



捷癌寧膜衣錠 (VERZENIO film-coated tablet 50mg、 100mg、150mg、200mg)

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	VERZENIO film-coated tablet 50mg、100mg、150mg、200mg	成分	abemaciclib
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣禮來股份有限公司		
含量規格劑型	50 mg、100 mg、150 mg、200 mg/film-coated tablet		
主管機關許可適應症	<p>VERZENIO 適合：</p> <p>(1) 併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。</p> <p>(2) 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。</p> <p>(3) 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。</p>		
建議健保給付之適應症內容	與芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 合併使用於賀爾蒙受體 (HR) 呈陽性，第二型人類表皮因子接受體 (HER2) 呈陰性之停經後局部晚期或轉移性乳癌病患之第一線內分泌療法。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
建議療程	每日口服兩次，每次 150 mg，同時併用芳香環轉化酶抑制劑；持續治療至疾病惡化或出現無法耐受之毒性。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準及今年 8 月再次受健保署委託，針對目標治療族群評估範圍進行調整（詳如內文說明）後，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議本品 abemaciclib，一項 AI 合併治療之療效參考品可為 ribociclib，一項 AI 合併治療或 palbociclib，一項 AI 合併治療。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：（詳如內文整理）

（一）直接比較試驗（MONARCH 3 試驗）

在 MONARCH 3 試驗中，abemaciclib 與一項非類固醇類芳香環轉化酶抑制劑（letrozole [占 79.1% 受試者] 或 anastrozole）合併治療（abemaciclib 組）停經後，晚期狀態下未經全身性治療之 HR+/HER2-晚期乳癌婦女，對照組為安慰劑與一項非類固醇類芳香環轉化酶抑制劑合併治療（安慰劑組）。Abemaciclib 組在該試驗主要指標 PFS 及客觀反應率上皆統計上顯著優於安慰劑組（HR 為 0.465 [95% 信賴區間為 0.339 至 0.636, $p < 0.00001$]）；次要指標客觀反應率在 abemaciclib 組為 49.7%（95% 信賴區間為 44.3 至 55.1%），安慰劑組為 37.0%（95% 信賴區間為 29.6 至 44.3）。整體存活資料統計上尚未成熟，因此，兩組間相對存活效益尚無定論。

（二）間接比較研究

本報告納入 3 項間接比較研究，在結果部分，3 項 CDK 4/6 抑制劑（包括本品 abemaciclib、palbociclib 及 ribociclib）之無惡化存活期（progression-free survival [PFS]）及客觀反應率並無統計上顯著差異。然而，palbociclib 因不良事件發生而停止治療之風險要小於 abemaciclib，且具統計上顯著差異；ribociclib 亦有此趨勢，但未達統計上顯著差異。由於上述間接比較所納入之試驗仍受異質性及其他因素影響，故解讀上述總結時應謹慎。

四、醫療倫理：雖無相關系統性收集資料可供參考，本報告摘要加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中之病人團體意見表示，以彌補此部分之不足。

五、成本效益

（一）加拿大 CADTH 的評估報告中指出廠商提供成本效用分析與成本效果分析，採用評估期間為 15 年的馬可夫模型，參數推估來源主要來自 MONARCH 3 試驗及一篇網絡統合分析，且在廠商建議的價格下，CADTH 委員會認為相較於 AI 單一治療，

abemaciclib 合併 NSAI 並不具成本效益，因此建議當成本效益達可接受程度下才有條件收載 abemaciclib。

(二)英國 NICE 的報告指出依表訂給付價格計算，abemaciclib 相較於 ribociclib 與 palbociclib 是具有成本效益的選項，因此建議收載。

六、財務衝擊

- (一)建議者參考癌症登記報告、文獻資料及專家意見等，推估若本品依其建議給付條件納入給付作為 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌之第一線治療後，未來 5 年本品新增之使用人數第 1 年約 230 人至第 5 年約 580 人，年度藥費第 1 年約 2.6 億元至第 5 年約 11.4 億元，財務影響第 1 年約 2.6 億元至第 5 年約 11.4 億元。
- (二)經本報告檢視相關文獻後，認為建議者可能高估早期乳癌復發比例，且低估本品使用時間；另外，建議者在 CDK 4/6 抑制劑滲透率及本品市佔率的推估上，都將醫院總額限制、醫師處方行為等因素納入考量，並進行保守推估，但本報告認為建議者相同理由重複考量後，可能會低估使用人數。
- (三)本報告在校正相關參數後，依建議者所提之建議給付適應症範圍進行使用人數低推估及高推估，分別之財務影響推估結果如後：
1. 使用人數低推估：依據建議者所推估之 CDK 4/6 抑制劑滲透率及本品市佔率，預估為來五年本品新增之使用人數為第 1 年約 220 人至第 5 年約 560 人，財務影響第 1 年約為 2.67 億元至第 5 年約為 13.52 億元。
 2. 使用人數高推估：假設總額限制及醫師行為等因素僅對本品市佔率產生影響，預估未來五年本品新增之使用人數為第 1 年約 490 人至第 5 年約 930 人，財務影響第 1 年約為 5.94 億元至第 5 年約為 23.85 億元。
- (四)因 108 年 8 月健保署再委託本中心依同為 CDK 4/6 抑制劑藥品之專家諮詢會議結論進行本案財務影響試算，因此，本報告重新以專家會議建議之給付規定重新定義目標族群，而在考量給付規定限定之遠端轉移、HR+/HER2-及給付上限 2 年等條件後，並假設各 CDK 4/6 抑制劑同時納入健保給付並均分市場，預估本品新增之使用人數第 1 年約為 290 人至第 5 年約為 390 人，財務影響為第 1 年約 3.48 億元至第 5 年約 9.09 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 108 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議討論後，主要結論為依現行 CDK4/6 抑制劑藥品給付規定納入健保給付，並與廠商簽訂藥品其他給付協議，管控此類藥品年度費用總支出。本報告依專家會議結論進行財務影響更新，假設 ribociclib、palbociclib 及本品未來會均分市場，預估未來 5 年本品累積使用人數為第 1 年約 260 人至第 5 年約 680 人，年度藥費為第 1 年約 2.43 億元至第 5 年約 6.33 億，然而在扣除 ribociclib 及 palbociclib 被取代的藥費用，以及在給付規定限制每位病人治療藥費於 2 年 100 萬以內的條件下，預估本案不會對健保財務產生額外的影響。

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	參考品 4
商品名	VERZENIO™	FEMARA®*	ARIMIDEX®*	IBRANCE™]	KISQALI®]
主成分/含量	Abemaciclib 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	Letrozole 2.5 mg	Anastrozole 1 mg	Palbociclib 75 mg, 100 mg, 125 mg	Ribociclib 200 mg
劑型/包裝	錠劑/盒裝	錠劑/盒裝	錠劑/盒裝	錠劑/盒裝	錠劑/盒裝
WHO/ATC 碼	L01XE50	L02BG04	L02BG03	L01XE33	L01XE42
主管機關許可適應症	<p>VERZENIO 適合：</p> <p>(1) 併用芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor), 可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法</p>	<p>接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療。停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。荷爾蒙接受器呈陽性及LN METASTASIS POSITIVE 之乳癌病人作為 TAMOXIFEN 輔助療法之後的延伸治療。停經後荷爾蒙接受器呈陽性反應的初期乳癌病</p>	<p>治療經後婦女晚期乳癌。其療效對於雌激素接受器陰性之病患尚未被證實，除非這些病患曾經對 Tamoxifen 有陽性反應。輔助治療停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期侵犯性乳癌。輔助治療已使用 Tamoxifen 2-3 年之停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期乳癌。</p>	<p>1. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女, IBRANCE 可與芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 合併使用。</p> <p>2. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接</p>	<p>與芳香環轉化酶抑制劑併用, 可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性, 局部晚期或轉移性乳癌的停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌治療; 或是與 fulvestrant 併用, 可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性, 局部晚期</p>

	<p>(endocrine-based therapy)。</p> <p>(2) 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。</p> <p>(3) 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。</p>	人之輔助治療。		<p>受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，IBRANCE 可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。</p> <p>說明：停經前/停經前 後 (pre/perimenopause) 婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放激素 (luteinizing hormone-releasing hormone ; LHRH) 致效劑。</p>	或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。
健保給付條	擬訂中	參見附錄一	參見附錄一	擬訂中	擬訂中

件					
健保給付價	擬訂中	42.4 元	55.0 元	擬訂中	擬訂中
仿單建議劑量與用法	每日兩次，每次 150 mg；併用之 AI 則依個別藥品處方劑量使用。	每日一次，每次 2.5 mg	每日一次，每次 1 mg	每日一次，每次 125 mg，持續 21 天後停止治療 7 天，以 28 天為一完整週期。併用之 AI 則依個別藥品處方劑量使用。	每日一次，每次 600 mg，連續 21 天後停止治療 7 天，以 28 天為一完整週期。併用之 AI 則依個別藥品處方劑量使用。
療程	持續治療至疾病惡化或出現無法耐受之毒性為止。	針對轉移性或晚期乳癌病人，持續治療至疾病惡化或出現無法耐受之毒性為止。	針對轉移性或晚期乳癌病人，持續治療至疾病惡化或出現無法耐受之毒性為止。	持續治療至病人無法獲得臨床效益或出現無法耐受之毒性為止。	持續治療至疾病惡化或出現無法耐受之毒性為止。
每療程花費	擬訂中	每日 42.4 元	每日 55.0 元	擬訂中	擬訂中
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：			屬同藥理機轉、適用相同給付規定藥品 []]	

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

† 由於本案藥品是與芳香環轉化酶抑制劑合併治療，因此參考品僅為療效參考品，而非核價參考品。

* 已逾專利，此處以原廠藥商品名作為代表。

┌ 由於 palbociclib 及 ribociclib 在報告撰寫時健保正收載中，以此為情境時，療效參考品應為此二 CDK 4/6 抑制劑。

¶ 該試驗介入是以 abemaciclib 搭配 letrozole 或 anastrozole 合併治療，對照為安慰劑搭配 letrozole 或 anastrozole 合併治療。

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)	於民國 108 年 7 月 5 日公告： <ul style="list-style-type: none"> ● 建議給付 <u>abemaciclib</u>, 一項 <u>NSAI</u> 合併治療用於 HR+/HER2-之晚期或轉移性乳癌病人，但須符合下列條件：一、成本效益必須改善至可接受程度；二、abemaciclib 在公眾藥品計畫 (public drug plan) 中成本不可超過其他 CDK 4/6 抑制劑。 ● 建議在成本效益改善至可接受程度後，給付 <u>abemaciclib, fulvestrant</u> 合併治療用於先前曾接受過內分泌療法之晚期或轉移性，HR+/HER2-乳癌病人。符合資格病人日常體能狀態需良好，停經前 (pre-menopausal) 或更年期前期 (peri-menopausal) 者必須並用 GnRH 促效劑。治療必須持續至疾病惡化或出現無法接受之毒性。
PBAC (澳洲)	於民國 108 年 3 月會議決議暫緩決議 abemaciclib 申請用於治療非停經前、HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌一案。PBAC 希望可在與 ribociclib 相比達最小成本基礎上，建議收載 abemaciclib。
NICE (英國)	<ul style="list-style-type: none"> ● 於民國 108 年 2 月 27 日公布建議給付 <u>abemaciclib</u>, 一項 <u>AI</u> 合併作為 HR+/HER2-局部晚期及轉移性乳癌之第一線內分泌療法，但英國廠商 Eli Lilly 必須提供病人用藥可近性 (Patient Access Scheme) 計畫中之折讓。 ● 於民國 108 年 5 月 8 日公布建議於癌症藥品基金 (Cancer Drugs Fund) 範圍中給付 <u>abemaciclib, fulvestrant</u> 合併用於治療經內分泌療法治療後之 HR+/HER2-局部晚期及轉移性乳癌，條件為： <ol style="list-style-type: none"> (1) 須為可接受 <u>exemstane, everolimus</u> 合併治療作為最適當替代治療之病人，以及 (2) 廠商須同意給付協議內容 (managed access agreement)

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

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

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

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

【捷癌寧膜衣錠】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 108 年 11 月 25 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

乳癌是全世界女性最常見之惡性腫瘤，發生於乳房組織。乳癌可分為原位癌及侵襲癌。侵襲癌是指癌細胞突破乳腺管（duct）或乳小葉（lobule）基底膜（basement membrane）至附近之乳腺組織；侵襲癌臨床分期可分類為早期乳癌（stage I、IIa 及 IIb）、局部晚期（stage IIIa、IIIb 及 IIIc）、轉移性（或晚期）乳癌（stage IV）[1]。早期乳癌特徵主要為腫瘤未侵犯胸壁或皮膚、可能會包含轉移至可移動、同側腋淋巴結（movable ipsilateral axillary lymph node）、未有遠端轉移情形；局部晚期特徵則包含轉移至同側淋巴結且臨床上為固定者、臨床上發現轉移至內乳動脈淋巴腺（internal mammary lymph nodes）、腫瘤超過 5 公分但轉移至可移動之同側腋淋巴結、腫瘤已侵犯至胸壁或皮膚、未有遠端轉移情形；晚期（轉移性）乳癌則是癌細胞已擴散超出乳房及腋下，轉移至常見部位如骨、肝、肺、腦[1]。一般認為，早期乳癌及局部晚期乳癌有治癒可能。此外，局部晚期乳癌尚有一類較為罕見且具侵襲性之發炎性乳癌，通常不會形成一般乳房腫塊，僅在大面積皮膚呈現出紅熱、增厚或腫脹。

由衛生福利部統計處所公布之民國 107 年國人死因統計結果，女性乳癌死亡率為我國十大癌症第 4 位，亦為女性癌症死因第 4 位[2]。而根據民國 105 年癌症登記年報，女性於民國 105 年乳癌發生率為第一位，死亡率為第 3 位[3]。儘管近年乳癌篩檢及治療已有相當成效，但仍為我國女性重要威脅。

乳癌除了上述以臨床判別分期外，最重要為以免疫／病理特徵分型，及賀爾蒙受體¹、人類上皮生長因子第二型（human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]）兩者表現與否而形成之組合。國際治療指引皆先區分臨床期別，再以 HR 及 HER2 結果作為選擇治療之條件[4, 5]。由於本案藥品 abemaciclib 適應症是針對局部晚期或轉移性乳癌病人，因此本報告僅介紹此類病人指引治療方式。

（一） 轉移性乳癌

1. NCCN²指引

NCCN 指引 2019 年第 1 版[4]對於 HR 陽性/HER2 陰性（HR+/HER2-）病人會依是否侵犯內臟並造成器官衰竭、過去一年內是否有接受內分泌療法、停經與否區分治療路徑（如表三）。原則上，若在治療過程中癌細胞造成器官轉移危急症狀（visceral crisis），或是產生內分泌療法抗性，即應改用化學治療。第一線內分泌療法會因先前是否接受過內分泌療法而有少許差異。

- 若在一年內未曾接受過內分泌療法且已停經者，第一線建議選擇包含 SERMs³、AIs⁴、fulvestrant、CDK⁵ 3/4 抑制劑合併一項 AI、CDK 3/4 抑制劑合併 fulvestrant（CDK 3/4 抑制劑併用一項 AI 或 fulvestrant 之兩種療法為 category 1 建議，其餘為 category 2A⁶）；若尚未停經者，建議治療為接受卵巢功能抑制治療或摘除卵巢再搭配上上述內分泌療法，或是 SERMs。
- 若在一年內曾接受內分泌療法且已停經者，則建議更換內分泌療法種類，並考慮併用 CDK 4/6 抑制劑或 mTOR⁷抑制劑；尚未停經者則須同時接受卵巢功能抑制治療或摘除卵巢。

然而，目前並無相關實證可支持當使用含 everolimus 療法、含 CDK 4/6 療法後仍惡化時，再更換至另一項含 everolimus 療法或含 CDK 4/6 療法是否仍有效。

¹ Hormone receptor (HR)，包含雌激素受體（estrogen receptor [ER]）且／或黃體素受體（progesterone receptor [PR]）。

² National Comprehensive Cancer Network，美國國家癌症資訊網

³ Selective estrogen receptor modulators，選擇性雌激素受體調節劑，包含 tamoxifen 及 toremifene。

⁴ Aromatase inhibitors，芳香環轉化酶抑制劑，包含 anastrozole, letrozole, and exemestane

⁵ Cyclin-dependent kinase 4/6，細胞週期素依賴性激酶 4 及細胞週期素依賴性激酶 6

⁶ Category 1 建議意為具高等級證據，且獲得 NCCN 一致共識；category 2A 建議意為具較低等級證據，亦獲得 NCCN 一致共識

⁷ mammalian Target of Rapamycin inhibitor

經第一線內分泌治療後若出現無法接受之毒性或惡化且未對內分泌療法具抗性，可考慮下一線內分泌治療；若產生抗性則應考慮化學療法。針對ER+/HER2-乳癌病人，NCCN指引建議(preferred regimen)之化學治療療程包含 anthracyclines (doxorubicin 或 liposomal doxorubicin)、paclitaxel、anti-metabolites(如 capecitabine、gemcitabine)、microtubule inhibitors (如 vinorelbine、eribulin)、PARP⁸抑制劑(針對 germline BRCA 1/2 mutation 病人，如 olaparib、talazoparib)。

表三、NCCN 指引 2019 年第一版針對 HR 陽性/HER2 陰性病人治療路徑[4]

分類	未侵犯內臟				器官轉移 危急症狀
	1 年內曾接受內分泌療法		1 年內未曾接受內分泌療法		
	未停經	已停經	未停經	已停經	
第一線	卵巢抑制或摘除搭配未使用過之內分泌療法 ± CDK 4/6 或 mTOR 抑制劑	未使用過之內分泌療法 ±CDK 4/6 或 mTOR 抑制劑	<ul style="list-style-type: none"> ● 卵巢抑制或摘除搭配內分泌療法 ±CDK 4/6 ● SERMs 	<ul style="list-style-type: none"> ● AI + CDK 4/6 抑制劑 ● Fulvestrant + CDK 4/6 抑制劑 ● AI ● SERMs ● fulvestrant 	考慮化學治療
第二線	<ul style="list-style-type: none"> ● 若未產生 ER 抗性，改用下一線內分泌療法 ● 化學治療 				下一線化學治療
第三線	第二線治療後若無臨床效益時可更換內分泌療法，最多至第三線；影響器官並產生症狀時，轉至化學治療				
最終	停止化學治療，進行支持性療法或緩和性療法				
AI: aromatase inhibitor，包含 anastrozole, letrozole, and exemestane。 CDK 4/6 抑制劑：cyclin-dependent kinase 4/6 抑制劑，包含 abemaciclib, ribociclib and palbociclib SERMs: selective estrogen receptor modulators，包含 tamoxifen 及 toremifene。 mTOR 抑制劑：mammalian Target of Rapamycin inhibitor，如 everolimus					

