證實為前列腺癌，且在 docetaxel 治療期間或在治療後仍然在惡化的 755 位病人，隨機分派為 cabazitaxel, prednisolone 組（378 人）或 mitoxantrone, prednisolone 組（377 人）。
  - a. 主要療效指標分析，顯示 cabazitaxel, prednisolone 組的整體存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 15.1 個月（95% CI: 14.1~16.3）和 12.7 個月（95% CI: 11.6~13.7），cabazitaxel, prednisolone 組對 mitoxantrone, prednisolone 組的風險比為 0.7（95% CI: 0.59~0.83,  $p < 0.0001$ ）。
  - b. 複合性次要療效指標分析，顯示 cabazitaxel, prednisolone 組的無惡化存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 2.8 個月（95% CI: 2.4~3.0）和 1.4 個月（95% CI: 1.4~1.7），風險比為 0.74（95% CI: 0.64~0.86,  $p < 0.0001$ ）。
  - c. 安全性指標分析，cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組依序各有 5%（18/371）和 2%（9/371）在最後 1 劑藥品治療後 30 天內死亡，主要原因為疾病惡化者各有 0 人和 6 人，因嗜中性白血球減少症及其併發症或敗血症死亡者，各有 7 人和 1 人，因心臟性不良事件死亡者各有 5 人和 0 人，因腎衰竭不良事件死亡者各有 3 人和 0 人。最常見的不良事件為血液性不良事件，包括嗜中性白血球減少症、白血球低下症、貧血、血小板減少症；cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組至少 3 級的嗜中性白血球減少症依序各佔 82%（303/371）和 58%（215/371）；至少 3 級的發燒性嗜中性白血球減少症依序各佔 8%（28/371）和 1%（5/371）。

四、醫療倫理：英國 NICE 的評估本品已符合其臨終條款(End-of-life considerations)。

五、成本效益：無本土成本效益證據可供參考。

六、保險財務：依據廠商所提供之財務衝擊分析，本品若收載每年將有數十名前列腺癌病人接受治療，根據廠商之申請價，將為健保帶來 2,800 萬元至 7,500 萬元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商所推估之病人數應大致合理，但在未來本品納入健保給付後的市佔率部份，考量目前此群病人的治療選擇相當少，未來市場占有率高於廠商原預估之 32% 的可能性應相當大，不確定較高。若參考第一線化學治療選擇 docetaxel 的比例 80%，來假設選擇本品作為第二線化學治療藥品之比例亦

為 80%，則預算衝擊可能增加至 1.9 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

	本案申請藥品	參考品 1	參考品 2†	參考品 3‡
商品名	Jevtana concentrate and solvent for solution for infusion	Taxotere concentrate and solvent for solution for infusion	Novantrone injection 2 mg/mL	Mitoxantrone injectio 2 mg/mL "KINGDOM"
主成分/含量	Cabazitaxel 60 mg/1.5 mL	Docetaxel 20 mg, 80 mg	Mitoxantrone 2 mg/mL, 10 mL	Mitoxantrone 2 mg/mL, 1 mL 及 10 mL
劑型/包裝	注射劑	注射劑	注射劑	注射劑
ATC 碼	L01CD04	L01CD02	L01DB07	L01DB07
衛生署許可適應症	與 preanisonone 或 preanisolone 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。	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。	乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、荷爾蒙治療無效之前列腺癌及多發性硬化症。 註：許可證有效日期僅至民國 99 年 4 月 22 日	乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症。
使用族群	同衛生署許可適應症	同衛生署許可適應症	同衛生署許可適應症	同衛生署許可適應症
健保給付條件	同衛生署許可適應症	前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。	同衛生署許可適應症	同衛生署許可適應症
健保給付價		20 mg: 4,770 元; 80 mg: 17,949 元	僅以每劑 7,702 元給付至 101 年 5 月 31 日，自民國 101 年 6 月 1 日起迄今則未	1 mL: 265 元; 10 mL: 4,173 元

			予以給付。	
仿單建議劑量與用法	給藥劑量乃根據個人的體表面積(BSA)來計算,其劑量為 25 mg/m <sup>2</sup> , 每 3 週靜脈輸注一次, 每次輸注時間 1 小時, Jevtana 治療期間必須每天口服 prednisone 或 prednisolone 10 mg。	建議劑量為體表面積每平方米 75 mg。Prednisone 或 prednisolone 要持續口服給藥, 每天二次, 每次 5 mg。	建議使用劑量為每 21 天給與短暫靜脈輸注 12 至 14 mg/m <sup>2</sup> 。	建議初劑量: 體表面積每平方米 14 mg, 單劑量靜脈注射, 間隔 21 天可重複一次。
療程	每 3 週為一療程	每 3 週為一療程	每 3 週為一療程	每 3 週為一療程
每療程花費	以 1 小瓶為計算基礎, 每療程使用 1 小瓶, 費用依廠商申請價計算	每療程約為 32,259 元*	--	每療程約為 5,498 元*
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:				
<p>註: 若經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; 若本品經認定尚不屬於突破創新新藥, 則表列之參考品將做為療效比較及核價之依據。</p> <p>†該品項藥品為原開發廠藥品, 但目前衛生署許可症已失效, 且健保已無給付。</p> <p>‡該品項藥品為學名藥, 但尚未取得使用於前列腺癌之衛生署許可適應症。</p> <p>*療程花費之計畫係依據 2005-2008 國民營養健康狀況變遷調查結果, ≥19 歲男性的身高及體重分別為 168.7 公分及 69 公斤, 以 Mosteller formula 計算, 男性病人體表面積為 1.8 平方公尺。</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 (加拿大)	至民國 102 年 2 月 26 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	民國 100 年 7 月與 11 月的會議報告皆拒絕收載。
NICE (英國)	民國 101 年 5 月的 TA255 科技評價指引報告不予推薦。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

## 【去癌達注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 102 年 3 月 14 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

### 一、疾病治療現況

前列腺又稱為攝護腺，是男性生殖系統的一部分；是一個核桃狀腺體組織，位於陰莖底端，連接著膀胱開口處，主要功能在於產生精液以保護、支持與傳送精蟲活動。隨著年紀增加，前列腺會增生而導致排尿困難，一般稱為良性攝護腺肥大，然有時腺體組織會因為去氧核糖核酸改變而造成不受控制的生長，結果導致腫瘤形成，稱為前列腺癌（或稱攝護腺癌）。

前列腺癌（prostate cancer）的好發年齡在 65 歲至 80 歲間，病程發展緩慢，有時甚至數年不會引起症狀，早期前列腺癌通常沒有症狀或是症狀不明顯，例如頻尿、夜尿、尿柱變細、尿流變小、排尿遲緩等，所以病人警覺異常時，前列腺癌可能已經有局部侵犯或遠端轉移的表現，例如腫瘤侵犯或阻塞尿道或膀胱頸時，嚴重可能導致尿滯留、血尿等，骨盆腔淋巴結轉移造成下肢水腫，骨轉移引起骨頭疼痛、病理性骨折、脊髓壓迫症狀等，大部分都是較晚期才出現的症狀[1]。

前列腺癌之臨床與病理的疾病分期，主要是使用美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）在 2010 年出版的 TNM 分期系統，結合前列腺特定抗原（prostate-specific antigen, PSA）、Gleason 分數的整體分期

節錄於下；其中 M 是指遠端轉移 (distant metastasis)，細分為 M0 無遠端轉移、M1 遠端轉移、M1a 轉移到非局部淋巴結、M1b 骨骼轉移、M1c 其他部位轉移合併或無合併骨骼疾病；當超過 1 處以上轉移，則使用病理分類最高等級 pM1c 分類[2]。

Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

T: Primary Tumor; N: Regional Lymph Nodes; M: Distant Metastasis; PSA: prostate-specific antigen

根據台灣癌症登記中心的長期趨勢統計分析報告，顯示前列腺癌年齡標準化的年發生率持續上升，年齡標準化發生率自 1999 年的每十萬人口 17.43 人 (2,011 人) 上升至 2009 年的每十萬人口 26.89 人 (4,013 人) [3]。此外根據衛生署國民健康局在 2012 年 10 月發布的民國 98 年癌症登記報告顯示[4]，在 3,215 筆實際分析的申報個案中，整併臨床與病理期別後第 I 期、第 II 期、第 III 期和第 IV 期的比率依序為 0.53% (17 人)、47.71% (1,534 人)、14.12% (454 人) 和 29.98% (964 人)，以第 II 期居多[4]。

前列腺癌的治療必須考慮病人的疾病期別、PSA 值、Gleason 分數與病人體能情況來決定治療的方式，包括外科手術切除、放射線治療、荷爾蒙療法、化學藥物治療與保守治療。對於第 I 期或第 II 期的病人可考慮手術治療，不適合手術的病人可採用放射線治療；第 III 期治療以放射線治療合併荷爾蒙治療為主；轉移性腫瘤則以抑制男性荷爾蒙為主。

