

# 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：Ibrance Capsules 75mg、100mg、125mg

學名：Palbociclib

事由：

1. 輝瑞大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）依據民國 107 年 12 月藥品專家諮詢會議結論，重新提出本案藥品之給付規定、給付價格及還款方案之建議，因此，健保署委請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）於 14 個工作天內協助完成財務影響評估。
2. 本案業經 108 年 8 月健保署藥品專家諮詢會議討論後修改相關給付規定，另 ribociclib 成分藥品 Kisqali 200mg Film-Coated Tablets 已於 108 年 9 月公告將於 108 年 10 月 1 日納入健保給付，同時公告最新之「9.72.CDK4/6 抑制劑藥品給付規定」；因此，本中心根據最新公告之給付規定，重新估算財務影響，俾供審議時參考。

完成時間：民國 108 年 9 月 27 日

---

### 評估結論

1. 有關建議者本次提出之給付規定草案，與 107 年 12 月藥品專家諮詢會議所提之草案主要差異在於建議者將每人使用總療程設定為以 24 個月為上限。
2. 建議者以人口中推估資料、癌症登記資料、專家意見、臨床試驗結果及相關文獻等，推估未來五年本品新增用藥個案數為第一年約 320 人至第五年約 420 人，因病人可能用藥超過一年，因此每年實際用藥人數為第一年約 440 人年至第五年約 600 人年，並依給付規定每人最高給付上限金額推估本品之年度藥費為第一年約 3.2 億至第五年約 4.2 億。
3. 本報告認為建議者在新發個案上未能反映出該族群病人數成長的趨勢，而在復發人數的推估上，建議者所參考之文獻亦未能反映出 ER/PR(+)/HER-2(-)族群遠端轉移的發生率，因此本報告認為建議者在整體人數推估上具有不確定性。另建議者在本品年度藥費推估上，未將病人用藥時間可能會超過 1 年的因素納入不同年度藥費計算考量。此外，建議者並未依送審時間更新財務影響推估年度，也未以最新公開癌登年報更新相關參數之推估，故整體而言，本報告認為建議者之財務影響推估具有不確定性。
4. 本報告在修正相關參數後，並依建議者所設定之本品市場滲透率，重新推估本品未來五年新增用藥個案數為第一年約 290 人至第五年約 430 人，每年實際用藥人數為第一年約 290 人至第五年約 730 人，本品年度藥費第一年約 2.3 億元至第五年約 5.8 億元，對健保整體財務影響為第一年約 2.3 億元至第五年約 5.8 億元。
5. 考量「本品市佔率」、「“復發”ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女病人數推估」及「荷爾蒙受體（ER/PR）陽性中強陽性之佔率」等參數推估具高度不確定性，因此本報告分別調整上述參數進行敏感度分析，推估未來五年整體財務影響範圍為第一年約 1.3 億元至第五年約 11.8 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 108 年 8 月健保署藥品專家諮詢會議討論後，專家建議修改給付規定；另外，健保署將於 108 年 10 月開始給付同為 CDK4/6 抑制劑藥品 Kisqali。據此，本報告更新財務影響推估資料，推估本品未來五年新增用藥個案數為第一年約 310 人至第五年約 530 人，且考量用藥可能會超過一年，因此每年實際用藥人數第一年約 310 人至第五年約 890 人，本品年度藥費第一年約 2.5 億元至第五年約 7.2 億元，扣除所取代的 Kisqali 藥費支出後，對健保整體財務影響為第一年約-0.1 億元至第五年約-0.3 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

### 一、背景

輝瑞大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）曾分別於2017年10月13日及2018年6月21日函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出愛乳適膠囊®（Ibrance®, Palibociclib）納入健保給付建議案，而財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）亦已依健保署委託完成給付建議案之完整醫療科技評估報告及補充報告各一份。

本案藥品經2018年1月藥品專家諮詢會議審議，主要結論為「目前停經後局部晚期或轉移性乳癌之第一線治療尚有許多其他藥品可使用，本案藥品並無臨床急迫性，且無法釐清本案藥品之成本效益，建議暫不納入健保給付」，後續，本案再次於2018年12月藥品專家諮詢會議審議，結論為「本品整體財務衝擊大，且建議者提議之還款方案仍有很高的不確定性，無法釐清本案藥品之成本效益，惟考量HER2(-)之病患目前可用藥品有限，建議健保署參考民眾反映之自費購藥折扣情形，與廠商協議，倘廠商願意再度降價或提供明確之還款方式，則可建議納入給付」。

因此，建議者於2019年7月2日再次函文健保署，依2018年12月份之藥品專家諮詢會議結論重新提出給付規定、給付價格及還款方案之建議。有關2018年12月藥品專家諮詢會議所提之給付規定草案與建議者本次所提之版本對照如後表所示，主要差異為建議者將每人使用總療程設定為以24個月為上限。

2018年12月藥品專家諮詢會議建議草案	建議者本次重新提出之建議給付規定
<p>9.0.CDK4/6 抑制劑 (如 Ibrance; ksqali 製劑)： (○○/○○/1)</p> <p>1. 本類製劑適用於與芳香環轉化酶抑制併用，為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第1線內分泌治療，須完全符合以下二點：</p> <p>(1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR 為 2+ 或 3+。</p> <p>(2) HER-2 Fish 檢測為陰性。</p> <p>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。</p>	<p>9.0.CDK4/6 抑制劑 (如 Ibrance; ksqali 製劑)：(○○/○○/1)</p> <p>1. 本類製劑適用於與芳香環轉化酶抑制併用，為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第1線內分泌治療，須完全符合以下二點：</p> <p>(1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR 為 2+或 3+。</p> <p>(2) HER-2 Fish 檢測為陰性。</p> <p>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，<u>每人使</u></p>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>3. 使用限制：</p> <p>(1) 本類製劑僅得擇一使用，唯有在無法忍受其副作用時方可互換。</p> <p>(2) Ibrance 每日最多處方 1 粒，Kisqali 每日最多處方 3 粒。</p> <p>(3) HER-2 Fish 檢測為陰性。</p>	<p><u>用總療程以 24 個月為上限</u>，若疾病惡化即不得再次申請。</p> <p>3. 使用限制：</p> <p>(1) 本類製劑僅得擇一使用，唯有在無法忍受其副作用時方可互換。</p> <p>(2) Ibrance 每日最多處方 1 粒，Kisqali 每日最多處方 3 粒。</p>
--	--

因此，健保署再次委請本中心在14個工作天內協助進行財務影響評估，俾供審議之參考。基於本中心針對本案已於2017年12月完成一份完整評估報告及多份補充報告，此次亦將以補充報告格式，就建議者所提出之新建議方案再次進行預算影響分析。

本案再經 2019 年 8 月健保署藥品專家諮詢會議討論後修改相關給付規定，另 ribociclib 成分藥品 Kisqali 200mg Film-Coated Tablets 已於 2019 年 9 月公告將於 2019 年 10 月 1 日納入健保給付，同時公告最新之「9.72.CDK4/6 抑制劑藥品給付規定」；因此，本報告根據公告之給付規定，重新估算財務影響。

