

# 澤珂錠 250 毫克 (Zytiga Tablets 250mg)

## 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	澤珂錠 250 毫克	成分	Abiraterone acetate
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	250mg / 8~1000 錠塑膠瓶裝(預計引進 120 錠/瓶)		
衛生福利部許可適應症	ZYTIGA 與 prednisone 或 prednisolone 併用,以治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 者。		
建議健保給付之適應症內容	同衛生福利部許可適應症		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 者(因禁忌症無法接受 docetaxel 治療者則不在此限)。 2. 需與 prednisone 或 prednisolone 併用。 3. 須經事前審查核准後使用。		
建議療程	每日劑量： 一般劑量：每日一次口服投予 1000 毫克(4 顆 250 毫克錠)，合併每日兩次口服投予 prednisone 或 prednisolone 5 毫克。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

### 醫療科技評估報告摘要

#### 摘要說明：

- 一、 參考品：本品以第一類新藥進行收載之建議，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品尚不能稱為第一類新藥，則查驗中心建議以臨床常用的 docetaxel 作為本品之第一核價參考藥品，mitoxantrone 則列為第二核價參考藥品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。



### 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

#### 1. abiraterone acetate vs. placebo

相對療效實證來自於一個直接比較 abiraterone acetate 與安慰劑的樞紐試驗 Study COU-AA-301。試驗結果顯示在主要療效指標整體存活期(中位數)分析，abiraterone 優於安慰劑 (482 days vs. 341 days)，且具統計顯著差異。

- (1) Study COU-AA-301 為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照、多國多中心的第三期臨床試驗。試驗收納 1195 位年齡大於 18 歲確診為前列腺癌、沒有神經內分泌分化或不為小細胞癌(small cell histology)，而且無法接受藥物或手術去勢之轉移性前列腺癌病人。這些病人接受過 1 種，不多於 2 種不同的細胞毒性化學治療(這些治療中需包含 docetaxel 治療)，並以 2:1 的比例隨機分派到兩組中。試驗組接受 abiraterone 一天一次每次 1000 毫克(4 顆 250 毫克錠)口服，並合併一天兩次每次 5 毫克 prednisone 或 prednisolone 口服；對照組接受安慰劑一天一次每次 1000 毫克(4 顆 250 毫克錠)口服，並合併一天兩次每次 5 毫克 prednisone 或 prednisolone 口服。試驗一直持續直到疾病出現進展、受試者無法耐受試驗藥物毒性或者受試者退出試驗為止。停止治療之後，會持續追蹤受試者的疾病進展與存活情況 5 年。
- (2) 受試者來自歐洲、澳洲和美洲 147 個試驗中心的受試者平均年齡為 69 歲(範圍:39-95 歲)，多為白種人(93%)、亞洲受試者僅佔 1.7% (20 位受試者)。試驗組有 569 位(72%)未完成試驗，其中，219 位(38.5%)是因為疾病進展，107 位(18.8%)轉而接受其他新的治療，98 位(17.2%)是因為副作用；對照組的部分，則有 340 位(85.4%)受試者未完成試驗，其中，112 位(32.9%)是因為疾病進展，64 位(18.8%)轉而接受其他新的治療，70 位(20.6%)是因為副作用。兩組受試者未完成試驗的各項原因其比例相近。
- (3) 試驗結果：(根據 2010 年 9 月 20 日更新的試驗數據)
  - i. 主要療效指標整體存活期(中位數)，在 abiraterone 組為 482 天(95%CI 451, 518)，安慰劑組為 341 天(95%CI 317, 400)，危險比值為 0.740 (95%CI 0.638, 0.859)。
  - ii. 次要療效指標部分，包括「至前列腺特異性抗原進展時間」、「放射影像無惡化存活時間」、「疼痛緩解」等的比較，abiraterone 組也都獲得具統計顯著差異的結果；至前列腺特異性抗原進展時間，abiraterone 比較安慰劑的危險比為 0.580 (95% CI 0.462, 0.728)；放射影像無惡化存活時間，abiraterone 比較安慰劑的危險比為 0.673 (95% CI 0.585, 0.776)；在疼痛緩解指標部分，abiraterone 組的表現亦較安慰劑組為佳(44% vs 27%)。
- (4) 在藥物安全性的部分，最常見的副作用包括疲勞(abiraterone 組 44% vs. 安慰劑組 43%)、背痛(30% vs. 33%)、噁心(30% vs. 32%)，便秘(26% vs. 31%)等，



與藥物或手術去勢抗性之轉移性前列腺癌病人一般病程發展的表現相近。

2. Abiraterone acetate vs. docetaxel

無直接或間接比較結果可供參考。

3. Abiraterone acetate vs. mitoxantrone

間接比較的資料來自於PBAC之2011年11月的報告中提及在整體存活期(中位數)部分, abiraterone 與 mitoxantrone 的間接比較結果顯示危險比值為 0.66 (95% CI 0.51, 0.86)。

四、 醫療倫理：無本土資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效果分析可供參考。

六、 財務衝擊：廠商認為本品是做為現有治療的救援，將產生新的額外財務衝擊。根據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，每年將有數百名前列腺癌病人接受本品的治療，依據廠商申請價格，將為健保帶來 2.25 億-4.78 億元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商提供的預算衝擊大致合理，惟病人延續使用本品的治療期間，若以文獻提供的至前列腺特定抗原進展時間 8.5 個月進行計算，預算衝擊則會增加為 2.39 億-5.17 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2†	參考品 3‡
商品名	Zytiga	Taxotere concentrate and solvent for solution for infusion	Novantrone injection 2mg/mL	Mitoxantrone injectio 2mg/mL "KINGDOM"
主成分/含量	250mg	Docetaxel 20 mg, 80 mg	Mitoxantrone 2 mg/mL, 10mL	Mitoxantrone 2 mg/mL, 1 mL 及 10 mL
劑型/包裝	8~1000錠塑膠瓶裝(預計引進120錠/)	注射劑	注射劑	注射劑
WHO/ATC 碼	L02BX03	L01CD02	L01DB07	L01DB07
主管機關許可適應症	ZYTIGA 與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 者。	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。	乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、荷爾蒙治療無效之前列腺癌及多發性硬化症。 註：許可證有效日期僅至民國 99 年 4 月 22 日。	乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症。
健保給付條件	擬訂中	前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。	同衛生署許可適應症	同衛生署許可適應症
健保給付價	擬訂中	20 mg: 4,770 元; 80 mg: 17,949 元	僅以每劑 7,702 元給付至 101 年 5 月 31 日，自民國 101 年 6 月 1 日起迄今則未予以給付。	1 mL: 265 元; 10 mL: 4,173 元
仿單建議劑量與用	每日一次口服投予1000毫克(4顆)	建議劑量為體表面積每平方米75	建議使用劑量為每21 天給與短	建議初劑量：體表面積每平方米

法	250毫克錠)，合併每日兩次口服投予prednisone或prednisolone 5毫克。	mg。Prednisone或prednisolone要持續口服給藥，每天二次，每次5 mg。	暫靜脈輸注12至14 mg/m <sup>2</sup> 。	14 mg，單劑量靜脈注射，間隔21天可重複一次。
療程	持續使用	每3週為一療程	每3週為一療程	每3週為一療程
每療程花費	擬訂中	每療程約為32,259元*	--	每療程約為5,498元*
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗（head-to-head comparison）				
具間接比較（indirect comparison）				
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	✓			
目前臨床治療指引建議的首選	✓	✓	✓	✓
其他考量因素，請說明：				
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p> <p>†該品項藥品為原開發廠藥品，但目前衛生署許可症已失效，且健保已無給付。</p> <p>‡該品項藥品為學名藥，但尚未取得使用於前列腺癌之衛生署許可適應症。</p> <p>*療程花費之計畫係依據2005-2008國民營養健康狀況變遷調查結果，≥19歲男性的身高及體重分別為168.7公分及69公斤，以Mosteller formula計算，男性病人體表面積為1.8平方公尺。</p>				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 102 年 10 月 22 日公告建議收載。</p> <p>加拿大衛生部核准 abiraterone 的適應症內容包括兩個部分，即在合併 prednisone 使用的情況下，治療「無症狀或症狀輕微之雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」以及「曾經接受過化學治療(包括 docetaxel)且雄性素去除療法治療失敗的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」。</p> <p>經 pCODR 專家審議委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)評議後，建議 abiraterone acetate 給付內容為：在合併 prednisone 使用的情況下，治療「無症狀或症狀輕微之雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗，且先前未曾接受過化學治療，ECOG 分數介在 0~1 之間的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」。加拿大給付之範圍與我國廠商申請給付之範圍並不盡相同。</p>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 101 年 7 月公告建議收載：abiraterone 與 prednisone 或 prednisolone 合併使用，用於因為對 docetaxel 藥物產生抗藥性或無法耐受藥物副作用而治療失敗，且其身體狀況在世界衛生組織評估標準小於等於 2 之藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人。</p> <p>註：</p> <p>(a) PBS 不給付 abiraterone 與細胞毒性化學治療合併使用。</p> <p>(b) 病人若已經接受 abiraterone 或 cabazitaxel 給付之治療後，將不再給付 docetaxel 治療。</p> <p>(c) 經 abiraterone 治療後疾病仍進展者，將不再持續給付 abiraterone 治療。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 101 年 6 月公告建議收載：</p> <p>1. 在以下條件被滿足的情況下，建議 abiraterone 與 prednisone 或 prednisolone 合併使用，作為藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌病人的治療選項之一：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 正在接受或已接受過一次含 docetaxel 化學治療之後，但是疾病仍進展者，而且，</li> <li>• 廠商提供折價的風險分攤方案(patient access scheme)。</li> </ul> <p>2. 目前正在接受 abiraterone 與 prednisone 或 prednisolone 合併</p>

	治療的病人，其疾病情況如果不符合 1.1 的條件，應該持續給予 abiraterone 治療直到病人與醫師認為是合適的停藥時間點為止。
--	---

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

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

## 【澤珂錠 250 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 102 年 11 月 5 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。唯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[1-18]

前列腺又稱為攝護腺，是男性生殖系統的器官之一。前列腺位於膀胱的正下方，由膀胱出來的尿道從上而下在它正中穿過，重量約 20 克。早期前列腺癌通常沒有症狀，但腫瘤侵犯或阻塞尿道、膀胱頸時，則會發生類似泌尿道阻塞或刺激的症狀(如排尿困難、排尿時有灼熱感等)，嚴重者可能出現急性尿瀦留、血尿、尿失禁。當腫瘤發生骨轉移時會引起骨骼疼痛、病理性骨折、貧血、脊髓壓迫導致下肢癱瘓等症狀。

前列腺癌發生的風險有以下幾種可能的因素：(1) 年齡：多發生在 50 歲以上男性，年齡越大，發生率增加。(2) 種族：一般來說，黃種人比較不容易罹患前列腺癌。(3) 遺傳：若一等親患有前列腺癌，則發生前列腺癌的機會是一般人的 2~4 倍。(4) 荷爾蒙：前列腺為男性特有的器官之一，它的生長和分化受到男性荷爾蒙高度的控制。百分之九十以上的前列腺癌對於男性荷爾蒙有依賴性，且對荷爾蒙治療反應非常好。(5) 飲食：一些動物實驗證明，高脂肪和缺乏黃綠色蔬菜的攝取是前列腺癌的促進因子。

在診斷部分，合併肛門指診(digital rectal examination, DRE)與前列腺特定抗



原(prostate specific antigen, PSA)檢查是目前公認最佳早期偵測前列腺癌的診斷工具。如果從臨床症狀、肛門指診或血清 PSA 檢測為陽性時，醫生會建議做組織切片。如同其他癌症，前列腺癌可用組織切片顯微鏡檢驗腫瘤組織以獲得準確診斷。對於疾病分期的診斷，其他可能會使用到的檢測方式尚有經直腸前列腺超音波檢查、電腦斷層及核磁共振攝影、骨骼掃描、胸部 X 光檢查等。

在腫瘤分期部分，根據美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 2010 年的 TNM 分期系統(Stage A-D 期)，除了考慮腫瘤大小、淋巴和遠端轉移外，也加入手術前 PSA level 以及格里森分級系統(Gleason grading system)檢驗結果，將前列腺癌分為第一期到第四期。

- (1) 第一期：醫師可能無法透過肛門指檢或超音波檢查發現病灶，PSA 數值高於參考，切片檢查發現異常。
- (2) 第二期：腫瘤侷限於前列腺體內，但可以由肛門指診或超音波發現病灶。
  - II a：腫瘤已侵入一葉或一側的前列腺一半。
  - II b：腫瘤已蔓延侵犯兩葉前列腺。
- (3) 第三期：腫瘤已擴散出前列腺被膜之外，或已經侵犯到鄰近組織，如儲精囊，沒有淋巴結轉移。
- (4) 第四期：已擴散到骨盆腔的淋巴結及身體其他器官(如直腸、骨頭)。

在治療部分，前列腺癌的治療選擇包括手術切除、放射線治療、荷爾蒙療法及化學療法。有些病人的情況會需要同時接受兩種以上的治療方式。由於前列腺癌的治療可能會影響性行為、排尿以及一些其它的身體功能，所以，除了疾病分期、病人年齡及病人身體狀況的考量之外，還需要尊重病人自己的選擇。

- (1) 第一、二期：如果預估病人的壽命小於 10 年，譬如說患者是年紀很大的老人家，醫師通常會採取觀察的方式，不急著做治療。但是如果病人身體狀況良好，預期生命存活期很長(例如 10 年以上)，則會建議病人做根治性前列腺切除術(radical prostatectomy)。
- (2) 第三期：建議進行放射線治療或荷爾蒙治療，或兩者的合併治療。
- (3) 第四期：對於有遠端轉移的第四期病人，荷爾蒙治療將是其主要的療法，某些狀況會再合併放射線治療來減緩因前列腺癌腫瘤在身體各處引發的疼痛等問題，以提高病人的生活品質。

根據歐洲腫瘤醫學會(European society for Medical Oncology, ESMO) 2013 年發表的臨床診療指引，以及美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2013 年公布的治療指引建議，已接受過 docetaxel 治療之藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌病人，尚可接受的治療包括有：可以給予 abiraterone acetate (ESMO 證據等級 II A; NCCN 證據等級為第 1 級)、enzalutamide

或 cabazitaxel (NCCN 證據等級為第 1 級)，其他的治療方案尚有救援性化學治療 (salvage chemotherapy)、再次嘗試使用 docetaxel (docetaxel rechallenge)、mitoxantrone、二線荷爾蒙治療(包括抗雄性激素、ketoconazole 等)、Sipuleucel-T 疫苗、加入臨床試驗等。

歐洲泌尿科醫學會 (European Association of Urology, EAU) 於 2012 年的臨床診療指引中建議，對於轉移性去勢抗性之前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 以 docetaxel 治療有益於病人存活 (推薦等級 A)；針對 CRPC 有症狀的骨轉移病人，docetaxel 或 mitoxantrone 合併 prednisone 或 hydrocortisone 是可行的選擇 (推薦等級 A)；已接受第一線 docetaxel 治療後復發的病人，可以 cabazitaxel 和 abiraterone 作為第二線治療的優先選擇 (推薦等級 A)；對於不符合 cabazitaxel 和 abiraterone 治療資格的病人，docetaxel 是另一選擇(推薦等級 A)

此外依據我國國家衛生研究院在 2010 年 10 月出版的《攝護腺 (前列腺) 癌臨床診療指引》建議，第一線化學治療為以 mitoxantrone 或 docetaxel 為主，第二線化學治療指引建議以 cabazitaxel 用於證實在 docetaxel 治療無效的 HRPC，有相當的治療效果。