晚期隨著疾病進展，癌細胞對荷爾蒙治療不再有反應，稱為荷爾蒙失效型前列腺癌（hormone-refractory prostate cancer<sup>a</sup>, HRPC），當荷爾蒙治療失效，除調整荷爾蒙治療藥物（含更換第一線荷爾蒙治療藥物或使用第二線荷爾蒙藥品）之外，建議考慮化學藥物治療[1]。各指引相關建議如下：

- 依據 2013 年美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network）前列腺癌臨床診療指引，針對已有遠端轉移且有荷爾蒙治療（androgen deprivation therapy, ADT）經驗的晚期前列腺癌，有症狀的病人若必須接受第一線化學藥物治療，建議優先選擇 docetaxel 處方（證據與共識等級 1<sup>b</sup>），若病人不適用 docetaxel，則採用 mitoxantrone 處方；若沒有症狀，則建議化學藥物治療採用 docetaxel；第二線化學治療建議使用 cabazitaxel（證據與共識等級 1）、救援性化學治療（salvage chemotherapy）、再度投與（rechallenge）docetaxel 或 mitoxantrone [5]。
- 歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）的 2010 年臨床診療指引建議有症狀的抗去勢型（castration-resistant）前列腺癌應考慮以 docetaxel 三週一次處方治療，若病人有 docetaxel 禁忌，則考量以 mitoxantrone 處方治療[6]。
- 歐洲泌尿科醫學會（European Association of Urology, EAU）指出 1). 轉移性抗去勢型前列腺癌（castration-resistant prostate cancer, CRPC）每 3 週以 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 治療 1 次顯著有益於病人存活（推薦等級 A）；2). 針對 CRPC 有症狀的骨轉移病人，docetaxel 或 mitoxantrone 合併 prednisone 或 hydrocortisone 是可行的選擇（推薦等級 A）；3). Cabazitaxel 和 abiraterone<sup>c</sup> 是第二線治療的優先選擇（推薦等級 A）；4). 對於不符合 cabazitaxel 和 abiraterone 治療資格的病人，docetaxel 是另一選擇（推薦等級 A） [7]。
- 我國國家衛生研究院在 2010 年 10 月出版的《攝護腺（前列腺）癌臨床診療指引》建議第一線化學治療為以 mitoxantrone 或 docetaxel 為主的處方，以及第二線化學治療以 cabazitaxel 用於證實在 docetaxel 治療無效的 HRPC，有相當的治療效果[1]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Jevtana<sup>®</sup> 之主成分為 cabazitaxel，是 taxane 類的抗腫瘤藥物，為一種微小管抑制劑（microtubule inhibitor），會促進微管次體聚合成穩定的微小管，並抑制微

<sup>a</sup> hormone-refractory 習慣用語現今已逐漸被 castration-resistant 取代。

<sup>b</sup> NCCN categories of evidence and consensus：

Category 1: based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

<sup>c</sup> abiraterone 在台灣未上市。



小管解離，以抑制有絲分裂及細胞分裂期間的細胞功能[8]。依民國 101 年 2 月 28 日發證之許可證，核可適應症為「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」。

Cabazitaxel 的 ATC 分類碼為 L01CD04，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ antineoplastic agents/ plant alkaloids and other natural products/ taxanes 類別[9]。ATC 分類同屬 L01CD 者尚有其他 3 種成分：paclitaxel (L01CD01)、docetaxel (L01CD02)、paclitaxel poliglumex (L01CD03)，其中 paclitaxel poliglumex 在衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁查無上市核可，paclitaxel 的上市核可適應症非用於前列腺癌病人，只有 docetaxel 查得 9 筆注射劑型藥品，核可適應症<sup>d</sup>包括「前列腺癌」[10]。

以「前列腺癌」為適應症關鍵字，查詢衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁之未註銷與注射劑型欄位，得 26 項可用於治療前列腺癌的藥品，包括 9 項 docetaxel<sup>a</sup>、16 項荷爾蒙相關藥品（如 estrogen conjugated、hormone、diethylstilbestrol、buserelin、leuprolide acetate、flutamide）、和 1 項 mitoxantrone (L01DB07)。然於 mitoxantrone 核可適應症<sup>e</sup>中，包含「荷爾蒙治療無效之前列腺癌」品項的許可證有效日期僅至民國 99 年 4 月 22 日[10]。

以「攝護腺癌」為適應症關鍵字，查詢衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁之未註銷與注射劑型欄位，得 25 項可用於治療攝護腺癌的藥品，包括 7 項 zoledronic acid 用於攝護腺癌病人之骨骼轉移，1 項具有雌激素與烷化劑抗腫瘤雙重作用的 estramustine phosphate (L01XX11)<sup>f</sup>，17 項荷爾蒙相關藥品（如 bicalutamide (L02BB03)、medroxyprogesterone acetate (L02AB02)、triptorelin (L02AE04)、goserelin acetate (L02AE03)）[10]。

考量相關臨床處置指引、衛生署核可適應症、ATC 分類碼、三國療效比較的參考品、和 cabazitaxel 直接比較的隨機對照臨床試驗，查驗中心建議以 mitoxantrone 作為本品之療效參考品。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關

<sup>d</sup> Docetaxel 的衛生署上市核可適應症如「乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、頭頸癌」或「乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腺癌」。

<sup>e</sup> Mitoxantrone 的衛生署上市核可適應症為「乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、荷爾蒙治療無效之前列腺癌及多發性硬化症」或「乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症」。

<sup>f</sup> estramustine phosphate 的衛生署上市核可適應症為「攝護腺癌」，給付規定請見附錄。

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 (加拿大)	至 2013 年 2 月 26 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	2011 年 7 月與 11 月的會議報告皆拒絕收載。
NICE (英國)	2012 年 5 月的 TA255 科技評價指引報告不予推薦。
其他	SMC 於 2011 年 10 月公佈的醫療科技評估報告，決議不予推薦。
	於 2013 年 2 月 25 日搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 的結果。
	廠商申請資料。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

### (一)CADTH (加拿大)

Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 在 2011 年 8 月已取得加拿大 Health Canada 上市核可<sup>g</sup>[11]。惟至 2013 年 2 月 26 日止於加拿大 CADTH[12]和泛加拿大腫瘤藥物審查中心 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR[13]) 公開網站資訊皆未查獲 Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 相關資料。

### (二)PBAC (澳洲)

Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 在 2011 年 12 月取得澳洲國家藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 上市核可<sup>h</sup>。依據 2011 年 7 月澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 報告[14]，廠商申請 cabazitaxel 能以處方授權方式獲得收載 (authority required listing)，用於對荷爾蒙治療無效的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者，但是 PBAC 基於成本效果比高且不確定的因素而拒絕收載；同年 11 月在廠商遞送新的定價計畫書[15]後，PBAC 委員會的再次評估報告，仍未改變其決議。

廠商申請書[14, 15]針對荷爾蒙治療無效的轉移性前列腺癌，說明在澳洲

<sup>g</sup> Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 加拿大核可適應症為 in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of patients with castration resistant (hormone refractory) metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel containing regimen.

<sup>h</sup> Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 澳洲核可適應症為 in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of patients with hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel containing regimen.

的第一線治療為 docetaxel，二線治療包括再次荷爾蒙調控 (secondary hormonal manipulations)、姑息性放射線治療 (palliative radiotherapy)、化學藥物治療、最佳支持療法，而 mitoxantrone 是最常使用的二線治療。PBAC 同意廠商以 mitoxantrone 做為參考品。

廠商申請書以一項開放式作業的隨機分派試驗-TROPIC 作為療效證據的主要來源。TROPIC 試驗是針對 755 位以 docetaxel 治療後仍惡化的荷爾蒙治療無效之轉移性前列腺癌病人，比較每 3 週注射 1 次 cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> 與每天服用 prednisolone 10 mg (cabazitaxel, prednisolone 組 378 人) 或是每 3 週注射 1 次 mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> 與每天服用 prednisolone 10 mg (mitoxantrone, prednisolone 組 377 人) 的療效，主要療效指標為整體存活期 (overall survival)。〔註：TROPIC 試驗相關數據請參見本報告(五)其他-實證文獻之 3.文獻整理小節或請參見原文〕

PBAC 考量療效結果顯示 cabazitaxel, prednisolone 組顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組有較長的中位數整體存活期，依序為 15.1 個月 (95% confidential interval [CI]: 14.1~16.3) 和 12.7 個月 (95% CI: 11.6~13.7)，風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.7 (95% CI: 0.59~0.83, p < 0.0001)。然而安全性方面，顯示 cabazitaxel, prednisolone 組在治療後出現不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAE)、TEAE 的嚴重程度至少 3 級、任何嚴重的 TEAE、因 TEAE 而中段治療的各項發生率皆顯著高於 mitoxantrone, prednisolone 組；且 cabazitaxel, prednisolone 組病人顯著有較多的嗜中性白血球低下症 (neutropenia)、嗜中性球低下合併發燒 (febrile neutropenia)、腹瀉等不良事件發生率，因此 PBAC 考量這些不良事件或毒性可能使 cabazitaxel 的療效降低，且需要白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 的合併使用。這些情況導致成本較果比的高度不確定性 (請見本報告經濟評估報告章節)，所以 PBAC 拒絕收載 cabazitaxel。

