

諾博戈膜衣錠 300 毫克 (Nubeqa film-coated tablets 300 mg)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Nubeqa film-coated tablets 300 mg	成分	darolutamide
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；每錠含 darolutamide 300 mg		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)的病人。 與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC，又稱 mHSPC)的病人。 		
目前健保已給付之適應症內容	治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)的病人（相關給付規定詳參附錄一）		
此次建議健保給付之適應症內容	與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC，又稱 mHSPC)的病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> 須經事前審查核准後使用。 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。 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。 與 docetaxel 併用，docetaxel 最多使用 6 個療程。 前述高風險需符合下列三項條件中至少兩項： <ol style="list-style-type: none"> 葛里森分數(Gleason score) \geq 8。 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。 出現內臟轉移。 本品用於治療 mCSPC 時，與 abiraterone、enzalutamide、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。 		

建議療程	<ul style="list-style-type: none"> 建議劑量為每日服用兩次，每次服用 600 mg darolutamide (兩錠 300 mg 膜衣錠)，每日總劑量相當於 1200 mg darolutamide。(根據 Nubeqa 仿單) 於 mCSPC 病人開始時應將 darolutamide 與 docetaxel 併用。Docetaxel 的 6 個治療週期中的第一個週期應在 darolutamide 治療開始後 6 週內給藥。(根據 Nubeqa 仿單) 總療程以 24 個月為上限。
------	--

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：本案申請藥品諾博戈膜衣錠 (Nubeqa[®])，主成分為 darolutamide (以下簡稱本案藥品)，經我國衛生福利部核准用於「治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC) 的病人」，以及「與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌的病人」(以下簡稱為本案藥品組合)。衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 已於 110 年 11 月 1 日公告給付本案藥品用於高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌病人 (相關給付規定詳見附錄一)。今台灣拜耳股份有限公司 (以下簡稱建議者) 建議擴增給付 darolutamide 用於「與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC, 又稱 mHSPC) 的病人」，相關建議給付規定如內文表三。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

本案經查詢電子資料庫後，符合本案 PICOS 且可支持本案之實證資料為一項雙盲、隨機分派、安慰劑對照第三期臨床試驗 ARASENS。受試者接受 1:1 隨機分派^a至 darolutamide, docetaxel, ADT 與安慰劑, docetaxel, ADT；其中 docetaxel 使用 6 個週期 (cycles)，而 darolutamide 與安慰劑、ADT 則使用至病人發生有症狀的疾病惡化、抗癌治療改變、無法耐受毒性、死亡等，視何者先發生。兩組受試者基礎期特徵相似，且有涵蓋 475 位亞裔族群，其中有 37 位台灣受試者接受隨機分派。整體來說，約有 5 成為白人、亞洲人約佔 3 至 4 成；約 7 成受試者 ECOG 為 0；葛里森分數^b≥8 者則近 8 成；在轉移位置方面，近 8 成具有骨轉移，具有內臟轉移者約 18%。

截至 110 年 10 月數據之療效指標結果參見後表。從中我們可知合併 darolutamide, docetaxel, ADT 與安慰劑, docetaxel, ADT 相比，確實可減少全死因死亡發生風險，

^a 分層變項包含轉移狀態、鹼性磷酸酶是否高於正常值上限。

^b 依據癌細胞組織切片分化的情形以及所佔的面積而定，計算方式為加總最大面積和次大面積的分數，分化越不成熟則分數越高 (最高為 5)，總分為 2 至 10 分，分數越高代表前列腺癌侵犯能力越強。

且其餘次要療效指標亦具有統計檢定力；此外，在各次族群中，此效益皆有一致性結果（參見內文表八）。

療效指標	<u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> (N=651)	<u>安慰劑, docetaxel, ADT</u> (N=654) [†]	風險比 (95%信賴區間)
主要療效指標			
整體存活期	未到達	48.9	0.68 (0.57 to 0.80)
次要療效指標			
至發生 CRPC 時間	未到達	19.1	0.36 (0.30 to 0.42)
至疼痛惡化時間	未到達	27.5	0.79 (0.66 to 0.95)
未發生有症狀的骨骼事件存活期	51.2	39.7	0.61 (0.52 to 0.72)
至首次症狀性骨骼事件開始時間	未到達	未到達	0.71 (0.54 to 0.94)
至開始接受後續全身性抗腫瘤治療時間	未到達	25.3	0.39 (0.33 to 0.46)
[†] 隨機分派至安慰劑組人數為 655 人；全分析群體 (full analysis set) 排除 1 名受試者。 註：各指標兩組數字皆為中位數，月。			

在安全性方面，兩組不良反應發生情形相似，且多發生於以 docetaxel 治療期間。常見的第三級與第四級不良事件為嗜中性白血球低下。兩組間在因不良事件而停用藥差異分別為 13.5%與 10.6%。而在生活品質方面，ARASENS 試驗計畫書中雖有說明會利用生活品質問卷與簡易疼痛量表測量受試者生活品質，但本報告仍未獲得公開資料。

整體來說，ARASENS 試驗可支持合併 darolutamide, docetaxel, ADT 與 安慰劑, docetaxel, ADT 相比，具有較佳存活效益，與類似的安全性結果。然而，仍缺乏與既有健保已給付之 新型荷爾蒙治療^c, ADT 相比之直接比較試驗證據。儘管本報告尋獲三項網絡統合分析比較合併 darolutamide, docetaxel, ADT 與 新型荷爾蒙治療, ADT，且結果顯示兩者在整體存活方面相似，但因納入研究間具有明顯異質性（例如前列腺癌分期、前列腺特定抗原差異、追蹤時間等不一致）而使遞移性假設可能無法成立，故其結果解讀時需謹慎。

四、醫療倫理：本案藥品無系統性蒐集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此處彙整加拿大 CADTH 和蘇格蘭 SMC 於評估報告呈現之病友意見及臨床需求訊息。

1. 疾病對病人影響：mCSPC 所導致的相關症狀對於病人的性生活、工作、運動、旅

^c novel hormone therapy，此處包含健保已給付之：abiraterone、apalutamide、enzalutamide。

行、履行家庭義務，以及保持心理健康帶來中重度的負面影響。前列腺癌無法治癒的性質可能導致病人對於疾病不知何時會演變至去勢抗性和惡化而感到恐懼。

- 現行治療未滿足的部分：目前可用的治療選項，其副作用為性慾和性功能變化、潮熱、疲勞、肌肉量下降、失禁，以及體重增加。期待新的治療能延長存活期、延遲症狀發作、延遲化學治療、副作用減少、提高存活率、易於使用，並且能夠維持生活品質。
- 新治療藥品可改善的部分：部分病人認為 darolutamide 更易於使用、與目前的治療相比副作用減少、更好控制症狀，以及解決疾病惡化的問題。
- 其它意見：須注意到的是，由於 darolutamide 必須合併 docetaxel, ADT 給藥，與現行的標準治療相比，病人必須較常至醫院接受注射、監控和檢查。

五、成本效益：

CADTH 於 112 年 1 月公告評估報告，CADTH 調整病人整體存活期的外推方法並更新 docetaxel 成本後，重新分析的結果顯示合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相較於合併 abiraterone, ADT 的 ICER 為 156,172 加幣/QALY gained。若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 darolutamide 需降價 58% 才能符合成本效益。

六、財務衝擊：

- 建議者預期擴增給付本品併用 docetaxel 用於 mCSPC 後，臨床地位為取代 abiraterone 併用 prednisone、apalutamide 和 enzalutamide，建議者以癌症登記年報數據及專家意見推估本品使用人數，並以每人使用第二代賀爾蒙治療（darolutamide、abiraterone、apalutamide 或 enzalutamide，以下簡稱 NHT）24 個月計算藥費，並將本品降價後的節省納入估算。
- 本報告認為建議者之推估架構及參數引用大致合宜，本報告僅更新相關統計資料至最新年度，並略調整現行治療之市占率；另針對 nmCSPC 惡化至 mCSPC 比例、本品市占率、被取代品市占率等較不確定之參數進行敏感度分析。建議者與本報告之推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估 (112 至 116 年)	本報告推估 (113 至 117 年)
本品累計使用人數	240 人至 1,200 人	290 至 1,400 人
本品年度藥費	3.37 億元至 9.24 億元	2.04 億元至 9.98 億元
本品併用 docetaxel 藥費	3.59 億元至 9.85 億元	2.31 億元至 10.68 億元
本品於 nmCRPC 之降價節省	0.11 億至 0.29 億元	0.16 億至 0.34 億元
mCSPC 之財務影響	第一年增加 0.29 億元至 第五年增加 0.5 億元	第一年增加 0.28 億元至 第五年增加 0.74 億元
mCSPC + nmCRPC 之 整體財務影響	第一年增加 0.19 億元至 第五年增加 0.21 億元	第一年增加 0.11 億元至 第五年增加 0.40 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 112 年 11 月藥品專家諮詢會議討論，結論為建議擴增給付。本報告考量本案的被取代品 enzalutamide 有更新健保支付價，故本報告調整取代藥費後更新財務影響結果，推估未來五年本品治療組使用人數為第一年 290 人至第五年 1,423 人，本品治療組年度藥費為第一年 2.31 億元至第五年 10.68 億元，取代既有治療後，於 mCSPC 的財務影響為第一年 2,846 萬元至第五年 7,783 萬元，考量本品降價後可節省的藥費後，整體財務影響為第一年 1,215 萬元至第五年 4,386 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Nubeqa [®]	Xtandi [®] (以研發廠牌為例)	Erleada [®]	Zytiga [®] (以研發廠牌為例)
主成分/含量	darolutamide ; 300 mg	enzalutamide ; 40 mg	apalutamide ; 60 mg	abiraterone ; 250 mg、500 mg
劑型/包裝	錠劑；鋁箔盒裝	軟膠囊劑；鋁箔盒裝	錠劑；瓶裝	錠劑；瓶裝
WHO/ATC 碼	L02BB06	L02BB04	L02BB05	L02BX03
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)的病人。 2. 與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC, 又稱 mHSPC) 的病人。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 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。 	ERLEADA 適用於治療下列病人： <ol style="list-style-type: none"> 1. 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)。 2. 非轉移性的去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)。 	與 prednisone 或 prednisolone 併用, 適用於治療下列病人： <ol style="list-style-type: none"> 1. 轉移性的去勢抗性前列腺癌 (CRPC), 且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療。 2. 轉移性的去勢抗性前列腺癌, 且已接受過 docetaxel 治療。 3. 新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (CSPC), 且與雄性素去除療法併用。

此次建議健保給付之適應症	與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC, 又稱 mHSPC) 的病人。			
健保給付條件	擬訂中	詳見附錄一	詳見附錄一	詳見附錄一
健保給付價	514 元/錠	476 元/錠	511 元/錠	250 mg : 472 元/錠(以研發廠為例) 500 mg : 941 元/錠
仿單建議劑量與用法	每日兩次, 每次 600 mg (2 顆 300 mg)	每日一次, 每次 160 mg (4 顆 40 mg)	每日一次, 每次 240 mg (4 顆 60 mg)	每日一次, 每次 1000 mg (2 顆 500 mg 或 4 顆 250 mg)
療程	擬建議總療程以 24 個月為上限	現行健保給付之總療程以 24 個月為上限		
每療程花費	darolutamide 每月 58,440 元。 docetaxel 每 3 週之療程費用 15,470 元, 共需 6 週期。	每月 57,120 元	每月 61,320 元	每月 56,640 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:		✓ (ATC 前五碼相同)	✓ (ATC 前五碼相同)	

