

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Nubeqa

學名：darolutamide

事由：有關台灣拜耳股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將抗癌瘤新成分新藥 Nubeqa film-coated tablets 300 mg（以下簡稱本品）納入健保給付用於治療高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC）一案，衛生福利部中央健康保險署委託財團法人醫藥品查驗中心進行醫療科技評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 110 年 05 月 25 日

評估結論

一、成本效益評估

1. 國內藥物經濟學研究

建議者提交一份國內藥物經濟學研究，評估 darolutamide 併用雄性素剝奪療法（androgen deprivation therapy, ADT）用於高風險 nmCRPC 之成本效益。該研究之比較品包含單用 ADT、合併 apalutamide,ADT，以及合併 enzalutamide,ADT；分析方法採用分段存活模型，健康狀態分為無疾病轉移、疾病轉移及死亡。在參數推估上，合併 darolutamide,ADT 相較於單用 ADT 的相對療效及安全性主要參考 ARAMIS 試驗進行推估，並使用母數存活函數進行無轉移存活期（metastasis-free survival, MFS）、整體存活期（overall survival, OS）及治療時間（time on treatment, ToT）的外推；而合併 apalutamide,ADT 及合併 enzalutamide,ADT 的 MFS 及 OS 則根據間接比較研究來推估。成本參數包含藥費成本及其他醫療成本，但因尚未知 apalutamide 的健保核價，故參考國際藥價進行計算；另外，效用參數則來自 ARAMIS 試驗所收集的生活品質。研究之基礎案例分析顯示相較於單用 ADT，合併 darolutamide,ADT 可增加 1.41 個經生活品質校正生命年（Quality adjusted life years, QALYs）及增加 129 萬元的成本，遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）約為 91 萬元/QALY；而相較於合併 apalutamide,ADT，合併 darolutamide,ADT 可增加 0.23 個 QALYs 及增加 4.7 萬元的成本，ICER 約為 20 萬元/QALY。

本報告認為建議者提供之國內藥物經濟學研究在研究主題上符合申請主張，且研究設計合宜，但在與合併 apalutamide,ADT 及合併 enzalutamide,ADT 的相對療效推估所採用的間接比較研究結果具有不確定性，且建議者分析模型中的風險比數據與報告內文呈現之數值並不一致。整體而言，本報告認為建議者在研究架構設計及參數推估上大致合宜，且呈現之相較於單用 ADT 的成本效益結果有助於了解 darolutamide 在我國情境下用於 nmCRPC 的成本效益，但在相較於合併 apalutamide,ADT 的成本效益結果上，考量間接比較的療效參數推估具有不確定性，以及高估 apalutamide 的藥費成本的情況下，本報告認為分析結果需保守看待。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 主要醫療科技評估組織評估報告摘要

- (1) 加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 於民國 109 年 4 月公告的報告提出有條件地建議給付合併 darolutamide,ADT 用於具有高度轉移風險的 nmCRPC，條件為在改善 darolutamide 的成本效益至可接受程度。CADTH 的經濟指導小組(EGP) 校正後之合併 darolutamide,ADT 相較於單用 ADT 的 ICER 為 177,087 加幣/QALY，而針對 darolutamide 相較於 apalutamide 及 enzalutamide 的相對療效，EGP 則認為廠商的間接比較研究結果存在偏誤，導致分析結果具不確定性。
- (2) 澳洲 PBAC 於民國 109 年 7 月公告的報告並不建議給付合併 darolutamide,ADT 用於高度轉移風險的 nmCRPC。PBAC 認為合併 darolutamide,ADT 相較於標準治療對於病人的整體存活效益不大，且因資料尚未成熟而具不確定性；另外，PBAC 校正後之 ICER 為 75,000 至 105,000 澳幣/QALY，認為廠商須大幅降價才能符合成本效益。
- (3) 英國 NICE 於民國 109 年 11 月公告的報告建議收載合併 darolutamide,ADT 用於高轉移風險 nmCRPC，NICE 認為臨床試驗顯示合併 darolutamide,ADT 相較於單獨使用 ADT 能延後疾病擴散，亦能增加存活期，但長期效益尚不明確；此外，校正後之各情境的 ICER 值皆落在成本效益閾值範圍內 (20,000 至 30,000 英鎊/QALY)。

