

易莎平注射劑 (Ixempra for injection)

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	Ixempra for injection	成分	ixabepilone
建議者	美時化學製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	美時化學製藥股份有限公司		
含量規格劑型	15mg/vial		
主管機關許可適應症	IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者。		
建議健保給付之適應症內容	IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。		
建議療程	40mg/m ² 靜脈輸注，每 3 週 1 次。		
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：針對本案目標病人群，本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、健保給付規定、直接比較證據、及臨床專家意見，與本案申請藥品具有相近治療地位之療效參考品為 eribulin 及 capecitabine；惟本案藥品需與 capecitabine 合併使用。
- 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）：針對轉移性或局部晚期乳癌病人使用 ixabepilone 的相對療效與安全性評估文獻，本報告尋獲 2 項隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，CA163-046 及 CA163-048。

1. CA163-046 試驗

針對曾接受過 anthracycline 或對 anthracycline 產生抗藥性，並對 taxane 類藥品產生抗藥性之局部晚期或轉移性乳癌病人，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，可延長中位無惡化存活期(5.8 個月及 4.2 個月，HR=0.75，95%CI=0.64 至 0.88， $p=0.0003$)；而合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組，中位整體存活期分別為 12.9 及 11.1 個月，未達統計上顯著差異(HR =0.9，95%CI=0.77 至 1.05， $p=0.1936$)。而合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，有較高第 3 及 4 級不良事件的發生比率，包含與治療相關的周邊感覺神經病變(21%及 0%)、疲勞(9%及 3%)及嗜中性球減少(68%及 11%)。

2. CA163-048 試驗

針對曾接受過 anthracycline 及 taxane 類藥品治療之局部晚期或轉移性乳癌病人，合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組中位整體存活期分別為 16.4 及 15.6 個月，未達統計上顯著差異(HR=0.9，95% CI=0.78 至 1.03， $p=0.1162$)。而針對 79%可測量腫瘤病灶的病人族群，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，統計上可顯著延長無惡化存活期(6.24 及 4.4 個月， $p=0.0005$)。骨髓抑制(包含白血球減少症及嗜中性球減少症)及周邊神經病變(主要為周邊感覺神經病變)為合併 ixabepilone, capecitabine 組常見的不良事件。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益

1. 加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 並無提出相關之醫療科技評估報告。
2. 一篇比較合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine 的成本效果分析顯示合併 ixabepilone, capecitabine 治療組增加的花費約 30,000 美元，增加的存活時間為 1.96 個月，增加的經生活品質校正存活時間為 1.06 個月，推估 ICER 為 359,000 美金/QALY。

六、財務衝擊

1. 建議者假設本品納入給付後將取代 eribulin 之部分市場，並以 eribulin 健保使用量及仿單建議用法用量等推估目標族群人數，並以自行設定之市場占有率，預估未來五年本品使用人數為第一年約 40 人至第五年約 330 人，並以臨床試驗之治療療程中位數推估未來五年本品年度藥費為第一年約 1,000 萬元至第五年 9,400 萬元，並推估本品併用 capecitabine 之合計年度藥費為第一年約 1,200 萬元至第五年約 1.1 億元；而在扣除 eribulin 被取代藥費後，整體財務影響為第一年約節省 60 萬至第五年約節省 570 萬元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為未將可能與 capecitabine 併用所新增的病人納入考量，因目前 capecitabine 之健保給付規定與本品建議給付適應症範

圍互有重疊，因此本報告認為本品除了可能會取代 eribulin 外，目前單獨使用 capecitabine 之病人未來也可能有部分會轉為與本品併用。此外，有關建議者所推估之 eribulin 使用人數，因其是以健保申報量及仿單用法用量進行試算，因此本報告認為在人數推估上會有偏差，無法準確估算出實際用藥的人數。

3. 本報告重新依據健保資料庫及臨床專家意見校正財務影響推估，預估未來五年本品取代 eribulin 之病人數為第一年約 50 人至第五年約 600 人，而本品與 capecitabine 併用之新增用藥病人數為第一年約 180 人至五年約 1,000 人，並以臨床試驗治療療程中位數估算用藥時間，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 6,800 萬元至第五年約 4.7 億元，對健保整體財務影響為第一年約 4,900 萬元至第五年約 2.6 億元。
4. 因用藥時間及本品市場滲透率之推估具有不確定性，因此本報告另外進行敏感度分析。當以臨床試驗之無惡化存活期推估用藥時間時，財務影響則上升為第一年約為 1 億元至第五年約 5.9 億元；而當本品於「capecitabine 單獨使用」之市場滲透調高為第一年約 10% 至第五年約 50% 時，財務影響亦會上升為第一年約為 1 億元至第五年約 5.5 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	IXEMPRA	XELODA (以研發廠為例)	HALAVEN
主成分/含量	Ixabepilone	Capecitabine	Eribulin
劑型/包裝	凍晶注射劑	膜衣錠	注射劑
WHO/ATC 碼	L01DC04	L01BC06	L01XX41
主管機關許可適應症	IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者。	1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。 2. 亦可單獨用於對紫杉醇 (taxane) 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用	轉移性乳癌 HALAVEN 用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。

		anthracycline治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。	
健保給付條件	擬訂中	1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。 2. 單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。	用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。
健保給付價	擬訂中	500mg=99 元/錠 150mg=24.8 元/錠	11,715 元/瓶
仿單建議劑量與用法	40mg/m ² 靜脈輸注。	起始劑量為 1250mg /m ² ；使用至病情惡化或無法耐受的毒性反應。	建議劑量為 1.4mg /m ² 。
療程	每 3 週 1 次	連續 14 天每天投予兩次（早晚各一次，相當於每日總劑量 2500 mg /m ² ），然後停藥 7 天。	於第 1 天及第 8 天以靜脈注射給予，每 21 天為 1 週期。
每療程花費	擬訂中	以國人 45-64 女性之平均身高及體重推估體表面積，再依此推估用法用量，則每次使用 4 錠 500mg，每天兩次，連續服用 14 天，則每療程藥費為 11,088 元。	以國人 45-64 女性之平均身高及體重推估體表面積，再依此推估用法用量，每療程約使用 6 隻注射劑，即每療程約 70,290 元。
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓	
具間接比較			

(indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	✓	
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		✓ (具相似臨床治療地位)

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。

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)	至民國 108 年 9 月 25 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 108 年 9 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 108 年 9 月 25 日止查無資料。

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。

【易莎平注射劑】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（breast cancer）位居女性好發癌症的第二位，根據衛生署近年的統計資料顯示，乳癌發生率在台灣已逐年上升[1, 2]。乳癌大致可分為原位癌（in situ；noninvasive carcinoma；stage 0）¹及侵襲性乳癌（infiltrating breast cancer；stages I 至 IV）²；而侵襲性乳癌依臨床分期又可分為早期乳癌（包含 stage I、IIa 及 IIb）、局部晚期乳癌（locally advanced breast cancer[LABC]；包含 stages IIIa、IIIb 及 IIIc）、及轉移性乳癌（metastatic breast cancer [MBC]；stage IV）；其中早期及局部晚期乳癌的癌細胞並未發生遠端轉移，而轉移性乳癌則是指癌細胞已擴散至骨頭、肝

¹ 亦稱為非侵襲性乳癌（non-invasive Breast Cancer），依部位可分為乳管原位癌（Ductal Carcinoma in Situ; DCIS）或乳小葉原位癌（Lobular Carcinoma in Situ; LCIS）[3]。

² 侵襲性乳癌，可依部位分為侵襲性乳管癌（Invasive Ductal Carcinoma; IDC）或侵襲性乳小葉癌（Invasive lobular Carcinoma; ILC）[3]。

臟、肺及腦等部位[4]。

此外，乳癌又可依乳癌免疫/病理亞型 (immuno/pathological subtypes) 進行分類，主要評估標記為雌激素受體 (estrogen receptor, ER)、黃體素受體 (progesterone receptor, PR) 和第二型人類上皮細胞生長素接受體陽性 (human epidermal receptor 2, HER2)；可依前述基因表現型態分為4類：(1) 賀爾蒙受體 (hormone receptor, HR) 陽性³且 HER2 陰性 (即 HR+/HER2-)、(2) HER2 陽性且 HR 陰性⁴ (即 HER2+/HR-)、(3) 三陰性⁵ (即 ER 陰性、PR 陰性且 HER2 陰性；ER-/PR-/HER2-)，及 (4) 三陽性 (即 ER 陽性、PR 陽性且 HER2 陽性；ER+/PR+/HER2+) [4, 5]。

乳癌的治療大致可包含手術、放射療法 (radiotherapy)、傳統化學治療 (chemotherapy)、荷爾蒙療法 (hormone therapy)⁶及生物製劑療法 (biological therapy)，將依據診斷及疾病分期決定治療策略，其中晚期或轉移性乳癌通常不可治癒[7]。

2019 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 針對乳癌發布的第三版本臨床指引建議摘要如表三；NCCN (2019) 指引建議 ixabepilone 用於治療復發或轉移性 (stage IV; M1) HER2 陰性乳癌病人，作為其他建議治療選擇藥品⁷[8]。

表三、NCCN (2019) 乳癌第三版本臨床指引建議[8]

局部晚期乳癌		
分類	術前接受全身性治療	
	對治療具反應且適合接受手術者	對治療無反應且不適合接受手術者
第一線	1. 乳房切除術 (mastectomy) 合併重建術，或 2. 乳房腫瘤切除術 (lumpectomy)	1. 考慮其他的全身性化學治療，及/或 2. 術前接受放射療法
		對治療具反應 對治療無反應且

³ HR 陽性 (HR+) 即 ER 陽性且/或 PR 陽性 (ER+且/或 PR+) [4]。

⁴ HR 陰性 (HR-) 即 ER 陰性且 PR 陰性 (ER-/PR-) [4]。

⁵ 三陰性 (triple negative breast cancer, TNBC)。

⁶ 荷爾蒙療法大致可包括促性腺素釋放激素作用劑 (Gonadotropin-releasing Hormones [GnRH] agonist；如 goserelin)、抗雌激素 (如 tamoxifen、toremifene、fulvestrant 等)、芳香環轉胺酶抑制劑 (aromatase inhibitor[AI]；如 anastrozole、letrozole、exemestane 等) 及 megestrol acetate 等[6]。

⁷ 乳癌復發或轉移性 HER2 陰性乳癌，其他建議治療選擇藥品包含 cyclophosphamide、docetaxel、albumin-bound paclitaxel、epirubicin 及 ixabepilone；而傾向使用的治療藥品則包含 anthracyclines、taxanes、anti-metabolites、microtubule inhibitors、PARP inhibitors、platinum、atezolizumab +albumin-bound paclitaxel 類藥品。

局部晚期乳癌			
分類	術前接受全身性治療		
	對治療具反應且適合接受手術者	對治療無反應且不適合接受手術者	
			且適合接受手術者
第二線	1. 完成化學治療 2. 三陰性及殘餘腫瘤：接受 taxane、alkylator 及 anthracycline 類藥品為基礎的前導性治療，接著可考量 capecitabine 作為輔助療法 3. 輔助性的放射療法 ^a 4. ER 陽性且/或 PR 陽性：輔助性內分泌療法 ^b 5. HER2 陽性： (1) 非殘餘腫瘤：完成 1 年的 HER2 標靶治療 (trastuzumab ^b ±pertuzumab ^c) (2) 殘餘腫瘤：ado-trastuzumab emtansine ^b 或 trastuzumab±pertuzumab ^{cd}		採個別化治療
第三線	內分泌療法：如 tamoxifen、aromatase inhibitor 等。		
復發或轉移性乳癌 (stage IV ; M1) ^e			
第一線	1. 化學治療 ^l ±HER2 標靶治療 ^{fg} 2. 內分泌療法 ^k ±HER2 標靶治療 ^g 3. 其他 HER2 標靶治療		
第二線	1. 其他內分泌療法 ^h (±HER2 標靶治療) 2. 其他化學治療合併 HER2 標靶治療 ⁱ 3. 化學治療 ^j		
第三線	1. 化學治療 2. 支持療法		

^a 針對乳癌細胞位於乳房/胸腔壁、鎖骨下 (infraclavicular region)、鎖骨上 (supraclavicular area)、乳房內結節 (internal mammary node)，及腋下窩。

^b 證據等級強度屬 category1。

^c HER2 標靶治療可能同時併用放射療法及內分泌療法。

^d 用於對 ado-trastuzumab emtansine 產生毒性而中斷治療者。

^e 主要會依據病人的 ER/PR 及 HER2 表現型態，會有不同治療組合。

^f 針對 ER 且/或 PR 陽性或陰性，且 HER2 陽性病人，可給予：pertuzumab+trastuzumab+taxane (傾向的治療組合)、ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)，或 trastuzumab+化學治療等。

^g 針對 HER2 陽性的病人族群，會合併使用 HER2 標靶治療藥品。

^h 如果不屬於 endocrine refractory 者。

ⁱ 針對先前接受化學治療合併 HER2 標靶治療者。

^j 針對先前接受化學治療或內分泌療法，發生疾病惡化或無法接受的毒性產生者。

局部晚期乳癌		
分類	術前接受全身性治療	
	對治療具反應且適合接受手術者	對治療無反應且不適合接受手術者

^k 針對 ER 且/或 PR 陽性，且 HER2 陰性病人，會考量是否器官功能明顯惡化 (visceral crisis；即內臟轉移)、先前是否接受過內分泌療法及是否已停經，給予適當的治療組合 (例如化學治療、內分泌療法±CDK4/6 或 mTOR 抑制劑等)。

^l 針對 ER 且/或 PR 陰性或陽性，且 HER2 陰性等病人族群，可給予化學治療至疾病發生惡化或無法接受的毒性產生。

2018 年歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology) 針對晚期乳癌 (包含 LABC 及 MBC) 發布的第 4 次共識指引指出[9]，接受全身性治療的選擇，應考量 HR 及 HER2 表現型態、先前治療狀況、無病期間 (disease-free interval, DFI)、腫瘤負擔 (腫瘤數量及轉移部位)、日常體能狀態、共病症、更年期狀態 (menopausal status)⁸ 等因素；ESMO 針對全身性治療建議摘要如下：

