



安列康膜衣錠 60 毫克 (Erleada Film-Coated Tablets 60mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Erleada Film-Coated Tablets 60mg	成分	Apalutamide
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	60mg / 膜衣錠		
主管機關許可適應症	1. 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) ^a 2. 非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)		
建議健保給付之適應症內容	1. 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌(nmCRPC) 2. 轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 1. <u>治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)</u> (1) <u>PSA doubling time<10 個月</u> (2) <u>再申請時若影像學報告證實轉移則需停藥</u> 2. <u>治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)</u> 3. <u>須事前審查核准後使用</u> (1) <u>申請時須檢附病理報告或影像學報告</u>		
建議療程	每日一次口服投予 240 mg (4 顆 60 mg 錠劑)。 應同時接受促性腺激素釋放激素(GnRH)類似物的治療，或是接受雙側睪丸切除術。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

^a nmCRPC: non-metastatic castration-resistant prostate cancer ; mCSPC: metastatic castration-sensitive prostate cancer 。

一、參考品：

在綜合考量 ATC 分類、許可適應症、健保收載情形及給付規定、治療指引建議及相對療效資料後，本報告認為本案藥品合併 ADT 用於高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌(高風險 nmCRPC)及轉移性去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)的參考品分別如下：

高風險 nmCRPC	具相近治療地位的藥品為 ADT； 在進一步參照核價參考品選取原則後，本報告認為無合適參考品
mCSPC	<u>Abiraterone 合併 prednisone or prednisolone 及 ADT</u> (限用於新診斷具高風險病人群，且 ECOG 分數須 ≤ 1 ，總療程以 24 個月為上限)

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

詳如表二；另摘要加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 評估報告中的相關討論議題如下：

高風險 nmCRPC	1. 未來可能的同治療地位藥品尚有 enzalutamide 及 darolutamide。 2. 目前無足夠證據支持治療後發生疾病惡化後的治療選擇，其中澳洲 PBAC 建議 PBS 不應允許在 apalutamide 治療後使用 abiraterone 或 enzalutamide。
mCSPC	1. 目前無足夠證據支持如何在 apalutamide 與其他雄激素受體軸標靶治療藥品（如 abiraterone、enzalutamide）之間做出選擇。 2. 目前無足夠證據支持治療後發生疾病惡化後的治療選擇，加拿大 CADTH 同意 docetaxel 將最有可能會是下一線的治療選擇，若接受相同生物機轉的雄激素受體軸標靶治療藥品，治療反應可能很低。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 關於高風險 nmCRPC，本報告主要參考 1 項直接比較試驗(SPARTAN)，主要療效指標(MFS)結果達統計顯著差異，apalutamide, ADT 組相較於 placebo, ADT 組並統計顯著改善影像學無疾病惡化存活期及至症狀發生惡化的時間，OS 則尚未成熟，詳如內文表五及表六整理。

設計	第三期雙盲、隨機分派(2:1)、安慰劑對照試驗(SPARTAN)		
族群	PSA 倍增時間 ≤ 10 個月的 nmCRPC 病人(1,207 人)		
分組	<u>Apalutamide, ADT</u>	<u>Placebo, ADT</u>	HR (95% CI)
無轉移存活期	40.5 個月	16.2 個月	0.28 (0.23 至 0.35)
影像學無惡化存活期	40.5 個月	14.7 個月	0.29 (0.24 至 0.36)
至症狀惡化時間	尚未達到	尚未達到	0.45 (0.32 至 0.63)
整體存活期*	尚未達到	尚未達到	0.75 (0.59 至 0.96)
至開始化療時間†	尚未達到	尚未達到	0.60 (0.45 至 0.80)

* 此為第二次期中分析(67% of events required)，結果未達統計顯著差異；需留意在第一次期中分析後試驗便解盲，安慰劑組共有 76 位尚未發生轉移病人(19%)轉換組別治療(crossover)。

† 因整體存活期未達統計顯著差異，未能接序針對此項指標進行統計檢定。

(二) 關於 mCSPC，本報告主要參考 1 項直接比較試驗(TITAN)，主要療效指標(PFS 及 OS)結果達統計顯著差異；詳如內文表七及表八整理。

設計		第三期雙盲、隨機分派(1:1)、安慰劑對照試驗(TITAN)		
族群		mCSPC 病人 (1,052 人)		
分組		<u>Apalutamide, ADT</u>	<u>Placebo, ADT</u>	HR (95% CI)
影像學無 惡化存活	中位數	無法估計	22.1 個月	0.48 (0.39 至 0.60)
	第 24 個月	68.2%	47.5%	
整體 存活*	中位數	無法估計	無法估計	0.67 (0.51 至 0.89)
	第 24 個月	82.4%	73.5%	
次要指標結果		Apalutamide, ADT 組至開始化療時間統計顯著較長 (HR 0.39; 95% CI 0.27 至 0.56)，而兩組至疼痛惡化時間、至慢性使用類鴉片時間及至發生骨骼相關事件時間則無顯著差異。		

* 此為第一次期間分析，數據尚未成熟(50% events)；此後試驗便解盲，並允許安慰劑組病人轉換組別治療，故後續分析可能受到干擾。

四、醫療倫理：

雖無相關系統性收集之資訊可供參考，本報告在此呈現主要醫療科技評估組織公告之評估報告(包括加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC)中呈現的病友意見及臨床需求相關論述，以彌補現有醫療倫理議題不足之處：

- (一) 罹患前列腺癌對於生活品質會產生許多負面影響，包含尿失禁、影響親密關係及性功能障礙等問題。
- (二) 病人對於治療的期望包括疾病控制、減少不良事件發生、改善生活品質、提供額外的治療選擇等。
- (三) 曾有親身治療經驗的病人指出 apalutamide 的治療效益大於副作用的發生。
- (四) 針對 nmCRPC，存有需求取得能延緩發生腫瘤轉移及症狀惡化的治療方案，而如此可能帶來生活品質效益；針對 mCSPC，則存有需求取得能延長病人在去勢敏感性前列腺癌時期的治療方法。

五、成本效益：

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者分別針對 apalutamide 用於治療高風險 nmCRPC 及 mCSPC 提交 2 份國內藥物經濟學研究，成本效益推估結果如下：

1. 高風險 nmCRPC：相較於單獨使用 ADT，apalutamide 併用 ADT 可增加約 0.87 個 QALYs (Quality adjusted life years)，ICUR (incremental cost-utility ratio) 為新台幣約 167 萬元/QALY gained。
2. mCSPC：相較於單獨使用 ADT，apalutamide 併用 ADT 可增加約 1.61 個 QALYs，ICUR 為新台幣約 103 萬元/QALY gained。

本報告認為建議者研究報告之主題及設計皆符合申請主張，且詳細說明參數假設及資料來源，並有提供檔案以供驗證，有幫助了解 apalutamide 用於高風險 nmCRPC 或 mCSPC 病人之本土成本效益。

(二) 其他經濟評估報告

1. 高風險 nmCRPC：加拿大 CADTH 推估 apalutamide 併用 ADT 相較單用 ADT 的 ICER 為 198,826 加幣/QALY gained；澳洲 PBAC 推估 apalutamide 併用 ADT 相較單用 ADT 的 ICER 將超過 45,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 間，並建議再次送件需考量降價及提供風險分攤協議。
2. mCSPC：目前僅加拿大 CADTH 有相關評估，推估 apalutamide 併用 ADT 為不具成本效益的策略，並認為 apalutamide 價格需調降才會符合成本效益閾值。

六、財務衝擊：

(一) 建議者推估 Apalutamide 納入健保給付後未來五年之使用人數約為第一年 460 人至第五年 800 人，整體年度藥費約為第一年的 4.05 億元至第五年的 13.56 億元，對健保整體財務影響約為第一年 0.73 億元至第五年 2.85 億元。

(二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮如下：

1. 臨床使用地位之設定：於 mCSPC 適應症的部分，建議者認為 Apalutamide 將主要取代 abiraterone 的市場，少部分取代單用 ADT 的市場；對此，本報告考量建議者所提之 Apalutamide 於 mCSPC 給付條件未若 abiraterone 限用於高風險族群，因此認為 apalutamide 併用 ADT 取代單用 ADT 治療的比例應不會太低，故認為建議者可能會低估對於單用 ADT 的取代比例。
2. 進展至 mCRPC 階段的節省費用估算：建議者單以 enzalutamide 或 abiraterone 之市占率變化進行 enzalutamide 的財務節省推估，未呈現原情境及新情境的整體變化；對此，本報告認為建議者未完整詳列臨床處置流程，且依據建議者目前所提之建議給付條件，於 mCSPC 階段使用 apalutamide 者可能在 mCRPC 階段使用 abiraterone，因此本報認為建議者可能會高估 mCRPC 階段的節省費用。

(三) 本報告經校正後，推估 Apalutamide 納入健保給付後未來五年之使用人數約為第一年 490 人至第五年 880 人，整體年度藥費約為第一年的 4.56 億元至第五年的 15.81 億元，對健保整體財務影響約為第一年 3.02 億元至第五年 11.58 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本報告依據 109 年 9 月健保署藥品專家諮詢會議建議之給付規定及初核價格等更新財務影響推估，預估未來五年本案藥品於 2 項適應症的整體使用人數約為第一年 490 人至第五年 880 人，年度藥費約為第一年 3.64 億元至第五年 11.38 億元，對健保整體財務影響約為第一年 1.67 億元至第五年 5.44 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 ^b
商品名	ERLEADA	ZYTIGA
主成分/含量	Apalutamide/60 mg	Abiraterone/250、500 mg
劑型/包裝	膜衣錠；瓶裝	錠劑、膜衣錠；瓶裝、鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L02BB05	L02BX03
主管機關許可適應症	適用於治療下列病人： (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： (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。
健保給付條件	擬訂中	詳如附錄三，摘要如下： 1. 與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 的成年男性 (ECOG 分數須 ≤ 1)。 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。 3. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性

^b 有關本案藥品用於「轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」之參考品。

		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。
健保給付價	擬訂中	250 mg : 490 元/500 mg : 980 元
仿單建議劑量與用法	每日一次口服投予 240 mg (4 顆 60 mg 錠劑)； 應同時接受促性腺激素釋放激素 (GnRH) 類似物的治療 ^c ，或是接受雙側睪丸切除術。	轉移性高風險 CSPC 的建議劑量：每日一次口服投予 1,000 mg (2 顆 500 mg 或 4 顆 250 mg)，合併每日一次口服投予 prednisone 或 prednisolone 5 mg。 應同時使用促性腺激素釋放素 (GnRH) 促進劑 ^c ，或已進行雙側睪丸切除術
療程	持續治療	持續治療
每療程花費	擬訂中	Abiraterone 合併 prednisolone 每 30 天藥費 58,845 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：		✓ (具相似臨床治療地位的雄激素受體軸標靶治療藥品)
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。		

^c 健保已給付用於治療前列腺癌之 ADT 類藥品包括 leuprorelin、goserelin 及 triptorelin 注射劑，彙整健保給付價及仿單建議劑量及用法如下：

Leuprorelin			Goserelin		Triptorelin		
3.75 mg 或 Eligard 7.5 mg 每個月 1 次	11.25 mg 或 Eligard 22.5 mg 每 3 個月 1 次	30 mg 或 Eligard 45 mg 每 6 個月 1 次	3.6 mg 每月 1 次	10.8 mg 每 3 個月 1 次	3.75 mg 每月 1 次	11.25 mg 每 3 個月 1 次	22.5 mg 每 6 個月 1 次
4,001 元	9,201 元	14,960 元	3,792 元	11,291 元	3,510 元	10,906 元	20,566 元

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)	nmCRPC	於民國 107 年 11 月 1 日公告，建議 有條件收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療去勢抗性前列腺癌，且經由 CT、MRI 或帶有放射線同位素鎔 99m 標記的骨骼掃描證實並未伴隨遠端轉移，且屬高度轉移風險 ^d 之病人；給付條件如下： 1. 成本效果需改善至可接受的標準 2. 病人須具備良好的日常體能狀態，且無癲癇發作 (seizure) 的風險因子 3. 治療應持續至發生無法接受的不良事件或影像學評估疾病惡化
	mCSPC	於民國 109 年 4 月 22 日公告，建議 有條件收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌；給付條件如下： 1. 成本效果需改善至可接受的標準 2. 病人須為去勢敏感性前列腺癌 (即先前未曾接受 ADT，或在近 6 個月內開始接受 ADT)，並具備良好的日常體能狀態 3. 治療應持續至發生無法接受的不良事件或疾病惡化
PBAC (澳洲)	nmCRPC	於民國 107 年 11 月及民國 108 年 7 月公告； 不建議收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌的病人。 ※理由：儘管 apalutamide 可延長無轉移存活期、影像學無疾病惡化存活期及至症狀發生惡化的時間，但 PBAC 最終仍基於存活效益的不確定性，以及相較於比較策略 (ADT) 的 ICER 值過高，決議不建議收載 apalutamide。
	mCSPC	截至民國 109 年 4 月 30 日，未查獲相關評估報告
NICE (英國)	nmCRPC	截至民國 109 年 4 月 30 日，未查獲相關評估報告
	mCSPC	截至民國 109 年 4 月 30 日，未查獲相關評估報告

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

^d 「高度轉移風險」定義為在持續接受 ADT 治療期間，PSA 倍增時間≤10 個月。

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。

【安列康膜衣錠 60 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 109 年 11 月 26 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

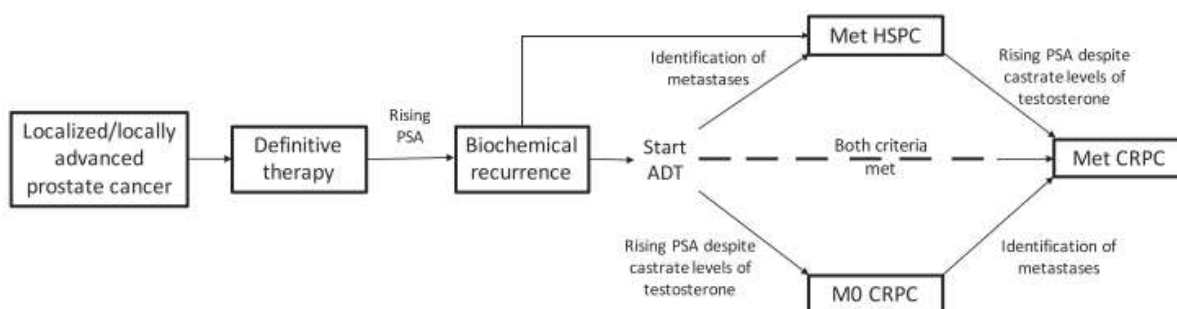
根據行政院衛生福利部統計，前列腺癌（即攝護腺癌；prostate cancer）為十大癌症死亡率的第六位[1]。前列腺癌通常是進展緩慢的疾病，初期只會侷限於不會造成嚴重傷害的前列腺中（prostate gland），且多為無症狀；晚期通常會出現排尿困難、尿流變細且無力、骨痛等症狀[2]。

前列腺癌的診斷通常無法根據前列腺特異抗原檢測（prostate specific antigen, PSA）的表現量、理學檢查（physical examination）、實驗室檢測、影像學或症狀等的評估結果，而是會根據組織病理切片的葛里森評分（Gleason score）評估前列腺癌的惡性度^a，並結合美國癌症分期聯合委員會及國際防癌聯盟（AJCC UICC^b）的 TNM 分期^c及 PSA 表現量進行分期，如附錄一[3, 4]。

^a 葛里森評分主要是依據 2014 年國際泌尿外科病理學學會（International Society of Urological Pathology, ISUP）共識會議的評分系統。

^b AJCC UICC 全文為 American Joint Committee on Cancer and Union for International Cancer Control cancer staging system。

前列腺癌的疾病歷程大致可分為局部侵犯 (localized disease)、局部晚期腫瘤 (locally advanced disease)、生化復發 (biochemical recurrence)^d、轉移性去勢敏感型前列腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer, mCSPC)^e、及去勢抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)^f；其中CRPC屬於晚期前列腺癌 (advanced prostate cancer)，對於接受降低睪固酮 (testosterone) 的藥品或手術治療都具抗性。有超過80%的非轉移去勢抗性前列腺癌 (non-metastatic CRPC, nmCRPC；亦簡稱M0CRPC)^g會惡化為轉移性去勢抗性前列腺癌 (metastatic CRPC, mCRPC)，且一半以上的病人惡化速度相當快[6, 11]；前列腺癌進展過程如圖一。



圖一、前列腺癌疾病進展過程[6]

前列腺癌的標準治療選擇包含積極監控 (active surveillance)、觀察性等待 (watchful waiting)、手術、放射治療、放射性藥品治療 (radiopharmaceutical therapy)、雄激素剝奪療法 (androgen-deprivation therapy, ADT)^h、化學治療，及生物製劑治療 (biologic therapy) 等[13]。根據2020年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 針對前列腺癌發布的第一版臨床指引，提及ADT為mCSPC (M1 CSPC) 的標準治療[7]，而mCSPC的首選治療選擇則包含ADT合併apalutamide、abiraterone、docetaxel或enzalutamide等藥品；另對於發展為CRPC的病人，NCCN仍建議應持續接受黃體生成素釋放激素類似藥物 (luteinising-hormone releasing hormone, LHRH) 促進劑或拮抗劑的ADT，以維持血中睪固酮去勢濃度 (< 50 ng/dL)；其中對於PSA倍增時間≤ 10個月的

^c T=原發腫瘤 (primary tumor)，N=淋巴結擴散區域 (regional lymph nodes)，M=遠端轉移 (distant metastases)。

^d 生化復發或稱為 PSA 復發，定義是指經影像學評估並未有轉移病灶，但 PSA 濃度增加[5, 6]。

^e CSPC 亦指荷爾蒙敏感型前列腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC) [5]。NCCN 指引則稱之為 castration-naive prostate cancer (CNPC)，指在疾病惡化時未接受 ADT。即使已在放射治療前 (neoadjuvant)、放射治療期間 (concurrent)，或放射治療後 (adjuvant) 接受 ADT，若已恢復睪丸功能 (testicular function)，NCCN 前列腺癌小組亦稱為 CNPC [7, 8]。