二、財務影響評估

1. 建議者參考全民健康保險醫療統計之前列腺癌病人數、相關研究、臨床試驗資料及自行預估之市占率，推估本品納入給付後未來五年每年新增使用人數為第一年約 63 至第五年約 108 人，年度藥費為第一年約 7,300 萬元至第五年約 3.79 億元，而在扣除 apalutamide 及 enzalutamide 被取代藥費後，財務影響為第一年約 1,400 萬元至第五年約 8,300 萬元。
2. 本報告認為建議者在病人數推估上大致合宜，但在取代藥品的設定上及取代藥費的推估上略有疑慮，包含目前僅 apalutamide 取得健保給付用於相同目標族群，以及建議者以國際藥價計算 apalutamide 之藥費成本，高於 apalutamide 的健保核價。
3. 本報告經調整後，本品用藥人數與年度藥費推估與建議者相同，為本品每年新增使用人數為第一年約 63 至第五年約 108 人，年度藥費為第一年約 7,300 萬元至第五年約 3.79 億元；而在取代藥費上，校正後之 apalutamide 被取代藥費為第一年約 4,700 萬元至第五年約 2.44 億元，故預估財務影響為第一年約 2,600 萬元至第五年約 1.35 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依民國 110 年 3 月、4 月份藥品專家諮詢會議結論及初核價格更新財務影響推估。由於本品初核價格與取代藥品 apalutamide 相同，且兩藥於臨床試驗統計

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

之用藥時間接近，故預期財務影響有限。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

針對台灣拜耳股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 darolutamide 成分抗癌藥品 Nubeqa film-coated tablets 300 mg（以下簡稱本品）納入健保給付一案，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2020 年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行醫療科技評估。由於查驗中心業已針對相同適應症、相同機轉之另 2 項藥品（enzalutamide、apalutamide）提供完整醫療科技評估報告，故本次以補充報告格式撰寫，提供主要醫療科技評估組織之給付建議，並進行經濟評估，以供後續研議參考。

Darolutamide 是一種雄性素受體抑制劑（androgen receptor inhibitor, ARI），我國主管機關核可之適應症為「適用於治療非轉移性的去勢抗性前列腺癌（non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC）病人」，仿單建議劑量為「每日服用兩次，每次服用 600mg（2 錠 300mg 膜衣錠），每日總劑量相當於 1200mg。接受 Nubeqa 治療的病人還應同時接受促性腺激素釋放激素（GnRH）類似物或應進行雙側睪丸切除術」。

建議者所建議之健保給付範圍為「適用於治療高風險非轉移性的去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）」。另於本案藥品評估期間，相同機轉藥品 apalutamide 經 2020 年 12 月全民健康保險藥物給付項目及支標準共同擬訂會議討論，同意 apalutamide 納入給付用於「高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）」及「轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mCSPC）」。因此，本報告依最新健保給付情境進行評估。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提供一份藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估 darolutamide 合併雄性素剝奪療法（androgen deprivation therapy, ADT）用於高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌（nmCRPC）之成本效益。研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	高轉移風險的 nmCRPC 病人
介入策略	darolutamide 合併 ADT
比較策略	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 主要比較品：單獨使用 ADT ➤ 次要比較品：apalutamide 合併 ADT、enzalutamide 合併 ADT
模型架構	使用分段存活模型（partitioned survival model），疾病狀態分為無疾病轉移（metastatic progression-free，或稱 nmCRPC）、疾病轉移（metastatic progressed，或稱 mCRPC）及死亡（death）
評估期間	評估期間為終生（27 年），循環週期為 28 天
折現	對成本與效果折現，折現率為 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析、情境敏感度分析

此研究的療效及安全性資料主要來自 ARAMIS 第三期臨床試驗，並透過母數存活函數（parametric survival curve）來外推（extrapolation）試驗終點後的無轉移存活期（metastasis-free survival, MFS）、整體存活期（overall survival, OS）、治療時間（time on treatment, ToT）。與 apalutamide 及 enzalutamide 的相對療效資料則根據建議者委外執行之間接比較（indirect treatment comparison, ITC），間接比較共納入 3 篇臨床試驗 ARAMIS、SPARTAN、PROSPER。藥費成本部分，本品以建議者設定之目標還款價計算，而研究執行期間因尚未能得知 apalutamide 價格，故建議者參考國際藥價來進行假設；其他醫療成本部分，此研究納入投藥費用、診療及檢測費用、不良事件處理成本、臨終照護成本等，各項費用大多藉由分析健保資料庫中目標族群的相關費用而得。效用參數來自 ARAMIS 試驗所收集的生活品質，並根據病人發生轉移後的接續治療狀況來計算效用值。