2. ESMO⁹指引

ESMO 於 2018 年出版之第四次晚期乳癌共識指引[5]指出，對於轉移性乳癌患者，全身性治療除須考量上述兩種因子外，尚須考量先前曾接受過之療法及其毒性、腫瘤數量及轉移部位、病人本身體能、是否需要立即控制腫瘤或症狀，以及病人本身偏好及可負擔程度。

⁸ Poly (ADP-ribose) polymerase

⁹ European Society for Medical Oncology，歐洲腫瘤醫學會

對於 HR+/HER2-病人而言，ESMO 指引認為同時併用化學療法及內分泌療法尚未有證據證明有效益，因此並不建議常規進行；建議應優先接受內分泌療法或先接受過化學療法後，以內分泌療法做為維持治療。內分泌療法停止時機點為出現 HR 抗性，或是發生器官轉移危急症狀時。內分泌療法需要考慮病人停經與否，ESMO 指引建議 HR 陽性之未停經（premenopausal）／更年期前期（peri-menopausal）病人應接受卵巢功能抑制療法或摘除卵巢，再以停經後病人原則治療。若未停經／更年期前期病人不願進行卵巢功能抑制或摘除卵巢，則 tamoxifen 單獨治療是唯一選擇。針對停經後及已進行卵巢功能抑制或摘除卵巢之未停經／更年期前期病人，ESMO 指引認為，第一線內分泌療法應依輔助性內分泌療法治療時間長度及類型來做選擇，可為 tamoxifen、芳香環酶抑制劑之一或 fulvestrant；此外，CDK 4/6 抑制劑與一項 AI 併用亦為建議選擇（在接受輔助性 AI 結束 12 個月內復發之病人則可能不適用此治療組合）。對於已接受過內分泌療法者，CDK 4/6 抑制劑, fulvestrant 合併治療、everolimus, 一項 AI 合併治療亦為建議選擇。然而，ESMO 指引認為目前最佳使用順序並不清楚，包含 AI、tamoxifen、fulvestrant 單獨使用、或「CDK 4/6 抑制劑搭配 AI 或 fulvestrant」、或「everolimus 搭配 AI 或 tamoxifen 或 fulvestrant」皆可為前或後線，端看病人狀態而定；在更後線選擇上，megestrol acetate、oestradiol 或是重複已使用過之治療可能亦為選擇。

對於轉移性乳癌，ESMO 指引在化學療法部分一般建議如下後：

- 對於沒有特殊禁忌症之一般病人而言，anthracycline 為基礎或 taxane 為基礎之化學治療皆為未接受過上述療程之 HER2 陰性病人合理選擇。
- 若是病人先前已在術後輔助性化療（adjuvant）情境下接受過 taxanes 治療且無疾病存活期（disease-free survival [DFS]）達一年以上，亦可再次於轉移後第一線使用；若先前已在術後化療情境下接受過 anthracycline 治療，且未達心毒性累積劑量、DFS 達一年以上時，亦可再次於轉移後第一線使用。
- 若曾接受 anthracycline 為基礎治療且產生抗性或心毒性累積劑量已達上限，則 taxane 為基礎療法是首選；然而，若擔心落髮，capecitabine 或 vinorelbine 亦為可用選擇。

若先前已使用過 anthracycline, taxane 合併治療且不需要合併治療者，則 capecitabine、vinorelbine、gemcitabine、platinums、liposomal anthracyclines 等亦為可考量選擇。

3. 小結

綜合 NCCN 指引及 ESMO 指引，針對 HR+/HER2-之轉移性乳癌病人，由於已無治癒可能，因此治療目的為在合理治療下盡量減少毒性，應依照個別病人腫

瘤負擔、體能情況來選擇治療。若未發生器官轉移危急症狀者，可優先選用內分泌療法。兩項指引針對停經後、先前未接受過內分泌療法病人，皆認為 SERMs、AIs、fulvestrant 之單獨治療，以及 CDK 4/6 抑制劑、一項 AI 合併治療 皆可為建議療法，但目前最佳治療順序並不清楚；對於已接受過內分泌療法者，考慮到賀爾蒙抗性，則建議可用 CDK 4/6 抑制劑、fulvestrant 合併治療，或 everolimus、一項 AI 合併治療。而在早期接受內分泌療法，在治療中或是治療結束 12 個月內復發之病人，應視為具賀爾蒙抗性，而以後線內分泌療法治療。

(二) 局部晚期乳癌

對於發炎性乳癌以外之局部晚期乳癌患者 (locally advanced breast cancer [LABC])，NCCN 指引及 ESMO 指引皆認為，首先應接受術前全身性治療，再評估是否可接受手術。若可接受手術者，則應接受手術，再接受後續全身性治療；無法接受手術者則應繼續加強治療，例如加入放射線治療或其他治療。若在加強治療後仍無法接受手術者，NCCN 指引建議應依個案討論最佳治療，而 ESMO 指引並未說明。術前全身性治療可縮小腫瘤、增加手術可保留區域、治療反應可提供重要預後資訊，可用於調整術後治療策略。

針對 LABC 且 HR 陽性病人，ESMO 指引建議術前全身性治療包含以 anthracycline 及 taxane 兩類藥品為基礎之化學治療，或是內分泌療法 (endocrine therapy)；選擇何種療法則應依腫瘤標記表現情形及病人本身月經狀態、身體狀態等來考量。NCCN 指引建議 (preferred therapy) 之術前全身性治療與 ESMO 指引建議相似，包含 doxorubicin、cyclophosphamide、paclitaxel 合併治療、docetaxel、cyclophosphamide 合併治療，但未建議單獨使用內分泌療法。若經術前全身性治療後仍惡化者，NCCN 指引建議應依病人免疫特徵選擇加入 tamoxifen (或任一項 AI) 或 trastuzumab。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Verzenio 有效成分為 abemaciclib，為一項 CDK 4 及 CDK 6 抑制劑。週期素 (cyclin) 是細胞分裂時必須蛋白，含量會隨細胞週期變化。CDK 平時便存在細胞內，當細胞週期進行時，細胞會產生週期素與 CDK 結合，推動細胞週期進行，結束後週期素便被分解，使 CDK 失去活性。此外，雌激素受體引發之細胞增長亦需要下游週期素 D 以及 CDK 4/6 活性升高。因此，在 HR 陽性乳癌細胞株中，CDK 4/6 會與週期素 D 結合，週期素 D-CDK 4/6 結合物會磷酸化 (phosphorylating) 視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein)，促使細胞週期自 G1 期前進至 S 期。Abemaciclib 抑制 CDK 4/6 後會使視網膜母細胞瘤蛋白無

法被活化，導致細胞無法前進至 S 期，進而引發凋亡。Abemaciclib 於我國核准適應症如後：

(1) 併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。 (2) 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。 (3) 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌療法及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。

(一) 建議者建議健保給付規定

建議者台灣禮來股份有限公司建議給付適應症為：「與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor) 合併使用於賀爾蒙受體(HR)呈陽性，第二型人類表皮因子接受體(HER2)呈陰性之停經後局部晚期或轉移性乳癌病患之第一線內分泌療法。」

根據當前治療指引及建議給付適應症，本報告認為目標族群為「停經後、HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌，在晚期狀態下未曾接受過內分泌療法者」。芳香環轉化酶抑制劑目前於我國許可成分包含 exemestane、letrozole、anastrozole 等三項。基於樞紐試驗中合併治療之 AI 成分僅有 letrozole 及 anastrozole 此二 NSAIs¹⁰，因此本報告認為新介入應為 abemaciclib，一項 NSAI 合併治療。

基於上述目標族群，本報告先考量我國全民健康保險藥物給付項目及支付標準（下稱健保給付規定）[6, 7]；其中對於上述目標族群有給付之第一線內分泌療法為 letrozole、anastrozole、toremifene，且並未另訂臨床使用條件（參見表四）。然而，toremifene 在機轉、ATC 碼皆與 abemaciclib 不同，亦未有直接比較臨床試驗，因此並非最佳療效參考品。雖然 NSAIs(letrozole 及 anastrozole)與 abemaciclib 機轉不同，但有直接比較試驗且亦為目前臨床治療指引建議首選，本報告認為 letrozole、anastrozole 為適當之療效參考品。

在治療地位相近藥品部分，首先，本報告以「乳癌」為適應症條件衛生福利部食品藥物管理署公布之全部藥品許可證資料集[8]，經去除已註銷許可證、原料藥、共得到 252 筆許可證紀錄；經去除診斷用藥品、重複有效主成分或不同鹽基後，獲得下列成分：abemaciclib, anastrozole, bevacizumab, capecitabine, docetaxel, doxorubicin hydrochloride, doxorubicin hydrochloride(liposome), eribulin mesylate, everolimus, exemestane, fluorouracil, fluoxymesterone, fulvestrant, gemcitabine

¹⁰ nonsteroidal aromatase inhibitors，非類固醇類芳香環轉化酶抑制劑，包含 letrozole、anastrozole

hydrochloride, goserelin acetate, ifosfamide, ixabepilone, lapatinib ditosylate monohydrate, letrozole, leuprorelin acetate, medroxyprogesterone acetate, methotrexate, mitoxantrone·2hcl, olaparib, paclitaxel, palbociclib, pertuzumab, ribociclib succinate, tamoxifen (citrate), tegafur, tegafur/uracil 複方, testosterone cyclopentyl, toremifene citrate, trastuzumab, trastuzumab emtansine, triptorelin (acetate), vinorelbine tartrate, 共 37 項成分, 包含內分泌療法藥品、化學治療藥品、促性腺激素釋放激素 (gonadotropin releasing hormone [GnRH]) 藥品、標靶藥品。

其次, abemaciclib 之 ATC 碼為 L01XE50[9], 前 5 碼相同, 且有相關適應症之成分則包含 lapatinib、everolimus、palbociclib、ribociclib、neratinib。

第三、針對建議者建議之目標族群「停經後, HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌」, 目前健保給付規定中有給付之內分泌療法藥品包含 tamoxifen, toremifene, exemestane, anastrozole, letrozole, testosterone; 人工停經藥品包含 goserelin, leuprorelin, triptorelin; 化學治療藥品則包含 capecitabine (與 docetaxel 併用於 anthracycline 治療失敗者), cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, eribulin (接受過 anthracycline 及 taxane 兩類治療失敗者), gemcitabine (與 paclitaxel 併用於接受過 anthracycline 治療失敗者), ifosfamide, liposomal doxorubicin (單一治療於有心臟疾病風險考量者), mitoxantrone, tegafur, tegafur/uracil 複方, vinorelbine; 標靶藥品則有 mTOR¹¹抑制劑 everolimus。

綜合上述三部份後, 本報告認為療效相近藥品為內分泌療法相關藥品, 整理如表四。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含 量	健保現行給 付條件
選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen-receptor modulators)				
L02BA01 tamoxifen	轉移性乳癌之治療、乳癌手術後之輔助療法。	錠 劑	10 mg/tab 20 mg/tab	健保已收載
L02BA02 toremifene	轉移性乳癌	錠 劑	60 mg/tab	限用於停經後, 且女性荷爾蒙接受體 (estrogen receptor) 為陽性之轉移

¹¹ mechanistic target of rapamycin

				性乳癌病患。
非類固醇類芳香環酶抑制劑 (non-steroidal aromatase inhibitors)				
L02BG03 anastrozole	治療停經後婦女晚期乳癌。其療效對於雌激素接受器陰性之病患尚未被證實，除非這些病患曾經對 TAMOXIFEN 有陽性反應。輔助治療停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期侵犯性乳癌。輔助治療已使用 tamoxifen 2-3 年之停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期乳癌。	膜衣錠	1 mg/tab	參見附錄一
L02BG04 letrozole	接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療。停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。荷爾蒙接受器呈陽性及 LN METASTASIS POSITIVE 之乳癌病人作為 TAMOXIFEN 輔助療法之後的延伸治療。停經後荷爾蒙接受器呈陽性反應的初期乳癌病人之輔助治療。	膜衣錠	2.5 mg	參見附錄一
類固醇類芳香環酶抑制劑 (steroidal aromatase inhibitor)				
L02BG06 exemestane	具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 Tamoxifen 至少 2 年之早期侵犯性乳癌的輔助治療。已接受抗雌激素而無效之停經婦女晚期乳癌。	膜衣錠	25 mg/tab	參見附錄一
雌激素受體抑制劑 (selective estrogen receptor down-regulator)				
L02BA03 fulvestrant	治療患有雌激素受體陽性的局部晚期或轉移性乳癌之停經婦女其： - 先前未接受過內分泌療法，或 - 已接受輔助抗雌激素療法但疾病仍復發，或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化。	注射劑	50 mg/mL	建議收載中
雄性素				
G03BA03 testosterone propionate	經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪酮缺乏之男性生殖腺功能不足症 (hypogonadism) 的替代治療。女性乳汁分泌之抑制、機能性子宮出血、月經困難、子宮內膜炎、乳癌。	注射劑	25 mg	健保已收載
G03BA03 testosterone	男性更年期症狀 (精力減退、肩酸、腰痛) 性器官發育不健全、女性乳癌、慢	注射	100 mg	健保未收載

cyclopentyl	性子宮內膜炎	劑		
G03BA03 testosterone cypionate	1.經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(hypogonadism)的替代治療。2.月經過多血崩症、女性機能性經痛、抑乳及乳漲抑制、停經前後之乳癌、慢性乳炎、慢性子宮內膜炎	注射劑	200 mg	健保已收載
mammalian Target of Rapamycin (mTOR) 抑制劑				
L01XE10 everolimus	AFINITOR [®] 合併 exemestane 適用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用過 letrozole 或 anastrozole 復發或惡化之停經後晚期乳癌患者。AFINITOR [®] 適用於進展性、無法切除或轉移性分化良好或中度分化 (well-differentiated or moderately-differentiated) 之胰臟神經內分泌腫瘤成人患者。AFINITOR [®] 適用於治療在經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。適用於治療無法切除、局部晚期或轉移之進展性、分化良好、胃腸道(GI)或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤(NET)成人患者。	錠劑	5 mg/tab 10 mg/tab	參見附錄一
Cyclin-dependent kinase 4/6 抑制劑				
L01XE33 palbociclib	1. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，IBRANCE 可與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用。2. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女，IBRANCE 可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌療法者。說明：停經前/停經前後(pre/perimenopause)婦女，接受內分泌療法應合併黃體生成素-釋放激素 (luteinizing hormone-releasing hormone；LHRH)致效劑。	膠囊劑	75 mg/cap 100 mg/cap 125 mg/cap	建議收載中

L01XE42 ribociclib	與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌療法；或是與 fulvestrant 併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌療法時疾病惡化後的治療。	膜衣錠	200 mg/tab	建議收載中
L01XE50 abemaciclib	VERZENIO 適合：(1) 併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。(2) 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。(3) 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌療法及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。	膜衣錠	50 mg/tab 100 mg/tab 150 mg/tab 200 mg/tab	建議收載中
註：與本案無關適應症以灰體呈現。未呈現與本案無關給付規定				

(二) 根據 2019 年 8 月藥品專家諮詢會議建議之健保給付規定

因與本案藥品具相似適應症如 ribociclib、palbociclib 藥品，業經 8 月藥品專家諮詢會議討論並限縮給付範圍，詳如後段整理，本報告受健保署再次委託，針對後述情境進行本品評估範圍的調整。

今年 8 月藥品專家諮詢會議針對 CDK 4/6 抑制劑用於治療 HR+/HER2-之停經後轉移性乳癌建議給付規定在臨床部分限制摘錄如後：

限用於與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線內分泌治療，須完全符合以下條件：

- (1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。

(2) HER-2 檢測為陰性。

(3) 經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)。

基於上述建議給付規定，本報告認為目標族群應為「停經後、ER 或 PR >30%、HER2-、未發生器官轉移危急症狀之轉移性乳癌婦女」。此目標族群與建議者建議給付規定之目標族群主要差異為僅轉移性乳癌病人可用，未包含局部晚期病人；以及 ER 或 PR 表現強度需在 30% 以上。介入則與建議者建議健保給付條件之情境相同，亦為 abemaciclib，一項 AI 合併治療。對此目標族群，本報告認為雖然在現行健保給付規定中可使用之內分泌療法為 AIs，但考量目前三項 CDK 4/6 抑制劑未來皆會適用於此給付規定，因此本報告認為療效參考品應為 ribociclib，一項 AI 合併治療及 palbociclib，一項 AI 合併治療。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 7 月 5 日公布建議收載。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 4 月 26 日公告暫緩決議。
NICE (英國)	於 2019 年 2 月 27 日公告建議收載。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2019 年 6 月 18 日獲得廠商送審資料。
註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。	

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

本報告於 2019 年 7 月 8 日於 CADTH/pCODR 網站以「abemaciclib」為關鍵字搜尋，獲得一筆紀錄。此案為 pCODR 針對 abemaciclib 用於治療 HR+/HER2- 晚期及轉移性乳癌病人之初步建議[10]，且與本案有關，故摘錄如後。

Abemaciclib 於加拿大許可適應症為，用於治療 HR+/HER2- 晚期或轉移性乳癌：

- 與一項 AI 合併用於停經後婦女之第一線內分泌療法。
- 與 fulvestrant 合併用於經內分泌療法治療後疾病仍惡化之婦女。

1. 建議者申請適應症、臨床地位及臨床條件

加拿大建議者 Eli Lilly Canada Inc. 建議 abemaciclib 之目標治療族群為 HR+/HER2- 之晚期或轉移性乳癌病人；再細分為：

- (1) Abemaciclib, 一項 AI 合併治療作為停經後女性之第一線內分泌療法；
- (2) Abemaciclib, fulvestrant 合併治療作為經第一線內分泌療法治療後疾病仍惡化者之第二線療法；若病人尚未停經 (pre- or perimenopausal)，應搭配 GnRH 促效劑合併治療。