1. 不論是單一或合併化學治療皆為晚期乳癌適當的治療選擇，而單一化學治療則為較傾向的治療策略，合併治療則適用於病人疾病進展較快、危及性命的內臟轉移，或急需快速控制症狀/疾病時；
2. 對於沒有治療限制的病人，可接受以 anthracycline 或 taxane 為基礎的治療方案，通常會考慮以單一化學治療作為晚期 HER2 陰性乳癌的一線治療，而其他治療選擇則包含 capecitabine 及 vinorelbine；
3. 對於未接受過 taxane 且對於 anthracycline 具抗藥性，或接受 anthracycline 達最大累積劑量，或已產生毒性 (例如心臟毒性) 者，則可考量接受以 taxane 為基礎的單一化學治療方案，而其他治療選擇一樣為 capecitabine 及 vinorelbine；
4. 對於先前接受過 anthracycline 及 taxane⁹，且不須接受化學合併療法者，capecitabine、vinorelbine 或 eribulin 為傾向使用治療選擇，其他治療選擇包括 gemcitabine、platinum 製劑、taxanes 及 liposomal anthracyclines；
5. 如果 taxane¹⁰ 或 anthracycline¹¹ 先前作為輔助治療 (adjuvant)，則可於晚期乳癌再次使用，taxane 可作為第一線的治療用藥。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品易莎平注射劑 (Ixempra for Injection 15mg) 的主成分為 ixabepilone，

⁸ 更年期狀態和內分泌療法選擇有關。

⁹ 不論是用於輔助性療法及/或轉移性疾病。

¹⁰ 特別是針對無病存活期 (disease-free interval, DFS) 超過 1 年者。

¹¹ 曾接受 anthracycline 未達最大累計劑量，且無心臟相關禁忌症，特別是針對無病存活期 (DFS) 超過 1 年者。

是透過阻斷細胞分裂週期的有絲分裂期，導致細胞死亡，為新一代的抗有絲分裂藥品。本品於 2009 年 07 月 14 日經主管機關許可之適應症為「IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者」。

本案藥品的 ATC 分類碼為 L01DC04[10]，屬 antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / cytotoxic antibiotics and related substances / other cytotoxic antibiotics 類別，同屬 L01DC 者尚有其他 3 種成分，包含 plicamycin (L01DC02)、bleomycin (L01DC01) 及 mitomycin (L01DC03)，其中 plicamycin 於我國尚未上市，bleomycin¹²及 mitomycin¹³的許可適應症皆與本案無關。

於衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業[11]，於適應症（藥品）部分以關鍵字「乳癌」或「乳房癌」查詢，且條件設定為「未註銷」進行查詢，排除診斷用藥後，核准適應症含「乳癌或乳房癌」，除本案藥品成分，另尋獲 38 品項可用於治療乳癌的藥品成分，包括 2 項黃體素類藥品（medroxyprogesterone 及 megestrol）、14 項傳統化學治療藥品（tegafur、fluorouracil、mitoxantrone、doxorubicin、doxorubicin-liposome、tegafur/uracil、paclitaxel、gemcitabine、docetaxel、ifosfamide、methotrexate、vinorelbine、capecitabine、eribulin）、2 項雄激素藥品（testosterone 及 fluoxymesterone）、3 項 GnRH 藥品（goserelin、leuprorelin 及 triptorelin）、3 項抗雌激素藥品（tamoxifen、toremifene 及 fulvestrant）、3 項芳香環轉胺酶抑制劑（anastrozole、letrozole 及 exemestane），及 11 項標靶治療藥品（lapatinib、everolimus、trastuzumab、bevacizumab、pertuzumab、palbociclib、ribociclib、olaparib、abemaciclib、trastuzumab emtansine 及 atezolizumab）。

於中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面[12]，查詢上述 38 品項，除 fulvestrant、olaparib、palbociclib、trastuzumab emtansine 及 abemaciclib，其餘皆已收載為健保給付品項；另查詢中央健康保險署藥品給付規定[13]，其中 eribulin 及 capecitabine 與本案藥品具相似之給付規定；目前健保針對乳癌收載藥品及相關給付規定如附錄一。

彙整與本案藥品相近適應症藥品之 ATC 分類碼、我國許可適應症，及健保現行給付條件等資訊如表四（僅摘錄與本案藥品相關之許可適應症及健保現行給付條件），以供參考。

¹² Bleomycin 我國許可適應症為「頭、頸部癌（上顎癌、舌、口唇、咽喉、口腔等癌）、皮膚癌（包括陰莖、陰囊及婦女外陰癌等）、肺癌（原發性及轉移性扁平上皮癌）、食道癌、惡性淋巴瘤（細菌肉腫、淋巴肉腫、何杰金氏病）」。

¹³ Mitomycin 我國許可適應症為「胃癌、膀胱癌（灌注使用）、肺癌、肉瘤、白血病等症狀之緩解」。

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
L01DC04 Ixabepilone (本案藥品)	IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者。	凍晶 注射劑	15 mg/vial	建議納入給付 中
L01XX41 Eribulin	轉移性乳癌 HALAVEN 用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。	注射劑	0.5 mg/ml	用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。
L01BC06 Capecitabine	XELODA 亦可單獨用於對紫杉醇 (TAXANE) 及 ANTHRACYCLINE 化學治療無效，或無法使用 ANTHRACYCLINE 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。	膜衣錠	150 mg/tab 500 mg/tab	單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患 ^a 。
L01CA04 Vinorelbine	轉移性乳癌。	注射劑； 軟膠囊劑	10 mg/ml 20 mg、30 mg	轉移性乳癌。

^a Capecitabine 另有 1 項健保給付條件為「Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患」。

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)	至 2019 年 9 月 25 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 9 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2019 年 9 月 25 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2019 年 9 月 25 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2019 年 9 月 18 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [14]

截至 2019 年 09 月 25 日，以 “ixabepilone” 關鍵字進行搜索，並未查獲與本案藥品相關之評估報告。

(二)PBAC (澳洲) [15]

截至 2019 年 09 月 25 日，以 “ixabepilone” 關鍵字進行搜索，並未查獲與本案藥品相關之評估報告。

(三)NICE (英國) [16]

截至 2019 年 09 月 25 日，以 “ixabepilone” 關鍵字進行搜索，查獲 1 筆 NICE 於 2008 年 10 月針對 ixabepilone 用於治療局部晚期或轉移性乳癌所進行的評估 (ID377)，惟 NICE 基於本案藥品尚未取得歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 上市許可資格¹⁴，故暫緩進行評估。

¹⁴ EMA 收回 Ixempra 的上市許可申請是基於歐盟人體用藥委員會 (The Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 對於 Ixempra 數據的品質、安全性及療效等的查核，認為合併 Ixempra, capecitabine 用於治療對 anthracycline 和 taxane 有抗藥性，或不能進一步接受 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌，安全性問題遠大過於延緩癌症惡化的發生時間；其中委員會特別關注神經病變的發生風險 (神經細胞受損)，認為其為 Ixempra 最嚴重且最常見的副作用；針對 EMA 的整體結論重點摘要於附錄二[17]。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[18]

截至 2019 年 09 月 25 日，以 “ixabepilone” 關鍵字進行搜索，並未查獲與本案藥品相關之評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：ixabepilone 合併 capecitabine 用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌病人
Intervention	ixabepilone
Comparator	健保已收載給付之同臨床治療地位品項
Outcome	臨床療效（如：無惡化存活期或整體存活期等）及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗（randomized controlled trial, RCT）、系統性文獻回顧（systematic review, SR）暨統合分析（meta-analysis, MA）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，以「ixabepilone 及 breast」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無關及研討會摘要之文獻；針對「對於 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌病人」，接受合併 ixabepilone,

capecitabine 之相對療效及安全性評估文獻，共納入 2 項第三期隨機分派對照試驗¹⁵[19-21]，包含 CA163-046(NCT00080301)[19, 21]及 CA163-048(NCT00082433)[20]，及 2 篇系統性文獻回顧暨統合分析[22, 23]。

A. 隨機分派對照試驗

納入評估的 2 項第三期隨機分派對照試驗，其中 CA163-046 試驗是針對曾接受過 anthracycline 或對 anthracycline 產生抗藥性，並對 taxane 類藥品產生抗藥性之局部晚期或轉移性乳癌病人；而 CA163-048 則是針對曾接受過 anthracycline 及 taxane 類藥品治療之局部晚期或轉移性乳癌病人。兩項試驗目的皆為比較接受合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 之相對療效及安全性。CA163-046 及 CA163-048 試驗的主要評估指標分別為無惡化存活期(progression-free survival, PFS)及整體存活期(overall survival, OS)；兩項試驗之臨床試驗設計比較如表五；受試者基礎臨床特性如附錄四；療效評估指標比較如表六；次族群療效評估指標比較如附錄五；安全性評估比較如表七。

表五 CA163-046 及 CA163-048 之臨床試驗設計比較

試驗/作者 (年代)	CA163-046/Thomas et.al (2007) /Hortobagyi et.al (2010) [19, 21]	CA163-048/Sparano et.al (2010) [20]
試驗設計	第三期、隨機分派、多國多中心、活性對照、開放性試驗	第三期、隨機分派、多國多中心、活性對照、開放性試驗
納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 局部晚期或轉移性乳癌之≥ 18歲女性病人，且其病灶為可測量者； 2. 曾接受過 anthracycline 或對 anthracycline 產生抗藥性^a；並對 taxane 類藥品產生抗藥性^b； 3. 病人先前可接受< 3種的化學治療方案，包含前導性或輔助性化學治療 4. KPS 70 至 100，且預期壽命≥ 12週。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 局部晚期或轉移性乳癌之≥ 18歲女性病人，不論其病灶為無法測量或可測量者皆可納入； 2. 曾接受過 anthracycline (包含 doxorubicin 或 epirubicin) 及 taxane 類藥品 (包含 paclitaxel 或 docetaxel) 治療者，但不限制對於上述 2 項藥品產生抗藥性^{cd}； 3. 可接受過≤ 2種化學治療方案者，包含前導性或輔助性療法； 4. KPS 70 至 100，且預期壽命≥ 12週； 5. 肝功能 (ALT 或 AST$< 2.5 \times$ 上限且 bilirubin$< 1.5 \times$ 上限)^e，及血液學功能 (絕對嗜中性白

¹⁵ 2 項第三期隨機分派對照試驗皆是由 Bristol-Myers Squibb 廠商贊助。

試驗/作者 (年代)	CA163-046/Thomas et.al (2007) /Hortobagyi et.al (2010) [19, 21]	CA163-048/Sparano et.al (2010) [20]
		血球>1,500 μ L，血小板>125,000/ μ L) 適當。
排除條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腦轉移者； 2. CTCAE ≥ 2 級之運動或感覺神經病變者； 3. 曾接受過 epothilone 或 capecitabine 治療； 4. 肝功能異常者 (肝功能檢測 ≥ 2 等級[Grade≥ 2]：ALT ≥ 2.5 x ULN 或 bilirubin ≥ 1.5xULN)； 5. 血液學或腎功能下降。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腦轉移者； 2. 運動或感覺神經病變≥ 2 級者； 3. 同時接受化學治療或放射療法； 4. 持續接受 trastuzumab、抗腫瘤之 hormonal 製劑，或其他全身性癌症治療藥品； 5. 曾接受過 epothilone 或 capecitabine 治療。
試驗分組	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>ixabepilone, capecitabine</u> = 375 位 2. capecitabine=377 位 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>ixabepilone, capecitabine</u> = 609 位 2. capecitabine=612 位
治療策略	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>ixabepilone, capecitabine</u>：靜脈注射 ixabepilone 40mg/m²，並同時口服給予 capecitabine 1,000 mg/m² (1 天 2 次，共治療 2 週，休息 1 週)，每 21 天為一療程 2. capecitabine：口服給予 capecitabine 1,250 mg/m² (1 天 2 次，共治療 2 週，休息 1 週)，每 21 天為一療程 <p>※持續接受治療至疾病惡化或無法接受的毒性產生。</p>	
主要評估指標	無惡化存活期 ^f	整體存活期 ^g
其他評估指標	客觀反應率 整體存活期 安全性評估	無惡化存活期 客觀反應率 安全性評估

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events ; ULN=upper limit of normal ; ALT=Alanine aminotransferase

^a 對於 anthracycline 及 taxane 產生抗藥性的定義為：於轉移期治療期間，或接受最後一劑治療 3 個月內發生乳癌惡化，或於接受前導性或輔助性療法 6 個月內復發者 (或接受 anthracycline 累積劑量達：doxorubicin 240mg/m² 或 epirubicin 360mg/m²)；

^b 於納入 377 位病人後，對於 taxane 類產生抗藥性的定義修正為：於轉移期接受最後一劑 taxane 類藥品治療 4 個月內復發，或於接受輔助性療法 12 個月內復發；

^c 對於 anthracycline 及 taxane 產生抗藥性的定義為：(1) 於轉移期治療期間，或接受最後一劑治療 3 個月內發生乳癌惡化，或 (2) 於接受前導性或輔助性療法 6 個月內復發者；

^d Anthracycline 及 taxane 曾經做為單一治療藥品或合併其他藥品；可做為輔助療法或轉移的治療；

^e 上限=upper institutional limits；

^f 無惡化存活期定義為自隨機分派起，因任何因素發生疾病惡化或死亡的事件；以意圖治療 (Intention-To-Treat) 族群進行資料分析；

^g 整體存活期以意圖治療族群進行資料分析。

《CA163-046 試驗[19, 21]》：

CA163-046 試驗為第三期、隨機分派、多國多中心、活性對照、開放性試驗；針對曾接受過 anthracycline 或對 anthracycline 產生抗藥性，並對 taxane 類藥品產生抗藥性之局部惡化或轉移性乳癌病人¹⁶，被隨機分派至接受合併 ixabepilone, capecitabine 組或單獨 capecitabine 組，並持續接受治療至疾病惡化或無法接受的毒性產生；主要評估指標為無惡化存活期；合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組，中位給藥療程分別為 5 個（範圍：1 至 37 療程）及 4 個療程（範圍：1 至 33 療程）；試驗結果摘要如下：

療效評估結果：

- a. CA163-046 試驗結果指出，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，統計上可顯著延長中位無惡化存活期（5.8 個月及 4.2 個月），降低 25% 疾病惡化的發生風險（hazard ratio[HR]=0.75，95%CI=0.64 至 0.88， $p=0.0003$ ），亦可增加客觀反應率（35% 及 14%， $p < 0.0001$ ）¹⁷。
- b. 最終分析結果顯示，合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組分別有 318 位（84.8%）及 321 位（85.1%）病人發生死亡事件；接受合併 ixabepilone, capecitabine 組的中位整體存活期為 12.9 個月（95%CI=11.5 至 14.2），單獨 capecitabine 組則為 11.1 個月（95%CI=10.0 至 12.5），儘管結果傾向於合併 ixabepilone, capecitabine 組，但未達統計上顯著差異（HR=0.9，95%CI=0.77 至 1.05， $p=0.1936$ ）。
- c. 整體存活期次分析結果¹⁸亦指出，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，HR 為 0.87（95%CI=0.74 至 1.02， $p=0.0803$ ），未達統計上顯著差異；其中具統計上顯著差異之影響整體存活期的潛在預後因子，包含 Karnofsky 體能狀態量表評分（Karnofsky Performance Scale[KPS]；HR=0.63， $p \leq 0.0001$ ）、腫瘤部位數量（HR=0.72， $p=0.0001$ ）、雌激素受體型態（HR=1.45， $p \leq 0.0001$ ）、中度/嚴重肝功能異常（HR=0.56， $p=0.0004$ ），及自診斷至隨機分派的時間（HR=0.79， $p=0.0083$ ）。