### (三)NICE (英國)

Cabazitaxel 在英國國家健康及臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 是採單一科技評價 (single technology appraisal, STA) 的程序，在 2012 年 5 月公佈的 TA255 科技評價指引 (technology appraisal guidance) 報告基於成本效益的考量 (請見本報告經濟評估報告章節) 最終不予推薦。

評價委員會 (Appraisal Committee) 療效證據的考量主要來源是根據廠商遞送的 TROPIC 試驗結果，且基於 TROPIC 試驗以及臨床專科醫師的意見接受

mitoxantrone 做為比較參考品。廠商解釋由於 cabazitaxel 和 mitoxantrone 注射液顏色以及注射次數不同，因此 TROPIC 試驗無法執行盲性作業，這導致在試驗主觀性的療效指標上存有偏差的可能性。基於 TROPIC 試驗證據，委員會同意 cabazitaxel 作為荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌病人第二線治療具有治療效果。〔註：TROPIC 試驗相關數據請參見本報告(五)其他-實證文獻之 3.文獻整理小節或請參見原文〕

在考慮給付範圍時，委員會參酌臨床專科醫師說明有關病人第一線治療至少接受 docetaxel 225 mg/m<sup>2</sup> 劑量是適當的且最具治療效益，因此考量限制 cabazitaxel 用於先前至少接受 docetaxel 225 mg/m<sup>2</sup> 劑量的次族群；此外由於 ECOG<sup>i</sup>體能狀態 (performance status) 2 分的病人並不適合接受化學治療，所以委員會也考慮 cabazitaxel 限用於 ECOG 體能狀態 0 分或 1 分的次族群。

在安全性部份，委員會主要關心 cabazitaxel 導致血液學上與腹瀉等不良事件的發生。此外委員會也注意到 TROPIC 試驗中，cabazitaxel 組病人死於心臟與腎臟併發症的發生率高於 mitoxantrone 組；委員會參酌 cabazitaxel 研究有關心臟毒性的評估報告、腎臟事件專家小組回顧 cabazitaxel 報告、上市後安全性數據，委員會的結論是認為 cabazitaxel 除已列入藥品仿單 (summary of product characteristics) 的安全性資訊外，沒有額外的風險。

除上述考量，委員會也接受臨床專科醫師 (clinical specialists) 與病人專家 (patient experts) 的相關意見：

- 臨床專科醫師說明對於接受 docetaxel 第一線治療後惡化的荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌病人，主要的治療選擇包括 cabazitaxel、mitoxantrone、或以 docetaxel 再繼續治療，其他化學藥物治療尚包括 5-fluorouracil、cyclophosphamide、carboplatin 和 etoposide。ECOG 體能狀態 2 分的病人由於對進一步化學藥物治療並沒有足夠的耐受性，即使他們在 TROPIC 試驗中與 ECOG 體能狀態 0 分或 1 分的病人在治療反應上沒有差別，仍不可能以 carboplatin 來治療。Cabazitaxel 在 TROPIC 試驗的治療效果與英國的治療經驗一致。
- 病人專家說明 cabazitaxel 最重要的益處是延長生命，縱使短暫，也是 cabazitaxel 提供的希望。病人專家也瞭解 cabazitaxel 與嚴重不良事件有關，cabazitaxel 可能不適合某些不適合接受化學治療的病人。

#### (四)其他醫療科技評估組織

##### 1. SMC (蘇格蘭)

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

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2011 年 10 月公佈的醫療科技評估報告，基於健康獲益與其相對的治療成本無法獲得 SMC 接受，委員會決議不推薦 Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 使用於蘇格蘭的國家衛生服務 (National Health Service, NHS)。

SMC 委員會考量對於荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌病人的第二線治療並沒有明確的治療處方，根據臨床專家建議 docetaxel (若對 docetaxel 初始療程反應不錯的病人可以繼續以 docetaxel 作為二線治療) 或 mitoxantrone (許可適應症外使用) 可以作為 cabazitaxel 的相關比較品。

委員會以非盲性之開放作業方式 (open-label) 的 TROPIC 試驗結果作為主要療效證據來源。委員會考量到 TROPIC 試驗的主要療效指標-整體存活期是直接的健康結果指標，並不會受到開放作業方式影響而有偏差，但是會影響次要結果指標中主觀的評值結果，如疼痛分數，進而影響複合性療效指標 (composite endpoint) -無惡化存活期 (progression-free survival)；TROPIC 試驗結果未提供生活品質評估結果。整體存活期、無惡化存活期、客觀性腫瘤反應、PSA 濃度增減反應的百分比一致性支持 cabazitaxel 的療效；但是在先前接受 docetaxel 未達 225 mg/m<sup>2</sup> 劑量的次族群，整體存活期未達統計上顯著差異。〔註：TROPIC 試驗相關數據請參見本報告(五)其他-實證文獻之 3.文獻整理小節或請參見原文〕

在安全性部份，委員會注意到歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency) 特別關注 cabazitaxel 的血液學毒性，包括貧血、血小板低下症、嗜中性白血球低下症等。根據 TROPIC 試驗中接受 cabazitaxel 治療的劑量中位數，在蘇格蘭的治療情境可能無法再現，因此結果可能無法外推到蘇格蘭的族群。

## (五)其他-實證文獻

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

### 1. 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效參考品 (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：

<b>Population</b>	納入條件： metastatic hormone-refractory prostate cancer, or
-------------------	------------------------------------------------------------

	metastatic castration-resistant prostate cancer 排除條件：未限制
Intervention	cabazitaxel
Comparator	無限制
Outcome	overall survival、progression-free survival
Study design	randomized controlled trial

## 2. 搜尋策略與結果

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2013 年 2 月 25 日，以 (cabazitaxel、prostate cancer) 做為關鍵字進行搜尋，並限制文章類別為 Randomized Controlled Trial<sup>j</sup>。搜尋結果得 3 篇文獻，依 PICOS 篩選標題與摘要，排除 1 篇論述 cabazitaxel 發展過程與 cabazitaxel 第三期臨床試驗的文章(Oudard 2011[16]) 以及 1 篇針對 cabazitaxel 第三期臨床試驗的法國病人數據進行次族群分析的文章 (Pouessel et al, 2012[17])，剩餘 1 篇 cabazitaxel 的第三期臨床試驗-TROPIC 研究文章 (de Bono 2010[18])。

依照上述之 PICOS，透過 EMBASE 文獻資料庫，於 2013 年 2 月 25 日，以 (cabazitaxel、prostate cancer) 做為關鍵字進行搜尋，並限制文章類別為 Randomized Controlled Trial<sup>k</sup>。搜尋結果得 7 篇文獻，首先排除與 PubMed 搜尋結果重複的文章 2 篇 (即 TROPIC 研究[18]和 Oudard 2011[16])，再依 PICOS 篩選標題與摘要，排除 1 篇病人群非針對 castration-resistant prostate cancer[19]的隨機對照試驗以及排除 4 篇論述 cabazitaxel 的文章[20-23]，剩餘 0 篇。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library 文獻資料庫，於 2013 年 2 月 25 日，以 (cabazitaxel) 做為關鍵字進行搜尋 Title, Abstract, Keywords 欄位，並限制文章類別為 Trials。搜尋結果得 2 篇文獻，因與 PubMed 搜尋結果重複 (即 TROPIC 研究[18]和 Oudard 2011[16]) 故排除。

總結搜尋 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 文獻資料庫，獲得 1 篇 cabazitaxel 的第三期臨床試驗-TROPIC 研究文章 (de Bono 2010[18])，擷錄 TROPIC 研究於下一小節。

## 3. 文獻整理

<sup>j</sup> cabazitaxel AND prostate cancer AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

<sup>k</sup> 'cabazitaxel'/exp OR cabazitaxel AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('cancer'/exp OR cancer) AND 'randomized controlled trial'/de

## TROPIC 研究[18, 24]

結論：TROPIC 研究是一項多國、多中心、隨機分派、活性對照的第三期臨床試驗，研究過程並未對病人與醫師進行盲性作業處置，僅針對數據分析者執行盲性作業。病人群主要是針對病理上證實為前列腺癌，且在 docetaxel 治療期間或在治療後仍然再惡化的 755 位病人，隨機分派為 cabazitaxel, prednisolone 組 (378 人) 或 mitoxantrone, prednisolone 組 (377 人)。主要療效指標分析，顯示 cabazitaxel, prednisolone 組的整體存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 15.1 個月 (95% CI: 14.1~16.3) 和 12.7 個月 (95% CI: 11.6~13.7)，cabazitaxel, prednisolone 組對 mitoxantrone, prednisolone 組的風險比為 0.7 (95% CI: 0.59~0.83,  $p < 0.0001$ )。複合性次要療效指標分析，顯示 cabazitaxel, prednisolone 組的無惡化存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 2.8 個月 (95% CI: 2.4~3.0) 和 1.4 個月 (95% CI: 1.4~1.7)，風險比為 0.74 (95% CI: 0.64~0.86,  $p < 0.0001$ )。安全性指標分析，cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組依序各有 5% (18/371) 和 2% (9/371) 在最後 1 劑藥品治療後 30 天內死亡，主要原因為疾病惡化者各有 0 人和 6 人，因嗜中性白血球減少症及其併發症或敗血症死亡者，各有 7 人和 1 人，因心臟性不良事件死亡者各有 5 人和 0 人，因腎衰竭不良事件死亡者各有 3 人和 0 人。最常見的不良事件為血液性不良事件，包括嗜中性白血球減少症、白血球低下症、貧血、血小板減少症；cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組至少 3 級的嗜中性白血球減少症依序各佔 82% (303/371) 和 58% (215/371)；至少 3 級的發燒性嗜中性白血球減少症依序各佔 8% (28/371) 和 1% (5/371)。