針對兩項不同地位療法，pERC¹² 提出分別提出不同建議，因此以下將分開摘錄。由於第二項與本案無直接相關，因此僅簡要摘錄建議。

2. Abemaciclib, 一項 AI 合併治療作為停經後女性之第一線內分泌療法

(1) pCODR Expert Review Committee (pERC) 建議內容摘要

pERC 建議給付 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療用於 HR+/HER2- 之晚期或轉移性乳癌病人，但須符合下列條件：一、成本效益必須改善至可接受程度；二、abemaciclib 在公眾藥品計畫 (public drug plan) 中成本不可超過其他 CDK 4/6 抑制劑。

pERC 說明符合此給付適應症之對象包含男性、停經後女性；日常體能狀態 (performance status) 良好，且無法耐受或對其他可得之 CDK 4/6 抑制劑具使用禁忌。治療應持續至疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。

pERC 是基於相較於 NSAI，abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療可達到統計上較佳，臨床上有意義之無惡化存活期 (progression-free survival [PFS])，以及雖有明顯毒性但可處理情形下，認為 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療具淨臨床效益 (net clinical benefit)。然而，pERC 所認定之淨臨床效益受到當時仍缺乏整體存活結果及明顯腹瀉症狀分數差異影響而有所減少。

在病人價值部分，pERC 結論認為 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療有符合項目包含延緩疾病惡化、在「並非不顯著」但可控制之不良反應下提供額外治療選擇。

pERC 結論認為在建議者提供之價格下，相較於 NSAI 單方，abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療並不具成本效益。此外，pERC 認為在此建議價格下，若與

¹² pCODR Expert Review Committee

palbociclib, 一項 NSAI 合併治療或 ribociclib, 一項 NSAI 合併治療相比, 因與此二治療組合之間接比較結果具不確定性, 因此無法認為 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療與此二治療組合相比是具成本效益的。

(2) pERC 評議內容重點摘錄

A. 臨床需求

轉移性或晚期乳癌並無法治癒, 而全身性療法目的為緩和治療; 在加拿大, 轉移性乳癌存活中位數約在 2 至 3 年間。pERC 已知當前第一線治療選擇已包含其他 CDK 4/6 抑制劑。因此, pERC 認為仍有可能會有病人因無法耐受現有 CDK 4/6 抑制劑, 而結論認為臨床需求為無法耐受當下可得 CDK 4/6 抑制劑之病人。

B. 相對療效、安全性證據

針對此適應症對應之樞紐試驗 MONARCH-3 試驗, pERC 討論認為試驗結果顯示相較於單獨接受 NSAI, abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療確實對 PFS 有大幅改善, 但也了解到目前整體存活資料尚未成熟, 因此仍缺乏整體存活證據。在生活品質方面, pERC 討論到 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療相較於一項 NSAI 單方造成了腹瀉症狀分數明顯惡化, 且具臨床意義; abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療在其他不良事件症狀分數, 包含噁心及嘔吐、食慾減退、疲勞, 以及功能分數, 包含整體健康狀態 (global health status)、角色功能、社會功能皆在統計上顯著較差, 雖未達臨床上有意義差異。pERC 承認此部分資料並非自同儕審查期刊文獻中獲得而僅是取自海報, 且亦非與其他 CDK 4/6 抑制劑比較而僅是與 NSAI 比較。然而, pERC 認同在 pCODR 對其他 CDK 4/6 抑制劑之審查案中, 並未報告有明顯臨床上具意義之腹瀉分數。在安全性部分, pERC 討論到 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療組最常出現之不良事件即為腹瀉。pERC 注意到腹瀉發生時間為早期, 且等級在 1 或 2 級間, 認為在大多數病人上應可控制; 亦注意到因腹瀉而停止治療比例是低的 (2%)。然而, pERC 注意到 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療組因不良事件而停止治療比例較 NSAI 單方組要高 (25% vs. 4%), 且因不良事件降低治療藥品劑量比例亦是 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療組較高 (47% vs. 6%)。pERC 最後結論為 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療相較於 NSAI 單方組在毒性方面結果統計上並不顯著且可控制, 但強調對生活品質影響差異並非不顯著。綜合上述討論結果, pERC 認為儘管在第一線內分泌療法已有其他 CDK 4/6 抑制劑及其他治療情形下, 仍有對其他可得 CDK 4/6 抑制劑具使用禁忌或無法耐受者之臨床需求, 而會尋求 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療。

加拿大建議者 Eli Lilly Canada Inc. 提供了一項網絡統合分析 (network meta-analysis [NMA]), 分析了效能 (efficacy) 方面結果; 但生活品質及安全性部分因資料有限而未能適當分析。pERC 認為由於 abemaciclib 與毒性方面結果有

關，特別是腹瀉，因此分析生活品質及安全性資料是重要的。在效能結果方面，儘管 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療與 palbociclib, 一項 NSAI 合併治療及 ribociclib, 一項 NSAI 合併治療相比在 PFS、整體反應率 (overall response rate)、臨床效益率 (clinical benefit rate) 類似，但整體存活部分因資料尚未成熟而未能有結論。pERC 注意到在 NMA 中各試驗納入之受試者族群群特徵部分具有大量異質性，例如 HR+/HER2-情形，無疾病存活間隔 (disease-free interval)、疾病部位、先前是否接受過之化療或內分泌療法、基礎期時臟器影響程度，皆會影響 NMA 結果之解讀。此外，pERC 亦注意到此 NMA 沒有進行次族群分析以說明異質性程度，但也了解到是因缺乏研究資料而無法進行。pERC 結論認為，雖然 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療在淨臨床效益是高於 NSAI 單方使用，但與其他 CDK 4/6 抑制劑相比則仍具不確定性。

C. 病友代表團體意見

在病友代表團體 (patient advocacy group) 意見方面，pERC 經討論後結論認為 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療符合延緩疾病惡化、在可控制之不良反應下提供額外治療選擇。

3. Abemaciclib, fulvestrant 合併治療作為經第一線內分泌療法治療後疾病仍惡化者之第二線療法

pERC 建議在成本效益改善至可接受程度後，給付 abemaciclib, fulvestrant 合併治療用於先前曾接受過內分泌療法之晚期或轉移性，HR+/HER2-乳癌病人。符合資格病人日常體能狀態需良好，未停經或更年期前期者必須並用 GnRH 促效劑。治療必須持續致疾病惡化或出現無法接受之毒性。

pERC 建議原因為與 fulvestrant 單獨治療相比，雖然 abemaciclib, fulvestrant 合併治療之毒性並非不明顯，但 PFS 在統計上明顯較佳且亦具臨床意義，因此具淨臨床效益。然而，淨臨床效益亦與 abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療情況相同，受到缺乏整體存活資料以及顯著腹瀉分數差異影響而有所減損。

在病人價值部分，pERC 結論認為 abemaciclib, fulvestrant 合併治療符合延緩疾病惡化、在有可處理但非不顯著副作用情形下，提供額外治療選擇此二病人價值。

pERC 認為，在建議者提供價格之下，abemaciclib, fulvestrant 合併治療相較於 fulvestrant 單方並未達成本效益。此外，與 palbociclib, 一項 NSAI 合併治療或 ribociclib, 一項 NSAI 合併治療相比時，因間接比較具不確定性，因此亦無法認定 abemaciclib, fulvestrant 合併治療是具成本效益的。

(二) PBAC (澳洲)

2019年7月4日於澳洲PBS¹³網站以「abemaciclib」為關鍵字搜尋，獲得3筆紀錄。其中一筆為2019年3月會議決議為順延之品項及原因列表[11]，與本案有關。PBAC決議順延abemaciclib申請用於治療非停經前、HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌一案。PBAC希望可在與ribociclib相比達最小成本基礎上，建議收載abemaciclib。PBAC認為abemaciclib可提供HR+/HER2-晚期乳癌病人在ribociclib之外一項替代選擇。PBAC認為abemaciclib, 一項NSAI合併治療在相對療效及安全性上不劣於ribociclib, 一項NSAI合併治療，儘管在安全性方面兩者仍有差異之處。PBAC認為以每日等效劑量計算，而不考慮治療期間時，基於與ribociclib, 一項NSAI合併治療相比，在相對療效——PFS之間具不劣性，最小成本分析是合理的。

(三) NICE (英國)

2019年7月4日在NICE網站以「abemaciclib」為關鍵字搜尋時，獲得5筆紀錄，其中3筆為abemaciclib用於治療HR+/HER2-晚期乳癌之TAG¹⁴紀錄[12-14]，一筆為NICE晚期乳癌治療路徑(NICE Pathway)、一筆為abemaciclib用於治療KRAS突變陽性之非小細胞肺癌TGA。以下將摘錄3筆相關TAG紀錄內容。

1. Abemaciclib, 一項AI合併治療HR+/HER2-局部晚期及轉移性乳癌[13]

Abemaciclib於英國相關許可適應症為，合併一項AI作為HR-/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌之第一線內分泌療法；在未停經及停經前期婦女，內分泌療法需與黃體生成素-釋放激素促效劑合併治療¹⁵。

(1) 建議內容

2019年2月27日NICE公布建議給付abemaciclib, 一項AI¹⁶合併作為HR+/HER2-局部晚期及轉移性乳癌之第一線內分泌療法，但英國廠商Eli Lilly必須提供病人用藥可近性(Patient Access Scheme)計畫中之折讓。

(2) 臨床地位及比較品

¹³ Pharmaceutical Benefits Scheme, 藥物津貼計畫

¹⁴ Technology appraisal guidance

¹⁵ Abemaciclib (Verzenios, Eli Lilly) is indicated for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor, as initial endocrine-based therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonist.

¹⁶ letrozole 或 anastrozole

在當時 NHS¹⁷ 情境下，palbociclib 與 ribociclib 已被給付，兩者皆為與一項 AI 合併作為 HR+/HER2-局部晚期及轉移性乳癌之第一線內分泌療法。評議委員會注意到，自 CDK 4/6 抑制劑獲得給付後，接受 AI 單方治療之病人數已不多。若病人症狀較為嚴重且疾病惡化快速，應考慮先使用化學療法，其中某些病人可搭配 tamoxifen 治療。針對 abemaciclib，一項 AI 合併治療，評議委員會認為，palbociclib，一項 AI 合併與 ribociclib，一項 AI 合併是適當之比較品。

(3) 臨床需求

臨床專家表示，三項 CDK 4/6 抑制劑各自有不同給藥療程及不同不良反應。Palbociclib 及 ribociclib 是每天服用一次，連續 21 天，休息 7 天，28 天為一個療程，而 abemaciclib 是持續每天服用兩次，並無間斷。服用 palbociclib 之病人嗜中性球低下 (neutropenia) 風險會上升，在治療中須進行全血球計數檢驗；ribociclib 亦同，且須定時進行心電圖及肝功能檢查；abemaciclib 則與腹瀉發生有關。因此，評議委員會認為 abemaciclib，一項 AI 合併治療可進一步提供病人治療選擇。

(4) 臨床證據

在臨床證據部分，證據為 MONARCH-3 試驗。ERG¹⁸ 認為，由於腹瀉發生頻率高，很可能會導致盲性失效。然而，評議委員會了解到當前並無試驗比較 abemaciclib 與 palbociclib，或 ribociclib。在 MONARCH-3 主要試驗終點 PFS 部分，因前述腹瀉問題，ERG 認為試驗人員判定之 PFS 並非最客觀之測量標的。然而評議委員會注意到獨立審查判定之 PFS 通常較為保守，而在此試驗中卻較試驗人員判定之 PFS 長(試驗人員判定 PFS 為 0.540, 95% CI¹⁹ 為 0.418 至 0.698；獨立審查判定 PFS 為 0.465, 95% CI 為 0.339 至 0.636)。由於 MONARCH-3 之整體存活資料仍未成熟，因此評議委員會無法認定整體存活結果。

(5) 相對療效／安全性

廠商 Eli Lilly 進行了一項 NMA，納入 18 項研究以比較 abemaciclib、palbociclib 與 ribociclib (皆有搭配一項 AI 治療)。該 NMA 在 PFS 部分納入 8 項研究、OS 部分納入 15 項研究、在不同之數個反應率納入 10 至 17 項研究。然而，並未考量到不良反應、治療時間 (treatment duration)、生活品質。治療效果在三項 CDK 4/6 抑制劑間是類似的。然而，此 NMA 在 CDK 4/6 抑制劑部分納入之 4 項試驗 (MONARCH-3、MONALEESA 2、PALOMA 1、PALOMA 2) 在疾病部位、臟器影響程度皆有所不同以至於有異質性；此外，亦僅有一項試驗有存活資料。由於無法獲得試驗報告細節，ERG 認為無法評估異質性程度。評議委員會最終認為，儘管效應估計值上仍有些不確定性，但 CDK 4/6 抑制劑間應無太大

¹⁷ National Health Service，英國國民保健署

¹⁸ Evidence review group，實證資料審查團隊

¹⁹ Confidence interval，信賴區間

差異；因此，結論為效能上沒有實際差異。

臨床專家認為雖然 CDK 4/6 抑制劑效能上應無差異，但安全性資料方面有差異，但皆在可接受範圍內。廠商說明安全性差異可能是因 CDK 4 和 CDK 6 抑制強度比例不同導致。評議委員會最終認為三項 CDK 4/6 抑制劑可認為是同組別藥品。

2. Abemaciclib, fulvestrant 合併用於治療經內分泌療法治療後之 HR+/HER2- 局部晚期及轉移性乳癌[12]

由於此臨床地位及介入組合並非本案建議情境，因此僅摘要 TAG 中之建議。

2019 年 5 月 8 日 NICE 公布建議於癌症藥品基金（Cancer Drug Fund）範圍中給付 abemaciclib, fulvestrant 合併用於治療經內分泌療法治療後之 HR+/HER2- 局部晚期及轉移性乳癌，條件為：

- (1) 須為可接受 exemestane, everolimus 合併治療為最適當替代治療之病人，以及
- (2) 廠商 Eli Lilly 同意給付協議（managed access agreement）

在 NHS 情境中，當前 HR+/HER2- 之晚期乳癌在內分泌一線療法後，若仍未急迫需要接受化學治療者，可用選擇包含 exemestane、tamoxifen、exemestane, everolimus 合併治療。值得注意的是，NICE 並未建議 fulvestrant 單方治療。

臨床試驗證據顯示相較於 fulvestrant 單方治療，abemaciclib, fulvestrant 合併治療可增加 PFS，但仍缺乏存活方面證據，因此是否可存活更久具不確定性。此存活方面不確定性導致了成本效益之估計亦具不確定性。

基於臨床上仍具多項不確定性，試驗仍須追蹤更長時間以確定其存活期，方能減少臨床方面及成本效益方面之不確定性，因此在資料收集期間建議以癌症藥品基金方式給付。

3. Abemaciclib 單方用於治療經內分泌療法、化學治療後之 HR+/HER2- 晚期乳癌[14]

此適應症於 2017 年 10 月由英國衛生部（Department for Health and Social Care）經選題後交由 NICE 立案開始進行 TAG 流程。然而在 2018 年 9 月時廠商 Eli Lilly 要求暫緩進行，因此目前狀態為暫停。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2019年7月4日在SMC網站以「abemaciclib」為關鍵字搜尋時，獲得3筆紀錄，其中2筆為abemaciclib用於治療HR+/HER2-晚期乳癌之意見紀錄[15, 16]，1筆為決策新聞稿。以下就2筆建議紀錄摘錄委員會評議重點。

Abemaciclib於NHSScotland之核准適應症與NICE評估相同，此處不再贅述。

A. Abemaciclib, 一項 AI 合併治療 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌[15]

a. 建議內容及主要理由

SMC建議給付Abemaciclib, 一項 AI 合併作為治療HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌之第一線內分泌療法；亦可用於先前曾接受內分泌療法者。

在第三期隨機分派試驗(MONARCH-3)中，abemaciclib, 一項 NSAI 合併療法較AI單獨治療顯著增加HR+/HER2-晚期乳癌病人之PFS。SMC是在考量了病人用藥可近性計畫改善遞增成本效益比(incremental cost-effectiveness ratio)後做出以上建議。此建議僅在病人可近性計畫於NHSScotland中持續有效狀態下，或是建議售價(list price)等於或低於有效價格時有效。

b. 比較品

SMC建議之比較品為palbociclib及ribociclib。

c. 相對療效

SMC意見表示，MONARCH-3試驗結果顯示abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療明顯較AI單方治療延長PFS；此外，預先定義之次分組分析結果亦與主要分析結果一致。值得注意的是，整體受試者中，有79%是以letrozole作為NSAI治療。此試驗使用3項工具紀錄生活品質，其中歐洲癌症研究與治療組織²⁰QLQ-C30結果顯示，在abemaciclib, 一項 NSAI 合併治療組中，與基礎期相比，腹瀉情形增加，且與治療有關；此外，在NSAI組中，整體健康狀態(global health status)和疲憊兩者改善程度在統計上顯著較abemaciclib, 一項 NSAI 合併組佳。試驗結果顯示，多數abemaciclib, 一項 NSAI 合併組受試者需要止瀉藥品。

SMC認為，雖然存活是抗癌藥品最具說服力之證據，但一般認為延長PFS

²⁰ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

可對病人有益。在晚期乳癌中，延長 PFS 可延緩疾病症狀並延後接受令人難以忍受之化學治療時間。而在 MONARCH-3 試驗中，SMC 確認比起 AI 單獨治療組，腹瀉確實對 abemaciclib，一項 NSAI 合併組受試者之生活品質造成有意義影響。雖然 MONARCH-3 試驗並未收納未停經或停經前期婦女，但 EMA²¹ 審查報告及 ESMO 指引皆認為試驗結果可應用至有接受卵巢抑制療法之未停經或停經前期婦女。而在族群方面，雖然 MONARCH-3 試驗中含有 30% 亞裔族群，但在次族群分析中顯示 abemaciclib，一項 NSAI 合併治療對亞裔及白種人皆可顯著改善 PFS。