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議										
CADTH/ pCODR (加拿大)	<p>於民國 112 年 1 月公告，建議將 darolutamide 納入給付用於轉移性去勢敏感性前列腺癌，該治療需與 docetaxel 併用，並且符合以下條件：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CADTH 給付條件</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>起始條件</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • mCSPC 病人需具備適合化療及良好體能之條件，始能以合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療。 • 病人需同時接受促性腺激素釋放荷爾蒙治療，或已接受雙側睪丸切除術。 • 符合以下條件病人，不能使用合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 先前接受過雄性激素受體軸標靶治療、化學治療，或免疫療法作為前列腺癌之治療。 ✓ 在疾病轉移的狀態下，已接受超過 6 個月的 ADT 治療；亦或在非轉移的狀態下，完成輔助性 ADT 治療之一年內。 </td> </tr> <tr> <td>停用條件</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 治療如遇下列情況則須停止合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 臨床症狀、PSA 數值及影像學出現惡化 ✓ 無法接受的毒性 • 應每 3 至 6 個月(或由醫師決定)評估疾病是否惡化，其評估基準為根據臨床症狀、PSA 數值及影像學評估。 </td> </tr> <tr> <td>處方</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 應由具有治療前列腺癌經驗的癌症專科醫師處方。 • Darolutamide 不應與 <u>docetaxel, ADT</u> 以外的抗癌藥合併使用。 </td> </tr> <tr> <td>價格</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 調降價格 </td> </tr> </tbody> </table>	CADTH 給付條件		起始條件	<ul style="list-style-type: none"> • mCSPC 病人需具備適合化療及良好體能之條件，始能以合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療。 • 病人需同時接受促性腺激素釋放荷爾蒙治療，或已接受雙側睪丸切除術。 • 符合以下條件病人，不能使用合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 先前接受過雄性激素受體軸標靶治療、化學治療，或免疫療法作為前列腺癌之治療。 ✓ 在疾病轉移的狀態下，已接受超過 6 個月的 ADT 治療；亦或在非轉移的狀態下，完成輔助性 ADT 治療之一年內。 	停用條件	<ul style="list-style-type: none"> • 治療如遇下列情況則須停止合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 臨床症狀、PSA 數值及影像學出現惡化 ✓ 無法接受的毒性 • 應每 3 至 6 個月(或由醫師決定)評估疾病是否惡化，其評估基準為根據臨床症狀、PSA 數值及影像學評估。 	處方	<ul style="list-style-type: none"> • 應由具有治療前列腺癌經驗的癌症專科醫師處方。 • Darolutamide 不應與 <u>docetaxel, ADT</u> 以外的抗癌藥合併使用。 	價格	<ul style="list-style-type: none"> • 調降價格
CADTH 給付條件											
起始條件	<ul style="list-style-type: none"> • mCSPC 病人需具備適合化療及良好體能之條件，始能以合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療。 • 病人需同時接受促性腺激素釋放荷爾蒙治療，或已接受雙側睪丸切除術。 • 符合以下條件病人，不能使用合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 先前接受過雄性激素受體軸標靶治療、化學治療，或免疫療法作為前列腺癌之治療。 ✓ 在疾病轉移的狀態下，已接受超過 6 個月的 ADT 治療；亦或在非轉移的狀態下，完成輔助性 ADT 治療之一年內。 										
停用條件	<ul style="list-style-type: none"> • 治療如遇下列情況則須停止合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 臨床症狀、PSA 數值及影像學出現惡化 ✓ 無法接受的毒性 • 應每 3 至 6 個月(或由醫師決定)評估疾病是否惡化，其評估基準為根據臨床症狀、PSA 數值及影像學評估。 										
處方	<ul style="list-style-type: none"> • 應由具有治療前列腺癌經驗的癌症專科醫師處方。 • Darolutamide 不應與 <u>docetaxel, ADT</u> 以外的抗癌藥合併使用。 										
價格	<ul style="list-style-type: none"> • 調降價格 										
PBAC (澳洲)	至民國 112 年 5 月 8 日止，查無相關資料。										
NICE (英國)	至民國 112 年 5 月 8 日止，本案相關評議尚在進行中，預計於民國 112 年 5 月底公告初步意見。										

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

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

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

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

【諾博戈膜衣錠 300 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 02 月 01 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、背景說明

本案申請藥品諾博戈膜衣錠（Nubeqa[®]），主成分為 darolutamide（以下簡稱本案藥品），經我國衛生福利部核准用於「治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）的病人」，以及「與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mCSPC，又稱 mHSPC）的病人」（以下簡稱為本案藥品組合）。

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）已於 2021 年 11 月 1 日公告給付本案藥品用於高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌病人（相關給付規定詳見附錄一）。今台灣拜耳股份有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增給付 darolutamide 用於「與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mCSPC，又稱 mHSPC）的病人」，相關建議給付規定如表三。該給付條件與現行我國已納入給付用於治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌的新型荷爾蒙藥品之給付條件相似，僅增加 docetaxel 療程條件，但骨骼轉移掃描病灶數規定為三處以上，與 abiraterone^d和 apalutamide 並不一致（要求為四處），但與 enzalutamide 相同。

^d Abiraterone 另規範僅給付用於新診斷的 mCSPC 病人，且 ECOG 分數須≤1。

表三、Darolutamide 建議給付條件與現有已給付藥品對照（僅列 mCSPC 相關條件，底線為不一致之處）

Darolutamide 建議給付條件	已給付藥品之給付條件整理 (以 apalutamide 為例，其它詳見附錄一)
<p>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。</p> <p>(1) 須經事前審查核准後使用。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) <u>與 docetaxel 併用，docetaxel 最多使用 6 個療程。</u></p> <p>(5) 前述高風險需符合下列三項條件中至少兩項： I. 葛里森分數 (Gleason score) \geq 8。 II. 骨骼掃描出現<u>三個 (含) 以上病灶</u>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。</p> <p>(6) 本品用於治療 mCSPC 時，<u>與 abiraterone、enzalutamide、apalutamide 僅能擇一使用</u>，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。</p>	<p>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)</p> <p>(1) 須經事前審查核准後使用。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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) \geq 8。 II. 骨骼掃描出現<u>四個 (含) 以上病灶</u>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。</p> <p>(5) 本品用於治療 mCSPC 時，<u>與 abiraterone、enzalutamide 僅能擇一使用</u>，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。</p>

二、疾病治療現況

前列腺癌（亦稱為攝護腺癌）為男性常見的惡性腫瘤之一，根據我國癌症登記報告，近年來可觀察到初次診斷為前列腺癌的人數逐年增加，由 2016 年 5,359 人增加至 2020 年 7,178 人，占當年全部惡性腫瘤發生個案數約 5% 至 6%[1]。於 2020 年癌症登記報告顯示，發生率排名於男性為第 5 位，死亡率的排名於男性為第 6 位。前列腺癌初次診斷的病人年齡多數為 65 歲以上（90% 以上），癌症期別則以臨床期別的第三期和第四期居多，並以發生遠端轉移（stage IVB）的比例

較高（占整體 26.22%）[1]。

前列腺癌早期可能無症狀，抑或是有輕微症狀但與良性攝護腺肥大症狀相似而難以區分。而在轉移性的前列腺癌病人，可能觀察到排尿問題或射精障礙，亦或是當轉移至骨頭所呈現出來的骨骼疼痛等症狀。在診斷方面，初步的檢查包括前列腺特定抗原（prostate-specific antigen, PSA）測試檢測和肛門指診（digital rectal examination, DRE）。倘若病人 PSA 測試和 DRE 出現異常，則可透過前列腺切片以確立前列腺癌診斷[2]。

在治療方面，晚期前列腺癌主要依據病人是否經雄性激素剝奪療法(ADT^e)治療後出現去勢抗性（castration resistant），以及病灶是否有遠端轉移，而有不同的建議治療。針對尚對 ADT 呈現反應，但癌症病灶已遠端擴散的轉移性去勢敏感性前列腺癌（metastatic castration sensitive prostate cancer^f，以下簡稱 mCSPC），根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）發布的 2023 年第一版顯示[3]，偏好的治療選項為合併 ADT, 新型荷爾蒙治療(NHT^g)，亦或者合併 ADT, NHT, docetaxel（部分 NHT 可單獨與 ADT 搭配^h，部分 NHT 需搭配 docetaxel，相關治療組合選擇詳如表四）。其中，合併 ADT, NHT, docetaxel 尤其適用於屬高腫瘤量（high-volume disease）ⁱ且適合化療的病人。歐洲腫瘤醫學學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2023 年 3 月更新的治療指引，亦與 NCCN 指引的偏好治療建議相近[4]。

另外有關合併 ADT, docetaxel 治療選項，於 NCCN 2022 年第三版指引和 ESMO 於 2020 年發布的指引皆有提及該治療組合[5]，惟 NCCN 指引於 2023 年的更新版本將 ADT, docetaxel 從偏好治療刪除，而 ESMO 於 2023 年更新的指引未有額外刪除建議[3, 4]。

^e 雄性激素剝奪療法（androgen deprivation therapy, ADT）泛指雄性激素剝奪療法泛指各類抑制雄性激素產生或阻斷雄性激素與受器結合的治療方式，主要包含手術（如：睪丸切除術 [orchietomy]），及荷爾蒙藥物治療（如：促黃體素釋放荷爾蒙[LHRH]藥物、抗雄性激素藥物）。

^f 或稱為 metastatic hormone sensitive prostate cancer（mHSPC）。

^g 新型荷爾蒙治療（novel hormone therapy, NHT），包含：abiraterone、apalutamide、darolutamide、enzalutamide。

^h 此處合併使用的 ADT 主要指 LHRH 藥品，或者睪丸切除術。

ⁱ 高腫瘤量定義為具內臟轉移（visceral metastases）或 ≥4 處骨轉移且至少 1 處骨轉移部位於脊柱（vertebral bodies）和骨盆腔（pelvis）之外。

表四、NCCN 於轉移性去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 之治療建議

偏好治療 (preferred regimens)	其它建議治療
ADT 合併下列任一治療： <ul style="list-style-type: none"> • abiraterone (category 1) • apalutamide (category 1) • enzalutamide (category 1) • <u>docetaxel, abiraterone</u> (category 1) ¶ • <u>docetaxel, darolutamide</u> (category 1) ¶ 	<ul style="list-style-type: none"> • ADT 合併 EBRT (category 2A) (適用於低轉移負荷的原發性腫瘤^Δ) • 單用 ADT (category 2A)[§]
Category 定義：Category 1 為根據高等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2A 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識。	
¶ 若為高腫瘤量 (high-volume disease) 且合適化療的 mCSPC 病人，建議使用 ADT 合併 <u>docetaxel, NHT</u> (abiraterone 或 darolutamide) 之治療組合。	
Δ 低轉移負荷的原發性腫瘤 (primary tumor with low metastatic burden)：影像檢查為非局部、僅發生於淋巴結的病灶，或小於 4 處骨轉移且無內臟或其它轉移。	
§ 指引強烈建議 ADT 需合併其它治療使用，除非病人對於合併的治療具有禁忌症。	

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

本案藥品 darolutamide 為一種非類固醇類的抗雄性素受體阻斷劑。Darolutamide 以競爭方式抑制雄性素的結合、雄性素受體的核易位以及 AR 媒介調節的轉錄。Darolutamide 於體內具有良好的抗腫瘤效果(減少腫瘤細胞的增生)，藉以在前列腺癌的異種移植模型中降低腫瘤體積。

Darolutamide 於本案建議給付適應症「與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC, 又稱 mHSPC) 的病人」的用法為，與 docetaxel 與 LHRH 類似物 (或切除雙側睪丸) 併用，docetaxel 治療 6 個週期 (cycles)，而 darolutamide 每日服用兩次，每次 600 mg 應持續治療至疾病惡化或出現不可接受的毒性為止。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 網站[6]，查詢到本案申請藥品 darolutamide 的 ATC 分類代碼為 L02BB06，其分類屬於 L02BB 抗雄性激素 (anti-androgens)。ATC 前五碼同屬 L02BB 尚有 5 種成分，分別為 flutamide、nilutamide、bicalutamide、enzalutamide、apalutamide。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁[7]，以關鍵字「前列腺癌」及「攝護腺癌」於適應症欄位進行搜尋，並限制註銷狀態為「未註銷」，共計尋獲 88 筆，排除主要作為惡性腫瘤高血鈣症治療之藥品（如：zoledronic acid、denosumab），以及藥品用途為協助診斷前列腺癌復發（如：fluciclovine）之後，共計 17 種成分^j。進一步限縮適應症搜尋範圍為「轉移性的去勢敏感性前列腺癌」，共計 4 種成分取得相關許可適應症，包含 enzalutamide、apalutamide、abiraterone，以及本案藥品。另查詢衛生福利部中央健康保險署之藥品給付規定[8]，除本案藥品以外，其餘 3 種成分（enzalutamide、apalutamide、abiraterone）皆已納入給付。

搜尋臨床治療指引有關用於轉移性去勢敏感性前列腺癌之藥品，參考 NCCN 發表之前列腺癌治療指引[3]，於轉移性的去勢敏感性前列腺癌階段，受偏好的治療除了 ADT, darolutamide（本案藥品）, docetaxel 之外，尚有合併 ADT, abiraterone、合併 ADT, apalutamide、合併 ADT, enzalutamide，以及合併 ADT, abiraterone, docetaxel 之治療選項。

綜合上述資料，本報告認為目前與本案具相近治療地位之藥品包含 abiraterone、apalutamide、enzalutamide，以及合併 abiraterone, docetaxel。其中，abiraterone、apalutamide，以及 enzalutamide 皆已納入健保給付，而合併 abiraterone, docetaxel 此治療組合則尚未納入健保給付。表五彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品，相關給付規定詳見附錄一。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給 付條件
L02BB06 darolutamide （本案藥品）	1. 治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）的病人。 2. 與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mCSPC，又稱 mHSPC）的病人。	錠劑	300 mg	尚未給付於轉移性去勢敏感性前列腺癌（其他給付條件詳見附錄一）
L02BB04 enzalutamide	1. 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。 2. 高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌。	軟膠 囊劑	40 mg	已收載 （給付條件詳見附錄一）

^j 包含：abiraterone、apalutamide、darolutamide、enzalutamide、radium-223、olaparib、docetaxel、cabazitaxel、leuprorelin（leuprolide）、goserelin、triptorelin、degarelix、flutamide、bicalutamide、estrogen、medroxyprogesterone、estramustine。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給 付條件
	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。			
L02BB05 apalutamide	1. 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)。 2. 非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)。	錠劑	60 mg	已收載 (給付條件 詳見附錄一)
L02BX03 abiraterone	1. 轉移性的去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療。 2. 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且已接受過 docetaxel 治療。 3. 新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (CSPC)，且與雄性素去除療法併用。	錠劑	250、 500 mg	已收載 (給付條件 詳見附錄一)

