

新藥介紹：安可坦Xtandi (Enzalutamide[®])

李孟珊 吳奕璋

一. 前言

我國的癌症登記資料顯示於2012年前列腺癌在國人男性癌症發生率為第五名，每十萬人口標準化發生率為29.7人，相較於2000年的發生率 17.7人有顯著的增加，而2012年前列腺癌每十萬人口標準化死亡率為6.7人，在男性癌症死亡率統計位居第七位。

前列腺癌的疾病分期,依據2010年美國 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 的TNM分期系統，以及檢測到的PSA血中濃度和Gleason score,可將前列腺癌分為「局部的(localized)」、「局部侵犯性(locally advanced)」和「轉移性(metastatic)」，治療的方式包括手術、放射線治療、荷爾蒙治療和化學藥物治療等。當癌症轉移到骨骼或其它部位時稱之為轉移性前列腺癌，此時治療以荷爾蒙治療為主。目的為降低男性荷爾蒙(睪固酮)，

減少其刺激腫瘤生長。荷爾蒙治療(hormone therapy)包括睪丸切除(bilateral orchiectomy)或使用抗雄性素作用之藥物，然而許多的轉移性前列腺癌病患即使在使用抗雄性素作用藥物與荷爾蒙治療時，前列腺癌仍然持續進展，表示腫瘤對「去勢」產生「抗性」，稱為「去勢抗性的轉移性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)」，近來可選擇的較新治療方式包括 docetaxel、abiraterone、enzalutamide、radium-223、sipuleucel-T、cabazitaxel等。今天要為大家整理的即是Enzalutamide，商品名安可坦[®] Xtandi[®]軟膠囊40毫克。外觀：白色至灰白色橢圓形軟膠囊，一側以黑色墨水印有“ENZ”，由台灣安斯泰來製藥股份有限公司生產。

二. 適應症與作用機轉

衛生福利核准之適應症：

1. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬「無症狀或輕度症狀」，不須使用化學治療者（不列入健保給付）。
2. 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且已接受過Docetaxel 紫杉醇化療者（列入健保給付）。

安可坦[®]是一個強效的口服抗男性荷爾蒙，屬於新一代荷爾蒙製劑，能阻斷雄性素（即男性荷爾蒙）受體訊息傳遞路徑，因攝護腺癌細胞的生長主要是依靠雄性素受體的訊息傳遞，所以能達到抑制攝護腺癌細胞生長並能誘導癌細胞死亡和腫瘤萎縮的目的。

三. 臨床研究

安可坦在荷爾蒙抗性攝護腺癌病人的治療效果,已經在 2 個大型臨床試驗中確立。分別是 PREVAIL 試驗 (化療前)及 AFFIRM 試驗 (化療後)。參與 PREVAIL 試驗的病人,診斷「荷爾蒙抗性攝護腺癌」但「尚未化學治療過」的病人;而 AFFIRM 試驗,則是「化學治療過」的病人。PREVAIL 和 AFFIRM 的結果皆顯示,與安慰劑相較,安可坦能延長病人的存活時間,延緩疾病惡化,改善生活品質延後需要接受化療的時間。

1. PREVAIL 試驗：化療前,使用安可坦 (無健保)多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗,比較Enzalutamide (N=872) 每日一次 160mg 和安慰劑 (N=845),

對於未接受化療前使用的病人,也可持續治療至產生無法接受的副作用或經放射線評估後確診疾病惡化為止的療效與安全性。

2. AFFIRM 試驗：化療後,使用安可坦 (有健保)隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗。依據病人的活動能力狀態 ECOG score (0 or 1 vs. 2) 與 BPI-SF 量表m (簡式疼痛量表簡表) 疼痛程度 (≤ 3 vs. ≥ 4) 將病人 (N=1199) 分層,接著以 2:1 比例隨機分派至 enzalutamide 組 (N=800) 接受每日一次 160mg 治療或安慰劑組 (N=399)。試驗有事先定義之期中分析。