基礎分析結果顯示，本品合併 ADT 與單獨使用 ADT 相比，每人需多花費約 129 萬元，可增加 1.41 個經生活品質校正生命年（Quality adjusted life years, QALYs），遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）約為 91 萬元/QALY，根據單因子敏感度分析，效用值參數、接續治療的治療時間、監測

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

成本對於分析結果有較大的影響。而本品與重要比較品合併 apalutamide, ADT 相比，每人需多花費約 4.7 萬元，可增加 0.23 個 QALYs，ICER 值約為 20 萬元/QALY，單因子敏感度分析顯示，對結果較具影響力的因子為本品與比較品的 OS 和 MFS 風險比（HR）以及效用值參數。若將願付閾值（willingness to pay, WTP）設定為 3 倍人均 GDP（2019 年約為 240 萬元），則本品合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 或合併 apalutamide, ADT 的 ICER 值皆低於此標準，建議者認為本品合併 ADT 用於治療高風險 nmCRPC 病人為具有成本效益之策略。

2. 查驗中心評論

對於建議者提出的國內藥物經濟學研究，本報告認為研究主題與設計為合宜，並有考量未來可能的健保給付情境來設定比較策略。其研究架構完整，模型中採用的假設與參數，皆有詳細說明並提供文獻來源，建議者另有提供 ITC 報告及可操作模型，有助於相關參數及計算過程之驗證。本報告對此研究之評論如後：

1. 研究中以臨床試驗的 MFS、OS 推估療效參數，考量病人的 OS 會受到後續治療的影響，經檢視相關試驗中病人的後續用藥情形後，僅少數病人使用本品或 apalutamide 後再繼續接受 enzalutamide，本報告認為此情況大致符合目前的健保給付規範，故模型中引用之療效參數應足以反應我國情境。
2. 反映國情部分，雖然 ARAMIS 試驗中亞裔族群僅佔 12%，但本品之種族特異性報告（Ethnic Sensitivity Report）指出其療效及安全性在亞裔與非亞裔之間並無種族差異，本品亦獲 FDA 同意免除執行銜接性試驗，故本報告認為所引用之相對療效、安全性參數在反應國情上具有適切性。
3. 少部分參數（如：不良事件的持續時間、間接比較的 OS 風險比）實際代入模型之數值與報告呈現之數值不符。藥費成本部分，本品以目標還款價、比較品以健保支付價進行計算，兩者比較基礎不一致，且未進行敏感度分析；另建議者囿於尚無 apalutamide 藥價而自行假設，然而健保核定之支付價較建議者所假設的低，若將 apalutamide 價格調降至健保支付價，而將本品價格調升為建議支付價，本品的 ICER 值將大幅提升。
4. 在本品與重要比較品 apalutamide 的比較上，由於缺乏直接比較試驗，建議者根據間接比較結果來推估重要療效參數，此部分具不確定性；再者，根據基礎分析中所選擇的 OS、MFS 風險比，可知兩藥品之相對療效並未達統計顯著差異，若在情境分析中假設兩藥品的 OS、MFS 為相同，則本品的 ICER 值將大幅增加。

綜合上述，建議者提出之國內藥物經濟學研究，研究主題與設計符合申請主張且合宜，在數據引用之正確性雖有些許疑慮，但整體資訊參考程度完整，有助

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於了解 darolutamide 在我國情境下用於 nmCRPC 的成本效益。惟在本品與重要比較品 apalutamide 的比較上，基於相對療效之不確定性，且結果取決於實際健保價格，前述成本效益分析結果需保守看待。