四、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2023 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 5 月 8 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2023 年 5 月 8 日止，本案相關評議尚在進行中，預計於 2023 年 5 月底完成初步意見。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2023 年 4 月公告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果(搜尋日期

	為 2023 年 4 月 18 日)。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2023 年 4 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [9]

加拿大 CADTH 於 2023 年 1 月公告醫療科技評估報告，CADTH 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, 以下簡稱 pERC) 建議給付合併 darolutamide, docetaxel 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)，並須符合表六條件。

表六、加拿大 CADTH 建議 darolutamide, docetaxel 用於治療 mCSPC 之給付條件

CADTH 給付條件	
起 始 條 件	<ul style="list-style-type: none"> • mCSPC 病人需具備適合接受化療及良好體能 (good performance status)^k之條件，始能以合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療。 • 病人需同時接受促性腺激素釋放荷爾蒙 (gonadotropin-releasing hormone) 治療，或已接受雙側睪丸切除術 (bilateral orchiectomy)。 • 符合以下條件病人，不能使用合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 作為起始治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 先前接受過雄性激素受體軸標靶治療¹、化學治療，或免疫療法作為前列腺癌之治療。 ✓ 在疾病轉移的狀態下，已接受超過 6 個月的 ADT 治療；亦或在非轉移的狀態下，完成輔助性 ADT 治療之一年內^m。
停 用 條 件	<ul style="list-style-type: none"> • 治療如遇下列情況則須停止合併 <u>darolutamide, docetaxel, ADT</u> 治療： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 臨床症狀、PSA 數值及影像學出現惡化ⁿ ✓ 無法接受的毒性^o

^k 根據 ARASENS 試驗，僅體能狀態 (ECOG performance status) 為 0 或 1 的病人納入試驗。於各省藥物計畫之疑義回應 (Responses to Questions From the Drug Programs)，對於試驗結果是否可外推至體能狀態 ≥ 2 病人，pERC 接受臨床專家的意見表示，即使病人體能狀態較差，也未必需從 darolutamide, docetaxel, ADT 合併療法排除，應考量病人整體情形決定是否合適使用。

¹ 雄性激素受體軸標靶治療 (androgen receptor axis-targeted therapy, ARAT)，此指 abiraterone、apalutamide、darolutamide、enzalutamide，亦為新型荷爾蒙 (novel hormone therapy, NHT)，以下以 NHT 簡稱。

^m 於各省藥物計畫之疑義回應，對於完成輔助性 ADT 治療一年以上的病人 (亦即對荷爾蒙治療仍為敏感的病人)，可接受合併 darolutamide, docetaxel, ADT 治療。

ⁿ 根據 ARASENS 試驗，病人可持續接受治療至發生有症狀惡化或有毒性為止。

^o 於各省藥物計畫之疑義回應，若病人無法耐受 6 週期 docetaxel，可接續以 darolutamide, ADT 治療。若病人無法耐受 darolutamide，改用其它 NHT, ADT 或 abiraterone, docetaxel, ADT 組合於臨床上被認為是合適的，但尚無相關臨床證據支持。

CADTH 給付條件	
	<ul style="list-style-type: none"> 應每 3 至 6 個月（或由醫師決定）評估疾病是否惡化，其評估基準為根據臨床症狀、PSA 數值及影像學評估^p。
處方	<ul style="list-style-type: none"> 應由具有治療前列腺癌經驗的癌症專科醫師處方。 Darolutamide 不應與 <u>docetaxel, ADT</u> 以外的抗癌藥合併使用。
價格	<ul style="list-style-type: none"> 調降價格

以下呈現加拿大 CADTH 針對 darolutamide 用於轉移性的去勢敏感性前列腺癌的給付建議考量因素、討論議題、相對療效及安全性評估，以及病友團體意見。

1. 給付建議考量因素

根據 ARASENS 試驗的結果顯示，合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於合併 docetaxel, ADT 用於新發或異時性（de novo or metachronous）的 mCSPC 病人可提供額外的臨床效益。合併 darolutamide, docetaxel, ADT 之治療可滿足部分病人對於延長生命、延緩惡化至 mCRPC、疼痛惡化，以及骨骼症狀之部分需求。

由於臨床試驗的對照組無法呈現現階段的主要治療選擇，因此經濟模型採用的相對療效證據主要來自網絡統合分析。在願付價格設為 5 萬加幣的閾值的情況下，合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於合併 abiraterone, ADT 的遞增成本效果比值並不具有成本效益，因此需要調降藥品價格使其具有成本效益。

2. 相對療效及安全性評估

pERC 主要依據一項第三期隨機對照試驗（ARASENS）、一項由加拿大廠商（Bayer Inc）提交的間接比較分析，以及兩項已公開發表的間接比較分析結果進行相對療效和安全性的評估。有關試驗的詳細數據詳見本報告「四.（四）.2 電子資料庫相關文獻」，此處僅簡要摘述 CADTH 對於臨床證據之相關評論。

(1) 直接比較證據評估- ARASENS 試驗

ARASENS 試驗使用了適當的隨機分派，部分涉及主觀判定的療效指標^q可能會有報告偏差（reporting bias）之情況存在，然因為未設盲的受試者較少，因此潛在的偏誤程度亦較少。ARASENS 試驗的統計設計良好，有足夠的樣本數和檢定力，以及經過多重性的校正。然而，於生活品質（HRQoL）、PSA 的療效指標分析，以及次族群的分析未進行多重性校正，因此被認為是探索性的結果。此外，在 HRQoL 的測量存在高度偏差風險，以及多數受試者未進行後續追蹤，因

^p 臨床專家建議在第一年，每 3 個月檢查臨床與 PSA 一次，後續則每 6 個月檢查一次。

^q 如至疼痛惡化時間、未發生有症狀的骨骼事件存活期、至首次症狀性骨骼事件開始時間，及 HRQoL。

此無法對 darolutamide 於生活品質的影響得出明確結論。在次族群方面，於藥物計畫之疑義回應，pERC 注意到 CADTH 的臨床評估報告顯示，基期葛里森分數 (Gleason score^r) ≤ 8 分的次族群病人，其結果與整體的方向性為一致。

在外推性方面，CADTH 諮詢臨床專家，專家評論表示試驗排除具有嚴重共病 (例如：心血管疾病) 和身體體能不佳的病人可能會限制研究外推性，因為該類病人常見於臨床情境。此外，darolutamide 組於試驗中治療失敗後，多數以 NHT 進行後續的治療，然於真實世界，多數加拿大各省藥品計畫主管機關並未給付再次使用另一項 NHT 進行治療^s。而在對照品方面，雖然 docetaxel, ADT 為合適且相關的對照品，但加拿大僅有小部分 mCSPC 病人使用該治療。在沒有直接證據的情況下，darolutamide, docetaxel, ADT 相較於 NHT, ADT 的相對療效尚不明確。臨床專家認為 darolutamide, docetaxel, ADT 於存活率和延緩疾病惡化具有臨床意義，然而生活品質的結果與臨床相關性具有不確定性，因為試驗採用的 NCCN-FACT FPSI-17 問卷評估內容雖與實際臨床評估相關^t，但非臨床常規使用的問卷。

而在安全性的方面，darolutamide, docetaxel, ADT 與 docetaxel, ADT 的結果相似，並無額外嚴重的安全問題。

(2) 間接比較證據評估

pERC 承認於 ARASENS 試驗設計之時，合併 docetaxel, ADT 為標準治療，因此試驗以此作為對照組是合適的比較。然而，目前多數加拿大 mCSPC 病人使用的治療為合併 NHT, ADT 進行治療。

pERC 討論 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於其它治療 (包含：合併 docetaxel, ADT 或 雄性激素受體軸標靶治療, ADT^u) 的三項網絡統合分析。相對於 docetaxel, ADT，三項網絡統合分析結果顯示支持 darolutamide, docetaxel, ADT 具有存活效益，但仍具有不確定性。而三項網絡統合分析中，與合併 NHT, ADT 比較的結果方面，因收納的研究存在異質性 (如：研究設計為盲性或開放性試驗、病人於前列腺癌分期或 PSA 數值等不一致、先前使用的治療、追蹤時間不一致等)，會導致結果有未知程度偏差、且不夠準確 (imprecision)，於整體存活期分

^r 葛里森分數 (Gleason score)：依據癌細胞組織切片分化的情形以及所佔的面積而定，計算方式為加總最大面積和次大面積的分數，分化越不成熟則分數越高 (最高為 5)，總分為 2 至 10 分，分數越高代表前列腺癌侵犯能力越強。

^s 根據 ARASENS 試驗附錄顯示，darolutamide 組於接受後線治療的 315 位受試者中，約 51% 受試者使用 NHT。

^t NCCN-FACT FPSI-17：National Comprehensive Cancer Network Prostate Cancer Symptom Index 17 item questionnaire/ Functional Assessment of Cancer Therapy，為評估前列腺癌病人相關的常見症狀 (如：疼痛、排尿困難) 和治療相關的副作用 (如：疲勞、體重增加、性功能下降)。

^u 此處納入分析的雄性激素受體軸標靶治療為 abiraterone、enzalutamide 或 apalutamide。

析結果亦具不確定性，而無法做出結論。整體來說，三項網絡統合分析皆因納入研究潛在的異質性而使遞移性（transitivity）假設可能無法成立，而使結果有無法估計之偏差。

3. 利益關係者之觀點

(1) 病友團體意見

病友團體意見主要來自 Canadian Cancer Survivor Network（CCSN）和 Canadian Cancer Society（CCS）兩個病友團體組織，CCSN 主要透過網路問卷蒐集病人和照護者意見，CCS 則是對病人和照護者進行調查和訪談。

CCS 的受訪者表示，mCSPC 所導致的相關症狀對於病人的性生活、工作、運動、旅行、履行家庭義務，以及保持心理健康帶來中重度的負面影響。兩個病友團體都提及目前可用的治療，其副作用為性慾和性功能變化、潮熱、疲勞、肌肉量下降、尿失禁（incontinence），以及體重增加。CCSN 病友團體則提供使用 darolutamide 相對其它治療的使用經驗；部分病人認為 darolutamide 更易於使用、與目前的治療相比副作用減少、更好控制症狀，以及解決疾病惡化的問題。有 darolutamide 使用經驗的病人表示使用 darolutamide 的不良事件與現有治療的不良事件一致。兩個病友團體皆提到期待新的治療能延遲症狀發作、延遲化學治療、副作用減少、提高存活率、易於使用，並且能夠維持生活品質。

(2) 臨床意見

臨床專家意見包含 CADTH 諮詢的臨床專家以及 7 個加拿大臨床學會或機構送交之臨床意見。整體而言，臨床專家認為目前 mCSPC 的治療選項為 ADT 合併 docetaxel 或 NHT，但現行治療仍無法治癒，需要能延長存活期、減輕症狀、改善生活品質，以及延長治療反應的同時也能兼顧減少毒性之治療選項。在使用族群方面，臨床醫師認為 darolutamide, docetaxel, ADT 可做為適合化療 mCSPC 病人之一線治療。臨床上預期使用 PSA、影像學，以及臨床評估（如：疼痛或症狀惡化）來評估對治療的反應，並於疾病惡化或無法接受的毒性出現時停藥。CADTH 諮詢的臨床專家認為，由於目前未有合併 darolutamide, docetaxel, ADT 與合併 NHT, ADT 之直接比較證據，預期處方模式不會有太大改變。

4. pERC 對各省藥物計畫提問之考量

- pERC 與臨床專家皆同意只有區域淋巴結轉移 (regional lymph node metastases) 的病人也可能自合併 darolutamide, docetaxel, ADT 治療中獲得長期效益，故符合治療資格。
- 儘管 ARASENS 試驗中，病人接受隨機分派前，不可接受 ADT±第一代抗雄性

素超過 12 週，但 pERC 認為先前若未曾接受過 ADT 的轉移性病人，在開始加入 darolutamide, docetaxel 治療前，接受 ADT 治療時間在 6 個月內，均可加入 darolutamide, docetaxel 合併治療。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2023 年 5 月 8 日止，以關鍵字「darolutamide」搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 公開網頁[10]，未查獲相關評估報告。

(三) NICE (英國)

截至 2023 年 5 月 8 日止，以關鍵字「darolutamide」搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁，本案相關評議尚在進行中，預計於 2023 年 5 月底公告初步意見[11]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [12]

蘇格蘭 SMC 於 2023 年 4 月公告有關本案藥品的評估報告，在以 darolutamide 符合孤兒等效藥品 (orphan equivalent medicine) 的基礎進行相關評估流程後^v，不建議將本案藥品 darolutamide 納入給付用於轉移性的去勢敏感性前列腺癌。SMC 認同 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於安慰劑, docetaxel, ADT 改善 mCSPC 病人的整體存活期，然而廠商提交的治療成本計算並不充分，以及未提供足夠穩健的經濟分析模型。委員會綜合考量所有可用的證據以及 PACE 提供的訊息後^w，而做出上述決議。