^f CRPC 定義為：儘管血中睪固酮濃度達去勢標準 (睪固酮 < 50 ng/dL)，但疾病仍持續惡化[6]。

^g 研究指出 PSA 倍增時間 (prostate-specific antigen doubling time, PSADT；指 PSA 濃度加倍所需的估算時間) 較短的 nmCRPC 病人，和縮短至發生轉移或死亡的時間具關連性[9, 10]。

^h 即為荷爾蒙治療 (hormone therapy；如附錄二) 或稱去勢治療 (castration therapy) [12]；可包含接受睪丸切除術 (orchiectomy) 或藥物治療 (pharmacologically) [6]。

nmCRPC，首選治療藥品包含apalutamide、darolutamide、enzalutamideⁱ，其他建議治療方案則包含第一代抗雄激素、estrogens等藥品[7]；有關NCCN（2020年）對於mCSPC及nmCRPC（PSA倍增時間≤10個月）的治療建議彙整如表三：

表三、NCCN（2020年）對於mCSPC及nmCRPC的治療建議

mCSPC治療建議	nmCRPC治療建議 [†] (對於PSA倍增時間≤10個月者)
<p>(1) ADT合併下列治療藥品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 首選治療方案 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Apalutamide (category 1) ▶ Abiraterone (category 1) ▶ Docetaxel 75 mg/m² (category 1) * ▶ Enzalutamide (category 1) ● 其他建議治療方案 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fine-particle abiraterone (category 2B) ● EBRT用於體積較小 (low-volume) 的腫瘤轉移 (M1) 之原發性腫瘤 (primary tumor) <p>(2) 或單獨ADT</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 首選治療方案 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Apalutamide (category 1) ▶ Darolutamide (category 1) ▶ Enzalutamide (category 1) ● 其他建議治療方案 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ketoconazole、ketoconazole 合併hydrocortisone； ▶ 第一代抗雄激素藥品 (nilutamide、flutamide或 bicalutamide) ▶ Corticosteroids (包含 hydrocortisone、prednisone 或dexamethasone) ▶ Estrogens，包含 diethylstilbestrol (DES) ▶ 抗雄激素治療中斷 (antiandrogen withdrawal)

EBRT=External Beam Radiation Therapy

* 低腫瘤體積疾病(low-volume disease)病人於早期以docetaxel合併ADT治療的效益較不明確。

† 應持續使用ADT，以維持血中睪固酮去勢濃度 (< 50 ng/dL)。

根據2020年歐洲泌尿科醫學會(European Association of Urology, EAU)針對前列腺癌更新的指引，亦強烈建議將ADT合併apalutamide作為前列腺癌轉移(M1)病人的一線治療選擇，以及將apalutamide用於治療屬於高度轉移風險(PSA倍增時間≤10個月)之nmCRPC病人做為延長轉移的治療選擇[14]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品安列康膜衣錠60毫克(Erleada Film-Coated Tablets 60 mg)的主成分為apalutamide，為非類固醇類雄性素受體拮抗劑。本品經主管機關許可之適應症為「(一)轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)及(二)非轉移性的去

ⁱ Apalutamide、darolutamide及enzalutamide皆屬第二代抗雄激素藥品。

勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」。依據建議者此次建議納入健保給付之適應症，本案藥品之治療目標病人群包含「(一) 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」^j，以及「(二) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[15]，查詢本案藥品apalutamide之ATC分類碼為「L02BB05」，屬antineoplastic and immunomodulating agents / endocrine therapy / hormone antagonists and related agents / anti-androgens類別，同屬L02BB者尚有其他5種成分藥品，包含flutamide (L02BB01)、nilutamide (L02BB02)、bicalutamide (L02BB03)、enzalutamide (L02BB04) 及darolutamide (L02BB06)；其中2成分藥品 (包含nilutamide及darolutamide) 於我國尚未上市；其餘3成分藥品 (包含flutamide、bicalutamide及enzalutamide) 目前皆已取得我國藥品許可適應症核准用於治療前列腺癌，且皆已收載為健保給付項目。

其次於衛生福利部食品藥物管理署[16]，藥品許可證暨相關資料查詢作業，於適應症 (藥品) 欄位以關鍵字「前列腺癌」、「攝護腺癌」或「前列腺腫瘤」查詢，並設定條件為「未註銷」、ATC分類碼前三碼為「L02」(屬於抗腫瘤及免疫調節劑的內分泌治療) 進行查詢，核准適應症含「前列腺癌、攝護腺癌或前列腺腫瘤」之藥品，除本案藥品，另尋獲12種內分泌治療藥品，包含hexestrol、flutamide、leuprolide、buserelin、leuprorelin、degarelix、abiraterone、enzalutamide、medroxyprogesterone、triptorelin、goserelin及bicalutamide，且皆已收載為健保給付藥品；其中abiraterone之健保給付規定為「與雄性素去除療法及prednisone或prednisolone併用，治療新診斷具高風險^k的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 的成年男性 (ECOG分數須 ≤ 1)」，與本案藥品之治療目標病人群(二) 具相近的健保給付適應症，但較為限縮。

另根據美國NCCN (2020年) 指引 (請參閱本報告表三)，與本案藥品之治療目標病人群「(一) 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」，具相近治療地位之首選建議藥品，包含darolutamide及enzalutamide；而針對本案藥品之治療目標病人群「(二) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」，具相近治療地位之首選建議藥品，包含abiraterone、docetaxel或enzalutamide。

本報告綜合考量國際臨床指引建議、我國核發之藥品許可證、以及健保署給付規定後，彙整與本案藥品具相近治療地位，可用於治療「(一) 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」或「(二) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」的藥品相關資訊如表四，包括ATC分類碼、藥品許可適應症、健保

^j 高風險定義為 PSA 倍增時間 (PSA doubling time) ≤ 10 個月。

^k 高風險需符合下列三項條件中至少兩項：(1) 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 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。

現行給付條件等搜尋結果。

表四、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
L02BB05 Apalutamide (本案藥品)	ERLEADA 適用於治療下列病人：(1)轉移性的去勢敏感性前列(mCSPC)。(2)非轉移性的去勢抗性前列腺癌(nmCRPC)。	膜衣錠	60 mg/tab	建議收載中
L02BX03 Abiraterone	與 prednisone 或 prednisolone 併用，適用於治療下列病人：(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 膜衣錠	250 mg/tab、 500 mg/tab	與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌(mHSPC)的成年男性(ECOG 分數須 ≤ 1)；詳如附錄三。
L01CD02 Docetaxel	前列腺癌	注射劑	10 mg/ml、 20 mg/ml、 40 mg/ml	於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。
L02BB01 Flutamide	前列腺癌的輔助治療	錠劑	250 mg/tab	攝護腺癌病人接受根除性攝護腺切除手術治療後，PSA 逐漸升高有局部

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
				復發或遠處轉移之情況。
L02BB03 Bicalutamide	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。	膜衣錠	50 mg/tab、 150 mg tab	限用於與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。
G03CA57 Estrogen	前列腺癌	膜衣錠	1.25 mg/tab、 0.625 mg/tab	無另行規範給付範圍及條件。
L02AA91 Hexestrol	前列腺癌	注射劑	5 mg/ml	無另行規範給付範圍及條件。
L02BB04 Enzalutamide	治療(1)高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌。(2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。(3)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。	軟膠囊劑	40 mg/cap	健保尚未收載用於 nmCRPC 或 mCSPC。 限用於治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)；詳如附錄三
L02BB06 Darolutamide	我國未上市	-	-	-

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	1. CADTH 於 2018 年 11 月 1 日公告之評估報告，建議有條件的收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療去勢抗性前列腺癌，且經由 CT、MRI 或帶有放射線

	<p>同位素鎔 99m 標記的骨骼掃描證實並未伴隨遠端轉移，且屬高度轉移風險之病人</p> <p>2. CADTH 於 2020 年 4 月 22 日公告之評估報告，建議有條件的收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌</p>
PBAC (澳洲)	<p>1. PBAC 分別於 2018 年 11 月及 2019 年 7 月公告；最終於 2019 年 7 月公告之評估報告不建議收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (m0CPC) 的病人</p> <p>2. 截至 2020 年 4 月 30 日，並未查獲 apalutamide 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌相關之評估報告</p>
NICE (英國)	<p>1. 截至 2020 年 4 月 30 日，並未查獲 apalutamide 用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌相關之評估報告</p> <p>2. 截至 2020 年 4 月 30 日，並未查獲 apalutamide 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌相關之評估報告</p>
其他實證資料	<p>SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：</p> <p>1. SMC 於 2020 年 2 月 10 日公告的評估報告不建議在蘇格蘭 NHS 下收載 apalutamide 用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌成人病人</p> <p>2. 截至 2020 年 4 月 30 日，並未查獲 apalutamide 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌相關之評估報告</p>
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC) [17]

CADTH 於 2018 年 11 月 1 日公告之評估報告，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) 建議有條件的收載「apalutamide (Erleada) 合併 ADT 用於治療去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且經由電腦斷層 (computed tomography, CT)、核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 或帶有放射線同位素鎔 99m 標記的骨骼掃描 (technetium-99m bone scan) 證實並未伴隨遠端轉移，且屬高度轉移風險之病人」；但成本效果

(cost-effectiveness) 需改善至可接受的標準，否則 pERC 將不建議收載 apalutamide 合併 ADT。

其中高度轉移風險的定義為，在持續接受 ADT 治療期間，PSA 倍增時間 \leq 10 個月。接受 apalutamide 治療的病人應維持好的日常體能狀態(performance status)，且無癲癇發作(seizure)的風險因子；並且應持續接受治療至發生無法接受的不良事件，或影像學評估發生疾病惡化。

1. 決議理由 (療效部分)

此決議是基於 pERC 認同，apalutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT，不論是統計上或臨床上，皆可顯著延長無轉移存活期(metastasis-free survival, MFS)，且可顯著延長症狀發生惡化的時間，不良事件的發生為可控制的，生活品質(quality of life, QOL)並無影響，具淨臨床效益(net clinical benefit)；此外，高度轉移風險之病人族群有治療選擇的需求。

pERC 亦提及，因為 apalutamide 可延長疾病及症狀惡化發生的時間，且不良事件的發生為可控制的，並可提供病人額外的治療選擇，對於生活品質並無影響，因此符合病人重視的治療目的。

2. 臨床證據 (療效部分)：

pERC 決策參酌的主要證據包括由 pCODR 進行的系統性文獻回顧(1 項隨機分派對照試驗：SPARTAN¹)，委員會同時還考量了臨床醫師的建議，和病人團體提出之意見等。

(1) 臨床需求及疾病負擔：

針對 nmCRPC 病人，目前並無被接受的標準治療選擇。在缺乏經過證實的治療選擇下，觀察或 ADT 為僅發生生化惡化(biochemical-only progression)^m，但未發生轉移病人常見的建議治療選擇；針對此病人族群，迫切需要能延緩腫瘤發生轉移及症狀惡化的治療方案。

(2) 臨床醫師意見：

臨床醫師指出，nmCRPC 病人目前並無資助的標準治療，apalutamide 將可滿足此病人族群的醫療迫切需求(unmet need)。因為病人需發展至轉移性疾病

¹ 此份評估報告之臨床療效證據，主要納入第三期隨機分派對照試驗 SPARTAN 進行評估，詳細試驗摘要請參見本報告(四)其他實證資料。

^m 生化惡化(biochemical progression)是指，僅有 PSA 濃度升高；通常為疾病進展發生骨骼或內臟器官轉移前的最初徵象(sign)。

後才有資格接受大多數的治療藥品，使得 nmCRPC 病人存在治療缺口。臨床醫師指出，apalutamide 合併 ADT 可用於發生轉移前的 nmCRPC 病人；但值得注意的是，apalutamide 若用於治療 nmCRPC 將可能會影響未來發展為轉移性疾病的治療選擇。

(3) 病友代表團體意見：

病友團體指出，罹患前列腺癌對於生活品質會產生許多負面影響，包含尿失禁、影響親密關係及性功能障礙等問題。對於 nmCRPC 的治療期望為改善生活品質、減少副作用的發生、延緩疾病及症狀發生惡化，且可延長整體存活期，並具備額外的治療選擇等。曾接受過 apalutamide 治療的病人指出，apalutamide 的副作用不大且為可控制的，臨床效益大於副作用的發生風險。

整體而言，pERC 考量了 nmCRPC 病人對於治療的期望，並認為 apalutamide 具有在家口服使用的方便性，因此委員會認同 apalutamide 符合病人重視的治療效果。

3. 其他討論議題：

- (1) pERC 認為目前並無足夠的證據支持，在非轉移情境下接受 apalutamide 治療後，當疾病進展至轉移性 CRPC 時的最佳治療順序。
- (2) pERC 認為目前並無足夠證據可以提供曾在臨床試驗或藉由私人保險接受過 abiraterone、enzalutamide 或其他第二代抗雄激素用於治療 nmCRPC 的病人，後續是否可再接受 apalutamide 的治療建議。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) [18]

CADTH 於 2020 年 4 月 22 日公告之評估報告，pERC 建議收載「apalutamide (Erleada) 合併 ADT 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」，但成本效果需改善至可接受的標準；且病人必須為去勢敏感性前列腺癌 (即先前未曾接受過 ADT 或在近 6 個月內開始接受 ADT)，並具備良好的日常體能狀態；應持續接受治療至無法接受的不良事件發生，或疾病發生惡化。

1. 決議理由 (療效部分)：

此決議是基於 pERC 認同，apalutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT，不論是統計上或臨床上皆可顯著延長影像學無惡化存活期 (radiographic progression-free survival, rPFS)，且可統計上顯著延長整體存活期 (但數據尚未成熟，且可能受後續轉換組別治療[crossover]影響)，不良事件的發生為可控制的，生活品質並無影響，具淨臨床效益；此外，針對此病人族群需具備毒性較少的治

療選擇。

pERC 亦提及，apalutamide 合併 ADT 可符合病人重視的治療目的，包含疾病控制、維持生活品質，且具備額外的治療選擇。

2. 臨床證據（療效部分）：

pERC 決策參酌的主要證據包括由 pCODR 進行的系統性文獻回顧（1 項隨機分派對照試驗：TITANⁿ），委員會同時還考量了臨床醫師的建議，和病人團體提出之意見等。

(1) 臨床需求及疾病負擔：

對於罹患 mCSPC 的病人，ADT 為第一線的治療選擇，且幾乎所有病人初期都會對 ADT 產生治療反應，然而最終仍會進展為 CRPC；因此 pERC 認為需具備延長病人在去勢敏感性前列腺癌時期的治療方法。

(2) 臨床醫師意見：

臨床醫師認同，apalutamide 合併 ADT 用於治療 mCSPC 具備臨床療效，且相較於化學治療，耐受性更好，而相較於 abiraterone 合併 prednisone 可能更不需要監控；主要的副作用為皮疹（rash）、疲倦及高血壓；對於具有痙攣、甲狀腺機能低下症（hypothyroidism）及未受控制高血壓病史的病人，禁止接受 apalutamide 合併 ADT。而對於接受 apalutamide 合併 ADT 發生疾病惡化的病人，化學治療或放射療法，為最可能作為下一線的治療建議。1 位臨床醫師根據 TITAN 的試驗結果指出，一些病人在發生疾病惡化接受 abiraterone 作為二線治療，具臨床效益，因此 abiraterone 可能可做為疾病惡化後的另一種治療選擇。臨床醫師建議，針對 mCSPC 病人在選擇 apalutamide、docetaxel 及其他相關藥品作為治療方案時，可能須考量病人的治療偏好及病人特徵。

(3) 病友代表團體意見：

pERC 指出，罹患前列腺癌病人最常指出的副作用包含疲倦、臉潮紅（hot flashes）及焦慮，然而有些副作用可能與治療相關。接受過 apalutamide 合併 ADT 治療的病人指出，apalutamide 合併 ADT 相較於先前的治療方案，能更好地達到症狀及疾病惡化的控制，並可減少副作用的發生，且副作用通常為可耐受的；其中腸道失禁（bowel incontinence）、肌肉質量（muscle mass）下降及憂鬱感被認為是最難以忍受的副作用；一般而言，病人認為 apalutamide 的治療效益大於副

ⁿ 此份評估報告之臨床療效證據，主要納入第三期隨機分派對照試驗 TITAN 進行評估，詳細試驗摘要請參見本報告（四）其他實證資料。

作用的發生；此外，apalutamide 的治療方式更為容易使用。

整體而言，pERC 認同 apalutamide 合併 ADT 的治療效益大於其潛在的副作用發生風險；且符合病人重視的治療目的，包含疾病控制、生活品質改善，並可提供額外的治療選擇。

3. 其他討論議題：

- (1) pERC 提及，目前並無足夠證據可在 apalutamide 合併 ADT 及其他雄激素受體軸標靶 (androgen receptor-axis targeted, ARAT) 治療藥品 (如 abiraterone、enzalutamide) 間做出明智的治療選擇決定。
- (2) pERC 認為目前並無足夠的證據可建議，mCSPC 病人在接受 apalutamide 合併 ADT 後，進展為轉移性去勢抗性前列腺癌的最佳治療順序。而 pERC 認同臨床指引小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 及註冊醫師的意見，對於接受 apalutamide 治療後發生疾病惡化，接受相同生物機轉的 ARAT 藥品，治療反應可能很低，因此 docetaxel 將最有可能會是下一線的治療選擇。

(二) PBAC (澳洲)

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC) [19]

PBAC 於 2018 年 11 月公告之初步評估報告，考量儘管 apalutamide 對於某些病人具備延緩腫瘤發生轉移的臨床效益，但整體存活的效益仍具不確定性^o，因此不建議收載「apalutamide 合併 ADT 用於治療屬於高度轉移風險^p之非轉移性去勢抗性前列腺癌病人 (M0CRPC)」；其他考量點還包括：(1) PBAC 認為目前尚無足夠證據可證實，接受 apalutamide 治療發生惡化後，接受 abiraterone 及 enzalutamide 的臨床療效程度，及最適當的治療路徑，及 (2) PBAC 認為儘管 apalutamide 可延長無轉移存活期 (MFS)、影像學無惡化存活期 (rPFS) 及腫瘤症狀產生的無惡化存活期 (symptomatic progression-free survival, sPFS) 具合理性，但由於數據仍不成熟，因此臨床效益的幅度具高度不確定性。經建議者再次提交申請，PBAC 於 2019 年 7 月的評估報告，仍不建議收載 apalutamide 用於治療此病人族群。以下重點摘要 2018 年 11 月及 2019 年 7 月評估報告中療效相關內容。