(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 /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) 於 2020 年 4 月 2 日公告初始建議。 (2) 於 2020 年 4 月 22 日公告最終建議。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 11 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭): 於 2020 年 11 月公告。
電子資料庫	CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 未搜尋到相關文獻。
建議者提供之資料	建議者未提出與本品相關之成本效益研究。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [1]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 於 2020 年 4 月公告 darolutamide 的初始建議 (initial recommendation) 及最終建議 (final recommendation)。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pERC) 有條件地建議給付 darolutamide 合併 ADT 用於具有高度轉移風險的 nmCRPC，條件為在改善 darolutamide 的成本效益至可接受程度。pERC 定義高度轉移風險為「在持續接受 ADT 期間，PSADT≤10 個月」，去勢抗性依據 ARAMIS 試驗中採用的 Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) 標準判定，非轉移狀態由電腦斷層 (computed tomography, CT) 及骨骼掃描 (bone scan) 判定，且病人應具有良好的日常體能狀態。

此建議乃基於 pERC 認為 darolutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 具有淨臨床效益，其能有臨床意義且統計顯著性地改善病人的無轉移存活期 (MFS)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及整體存活期 (OS)、具有可處理的毒性特徵、對生活品質無不良影響，亦能符合病人所重視的價值。然而，pERC 認為在廠商的建議價格下，darolutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 並不具成本效益。另外，apalutamide、enzalutamide 亦為合適的比較品，然而就廠商提供的間接比較 (ITC) 證據而言，pERC 認為三個藥品的相對療效及相對安全性具不確定性，而據此執行的成本效益分析結果亦有相當大的不確定性。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提交成本效果 (cost-effectiveness) 與成本效用 (cost-utility) 分析，評估 darolutamide 合併 ADT 用於 nmCRPC 的成本效益，於主要分析中與單獨使用 ADT 進行比較，另於探索性分析中與 apalutamide 合併 ADT、enzalutamide 合併 ADT 進行比較。其使用分段存活模型 (partitioned survival model)，評估期間設為 10 年，模型中將疾病狀態分為 nmCRPC、mCRPC 及死亡，並利用 ARAMIS 試驗的 MFS、OS 來模擬疾病惡化前後與死亡狀態。臨床資訊 (如 MFS、OS、效用值、不良事件) 取自 ARAMIS 試驗，而探索性分析中與 apalutamide、enzalutamide 的相對療效，則根據廠商執行的 ITC 結果；在成本部分，其分別計算 darolutamide、apalutamide 和 enzalutamide 的每 28 天療程費用，並依據市佔率加權計算 ADT 藥費，而監測費用、臨終治療成本、其他醫療資源利用等則取自不同資料來源，以反映加拿大本土情境的成本。

臨床指導小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 意見表示，單獨使用 ADT 是目前的標準治療，故與其進行比較為合理，而近年來被建議使用的 apalutamide 和 enzalutamide 亦為高風險 nmCRPC 的標準治療選項。根據第三期臨床試驗結果，darolutamide 相較於安慰劑具有臨床淨效益，然而在和 apalutamide、enzalutamide 的間接比較上，由於廠商在 ITC 和網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 中所納入的三篇臨床試驗之間具有高度異質性，導致相對療效存在偏誤，且難以得知偏誤的方向及程度，加上三篇試驗皆缺乏成熟資料，使長期的 OS 結果具不確定性。因此，CGP 認為尚無足夠證據顯示三藥品中何者較佳，應依據病人的情況來選擇用藥。基於上述限制，經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 認同在成本效益分析中，將 darolutamide 與 apalutamide、enzalutamide 的間接比較視為探索性分析，而考量到 OS 的不確定性，EGP 亦進一步探究選擇不同 OS 模型對於結果的影響。

EGP 針對廠商的經濟分析提出限制，並調整相關假設及參數如下：(1) 由於臨床試驗之 OS 數據尚未成熟，廠商以外推方式來取得後續數據，此導致長期的存活效益具高度不確定性，且所選擇的外推模型分布對於結果影響甚大；此外，廠商未更新至最新的 OS 數據，且又假設在試驗終點後藥品的療效會再持續 6 個

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

月。基於 OS 之不確定性，EGP 將治療組與對照組在試驗終點的死亡風險設為相同，以進行保守估計；(2) 在外推模型的選擇上，EGP 改用較樂觀的分布來外推對照組的 OS，並根據統計配適度來選擇 darolutamide 治療時間 (ToT) 的外推模型；(3) EGP 改以加拿大的效用值權重組合 (tariff) 來轉換效用值參數，以符合當地人的偏好；(4) EGP 將評估期間由 10 年調整為 25 年，以反映終生的治療結果。經 EGP 重新評估後，darolutamide 相較於單獨使用 ADT 的最佳 ICER 估計值為 177,087 加幣/QALY。另有關與 apalutamide、enzalutamide 比較的探索性分析，由於引用自 ITC 的相對療效存在偏誤，且機率性敏感度分析顯示 ICER 點估計值散佈在成本效益平面圖的四個象限，此表示分析結果有相當大程度的不確定性。