在直接比較部分，SMC 參考第三期隨機對照試驗 (ARASENS)，有關臨床試驗結果之詳細數據詳見本報告「四.(四).2 電子資料庫相關文獻」。SMC 評論認為試驗進入存活追蹤的病人，於接續使用的治療 (如：abiraterone、enzalutamide、docetaxel) 不符合給付情境，可能無法反映蘇格蘭的臨床實際情形；此外，兩組後續追蹤比例並不一致，可能會使整體存活的分析結果受到影響。在試驗的外推性方面，由於試驗收案的對象為 ECOG 0 或 1，並且合併有骨頭或

^v 孤兒藥等效條件 (orphan equivalent criteria)：SMC 採用歐洲藥品管理局提供的孤兒藥定義，意即藥品用於治療或預防危及生命的罕見疾病，且該疾病於歐盟的發生率為小於 5 人/萬人。

^w PACE：patient and clinician engagement (病人和臨床醫師參與流程)。

內臟轉移的 mCSPC 病人，對於部分具有較佳預後的病人(如：只有淋巴結轉移、復發性轉移，或合併兩者)之外推性具有不確定性。在次族群分析方面，試驗未針對高低風險(或高低腫瘤量)進行次族群分析，然而臨床專家認為高風險/高腫瘤量的病人可能是本案藥品組合最合適的臨床地位；廠商後續提交一份有關高風險/高腫瘤量的事後分析，相關結果顯示與其它次族群分析的結果一致。

由於直接比較缺乏與 ADT, enzalutamide、ADT, abiraterone, prednisolone，以及 ADT 單獨使用的比較，廠商另提交一份自行分析的網絡統合分析結果。SMC 認為廠商的分析存在侷限性，包含風險比信賴區間寬、研究報告的結果並不一致及數據缺失，以及未分析包括任何安全性或生活品質結果。此外，研究所收納的試驗之間具方法學和臨床上的差異，包含：研究設計(使用 ADT 的組別有不同的治療和給藥方案)、受試者收案標準(如：LATITUDE 試驗僅收案新診斷的高風險 mCSPC 病人)、基期特徵(如：部分試驗的受試者先前接受過化療)，以及各式的無惡化存活期的定義(如：無影像惡化存活期、臨床無惡化存活期等)。SMC 認為，廣義來說廠商提交的間接比較可為決策提供訊息，但與 abiraterone 和 enzalutamide 比較的相對療效結論則具不確定性。

病人意見方面，以 darolutamide 做為孤兒等效藥品情境討論相對於現有治療的附加價值。PACE 會議表示，前列腺癌的診斷和無法治癒的性質可能導致病人對於疾病不知何時會演變至去勢抗性和惡化而感到恐懼。目前的治療可對於病人和家屬提供充實的生活模式及長期的控制，然而疾病負擔仍會對病人的心理和生理健康產生重大影響，因此病人需要更多良好的治療選擇以增加生活品質，並且延緩治療惡化。ARASENS 試驗結果顯示，darolutamide, docetaxel, ADT 可以改善預期壽命、延緩疾病惡化，以及延緩臨床惡化，使病人保持健康和獨立較為持久，且 docetaxel, ADT 加入 darolutamide 似乎不會導致藥品的毒性增加，潛在的藥物交互作用亦較少。然而須注意到的是，由於 darolutamide 必須合併 docetaxel, ADT 給藥，與現行的標準治療相比，病人必須較常至醫院接受注射、監控和檢查。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (metastatic hormone sensitive prostate cancer or metastatic castration sensitive prostate cancer)
Intervention	ADT 合併 <u>darolutamide, docetaxel</u>
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 4 月 18 日止，以“darolutamide”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2023 年 4 月 18 日以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 40 筆資料，PubMed 得到 67 筆資料，Embase 得到 200 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀後，排除重複文獻、非目標疾病之研究、非屬本案藥品合併 docetaxel 使用之研究、未提供相對療效或相對安全性研究，以及在研究設計方面非屬系統性文獻回顧（如：評論性質文獻），最後共納入 20 篇文獻進行相對療效及安全性探討，其中 4 篇為臨床試驗之相關研究，16 篇為有關本案藥品組合的系統性文獻回顧。

- 臨床試驗：4 篇為描述本案主要臨床試驗（ARASENS 試驗）[13-16]，主要提供合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於合併 docetaxel, ADT 之相對療效與安全性之分析結果。4 篇文獻之中，其中 1 篇為試驗主要指標之分析結果[13]，1 篇為 ARASENS 試驗的事後分析[14]，提供有關高低腫瘤量等次族群相關分析結果；另外 2 篇文獻為研討會海報文獻，分別針對黑人或非裔美國人[16]，以及安全性和生活品質的摘述[15]。上述文獻之中，除了針對黑人或非裔美國人之研究無法提供針對我國或亞裔種族使用本案藥品組合的療效資訊[16]，其餘皆納入本報告的相對療效和安全性摘述。
- 系統性文獻回顧：與 PICO 符合的系統性文獻回顧共計 16 篇[17-32]，各篇系統性文獻回顧提供的相對療效實證有所不同，部分主要彙整相對於單用 ADT 的實證，部分則提供相對於合併 docetaxel, ADT 或是合併 NHT, ADT 的實證。由於現行已有相關臨床試驗提供合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於合併 docetaxel, ADT 的直接比較證據，尚無與合併 NHT, ADT 的直接比較結果。考量目前我國多數 mCSPC 病人使用的治療藥品為合併 NHT, ADT，本報告於系

統性回顧文獻主要摘述有關本案藥品組合相對合併 NHT, ADT 之間接比較分析結果。

A. 臨床試驗 (ARASENS 試驗)

(a) 試驗設計

ARASENS 試驗 (NCT02799602) 為於多國、多中心進行，採雙盲、隨機分派，以及安慰劑對照的第三期臨床試驗[13]，由 Bayer and Orion Pharm 出資進行。試驗的收案對象為 18 歲以上，基期 ECOG PS^x 分數為 0 或 1，經組織學或細胞學證實的攝護腺癌，且癌症轉移部位為經由骨骼掃描、對比增強電腦斷層，或核磁共振攝影確認。受試者須為經研究人員判斷合適以 docetaxel, ADT 治療的病人，並且排除以下條件病人，包含：病灶僅限於局部淋巴結〔位於主動脈分叉下方 (below the aortic bifurcation)〕、在隨機分派前使用 ADT 治療 ≥ 12 週，或隨機分派前使用 NHT、化學治療、或免疫療法治療前列腺癌，或者隨機分派前 2 週內使用放射治療。

受試者以 1:1 比例隨機分派至 darolutamide (劑量為一天兩次，每次 600 mg，並搭配食物服用) 或者安慰劑，分層按轉移情形^y和鹼性磷酸酶是否高於正常範圍上限進行。所有受試者皆接受 ADT^z，並且於隨機分派後的六週內開始接受 6 個週期的 docetaxel (體表面積每平方公尺 75 mg，每三週用藥一次)；是否接受 prednisone 或 prednisolone 則交由研究人員決定。受試者持續接受 darolutamide 或安慰劑直至發生下列情況時終止試驗：有症狀的疾病惡化 (symptomatic disease progression)、抗癌治療改變、無法耐受毒性、受試者或病人的決定、死亡，或者服藥不順從。

試驗的主要療效指標為整體存活期 (overall survival, OS)，次要療效指標為至發生去勢抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer CRPC) 的時間^{aa}、至疼痛惡化時間、未發生有症狀的骨骼事件存活期^{bb}、至首次症狀性骨骼事件開始時間、至開始接受後續全身性抗腫瘤治療時間、至疾病相關生理症狀惡化時間、至連續七日使用類鴉片藥物治療時間，以及安全性。主要療效指標以雙尾 α 值

^x ECOG PS：美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)。

^y 轉移狀態分層：非局部性淋巴結轉移、骨轉移伴隨或不伴隨淋巴結轉移、內臟轉移伴隨或不伴隨淋巴結或骨轉移。

^z 接受 LHRH 致效劑或拮抗劑，或隨機分派前 12 週內進行睪丸切除術 (orchietomy)；使用 LHRH 致效劑的受試者於隨機分派前，建議接受至少 4 週的第一代抗雄性激素 (於隨機分派前停用)。

^{aa} 隨機分派開始至發生以下事件的時間，視何者先發生：PSA 惡化且睪固酮處於去勢水平 (< 0.5 ng/mL) 或影像學檢查出軟組織、內臟或骨骼病變。

^{bb} 自隨機分派後至第一次發生有症狀的骨骼事件或發生任何原因死亡事件，視何者先發生。有症狀的骨骼事件定義為：使用緩解骨骼症狀的放射治療、新的有症狀病理性骨折，或發生脊髓壓迫或腫瘤相關的骨科手術介入，視何者先發生。

0.05 進行檢定，倘若優越性獲得驗證，上述次要療效指標將依序逐一檢定，若任一未達顯著差異則停止檢定，接續的分析被視為探索性結果。所有接受隨機分派且根據分配組別進行的受試者皆納入療效指標評估；安全性評估則將所有接受至少一劑的受試者皆納入分析。主要指標是使用 Cox proportional hazard 模型經考量分層變項後分析其風險比 (hazard ratio, HR)。

(b) 受試者基期資料

於 2016 年 11 月至 2018 年 6 月期間，共計有 1,306 位受試者納入隨機分派，最終完整分析群體 (full analysis set) 為 darolutamide 組有 651 位受試者，安慰劑組有 654 位受試者，以此進行療效分析^{cc}，兩組皆合併使用 docetaxel, ADT。兩組於基期特徵相近，年齡中位數皆為 67 歲；種族以白人居多，darolutamide 組和安慰劑組分別約為 53% 和 51%，亞洲人居次 (35% vs. 38%)。多數受試者的 ECOG PS 分數為 0，darolutamide 組和安慰劑組 ECOG PS 分數為 0 的受試者分別約佔 72% 和 71%；葛里森分數 ≥ 8 則分別約為 78% 和 79%。所有受試者皆具有轉移病灶，於 darolutamide 組和安慰劑組，具有骨轉移分別約為 79% 和 80%，具有內臟轉移則分別約為 17% 和 18%，於初次診斷為前列腺癌之時已發現遠端轉移分別約為 86% 和 87%。此試驗有 37 名台灣病人參加隨機分派。

(c) 相對療效評估

至數據截止日 (2021 年 10 月 25 日)，darolutamide 相對安慰劑組的治療時間中位數較長 (41.0 個月 vs. 16.7 個月)，整體存活的追蹤時間中位數於 darolutamide 組為 43.7 個月，於安慰劑為 42.4 個月；兩組完成 docetaxel 治療比例相近 (87.6% vs. 85.5%)。主要療效指標分析顯示，darolutamide 組的整體存活期中位數為未到達，安慰劑組為 48.9 個月，使用 darolutamide 的組別降低 32.5% 的死亡風險 (HR: 0.68, 95% CI: 0.57 至 0.80, $P < 0.001$)^{dd}。第四年的整體存活率於 darolutamide 組為 62.7% (95% CI: 58.7% 至 66.7%)，安慰劑組為 50.4% (95% CI: 46.3% 至 54.6%)。在次要療效指標方面，darolutamide 組於至發生 CRPC 的時間中位數相對安慰劑組統計上顯著較長，darolutamide 截至數據截止日未有數據，安慰劑組則為 19.1 個月 (HR: 0.36, 95% CI: 0.30 至 0.42, $P < 0.001$)。另有四項次要療效指標 (至疼痛惡化時間、未發生有症狀的骨骼事件存活期、至首次症狀性骨骼事件開始時間、至開始接受後續全身性抗腫瘤治療時間) 亦觀察到 darolutamide 組統計上顯著優於安慰劑組別之結果，且據統計上檢定效力；而在至疾病相關生理症狀惡化時間與至連續 7 天使用類鴉片藥物治療時間則無觀察到統計上顯著差異。相關數據詳參表七。

^{cc} 一位受試者原先被隨機分派至安慰劑組，但最後接受 darolutamide 治療；該病人在分析主要療效指標被歸至安慰劑組，而在安全性分析被歸至 darolutamide 組進行分析。然而，隨機分派後，安慰劑組之人數為 655 人。

^{dd} 95% CI: 95% 信賴區間 (95% confidence interval)。

表七、ARASENS 試驗療效分析結果

	<u>darolutamide, docetaxel,</u>		<u>安慰劑, docetaxel, ADT</u>		風險比 (95% CI)
	ADT (N=651)		(N=654)		
	中位數, 月 (95% CI)	發生人數 (%)	中位數, 月 (95% CI)	發生人數 (%)	
整體存活期	未到達	35%	48.9	46%	0.68 (0.57 to 0.80)*
至發生 CRPC 時間	未到達	35%	19.1	60%	0.36 (0.30 to 0.42)*
至疼痛惡化時間	未到達	34%	27.5	38%	0.79 (0.66 to 0.95)*
未發生有症狀的 骨骼事件存活期	51.2	40%	39.7	50%	0.61 (0.52 to 0.72)*
至首次症狀性骨 骼事件開始時間	未到達	15%	未到達	17%	0.71 (0.54 to 0.94)*
至開始接受後續 全身性抗腫瘤治 療時間	未到達	34%	25.3	60%	0.39 (0.33 to 0.46)*
至疾病相關生理 症狀惡化時間	19.3	54%	19.4	47%	1.04 (0.89 to 1.22) P=0.59
至連續七日使用 鴉片類治療時間	未到達	14%	未到達	18%	0.69 (0.52 to 0.91) P 值未檢定