前列腺癌的追蹤與檢查依癌症之期別、接受過的治療及預期壽命長短而有所差異，建議之追蹤項目及時間表如下，但仍須依病人之個別病況及專科醫師之判斷來決定。

- (1) 觀察(不予治療)，若預期壽命小於 10 年→每 6~12 個月檢查 PSA、DRE。
- (2) 觀察(不予治療)，若預期壽命大於 10 年→每 6~12 個月檢查 PSA、DRE。前列腺切片檢查、超音波檢查(視需要進行)。
- (3) 確定治療(放射治療，根除手術)後之病人→前 5 年，每 3~6 個月檢查 PSA，每 12 個月檢查 DRE；以後則每年檢查 PSA 及 DRE。
- (4) N1 或 M1 期<sup>a</sup>→每 3 個月做 PSA 及(或)理學檢查；若有使用抗男性荷爾蒙，前 3 個月，每個月檢查肝功能，以後每 3~6 個月檢查一次。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況[19-22]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面下，查詢到本案申請藥品 abiraterone 之 ATC 碼為 L02BX03，屬內分泌治療藥物類(L02, endocrine therapy)之其他荷爾蒙拮抗劑與相關製劑類(L02BX, other hormone antagonists and related agents)成分。此一分類層級之下，共有 3 項不同的藥物成分，即 abarelix、degarelix 與 abiraterone。經逐一查核，目前已經獲得我國上市許可者為 degarelix 與 abiraterone。其中，degarelix

<sup>a</sup> 此一期別概指癌細胞侵入局部淋巴結或者已經侵入其他器官。

已獲得健保給付「成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌」。

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，分別鍵入關鍵字「前列腺癌」或「攝護腺癌」，皆可獲得 32 筆資料。若進一步設限關鍵字至「未註銷、轉移性前列腺癌」，則可以獲得 1 筆資料，即 Jevtana (cabazitaxel)，然健保尚未收載。

以下表格所列者，為與本案藥品具有相近治療地位藥品之 ATC 分類碼、藥品許可證查詢、健保藥品給付規定搜尋結果的綜合整理。

表三 與本案申請藥品 abiraterone(L02BX03)具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件 (藥品給付規定所屬章節)
L02BX01 abarelix	我國尚未上市	X	X
L02BX02 degarelix	成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌。	注射劑	已收載
L02BX03 abiraterone	與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 者。	錠劑	本案申請藥品，建議收載中
L01CD02 docetaxel	前列腺癌	注射劑	於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌(9.3)
L01CD04 cabazitaxel	與 preanisonone 或 preanisolone 併用治療對荷爾蒙無效的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。	注射劑	健保尚未收載
L01DB07 mitoxantrone	荷爾蒙治療無效之前列腺癌	注射劑	已收載
L01XX11 estramustine	攝護腺癌	膠囊劑	限晚期前列腺癌病患且符合下列條件之一者使用：(9.19) 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。
L02AB02 medroxyprogesterone	攝護腺癌。	錠劑	已收載
L02AE01 buserelin	前列腺癌	注射劑 鼻噴劑	1. 晚期(包括 T3、淋巴腺轉移、器官轉移)之腫瘤。 2. 攝護腺癌病人接受根治性攝護腺切除手術治療後，PSA 逐漸升高有局部復發或遠處轉移之情況。 3. 癌症臨床期別為 T2、T3，準備接受根治性攝護腺切除手術治療或其他定效治療，包括 irradiation 之前為求 tumor volume reduction，

			作為 neoadjuvant 治療之目的。(9.39)
L02AE02 leuprolide (leuprorelin)	前列腺癌的紓解治療。晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌的緩解性治療。	注射劑	限用於前列腺癌(5.5.1)
L02AE03 goserelin	嚴重攝護腺癌之輔助治療	注射劑	限用於前列腺癌(5.5.1)
L02AE04 triptorelin	攝護腺癌之輔助療法	注射劑	限用於前列腺癌(5.5.1)
L02BB01 flutamide	前列腺癌的輔助治療	錠劑	同 buserelin 之給付限制
L02BB03 bicalutamide	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。	錠劑	與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。(9.40)
G03CA57 Estrogen conjugated	前列腺癌	錠劑	已收載
M05BA08 zoledronic acid	用於攝護腺癌病人之骨骼轉移時，應至少接受過一種荷爾蒙治療而仍持續惡化者。	注射劑	限符合下列條件之一患者使用： 1. 用於治療惡性腫瘤之高血鈣併發症。 2. Multiple Myeloma, Breast Cancer, Prostate Cancer 併有蝕骨性骨轉移之病患。 3. 用於變形性骨炎(Paget's disease)。
X hexoestrol	前列腺癌	注射劑	未收載

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；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)	於 2013 年 10 月 22 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2011 年 11 月、2012 年 3 月、2012 年 7 月、2012 年 11 月分別公告四份評估報告。
NICE (英國)	於 2012 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料	2013年9月26日收訖(查驗中心接案後的第9個日曆天)
----------	------------------------------

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

### (一)CADTH/pCODR (加拿大) [23-25]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pCODR)於2013年10月3日公告會議結論初稿，並等待各界對其報告提供意見回覆。於2013年10月22日最終結論公告。經pCODR專家審議委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)評議後，基於Study COU-AA-302的實證資料結果，建議abiraterone acetate 給付內容為：在合併prednisone使用的情況下，治療「無症狀或症狀輕微之雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗，且先前未曾接受過化學治療，ECOG分數介在0~1之間的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」。加拿大給付之範圍與我國廠商申請給付之範圍並不盡相同，以下重點摘要以供參考。

#### 1. 加拿大衛生部許可的適應症內容：

- (1) 在合併prednisone的情況下，治療無症狀或症狀輕微之雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗的轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人；
- (2) 在合併prednisone的情況下，治療曾經接受過化學治療(包括docetaxel)且雄性素去除療法治療失敗的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人。

#### 2. 廠商申請給付之適應症內容：

廠商申請給付於「無症狀或症狀輕微之藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，且這些病人為接受雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗者(尚未接受過化學治療)<sup>b</sup>。」

#### 3. 疾病負擔與治療現況：

前列腺癌是加拿大男性最常見的癌症種類之一，每年新發個案數為26500例，也是2012年造成癌症病人死亡原因的第三名。

晚期前列腺癌目前的標準療法包括荷爾蒙治療(例如steroid, ketoconazole, estrogen治療)、低劑量的prednisone治療、持續觀察治療

<sup>b</sup> 原文為“*For asymptomatic or mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients after failure of androgen deprivation therapy (have not received prior chemotherapy).*”

(直到病人需要接受化學治療為止)。但是，目前標準療法的侷限之處是，在進行化學治療前，對於疾病有效的治療選項仍不足(limited)。

#### 4. pERC 專家審查委員會<sup>c</sup>決議：

委員會決議，當廠商調降價格使得成本效益估計值到達可接受的範圍內時，始給付 abiraterone。給付的對象為，無症狀或症狀輕微之藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，而且這些病人已經接受過雄性素去除療法但治療失敗者，同時，這些病人先前未曾接受過化學治療，而且他們的 ECOG 分數介在 0~1 之間者。

委員會做出這樣的決議是基於臨床療效與病人觀點，以及廠商提出的給付價格無法顯示出符合成本效益原則(abiraterone 合併 prednisone 的療法與 prednisone 單方相比)等各項資訊而成。

#### 5. 臨床療效評估：

針對目前尚無臨床症狀或症狀輕微的病人，可能的治療包括荷爾蒙療法或者是觀察性治療(即持續觀察疾病是否進展以決定接受化學治療的時間)。委員會瞭解到 abiraterone 可以延緩病人接受化學治療的時程，使得病人較晚才暴露在化療毒性之中。

臨床療效評估部分，經過系統性文獻回顧的步驟，共納入一項隨機分派試驗文獻(Ryan 2013)[26]。此篇文獻為 2013 年 2 月發表於新英格蘭期刊(The New England Journal of Medicine)的研究(Study COU-AA-302)。COU-AA-302 是一項多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的第三期臨床試驗，主要收納年齡在 18 歲以上、身體狀況良好(ECOG 分數 0~1)、尚無臨床症狀或症狀輕微、先前接受過雄性素去除療法，經確診為轉移性前列腺癌的病人。病人如果已有腹腔轉移，或者，曾接受過 7 天以上的 ketoconazole 治療者，則被排除在試驗之外。試驗的主要目的是想要比較，abiraterone 合併 prednisone 治療與安慰劑合併 prednisone 治療相比，在治療未曾接受過化學治療且無臨床症狀或症狀輕微之藥物或手術去勢抗性前列腺癌病人的療效與安全性表現。

試驗的主要療效指標為一複合性指標，即受試者整體存活期(overall survival)與放射影像無惡化存活時間(radiographic progression-free survival)。次要療效主要包括至使用鴉片類藥物控制癌症相關疼痛的時間(times to opiate use for cancer-related pain)、到開始接受細胞毒性化學治療的時間(time to initiation of cytotoxic chemotherapy)、至 ECOG 分數

<sup>c</sup> pERC(pCODR Expert Review Committee)即加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會。

下降的時間(time to a decline in ECOG performance status)以及至前列腺特定抗原進展時間(time to PSA progression)等。其他次要療效指標尚包括前列腺特定抗原反應率(PSA response rate)、健康相關生活品質評估(health-related quality of life)等。

根據第二次期中分析的結果，療效與安全性相關數據如下表：(所有病人追蹤時間的中位數為 22.2 個月)

表四、COU-AA-302 試驗結果簡表

	<b>Abiraterone + Prednisone</b>	<b>Prednisone</b>
<b>藥物療效結果</b>	<b>N = 546</b>	<b>N = 542</b>
<b>(1) 整體存活期</b>		
中位數(月)	尚未達到預定標準	27.2
危險比 (95% CI)	0.75 (0.61, 0.93)	
P 值	0.01	
<b>(2) 放射影像無惡化存活時間</b>		
中位數(月)	16.5	8.3
危險比 (95% CI)	0.53 (0.45, 0.62)	
P 值	< 0.001	
<b>(3) 至前列腺特定抗原進展時間</b>		
中位數(月)	11.1	5.6
危險比 (95% CI)	0.49 (0.42, 0.57)	
P 值	<0.001	
<b>(4) 至使用鴉片類藥物控制癌症相關疼痛的時間</b>		
中位數(月)	尚未達到預定標準	23.7
危險比 (95% CI)	0.69 (0.57, 0.83)	
P 值	<0.001	
<b>(5) 到開始接受細胞毒性化學治療的時間</b>		
中位數(月)	25.2	16.8
危險比 (95% CI)	0.58 (0.49, 0.69)	
P 值	<0.001	
<b>(6) 客觀反映率</b>		
評估人數	220	218
	<b>Abiraterone + Prednisone</b>	<b>Prednisone</b>
完全有反應(complete response)	24 (10.9%)	8 (3.7)
部分有反應(partial response)	54 (24.5%)	26 (11.9%)
沒有反應(non-responder)	142 (64.5%)	184 (84.4%)
相對危險(relative risk, 95% CI)	2.27 (1.59, 3.25)	

P 值	<0.0001	
藥物安全性結果	N = 546	N = 542
致死性的副作用	20 (4%)	12 (2%)
嚴重副作用	178 (33%)	142 (26%)
副作用導致中斷試驗	55 (10%)	49 (9%)
程度 3~4 級的副作用	258 (48%)	225 (42%)
任何副作用	537 (99%)	524 (97%)

基於此項新公布的試驗結果，委員會總結：

- (1) 主要依據 abiraterone 合併 prednisone 治療組受試者生活品質改善的狀況，比 prednisone 組受試者為佳，委員會認可 abiraterone 的臨床效益(a net clinical benefit)。除此之外，委員會也瞭解到因為延緩開始接受化學治療而使得病人生活品質改善的情形。
- (2) 委員會瞭解到 abiraterone 合併 prednisone 治療組在其他療效指標的表現亦有具統計顯著的改善。
- (3) Abiraterone 合併 prednisone 治療在整體存活期的表現目前仍不明，但是，委員會認為，其他對病人也同樣重要的療效指標一致性的表現，已足以做出 abiraterone 具有臨床效益的結論。
- (4) 藥物安全性方面的評估，認為 abiraterone 的副作用是可以耐受的。

#### 6. 病人觀點(patient-based values)：

病人代表團體(Patient Advocacy Group)的資訊主要來自於加拿大癌症存活者網絡組織(Canadian Cancer Survivor Network, CCSN)以及加拿大前列腺癌團體(Prostate Cancer Canada, PCC)等兩個團體。病人代表提出的意見包括：

- (1) 新的治療藥物可以讓病人症狀緩解，使得病人可以等待更新的治療藥物出現。除此之外，也可以延緩病人暴露於化學治療毒性之中的時間。
- (2) 對於新的藥物可以改善生活品質的期待。

## (二)PBAC (澳洲) [27-29]

澳洲 PBAC 委員會分別於 2011 年 11 月、2012 年 3 月、2012 年 7 月以及 2012 年 11 月公告 4 份評估報告。在 2011 年廠商首次提出給付申請時，PBAC 委員會基於無法確定 abiraterone 的臨床治療定位，以及無法接受的成本效益比值，拒絕收載 abiraterone。之後，廠商提供新的資料申覆。PBAC 委員會於 2012 年 3 月



的會議中，基於最小成本原則(cost-minimisation basis)，同意給付 abiraterone。2012年7月與11月的會議，主要針對廠商提出之比較藥品問題，進行討論。由於，最終之會議結論仍維持原議，所以，此處僅簡單摘要最初兩次會議之報告內容以供參考。

### 2011年11月份的會議

#### 1. 藥品許可證內容：

2012年3月1日澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准，給予 abiraterone 藥品上市許可，「在合併 prednisone 或 prednisolone 使用的情況下，用以治療曾經接受過化學治療(包括一項 taxane)的轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」。

#### 2. 廠商申請給付條件：

##### (1) 對於初次接受 abiraterone 治療者：

Abiraterone 合併 prednisone(或 prednisolone)使用，給予經過 docetaxel 治療疾病進展之轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人。

##### (2) 對於繼續接受 abiraterone 治療者：

Abiraterone 合併 prednisone(或 prednisolone)使用，給予接受 PBS 給付之 abiraterone 治療且疾病未進展之轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人。

#### 3. Abiraterone 之臨床治療地位：

前列腺癌是澳洲男性最常見的癌症種類，也是男性因癌症死亡的第二大死因。晚期前列腺癌的初始治療為荷爾蒙治療，但是，當癌細胞對荷爾蒙治療沒有反應時，疾病就會進展到轉移性藥物或手術去勢抗性前列腺癌的階段。於此階段，目前治療的首選為 docetaxel 治療。由於疾病的自然進程，在開始化學治療之後，疾病常常發生進展。此時，可能的治療選擇包括第二次荷爾蒙治療(secondary hormonal manipulations)、姑息性放射治療(palliative radiotherapy)、化學治療以及最佳支持療法。目前，mitoxantrone<sup>d</sup>可能會給予適合接受化學治療的病人做為二線治療選項使用。

<sup>d</sup> Mitoxantrone 在 PBAC report 中為 mitozantrone

廠商於送審資料中定義 abiraterone 的治療地位，做為接受過 docetaxel 治療後疾病進展之轉移性前列腺癌病人的二線治療選項。

#### 4. 比較品：

廠商提出安慰劑 (prednisone/prednisolone + 其他照護) 以及 mitozantrone (mitozantrone + prednisone/prednisolone + 其他照護) 做為主要比較品，PBAC 委員會認為是合宜的選擇。

除此之外，廠商提出 cabazitaxel 做為額外的參考品選擇。雖然，委員會認為此項選擇是合宜的，但是，委員會也同時瞭解到，臨床治療上，cabazitaxel 有可能會取代 mitozantrone 做為適合接受化學治療的轉移性藥物或手術去勢抗性前列腺癌病人的二線治療方案，但是，目前不清楚 abiraterone 是否會取代 cabazitaxel 的地位。