因缺乏 abemaciclib 與其他 CDK 4/6 抑制劑之直接比較，Eli Lilly and Company 提供了一項貝氏 (Bayesian) NMA。主要比較品為 palbociclib 125 mg 及 ribociclib 600 mg 搭配 anastrozole 1 mg 或 letrozole 2.5 mg。

d. 相對安全性

Abemaciclib，一項 NSAI 合併組較 NSAI 單方治療組高，且較常出現之不良事件 (adverse event) 包含腹瀉、嗜中性球低下、疲憊、噁心、貧血、腹痛、嘔吐、落髮等。EMA 結論認為 abemaciclib 在與一項 NSAI 合併治療時之安全性，和 abemaciclib 與其他內分泌療法藥品合併使用時相同。

e. 病人意見／臨終條款

晚期乳癌整體存活中位數約為 3 年，因此 abemaciclib 滿足 SMC 之臨終條款。

B. Abemaciclib, fulvestrant 合併治療 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌

由於 abemaciclib, fulvestrant 合併治療並非本案建議者建議介入方式，因此本報告僅摘錄 SMC 建議結果及相關理由。

SMC 建議給付 abemaciclib, fulvestrant 合併作為治療 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌之第一線內分泌療法；亦可用於先前曾接受內分泌療法者。然而，針對該群病人第一線內分泌療法，SMC 限制為須先前曾接受輔助性或前導性內分泌療法，在療程中或結束後發生疾病惡化者。另外若已接受晚期第一線內分泌療法並發生疾病惡化者，亦可使用。

SMC 認為，在第三期 RCT 中 abemaciclib, fulvestrant 合併用於治療先前曾接受過內分泌療法之病人，相較於單方內分泌療法，可顯著增加其 PFS。

SMC 此建議考量了病人可近性計畫內容可增進該治療組成本效益、以及病人及臨床醫師參與會議 (Patient and Clinician Engagement) 觀點。

²¹ European Medicines Agency，歐洲藥品管理局

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

針對建議者建議給付規定之目標族群，「停經後、HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌，在晚期狀態下未曾接受過內分泌療法者」，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），其搜尋條件整理如後：

Population	<ul style="list-style-type: none"> ■ 納入條件：停經後、新診斷局部晚期或遠端轉移乳癌（cT3b or c, M0; or any T, any N and M1）；或停經後、早期乳癌，復發為局部晚期或遠端轉移 ■ 排除條件：在局部晚期或轉移後曾接受過內分泌療法者。
Intervention	<u>Abemaciclib, letrozole</u> 合併治療或 <u>abemaciclib, anastrozole</u> 合併治療
Comparator	Letrozole 或 anastrozole
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial [RCT]）、系統性文獻回顧（systematic review [SR]）、統合分析（meta-analysis [MA]）

依上述 PICOS 1，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 7 月 23 日，以「abemaciclib」、「breast cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

本報告另外針對專家會議建議給付規定之目標族群「停經後、ER 或 PR >30%、HER2 陰性、未發生器官轉移危急症狀之轉移性乳癌婦女」，訂定 PICOS 2 整理如下：

Population	<ul style="list-style-type: none"> ■ 納入條件： <ol style="list-style-type: none"> 1. 停經後、新診斷遠端轉移乳癌；或停經後、早期乳癌復發為遠端轉移乳癌 2. ER 或 PR > 30% ■ 排除條件：在局部晚期或轉移後曾接受過內分泌療法者，或發生器官轉移危急症狀。
Intervention	<u>Abemaciclib, letrozole</u> 合併治療或 <u>abemaciclib,</u>

	<u>anastrozole</u> 合併治療
Comparator	<u>Palbociclib</u> , 一項 AI 合併治療, 或 <u>ribociclib</u> , 一項 AI 合併治療
Outcome	不設限
Study design	RCT, SR, or MA

依上述 PICOS 2，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 8 月 12 日，以「abemaciclib」、「breast cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

在 PICOS 1 部分，本報告於 PubMed 搜尋獲得 70 筆紀錄、於 EMBASE 搜尋獲得 30 筆紀錄、於 Cochrane Library 搜尋獲得 64 筆紀錄；經標題及摘錄篩選後初步納入 7 項紀錄，經全文閱讀後，納入一項第三期 RCT (MONARCH-3) [17, 18]。

在 PICOS 2 部分，本報告於 PubMed 搜尋獲得 71 筆紀錄、於 EMBASE 搜尋獲得 30 筆紀錄、於 Cochrane Library 搜尋獲得 65 筆紀錄；經標題及摘錄篩選後並未發現符合 PICOS 之文獻。本報告於此部分放寬目標族群條件，不限制 ER 或 PR > 30%、不排除局部晚期乳癌病人後，另摘錄一項系統性文獻回顧[19]、一項間接比較[20]及一項 NMA[21]以供參考。

Abemaciclib 除建議者建議之適應症外，另有兩項適應症，本報告將其樞紐試驗相關資料[22, 23]整理於表七及表八以供參考。

A. PICOS 1

a. MONARCH-3 試驗設計

MONARCH-3 為一項由 Eli Lilly and Company 贊助，雙盲、第三期 RCT[17, 18]。此試驗收納 493 名停經後、在乳癌發展至晚期情況下未經全身性治療之 HR+/HER2-晚期乳癌婦女，以 2:1 方式隨機分派至接受 abemaciclib 150 mg (每日二次)，一項 NSAI 合併治療組 (以下稱 abemaciclib 組) 或 安慰劑，一項 NSAI 合併治療組 (以下稱安慰劑組)。受試者會依照轉移位置、先前曾接受過內分泌療法與否進行分層隨機分派[17]。NSAI 可為 letrozole 2.5 mg 每日一次或 anastrozole 1 mg 每日一次，由醫師選擇。詳細納入及排除條件參見表七。

在治療方面，abemaciclib 劑量為 150 mg 每日服用兩次，一項 AI 則是依照醫師選擇，可為每日服用 anastrozole 1 mg，或是 letrozole 2.5 mg。治療會持續至乳癌惡化，出現無法接受之毒性、死亡、受試者自主退出。此外，試驗中受試者可依照計劃書訂定之方式降低 abemaciclib 治療劑量[17]。

b. 試驗治療情況、療效結果、次分組分析

最終 abemaciclib 組納入 328 人，安慰劑組 165 人；安慰劑組其中 1 人於第一個月服用了 abemaciclib，因此在安全性分析時將此人歸為 abemaciclib 組。兩組基本特徵參見表五；整體而言，有 79.1% 受試者之 AI 為 letrozole[17]。在追蹤時間中位數為 26.73 個月時，abemaciclib 組有 15 名受試者過世，其中 11 名是因不良事件²²；安慰劑組中有 3 名過世，其中 2 名是因不良事件。耐受性結果參見表六。Abemaciclib 組 74 名因非致死性不良事件而停止治療之受試者中，有 37 名是未經降低劑量而直接停止治療。整體而言，abemaciclib 組受試者對治療較不耐受[18]。

在療效部分，在追蹤中位數為 17.8 個月時之期中分析確認達到此試驗之主要指標；而在追蹤時間中位數達 26.73 個月時可評估最終 PFS²³。PFS 結果顯示，abemaciclib 組相較於安慰劑組在獨立中央審查評估之 hazard ratio (HR) 為 0.465 (95% 信賴區間為 0.339 至 0.636, $p < 0.00001$ ；abemaciclib 組尚未達到 PFS 中位數，安慰劑組為 19.36 個月)；主要試驗指標為試驗團隊判定之 PFS, HR 為 0.540 (95% 信賴區間為 0.418 至 0.698；abemaciclib 組 PFS 中位數為 28.18 個月，安慰劑組為 14.76 個月)。次要指標中，客觀反應率²⁴在 abemaciclib 組為 49.7% (95% 信賴區間為 44.3 至 55.1%)，安慰劑組為 37.0% (95% 信賴區間為 29.6 至 44.3)， $p = 0.005$ [18]；而疾病控制率²⁵及臨床有效率²⁶兩組間並未達統計上顯著差異。

在次分組分析中，較明顯差異者為以亞裔 (abemaciclib 組 103 人，安慰劑組 45 人) / 高加索人 (abemaciclib 組 186 人，安慰劑組 102 人) 區分時，亞裔 HR 為 0.338 (0.210 至 0.544)，而高加索人為 0.664 (0.481 至 0.918) [18]。

表五、MONARCH 3 試驗受試者基本特徵及安全性資料[17, 18]

	Abemaciclib 組 (328 人)	安慰劑組 (165 人)
年齡中位數 (全距)	63 (38 to 87)	63 (38 to 87)
種族, n (%) ^{*†}		
白人	186 (56.7)	102 (61.8)
亞裔	103 (31.4)	45 (27.3)
其他	11 (3.4)	7 (4.2)
ECOG 體能狀態分數, n (%)		

²² 4 名因肺部感染、2 名因栓塞、2 名因呼吸衰竭、1 名因大腦缺血、1 名因腦血管事件、1 名因肺部非感染性發炎

²³ Progression-free survival, 無惡化存活期

²⁴ 受試者在追蹤期間內有達到完全反應或部份反應比例

²⁵ 受試者在追蹤期間內有達到完全反應、部份反應或疾病穩定比例

²⁶ 受試者在追蹤期間內有達到完全反應、部份反應或疾病穩定，且持續 6 個月以上比例

0	192 (58.5)	104 (63.0)
1	136 (41.5)	61 (37.0)
納入時疾病狀態, n (%)‡		
新診斷為轉移性	135 (41.2)	61 (37.0)
復發為轉移性	182 (55.5)	99 (60.0)
局部復發	11 (3.4)	5 (3.0)
Progesterone 受體狀態, n (%)§		
陽性	255 (77.7)	127 (77.0)
陰性	70 (21.3)	36 (21.8)
轉移部位, n (%)‡		
臟器 (visceral)	172 (52.4)	89 (53.9)
僅有骨	70 (21.3)	39 (23.6)
其他	86 (26.2)	37 (22.4)
先前曾接受過前導性或輔助性化學治療, n (%)		
是	125 (38.1)	66 (40.0)
否	203 (61.9)	99 (60.0)
先前接受過之內分泌療法, n (%)		
無	178 (54.3)	85 (51.5)
AI	85 (25.9)	50 (30.3)
其他	65 (19.8)	30 (18.2)
無治療間隔¶		
< 36 個月	42/150 (28.0)	32/80 (40.0)
≥ 36 個月	94/150 (62.7)	40/80 (50.0)
無法得知	14/150 (9.3)	8/80 (10.0)
可測量病灶		
是	267 (81.4)	130 (78.8)
非	61 (18.6)	35 (21.2)
轉移病灶影響之器官數量†		
1	96 (29.3)	47 (28.5)
2	76 (23.2)	42 (25.5)
≥ 3	154 (47.0)	75 (45.5)
追蹤時間中位數為 17.8 個月時		
服用藥品療程中位數	16	15
相對劑量強度¶¶	86%	98%
因不良事件減少劑量人數 (%)	142 (43.4)	10 (6.2)
因不良事件有中斷過治療 (%)	184 (56.3)	31 (19.3)

因不良事件停止 abemaciclib 或安慰劑人數 (%)	64 (19.6)	4 (2.5)
追蹤時間中位數為 26.73 個月時		
服用藥品療程中位數	19	15
相對劑量強度	85.25%	98.25%
因不良事件減少劑量人數 (%)	152 (46.5)	10 (6.2)
死亡人數 (%)	15 (4.6)	3 (1.9)
因不良事件停止 abemaciclib 或安慰劑人數 (%)	82 (25.1)	7 (4.3)

* 種族是由病人自行報告

† 其餘受試者資料遺失

‡ 因末位進退位而使總和未能等於 100%

§ 其餘受試者 progesterone 受體狀態未知

|| 僅計算先前曾接受過內分泌療法之病人

¶ relative dose intensity, 以計劃書所訂定之劑量用法計算累積劑量為分母, 實際服用之劑量為分子所得之比例

c. 安全性

MONARCH 3 試驗不良事件整理比較參見表六。相較於安慰劑組, abemaciclib 組整體而言不良事件發生率較高; 最常出現之不良事件為腹瀉 (在 abemaciclib 組中任何 grade 為 82.3%, grade 3 為 9.5%; 安慰劑組分別為 32.3% 及 1.2%), 其餘包含中性球低下、疲憊、噁心、貧血、腹痛等等。在全體發生腹瀉受試者中, 有 74.3% 受試者有接受止瀉劑; 而在 abemaciclib 組中, 有 16.7% 受試者因腹瀉而調整試驗藥品劑量; 停止試驗藥品治療者有 1.8%。在嗜中性球低下部分, abemaciclib 組共有 43.7% 受試者發生過、23.9% 受試者嚴重度為 grade 3 或 4; abemaciclib 組中有 9 人因此停止接受 abemaciclib 治療[18]。

靜脈栓塞事件在兩組間則有明顯差異。Abemaciclib 組中有 20 名受試者 (6.1%) 發生靜脈栓塞事件, 而安慰劑組有 1 名 (0.6%)。所有發生靜脈栓塞之受試者嚴重度皆為 grade 2 深層靜脈栓塞。

表六、MONARCH 3 試驗追蹤時間中位數為 26.73 個月時發生之不良事件摘錄[18]

Abemaciclib 組發生率高 於 15% 之不良事件, n (%)	Abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor (n = 327)				Placebo plus nonsteroidal aromatase inhibitor (n = 161)			
	All grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4
任何 AE	323 (98.8)	102 (31.2)	169 (51.7)	22 (6.7)	152 (94.4)	70 (43.5)	36 (22.4)	4 (2.5)
腹瀉	269 (82.3)	99 (30.3)	31 (9.5)	0	52 (32.3)	14 (8.7)	2 (1.2)	0
嗜中性球低下	143 (43.7)	53 (16.2)	72 (22.0)	6 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
疲憊	135 (41.3)	59 (18.0)	6 (1.8)	-	54 (33.5)	21 (13.0)	0	-
噁心	135 (41.3)	40 (12.2)	4 (1.2)	-	33 (20.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	-
貧血	103 (31.5)	49 (15.0)	23 (7.0)	0	13 (8.1)	3 (1.9)	2 (1.2)	0
腹痛	102 (31.2)	24 (7.3)	6 (1.8)	-	21 (13.0)	6 (3.7)	2 (1.2)	-
嘔吐	99 (30.3)	28 (8.6)	5 (1.5)	0	21 (13.0)	2 (1.2)	4 (2.5)	0
落髮	90 (27.5)	7 (2.1)	-	-	18 (11.2)	0	.	-
食慾低下	86 (26.3)	30 (9.2)	5 (1.5)	0	17 (10.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	0
白血球低下	72 (22.0)	31 (9.5)	27 (8.3)	1 (0.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
血肌酸酐升高	67 (20.5)	25 (7.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	0	0
頭痛	65 (19.9)	11 (3.4)	3 (0.9)	-	26 (16.1)	6 (3.7)	0	-
alanine aminotransferase 數值升高	57 (17.4)	16 (4.9)	20 (6.1)	1 (0.3)	12 (7.5)	3 (1.9)	3 (1.9)	0
關節痛	57 (17.4)	14 (4.3)	0	-	33 (20.5)	7 (4.3)	0	-
便秘	57 (17.4)	12 (3.7)	2 (0.6)	0	23 (14.3)	5 (3.1)	0	0

Abemaciclib 組發生率高 於 15%之不良事件, n (%)	Abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor (n = 327)				Placebo plus nonsteroidal aromatase inhibitor (n = 161)			
	All grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4
aspartate aminotransferase 數值升 高	55 (16.8)	15 (4.6)	12 (3.7)	0	12 (7.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
背痛	52 (15.9)	18 (5.5)	3 (0.9)	-	26 (16.1)	10 (6.2)	1 (0.6)	-
紅疹	50 (15.3)	11 (3.4)	3 (0.9)	0	8 (5.0)	2 (1.2)	0	0

表七、三項樞紐臨床試驗*之設計與病人資訊比較

試驗代號	試驗設計	收納病人分組治療與人數		病人條件		
		收納病人總數	試驗組分 派人數	實際治療/ 收納人數	納入	排除
			對照組分 派人數	實際治療/ 收納人數		
MONARCH-3[17]	多國、多中心、雙盲、第三期 RCT	493 人	328 人	326 人	18 歲以上、停經後、乳癌局部復發且無法接受以治癒為目標之手術切除或放射治療，或是轉移性乳癌，且在晚期情境下未經全身性治療之 HR+/HER2-晚期乳癌婦女。若先前於輔助性治療 (adjuvant) 或前導性治療 (neoadjuvant) 中曾接受內分泌療法，則無疾病間隔至少需在 12 個月以上。受試者需有可測量之病灶，或無法測量且僅位於骨之轉移病灶 (根據 RECIST v1.1)。此外，受試者須維持正常器官功能、ECOG PS 分數在 1 分以下。	主要排除條件包含已出現器官轉移危急症狀、腫瘤沿淋巴管擴散 (lymphangitic spread)、軟腦膜轉移 (leptomeningeal carcinomatosis)、發炎性乳癌、曾接受過 everolimus 或其他 CDK 4/6 抑制劑。
	165 人		162 人			
MONARCH-2[23]	多國、多中心、雙盲、第三期 RCT	669 人	446 人	441 人	18 歲以上、停經前後皆可 (未停經或停經前期婦女須有接受 gonadotropin-releasing hormone agonist 治療)、乳癌局部復發且無法接受以治癒為目標之手術切除或放射治療，或是轉移性乳癌之 HR+/HER2-晚期乳	主要排除條件為先前曾接受過 fulvestrant、everolimus、任何 CDK 4/6 抑制劑治療；發生臟器功能明顯惡化、有中樞神經轉移證據或曾有轉移史。
	223 人		223 人			