1. 決議理由 (2019 年 7 月；療效部分)：

此決議是基於，對於某些病人，apalutamide 具備延緩腫瘤發生轉移的實質

^o 由於目前試驗的數據尚未成熟且檢定力仍不足，整體存活期尚未達統計上顯著差異，效益具不確定性，因此 PBAC 認為目前並不足以宣稱 apalutamide 可延長整體存活期。

^p 高度轉移風險定義為 PSA 倍增時間 ≤ 10 個月。

效益，但整體存活期的增加幅度有多少仍具不確定性^q。

2. 比較品：PBAC 認為觀察性等待 (watchful waiting)^r 為合適的比較品；觀察也是目前對於 nmCRPC 病人接受標準 ADT 的管理方式。在有轉移病灶證據前，病人並不會接受 docetaxel、enzalutamide 或 abiraterone 治療。此外，PBAC 指出，根據 PROSPER 的試驗結果指出，enzalutamide 可能會和 apalutamide 同樣用於治療 nmCRPC 病人，其他藥品還包括 darolutamide。
3. 臨床證據：
 - (1) 相對療效及安全性證據 (SPARTAN 臨床試驗)
 - A. PBAC 認為未來的數據分析會受到安慰劑轉換至接受 apalutamide 治療 (cross-over) 而影響。
 - B. PBAC 指出，apalutamide 統計上顯著延長症狀惡化時間 (time to symptomatic progression) 和開始接受化學治療 (time to initiation of cytotoxic chemotherapy) 的時間，但 2 組事件發生的時間中位數皆尚未到達。
 - C. PBAC 認同，廠商宣稱 apalutamide 相較於觀察性等待，安全性較差具合理性^s。此外，PBAC 亦根據 SPARTAN 的試驗結果指出，接受 apalutamide 及安慰劑，生活品質 (quality of life, QoL) 幾乎沒有差異；然而，apalutamide 對於健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQOL) 影響的長期數據仍是有限的。
 - D. 儘管廠商再次提交 SPARTAN 的試驗結果指出，接受 apalutamide 治療發生疾病惡化後接受 abiraterone，相較於接受安慰劑治療發生疾病惡化後接受 abiraterone，可延長第二無惡化存活期 (second PFS, PFS2)；但 PBAC 認為這結果可能歸因於先接受 apalutamide 治療，而非 abiraterone；且 PBAC 認為第二無惡化存活期的結果並無法提供接受 apalutamide 發生疾病惡化後接受 abiraterone 相較於安慰劑的治療效益幅度是否會維持不變的資訊。此外，PBAC 考量到，接受 enzalutamide 治療發生疾病惡化後接受 abiraterone 僅能達到最小的抗腫瘤活性，因此若 abiraterone 在接受 apalutamide 治療後使用，其療效幅度及成本效果 (cost-effectiveness) 具不確定性；因此 PBAC 建議健保藥品給付 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 不應允許在 apalutamide 治療後使用 abiraterone。

^q 儘管 PBAC 認同廠商宣稱 apalutamide 可延長無轉移生存期 (MFS) 及無惡化存活期具合理性；但對於次委員會會議前的廠商回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 所呈現的 SPARTAN 試驗第二次期中分析 (interim analysis 2) 結果，PBAC 仍認為更新的整體存活效益因數據尚未成熟，因此具不確定性 (2 組整體存活中位數皆尚未達到)。

^r 'Watchful waiting' was defined as ongoing ADT with or without the addition of secondary hormonal therapies.

^s PBAC 於 2018 年 11 月的評估報告指出，接受 apalutamide 治療的病人有顯著較高的疲倦、皮疹、跌倒、骨折及甲狀腺機能低下症發生率，但由於目前的數據尚未成熟，因此安全性數據仍有限。

(2) 廠商申訴 (Sponsor hearing)

臨床醫師指出，apalutamide 具備良好的耐受性且副作用為可控制的；其作用機轉和 enzalutamide 相似，而 enzalutamide 已被廣泛用於治療轉移性前列腺癌疾病。臨床醫師亦提及對於委員會提出問題的回應，包括同意根據 apalutamide 的作用機轉及 PROSPER 的試驗結果^t，可預期 apalutamide 和 enzalutamide 具備相似的治療效益，並同意基於無轉移存活期的治療效益幅度，可預期 apalutamide 的整體存活效益，但目前 SPARTAN 的試驗數據並無法支持此假設。

(3) 消費者代表意見 (consumer comments)

- A. PBAC 注意到病友、專業健康照護專家及相關組織，透過消費者意見平台 (Consumer Comments facility) 指出，apalutamide 具備延緩轉移及症狀發生惡化的治療效益；且耐受性良好，可將副作用的影響控制在最小程度。此外，在疾病治療規則 (treatment algorithm) 上，若提早給予 apalutamide 將有助於解決目前連續性治療上的缺口，該缺口會導致前列腺癌病人的焦慮症。
- B. 澳洲醫學腫瘤組織 (Medical Oncology Group of Australia, MOGA) 根據 SPARTAN 試驗結果，強烈支持 apalutamide 的申請案，建議將其歸類為“PBS 優先給付 (high priority for PBS listing)”的治療方案之一。
- C. Geelong 前列腺癌支持團體 (Geelong Prostate Support Group) 支持將 apalutamide 收載於 PBS 下，用於治療轉移性及非轉移性的去勢抗性前列腺癌。該建議指出了前列腺癌的優先治療目標為，提高生活品質，並減少因疾病及治療副作用所引起的身體疼痛及心理痛苦 (psychological suffering)；此外，達到延長整體存活期的治療效果。而不論是轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (TITAN 試驗) 及非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (SPARTAN 試驗) 相關試驗皆指出，apalutamide 可延緩疾病惡化的發生。

4. 其他討論議題

- (1) PBAC 認同經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 建議限制 apalutamide 的使用條件應包含，WHO 日常體能狀態 (performance status) 評分 ≤ 1 分，與 SPARTAN 試驗納入之病人族群一致。
- (2) PBAC 考量前列腺癌的自然病史指出，儘管接受了新穎的荷爾蒙治療，但疾病仍會隨著時間而惡化，且抗藥性的產生對於後續整體存活期 (overall survival, OS) 的影響仍具不確定性。
- (3) PBAC 認同非轉移性去勢抗性前列腺癌 (MOCRPC) 病人臨床上需要具備有效的治療方式，且證據指出 apalutamide 及其他同類藥品在前列腺癌各臨床

^t PROSPER 試驗為評估 enzalutamide 用於治療非轉移性去勢抗性前列腺癌病人的第三期臨床試驗。

期別可提供臨床效益。

- (4) 因為 apalutamide 及 enzalutamide 具備相似的藥理作用，可能產生交互抗藥性 (cross-resistance)，在接受 apalutamide 治療後接受 enzalutamide 不太可能具備臨床療效；因此 PBAC 認同且建議不應在接受 apalutamide 治療後使用 enzalutamide。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

截至 2020 年 4 月 30 日，以” apalutamide” 關鍵字進行搜索，並未查獲 apalutamide 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌相關之評估報告。

(三) NICE (英國) [20]

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)

截至 2020 年 4 月 30 日，以” apalutamide” 關鍵字進行搜索，並未查獲 apalutamide 用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌相關之評估報告。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

截至 2020 年 4 月 30 日，以” apalutamide” 關鍵字進行搜索，並未查獲 apalutamide 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌相關之評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC (蘇格蘭) [21]

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)

SMC 於 2020 年 2 月 10 日公告的評估報告指出 (SMC2268)，由於許可證持有廠商並未針對此適應症提交任何相關證據，因此 SMC 不建議在蘇格蘭 NHS 下收載「apalutamide 用於治療屬於高度轉移風險的非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC) 成人病人」。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

截至 2020 年 4 月 30 日，以” apalutamide” 關鍵字進行搜索，並未查獲 apalutamide 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌相關之評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)

Population	納入條件：高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌
Intervention	apalutamide 合併 ADT
Comparator	健保已收載給付之同臨床治療地位品項
Outcome	臨床療效及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

Population	納入條件：轉移性的去勢敏感性前列腺癌
Intervention	apalutamide 合併 ADT
Comparator	健保已收載給付之同臨床治療地位品項
Outcome	臨床療效及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane / PubMed / Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 4 月 30 日，以 apalutamide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無關及研討會摘要之文獻；針對「高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」，接受 apalutamide 之相對療效及安全性評估文獻，最終共納入 3 篇第三期隨機分派(2:1)、雙盲(double-blind)、

安慰劑對照 (placebo-controlled) 試驗文獻[10, 22, 23]；納入評估的文獻皆是來自於 SPARTAN (NCT01946204) 試驗^u。

A. 研究設計

SPARTAN試驗主要目的為評估apalutamide, 持續ADT (簡稱apalutamide組) 相較於安慰劑, 持續ADT (簡稱安慰劑組)^v, 用於治療非轉移性去勢抗性前列腺癌, 且PSA倍增時間≤10個月的病人之相對療效；主要評估指標為, 藉由盲性中央獨立評估委員會 (blinded independent central review) 評估的無轉移存活期。最終共1,207位病人^w納入SPARTAN試驗；依據PSA倍增時間(>6個月及≤6個月)、有無接受骨頭保護製劑 (bone-sparing agents), 及局部或區域性淋巴結疾病分類 (N0及N1) 進行分層, 並透過隨機分派至apalutamide組或安慰劑組；2組基期時, 年齡中位數為74歲, PSA倍增時間中位數小於5個月^x；研究設計如表五。

表五、SPARTAN 試驗之研究設計

研究設計	第三期隨機分派 (2:1)、雙盲、安慰劑對照、多國多中心臨床試驗
受試者納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 經由組織學或細胞學確認組織型態為腺癌的前列腺癌, 且為去勢抗性者 2. 持續接受 ADT* 治療期間之 PSA 倍增時間≤10 個月 3. 需透過影像學檢測或其他資訊來源, 確認無遠端轉移 4. 無局部或區域性淋巴結疾病 (分類為 N0), 或骨盆腔惡性淋巴結短軸小於 2 公分 (分類為 N1), 且低於主動脈分岔 (aortic bifurcation) 處
試驗治療分組 [§]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apalutamide 組= 806 位 (240mg /天) [#] 2. 安慰劑組= 401 位[#] <p>※ 2 組皆持續接受 ADT。病人將持續接受治療至疾病發生惡化, 不良事件的發生或退出試驗。</p>
主要評估指標	無轉移存活期 ^l
次要評估指標	腫瘤發生轉移的時間 (time to metastasis) [‡] 、無惡化存活期 (progression-free survival) [†] 、症狀惡化時間 (time to symptomatic progression) [§] 、整體存活期, 及初次開始接受化學治療時間

* ADT包含雙側睪丸切除, 或接受性腺激素釋放素 (gonadotropin releasing hormone) 促進劑或拮抗劑。

§ 在第一次發現遠端轉移後, 病人可接受abiraterone合併prednisone；而在停用研究治療方案

^u SPARTAN 試驗是由嬌生股份有限公司 (Janssen Research and Development) 贊助。

^v 在解盲後, 試驗結果若呈現正向 (positive study result), 所有接受安慰劑的受試者將有機會接受 apalutamide 的積極治療。

^w Apalutamide 組及安慰劑組分別有 15.6% (126/806) 及 15.7% (63/401) 病人來自亞洲地區。

^x PSA 倍增時間中位數, apalutamide 組為 4.4 個月, 安慰劑組為 4.5 個月。

後，由主治醫師決定給予病人abiraterone合併prednisone，或任何用於轉移性去勢抗性前列腺癌的治療方案。

Apalutamide組（806位）及安慰劑組（401位）皆分別有3位病人接受隨機分派，但並未接受研究藥品治療。

|| 無轉移存活期定義為自隨機分派至第一次藉由影像學評估發現遠端轉移，並透過盲性中央獨立評估委員會進行評估；或因任何因素發生死亡的時間。

‡ 腫瘤發生轉移的時間定義為自隨機分派至第一次藉由影像學偵測發現有骨骼或軟組織的遠端轉移時間，並透過盲性中央獨立評估委員會進行評估。

† 無惡化存活期定義為自隨機分派至第一次藉由影像學偵測發現有局部或遠端轉移的時間，並透過盲性中央獨立評估委員會進行評估；或因任何因素發生死亡的時間。

§ 症狀惡化時間定義為自隨機分派至發生骨骼相關事件、疼痛惡化、或疾病相關症狀惡化，導致須開始接受新的全身性抗腫瘤治療，或因局部或區域性腫瘤惡化發生具臨床意義的症狀而需接受外科手術或放射線治療的時間。

B. 研究結果

【療效分析結果（如表六）】

a. 第一次期中分析結果（first interim analysis, IA1）^y

截至2017年5月19日，追蹤期中位數為20.3個月（四分位距=14.8至26.6）時，apalutamide組及安慰劑組分別有60.9%及29.9%的病人仍持續接受指定的治療方案。治療時間中位數，apalutamide組及安慰劑組分別為16.9個月（四分位距=11.1至24.2）及11.2個月（四分位距=4.9至17.7）。

- I. 第一次期中分析時，共有378位病人發生遠端轉移或死亡事件，其中apalutamide組及安慰劑組分別有184位（22.8%）及194位（48.4%）^z；無轉移存活期中位數，apalutamide組為40.5個月，安慰劑組則為16.2個月（轉移或死亡的HR=0.28, 95%CI=0.23至0.35; p<0.001），達統計上顯著差異。
- II. 此外，第一次期中分析結果指出，apalutamide組相較於安慰劑組，統計上顯著延長腫瘤發生轉移的時間（HR=0.27）、無惡化存活期（HR=0.29）及症狀惡化時間（HR=0.45）。
- III. 而在預先設定的次族群，不論是基期時ECOG日常體能狀態、年齡、地區、之前接受荷爾蒙治療次數、基期時PSA濃度、PSA倍增時間、骨頭保護劑使用，及局部或區域性淋巴結疾病分類，apalutamide組皆具一致性的無轉移存活期治療效益；另呈現種族次族群之無轉移存活期比較如下表。

	Apalutamide 組	安慰劑組	HR (95%CI)
白人	40.5 個月	14.6 個月	0.26 (0.21 至 0.34)

^y 此次分析即為無轉移存活期、腫瘤發生轉移的時間、無惡化存活期及症狀惡化時間等評估指標的最終分析結果；而後試驗便解盲，解盲時尚未發生轉移的安慰劑組病人可接受開放式apalutamide治療。

^z 發生轉移的病人中，apalutamide組及安慰劑組分別有60.5%及54.4%的病人發生骨轉移。

	Apalutamide 組	安慰劑組	HR (95%CI)
黑人	25.8 個月	36.8 個月	0.63 (0.23 至 1.72)
亞洲人	NR	18.5 個月	0.33 (0.16 至 0.67)
其他	30.0 個月	18.4 個月	0.40 (0.24 至 0.65)

IV. 病人自我報告結果指出，apalutamide 組在開始接受治療後，仍可維持基期時的健康相關生活品質 (HRQOL)，且 apalutamide 組及安慰劑組在各個時間點的健康相關生活品質評分相似；但自基期時的最小平方平均改變 (least-squares mean change) 結果指出，相較於 apalutamide 組，安慰劑組健康相關生活品質惡化較為明顯。

b. 第二次期中分析結果 (second pre-specified interim analysis, IA2)^{aa}

截至 2019 年 2 月 1 日，追蹤期中位數為 41 個月時^{bb}，apalutamide 組及轉換組別治療組 (crossover) 分別有 41% (325 / 803 位) 及 76% (58 / 76 位) 的病人持續接受 apalutamide 治療。Apalutamide 組、安慰劑組及轉換組別治療組，治療時間中位數分別為 31.4 個月、11.5 個月及 15.0 個月。

- I. 於第二次期中分析結果時，共有 285 位病人發生死亡事件 (67% events required)，其中 apalutamide 組及安慰劑組分別有 22% (178 / 806) 及 27% (107 / 401) 的病人發生死亡事件。整體存活期數據尚未成熟，於 apalutamide 組及安慰劑組皆未到達中位數，而 apalutamide 組相較於安慰劑組，可降低 25% 發生死亡的風險 (HR=0.75, 95% CI=0.59 至 0.96; p<0.0197)，惟未達於第二次期中分析預設的統計顯著標準 (0.0121)。
- II. 在第二次期中分析時，apalutamide 組及安慰劑組分別有 14% (115 / 806) 及 20% (82 / 401) 的病人開始接受化學治療；而 apalutamide 組相較於安慰劑組，可延長開始接受化學治療的時間，儘管 2 組中位數皆尚未達到 (HR=0.60, 95% CI=0.45 至 .80)，惟因整體存活期未達統計顯著差異，未接序針對此項指標進行統計檢定。
- III. 在預先設定的次族群分析中^{cc}，整體存活治療效益，皆一致性顯示傾向於 apalutamide 組，儘管一些樣本數較小的次族群，95% 信賴區間包括 1.0 (請參閱本報告附錄五)。

^{aa} 第二次期中分析額外預設的評估指標包括整體存活、開始接受化學治療的時間及安全性。

^{bb} 於第一次其中分析後解盲時，安慰劑組 398 位病人中已有 322 位停止治療 (74% 因發生疾病惡化)，剩餘 76 位病人轉換至接受 apalutamide (轉換組別治療組；crossover group)。

^{cc} 包含年齡、基期時 ECOG 日常體能狀態、種族、地區、之前接受荷爾蒙治療次數、基期時 PSA 濃度、PSA 倍增時間、骨頭保護劑使用，及局部或區域性淋巴結疾病分類。