受試對象：病人必須經病理上證實為前列腺癌，且在 docetaxel 治療期間或在治療後仍然再惡化者。

- 至少 18 歲；
- ECOG 體能狀態為 0 至 2 分；
- 先前曾接受或當下正接受睪丸切除術 (orchietomy) 和/或黃體荷爾蒙刺激素類似物 (luteinising hormone releasing hormone analogue) 的去勢 (castration) 治療；
- 抗雄性素停用 (antiandrogen withdrawal) 後惡化，在進入 TROPIC 研究前至少已 4 週 (bicalutamide 為 6 週)；
- 具可測量腫瘤的病人，至少有 1 處內臟或軟組織的轉移病兆可使用實體腫瘤反應評估標準 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 測量；
- 無可測量腫瘤的病人，至少間隔 1 週的連續 PSA 濃度測量值顯示高於

- 正常參考值，或至少有 1 處經放射線檢查確證之新病兆；
- 正常的血液學、肝腎、心臟功能；
- 核醫心臟檢查或心臟超音波評估左心室射出分率（left-ventricular ejection fraction）至少 50% 以上；
- 進入試驗前以 bisphosphonates 治療至少已有 12 週的時間，且劑量使用穩定者可繼續使用；接受黃體荷爾蒙刺激素類似物治療的病人，可繼續使用。

排除標準：

- 先前曾接受 mitoxantrone 治療者；
- 至少有 40% 或以上的骨髓曾接受放射線治療者；
- 進入 TROPIC 研究前 4 週內，曾接受黃體荷爾蒙刺激素類似物（luteinising hormone releasing hormone analogue）以外的其他癌症治療；
- 具 2 級（含）以上進行中的周邊神經病變或口腔炎的病人；
- 具其他嚴重疾病的病人，包括繼發性癌症；
- 對含有 polysorbate 80 的藥品或 prednisone，曾經發生過敏反應的病人。

研究設計：TROPIC 研究為一隨機分派、開放作業方式的第三期臨床試驗，病人來自包括台灣、韓國、新加坡在內的 26 個國家，共計 146 個醫學中心。病人依腫瘤是否可測量、ECOG 體能狀態分數分層隨機分派為 cabazitaxel, prednisolone 組或 mitoxantrone, prednisolone 組。病人與醫師未接受盲性作業處置，僅數據分析者接受盲性作業處置。主要療效指標是依治療意向（intention-to-treat）分析之整體存活期（overall survival, OS）；次要療效指標為複合性療效指標，即由 PSA 檢驗值增加、腫瘤惡化、疼痛程度惡化、或死亡構成的無惡化存活期（progression-free survival, PFS），其他次要療效指標包括 PSA 反應率（基線點 PSA 濃度  $\geq 20 \mu\text{g/L}$  的病人能減少  $\geq 50\%$  者）、PSA 檢驗值惡化率（對沒有 PSA 反應者而言，比最低點的 PSA 濃度增加  $\geq 25\%$  或 PSA 濃度絕對值至少增加  $5 \mu\text{g/L}$ ，或對有 PSA 反應者而言，比 PSA 濃度最低點增加  $\geq 50\%$ ）、客觀腫瘤反應率（objective tumor response）、基線點疼痛強度（present pain intensity<sup>1</sup>, PPI）評估中位數至少 2 分者或/和經疼痛評估（analgesic score<sup>k</sup>）平均至少有 10 分者的疼痛反應率（在沒有增加疼痛分數的情況下，疼痛強度能比基線點減少  $\geq 2$  分，或在沒有增加疼痛的情況下，至少減少止痛藥 50% 的用量；持續  $\geq 3$  週）、疼痛程度惡化（中位數 PPI 增加  $\geq 1$  分或平均疼痛分數增加  $\geq 25\%$  或需要緩和性放射線治療）、腫瘤惡化時間（time to tumor progression）、不良事件。

<sup>1</sup> present pain intensity 與 analgesic score 是透過簡易型麥式疼痛問卷（McGill Pain Questionnaire）評估。



### 治療方式：

- cabazitaxel, prednisolone 組：每日口服 prednisone 10 mg（或相當劑量之 prednisolone），搭配每 21 天 1 次 cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> 靜脈藥物注射至少 1 小時。病人接受 cabazitaxel 治療前，至少在 30 分鐘前須接受一次注射的 antihistamine、corticosteroid、和 histamine H2-antagonist；是否給予預防性止吐藥品，由治療醫師決定。
- mitoxantrone, prednisolone 組：每日口服 prednisone 10 mg（或相當劑量之 prednisolone），搭配每 21 天 1 次 mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> 靜脈藥物注射 15 至 30 分鐘。

以上治療至多 10 個週期，以減少 mitoxantrone 可能導致的心臟毒性；至多 2 週的延後治療與 1 劑的減量（減量為 cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> 或 mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup>）是允許的；首次治療週期不允許使用預防性 G-CSF，惟若發生嗜中性白血球低下症持續 7 天（含）以上，或合併發燒或感染的嗜中性白血球低下症後，則後續療程可使用預防性 G-CSF。

### 研究結果：

- 1). 總計 755 位病人被隨機分派為 cabazitaxel, prednisolone 組（378 人）或 mitoxantrone, prednisolone 組（377 人）。病人年齡中位數約為 67 至 68 歲， $\geq 75$  歲病人約佔 18% 至 19%；亞洲人種約佔 7% 至 8%，兩組的台灣病人依序為 7 和 4 人；94% 至 96% 病人為轉移性腫瘤；cabazitaxel, prednisolone 組（371 人）和 mitoxantrone, prednisolone 組（370 人）的 PSA 濃度中位數依序約為 143.9 和 127.5  $\mu\text{g/L}$ ，PSA 濃度  $\geq 20 \mu\text{g/L}$  者各佔 87% 和 86%；約 53% 至 54% 的病人具可測量的腫瘤。約 29% 至 31% 的病人先前曾接受  $\geq 2$  種處方的化學藥物治療；13% 至 16% 的病人先前曾接受  $\geq 2$  種處方的 docetaxel；從最後 1 劑 docetaxel 治療後至疾病惡化的中位數時間為 0.7 至 0.8 個月；8% 的病人接受 docetaxel 的累積劑量不足 225 mg/m<sup>2</sup>，65% 的病人接受 docetaxel 的累積劑量至少 482 mg/m<sup>2</sup>。
- 2). Cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組依序有 28%（105/378）和 12%（46/377）完成 10 個週期的治療。兩組中斷治療的比率依序為 70%（266/378）和 86%（325/377），因疾病惡化中斷治療者依序佔 48%（180/378）和 71%（267/377），因不良事件中斷治療者依序佔 18%（67/378）和 8%（32/377）。治療週期中位數依序為 6 週（四分位距<sup>m</sup>為 3 至 10）和 4 週（四分位距為 2 至 7）。在所有治療週期數中，

<sup>m</sup> 四分位距原文為 interquartile range，簡稱 IQR。

兩組依序有 10% (221/2251) 和 5% (88/1736) 的次數須要減量治療；兩組依序有 12% (45/378) 和 4% (15/377) 的病人須要減量治療；兩組依序有 28% (104/378) 和 15% (56/377) 的病人須要延後治療。追蹤長度的中位時間為 12.8 個月。