*P<0.05

(d) 相對安全性評估

兩組於任何不良事件、第三至五級的不良事件，以及嚴重不良事件的發生率相近。最常見的不良事件為發生於接受 docetaxel 治療的期間，並於 docetaxel 治療完成之後逐漸下降。達第三級和第四級的不良反應於 darolutamide 組和安慰劑組分別為 66.1%和 63.5%，其中以嗜中性白血球低下為兩組最常見的第三級和第四級不良事件，darolutamide 組和安慰劑組分別為 33.7%和 34.2%。嚴重不良事件發生率於 darolutamide 組為 44.8%，於安慰劑組為 42.3%。因不良事件導致的死亡於兩組皆低且相近，於 darolutamide 組和安慰劑組分別為 4.1%和 4.0%。因不良事件導致停止試驗用藥，於 darolutamide 組為 13.5%，安慰劑組為 10.6%。

兩組最常見的不良反應為掉髮、嗜中性白血球低下、疲勞，以及貧血，但兩組發生的比例相近；darolutamide 組和安慰劑組發生率分別為：掉髮（40.5% vs. 40.6%）、嗜中性白血球低下（39.3% vs. 38.8%）、疲勞（33.1% vs. 32.9%），以及

貧血 (27.8% vs. 25.1%)。其它受關注的不良事件^{cc}亦於兩組相近，然其中皮疹和高血壓於 darolutamide 組略高於安慰劑組(皮疹:16.6% vs. 13.5%、高血壓 13.7% vs. 9.2%)。

(e) 生活品質評估

ARASENS 試驗與生活品質相關的評估為 NCCN-FACT FPSI-17 問卷和簡易疼痛量表 (Brief Pain Inventory Short-Form)。然而，經本報告僅於電子資料庫搜尋中獲得一篇海報文獻提及多數受試者的基期生活品質分數為高分，並且隨時間保持不變，兩組的生活品質變差所需時間相當，未能獲得進一步資訊[15]。

(f) 次族群分析結果[13, 14]

有關次族群分析之相關研究，ARASENS 試驗針對受試者的轉移部位、鹼性磷酸酶數值、年齡、種族、ECOG，以及葛里森分數等變項進行分析，分析結果顯示各次族群的整體存活分析與整體有一致的方向性。本報告節錄部分數據彙整於表八。

本報告亦於電子資料庫尋獲一篇 Hussain 等人針對受試者的高低腫瘤量和高低風險條件進行次族群分析的文獻^{ff}，該研究性質屬於事後分析[14]。分析結果顯示，ARASENS 試驗收案的 1,305 位受試者之中，77%病人符合高腫瘤量定義，70%病人符合高風險定義。於高腫瘤量的病人，darolutamide 增加整體存活率(HR : 0.69, 95% CI : 0.57 至 0.82)；另於高風險的次族群分析顯示 darolutamide 組亦增加整體存活率 (HR : 0.71, 95% CI : 0.58 至 0.86)，詳細數據詳參表八。另有關次要療效指標 (如：至發生 CRPC 時間、至疼痛惡化時間、未發生有症狀的骨骼事件存活期、至首次症狀性骨骼事件開始時間、至開始接受後續全身性抗腫瘤治療時間)，於高腫瘤量或高風險病人亦觀察到結果與整體有一致的方向性。

整體而言，darolutamide 於次族群亦表現出整體存活的效益，唯須注意次族群分析結果未經過多重性校正，因此僅為探索性結果。另有關高低腫瘤量和高低風險之次族群分析，則須注意該研究屬事後分析，非試驗預先設定分析之項目。

^{cc} 包含衰弱、跌倒、骨折、心理異常 (mental impairment)、紅疹、高血壓、心血管事件。

^{ff} 依據 CHARTED 定義高腫瘤量 (high-volume disease)，以及 LATITUDE 試驗定義高風險族群：

高腫瘤量	具內臟轉移且／或≥4 處骨轉移[至少 1 處骨轉移部位非中軸骨(脊柱或骨盆腔)]
高風險	條件三取二：(1) 葛里森分數 (Gleason score) ≥8、(2) ≥3 處骨轉移、(3) 出現可測得的內臟轉移。

表八、ARASENS 試驗次族群分析結果摘要[13, 14]

死亡人數/總人數 (發生率, %)	<u>darolutamide,</u> <u>docetaxel, ADT</u>	<u>安慰劑, docetaxel,</u> <u>ADT</u>	整體存活風險比 (95% CI)
所有受試者	229/651 (35.2)	304/654 (46.5)	0.68 (0.57 至 0.80)
非局部性淋巴轉移	5/23 (21.7)	5/16 (31.3)	0.65 (0.19 至 2.25)
骨轉移	171/517 (33.1)	237/520 (45.6)	0.67 (0.55 至 0.81)
內臟轉移	53/111 (47.7)	62/118 (52.5)	0.79 (0.55 至 1.14)
鹼性磷酸酶 < 正常範圍	62/290 (21.4)	93/291 (32.0)	0.64 (0.46 至 0.88)
鹼性磷酸酶 ≥ 正常範圍	167/361 (46.3)	211/363 (58.1)	0.69 (0.56 至 0.85)
葛里森分數 < 8	33/122 (27.0)	44/118 (37.3)	0.65 (0.42 至 1.03)
葛里森分數 ≥ 8	187/505 (37.0)	248/516 (48.1)	0.71 (0.59 至 0.86)
基期 ECOG 為 0	150/466 (32.2)	188/462 (40.7)	0.75 (0.61 至 0.93)
基期 ECOG 為 1	79/185 (42.7)	115/190 (60.5)	0.58 (0.43 至 0.77)
新發(De novo) ^Δ	206/558 (36.9)	271/566 (47.9)	0.71 (0.59 至 0.85)
復發 ^Δ	22/86 (25.6)	30/82 (36.6)	0.61 (0.35 至 1.05)
高腫瘤量 [¶]	203/497 (40.8)	268/508 (52.8)	0.69 (0.57 至 0.82)
低腫瘤量 [¶]	26/154 (16.9)	36/146 (24.7)	0.68 (0.41 至 1.13)
高風險 [¶]	185/452 (40.9)	239/460 (52.0)	0.71 (0.58 至 0.86)
低風險 [¶]	44/199 (22.1)	65/194 (33.5)	0.62 (0.42 至 0.90)

¶ 資料主要來自 Hussain 等人[14]的事後分析研究，以及參考一篇 Hussain 等人發表的海報摘要 (*Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6 (15) Supplement)。

Δ 其中有 13 名病人於初始診斷時未評估是否已遠端轉移

B. 系統性文獻回顧及統合分析

本報告於系統性回顧文獻主要有關本案藥品組合相對其他合併 NHT, ADT 之分析結果。提供 darolutamide, docetaxel, ADT 相對 NHT, ADT 用於 mCSPC 之分析結果主要共計有 3 篇[17-19]，三篇文獻皆針對 mCSPC 以電子資料庫進行系統性文獻搜尋、針對納入分析的文獻進行偏誤風險評估(risk of bias assessment)，並且執行網絡統合分析。

Yanagisawa 等人主要評估整體存活率、無惡化存活，以及不良事件，並針對高低腫瘤量及新發和復發進行次族群分析[17]。分析結果顯示，合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於合併 abiraterone, ADT 降低死亡風險(HR:0.74，95% CI: 0.55 至 0.99)。然而，有關無惡化存活分析，以及高低腫瘤量的次族群分析的結果，受限於分析之時 ARASENS 試驗尚未有相關數據釋出，未有相關分析。此研究聲明受 EUSP Scholarship of the European Association of Urology 資助。

Menges 等人主要評估整體存活率、生活品質、安全性，以及利益風險的評

估 (benefit-harm assessment)[18]。該研究的網絡統合分析結果顯示，合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於合併 abiraterone, ADT、合併 enzalutamide, ADT，以及合併 apalutamide, ADT 的風險比分別為 0.8 (95% CI: 0.63 至 1.01)、0.86 (95% CI: 0.66 至 1.13)，以及 0.80 (95% CI: 0.60 至 1.06)。上述結果可觀察到合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於其它 NHT, ADT 的組合於整體存活差異不大，多數 95% 信賴區間跨過 1，呈不顯著。此外，作者評估此三項網絡統合分析路徑之 GRADE 評級，信心皆為低至非常低(基於不精確度)。此研究為 Swiss Medical Board 出資之 HTA 評估工作之一部分。

Riaz 等人的系統文獻回顧進一步納入更新相關文獻至 2022 年 7 月，主要評估整體存活率、無惡化存活期、三級以上不良事件，以及生活品質[19]。該研究於整體存活率的分析結果與 Menges 等人分析結果相似，合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於其它 NHT, ADT 於整體存活的差異不大且呈不顯著。另有關高低腫瘤量的次族群分析，亦受限於資料而未有相關資料呈現。

整體而言，darolutamide, docetaxel, ADT 相對於其它 NHT, ADT 於整體存活的療效差異未達顯著。有關無惡化存活期和高腫瘤量的次族群分析結果則較為缺乏，主要受限於分析之時相關數據尚未釋出。最後，於解讀上述數據仍須注意到，由於各試驗的收案條件略有差異，且收案的病人基期背景亦具有異質性(如：新發比例、高低腫瘤量的比例)，可能會使結果有所偏差。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2023 年 4 月收到建議者提出的送審資料，內容包含：新藥給付建議書、藥品許可證、藥品仿單、主要醫療科技評估組織評估報告、臨床試驗發表文獻，以及財務影響分析等資料。於實證資料部分，建議者提供本案藥品的 ARASENS 試驗發表文獻，詳細資料已於前摘述，於此不再贅述。

整體而言，建議者雖然提供 ARASENS 試驗文獻以佐證本案藥品用於 mCSPC 之臨床效益，然而關於送審資料，本報告認為若可補足下列不足之處可更使整體更加完整：

- 參考 ARASENS 試驗主要提供的臨床實證資料為相對 docetaxel, ADT 之療效與安全性分析，然而現階段我國 docetaxel 尚未給付用於 mCSPC 階段，與本案藥品具相同臨床地位的藥品為 abiraterone、apalutamide、enzalutamide，建議者若能於送審資料能呈現本案藥品相對現有給付藥品之相關實證資料，能讓讀者對於本案藥品相對於現階段已給付藥品之相對療效有更多的理解。

- 我國目前給付用於 mCSPC 之相關 NHT 藥品，皆設定高風險病人才可使用，本案藥品亦參酌相同的給付規定申請納入給付。本報告認為在臨床實證方面，建議者可提供本案藥品用於高風險病人之相關臨床研究文獻或數據，以提供本案藥品用於此類病人更加穩健的實證基礎。
- 本報告觀察到本案藥品的 ARASENS 試驗亦有針對 mCSPC 病人的生活品質進行相關蒐集，倘若能於送審資料提供相關試驗數據以供參採，能使送審資料更加穩健。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品此次建議擴增給付 Nubeqa[®] (darolutamide) 用於「與 docetaxel 併用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC, 又稱 mHSPC)的病人」, 其擴增適應症與衛生福利部的許可適應症相同, 並且參考現行已給付的 NHT 之給付規範, 包含限縮於高風險病人, 以及療程上限為 24 個月。

參考 NCCN 治療指引中可用於治療 mCSPC 的偏好治療, 除本案藥品與 docetaxel 併用的選項之外, 包含 abiraterone、apalutamide、enzalutamide, 以及合併 abiraterone, docetaxel。其中, abiraterone、apalutamide, 以及 enzalutamide 於我國皆已納入健保給付, 而合併 abiraterone, docetaxel 此治療組合則尚未納入健保給付。因此, 本報告認為本案藥品組合的療效參考品主要為 abiraterone、apalutamide 以及 enzalutamide。

(二) 醫療科技評估組織之給付建議

截至 2023 年 5 月 19 日止, 尋獲加拿大 CADTH/pCODR 於 2023 年 1 月公告的評估結果; 英國 NICE 仍尚在評議中, 預計於 2023 年 5 月 24 日公告初步意見; 澳洲 PBAC 則未尋獲相關評估報告, 本報告另於蘇格蘭 SMC 尋獲於 2023 年 4 月公告本案藥品的相關評估意見。

1. 加拿大 CADTH/pCODR: 建議給付合併 darolutamide, docetaxel 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC), 然而需要調降藥品價格使其具有成本效益。建議起始給付條件包含: 具備適合化療及良好體能 (ECOG PS 0 或 1)、病人需同時接受 ADT 治療。倘若病人先前使用 NHT、化學治療, 或免疫療法治療前列腺癌, 則不能使用本案藥品治療 mCSPC。其它詳細建議給付條件參考表六。
2. 蘇格蘭 SMC: 不建議將本案藥品 darolutamide 納入給付用於 mCSPC。SMC 認為 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於 安慰劑, docetaxel, ADT 改善 mCSPC