				<p>癌婦女，其接受第一線內分泌療法後疾病仍惡化。受試者需有可測量之病灶，或無法測量且僅位於骨之轉移病灶（根據 RECIST v1.1）。</p> <p>受試者若先前在輔助性治療或前導性治療中接受內分泌療法，則須在治療中或結束後 12 個月以內發生疾病惡化。受試者在晚期情境下不能接受超過一線以上內分泌療法或先接受過任何化學治療。</p>	
MONARCH-1[22]	多國、多中心單組、開放式第二期試驗	132 人	納入 132 人進行試驗	<p>18 歲以上、HR+/HER2-轉移性乳癌婦女，ECOG PS 在 1 分以下、具有適當器官功能、根據 RECIST v1.1 有可測量之病灶。</p> <p>受試者必須在接受內分泌療法及至少兩項化學治療療程後疾病仍惡化；化學治療至少要有一項但不可超過兩項是在晚期情境下，且必須要在輔助性化療或轉移情境下用過至少一種 taxane 類藥品。</p>	<p>主要排除條件為先前曾經用過 CDK 4/6 抑制劑、14 天內曾接受過重大手術、有中樞神經轉移證據或曾有轉移史。</p>
<p>* 三項臨床試驗皆由 Eli Lilly and Company 贊助</p> <p>CDK 4/6 抑制劑：cyclin-dependent kinase 4/6，細胞週期素依賴性激酶 4/6；ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status，美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數；0 分最佳，4 分為長期臥床，5 分為死亡；HER2-: human epidermal growth factor receptors 2，人類表皮生長因子受體，為陰性；HR+: hormone receptor positive, and/or progesterone receptor positive or negative; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，固體腫瘤反應評估標準</p>					

表八、三項樞紐試驗結果比較

試驗代號	主要療效指標與數值 (95% 信賴區間)	次要療效指標與數值 (95% 信賴區間)	不良事件及發生率	研究品質
MONARCH-3*[18]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 獨立審查中心評估之 PFS HR 為 0.465 (0.339 至 0.636), $p < 0.00001$ <ul style="list-style-type: none"> ● Abemaciclib 組未達中位數 ● 安慰劑組中位數為 19.36 個月 ■ 試驗團隊判定之 PFS HR 為 0.540 (0.418 至 0.698) <ul style="list-style-type: none"> ● Abemaciclib 組中位數為 28.18 個月 ● 安慰劑組為 14.76 個月 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 客觀反應率, $p = 0.005$ <ul style="list-style-type: none"> ● abemaciclib 組為 49.7% (44.3 至 55.1%) ● 安慰劑組為 37.0% (29.6 至 44.3) ■ 疾病控制率§, $p = 0.005$ <ul style="list-style-type: none"> ● abemaciclib 組為 88.7% (85.3 至 92.1%) ● 安慰劑組為 86.7% (81.5 至 91.9) ■ 臨床有益率¶, $p = 0.101$ <ul style="list-style-type: none"> ● abemaciclib 組為 78.0% (73.6 至 82.5%) ● 安慰劑組為 71.5% (64.6 至 78.4) 	參考表六	低偏差風險†
MONARCH-2‡[23]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 獨立審查中心評估之 PFS HR 為 0.460 (0.363 至 0.584), $p < 0.001$ <ul style="list-style-type: none"> ● Abemaciclib 組中位數為 22.4 個月 ● 安慰劑組為 10.2 個月 ■ 試驗團隊判定之 PFS HR 為 0.553 (0.449 至 0.681) <ul style="list-style-type: none"> ● Abemaciclib 組中位數為 16.4 個月 ● 安慰劑組為 9.3 個月 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 客觀反應率, $p < 0.001$ <ul style="list-style-type: none"> ● Abemaciclib 組為 35.2% (30.8 至 39.6%) ● 安慰劑組為 16.1% (11.3 至 21.0%) 	<u>Abemaciclib 組不分等級</u> <ul style="list-style-type: none"> ■ 發生任何 AE: 98.6% ■ 腹瀉: 86.4% ■ 嗜中性球低下: 46.0% ■ 噁心: 45.1% ■ 疲憊: 39.9% ■ 腹痛: 35.4% ■ 貧血: 29.0% ■ 白血球低下: 28.3% 	低偏差風險†

MONACH-1[22]	<ul style="list-style-type: none"> ■ 獨立審查中心評估之客觀反應率為 17.4% (11.4 至 25.0%) ■ 試驗團隊判定之客觀反應率為 19.7% (13.3 至 27.5%)，信賴區間下限未超過虛無假設 15% 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 獨立審查中心評估 <ul style="list-style-type: none"> ● 整體存活中位數為未達到 ● PFS 中位數為 5.9 個月 (3.7 至 8.1) ■ 試驗團隊判定 <ul style="list-style-type: none"> ● 整體存活中位數為 22.32 個月 (17.72 至未達到) ● PFS 中位數為 6.0 個月 (4.2 至 7.5) 	<p>由試驗團隊判定之所有等級 AE (n = 132)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 腹瀉：90.2% ■ 疲憊：65.2% ■ 噁心：64.4% ■ 食慾低下：45.5% ■ 腹痛：38.6% ■ 實驗室檢驗異常 (n = 130) <ul style="list-style-type: none"> ● 肌酸酐上升：98.5% ● 白血球低下：90.8% ● 嗜中性球低下：87.7% ● 貧血：68.5% 	不適用
<p>AE: adverse event, 不良事件; CDK 4/6 抑制劑: cyclin-dependent kinase 4/6, 細胞週期素依賴性激酶 4/6; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, 美國東岸癌症臨床研究合作組織體態分數; 0 分最佳, 4 分為長期臥床, 5 分為死亡; HER2-: human epidermal growth factor receptors 2, 人類表皮生長因子受體, 為陰性; HR: hazard ratio, 瞬時風險比; HR+: hormone receptor positive, and/or progesterone receptor positive or negative; PFS: progression-free survival, 無惡化存活期; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 固體腫瘤反應評估標準</p> <p>§ 受試者在追蹤期間內有達到完全反應、部份反應或疾病穩定比例</p> <p>¶ 受試者在追蹤期間內有達到完全反應、部份反應或疾病穩定, 且持續 6 個月以上比例</p> <p>* 計劃書預先訂定於發生 240 個惡化定義事件後進行最終 PFS 分析。</p> <p>† 以 Risk of Bias 2 評估</p> <p>‡ 計劃書預先訂定於發生 378 個惡化定義事件後進行最終 PFS 分析。</p>				

B. PICOS 2

a. SR: Bøttcher et al. (2019)

此 SR 目的為比較藉由針對內分泌療法抗性發生機轉，而可延緩抗性發生之 everolimus、palbociclib、ribociclib、abemaciclib 四項藥品間用於治療 HR+/HER2-晚期乳癌病人之療效、耐受性、安全性。Bøttcher 等人於 2017 年 11 月 2 日搜尋 PubMed，納入 8 項 RCTs。納入試驗包含用於治療 HR+/HER2-晚期乳癌第一線及第二線內分泌療法，本報告僅節錄目標族群為第一線之試驗整理，參見表九。試驗結果整理摘要參見表十。

Bøttcher 等人針對下列四項試驗提出可能限制為，MONALEESA-2 及 MONARCH-3 兩項試驗所納入之資料為試驗計劃書訂定之期中分析結果，因此可能會高估治療效果；MONARCH-3、PALOMA-2、MONALEESA-2 試驗之 ECOG 比例分布不同，可能會偏向提升介入效果。此系統性文獻回顧限制為納入研究數過少，因此可能會受限於潛在出版偏誤；各試驗之整體存活尚不可得，因此無法評估此重要指標。此外，對於次族群分析部分，可得資料並未顯示何次族群或基因突變表現可自這幾個治療中獲益最大。Bøttcher 等人認為現階段臨床上可由不良事件狀況去選擇治療，例如 ribociclib 可能會造成 QTcF²⁷ 延長，若有心臟疾病者可避免使用 ribociclib；或是病人有腸胃道發炎則可避免使用 abemaciclib。Bøttcher 等人結論認為，基於目前仍無法獲得整體存活結果，且此類藥品在現有療效指標並無明顯差異之下，藥品價錢及不良事件是個別病人選擇治療時之重要考量。

表九、Bøttcher et al. (2019) 納入試驗特徵整理摘錄

研究	MONALEESA-2	PALOMA-1	PALOMA-2	MONARCH 3
乳癌期別	III	II	III	III
主要治療成分	Ribociclib	Palbociclib	Palbociclib	Abemaciclib
搭配之內分泌療法藥品	Letrozole	Letrozole	Letrozole	Letrozole 79.1% or anastrozole
病人數	668	165	666	493
年齡中位數 (歲)	63	64	62	63
ECOG PS 百分比				
0	61	55	52	60

²⁷ QT interval with Fridericia's correction

1	39	45	47	40
2	0	0	1	0
經期狀態				
已停經*	All	All	All	All
曾接受過內分泌療法百分比 (%)				
未曾接受過內分泌療法	†	†	†	53
在前導性／輔助性情境之下	52	33	56	47
在轉移性情境至之下†	0	0	0	0
轉移性乳癌下第一線治療	無	無	無	無
新診斷為轉移性治療百分比 (%)				
轉移位置				
只有骨 (百分比)	22	18	22	22
內臟 (百分比)	59	49	49	53

* 所有試驗納入標準皆為已停經婦女

† 原始文獻中未直接提供，應可理解為除了在輔助性／前導性治療情境之外皆為未接受過內分泌療法

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

表十、Böttcher et al. (2019) 納入試驗結果整理摘錄

研究	MONALEESA-2		PALOMA-1		PALOMA-2		MONARCH 3*	
	RIB + ET	P + ET	PAL + ET	P + ET	PAL + ET	P + ET	ABE + ET	P + ET
PFS 中位數	NR	14.7	20.2	10.2	30.5*	19.3*	NR*	19.2*
(95% CI)	(19.3 to NR)	(13 to 16.5)	(13.8 to 27.5)	(5.7 to 12.6)	(24.7 to NR)	(16.4 to 30.6)		
HR (95% CI)	0.59† (0.43 to 0.72), p = 0.002		0.49 (0.32 to 0.75), one-sided p < 0.001		0.65† (0.51 to 0.59), p = 0.001		0.51† (0.36 to 0.72), p = 0.00102	
OS 中位數	NR	NR	37.5	33	NR	NR	NR	NR
HR (95% CI)			0.81 (0.49 to 1.35)					
最佳反應率	40.7	27.5	43	33	42.1	34.7	48.2	34.5
(ITT) (%)	(35.4 to 46.0)	(22.8 to 32.3)	(32 to 54)	(23 to 45)	(37.5 to 46.9)	(28.4 to 41.3)	(42.8 to 53.6)	(27.3 to 41.8)
[95% CI)								
OR (95% CI), p	p < 0.001		p = 0.13		1.4, p = 0.06		1.8, p = 0.002	

ABE: abemaciclib; CI: confidence interval; ET: endocrine therapy; HR: hazard ratio; NR: not reached; OR: odds ratio; OS: overall survival; P: placebo; PAL: palbociclib; PFS: progression-free survival; RIB: ribociclib;

* 此系統性文獻回顧所納入文獻為 MONARCH 3 試驗[17]之 PFS 期中分析，而本報告前段所摘錄之內容為 PFS 最終分析結果[18]。

† 由獨立結果指標評估團隊判讀結果

b. NMA: El Rassy et al. (2018)

El Rassy 等人研究目的為比較 CDK 4/6 抑制劑與 fulvestrant 用於治療轉移性 luminal 乳癌之差異。此研究統計方式為利用頻率學派統計進行之 NMA。儘管 El Rassy 等人認為三項試驗受試者納入條件相似，且共同對照組 AI 單獨治療之 PFS 亦相似（在 14.5 至 14.7 個月間；fulvestrant 試驗中，anastrozole 組為 13.8 個月[24]）；最終納入四項介入之樞紐試驗資料：palbociclib，一項 AI 合併治療（palbociclib 組）、ribociclib，一項 AI 合併治療（ribociclib 組）、abemaciclib，一項 AI 合併治療（abemaciclib 組）、fulvestrant（fulvestrant 組）[24-27]。

此分析最終納入 palbociclib 組 444 人、ribociclib 組 334 人、abemaciclib 組 328 人、fulvestrant 組 232 人、AI 組 953 人。分析結果如表十一所示，三項 CDK 4/6 抑制劑在與一項 AI 搭配之下，在 PFS 與整體反應率部分並未有統計上顯著差異。然而，在因 AE 而停止治療率上 abemaciclib 則顯著劣於 palbociclib；與 ribociclib 相比則是在點估計上較差，但未達統計上顯著差異。El Rassy 等人認為這是由於 palbociclib 試驗中 AI 單獨治療組治療停止率（5.9%）與 ribociclib 試驗之 AI 單獨治療組停止率（2.1%）差異造成。此分析限制為缺乏直接比較試驗驗證間接比較結果，以及文獻中並未詳細交代其文獻納入排除條件、搜尋策略、未評估納入研究之偏差風險、分析納入研究間之異質性等。

表十一、El Rassy et al. (2018) 主要分析結果

以 abemaciclib + AI 為對照	指標
PFS (HR [95% CI])	
Ribociclib + AI	1.03 (0.70 to 1.51)
Palbociclib + AI	1.07 (0.74 to 1.53)
fulvestrant	1.47 (1.02 to 2.11)
AI	1.84 (1.39 to 2.45)
整體反應率 (RR, [95% CI])	
Ribociclib + AI	0.99 (0.60 to 1.63)
Palbociclib + AI	0.75 (0.45 to 1.24)
fulvestrant	0.85 (0.51 to 1.42)
AI	0.55 (0.38 to 0.80)
因 AE 停止治療率 (RR, [95% CI])	
Ribociclib + AI	0.39 (0.10 to 1.47)
Palbociclib + AI	0.18 (0.05 to 0.59)
fulvestrant	0.14 (0.04 to 0.51)
AI	0.10 (0.04 to 0.29)

AE: adverse event, 不良事件 AI: aromatase inhibitor; CI: confidence interval, 信賴區間; HR: hazard ratio, 瞬時風險比; PFS: progression-free survival, 無惡化存活期; RR: relative risk, 相對風險

c. 間接比較：Petrelli et al. (2019)

Petrelli 等人進行之 SR 及間接比較目標為比較 CDK 4/6 抑制劑在 ER+晚期乳癌婦女中，分別分析其於第一線及第二線內分泌療法之療效差異。此分析搜尋 PubMed、EMBASE、Cochrane Library，納入 9 項第三期 RCTs 進行質性分析，最終納入 6 項進行量性分析。此分析所使用方式為 Bucher 提出之間接比較法；評估研究品質則是使用 Jadad score。

6 項試驗分別為 3 項 palbociclib、ribociclib、abemaciclib 與一項 AI 合併作為 HR+/HER2-晚期乳癌之第一線內分泌療法，及 3 項 CDK 4/6 抑制劑與 fulvestrant 合併作為 HR+/HER2-晚期乳癌第二線內分泌療法。前者所納入之 3 項試驗亦即 El Rassy et al. (2018) 所納入之 3 項樞紐試驗。基於本案情境，本報告僅摘錄前者結果。Petrelli 等人評估納入之 3 項試驗後認為偏差風險皆為低、受試者基本特徵以及新診斷為轉移性乳癌在三項試驗間相似。3 項試驗不同之處包含 abemaciclib 試驗中合併治療之 AIs 可為 letrozole 或 anastrozole，而另外兩項試驗中合併治療之 AI 僅有 letrozole。

間接比較結果與 El Rassy et al. (2018) 結果類似，三項 CDK 4/6 抑制劑合併 AI 治療組合之間在 PFS 及整體反應率皆未發現統計上顯著差異(參見表十二)。在 Grade 3 以上不良事件部分，palbociclib, 一項 AI 合併治療在 Grade 3 至 4 級之腹瀉統計上顯著低於 abemaciclib, 一項 AI 合併治療 (相對風險為 0.13 [95% 信賴區間為 0.02 至 0.92])；而 ribociclib, 一項 AI 合併治療與 abemaciclib, 一項 AI 合併治療相比則未達統計上顯著差異 (相對風險為 0.17 [95% 信賴區間為 0.02 至 1.34])。與 El Rassy et al. (2018) 類似，此分析限制亦為在各比較組合中缺乏直接比較驗證間接比較結果，以及以 Jadad score 評估偏差風險較不詳盡、未分析納入研究間之異質性。

表十二、Petrelli et al. (2019) 主要分析結果

以 abemaciclib + AI 為對照	指標
PFS (HR [95% CI])	
Ribociclib + AI	1.04 (0.71 to 1.52)
Palbociclib + AI	1.07 (0.75 to 1.54)
整體反應率 (RR [95% CI])	
Ribociclib + AI	1.06 (0.77 to 1.47)
Palbociclib + AI	0.87 (0.63 to 1.19)

AE: adverse event, 不良事件 AI: aromatase inhibitor; CI: confidence interval, 信賴區間; HR: hazard ratio, 瞬時風險比; PFS: progression-free survival, 無惡化存活期; RR: relative risk, 相對風險

(3) 電子資料庫相關文獻總結

依建議者建議給付規定所建立之 PICOS 1，本報告經搜尋後獲得一項第三期

試驗。試驗結果顯示，abemaciclib，一項 AI 合併治療相較於一項 AI 單獨治療可顯著增加 PFS 中位數約 14 個月（試驗團隊判定之 PFS；HR 為 0.540 [95%信賴區間為 0.418 至 0.698]），但 abemaciclib，一項 AI 合併治療亦較安慰劑，一項 AI 組顯著增加腹瀉、嗜中性球低下、靜脈栓塞事件。

而依照專家諮詢會議建議之給付規定建議之 PICOS 2，本報告經搜尋後並未獲得符合 PICOS 之文獻；經放寬目標族群條件後，本報告納入三項研究結果以供參考。三項間接比較研究結果認為，三項 CDK 4/6 抑制劑之間在 PFS 上並未有統計上顯著差異，或可認為三者間效能相似。然而，palbociclib 因 AE 停止治療之風險要小於 abemaciclib，且具統計上顯著差異；ribociclib 亦有此趨勢，但未達統計上顯著差異。此部分所納入之間接比較及 NMA 所納入之研究皆為三項成分各自之樞紐試驗，缺乏三項成分之直接比較，因此應謹慎解讀結果。