綜上，pERC 認為在廠商的建議價格下，darolutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 並不具成本效益；而相較於 apalutamide、enzalutamide，則因缺乏穩健的直接或間接療效比較資料，致使成本效益結果有相當大的不確定性。

2. PBAC (澳洲) [2]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2020 年 7 月發佈一份公開摘要文件 (Public Summary Document)，不建議給付 darolutamide 用於高度轉移風險的 nmCRPC。PBAC 認為相較於標準治療，darolutamide 為部分病人提供了實質益處，可延緩疾病惡化，但對於整體存活 (OS) 的效益不大，且因資料尚未成熟而具不確定性；此外，用模型模擬出的存活效益可能被高估、估計出的 ICER 值過高且仍有所低估，廠商需大幅度降價才能使 darolutamide 符合成本效益；再者，PBAC 認為其給付後的財務影響亦具不確定性。基於上述考量，PBAC 不建議給付 darolutamide。

PBAC 認為追蹤觀察 (watchful waiting) 並持續使用 ADT 為合適的比較品，而 apalutamide 與 enzalutamide 亦為具有相近臨床地位且合適的比較對象。ARAMIS 臨床試驗顯示，darolutamide 相較於標準治療可減少 59% 發生轉移或死亡的風險；最新的試驗結果亦顯示 OS 的改善達到統計顯著差異，然而 PBAC 認為 darolutamide 的 OS 效益不大，且資料尚未成熟使 OS 具不確定性；安全性方面，darolutamide 不劣於標準治療，但有較高的風險會發生皮疹、疲倦、心血管疾病。在 darolutamide 與 apalutamide、enzalutamide 的間接比較上，雖然各藥品的臨床試驗 (ARAMIS、SPARTAN、PROSPER) 之間存有潛在差異，PBAC 認為 darolutamide 的 OS 結果可能不劣於 apalutamide 及 enzalutamide；而安全性方面，委員會考量 darolutamide 的血腦障壁 (blood-brain barrier) 通透性較低，可能有較少中樞神經系統毒性，故認為 darolutamide 的耐受性可能較佳。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在經濟評估部分，廠商主要根據 ARAMIS 試驗的結果來執行成本效用分析，將 darolutamide 與標準治療進行比較。其使用分段存活模型，評估期間設為 10 年，在模型中將疾病狀態分為 nmCRPC、mCRPC 及死亡，並透過外推方式來取得臨床試驗終點後的數據，包含 MFS、OS、至停止治療時間、至下一線治療時間。模型中假設 darolutamide 組的病人後續僅能再接受化療，而對照組則可再接受化療、apalutamide、enzalutamide 做為下一線治療。

PBAC 對此表示，ICER 值容易受到所選的 MFS、OS 外推模型影響，因為大部分的生命年及 QALY 是透過外推而得，PBAC 認為 OS 的外推結果過於樂觀；此外，ICER 值亦容易受 mCRPC 狀態的效用值影響，考量到病人剛發生疾病轉移時並不會有症狀，PBAC 認為廠商在 mCRPC 狀態設定的效用值過低。PBAC 表示廠商所估計的 ICER 值（45,000 至 75,000 澳幣/QALY）過高且仍有所低估，若選擇更加合適的 OS 外推模型及 mCRPC 效用值，ICER 值將大幅提升至 75,000-105,000 澳幣/QALY。總結而言，廠商須大幅降價才能達到符合成本效益的 ICER 值標準（40,000-45,000 澳幣/QALY），而未來若再次提出申請，廠商亦須提供風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）的相關細節來處理財務影響的不確定性。

3. NICE（英國）[3]

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）於 2020 年 11 月公告與 darolutamide 相關之醫療科技評估報告（TA660），其建議收載 darolutamide 合併 ADT 用於高轉移風險的荷爾蒙抗性前列腺癌（hormone-relapsed prostate cancer，以下同稱 nmCRPC）成人患者。委員會建議的理由為，對於 ADT 無法達到治療反應但疾病尚未轉移的前列腺癌病人，目前僅能持續使用 ADT，而 darolutamide 合併 ADT 提供了此類病人另一個治療選項；臨床試驗顯示，darolutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 能延後疾病擴散，亦顯示 darolutamide 合併 ADT 能增加存活期，但其長期效益尚不明確；此外，其成本效益估計值落在 NICE 認為具成本效益的範圍。基於上述，委員會建議收載 darolutamide 合併 ADT。