¹⁶ 其腫瘤病灶為可測量者。

¹⁷ 合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組，中位反應持續時間(duration of response) 分別為 6.4(95%CI=5.6 至 7.1)及 5.6(95%CI=4.2 至 7.5)個月；反應發生的時間(time to response；11.7 及 12.0 週) 2 組相當。

¹⁸ 次分析結果是藉由 Cox 比例風險模式（Cox proportional hazards model）校正預先設定的影響因子（包含年齡、Karnofsky 體能狀態量表評分、腫瘤部位數量、雌激素受體型態、肝功能損傷狀態，及自診斷至隨機分派的時間）。

- d. 而次族群分析結果指出¹⁹，不論病人 KPS、雌激素受體及 HER2 表現型態，合併 ixabepilone, capecitabine 組皆具無惡化存活的治療效益；此外，特別值得注意的是，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，可延長肝功能正常或輕微肝功能損傷（Grades 0 至 1）次族群之無惡化存活期（可延長至 2 個月；6.2 及 4.2 個月，HR=0.73）；
- e. 合併 ixabepilone, capecitabine 組，在大部分預先設定的次族群分析顯示與整體族群結果達一致性的整體存活治療趨勢，除了合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，可達臨床意義性的延長 KPS 70 至 80 病人族群整體存活期²⁰，HR 為 0.75（95%CI=0.58 至 0.98）；另呈現對於 anthracycline 有抗藥性之次族群的整體存活期結果如下表。

	整體存活期；HR（95% CI） （HR< 1.00 結果則傾向 <u>ixabepilone, capecitabine</u> 組）
Anthracycline Resistance	
Yes	0.88（0.72 to 1.08）
No	0.87（0.67 to 1.11）

安全性評估結果：

- a. 與治療相關的不良事件（treatment-related adverse events）多屬第 1 或 2 等級，且通常可逆；其中周邊神經病變及骨髓抑制²¹為合併 ixabepilone, capecitabine 組常見的不良事件，而周邊神經病變主要是針對周邊感覺神經病變（第 1 至第 2 等級）²²；
- b. 合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，有較高第 3 及 4 級的不良事件發生比例，包含與治療相關的周邊感覺神經病變（21%及 0%）、疲勞（9%及 3%）及嗜中性球減少症（68%及 11%），因藥品毒性導致死亡的發生率則分別為 3%及 1%²³；而因研究藥品毒性中斷治療的發生比例，合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組分別為 18%及 7%；
- c. 而試驗結果亦指出²⁴，有 42 位病人在基期肝功能為異常，其中合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組分別有 31%（5/16）及 19%（5/26）的病人發生死亡²⁵；而因接受合併 ixabepilone, capecitabine 組導致死亡的原因為嗜

¹⁹ 大部分預先設定的次族群分析結果，皆指出合併 ixabepilone, capecitabine 具無惡化存活之治療效益。

²⁰ 中位整體存活期分別為 10.1 和 7.8 個月。

²¹ 骨髓抑制主要是針對白血球減少症及嗜中性球減少症，及發熱性嗜中性白血球減少症（5%）。

²² 周邊神經病變屬於累積性神經毒性，通常為可逆的。

²³ 肝功能異常者（肝功能檢測為 Grade≥2）有較高因藥品毒性導致死亡的發生風險。

²⁴ 合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組分別有 33 位（9%）及 39 位（11%）病人在接受最後一劑治療 30 天內因任何因素發生死亡事件。

²⁵ 因此試驗結果亦提及，肝功能異常者，不應接受合併 ixabepilone, capecitabine 治療；而肝功能異常指肝功能檢測為 Grade ≥2：AST 或 ALT ≥2.5xULN 或 bilirubin ≥1.5xULN。

中性球減少，單獨 capecitabine 組則為疾病惡化。

《CA163-048[20]》：

CA163-048 為第三期、隨機分派、多國多中心、活性對照、開放性試驗；針對曾接受過 anthracycline，及 taxane 類藥品治療之局部晚期或轉移性乳癌病人²⁶，被隨機分派至接受合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組之相對療效及安全性，並持續接受治療至疾病惡化或無法接受的毒性產生；主要評估指標為整體存活期；而合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組中位給藥療程分別為 6 個（範圍：1 至 44 療程）及 5 個療程（範圍：1 至 50 療程）；試驗結果摘要如下：

療效評估結果：

- a. 在進行整體存活分析時，合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組分別有 430 位(71%)及 450 位(74%)的病人發生死亡；而合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組中位整體存活期分別為 16.4 及 15.6 個月，未達統計上顯著差異 (HR=0.9, 95% CI=0.78 至 1.03, $p=0.1162$)；
- b. 而次要分析結果則指出²⁷，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組可延長整體存活期(HR=0.85, 95% CI=0.75 to 0.98, $p=0.0231$)；
- c. 79%可測量腫瘤病灶的病人族群中，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，統計上可顯著延長無惡化存活期 (6.24 及 4.4 個月，HR=0.79, $p=0.0005$)，且可增加客觀反應率 (43%及 29%, $p<0.0001$)²⁸；
- d. 在次族群分析結果則指出，針對已產生症狀之 KPS 70 至 80%的病人族群，合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組，中位整體存活期分別為 14 及 11.3 個月 (HR=0.76, 95% CI=0.60 至 0.96)；此外，針對三陰性乳癌病人，或是接受 anthracycline 及 taxane 作為輔助或前導性療法後 12 個月內快速惡化之次族群，合併 ixabepilone, capecitabine 作為轉移期第一線治療可觀察到無惡化存活之治療效益²⁹；另呈現種族及對於 anthracycline 或 taxanes 有抗藥性之次族群分析結果如下表。

²⁶ 不限制對於 anthracycline，及 taxanes 類藥品有抗藥性，且不論其病灶為無法測量或可測量者皆可納入；其中合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組對於 anthracycline 有抗藥性者分別占 27%及 24%，而針對 taxanes 產生抗藥性者分別占 49%及 48%。

²⁷ 次要分析是藉由校正預先設定的參數，包含年齡、KPS、腫瘤部位數目、雌激素受體型態、肝損傷狀態、自診斷至隨機分派的時間，及內臟疾病狀態 (visceral disease)。

²⁸ 2 組緩解持續時間 (6.1 及 6.3 個月) 及反應發生的時間 (2 組皆為 6.6 週) 皆為相當。

²⁹ 除了黑人的次族群，因為樣本數較小 (n=40) 且 HR 的信賴區間較大，因此無法有具體的結論；其他大部分次族群分析結果，皆指出合併 ixabepilone, capecitabine 具無惡化存活之治療效益。

	整體存活期	無惡化存活期
	HR (95% CI) (HR < 1.00 結果傾向 <u>ixabepilone, capecitabine</u> 組)	
Race		
White	0.93 (0.80 to 1.07)	0.82 (0.71 to 0.95)
Black	1.06 (0.54 to 2.09)	1.22 (0.63 to 2.38)
Asian	1.02 (0.69 to 1.53)	0.65 (0.45 to 0.94)
Other	0.54 (0.22 to 1.32)	0.64 (0.29 to 1.42)
Anthracycline resistance		
Yes	0.99 (0.77 to 1.27)	0.90 (0.70 to 1.16)
No	0.90 (0.77 to 1.05)	0.77 (0.66 to 0.89)
Taxane resistance		
Yes	0.91 (0.76 to 1.10)	0.85 (0.70 to 1.02)
No	0.91 (0.75 to 1.10)	0.75 (0.63 to 0.91)

安全性評估結果：

- 合併 ixabepilone, capecitabine 組發生與治療相關的不良事件多為第 1 至 2 等級；此外，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，有較少發生死亡的不良事件(3%及7%)；2 組因研究藥品毒性死亡的病人比例低，且 2 組相當 (0.7%及 0.3%)³⁰；而合併 ixabepilone, capecitabine 組有 30% 的病人因為研究藥品毒性中斷治療，單獨 capecitabine 組則為 11%；
- 骨髓抑制為合併 ixabepilone, capecitabine 組常見的不良事件，主要為白血球減少症及嗜中性球減少症，及少數發熱性嗜中性白血球減少症的發生比例；周邊神經病變³¹亦為常見的不良事件，主要是針對周邊感覺神經病變(第 1 至第 2 等級)，其屬於累積性神經毒性，通常為可逆的；接受合併 ixabepilone, capecitabine 組有 66% 的病人發生與治療相關的周邊神經病變，而周邊感覺神經病變及運動神經病變的發生比例則分別為 65% 及 9%。

表六 CA163-046 及 CA163-048 試驗之療效評估指標比較

	CA163-046[19, 21]		CA163-048[20]	
	<u>Ixa, cape</u> (n=375)	cape (n=377)	<u>Ixa, cape</u> (n=609)	cape (n=612)
Median treatment cycles (range)	5 (1 to 37) ^a	4 (1 to 33) ^a	6 (1 to 44)	5 (1 to 50)
Median PFS	5.8	4.2	measurable disease patients	
			n=480	n=480

³⁰ 接受合併 ixabepilone, capecitabine 治療導致死亡乃是歸因於敗血症。

³¹ 神經病變可透過降低或延緩給藥控制。

(months) (95% CI)	(5.45 to 6.97)	(3.81 to 4.50)	6.2 (5.59 to 6.77)	4.4 (4.14 to 5.42)
HR (95% CI)	0.75 (0.64 to 0.88), $p=0.0003$		0.79 (0.69 to 0.90), $p=0.0005$	
Median OS (months) (95% CI)	12.9 (11.5 to 14.2)	11.1 (10.0 to 12.5)	16.4 (14.9 to 17.9)	15.6 (13.9 to 17.0)
HR (95% CI)	0.9 (0.77 to 1.05), $p=0.1936$		0.90 (0.78 to 1.03), $p=0.1162$	
OS Adjusted Cox regression (95% CI)	0.87 (0.74 to 1.02) ^c $p=0.0803$		0.85 (0.75 to 0.98) ^d $p=0.0231$	
ORR % (95% CI)	34.7 ^b (29.9 to 39.7)	14.3 ^b (10.9 to 18.3)	response-evaluable patients	
			n=462	n=462
			43.3 (38.7 to 47.9)	28.8 (24.7 to 33.2)
OR	3.2, $p<0.0001$		1.89, $p<0.0001$	

Ixa, cape=ixabepilone, capecitabine ; cape=capecitabine ; PFS= progression-free survival ; ORR= objective response rate ; OS= overall survival ; HR=hazard ratio ; CI= confidence interval ; OR=odds ratio

^a 合併 ixabepilone, capecitabine 組，需降低 ixabepilone 及 capecitabine 劑量的病人比例分別為 51% 及 45%；而 capecitabine 組則有 37% 的病人比例需降低劑量；

^b 由獨立放射學審查委員會(independent radiology review, IRR)進行評估；

^c 透過校正年齡、KPS、腫瘤部位數目、雌激素受體型態、肝功能損傷狀態，及自診斷至隨機分派的時間；

^d 透過校正年齡、KPS、腫瘤部位數目、雌激素受體型態、肝功能損傷狀態、自診斷至隨機分派的時間，及內臟疾病狀態 (visceral disease)。

表七 CA163-046 及 CA163-048 試驗之安全性評估 (any grade) 比較

	CA163-046 ^a [19, 21]		CA163-048 ^d [20]	
	Ixa, cape (n=369)	cape (n=368)	Ixa, cape (n=595)	cape (n=603)
周邊神經病變, n (%)	247 (67) ^c	59 (16)	393 (66) ^{eg}	124 (21)
周邊感覺神經病變, n (%)	238 (64)	58 (16)	385 (65) ^f	120 (20)
白細胞減少症, n (%)	331 (90)	198 (54)	567 (96)	342 (57)
嗜中性球減少症, n (%)	324 (89)	156 (43)	543 (92)	280 (47)
手足症候群, n (%)	237 (64)	228 (62)	383 (64)	412 (68)
疲勞, n (%)	148 (40)	74 (20)	248 (42)	135 (22)
發熱性嗜中性白血球減少症, n (%)	19 (5) ^b	2 (0.5)	42 (7)	4 (0.7)
腹瀉, n (%)	162 (44)	142 (39)	254 (43)	232 (39)

Ixa, cape=ixabepilone, capecitabine ; cape=capecitabine ;

^a 合併 ixabepilone, capecitabine 發生第 3 及 4 級的不良事件多為周邊感覺神經病變、手足症候群、疲勞、肌肉痛、乏力及腹瀉，而單獨接受 capecitabine 則多為手足症候群及腹瀉，然而發生率與合併 ixabepilone, capecitabine 相當；

^b 包含第 5 級發熱性嗜中性白血球減少症；

^c 21% 病人接受 6 個療程(中位數) ixabepilone, capecitabine 後，因周邊神經病變中斷 1 或 2 種研究藥品；

^d 合併 ixabepilone, capecitabine 發生第 3 及 4 級非血液學相關之不良事件多為：周邊感覺神經病變、手足症候群、疲勞、腹瀉、肌肉痛、關節痛及口腔炎，而單獨 capecitabine 則為手足症候群、腹瀉及口腔炎；

	CA163-046 ^a [19, 21]	CA163-048 ^d [20]
--	---------------------------------	-----------------------------

^c 66%的病人中有 24%的病人發生第 3 級周邊神經病變，而第 4 級的病人比例為 0.7%；

^f 65%的病人中有 22%的病人發生第 3 級周邊感覺神經病變，而第 4 級的病人比例為 0.7%；

^g 有 26%的病人因為周邊神經病變而中斷 1 種或 2 種藥品。

B. 系統性文獻回顧暨統合分析

共納入 2 篇系統性文獻回顧暨統合分析進行評估，其中 1 篇統合分析研究，主要目的為比較 ixabepilone 用於治療轉移性乳癌的療效及安全性，惟此篇文獻重複納入相同試驗之次族群進行統合分析³²，故不贅述[22]；另 1 篇統合分析研究則探討合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine 用於治療對 anthracycline 及/或 taxane 類藥品產生抗藥性之轉移性乳癌的相對療效及安全性 [23]；重點摘要如後。