- 3). 至最後分析截止日，cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組依序有 234 位和 279 位病人死亡。cabazitaxel, prednisolone 組的整體存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 15.1 個月 (95% CI: 14.1~16.3) 和 12.7 個月 (95% CI: 11.6~13.7)，cabazitaxel, prednisolone 組對 mitoxantrone, prednisolone 組的風險比為 0.7 (95% CI: 0.59~0.83,  $p < 0.0001$ )。
- 4). 次要療效指標
  - a. Cabazitaxel, prednisolone 組的無惡化存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 2.8 個月 (95% CI: 2.4~3.0) 和 1.4 個月 (95% CI: 1.4~1.7)，風險比為 0.74 (95% CI: 0.64~0.86,  $p < 0.0001$ )。
  - b. Cabazitaxel, prednisolone 組 (201 人) 的腫瘤反應率顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組高 (204 人)，依序為 14.4% (95% CI: 9.6%~19.3%) 和 4.4% (95% CI: 1.6%~7.2%)， $p = 0.0005$ 。
  - c. Cabazitaxel, prednisolone 組 (329 人) 的 PSA 反應率顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組高 (325 人)，依序為 39.2% (95% CI: 33.9%~44.5%) 和 17.8% (95% CI: 13.7%~22.0%)， $p = 0.0002$ 。
  - d. Cabazitaxel, prednisolone 組 (174 人) 的疼痛反應率與 mitoxantrone, prednisolone 組 (168 人) 相比，並未有顯著差異 ( $p = 0.63$ )，依序為 9.2% (95% CI: 4.9%~13.5%) 和 7.7% (95% CI: 3.7%~11.8%)。
  - e. Cabazitaxel, prednisolone 組至腫瘤惡化時間的中位數顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 8.8 個月 (95% CI: 3.9~12.0) 和 5.4 個月 (95% CI: 2.3~10.0)，風險比為 0.61 (95% CI: 0.49~0.76,  $p < 0.0001$ )。
  - f. Cabazitaxel, prednisolone 組至 PSA 惡化時間的中位數顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 6.4 個月 (95% CI: 2.2~10.1) 和 3.1 個月 (95% CI: 0.9~9.1)，風險比為 0.75 (95% CI: 0.63~0.90,  $p = 0.001$ )。
  - g. Cabazitaxel, prednisolone 組的至疼痛惡化時間的中位數與 mitoxantrone, prednisolone 組相比，並未有顯著差異 ( $p = 0.52$ )，依序為 11.1 個月 (95% CI: 2.9~not reached) 和未達到。
- 5). 整體存活率次族群分析：在次族群分析中，cabazitaxel, prednisolone 組

和 mitoxantrone, prednisolone 組的比較，在 ECOG 體能狀態 2 分者、先前接受  $\geq 2$  種化學處方者、年齡小於 65 歲者、基線點的 PSA 濃度值未上升者、docetaxel 累積劑量小於  $225 \text{ mg/m}^2$  者或  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$  者、以及 docetaxel 治療最後 1 劑後  $\geq 3$  個月才惡化者的整體存活率，均未達統計上顯著差異。

6). 安全性指標：

- a. Cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組依序各有 5% (18/371) 和 2% (9/371) 在最後 1 劑治療後 30 天內死亡，主要原因為疾病惡化者各有 0 人和 6 人，因嗜中性白血球減少症及其併發症或敗血症死亡者，各有 7 人和 1 人，因心臟性不良事件死亡者各有 5 人和 0 人，因腎衰竭不良事件死亡者各有 3 人和 0 人，因呼吸困難 (dyspnoea) 的不良事件死亡者各有 0 人和 1 人。
- b. 最常見的不良事件為血液性不良事件，包括嗜中性白血球減少症、白血球低下症 (leukopenia)、貧血、血小板減少症；cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組至少 3 級的嗜中性白血球減少症依序各佔 82% (303/371) 和 58% (215/371)；至少 3 級的發燒性嗜中性白血球減少症依序各佔 8% (28/371) 和 1% (5/371)；至少 3 級的白血球減少症依序各佔 68% (253/371) 和 42% (157/371)；至少 3 級的貧血依序各佔 11% (39/371) 和 5% (18/371)；至少 3 級的血小板減少症依序各佔 4% (15/371) 和 2% (6/371)。
- c. 非血液性的不良事件中，最常見者為腹瀉，cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組依序各佔 47% 和 11%，至少 3 級者佔 6% (23/371) 和  $<1\%$  (1/371)；其次為疲倦，依序各佔 37% 和 27%，至少 3 級者佔 5% (18/371) 和 3% (11/371)；噁心依序各佔 34% 和 23%，至少 3 級者佔 2% (7/371) 和  $<1\%$  (1/371)；便秘依序各佔 20% 和 15%，至少 3 級者佔 1% (4/371) 和 1% (2/371)；虛弱無力 (asthenia) 依序各佔 20% 和 12%，至少 3 級者佔 5% (17/371) 和 2% (9/371)；嘔吐依序各佔 23% 和 10%，至少 3 級者佔 2% (7/371) 和 0；背痛依序各佔 16% 和 12%，至少 3 級者佔 4% (14/371) 和 3% (11/371)；其餘 cabazitaxel, prednisolone 組不良事件發生率高於 10% 者尚有血尿 (hematuria)、腹痛、呼吸困難、發燒 (pyrexia)、關節痛 (arthralgia)、周邊神經病變。

## (六)其他-廠商資料

廠商在《全民健康保險藥價基準新藥收載與核價申請書/第六節國內實施種

族特異性極安全性臨床試驗資料》說明，在 TROPIC 試驗所納入的病人包含台灣病人，惟廠商所檢附資料並未提供台灣病人參與試驗的療效結果。

#### 四、療效評估結論

1. 考量相關臨床處置指引、衛生署核可適應症、ATC 分類碼、三國療效比較參考品、和 cabazitaxel 直接比較的隨機對照臨床試驗，查驗中心建議以 mitoxantrone 作為本品之療效參考品。
2. 至 2013 年 2 月 26 日止於加拿大 CADTH 和 pCODR 查無 Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 的相關評估資料。
3. 依據 2011 年 7 月和 11 月 PBAC 報告，委員會基於成本效果比高且不確定的因素而拒絕收載 Jevtana<sup>®</sup>。
4. 依據英國 NICE 於 2012 年 5 月公佈的 TA255 科技評價指引，基於成本效益考量最終不予推薦 cabazitaxel 收載。
5. SMC 於 2011 年 10 月公佈的醫療科技評估報告，基於健康獲益與其相對的治療成本無法獲得委員會接受，故決議不推薦 Jevtana<sup>®</sup>。
6. PBAC、NICE、SMC 考量 cabazitaxel 療效的主要依據皆為 TROPIC 臨床試驗。此外經系統性文獻搜尋 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 文獻資料庫的隨機對照臨床試驗，亦僅獲得 TROPIC 臨床試驗結果已發表文章。
7. TROPIC 研究是一項多國、多中心、隨機分派、活性對照的第三期臨床試驗，研究過程並未對病人與醫師進行盲性作業處置，僅針對數據分析者執行盲性作業。病人群主要是針對病理上證實為前列腺癌，且在 docetaxel 治療期間或在治療後仍然再惡化的 755 位病人，隨機分派為 cabazitaxel, prednisolone 組 (378 人) 或 mitoxantrone, prednisolone 組 (377 人)。
  - a. 主要療效指標分析，顯示 cabazitaxel, prednisolone 組的整體存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 15.1 個月 (95% CI: 14.1~16.3) 和 12.7 個月 (95% CI: 11.6~13.7)，cabazitaxel, prednisolone 組對 mitoxantrone, prednisolone 組的風險比為 0.7 (95% CI: 0.59~0.83,  $p < 0.0001$ )。
  - b. 複合性次要療效指標分析，顯示 cabazitaxel, prednisolone 組的無惡化存活期中位數時間顯著比 mitoxantrone, prednisolone 組長，依序為 2.8 個月 (95% CI: 2.4~3.0) 和 1.4 個月 (95% CI: 1.4~1.7)，風險比為 0.74 (95% CI: 0.64~0.86,  $p < 0.0001$ )。
  - c. 安全性指標分析，cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組依序各有 5% (18/371) 和 2% (9/371) 在最後 1 劑藥品治療後 30 天內死亡，主要原因為疾病惡化者各有 0 人和 6 人，因嗜中性白血球減少症及其併發症或敗血症死亡者，各有 7 人和 1 人，因心臟

性不良事件死亡者各有 5 人和 0 人，因腎衰竭不良事件死亡者各有 3 人和 0 人。最常見的不良事件為血液性不良事件，包括嗜中性白血球減少症、白血球低下症、貧血、血小板減少症；cabazitaxel, prednisolone 組和 mitoxantrone, prednisolone 組至少 3 級的嗜中性白血球減少症依序各佔 82% (303/371) 和 58% (215/371)；至少 3 級的發燒性嗜中性白血球減少症依序各佔 8% (28/371) 和 1% (5/371)。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	至 2013 年 2 月 26 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	PBAC 在 2011 年 7 月與 11 月報告皆拒絕收載。
NICE（英國）	NICE 在 2012 年 5 月的 TA255 科技評價指引報告不予推薦。
其他	SMC 醫療科技評估報告。
	CRD/Cochrane/PubMed
	廠商申請資料：未提供

### （一）CADTH（加拿大）

至 2013 年 2 月 26 日止於加拿大 CADTH[12]和泛加拿大腫瘤藥物審查（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR[13]）公開網站資訊皆未查獲有關 Jevtana®（cabazitaxel）之評估資料可供參考。

### （二）PBAC（澳洲）

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2011 年 7 月公布 cabazitaxel 用於治療對荷爾蒙治療無效且已接受過 docetaxel 治療的轉移性前列腺癌之評估結果[14]，PBAC 雖認為 cabazitaxel 對此群病人確有其臨床需求，並同意以 mitoxantrone 作為合適的參考品，但基於偏高且不確定的增加成本效果比，PBAC 最後仍拒絕收載。廠商隨後提出了新的藥品申請價格，並修訂部份經濟評估，但於 2011 年 11 月 PBAC 所公布的評議結果中[15]，PBAC 仍維持原議，不建議收載。