病人的整體存活期，然而廠商提交的治療成本計算並不充分，以及未提供足夠穩健的經濟分析模型。委員會綜合考量所有可用的證據以及病人醫師團體（PACE）提供的訊息後，決議不建議納入給付。

(三) 相對療效與安全性

本報告於電子資料庫搜尋結果中獲得本案藥品的主要臨床試驗 ARASENS 試驗。該試驗提供合併 darolutamide, docetaxel, ADT 與合併 docetaxel, ADT 的相對療效與安全性結果。然而，相對於我國現階段已給付用於 mCSPC 的 NHT 藥品（abiraterone、apalutamide、enzalutamide）皆無直接比較，僅有間接比較可供參考。

在相對療效方面，ARASENS 試驗的分析結果顯示，至數據截止日（2021年10月25日），合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相對合併 docetaxel, ADT，降低 32.5% 的死亡風險（HR：0.68，95% CI：0.57 至 0.80， $P < 0.001$ ）；而在次要療效指標（至發生 CRPC 的時間、至疼痛惡化時間、未發生有症狀的骨骼事件存活期、至首次症狀性骨骼事件開始時間、至開始接受後續全身性抗腫瘤治療時間）皆觀察到本案藥品顯著優於對照組。另根據 ARASENS 試驗的事後分析顯示，於高腫瘤量或高風險病人，於整體存活率亦觀察到結果具一致的方向性。

有關本案藥品相對於我國現有給付藥品之相對療效，根據目前的間接比較分析結果顯示 darolutamide, docetaxel, ADT 相對於其它 NHT, ADT 於整體存活的療效差異未達顯著，且須注意各試驗的收案條件和病人基期背景亦具有異質性，會導致結果有未知程度偏差。另有關建議者主要申請納入給付的高風險族群，受限於分析之時尚未有相關數據釋出，因此未有本案藥品相對於現行已給付 NHT 於高風險族群之相對療效數據。

在安全性方面，兩組於任何不良事件、第三至五級的不良事件，以及嚴重不良事件的發生率相近。最常見的不良事件為發生於接受 docetaxel 治療的期間，並於 docetaxel 治療之後逐漸下降。兩組最常見的不良反應為掉髮、嗜中性白血球低下、疲勞，以及貧血，皆亦觀察到兩組發生率相近。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性蒐集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此處彙整加拿大 CADTH 和蘇格蘭 SMC 於評估報告呈現之病友意見及臨床需求訊息。

1. 疾病對病人影響：mCSPC 所導致的相關症狀對於病人的性生活、工作、運動、旅行、履行家庭義務，以及保持心理健康帶來中重度的負面影響。前列腺癌

無法治癒的性質可能導致病人對於疾病不知何時會演變至去勢抗性和惡化而感到恐懼。

2. 現行治療未滿足的部分：目前可用的治療選項，其副作用為性慾和性功能變化、潮熱、疲勞、肌肉量下降、失禁，以及體重增加。期待新的治療能延長存活期、延遲症狀發作、延遲化學治療、副作用減少、提高存活率、易於使用，並且能夠維持生活品質。
3. 新治療藥品可改善的部分：部分病人認為 darolutamide 更易於使用、與目前的治療相比副作用減少、更好控制症狀，以及解決疾病惡化的問題。
4. 其它意見：須注意到的是，由於 darolutamide 必須合併 docetaxel, ADT 給藥，與現行的標準治療相比，病人必須較常至醫院接受注射、監控和檢查。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2023 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 5 月 8 日止查無相關資料。
NICE (英國)	至 2023 年 5 月 8 日止，本案相關評議尚在進行中，預計於 2023 年 5 月底完成初步意見。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2023 年 4 月公告。
電子資料庫	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果(搜尋日期為 2023 年 5 月 8 日)。
建議者提供之資料	建議者未提供相關之成本效益的文獻。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [9]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2023 年 1 月發布一份關於 Nubeqa® (darolutamide) 的醫療科技評估報告，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) 建議給付合併 darolutamide, docetaxel 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer, mCSPC)。治療之起始條件為病人須適用化療且具良好體能，且

病人應同時接受促性腺激素釋放荷爾蒙 (gonadotropin-releasing hormone) 治療或已接受雙側睪丸切除術 (bilateral orchiectomy)；若病人出現疾病惡化或無法耐受毒性則須停止用藥；另外，darolutamide 不應與 docetaxel, ADT 以外的抗癌藥合併使用，且 darolutamide 須調降價格。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提交一份採用分段存活模型 (partitioned survival model) 的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，設定合併 darolutamide, docetaxel, ADT 作為介入策略，比較策略共 5 種，分別為 (1) 合併 docetaxel, ADT；(2) 合併 abiraterone, prednisone, ADT；(3) 合併 apalutamide, ADT；(4) 合併 enzalutamide, ADT；(5) 單用 ADT。分析觀點為加拿大公共資助的醫療保健支付者，分析期間為終生 (25 年)，模型的結果指標為生命年 (life year, LY) 和經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)，主要參數來自於 ARASENS 試驗、系統文獻回顧和網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA)，成本為藥費，darolutamide 的 28 天藥費為 3,175 美金，合併 darolutamide, docetaxel, ADT 的 28 天藥費介於 4,755 至 4,923 美金之間。

CADTH 認為廠商模型有以下限制：

- (1) 與加拿大一般族群的整體存活期 (overall survival, OS) 相比，廠商選擇的 OS 外推方法會高估存活期。
- (2) 因 NMA 存在不精確性以及其它限制，使相對療效具不確定性。
- (3) 與 CADTH 的資料來源相比，廠商的基礎分析中 docetaxel 的成本被低估。
- (4) 加拿大的臨床醫師表示病人不會接續使用另一種 ARATs (apalutamide, enzalutamide 或合併 abiraterone, prednisone)，故 ARASENS 試驗中的後續治療與加拿大的臨床情形不同。
- (5) 未涵蓋所有相關的不良事件，且未考慮到合併 darolutamide, docetaxel, ADT 的治療效果減弱 (treatment waning) 情形。

CADTH 重新進行分析，其調整合併 darolutamide, docetaxel, ADT 和合併 docetaxel, ADT 的 OS 外推方法，以及更新 docetaxel 的成本。CADTH 的基礎分析顯示，與合併 abiraterone, ADT 相比，darolutamide, docetaxel, ADT 有更好的療效以及較高的成本，ICER 為 156,172 加幣/QALY gained，darolutamide 需要降價 58% 才會在 50,000 加幣/QALY gained 的願付價格下具有成本效益。

由於 OS 外推方法的不確定性高，CADTH 在情境分析中使用 Weibull 方法外推 OS，ICER 為 180,113 加幣/QALY gained；並於另外一個情境分析中，假設合併 darolutamide, docetaxel, ADT 與其他使用 NMA 進行相對療效比較的比較品在 OS 上沒有顯著差異，推估合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相較於合併

abiraterone, ADT 的 ICER 為 520,548 加幣/QALY gained, darolutamide 需降價 75% 才會在 50,000 加幣/QALY gained 的願付價格下具有成本效益。

2. PBAC (澳洲)

截至 2023 年 5 月 8 日止，以關鍵字「darolutamide」搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網頁，未查獲相關評估報告。

3. NICE (英國)

截至 2023 年 5 月 8 日止，以關鍵字「darolutamide」搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，本案相關評議尚在進行中，預計於 2023 年 5 月 24 日公告初步意見。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [12]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2023 年 4 月公佈關於 Nubeqa® (darolutamide) 的醫療科技評估報告，不建議給付合併 darolutamide, docetaxel 用於治療 mCSPC。SMC 認為合併 darolutamide, docetaxel, ADT 相較於合併 docetaxel, ADT，對 mCSPC 病人的 OS 有顯著改善，但就其健康效益而言，廠商提交的治療成本並不具充分的合理性，且未提供足夠穩健的經濟分析來獲得 SMC 的認可，故 SMC 不建議納入給付。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提交一份採用分段存活模型的 CUA，設定合併 darolutamide, docetaxel, ADT 作為介入策略，比較策略共 4 種，分別為 (1) 合併 docetaxel, ADT；(2) 合併 abiraterone, ADT；(3) 合併 enzalutamide, ADT；(4) 單用 ADT。分析期間為終生 (34 年)，模型的結果指標為 LY 和 QALY，主要參數來自於 ARASENS 試驗和 Bayesian NMA，成本和資源使用包括藥物成本和其他資源使用成本 (臨床醫師和護士會診、CT 掃描、MRI 掃描等)。此外，廠商提交的病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，經病人用藥可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估後認為可接受使用於蘇格蘭國家健康服務系統 (NHS Scotland)，與同樣有 PAS 方案的 enzalutamide 進行比較。

結果顯示，在考量 darolutamide 於 PSA 的價格折扣後，其與單用 ADT 相比的 ICER 為 10,554 英鎊/QALY gained，與合併 docetaxel, ADT 相比的 ICER 則為 15,151 英鎊/QALY gained；若不考慮 enzalutamide 的 PAS，合併 darolutamide,

docetaxel, ADT 被認為具有成本效益優勢，但若考慮 enzalutamide 的 PAS 後，結果則會有顯著改變；若使用 abiraterone 原廠藥的價格進行評估，合併 darolutamide, docetaxel, ADT 具有較佳的健康結果且有較低的成本，然而 abiraterone 現已有較便宜的學名藥可以使用。另外敏感性分析顯示，模型對於合併 docetaxel, ADT 和其他治療方法之間估計的風險比 (HR)、效用值以及接受 darolutamide 的病人在 mCSPC 狀態中的醫療資源使用非常敏感。

蘇格蘭 SMC 認為廠商經濟模型的假設有以下限制：

- A. 廠商提出了全面的比較品項目，但對於 darolutamide 最有可能取代哪種藥物仍存在一些不確定性，廠商報告的臨床反饋表明合併 enzalutamide, ADT 是主要的比較品，而蘇格蘭的臨床醫師反饋則指出合併 abiraterone, ADT 也常被使用。
- B. 廠商在送審資料中使用 abiraterone 的牌價並進行敏感度分析，但由於 abiraterone 已有學名藥且 SMC 取得的臨床建議指出在蘇格蘭經常使用學名藥，若使用學名藥價格則會使得 darolutamide 相較於 abiraterone 的 ICER 大幅增加。
- C. 合併 darolutamide, docetaxel, ADT 的 OS 效益是主導結果的主要原因，但也存在不確定性。雖然廠商有直接證據比較合併 darolutamide, docetaxel, ADT 和合併 docetaxel, ADT，但廠商也利用 Bayesian NMA 的結果來估計相較於其他比較品的存活效益，該 NMA 存在限制並得出較寬的信賴區間。廠商諮詢的臨床醫師認為預測結果合理，但 SMC 諮詢的部分醫師則認為在臨床實務上可能無法看到所估計出的 docetaxel 相對於 abiraterone 的存活效益。
- D. ARASENS 研究中沒有捕捉到適合的與健康相關的生活品質數據，因此依賴於外部來源的數據。這些數據似乎是合理的，並與同一指標中使用的其他數據一致，但從敏感性分析可知其會影響評估結果。
- E. 模型中估計病人接受治療的時間長度的方法並不一致，廠商假設接受 darolutamide 的病人使用時長與 ARASENS 研究中觀察到的持續時間一致，而接受 enzalutamide 和 abiraterone 的病人則是假設會使用至疾病惡化，然而在 ARASENS 研究中，疾病惡化通常發生在患者停用 darolutamide 後，這可能使 enzalutamide 和 abiraterone 組相對於 darolutamide 組的治療成本增加。然根據廠商提供的情境分析，此部分對結果的影響可能很小。
- F. 廠商將病人在腫瘤中心接受化療的費用納入計算，然而部分專家指出 COVID-19 導致前列腺癌的治療趨向口服治療，目前還不清楚模型中納入的費用能否準確考量患者進行 6 個療程 docetaxel 所帶來的影響。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	轉移性的去勢敏感性前列腺癌（metastatic hormone sensitive prostate cancer or metastatic castration sensitive prostate cancer）
Intervention	合併 <u>darolutamide, docetaxel</u>
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 5 月 8 日止，以（darolutamide）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行蒐尋，並經標題及摘要閱讀後，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，查獲到 1 篇研討會摘要。該篇摘要主要係比較各種二合治療（doublet therapy，指合併 ADT, NHT 或合併 ADT, docetaxel）和三合治療（triplet therapy，指合併 ADT, docetaxel, NHT）相較於單獨使用 ADT 的成本效益，然研究結果僅簡要提及三合治療不具成本效益，未對合併 darolutamide, docetaxel, ADT 呈現相關結果[33]，故本報告不在此進行說明。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關之成本效益的文獻。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據台灣 2020 年癌症登記年報顯示[34]，前列腺惡性腫瘤的年齡標準化發生率約為 34.89 人/每十萬人口，占全部惡性腫瘤發生個案數的 5.88%，發生率的排名為男性第 5 位，此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 3.45%，死亡率的排名為男性第 6 位。