《Lun Li (2010) [23]》

2010 年由 Lun Li 等人發表的統合分析研究，目的是探討合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 用於治療對 anthracycline 及/或 taxane 類藥品產生抗藥性之轉移性乳癌的相對療效及安全性；共納入 2 項隨機分派對照試驗，1,973 位病人進行統合分析。

統合分析結果指出，合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，統計上可顯著延長中位腫瘤惡化的時間 (time to progression[TTP]；加權平均差異=1.65, 95%CI=1.36 至 1.94, $p<0.00001$)，增加整體存活期(加權平均差異=1.30, 95%CI=0.32 至 2.28, $p=0.009$) 及客觀反應率 (OR=2.42, 95%CI=1.45 至 4.02, $p=0.0007$)。合併 ixabepilone, capecitabine 主要的不良事件為周邊神經病變、肌肉痛及骨髓抑制 (包括嗜中性球減少症及發熱性嗜中性白血球減少症)、腹瀉、口腔炎及手足症候群；其中合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，有更高周邊神經病變、肌肉痛、及嗜中性球減少症的發生比例，但腹瀉、口腔炎、手足症候群及發熱性嗜中性白血球減少症於 2 組則未呈現差異；不良事件比較彙整如後表。

安全性評估項目	OR, 95%CI
嗜中性球減少症	8.85, 5.24 to 12.96, $p < 0.00001$
發熱性嗜中性白血球減少症	2.63, 0.68 to 10.08, $p = 0.16$
肌肉痛	6.49, 1.45 to 28.97, $p = 0.01$

³² 此篇針對合併 ixabepilone, capecitabine 及 capecitabine 的統合分析，納入 2 篇隨機分派對照試驗 (CA163-046 及 CA163-048)，及 1 篇次族群 (≥65 歲轉移性乳癌) 的合併分析 (包含 CA163-046 及 CA163-048 的合併分析)。

腹瀉	0.72 , 0.35 to 1.48 , $p=0.38$
口腔炎	1.50 , 0.24 to 9.21 , $p=0.66$
周邊神經病變	31.85 , 6.24 to 162.61 , $p < 0.0001$
手足症候群	1.06 , 0.67 to 1.68 , $p=0.79$

(五)建議者提供之資料

建議者建議將 ixabepilone (Ixempra for Injection 15mg) 合併 capecitabine 用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性, 或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者。

此次送審建議者共提出 6 篇療效相關文獻, 其中 2 篇試驗(文獻一及文獻二)已於摘錄於本報告「(四)其他實證資料」段落, 另有 3 篇合併分析³³(文獻三至文獻五)及 1 篇第二期隨機分派試驗(文獻六), 重點摘要如下。

文件	標題	文獻類型
文獻一 [21]	Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment.	第三期隨機分派對照試驗
文獻二 [20]	Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane.	第三期隨機分派對照試驗
文獻三 [24]	Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials	合併分析文獻
文獻四 [25]	Ixabepilone plus capecitabine in metastatic breast cancer patients with reduced performance status previously treated with anthracyclines and taxanes: a pooled analysis by performance status of efficacy and safety data from 2 phase III studies	合併分析文獻
文獻五 [26]	Efficacy and safety of ixabepilone plus capecitabine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer	合併分析文獻
文獻六	Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with	第二期隨機分

³³ 3 篇合併分析研究皆透過合併 CA163-046 (NCT00080301) 及 CA163-048 (NCT00082433) 2 項第三期隨機分派對照試驗; 而 2 項試驗皆已摘錄於本報告(四)其他實證資料。

文件	標題	文獻類型
[27]	metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy	派對照試驗

文獻三：此研究主要是透過合併分析，探討局部晚期或轉移性之三陰性乳癌次族群病人 (n=433)，接受合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 之相對療效及安全性。研究結果指出，合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，統計上可顯著延長中位無惡化存活期，分別為 4.2 個月及 1.7 個月 (HR=0.64, 95%CI=0.52 至 0.78, $p<0.0001$)，而客觀緩解率分別為 31% 及 15%，2 組的中位整體存活期並未達統計上差異 (HR=0.88, 95%CI=0.72 至 1.08, $p=0.1802$)。安全性結果則指出，合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，有較高因為研究藥品毒性中斷治療、降低治療劑量，及第 3/4 級不良事件的發生率³⁴；其中合併 ixabepilone, capecitabine，血液學相關不良事件發生比例最高的為嗜中性球減少症，而非血液學相關不良事件發生比例最高的則為手足症候群，其次為周邊感覺神經病變；相關結果彙整如表八。

文獻四：此研究主要是透過合併分析，探討曾接受過 anthracycline 及 taxane 治療之轉移性乳癌病人中，KPS 70 至 80 (n=606) 及 KPS 90 至 100 次族群 (n=1,349) 接受合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 之相對療效及安全性。研究結果顯示在 KPS 70 至 80 次族群，合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，統計上可顯著延長中位無惡化存活期 (4.6 及 3.1 個月, HR=0.76, 95%CI=0.64 至 0.90, $p=0.0021$) 及中位整體存活期 (12.3 及 9.5 個月, HR=0.75, 95%CI=0.63 至 0.90, $p=0.0015$)，且可增加客觀反應率 (35 及 19%)；而在 KPS 90 至 100 次族群，合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，統計上可顯著延長中位無惡化存活期 (6.0 及 4.4 個月, HR=0.82, 95%CI=0.73 至 0.92, $p=0.0009$)，兩組的中位整體存活期則未達統計上顯著差異 (16.7 及 16.2 個月, HR=0.98, 95%CI=0.87 至 1.12, $p=0.8111$)，客觀反應率分別為 45% 及 28%。安全性結果則指出在此 2 個次族群的不良事件發生率相當。

文獻五：此研究主要是透過合併分析，探討曾接受過 anthracycline 及 taxane 之高齡轉移性乳癌病人 (≥ 65 歲)，接受合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 之相對療效及安全性。研究結果指出不論是 ≥ 65 歲或 < 65 歲，接受合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，皆可延長無惡化存活期及增加客觀反應率，但 2 組的整體存活期並未達統計上顯著差異。而安全性結果則指出不論是 ≥ 65 歲或 < 65 歲，合併 ixabepilone, capecitabine 發生第 3/4 級血液學相關

³⁴ 包含血液學及非血液學相關不良事件。

不良事件的比例為相當，惟 ≥ 65 歲有較高白血球減少症及發熱性嗜中性白血球減少症的發生比例；大部分第 3/4 級非血液學相關不良事件的發生率（包含疲勞、周邊感覺神經病變及手足症候群）在 ≥ 65 歲及 < 65 歲 2 個次族群亦呈現相當，相關結果彙整如表九。

文獻六：Vahdat 等人於 2013 年發表的一項第二期隨機分派對照試驗，主要目的為比較 eribulin (n=51) 相較於 ixabepilone (n=50) 用於治療轉移性乳癌³⁵的周邊神經病變發生率。試驗結果指出，eribulin 及 ixabepilone 的神經病變發生率分別為 33.3% 及 48.0%，周邊神經病變發生率則分別為 31.4% 及 44.0%；且 eribulin 相較於 ixabepilone，有較低因神經病變中斷治療（3.9% 及 18.0%）或不良事件的發生率（11.8% 及 32.0%）；此外，eribulin 相較於 ixabepilone，可延長神經病變的發生時間（35.9 週及 11.6 週），但 ixabepilone 可縮短神經病變的解決時間（48 週及 10 週）。eribulin 及 ixabepilone 的客觀反應率分別為 15.4% 及 5.8%，中位無惡化存活期則分別為 104 天及 95 天。

³⁵ 納入試驗的病人資格為先前接受 taxane 治療後局部復發或轉移性乳癌，於晚期乳癌至少接受一種化學治療，且於接受最後一種抗腫瘤藥品治療期間或之後發生惡化的病人。

表八 合併 Ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 用於治療局部晚期或轉移性三陰性乳癌次族群病人之相對療效及安全性[24]

Efficacy								
	Pooled TNBC subset ^a		TNBC in CA163-046		TNBC in CA163-048		Overall pooled population	
	<u>Ixa, cape</u> (n=191)	Cape (n=208)	<u>Ixa, cape</u> (n=91)	Cape (n=96)	<u>Ixa, cape</u> (n=122)	Cape (n=134)	<u>Ixa, cape</u> (n=855)	Cape (n=857)
Median PFS (months) (95% CI)	4.2 (3.6 to 4.4)	1.7 (1.5 to 2.4)	4.1 (3.2 to 4.3)	1.6 (1.4 to 2.3)	4.2 (3.5 to 5.5)	1.8 (1.5 to 2.9)	5.6 (5.5 to 6.1)	4.2 (3.9 to 4.3)
HR (95% CI)	0.64 (0.52 至 0.78), <i>p</i> <0.0001		0.62 (0.46 至 0.83)		0.63 (0.48 至 0.84)		0.80 (0.72 至 0.88), <i>p</i> <0.0001	
	<u>Ixa, cape</u> (n=213)	Cape (n=230)	<u>Ixa, cape</u> (n=91)	Cape (n=96)	<u>Ixa, cape</u> (n=122)	Cape (n=134)	<u>Ixa, cape</u> (n=984)	Cape (n=989)
Median OS (months) (95% CI)	10.4 (9.1 to 11.8)	9.0 (6.7 to 10.6)	9.3 (7.3 to 11.7)	7.3 (5.3 to 9.3)	11.5 (9.5 to 14.3)	10.1 (7.4 to 12.2)	14.6 (13.9 to 15.8)	13.6 (12.7 to 14.9)
HR (95% CI)	0.88 (0.72 至 1.08), <i>p</i> =0.1802		0.83 (0.61 至 1.13)		0.90 (0.69 至 1.19)		0.92 (0.83 至 1.02), <i>p</i> =0.0861	
	<u>Ixa, cape</u> (n=191)	cape (n=208)	<u>Ixa, cape</u> (n=91)	cape (n=96)	<u>Ixa, cape</u> (n=100)	cape (n=112)	<u>Ixa, cape</u> (n=855)	cape (n=857)
ORR (%)	31	15	35	11	27	18	42	25
95% CI	24.4 to 38.0	10.4 to 20.5	25.4 to 45.9	5.9 to 19.6	18.6 to 36.8	11.3 to 26.2	38.2 to 44.9	22.3 to 28.3
Safety (GRADE 3/4 AEs)								
	Pooled TNBC subset			Overall pooled population				
	<u>Ixa, cape</u> (n=209)	Cape (n=226)		<u>Ixa, cape</u> (n=964)	Cape (n=971)			
Discontinuations owing to study drug toxicity ^b , n (%)	44 (21.1)	15 (6.6)		247 (25.5)	90 (9.3)			
Dose reductions owing to toxicity, n (%)	90 (43.1)	50 (22.1)		492 (51.0)	346 (35.6)			
Dose delays owing to toxicity, n (%)	5 (2.4)	1 (0.4)		18 (1.9)	7 (0.7)			
Neutropenia, n (%)	38 (18.2)	2 (0.9)		207 (21.5)	22 (2.3)			
Hand-foot syndrome	31 (14.8)	35 (15.5)		193 (20.0)	185 (19.1)			
Sensory PN	26 (12.4)	1 (0.4)		139 (14.4)	7 (0.7)			

Ixa, cape=ixabepilone, capecitabine; Cape=capecitabine; TNBC= triple-negative breast cancer; PFS= progression-free survival; ORR= objective response rate; OS= overall survival; HR=hazard ratio; CI= confidence interval; AE=adverse events; PN=peripheral neuropathy.

^a Computed using investigator assessment data on all randomized patients in Study 046 and on patients randomized to measurable disease stratum in Study 048.

^b Pooled overall population: Ixa, cape=967, cape=968.

表九 ≥65 歲或<65 歲轉移性乳癌病人接受合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 之相對療效及安全性[26]

	Aged <65 years		Aged ≥65 years	
Efficacy				
	<u>Ixa, cape</u> (n=751)	Cape (n=740)	<u>Ixa, cape</u> (n=104)	Cape (n=116)
ORR ^a , n (%)	317 (42)	194 (26)	38 (37)	22 (19)
Median PFS ^a (months)	5.6	4.2	5.5	3.9
HR (95% CI)	0.81 (0.73 to 0.90)		0.77 (0.59 to 1.02)	
Patients, n	868	853	116	135
Median OS (months)	14.7	13.9	13.9	12.2
HR (95% CI)	0.90 (0.81 to 1.01)		1.07 (0.81 to 1.40)	
Safety (GRADE 3/4 AEs occurring in >5% of patients in any group)				
Leukopenia, n (%)	70 (8)	5 (<1)	20 (18)	1 (<1)
Febrile neutropenia, n (%)	46 (5)	5 (<1)	11 (10)	1 (<1)
Fatigue, n (%)	88 (10)	21 (3)	14 (12)	9 (7)
Peripheral sensory neuropathy, n (%)	116 (14)	3 (<1)	19 (17)	1 (<1)
Stomatitis, n (%)	12 (1)	7 (<1)	6 (5)	3 (2)
Asthenia, n (%)	48 (6)	8 (<1)	16 (14)	3 (2)
Anorexia, n (%)	11 (1)	5 (<1)	6 (5)	2 (2)

Ixa, cape=ixabepilone, capecitabine; Cape=capecitabine; PFS=progression-free survival; ORR=objective response rate; OS= overall survival; HR=hazard ratio; CI= confidence interval; AE=adverse events。

^aORR and PFS were computed on all randomized patients with measurable disease。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

本案藥品易莎平注射劑(Ixempra for Injection 15mg)的主成分為 ixabepilone，主管機關許可適應症與建議者申請健保給付適應症同為「IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者」；除本案申請藥品之外，目前有 2 種成分藥品 eribulin 及 capecitabine，與本案藥品具有類似之許可適應症，且收載於健保；eribulin 之現行健保給付條件限「用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之

化學治療輔助性治療」；capecitabine 與本案相近之現行健保給付條件為「單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患」³⁶。

綜合上述，本報告綜合考量本案藥品此次申請收載之健保給付適應症、臨床試驗、健保給付規定及臨床專家諮詢，針對此次目標族群，eribulin 及 capecitabine 可能為合適的療效參考品；其中 ixabepilone, capecitabine 合併治療與 capecitabine 具直接比較試驗。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2019 年 9 月 25 日止，查詢加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE，及蘇格蘭 SMC，皆未獲得 ixabepilone 合併 capecitabine 用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者之相關醫療科技評估報告。

(三) 相對療效與安全性

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，本報告共納入 2 項第三期隨機分派對照試驗及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析。2 項隨機分派對照試驗皆為活性對照試驗；其中 CA163-046 是針對曾接受過 anthracycline 或對 anthracycline 產生抗藥性，並對 taxane 類藥品產生抗藥性之局部晚期或轉移性乳癌病人；而 CA163-048 則是針對曾接受過 anthracycline 及 taxane 類藥品治療之局部晚期或轉移性乳癌病人³⁷；2 項試驗主要目的皆為比較接受合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 之相對療效及安全性。