#### 5. 臨床試驗：

廠商於送審資料中提供五份直接比較的臨床試驗數據以及一份間接比較數據，用以證明 abiraterone 與比較品的療效/安全性比較結果。

五份直接比較試驗分別是：

- 一篇直接比較 abiraterone 與最佳支持療法(安慰劑；試驗 301)；
- 三篇直接比較 mitozantrone 與最佳支持療法(安慰劑；Berry, Tannock, Kantoff)；
- 一篇直接比較 cabazitaxel 與 mitozantrone(TROPIC)

一份間接比較結果：

首先，以安慰劑做為共同比較品，間接比較 abiraterone 與 mitozantrone，之後，假設安慰劑與 mitozantrone 相當，間接比較 abiraterone 與 cabazitaxel。

直接/間接比較結果<sup>e</sup>：

Abiraterone 與 mitozantrone 的間接比較結果顯示，在整體存活期(中位數)部分，危險比(hazard ratio)值為 0.66，95% 信賴區間為(0.51, 0.86)。

<sup>e</sup> 由於澳洲廠商所提出的三項比較品，除了最佳支持療法(安慰劑)之外，目前台灣健保僅收載 mitozantrone (即 mitoxantrone)，所以此處摘要侷限於 abiraterone 與 mitozantrone 相互比較部分。Abiraterone 與最佳支持療法比較的數據，係援引於樞紐試驗結果，此一部份內容，請參閱附錄一的說明。

## 6. 廠商宣稱：

廠商於送審資料中宣稱：

- (1) 與最佳支持療法(prednisone 或 prednisolone 單獨治療)比較，在相對療效方面，abiraterone 合併 prednisone 或 prednisolone 治療的表現優於(superior to)最佳支持療法；在相對安全性方面，則兩者表現相近(equivalent)。
- (2) 與 mitozantrone 合併 prednisone 或 prednisolone 治療比較，在相對療效與相對安全性兩方面，abiraterone 合併 prednisone 或 prednisolone 治療的表現優於 mitozantrone 合併 prednisone 或 prednisolone 治療。
- (3) 與 cabazitaxel 合併 prednisone 或 prednisolone 治療比較，在相對療效方面，abiraterone 合併 prednisone 或 prednisolone 治療的表現不劣於(non-inferior to)前述對照品，在相對安全性方面，abiraterone 合併 prednisone 或 prednisolone 治療的表現較佳。

雖然委員會認為間接比較結果有不確定性存在，但是，接受廠商在送審資料中的宣稱。

## 7. 委員會建議與理由：

- (1) Abiraterone 的治療地位不明確：

委員會瞭解到，在會議討論之時，澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)的審查報告尚未公布，所以，abiraterone 在澳洲上市後的治療地位仍無法確定。除此之外，委員會亦瞭解到，廠商的給付限制條文中，並未排除 cabazitaxel 與 abiraterone 同時使用(concomitant use)的可能性，也沒有排除接受過 cabazitaxel 的病人可以使用 abiraterone 的情形。另一方面，委員會認為 abiraterone 有可能會替代 docetaxel 做為不適合接受化學治療的病人的第一線治療藥物。

- (2) 直接/間接比較結果的認定：

基於廠商送審資料提供的數據，雖然委員會認為間接比較有不確定性存在，但是，接受廠商在送審資料中的宣稱。

(3) 不符合救援原則(The Rule of Rescue)<sup>f</sup>：

委員會認為，救援原則當中所設定的條件，並不是為了讓委員會接受癌症末期最後一線治療藥物極高的邊際成本效益值(incremental cost effectiveness)。Abiraterone 的臨床地位是做為目前治療選項當中的一項，並沒有明顯地改變病人的生活品質或存活期長短。所以，並不符合救援原則的收載條件。除此之外，針對轉移性藥物或手術去勢抗性前列腺癌病人，其他可能的治療選項尚有 docetaxel、cyclophosphamide 以及 carboplatin。

## (4) 委員會建議：

基於無法接受的成本效益比值(incremental cost-effectiveness ratio) 以及 abiraterone 臨床地位的不確定性，PBAC 建議不收載 abiraterone。

2012 年 3 月份的會議

## 1. 廠商送審目的：

廠商第二次送審，請求 PBS 收載 abiraterone，在合併 prednisone (或 prednisolone)使用的情況下，做為經過 docetaxel 治療疾病進展之轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人的治療用藥。

## 2. 藥品許可證內容：

在合併 prednisone 或 prednisolone 使用的情況下，用以治療曾經接受過化學治療(包括一項 taxane)的轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人。

## 3. 廠商申請給付條件：(新增部分以粗體字表示)

## (1) 對於初次接受 abiraterone 治療者：

Abiraterone 合併 prednisone (或 prednisolone)使用，給予經過

<sup>f</sup> 在澳洲，藥品申請健保收載有許多考量因素，但只要同時符合下列四點救援原則(The Rule of Rescue)，即有利於 PBAC 委員會最後做出建議收載的結論。但是，這些原則屬於補充說明，不能取代以實證基礎為考量的比較性成本效益評估結果[30]。

- (1) 在符合給付條件的特定醫療狀況下，澳洲當下缺乏其他非藥物或藥物處置得以治療這些病人；
- (2) 此特定醫療狀況是指病情嚴重，持續惡化，預期導致病人過早死亡；
- (3) 此特定醫療狀況是指所需治療人數極少；PBAC 也需考量 PBS 是以社區為基礎的補助系統，因此不能僅顧及病人個別狀況；
- (4) 申請藥物在特定醫療狀況下必須足以改善臨床病況。

docetaxel 治療疾病進展之轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人。

(2) 對於繼續接受 abiraterone 治療者：

Abiraterone 合併 prednisone (或 prednisolone)使用，給予接受 PBS 給付之 abiraterone 治療且疾病未進展之轉移性晚期前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人。

疾病進展的定義：

前列腺特定抗原數值上升(PSA progression)、放射影像學檢測結果顯示疾病進展(radiographic progression)、臨床症狀惡化。

註：

- (a) Abiraterone 不可以與細胞毒性化學治療並用。
- (b) 使用 abiraterone 後疾病進展，給予病人 docetaxel 治療，將不會准予給付。
- (c) 中斷 abiraterone 治療後，再次使用 abiraterone 治療將不准予給付。

4. 比較品：

PBAC 委員會於前次審議時，同意廠商提出以安慰劑(prednisone/prednisolone 加上其他照護)與 mitozantrone 做為主要比較品，以 cabazitaxel 做為額外的比較品。

5. 申覆內容總結：

廠商申覆主要係針對 PBAC 委員會於前次會議中提出拒絕收載的幾項議題給予說明：

- (1) 相對於 cabazitaxel，abiraterone 的臨床地位不明確

略<sup>g</sup>。

- (2) 相對於 docetaxel，abiraterone 的臨床地位不明確

關於有可能先給予病人 abiraterone 以取代 docetaxel 治療的風險的問題，廠商認為這種風險可能會降低，因為目前有幾項相同治療地

<sup>g</sup> 由於我國健保未給付 cabazitaxel，所以，此一部份內容將予以略過。

位的藥物臨床試驗正在進行。但是，為了回應 PBAC 委員會於前次會議中的考量，廠商於申覆資料中，修改了給付限制的內容，排除病人在接受 abiraterone 治療後，又接受 docetaxel 治療的可能性。除此之外，廠商也於給付限制中明訂，每次僅給付一個療程的限制，如此一來，如果疾病發生進展，那麼 PBS 將不會再給付之後的 abiraterone 治療費用。申覆資料中也說明，將給予醫師 abiraterone 相對於 docetaxel 臨床地位的說明。

(3) 在疾病進展後使用的可能性

在申覆資料中，廠商已於給付限制條件中註明，排除 abiraterone 與細胞毒性化學治療藥物合併使用的可能，即為一種疾病進展後限制使用的做法。除此之外，申覆資料中也說明，將給予醫師關於病人使用 abiraterone 後疾病進展相關資訊的說明。

(4) 過高且無法接受的成本效益比值(ICER)

6. 委員會建議與理由：

PBAC 委員會基於最小成本原則的基礎上(與 cabazitaxel 相比)，建議收載 abiraterone，在與 prednisone 或 prednisolone 合併使用的情況下，做為接受 docetaxel 治療失敗後之藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌病人的治療選項。Abiraterone 與 cabazitaxel 這兩種藥物的等療效劑量以及療程長短的差異應列入考慮。

由於，PBAC 委員會仍舊擔心，認為有相當的風險病人會先使用 abiraterone 治療再接受 docetaxel 治療，除此之外，也認為某些病人可能會合併 abiraterone 與 cabazitaxel 治療，或者，先後使用 cabazitaxel 與 abiraterone 治療，所以，在給付條件之後附加註解說明。

7. Abiraterone 給付規定：

在合併 prednisone 或 prednisolone 使用的情況下，用以治療因為無法耐受或產生抗藥性而使得 docetaxel 治療失敗之藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，這些病人的身體狀況評估需在世界衛生組織健康狀態評估(WHO performance status)分數 2 分或以下者。

註：

- (a) PBS 不給付 abiraterone 與細胞毒性化學治療合併使用。
- (b) 病人若已經接受 abiraterone 或 cabazitaxel 給付之治療後，將不再給

付 docetaxel 治療。

- (c) 經 abiraterone 治療後疾病仍進展者，將不再持續給付 abiraterone 治療。

### (三)NICE (英國) [31]

英國 NICE 於 2012 年 6 月公布其科技評估指引 TA259 “Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen.” 以下將簡要摘錄指引中之重點內容，以供參考：

#### 1. 科技評估指引 TA259 建議

1.1 在以下條件被滿足的情況下，建議 abiraterone 與 prednisone 或 prednisolone 合併使用，作為藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌病人的治療選項之一：

- 正在接受或已接受過一次含 docetaxel 化學治療之後，但是疾病仍進展者，而且，
- 廠商提供折價的風險分攤方案(patient access scheme)。

1.2 目前正在接受 abiraterone 與 prednisone 或 prednisolone 合併治療的病人，其疾病情況如果不符合 1.1 的條件，應該持續給予 abiraterone 治療直到病人與醫師認為是合適的停藥時間點為止。

#### 2. 委員會考量要點

委員會綜合考量廠商提供的送審資料、實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)針對送審資料的評估結果、臨床專家以及病人專家等多方意見。委員會研討的主題為「針對曾經接受過含 docetaxel 化學治療的藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌病人，abiraterone 合併 prednisolone 治療與 mitoxantrone(合併或不合併 prednisolone)治療或最佳支持療法(best supportive care)相比較，abiraterone 的治療方案是否較能反映英國健保支付系統在使用醫療資源上符合成本效益原則。」

基於研究主題以及所選定的比較藥品，廠商進行系統性文獻回顧，共獲得 4 篇<sup>i</sup>與 abiraterone 相關之研究以及 4 篇與 mitoxantrone 相關之研究。這些研究中，廠商並沒有尋求合適的連接以便進行 abiraterone 與

<sup>i</sup> 與 abiraterone 相關之研究包括 1 篇隨機分派臨床試驗(COU-AA-301)與 3 篇單組試驗(single arm trials, COU-AA-304, COU-AA-003, COU-AA-BMA)。

mitoxantrone 之間接比較。

評估報告中，委員會主要針對 abiraterone 之一項臨床隨機分派試驗 (COU-AA-301) 結果進行詳細討論<sup>j</sup>，其重點摘錄如下：

(1) 討論問題：是否有任何臨床相關次族群有實證資料證明其療效？

委員會討論關於廠商提出「COU-AA-301 試驗中先前接受過 1 次化學治療病人數」的問題。委員會瞭解到此一目標族群病人與 abiraterone 獲得的許可適應症內容並不完全一致，但是，卻合宜地反映了英格蘭與威爾斯地區可能會使用 abiraterone 治療的病人群。委員會也同時瞭解到，同屬 abiraterone 組，先前接受過 1 次化學治療的病人在整體存活期的表現比先前接受過 1 次以上化學治療的病人為佳，但是，這項變動因素的影響並未達到統計顯著(test for interaction)。另一方面，廠商陳述認為這兩個次族群在整體存活期表現的差異也可以從 COU-AA-301 試驗中無惡化存活期或者其他指標的結果獲得佐證。除此之外，尚有幾份已經發表的第二期臨床試驗結果也可以佐證這項差異。最終，委員會同意先前接受過 1 次化學治療的病人可能會是在英國接受 abiraterone 治療的族群，而且由於他們的疾病情況較不嚴重，所以 abiraterone 治療的結果也比較好。

(2) 討論問題：實證資料的不確定性

廠商引用臨床專家意見指出，試驗中療效指標「校正後之無惡化存活時間(modified progression-free survival)」以及「放射影像無惡化存活時間(radiographic progression-free survival)」的定義，並不一定代表受試者因為疾病進展而停止使用試驗藥物的時間點。於此立論基礎之上，廠商認為引用受試者治療終止的時間(treatment discontinuation)，才是經濟模型中無惡化存活時間的最佳替代(proxy)指標。廠商提供受試者參與試驗的時間(time to discontinuation)數據差異如下：

	Abiraterone 組	Prednisolone 組
全部受試者 (包括第一次分析以及更新資料的分析)	8 個月(中位數)	4 個月(中位數)
已經接受過一次化療的次族群(僅包括更新資料的分析)	Abiraterone 組的時間顯著長於 prednisolone 組，且這裡的分析數據結果，要比上述對於全部受試者觀察的	

<sup>j</sup> COU-AA-301 試驗即 abiraterone 之樞紐試驗，相關試驗內容請參看附錄一之說明。



	結果為長。基於學術機密(academic in confidence)，數據結果並未公開。
--	---

委員會瞭解到，藉由影像學資料去界定無惡化存活期有一定程度的困難，因為受試者進入試驗時疾病已經有轉移的情況，之後，由於疾病進展死亡可能並沒有任何進一步影像學的證據佐證。臨床專家也表示，疾病進展的判斷不會僅依據一項測量決定，他們會同時考量病人臨床症狀表現而定。於此情況下，委員會便討論受試者終止 abiraterone 治療是否是疾病進展的一項合適的指標。臨床專家表示，一般而言，病人停止一項治療大概即為疾病進展的時間點，但是，COU-AA-301 試驗中有一些受試者在疾病進展後仍繼續服用 abiraterone。委員會也瞭解到 COU-AA-301 試驗中大部分受試者終止 abiraterone 治療的原因並非疾病進展。最終，委員會同意以受試者參與試驗的時間(time to discontinuation)作為疾病是否進展的指標。

(3) 討論問題：藥物副作用

委員會瞭解到 COU-AA-301 試驗中 abiraterone 組受試者的用藥配合度高，而這個情況也反映在臨床實務的情況，亦即相關的藥物副作用一般都是可處置且可逆轉的。在嚴重副作用發生率的問題上，abiraterone 也不似比較藥品 mitoxantrone 一樣有較多的嚴重副作用產生。

(4) 討論問題：健康相關的生活品質評估

健康相關的生活品質評估也在 COU-AA-301 試驗中進行。評估的量表包括 EQ-5D 健康狀況自填問卷、BPI-SF 簡明疼痛量表、BFI-SF 簡明疲倦量表、FACT-P 前列腺癌治療對於生活功能影響的量表等。廠商提供的分析結果顯示，在 3 項評估指標 abiraterone 組的表現皆比 prednisolone 組為佳(具統計顯著結果)，即 abiraterone 組受試者有較少的疼痛、疲倦，並在生活功能方面有較好地改善，另一方面，受試者可以在比較長的時間之後才再次經歷疼痛、疲倦或生活功能惡化的情況。

(5) 討論問題：病人專家意見

病人專家向委員會陳述，他們認為服用 abiraterone 帶給他們的利益包括延長生命、改善生活品質、方便服用(可以在家中口服)等。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [32-34]