首先，委員會認為 nmCRPC 病人為數不多，且此類病人須等到疾病轉移才能接受下一線的有效治療，故有未被滿足的治療需求，此疾病亦導致病人焦慮以及更頻繁地使用儀器來檢驗是否疾病轉移；其次，目前 NICE 建議 abiraterone、enzalutamide 用於（1）接受化療前；或（2）曾接受 docetaxel 治療的 mCRPC 病人，委員會認為 darolutamide 與此兩藥品的作用機轉相似，有抗藥性疑慮，故表示在前列腺癌的治療途徑上，三種藥品中僅能選擇使用一種。在臨床療效評估部分，根據 ARAMIS 試驗結果，委員會認為 darolutamide 合併 ADT 能延長 MFS，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

具有臨床效益；而試驗的最終分析顯示，darolutamide 合併 ADT 亦能延長 OS，但由於 OS 同時受到 nmCRPC 時期的治療以及疾病轉移後的接續治療影響，故存活效益能持續多久尚不明確。此外，ARAMIS 試驗在解盲後，ADT 組病人可轉為接受 darolutamide 治療，以及少數病人在試驗初始即被認定為轉移性，廠商針對上述兩點進行校正，委員會認為廠商校正後的結果不利於 darolutamide，故屬於保守估計。在安全性部分，雖有部分病人在轉移前即停止用藥，但委員會認為 darolutamide 的不良反應是可耐受的。

在經濟評估部分，廠商利用分段存活模型來評估 darolutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 的成本效益。模型中的疾病狀態為 nmCRPC、mCRPC 及死亡；在 nmCRPC 狀態的病人可能為接受治療或停止治療（on or off treatment），而在 mCRPC 狀態的病人可再接受三線的接續治療以及最佳支持性療法，廠商用病人接續治療的情形來模擬此狀態的成本及效用值。

委員會針對廠商的分析以及證據回顧小組（evidence review group, ERG）的回饋，提出以下評論：（1）廠商選擇的模型架構為恰當；（2）由於 ARAMIS 試驗有不同的資料截止日期，選用較成熟的資料來進行外推是適當的；考量到臨床試驗之 OS 數據尚未成熟，外推的長期存活結果具高度不確定性，委員會認為 ERG 在外推 darolutamide 的 MFS、OS 時改用較悲觀的分布是合理的；（3）在用藥部分，由於 darolutamide、abiraterone、enzalutamide 僅能擇一使用，廠商假設接受 darolutamide 者後續有較高比例使用最佳支持性療法，委員會對此表示合理，惟 ERG 另外針對 mCRPC 狀態接續治療的時間進行調整；（4）由於接受 darolutamide 的病人轉移後無法再使用其他活性藥品如 abiraterone、enzalutamide，故委員會認為 darolutamide 組的 mCRPC 狀態存活期會較單獨使用 ADT 者短 3 至 4 個月，此調整縮短了 darolutamide 的整體存活；（5）廠商和 ERG 對於監測疾病與病人就醫的頻率及成本有不同假設，委員會認為實際上應介於兩者的估算之間；（6）廠商以 ARAMIS 試驗的數據設定 nmCRPC 狀態的效用值，並以加權方式計算 mCRPC 狀態的效用值，委員會對此表示合理。根據 ERG 調整後的結果，各情境的 ICER 值皆落在 NICE 認為具成本效益的範圍之內（20,000-30,000 英鎊幣/QALY）。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[4]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC）於 2020 年 11 月發布的報告中，基於臨床試驗顯示 darolutamide 的 MFS 優於安慰劑，建議收載 darolutamide 用於具有高轉移風險的 nmCRPC 成人患者，惟此建議僅適