表六、SPARTAN 試驗療效評估指標比較（意圖治療分析族群；ITT population）

	Apalutamide 組 (n=806)	安慰劑組 (n=401)	HR (95%CI)
第一次期中分析 (IA1)			
截至 2017 年 5 月 19 日，追蹤期中位數= 20.3 個月			
治療時間中位數	16.9 個月	11.2 個月	-
無轉移存活期中位數	40.5 個月	16.2 個月	0.28 (0.23 至 0.35) p<0.001
腫瘤發生轉移的時間中位數	40.5 個月	16.6 個月	0.27 (0.22 至 0.34) p<0.001
無惡化存活期中位數	40.5 個月	14.7 個月	0.29 (0.24 至 0.36) p<0.001
症狀惡化時間中位數	NR	NR	0.45 (0.32 至 0.63) p<0.001
整體存活期中位數	NR	39.0 個月	0.70 (0.47 至 1.04) p = 0.07
開始接受化學治療時間中位數	NR	NR	0.44 (0.29 至 0.66)
第二無惡化存活期中位數	NR	39.0 個月	0.49 (0.36 至 0.66)
第二次期中分析 (IA2)			
截至 2019 年 2 月 1 日，追蹤期中位數= 41 個月			
治療時間中位數	31.4 個月	11.5 個月	-
整體存活期中位數	NR	NR	0.75 (0.59 至 0.96) p<0.0197*
開始接受化學治療時間中位數	NR	NR	0.60 (0.45 至 0.80)
第二無惡化存活期中位數 [†]	55.6 個月	43.8 個月	0.55 (0.45 至 0.68) p<0.001

ITT= Intent-to-treat ; NR= not reached ; IA1= first interim analysis ; IA2= second pre-specified interim analysis

* 未達預設的統計顯著標準(0.0121)；故不再接序針對「開始接受化學治療」進行統計檢定。

† 在第二次期中分析時，apalutamide 組及安慰劑組分別有 28% (228 / 806) 及 37% (149 / 401) 的病人接受二線治療後發生疾病惡化。

【安全性分析結果】^{dd}

a. 第一次期中分析結果 (IA1)

- I. 第一次期中分析時，apalutamide 組及安慰劑組分別有 19.3% 及 52.8% 的病人因疾病發生惡化停止治療；而因不良事件停用研究藥品的病人比例，2 組則分別為 10.6% 及 7.0%。
- II. 發生第三或第四級不良事件的病人比例，apalutamide 組及安慰劑組分別為 45.1% 及 34.2%；嚴重不良事件發生率 2 組則為相當 (24.8% 及 23.1%)。
- III. 此外，apalutamide 組相較於安慰劑組，研究人員認為有更高的藥品相關之不良事件發生率，包括疲倦 (30.4% 及 21.1%)、皮疹 (23.8% 及 5.5%)、跌倒 (15.6% 及 9.0%)、骨折 (11.7% 及 6.5%)、甲狀腺機能低下症 (8.1% 及 2.0%)，及痙攣 (0.2% 及 0%)。

b. 第二次期中分析結果 (IA2)

- I. 第二次期中分析結果指出，apalutamide 組最常發生的不良事件包括疲倦、高血壓、腹瀉及跌倒。
- II. 發生第三至第四級不良事件的病人比例，apalutamide 組及安慰劑組分別為 53% 及 37%；經由校正治療時間差異 (difference in time of exposure) 後，第三至第四級不良事件的病人比例則分別為 54% 和 68%^{ee}。
- III. 經由校正治療時間差異 (adjusting for the exposure difference) 後，apalutamide 組在第二次期中分析及第一次期中分析時的第三至第四級皮疹、跌倒及骨折發生率並無差異^{ff}。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台後，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無關及研討會摘要之文獻後；針對「轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」，接受 apalutamide 之相對療效及安全性評估文獻，最終共納入 2 篇第三期隨機分派 (1:1)、雙盲、安慰劑對照試驗文獻[24, 25]，及 1 篇網絡統合分析[26]；其中納入評估的 2 篇第三期隨機分派試驗皆是來自於 TITAN (NCT02489318) 試驗。

^{dd} 安全性分析僅納入有接受研究藥品治療的病人群 (apalutamide 組=803 位，安慰劑組=398 位)。

^{ee} 第二次期中分析結果，經由校正治療時間差異後，第三至第四級皮疹、跌倒及骨折，apalutamide 組及安慰劑組發生率 (事件發生率/100 人-年) 分別為 (2.7% 及 0.2%)、(1.2% 及 0.7%) 及 (2.0% 及 0.9%)。

^{ff} 經由校正治療時間差異後，第一次期中分析及第二次期中分析時的第三至第四級皮疹、跌倒及骨折發生率 (事件發生率/100 人-年) 分別為：(4.2% 及 2.7%)、(1.2% 及 1.2%) 及 (2.1% 及 2.0%)。

【第三期隨機分派試驗】 [24, 25]

A. 研究設計

TITAN 試驗^{gg}主要目的為評估 apalutamide, 持續 ADT(簡稱 apalutamide 組) 相較於 安慰劑, 持續 ADT (簡稱安慰劑組)^{hh}用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌, 是否可延長影像學無惡化存活期及整體存活期。主要評估指標為影像學無惡化存活期及整體存活期。最終共 1,052 位病人納入 TITAN 試驗; 依據診斷時的葛里森評分 (≤ 7 分 vs. >7 分)、地區分布 (北美及歐洲 vs. 其他國家) 及先前是否接受 docetaxel 治療 (有 vs. 無) 進行分層, 並透過隨機分派至 apalutamide 組及安慰劑組; 年齡中位數為 68 歲; 研究設計如表七。

表七、TITAN 試驗之研究設計

研究設計	第三期隨機分派 (1:1)、雙盲、安慰劑對照、多國多中心臨床試驗 ⁱⁱ
受試者納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 前列腺癌且至少有一處遠端轉移病灶藉由骨掃描發現, 無論內臟或淋巴結是否有受到侵犯 2. ECOG 評分為 0 分或 1 分 3. 病人為去勢敏感性 (即疾病惡化時, 未正接受 ADT) 4. 先前治療方案僅限於 docetaxel (最多 6 個療程, 在接受治療期間或隨機分派前無疾病惡化的證據)、ADT (用於轉移性去勢敏感性前列腺癌不超過 6 個月, 或用於局部前列腺癌不超過 3 年)、對於有轉移性前列腺癌相關症狀者進行一個療程的放射療法或外科治療、或於隨機分派前至少 1 年完成的其他局部治療 (如放射療法或前列腺切除術)
試驗治療分組 ⁱⁱ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apalutamide 組= 525 位 (240 mg / 天) 2. 安慰劑組= 527 位 <p>※ 2 組皆持續接受 ADT。病人將持續接受治療至疾病發生惡化, 或無法接受的治療相關毒性發生。</p>
主要評估指標	影像學無惡化存活期 ^l 及整體存活期 [†]
次要評估指標	開始接受化學治療的時間 (time to cytotoxic chemotherapy)、疼痛惡化的時間 (time to pain progression) [†] 、開始慢性類鴉片使用的時間 (time to chronic opioid use), 及骨骼相關事件的發生時間 (time to skeletal-related event)

^{gg} TITAN 試驗是由嬌生股份有限公司贊助。

^{hh} 在解盲後, 安慰劑組可轉換至 apalutamide 組 (crossover); 此試驗於第一次期間分析後解盲。

ⁱⁱ Apalutamide 組及安慰劑組分別有 22.7% (119/525) 及 20.9% (110/527) 病人來自亞洲地區。

^{jj} 腫瘤體積較大及腫瘤體積較小的病人比例, apalutamide 組及安慰劑組分別為 (61.9% vs. 38.1%) 及 (63.6% vs. 36.4%)。

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group

|| 影像學無惡化存活期定義為自隨機分派至第一次藉由影像學評估發現疾病惡化（包括骨骼或軟組織病灶惡化），或發生死亡的時間。

‡ 整體存活期定義為自隨機分派至因任何因素發生死亡的時間。

† 疼痛評估是藉由簡明疼痛量表-簡易版（Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF）進行評估。

B. 研究結果

截至 2018 年 11 月 23 日（第一次期中分析），追蹤期中位數為 22.7 個月時，apalutamide 組及安慰劑組分別有 83 位及 117 位病人發生死亡事件。Apalutamide 組及安慰劑組接受研究藥品的療程中位數分別為 23 及 19 個療程（1 個療程為 28 天）；治療時間中位數，2 組則分別為 20.5 個月及 18.3 個月。截止分析日，apalutamide 組及安慰劑組分別有 66.2% 及 46.1% 的病人正接受研究藥品治療。

【療效分析結果（如表八）】

- 第一次期中分析結果指出，apalutamide 組及安慰劑組分別有 134 位及 231 位病人發生影像學惡化的事件；2 組在 24 個月時的影像學無惡化存活率分別為 68.2% 及 47.5%（影像學惡化或死亡的 HR=0.48, 95%CI=0.39 至 0.60； $p < 0.001$ ），apalutamide 組可降低 52% 發生影像學惡化或死亡的風險，且達統計顯著差異。
- 第一次期中分析時，有 200 位病人發生死亡事件^{kk}，其中 apalutamide 組及安慰劑組分別為 83 位及 117 位。在 24 個月時，apalutamide 組相較於安慰劑組有更高的整體存活率（分別為 82.4% 及 73.5%；HR=0.67, 95%CI=0.51 至 0.89； $p=0.005$ ），apalutamide 組可降低 33% 發生死亡的風險，且達統計顯著差異。
- 在次族群分析結果指出，影像學無惡化存活的治療效益皆一致性傾向於 apalutamide 組，包括先前曾否接受 docetaxel、腫瘤體積大小；此外，整體存活治療效益，apalutamide 組亦呈現一致性的優於安慰劑組，且腫瘤體積大小並未顯著影響 apalutamide 組的整體存活治療效果（如下表）。

	影像學無惡化存活期	整體存活期
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
腫瘤體積		
腫瘤體積較大（佔 63%）	0.53 (0.41 至 0.67)	0.68 (0.50 至 0.92)
腫瘤體積較小（佔 37%）	0.36 (0.22 至 0.57)	0.67 (0.34 至 1.32)
先前是否有接受 docetaxel		
有（佔 11%）	0.47 (0.22 至 1.01)	1.27 (0.52 至 3.09)
無（佔 89%）	0.49 (0.39 至 0.62)	0.63 (0.47 至 0.85)

^{kk} 死亡病例數尚不足以達到最終整體存活分析（410 位）。

- d. 2 組在治療期間^{ll}的疼痛及疲倦（包含強度及干擾）相關經歷並無差異^{mmm}；此外，前列腺癌治療的生活功能評估量表評分（FACT-P）ⁿⁿⁿ總分及歐洲五維健康問卷視覺尺度量表（EQ-5D-5L）^{ooo}評估結果指出，2 組皆可維持病人健康相關生活品質。另根據 FACT-P 總評分評估功能發生惡化的時間中位數，apalutamide 組及安慰劑組分別為 8.87 個月及 9.23 個月（HR=1.02，95% CI=0.85 至 1.22；p=0.85）。

表八、TITAN 試驗療效評估指標比較（ITT population）

	Apalutamide 組 (525 位)	安慰劑組 (527 位)	HR (95%CI)
影像學無惡化存活期中位數 (95%CI)	NE	22.1 個月 (18.5 至 32.9)	0.48 (0.39 至 0.60)， p<0.001
24 個月影像學無惡化存活率 (95%CI)	68.2% (62.9 至 72.9)	47.5% (42.1 至 52.8)	
整體存活期中位數 (95%CI)	NE	NE	0.67 (0.51 至 0.89)， p=0.005
24 個月整體存活率 (95%CI)	82.4% (78.4 至 85.8)	73.5% (68.7 至 77.8)	
開始接受化學治療時間中位數 (95%CI)	NE	NE	0.39 (0.27 至 0.56)， p<0.001
疼痛惡化的時間中位數 (95%CI)	NE	NE	0.83 (0.65 至 1.05)， p=0.12
開始慢性類鴉片使用時間中位數 (95%CI)	NE	NE	0.77 (0.54 至 1.11)
骨骼相關事件發生時間中位數 (95%CI)	NE	NE	0.80 (0.56 至 1.15)

NE= could not be estimated

^{ll} 截至第一次期中分析時的病人自我報告之疼痛相關評估指標，追蹤時間中位數為 19.4 至 22.1 個月。

^{mmm} 最嚴重疼痛強度惡化時間中位數，apalutamide 組及安慰劑組分別為 19.09 個月及 11.99 個月（HR=0.89，95%CI=0.75 至 1.06]；p=0.20）；而 2 組疼痛干擾（pain interference）惡化時間中位數皆尚未到達。

ⁿⁿⁿ FACT-P 全文為 Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate。

^{ooo} EQ-5D-5L 全文為 EuroQoL 5D questionnaire 5 level。

【安全性分析結果】^{pp}

- a. 不論是第三級或第四級不良事件（42.2%及 40.8%）及嚴重不良事件的發生率（19.8%及 20.3%），apalutamide 組及安慰劑組皆無顯著差異；停用研究藥品治療的原因多為疾病發生惡化（apalutamide 組為 18.9%；安慰劑組為 43.1%）。因不良事件停用治療的比率，apalutamide 組為 8.0%，安慰劑組則為 5.3%；而因不良事件發生死亡的病人比例，2 組則分別為 1.9%及 3.0%。
- b. Apalutamide 組相較於安慰劑組，有更高之任何等級皮疹發生率（27.1%及 8.5%）；研究人員認為與 apalutamide 相關之最常見第三級以上不良事件為任何類型皮疹（6.3%）。

【網絡統合分析】[26]^{qq}

由 Sathianathen 等人於 2020 年發表的網絡統合分析，目的為透過系統性文獻回顧暨網絡統合分析比較轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mHSPC）治療組合之相對療效。最終共納入七項隨機分派對照試驗^{ss}，共包含四種介入治療藥品^{tt}。

統合分析結果指出，儘管納入評估的四種介入治療藥品合併 ADT 相較於單獨使用 ADT，統計上皆可顯著延長整體存活期，但四種藥品整體存活統計結果顯示相當，並無法明顯指出何者較具整體存活優勢；而藉由累積排序的曲線下面積（surface under the cumulative ranking, SUCRA）評估結果指出，可作為延長整體存活期的最佳治療藥品之機率最高者為 enzalutamide（76.9%），其次為 apalutamide（19.8%）^{vv}。此外，四種介入治療藥品合併 ADT 相較於單獨使用 ADT，統計上皆可顯著延長無惡化存活期，其中 abiraterone 及 enzalutamide 等 2 項藥品延長無惡化存活期的療效相當^{ww}，且優於 docetaxel 及 apalutamide。摘要

^{pp} 安全性分析，排除了 1 位 apalutamide 組未接受研究藥品的病人，最終僅納入 1,051 位病人。

^{qq} CADTH 於 2020 年 4 月公告的評估報告[18]，針對此篇網絡統合分析指出其存在以下幾項研究限制（limitations）：（1）納入統合分析的研究之納入及排除條件缺乏明確的定義；（2）納入分析的研究間存在很高的臨床異質性（例如試驗間允許使用不同的 ADT 治療、疾病期別及先前允許接受的治療），因此試驗間的可比較性（comparability）具有挑戰性；（3）此項統合分析僅評估了整體存活及無惡化存活的結果，並未將其他可能的相關結果納入評估，例如不良事件或健康相關生活品質；及（4）僅納入 2014 年 1 月至 2019 年 6 月發表的研究，將可能排除具相關性的較早期試驗；綜合上述幾點研究限制，CADTH 認為需謹慎判讀此篇網絡統合分析的研究結果。

^{ss} 7 項隨機分派對照試驗包含 docetaxel 共有 3 項：GETUG-AFU15、CHAARTED 及 STAMPEDE，abiraterone 共有 2 項：LATITUDE 及 STAMPEDE，enzalutamide 共有 1 項：ENZAMET，apalutamide 共有 1 項：TITAN。

^{tt} 四種介入治療藥品組合包含 docetaxel、abiraterone、enzalutamide 或 apalutamide 合併 ADT。

^{vv} 針對腫瘤體積較大（high-volume disease）的次族群分析顯示與整體族群達相似的分析結果，並無法指出何種治療藥品較具整體存活之治療優勢。而 SUCRA 評估結果指出，enzalutamide、apalutamide 及 abiraterone 分別有 54.4%、24.13%及 11.5%的機率可作為腫瘤體積較大病人族群傾向的治療藥品。

^{ww} 無惡化存活期評估僅納入 5 項試驗，包含 GETUG-AFU15、CHAARTED、STAMPEDE、ENZAMET，及 TITAN。

本案藥品與 abiraterone（健保已給付用於治療 mCSPC）之比較結果如下表。

Apalutamide vs. Abiraterone	HR (95% CI) *
整體存活期	0.92 (0.67 至 1.3)
腫瘤體積較大 (high-volume disease)	0.97 (0.68 至 1.4)
腫瘤體積較小 (low-volume disease)	0.87 (0.38 至 1.9)
無惡化存活期	1.8 (1.3 至 2.4)

* HR < 1 代表結果傾向 apalutamide 組。

(五) 建議者提供之資料

嬌生股份有限公司於送審資料中，建議將 Erleada[®] (apalutamide) 納入健保給付，用於治療「(一) 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」^{yy}，以及「(二) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」。

此次建議者針對治療目標病人群「(一) 高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」，共提出 8 篇療效相關文獻；其中有 3 篇試驗文獻已摘錄於本報告「(四) 其他實證資料」段落[10, 22, 23]，剩餘 5 篇文獻因未符合本報告設定的 PICOS，在此不再贅述，分別包括 1 篇 apalutamide 用於治療 nmCRPC 之回顧性文獻[27]；1 篇探討 nmCRPC 病人 PSA 升高的自然病史[28]；1 篇為透過日本 Medical Data Vision (MDV) 資料庫評估對於 nmCRPC 病人，無轉移存活期及整體存活期評估指標之間的相關性[29]；1 篇透過收集隨機分派對照試驗之病人資料，評估整體存活期的合適替代指標[30]，及 1 篇探討 apalutamide, ADT 及 enzalutamide, ADT 用於治療 nmCRPC 之配對校正間接比較研究 (matching-adjusted indirect comparison) [31]。

針對治療目標病人群「(二) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」，建議者共提出 2 篇療效相關文獻[24, 25]，皆已摘錄於本報告「(四) 其他實證資料」段落，在此不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