（五） 建議者提供之資料

建議者針對原申請目標族群提供了委託外部公司進行之一項 SR 及一項 NMA。在 SR 部分，文獻納入及排除條件說明清楚，主要是以 MONARCH-3 試驗受試者納入條件為中心，略為放寬使相似條件之其他試驗可被納入；並依據 NICE 建議之「Guide to the methods of technology appraisal 2013」（2013 版）[28] 進行品質評估。報告提供完整搜尋策略、納入文獻特徵比較，若能加強納入文獻之利益衝突描述則將臻至完善。

NMA 則是以系統性文獻回顧為基礎建立貝氏機率模型。重要假設為 anastrozole 及 letrozole 在不同試驗間具相等療效，因此可將兩者合併為同一治療組，以便建立整體 NMA 網絡；以及 PFS 和整體存活須遵守 proportional hazard，即兩組間之 HR 與時間無關。此外，由於在系統性文獻回顧中並未發現有比較內分泌療法及化學治療研究，因此在 NMA 中無法納入化學治療進行比較。

此 NMA 在主要指標 PFS 網絡中，針對三項 CDK 4/6 抑制劑與 NSAI 合併治療組所納入之研究與前段本報告摘錄之 NMA 相似，皆包含三項樞紐試驗[17, 26, 27]，僅多出 PALOMA-1 此二期試驗[29]。因此，此 NMA 最終分析結果與本報告於前段所摘錄之 NMA 結果相似，皆發現三項 CDK 4/6 抑制劑合併 NSAI 間在 PFS、整體反應率部份皆未達統計上顯著差異；就點估計而言亦未發現明顯差異。在整體存活網絡中共有 12 項治療組，結果顯示僅 megestrol acetate 160 mg 統計上顯著劣於 NSAI 組，其餘治療組與 NSAI 組相比皆未達統計上顯著差異；fulvestrant 500 mg、ribociclib 組、palbociclib 組三項在點估計上略優於 NSAI 組，而 abemaciclib 點估計上則略劣於 NSAI 組；然而，由於三項 CDK 4/6 抑制劑試驗之整體存活資料皆未成熟，因此，此部份具不確定性。

此分析針對三項形成迴圈之治療組合，利用 Bucher 法進行不一致性

(inconsistency) 分析，結果皆未達統計上顯著，在統計上並未發現不一致性。然而在異質性部份，各納入試驗之受試者資格有所差異，包含轉移至中樞神經者是否符合資格、發生器官轉移危急症狀者是否符合資格、HR/HER2 狀態、先前接受過輔助性治療屬性。以 CDK 4/6 抑制劑之三項試驗而言，主要差異在 palbociclib 之樞紐試驗 PALOMA-2 及並未說明中樞神經轉移之病人是否符合納入資格，但 ribociclib 之樞紐試驗 MONALEESA-2 及 abemaciclib 之 MONARCH-3 皆不符合；MONARCH-3 不納入發生器官轉移危急症狀者，但 PALOMA-2 及 MONALEESA-2 並未說明²⁸。整體而言，NMA 分析結果與前述已發表之 NMA 結果相符。

總結來說，CDK 4/6 抑制劑統計上確實較 NSAI 在 PFS 上具有效果，在客觀反應率亦表現出較佳趨勢；三項 CDK 4/6 抑制劑之間無論在 PFS、客觀反應率皆未發現有統計上顯著差異。整體存活部份受限於資料尚未成熟，應謹慎解讀，未能做出結論。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

Abemaciclib 於我國獲得核准與一項 AI 或 fulvestrant 合併治療，或單獨治療晚期乳癌，且分別在不同臨床地位。建議者針對本案藥品 abemaciclib 建議給付適應症為「併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。」本報告認為目標族群為「停經後、HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌，在晚期狀態下未曾接受過內分泌療法者」。考量我國健保給付規定皆有給付 letrozole 及 anastrozole 於該目標族群，且未設定臨床條件限制；以及兩項藥品皆為目前指引建議該目標族群之第一線內分泌療法首選，本報告認為 letrozole 及 anastrozole 兩項藥品皆為適當療效參考品。

本報告撰寫時，健保署藥品專家諮詢會議針對 palbociclib 及 ribociclib 兩項 CDK 4/6 抑制劑已建議給付規定。針對此建議給付規定，本報告認為目標族群應為「停經後、ER 或 PR >30%、HER2-、未發生器官轉移危急症狀之轉移性乳癌婦女」。對此目標族群，本報告認為雖然在現行健保給付規定中可使用之內分泌療法為 AIs，但考量目前三項 CDK 4/6 抑制劑未來皆適用於此給付規定，因此認為此情境下，療效參考品應為 ribociclib，一項 AI 合併治療及 palbociclib，一項 AI 合併治療。

²⁸ 但此部分可能是由於該 NMA 是由 Eli Lilly 出資並提供 MONARCH-3 試驗完整報告

(二) 臨床療效實證與安全性

針對建議者建議給付規定之目標族群及臨床地位，本報告經搜尋電子資料庫後獲得一項直接比較試驗 (MONARCH 3 試驗)。在 MONARCH 3 試驗中，abemaciclib 與一項 NSAI (letrozole [79.1% 受試者] 或 anastrozole) 合併治療 (abemaciclib 組) 停經後，晚期狀態下未經全身性治療之 HR+/HER2-晚期乳癌婦女，對照組為安慰劑與一項 NSAI 合併治療 (安慰劑組)。Abemaciclib 組在該試驗主要指標 PFS 及客觀反應率上皆顯著優於安慰劑組 (獨立中央審查評估之 HR 為 0.465 [95% 信賴區間為 0.339 至 0.636, $p < 0.00001$]); 次要指標客觀反應率在 abemaciclib 組為 49.7% (95% 信賴區間為 44.3 至 55.1%)，安慰劑組為 37.0% (95% 信賴區間為 29.6 至 44.3)。整體存活資料統計上尚未成熟，因此目前仍不清楚兩組間存活效益如何。在安全性部分，abemaciclib，一項 AI 合併治療顯著較安慰劑組增加腹瀉、嗜中性球低下、靜脈栓塞事件，雖然 grade 3 或 4 級以上事件比例較 1 至 2 級低。

針對藥品專家諮詢會議建議給付規定之目標族群及臨床地位，本報告經搜尋後並未獲得符合 PICOS 之文獻；經放寬目標族群條件後，本報告納入一項 SR、一項間接比較、一項 NMA 結果以供參考。三項研究結果與建議者提供之 NMA 結果相似，三項 CDK 4/6 抑制劑之 PFS 及客觀反應率並未有統計上顯著差異。然而，palbociclib 因 AE 停止治療之風險要小於 abemaciclib，且具統計上顯著差異；ribociclib 亦有此趨勢，但未達統計上顯著差異。間接比較及 NMA 所納入之研究皆為三項成分各自之樞紐試驗，缺乏三項成分之直接比較，因此在解讀結果時應謹記潛在之異質性及可能之出版偏誤。

(三) 主要醫療科技評估組織建議

1. CADTH/pCODR (加拿大)

pERC 建議給付 abemaciclib，一項 NSAI 合併治療用於 HR+/HER2-之晚期或轉移性乳癌病人，但須符合下列條件：一、成本效益必須改善至可接受程度；二、abemaciclib 在公眾藥品計畫 (public drug plan) 中成本不可超過其他 CDK 4/6 抑制劑。

此外，pERC 建議在成本效益改善至可接受程度後，給付 abemaciclib，fulvestrant 合併治療用於先前曾接受過內分泌療法之晚期或轉移性，HR+/HER2-乳癌病人。符合資格病人日常體能狀態需良好，停經前 (pre-menopausal) 或更年期前期 (peri-menopausal) 者必須併用 GnRH 促效劑。治療必須持續致疾病惡化或出現無法接受之毒性。

2. PBAC (澳洲)

PBAC 決議順延 abemaciclib 申請用於治療非停經前、HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌一案。PBAC 希望可在與 ribociclib 相比達最小成本基礎上，建議收載 abemaciclib。

3. NICE (英國)

NICE 建議給付 abemaciclib，一項 AI 合併作為 HR+/HER2-局部晚期及轉移性乳癌之第一線內分泌療法，但英國廠商 Eli Lilly 必須提供病人用藥可近性 (Patient Access Scheme) 計畫中之折讓。

此外，NICE 建議於癌症藥品基金 (Cancer Drug Fund) 範圍中給付 abemaciclib、fulvestrant 合併用於治療經內分泌療法治療後之 HR+/HER2-局部晚期及轉移性乳癌，病人須為可接受 exemstane、everolimus 合併治療作為最適當替代治療。

(四) 醫療倫理

加拿大 pERC 認為 abemaciclib，一項 NSAI 合併治療在病人價值層面符合項目為延緩疾病惡化、在「並非不顯著」但可控制之不良反應下提供額外治療選擇。

英國 NICE 評議委員會認為 abemaciclib，一項 NSAI 合併治療可提供病人多一項治療選擇，對某些病人有益。

SMC 意見報告中採納之病人團體意見表示，abemaciclib，一項 NSAI 合併治療可提供較長 PFS，而較長 PFS 可增加病人尚不需接受化學治療時間，進而延長病人維持正常活動以及具生活品質時間；因化學治療會產生令人痛苦之不良反應。此外，abemaciclib 之不良反應與其他 CDK 4/6 抑制劑稍有差異，可提供病人多一項治療選擇。

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 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 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 7 月公告一份醫療科技評估報告，並建議收載。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 7 月 16 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2019 年 2 月公告一份科技評議指引，並建議收載。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2019 年 5 月公告， 並建議收載。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [10]

pCODR 於 2019 年 7 月公告委員會最終決議，建議收載 abemaciclib (以下簡稱本品) 作為荷爾蒙受體陽性 (hormone receptor – positive, 以下簡稱 HR+) 人類表皮生長因子受體第二型陰性 (human epidermal growth factor receptor 2 – negative, 以下簡稱 HER2-) 之晚期或轉移性乳癌患者之治療，包含與芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitor, 以下簡稱 AI) 合併用於停經後婦女之起始內分泌基礎治療 (第一線全身治療)；或與 fulvestrant 合併作為內分泌治療惡化後之選擇，對於停經前或更年期之女性，則必須接受過性腺激素釋放素促進劑 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH agonist) 之治療。考量本次建議者送審主張為與 AI 併用於 HR+/HER2- 停經後晚期或轉移性乳癌患者之第一線治

療，因此，僅就相同範圍之部分進行摘錄，如後。

於經濟評估部分，廠商提供一份成本效用分析與成本效果分析，目標族群為未曾接受過治療之晚期乳癌患者，介入策略包含本品併用非類固醇芳香環轉化酶抑制劑（non-steroidal aromatase inhibitor, 以下簡稱 NSAI；包含 anastrozole 或 letrozole）、ribociclib 併用 NSAI 以及 palbociclib 併用 NSAI，比較策略為 NSAI 單一藥品治療。經濟模型為評估期間為 15 年的馬可夫模型，包含第一線無惡化存活（progression-free survival for the first-line）、惡化後存活（post-progression survival）及死亡（death）等三個健康狀態，惡化後的成本和效果可歸因於復發時間點，並基於固定償還（fixed pay-off）之計算；主要資料來自 MONARCH 3 試驗與一篇網絡統合分析（network meta-analysis, 以下簡稱 NMA）。

經濟指導小組(Economic Guidance Panel, EGP)於主要著力於本品併用 NSAI 相較於 NSAI 單一治療之重新分析，並考慮到 NMA 的限制。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)同意 EGP 的方法，但也認為本品併用 NSAI 相較於其他如 ribociclib 與 NSAI 併用或 palbociclib 與 NSAI 併用之成本效益結果需要謹慎解釋。

綜上所述，委員會認為在申請價格下，本品合併 NSAI 相較於 AI 單一治療時並不具成本效益，另基於間接比較的不確定性，相較於 ribociclib 併用 NSAI 或 palbociclib 併用 NSAI，本品併 NSAI 被認為不符合成本效益。最終，委員會在有條件的情況下，建議收載本品併用 NSAI 作為 HR+/HER2-的晚期或轉移性乳癌患者之起始內分泌基礎治療，當達到可接受的成本效益時，及本品之公眾藥品計畫費用（public drug plan cost）不能超過其他同屬細胞週期激酶（cyclin-dependent kinase, CKD）4/6 抑制劑之品項[10]。

2. PBAC（澳洲）

至 2019 年 7 月 16 日止，查無相關資料。

3. NICE（英國）[13]

於 2019 年 2 月公告一份科技評議指引，並建議收載本品與 AI 合併用於 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌成人患者之第一線內分泌基礎治療。

於經濟評估部分，廠商提供一份狀態轉換模型，並分為無惡化存活期（progression-free survival, 以下簡稱 PFS）、第一線治療後惡化存活期及死亡等狀態，並有固定償還（fixed pay-off）的次模型，而次模型是一個分區存活模型（partitioned survival model），也分為 PFS、第一線治療後惡化存活期及死亡等狀態，並呈現第二線及後續治療的健康結果及成本。

廠商於本品併用 AI 及 AI 單一治療相關參數來源部分，主要根據 MONARCH 3 試驗，參考其中第一線治療 PFS 及惡化前死亡資料，另根據一篇 NMA 中的風險比值 (hazard ratio, 以下簡稱 HR) 與 MONARCH 3 試驗中，AI 治療來進行相對療效計算。而於整體存活期(overall survival, 以下簡稱 OS)及第二線治療相關參數，廠商以 MONARCH 2 試驗資料 (exponential 分布) 及 CONFIRM 試驗資料 (Weibull 分布) 來進行外推。本品與 AI 之治療時間來自 MONARCH 3 試驗資料，而 ribociclib 與 palbociclib 之資料則是來自產品資訊。

而廠商最後以表定價格估計之結果，顯示本品相較於 ribociclib 與 palbociclib 而言，是最便宜且經生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, 以下簡稱 QALY) 增加最多的選項。

針對廠商所提供的經濟評估，在模型部分，ERG 認為廠商使用的是一個新的方法，且能夠明確地模擬第二線治療，並降低 OS 的不確定性，而委員會發現本次使用的方法與前 2 個 CDK 4/6 抑制劑的方法有所不同；針對 HR 的使用，ERG 發現廠商在方法和描述尚有前後不一致的狀況，應該要將 HR 參數用於 3 種治療上，委員會也同意 ERG 的方法，另點出廠商於第二線的效用值高於第一線，並同意 ERG 建議以過去 ribociclib 科技評議指引中所使用之 0.69 進行假設較合理；ERG 也針對廠商以 MONARCH 2 試驗資料(exponential 分布)及 CONFIRM 試驗資料 (Weibull 分布) 來外推 OS 部份給於評斷，並單純以 MONARCH 2 試驗資料 (gompertz 分布) 外推進行情境分析，委員會最後較傾向於 ERG 所使用的方法，包含模型、第二線治療效用值和第二線治療之 OS。

經濟模型推估出的 3 種 CDK 4/6 抑制劑治療時間有很大的差異，ERG 對此感到疑問，而臨床專家也認同 ERG 的顧慮，並認為 3 種治療的 PFS 及治療時間應相近。對此，廠商也無法提出解釋，故委員會認為模型產出的治療時間差異無法被解釋且具有高度不確定性。因此，基於難以理解本品如何以較短的治療時間達到與 ribociclib 或 palbociclib 相同的治療效果，委員會認為沒有理由期待 3 種 CDK 4/6 抑制劑的治療時間具有差異。

而在經濟評估結果部分，ERG 以其基礎分析，也同樣使用表定價格進行估計，其結果顯示，本品相較於 ribociclib 或 palbociclib 皆具絕對優勢，但 PAS 因屬機密，故結果未公開。

委員會針對經濟評估結果，基於 QALY 的差異甚小，且基礎 QALY 排序 (QALY-based ranking) 在廠商和 ERG 的情境分析中有所改變；且治療時間不同的假設不合理。在考量沒有證據可以說明 3 種 CDK 4/6 抑制劑的差異下，認為以同類藥品效應(class effect)來考量較為合適，因此，在假設本品、ribociclib 與 palbociclib 之治療效果相當的情況下，較傾向使用成本比較法 (cost-comparison

approach)。

在綜合考量不同回應後，皆認為 3 種 CDK 4/6 抑制劑應以同一治療類別考量較為合適，因此，可以直解比較治療的成本，而 ERG 經以廠商的模型，及考量提高的 PAS 折扣，同時使用委員會較傾向的假設，包含相同的治療時間假設估計結果，委員會最終認為本品與 AI 合併用於 HR+/HER2-的局部晚期或轉移性乳癌患者，對於 NHS 而言是具成本效益的選擇，因此建議收載[13]。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

於 2019 年 5 月公告建議收載本品與 AI 合併用於 HR+/HER2-的局部晚期或轉移性乳癌女性患者之起始內分泌基礎治療，或曾用過內分泌療法之女性患者治療。

在經濟評估部分，廠商提供一份最低成本分析；目標族群為 HR+/HER2-的局部晚期或轉移性乳癌女性患者之起始內分泌基礎治療；介入策略為本品併用 NSAI；比較策略為 palbociclib 與 NSAI 併用及 ribociclib 與 NSAI 併用。

以貝氏網絡統合分析進行本品、palbociclib 與 ribociclib 之治療效果比較，包含 PFS、OS、ORR、臨床效益率及 CR，結果顯示在不同 CDK 4/6 抑制劑之效果相當。安全性部分，並未納入效果考量，但不良事件之差異有納入 MONARCH 3 試驗及 NMA 中的比較品的主要試驗進行考量。

成本部分有納入藥品採購及藥事服務費、最佳支持治療費用、持續照護費用、住院費、惡化後治療、臨終照護及不良事件管理費用。藥費主要根據 NMA 中主要試驗之組合劑量計算，包含相對劑量強度 (relative dose intensities, RDI)、平均體表面積資料。儘管納入多項成本於分析中考量，但差異主要來自不同治療組的藥費差異，及小部分差異來自不良事件管理費用，而以所有藥品支付價格進行之最低成本分析評估結果如表十三所示，顯示 abemaciclib 的成本最低。此外，廠商有提供用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS)，但基於商業機密，未呈現考量 PAS 後之結果。