(二) 財務影響

● 建議者推估

建議者預期本品修訂給付後，未來五年（2023 至 2027 年）本品的使用人數約為第一年的 240 人至第五年的 659 人，本品合併 docetaxel（以下稱本品治療組合）的年度藥費為第一年 3.59 億元至第五年 9.85 億元，扣除取代品藥費後對健保的財務影響為第一年 2,938 萬元至第五年 4,998 萬元，再加上本品降價於原適應症的藥費支出減少後，對健保整體財務影響為第一年 1,856 萬元至第五年 2,060 萬元。

1. 臨床地位設定

建議者參考健保給付規定，預期本品治療組合若擴增給付於高風險（high-risk）轉移性去勢敏感性前列腺癌（mCSPC），與已給付於高風險 mCSPC 的 abiraterone 治療組合（併用 prednisone）、apalutamide 和 enzalutamide 有相近的治療地位，預期本品將取代 abiraterone 治療組合、apalutamide 和 enzalutamide 之部分市場。

2. 目標族群人數推估

首先，建議者根據 2019 年癌症登記年報中[34] 2015 至 2019 年前列腺癌的新發人數，以複合成長率推估未來五年（2023 至 2027 年）新發人數，並以該報告中整併期別第 IV 期比例 32%，推算未來五年新診斷 mCSPC 人數為第一年 3,086 人至第五年 4,223 人；新診斷非轉移性去勢敏感性前列腺癌（non metastatic castration-sensitive prostate cancer, nmCSPC）人數為第一年 6,648 人至第五年 9,097 人。接著，建議者依據專家意見假設 nmCSPC 每年約有 8.5% 會惡化至 mCSPC，結合上述新診斷 nmCSPC 人數，推算未來五年復發 mCSPC 人數為第一年 565 人

至第五年 773 人。建議者推估未來五年合計 mCSPC (新診斷+復發) 人數為第一年 3,651 人至第五年 4,996 人。

另外，建議者根據市場資訊和專家意見，設定符合健保給付規定之高風險 mCSPC 病人比例為 55%，且其中有 80% 會使用第二代賀爾蒙治療 (darolutamide、abiraterone、apalutamide 或 enzalutamide，以下簡稱 NHT)，結合上述合計 mCSPC 人數，推估未來五年會使用 NHT 治療的高風險 mCSPC 人數 (目標族群人數) 為第一年 1,606 人至第五年 2,197 人。

3. 本品使用人數推估

建議者預估本品治療組合市占率為第一年 15% 至第五年 30%，推估未來五年開始使用本品治療組合之人數為第一年 240 人至第五年 659 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者根據本品仿單建議之療程劑量，每日服用 2 次 600 mg (每日 4 錠本品 300 mg)，並根據建議給付適應症範圍之總療程 24 個月和本品建議支付價，推估每人用藥 24 個月的本品藥費約為 140 萬元，未來五年本品年度藥費為第一年 3.37 億元至第五年 9.24 億元。

與本品併用的 docetaxel 部分，建議者根據 docetaxel 仿單建議之療程劑量，每療程使用 75 mg/m² 的 docetaxel，共 6 個療程，並假設平均體表面積 1.6 m² 推算每人每次療程須使用 120 mg 的 docetaxel (1 劑 80 mg 和 2 劑 20 mg)，進一步根據 docetaxel 健保支付價推估未來五年 docetaxel 年度藥費為第一年 2,228 萬元至第五年 6,117 萬元。

綜上，建議者推估未來五年本品治療組合年度藥費為第一年 3.59 億元至第五年 9.85 億元。

5. 被取代品藥費推估

建議者假設新情境與原情境中，abiraterone 治療組合、apalutamide 和 enzalutamide 的市占率如下表，並根據新、原情境的市占率推算未來五年各治療組合人數。建議者依各治療組合的仿單建議之療程劑量、健保支付價以及給付規定之總療程 24 個月，推估每人用藥 24 個月的藥費分別為 abiraterone 136 萬元、enzalutamide 137 萬元、apalutamide 147 萬元；結合各治療之人數後，推估未來五年被取代的年度藥費為第一年 3.3 億元至第五年 9.35 億元。

情境	項目	市占率
----	----	-----

原情境	abiraterone	第一年 30%至第五年 15%
	enzalutamide	第一年 40%至第五年 35%
	apalutamide	第一年 30%至第五年 50%
新情境	abiraterone	第一年 25%至第五年 10%
	enzalutamide	第一年 30%至第五年 25%
	apalutamide	第一年 30%至第五年 35%
	darolutamide	第一年 15%至第五年 30%

6. 本品降價於 nmCRPC 的藥費支出減少

首先，建議者根據全民健康保險醫療統計中[35]2016 至 2020 年前列腺癌人數，以複合成長率推估未來人數，並根據國外文獻[36]假設 nmCRPC 病人的比例為 0.496%，以及 nmCRPC 病人有高風險的比例為 76.7%，推估 2021 至 2027 年高風險 nmCRPC 人數為 213 人至 304 人。

接著，建議者參考本品從 2021 年 11 月給付後一年的市場銷售量，表示本品因卓越的安全性而使市占率快速成長，據此假設 2021 至 2027 年市占率為 30% 至 70%，推估 2021 至 2027 年 nmCRPC 本品新使用人數為 64 人至 213 人，另外，建議者根據 ARAMIS 臨床試驗中[37]本品於 nmCRPC 的無轉移存活期中位數 40.4 個月，推算 2021 至 2027 年 nmCRPC 本品續用人數為 0 人至 533 人，最後，建議者根據上述新使用和續用人數，推估未來五年（2023 至 2027 年）nmCRPC 本品總使用人數（新使用＋續用）為第一年 274 人至第五年 745 人。

建議者根據本品仿單，設定每天使用 4 顆本品，每年使用 365 天，結合本品總使用人數和本品新建議支付價與現行支付價之價差，推估未來五年本品因本品降價而節省之費用為第一年節省 1,082 萬元至第五年節省 2,938 萬元。

7. 財務影響

建議者預估本品修訂給付後，2023 至 2027 年於 mCSPC 的財務影響為第一年 2,938 萬元至第五年 4,998 萬元；考量本品降價於 nmCRPC 可節省之費用後，mCSPC 與 nmCRPC 的整體財務影響約為第一年 1,856 萬元至第五年 2,060 萬元。

● 查驗中心評論

本報告針對建議者之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位設定

本報告經比對現行健保給付規定以及本品建議之擴增給付條件，認為建議者

假設本品治療組合將取代 abiraterone 治療組合、apalutamide 和 enzalutamide 為合理。

2. 目標族群人數推估

首先，本報告認為建議者以癌症登記報告為基礎推估合理，而有關新發 mCSPC 病人比例，本報告認為建議者假設新診斷 mCSPC 病人為整併期別第 IV 期病人合理，但基於癌症登記年報已更新至 2020 年，故本報告改以 2020 年癌症登記年報數據進行推估[34]，且考量本案審議時間後，將評估期間起始年調整為 2024（第一年），推估未來五年新診斷 mCSPC 人數為第一年 2,976 人至第五年 3,892 人；新診斷 nmCSPC 人數為第一年 6,411 人至第五年 8,383 人。接著，建議者假設 nmCSPC 每年約有 8.5% 惡化成 mCSPC，本報告所諮詢的兩位專家表示疾病復發至轉移性之機率約為 20% 至 30%，故認為此參數據具有不確定性，本報告於基礎分析暫以建議者假設，後續再進行敏感性分析，據此推估未來五年復發 mCSPC 人數為第一年 545 人至第五年 713 人。本報告推估未來五年合計 mCSPC（新診斷+復發）人數為第一年 3,521 人至第五年 4,604 人。

有關高風險病人之比例，本報告根據國外文獻中[38]mCSPC 高風險病人占比為 52%，認為建議者假設之高風險 mCSPC 病人比例（55%）為可接受，故同建議者假設推估。此外，建議者假設有 80% 的高風險 mCSPC 病人會使用 NHT 治療，本報告參考 NCCN 指引[3]，高風險 mCSPC 偏好的治療選項有 2 種，分別為（1）合併 NHT, ADT；（2）合併 本品（或 abiraterone）, docetaxel, ADT，且諮詢的臨床專家表示，根據國際治療指引及共識，高風險族群在臨床上大多會搭配 NHT 使用，因此，本報告以所有高風險 mCSPC 族群皆會使用 NHT 進行推估。

本報告綜合上述 mCSPC 人數、mCSPC 高風險病人比例、高風險 mCSPC 使用 NHT 比例，推估未來五年目標族群人數為第一年 1,937 人至第五年 2,532 人。

3. 本品使用人數推估

由於本品需搭配化療使用，且尚未有充足的證據證明其療效優於其他的 NHT, ADT 組合，根據本報告諮詢的專家表示，高風險 mCSPC 族群願意接受化療的比例約在 10% 左右，建議者之市佔率假設可能有高估之疑慮，故本報告於基礎分析暫依建議者假設推估，並於敏感度分析調降市佔率。

另外，建議者計算本品藥費時，將每人使用 24 個月治療的藥費皆算入同一年度中，本報告認為實際上病人應為跨年度用藥，故校正為當年度新使用本品治療組合的族群會於隔年再使用，每年僅計算使用 12 個月。

綜合上述，本報告推估未來五年本品治療組合新使用人數為第一年 290 人至

第五年 760 人；隔年度持續使用人數為第一年 0 人至第五年 663 人，合計累積使用人數為第一年 290 人至第五年 1,423 人。

4. 本品年度藥費推估

本報告參考本品仿單，認為建議者假設之使用方法合理，同建議者設定每人使用 24 個月。然而如前述本品使用人數推估說明，本報告校正為病人每年至多使用 12 個月的治療，每人用藥 12 個月的本品藥費為 70.1 萬元，依本品使用人數推估未來五年本品年度藥費為第一年 2.04 億元至第五年 9.98 億元。

Docetaxel 藥費部份，本報告參考癌症登記年報中前列腺癌新發族群的各年齡比例[34]，以及衛生福利部統計處公布的身高、體重、身體質量指數[39]，推估病人的平均體表面積，認為建議者設定每療程使用 6 支 docetaxel 尚可接受，故同樣以每療程使用 6 支 docetaxel、共 6 個療程進行計算。由於 docetaxel 總療程不會超過一年，因此結合本品治療組合新使用人數計算，推估未來五年 docetaxel 年度藥費為第一年 2,696 萬元至第五年 7,052 萬元。

綜上，本報告推估未來五年本品治療組合年度藥費為第一年 2.31 億元至第五年 10.68 億元。

5. 被取代品藥費推估

本報告參考各治療組合仿單，認為建議者假設之使用方法合理，同建議者方法推估，然而本報告同本品藥費計算方式，設定病人每年至多使用 12 個月的治療，三種藥品每人用藥 12 個月的藥費分別約為 abiraterone 68 萬元、enzalutamide 68.5 萬元、apalutamide 73.6 萬元。

在各 NHT 藥品市占率部分，本報告考量到 apalutamide 上市時間較晚，經查詢 2021 年藥品使用量分析[40]，可得知 2021 年 abiraterone 的使用量約為 200 萬錠；enzalutamide 的使用量約為 127 萬錠；apalutamide 的使用量約為 22 萬錠，其中 apalutamide 整體使用量偏少，且三種藥品在療效並無顯著差異，故認為建議者假設之 apalutamide 原情境第五年市占率會達 50% 可能有高估之虞，因此，本報告於基礎分析參考專家意見和過去醫療科技評估報告，假設原新情境中 abiraterone 治療組合、apalutamide 及 enzalutamide 未來五年市占率如下表，並於敏感度分析以建議者假設進行推估。本報告推估未來五年被取代的年度藥費為第一年 2.03 億元至第五年 9.94 億元。

情境	項目	市占率
原情境	abiraterone	每年 35%
	enzalutamide	每年 35%

	apalutamide	每年 30%
新情境	abiraterone	第一年 30%至第五年 25%
	enzalutamide	第一年 30%至第五年 25%
	apalutamide	第一年 26%至第五年 21%
	darolutamide	第一年 15%至第五年 30%

6. 本品降價於 nmCRPC 的藥費支出減少

本報告經驗證建議者引用資料，認為其推估高風險 nmCRPC 人數之方法合理，基於全民健康保險醫療統計已更新至 2021 年，本報告改以全民健康保險醫療統計中 2017 至 2021 年前列腺癌人數進行推估，推估 2022 至 2028 年高風險 nmCRPC 人數為 224 人至 317 人。

接著，在本品市占率的部分，本報告根據 2021 年藥品使用量分析[40]，2021 年尚未有本品被使用的紀錄，故將 2022 年設為市占率開始計算的第一年，並考量審議時間後將推估時間調整為 2024 至 2028 年，因此，市占率與建議者假設一致，只是延後一年，據此推估 2022 至 2028 年 nmCRPC 本品新使用人數為 67 人至 222 人；由於每人可使用 40.4 個月，推估未來五年(2024 至 2028 年)nmCRPC 本品總使用人數(新使用+持續使用)合計為第一年 414 人至第五年 862 人，進一步推估未來五年本品因本品降價而節省之費用為第一年節省 1,630 萬元至第五年節省 3,397 萬元。