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

用於病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 能使 darolutamide 符合成本效益，或是 darolutamide 有相同或更低的定價。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提交一份成本效用分析，評估 darolutamide 合併 ADT 相較於單獨使用 ADT 的成本效益。其使用分段存活模型，疾病狀態分為 nmCRPC、mCRPC 及死亡，評估期間為終生；臨床療效參數主要取自 ARAMIS 試驗，並利用參數模型外推 MFS 與 OS；nmCRPC 狀態的效用值是依據 ARAMIS 試驗，而 mCRPC 狀態則依據接續治療的效用值與治療期間來加權計算；成本部分包含 darolutamide 藥費、ADT 加權藥費、接續治療藥費及其他醫療資源利用。

SMC 對廠商的分析提出限制：ARAMIS 試驗的 ADT 組病人發生轉移後使用 abiraterone 或 enzalutamide 的比例低於蘇格蘭的實際情形，可能會因而低估 ADT 組的 OS，而高估 darolutamide 的遞增效益；此外，依照專家意見所選的外推分布的推估結果，與依照統計配適度所選的分布有明顯不同，廠商採取的模型較有利於 darolutamide，但即使調整為較保守的外推分布，ICER 值仍是穩定的。基於商業機密，報告並未呈現 ICER 值結果，僅提到廠商在 PAS 中提供了 darolutamide 的價格折扣。

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/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	納入條件：(castration resistant prostate cancer) OR (hormone refractory prostate cancer) 排除條件：未設限
Intervention	darolutamide
Comparator	未設限

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Outcome	未設限
Study design	(Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 12 月 14 日，以 darolutamide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，未查獲相關研究。

(三) 財務影響

針對 Nubeqa (darolutamide) 納入健保給付用於「高風險 nmCRPC」，建議者考量 apalutamide、enzalutamide 已獲主管機關核准用於 nmCRPC，可能於近年內取得健保給付用於相同目標族群，故分別分析下列兩種情境之財務影響：

- (1) 基礎方案分析：僅 darolutamide 納入健保給付；
- (2) 敏感度分析：darolutamide、apalutamide、enzalutamide 同時納入給付。

而於本案藥品評估期間，apalutamide 經 2020 年 12 月全民健康保險藥物給付項目及支標準共同擬訂會議討論，同意 apalutamide 納入給付用於「高風險 nmCRPC」，故本報告僅呈現敏感度分析之結果及評論。

建議者預估於 2022 至 2026 年，本品每年新增使用人數為 63 至 108 人，第一至五年之年度藥費為 7,300 萬元至 3.79 億元，財務影響為增加 1,400 萬元至 8,300 萬元。其採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品用於 nmCRPC 將取代相同臨床地位之藥品 apalutamide、enzalutamide。
2. 符合適應症之病人數推估：建議者根據全民健康保險醫療統計之 2014 至 2018 年前列腺癌門住診人數，以線性回歸推估前列腺癌盛行人數，約 55,000 人至 63,000 人，並參考一篇日本回溯性研究[5]的 nmCRPC 病人比例、高風險 (PSADT<10 個月) 病人比例，推估目標族群為第一年 209 人至第五年 241 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 本品使用人數推估：建議者以公司內部資料預估第二代 ARI（本品、apalutamide、enzalutamide）的合計市佔率為第一年 50% 至第五年 90%，而本品因在安全性上具有優勢，故市佔率較另兩項藥品略高，據此推估每年新增使用本品之人數為第一年 63 人至第五年 108 人。
4. 本品年度藥費：建議者根據 ARAMIS 臨床試驗[6]，以使用本品的無轉移存活期（MFS）中位數（40.4 個月）做為用藥時間，並以仿單建議劑量（每日口服 1200 mg）及建議支付價計算，推估本品年度藥費約為第一年 7,300 萬元至第五年 3.79 億元。
5. 可被取代的藥費：建議者預期本品可取代 apalutamide、enzalutamide，其使用療程分別根據 SPARTAN、PROSPER 臨床試驗中的 MFS 中位數（apalutamide 為 40.5 個月；enzalutamide 為 36.6 個月）[7, 8]，enzalutamide 價格以現行支付價計算，apalutamide 則參考國際價格後自行假設，並假設兩藥品均分市場。推估本品納入給付後，可取代的藥費約為第一年 5,900 萬元至第五年 2.95 億元。
6. 財務影響：本品納入給付後對健保造成之財務影響，約為第一年增加 1,400 萬元至第五年增加 8,300 萬元。