1. 隨機分派對照試驗

(1) CA163-046 試驗

針對曾接受過 anthracycline 或對 anthracycline 產生抗藥性，並對 taxane 類藥品產生抗藥性之局部晚期或轉移性乳癌病人，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，可延長中位無惡化存活期（5.8 個月及 4.2 個月），降

³⁶ Capecitabine 另有 1 項健保給付條件為「Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患」。

³⁷ 不限制對 anthracycline 及 taxane 類藥品具抗藥性；其中合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組對於 anthracycline 有抗藥性者分別占 27% 及 24%，而針對 taxanes 產生抗藥性者分別占 49% 及 48%。

低 25% 疾病惡化的發生風險 (HR=0.75, 95%CI=0.64 至 0.88, $p=0.0003$)，亦可增加客觀反應率；而合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組，中位整體存活期分別為 12.9 及 11.1 個月，未達統計上顯著差異 (HR=0.9, 95%CI=0.77 至 1.05, $p=0.1936$)。而合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，有較高第 3 及 4 級不良事件的發生比例，包含與治療相關的周邊感覺神經病變 (21% 及 0%)、疲勞 (9% 及 3%) 及嗜中性球減少 (68% 及 11%)，因藥品毒性導致死亡的發生率則分別為 3% 及 1%。

(2) CA163-048 試驗

針對曾接受過 anthracycline 及 taxane 類藥品治療之局部晚期或轉移性乳癌病人，合併 ixabepilone, capecitabine 組及單獨 capecitabine 組中位整體存活期分別為 16.4 及 15.6 個月，未達統計上顯著差異 (HR=0.9, 95% CI=0.78 至 1.03, $p=0.1162$)。而針對 79% 可測量腫瘤病灶的病人族群，合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，統計上可顯著延長無惡化存活期 (6.24 及 4.4 個月, $p=0.0005$)，且可增加客觀反應率。合併 ixabepilone, capecitabine 組相較於單獨 capecitabine 組，有較少發生死亡的不良事件 (3% 及 7%)，2 組因研究藥品毒性死亡的病人比例低，且 2 組相當 (0.7% 及 0.3%)；其中骨髓抑制 (包含白血球減少症及嗜中性球減少症) 及周邊神經病變 (主要為周邊感覺神經病變) 為合併 ixabepilone, capecitabine 組常見的不良事件。

2. 系統性文獻回顧暨統合分析

2010 年由 Lun Li 等人發表的統合分析研究，目的為比較合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine 用於治療對 anthracycline 及/或 taxane 類藥品產生抗藥性之轉移性乳癌的相對療效及安全性；統合分析結果指出，合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，統計上可顯著延長中位腫瘤惡化的時間 (加權平均差異=1.65, 95%CI=1.36 至 1.94, $p<0.00001$)，增加整體存活期 (加權平均差異=1.30, 95%CI=0.32 至 2.28, $p=0.009$) 及客觀反應率 (OR=2.42, 95%CI=1.45 至 4.02, $p=0.0007$)；而合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine，有更高周邊神經病變、肌肉痛、及嗜中性球減少症的發生比例。

(四) 醫學倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。
電子資料庫	INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 於 2019 年 10 月 20 日搜尋 1 份與本品相關之經濟評估文獻。
建議者提供之資料	未提供本品相關之經濟評估文獻。

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。

3. NICE (英國)

至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2019 年 10 月 20 日止查無相關醫療科技評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 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：無
Intervention	ixabepilone
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis, cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於 2019 年 10 月 20 日，以 ixabepilone 和 cost-effectiveness analysis 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。經過標題與摘要閱讀後，共獲得 1 篇與本品相關之經濟評估文獻。

(2) 搜尋結果

針對建議者提出使用本品(ixabepilone)與capecitabine合併適用於治療對anthracycline和taxane治療有抗藥性，或對taxane有抗藥性又不能接受進一步anthracycline治療的轉移性或局部晚期乳癌患者，依前述搜尋策略於 INAHTA、PubMed、Embase、Cochrane以及Airiti資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，

最終獲得一篇相關經濟評估文獻[28]，文章主要內容摘要如後。

Reed 等人使用臨床試驗的資料，比較「本品與 capecitabine 併用」相較於「單獨使用 capecitabine」用於治療對 taxane 有抗藥性並且過去曾接受 anthracycline 治療或對 anthracycline 有抗藥性的轉移性乳癌患者的成本效果分析（cost effectiveness analysis）。研究者發展了一個隨機決策分析模型（stochastic decision-analytic model），參數推估參考資料主要為臨床試驗結果，包括相關使用的醫療資源、健康相關生活品質和臨床療效結果。研究者以治療期間、停藥至惡化期間、惡化到死亡期間以及腫瘤反應程度與後續治療等狀態，來計算每月的成本與效用值。以 Monte Carlo 模擬並且進行敏感度分析去評估模型的不確定性。分析結果顯示整體存活和腫瘤的反應程度具有統計顯著相關（ $p < 0.001$ ）。估計接受本品（ixabepilone）與 capecitabine 合併治療的病人需要花費 60,900 美元，而單獨使用 capecitabine 治療的病人需花費 30,900 美元。接受本品（ixabepilone）與 capecitabine 合併治療的病人相較於單獨使用 capecitabine 治療的病人預期多增加 1.96 個月生命年（95%信賴區間，1.36 至 2.64 個月）；估計可以增加 1.06 個月的經健康生活品質校正存活年（quality-adjusted survival）（95%信賴區間，0.09 至 2.64 個月）。結果顯示遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）是 359,000 美元/per QALY（95%信賴區間，183,000 美元至 4,030,000 美元）。在敏感度分析部分，調整許多參數值和相關假設後，結果仍然是穩健的。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並無提供其他成本效益之研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

（一）疾病負擔

根據衛福部統計處 2018 年死因統計結果顯示乳癌死亡率排名第 4，死亡人數為 2,418 人，死亡率每十萬人口有 20.4 人[29]。而依據國健署公布的 2016 年癌症登記報告[30]，台灣 10 大癌症（不含原位癌）發生率（每 10 萬人口）以女性乳癌位居國內 10 大癌症之首，其新發個案數為 12,672 人，粗發生率為 107.20 人，經年齡標準化發生率為每十萬人口 72.99 人。2016 年乳癌新發個案以第 II 期 4,554 人(32.81%)最多，其次為第 I 期 4,306 人(31.03%)及第 0 期 2,207 人(15.90%)，第 III、IV 期個案數相對較少，分別為 1,825 人(13.15%)及 957 人(6.90%)[2]。

另外，依據衛生福利部中央健康保險署公告之 2017 年全民健保惡性腫瘤醫

療支出「排名前十大癌別之醫療費用支出統計表」[31]，2017年女性乳癌之就醫病人數及藥費為女性各類癌症的第一位，就醫人數為125,665人，藥費為63.98億元，醫療費用為132.18億元，是僅次於氣管、支氣管和肺癌的高醫療費用支出癌症。

而郎等人利用1999-2002年台北某醫學中心的癌登資料與台灣健保資料庫進行串連，估算乳癌的終身成本（10年）為新台幣448,371元[31]。

(二) 核價參考品之建議

本品在WHO ATC/DDD Index 2019編碼為L01DC04，而屬「L01DC：Other cytotoxic antibiotics」類且有取得台灣許可證之藥品包含bleomycin（L01DC01）和mitomycin（L01DC03），但此2藥品與本品申請給付之適應症並不相同。

以健保給付適應症查詢「衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統」[10]，並將衛生福利部中央健康保險署之健保給付規定[12]納入考量，經搜尋「局部晚期或轉移性乳癌的停經婦女」及「anthracycline治療無效」或「taxane治療無效」適應症，共獲得eribulin及capecitabine 2成分藥品與本品適應症較為接近，其中eribulin之部分適應症為「用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括 anthracycline和 taxane用於輔助性或轉移性治療」，而capecitabine之部分適應症為「用於對紫杉醇（taxane）及anthracycline化學治療無效，或無法使用anthracycline治療之局部晚期或轉移性乳癌病患」。據此，本報告考量eribulin及capecitabine與本品具有相近的臨床地位，建議可作為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者認為本品將取代Halaven[®]之部份市場，預估未來五年本品使用人數第一年約40人至第五年約330人，本品年度藥費為第一年約為1,000萬元至第五年約9,400萬元，同時考量併用藥品capecitabine之合計藥費為第一年約1,200萬元至第五年約1.1億元，扣除取代藥費後之整體財務影響為第一年約節省60萬至第五年約節省570萬元。建議者財務影響推估所採用之主要假設與理由說明如後：

1. 本品臨床地位

基於eribulin（Halaven[®]）用於治療對anthracycline和taxane治療有抗藥性，或對taxane有抗藥性又不能接受進一步anthracycline治療的轉移性或局部晚期乳

癌患者，因此建議者表示本品將取代 eribulin (Halaven[®]) 之部分市場。

2. 目標病人數

建議者依健保署 2014 至 2018 年藥品使用量分析中 eribulin 之年使用量，以及 eribulin 仿單建議用法用量，以身高 160 公分、體重 60 公斤為基礎估算病人體表面積，並以 eribulin 臨床試驗的治療療程中位數推估以 eribulin 治療的每人年度用量，再由 eribulin 年度用量反推 eribulin 之 2014 至 2018 年各年度之使用人數；建議者進一步假設 2019 年 eribulin 之病人數相較於 2018 年會成長 15%，以此推估出 2019 年以 eribulin 治療之病人數，再依據 2013-2016 年癌登年報中第 3 期及第四期乳癌之成長率，推估並假設未來五年之病人數成本率每年均為 7.45%，以此推估未來五年目標病人數為第一年約 1,200 人至第五年 1,600 人。

3. 本品使用人數

建議者假設本品將取代 eribulin 藥品之部份市場，取代率第一年約 3% 至第五年約 21%，預估未來五年本品使用人數第一年約 40 人至第五年約 330 人。

4. 本品年度藥費

建議者依本品仿單建議用法用量，以身高為 160 公分、體重為 60 公斤為基礎推估每位病人之療程劑量，再依本品臨床試驗之治療療程中位數及本品建議價格，推估未來五年本品年度藥費第一年約 1,000 萬元至第五年 9,400 萬元，若將 capecitabine 併用之藥費納入，則本品與 capecitabine 之合計年度藥費第一年約 1,200 萬元至第五年約 1.1 億元。

5. 取代藥品年度藥費

建議者依預估之本品使用人數，以及前述推估 eribulin 每人每年使用量之方法，依 eribulin 臨床試驗之治療時間中位數推估 eribulin 被取代的年度藥費第一年約 1,200 萬元至第五年約 1.1 億元。

6. 整體財務影響

本品納入健保後整體財務影響，即由本品年度藥費扣除被取代藥品年度藥費，預估為第一年約節省 60 萬至第五年約節省 570 萬元。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，但只考慮本品將取代 eribulin 之部份市場的取代關係，未考慮 capecitabine 單獨使用之病人群可能轉換

與本品併用於「對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患」的新增關係，因此建議者之財務影響分析無法完全反應本品納入健保後對健保的財務影響，且有低估之虞。

另外有關於「對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者」適應症範圍之目標族群，臨床專家表示病人數估算不易，因為晚期乳癌通常是以 anthracyclines (doxorubicin 或 epirubicin) 接續或合併 taxanes (paclitaxel 或 docetaxel) 作為第一線治療[32]，區辦此族群病人易有偏誤，但臨床專家表示這一類病人目前是使用 eribulin 作為治療選擇，因此若本品納入給付後，臨床使用上可能會做為 eribulin 治療無效之後線藥品，因此使用人數及療程都相當有限，基於上述因素，做為 eribulin 治療無效之後線藥品之情境，本報告暫不納入估算。

本報告對建議者的財務影響之推論過程及引用之參數，評論及校正如後：

1. 臨床地位

本報告經諮詢臨床專家，其表示本品可能同時具有取代關係及新增關係，即本品可能取代 eribulin 之部分市場，但目前單用 capecitabine 之病人，也能會轉為併用本品，故此部分為新增關係。

2. 目標病人群

建議者以乳癌第 III 及 IV 期病人數推估本品每年之用藥人數成長率為 7.45%，但本報告認為本品適用之目標病人群是局部晚期或轉移性乳癌病患，主要是 3C 及第 IV 期的病人，又以晚期病人比例居多，然而 2012 至 2015 年癌登報告中乳癌第 IV 期病人年成長率平均約為 10%，而 2015 至 2018 年健保資料庫分析之乳癌病人以 eribulin 治療人數之複合成長率或算數平均成長率約 30%，顯示出建議者推估之 7.45% 年成本率可能低估。另外，建議者未納入「capecitabine 單獨使用」之目標病人群，因此本報告認為建議者在目標病人數有低估之虞。

建議者以 eribulin 健保使用量及臨床試驗治療療程中位數等反推目標病人數，本報告認為健保申報量及臨床試驗資料間可能存在差異，例如臨床試驗之停止治療因素可能包括惡化、藥毒性、受試者要求、計劃主持人要求或死亡等，有些因素並不存在於臨床現況，因此本報告為降低資料來源差異而造成的推估偏誤，改以健保資料庫進行分析及推估人數。

首先，本報告考量 eribulin 於 2014 年 12 月 1 日才納入健保給付，2014 年之資料尚未成熟，因此以 2015-2018 年健保資料庫中乳癌患者中使用 eribulin 藥品之病人數，再以線性迴歸推估未來五年病人數為第一年約 1,700 人至第五年約

2,900 人；另以 2014-2018 年「capecitabine 單獨使用」之病人數，以線性迴歸推估未來五年病人數為第一年約為 3,600 人至第五年約為 4,100 人，綜合上述可能之目標族群病人數為第一年約 5,400 人至第五年約 7,000 人。

3. 本品使用人數

(1) 本品將取代 eribulin 之病人數推估

本報告經諮詢臨床專家，其表示本品取代 eribulin 之比例應該不高，這與建議者對本品市場滲透率假設相近，因此本報告暫依建議者所提出之市場滲透率推估本品取代 eribulin 之病人數為第一年約 50 人至第五年約 600 人。

(2) 本品將新增用於原「capecitabine 單獨使用」族群之病人數推估

本報告經諮詢臨床專家，若本品納入健保給付後，目前「capecitabine 單獨使用」的病人群進而轉換與本品併用之比例可能受病人偏好和醫師使用習慣所影響，且偏好口服化學藥品的病人是否會同時考慮與針劑併用，臨床專家持比較保守的態度，因此認為轉換比例可能不高，因此本報告假設本品於「capecitabine 單獨使用」之市場滲透率第一年約 5%至第五年約 25%進行估算，預估本品與 capecitabine 併用之新增用藥病人數第一年約 180 人至五年約 1,000 人。