本案申請藥品 abiraterone 在蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium) 歷經 2012 年 2 月以及 7 月兩次委員會討論，最終，建議有條件收載 abiraterone，限制使用於「只接受過 1 次化學治療的藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人」。

##### A. 評估之適應症內容：

與 prednisone 或 prednisolone 合併使用，做為正在接受或已接受過一次含 docetaxel 化學治療之後，但是疾病仍進展之藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人。

##### B. 廠商申請給付範圍

只接受過 1 次化學治療的藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人

##### C. 比較品：

與 abiraterone 屬相同治療地位之藥品包括 cabazitaxel、docetaxel (合併 prednisolone)、mitoxantrone (合併 prednisolone)。但是，cabazitaxel 並未獲得蘇格蘭醫藥協會建議收載。另一方面，mitoxantrone (合併 prednisolone)的治療方案也沒有相關的許可適應症。

##### D. 委員會考量要點：

##### 2012 年 2 月份會議

根據樞紐試驗結果，與安慰劑合併 prednisone 治療相比，abiraterone 合併 prednisone 治療顯著改善先前接受過 1 次化學治療的藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人的整體存活期。但是，由於廠商並未提供一份穩健(robust)的經濟分析，所以，委員會並未同意收載 abiraterone。

療效部分委員會的考量點包括：

- (a) 從歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的審查報告中得知，abiraterone 可以顯著改善病人的整體存活期。

- (b) 樞紐試驗所收納的病人身體狀況良好(90%的病人 ECOG 分數為 0 或 1)，這樣的情況可能與實際臨床情況有所出入，所以臨床實際治療的結果可能會與試驗結果有所出入。樞紐試驗結果顯示，ECOG 分數為 2 的受試者他們的整體存活效益並未達到統計顯著。
- (c) Abiraterone 提供病人除了注射治療以外另一項治療選擇，而且有比較好的藥物耐受性和安全性表現。仿單建議病人開始接受 abiraterone 前，應接受血清轉氨酶測試，之後 3 個月內每 2 周繼續檢測一次，之後轉為每個月檢測一次。除此之外，血壓、血鉀、體液瀦留情況也需要每個月評估一次。
- (d) 對於已接受過一次含 docetaxel 化學治療的病人，沒有其他相關治療的相對療效比較研究可供參考。廠商在進行系統性文獻回顧之後，沒有搜尋到合適的研究可以進行 abiraterone 與 mitoxantrone 或 docetaxel 的間接比較。
- (e) 蘇格蘭醫藥協會的醫藥專家認為，針對接受過 1 次化學治療而疾病進展的藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，可以選擇的治療方案非常有限，所以醫藥專家認為有醫療迫切需求(unmet medical need)存在。

### 2012 年 7 月份會議

療效部分沒有新的分析結果呈現。委員會主要討論風險分攤方案(patient access scheme)對於成本效益評估的影響。

#### E. 病人與公眾的意見

蘇格蘭醫藥協會收到兩個病友團體意見，但是報告中並未給予陳述。

## 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：

<b>Population</b>	納入條件：藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 病人
-------------------	--

	排除條件：無
Intervention	Abiraterone acetate
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(A) 系統性文獻回顧類 (B) 臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 9 月，以 (abiraterone acetate) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

## (2) 搜尋結果

### A. The Cochrane Library

在 The Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字“abiraterone acetate”，共獲得 11 筆資料，其中，包括 6 篇[35-40]臨床試驗以及 5 篇[35, 41-44]科技評估報告。經過標題閱讀後，6 篇臨床試驗中，共有 5 篇試驗符合我們 PICO 篩選標準，惟其中並無資料合適被納入分析<sup>k</sup>。5 篇科技評估報告中，排除兩篇 IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care)以德文發表的評估報告、兩份英國 NICE 委請大學執行醫療科技評估的計劃，共有一篇[42]研究納入分析。以下將重點摘要這篇研究內容以供參考。

維也納 Ludwig Boltzmann Institut 針對癌症用藥的快速審評報告 (horizon scanning in oncology)[42]

此份研究發表於 2011 年 11 月，主題是「Abiraterone acetate (Zytiga™) 做為二線用藥用以治療接受過 docetaxel 療法的藥物或手術抗性之轉移性前列腺癌病人」。研究的結果係來自於相關文獻搜尋，包括歐洲藥品管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(US FDA)網頁、PubMed、Medline、EMBASE、Centre for Review and Dissemination Database 等電子資料庫。

根據研究主題、對象與療效指標的設定，文獻搜尋結果共有 1 篇第三期臨床試驗(療效評估)以及 1 篇第二期臨床試驗(藥物安全性評估)被納入分析。

<sup>k</sup> 排除的原因為這些研究屬第一、二期臨床試驗，唯一一篇第三期臨床試驗(abiraterone 之樞紐試驗)已於附錄一中詳述，故而，此處沒有任何研究被納入探討。

結論：(僅摘要療效部分內容)

針對相同治療對象<sup>1</sup>，cabazitaxel 是第一個使得病人整體存活期可以延長的藥物，abiraterone 則是第二個。這兩個藥物的相關比較如下：

	Abiraterone	Cabazitaxel
比較藥品	abiraterone + prednisone vs. placebo + prednisone	cabazitaxel + prednisone vs. mitoxantrone + prednisone
整體存活期(中位數)	14.8 個月 vs. 10.9 個月	15.1 個月 vs. 12.7 個月
統計值	危險比(HR)=0.65; p<0.001	危險比(HR)=0.7; p<0.0001
藥物安全性	(A) 常見的血液學副作用，Abiraterone 組受試者比較少發生 3 級(含)以上血液學相關副作用，Cabazitaxel 組有 97% 的受試者發生，然而，Abiraterone 組最多只有 6% 的受試者發生這樣的副作用。 (B) 3 級(含)以上非血液學相關副作用的發生頻率，Cabazitaxel 組 6% 比上 Abiraterone 組 8%。	

Nachnebel 等人於報告中總結，治療藥物或手術抗性之轉移性前列腺癌病人的相關藥物正快速的被發展出來，幾項藥品也顯示其延長病人整體存活期的療效(在接受過 docetaxel 治療後)。針對 abiraterone 合併 prednisone 治療來說，除了它可以令人接受的藥物安全性表現之外，相較於安慰劑組，延長病人 4 個月的存活期被視為一項進步。這些數據指出 abiraterone 合併 prednisone 治療是當時極具效益的治療。然而，為了確認其為最佳治療方案，仍需要病人生活品質改善數據以支持。

## B. Embase

在 Embase 網頁下，經鍵入關鍵字“abiraterone acetate”，共獲得 773 筆資料。之後，依據 PICO 設定標準，加入不同的關鍵字，最終搜尋出 36 篇[45-80]文獻。經過標題閱讀後，共有 3 篇[45, 46, 48]研究被納入進一步分析。經過摘要閱讀後，共有兩份[46, 48]研究結果被納入最終分析，惟這兩篇研究為研討會發表的海報(poster)。以下將重點摘要這些研究內容以供參考。

### (a) Efficacy and safety of abiraterone acetate and prednisolone in Korean and Taiwanese patients with mCRPC after chemotherapy failure[46]

英國國際泌尿學雜誌 (British Journal of Urology International) 2013 年 8 月號發表前列腺癌世界大會暨第 14 屆澳洲前列腺癌大會(the Prostate Cancer World Congress & 14th Australasian Prostate Cancer Conference)上發表的摘要內容，本篇摘要為其中內容之一。Kwak 等人想要瞭解台灣與韓國的藥物或手術抗性之轉移性前列腺癌病

<sup>1</sup> 此處指經過 docetaxel 治療失敗的手術抗性之轉移性前列腺癌病人。

人，經過雄性素去除療法(androgen deprivation)和含 docetaxel 化療治療失敗，接受 abiraterone+prednisolone 治療之後，病人前列腺特異性抗原(prostate-specific antigen, PSA)下降至少 50%的比例為何。

共有 52 位韓國病人與 30 位台灣病人被納入試驗，這些病人都接受過雄性素去除療法以及含 docetaxel 之化學治療。試驗期間，病人被給予一天一次每次 1000mg 的 abiraterone 加上每天兩次每次 5mg 的 prednisolone。主要療效指標為前列腺特異性抗原(prostate-specific antigen, PSA)反應率，次要療效指標包括整體存活期、至前列腺特異性抗原進展<sup>m</sup>時間(time to PSA progression)等。

試驗結果顯示，在主要療效指標部分，43% (35 位)病人達到 PSA 反應設定的標準(95%信賴區間 32% ~ 54%)，這個數值也高於預先設定單獨使用 prednisone 的 PSA 反應率歷史估計值 15%。有 54% (44 位) 病人出現了 PSA 進展的情況，至前列腺特異性抗原進展時間(中位數)為 143 天(95%信賴區間 112 天 ~ 253 天)。整體存活期(中位數)的評估尚未達到預設的標準。最常見的副作用為骨痛(20%)。3~4 級的副作用包括低血鉀症(7%)、體液瀦留(5%)、高血壓(2%)、心臟疾病(1%)。

- (b) Effect of abiraterone acetate (AA) on patient-reported pain in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: Results of longitudinal sensitivity analyses[48]

此篇摘要為美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology)2013 年年會時發表的研究成果。Hao 等人運用混和效應模型(repeated measure mixed-effects models)等方式分析 abiraterone 之樞紐試驗中病人疼痛觀察的問卷結果<sup>n</sup>。分析結果顯示，幾種不同的分析方式均顯示出 abiraterone 組病人的疼痛狀況與基礎值相比有比較好的表現(據統計顯著結果)。

## (五)建議者提供之資料

廠商於送審資料中，自評 abiraterone 屬於突破創新新藥，所以提供一份系統性文獻回顧的分析並附上文獻品質判斷的結果。

<sup>m</sup> 病人的前列腺特異性抗原(PSA)數值可以作為其對治療反應的指標。接受治療後 PSA 值多會下降，如果數值不正常的升高，有可能是疾病局部復發或惡化(disease progression)。臨床上都以 PSA 值判斷前列腺癌預後的好壞，或者，做為治療後追蹤檢查疾病有無持續存在(persistent disease)或復發(relapse)的依據。

<sup>n</sup> 病人在進入試驗時便進行疼痛問卷詢問做為基礎值。試驗第 15 天進行第一個周期的疼痛問卷詢問，之後，每 28 天再進行一次直到試驗中斷為止。

## 四、療效評估結論

### 1. 療效參考品

對於已接受過 docetaxel 治療之藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌病人，根據 ESMO 以及 NCCN 治療指引(2013 年版)建議，與 abiraterone 具有相近臨床治療定位者，包括：enzalutamide 或 cabazitaxel，以及其他可能的治療方案尚有救援性化學治療、再次嘗試使用 docetaxel (docetaxel rechallenge)、mitoxantrone、二線荷爾蒙治療(包括抗雄性激素、ketoconazole 等)、Sipuleucel-T 疫苗、加入臨床試驗等。上述可能的療效比較品中，enzalutamide 及 cabazitaxel 尚未獲得我國上市許可或健保尚未收載；其餘則尚有救援性化學治療、docetaxel rechallenge、mitoxantrone、二線荷爾蒙治療(包括抗雄性激素、ketoconazole 等)等可以做為療效參考品(無優先順序)。

### 2. 相對療效與安全性

#### (1) Abiraterone vs. 救援性化學治療

無直接或間接比較結果可供參考。

#### (2) Abiraterone vs. docetaxel

無直接或間接比較結果可供參考。

#### (3) Abiraterone vs. mitoxantrone

於 PBAC 之 2011 年 11 月的報告中提及在整體存活期(中位數)部分，abiraterone 與 mitoxantrone 的間接比較結果顯示危險比值為 0.66 (95% CI 0.51, 0.86)。

#### (4) Abiraterone vs. 二線荷爾蒙治療

無直接或間接比較結果可供參考。

#### (5) Abiraterone vs. 安慰劑(樞紐試驗)

根據歐洲藥品管理局 2011 年 7 月公布的報告內容，Zytiga (abiraterone acetate) 樞紐試驗 COU-AA-301 為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照、多國多中心的第三期臨床試驗。試驗收納 1195 位年齡大於 18 歲確診為前列腺

癌、沒有神經內分泌分化或不為小細胞癌(small cell histology)，而且無法接受藥物或手術去勢之轉移性前列腺癌病人。這些病人接受過 1 種，不多於 2 種不同的細胞毒性化學治療(這些治療中需包含 docetaxel 治療)，並以 2:1 的比例隨機分派到兩組中。試驗一直持續直到疾病出現進展、受試者無法耐受試驗藥物毒性或者受試者退出試驗為止。停止治療之後，會持續追蹤受試者的疾病進展與存活情況 5 年。

試驗結果顯示，來自歐洲、澳洲和美洲 147 個試驗中心的受試者<sup>o</sup>平均年齡為 69 歲(範圍:39-95 歲)，多為白種人(93%)、亞洲受試者僅佔 1.7% (20 位受試者)。試驗組有 569 位(72%)未完成試驗，其中，219 位(38.5%)是因為疾病進展，107 位(18.8%)轉而接受其他新的治療，98 位(17.2%)是因為副作用；對照組的部分，則有 340 位(85.4%)受試者未完成試驗，其中，112 位(32.9%)是因為疾病進展，64 位(18.8%)轉而接受其他新的治療，70 位(20.6%)是因為副作用。兩組受試者未完成試驗的各項原因其比例相近。

根據 2010 年 9 月 20 日更新的試驗數據顯示，在主要療效指標整體存活期(中位數)部分，abiraterone 組為 482 天(95%信賴區間 451, 518)，安慰劑組為 341 天(95%信賴區間 317, 400)，p 值<0.0001，危險比值為 0.740(95%信賴區間 0.638, 0.859)。次要療效指標部分，「至前列腺特异性抗原進展時間」、「放射影像無惡化存活時間」、「疼痛緩解」等的比較，abiraterone 組也都獲得具統計顯著差異的結果。另外，一項針對各種次族群<sup>p</sup>進行的輔助分析結果也顯示，在整體存活期方面的表現，abiraterone 組的表現較安慰劑組為佳(HR=0.657; 95%信賴區間:0.554, 0.780; p<0.0001)。在藥物安全性的部分，最常見的副作用包括疲勞(abiraterone 組 44% vs. 安慰劑組 43%)、背痛(30% vs. 33%)、噁心(30% vs. 32%)，便秘(26% vs. 31%)等，與藥物或手術去勢抗性之轉移性前列腺癌病人一般病程發展的表現相近。

### 3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### (1) 加拿大 pCODR

加拿大衛生部核准 abiraterone 的適應症內容包括兩個部分，即在合併 prednisone 使用的情況下，治療「無症狀或症狀輕微之雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」以及「曾經接受過化學

<sup>o</sup> 報告中並未載明亞洲參與試驗的國家有哪些。

<sup>p</sup> 次族群分析的分類包括 ECOG 分數、疼痛分數、先前接受過的化療次數、疾病進展的類型、年齡等。



治療(包括 docetaxel)且雄性素去除療法治療失敗的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」。經加拿大 pCODR 專家審議委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)評議後，基於 Study COU-AA-302 的實證資料結果，建議 abiraterone acetate 給付內容為：在合併 prednisone 使用的情況下，治療「無症狀或症狀輕微之雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗，且先前未曾接受過化學治療，ECOG 分數介在 0~1 之間的轉移性前列腺癌(藥物或手術去勢抗性前列腺癌)病人」。加拿大之給付範圍與我國廠商申請給付之範圍並不盡相同。