表十三、SMC 之 abemaciclib 評估報告最低成本分析結果

治療選項	總成本	遞增節省
abemaciclib 併用 NSAI	130,738 英鎊	-
palbociclib 併用 NSAI	130,839 英鎊	-101 英鎊
ribociclib 併用 NSAI	130,838 英鎊	-100 英鎊

NSAI 為非類固醇芳香酶抑制劑

而委員會認為廠商所提出之最低成本分析仍存在一些研究限制：

- 基礎分析所假設的 RDI 並沒有在起始的敏感度分析中被測試，而廠商後來提供一份後續以相關 RDI 文獻來測試的敏感度分析，結果顯示 CMA 的結果並沒有因為 RDI 的使用而有改變。
- 本品相較於 palbociclib 或 ribociclib 之相對療效資料來自一篇 NMA，然，該研究存在一些研究限制，以至於相對療效的假設具不確定性。儘管有研究限制的存在，但假設本品、palbociclib 與 ribociclib 之療效相近仍是合理的假設。
- 安全性雖非 NMA 中之結果，但不良事件的差異仍納入 CMA 中進行分析，然，本品僅納入成本較低的不良事件進行分析，經移除後，並未對整體結果產生衝擊。

整體而言，基於本品第三期臨床試驗，與 AI 合併用於 HR+/HER2-的晚期女性乳癌患者，其 PFS 相較於 AI 單一治療有顯著增加之結果，且在 PAS 的效益下，提升本品之成本效益，故，建議收載本品[15]。

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：

Population	納入條件：breast cancer 排除條件：未設定
Intervention	abemaciclib
Comparator	未設定
Outcome	未設定
Study design	cost-effectiveness analysis or cost-benefit analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2019 年

6月25日，以上述關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

經上述關鍵字搜尋後，共尋獲2篇研究，然，1篇成本效果分析中，未納入本品進行評估，而另1篇研究並非成本效益相關設計，故排除，因此，經標題及摘要篩選後，未尋獲與本品相關之成本效益研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據2016年癌症登記年報，乳癌新發患者約為1.4萬人，男性患者僅約50人，女性為最主要族群，若以臨床期別來看，第III期患者約佔8%，第IV期則約7%[3]。根據國民健康署所設立癌症線上登記查詢系統查詢結果，2016年50歲以上女性新發患者約為9千人，其中第IIIC期患者約佔2%，第IV期患者約7%[30]。另根據2016年癌症登記年報長表申報16種癌症特定因子(SSF)分布統計表，在動情激素接受體(ER)、黃體激素接受體(PR)及HER2免疫組織化學法數值的病人數分布上，第III期女性乳癌患者中，HER2-/ER+/PR+之患者比例約為43%，其餘HER2-/ER+或PR+則約8%，而於第IV期患者中，HER2-/ER+/PR+之患者比例約為39%，其餘HER2-/ER+或PR+則約10%[31]。另參考Liao等人在國內單一醫院執行之病歷研究，共納入約1,400位乳癌患者中，屬於管狀A型(luminal A; ER/PR+, HER2-, low grade, or intermediate-)或管狀B型(luminal B; ER/PR+, HER2-, high grade)之患者約分別為41%及22%[32]。

另依據2017年統計處公開資料，顯示乳房惡性腫瘤(ICD-10代碼：C50)之門、住診合計患者人數約為12萬人，其中男性僅約400人；而每年所使用之醫療費用約為96億點[33]。

(二) 核價參考品之建議

本品在WHO ATC/DDD Index 2019編碼[9]為L01XE50，而同屬「L01XE Protein kinase inhibitors」類之藥品成分共有46種。經查詢健保用藥查詢系統[34]，上述成分已有23種已納入健保給付，但其中lapatinib之適應症雖用於乳癌，其

健保給付規定^a與本品用於 HR 陽性 HER2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌有所差異；另 everolimus 雖可與 exemestane 合併用於 HR+/HER2- 之轉移性乳癌患者之治療，但考量健保給付規定中，everolimus 被限制用於無適當化學治療，且已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑 (non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) 治療無效，而未曾使用 exemestane 之轉移性乳癌，與本品治療線別不同。因此，若依 ATC 編碼之觀點，目前並無合適之核價參考品。

另於 2019 年 6 月 25 日搜尋西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[35]，並設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症 (藥品)：晚期乳癌」，尋獲 15 筆資料，共 4 種成分；而以查詢條件「註銷狀態：未註銷、適應症 (藥品)：轉移性乳癌」進行搜尋，尋獲 57 筆資料，共 18 種成分；另以查詢條件「註銷狀態：未註銷、適應症 (藥品)：局部晚期或轉移性乳癌」進行搜尋，尋獲 26 筆資料，共 7 種成分；進一步搜尋健保用藥品項查詢系統，共有 15 種成分已被給付用於晚期或轉移性乳癌之治療，另考量可用於 HR+/HER2- 健保給付規定後，僅 letrozole 及 anastrozole 較可能作為比較品。

整體而言，本品之樞紐試驗為一篇安慰劑對照臨床試驗，無其他直接比較試驗；以 ATC 編碼觀點，並無合適之核價參考品；若以同藥理作用或同治療類別之藥品考量時，僅 letrozole 及 anastrozole 為較可能之比較品。然而，考量 letrozole 及 anastrozole 兩品項皆已納入健保給付超過 5 年之時間，是否為適當核價參考品，仍有待商榷。

(三) 財務影響

根據本案建議者所提供之財務影響分析，若本品依其建議給付條件納入健保給付作為 HR+/HER2- 局部晚期或轉移性乳癌之第一線治療後，預估未來 5 年本品使用人數第 1 年約 230 人至第 5 年約 580 人；本品年度藥費第 1 年約 2.6 億元至第 5 年約 11.4 億元；財務影響第 1 年約 2.6 億元至第 5 年約 11.4 億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：

建議者提供之財務影響分析考量本品納入健保給付後會用於 HR+/HER2- 局部晚期或轉移性乳癌之第一線治療，對健保署而言為新增關係。

^a 9.47.lapatinib (如 Tykerb)：(103/9/1、106/11/1)

1.與 capecitabine 併用，使用於曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之轉移性乳癌併有腦部轉移，且為 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)患者。

2.每 3 個月需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(106/11/1)

2. 目標族群人數：

建議者根據國發會人口推估資料，參考其中 2020 年至 2024 年女性總人口數，並依據國健署癌症登記線上互動查詢系統，以 2012 年至 2016 年乳癌粗發生率推估 2020 年至 2024 年之粗發生率，並參考該系統中 2016 年乳癌臨床分期分率，預估屬於第 3C 期別之患者約有 1.6%，屬於第 4 期別之患者約有 6.5%。另，建議者參考國外文獻，假設早期復發轉移為局部晚期或轉移性乳癌之復發比例約 30% 進行估算[36, 37]，並委託市調公司以癌登檔分析及諮詢專家意見，預估約有 60% 患者屬於 HR+/HER-，及將停經後婦女定義為年齡大於等於 50 歲之女性，預估約 62%。

另外，建議者考量（1）醫院總額限制，醫師對於高價處方藥品通常會再三考慮；（2）醫師處方行為改變耗時，且醫院進藥需花 3 年至 5 年的時間；（3）新機轉藥品進入市場之穿透率並不會急速成長。因此，認為 CDK4/6 抑制劑之市場穿透率第 1 年至第 5 年約 45% 至 60%。

經上述參數計算，預估未來 5 年會接受 CDK4/6 抑制劑之停經後 HR+/HER2- 局部晚期或轉移性乳癌患者數第 1 年約 930 人至第 5 年約 1,450 人。

3. 使用者人數：

建議者在本品市佔率推估上，考量（1）醫院總額限制，醫師對於高價處方藥品通常會再三考慮；以及（2）改變醫師處方習慣，轉換為使用本品治療，仍需費時間等因素下，因此，預估本品未來市佔率第 1 年至第 5 年約 25% 至 40%，推估未來 5 年本品使用人數第 1 年約 230 人至第 5 年約 580 人。

4. 新情境年度藥費：

建議者假設在本品納入健保給付後，病人用藥選擇包含本品合併 letrozole，以及單用芳香酶抑制劑，而這些治療選擇的藥費推估如後：

4.1 本品藥費：

建議者依本品建議給付價格，依仿單建議用法用量，以每天 2 次，每次 150 毫克進行計算使用量，並假設患者平均會使用 24 個月，每個月為 28 天，據此預估未來 5 年本品年度藥費第 1 年約 2.6 億元至第 5 年約 11.4 億元。

4.2 芳香酶抑制劑（aromatase inhibitors, AI）藥費：

建議者考量本品會與 letrozole 合併使用，故假設患者平均會與本品一樣使用 24 個月，每個月 28 天，每天 1 次；另，其餘未使用本品患者，則會使用 letrozole、

anastrozole 或 exemestane，參考 MONARCH 3 臨床試驗中，安慰劑併用 AI 組別之 PFS 中位數約 14.8 個月，並依其加權平均費用進行計算藥費成本，預估未來 5 年 AI 之年度藥費第 1 年約 1,400 萬元至第 5 年約 3,100 萬元。

整體而言，同時考量本品年度藥費與 AI 藥費後，預估未來 5 年新情境年度藥費第 1 年約 2.7 億元至第 5 年約 11.7 億元。

5. 原情境年度藥費：

原情境下之治療選擇主要為單用芳香酶抑制劑，因此建議者假設原情境之治療包含 letrozole、anastrozole 或 exemestane 等 AI 治療，並以各藥品市佔率計算加權平均費用約 44.6 元，並參考 MONARCH 3 臨床試驗中安慰劑併用 AI 組別之 PFS 中位數約 14.8 個月計算用藥時間，以此預估未來 5 年原情境年度藥費第 1 年約 1,400 萬元至第 5 年約 2,600 萬元。

6. 財務影響：

經考量新情境年度藥費及原情境年度藥費後，預估未來 5 年財務影響第 1 年約 2.56 億元至第 5 年約 11.42 億元。

7. 情境分析：

建議者假設 palbociclib 及 ribociclib 等兩品項已納入健保給付，故納入此兩品項進行情境分析，並於原情境藥費估算部分，假設 CDK 4/6 抑制劑之市場穿透率為 45% 至 60%，且所有患者皆會使用 palbociclib 或 ribociclib 等兩項藥品，而在新情境年度藥費部分，假設本品於 CDK 4/6 抑制劑市場中之市佔率約為 15% 至 35%，其餘患者皆會接受 palbociclib 或 ribociclib 等兩項藥品之治療，另，建議者於藥費成本部分，假設本品、palbociclib 及 ribociclib 等三項藥品之單價相同，因此，在市場規模相同且藥品費用相同之情況下，並無產生財務影響。

本報告針對建議者前述假設的評論如下：

1. 臨床地位：

建議者假設本品納入健保給付後，對於健保而言屬新增關係，考量本品使用需合併 AI，為輔助治療 (add-on therapy)，其財務影響會與年度藥費相同，故新增關係應屬合理，但仍有可能因與本品併用因素，以至於原 AI 治療延長之藥費增加。

2. 目標族群人數：

建議者根據國健署癌症登記線上互動查詢系統、癌症登記檔及諮詢臨床專家，分別推估乳癌患者發生率、屬於第 III 期及第 IV 期比例、HR+/HER2-比例、50 歲以上婦女比例、早期乳癌復發至晚期比例及 CDK 4/6 抑制劑之市場滲透率；以下為本報告對相關參數推估之評論：

本報告認為建議者部分參數來源屬合理，且有提供推估過程，經驗證後也屬合理，然，每年新發乳癌患者數推估是以 2020 年至 2024 年之女性全人口為基值，並乘以 2021 年至 2025 年之發生率，有誤植情形。

另，於復發率使用部分，建議者參考國外文獻，假設台灣每年約 30% 由早期復發轉移為局部晚期及轉移性乳癌[36, 37]，本報告經參考 lin 等人以 2002 年至 2006 年癌登檔，針對第 I 至 III 期乳癌患者進行之研究結果，顯示 5 年無疾病存活率 (disease-free survival, 以下簡稱 DFS) 在不同年齡分層下，約介於 75% 至 85% 之間，若僅鎖定於 ER+ 之族群，未限定 HER2 狀態情境下，則 5 年 DFS 在不同年齡分層下約介於 80% 至 90% 之間[38]，因此，認為建議者所使用之復發率有高估之可能。

建議者設定之 HR+/HER2-比例，來自市調公司分析癌登檔資料及專家意見。本報告經參考 2016 年癌登長表資料顯示，HR+ (包含 ER 及 PR 皆為陽性及 ER 或 PR 僅一為陽性)/HER2-約佔整體乳癌患者之 53%，若分為第 I、II 期及第 III、IV 期，則約為 62% 及 50%[31]；另參考 lin 等人 2009 年發表，於國內單一醫院之研究，估計屬於管狀 A 型 (ER+及/或 PR+, HER2-) 之患者佔整體乳癌患者約 62%，若分為第 I、II 期及第 III、IV 期，則約為 62% 及 58%[39]；而 Liao 等人 2015 年發表於國內單一醫院之研究，估計 ER/PR+/HER2-患者佔整體乳癌患者約 62%[32]。考量不同研究雖有差異，但結果皆近似 60%，故認為建議者參數推估尚屬合理。

建議者 50 歲以上比例乃根據市調公司以 2011 年至 2014 年癌登檔分析之結果，然，本報告經參考癌登線上互動系統，顯示 2012 年至 2016 年之比例已從約 62% 成長至約 65%[30]，認為 50 歲以上比例有逐年成長之情形，若以約 62% 預估，恐有低估 50 歲以上婦女人數之情形。

3. 使用者人數：

建議者在前述目標病人數推估的部分，已經考慮醫院總額限制、醫師處方行為以及新機轉藥品進入市場等因素，假設 CDK 4/6 抑制劑滲透率並不會急速成長；但建議者在本品使用人數推估時，又再次考量醫師處方習慣及醫院總額限制因素而較為保守推估本品市佔率；對此，本報告認為建議者在推估邏輯上，重複考量相同因素所產生之影響，可能造成病人數低估之情形。

4. 新情境年度藥費：

4.1 本品藥費：

根據本品臨床試驗，其 PFS 中位數為 28.18 個月[18]，若假設平均每人治療為 24 個月，會有低估藥費之情形。

4.2 芳香酶抑制劑（aromatase inhibitors, AI）藥費：

根據 MONARCH 3 試驗，本品除與 letrozole 併用，尚可與 anastrozole 合併使用，然，建議者僅假設本品僅會與 letrozole 合併使用，與其臨床試驗不一致。

而在未使用本品併用 AI 治療之族群部分，建議者納入如 letrozole、anastrozole 及 exemestane 等 AI 治療計算加權平均費用，但未說明三種 AI 治療之市場分布資料來源。本報告以 2017 年藥品使用量資料進行推估，預估目前仍以 letrozole 佔 8 成以上市場，與建議者預估 letrozole 佔比近似，惟 anastrozole 及 exemestane 之使用比例有些許差異，但考量整體市場仍以 letrozole 為主，經以 2016 年藥品使用量資料預估之加權平均藥費約為 44 元，與建議者費用近似[40]。

然，依據健保給付規定，exemestane^b之臨床地位與 letrozole 及 anastrozole 並不完全相同[6]，因此，認為停經後 HR+之局部晚期或轉移性乳癌第一線治療應為 letrozole 或 anastrozole，故，本報告另經 2016 年健保資料庫分析，納入符合診斷為乳癌且 50 歲以上之婦女，排除當年度及過去 5 年使用 tamoxifen 之人數及排除曾進行外科手術切除之人數，並估算 letrozole 和 anastrozole 之市場使用情形進行藥費之加權平均，結果顯示，在排除 exemestane 後，會有較低的加權平均藥費。

於藥品年度費用計算上，本報告考量本品 PFS 為 28.18 個月，因此，建議者以每人使用 24 個月進行計算會造成藥費低估。

5. 原情境年度藥費：

本報告經參考健保給付規定、並以健保資料庫分析，認為建議者於原情境治療部分，同樣存在 exemestane 臨床地位疑慮、AI 藥品使用比例來源不明及每月使用天數低估等情形。

^b 9.1.1.Exemestane(如 Aromasin Sugar Coated Tablets)：(88/11/1、90/10/1、99/6/1、105/8/1)

1.限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體(estrogen receptor)陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifen 無效後，方可使用。

2.具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(105/8/1)

(1)病歷上應詳細記載手術資料、病理報告(應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象)。

(2)本案藥品使用不得超過三年。

6. 財務影響：

本報告分別調整建議者人口推估及藥費計算方式，於人口推估部分，調整全國女性人口與發生率誤植情形；另於藥費計算部分，以本品與 AI 合併使用之 PFS 中位數 28.18 個月及安慰劑與 AI 合併使用之 PFS 中位數 14.76 個月進行藥費計算，另以健保資料庫分析 letrozole 及 anastrozole 之加權平均費用進行重新計算，並於市佔率部分，本報告分為使用人數低推估及高推估兩種方式進行估算，如後：

- (1) 使用人數低推估：依據建議者所假設之總額限制及醫師行為等因素對 CDK 4/6 抑制劑滲透率及對本品市佔率的影響，預估未來五年本品新增之使用人數為第 1 年約 220 人至第 5 年約 560 人，財務影響第 1 年約為 2.67 億元至第 5 年約為 13.52 億元
- (2) 使用人數高推估：假設總額限制及醫師行為等因素僅對本品市佔率產生影響，預估未來五年使用人數為第 1 年約 490 人至第 5 年約 930 人，財務影響第 1 年約為 5.94 億元至第 5 年約為 23.85 億元。

7. 敏感度分析：

本報告考量本品為第一個可用於停經後 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌患者之第一線治療，在無其他品項可參考市佔率之情況下，市佔率參數具不確定性，因此，將此參數增減 10% 進行敏感度分析，預估未來 5 年財務影響第 1 年約為 3.56 億元至 8.31 億元，到第 5 年約為 17.44 億元至 30.27 億元。