廠商遞送一份以 TROPIC 試驗為基礎的成本效用分析，決策模型利用治療後反應將病人區分為五個階段，包括：

- (1) 對治療有療效反應，但有毒性反應；
- (2) 對治療有療效反應，且無毒性反應；

- (3) 對治療無療效反應或惡化，但有毒性反應；
- (4) 對治療無療效反應、惡化，亦無毒性反應；
- (5) 疾病惡化；

其中療效反應的定義為前列腺特異抗原（Prostate Specific Antigen, PSA）反應，疾病惡化的定義則為出現疼痛、PSA 增加、或腫瘤進展等。整體存活期(overall survival) 參數依據 TROPIC 試驗資料進行外推而得。納入分析的成本參數包括第二線治療藥品及相關行政費用、第二線治療引起之不良事件相關費用（僅納入第三級以上不良事件相關之住院費用）、第二線治療相關之非藥品成本（扣除不良事件相關費用）、及第三線化療費用等。

分析結果顯示 cabazitaxel 相較於 mitoxantrone 的增加成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER 值)為每個生活品質調整生命年(quality-adjusted life year, 以下簡稱 QALY) 75,000 至 105,000 澳幣之間，即每增加一個 QALY 需多花費 75,000 至 105,000 澳幣。

PBAC 對前述廠商分析有以下幾點主要考量：

1. PBAC 認為實際臨床使用時 cabazitaxel 的周期數可能會較模型中所假設的 5.96 次來得高，而成本效益的結果又對 cabazitaxel 的治療周期數相當敏感，易受影響，因此 PBAC 認為 cabazitaxel 在澳洲臨床實際使用時的 ICER 值應會較廠商原來所估計的還高。
2. PBAC 注意到決策模式中以 Weibull 函數來模擬接受 cabazitaxel 治療病人之存活情形，可能高估平均整體存活期之延長(4.26 個月)，導致存活效益的高估，而利用 30 個月的臨床試驗資料來對終身疾病進展與存活情形進行外推之不確定性高，且對 ICER 值影響甚鉅。且 PBAC 發現該模式中模擬的 cabazitaxel 治療效益主要來自於臨床試驗資料之外的外推期間，及停留於生命終期的時間。
3. 由於 cabazitaxel 治療易引起嗜中性白血球低下症，故而需要白血球生長激素 G-CSF 的合併使用，PBAC 考量白血球生長激素未被 PBS 所給付，可能會因而有使用上的平等權問題(equity of access)。<sup>a</sup>
4. PBAC 認為模式中所使用的效用值(utility)參數係來自疾病嚴重度較輕的病人群，因此有高估效用的可能性，且該分析所求得之 ICER 值對效用值參數相當敏感，因此 PBAC 認為廠商所求得之 ICER 值具有高度不確定性。
5. 由於 cabazitaxel 僅有提供每瓶 60 ml 的包裝，但 PBAC 認為臨床實際使用時，應有相當比例的病人因 cabazitaxel 的毒性而使用較低的劑量，未來將形成藥品未用完而浪費的問題。

<sup>a</sup>我國健保對於接受化學治療合併中性白血球缺乏者使用白血球生長激素 G-CSF 有提供給付。

綜合而言，基於以上諸多考量，PBAC 認為 cabazitaxel 的 ICER 值偏高且具有高度不確定性，因此 PBAC 於 2011 年 7 月公布之決議中拒絕收載。

廠商隨後又提出了新的藥品申請價格，並修訂部份經濟評估以回應前述 PBAC 委員的意見，其中最主要的改變是新模式中納入了白血球生長激素 G-CSF 較廣泛使用的情境，重新估算的 ICER 值落在 45,000 至 75,000 元澳幣之間。雖然 ICER 值已較前次申請為低，但於 2011 年 11 月公布的決議中，PBAC 仍認為此 ICER 值太高而無法接受，最後乃維持原議。

### (三)NICE (英國)

英國國家健康及臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 在 2012 年 5 月公布對 cabazitaxel 進行的評議結果，NICE 基於成本效益的考量最終並不建議將其收載。

以下為報告中有關經濟評估的內容摘要：

廠商遞送了一份比較 cabazitaxel 合併 prednisone 或 prednisolone，與 mitoxantrone 合併 prednisone 或 prednisolone 用於先前已接受過 docetaxel 仍惡化的荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌病人之成本效用分析。該分析模擬病人終身的疾病進展與存活情形，並以三周作為一個馬可夫周期。該模式包含三個疾病狀態，包括疾病穩定期、疾病惡化期、及死亡。

委員會認為此模型架構應屬合理，但仍存在有部份因素使得廠商所估計之 ICER 值具有較高的不確定性，主要原因包括：

1. 模式中的療效證據係來自 TROPIC 試驗中的事後次族群分析，且未提供任何臨床或統計上的可能解釋；
2. 該模式前段使用 Kaplan-Meier 存活分析來計算轉移機率，可能有結果是否具有足夠的外推性之問題存在；委員會注意到廠商分析所求得的 ICER 值結果會因為 Kaplan-Meier 存活分析(試驗內資料)及有母數存活模型(外推試驗外期間)之間的轉換時間點的改變而有很大的不同，因此委員會認為 ICER 值的估計具有相當大不確定性。
3. 效用參數來自於 TROPIC 試驗的期中分析結果，病人數較少，且該結果仍未發表；委員會並注意到廠商分析所求得的 ICER 值結果，相當容易受到疾病穩定及疾病惡化期之效用參數相對或絕對差異的影響，因此委員會認為模式中效用參數本身的不確定性，將使 ICER 值的估計有相當大的不確定性。
4. 有關對嗜中性白血球低下症的治療照護成本可能低估；

綜合以上各考量，委員會認為最可能的 ICER 值將落在 87,500 英鎊之上，且其 ICER 值將因效用參數的不確定性、及對嗜中性白血球低下症的治療照護成本



的低估等因素，而有相當高的不確定性。雖然委員會認為此藥品的使用符合 NICE 所訂定的臨終條款(end-of-life considerations)<sup>b</sup>，但即使在給予較高的權重後，仍無法使 ICER 值降低至委員會可接受的範圍內，因此，委員會最後作出不予收載之建議。

此外，委員會特別提到此建議將適用於所有人，而非僅限於男性，以包含性別可能改變的病人。

#### (四)其他醫療科技評估組織

##### 1、 SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2011 年 10 月公佈對 Jevtana<sup>®</sup> (cabazitaxel) 的醫療科技評估結果，基於 cabazitaxel 的治療成本相較於其健康獲益並無法為 SMC 所接受，因此委員會決議不建議蘇格蘭的 NHS 將 cabazitaxel 收載。

以下為報告中有關經濟評估的內容摘要：

SMC 委員會認為在蘇格蘭仍未有與 cabazitaxel 申請適應症相同的藥品，但依據目前臨床治療指引，再次接受 docetaxel 治療、或 mitoxantrone 合併 corticosteroid 可視為已接受過 docetaxel 治療的病人之治療選擇。在蘇格蘭，每周期(cycle)的 docetaxel 治療費用為 3,698 英鎊(以體表面積 1.8 m<sup>2</sup> 作計算)，而 docetaxel 合併 prednisolone、及 mitoxantrone 合併 prednisolone 則分別為 966 英鎊和 154 英鎊。

在廠商所作的成本效益分析方面，廠商遞送了一份比較 cabazitaxel 及 mitoxantrone 用於荷爾蒙治療失效轉移性前列腺癌病人之成本效用分析。疾病的短期進展參數取自 TROPIC 試驗中的整體存活期和無惡化存活期結果，長期(終身)進展參數則利用存活分析方法外推而得，如 Weibull、log-normal 法、及 Kaplan-Meier 法。該決策模式基礎值分析中所使用的參數資料來自 TROPIC 試驗中 ECOG 體能狀態為 0 分或 1 分且至少接受 225 mg/m<sup>2</sup> 的 docetaxel 作為第一線治療之歐洲病人群。效用參數來自數個不同的來源，包括過去已發表文獻及延伸試驗中的早期資料。成本參數包括藥品本身費用、藥品治療前、伴隨藥品治療時、及治療藥品引起之副作用等的醫療費用，及其他照護前列腺癌的費用。藥品的劑量取自臨床試驗，其他如住院等費用則主要來自英國五家癌症中心的申報資料。

基礎值分析結果顯示，cabazitaxel 相較於 mitoxantrone 的增加成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值)為每個生活品質調整生命

<sup>b</sup>NICE 為了能將可延長臨終病人壽命的治療給予較高的價值，因此制定了臨終條款(End-of-life considerations)，考量的條件包括(1)若無治療則僅有短暫的預期餘命(小於 24 個月)、(2)病人數少(2,000 人)、(3)該治療可延長病人至少三個月的壽命，若符合此臨終條款，病人臨終期間的壽命可獲得較高的權重，此舉將可使 ICER 值降低。