### 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

建議者本次提出更新後之財務影響推估，並提供本品新建議給付價格、假設本品納入健保給付後市佔率，預估未來五年本品新用藥個案數為第一年約 320 人至第五年約 420 人，此外，因病人用藥時間可能會超過 1 年，並依給付規定每人最高給付上限金額推估本品之年度藥費為第一年約 3.2 億至第五年約 4.2 億，此外，同時考量原情境與新情境，預估整體財務影響為第一年約 3.2 億至第五年約 4.2 億元。有關建議者財務影響推估之主要假設與估算理由摘述如後：

#### (一) 臨床使用地位

建議者認為本品將新增於與芳香轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第一線內分泌治療，須完全符合以下二點：(1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR 為 2+ 或 3+；(2) HER-2 Fish 檢測為陰性。

#### (二) 目標病人族群

建議者推估過程包含「新發」及「復發」之荷爾蒙受體呈陽性（以下簡稱 ER/PR(+)）、第二型人類表皮生長因子受體呈陰性（以下簡稱 HER-2(-)）的停經後轉移性乳癌婦女；另建議者經諮詢臨床專家倘若在給付條件限縮於荷爾蒙受體（ER/PR）為強陽性（ER/PR2+ 或 3+）及 HER-2(-) 需經由 HER-2 Fish 檢測為陰性者，僅 2/3 之病人符合此給付規定進行推估。建議者之目標族群推估過程如後：

#### 1. 「新發」ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女人數

建議者依據國家發展委員會「中華民國人口中推估」中 2019 至 2023 年女性人口數[1]，再利用國健署癌症登記線上互動查詢系統中 2010 至 2014 年女性乳癌粗發生率[2]推估 2019 至 2023 年乳癌女性病人數。

建議者再依 2011 至 2015 年癌症登記年報中新發乳癌患者中第 IV 期比率、2016 年癌症登記年報中第 IV 期 50 歲以上患者比率（作為第 IV 期停經患者比率：約 74%）及國外文獻中第 IV 期乳癌患者中 ER(+)/HER-2(-)比率[3]推估未來五年「新發」ER(+)/HER2(-) 的停經後轉移性乳癌婦女病人數，第一年約 440 人至第五年約 620 人。

#### 2. 「復發」為 ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女人數

建議者進行產學合作，分析癌登資料庫粗估每年復發之新病人數約 700 人，再依 2015 年癌症登記年報中第 I 至 III 期之各期比例、國外文獻中第 I 至 III

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

期各期乳癌患者 6 年 (2005 至 2010) 復發為遠端轉移性乳癌比例及癌登停經後轉移性乳癌婦女的 ER(+)/HER-2(-) 佔率 (65%) 推估未來五年「復發」ER(+)/HER2(-) 的停經後轉移性乳癌婦女, 第一年約 480 人至第五年約 570 人。

建議者考量復發人數推估之不確定性, 因此將上述產學合作癌登資料庫分析粗估每年復發人數約 700 人視為高推估, 將上述「復發」為 ER/PR(+)/HER-2(-) 的停經後轉移性乳癌婦女之推估方式視為低推估, 最後再以高推估及低推估平均患者數作為復發人數之推估結果。

### 3. 「新發」及「復發」之 ER/PR 為 2+ 或 3+ 及 HER-2 Fish 檢測為陰性的停經後轉移性乳癌婦女合計人數

建議者另考量本品將限縮用於 ER/PR(+) 為強陽性 (ER/PR2+ 或 3+) 及 HER-2(-) 需經由 HER-2 Fish 檢測為陰性者, 並經諮詢臨床專家推估僅 2/3 之病人符合此給付規定, 因此綜合上述考量推估未來五年“ER/PR(+) 為強陽性 (ER/PR 為 2+ 或 3+) 及 HER-2 Fish 檢測為陰性之停經後遠端轉移乳癌婦女人數為第一年約 690 人至第五年約 840 人。

#### (三) 本品使用人數

建議者假設本品之市場滲透率第一年 46% 至第五年約 50% 之間, 並根據本品臨床試驗內部資料, 即以試驗組於第一至第二年之無疾病存活比例, 加權推估未來五年本品使用人年第一年約 440 人年至第五年約 600 人年。

建議者也考量本品之市場滲透率之假設, 具有高度的不確定性, 因此以假設本品市場滲透率為 100% 的情境下進行敏感度分析, 本報告將於後續呈現。

#### (四) 本品年度藥費

建議者依本品新建議給付價格及新建議給付規定, 再依本品每人最高給付上限 (24 個月) 推估本品未來五年之年度藥費第一年約 3.2 億至第五年約 4.2 億。

#### (五) 整體財務影響

建議者分別推估現行健保給付條件下之原情境藥費, 以及本品納入給付後之新情境藥費, 再推估本案之整體財務影響; 推估過程如後:

1. 原情境藥費推估: 建議者依上述推估之目標病人數, 並假設 Femara (letrozole)、Arimidex (anastrozole) 及 Aromasin (exemestane) 藥品市占率相當

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

加權推估芳香環轉化酶抑制劑之每日藥費，再以 365 天推估每人年之藥費，綜合上述，未來五年原情境年度藥費第一年約 1,200 萬元至第五年約 1,500 萬元。

2. 新情境藥費推估：建議者除考量本品與芳香環轉化酶抑制劑併用之年度藥費及未使用本品之其他使用人數，仍以芳香環轉化酶抑制劑單獨使用進行治療，綜合估算後，未來五年新情境年度藥費第一年約 3.3 億至第五年約 4.4 億。
3. 整體財務影響推估：建議者未考慮其他醫療成本，依據前述之新情境藥費減原情境藥費，推估本案整體財務影響為第一年約 3.2 億至第五年約 4.2 億元。

### （六）敏感度分析

建議者假設本品市場滲透率為 100% 時，本品未來五年的使用人年為第一年約 980 人年至第五年約 1,200 人年，依本品建議給付價及本品每人年最高給付金額推估未來五年本品年度藥費第一年約 6.9 億元至第五年約 8.4 億元，本品的整體財務影響第一年約 7 億元至第五年約 8.6 億元。

本報告就建議者之推估評論如後：

#### （一）臨床使用地位

本報告認為建議者依 2018 年 12 月 6 日藥品專家諮詢會議通過之「CDK4/6 抑制劑藥品給付規定草案」調整後所提出之新給付規定，在臨床使用地位上應屬合理。

#### （二）目標病人族群

##### 1. 「新發」ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女

有關建議者使用之國發會「人口推估」中 2019 至 2023 年女性人口數，本報告發現有誤植之情況，且建議者亦未依送審時間更新推估之年度，也未以最新公開之癌登年報數據更新相關人數推估參數。

此外，相較於建議者所採用之 2019 至 2023 年女性人口中推估數複合成長率 0.19%，以及 2010 至 2014 年乳癌粗發生率複合成長率 4.25%，本報告以 2012 至 2016 年癌登報告中 50 歲以上第 IV 期乳癌人數所估算之病人數複合成長率約為 10.5%，明顯高於建議者所推估之病人數成長趨勢，因此本報告認為建議者之人

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

數推估方式可能無法真實反映出目標病人族群新發人數成長趨勢。

因此，在「新發」ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女推估上，本報告直接以國健署 2011 至 2016 年癌登報告中 50 歲以上第Ⅳ期乳癌患者人數，以複合成長率推估，再根據國外文獻中第Ⅳ期 ER/PR(+)/HER-2(-)之比例[3]，推未來五年人數新發病人數為第一年約 560 人至第五年約 830 人。