## (2) 澳洲 PBAC

澳洲 PBAC 委員會分別於 2011 年 11 月、2012 年 3 月、2012 年 7 月以及 2012 年 11 月公告 4 份評估報告。在 2011 年廠商首次提出給付申請時，PBAC 委員會基於無法確定 abiraterone 的臨床治療定位，以及無法接受的成本效益比值，拒絕收載 abiraterone。之後，廠商提供新的資料申覆。PBAC 委員會於 2012 年 3 月的會議中，基於最小成本原則(cost-minimisation basis)，同意給付 abiraterone。

Abiraterone 給付規定：

在合併 prednisone 或 prednisolone 使用的情況下，用以治療因為無法耐受或產生抗藥性而使得 docetaxel 治療失敗之藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，這些病人的身體狀況評估需在世界衛生組織健康狀態評估(WHO performance status)分數 2 分或以下者。

註：

- (a) PBS 不給付 abiraterone 與細胞毒性化學治療合併使用。
- (b) 病人若已經接受 abiraterone 或 cabazitaxel 給付之治療後，將不再給付 docetaxel 治療。
- (c) 經 abiraterone 治療後疾病仍進展者，將不再持續給付 abiraterone 治療。

## (3) 英國 NICE

英國 NICE 於 2012 年 6 月公布其科技評估指引，建議：

1.1 在以下條件被滿足的情況下，建議 abiraterone 與 prednisone 或 prednisolone 合併使用，作為藥物或手術去勢抗性的轉移性前列

腺癌病人的治療選項之一：

- 正在接受或已接受過一次含 docetaxel 化學治療之後，但是疾病仍進展者，而且，
- 廠商提供折價的風險分攤方案(patient access scheme)。

1.2 目前正在接受 abiraterone 與 prednisone 或 prednisolone 合併治療的病人，其疾病情況如果不符合 1.1 的條件，應該持續給予 abiraterone 治療直到病人與醫師認為是合適的停藥時間點為止。

#### 4. 醫療倫理

查無國內相關資料可供參考。

#### 5. 電子資料庫文獻搜尋結果

依照事先設定之 PICOS，透過 Cochrane/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 9 月，以 (abiraterone acetate) 做為關鍵字進行搜尋。搜尋結果之中較值得注意的是，一篇由 Cheol Kwak 等人在 2013 年 8 月前列腺癌世界大會暨第 14 屆澳洲前列腺癌大會(the Prostate Cancer World Congress & 14th Australasian Prostate Cancer Conference)上發表的摘要內容。作者想要瞭解台灣與韓國的藥物或手術抗性的轉移性前列腺癌病人，經過雄性素去除療法(androgen deprivation)和含 docetaxel 化療治療失敗，接受 abiraterone+prednisolone 治療之後，病人前列腺特異性抗原(prostate-specific antigen, PSA)下降至少 50%的比例為何。

共有 52 位韓國病人與 30 位台灣病人被納入試驗。試驗期間，病人被給予一天一次每次 1000mg 的 abiraterone 加上每天兩次每次 5mg 的 prednisolone。主要療效指標為前列腺特異性抗原(prostate-specific antigen, PSA)反應率，次要療效指標包括整體存活期、至前列腺特異性抗原進展時間(time to PSA progression)等。

試驗結果顯示，在主要療效指標部分，共有 43% (35 位)病人達到 PSA 反應設定的標準(95%信賴區間 32% ~ 54%)，這個數值也高於預先設定單獨使用 prednisone 的 PSA 反應率歷史估計值 15%。有 54% (44 位)病人出現了 PSA 進展的情況，至前列腺特異性抗原進展時間(中位數)為 143 天(95%信賴區間 112 天 ~ 253 天)。整體存活期(中位數)的評估尚未達到預設的標準。最常見的副作用為骨痛(20%)。3~4 級的副作用包括低血鉀症(7%)、體液瀦留(5%)、高血壓(2%)、心臟疾病(1%)。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 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/Cochrane/PubMed 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
pCODR (加拿大)	2013 年 10 月 22 日公告評估報告，廠商於加拿大申請的給付適應症內容與臺灣不同。
PBAC (澳洲)	(1) 於 2011 年 12 月公告第一份公開摘要文件。 (2) 於 2012 年 3 月公告第二份公開摘要文件。 (3) 於 2012 年 7 月公告第三份公開摘要文件。 (4) 於 2012 年 11 月公告第四份公開摘要文件。
NICE (英國)	於 2012 年 7 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評值記錄。 (1) 於 2012 年 2 月公告第一份評值紀錄。 (2) 於 2012 年 7 月公告第二份評值報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一則國外之經濟評估研究，並同於電子資料庫搜尋結果說明。

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

#### 1. pCODR (加拿大) [23]

2013 年 10 月 22 日 pCODR 公告評估報告，然而廠商於加拿大申請給付適應症內容為「無症狀或症狀輕微之手術去勢抗性的轉移性前列腺癌病人，且這些病人為接受雄性素去除療法(androgen deprivation therapy, ADT)治療失敗者(尚未接受過化學治療)」，與臺灣申請內容為「治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 者(因禁忌症無法接受 docetaxel 治療者則不在此限)」不

同。經濟評估分析之目標族群無法適用於本土情境，因此不贅述其內容與結果。

## 2. PBAC（澳洲）[27-29]

在澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱PBAC）分別於2011年12月、2012年3月、2012年7月和2012年12月公佈abiraterone是否納入健保藥品補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)之評議結果。2011年12月會議上，PBAC雖認為安慰劑（prednison/prednisolone加其他照護）和mitozantrone（mitozantrone合併prednison/prednisolone使用，再加其他照護）為合適的參考品，也同意cabazitaxel可作為額外的參考品。但基於abiraterone的臨床定位不明確，以及過高且無法接受的成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）而拒絕收載收載abiraterone。在廠商重新限定abiraterone的臨床定位以及調降藥價後，PBAC於2012年3月和2012年7月的會議中同意收載abiraterone，然而廠商不同意PBAC對於參考品僅考慮與cabazitaxel的最小成本分析結果（cost-minimisation analysis）以及藥價的成本補償（cost offsets）問題，而不願意接受評議結果，因此重新提出申請。2012年12月的會議，PBAC維持同意abiraterone收載，所有針對abiraterone的使用限制與2012年7月相同並未改變，僅有藥品定價部份是基於與cabazitaxel的最小成本分析結果以及與最佳支持照護的成本效果分析結果。

以下主要摘要報告中有關經濟評估的內容：

### 2011年12月

廠商遞送了一份馬可夫決策模型，比較abiraterone和最佳支持照護，包括mitozantrone合併prednisolone使用或單獨使用prednisolone，用於已接受docetaxel第一線治療仍惡化的mCRPC病人之成本效用。結果顯示使用abiraterone，若每多獲得一個生活品質校正生命年（Quality-adjusted life year, QALY）需花費10萬-20萬澳幣，其中對結果影響最大的參數為接受治療時間長短。依據廠商遞交的結果，PBAC的考量如下：

- (1). PBAC注意到是否停藥的參數對於廠商遞交的經濟分析結果影響很大。PBAC認為abiraterone的口服所帶來的方便性以及安全性可能會使病人使用該藥物直到死亡為止。然而，PBAC注意到在敏感度分析時，廠商在接受治療時間長短是假設所有病人會接受abiraterone直到死亡為止，結果顯示影響模式最大的參數為abiraterone的治療效果。但在要求的藥價之敏感度分析時，廠商卻假設abiraterone在病情惡化時停藥，而非使用到死亡為止。
- (2). PBAC認為ICER太高而無法接受。

### 2012年3月

針對上述疑義，廠商在經濟評估方面提出限制病人病程惡化即停止使用 abiraterone 治療來避免預算衝擊擴大，以及提出新的藥品申請價格以降低成本效果比值。

PBAC 雖然認為廠商遞送了新的藥價，成本效果比值仍然偏高。在考慮了 abiraterone 不劣於 cabazitaxel，但有較佳的安全性以及方便性等因素，PBAC 於 2012 年 3 月會議同意依據與 cabazitaxel 的最小成本分析結果收載 abiraterone 250 mg。然而，廠商表示接受過 docetaxel 但治療失敗的 mCRPC 病人可再分為兩個族群，包含：

- (1). 病人無法再耐受化學治療，此一族群的參考品為最佳支持照護；或
- (2). 病人可繼續接受其他化學治療，此一族群的參考品為 mitozantrone 和 cabazitaxel。

因此廠商認為 PBAC 在考量 abiraterone 的藥價時，參考品不應只有選擇 cabazitaxel，而不願意接受 PBAC 的決議。

#### 2012年7月

針對廠商的申覆資料，PBAC 有下列幾點考量：

- (1). PBAC 於 2012 年 7 月會議（第三次會議）上指出廠商在 2012 年 3 月會議上（第二次會議）的申請資料中，提供了 abiraterone 與最佳支持照護方案的成本效用分析（cost utility analysis）以及補充 abiraterone 與 cabazitaxel 的分析結果。然而 PBAC 認為最佳支持照護不是最重要的參考品，雖然有些病患已經無法再耐受化學治療，但要估算不適用於 cabazitaxel 的病人數不確定性很高，解決上述問題的方法是在最小成本分析或成本效用分析中，將最佳支持照護列為參考品，但 PBAC 認為這類族群的病人數真的很少。
- (2). 廠商針對 abiraterone 藥價，提出（i）cabazitaxel 的靜脈輸注相關成本；（ii）用於預防和處置與 cabazitaxel 相關的嚴重副作用成本；以及（iii）cabazitaxel 預先用藥（如抗組織胺藥物、皮質類固醇、H<sub>2</sub> 受體拮抗劑和止吐藥）的相關費用的節省等可抵銷掉本品藥價較高的部份（cost offsets）。PBAC 認為 abiraterone 的藥價可考量口服藥物帶來的好處，雖然 PBAC 認為廠商所提的節省部份過於高估，但因廠商未將嚴重副作用納入考量，因此還是接受廠商所提出的成本補償，並同時表達這樣可能有利於 abiraterone 的廠商。在嚴重副作用的處理成本，PBAC 認為預防和治療嗜中性白血球減少症，如使用白血球生長激素（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF），並不是常規的臨床措施，且對於前列腺癌病人 PBS 並未納入給付，因此不列入成本補償。預先用藥部份，PBAC 認為可適當考慮 cabazitaxel 在每次治療週期內預先用藥的費用，但應同時考慮平均治療週期數，cabazitaxel 為 6 個週期、

abiraterone為7.5個週期。

- (3). PBAC考慮docetaxel治療失敗後的病人，僅有非常少的病人不能再接受cabazitaxel治療，並注意到廠商同意當abiraterone和最佳治療照護比較時，cabazitaxel可作為合適的參考價格範圍。此外，PBAC再次說明2012年3月的會議考量，認為收載abiraterone必需考慮病人可能在接受docetaxel前就使用abiraterone，以及abiraterone和cabazitaxel會同時使用或相繼使用的風險。為了避免上述情況，PBAC重申abiraterone需要納入和cabazitaxel相同的風險分攤（risk-sharing）合約內，以cabazitaxel現有的風險分攤合約為基礎，使用相同的分攤上限，並調整abiraterone因口服優勢所額外增加的藥價，以及考慮兩種藥品不同的療程來進行估算。

在考慮上述因素後，PBAC維持建議收載abiraterone，但使用範圍以及其限制並未有所更改，因此廠商還是不接受PBAC的決議，而再次提出申覆。

### 2012年11月

廠商在申覆文件主要針對參考品進行說明。廠商表示過去申請建議給付時，cabazitaxel尚未收載於PBS，故遞送申請書時使用混合比較品，包含25%的病人會接受mitozantrone以及75%的病人接受最佳支持照護；此外，亦提供當cabazitaxel已經收載於PBS情境下的參考品選擇策略，包含50%的病人使用cabazitaxel以及50%的病人不再接受化學治療，並基於abiraterone的療效優於mitozantrone，以及abiraterone的安全性優於cabazitaxel和mitozantrone的假設進行經濟分析，希望PBAC在收載abiraterone時，藥價應該以與最佳支持照護的成本效果分析結果（療效較佳，安全性相同）以及與cabazitaxel的最低成本分析結果（療效沒有差異，安全性較佳），各佔一半的比例來計算。針對廠商的申覆，PBAC的考量如下：

- (1). PBAC認為要估算在docetaxel治療失敗後不適合使用cabazitaxel的病人數不確定性太高，且由於目前的市場還在變化，無法確切的知道各項參考品的市佔率為何。但PBAC注意到廠商遞送了由澳洲腫瘤醫療團隊（Medical Oncology Group of Australia, MOGA）利用臨床管理演算估計出有50%的病人在接受過docetaxel後，無法再接受任何化學藥物。雖然PBAC認為此數據的演算依據交代的不夠清楚，PBAC還是接受演算的結果，同意最佳支持照護（50%）和cabazitaxel（50%）之參考品所佔比例相同。
- (2). 藥價方面，除了abiraterone為口服製劑較為方便的成本補償外，PBAC在第三次評議並未考量預防和處置cabazitaxel相關的嚴重副作用成本，但考慮到病人對於cabazitaxel的耐受性會受到白血球生長激素使用的多寡影響，在臨床真正在執行時必然會開始使用白血球生長激素而增加許多花費，基於上述，PBAC同意abiraterone在一個完整的治療過程中可增加少於澳幣\$500成本補償。

- (3). 針對經濟評估的敏感度分析，PBAC注意到abiraterone和cabazitaxel的治療期間長度對於ICER值的影響甚鉅，若所有的病人皆使用到死亡為止，則ICER值會由基礎分析結果的\$45,000-\$75,000澳幣/QALY增加到\$105,000-\$200,000澳幣/QALY。此外，PBAC認為廠商針對參考品在G-CSF的使用費用過於高估，使得結果對於abiraterone較有利。

基於上述考量，PBAC建議abiraterone收載，所有針對abiraterone的使用限制與2012年7月會議決議相同並未改變，僅有在藥品定價部份是基於與cabazitaxel的最小成本分析結果以及與最佳支持照護的成本效果分析結果。廠商則接受此次的決議結果。

### 3. NICE (英國) [31]

NICE 於 2012 年 7 月公佈對 abiraterone 進行的評議結果，同意收載 abiraterone。以下主要摘要報告中有關經濟評估的內容：

廠商遞送了一份以存活分析為基礎的決策模型，比較

- (1). abiraterone 合併 prednisolone；
- (2). 單獨使用 prednisolone；和
- (3). mitoxantrone 合併 prednisolone，

三種治療用於已接受過 docetaxel 化學治療的去勢抗性轉移性前列腺癌病人之成本效果分析。該分析模擬病人 10 年相當於終身的疾病進展與存活情形，並以三週作為一個馬可夫週期。該模式包含三個疾病狀態，包括疾病惡化前期、疾病惡化後期和死亡。結果顯示相較於單獨使用 prednisolone，使用 abiraterone 合併 prednisolone 的 ICER 值為£46,800/QALY。

委員會認為此模型的架構應屬合理，但仍存在部份因素使得廠商所估計的 ICER 值有些微低估的情形，主要原因包括：

- (1). 模式中的整體存活期以及無惡化存活期是使用 COU-AA-301 試驗的觀察性 Kaplan-Meier 資料來估計，而非使用合適的母數型存活曲線來外推。但委員會認為此試驗的存活資料完整，因此接受廠商使用觀察性的資料進行分析。
- (2). 惡化前期疾病狀態的效用參數是廠商在 COU-AA-301 試驗中蒐集之 FACT-P 轉換為 EQ-5D 而來的，惡化後期疾病狀態的效用參數是由文獻取得，兩者皆具有不確定性，但委員會也認同無法取得更合適的效用參數值。
- (3). 經濟模式中未考慮到 abiraterone 的口服利益，委員會認為 abiraterone 相較於 mitoxantrone 會有較好的 QALY，而使得 ICER 值下降。
- (4). 在藥費部份正確的使用半週期校正 (half-cycle correction) 會使 ICER 值些微