年(quality-adjusted life year，以下簡稱 QALY)76,670 英鎊，即每增加一個 QALY 需多花費 76,670 英鎊。敏感度分析的結果顯示，惟有在藥品費用調降、效用值增加 20%、或可將不同瓶之藥品共用的情境下，ICER 值才可降低至每 QALY 70,000 英鎊以下，而其中藥品費用對 ICER 值的影響最大，調降後可使 ICER 值降至每 QALY 50,000 英鎊以下。

委員會另外指出部份議題，包括臨床效益來自對臨床試驗的次族群所進行的事後分析、部份健康狀態的效用參數假設過高、SMC 的臨床專家表示再次接受 docetaxel 治療也可能作為對照治療等。

最後，基於偏高的 ICER 值及前述議題的考量，委員會並不認為 cabazitaxel 是具有成本效益的治療選擇，因此不建議將其收載。

廠商所作的預算衝擊分析中，預估每年有 158 至 175 名病人符合 cabazitaxel 之治療適應症，假設第一年至第五年之市佔率自 20% 增加至 85%，並會取代部份的 mitoxantrone 治療。

## (五)其他—實證文獻

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

### 1. 搜尋條件與策略

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請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>	納入條件： metastatic hormone-refractory prostate cancer, or metastatic castration-resistant prostate cancer 排除條件：未限制
<b>Intervention</b>	cabazitaxel
<b>Comparator</b>	無限制
<b>Outcome</b>	--
<b>Study design</b>	cost and cost analysis

### 2. 搜尋結果

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於民國 102 年 3 月 1 日進行搜尋，搜尋結果並經摘要閱讀後，並未尋獲針對 cabazitaxel 作為對荷爾蒙無效的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者治療之成本效益分析研究。

## (六)其他—廠商資料

廠商送件資料中未提供 cabazitaxel 之經濟效益評估文獻。

## 六、我國之適用性

### (一)參考藥品選擇之建議依據

本品以第一類新藥進行收載之建議；若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品尚不能稱為第一類新藥，則查驗中心建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 L01CD04，屬「L01C：antineoplastic agents/ plant alkaloids and other natural product」的「L01CD：taxanes」類，而同屬 taxane 類的藥品共有三項（包括：paclitaxel、docetaxel、及 paclitaxel poliglumex），惟僅有 docetaxel 之核可適應症<sup>c</sup>包含「前列腺癌」[10]，並獲得健保給付；在健保給付規定中限制 docetaxel 用於前列腺癌治療時，僅限於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌，而在一般臨床指引中，docetaxel 不僅被建議作為荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌的第一線化學治療藥物，在第一線 docetaxel 治療失敗後，仍可考慮將 docetaxel 視為第二線化學治療藥物，再次使用，此部份之臨床治療地位與本品之申請適應症相近。

另就健保給付之適應症作考量，則有 ATC 分類屬「L01D：antineoplastic agents/ cytotoxic antibiotics and related substances」的「L01DB：anthracyclines and related substance」類別之 mitoxantrone (ATC 分類碼為 L01DB07)及 ATC 分類屬「L01XX：other antineoplastic agents」類別之 estramustine (ATC 分類碼為 L01XX11)在健保給付之適應症上與本品申請之適應症相近。但 estramustine 在臨床上多合併其他化療藥物一起使用，如 docetaxel，與本品之使用方式較不相同，因此不建議將其納為參考品。Mitoxantrone 於我國取得之衛生署許可適應症<sup>d</sup>包含

<sup>c</sup>Docetaxel 的衛生署上市核可適應症如「乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、頭頸癌」或「乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腺癌」。

<sup>d</sup>Mitoxantrone 的衛生署上市核可適應症為「乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、荷爾蒙治療無

「荷爾蒙治療無效之前列腺癌」[10]，該藥品獲健保給付，且未另外訂定給付規定。

綜合以上，docetaxel 及 mitoxantrone 與本品在 ATC 分類或申請給付適應症上皆相近，二者間僅有 mitoxantrone 與本品間有符合本次建議納入給付之適應症之直接比較(head-to-head comparison)隨機臨床對照試驗，建議可將 mitoxantrone 列為重要的參考藥品。然而，mitoxantrone 之原開發廠藥品(Novantrone®)目前衛生署許可證效期已過期(僅至民國 99 年 4 月 22 日)，且健保已無給付(僅給付至民國 101 年 5 月 31 日)，目前仍有有效之衛生署許可證且獲健保給付的僅有 mitoxantrone 的學名藥(mitoxantrone injection “KINGDOM”)，但該學名藥藥品目前尚未取得前列腺癌的衛生署核可適應症。此外，依據健保局所提供之藥品申報資料顯示，我國近年來經荷爾蒙治療無效之轉移性前列腺癌病人以 docetaxel 為主要的化學治療藥品，每年均有上百名病人接受 docetaxel 治療，而接受 mitoxantrone 治療的人數每年僅不到十人。查驗中心認為，mitoxantrone 雖與本品間有符合本次建議納入給付之適應症之直接比較(head-to-head comparison)隨機臨床對照試驗，但目前我國健保給付之 mitoxantrone 為學名藥，且未取得前列腺癌的衛生署核可適應症，因此查驗中心建議以臨床常用的 docetaxel 作為本品之第一核價參考藥品，mitoxantrone 則列為第二核價參考藥品。

## (二)用在哪些病人群較符合成本效益

查無我國本土相關成本效益分析研究。

## (三)疾病負擔

根據目前公布最新之民國 98 年癌症登記年度報告[4]，攝護腺癌年發生率為每十萬人 34.49 人(該年新發個案數為 4,013 人)，目前為男性十大癌症發生率的第五位，僅次於肝癌、結直腸癌、肺癌、口腔癌之後。新發個案的癌症期別(整併臨床與病理期別)幾乎均集中在第 II 期以上，且以第 II 期為主，佔 47.7%，第 III/IV 期則約佔 44%，另有約 7.7% 不知期別。民國 98 年時之攝護腺癌年死亡率為每十萬人 5.76 人，為男性十大癌症死亡率的第八位。長期趨勢分析顯示[3]，攝護腺癌之年齡標準化發生率逐年不斷上升，其中民國 83 年至 88 年間及民國 94 年至 98 年等二段期間則出現大幅增加之趨勢，民國 94 年以後約以年成長率 6% 之速度增加。死亡率部份，經年齡標準化後，攝護腺癌死亡率亦呈現逐漸增加之趨勢，但在民國 94 年以後則呈現穩定持平的趨勢。我國攝護腺癌的好發年齡在 65 歲之後，新發個案之年齡中位數為 74 歲。我國攝護腺癌的五年相對存活

---

效之前列腺癌及多發性硬化症」。

率逐年增加，目前約為 77.1%[25]。

#### (四)預算衝擊部份

依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，每年將有數十名前列腺癌病人接受本品的治療，根據廠商之申請價，將為健保帶來 2,800 萬元至 7,500 萬元的藥費預算衝擊。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 男性攝護腺癌新發生人數：依據民國 93 年至 97 年之癌症登記統計資料計算，男性攝護腺癌新發生人數之年複合成長率為 6.2%，依此推估本品納入後第一年(民國 103 年)至第五年(民國 107 年)之新發個案數。
2. 對荷爾蒙無效的轉移性攝護腺癌人數：假設新發個案中對荷爾蒙無效的轉移性攝護腺癌比例約為 30%。
3. 接受第一線化學治療的病人數：假設在前述 2.的病人中，接受第一線化學治療的比例約為 40%。
4. 以 docetaxel 作為第一線化學治療的病人數：假設在前述 3.的病人中，選擇 docetaxel 作為第一線化學治療藥品的比例為 80%。
5. 需接受第二線化學治療之病人數：假設在前述 4.的病人中，需進行第二線化學治療的比例大約是 40%。
6. 接受本品治療的病人數：假設在前述 5.的病人中，本品納入健保後第一年至第五年之市場占有率為 15%至 32%。
7. 本品之每療程劑量：假設病人體重為 60 公斤，體表面積為 1.6 平方公尺，每療程劑量約需 40 mg，以小瓶作為計算基礎(每瓶 60 mg)，因此本品每療程之使用量為一小瓶。
8. 本品之預使使用量：假設每名病人平均使用 6 個療程，則依前述 6.之病人數、每療程劑量、平均療程數、及本品申請價格等，可求得本品之預估使用量。

查驗中心針對廠商前述假設的評論如下：

1. 男性攝護腺癌新發生人數：此推估之參數實證來源清楚，且考量對荷爾蒙無效並經 docetaxel 治療無效的轉移性攝護腺癌病人之存活時間並不長，盛行個案(舊個案)人數與新發生人數相近，因此查驗中心認為以此人數作為本品之使用人數之推估基礎應屬合理。
2. 前述廠商所採用的第 2 點至第 5 點假設，廠商均未提出相關實證來源出處，使得各參數假設之合理性評估相當困難。惟查驗中心另依據健保局提供之 docetaxel 及 mitoxantrone 申報資料與廠商推估之病人數相比較後，認為廠商所推估之病人數應大致合理。