### 2. 「復發」ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女

建議者並未說明產學合作在癌登資料庫中之推估過程，因此本報告難以驗證其正確性；另外，建議者引用國外第Ⅰ至Ⅲ期乳癌患者復發為遠端轉移比例[4]推估早期乳癌患者復發為轉移性乳癌婦女之人數，但經本報告檢視該文獻，發現建議者所引用參數未考慮各期別乳癌基因亞型在復發為遠端轉移比例略有不同。從過去文獻可知「ER/PR(+)/HER-2(-)」之病人群相較於其他乳癌基因亞型有較好的癒後[5]，因此本報告認為應以各期別「ER/PR(+)/HER-2(-)」之遠端轉移發生率來推估本品目標病人數才較為合理。

本報告修改上述不確定參數，以 2011 至 2016 年癌登報告中第Ⅰ至Ⅲ期之人數、台灣第Ⅰ至Ⅲ期「ER/PR(+)/HER-2(-)」比例[6]及第Ⅰ至Ⅲ期「ER/PR(+)/HER-2(-)」5年無遠端轉移復發存活率（5-year distant recurrence-free survival rate）[7]轉換為年度遠端轉移復發率，推估未來五年「復發」ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女患者數。

由於目前國內在早期乳癌 ER/PR(+)/HER-2(-)復發為遠端轉移性乳癌之發生率的研究仍然相當有限，且多執行於單一醫院，並排除未接受乳房全切除或乳房保留手術患者；本報告考量「復發」ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女病人數推估具有相當的不確定性，但對本品目標病人數推估具有相當大的影響，因此另外進行臨床專家意見諮詢；而相關臨床專家指出仍建議可透過本品 PALOMA-2 試驗收納病人特性推估「復發」比率，因基於本品臨床試驗採盲性和隨機分派，故仍具有一定之參考性。因此本報告將另以敏感度分析呈現此部分之推估結果。

### 3. 「新發」及「復發」之 ER/PR 為 2+或 3+及 HER-2 Fish 檢測為陰性的停經後轉移性乳癌婦女合計人數

在ER/PR(+)為強陽性（ER/PR2+或3+）及HER-2(-)需經由HER-2 Fish檢測為陰性之病人比例推估上，建議者僅依專家意見進行推估；本報告參考其他臨床專家意見及國外相關文獻[8]，認為建議者此參數之推估應屬合理，但於諮詢過程可以理解此參數推估具有高度的不確定性，因此本報告暫以國外文獻中荷爾蒙受



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

體 (ER/PR) 陽性中強陽性之佔率進行推估，並於後續報告中以臨床專家建議進行敏感度分析。

綜合上述，本報推估“ER/PR(+)為強陽性 (ER/PR為2+或3+) 及HER-2 Fish 檢測為陰性之停經後遠端轉移乳癌婦女”為第一年約630年至第五年約850人。

### (三) 本品使用人數

建議者在推估本品使用人數時，以本品臨床試驗內部資料中試驗組於第一至第二年無疾病存活比例加權推估每年本品使用人年，但此參數非公開資料，本報告難以驗證其正確性。另因臨床試驗在每個治療週期的第一天會評估生命徵象 (vital signs)，但本品之給付規定以採事前審查以每 24 週審查一次，受限於測量時間的差異，實際臨床使用人數比例可能會高於本品試驗結果。

考慮本品給付規定中「每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，疾病惡化即不得再次申請」之條件，本報告以本品 PALOMA-2 試驗中本品之無惡化存活率 (probability of progression free-survival) 推估第一年續用至第二年之比例，並以建議者設定之本品市場滲透率推估未來五年本品新增用藥個案數為第一年約 290 人至第五年約 430 人，因病人可能用藥超過一年，因此每年實際用藥人數為第一年約 290 人至第五年約 730 人。

### (四) 本品年度藥費

基於建議者建議之本品每人最高給付上限金額為商業機密，本報告將不予揭露，暫以建議者所提出本品建議給付價格、仿單建議用法用量及以給付規定每次核准 24 週作為本品藥費估算基礎，並設定本品每人最高給付上限 24 個月，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 2.3 億元至第五年約 5.8 億元。

### (五) 整體財務影響

因建議者所使用參數來自本品臨床試驗之內部資料(非公開資訊)，本報告難以驗證。此外，建議者在推估原情境之芳香環轉化酶抑制劑之每日藥費時，納入 Femara (letrozole)、Arimidex (anastrozole)及 Aromasin (exemestane)等三種藥品，但就目前健保給付規定，Aromasin (exemestane)藥品限用於「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」，與本品之臨床地位不同。另外，建議者假設 Femara (letrozole)、Arimidex (anastrozole)及 Aromasin (exemestane)等三種藥品市占率相當進行加權推估芳香環轉化酶抑制劑之每日藥費，但經驗證停經後乳癌患者，目前病人主要使用 Femara (letrozole)作為第一線之治療，因此建議者以三種藥品市

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

占率相當所推估之費用並不合適。

原情境之年度藥費之推估，本報告考量本品 PALOMA-2 試驗中單獨使用芳香環轉化酶抑制劑無惡化存活期為 14.5 個月，推估第一年續用至第二年之使用芳香環轉化酶抑制劑人數；此外，另依 2017 年 50 歲乳癌女性患者初始使用 letrozole 或 anastrozole 治療及當年和前一年未進行乳癌切除或保留手術之使用比例，加權估算芳香環轉化酶抑制劑每日藥價，推估原情境之年度藥費第一年約 1,100 萬元至第五年約 1,500 萬元。

在新情境藥費扣除原情境藥費後，本報告推估當本品納入健保給付，整體財務影響第一年約 2.3 億元至第五年約 5.8 億元。

### (六) 敏感度分析

1. 敏感度分析一：若「本品市佔率」由原本 46% 至 50% 調整為 100% 時，本品使用人數第一年約 630 人至第五年約 1,460 人，本品年度藥費第一年約 5.1 億元至第五年約 11.8 億元，整體財務影響第一年約 5.1 億元至第五年 11.8 億元。
2. 敏感度分析二：依臨床專家意見「“復發”ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女病人數推估」改以本品 PALOMA-2 試驗收納病人特性進行推估「復發」之病人數，推估未來五年「復發」ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女患者數為第一年約 1,200 人至第五年約 1,800 人，與基礎個案其他假設不變下，預估本品使用人數第一年約 490 人至第五年約 1,340 人，預估本品年度藥費第一年約 3.95 億元至第五年約 10.8 億元，整體財務影響第一年約 3.96 億元至第五年約 10.9 億元。
3. 敏感度分析三：依臨床專家意見「荷爾蒙受體陽性中強陽性 (ER/PR2+ 或 3+) 佔率」約為 80% 至 50%，當此參數由 89% 調降至 50% 時，未來五年整體財務影響第一年約 1.3 億元至第五年約 3.3 億元。

### 四、經濟評估結論

在財務影響方面，由於建議者使用層層套疊推估方式與實際人數有誤差外，所引用參數有誤植之情況，且未依送審時間更新推估之年度，以及未以最新公開癌症年報之參數推估；另在復發病人數之推估上，所引用之參數並未說明分析流程及推估過程，因此本報告難以驗證其正確性，上述因素，使建議者在推估本品目標病人群時，可能存在相當的不確定性和偏誤。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告修正相關參數後，依建議者所假設本品市場滲透率及同時考量當年度及前一年可能續用之人數後，推估本品未來五年新增用藥個案數為第一年約 290 人至第五年約 430 人，且考量用藥可能會超過一年，因此每年實際用藥人數為第一年約 290 人至第五年約 730 人，本品年度藥費第一年約 2.3 億元至第五年約 5.8 億元，對健保整體財務影響為第一年約 2.3 億元至第五年約 5.8 億元。