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

1. 臨床使用地位：建議者假設本品納入給付後可取代 apalutamide、enzalutamide，由於目前僅 apalutamide 獲得健保給付用於 nmCRPC，故本報告將取代品調整為僅有 apalutamide。另外，根據給付規定，若 CRPC 病人先前使用過 apalutamide 則不得再使用相同機轉的 enzalutamide，本報告考量本品和 apalutamide 的臨床地位與療效相當，預期本品納入給付後的規定將與 apalutamide 相同，意即在 nmCRPC 階段使用本品或 apalutamide 的病人，當疾病進展至 mCRPC 時則不得使用 enzalutamide，而繼續接受 abiraterone 的情形在兩藥品之間為相同。本報告基於上述假設推估本品之財務影響。
2. 本品使用人數及年度藥費：本報告經檢視建議者提供之相關統計資料、文獻及臨床試驗資料，認為建議者在流行病學參數之引用上大致合理，惟在高風險所引用參數之定義（PSADT < 10 個月），與臨床試驗及健保規範之高風險定義（PSADT ≤ 10 個月）稍有差異，可能使病人數略有低估，然而有將近 7 成 nmCRPC 病人之 PSADT 少於 5 個月，本報告認為此影響應有限。依據建議者所假設之本品市佔率，推估新增用藥人數為 63 人至 108 人，若每人用藥時間為 40.4 個月，則年度藥費為 7,300 萬元至 3.79 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 可被取代的藥費：由於取代品不應包含 enzalutamide，本報告在第二代 ARI 整體市場規模不變之下，調整 apalutamide 之市佔率；另外，因 apalutamide 的健保核價較建議者所假設的低，故建議者推估的被取代藥費有所高估。本報告調整 apalutamide 之市佔率及藥價後，預期可被本品取代的藥費約為第一年 4,700 萬元至第五年 2.44 億元。
4. 財務影響：預估本品納入健保給付後，於 2022 至 2026 年，對健保的整體財務影響約為第一年增加 2,600 萬元至第五年增加 1.35 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2021 年 3 月及 4 月份藥品專家諮詢會議討論，初步同意納入健保給付並提出初核價格。

建議者根據擬修訂之給付規定，在取代品部分移除 enzalutamide，僅納入具相同臨床地位之已收載藥品 apalutamide，並重新設定市佔率；另亦將本品價格調整為專家諮詢會議所提之初核價格後，重新推估 2022 至 2026 年之財務影響，為第一年 0 元至第五年節省 47 萬元。

本中心亦依據初核價格、建議者更新之市佔率重新進行評估，推估結果同建議者之推估。由於本品初核價格與 apalutamide 相同，故主要影響財務影響之因素為病人用藥時間，兩藥品分別依據 ARAMIS、SPARTAN 臨床試驗之無轉移存活期（MFS）來計算，本品為 40.4 個月、apalutamide 為 40.5 個月，由於本品的用藥時間較 apalutamide 少 0.1 個月，故於本品納入給付第四年後呈現財務節省結果。若本品與 apalutamide 的病人用藥時間相同，則本案對健保將不會產生節省或甚而為增加財務影響。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Darolutamide (Nubeqa) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://cadth.ca/darolutamide-nubeqa-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>. Accessed 14, Dec, 2020.
2. Darolutamide: Tablet 300 mg; Nubeqa®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/batch_2/darolutamide-tablet-300-mg-nubeqa. Accessed 14, Dec, 2020.
3. Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta660>. Accessed 14, Dec, 2020.
4. darolutamide (Nubeqa). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-full-smc2297/>. Accessed 14, Dec, 2020.
5. 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.
6. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(13): 1235-1246.
7. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(15): 1408-1418.
8. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(26): 2465-2474.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後 篇數
PubMed	109.12.14	#1 (castration resistant prostate cancer) OR (hormone refractory prostate cancer) #2 darolutamide #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	1	0
EMBASE	109.12.14	#1 (castration resistant prostate cancer) OR (hormone refractory prostate cancer) #2 darolutamide #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	3	0
Cochrane Library	109.12.14	#1 (castration resistant prostate cancer) OR (hormone refractory prostate cancer) #2 darolutamide #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	2	0
CRD	109.12.14	#1 (castration resistant prostate cancer) OR (hormone refractory prostate cancer) #2 darolutamide #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR	0	0

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

(cost-utility analysis) OR (cost studies)

#1 AND #2 AND #3