3. 前述廠商所採用的第 6 點假設—本品納入健保後第一年至第五年之市場占有率為 15% 至 32%，查驗中心考量目前此群病人的治療選擇相當少，未來本品納入給付後，市場占有率高於 32% 的可能性應相當大。若參考第一線化學治療選擇 docetaxel 的比例 80%，假設選擇本品作為第二線化學治療藥品之比例亦為 80% 作計算，則預算衝擊可能增加至 1.9 億元。
4. 前述廠商所採用的第 7 點假設，以病人體重為 60 公斤，體表面積為 1.6 平方公尺，作療程劑量之計算，但依據 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查結果[26]，19 歲以上男性的身高及體重分別為 168.7 公分及 69 公斤，以 Mosteller formula [27] 計算，男性病人體表面積約為 1.8 平方公尺，依此計算每療程劑量約需 45 mg，較廠商所採用的 1.6 平方公尺所計算出之每療程劑量 40 mg 為高，但因本品之包裝為每瓶 60 mg，以小瓶作使用量計算基礎，並不影響廠商對藥費的推估。
5. 廠商所採用的第 8 點假設—每名病人平均使用 6 個療程，與 TROPIC 試驗結果之中位數相符，查驗中心認為該假設應為合理。

綜合而言，查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構雖清楚，但多數參數假設均未提供參考實證來源，使得推估結果之合理性難以評估，惟經查驗中心依據健保局提供之資料進行分析，認為廠商所推估之病人數應大致合理，但在未來本品納入健保給付後的市佔率部份，查驗中心考量目前此群病人的治療選擇相當少，未來市場占有率高於廠商原預估之 32% 的可能性應相當大，不確定較高。若參考第一線化學治療選擇 docetaxel 的比例 80%，來假設選擇本品作為第二線化學治療藥品之比例亦為 80%，則預算衝擊可能增加至 1.9 億元。

## 七、經濟評估結論

1. 在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE 中，除加拿大 CADTH 外，另外二國皆有 cabazitaxel 相關的 HTA 報告，惟評議結果皆為不予以收載。以下就不予以收載在經濟評估方面的原因加以說明：
  - (1) 澳洲 PBAC 認為 cabazitaxel 相較於 mitoxantrone 的 ICER 值偏高且具有高度不確定性，因此 PBAC 於 2011 年 7 月公布之決議中拒絕收載，隨後廠商雖又提出了新的藥品申請價格及修訂經濟評估分析，重新估算的 ICER 值落在每 QALY 45,000 至 75,000 元澳幣之間，但 PBAC 最後仍認為此 ICER 值太高而無法接受，因此於 2011 年 11 月公布的決議中仍維持原議。
  - (2) 英國 NICE 委員會綜合各項考量後認為最可能的 ICER 值將落在 87,500 英鎊之上，且其 ICER 值將因效用參數的不確定性、及對嗜中性白血球低下症的治療照護成本的低估等因素，而有相當高的不確定性。雖然委

員會認為此藥品的使用符合 NICE 所訂定的臨終條款(end-of-life considerations)，但即使在給予較高的權重後，仍無法使 ICER 值降低至委員會可接受的範圍內，因此，委員會最後作出不予收載之建議。

2. 蘇格蘭 SMC 亦曾對本品進行評估，評議結果亦因本品相較於 mitoxantrone 偏高的 ICER 值而不予以收載。SMC 的臨床專家表示，除了 mitoxantrone 外，再次接受 docetaxel 治療也可能為本品的比較藥品，但廠商送件資料中並未提供相關資料可供進一步討論。
3. 本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，在依 ATC 碼、衛生署許可適應症等之考量下，查驗中心認為與本品間有符合本次建議納入給付適應症之直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床對照試驗的 mitoxantrone，與臨床常用的 docetaxel 皆為本品之重要參考品，然而，考量我國健保給付之 mitoxantrone 為學名藥，且未取得前列腺癌的衛生署核可適應症，因此查驗中心建議以臨床常用的 docetaxel 作為本品之第一核價參考藥品，mitoxantrone 則列為第二核價參考藥品。
4. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，每年將有數十名前列腺癌病人接受本品的治療，根據廠商之申請價，將為健保帶來 2,800 萬元至 7,500 萬元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構雖清楚，但多數參數假設均未提供參考實證來源，使得推估結果之合理性難以評估，惟經查驗中心依據健保局提供之資料進行分析，認為廠商所推估之病人數應大致合理，但在未來本品納入健保給付後的市佔率部份，查驗中心考量目前此群病人的治療選擇相當少，未來市場占有率高於廠商原預估之 32% 的可能性應相當大，不確定較高。若參考第一線化學治療選擇 docetaxel 的比例 80%，來假設選擇本品作為第二線化學治療藥品之比例亦為 80%，則預算衝擊可能增加至 1.9 億元。

## 參考資料

1. TCOG 攝護腺癌工作群編撰小組. 攝護腺(前列腺)癌臨床診療指引. 國家衛生研究院.  
[http://www.nhri.org.tw/NHRI\\_ADM/userfiles/file/tcog/2010prostatepg.pdf](http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/2010prostatepg.pdf).  
Published October 2010. Accessed.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7 ed. New York, NY: Springer; 2010.
3. 年齡標準化發生率長期趨勢(資料僅含侵襲癌). 台灣癌症登記中心.  
<http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B2>. Accessed February 22, 2013.
4. 民國 98 年癌症登記報告. 衛生署國民健康局.  
<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201206210001>. Published October 18, 2012. Accessed February 22, 2013.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>): Prostate Cancer, version 1.2013. National Comprehensive Cancer Network.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Published 2013. Accessed February 22, 2013.
6. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V, Group ObotEGW. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(suppl 5): v129-v133.
7. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology.  
[http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf). Published 2012. Accessed February 25, 2013.
8. 去癌達注射劑 60 毫克/1.5 毫升 衛署藥輸字第 025633 號仿單. 賽諾菲安萬特股份有限公司.  
<http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO81E0T1.asp?LicId=02025633>. Accessed February 25, 2013.
9. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2013. Accessed February 18, 2013.
10. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署.  
<http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180.asp>. Accessed February 18, 2013.
11. PRODUCT MONOGRAPH: JEVTANA. Health Canada.  
<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00016891>. Accessed February 25, 2013.
12. Search. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
<http://www.cadth.ca/en/search>. Accessed February 26, 2013.



13. Find a Review. pan-Canadian Oncology Drug Review.  
[http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview?\\_afLoop=1999860759627000&lang=en&\\_afWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=v8bgc9w6n\\_134](http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview?_afLoop=1999860759627000&lang=en&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=v8bgc9w6n_134).  
 Accessed February 26, 2013.
14. Cabazitaxel, injection set containing 1 single use vial concentrate for I.V. infusion, 60 mg (anhydrous) in 1.5 mL with 1 single use vial diluent 4.5 mL, Jevtana<sup>®</sup>. Department of Health and Ageing.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6A9F02541EF06184CA25796C00034FC7/\\$File/Cabazitaxel%20JEVTANA%20Sanofi-aventis%20PSD%205-5%202011-07%20-%20final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6A9F02541EF06184CA25796C00034FC7/$File/Cabazitaxel%20JEVTANA%20Sanofi-aventis%20PSD%205-5%202011-07%20-%20final.pdf). Published July 2011.  
 Accessed February 8, 2013.
15. Cabazitaxel, injection set containing 1 single use vial concentrate for I.V. infusion, 60 mg (anhydrous) in 1.5 mL with diluent, Jevtana<sup>®</sup>. Department of Health and Ageing.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2EC633A686BFEC95CA25799E00196E20/\\$File/Cabazitaxel%20JEVTANA.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2EC633A686BFEC95CA25799E00196E20/$File/Cabazitaxel%20JEVTANA.pdf). Published November 2011. Accessed February 8, 2013.
16. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncology* 2011; 7(4): 497-506.
17. Pouessel D, Oudard S, Gravis G, Priou F, Shen L, Culine S. Cabazitaxel dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé pendant ou après traitement par docétaxel : l'expérience française de l'essai TROPIC. *Bulletin du Cancer* 2012; 99(7-8): 731-741.
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
19. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(2): 149-158.
20. Berthold D. Chemotherapy for castration-resistant prostate cancer. *Onkologie* 2011; 34(Suppl. 6).
21. Walsh PC. Re: Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial. *The Journal of Urology* 2011; 185(6): 2156-2157.

22. Pouessel D, Culine S. [Actualities in prostate cancer in ASCO annual meeting 2010]. *Bulletin du cancer* 2010; 97(12): 1563-1572.
23. Armstrong AJ. Cabazitaxel prolongs survival in late metastatic CRPC: Commentary. *Oncology Report* 2010; MARCH-APRIL: 22.
24. XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer (TROPIC). ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00417079>. Accessed March 4, 2013.
25. 台灣癌症登記中心. 統計分析--癌症五年相對存活率(僅含侵襲癌). <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B2#t01>. Accessed Feb 22, 2013.
26. 潘文涵, 杜素豪. 台灣營養健康狀況變遷: 行政院衛生署 中央研究院; 2010.
27. Body Surface Area Calculator for Medication Doses. [\\_http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm](http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm). Accessed Feb 22, 2013.

## 附錄

### 附錄一 藥品給付規定內容(最新版)

#### 第 9 節 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

##### 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。