由於「本品市佔率」、「“復發”ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女病人數推估」及「荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性之佔率」之參數推估具高度不確定性，若分別調整上述參數，則未來五年整體財務影響範圍為第一年約 1.3 億元至第五年約 11.8 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 2019 年 8 月健保署藥品專家諮詢會議討論後修改相關給付規定，另 ribociclib 成分藥品 Kisqali 200mg Film-Coated Tablets 已於 2019 年 9 月公告將於 2019 年 10 月 1 日納入健保給付，同時公告最新之「9.72.CDK4/6 抑制劑藥品給付規定」，因此本報告根據最新公告之給付規定，同時將 ribociclib 藥品納入考量，本品將新增於與芳香轉化酶抑制劑併用，並同時可能取代已納入給付之 ribociclib 藥品，綜合上述重新估算財務影響，推估本品未來五年新增用藥個案數為第一年約 310 人至第五年約 530 人，且考量用藥可能會超過一年，因此每年實際用藥人數第一年約 310 人至第五年約 890 人，本品年度藥費第一年約 2.5 億元至第五年約 7.2 億元，對健保整體財務影響為第一年約-0.1 億元至第五年約-0.3 億元。

由於「“復發”ER/PR(+)/HER-2(-)的停經後轉移性乳癌婦女病人數推估」及「荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性之佔率」之推估具高度不確定性，因此本報告進一步調整兩參數進行敏感度分析，預估未來五年整體財務影響範圍為第一年約 -0.2 億元至第五年約 -0.6 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. 國家發展委員會. 中華民國人口推估 (105 年至 150 年). 國家發展委員會.  
<https://ws.ndc.gov.tw/Download.ashx?u=LzAwMS9hZG1pbmlzdHJhdG9yLzEwL3JlbGZpbGUvMC8yODY3LzNjNjZmZjM4LTRjNmMtNDhhYy1iMDAyLTAwMzMwNmUxOTkwNi5wZGY%3d&n=MTA154mI5Lq65Y%2bj5o6o5Lyw5aCx5ZGKMDgxMGZpbmFsLnBkZg%3d%3d&icon=.pdf>. Published 2016. Accessed July 31, 2018.
2. 衛生福利部國民健康署. 國建署癌症登記線上互動查詢系統.  
<https://cris.hpa.gov.tw/pagepub/Home.aspx>. Published 2017. Accessed July 31, 2018.
3. 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. *Journal of cancer epidemiology* 2014; 2014.
4. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast cancer research and treatment* 2018; 167(2): 579-590.
5. YE J, WANG W, XIN L, et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer research* 2017; 37(8): 4549-4556.
6. Lin C-H, Liao J-Y, Lu Y-S, 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 and Prevention Biomarkers* 2009; 18(6): 1807-1814.
7. Chen Y-Y, Tseng L-M, Yang C-F, Lien P-J, Hsu C-Y. Adjust cut-off values of immunohistochemistry models to predict risk of distant recurrence in invasive breast carcinoma patients. *Journal of the Chinese Medical Association* 2016; 79(12): 649-655.
8. Qureshi A, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and it's impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. *Journal Pakistan Medical Association* 2010; 60(5): 350.

# 愛乳適膠囊 75 毫克、100 毫克、125 毫克 (Ibrance Capsules 75mg、100mg、125mg)

## 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	Ibrance Capsules 75mg、 100mg、125mg	成分	Palbociclib
建議者	輝瑞大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	輝瑞大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	Palbociclib 75mg/100 mg/125 mg capsules		
主管機關許可適應症 <sup>a</sup>	<p>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。</p> <p>2. 對於雌激素受體為陽性、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治療者。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>		
建議健保給付之適應症內容	對於停經後之局部晚期或轉移性乳癌且雌激素受體 (ER) 呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女，IBRANCE 可與 letrozole 合併使用。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程			
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為 _____，從民國 ____ 年 ____ 月 ____ 日起開始給付		

<sup>a</sup>來源出處：衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢。

<http://www.fda.gov.tw:8080/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027103> Accessed December 15, 2017. 備註：本報告於衛生福利部公開查詢網頁所查詢到的適應症與建議者所陳送之適應症不完全相同，本報告以衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢為主。

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若審議認定不為第一類新藥，本報告綜合考量最新版之國際臨床指引建議、我國健保給付規定、樞紐試驗對照品、間接比較及 ATC 碼等因素，建議可能的療效參考品為：letrozole、anastrozole、lapatinib 及 everolimus。
- 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）：

#### （一）與單一 letrozole 直接比較試驗

一項雙盲設計、隨機分派樞紐試驗(PALOMA-2)。針對未曾接受過治療之停經後罹患晚期或轉移性乳癌，且荷爾蒙受體陽性(ER positive)、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之病人，合併 palbociclib, letrozole 治療相較於 letrozole 治療之相對療效與安全性。在結果部分，主要療效指標為無疾病惡化存活期，合併 palbociclib, letrozole 治療組達到中位數無疾病惡化存活期為 24.8 個月(95% CI, 22.1 to not estimate)相較於 安慰劑, letrozole 組之 14.5 個月(95% CI, 12.9 to 17.1)，兩組之 hazard ratio for disease progression or death 為 0.58 (95% CI, 0.46 to 0.72；P< 0.001)。

#### （二）間接比較

一篇由 Chirila 等人於 2017 年發表於 *Current Medical Research and Opinion* 之網絡統合分析，此研究比較合併 palbociclib, letrozole、anastrozole 1mg、letrozole 2.5mg 及 tamoxifen 20mg。在結果部分，合併 palbociclib, letrozole 相較於其他治療如：letrozole 2.5mg、tamoxifen 20mg<sup>b</sup>或/及 anastrozole 1mg<sup>c</sup>達到顯著較長的無疾病惡化存活期。

- 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：

建議者並未針對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。加拿大 pCODR 去年 11 月的最近一次公告，認為在廠商的建議價格下，本品與 letrozole 合併使用相較於單一使用 letrozole 是不具有成本效益的(官方估計之 ICER 值為 295,925~745,785 加幣/QALY)，且廠商低估了可觀的財務衝擊。澳洲 PBAC 今年 3 月的公告認為本品與非

<sup>b</sup>主管機關核可之適應症：對某些類型乳癌之輔助治療。

<sup>c</sup>主管機關核可之適應症：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。

類固醇芳香酶抑制劑(non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI)合併使用的成本效益具有高度不確定性。英國 NICE 於今年 11 月公告的報告，初步決議顯示雖然其 ICER 值仍有些不確定性，但是符合英國國民健康服務(National Health Service,NHS)成本效益的範圍。

#### 六、 財務影響：

本報告認為本品納入健保給付，將新增於 letrozole 之部份藥品市場，並可能會取代 anastrozole 藥品之部份市場。建議者在相關參數及假設具有不確定性，校正後第一年約 330 人至第五人的 2,300 人，則本品與 letrozole 合併使用之年度藥費第一年約為 3 億 6 千萬元至第五年的 24 億 3 千萬元。若將新情境之年度總藥費與原情境之年度總藥費相減，則整體的健保財務影響第一年約為 3 億 5 千萬元至第五年約 24 億 1 千萬元。