安列康膜衣錠 60 毫克 (Erleada Film-Coated Tablets 60mg) 的主成分為 apalutamide，此次建議申請納入健保給付之適應症，包含「(一) 高風險非轉移

^{yy} 高風險定義為 PSA 倍增時間 (PSA doubling time) ≤ 10 個月。

性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」，以及「(二) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」；在使用上應同時接受促性腺激素釋放激素(GnRH)類似物的治療，或是接受雙側睪丸切除術。

在綜合考量此次申請收載之健保給付適應症、國際治療指引、臨床試驗及健保給付規定後，本報告建議針對目標病人群「(一) 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)」，ADT 為合適的療效參考品；而針對目標病人群「(二) 轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)」，本報告則建議 abiraterone 合併 prednisone or prednisolone 及 ADT 為合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)

1. CADTH (加拿大)

CADTH 於 2018 年 11 月 1 日公告之評估報告指出，建議收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療去勢抗性前列腺癌，且經由 CT、MRI 或帶有放射線同位素銻 99m 標記的骨骼掃描證實並未伴隨遠端轉移，且屬高度轉移風險^{zz}之病人，但成本效果需改善至可接受的標準。

2. PBAC (澳洲)

PBAC 分別於 2018 年 11 月及 2019 年 7 月公告；最終於 2019 年 7 月公告之評估報告不建議收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療屬於高度轉移風險之非轉移性去勢抗性前列腺癌病人。

此外，截至 2020 年 4 月 30 日，於 NICE 公開網頁，針對“apalutamide 用於治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌”未查獲相關評估報告；而 SMC 則是基於許可證持有廠商並未針對此適應症提交任何相關證據，因此不建議在蘇格蘭 NHS 下收載 apalutamide 用於治療高風險 nmCRPC 病人。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

1. CADTH (加拿大)

CADTH 於 2020 年 4 月 22 日公告之評估報告指出，建議收載 apalutamide 合併 ADT 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌，但成本效果需改善至可接受

^{zz} 高度轉移風險定義為 PSA 倍增時間 ≤ 10 個月。

的標準。

此外，截至 2020 年 4 月 30 日，於 PBAC、NICE 及 SMC 公開網頁，針對“apalutamide 用於治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌”皆未查獲相關評估報告。

(三)相對療效及安全性

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (nmCRPC)

針對 apalutamide 用於治療「高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌」之相對療效及安全性評估，本報告共納入 1 項第三期隨機分派對照試驗 (SPARTAN)。

在追蹤期中位數為 20.3 個月時的試驗結果指出，無轉移存活期中位數，apalutamide 組為 40.5 個月，安慰劑組則為 16.2 個月 (轉移或死亡的 HR=0.28, 95%CI=0.23 至 0.35; p<0.001)，達統計顯著差異；且 apalutamide 組相較於安慰劑組，亦統計上顯著延長症狀惡化時間、無惡化存活期，及腫瘤發生轉移的時間 (p 值皆<0.001)。而於第二次期中分析時，追蹤期中位數為 41 個月時的結果則是指出，整體存活期尚未成熟，於 apalutamide 組及安慰劑組皆未到達中位數 (HR=0.75, 95% CI=0.59 至 0.96; p<0.0197)^{bbb}。

第一次期中分析結果指出，apalutamide 組相較於安慰劑組，研究人員認為有更高的藥品相關之不良事件發生率，包含疲倦、皮疹、跌倒、骨折、甲狀腺機能低下症及痙攣；而至第二次期中分析時，經由校正治療時間差異後，第三至第四級皮疹、跌倒及骨折的發生率與第一次期中分析時的結果並無差異。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)

針對 apalutamide 用於治療「轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC)」之相對療效及安全性評估文獻，本報告主要參考 1 項第三期隨機分派對照試驗 (TITAN)。

第一次期中分析結果指出，apalutamide 組及安慰劑組，在 24 個月時的影像學無惡化存活率分別為 68.2% 及 47.5% (影像學惡化或死亡的 HR=0.48, 95%CI=0.39 至 0.60; p<0.001)，apalutamide 組可降低 52% 發生影像學惡化或死亡的風險；且在 24 個月時，apalutamide 組相較於安慰劑組，有更高的整體存活率 (82.4% vs 73.5%; HR=0.67, 95%CI=0.51 至 0.89; p=0.005)，apalutamide 組可降低 33% 發生死亡的風險；兩項主要療效指標皆達統計顯著差異。

^{bbb} 此未達於第二次期中分析預設的統計顯著標準(p<0.0121)

不論是第三級或第四級不良事件（42.2%及 40.8%）及嚴重不良事件的發生率（19.8%及 20.3%），apalutamide 組及安慰劑組皆無顯著差異；而研究人員認為與 apalutamide 相關之最常見第三級以上不良事件為任何類型皮疹（6.3%）。

(四) 醫療倫理

雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但在此呈現 CADTH 及 PBAC 公告的評估報告所蒐集的加拿大及澳洲病人或醫師參與意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

■ 適應症一、高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）

CADTH 評估報告中臨床醫師的建議指出，nmCRPC 病人目前並無資助的標準治療，而 apalutamide 符合病人對於治療的期望，將可滿足 nmCRPC 病人的醫療迫切需求；但 apalutamide 若用於治療 nmCRPC 將可能會影響未來發展為轉移性疾病的治療選擇。此外，曾接受過 apalutamide 治療的病人指出，apalutamide 有較少的副作用發生且為可控制的，臨床效益大於副作用的發生風險。而 PBAC 透過消費者意見平台蒐集到的意見指出，apalutamide 具備延緩轉移及症狀發生惡化的治療效益，可將副作用的影響控制在最小程度；此外，在疾病治療路徑上，若提早給予 apalutamide 將有助於解決目前連續性治療上的缺口。

■ 適應症二、轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mCSPC）

CADTH 評估報告中臨床醫師的建議指出，apalutamide 合併 ADT 用於治療 mCSPC 具備臨床療效，且相較於化學治療，耐受性更好，而相較於 abiraterone 合併 prednisone 可能更不需要監控。接受過 apalutamide 合併 ADT 治療的病人指出，apalutamide 合併 ADT 相較於先前的治療方案，能更好地達到症狀及疾病惡化的控制，並可減少副作用的發生，且副作用多為可耐受的，治療效益大於副作用的發生；此外，apalutamide 的治療方式更為容易使用。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者針對高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌（Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC）及轉移性的去勢敏感性前列腺癌（Metastatic castration-sensitive prostate cancer, mCSPC），提供2份國內藥物經濟學研究，相關內容及結果摘要如下。

1. 建議者提出之報告內容

(1) 高風險 nmCRPC

建議者針對本品適應症提出一份成本效果分析（Cost-effectiveness analysis, CEA）及成本效用分析（Cost-utility analysis, CUA），探討本品合併雄激素剝奪療法（apalutamide+androgen deprivation therapy, APA+ADT）用於治療高風險nmCRPC病人之成本效益，比較品為單獨雄激素剝奪療法（Androgen deprivation therapy, ADT）治療。建議者模型採用分割存活模型（partitioned-survival model, PSM），模型包含3個健康狀態(health states)，分別為非轉移性CRPC期、轉移性CRPC期及死亡。建議者採用健保署之評估觀點，模型評估期間為30年，循環週期為7天。建議者參數推估來源為SPARTAN試驗及其外推資料，臨床療效參數包含無轉移存活期(metastasis-free survival, MFS)、整體存活期(overall survival, OS)、中斷治療時間（time to treatment discontinuation, TTD）。

建議者以遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）及遞增成本效用比值（Incremental cost-utility ratio, ICUR）呈現分析結果。根據建議者於治療高風險nmCRPC病人的經濟分析，使用APA+ADT相較於單獨ADT，每位病人需多花費新台幣約145萬元，可增加約0.88個生命年（Life years, LYs）及約0.87個經生活品質校正生命年（Quality adjusted life years, QALYs），其ICER值為新台幣約164萬元/LY、ICUR值為新台幣約167萬元/QALY。敏感度分析結果顯示，對ICUR值影響較大的因子依序為APA+ADT之服藥遵醫囑性，單獨ADT或APA+ADT後續治療之花費；若設定願付值（Willingness to pay, WTP）為3倍人均國民所得（Gross national product per capita, GDP per capita）、大約新台幣229萬元來看，則APA+ADT較單獨ADT具經濟效益的機率約86%，建議者認為本品合併ADT於治療高風險nmCRPC病人為具成本效益之策略。

(2) mCSPC

建議者針對本品適應症提出一份CEA及CUA評估，探討本品合併ADT（APA+ADT）用於治療mCSPC病人之成本效益，比較品為單獨ADT治療。建議者模型採用分割存活模型（partitioned-survival model, PSM），模型包含3個健康狀態(health states)，分別為無惡化存活期（progression-free survival, PFS）、惡化後存活期（post-progression survival, PPS）及死亡。建議者採用健保署之評估觀點，模型評估期間為30年，循環週期為7天。建議者參數推估來源為TITAN臨床試驗及其外推資料，臨床療效參數包含影像無惡化存活期（radiographic progression-free survival, rPFS）、OS、開始新治療時間（time to new treatment, TTNT）。

建議者以ICER值及ICUR值呈現分析結果，根據建議者於治療mCSPC病人的經濟分析，使用APA+ADT相較於單獨ADT，每位病人需多花費新台幣約166萬元，可增加約1.93個LYs及約1.61個QALYs，其ICER值為新台幣約86萬元/LY、ICUR值為新台幣約103萬元/QALY。敏感度分析結果顯示，對ICUR值影響較大的因子依序有模型評估期間及折現率；若設定WTP為3倍人均GDP（大約新台幣229萬元），則APA+ADT較單獨ADT具經濟效益的機率約98%，建議者認為本品合併ADT於治療mCSPC病人為具成本效益之策略。

2. 查驗中心評論

(1) 高風險 nmCRPC

建議者所提出之國內藥物經濟學研究，以MFS、OS及TTD作為療效參數指標，雖然本品SPARTAN試驗中亞洲族群約佔11.5%，但本品已通過台灣食品藥物管理署(Taiwan Food and Drug Administration, TFDA)認可，可免除銜接性試驗^a；因此，查驗中心認為本品在相對療效、安全性等反應國情部分具有其適切性。在效用值部分，建議者另提供一篇美國前列腺癌新診斷病人，接受治療前的健康相關生活品質（Health-related Quality of Life, HRQoL）研究，研究結果顯示HRQoL在白人、黑人、西班牙裔與亞太裔只有細微差異，因此認為SPARTAN試驗中的效用值也適用於亞洲族群。查驗中心認為美國研究與SPARTAN試驗之族群臨床定位有所不同，以不同研究相互連結作為無種族差異性的判定有待保留，效用值部分是否適用於台灣具有不確定性。

整體而言，建議者所提出之國內藥物經濟學研究，研究主題及設計皆符合其申請主張，建議者之研究架構完整，詳細說明參數假設及資料來源，並提供Excel檔案以供驗證。查驗中心認為，高風險非轉移性勢抗性前列腺癌病人接受本品治療是否具有其成本效益，有待我國WTP之訂定，若WTP為3倍人均GDP，則本品具有其成本效益，若WTP為1-2倍人均GDP，則本品具成本效益結果需保守看待。

^a若藥品經評估後，認定其內因性與外因性因素均不具族群差異，則可免除國內銜接性試驗。

(2) mCSPC

建議者所提出之國內藥物經濟學研究，以rPFS、PPS及TTNT作為療效參數指標，本品TITAN試驗中亞洲族群約佔22.7%，本品也已通過TFDA認可，可免除銜接性試驗；因此，查驗中心認為本品在相對療效、安全性等反應國情部份具有其適切性。在效用值部分，建議者並未提供明確證據顯示試驗中效用值於種族間沒有顯著差異，效用值部分是否適用於台灣具有不確定性。

整體而言，建議者所提出之國內藥物經濟學研究，研究主題及設計皆符合其申請主張，建議者之研究架構完整，詳細說明參數假設及資料來源，並提供Excel檔案以供驗證，惟部分數值在英文報告中並無說明，只有在中文摘要提及。查驗中心認為，轉移性的去勢敏感性前列腺癌病人接受本品治療是否具有其成本效益，有待我國WTP之訂定，若WTP為3倍人均GDP，則本品具有其成本效益，若WTP為1-2倍人均GDP，則本品具成本效益結果需保守看待。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	1. 高風險 nmCRPC：於 2018 年 11 月公告。 2. mCSPC：於 2020 年 4 月公告。
PBAC (澳洲)	1. 高風險 nmCRPC：於 2018 年 11 月、2019 年 7 月公告。 2. mCSPC：至 2020 年 6 月 1 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	1. 高風險 nmCRPC：至 2020 年 4 月 30 日止，查無相關評估報告。 2. mCSPC：至 2020 年 6 月 1 日止，查無相關評估報告。
其他醫療科技評估 組織	1. 高風險 nmCRPC：SMC (蘇格蘭) 於 2020 年 2 月公告。 2. mCSPC：至 2020 年 6 月 1 日止，查無相關評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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) [17、18]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2018 年 11 月及 2020 年 4 月公布相關評估報告，建議有條件收載本品合併 ADT，用於治療高風險 nmCRPC 病人或 mCSPC 病人，若成本效益達到可接受的範圍內。2 份報告分述如下：

(1) 高風險 nmCRPC

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2018 年 11 月公布相關評估報告，建議有條件收載本品合併 ADT，用於治療高風險 nmCRPC 病人，若成本效益達到可接受的範圍。高風險病人之定義為接受 ADT 治療期間，PSA 上升 2 倍的時間小於 10 個月；非轉移性病人則可經由電腦斷層 (Computed tomography, CT)、磁振造影 (Magnetic resonance imaging, MRI) 或銻 99m (Technetium-99m) 骨掃描來確認。

廠商提交一份成本效用分析及成本效果分析，採用分割存活模型 (Partitioned-survival model, PSM)，模型包含無轉移存活期 (Metastasis-free survival, MFS)、轉移期及死亡 3 個階段。廠商研究之比較策略為單獨 ADT，分析採用政府觀點，評估時間 15 年。模型中之療效指標為 MFS、整體存活期 (Overall Survival, OS) 及效用值 (Utility)；成本則納入藥物費用、疾病管理費用、診斷轉移之費用、安寧療護費用及副作用處理費用等，主要參數來自 SPARTAN 第三期臨床試驗。廠商分析結果顯示，本品合併 ADT 與單獨 ADT 相較，ICER 值為加拿大幣 151,811 元/QALY。

pCODR 的經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 參考療效指導小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 的意見，修正廠商部分模型參數如下：

- A. 模型評估期間從 15 年改為 10 年。
- B. 藥品的遵醫囑性 (Treatment compliance) 都修正為相同的 94.8%。
- C. 將模型中的中斷治療時間 (Time to treatment discontinuation, TTD) 參數曲線由 Weibull 曲線修正為 Gamma 曲線。

最後，EGP 重新分析模型的結果顯示，本品合併 ADT 與單獨 ADT 相較，ICER 值為加拿大幣 198,826 元/QALY。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) 同意 EGP 的再分析結果，基於廠商的建議價格，pERC 認為本品合併 ADT 與單獨 ADT 相較，於治療高風險 nmCRPC 病人部分不具成本效益。pERC 針對廠商研究的主要評論如下：

- A. SPARTAN 試驗中之 OS 資料缺乏統計顯著性：pERC 認為 MFS 是否合適

做為 OS 的替代指標尚未建立，且 SPARTAN 試驗中之 OS 資料尚未成熟，以此將 OS 資料外推可能會高估所增加的療效，導致 ICER 值被低估。

- B. 廠商模型架構具有不確定性：在 5,000 次迭代的機率分析後，平均 ICER 值之變異仍達到 3%，EGP 認為這個變異可能源自於基礎值的 QALY 中，所估算的遞增獲得變異大，導致最後成本效益推估的不確定性。
- C. 疾病惡化後的效用值具有不確定性：SPARTAN 試驗中的效用值相對較高，可能只能用於疾病轉移的早期階段，且生活品質（quality of life, QoL）只有 3 個評估點，無法清楚了解各追蹤階段有多少病人完成問卷。

(2) mCSPC

pCODR 於 2020 年 4 月公布相關評估報告，建議有條件收載本品合併 ADT（APA+ADT），用於治療 mCSPC 病人，若成本效益達到可接受的範圍，且病人必須為先前沒有接受過、或是 6 個月內才開始接受 ADT 治療者。

廠商提交一份成本效用分析，採用分割存活模型（Partitioned-survival model），模型包含無惡化期、疾病惡化期及死亡 3 個階段。廠商模型之比較策略有 3 個，包括（A）單獨 ADT，（B）docetaxel 合併 ADT（DOC+ADT），以及（C）abiraterone acetate 加上 prednisone 並合併 ADT（AAP+ADT）。評估觀點為加拿大健康照護者，評估時間 20 年，模型中之療效指標為 QALYs 及 LYs，主要參數來自 TITAN 臨床試驗、廠商提供之 OS 與影像無惡化存活期（Radiographic progression-free survival, rPFS）間接比較的網絡統合分析（Network meta-analysis, NMA）。廠商分析結果顯示，本品合併 ADT 與單獨 ADT 相較，ICER 值為加拿大幣 103,998 元/QALY；與 DOC+ADT 相較，ICER 值為加拿大幣 286,998 元/QALY；與 AAP+ADT 相較，則 APA+ADT 花費與療效都較低。CADTH 認為廠商模型的主要限制包括：

- A. OS 的治療效益及長期外推結果具有不確定性，廠商的推估方法可能高估模型中病人的存活。
- B. 採用的治療效用值不適當，此部分應該是由模型架構來獲得。另外，基本案例分析中排除被認為具臨床意義的副作用負效用值（Disutility）。
- C. 模型評估期間設定過短，終生可能較為合適。
- D. 根據劑量強度（Dose intensity）調整藥品費用，可能低估治療費用。
- E. 後續治療順序並未在模型中充分呈現，限制了外推至臨床上的應用。
- F. docetaxel 藥品費用被高估，因為只估算其最高單位含量（Strength）。