綜合上述，本品使用人數第一年約 230 人至第五年約 1,600 人。另考量本品與 capecitabine 併用之市場滲透率雖經諮詢臨床專家但仍具高度不確定性，因此本報告將另外進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費

有關建議者以身高為 160 公分及體重為 60 公斤推估病人體表面積之部分，本報告以本品臨床試驗[21]及國內一篇 eribulin 多中心之回溯性觀察性研究[33]中所顯示之本品目標病人年齡 52-53 歲，並依據國健署公佈之國民營養健康狀況變遷調查 2013-2016 年成果報告中之 45-64 女性平均身高及體重推估目標族群病人可能之體表面積 (body surface area, 以下簡稱 BSA)，結果與建議者估算相近。而在本品使用期間推估上，建議者是以本品臨床試驗之治療療程中位數 (5 個療程) 估算，但本報告考量 eribulin 之給付規定中規範「每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用」，因此認為若以臨床試驗治療療程中位數推估用藥時間可能有低估之虞，但因本品使用之病人群仍無法排除因本品藥毒性、不耐受或個人因素而中斷治療，依此本報告依臨床專家建議以本品臨床試驗治療療程中位數估算用藥時間，並以建議者所提本品建議價格，推估未來五年本品年度藥費第一年約 6,800 萬元至第五年約 4.7 億元。此外，因用藥時間推估具有不確定性，因此後續敏感度分析會呈現以本品臨床試驗[21]中無

惡化存活期中位數 5.8 個月(9 個療程)估算之藥費。

5. 原情境之年度藥費

建議者在原情境之年度藥費，僅考慮 eribulin 藥品之年度藥費，未考慮「capecitabine 單獨使用」之年度藥費。

在原情境中 eribulin 藥品之年度藥費，本報告是以 2014 至 2018 年健保資料庫中乳癌患者中使用 eribulin 藥品之病人數，再以線性迴歸推估未來五年病人數，eribulin 藥品用法用量之估算是依上述推估病人之體表面積，再依 eribulin 仿單用法用量、eribulin 藥品臨床試驗中治療療程中位數及 eribulin 藥品健保給付價，推估未來五年 eribulin 之年度藥費為第一年約 6.1 億至第五年約 10.1 億元。

另原情境中「capecitabine 單獨使用」之年度藥費，本報告以 2015 至 2018 年健保資料庫中乳癌患者中單獨使用 capecitabine 藥品之病人數，再以線性迴歸推估未來五年病人數，依上述推估病人之體表面積，capecitabine 藥品仿單用法用量、本品及 eribulin 臨床試驗中 capecitabine 單獨使用之治療療程中位數 4 個療程，再以 capecitabine 健保給付價推估未來五年「capecitabine 單獨使用」之年度藥費，第一年約 1.6 億元至第五年約 1.8 億。

綜合上述，在原情境下，eribulin 藥品未來五年之年度藥費第一年約 6.1 億元至第五年約 10.1 億元，「capecitabine 單獨使用」未來五年之年度藥費第一年約 1.6 億元至第五年約 1.8 億，原情境整體年度藥費第一年約 7.7 億元至第五年約 11.9 億元。

6. 新情境之年度藥費

建議者在新情境之年度藥費僅考慮本品取代 eribulin 藥品之部份市場，未納入「capecitabine 單獨使用」轉換為「與本品併用」之年度藥費，本報告修改上述假設，重新推估如下：

(1) 本品與 eribulin 為取代關係之藥費

當本品納入健保給付，可能取代 eribulin 藥品之部份市場，本報告依建議者假設本品取代 eribulin 藥品之市場滲透率所推估之人數，再由上述所推估之病人體表面積，以本品臨床試驗中治療療程中位數 5 個療程推估本品治療期間，推估未來五年本品年度藥費第一年約 1,500 萬元元至第五年約 1.7 億元。

此外，依上述推估未來五年 eribulin 藥品之病人數，扣除本品取代 eribulin 藥品之病人數後，以上述推估病人之體表面積及依 eribulin 仿單用法用量，以

eribulin 試驗中治療療程中位數 5 個療程數推估 eribulin 藥品之年度藥費第一年約 5.9 億元至第五年約 8 億元。

(2) 「capecitabine 單獨使用」病人族群可選擇併用本品後之藥費

本報告以 2015-2018 年健保資料庫中乳癌患者中單獨使用 capecitabine 藥品之病人數，再以線性迴歸推估未來五年病人數，並諮詢臨床專家本品於「capecitabine 單獨使用」之市場滲透率，及上述推估之病人體表面積，以本品臨床試驗中治療療程中位數 5 個療程推估使用期間，推估未來五年本品年度藥費第一年約 5,200 萬元至第五年約 2.9 億元。此外，與本品併用之 capecitabine 藥費推估，本報告以本品與 capecitabine 併用中「capecitabine」的用法用量，推估併用的 capecitabine 年度藥費第一年約 800 萬元至第五年 4,600 萬元。

而新情境下「capecitabine 單獨使用」的藥費推估，則是扣除轉換與本品併用之病人數後，同原情境推估之用法用量，預估 capecitabine 單獨使用之年度藥費第一年約 1.5 億元至第五年約 1.4 億元。

綜合上述，在新情境下，未來五年本品年度藥費第一年約 6,800 萬元至第五年約 4.7 億元，未來五年 eribulin 藥品年度藥費第一年約 5.9 億元至第五年約 8 億元，未來五年 capecitabine 藥品年度藥費第一年約 1.6 億元至第五年約 1.8 億元，新情境下合計整體年度藥費第一年約 8.2 億元至第五年約 14.5 億元。

7. 整體財務影響

若將新情境之年度總藥費與原情境之年度總藥費相減，未來五年整體財務影響第一年約 4,900 萬元至第五年約 2.6 億元。

8. 敏感度分析

因估算本品、eribulin 及 capecitabine 之使用時間以及本品於「capecitabine 單獨使用」市場滲透率具有高度的不確定性，因此本報告分別進行敏感度分析：

- (1) 本品、eribulin 及 capecitabine 藥品之使用時間若以試驗之無惡化存活期中位數進行估算，本品藥品使用時間會從 5 個療程增加至 9 個療程，eribulin 藥品使用時間會從 5 個療程增加至 6 個療程，capecitabine 藥品單用的使用時間會從 4 個療程增加至 7 個療程，預估未來五年本品的年度藥費第一年約 1.2 億元第五年約 8.4 億元，未來五年整體財務影響第一年約為 1 億元至第五年約 5.9 億元。
- (2) 本品於「capecitabine 單獨使用」市場滲透率：當本品於「capecitabine 單獨使用」市場滲透率由第一年約 5% 至第五年約 25%，調高為第一年約 10% 至

第五年約 50%，則未來五年本品使用人數第一年約 410 人至五年約 2,600 人，本品年度藥費第一年約 1.2 億元第五年約 7.6 億元，未來五年整體財務影響第一年約為 1 億元至第五年約 5.5 億元。

七、經濟評估結論

- 1、加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 並無就本品提出相關之醫療科技評估報告。
- 2、本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，但僅考慮本品納入健保給付後之取代關係，未考慮 capecitabine 單獨使用之病人群可能轉換與本品併用於「對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患」族群之新增關係。另外，建議者在目標病人數推估上所使用之參考資料來源差異，以及藥品使用期間推估具有不確定性，因此本報告改以健保資料庫推估目標病人群、再依建議者假設本品將取代 eribulin 藥品之市場滲透率及本報告經諮詢臨床專家所假設之本品與 capecitabine 併用之市場滲透率後，推估未來五年本品使用人數第一年約 230 人至第五年約 1,600 人，未來五年本品年度藥費第一年約 6,800 萬元至第五年約 4.7 億元，未來五年整體財務影響為第一年約 4,900 萬元至第五年約 2.6 億元。
- 3、本品、eribulin 及 capecitabine 藥品之使用時間及本品於「capecitabine 單獨使用」市場滲透率之估算具有高度的不確定性，因此本報告另外進行敏感度分析，當本品、eribulin 及 capecitabine 藥品之使用時間若以試驗之無惡化存活期進行估算，預估未來五年本品的年度藥費第一年約 1.2 億元第五年約 8.4 億元，整體財務影響第一年約為 1 億元至第五年約 5.9 億元；當本品於「capecitabine 單獨使用」市場滲透率由第一年約 5%至第五年約 25%，調高為第一年約 10%至第五年約 50%，推估未來五年本品使用人數第一年約 400 人至五年約 2,600 人，本品年度藥費第一年約 1.2 億元第五年約 7.6 億元，整體財務影響第一年約為 1 億元至第五年約 5.5 億元。

參考資料

1. National Cancer Institute. Breast Cancer—Patient Version.
<https://www.cancer.gov/types/breast>. Accessed Sep 25, 2019.
2. 臺大醫院乳房醫學中心. 乳癌簡介.
<https://www.ntuh.gov.tw/BC/AboutUs/%E8%AA%8D%E8%AD%98%E4%B9%B3%E7%99%8C.aspx>. Accessed Sep 25, 2019.
3. 臺北榮總乳房醫學中心. 侵襲性或非侵襲性乳癌.
<https://wd.vghtpe.gov.tw/cbhc/Fpage.action?muid=8525&fid=8604>. Accessed Sep 26, 2019.
4. DynaMed. General Information.
<https://www.dynamed.com/condition/breast-cancer-in-women>. Accessed Sep 25, 2019.
5. Bertos NR, Park M. Breast cancer - one term, many entities? *J Clin Invest* 2011; 121(10): 3789-3796.
6. 白禮源醫師. 乳癌荷爾蒙治療的新發展.
<http://web.tccf.org.tw/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=1597&blogId=1>. Published 200+. Accessed Oct 21, 2019.
7. National Health Service. Treatment-Breast cancer in women.
<https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/treatment/>. Accessed Sep 25, 2019.
8. NCCN Guidelines. Breast Cancer.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed Sep 26, 2019.
9. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(8): 1634-1657.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01DC. Accessed Oct 01, 2019.
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢.
[https://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24\)\)/H0001.aspx](https://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24))/H0001.aspx). Accessed Sep 30, 2019.
12. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.
<https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed Oct 02, 2019.
13. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC

- [7D09599D25979](#). Accessed Oct 02, 2019.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/search?keywords=ixabepilone>. Accessed Sep 25, 2019.
 15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<http://search.health.gov.au/s/search.html?query=ixabepilone&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed Sep 25, 2019.
 16. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag403>. Accessed Sep 25, 2019.
 17. Ixempra: Withdrawal of the marketing authorisation application.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/ixempra>. Accessed Oct 03, 2019.
 18. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=ixabepilone>. Accessed Sep 25, 2019.
 19. Hortobagyi GN, Gomez HL, Li RK, et al. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes. *Breast cancer research and treatment* 2010; 122(2): 409-418.
 20. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(20): 3256-3263.
 21. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(33): 5210-5217.
 22. Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2017; 24(2): 171-179.
 23. Li L, Li J, Yang K, et al. Ixabepilone plus capecitabine with capecitabine alone for metastatic breast cancer. *Future oncology (London, England)* 2010; 6(2): 201-207.
 24. Rugo HS, Roche H, Thomas E, et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer* 2018; 18(6): 489-497.
 25. Roche H, Conte P, Perez EA, et al. Ixabepilone plus capecitabine in metastatic breast cancer patients with reduced performance status previously treated with

- anthracyclines and taxanes: a pooled analysis by performance status of efficacy and safety data from 2 phase III studies. *Breast cancer research and treatment* 2011; 125(3): 755-765.
26. Vahdat LT, Vrdoljak E, Gómez H, et al. Efficacy and safety of ixabepilone plus capecitabine in elderly patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2013; 4(4): 346-352.
 27. Vahdat LT, Garcia AA, Vogel C, et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast cancer research and treatment* 2013; 140(2): 341-351.
 28. Reed SD, Li Y, Anstrom KJ, Schulman KA. Cost effectiveness of ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(13): 2185-2191.
 29. 衛生福利部統計處. 107 年國人死因統計結果.
<https://www.mohw.gov.tw/dl-54594-99ca9039-958b-41fb-b6eb-930bcace9139.html>. Published 2019. Accessed October 30, 2019.
 30. 衛生福利部國民健康署. 105 年癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Published 2018. Accessed.
 31. 衛生福利部中央健康保險署. 106 年全民健保惡性腫瘤醫療支出「排名前十大癌別之醫療費用支出統計表」.
<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yNzkwMS8xMDblubTnmYznl4fosrvnlKjntbHoqIguCGRm&n=MTA25bm055mM55eH6LK755So57Wx6KiILnBkZg%3D%3D&ico%20=.pdf>. Published 2019. Accessed October 30, 2019.
 32. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. 2008.
 33. Rau K-M, Ou-Yang F, Chao T-C, et al. Effect of eribulin on patients with metastatic breast cancer: multicenter retrospective observational study in Taiwan. *Breast cancer research and treatment* 2018; 170(3): 583-591.