增加。

委員會考慮了上述經濟分析中具有不確定性的參數，認為最接近真實的 ICER 值可能較廠商遞交的數值高，但應該不會超過£50,000/QALY。此外，廠商提出了病人風險分攤計畫，使 abiraterone 收載的價格有特定的折讓。因此委員會最後同意 abiraterone 符合 NICE 所訂定的臨終條款，並作出收載之建議。

委員會特別提到此建議將適用於所有人，而非僅限於男性，此包含性別可能或已經改變的族群。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [32-34]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2012 年 2 月和 2012 年 7 月公佈對 Zytiga<sup>®</sup> (abiraterone) 的醫療科技評估結果。2012 年 2 月 SMC 基於 abiraterone 所需的治療成本相較其健康獲益並無法讓 SMC 所接受，且廠商未提供一份穩健的經濟分析，因此 SMC 不建議收載。2012 年 7 月，SMC 在考慮了病人風險分攤改善了 abiraterone 的成本效益所帶來的好處後，SMC 建議蘇格蘭的 NHS 將 abiraterone 收載。

以下主要摘要報告中有關經濟評估的內容：

##### 2012 年 2 月

廠商遞送了一份比較

- i. abiraterone 合併 prednisolone 使用；
- ii. 單獨使用 prednisolone；和
- iii. mitoxantrone 合併 prednisolone，

三種治療方案使用於去勢抗性轉移性前列腺癌病人之成本效用分析。基礎分析的病人特性為 abiraterone 第三期試驗中，過去已經接受過 1 次 docetaxel 治療的次族群。

疾病短期進展數據是取自第三期試驗中的整體存活期和無惡化存活期結果，長期進展參數則利用常數風險函數 (constant hazard function) 外推而得。無存活惡化的定義並非依據標準的臨床試驗測量方式，如放射線顯影惡化表現，而是以試驗中停止治療的資料取代，廠商認為此定義方式更符合臨床實踐。在 abiraterone 和 mitoxantrone 的相對療效無法取得下，廠商假設 mitoxantrone 合併 prednisolone 使用的無惡化存活期和整體存活期之效果與單獨使用 prednisolone



相同。無惡化存活健康狀態的效用參數為 COU-AA-301 試驗中蒐集之 FACT-P 轉換為 EQ-5D 而來的，惡化後期健康狀態的效用參數則是由針對前列腺癌臨終病人所蒐集的 EQ-5D 之已發表文獻取得。其他 abiraterone 額外增加的效用還包括相較於 prednisolone 有較少的疼痛、疲倦以及可提升功能性狀態。在 mitoxantrone 相較於 abiraterone 會帶來的第 3 和第 4 級嚴重副作用之淨負效用 (net disutility)，由 abiraterone 試驗和 mitoxantrone 作為第一線治療試驗的間接比較取得。成本參數包括藥品本身費用 (mitoxantrone 的藥費是依據體表面積計算並假設不重複使用已開封但未使用完畢之藥劑)、藥品治療前、伴隨藥品治療時及治療藥品引起之副作用等醫療費用。醫療資源使用參數包括計畫性的住院、家庭醫師訪視、護理師訪視、診斷/影像和其他實驗室檢驗以及非計畫性的事件等。治療的週期是依據臨床試驗數據，其他醫療資源使用數量和費用是依據蘇格蘭臨床醫師意見和 abiraterone 臨床試驗資料估計而來。

基礎分析結果顯示 abiraterone 的 ICER 相較於單獨使用 prednisolone 為 £52,230/QALY；相較於 mitoxantrone 為 £47,239/QALY。敏感度分析顯示無惡化存活期的效用值對於結果的影響較大。此外，若假設 abiraterone 沒有額外增加的效用值，或是以最低的體表面積計算 mitoxantrone 的藥費，都會使 abiraterone 的 ICER 值增加。

SMC 的委員會認為除了 ICERs 過高外，其他經濟分析的限制亦包含：

- i. 在經濟模型中，過度依賴以停止治療作為無惡化存活期的指標會增加結果的不確定性。SMC 認為停止治療可能會是由其他原因所造成的，如發生嚴重副作用。如果模式是使用標準方法所測量的無惡化存活期參數，則會使 ICER 值增加。
- ii. 缺乏 abiraterone 直接與 mitoxantrone 比較的相對療效以及嚴重副作用參數。
- iii. 僅有少部份的分析比較再次使用 docetaxel 或使用 dexamethasone 治療。然而臨床上還是會有醫師針對已經接受過 1 次 docetaxel 但治療失敗的病人，再次使用 docetaxel 或使用 dexamethasone 治療。若是在有風險分攤的情況下，abiraterone 相較於 docetaxel 的 ICER 值約為 £34,700/QALY，相較於 dexamethasone 約為 £50,400/QALY。但由於資料的限制，此結果存在著不確定性。

雖然廠商遞交了一份病人風險分攤方案，經由病人風險分攤評估組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估後認為可以在蘇格蘭的 NHS 執行。在此風險分攤方案下，廠商提供了 abiraterone 收載價格的折讓。然而，SMC 在考慮 ICER 過高且具有許多不確定性下，不建議使用 abiraterone。

2012 年 7 月

廠商重新遞送了一份比較

- i. abiraterone 合併 prednisolone 使用；
- ii. 單獨使用 prednisolone；
- iii. 單獨使用 dexamethasone；
- iv. mitoxantrone 合併 prednisolone 使用；和
- v. 再次使用 docetaxel 合併 prednisolone，

五種治療方案於去勢抗性轉移性前列腺癌病人之成本效用分析。基礎分析的病人特性為 abiraterone 第三期試驗中，過去已經接受過 1 次 docetaxel 治療的次族群。模型參數以及假設如第一份經濟評估分析，其中再次使用 docetaxel 合併 prednisolone 的無惡化存活期和整體存活期的假設如 mitoxantrone 合併 prednisolone 使用相同，假設與單獨使用 prednisolone 一致。

廠商遞交了一份病人風險分攤方案，經由病人風險分攤評估組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估後認為可以在蘇格蘭的 NHS 執行。在廠商提供了對 abiraterone 收載價格的折讓後，abiraterone 的 ICER 值介於相對於單獨使用 prednisolone 的£46,421/QALY 和再次使用 docetaxel 合併 prednisolone 的£24,205/QALY 之間。若將多種現有治療選擇方案加權計算，則 abiraterone 的 ICER 值相較於現有治療方案組合約為£34,717/QALY-£41,641/QALY 之間。敏感度分析顯示無惡化存活期的效用值對於結果的影響較大。若增加 mitoxantrone 和 docetaxel 再次治療的相對療效、假設 abiraterone 沒有額外增加的效用值，或是以最低的體表面積計算 mitoxantrone 的藥費，都會使 abiraterone 的 ICER 值增加。

SMC 的委員會認為除了 ICERs 過高外，其他經濟分析的限制亦包含

- i. 缺乏 abiraterone 與 mitoxantrone 或是再次使用 docetaxel 治療直接比較證據，如相對療效以及嚴重副作用參數。且敏感度分析顯示此參數對於結果會有影響。
- ii. 單因子敏感度分析顯示一些重要的因子對於 ICERs 值有一定的影響，如外推的整體存活期和無惡化存活期，以及無惡化存活期的效用參數。不過這些參數不會使 ICERs 值的變異程度超過 10%。
- iii. 結果顯示 abiraterone 與再次使用 docetaxel 治療比較時會較符合成本效益。且此治療方案在現行治療所佔的比例愈高，會使 abiraterone 與現有治療方案組合比較時更符合成本效益。然而，SMC 的臨床專家認為再次使用 docetaxel 治療的變異性較大，不會如同廠商預估約有 20%-35% 的比例之高。此外，依據敏感度分析結果，現有治療方案組合的分析方式可能會低估再次使用 docetaxel 治療或 mitoxantrone 的相對療效。
- iv. 在經濟模型中以停止治療作為無惡化存活期的指標會增加結果的不確定

性。但是廠商有提出說明來支持假設的臨床合理性。

SMC 認為 ICER 值還是偏高且有許多不確定性的因素，但考慮了 abiraterone 會改善預期壽命、增加生活品質，且證據顯示此族群可以獲得額外的利益。因此在經濟分析還是存在一些限制的情況，委員會同意每 QALY 要付出的高額成本相對於可以獲得的臨床效益是可以被接受的。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	patient with metastatic castration-resistant prostate cancer
<b>Intervention</b>	abiraterone, zytiga
<b>Comparator</b>	未限制
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only) .
<b>Exclusion criteria</b>	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2013 年 9 月 25 日進行搜尋，搜尋關鍵字與記錄請見附錄表二。

### (2) 搜尋結果

共查獲一篇針對 abiraterone 等藥物作為已接受過 docetaxel 但治療失敗的 mCRPC 病人之成本效用分析研究[81]。本研究採用美國社會觀點，利用決策樹模型模擬病人合併 prednisone 和 (1) abiraterone、(2) cabazitaxel、(3) mitoxantrone、或 (4) 單獨使用 prednisone（安慰劑組）治療，在 18 個月的成本效益。成本包含所有相關治療成本以及死亡成本、結果指標則為經生活品質校正生命年（Quality-adjusted life years, QALYs），成本與結果會受到病人的疼痛狀態、第

三/第四級副作用（使用abiraterone發生嚴重心臟不良事件、使用cabazitaxel或mitoxantrone發生嗜中性白血球減少症、使用prednisone發生骨痛事件）和整體存活期（overall survival）影響。

分析結果顯示四組的健康結果依序為0.70(abiraterone)、0.76(cabazitaxel)、0.51(mitoxantrone)和0.43(placebo) QALYs。雖然abiraterone和cabazitaxel的效果較好，但成本也較為昂貴。若abiraterone的平均整體銷售價格(average whole sale prices, AWP)增加，或mitoxantrone的副作用處置成本降低時，abiraterone的成本效益會因而降低。作者依據基礎分析的結果指出abiraterone用於曾經接受過docetaxel但治療失敗的mCRPC病人是個具有成本效益的選擇。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案申請廠商檢附一則成本效用分析文獻[81]，該文內容已於本節5. 電子資料庫相關文獻中說明，故在此不予重複贅述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

依據目前公佈最新之民國 99 年癌症登記報告[82]，前列腺癌年發生率為每十萬人 37.75 人(該年新發個案數為 4,392 人)，好發年齡於 65 歲以後，新發個案之年齡中位數為 74 歲，排名為男性十大癌症發生率的第五位，僅次於肝癌、結直腸癌、肺癌和口腔癌。新發個案的癌症期別(整併臨床與病理期別)主要集中於 II 期以上，以 II 期 37.03%最高，其次為 IV 期的 33.42%，III 期則有 15.97%。民國 99 年前列腺癌死亡率為每十萬人 8.78 人，為男性十大癌症死亡率的第七位，較 98 年上升一名。長期趨勢分析顯示[83]，前列腺癌之年齡標準化發生率逐年上升，民國 95 年至民國 99 年年成長率為 9.2%；死亡率部份，亦呈現逐年增加的趨勢，民國 95 年至民國 100 年約在每十萬人 5.65 人至 6.58 人之間[84]，五年相對存活率目前約為 77.1%[85]。

### (二)核價參考品之建議

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

本品在WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為L02BX03，屬「L02B：hormone

antagonists and related agents」的L02BX「Other hormone antagonists and related agents」類，同屬此類的藥品另包含abarelix(ATC分類碼為L02BX01)和degarelix(ATC分類碼為L02BX02)，惟僅有degarelix取得許可證，但適應症為「成年男性晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌」與本品使用在已經產生去勢抗性的前列腺癌適應症不同。

另就健保給付之適應症作考量，則有ATC分類屬「L01C: antineoplastic agents/ plant alkaloids and other natural product」的「L01CD: taxanes」類之docetaxel (ATC分類碼為L01CD02); ATC分類屬「L01D: antineoplastic agents/ cytotoxic antibiotics and related substances」的「L01DB: anthracyclines and related substance」類別之mitoxantrone (ATC分類碼為L01DB07); 以及ATC分類屬「L01XX: other antineoplastic agents」類別之estramustine (ATC分類碼為L01XX11)在健保給付之適應症上與本品申請之適應症相近。但estramustine在臨床上多合併其他化療藥物一起使用，如docetaxel，與本品之使用方式較不相同，因此不建議將其納為參考品。docetaxel在健保給付規定中限制用於前列腺癌治療時，僅限於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。在一般臨床指引中，docetaxel不僅被建議作為荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌的第一線化學治療藥物，若第一線docetaxel治療失敗後，仍可考慮將docetaxel視為第二線化學治療藥物，再次使用，此部份之臨床治療地位與本品之申請適應症相近。mitoxantrone於我國取得之衛生署許可適應症<sup>9</sup>包含「荷爾蒙治療無效之前列腺癌」，該藥品已獲健保給付，且未另外訂定給付規定。

綜合以上，docetaxel及mitoxantrone與本品在申請給付適應症上相近。然而，mitoxantrone之原開發廠藥品(Novantrone®)目前衛生署許可證效期已過期(僅至民國99年4月22日)[86]，且健保已無給付(僅給付至民國101年5月31日)[87]，目前仍有有效之衛生署許可證且獲健保給付的僅有mitoxantrone的學名藥(mitoxantrone injection “KINGDOM”)，但該學名藥藥品目前尚未取得前列腺癌的衛生署核可適應症。此外，依據健保局所提供之藥品申報資料顯示，我國近年來經荷爾蒙治療無效之轉移性前列腺癌病人以docetaxel為主要的化學治療藥品，而接受mitoxantrone治療的人數較少。因此若本品尚不能稱為第一類新藥時，查驗中心建議以臨床常用的docetaxel作為本品之第一核價參考藥品，mitoxantrone則列為第二核價參考藥品。

### (三)財務影響

依據廠商所提供的財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，每年將有數百名前列腺癌病人接受本品的治療，依據廠商申請價格，將為健保帶來 2.25 億-4.78 億元的藥費預算衝擊。

<sup>9</sup> mitoxantrone 的衛生署上市許可適應症為「乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、荷爾蒙治療無效之前列腺癌及多發性硬化症」。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：廠商宣稱本品是做為現有治療的救援，將產生新的額外財務衝擊。
2. 男性前列腺癌就醫人數：依據民國 96-100 年醫療統計年報之門住診就醫人數計算，每年男性前列腺癌就醫人數成長率為 8.232%，依此推估本品納入後第一年至第五年之就醫人數。
3. mCRPC 病人接受 docetaxel 治療人數：依據 100 年健保資料庫分析結果顯示有 500 多位接受 docetaxel 治療的 mCRPC 病人數，以前述 2. 的成長率推估第一年至第五年接受 docetaxel 治療人數。
4. 可接受後續治療的病人數：將上述 3. 的病人中扣除 5% 在接受 docetaxel 治療過程中死亡人數。
5. 本品市佔率：以廠商設定之市佔率計算。
6. 預算衝擊分析時間：以每年 10 月至次年 9 月計算，上述人數依據比例加權計算。
7. 每位病人每月藥物費用：以廠商申請價格，每日 4 錠，一個月 30 天計算。
8. 本品之預期使用費用：假設每名病人依據 COU-AA-301 試驗中的治療中位數，以使用 8 週期（個月）療程計算，並依據前述 6. 之病人數和 7. 每月藥物費用計算求得本品之使用費用。