CADTH 修正廠商部分模型參數，包括將健康狀態的效用值獨立、納入副作

用的效用值遞減、更正 docetaxel 的藥費、修正劑量強度、納入非癌症死亡率來校正死亡率、延長模型評估期間等。最後，CADTH 認為 APA+ADT 被其他策略所主導 (Extendedly dominated)，為不具成本效益的策略；另外，經由順序分析顯示，最具成本效益的策略依序為單獨 ADT (若 WTP 少於加拿大幣 939 元/QALY)、DOC+ADT (若 WTP 在加拿大幣 939 元/QALY 至 282,082 元/QALY 間)、AAP+AD (若 WTP 高於加拿大幣 282,082 元/QALY)。CADHT 建議，如果 WTP 閾值為加拿大幣 100,000 元/QALY 或 50,000 元/QALY 間，則本品價格需調降 60%-70% 或調降 80%。

2. PBAC (澳洲) [19]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於2018年11月公告第一份評估報告，拒絕收載本品合併ADT，用於治療高風險m0CRPC (Non-metastatic castration-resistant prostate cancer, m0CRPC) 病人。經建議者再次提交申請，PBAC於2019年7月公告第二份評估報告，基於本品存活療效的不確定，及相較於比較策略 (ADT) 的ICER值過高，再次拒絕收載本品合併ADT，用於治療高風險m0CRPC病人。

廠商於2018年、2019年各提交一份成本效用分析，2019年模型架構主要依據2018年PBAC之建議進行模型更新修正，包括：

- (1) PBAC建議經濟模型中不要假設MFS和OS間的直接代理關係，不管是使用何種比例；PBAC認為MFS/PFS、症狀惡化期間、化療期間等療效參數，也可提供評估本品之臨床及成本效益。因此，廠商本次模型並未假設MFS和OS間的直接代理關係，修正後的模型採用SPARTAN試驗的MFS和OS資料。
- (2) PBAC建議如果使用OS資料則需更加保守，並基於試驗資料結果，例如從SPARTAN試驗進行外推、或進行SPARTAN及PROSPER試驗的統合分析。因此，廠商的小組委員會前的回應^b (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 提供SPARTAN試驗第二次期中分析資料，更新OS參數以進行模型修正。

廠商2次申請之模型架構摘錄如下：

項目	2018年模型	2019年更新模型
分析類型	成本效用分析	同2018年
結果	QALYs	同2018年
模型評估期間	終身 (15年)	同2018年，也進行其他期間分析
結果產出	馬可夫模型 (Markov model)	分割存活模型

^b廠商可以在接到PBAC評論後7天內進行意見回覆，此即為PSCR。PSCR及pre-PBAC responses，都是給廠商針對委員會問題提供解決方法，以增加產品被建議給付的機會。

項目	2018年模型	2019年更新模型
方法		(Partitioned-survival model)
健康狀態	包含3個健康狀態： 1. 高風險 m0CRPC 期：基於 SPARTAN 試驗的MFS 資料 2. mCRPC 期：基於 <u>abiraterone 302 試驗的對照組資料</u> 3. 死亡	包含3個健康狀態： 1. 高風險 m0CRPC 期：基於 SPARTAN 試驗的MFS 資料 2. mCRPC 期：基於 <u>SPARTAN 試驗的OS 資料</u> 3. 死亡
模型週期	每個月循環一次，並進行半循環調整法 (Half-cycle correction)	同2018年
轉移機率	來自 SPARTAN 及 abiraterone 302 試驗資料，包括進行資料外推	來自 SPARTAN 試驗資料，包括進行資料外推
效用值	於 m0CRPC 期採用試驗資料、於 mCRPC 期採用文獻資料(<u>來自數值平均結果</u>)	同2018年，mCRPC 期的效用值來自 <u>統合分析結果</u>

PBAC 的經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 認為廠商 2019 年更新模型有以下幾個關鍵因素可能影響分析結果，包括 MFS、OS 等增益的大小、藥品劑量強度的估算、mCRPC 期的花費、mCRPC 期的效用值。PBAC 認為如果依據廠商 PSCR 的更新分析結果，調整模型評估期間後的 ICER 值將超過澳幣 45,000 元/QALY 至 75,000 元/QALY 間；PBAC 最後也建議廠商若再次送件，需考量將藥品價格調降至 ICER 值在澳幣 40,000 元/QALY 至 45,000 元/QALY 間，並提供風險分攤協議 (Risk sharing arrangement)。

3. NICE (英國) [20]

經查詢 NICE 網站，有 2 項正在進行之評估。截至 2020 年 5 月底，尚未公布本品用於 nmCRPC 或 mCSPC 治療之相關醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [21]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 於 2020 年 2 月公告相關評估報告，不建議蘇格蘭 NHS (NHS Scotland) 收載本品 apalutamide，用於治療高風險 nmCRPC 病人。由於廠商並未送件，故該份報告無評估內容。

5. 電子資料庫相關文獻

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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	前列腺癌病人
Intervention	apalutamide
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)、成本效用分析 (cost-utility analysis)、成本效益分析 (cost-benefit analysis)、最小成本分析 (cost-minimum analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 4 月 30 日，以 (前列腺癌病人、apalutamide 及 cost-effectiveness analysis 等) 做為關鍵字進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，查無與本案藥品成本效益方面的相關文獻，搜尋策略請見附錄六。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

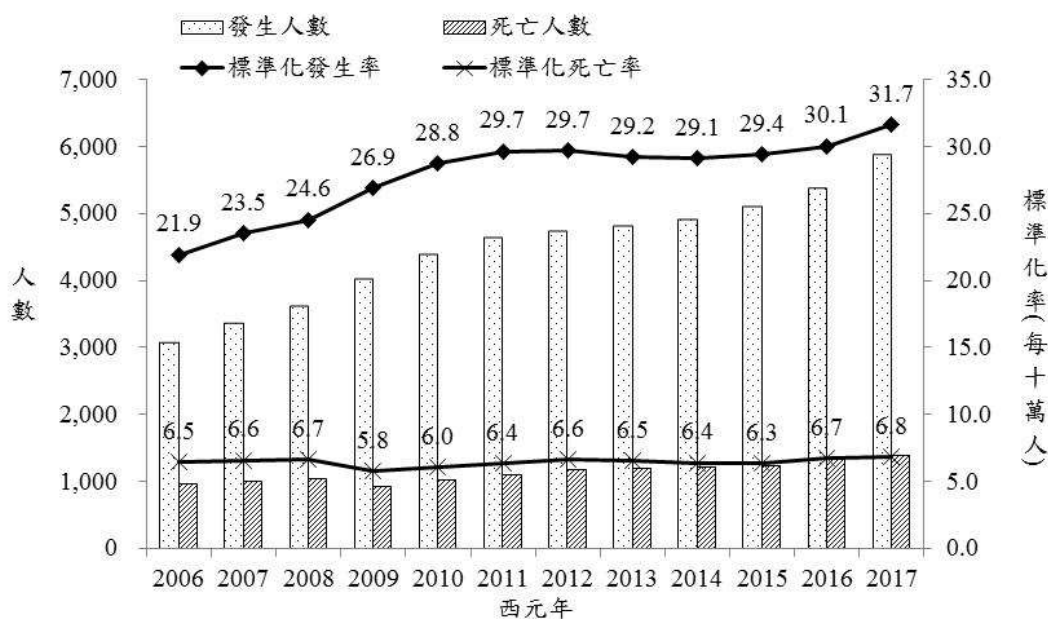
根據最新癌症登記報告顯示[32]，2017 年前列腺惡性腫瘤發生個案為 5,866 人，年齡標準化發生率為 31.7 人/每十萬人；因前列腺惡性腫瘤死亡的人數為 1,392 人，年齡標準化發生率為 6.8 人/每十萬人。當年度前列腺惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 5.3%、發生率的排名於男性為第 5 位；因前列腺惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 2.9%；死亡率的排名於男性為第 7 位。從歷年癌症登記結果來看，前列腺惡性腫瘤之標準化發生率有顯著上升趨勢、標準化死亡率則持平 (參見圖二)。

在 2017 年新診斷為前列腺癌的病人中[33]，疾病分期人數占比從高至低依序為第 II 期佔 37.7%、第 IV 期佔 33.0%、第 III 期佔 18.4% 及第 I 期佔 8.5%。在不同癌症期別的治療方式部分，第 I 期以 TURP^c 其他手術或未治療^d 為主、第 II 期及第 III 期以根治性手術或放療合併內分泌治療為主、第 IV 期以內分泌治療或 TURP 合併內分泌治療(或/與)放療為主。在醫療費用部分，根據 2018 年全民健

^cTURP：Transurethral resection of the prostate，經尿道前列腺切除術。

^d未治療之個案均為積極監測(Active surveillance)/再密切觀察(Watchful waiting)。

康保險醫療統計年報顯示[34]，因前列腺惡性腫瘤就醫人數約 4.7 萬人，醫療支出約 34.4 億點，占所有惡性腫瘤申報點數約 2%。



圖二、2006 年至 2017 年國內前列腺惡性腫瘤流行趨勢

(二) 核價參考品之建議

本案藥品在 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼為 L02BB05[15]，屬「L02BB：Anti-androgens」類。經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁，目前同屬 L02BB 類且未註銷的藥品共計 4 成分 15 品項，皆核准用於治療前列腺癌，包括 flutamide、bicalutamide、enzalutamide 及 apalutamide。另以適應症「去勢敏感」或「去勢抗性」前列腺癌查詢，則另外搜尋到 3 成分 6 品項，包括 cabazitaxel、radium-223 chloride 及 abiraterone（參見附錄七）[16]。

查詢目前健保給付規定[35]，國內用於治療轉移性去勢抗性前列腺癌（mCRPC）的藥品有 abiraterone（如 Zytiga）、enzalutamide（如 Xtandi）及 Radium-223（如 Xofigo）；用於治療去勢敏感性前列腺癌（mCSPC）的藥品有 abiraterone（如 Zytiga），該品項於 2020 年 5 月 1 日開始給付於「與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌（mHSPC）的成年男性（ECOG 分數須 \leq 1）」。

建議者申請本品健保給付適用症為「治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）」或「治療轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mCSPC）」，申請時皆須檢附病理報告或影像學報告。由於國內目前並無 nmCRPC 之健保給付適應症，因此，本報告認為本案藥品於治療高風險 nmCRPC 部分可能無合適之核價參考品；而 2020 年 5 月 1 日開始給付於治療 mCSPC 的 abiraterone（如 Zytiga），則

為 mCSPC 適應症可能的核價參考品。

(三) 財務影響

建議者認為本品為高風險nmCRPC或mCSPC病人的新治療選項，2項適應症皆需合併雄性素剝奪療法（Androgen-deprivation therapy, ADT）標準治療。建議者推估納入健保給付後本品整體使用人數約第一年的460人至第五年的800人，整體年度藥費約第一年的4.05億元至第五年的13.56億元。在財務影響方面，建議者同時評估於nmCRPC或mCSPC階段，及後續進展至mCRPC階段的藥費財務影響。另外，建議者有分兩種情境推估財務影響，分別為若Zytiga尚未納入健保給付於高危險mCSPC情境之財務影響約第一年的3.33億元至第五年的10.65億元，以及若Zytiga納入健保給付於高危險mCSPC情境之財務影響約第一年的0.73億元至第五年的2.85億元。因健保自2020年5月1日起已給付Zytiga用於治療mHSPPC，故以下僅陳述Zytiga納入健保給付於高危險mCSPC情境下之財務影響推估。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品於高風險 nmCRPC 的臨床地位包含新增關係與取代關係，於 mCSPC 的臨床地位為取代關係，建議者考量分述如下：
 - (1) 高風險 nmCRPC：新增關係部分主要考量目前健保無治療「高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌」適應症之藥品；取代關係部分則考量病人若接受本品治療，後續進展至 mCRPC 階段，將不會再使用相同機轉藥品之治療，如 Xtandi；因此，將有不會再使用同機轉藥品之取代關係。
 - (2) mCSPC：在 Zytiga 已給付於「新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌病人（High risk mHSPPC）」的情境下，本品將取代 Zytiga 用於治療高風險 mCSPC 之族群。另外，建議者也考量病人若接受本品治療，後續去勢療法失效而進展至 mCRPC 階段，將不會再使用相同機轉藥品之治療，如 Xtandi；因此，將有不會再使用同機轉藥品之取代關係，但有部分病人在 mCRPC 階段會新增使用 Zytiga。
2. 目標族群：建議者依據國內公開資料（醫療統計年報、癌症登記年報）、國外文獻及臨床專家意見等，推估本品若納入健保給付後之未來五年，2項適應症的整體目標人數約第一年的 2,100 人至第五年的 2,300 人，估算過程分述如下：
 - (1) 高風險 nmCRPC：建議者依據 2014 年至 2018 年國內醫療統計年報中前列腺癌就醫人數，以線性迴歸推估未來五年可能病人數。接續，參考 2016 年癌症登記年報中癌症期別中，非第四期病人約佔 65%，國外世代追蹤研究結果 nmCRPC 在整體病人中約佔 1%、符合高風險定義約佔 38%，推估未來五年目標人數約第一年的 160 人至第五年的 190 人。

- (2) mCSPC：建議者依據 2012 年至 2016 年國內癌症登記年報，以線性迴歸推估未來五年前列腺癌新診斷病人數，並參考癌症期別第四期病人約佔 35%、臨床專家意見顯示新診斷為轉移但仍為去勢敏感性者約佔 90%，推估未來五年目標人數約第一年的 1,900 人至第五年的 2,100 人。
3. 本品使用人數：依據建議者之市佔率設定，推估本品若納入健保給付後之未來五年，2 項適應症的整體使用人數約第一年的 460 人至第五年的 800 人，估算過程分述如下：
- (1) 高風險 nmCRPC：建議者認為未來可能因競爭產品的出現，市佔率成長平緩，設定市佔率約第一年的 20% 至第五年的 30%，推算本品使用人數約第一年的 40 人至第五年的 60 人。
- (2) mCSPC：建議者認為未來可能有競爭產品的出現，設定市佔率約第一年的 20% 至第五年的 35%，推算本品使用人數約第一年的 430 人至第五年的 750 人。
4. 原情境年度藥費：建議者假設本品需合併 ADT 標準治療，故 ADT 費用不另外計算，推估 2 項適應症於原給付情境之未來五年年度藥費約第一年的 6.66 億元至第五年的 15.59 億元，估算過程分述如下：
- (1) 高風險 nmCRPC：建議者認為本品需合併 ADT 標準治療，原情境與新情境之 ADT 藥費會相互抵消，故 ADT 藥費不另外計算；另外，建議者也提及可能合併雄激素阻斷法（Combined androgen blockade, CAB）治療，但此部分為短期使用且藥費較低，故不列入計算。
- (2) mCSPC：建議者設定 ADT 市占率約第一年的 50% 至第五年的 45%、Zytiga 市佔率約第一年的 50% 至第五年的 55%。接續，建議者認為本品需合併 ADT 標準治療，原情境與新情境之 ADT 藥費會相互抵消，故 ADT 藥費不另外計算。最後，依據 Zytiga 與合併藥品 prednisolone（5mg 每日 1 錠）之每日療程劑量、健保給付價格、每月用藥 28 天及給付總療程 24 個月，跨年度估算使用人數與藥費，推估原情境年度藥費約第一年的 6.66 億元至第五年的 15.59 億元。
5. 新情境年度藥費：建議者根據各藥品之使用人數、療程劑量及療程中位數推估，預估 2 項適應症的整體新情境年度藥費約第一年的 8.15 億元至第五年的 21.49 億元，本品年度藥費約第一年的 4.05 億元至第五年的 13.56 億元，估算過程分述如下：
- (1) 高風險 nmCRPC：建議者認為本品需合併 ADT 標準治療，原情境與新情境之 ADT 藥費會相互抵消，故 ADT 藥費不另外計算。建議者根據本品之使用人數、療程劑量、健保給付價格，並以臨床試驗之療程中位數（SPARTAN 試

驗)約 31 個月跨年度估算使用人數與藥費，推估新情境年度藥費約第一年的 0.32 億元至第五年的 1.18 億元，本品年度藥費等同新情境年度藥費。

- (2) mCSPC：建議者設定 ADT 市占率約第一年的 50%至第五年的 40%、Zytiga 市佔率約第一年的 30%至第五年的 30%。接續，建議者認為本品需合併 ADT 標準治療，原情境與新情境之 ADT 藥費會相互抵消，故 ADT 藥費不另外計算。最後，依據 Zytiga 與合併藥品 prednisolone (5mg 每日 1 錠) 之每日療程劑量、健保給付價格、每月用藥 28 天及臨床試驗之治療時間中位數約 8 個月等估算 Zytiga 費用。在本品藥費估算部分，建議者根據本品之使用人數、療程劑量、健保給付價格，並以臨床試驗之療程中位數 (TITAN 試驗) 約 23 個療程跨年度估算使用人數與藥費。建議者估算新情境年度藥費約第一年的 7.82 億元至第五年的 20.31 億元，本品年度藥費約第一年的 3.73 億元至第五年的 12.38 億元。

6. 進展至 mCRPC 階段的藥費：建議者認為使用本品後，後續 mCRPC 階段不會再使用同機轉藥品 Xtandi，故可取代 mCRPC 階段的 Xtandi 藥費。建議者根據臨床試驗結果、臨床專家意見、各藥品之使用人數、療程劑量及療程中位數等，推估 2 項適應症的整體藥費節省約第一年的 0.76 億元至第五年的 3.05 億元，估算過程分述如下：

- (1) 高風險 nmCRPC：

建議者依據臨床試驗資料及專家意見，認為接受 ADT 治療之高風險 nmCRPC 病人，約 17 個月會進展至 mCRPC，以此推估 1 年內由高風險 nmCRPC 進展至 mCRPC 機率約 39%。接續，建議者參考藥品共同擬定會議、專家意見，設定 mCRPC 階段 3 種治療選擇的比例，包括化療前使用 Xtandi 或 Zytiga 約佔 75%、化療後使用 Xtandi 或 Zytiga 約佔 20%、Xofigo 放射治療約佔 5%；另外，建議者參考 Xtandi 之醫療科技評估報告，扣除使用化療後死亡人數約佔 5%，推估化療後下一年度再接受 Xtandi 或 Zytiga 治療的人數。