附錄

附錄一 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

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)。

9.3.Docetaxel：(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1、108/1/1)

1.乳癌：

(1)局部晚期或轉移性乳癌。

(2)與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)

(3)早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。(101/9/1)

2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

3.前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。

4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。(100/1/1)

5.胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。(108/1/1)

9.4.Gemcitabine(如 Gemzar)：(92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1、105/2/1)
限用於

1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。

2.晚期膀胱癌病患。(92/12/1)

3.Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1)

4.用於曾經使用含鉑類藥物(platinum-based)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。(96/5/1、99/10/1)

5.無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。(105/2/1)

9.5.Paclitaxel 成分注射劑：(88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1)

限用於

1.晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)

2.非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)

3.已使用合併療法(除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline)失敗的轉移性乳癌患者。(91/4/1、94/1/1)

4.腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。(91/4/1、94/1/1、98/8/1)

5.卡波西氏肉瘤第二線用藥。(88/11/1)

9.8.Toremifenetab (如 Fareston)：(88/6/1)

限用於停經後，且女性荷爾蒙接受體(estrogen receptor)為陽性之轉移性乳癌病患。

9.9.Vinorelbine：(91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1、106/11/1)

1.限用於：

(1)晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。

(2)病理分期第二期及第三期前半(stageII & stageIIIA)非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多可使用 4 療程(106/11/1)。

2.本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。

9.11.Uracil-Tegafur：(如 Ufur)(100/1/1)

- 1.限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用(89/10/1、97/12/1)。
- 2.頭頸部鱗狀上皮癌(93/4/1、98/3/1、99/10/1)。
- 3.與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。
- 4.直腸癌、結腸癌第Ⅱ、Ⅲ期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過2年(94/10/1、97/12/1)
- 5.用於病理分期為 T2 且腫瘤 \geq 3cm 之肺腺癌病人，作為手術後輔助治療，使用期限以二年為限。(100/1/1)

9.14.Doxorubicin hydrochloride liposome injection(如 Lipo-Dox、Caelyx)：(91/3/1、93/8/1、93/11/1、99/10/1)

限用於下列適應症:(99/10/1)

- 1.用於治療曾接受第一線含 platinum 及 paclitaxel 化學治療而失敗者或再復發之進行性或轉移性卵巢癌病人。(91/3/1)
- 2.用於治療 CD4 數量低下 (<200 CD4 lymphocyte/mm³) 和粘膜、皮膚或內臟有病變的 AIDS related Kaposi's Sarcoma 的病人。(91/3/1)
- 3.用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者。(93/11/1)

9.17.Capecitabine (如 Xeloda)：(88/10/1、91/4/1、92/6/1、93/8/1、96/9/1、97/12/1)

- 1.Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。
- 2.單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。
- 3.治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。(92/6/1)
- 4.第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。(96/9/1)
- 5.Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。(97/12/1)

9.18.Trastuzumab (如 Herceptin)：(91/4/1、93/8/1、95/2/1、99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1、105/11/1、108/5/1)

- 1.早期乳癌(99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1)
 - (1)外科手術前後、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後，具 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)，且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥。(99/10/1、101/1/1)
 - (2)使用至多以一年為限(99/8/1)。
- 2.轉移性乳癌
 - (1)單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1、99/1/1)
 - (2)與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)者。(93/8/1、95/2/1、99/1/1)
 - (3)轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人，僅限先前未使用過本藥品者方可使用；但與 pertuzumab 及 docetaxel 併用時，不在此限。(99/1/1、108/5/1)
- 3.經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾

病有惡化情形即不應再行申請(105/11/1)。

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、108/10/1)

- 1.治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。
- 2.使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(102/1/1)
 - (1)無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，其分化程度為良好或中度，或 WHO 2010 年分類為 G1、G2 者。
 - (2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。
 - (3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。
 - (4)除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，本品與 sunitinib 不得轉換使用。
3. 使用於無法切除、局部晚期或轉移之胃腸道或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(108/10/1)
 - (1)腫瘤分化程度為良好者。
 - (2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。
 - (3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。
- 4.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)。
- 5.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。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每 3 個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。(104/12/1、108/10/1)
6. 限每日最大劑量為 10mg。(108/10/1)

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)

9.48.Eribulin (如 Halaven)：(103/12/1、106/11/1)

- 1.用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。
- 2.每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(106/11/1)

9.70.Pertuzumab(如 Perjeta)：(108/5/1)

1. Pertuzumab 與 trastuzumab 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化

學療法治療之 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)轉移性乳癌病患。

2. 須經事前審查核准後使用，核准後每 18 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請，每位病人至多給付 18 個月為限。

9.72.CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib)：(108/10/1)

1.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)。

2.經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請，每位病人至多給付 24 個月為限。

3.若為 ribociclib 每日最多處方 3 粒。

附錄二 歐洲藥物管理局 (EMA) 針對 ixabepilone 的整體結論重點摘要

風險效益評估 (Risk-benefit assessment) 摘要如下：

合併 ixabepilone, capecitabine 相較於單獨 capecitabine 用於治療先前已接受過 anthracycline 及 taxane 之轉移性乳癌的 2 項第三期試驗結果, CHMP 認為合併 ixabepilone, capecitabine 治療僅能延長小於 2 個月的中位無惡化存活期 (HR = 0.75 至 0.79), 且整體存活期 2 組並未達統計上顯著差異; 此外, 合併 ixabepilone, capecitabine 有較高因治療藥品毒性中斷治療, 及較高第 3 及 4 級嗜中性球減少的發生比例; 而合併 ixabepilone, capecitabine, 發熱性嗜中性白血球減少症的發生率, 2 項第三期試驗 (CA163046 及 CA163048) 分別為 5.1% 及 7%; 而周邊神經病變為接受 ixabepilone 非血液學的主要藥品毒性, 約有 64% 至 67% 的發生比例; 第 3 及 4 級神經病變而影響日常活動的發生率則分別有 23% 及 24%; 其中神經病變主要是針對周邊感覺神經, 其屬於累積性神經毒性, 通常為可逆性的; 儘管如此, CHMP 仍考量了合併 ixabepilone, capecitabine 的效益風險狀況。

而廠商則向 CHMP 提出了解釋, 認為在大型試驗結果皆指出, 合併 ixabepilone, capecitabine 呈現一致性的治療效益; 此外, 不良事件的發生為可預期的, 且發生比例和其他化學治療方案相似, 周邊神經病變的發生率亦呈現和其他化學治療方案相當; 且藥品導致的神經病變是可快速緩解的 (約 6 週)。廠商認為, 合併 ixabepilone, capecitabine 及單獨 capecitabine 治療, 並不會隨著接受治療的時間, 發生生活品質具臨床意義性的改變, 且接受合併 ixabepilone, capecitabine 可維持病人的生活品質。廠商更進一步分析缺乏治療方案之三陰性病人族群 (共佔試驗族群的 20%) 接受合併 ixabepilone, capecitabine, 可達到令人滿意的治療效益; 且對於整體治療族群而言, 感覺神經病變的發生為可控制且為可逆性的。

儘管如此, CHMP 仍認為, 雖然合併 ixabepilone, capecitabine 可延長無惡化存活期, 且有延長整體存活期的趨勢, 但這些治療效益非常輕微 (modest benefit), 並不足以顯示優於治療導致的毒性。

少數 CHMP 委員則是認為, 合併 ixabepilone, capecitabine 可顯著改善無惡化存活期及客觀反應率, 且有延長整體存活期的趨勢; 而神經毒性在轉移性實體癌的發生為非常罕見的毒性, 且可藉由中斷治療或降低劑量控制; 此外廠商亦對神經毒性進行了完整性的評估, 認為合併 ixabepilone, capecitabine 所導致的神經性毒性為可控制且為可逆的, 且對於生活品質並不會產生臨床顯著的影響。

綜合上述, CHMP 最終仍考量了 ixabepilone, capecitabine 的風險效益平衡 (risk-benefit balance), 不建議本案藥品的上市許可。

附錄三 療效評估文獻搜尋紀錄

PubMed			
#	Search Details	Results	Date
1	("ixabepilone"[Supplementary Concept] OR "ixabepilone"[All Fields]) AND ("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields])	241	20190930
Embase			
1	('ixabepilone'/exp OR ixabepilone) AND ('breast'/exp OR breast)	1,046	20191005
2	('ixabepilone'/exp OR ixabepilone) AND ('breast'/exp OR breast) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	367	20191005
Cochrane			
1	ixabepilone, breast	Trials : 98	20191005

附錄四 CA163-046 及 CA163-048 試驗之受試者基礎臨床特性比較

	CA163-046[18, 20]		CA163-048 ^c [19]	
	<u>Ixa, cape</u> (n=375)	cape (n=377)	<u>Ixa, cape</u> (n=609)	cape (n=612)
Age (median)	53	52	53	53
Asian	83 (22)	87 (23)	-	-
KPS 90 to 100	253 (67)	237 (63)	406 (67)	453 (74)
KPS 70 to 80	119 (32)	136 (36)	195 (32)	156 (25)
Site of visceral disease				
Liver	245 (65)	228 (61)	273 (45)	276 (45)
Lung	180 (48)	174 (46)	221 (36)	217 (35)
Hormone receptor status				
ER positive and/or PR positive ; n (%)	177 (47)	184 (49)	-	-
ER negative, PR negative, HER-2 negative ; n (%)	91 (24)	96 (26)	122 (20)	134 (22)
HER-2 positive ; n (%)	59 (16)	53 (14)	85 (14)	100 (16)
HER-2 negative ; n (%)	-	-	396 (65)	396 (65)
ER positive ; n (%)	-	-	341 (56)	330 (54)
ER negative ; n (%)	-	-	226 (37)	250 (41)
Prior chemotherapy and hormonal therapy				
Anthracycline ; n (%)	365 (97)	365 (97)	-	-
Resistant ; n (%)	164 (44)	165 (44)	164 (27)	149 (24)
Exceeded minimum cumulative dose ; n (%)	201 (54)	200 (53)	337 (55) ^a	352 (57) ^a
Taxanes ; n (%)	367 (98)	363 (96)	-	-
Resistance in the neoadjuvant/adjuvant setting ; n (%)	40 (11)	44 (12)	299 (49)	286 (48)
Resistance in the metastatic setting ; n (%)	327 (87)	319 (85)		
Progressive disease as best response to prior taxane ; n (%)	144 (38)	130 (35)	101 (17) ^b	105 (17) ^b
Progressive disease on therapy ; n (%)	22 (6)	21 (6)	-	-
Trastuzumab ; n (%)	34 (9)	34 (9)	48 (8)	48 (8)

	CA163-046[18, 20]		CA163-048 ^c [19]	
(metastatic setting)				
Hormonal therapy ; n (%)	196 (52)	198 (53)	384 (63)	382 (62)

Ixa, cape=ixabepilone, capecitabine ; cape=capecitabine ; ER=estrogen receptor ; PR=progesterone receptor ; HER2=human epidermal growth factor receptor 2.

^a Received minimum cumulative dose ;

^b In the metastatic setting ;

^c The majority of demographic characteristics were balanced between groups , except for an imbalance in PS: the proportion of patients with an impaired PS (Karnofsky PS, 70% to 80%) was slightly higher in the combination group (32%) than in the capecitabine group (25%).

附錄五 CA163-046 及 CA163-048 試驗之次族群療效評估指標比較 (HR < 1.00 結果則傾向合併 ixabepilone, capecitabine 組)

	CA163-046[18, 20]	CA163-048[19]	CA163-046[18, 20]	CA163-048[19]
	PFS ; HR (95% CI)		OS ; HR (95% CI)	
Karnofsky performance score				
70 to 80	-	0.74 (0.58 to 0.95)	0.75 (0.58 to 0.98)	0.76 (0.60 to 0.96)
90 to 100	-	0.83 (0.71 to 0.96)	1.01 (0.83 to 1.22)	0.97 (0.82 to 1.14)
Visceral metastasis				
Yes	-	0.82 (0.71 to 0.95)	0.87 (0.73 to 1.04)	0.98 (0.84 to 1.15)
No	-	0.78 (0.59 to 1.03)	0.95 (0.69 to 1.32)	0.84 (0.65 to 1.07)
ER status				
Positive	-	0.96 (0.80 to 1.14)	0.96 (0.76 to 1.21)	0.98 (0.82 to 1.18)
Other	-	0.64 (0.53 to 0.78)	0.83 (0.67 to 1.02)	0.86 (0.71 to 1.04)
HER2 status				
Positive	-	0.66 (0.46 to 0.93)	0.95 (0.63 to 1.42)	0.92 (0.64 to 1.33)
Other	-	0.84 (0.73 to 0.97)	0.89 (0.75 to 1.05)	0.93 (0.80 to 1.07)
ER-PR-HER2-negative				
Yes	-	0.64 (0.48 to 0.84)	0.83 (0.61 to 1.13)	0.90 (0.69 to 1.19)
No	-	0.86 (0.74 to 1.00)	0.91 (0.76 to 1.09)	0.94 (0.81 to 1.10)
Prior chemo metastatic				
Yes	-	0.84 (0.72 to 0.97)	0.91 (0.78 to 1.07)	0.94 (0.81 to 1.09)
No	-	0.64 (0.47 to 0.87)	0.65 (0.35 to 1.21)	0.89 (0.67 to 1.20)

附錄六、經濟評估文獻搜尋紀錄(INAHTA/PubMed/Embase/Cochrane Library/Airiti/)

ixabepilone

1. INAHTA 文獻資料庫搜尋策略與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/10/20	ixabepilone	0

2. PubMed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/10/20	((("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]) AND ("ixabepilone"[Supplementary Concept] OR "ixabepilone"[All Fields])) AND ("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])	4
#2	2019/10/20	(breast cancer[Title/Abstract] AND ixabepilone[Title/Abstract]) AND cost-utility analysis[Title/Abstract]	0
#3	2019/10/20	(breast cancer[Title/Abstract] AND ixabepilone[Title/Abstract]) AND cost-benefit analysis[Title/Abstract]	0
#4	2019/10/20	(breast cancer[Title/Abstract] AND ixabepilone[Title/Abstract]) AND cost-minimization analysis[Title/Abstract]	0
#5	2019/10/20	#1 & #2 & #3 & #4	4

3. Embase 電子文獻資料庫過程與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/10/20	'breast cancer':ab,ti AND ixabepilone:ab,ti AND 'cost effectiveness analysis':ab,ti	2
#2	2019/10/20	'breast cancer':ab,ti AND ixabepilone:ab,ti AND 'cost-utility analysis':ab,ti	0
#3	2019/10/20	'breast cancer':ab,ti AND ixabepilone:ab,ti AND 'cost utility':ab,ti	0
#4	2019/10/20	'breast cancer':ab,ti AND ixabepilone:ab,ti AND 'cost-benefit analysis':ab,ti	0
#5	2019/10/20	'breast cancer':ab,ti AND ixabepilone:ab,ti AND 'cost-minimization analysis':ab,ti	0

4. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/10/20	breast cancer in Title Abstract Keyword AND ixabepilone in Title Abstract Keyword AND cost effectiveness analysis in Title Abstract Keyword	2
#2	2019/10/20	breast cancer in Title Abstract Keyword AND ixabepilone in Title Abstract Keyword AND cost-utility analysis in Title Abstract Keyword	1
#3	2019/10/20	breast cancer in Title Abstract Keyword AND ixabepilone in Title Abstract Keyword AND cost-benefit analysis in Title Abstract Keyword	1
#4	2019/10/20	breast cancer in Title Abstract Keyword AND ixabepilone in Title Abstract Keyword AND cost-minimization analysis in Title Abstract Keyword	0
#5	2019/10/20	#1 & #2 & #3 & #4	3

5. Airiti 文獻資料庫搜尋策略與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/10/20	ixabepilone	4

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：Ixempra for injection 15mg

學名：ixabepilone

事由：

1. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委請財團法人醫藥品查驗中心針對美時化學製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）就 Ixempra[®]（以下簡稱本品）納入給付建議案所提之申覆資料提供財務影響評估意見。
2. 建議者本次申覆提供新的財務分攤方案，包含調降本品建議給付價格，並新增每3個療程需進行療效評估以及本品與 eribulin 僅得擇一使用等建議給付條件。
3. 本案截至民國 109 年 9 月 15 日止，共接獲 1 個病友團體於健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中分享意見，故綜整相關收集意見呈現於評估結論，以供後續研議參考。