敏感度分析：當本品與 letrozole 合併使用新增於 letrozole 單獨使用之市場滲透率調降至第一年 10% 至第五年 50%（低推估），則本品與 letrozole 合併使用人數，第一年約 190 人至第五人的 1,900 人，整體的健保財務影響第一年約為 2 億元至第五年約 20 億 1 千萬元；當市場滲透率提高至第一年 30% 至第五年 70%（高推估），整體的健保財務影響第一年約為 5 億 5 百萬元至第五年約 28 億 1 千萬元。

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	IBRANCE®		
主成分/含量	Palbociclib 75mg/100 mg/125 mg	-	-
劑型/包裝	硬膠囊/鋁箔盒裝	-	-
WHO/ATC 碼	L01XE33	-	-
主管機關許可適應症	<p>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。</p> <p>2. 對於雌激素受體為陽性、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治療者。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>	-	-



健保給付條件	擬訂中	-	-
健保給付價	擬訂中 廠商申請價： <del>    </del>	-	-
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 125mg palbociclib 每日一次。	-	-
療程	連續治療 21 天後停止治療 7 天(以 28 天為一週期)	-	-
每療程花費	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:		-	-
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)	於民國 105 年 5 月公告一份初始建議 (initial recommendation)，不建議給付 palbociclib 與 letrozole 合併使用做為荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性、晚期乳癌之停經後婦女之第一線內分泌治療。而後建議者依據最新且資料較完善之第三期臨床試驗結果，重新提交申請，pCODR 於民國 105 年 11 月 21 日公告一份最終建議(Final recommendation)。pERC 建議給付 Ibrance® (palbociclib)與 letrozole 合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性、先前未曾使用全身性療法治療其晚期疾病之晚期乳癌之停經後婦女。
PBAC (澳洲)	於民國 106 年 3 月公告，不建議 palbociclib 用於荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性之晚期乳癌的第一線內分泌治療。PBAC 提到，做為第一線治療的單一內分泌治療(single agent endocrine therapy)對大部分病人來說已有顯著的臨床效益，額外增加使用本治療會增加毒性，對整體存活期之效果無法確定，且不確定對於何種條件的患者有最佳療效，將 palbociclib 與 letrozole 合併使用於第一線治療之成本效益具不確定性。
NICE (英國)	於民國 106 年 11 月公告初稿 (TA915)，此份完整報告預計於 12 月 20 日公告最終評議結果 (final appraisal determination)。NICE 初步決議，建議收載 palbociclib 與芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor)合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌患者，做為初始荷爾蒙治療。

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。

# 【愛乳適膠囊 75 毫克、100 毫克、125 毫克】醫療科技評估

## 報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 106 年 12 月 20 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

乳癌為乳房乳腺細胞或乳小葉細胞產生不正常分裂、繁殖所形成之惡性腫瘤。除了局部侵犯乳房組織外，更可能轉移至遠端組織，如：肺、骨骼、肝臟、腦等器官，進而危害生命安全。大部分的乳癌源自乳管(80%)，小部份源自乳小葉(約占 10%)，極少數乳房惡性腫瘤源自淋巴、血管、脂肪組織。從組織學上可分為原位性及侵犯性乳癌。根據國外新發現之乳癌病例中，原位癌約占 30%，而台灣的比例亦日漸增長。原位癌屬於分期上之零期乳癌，其預後較佳。唯臨床上國內發現時期，已屬侵犯癌程度較多，故為了早期發現乳癌而加以治療，乳癌的篩檢工作應更廣泛推廣[1, 2]。

依據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO)公告之 2012 年全球癌症統計(GLOBOCAN 2012)結果顯示，當年度全球共有 167 萬乳癌新發個案與 52 萬乳癌相關死亡案例，約占所有癌症新發個案的 11.9%(僅次於肺癌的 13%)、所有癌症相關死亡的 6.4%(位列第五)。而亞洲國家中乳癌發生率為 21.2%(約 65 萬

人)、當年統計約 23 萬人死亡, 占 12.8%(亦次於肺癌之 14.8%)[3]。

根據台灣 103 年癌症登記報告[4]顯示, 女性及男性乳房惡性腫瘤發生個案數分別占全部惡性腫瘤發生個案數的 11.41%及 0.05%, 女性及男性乳房惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 4.49%及 0.03%。發生率的排名於女性為第 1 位、男性為第 33 位; 死亡率的排名於女性為第 4 位、男性為第 36 位。民國 103 年初次診斷為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 11,769 人及 48 人; 當年死因為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 2,071 人及 12 人[4]。而由衛生福利部發布之 105 年死因統計中, 台灣的死亡率近十年來平均上升 2.2%, 癌症續居十大死因首位, 而以癌症分析之死亡率順序, 女性乳癌順序仍排為第四位(18.41%)[5]。

乳癌的症狀最主要之臨床表徵為可觸摸之乳房硬塊。雖然大部分為良性, 但仍建議須分辨良性或惡性。如所摸之硬塊形狀不規則、邊緣不清楚、乳頭凹陷或不正常分泌物等現象, 則須懷疑乳癌。需進一步檢查, 經過乳房超音波、乳房 X 光攝影以及細針抽吸細胞學檢查[2]。

乳癌分期的主要目的在確立治療方式的選擇、評估預後及比較不同治療方式的結果。乳癌的分期是依據腫瘤大小(T)、腋下淋巴腺轉移與否(N)、遠處是否轉移(M)的系統(美國癌症聯合會 AJCC, American Joint Committee of Cancer), 區分為零期至第四期乳癌。復發或第四期乳癌屬於可以治療但通常無法治癒的疾病, 其治療目標是選擇毒性較小之藥物盡量延長病人的存活時間並維持生活品質[6]。

針對無法手術切除、局部晚期、非發炎性乳癌(non-inflammatory breast cancer), 且病人的荷爾蒙受體陽性者, 可能的治療方案包含內分泌治療或化學治療 (anthracycline-based and taxane-based chemotherapy)。至於初始治療應選擇何者開始, 則因病人個人特性(月經狀態、身體狀況、其他共病、個人偏好)和腫瘤特性(分期、生物標誌表現)而定。不過, 一般而言, 會優先選擇藥品毒性較小之內分泌療法[6]。

針對這次建議者所申請之治療族群, 以停經後罹患局部晚期或轉移性乳癌且雌激素受體 (ER)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2)呈陰性之病人族群, 目前常見的荷爾蒙治療包括抗動情素 (tamoxifen、fulvestrant)、aromatase inhibitor, 和 megestrol acetate。傳統上, tamoxifen 是標準的第一線藥品, 而 megestrol acetate 可當作第二線藥物使用。近年來的研究顯示, 三種 aromatase inhibitor (以下簡稱 AI) 包括 anastrozole、letrozole 和 exemestane, 在第二線使用時都比 megestrol acetate 好。而在第一線使用上, anastrozole 和 letrozole 亦被證實優於 tamoxifen[7]。對於停經後婦女之建議, 目前皆建議使用內分泌治療於第一線。