最後，建議者以 Xtandi 或 Zytiga 與合併藥品 prednisolone(5mg 每日 2 錠) 之使用人數、療程劑量、健保給付價格及臨床試驗之治療時間中位數 (化療前約 11 個月、化療後約 8 個月)，配合 Xtandi 或 Zytiga 的市佔率變化，並以 Xtandi 年度藥費扣除 Zytiga 年度藥費作為藥費節省推估。建議者估算藥費節省約第一年的節省 0.05 億元至第五年的 0.19 億元。

- (2) mCSPC：

建議者認為 mCSPC 病人使用本品後，後續 mCRPC 階段不會再使用同機轉藥品 Xtandi，故可節省 Xtandi 藥費支出。建議者假設當年度新診斷為 mCSPC 病人有 50% 會進展至 mCRPC、其餘 50% mCSPC 病人於次年進展至 mCRPC。接續，建議者參考藥品共同擬定會議、專家意見，設定 mCRPC 階段 3 種治療

選擇的比例，包括化療前使用 Xtandi 或 Zytiga 約佔 75%、化療後使用 Xtandi 或 Zytiga 約佔 20%、Xofigo 放射治療約佔 5%；另外，建議者參考 Xtandi 之醫療科技評估報告，扣除使用化療後死亡人數約佔 5%，推估化療後下一年度再接受 Zytiga 或 Xtandi 治療的人數。

最後，建議者以 Xtandi 或 Zytiga 合併 prednisolone (5mg 每日 2 錠) 之使用人數、療程劑量、健保給付價格 (採用 2020 年 5 月開始之健保給付價格) 及臨床試驗之治療時間中位數 (化療前約 11 個月、化療後約 8 個月)，配合 Xtandi 或 Zytiga 的市佔率變化，並以 Xtandi 年度藥費扣除 Zytiga 年度藥費作為藥費節省推估。在 Zytiga 已給付於治療高風險 mCSPC 情境下，藥費節省約第一年的 0.71 億元至第五年的 2.86 億元。

7. 財務影響：建議者根據上述邏輯推估本品若納入健保給付，新情境較原情境所增加的年度藥費，扣除 mCRPC 階段的藥費節省後，2 項適應症的整體財務約第一年的 0.73 億元至第五年的 2.85 億元，估算過程分述如下：

- (1) 高風險 nmCRPC：考量高風險 nmCRPC 階段及後續 mCRPC 階段的治療，財務影響約第一年的 0.27 億元至第五年的 0.99 億元。
- (2) mCSPC：考量 mCSPC 階段及後續 mCRPC 階段的治療，財務影響約第一年的 0.46 億元至第五年的 1.87 億元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

1. 本報告認為建議者之財務影響架構清楚，也提供相關參考文獻及 EXCEL 檔案以供驗證，然建議者部分參數推估與藥費計算有疑義、後續進展至 mCRPC 階段的財務採藥品轉換比例的人數估計，未完整詳列原情境與新情境之推估。本報告依據國內最新公告的癌症登記報告、健保資料庫藥品分析結果、更新健保給付藥價、及參考各藥品之臨床試驗結果，依據可能的臨床處置流程進行後續財務影響推估。
2. 臨床地位：於高風險 nmCRPC 部分，考量目前健保給付規定中並無此階段的治療藥品，故於 nmCRPC 部分臨床地位屬於新增關係合理。於 mCSPC 部份，根據 2020 年 5 月最新健保給付規定，Zytiga 擴增適應症為「與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 (mHSPC) 的成年男性 (ECOG 分數須 ≤ 1)」，故於 mCSPC 階段的 Zytiga 取代關係合理，然而，建議者所提之本品 mCSPC 建議給付條件未若 Zytiga 之給付條件限定在高風險族群，因此本報告認為本品對於 mCSPC 階段的另一臨床選項 ADT 治療的取代比例應不會太低；另外，建議者認為 mCSPC 階段使用本品者僅有部分病人在 mCRPC 階段會新增使用 Zytiga，對此，本報告認為應為在 mCRPC 階段多數病人會使用 Zytiga。

3. 目標族群：本報告認為建議者於高風險 nmCRPC 部分所依據的國內醫療統計年報，攝護腺癌就醫人數包含了盛行個案與新發個案，而建議者接續以癌症登記報告新診斷個案之癌症期別進行不同族群的前後推估，有邏輯上的疑慮。本報告主要依據國內最新公告的癌症登記報告及相關文獻，進行目標人數推估，預估本品若納入健保給付後，2021 年至 2025 年 2 項適應症的整體目標人數約第一年的 2,200 人至第五年的 2,500 人，估算過程分述如下：

(1) 高風險 nmCRPC：本報告主要以依據 2013 年至 2017 年國內癌症登記報告，以線性成長率推估未來 2021 年至 2025 年的人數。接續，參考新診斷個案非第四期比例平均約 66%、亞洲地區 8 國前列腺癌研究中 M0 期個案中為去勢敏感者約佔 10% [36]、及建議者文獻中符合高風險定義約佔 38%，推估未來五年目標人數約第一年的 160 人至第五年的 190 人。

(2) mCSPC：本報告主要以依據 2013 年至 2017 年國內癌症登記報告，以線性成長率推估未來 2021 年至 2025 年的人數。接續，參考新診斷個案第四期比例平均約 34%、建議者文獻及專家意見新診斷為但仍為去勢敏感性者約佔 90%，推估未來五年目標人數約第一年的 2,000 人至第五年的 2,300 人。

4. 本品使用人數：本報告認為建議者對於本品的市占率考量應屬合理，2 項適應症的整體使用人數約第一年的 490 人至第五年的 880 人，估算過程分述如下：

(1) 高風險 nmCRPC：市佔率假設約第一年的 20% 至第五年的 30%，推算本品使用人數約第一年的 40 人至第五年的 60 人。

(2) mCSPC：市佔率假設約第一年的 20% 至第五年的 35%，推算本品使用人數約第一年的 450 人至第五年的 820 人。

5. 原情境年度藥費：由於本品需合併 ADT 治療，相關 ADT 藥費較低且可與原情境單獨 ADT 治療會相互抵消，故本報告認為建議者於 ADT 費用不另外計算部分應屬合理。在 Zytiga 已納入健保給付於 mCSPC 部分的現況下，並將每月藥費估算修正為 30 天，2 項適應症的整體原情境年度藥費約第一年的 7.50 億元至第五年的 18.32 億元，估算過程分述如下：

(1) 高風險 nmCRPC：原情境與新情境之 ADT 藥費會相互抵銷，故 ADT 藥費不另外計算。

(2) mCSPC：依據 Zytiga 與合併藥品 prednisolone (5mg 每日 1 錠) 之每日療程劑量、健保給付價格、每月用藥 30 天及給付總療程 24 個月，跨年度估算使用人數與藥費，推估原情境年度藥費約第一年的 7.5 億元至第五年的 18.32 億元。

6. 新情境年度藥費：本報告認為本品納入給付後，在 mCSPC 部分主要會取代 ADT 與 Zytiga 族群的治療，本報告參考建議者在原情境時 Zytiga 市佔率已達

50%以上，若在本品納入健保給付後，Zytiga 市佔率應不會下降至 30%左右；另外，本報告認為 ADT 在 mCSPC 階段的市佔率應會受本品納入健保給付的影響，應不會持續保持在 50%至 40%的高市佔率。因此，本報告針對建議者的 ADT、Zytiga 市佔率部分進行微調，設定 ADT 市佔率從第一年的 36%至第五年的 20%、Zytiga 市佔率約第一年的 42%至第五年的 45%。另外，本品需合併 ADT 標準治療，原情境與新情境之 ADT 藥費會相互抵銷，故 ADT 藥費不另外計算。根據各藥品之使用人數、療程劑量及臨床試驗中位數推估，2 項適應症的整體新情境年度藥費約第一年的 10.61 億元至第五年的 30.53 億元，本品年度藥費約第一年的 4.81 億元至第五年的 15.81 億元，估算過程分述如下：

- (1) 高風險 nmCRPC：依據建議者之本品建議健保給付價格、療程劑量及 SPARTAN 試驗療程中位數約 31 個月，跨年度估算使用人數與藥費。推估新情境年度藥費約第一年的 0.35 億元至第五年的 1.26 億元，本品年度藥費等同新情境年度藥費。
 - (2) mCSPC：依據建議者之本品建議健保給付價格、療程劑量及 TITAN 試驗療程中位數約 20.5 個月，跨年度估算使用人數與藥費。推估新情境年度藥費約第一年的 10.27 億元至第五年的 29.27 億元，本品年度藥費約第一年的 4.21 億元至第五年的 14.55 億元。
7. 進展至 mCRPC 階段的藥費：建議者並未呈現原情境及新情境的狀況，單以 Xtandi 或 Zytiga 之市佔率變化進行不使用同機轉 Xtandi 的財務節省推估，本報告認為此部分並未完整詳列臨床處置流程，且未考量使用不同藥品後續進展至 mCRPC 的年度機率應有不同。本報告重新設定原情境及新情境可能的臨床處置流程，進行後續進展到 mCRPC 階段的藥費影響評估（參見圖三），並依據臨床試驗資料推估不同治療處置下進展至 mCRPC 的年度機率，及參考建議者之藥品市佔率，進行後續進展至 mCRPC 階段的原情境、新情境及財務影響推估。2 項適應症的原情境 mCRPC 階段的整體藥費約第一年的 2.15 億元至第五年的 4.96 億元、新情境 mCRPC 階段的整體藥費約第一年的 2.07 億元至第五年的 4.32 億元、mCRPC 階段的整體藥費影響約第一年的節省 0.09 億元至第五年的節省 0.63 億元，估算過程分述如下：

(1) 高風險 nmCRPC 進展至 mCRPC 階段：

- A. 原情境：以本品臨床試驗推估單獨 ADT 治療，1 年內由高風險 nmCRPC 進展至 mCRPC 機率約 39%，跨年度估算進展至 mCRPC 階段人數。接續，參考建議者所設定的 mCRPC 階段治療選擇之比例，並依據健保資料分析，Xtandi 或 Zytiga 的使用人數相近，以分別 50%市佔率進行化療前或化療後使用 Xtandi 或 Zytig 人數推估與藥費估算。預估 mCRPC 階段原情境藥費約第一年的 0.37 億元至第五年的 1.24 億元。

- B. 新情境：以本品臨床試驗推估本品合併 ADT 治療，1 年內由高風險 nmCRPC 進展至 mCRPC 機率約 19%、單獨 ADT 治療約 31%，跨年度估算進展至 mCRPC 階段人數。接續，基於 nmCRPC 階段使用本品治療後，進展至 mCRPC 階段不會再使用同機轉 Xtandi，故化療前與化療後皆以 Zytig 進行人數推估與藥費估算。另外，單獨 ADT 治療之化療前與化療後治療之推估邏輯同上述高風險 nmCRPC 病人。預估 mCRPC 階段新情境藥費約第一年的 0.32 億元至第五年的 1.03 億元。
- C. mCRPC 階段的藥費影響：約第一年的節省 0.05 億元至第五年的節省 0.21 億元。

(2) mCSPC 進展至 mCRPC 階段：

- A. 原情境：由於 Zytiga 之 LATITUDE 試驗族群為高風險 mCSPC 病人，與本品申請健保給付適應症 mCSPC 病人略有差異，故 1 年內由 mCSPC 進展至 mCRPC 機率參考本品臨床試驗，推估 Zytiga 合併 prednisolone 治療約 19%、單獨 ADT 治療約 31%，並跨年度估算進展至 mCRPC 階段人數。接續，根據目前健保給付規定，Zytiga 與 Xtandi 僅能擇一使用，故 mCSPC 階段使用 Zytiga 治療後，進展至 mCRPC 階段不會再使用 Zytiga 或 Xtandi，故後續治療選項為化療，考量化療的藥費較低且可能相互抵銷，故暫予以忽略。另外，單獨 ADT 治療之化療前與化療後治療之推估邏輯同上述高風險 nmCRPC 病人。預估 mCRPC 階段原情境藥費約第一年的 1.78 億元至第五年的 3.72 億元。
- B. 新情境：參考本品臨床試驗設定 1 年內由高風險 nmCRPC 進展至 mCRPC 機率，推估本品合併 ADT 治療約 19%、Zytiga 合併 prednisolone 治療約 19%、單獨 ADT 治療約 31%，並跨年度估算進展至 mCRPC 階段人數。接續，基於 mCSPC 階段使用本品治療後，進展至 mCRPC 階段不會再使用同機轉 Xtandi，故化療前與化療後皆以 Zytig 進行人數推估與藥費估算。另外，基於 mCSPC 階段使用 Zytiga 治療後，後續化療的藥費較低且可能相互抵銷，故暫予以忽略。最後，單獨 ADT 治療之化療前與化療後治療之推估邏輯同上述高風險 nmCRPC 病人。預估 mCRPC 階段新情境藥費約第一年的 1.75 億元至第五年的 3.29 億元。
- C. mCRPC 階段的藥費影響：約第一年的節省 0.04 億元至第五年的節省 0.43 億元。
8. 財務影響：若單純考量本品適應症階段之治療費用，2 項適應症的健保藥費財務影響約第一年的 3.11 億元至第五年的 12.21 億元。若考量後續進展至 mCRPC 階段不會再使用相同藥品或同機轉藥品情形下，則 2 項適應症的健保總藥費財務影響約第一年的 3.02 億元至第五年的 11.58 億元，估算結果分述

如下：

- (1) 高風險 nmCRPC：若單純考量本品適應症階段之治療費用，健保藥費財務影響約第一年的 0.35 億元至第五年的 1.26 億元；若考量後續進展至 mCRPC 階段藥費，健保總藥費財務影響約第一年的 0.30 億元至第五年的 1.05 億元。
 - (2) mCSPC：若以本品適應症之健保藥費考量，健保年度藥費財務影響約第一年的 2.76 億元至第五年的 10.95 億元；若考量後續進展至 mCRPC 階段藥費，健保總藥費財務影響約第一年的 2.73 億元至第五年的 10.53 億元。
9. 敏感度分析：考量目前健保給付規定，Zytiga 與 Xtandi 僅能擇一使用，若本品納入健保給付，未來可能的給付規定為本品、Zytiga 與 Xtandi 僅能擇一使用，則以本品治療後進展至 mCRPC 階段時，則只有化療的治療選項，故本報告進行此情境的敏感度分析，推估 2 項適應症的健保總藥費財務影響約第一年的 2.58 億元至第五年的 9.86 億元。

(四) 藥品專家諮詢會議後報告更新

本品經 2020年9月健保署藥品專家諮詢會議決議，給付於高風險nmCRPC及mCSPC的治療，並規定本品與abiraterone、enzalutamide僅能擇一使用。本報告依據決議之健保給付規定內容、本品初步核定之價格及更新其他藥品健保給付價等，進行財務影響再次評估，預估本品於2項適應症的整體使用人數約第一年的490人至第五年的880人，本品年度藥費約第一年的3.64億元至第五年的11.38億元，對健保整體財務影響約第一年的1.67億元至第五年的5.44億元。

七、經濟評估結論

(一) 本土藥物經濟學研究

建議者提交2份本品用於高風險nmCRPC或mCSPC的本土藥物經濟學研究報告，整體而言研究主題與研究設計符合建議者送審主張，2份經濟評估報告資訊完整，可幫助了解我國高風險nmCRPC或mCSPC病人接受本品治療現況，惟是否具有其成本效益，有待我國WTP之訂定。若WTP為3倍人均GDP，則本品具有其成本效益，若WTP為1-2倍人均GDP，則本品具成本效益結果需保守看待。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 高風險 nmCRPC：加拿大 CADTH 建議有條件收載本品合併 ADT，用於治療高風險 nmCRPC 病人，若成本效益達到可接受的範圍。澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 不建議收載本品用於治療 nmCRPC 病人。英國 NICE 查無相關評估報告。

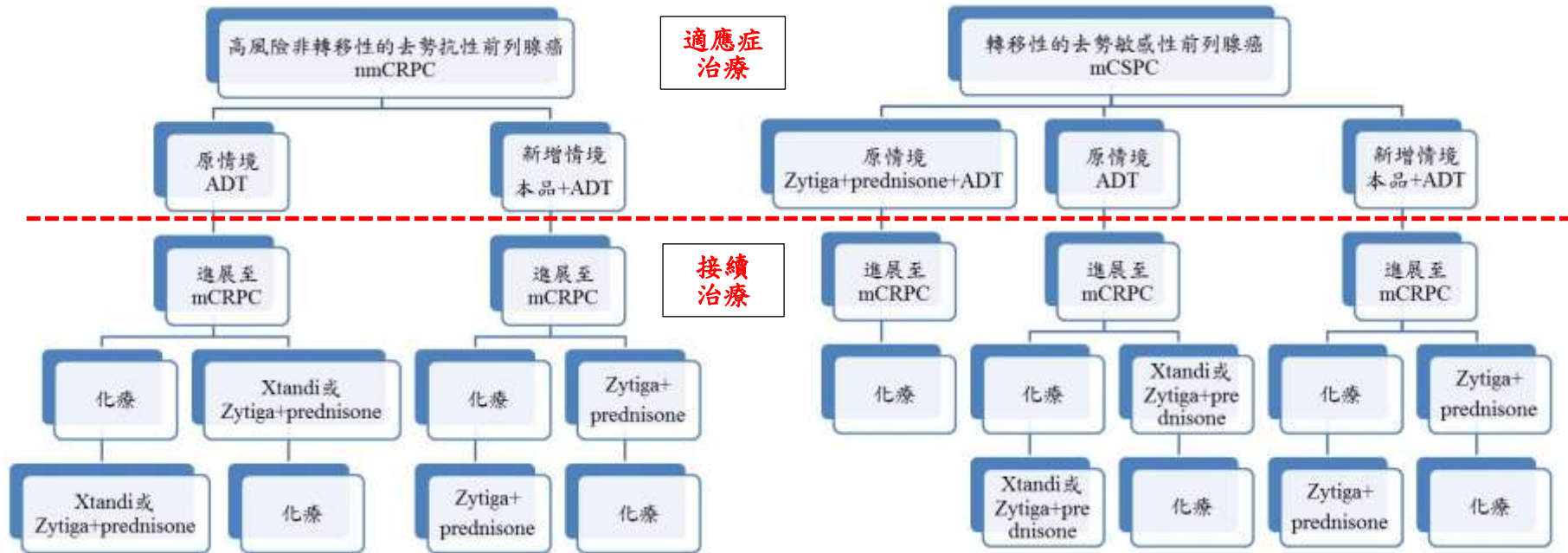
2. mCSPC：加拿大 CADTH 建議有條件收載本品合併 ADT，用於治療 mCSPC 病人，若成本效益達到可接受的範圍。澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 查無相關評估報告。