8. 情境分析：

建議者之情境分析中，假設本品、palbociclib 及 ribociclib 等三項藥品單價相同，因此，本報告同意，若本品在 palbociclib 及 ribociclib 等兩項藥品後才納入健保給付，當三個品項單價相同時，則無論其個別市佔率為何，皆不會產生財務影響。

9. 本報告於 2019 年 8 月再次接獲健保署委託，考量本品與 palbociclib 及 ribociclib 同為 CDK 4/6 抑制劑，故依 8 月藥品專家諮詢會議結論，循相同方案進行財務影響估計：

於目標族群推估部分，考量調整後之建議給付規定將族群限縮至遠端轉移之族群，故本報告參考癌登年報，以 50 歲以上第 IV 期乳癌患者先進行停經後遠端轉移族群人數推估；接續，本報告另考量第 I 至 III 期乳癌患者，仍可能於未來發生遠端復發轉移，因此，參考國內研究之第 I 期至第 III 期乳癌患者 5 年無遠端轉移存活率（distant recurrence-free survival, 以下簡稱 DRFS）[41]推估病人發

生遠端轉移的機率；而在 HR+/HER2-比例推估的部分，因本報告所諮詢的臨床專家指出晚期乳癌在腫瘤病理參數表現上並無種族差異，因此，本報告以文獻中之第 IV 期乳癌 HR+/HER2-比例[42]推估本案目標族群之 HR+/HER2-比例，並根據國外研究推估 HR 為強陽性之比例[43]；在器官轉移危急症狀（visceral crisis）之比例部分，本報告依臨床專家建議之方式進行計算；另外，於市佔率推估的部分，本報告假設三種 CDK 4/6 抑制劑未來會均分市場進行估計。依據上述相關參數之推估，本報告預估未來 5 年本品新增使用人數第 1 年約為 290 人至第 5 年約為 390 人。

於新情境年度藥費部分，本報告參考 MONARCH 3 臨床試驗計畫書及研究結果，本品使用天數為每月計算 30 日，並依給付規定限制每人僅能使用 24 個月，以及本品 PFS 中位數 28.18 個月[18]，假設每人總用藥時間為 2 年；另根據 2016 健保資料庫分析結果推估 letrozole 及 anastrozole 之藥品使用比例，以此預估未來 5 年新情境年度藥費第 1 年約 3.53 億元至第 5 年約 9.17 億元，其中，本品年度費用第 1 年約 3.48 億元至第 5 年約 9.05 億元。

原情境年度藥費部分，本報告依據健保資料庫分析結果，計算 letrozole 及 anastrozole 之加權平均藥費，並參考 MONARCH 3 臨床試驗計畫書及研究結果，以安慰劑併用 AI 組織 PFS 中位數 14.78 個月進行藥費計算[18]，預估未來 5 年原情境年度藥費第 1 年約 0.05 億元至第 5 年約 0.07 億元。

在同時考量新情境及原情境年度藥費後，預估未來 5 年財務影響第 1 年約 3.48 億元至第 5 年約 9.09 億元。

考量市佔率為較敏感參數，若本品納入健保給付後，仍可能受到整體醫療環境影響，因此，本報告以增減 10% 之方式針對市佔率進行敏感度分析，預估未來 5 年財務影響第 1 年約 2.44 億元至 4.52 億元，到第 5 年約 6.36 億元至 11.82 億元。

考量國內目前缺乏關於轉移性乳癌患者未出現器官轉移危急症狀之比例，因此，參考國外文獻，以約 11% 患者會出現器官轉移危急症狀之比例進行後續敏感度分析[44]，預估未來 5 年財務影響第 1 年約 3.35 億元至第 5 年約 8.75 億元。

另考量國內癌症登記長表資料分布中，有關於乳癌患者不同期別之腫瘤病理參數表現形態[31]，因此，以此資料進行敏感度分析，預估未來 5 年財務影響第 1 年約 3.15 億元至第 5 年約 8.24 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並無提出國內藥物經濟學研究。

2. 其他經濟評估報告

(1) 加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)

於 2019 年 7 月公告一份醫療科技評估報告，並在有條件的情況下，建議收載本品併用 NSAI 作為 HR+/HER2-晚期或轉移性乳癌患者之起始內分泌基礎治療，當達到可接受的成本效益時，及本品之費用不能超過其他同屬 CKD 4/6 抑制劑之品項。

(2) 澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)

至 2019 年 7 月 16 日止，查無相關資料。

(3) 英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)

於 2019 年 2 月公告一份科技評議指引，在綜合考量後，在提高 PAS 折扣，及修訂相關經濟評估假設後，本品與 AI 合併用於 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌患者，對 NHS 而言是具成本效益的選擇，因此建議收載。

(4) 蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC)

於 2019 年 5 月公告一份醫療科技評估報告，基於本品第三期臨床試驗，與 AI 合併用於 HR+/HER2-晚期女性乳癌患者，其 PFS 相較於 AI 單一治療有顯著增加，且在 PAS 的效益下，提升本品之成本效益，因而建議收載本品。

3. 財務影響評估

(1) 建議者預估未來 5 年財務影響第 1 年約 2.56 億元至第 5 年約 11.42 億元。

(2) 本報告考量建議者於患者數推估時有誤植情形，另於相關參數如復發率、50 歲以上婦女比例及藥費計算假設等部分有高低估之情形，且以相同理由重複計算 CDK 4/6 抑制劑市場滲透率及本品於 CDK 4/6 抑制劑市場中市佔率，可能造成人數低估，經調整相關參數，並考量市佔率為較敏感之參數，故以

建議者預估之 CDK 4/6 抑制劑市場滲透率及本品市佔率進行使用人數低推估計算，預估本品未來 5 年財務影響第 1 年約為 2.67 億元至第 5 年約為 13.52 億元；另以僅考量本品市佔率進行使用人數推估，預估本品未來 5 年財務影響第 1 年約為 5.94 億元至第 5 年約為 23.85 億元。

- (3) 本報告經 2019 年 8 月藥品專家諮詢會議結論，重新計算本品財務影響分析，並假設本品會與其他同類藥品均分市場，預估未來 5 年本品財務影響第 1 年約為 3.48 億元至第 5 年約為 9.09 億元。
- (4) 經調整市佔率、轉移性乳癌患者中未出現器官轉移危急症狀比例及腫瘤病理參數表現形態進行敏感度分析，預估未來 5 年財務影響範圍為第 1 年約 2.44 億元至 4.52 億元，到第 5 年約 6.36 億元至 11.82 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品又經 2019 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議討論後，主要結論為依現行 CDK4/6 抑制劑藥品給付規定納入健保給付，並與廠商簽訂藥品其他給付協議，管控此類藥品年度費用總支出。因此本報告依專家會議結論，以 ribociclib 及 palbociclib 兩品項已納入健保給付之情境，並假設 ribociclib、palbociclib 及本品未來會均分市場，進行財務影響推估之更新。本報告依據癌登長表資料中的 HR+/HER2-比例重新推估患者人數，預估未來 5 年本品累積使用人數第 1 年約 260 人至第 5 年約 680 人，本品年度藥費第 1 年約 2.43 億元至第 5 年約 6.33 億元，扣出所取代的 ribociclib 及 palbociclib 藥費後，財務影響約為第 1 年約 700 萬元至第 5 年約 1,800 萬元。然而，因給付規定限制每位病人治療藥費於 2 年 100 萬以內，且考量 palbociclib、ribociclib 及本品的無惡化存活期中位數分別為 24.8 個月、25.3 個月及 28.18 個月，皆超過兩年，因此在市場均分的情境下，本品納入健保給付後應不會對健保產生額外的財務影響。

參考資料

1. DynaMed Plus [Internet]. Record No. T113654, Breast cancer in women. EBSCO Information Services. 1995 - .
<https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113654>. Registration and login required. Accessed June 25, 2019.
2. 107 年死因摘要表. 衛生福利部統計處.
<https://www.mohw.gov.tw/dl-54594-99ca9039-958b-41fb-b6eb-930bcace9139.html>. Published 2019. Accessed June 25, 2019.
3. 中華民國 105 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署癌症防治組.
https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/10227/File_11644.pdf. Published 2018. Accessed June 25, 2019.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2018. Accessed June 25, 2019.
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1634-1657.
6. 藥品給付規定第九節. 中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap9.doc. Published 2019. Accessed July 4, 2019.
7. 藥品給付規定第五節. 中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap5.doc. Published 2019. Accessed July 4, 2019.
8. 全部藥品許可證資料集. In: 衛生福利部食品藥物管理署, ed. 2019/07/2 10:07 ed: 國家發展委員會; 2019.
9. WHOCC - ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology,. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE50. Published 2018. Accessed February 12, 2018.
10. Pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee Final Recommendation. Ottawa (ON): CADTH; 2019.
11. Pharmaceutical Benefits Scheme. MARCH 2019 PBAC OUTCOMES –

- DEFERRALS. Department of Health, Australian Government, Commonwealth of Australia.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-03/deferrals-03-2019.pdf>. Published 2019. Accessed July 4, 2019.
12. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta579/resources/abemaciclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82607151203269>. Published 2019. Accessed July 4, 2019.
 13. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/resources/abemaciclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82607080659397>. Published 2019. Accessed July 4, 2019.
 14. Abemaciclib monotherapy for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy and chemotherapy ID1347. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10264>. Published 2019. Accessed July 4, 2019.
 15. Scottish Medicines Consortium. abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets (Verzenios[®]) SMC2135. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4377/abemaciclib-verzenios-final-april-2019-1-for-website.pdf>. Published 2019. Accessed July 8, 2019.
 16. Scottish Medicines Consortium. abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets (Verzenios[®]) SMC2179. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4378/abemaciclib-verzenios-final-april-2019-2-for-website.pdf>. Published 2019. Accessed July 8, 2019.
 17. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3638-3646.
 18. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5: 5.

19. Bøttcher TM, Cold S, Jensen AB. Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. *Acta Oncol* 2019; 58(2): 147-153.
20. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(3): 597-604.
21. El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? *Future Oncol* 2018; 14(9): 891-895.
22. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(17): 5218-5224.
23. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875-2884.
24. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10063): 2997-3005.
25. Di Leo A, Toi M, Campone M, et al. 236O_PRMONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_5).
26. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1925-1936.
27. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1738-1748.
28. Guide to the methods of technology appraisal 2013. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-techno>

- [logy-appraisal-2013-pdf-2007975843781](#). Published 2013. Accessed July 31, 2019.
29. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 25-35.
 30. 癌症登記線上互動查詢系統. <https://cris.hpa.gov.tw/>. Accessed July 31, 2019.
 31. 附件、民國 105 年長表申報 16 種癌症特定因子(SSF)分布統計表. http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Y105_SSF.pdf. Accessed July 31, 2019.
 32. Liao GS, Chou YC, Hsu HM, Dai MS, Yu JC. The prognostic value of lymph node status among breast cancer subtypes. *American journal of surgery* 2015; 209(4): 717-724.
 33. 門、住診合計（包括急診）就診統計. <https://www.mohw.gov.tw/dl-50574-4a18aeb5-74d4-4e81-8dd2-e7c60536de2b.html>. Accessed July 31, 2019.
 34. 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?n=FC660C5B07007373&sms=36A0B B334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed June 28, 2018.
 35. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed June 28, 2018.
 36. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
 37. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *The oncologist* 2005; 10 Suppl 3: 20-29.
 38. Lin CH, Chuang PY, Chiang CJ, et al. Distinct clinicopathological features and prognosis of emerging young-female breast cancer in an East Asian country: a nationwide cancer registry-based study. *The oncologist* 2014; 19(6): 583-591.
 39. Lin CH, Liao JY, Lu YS, et al. Molecular subtypes of breast cancer emerging in young women in Taiwan: evidence for more than just westernization as a reason for the disease in Asia. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a*

publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2009; 18(6): 1807-1814.

40. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品使用量分析.
<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yNjE4MS9yZXBvcnQyMDE4MDZfZi5wZGY%3d&n=UkVQT1JUMjAxODA2X0YucGRm&ico%20=.pdf>. Accessed July 31, 2019.
41. Chen YY, Tseng LM, Yang CF, Lien PJ, Hsu CY. Adjust cut-off values of immunohistochemistry models to predict risk of distant recurrence in invasive breast carcinoma patients. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2016; 79(12): 649-655.
42. Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. 2014; 2014: 469251.
43. Osako T, Nishimura R, Okumura Y, Toyozumi Y, Arima N. Predictive significance of the proportion of ER-positive or PgR-positive tumor cells in response to neoadjuvant chemotherapy for operable HER2-negative breast cancer. *Experimental and therapeutic medicine* 2012; 3(1): 66-71.
44. Sbitti Y, Slimani K, Debbagh A, et al. Visceral Crisis Means Short Survival Among Patients With Luminal A Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *World journal of oncology* 2017; 8(4): 105-109.

附錄

附錄一 全民健康保險藥物給付項目及支付標準 第九節摘錄

9.1.Aromatase Inhibitors

9.1.1.Exemestane(如 Aromasin Sugar Coated Tablets):(88/11/1、90/10/1、99/6/1、105/8/1)

- 1.限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體(estrogen receptor)陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifen 無效後，方可使用。
- 2.具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(105/8/1)
 - (1)病歷上應詳細記載手術資料、病理報告(應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象)。
 - (2)本案藥品使用不得超過三年。

9.1.2.Anastrozole(如 Arimidex):(88/6/1、92/3/1、93/6/1)

- 1.停經後雌激素接受器為陽性或不清楚之局部晚期或轉移性乳癌第一線治療。(92/3/1)
- 2.停經後婦女晚期乳癌，雌激素接受器為陰性，但曾對 tamoxifen 有陽性反應者。(92/3/1)
- 3.停經後婦女罹患早期侵犯性乳癌，經外科手術切除後且雌激素接受器為陽性，且有血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群，而無法使用 tamoxifen 治療者。(93/6/1)

備註：療程期間以不超過五年為原則。血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群需符合下列情形之一：

- (1)有腦血管梗塞病史者。
- (2)有靜脈血栓栓塞症病史者。
- (3)有子宮異常出血病史，且「經陰道超音波檢查」判定為子宮內膜異常增生的高危險群。

9.1.3.Letrozole:(88/11/1、90/10/1、92/3/1、97/11/1、98/11/1、99/9/1、102/8/1)

- 1.接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療、停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。
- 2.停經後且荷爾蒙接受體呈陽性，有淋巴結轉移之乳癌病人，作為 tamoxifen 治療五年後的延伸治療，且不得與其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(97/11/1)
 - (1)手術後大於等於 11 年且無復發者不得使用。
 - (2)每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過四年。

3. 停經後且荷爾蒙接受體呈陽性之早期乳癌病人，經外科手術切除後之輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(98/11/1、99/9/1、102/8/1)
 - (1) 每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過五年；
 - (2) 若由 tamoxifen 轉換使用本品，則使用期限合計不得超過 5 年。
4. 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告(應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象)及用藥紀錄(如 tamoxifen 使用五年證明)。

9.2 ~ 9.35 (略)

9.36. Everolimus：(100/2/1、102/1/1) 附表九之九

9.36.1. Everolimus 5mg 及 10mg(如 Afinitor 5mg 及 10mg):(100/2/1、102/1/1、104/9/1、104/12/1、106/3/1)

1, 2 (略)

3. 與 exemestane 併用，作為已無適當之化學治療可供選擇，而先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之轉移性乳癌，屬於荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現其他器官症狀之病人的第一線治療(104/9/1)。
4. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。(104/12/1)
5. 送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。(104/12/1)

附錄表一 相對療效 PICOS 1 搜尋紀錄

PubMed		
Search	Query	Items found
#1	Search (breast cancer) AND abemaciclib	144
#2	Search (breast cancer) AND abemaciclib Filters: Systematic Reviews	7
#3	Search (breast cancer) AND abemaciclib Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	12
#4	Search (breast cancer) AND abemaciclib Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial	14
#5	Search (breast cancer) AND abemaciclib Filters: Publication date from 2018/07/23	62
#6	Search (((breast cancer) AND abemaciclib AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])))) OR ((breast cancer) AND abemaciclib AND ("2018/07/23"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))	70
Selected		0
EMBASE		
No.	Query	Results
#1	'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	52,7173
#2	'abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib'	693
#3	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	30
Selected		0
Cochrane Library		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11,712
#2	breast (cancer or neoplasm)	35,247
#3	#1 or #2	35,604
#4	abemaciclib	84
#5	#3 and #4	64
Selected		0

附錄表二 相對療效 PICOS 2 搜尋紀錄

PubMed		
Search	Query	Items found
#1	Search (breast cancer) OR "Breast Neoplasms"[Mesh]	389,644
#2	Search (abemaciclib) OR "5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept]	189
#3	Search (((breast cancer) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND ((abemaciclib) OR "5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept])	147
#4	Search (((breast cancer) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND ((abemaciclib) OR "5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept]) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial	14
#5	Search (((breast cancer) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND ((abemaciclib) OR "5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept]) Filters: Publication date from 2018/08/12	63
#6	Search ((((((breast cancer) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND ((abemaciclib) OR "5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept])) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])))) OR (((breast cancer) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND ((abemaciclib) OR "5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept])) AND ("2018/08/12"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])	71

Selected		0
Embase		
No.	Query	Results
#1	'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	530,645
#2	'abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib'	712
#3	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	30
Selected		0
Cochrane Library		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11,753
#2	breast (cancer or neoplasm)	35,381
#3	#1 or #2	35,742
#4	abemaciclib	86
#5	#3 and #4	65
Selected		0

附錄表三 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2019.6.25	1	"breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]	386,574
		2	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl) amine"[Supplementary Concept] OR "5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl) amine"[All Fields] OR "abemaciclib"[All Fields]	182
		3	((("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields])) OR ("costs and cost	252,616

			analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "minimization"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost minimization analysis"[All Fields])	
		4	#1 and #2 and #3	2
Cochran e Library	2019.6.25	1	(breast cancer) and (abemaciclib) and (cost-effectiveness analysis or cost-benefit analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis) in Title Abstract Keyword	0
CRD	2019.6.25	1	Results for: (breast cancer) AND (abemaciclib) AND (cost-effectiveness analysis or cost-benefit analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis) IN DARE, NHSEED, HTA	0