隨著臨床對生物細胞特性的越了解，研究人員發現，細胞生長有固定的周期，而腫瘤細胞的細胞周期容易失去控制，從而發生惡性增殖。而乳癌細胞生長特別仰賴細胞週期蛋白依賴型激酶 4 跟 6 (CDK4、CDK6) 兩個酵素，因此只要阻斷這兩個酵素即可阻斷癌細胞生長路徑，使腫瘤細胞凋亡。實驗證實接受荷爾蒙藥物，再加上 CDK4/6 的抑制劑，比單純使用抗荷爾蒙藥物效果更佳，相較於化學治療亦具更少副作用[8]。

針對本次建議者所申請之條件，相關指引建議如後：

1. 美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 針對停經後罹患局部晚期或轉移性乳癌且雌激素受體 (ER)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之病人族群於 2017 年發表更新指引，病人於一年內未接受過內分泌治療，建議可考慮以下治療：AI 或 selective ER modulators/down-regulator；或本案藥品 palbociclib, letrozole 合併治療亦或 ribociclib, letrozole 合併治療(Category 1)<sup>a</sup>[9]。
2. 根據美國臨床腫瘤學會( American Society of Clinical Oncology, ASCO)於 2016 年所發布之晚期乳癌治療指引，對於轉移性且荷爾蒙受體(HR)呈陽性之病人，若先前未接受過輔助性內分泌治療，建議給予以下藥物為第一線治療：AI (nonsteroidal preferred)或合併 AI, fulvestrant 亦或合併 AI, palbociclib 合併治療 (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate)[10]。
3. 根據歐洲腫瘤學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)於 2017 年所發布之晚期乳癌治療指引，對於停經後罹患晚期乳癌且雌激素受體 (ER)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之病人族群，建議應給予內分泌治療，然而實際數據顯示大部分的病人仍以化療為第一線治療且療效不佳。以下為 ESMO 建議治療：合併 AI, fulvestrant (2B/Weak recommendation, moderate quality evidence)、合併 CDK4/6 inhibitor (如 palbociclib), AI (需事先排除先前接受過輔助性內分泌治療且 12 個月內復發之病人)(1A/Strong recommendation, high quality evidence)[11]。

藥品機轉[12]

本案藥品 palbociclib 是一種具高度選擇性及可逆性的週期素依賴性激酶

<sup>a</sup> NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

(CDK) 4 和 6 的抑制劑。週期素 D1 (cyclin D1) 和 CDK4/6 是多種會導致細胞增生之訊息傳遞路徑的下游[12]。此外，另外兩 CDK 4/6 抑制劑 (ribociclib、abemaciclib) 也正在進行 phase II 臨床試驗。

透過抑制 CDK4/6 的作用，palbociclib 可阻止細胞從細胞週期的 G1 期進展至 S 期，進而降低細胞增生的作用。利用一組已於分子層次徹底剖析的乳癌細胞株測試 palbociclib，結果發現 palbociclib 對管狀乳癌具有高度的活性，尤其是 ER 陽性乳癌。在測試的細胞株中，視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma [Rb] protein) 減少會伴隨著 palbociclib 的活性減弱[12]。機轉分析顯示，palbociclib 與抗雌激素藥品併用可抑制 Rb 磷酸化作用，從而增強 Rb 再活化作用，致使 E2F 訊息傳遞降低及生長停滯。利用病人 ER 陽性乳癌異種移植模型 (HBCx-34) 所進行的活體試驗顯示，palbociclib 與 letrozole 併用可進一步增強對 Rb 磷酸化的抑制作用、下游訊息傳遞及劑量依賴性腫瘤生長抑制作用。

## 二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

本藥品 Ibrance® (Palbociclib) 已取得衛生福利部核准之適應症「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. 對於雌激素受體為陽性、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治療者。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」。建議者本次依據其樞紐試驗 (PALOMA 2) 結果，申請納入健保給付並更新其規範為「對於停經後之局部晚期或轉移性乳癌且雌激素受體 (ER) 呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女，IBRANCE 可與 letrozole 合併使用」。

經由世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 頁面中查證[13]，本案藥品之 ATC 分類碼為 L01XE33，屬 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ ANTINEOPLASTIC AGENTS/ OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS /Protein kinase inhibitors 之下。ATC 分類碼前五碼同屬「L01XE」者僅 lapatinib (L01XE07)<sup>b</sup> 及 everolimus (L01XE10)<sup>c</sup> 在臺灣取得許可證可使用於乳癌治療。

<sup>b</sup>主管機關許可適應症「在和 capecitabine 併用的情況下，TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2 (ErbB2) 過度表現之現象且曾接受 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期或轉移性乳癌患者。在和芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 併用的情況下，TYKERB 適用於治療 Her2/neu (ErbB2) 過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療

於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證頁面查詢[14]，以「晚期乳癌」、「轉移性乳癌」且針對停經後、雌激素受體 (ER) 呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性病人群以關鍵字查詢，與本案藥品具有相近治療地位，於我國上市且獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如表三。

表三 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 (僅摘要與乳癌相關)	劑型/ 劑量	健保現行給付條件
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	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。 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。 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。 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。
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	膜衣錠 /2.5 mg	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

之停經後婦女。」

°以 AFINITOR 為例，主管機關許可適應症「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。」

	<p>部晚期或轉移性乳癌婦女病人之第一線治療用藥。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與治療。</p>	<p>期或轉移性乳癌婦女病人之第一線治療用藥。</p> <p>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：</p> <p>(1)手術後大於等於 11 年且無復發者不得使用。</p> <p>(2)每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過四年。</p> <p>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)</p> <p>(1)每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過五年；</p> <p>(2)若由 tamoxifen 轉換使用本品，則使用期限合計不得超過 5 年。</p> <p>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)。</p>
<p>L02BG06 Exemestrane</p>	<p>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</p>	<p>膜衣錠 / 25mg</p> <p>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。</p> <p>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</p>



			<p>或其他 aromatase inhibitor 併用。</p> <p>使用時需同時符合下列規定： (105/8/1)</p> <p>(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)。</p> <p>(2)本案藥品使用不得超過三年。</p>
L01XE10 Everolimus	<p>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病人。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病人。</p>	錠劑/ 5 mg、 10 mg	<p>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。</p> <p>需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。</p>
L02BA01 Tamoxifen	轉移性乳癌之治療、乳癌手術後之輔助療法。	錠劑 / 10 mg、20 mg	已收載
L02BA02 Toremifene	轉移性乳癌	錠劑 /60 mg	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。
L02BA03 Fulvestrant	治療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的停經婦女，且其雌激素受體為陽性的局部晚期或轉移性乳癌。	注射液 /50mg/ ml	建議收載中
L01XE33 Palbociclib (本案藥品)	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	膠囊 /75 mg、	建議收載中

	<p>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. 對於雌激素受體為陽性、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治療者。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>	<p>100mg 、 125mg</p>	
--	--	------------------------------	--

### 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)	pCODR 於 2016 年 11 月 21 日公告一份最終建議 (Final recommendation)，建議給付 Ibrance <sup>®</sup> (palbociclib) 與 letrozole 合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性、先前未曾使用全身性療法治療其晚期疾病之晚期乳癌之停經後婦女。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 3 月公告，不建議 palbociclib 用於荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (Her2) 呈陰性之晚期乳癌的第一線內分泌治療。
NICE (英國)	於 2017 年 11 月公告初稿 (TA915)，此份完整報告預計