四. 用法用量

安可坦[®]為口服的軟膠囊劑型,內含凝膠狀藥物。每粒膠囊為 40 毫克。每日建議劑量為服用4粒,即每天160毫克。一次服用,可一粒一粒吞服。不可剪開或咬破。使用安可坦[®]時,空腹或飯後皆可,每日固定時間服用。如果錯過平常服用的時間,應盡快補服藥物;如果隔了一天才想起來,就不須多吃劑量,只要在第二天,恢復每日正常劑量即可。

安可坦[®] Enzalutamide 與其類似的 Abiraterone 藥物相比,不需空腹服用,服藥便利性增加;且,使用 Abiraterone 治療時,部分患者必須調降劑量以避免產生肝臟毒性,但 Enzalutamide 較不會造成肝臟毒性。腎功能調整因臨床資料不足,但目前顯示 Clcr 若 > 30 ,則不須調整劑量

	Enzalutamide 組	安慰劑組
病人數 (N)	872	845
整體存活期		
Median OS (months)	32.4	30.2
95% confidence interval	31.5 – not reached	28 – not reached
Hazard ratio (95% CI)	0.71 (0.60 – 0.84)	
p-value	< 0.001	
影像學無疾病惡化存活期(rPFS)		
Median rPFS (months)	NR	3.9
95% confidence interval	13.8 – not reached	3.7 – 5.4
Hazard ratio (95% CI)	0.19 (0.15 – 0.23)	
p-value	< 0.001	
至開始使用化學治療的時間		
Median TTC (months)	28.0	10.8
Hazard ratio (95% CI)	0.35 (0.30 – 0.40)	
p-value	< 0.001	
PSA 反應率		
Decline ≥ 50% from baseline (%)	78	3
p-value	< 0.001	
Decline ≥ 90% from baseline (%)	47	1
p-value	< 0.001	
軟組織的治療反應率		
Complete or partial response (%)	59	5
p-value	< 0.001	
至PSA發生進展惡化時間		
Median (months)	11.2	2.8
Hazard ratio (95% CI)	0.17 (0.15 – 0.20)	
p-value	< 0.001	
至第一次骨骼事件發生時間		
Median (months)	31.1	31.3
Hazard ratio (95% CI)	0.72 (0.61 – 0.84)	
p-value	< 0.001	
健康相關生活品質：FACT-P 量表 (time to decline in FACT-P ≥ 10-point from baseline)		
Median (months)	11.3	5.6
Hazard ratio (95% CI)	0.63 (0.54 – 0.72)	
p-value	< 0.001	

表一：PREVAIL試驗結果

	Enzalutamide 組	安慰劑組
病人數 (N)	800	399
整體存活期 (cutoff date: September 25, 2011)		
Median OS (months)	18.4	13.6
95% confidence interval	17.3 – not yet reached	11.3 – 15.8
Hazard ratio (95% CI)	0.63 (0.53 – 0.75)	
p-value	< 0.001	
PSA-level的治療反應率		
Decline ≥ 50% from baseline (%)	54	2
p-value	< 0.001	
Decline ≥ 90% from baseline (%)	25	1
p-value	< 0.001	
軟組織的治療反應率		
Complete or partial response (%)	29	4
p-value	< 0.001	
FACT-P 量表的生活品質反應率		
QoL response (%)	43	18
p-value	< 0.001	
至PSA發生進展惡化時間		
Median (months)	8.3	3.0
95% confidence interval	5.8 – 8.3	2.9 – 3.7
Hazard ratio (95% CI)	0.25 (0.20 - 0.30)	
p-value	< 0.001	
影像學無疾病惡化存活期(rPFS)		
Median rPFS (months)	8.3	2.9
95% confidence interval	8.2 – 9.4	2.8 – 3.4
Hazard ratio (95% CI)	0.40 (0.35 - 0.47)	
p-value	< 0.001	
至第一次骨骼事件發生時間		
Median (months)	16.7	13.3
95% confidence interval	14.6 – 19.1	9.9 – not yet reached
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.57 - 0.84)	
p-value	< 0.001	