完成時間：民國 109 年 09 月 30 日

評估結論

一、經濟評估

1. 建議者參考相關資料，推估取代 eribulin 藥品的本品使用人數為第一年約 120 人至第五年約 640 人，本品年度藥費為第一年約 2,700 萬元至第五年約 1.5 億元，本品與併用藥品 capecitabine 合計之年度藥費為第一年約 3,200 萬元至第五年約 1.74 億元，扣除 eribulin 被取代藥費後之整體財務影響為第一年約節省 900 萬元至第五年約節省 5,000 萬元。建議者另提及可能有少部分目前單獨使用 capecitabine 的病人會轉換為使用本品併用 capecitabine，推估每年約 180 人，並依所提之財務分攤方案推估財務影響，但此屬建議者商業機密，本報告不予揭露。
2. 本報告基於建議者商業機密，僅提供尚未考量財務分攤方案之財務影響推估。本報告依據建議者提出之給付規定建議，並更新評估起始年度，重新推估未來五年本品使用人數為第一年約 180 人至第五年約 880 人，其中包含自原使用 eribulin 族群所取代的用藥人數第一年 105 人至第五年約 460 人，以及自原單獨 capecitabine 族群所新增的用藥人數第一年約 75 人至第五年約 420 人；並進一步以臨床試驗治療療程中位數估算未來五年本品年度藥費為第一年約 4,200 萬元至第五年約 2.04 億元，而納入併用之 capecitabine 的藥費後，合計之年度藥費為第一年約 4,700 萬元至第五年約 2.28 億元；而在扣除 eribulin 被取代的藥費，以及 capecitabine 因併用本品延長用藥時間所新增的藥費後，預估本品納入給付後之整體財務影響為第一年約 710 萬元至第五年約 5,000 萬元。

二、醫療倫理

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 109 年 9 月 15 日止，收集到的一個病友團體透過問卷蒐集之調查結果，填答者皆為病友本人，其中未有曾使用過本品的病友分享使用經驗。

1. 疾病和治療導致的副作用造成病友生活上的影響，如手指甲裂開、腳底乾裂破皮、甲溝炎導致病友行動不便，注意力不集中與容易疲倦等狀況導致工作受到影響。
2. 近五成病友對新治療的期待與提升療效及改善副作用有關聯；對提升療效的期待包含減緩癌細胞增生、控制疾病轉移、縮小腫瘤、提升生活品質、獲得後線治療選擇等。而在期望能改善的副作用部分，包含減少皮膚紅疹、失眠、食慾不振、暈眩、熱潮紅、情緒困擾、噁心嘔吐、掉髮、拉肚子、白血球低下、手腳麻木、關節疼痛等情形發生。

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

有關美時化學製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2019 年 9 月所提之 Ixempra® for injection (ixabepilone，以下簡稱本品) 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 及 taxane 治療有抗藥性或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌病人之建議案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於 2019 年 11 月 25 日提供一份完整評估報告，而該建議案經 2020 年 1 月份藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為：依臨床文獻結果，對於轉移性乳癌接受過 anthracycline 及 taxane 治療的病人，本品和 capecitabine 合併治療相較於 capecitabine 單獨治療，整體存活期無差異；另缺乏臨床證據支持本品併用 capecitabine 足以取代 eribulin，故建議暫不納入健保給付。

建議者於 2020 年 5 月函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出申覆，提供新的財務分攤方案，包含調降本品建議給付價格，並更新建議給付規定(如表一所示)。因此，健保署再次委請查驗中心提供財務影響評估資料，以供後續研議參考。

表一、建議者於前次與本次就本品所提出健保給付規定對照表

本次擬建議本品之健保給付規定	上次建議本品健保給付規定
1. 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者； 2. 每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估記錄，無疾病惡化方可繼續使用； 3. ixabepilone 與 eribulin 用於治療上述之轉移性或局部晚期乳癌患者時，僅得擇一使用，不得互換（ixabepilone 限用於未曾使用過 eribulin 病患）。	IXEMPRA 合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者。

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

建議者根據本次建議之給付規定，認為本品將取代 eribulin 藥品部份市場，並推估未來五年本品使用人數為第一年約 120 人至第五年約 640 人，本品年度藥費為第一年約 2,700 萬元至第五年約 1.5 億元，本品與 capecitabine 合併使用之合計年度藥費為第一年約 3,200 萬元至第五年約 1.74 億元，而扣除被取代藥費後之整體財務影響為第一年約節省 900 萬元至第五年約節省 5,000 萬元。建議者另有提及可能有少部分目前單獨使用 capecitabine 的病人會轉換使用 capecitabine 合併本品，並依所提之財務分攤方案推估財務影響，但因屬建議者商業機密，故本報告不予揭露。

建議者財務影響推估採用之主要假設與理由，說明如後：

1. 臨床地位：依據本次建議之給付規定，建議者預期本品納入給付後，將取代 eribulin 藥品之部份市場。另外，建議者於函文中提及可能有少部分目前單獨使用 capecitabine 的病人會轉換使用 capecitabine 合併本品。
2. 目標病人群：建議者依據查驗中心 2019 年 11 月提供之本品評估報告中所推估乳癌病人中使用 eribulin 藥品人數，推估未來五年目標病人群人數第一年為 1,700 人至第五年為 2,896 人。另外，建議者並未說明單獨使用 capecitabine 病人可能轉換使用 capecitabine 合併本品的目標族群人數。
3. 本品使用人數：在本品取代 eribulin 的部分，建議者假設本品市佔率為第一年約 7% 至第五年約 22%，推估未來五年本品使用人數為第一年約 119 人至第五年約 637 人。另外，建議者於函文中提及推估未來五年由單獨使用 capecitabine 轉為使用 capecitabine 合併本品的人數大約為 180 人。
4. 本品年度藥費：在本品取代 eribulin 的部分，建議者與上次申請文件提供相同之假設，假設病人的身高為 160 公分、體重為 60 公斤進行估算每位病人的療程劑量，再依本品臨床試驗之治療療程中位數及本品新建議給付價，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 2,700 萬元至第五年約 1.47 億元，若 capecitabine 併用之藥費納入，則本品與 capecitabine 合計年度藥費為第一年約 3,200 萬元至第五年約 1.74 億元。另外，在由單獨使用 capecitabine 轉為使用 capecitabine 合併本品的部分，建議者並未對此推估本品新增之年度藥費。
5. 被取代藥品之年度藥費：針對 eribulin 被取代的藥費，建議者同樣假設病人的身高為 160 公分、體重為 60 公斤估算每位病人的療程劑量，再依 eribulin 仿單的用法用量，eribulin 試驗之治療時間中位數（5 個療程）及 2019 年 12 月 1 日前 eribulin 之健保給付價等，推估被取代藥品之年度藥費為第一年約 4,200 萬元至第五年約 2.2 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

6. 整體財務影響：在本品取代 eribulin 的部分，建議者將本品與 capecitabine 併用之年度藥費扣除被取代藥品之年度藥費後，預估本品納入健保給付後整體財務影響為第一年約節省 900 萬元至第五年約節省 5,000 萬元。另外，針對納入單獨使用 capecitabine 轉為使用 capecitabine 合併本品後的財務影響推估，建議者僅呈現考量財務分攤方案後之推估結果，因此本報告不予揭露。

本報告認為建議者所提出之財務影響分析架構清楚，然而，因建議者僅呈現考量財務分攤方案後之財務影響推估結果，本報告基於建議者商業機密，故接續僅就建議者於本品財務影響推估過程及引用參數進行校正，並僅提供尚未考量財務分攤方案之財務影響推估。

1. 臨床地位：本報告經諮詢臨床專家表示本品可能同時具有取代關係及新增關係，即本品可能取代 eribulin 之部分市場，但目前單獨使用 capecitabine 的病人可能轉換與本品併用，故此部分為新增關係。
2. 目標病人群

建議者依據查驗中心於 2019 年 11 月針對本品所提供的評估報告中所推估乳癌患者中使用 eribulin 藥品人數作為未來五年目標病人群之推估，但建議者本次所提之本品建議給付規定新增了給付限制，即「ixabepilone 與 eribulin 用於治療上述之轉移性或局部晚期乳癌患者時，僅得擇一使用，不得互換（ixabepilone 限用於未曾使用過 eribulin 病患）」，因此本報告認為本次建議者直接引用前次評估報告數據並不合適。另外，因本次評估年度已更新，因此本報告認為財務影響推估起始年度應配合調整。

本報告除了更新預估之起始年度（由 2020 年更新為 2021 年），並同時將「ixabepilone 與 eribulin 用於治療上述之轉移性或局部晚期乳癌患者時，僅得擇一使用，不得互換（ixabepilone 限用於未曾使用過 eribulin 病患）」之限制納入推估考量。本報告改以 2015-2018 年健保資料庫中乳癌病人中每年初次使用 eribulin 之病人數，以線性回歸推估未來五年病人數為第一年約 1,500 人至第五年約 2,100 人；另外，以 2014 至 2018 年「capecitabine 單獨使用」之病數，以線性迴歸推估未來五年（2021 至 2025 年）病人數為第一年為 3,700 人至第五年約 4,200 人，綜合上述可能之目標病人群為第一年約 5,200 人至第五年約 6,300 人。

3. 本品使用人數
 - (1) 本品將取代使用 eribulin 治療的病人數推估：由於本品市佔率將受到許多因素影響，包括醫院進藥系統、醫師處方行為、病人偏好…等，本報告難以驗

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

證，因此本報告暫依建議者之假設並以無條件進位，推估未來五年本品使用人數為第一年 105 人至第五年約 460 人。

- (2) 本品將新增於原本「capecitabine 單獨使用」治療的病人數推估：本報告所諮詢之臨床專家表示轉換比例可能不高，但仍然無法完全排除轉換使用之可能性，本報告因此假設本品於「capecitabine 單獨使用」之市場滲透率第一年約 2% 至第五年約 10%，預估「本品與 capecitabine 併用」之新增用藥病人數為第一年約 75 人至第五年約 420 人。

綜合上述，本品使用人數為第一年約 180 人至第五年約 880 人，另考量「本品與 capecitabine 併用」之市場滲透具高度不確定性，因此本報告將另外進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費

有關建議者以身高為 160 公分及體重為 60 公斤推估病人體表面積之部分，本報告以本品臨床試驗[1]及國內一篇 eribulin 多中心之回溯性研究[2]中所顯示本品目標病人年齡約 52-53 歲，並依據國健署公佈之國民營養健康狀況變遷調查 2013-2016 年成果報告中之 45-64 歲女性平均身高及體重推估目標族群病人可能之體表面積 (body surface area, 以下簡稱 BSA)，結果與建議者估算相近，因此認為建議者估算之病人體表面積應屬合理。在本品使用期間推估上，建議者是以本品臨床試驗的治療療程中位數 (5 個療程) 估算，對此，雖本報告考量本次建議給付規定加入「每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用」條件，若以臨床試驗治療療程中位數推估用藥時間可能有低估之虞，然本報告仍參考臨床專家意見，以本品臨床試驗治療療程中位數估算用藥時間，並以建議者所提出之本品新建議給付價，推估未來五年本品年度藥費第一年約 4,200 萬元至第五年約 2.04 億元。

而在 capecitabine 與本品併用之年度藥費部分，因仿單並無說明 capecitabine 併用的用法用量，本報告參考本品臨床試驗中 capecitabine 併用的使用劑量，再參考 capecitabine 仿單中「依照體表面積計算之 capecitabine 劑量所對應的使用顆數」進行推估，估算本品與 capecitabine 併用的合計年度藥費為第一年約 4,700 萬元至第五年約 2.28 億元。此外，因用藥時間推估具有不確定性，所以後續另以敏感度分析呈現本品臨床試驗[1]中無惡化存活期中位數 5.8 個月 (9 個療程) 估算的藥費。

5. 被取代藥品年度藥費

建議者未更新 eribulin 最新健保給付價格 (2019 年 12 月 1 日更新)，並且在

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

計算 capecitabine 併用藥費時，是以一次 3 顆進行估算，然本報告參考仿單中「依體表面積對應劑量所建議每次之使用顆數為 2 顆」，因此本報告認為建議者在 capecitabine 併用藥費之推估上有高估之虞。本報告校正相關參數後，推估被取代藥品 eribulin 年度藥費為第一年約 3,600 萬元至第五年約 1.59 億元。

考量本品與 capecitabine 併用，將增加 capecitabine 的年度藥費，另原本「capecitabine 單獨使用」之病人群將轉換與本品併用，雖本品與 capecitabine 併用時，「capecitabine 單獨使用」相較於「capecitabine 併用」之使用劑量較高（1000 mg/m²，vs. 1250 mg/m²），但「capecitabine 單獨使用」相較於「capecitabine 併用」的治療時間較短（4 個療程 vs. 5 個療程），綜合上述估算後，本品納入給付後，capecitabine 的年度藥費仍會增加 170 萬元至 580 萬元。

6. 整體財務影響：若將本品年度藥費扣除被取代藥品年度藥費及加上增加的 capecitabine 的年度藥費後，本品納入健保給付後，未來五年整體財務影響為第一年約 710 萬元至第五年約 5,000 萬元。

7. 敏感度分析

因估算本品、eribulin 及 capecitabine 之使用時間，以及本品於「capecitabine 單獨使用」市場滲透率具有高度的不確定性，因此本報告分別進行敏感度分析：

- (1) 敏感度分析一：當本品、eribulin 及 capecitabine 藥品之使用時間若以試驗之無惡化存活期中位數進行估算，本品使用時間會從 5 個療程增加至 9 個療程，eribulin 藥品使用時間會從 5 個療程增加至 6 個療程，capecitabine 藥品單用的使用時間會從 4 個療程增加至 7 個療程，預估未來五年本品的年度藥費第一年約 7,500 萬元第五年約 3.67 億元，未來五年整體財務影響為第一年約 3,500 萬元至第五年約 1.87 億元。
- (2) 敏感度分析二：當本品於「capecitabine 單獨使用」市場滲透率由第一年 2% 至第五年 10%，調高為第一年 5% 至第五年 25%，則未來五年本品使用人數第一年約 290 人至第五年約 1,500 人，本品年度藥費為第一年約 6,700 萬元第五年約 3.5 億元，未來五年整體財務影響為第一年約為 3,100 萬元至第五年約 1.85 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

參考資料

1. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(33): 5210-5217.
2. Rau K-M, Ou-Yang F, Chao T-C, et al. Effect of eribulin on patients with metastatic breast cancer: multicenter retrospective observational study in Taiwan. *Breast cancer research and treatment* 2018; 170(3): 583-591.