	於 12 月 20 日公告最終評議結果 (final appraisal determination)。NICE 初步決議，建議收載 <u>palbociclib</u> 與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌患者，做為初始荷爾蒙治療。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭)於 2017 年 12 月 11 公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

### (一)CADTH/pCODR (加拿大) [15, 16]

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) 於 2016 年 5 月發表針對建議者提出「本案藥品用於第一線治療，合併 letrozole 使用於停經後之晚期乳癌且雌激素受體 (ER)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之婦女。」評估結果，委員決議不建議納入給付。委員會對於建議者所提之第二期樞紐試驗(PALOMA-1)呈現之整體存活期 (overall survival, OS)、無疾病惡化存活期 (progression free survival, PFS) 以及病人生活品質結果存有疑慮，認為本案藥品合併 letrozole 與單獨使用 letrozole 之相對療效證據不明確。同時，對於本案藥品所提之可滿足目前醫療上未滿足需求之條件也不明確。且委員認為合併 palbociclib, letrozole 合併治療對建議族群並未達到經濟效益。在決議本案時，委員獲知近期即將發表第三期樞紐試驗結果(PALOMA-2)，因此委員會也建議當證據更加完整時可重新申請納入給付。

委員此次評估主要以 PALOMA-1 第二期樞紐試驗結果進行討論，此試驗比較合併 palbociclib, letrozole 與 letrozole 之療效與安全性。委員同意 letrozole 為合適比較品。但委員對於此試驗有些疑慮：如試驗納入人數過少(n=165)、且第二期開放式作業試驗所取得之結果並不是為了獲得法規單位的核准而進行之查驗登記用臨床試驗、加上大量試驗偏差 (protocol deviation)。委員認為試驗結果中合併 palbociclib, letrozole 達到無疾病惡化存活期的比例於統計上顯著高於單獨使用 letrozole，可能是使用了單一樣本假設推定(one-side alpha level)而造成此差異性；委員更察覺到，雖然尚未成熟，但兩組整體存活期並無明顯差異；更無法從此試驗結果看出病人生活品質改善程度。委員同意合併 palbociclib, letrozole 具抗癌效果，但其他結果仍需更多實證佐證。

在安全性評估上，委員發現合併 palbociclib, letrozole 比單獨 letrozole 治療具更高的不良反應比例，常見的不良反應為：嗜中性白血球低下、倦怠、貧血、噁心及禿髮。委員認為 palbociclib 之不良反應與其他內分泌治療不同，雖然於臨床上可以藉由劑量調整來降低不良反應，但仍需密切追蹤病人，因此雖然 palbociclib 為口服劑型，但因為需要密切監控其不良反應反而使許多偏遠病人不易接受此治療。

委員也同意加拿大腫瘤藥物共同評估組織之臨床指導小組(pCODR Clinical Guidance Panel, CGP)所提之大型第三期樞紐試驗(PALOMA-2)中比較合併 palbociclib, letrozole 與 letrozole 為第一線治療於晚期或轉移性乳癌病人所呈現結果如療效、安全性以及生活品質將具更大意義。雖然在審查時已透過媒體了解到 PALOMA-2 已達到主要評估指標(無疾病惡化存活期)，但考量到審查的嚴謹度，無法將此訊息納入考量。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會仍建議當 PALOPMA-2 試驗結果完全公開時，建議者可再次提出申請。

而病人代表團體(Patient advocacy group)也回應，對於罹患晚期或轉移性乳癌，且雌激素受體 (ER)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性病人來說，新藥可延緩疾病惡化、降低毒性以及改善或維持目前生活品質，如新藥療效更佳，病人願意承擔更多的不良反應。但以目前委員所收到的試驗結果而言，合併 palbociclib, letrozole 治療似乎只能部分滿足病人需求。

委員認為本案藥品合併 letrozole 治療並不比單一 letrozole 治療更具經濟效益。雖然委員也考慮提出給付方案，但 PAG (pCODR Provincial Advisory Group) 委員認為，本案藥品之高價位、大量病人族群以及可能造成的藥物浪費，以及增加的醫療照護費用為目前加拿大醫療體系可能面對的難題。建議者所提出之預算衝擊分析可能低估了本案藥品上市後的市占率。目前第一線 AI 藥品已有 anastrozole、exemestane 和 letrozole。因此，如果通過給付本案藥品，對於第一線用藥成本將會升高。此外，委員對於建議者所提供之網絡統合分析，比較合併 palbociclib, letrozole 與其他藥品如 anastrozole、exemestane 以及 tamoxifen；委員認為因 PALOMA-1 試驗結果不明確造成此網絡統合分析具限制性而無法達到準確的結論。

建議者於 2016 年 6 月再次提出申請「用於第一線治療，合併 letrozole 使用於停經後之晚期乳癌且雌激素受體 (ER)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性，且未接受過治療之轉移性乳癌婦女」。而 pERC 委員審議後提出，待建議者提出調降經濟成本方案後，即建議納入給付。

委員此次同意的原因在於建議者已提出 PALOMA-2 試驗中相關證據。委員認為合併 palbociclib, letrozole 於臨床上表現優於單一 letrozole 治療，如無疾病惡

化存活時間延長、治療反應率 (objective response rate, ORR) 提升、且合併可耐受之不良反應。委員也指出病人生活品質改善以及整體存活期尚無明顯證據。但 pERC 委員同意這項治療因為可以延後疾病惡化將可部分滿足病人期待。

委員的審議仍以 PALOMA-1 及 PALOMA-2 試驗結果為主。PALOMA-2 試驗提供了新事證，證明如同 PALOMA-1 試驗，接受合併 palbociclib, letrozole 治療病人群於臨床指標結果優於接受單一 letrozole 病人群。而對於合併治療所產生的不良反應皆可以降低劑量、暫時中斷治療等改善。因上述原因委員認為合併 palbociclib, letrozole 具中度臨床淨效益。

對於臨床評估指標，由 PALOMA-2 試驗結果看來，無疾病惡化存活期 (pregression free survival, PFS) 於合併治療組明顯優於單一治療組。合併治療組(合併 palbociclib, letrozole) 中位數 PFS 為 24.8 個月相較於單一治療組(letrozole)之 14.5 個月(HR 0.58; 95% CI 0.46 to 0.72; one-sided  $P < 0.000001$ )；而這 10 個月的差異與 PALOMA-1 試驗結果相同；而其他次要評估指標如整體反應率、治療反應持續時間 (duration of response)、疾病控制/臨床效益皆傾向於合併治療組。雖然整體存活率尚未達到，但委員會大部分成員同意現階段觀察到的無疾病惡化存活期效益已具臨床意義。

對於病人生活品質改善，PALOMA-1 試驗並未評估，僅 PALOMA-2 試驗以不同生活品質量表評估，但由於這些量表皆具限制，且並未依個案做校正，因此委員認為對於試驗結果須小心判讀。

常見的不良反應為嗜中性白血球低下、禿髮、倦怠、噁心以及貧血。兩試驗中最常見 grade 3-4 不良反應為嗜中性白血球低下：兩試驗(PALOMA-1 及 PALOMA-2)中，合併治療組比例為 54% 及 55%，相較於單一治療之 1% 及 <1%。同時在 PALOMA-2 試驗中，也發現因嗜中性白血球低下而導致發燒合併治療組為 1.6%，相較於單一治療組織 0%。