7. 財務影響

本報告預估本品修訂給付後，未來五年於 mCSPC 的藥費財務影響第一年 2,772 萬元至第五年 7,425 萬元；若考量本品降價可節省之費用後，整體財務影響約為第一年 1,142 萬元至第五年 4,028 萬元。

8. 敏感度分析

(1) 敏感度分析 1：假設 nmCSPC 惡化至 mCSPC 比例為 25%進

本報告參考兩位專家表示的疾病復發至轉移性之機率平均值，假設 nmCSPC 惡化至 mCSPC 比例為 25%，推估未來五年本品治療組合使用人數為第一年 378 人至第五年 1,850 人，本品治療組合年度藥費為第一年 3 億元至第五年 13.89 億元，對健保藥費的財務影響第一年 3,605 萬元至第五年 9,655 萬元，對健保整體的財務影響第一年 1,975 萬元至第五年 6,258 萬元。

(2) 敏感度分析 2：假設本品市占率減少為第一年 10%至第五年 20%

本報告於此參考兩位專家意見，有 10%左右的高風險族群會使用化療，假設本品未來五年的市占率為第一年 10%至第五年 20%，推估未來五年本品治療組合使用人數為第一年 194 人至第五年 921 人，本品治療組合年度藥費為第一年 1.54 億元至第五年 6.93 億元，對健保藥費的財務影響第一年 1,848 萬元至第五年 4,943 萬元，對健保整體的財務影響第一年 218 萬元至第五年 1,545 萬元。

(3) 敏感度分析 3：被取代品占比依建議者之假設進行設定

本報告於此參考建議者假設之 abiraterone 治療組合、apalutamide 和 enzalutamide 的原新情境市占率進行推估，推估未來五年本品治療組合使用人數為第一年 290 人至第五年 1,423 人，本品治療組合年度藥費為第一年 2.31 億元至第五年 10.68 億元，對健保藥費的財務影響第一年 3,209 萬元至第五年 6,356 萬元，對健保整體的財務影響第一年 1,578 萬元至第五年 2,959 萬元。

八、經濟評估結論

(一) 成本效益評估

1. CADTH 於 2023 年 1 月公告的評估報告表示，CADTH 在調整 OS 的外推方法，並更新 docetaxel 成本後重新進行分析，與合併 abiraterone, ADT 相比，darolutamide, docetaxel, ADT 的 ICER 為 156,172 加幣/QALY gained，若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，darolutamide 需降價 58%才能符合成本效益。鑒於合併 darolutamide, docetaxel, ADT 治療可滿足 (1) 提高患者存活率、(2) 延緩病人惡化至 mCRPC、(3) 緩和疼痛，以及 (4) 減少骨骼相關併發症等病人需求，故 pERC 提出在調降 darolutamide 價格的前提下建議給付合併 darolutamide, docetaxel 用於治療 mCSPC。
2. SMC 於 2023 年 4 月公告的評估報告表示，就合併 darolutamide, docetaxel 的健康效益而言，廠商提交的治療成本並不具充分的合理性，且未提供足夠完整的經濟分析來獲得 SMC 的認可，故 SMC 不建議給付合併 darolutamide, docetaxel 用於治療 mCSPC。

(二) 財務影響

建議者參考癌症登記年報、全民健康保險醫療統計、專家意見以及國外文獻，推估未來五年本品治療組合使用人數為第一年 240 人至第五年 659 人，本品治療組合年度藥費為第一年 3.59 億元至第五年 9.85 億元，對健保藥費的財務影響第一年 2,938 萬元至第五年 4,998 萬元，對健保整體的財務影響為第一年 1,856 萬元至第五年 2,060 萬元。

本報告認為建議者在目標族群人數推估、本品市占率，以及各被取代品比例具有不確定性，另外，建議者以每年使用 24 個月的治療進行推估並不符合實際情形。本報告經校正後，推估未來五年本品治療組使用人數為第一年 290 人至第五年 1,423 人，本品治療組年度藥費為第一年 2.31 億元至第五年 10.68 億元，對健保藥費的財務影響第一年 2,772 萬元至第五年 7,425 億元，對健保整體的財務影響為第一年 1,142 萬元至第五年 4,028 萬元。

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 11 月藥品專家諮詢會議討論，建議同意擴增給付。本報告考量本案的被取代品 enzalutamide 有更新健保支付價，故本報告調整取代藥費後更新財務影響結果，推估未來五年本品治療組使用人數為第一年 290 人至第五年 1,423 人，本品治療組年度藥費為第一年 2.31 億元至第五年 10.68 億元，取代既有治療後，於 mCSPC 的財務影響為第一年 2,846 萬元至第五年 7,783 萬元，考量本品降價後可節省的藥費後，整體財務影響為第一年 1,215 萬元至第五年 4,386 萬元。

與本案相關的醫療科技評估報告

1. 財團法人醫藥品查驗中心醫療科技評估報告: Nubeqa 評估報告. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=26E3B70257517114&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2021. Accessed April 19, 2023.
2. 財團法人醫藥品查驗中心醫療科技評估報告: Erleada 評估報告. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=418F2038B334EB0F&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2020. Accessed April 19, 2023.

參考資料

1. 癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Accessed May 11, 2023.
2. Mary-Ellen Taplin MAS, MD. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H74636051. Accessed May 11, 2023.
3. NCCN Guidelines: Prostate Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>. Accessed May 11, 2023.
4. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2023.
5. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31(9): 1119-1134.
6. WHO ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed April 28, 2023.
7. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed May 2, 2023.
8. 藥品給付規定 . 衛生福利部中央健康保險署 . https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed April 21, 2023.
9. Darolutamide (metastatic castration-sensitive prostate cancer). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/darolutamide>. Published 2023. Accessed May 2, 2023.
10. Public Summary Documents by Product. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed May 19, 2023.
11. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer [ID3971]. The National Institute for Health and Care Excellence.

- <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10860>. Accessed May 2, 2023.
12. Darolutamide (Nubeqa) (mHSPC). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-mhspc-full-smc2544/>. Published 2023. Accessed April 24, 2023.
 13. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2022; 386(12): 1132-1142.
 14. Hussain M, Tombal B, Saad F, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2023: Jco2300041.
 15. Fizazi K, Smith MR, Hussain M, et al. 1360MO Quality of life and patient-relevant endpoints with darolutamide in the phase III ARASENS study. *Annals of oncology* 2022; 33: S1162.
 16. Shore ND, Hussain MHA, Saad F, et al. Efficacy and safety of darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel in Black/African-American patients from the phase 3 ARASENS trial. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention* 2023; 32(1).
 17. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* 2022; 82(6): 584-598.
 18. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *European urology oncology* 2022; 5(6): 605-616.
 19. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA oncology* 2023.
 20. Wang L, Li C, Zhao Z, et al. Comparison of doublet and triplet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in oncology* 2023; 13: 1104242.
 21. Jian T, Zhan Y, Hu K, et al. Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in pharmacology* 2022; 13: 955925.
 22. Mandel P, Hoeh B, Wenzel M, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic

- Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology focus* 2023; 9(1): 96-105.
23. Dou M, Liang H, Liu Y, et al. Based on ARASENS trial: efficacy and safety of darolutamide as an emerging option of endocrinotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer-an updated systematic review and network meta-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2023.
 24. Fallara G, Robesti D, Nocera L, et al. Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews* 2022; 110: 102441.
 25. Sathianathen NJ, Pan HYC, Lawrentschuk N, et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis. *Urologic oncology* 2022.
 26. Saad M, Umbas R, Chiong E, Kanesvaran R. Efficacy and safety of therapies for advanced prostate cancer in Asia: Evidence from a systematic literature review. *Therapeutic advances in medical oncology* 2022; 14: 17588359221131525.
 27. Roy S, Sayyid R, Saad F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Axis-targeted Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. *European urology oncology* 2022; 5(5): 494-502.
 28. Maiorano BA, De Giorgi U, Roviello G, et al. Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO open* 2022; 7(5): 100575.
 29. Guven DC, Sayegh N, Tripathi N, Erman M, Agarwal N, Swami U. Effect of docetaxel (D) use on survival outcomes in patients with metastatic castrationsensitive prostate cancer (mCSPC) treated with novel hormonal therapies (NHTs): A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
 30. Ciccicarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, Gillessen S, Tortora G, Fizazi K. Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2022; 173: 276-284.
 31. Chen X, Wang Q, Pan Y, et al. Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in endocrinology* 2023; 14: 1134719.

32. Ramos-Esquivel A, Garita-Rojas E, Masis-Marroquín A. A systematic review and meta-analysis on overall survival, failure-free survival and safety outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with new anti-androgens. *Anti-cancer drugs* 2023; 34(3): 405-412.
33. Sathianathen N, Lawrentschuk N, Azad A, Konety B, Murphy D. PD16-08 COST-EFFECTIVENESS OF SYSTEMIC TREATMENT INTENSIFICATION IN MEN WITH METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER. *Journal of Urology* 2023; 209(Supplement 4): e492.
34. 癌症登記報告歷年報告。衛生福利部國民健康署。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed May 19, 2023.
35. 全民健康保險醫療統計。衛生福利部統計處。
<https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed May 19, 2023.
36. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DB-C, Masumori N. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. *Current Medical Research and Opinion* 2019; 35(10): 1745-1750.
37. 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.
38. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *European Urology* 2019; 76(6): 719-728.
39. 身高、體重、身體質量指數。衛生福利部統計處。
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-5339-59467-113.html>. Accessed May 19, 2023.
40. 藥品使用量分析。衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979. Accessed May 19, 2023.

附錄

附錄一 與本案藥品具有相近治療地位藥品之健保給付規定

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。
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

<p>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)</p> <p>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)</p> <p>8. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)</p>
<p>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)</p> <p>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)</p> <p>(1) 葛里森分數(Gleason score) ≥ 8。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 出現內臟轉移。</p> <p>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)</p> <p>(1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌(CRPC)，且葛里森分數(Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。(106/9/1)</p> <p>(2) 申請時需另檢附：(106/9/1)</p> <p>I. 用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。</p> <p>II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>(1) 申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。(106/9/1)</p> <p>(2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。(106/9/1、109/10/1)</p> <p>(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 $\geq 2\text{ng/ml}$，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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p>

<p>8. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)</p> <p>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)</p>
<p>9.90.Apalutamide (如 Erleada)：(110/3/1、110/11/1、111/3/1)</p> <p>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。</p> <p>(1) 須經事前審查核准後使用。</p> <p>(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。</p> <p>(3) ECOG 分數須≤ 1。</p> <p>(4) PSA doubling time≤ 10 個月。</p> <p>(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。</p> <p>(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)</p> <p>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)</p> <p>(1) 須經事前審查核准後使用。</p> <p>(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。</p> <p>(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≥ 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。</p> <p>(4) 前述高風險需符合下列三項條件中至少兩項：(111/3/1)</p> <p>I. 葛里森分數(Gleason score)≥ 8。</p> <p>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。</p> <p>III. 出現內臟轉移。</p> <p>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)</p>
<p>9.94.Darolutamide(如 Nubeqa)：(110/11/1)</p> <p>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。</p> <p>2. 須經事前審查核准後使用。</p> <p>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。</p> <p>4. ECOG 分數須≤ 1。</p> <p>5. PSA doubling time≤ 10 個月。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

附錄二 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 4 月 18 日)		
#1	darolutamide	254
#2	(metastatic hormone sensitive prostate cancer) OR (metastatic castration sensitive prostate cancer)	2,284
#3	#1 AND #2	67
EMBASE (搜尋日期：2023 年 4 月 18 日)		
#1	'darolutamide'/exp OR darolutamide	873
#2	metastatic hormone sensitive prostate cancer	1,819
#3	metastatic castration sensitive prostate cancer	2,352
#4	#2 OR #3	2,934
#5	#1 AND #4	200
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 4 月 18 日)		
#1	darolutamide	164
#2	(metastatic hormone sensitive prostate cancer) OR (metastatic castration sensitive prostate cancer)	531
#3	#1 AND #2	40

附錄三 經濟文獻搜尋策略

電子資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
CRD	2023/05/08	((metastatic hormone sensitive prostate cancer) OR (metastatic castration sensitive prostate cancer)) AND ((darolutamide) AND (docetaxel)) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
INAHTA	2023/05/08	((metastatic hormone sensitive prostate cancer) OR (metastatic castration sensitive prostate cancer)) AND ((darolutamide) AND (docetaxel)) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
Cochrane	2023/05/08	(metastatic hormone sensitive prostate cancer) OR (metastatic castration sensitive prostate cancer) in All Text AND (darolutamide) AND (docetaxel) in All Text AND (cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) in All Text - (Word variations have been searched)	0
PubMed	2023/05/08	1 (metastatic hormone sensitive prostate cancer) OR (metastatic castration sensitive prostate cancer)	2,305
		2 (darolutamide) OR (Nubeqa)	43
		3 (cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	537,095
		4 1 AND 2 AND 3	2

Embase	2023/05/08		'metastatic castration sensitive prostate cancer'/exp AND 'darolutamide'/exp AND 'docetaxel'/exp AND ('cost consequence analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost studies')	3
--------	------------	--	---	---