查驗中心針對廠商前述假設的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，前述廠商所採用的第 2 點假設提供了參數實證來源，有助於驗證工作進行；第 3 點假設之出處為健保申報資料分析，雖較難確認資料合理性，但經對照健保申報資料分析結果，認為廠商估計使用人數大致合理。
2. 前述廠商所採用的第 4 點假設，廠商未提出相關實證來源出處，使得參數假設之合理性評估相當困難。但考量荷爾蒙無效並經 docetaxel 治療無效的轉移性前列腺癌之存活時間不長，廠商假設 5% 的死亡應不會使預算衝擊結果低估。
3. 前述廠商所採用的第 5 點假設，查驗中心考量目前此群病人的治療選擇相當少，未來本品納入給付後，未來市場佔有率應有高於廠商原預估值的可能性，然而在考量此參數本身的不確定性，查驗中心認為廠商所推估之市佔率應可接受。
4. 前述廠商所採用的第 8 點假設：每名病人依據 COU-AA-301 試驗中的治療中位數以使用 8 週期（個月）療程計算使用藥費，廠商所述之治療中位數應是指至前列腺特定抗原惡化時間（time to PSA progression），試驗結果顯示為 8.5 個月（95% CI=8.3-11.1）。若以 8.5 個月計算，預算衝擊則為 2.39 億-5.17 億元。

綜合而言，查驗中心認為廠商提供的預算衝擊大致合理，惟病人延續使用本品的治療期間，若以文獻提供的至前列腺特定抗原進展時間 8.5 個月進行計算，預算衝擊則會增加為 2.39 億-5.17 億元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 在加拿大 pCODR、澳洲 PBAC、及英國 NICE 中，除加拿大 pCODR 所評估之給付適應症內容與我國不同外，另外兩國皆有本品相關的 HTA 報告，且評議結果皆建議收載。以下就澳洲 PBAC 及英國 NICE 在經濟評估方面建議收載的考量如下：
  - (1). 澳洲 PBAC 在廠商同意調降藥價，基於與 cabazitaxel 的最小成本分析結果以及與最佳支持照護的成本效果分析結果建議收載 abiraterone。
  - (2). NICE 委員會考慮了經濟分析中具有不確定性的參數，認為最接近真實的 ICER 值可能較廠商遞交的數值高，但應該不會超過£50,000/QALY。此外，廠商提出了病人風險分攤計畫，使 abiraterone 收載的價格有特定的折讓。因此委員會最後同意 abiraterone 符合 NICE 所訂定的臨終條款，並作出收載之建議。
3. 本品以第一類新藥進行收載之建議；若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品可能之參考品，在依 ATC 碼和衛生署許可適應症等考量下，查驗中心認為 docetaxel 及 mitoxantrone 與本品在申請給付適應症上相近皆為本品重要之參考品。然而，考量我國健保給付之 mitoxantrone 為學名藥，且未取得前列腺癌的衛生署核可適應症，因此查驗中心建議以臨床常用的 docetaxel 作為本品之第一核價參考藥品，mitoxantrone 則列為第二核價參考藥品。
4. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，每年將有數百名前列腺癌病人接受本品的治療，依據廠商申請價格，將為健保帶來 2.25 億-4.78 億元的藥費預算衝擊。查驗中心認為廠商提供的預算衝擊大致合理，惟病人延續使用本品的治療期間，若以文獻提供的至前列腺特定抗原進展時間 8.5 個月進行計算，預算衝擊則會增加為 2.39 億-5.17 億元。

## 參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer (Version 4). National Comprehensive Cancer Network.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#prostate](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#prostate).  
Published 2013. Accessed Oct. 09th., 2013.
2. A. Horwich, C. Parker, T. de Reijke and V. Kataja on behalf of the ESMO Guidelines working group. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annal of Oncology* 2013; 00: 1-9.
3. 面對攝護腺癌。財團法人癌症希望基金會。  
<http://www.ecancer.org.tw/EduMaterialDetail01.aspx?IDNo=40>. Accessed March 14, 2013.
4. 認識攝護腺癌。台灣癌症臨床研究發展基金會。  
<http://www.tmn.idv.tw/tcfund/info/info3.htm>. Accessed March 14, 2013.
5. 臨床治療成果 - 攝護腺癌。和信治癌中心醫院。  
<http://www.kfsyscc.org/research-and-edu/clinical-practice/prostate-cancer/>.  
Published 2013. Accessed March 14, 2013.
6. 攝護腺癌 Prostate Cancer 財團法人台灣癌症基金會。  
<http://www.canceraway.org.tw/page.asp?IDno=523>. Published 2008. Accessed March 14, 2013.
7. 台灣癌症臨床研究合作組織攝護腺癌研究委員會。攝護腺(前列腺)癌臨床診療指引。國家衛生研究院。Published 2010. Accessed March 15, 2013.
8. 謝瑞坤醫師, 陳博明醫師, 樊聖醫師。攝護腺癌之化學及生物治療。財團法人台灣癌症臨床研究發展基金會。  
[http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13\\_2.htm](http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13_2.htm). Published 2006.  
Accessed March 14, 2013.
9. 梁雲醫師。攝護腺癌之放射治療。財團法人台灣癌症臨床研究發展基金會。  
[http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13\\_4.htm](http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13_4.htm). Published 2006.  
Accessed March 14, 2013.
10. 長庚紀念醫院癌症中心泌尿道癌醫療團隊。攝護腺癌手冊。長庚紀念醫院癌症中心。  
<http://www1.cgmh.org.tw/jhcc/%E6%B3%8C%E5%B0%BF%E9%81%93%E7%99%8C/%E6%94%9D%E8%AD%B7%E8%85%BA%E7%99%8C%E6%89%8B%E5%86%8A.htm>. Accessed March 14, 2013.
11. 朱力行醫師。攝護腺癌併轉移性骨痛-鐳-89 同位素療法淺介。財團法人台灣癌症臨床發展研究基金會。  
[http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13\\_5.htm](http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13_5.htm). Published 2006.  
Accessed March 14, 2013.



12. 張延驊醫師. 攝護腺癌治療準則. 台北榮民總醫院泌尿外科.  
<http://homepage.vghtpe.gov.tw/~hemaonco/patientguide/prostate.htm>.  
Accessed March 14, 2013.
13. 王正旭醫師. 攝護腺癌的症狀與診斷. 財團法人台灣癌症臨床研究發展基金會. [http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13\\_1.htm](http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13_1.htm). Published 2006. Accessed March 14, 2013.
14. 吳俊德醫師. 攝護腺癌的荷爾蒙治療. 林口長庚紀念醫院泌尿科.  
<http://www1.cgmh.org.tw/jhcc/%E6%B3%8C%E5%B0%BF%E9%81%93%E7%99%8C/%E8%AD%B7%E8%85%BA%E7%99%8C%E7%9A%84%E8%8D%B7%E7%88%BE%E8%92%99%E6%B2%BB%E7%99%82.htm>.  
Accessed March 14, 2013.
15. 樊聖醫師. 攝護腺癌的荷爾蒙治療. 財團法人台灣癌症臨床發展研究基金會. [http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13\\_3.htm](http://www.tccf.org.tw/old/magazine/vol13/vol13_3.htm). Published 2006. Accessed March 14, 2013.
16. 趙大中醫師. 攝護腺癌的診斷、治療與追蹤. 財團法人台灣癌症臨床研究發展基金會. [http://www.tccf.org.tw/old/blood/blood\\_23.htm](http://www.tccf.org.tw/old/blood/blood_23.htm). Published 2004. Accessed March 14, 2013.
17. 攝護腺癌簡介. 台北市立聯合醫院癌症防治研究發展中心.  
<http://website.tpech.gov.tw/cancer/%E7%99%8C%E7%97%87%E9%A0%90%E9%98%B2%E8%88%87%E7%AF%A9%E6%AA%A2/%E6%94%9D%E8%AD%B7%E8%85%BA%E7%99%8C%E7%B0%A1%E4%BB%8B.htm>.  
Accessed March 15, 2013.
18. 查岱龍醫師. 兼顧療效與生活品質 - 談轉移性攝護腺癌的荷爾蒙治療. 台灣癌症防治網.  
<http://cisc.twbbs.org/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=3007&blogId=1>. Published 2011. Accessed Oct. 15th, 2013.
19. ATC / DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed March 14, 2013.
20. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 行政院衛生署.  
[http://www.doh.gov.tw/cht2006/index\\_populace.aspx](http://www.doh.gov.tw/cht2006/index_populace.aspx). Accessed March 14, 2013.
21. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局.  
[http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851). Accessed March 14, 2013.
22. 全民健康保險藥品給付規定 - 102 年版. 行政院衛生署中央健康保險局.  
[http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868\\_1\\_全民健康保險藥品給付規定-102年版\(整份帶走\).doc](http://www.nhi.gov.tw/resource/Webdata/22868_1_全民健康保險藥品給付規定-102年版(整份帶走).doc). Accessed March 14, 2013.

23. Abirateron Acetate (Zytiga) for mCRPC -pERC initial recommendation. Pan-Canadian Oncology Drug Review.  
[http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/ZytigamCRCP?\\_afrLoo p=1728866583561000&\\_afrWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=11dxefcyks\\_90](http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/ZytigamCRCP?_afrLoo p=1728866583561000&_afrWindowMode=0&_adf.ctrl-state=11dxefcyks_90).  
Published 2013. Accessed Oct. 14th, 2013.
24. pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Clinical Guidance Report - Abiraterone acetate (Zytiga) for metastatic castration-resistant prostate cancer. Pan-Canadian Oncology Drug Review.  
[http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/ZytigamCRCP?\\_afrLoo p=1311796445414000&\\_afrWindowMode=0&\\_adf.ctrl-state=1bemzjij\\_90](http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/ZytigamCRCP?_afrLoo p=1311796445414000&_afrWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1bemzjij_90).  
Published 2013. Accessed Oct. 09th, 2013.
25. Product Monograph - ZYTIGA. Health Canada.  
<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng>.  
Published 2013. Accessed Oct. 16th, 2013.
26. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013; 368(6): 584.
27. Public Summary Document - Abiraterone (March 2012 and July 2012). Australian Government Department of Health and Ageing.  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/abiraterone>. Published 2012. Accessed Sep. 25th, 2013.
28. Public Summary Document - Abiraterone (November 2011). Australian Government Department of Health and Ageing.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-abiraterone-nov11>. Published 2011. Accessed Sep. 25th, 2013.
29. Public Summary Document - Abiraterone (November 2012). Australian Government Department of Health and Ageing.  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/abiraterone>. Published 2012. Accessed Sep. 25th, 2013.
30. 楊雯雯, 蒲若芳. 罕見疾病用藥在澳洲醫療體系的收載現況. 財團法人醫藥品查驗中心.  
[www1.cde.org.tw/2011/epaper/RegMed/V19/RMV19p6-21.PDF](http://www1.cde.org.tw/2011/epaper/RegMed/V19/RMV19p6-21.PDF). Accessed Oct. 15th, 2013.
31. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. National Institute for Health and Care Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TA259/Guidance/pdf/English>.  
Published 2012. Accessed Sep. 25th, 2013.
32. Scottish Medicines Consortium Advice - Abiraterone (August 2012). Scottish

- Medicines Consortium.  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/764\\_12\\_abiraterone\\_Zytiga/abiraterone\\_Zytiga\\_Resubmission](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/764_12_abiraterone_Zytiga/abiraterone_Zytiga_Resubmission). Published 2012. Accessed Sep. 25th, 2013.
33. Scottish Medicines Consortium Advice - Abiraterone (March 2012). Scottish Medicines Consortium.  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/764\\_12\\_abiraterone\\_Zytiga/abiraterone\\_Zytiga](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/764_12_abiraterone_Zytiga/abiraterone_Zytiga). Published 2012. Accessed Sep. 25th, 2013.
34. Scottish Medicines Consortium Advice - Abiraterone (May 2013). Scottish Medicines Consortium  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/873\\_13\\_abiraterone\\_Zytiga\\_Non\\_Submission/abiraterone\\_Zytiga](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/873_13_abiraterone_Zytiga_Non_Submission/abiraterone_Zytiga). Published 2013. Accessed Sep. 25th, 2013.
35. Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy (Project record). *Journal* 2011; (3). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011001608/frame.html>.
36. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(12): 1210-1217.
37. Ryan CJ, Smith MR, Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *Journal* 2013; (2): 138-148. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/130/CN-00840130/frame.html>.
38. Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *Journal* 2011; (21): 1995-2005. Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/339/CN-00788339/frame.html>.
39. Acharya M, Bernard A, Gonzalez M, Jiao J, Vries R, Tran N. Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Journal* 2012; (6): 1583-1590. DOI: 10.1007/s00280-012-1865-3. Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/903/CN-00859903/frame.html>.

40. Tolcher AW, Chi KN, Shore ND, et al. Effect of abiraterone acetate plus prednisone on the QT interval in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal* 2012; (2): 305-313. DOI: 10.1007/s00280-012-1916-9. Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/815/CN-00864815/frame.html>.
41. IqwiG. Abiraterone acetate (New therapeutic indication) - Benefit assessment according to ?35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). *Journal* 2013; (3). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000411/frame.html>.
42. Nachtnebel A, Puntmann I. Abiraterone acetate (Zytiga™) as 2nd-line therapy for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel therapy (Structured abstract). *Journal* 2011; (3). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000295/frame.html>.
43. Abiraterone acetate for metastatic, castration-resistant prostate cancer (Structured abstract). *Journal* 2010; (3). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011000181/frame.html>.
44. IqwiG. Abiraterone acetate - Benefit assessment according to ?35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). *Journal* 2011; (3). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000512/frame.html>.
45. Aggarwal R, Halabi S, Kelly WK, et al. The effect of prior androgen synthesis inhibition on outcomes of subsequent therapy with docetaxel in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: Results from a retrospective analysis of a randomized phase 3 clinical trial (CALGB 90401) (Alliance). *Cancer* 2013.
46. Kwak C, Kim CS, Wu T, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate and prednisolone in Korean and Taiwanese patients with mCRPC after chemotherapy failure. *BJU International* 2013; 112: 18.
47. Fizazi K, Larsen JS, Matheny S, et al. Randomized double-blind, comparative study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed, high-risk, metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPc). *Journal of clinical oncology* 2013; 31(15).