(三) 財務影響推估

1. 建議者估計本品若納入健保給付於治療高風險 nmCRPC 及 mCSPC，於 Zytiga 已納入健保給付於高危險 mCSPC 情境下，本品整體使用人數約第一年的 460 人至第五年的 800 人，本品整體年度藥費約第一年的 4.05 億元至第五年的 13.56 億元。在財務影響方面，建議者同時估算本品適應症階段的治療費用及進展至 mCRPC 階段的藥費節省，推估對健保整體之財務影響約第一年的 0.73 億元至第五年的 2.85 億元。
2. 本報告認為部分參數推估與藥費計算有疑義、後續進展至 mCRPC 階段的財務採藥品轉換比例的人數估計，未完整詳列原情境與新情境之推估。本報告依據國內最新公告的癌症登記報告、健保資料庫藥品分析結果、更新健保給付藥價、及參考各藥品之臨床試驗結果，依據可能的臨床處置流程進行後續財務影響推估。
3. 本報告預估本品若納入健保給付於治療高風險 nmCRPC 及 mCSPC，2 項適應症的整體使用人數約第一年的 490 人至第五年的 880 人，本品年度藥費約第一年的 4.56 億元至第五年的 15.81 億元。
4. 在財務影響方面，若單純考量本品適應症階段之治療費用，2 項適應症的健保藥費財務影響約第一年的 3.11 億元至第五年的 12.21 億元。若考量後續進展至 mCRPC 階段不會再使用相同藥品或同機轉藥品情形下，則 2 項適應症的健保總藥費財務影響約第一年的 3.02 億元至第五年的 11.58 億元。
5. 敏感度分析則考量健保給付規定下，可能為本品、Zytiga 與 Xtandi 三者僅能擇一使用，以此情境進行敏感度分析，2 項適應症的健保總藥費財務影響約第一年的 2.58 億元至第五年的 9.86 億元。

(四) 健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本報告依據2020年9月健保署藥品專家諮詢會議建議之健保給付規定內容、本品初步核定之價格及更新其他藥品健保給付價等，進行財務影響再次評估，預估本品於2項適應症的整體使用人數約第一年的490人至第五年的880人，本品年度藥費約第一年的3.64億元至第五年的11.38億元，對健保整體財務影響約第一年的1.67億元至第五年的5.44億元。



註 1：假設使用本品之病人，後續進展至 mCRPC 階段，便不會再使用同機轉藥物 Xtandi。

註 2：根據健保給付規定，(1) Zytiga 與 Xtandi 皆可於治療 mCRPC 病人，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。(2) Zytiga 與 Xtandi 可用於治療 mCRPC 病人，且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。(3) Zytiga 可用於治療 mHSPC (即 mCSPC) 病人，若病情惡化至 mCRPC 階段，不得再申請使用 Zytiga。(4) Zytiga 與 Xtandi 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。(5) Radium-223 (如 Xofigo) 限用於治療 CRPC 病人，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者，此處原情境與新情境基本為相互抵消，故暫予以忽略。

圖三、2 項適應症臨床處置流程

參考資料

1. 衛生福利部 . 107 年國人死因統計結果 .
<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>. Accessed May 07, 2020.
2. Mayo Foundation for Medical Education and Research . Prostate cancer.
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/prostate-cancer/symptoms-cause/s/syc-20353087>. Accessed May 07, 2020.
3. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer.
https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed May 07, 2020.
4. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment.
https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed May 07, 2020.
5. 臺灣楓城泌尿學會 . 當代攝護腺癌精選論文點評導讀集 .
<https://www.tmua.org.tw/knowledgebase/%E7%95%B6%E4%BB%A3%E6%94%9D%E8%AD%B7%E8%85%BA%E7%99%8C%20all.pdf>. Accessed.
6. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert review of anticancer therapy* 2017; 17(7): 625-633.
7. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed May 07, 2020.
8. 第三次台灣晚期攝護腺癌專家共識 .
<https://www.tmua.org.tw/knowledgebase/%E7%AC%AC%E4%B8%89%E6%AC%A1%E8%87%BA%E7%81%A3%E6%99%9A%E6%9C%9F%E6%94%9D%E8%AD%B7%E8%85%BA%E7%99%8C%E5%B0%88%E5%AE%B6%E5%85%B1%E8%AD%98all.pdf>. Published 2018. Accessed.
9. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(30): 3800-3806.
10. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378(15): 1408-1418.
11. Albala DM. Imaging and treatment recommendations in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Reviews in urology* 2017; 19(3): 200-202.
12. 轉移性攝護腺癌 -- 荷爾蒙治療 (編號 MPC-002)
https://www.tmua.org.tw/document/MPC_/MPC-002%E8%BD%89%E7%A

- 7%BB%E6%80%A7%E6%94%9D%E8%AD%B7%E8%85%BA%E7%99%8C-%E8%8D%B7%E7%88%BE%E8%92%99%E6%B2%BB%E7%99%82(%E5%8F%B0%E5%A4%A7%E9%86%AB%E9%99%A2).pdf. Published 2018. Accessed May 08, 2020.
13. National Cancer Institute. Prostate Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq#link/_147. Accessed May 07, 2020.
 14. European Association of Urology. Prostate Cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>. Accessed May 08, 2020.
 15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed May 11, 2020.
 16. 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. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed May 11, 2020.
 17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Erleada for Castrate Resistant Prostate Cancer. <https://www.cadth.ca/erleada-castrate-resistant-prostate-cancer-details>. Accessed April 30, 2020.
 18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Apalutamide (Erleada) for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. <https://www.cadth.ca/apalutamide-erleada-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-details>. Accessed April 30, 2020.
 19. Pharmaceutical Benefits Scheme. Apalutamide: Tablet 60 mg; Erlyand®. <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=apalutamide&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed April 30, 2020.
 20. National Institute for Health and Clinical Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=Apalutamide>. Accessed April 30, 2020.
 21. Scottish Medicine Consortium. apalutamide (Erleada). <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=Apalutamide>. Accessed.
 22. Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19(10): 1404-1416.
 23. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(11): 1813-1820.
 24. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20(11): 1518-1530.
 25. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;

- 381(1): 13-24.
26. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology* 2020; 77(3): 365-372.
 27. Al-Salama Z. Apalutamide: A Review in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs* 2019; 79: 1-8.
 28. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2918-2925.
 29. 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.
 30. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(27): 3097-3104.
 31. Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide with ADT in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Advances in Therapy* 2020; 37(1): 501-511.
 32. 衛生福利部國民健康署. 106年癌症登記報告 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Published 2020. Accessed June 9, 2020.
 33. 台灣癌症登記中心. 癌症期別與治療分析年度報告. <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5>. Published 2020. Accessed June 9, 2020.
 34. 衛生福利部統計處. 107年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-4648-113.html>. Published 2018. Accessed May 6, 2020.
 35. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2020. Accessed May 7, 2020.
 36. Uemura H, Ye D, Kanavar R, et al. United in Fight against prostate cancer (UFO) registry: first results from a large, multi-centre, prospective, longitudinal cohort study of advanced prostate cancer in Asia. *BJU international* 2020; 125(4): 541-552.

附錄

附錄一、前列腺癌疾病分期[6]

Table 2. AJCC Prognostic Groups

Group	T	N	M	PSA (ng/mL)	Grade Group
Stage I	cT1a-c	N0	M0	PSA <10	1
	cT2a	N0	M0	PSA <10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
Stage IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
Stage IIB	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
Stage IIC	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
Stage IIIA	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	1-4
Stage IIIB	T3-4	N0	M0	Any PSA	1-4
Stage IIIC	Any T	N0	M0	Any PSA	5
Stage IVA	Any T	N1	M0	Any PSA	Any
Stage IVB	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any

Note: When either PSA or Grade Group is not available, grouping should be determined by T category and/or either PSA or Grade Group as available.

附錄二、荷爾蒙治療（hormonal therapy）類型[14]

1. Bilateral orchiectomy
2. Oestrogens
2. Luteinising - hormone-releasing hormone agonists
3. Luteinising - hormone-releasing hormone antagonists
4. Anti-androgens (1) Steroidal anti-androgens : cyproterone acetate (CPA)、megestrol acetate 及 medroxyprogesterone acetate (2) Non - steroidal anti-androgens : nilutamide、flutamide 及 bicalutamide.
5. New compounds (1) Abiraterone acetate (2) Enzalutamide (3) Apalutamide (4) Darolutamide

附錄三、衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

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、108/1/1)

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)
- 5.胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。(108/1/1)

9.19.Estramustine sod. phosphate monohydrate(如 Estracyt)：(91/4/1)

限晚期前列腺癌病患且符合下列條件之一者使用：

- 1.經荷爾蒙治療無效。
- 2.經診斷對單獨使用荷爾蒙治療，具有預後療效不佳因素的初次治療病患。

9.49.Abiraterone(如 Zytiga)：(103/12/1、105/9/1、106/9/1、108/3/1、109/5/1)

1.與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌(mHSPC)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)

- (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 ≤ 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。
- 4.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (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，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。(106/9/1)
 - (3)用於治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌(mHSPC)的成年男性，總療程以 24 個月為上限。(109/5/1)
 - (4)去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。(106/9/1)
 - (5)使用 abiraterone 治療之荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌(mHSPC)病患，若病情惡化為轉移性去勢抗性前列腺癌(CRPC)，不得再申請使用 abiraterone。(109/5/1)
- 5.本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(105/9/1、106/9/1)
- 6.本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

9.54.Enzalutamide (如 Xtandi) : (105/9/1、106/9/1、108/3/1)

- 1.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀(ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：(106/9/1)
 - (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)
 - (2)申請時需另檢附：(106/9/1)
 - I.用藥紀錄(證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。
 - II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。
- 2.治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG 分數須 ≤ 2)且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。
- 3.須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (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，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。(106/9/1)
- 4.去勢抗性前列腺癌(CRPC)病患若於化學治療前先使用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。(106/9/1)
- 5.本品與 abiraterone 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。(106/9/1)
- 6.本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。(108/3/1)

9.68.Radium-223(如 Xofigo)：(108/3/1)

限用於治療去勢抗性攝護腺癌(castration-resistant prostate cancer)病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者，且病人須符合下列三項條件：

1. 患者須合併有症狀之骨轉移且骨轉移 ≥ 2 處
2. 每位患者最高使用六個療程
3. 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附：
 - (1) .用藥紀錄(證明為有症狀的骨轉移、需常規使用止痛藥物)
 - (2) .三個月內影像報告證明骨轉移 ≥ 2 處
 - (3) .三個月內影像報告證明無臟器轉移
4. 不得合併使用 abiraterone、enzalutamide 及其他治療因惡性腫瘤伴隨骨骼事件之藥品，如 denosumab、bisphosphonates 等。

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

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

9.40.Bicalutamide：(89/10/1、101/7/1)

限用於與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。

附錄四、療效評估文獻搜尋紀錄

#	Search Details	Results	Date
PubMed			
1	apalutamide	145	2020/04/30
Embase			
1	apalutamide'/exp OR apalutamide	621	2020/04/30
2	('apalutamide'/exp OR apalutamide) AND [english]/lim AND [humans]/lim	561	2020/04/30
Cochrane			
1	apalutamide	Trials : 95 Cochrane Review : 1	2020/04/30

附錄五、SPARTAN 試驗次族群之整體存活期比較結果 (截至 2019 年 2 月 1 日)

	Apalutamide 組	安慰劑組	HR (95%CI)
年齡			
< 65 歲	12 / 106 位	11 / 43 位	0.33 (0.14 至 0.74)
≥ 65 歲	166 / 700 位	96 / 358 位	0.83 (0.65 至 1.07)
種族			
白人	124 / 524 位	80 / 276 位	0.74 (0.56 至 0.98)
黑人	9 / 48 位	4 / 20 位	0.94 (0.29 至 3.06)
亞洲人	15 / 93 位	9 / 47 位	0.82 (0.36 至 1.86)
其他	30 / 141 位	14 / 58 位	0.81 (0.43 至 1.53)
之前接受荷爾蒙治療次數			
1	29 / 155 位	21 / 84 位	0.70 (0.40 至 1.23)
≥ 2	149 / 646 位	86 / 316 位	0.78 (0.60 至 1.01)
基期 ECOG 日常體能狀態			
0	110 / 623 位	72 / 311 位	0.69 (0.51 至 0.93)
1	68 / 183 位	35 / 89 位	0.87 (0.58 至 1.31)
PSADT			
≤ 6 個月	145 / 576 位	81 / 284 位	0.81 (0.62 至 1.06)
> 6 個月	33 / 230 位	26 / 117 位	0.57 (0.34 至 0.95)
基期時 PSA 濃度			
≤ 中位數	60 / 406 位	42 / 198 位	0.68 (0.46 至 1.01)
> 中位數	118 / 400 位	65 / 203 位	0.81 (0.60 至 1.09)
骨頭保護制劑			
有	18 / 82 位	13 / 39 位	0.55 (0.27 至 1.11)
無	160 / 724 位	94 / 362 位	0.79 (0.61 至 1.02)
局部或區域性淋巴結疾病			
N0	153 / 673 位	87 / 336 位	0.81 (0.62 至 1.06)
N1	25 / 133 位	20 / 65 位	0.52 (0.29 至 0.94)

附錄六、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	關鍵字 (查詢日期：2020/4/30)	篇數
PubMed	"Prostate Cancer" and Apalutamide and ("cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-minimization analysis")	0
EMBASE	prostate cancer' AND apalutamide AND ('cost-effectiveness analysis':au OR 'cost-utility analysis':au OR 'cost-benefit analysis':au OR 'cost-minimization analysis':au)	0
Cochrane Library	"Prostate Cancer" in Title Abstract Keyword AND Apalutamide in Title Abstract Keyword AND "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-minimization analysis" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	0

附錄七、西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
藥理治療分類 (ATC 碼) : L02BB				
1	衛部藥輸字第 026625 號	"精金"必克 癌膜衣錠 150 毫克	"Bioadamant" Bicamide Film Coated Tablets 150mg	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展攝護腺癌。
2	衛部藥輸字第 026626 號	"精金"必克 癌膜衣錠 50 毫克	"Bioadamant" Bicamide Film Coated Tablets 50mg	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展攝護腺癌。
3	衛部藥輸字第 026238 號	祿荅"艾威 群"膜衣錠 150 毫克	Bicalutamide "Alvogen" Film Coated Tablets 150mg	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。
4	衛部藥輸字第 026239 號	祿荅"艾威 群"膜衣錠 50 毫克	Bicalutamide "Alvogen" Film Coated Tablets 50mg	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。
5	衛署藥輸字第 025109 號	必可多"山 德士"膜衣 錠 50 毫克	Bicalutamide Sandoz 50mg Film Coated Tablets	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。
6	衛部藥輸字第 026270 號	癌可泰膜衣 錠 50 毫克	Bicalutamide-Ac epharm film coated tablets 50mg	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。
7	衛部藥輸字第 026198 號	百克攝膜衣 錠 50 毫克	Bicalutamide-Te va Film-Coated Tablets 50mg	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。
8	衛部藥輸字第 026566 號	癌攝妥膜衣 錠 50 毫克	Bicatero 50	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。
9	衛署藥輸字第 025206 號	百普羅膜衣 錠 50 毫克	BYPRO Film-Coated Tablets 50 mg	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。
10	衛署藥輸字第 022803 號	可蘇多錠 50 毫克	CASODEX TABLETS 50MG	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法 併用於進展性攝護腺癌。

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
11	衛部藥輸字第 027596 號	安列康膜衣錠 60 毫克	Erleada Film-Coated Tablets 60mg	ERLEADA 適用於治療下列病人：(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)。
12	衛署藥輸字第 025759 號	氟他胺	Flutamide	前列腺癌的輔助治療。
13	衛署藥製字第 046018 號	護腺寧錠	FUPROSTATE TABLETS	前列腺癌的輔助治療。
14	衛署藥輸字第 025087 號	欣益健膜衣錠 50 毫克	pms-BICALUT AMIDE 50mg F.C. Tablets	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。
15	衛部藥輸字第 026634 號	安可坦軟膠囊 40 毫克	Xtandi Soft Capsules 40 mg	治療 (1)高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌。 (2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。 (3)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。
適應症 (藥品)：去勢敏感、去勢抗性				
1	衛署藥輸字第 025633 號	去癌達注射劑	Jevtana Concentrate and solvent for solution for infusion	Jevtana Concentrate and solvent for solution for infusion
2	衛部藥輸字第 R00091 號	鐳治骨注射液	Xofigo solution for injection	本品用於治療去勢抗性攝護腺癌 (castration-resistant prostate cancer)病人，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者。
3	衛部藥輸字第 026139 號	澤珂錠 250 毫克	ZYTIGA Tablets 250mg	與 prednisone 或 prednisolone 併用，適用於治療下列病人：(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。

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
4	衛部藥輸字第 027291 號	澤珂® 膜衣錠 500 毫克	ZYTIGA® Film-Coated Tablets 500mg	與 prednisone 或 prednisolone 併用，適用於治療下列病人：(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。
5	衛部藥輸字第 027356 號	澤珂® 膜衣錠 250 毫克	ZYTIGA® Film-Coated Tablets 250mg	ZYTIGA® 是一種 CYP17 抑制劑，與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療 (1)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療(chemotherapy is not yet clinically indicated)者。(2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。(3)新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的成年男性，且與雄性素去除療法併用。
6	衛部藥輸字第 027766 號	愛瑞治膜衣錠 250 毫克	ABIRATRED Film-Coated Tablet 250mg	是一種 CYP17 抑制劑，與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療(1)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療 (chemotherapy is not yet clinically indicated)者。(2)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。(3)新診斷具高度風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌的成年男性，且與雄性素去除療法併用。