表二：AFFIRM試驗結果

五. 健保規定

目前健保給付規定須經至少2個療程的化學治療無效後，由醫師準備各項文件及報告來向健保署申請。每次核准3個月，3個月快結束前，需要再抽血及做影像學檢查（例如：電腦斷層及骨骼掃描），由醫師評估治療效果，若治療有效，可以再次向健保署申請3個月藥量。詳細健保給付規定如下：

1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性攝護腺癌（ECOG \leq 2，身體狀況不太差）

，已使用過docetaxel 2 個療程以上，且治療無效者。

2. 經事前審查，核准後使用，每3個月需再次申請。
3. 本品與同類藥品「澤珂（abiraterone acetate）」僅能擇一使用。

健保尚未給付使用在未曾接受化療的病人，但病人可以自費接受安可坦®治療，每個月約為十萬元。

六. 副作用與處理

最常見的不良反應為無力/疲勞、熱潮紅、關節痛、肌肉骨骼疼痛、頭痛和高血壓。其他不良反應包括跌倒（可能與無力/疲勞有關）、骨折、精神認知障礙、和白血球減少、上呼吸道感染、眩暈。安可坦®用於有痙攣病史、腦外傷、中風、原發腦腫瘤或腦轉移、或酒精中毒的患者應小心。

若在接受安可坦®治療過程中，發生任何上述或「不包含於上述」的副作用，

請立即告知您的醫療人員。因為此藥屬新藥上市監測期，這些不適症狀，可能是藥物副作用，也可能是疾病本身造成，應與醫師、藥師充分討論。

如果出現無法耐受之副作用，請與您的醫師討論適當的處理方式，以評估是否應暫停給藥一週或直至症狀改善，再恢復原劑量治療。若經醫師評估有必要持續使用，則可考慮減低劑量治療。

七. 警語與注意事項

膠囊以水整顆吞服，勿弄破或用水溶解。空腹或與食物併服皆可，於每日固定時間服用。服藥治療期間到最後一次用藥後3個月內，病人之育齡女性伴侶需避孕，病人與已懷孕女性進行性活動時須戴保險

套。本藥限男性使用。

在治療期間，如曾接受定期（如每個月或每3個月）施打荷爾蒙針劑注射者，仍應持續打針，但是雙側睪丸切除者，就不需要再打針。

因安可坦®含有sorbitol (E420)，果糖不耐症的罕見遺傳疾病患者，不可使用本藥。安可坦®可能對駕駛和操作機器的能力有中度影響，因為它可能造成精神或

神經病變，包括痙攣發作，有痙攣病史或其他誘發因子的患者，應被了解駕駛或操作機器的危險性。

八. 討論

安可坦®是一個治療荷爾蒙抗性轉移性攝護腺癌的口服藥物。研究證實，使用安可坦®治療，可以延長病人存活時間，延緩疾病惡化。對於未接受化療前使用安

可坦®治療的病人，也可延後需要接受化療的時間，以及止痛藥物的使用，讓病人維持適當的生活品質。

九. 參考資料

1. 安可坦軟膠囊40毫克 (Xtandi soft capsules) 醫療科技評估報告
2. Xtandi中文仿單
3. Resistance to Androgen-Pathway Drugs in Prostate Cancer December 4, 2014N Engl J Med 2014; 371:2233-2234
4. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy October 30, 2014N Engl J Med 2014; 371:1755-1756
5. 國家衛生研究院 http://sars.nhri.org.tw/publish/cancer/doc/main2_1_7.doc
6. 台灣楓城泌尿學會 <https://www.tmua.org.tw/index2.php>
7. 台大醫院泌尿部 <http://www.ntuh.gov.tw/urology/default.aspx>
8. [https://www.tmua.org.tw/document/drugs/NTUH/安可坦\(台大醫院\).pdf](https://www.tmua.org.tw/document/drugs/NTUH/安可坦(台大醫院).pdf)
9. UpToDate