48. Hao Y, Cleeland CS, Gagnon D, Espindle D, Molina A, Basch EM. Effect of abiraterone acetate (AA) on patient-reported pain in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: Results of longitudinal sensitivity analyses. *Journal of clinical oncology* 2013; 31(15).
49. Saad F, Miller K. Treatment options in castration-resistant prostate cancer: Current therapies and emerging docetaxel-based regimens {star, open}. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2013.
50. Birtle A. Maximizing survival in metastatic castrate-resistant prostate cancer: A clinical viewpoint. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2013; 13(1): 89-99.
51. Ferraldeschi R, De Bono J. Agents that target androgen synthesis in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Journal (United States)* 2013; 19(1): 34-42.
52. Rescigno P, Buonerba C, Bellmunt J, Sonpavde G, de Placido S, Di Lorenzo G. New perspectives in the therapy of castration resistant prostate cancer. *Current Drug Targets* 2012; 13(13): 1676-1686.
53. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Journal* 2012; (12): 1210-1217. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/136/CN-00840136/frame.html>.
54. Huang X, Chau CH, Figg WD. Challenges to improved therapeutics for metastatic castrate resistant prostate cancer: From recent successes and failures. *Journal of Hematology and Oncology* 2012; 5.
55. Lheureux S, Joly F. Cabazitaxel after docetaxel: A new option in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Bulletin du Cancer* 2012; 99(9): 875-880.
56. Pond GR, Armstrong AJ, Galsky MD, Wood BA, Leopold L, Sonpavde G. Efficacy of docetaxel-based chemotherapy following ketoconazole in metastatic castration-resistant prostate cancer: Implications for prior therapy in clinical trials. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2012.
57. Marech I, Vacca A, Ranieri G, Gnani A, Dammacco F. Novel strategies in the treatment of castration-resistant prostate cancer (Review). *International Journal of Oncology* 2012; 40(5): 1313-1320.
58. Fratino L, Lo Re G, Polesel J, et al. Abiraterone acetate, an efficient treatment option for elderly patients with metastatic castration-resistant prostate

- carcinoma. *Anticancer Research* 2012; 32(5): 1914-1915.
59. Omlin A, De Bono JS. Therapeutic options for advanced prostate cancer: 2011 update. *Current Urology Reports* 2012; 13(2): 170-178.
  60. Iacovelli R, Palazzo A, Procopio G, Gazzaniga P, Cortesi E. Abiraterone acetate in castration-resistant prostate cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2012; 23(3): 247-254.
  61. Heidenreich A, Pfister D. Cabazitaxel in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy. *European Oncology and Haematology* 2012; 8(1): 42-45.
  62. Mulders PFA, Molina A, Marberger M, et al. Improved survival in elderly ((greater-than or equal to)75 yr) metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients upon treatment with abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) progressing after docetaxel-based chemotherapy: Results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *European Urology, Supplements* 2012; 11(1): e127-e127a.
  63. Heidenreich A. Immunotherapy for metastatic prostate cancer: Do we really need this? *Urologe - Ausgabe A* 2012; 51(1): 32-38.
  64. Seruga B, Tannock IF. Chemotherapy-based treatment for castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology* 2011; 29(27): 3686-3694.
  65. Payne HA, Aggarwal A, Woolf DK. The evolution and current paradigm of chemotherapy for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *British Journal of Medical and Surgical Urology* 2011; 4(SUPPL. 1): S2-S8.
  66. Ohlmann CH, Stockle M, Pfister D, et al. Improved Overall Survival (OS) in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy: Results from the phase III study COU-AA-301 with abiraterone acetate. *Onkologie* 2011; 34: 9-10.
  67. Ansari J, Hussain SA, Alhasso A, Mahmood R, Ansari A, Glaholm J. Role of second-line systemic treatment post-docetaxel in metastatic castrate resistant prostate cancer- current strategies and future directions. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 2011; 11(3): 296-306.
  68. Sonpavde G, Sternberg CN. Contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 2011; 21(3): 241-247.
  69. De Bono JS. Improving outcome from advanced prostate cancer through rational drug development. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; 78: S17.
  70. Tannock IF. New developments in the systemic treatment of advanced prostate cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; 78: S7.

71. Lassi K, Dawson NA. Drug development for metastatic castration-resistant prostate cancer: Current status and future perspectives. *Future oncology* 2011; 7(4): 551-558.
72. Saad F, De Bono JS, Haqq CM, et al. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile, improves survival and produces PSA and radiographic responses in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Journal of Urology* 2011; 185(4): e283-e284.
73. Kim SJ, Kim SI. Current treatment strategies for castration-resistant prostate cancer. *Korean Journal of Urology* 2011; 52(3): 157-165.
74. Fizazi K, De Bono J, Haqq C, et al. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III study. *European Urology, Supplements* 2011; 10(2): 338.
75. Scher HI, Logothetis C, Molina A, et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology* 2011; 29(7).
76. Agarwal N, Sonpavde G, Sartor O. Cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future oncology* 2011; 7(1): 15-24.
77. Danila DC, Morris MJ, De Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(9): 1496-1501.
78. Fleisher M, Danila DC, Leversha M, et al. Circulating tumor cells (CTC) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) receiving abiraterone acetate (AA) after failure of docetaxel-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology* 2009; 27(15): 5049.
79. Gross-Goupil M, Massard C, Fizazi K. Integrating Molecular Oncology into Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *European Urology, Supplements* 2009; 8(3): 114-119.
80. Gignac GA, Morris MJ, Hussain M. Castration Resistant, Taxane Naive Metastatic Prostate Cancer: Current Clinical Approaches and Future Directions. *Journal of Urology* 2007; 178(3 SUPPL.): S30-S35.
81. Zhong L, Pon V, Srinivas S, et al. Therapeutic options in docetaxel-refractory

- metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *PloS one* 2013; 8(5): e64275.
82. 民國 99 年癌症登記報告. 行政院衛生署國民健康局.  
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201305060001>. Published February 2013. Accessed September 25, 2013.
  83. 年齡標準化發生率長期趨勢(資料僅含侵襲癌). 臺灣癌症登記中心.  
<http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B2>. Accessed September 25, 2013.
  84. 癌症登記線上互動查詢系統. 衛生福利部國民健康署.  
<https://cris.hpa.gov.tw/>. Accessed September 25, 2013.
  85. 攝護腺癌 ICD-O-3 C61 相對存活率. 臺灣癌症登記中心.  
[http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Sur\\_Prostate.pdf](http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Sur_Prostate.pdf). Accessed September 25, 2013.
  86. 藥物許可證暨相關資料查詢作業-西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證. 衛生福利部食品藥物管理署.  
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ibxaoi3fnduyayum5ttxzpyy\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ibxaoi3fnduyayum5ttxzpyy))/H0001.aspx). Accessed October 9, 2013.
  87. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.  
[http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu\\_id=712&WD\\_ID=831](http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831). Accessed October 9, 2013.
  88. Label Information - Zytiga (abiraterone acetate). U.S. Food and Drug Administration.  
[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#labelinfo](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo). Accessed Sep. 25th, 2013.
  89. European Medicines Agency Assessment Report for Zytiga (abirterone). European Medicines Agency.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human\\_med\\_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Published 2011. Accessed Sep. 25th, 2013.



## 附錄

### 附錄一 Zytiga (abiraterone acetate) 樞紐試驗 COU-AA-301

在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“abiraterone”後，共獲得兩份審查報告，第一份是2011年7月公布的報告，內容為 abiraterone 獲得歐盟國家的上市許可，適應症為“Zytiga in combination with prednisone or prednisolone in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer in adult men whose disease has progressed on or after a docetaxel-based chemotherapy regimen.”，核准的用法用量為，每日一次口服4顆250毫克錠。另一份2012年11月公布的報告，為核准廠商申請擴增適應症至“Zytiga in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer in adult men who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated.”

美國食品藥物管理局(US FDA)於2011年4月核准 abiraterone 上市，核准的適應症內容為“Zytiga is a CYP17 inhibitor indicated in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.”，核准的用法用量為「每日一次口服4顆250毫克錠，合併每日兩次口服 prednisone 5mg」[81]。我國目前核准之 abiraterone 適應症內容與歐洲藥品管理局或美國食品藥物管理局所核准之適應症內容皆略有出入。

以下將重點摘要歐洲藥品管理局2011年7月公布的報告[82]內容以供參考。

#### 1. 試驗目的：

廠商提供了三份臨床試驗結果想要證明 abiraterone 的臨床療效，其中，包括一份第三期試驗(樞紐試驗，COU-AA-301)以及兩份第二期臨床試驗(支持性研究，CIY-AA-004 & COU-AA-003/EXT)。

樞紐試驗的主要目的是為了證明，針對正在接受或已經接受包含 docetaxel 化療但是疾病仍舊進展的藥物或手術去勢抗性轉移性前列腺癌病人，給予 abiraterone 合併低劑量的 prednisone 或 prednisolone，在整體存活期的療效表現要優於(superiority)安慰劑合併低劑量糖皮質激素(glucocorticoids)治療。

#### 2. 試驗設計：

樞紐試驗為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照、多國多中心<sup>a</sup>的第三期臨床試驗。

### 3. 受試者納入/排除標準：

#### 主要納入標準：

- (1) 年齡大於 18 歲的男性；
- (2) 經組織學或細胞學檢驗確診為前列腺癌、沒有神經內分泌分化或不為小細胞癌(small cell histology)，而且無法接受藥物或手術去勢者；
- (3) 接受過 1 種，不多於 2 種不同的細胞毒性化學治療(這些治療中需包含 docetaxel 治療)；
- (4) 調查人員確認病人屬於前列腺癌的進展期；
- (5) 正在接受雄性素去除療法(androgen deprivation)，而且血清睪固酮數值小於 50ng/dl (< 2.0nM) ；
- (6) ECOG<sup>b</sup>分數小於等於 2 分。

#### 主要排除標準：

- (1) 病人同時患有嚴重或無法控制之非惡性疾病(non-malignant disease)，包括感染發作(active infection)或無法控制的感染；
- (2) 肝臟轉氨酶測試異常；
- (3) 無法控制的高血壓、病毒性肝炎或慢性肝炎、腦垂體或腎上腺皮質功能減退、臨床症狀顯著的心臟疾病、其他惡性腫瘤例如腦轉移；
- (4) 先前接受過 abiraterone 或其他 CYP17 抑制劑治療，先前接受過 ketoconazole 治療者。

### 4. 試驗治療藥物與治療方式：

依據受試者其身體情況(ECOG 分數)、先前接受過的治療方案為何以及疾病進展的類型不同，以 2:1 的比例隨機分派到下列各組之中。試驗一直持續直到疾病出現進展、受試者無法耐受試驗藥物毒性或者受試者退出試驗為止。停止治療之後，會持續追蹤受試者的疾病進展與存活情況 5 年。

#### 試驗組：

受試者被給予 abiraterone 一天一次每次 1000 毫克(4 顆 250 毫克錠)口服，

<sup>a</sup> 包括美國、歐洲、澳洲、加拿大等地區 147 個臨床試驗中心。報告中未載明亞洲參與試驗的國家有哪些。

<sup>b</sup> ECOG 數值是一種評估癌症患者日常體能狀態的方法，可以用來做為病患是否適合接受治療的評斷標準之一。 ECOG 數值由 0 到 4 分，數值越高者，代表病患體能狀態越差，平均存活時間越短。

並合併一天兩次每次 5 毫克 prednisone 或 prednisolone 口服。

對照組：

受試者被給予安慰劑一天一次每次 1000 毫克(4 顆 250 毫克錠) 口服，並合併一天兩次每次 5 毫克 prednisone 或 prednisolone 口服。

## 5. 療效指標：

主要療效指標：

整體存活期<sup>c</sup>(overall survival, OS)

次要療效指標(摘要)：

至前列腺特異性抗原進展時間<sup>d</sup>(time to prostate-specific antigen progression)；放射影像無惡化存活時間<sup>e</sup>(radiographic progression free survival)；前列腺特異性抗原反應率<sup>f</sup>(prostate-specific antigen response rate)、病人疼痛緩解率等。

## 6. 試驗結果：

在納入評估的 1542 位前列腺癌病人中，最終共有 1195 位病人被隨機分派至兩組(試驗組 797 位、對照組 398 位)。療效的分析是以治療意向族群(Intention to Treat, ITT)為範圍，即包括所有被隨機分派的病人。

來自歐洲、澳洲和美洲 147 個試驗中心的受試者，試驗組有 569 位(72%)未完成試驗，其中，219 位(38.5%)是因為疾病進展，107 位(18.8%)轉而接受其他新的治療，98 位(17.2%)是因為副作用；對照組的部分，則有 340 位(85.4%)受試者未完成試驗，其中，112 位(32.9%)是因為疾病進展，64 位(18.8%)轉而接受其他新的治療，70 位(20.6%)是因為副作用。兩組受試者未完成試驗的各項原因其比例相近。

整體而言，受試者的平均年齡為 69 歲(39-95)，多為白種人(93%)、亞洲受試者僅佔 1.7% (20 位受試者)。89.4%受試者的 ECOG 分數為 0~1 分。癌症分期部分(剛進入試驗時)，13.5%屬於第三期，38.2%屬於第四期，35.3%

<sup>c</sup> 於此試驗的定義為從受試者進入試驗後被隨機分派那一天起，直到受試者因為任何原因死亡為止的時間。

<sup>d</sup> 於此試驗的定義為從受試者進入試驗後被隨機分派那一天起，直到受試者前列腺特異性抗原出現進展的時間(依據 PSAWG 標準判定)。

<sup>e</sup> 於此試驗的定義為從受試者進入試驗後被隨機分派那一天起，直到受試者經由調查者評估其影像學檢查結果，出現疾病進展或死亡的時間。

<sup>f</sup> 於此試驗的定義為受試者前列腺特異性抗原數值下降至少 50%的比例(依據 PSAWG 標準判定)。

屬於無法區分期別的受試者(最主要的原因是由於資訊不完全，incomplete reporting)。44.9%的受試者在進入試驗前已呈現疼痛的表現。99.7%的受試者在進入試驗前接受過荷爾蒙治療、71.5%接受過放射線治療、52.1%接受過手術治療。先前接受過一次細胞毒性化學治療的受試者佔 69.7%。

主要療效指標結果：

<b>整體存活期(Overall Survival)數據彙整表</b>				
	第一次分析 (2010年1月22日)		更新資料 (2010年9月20日)	
	Abiraterone	安慰劑	Abiraterone	安慰劑
隨機分派人數	797	398	797	398
死亡人數	333 (41.8%)	219 (55.0%)	501 (62.9%)	274 (68.8%)
設限(censored)人數	464 (58.2%)	179 (45.0%)	296 (37.1%)	124 (31.2%)
整體存活期(天)				
中位數(95%信賴區間)	450 (430,470)	332 (310,366)	482 (451, 518)	341 (317, 400)
p 值	<0.0001		<0.0001	
危險比(95%信賴區間)	0.646 (0.543, 0.768)		0.740 (0.638, 0.859)	

次要療效指標結果：

<b>至前列腺特異性抗原(PSA)進展時間</b>		
	Abiraterone	安慰劑
PSA 進展人數	254 (31.9%)	120 (30.2%)
設限(censored)人數	543 (68.1%)	278 (69.8%)
至前列腺特異性抗原進展時間(天數)		
中位數(95%信賴區間)	309 (255, 421)	200 (170, 254)
p 值	< 0.0001	
危險比(95%信賴區間)	0.580 (0.462, 0.728)	
<b>放射影像無惡化存活時間</b>		
	Abiraterone	安慰劑
疾病進展或死亡的人數	577 (72.4%)	327(82.2%)
設限(censored)人數	220(27.6%)	71(17.8%)
放射影像無惡化存活時間(天數)		
中位數(95%信賴區間)	171 (169, 192)	110 (88, 168)
p 值	< 0.0001	
危險比(95%信賴區間)	0.673 (0.585, 0.776)	

在疼痛緩解指標部分，abiraterone 組的表現亦較安慰劑組為佳(44% vs.

27%,  $p=0.0002$ )。

另外，一項針對各種次族群<sup>g</sup>進行的輔助分析結果也顯示，在整體存活期方面的表現，abiraterone 組的表現較安慰劑組為佳(HR=0.657; 95%信賴區間:0.554, 0.780;  $p<0.0001$ )。

藥物安全性結果：

最常見的副作用包括疲勞(abiraterone 組 44% vs. 安慰劑組 43%)、背痛(30% vs. 33%)、噁心(30% vs. 32%)，便秘(26% vs. 31%)等，與藥物或手術去勢抗性之轉移性前列腺癌病人一般病程發展的表現相近。

---

<sup>g</sup> 次族群分析的分類包括 ECOG 分數、疼痛分數、先前接受過的化療次數、疾病進展的類型、年齡等。

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE	20130927	#1 'abiraterone'/exp OR abiraterone AND ('acetate'/exp OR acetate) #2 'prostate'/exp OR prostate AND ('cancer'/exp OR cancer) #3 metastatic AND ('castration'/exp OR castration) AND resistant AND ('prostate'/exp OR prostate) AND ('cancer'/exp OR cancer) #4 #1 AND #3 #5 'docetaxel based' AND ('chemotherapy'/exp OR chemotherapy) #6 #4 AND #5	36
2011-2013			
Cochrane Library	20130927	'abiraterone'	13
1800-2012			

附錄表二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2012	20130925	#1 (abiraterone) OR zytiga #2 prostate cancer #3 (cost) OR costs #4 #1 AND #2 AND #3	15
Cochrane Library 1800-2012	20130925	abiraterone OR zytiga Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20130925	abiraterone OR zytiga limited to 'NHS EED'	0