建議者同時提出一份網絡統合分析，將其他第一線用藥一起納入分析，但由於各個限制不一，且每試驗皆具差異性，因此 pERC 委員同意加拿大腫瘤藥物共同評估組織之臨床指導小組之審議結論，認為解讀此份報告結果須謹慎。

審查的臨床醫師也針對本案藥品提出意見，對於尚未達到 OS 及無長久安全性資料，可能讓一些醫師不敢嘗試使用。但另一派醫師卻認為，因為可以延長無疾病惡化存活期，因此可預期將會延長疾病控制期及延緩惡化；且對於不良反應，這些醫師認為是可預期、暫時性且可以中斷治療來控制。

病人團體認為本案藥品將可能改善疾病控制以及生活品質、讓症狀得以緩解，且認為本案藥品之不良反應為可耐受的。因此仍盼望納入本案藥品以增加一

項治療選擇。

## (二)PBAC (澳洲) [17]

建議者提出「palbociclib 合併 NSAI(non-steroidal aromatase inhibitor)如 letrozole 或 anastrozole,以第一線治療用於停經後之晚期乳癌且雌激素受體 (ER) 呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之婦女。」之納入條件。PBAC 於 2017 年 3 月公告,因本案藥品之療效及經濟效益不明確而不建議納入給付。

在審查本案藥品期間建議者提出 PALOMA-2 大型樞紐試驗結果正經由澳洲醫療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審議中。PBAC 委員經由 TGA 第二次臨床審查報告中得知對於本案藥品 TGA 並未持正面態度。

建議者提出 NSAI (non-steroidal aromatase inhibitor)單一治療為此次申請之比較品。PBAC 在審議時,認為以第一線用藥來說,本案藥品也可能取代 tamoxifen 以及 exemestane。然而無論在澳洲亦或美國之治療指引,對於大部分婦女的建議為 NSAI 勝於 tamoxifen,且第一線治療的選擇需綜合考量療效、不良反應及病人/醫師偏好。故以臨床角度思考的話,PBAC 委員同意建議者所提為合適比較品。

同時建議者也提出到會說明,邀請臨床醫師講解 palbociclib 使用經驗,PBAC 委員認為具臨床意義。

消費者團體也針對本案藥品發表其意見,其中有個人意見以及病人團體意見。病人意見中陳述 palbociclib 可改善其生活品質、可耐受之不良反應、延緩疾病惡化、延緩至化療時間但價格昂貴。而病人團體聲稱,對於晚期乳癌病人,病人需要更多的治療選項,同時應給予澳洲人民與其他國家相同治療選擇,也強調 palbociclib 為口服藥品,病人服藥便利性較高、相較於化療具較低的毒性以及可延緩至接受化療的時間。而根據 Medical Oncology Group of Australia (MOGA)所呈現之 European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)<sup>b</sup> 用於合併 palbociclib, letrozole 相較於單獨使用 letrozole 的臨床量值為 3 (最高分為 5, 5 與 4 皆為臨床明顯改善分數)。

建議者提供兩項樞紐試驗結果,比較 palbociclib, letrozole 與 letrozole 單獨療法:

<sup>b</sup> Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-73, 2015.

- I. PALOMA-1：開放式作業、多中心、第二期隨機分派試驗。  
 II. PALOMA-2：雙盲、隨機分派、多中心、安慰劑對照之第三期試驗。

兩試驗皆比較本案藥品合併 letrozole 相對於單獨使用 letrozole 作為第一線治療，用於停經後之晚期乳癌且雌激素受體 (ER) 呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之婦女。

在 PALOMA-1 試驗中，因其試驗設計為開放式作業，腫瘤反應、由研究者所評估之無疾病惡化存活期以及病人通報結果 (patient-reported outcomes) 可能會呈現偏差。ESC 委員認為雖然 PALOMA-1 的結果相較於 PALOMA-2 試驗較成熟，但仍無法說服委員接受結果。

### 【相對療效】

在比較合併 palbociclib, letrozole 與 letrozole 單一治療，建議者所提供之 PALOMA-1 以及 PALOMA-2 試驗結果，結果呈現如表四所示 (PALOMA-2 試驗未呈現 OS 結果)：

表四、兩組試驗主要指標結果

試驗	<u>Palbociclib,</u> <u>letrozole</u> n with event/N (%)	Letrozole n with event/N (%)	<u>Palbociclib,</u> <u>letrozole</u> Median months (95% CI)	Letrozole Median months (95% CI)	HR (95% CI)
無惡化存活期 (progression free survival, PFS)					
<u>PALOMA-1</u>					
研究者數據	41/84 (48.8)	59/81 (72.8)	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)	HR 0.488 <sup>a</sup> (0.319, 0.748) 1-sided p-value 0.0004 <sup>b</sup>
盲性中央獨立 審查數據	31/84 (36.9)	33/81 (40.7)	25.7 (17.7, NR)	14.8 (9.3, 20.4)	HR 0.621 <sup>a</sup> (0.378, 1.019) 1-sided p-value <sup>b</sup> 0.0286 <sup>b</sup>
<u>PALOMA-2</u>					
研究者數據	194/444 (43.7)	137/222 (61.7)	24.8 (22.1, NR)	14.5 (12.9, 17.1)	HR 0.576 <sup>a</sup> (0.463, 0.718) 2-sided p-value <0.000001
盲性中央獨立 審查數據	152/444 (34.2)	96/222 (42.3)	30.5 (27.4, NR)	19.3 (16.4, 30.6)	HR 0.653 <sup>a</sup> (0.505, 0.844) 2-sided p-value 0.000532
整體存活期 (overall survival, OS)					

PALOMA-1	30/84 (35.7)	31/81 (38.3)	37.5 (28.4, NR)	33.3 (26.4, NR)	HR 0.813 <sup>a</sup> (0.492, 1.345) 1-sided p-value 0.2105 <sup>b</sup>
----------	-----------------	-----------------	--------------------	--------------------	---

BICR= Blinded Independent Central Review; P = palbociclib, L = letrozole; NR=not reported; PFS: progression free survival; OS: overall survival

a Assuming proportional hazards, HR = Hazard Ratio. A hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favour of Palbociclib + letrozole. b 1-sided p-value from the log-rank test stratified by Part.

### 【Benefit/ Harm】

PBAC 委員也整理出此兩試驗之相對療效與安全性，如表五所示：

表五、兩組試驗之療效與安全性比較

<b>Benefits</b>						
<b>無惡化存活期 (研究者評估): PALOMA-1</b>						
	<u>Palbociclib,</u> <u>letrozole</u>	letrozole		Absolute difference	HR (95%CI)	
惡化	41/84 (48.8%)	59/81 (72.8%)		-	0.488	
Median(月)	20.2 (13.8, 27.5)	10.2 (5.7, 12.6)		10.0	(0.319, 0.748)	
<b>無惡化存活期 (盲性中央獨立審查): PALOMA-1</b>						
惡化	31/84 (36.9%)	33/81 (40.7%)		-	0.621	
Median(月)	25.7	14.8		10.9	(0.378, 1.019)	
<b>無惡化存活期 (研究者評估): PALOMA-2</b>						
惡化	194/444 (43.7%)	137/222 (61.7%)		-	0.576	
Median(月)	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9,17.1)		10.3	(0.463, 0.718)	
<b>無惡化存活期 (盲性中央獨立審查): PALOMA-2</b>						
惡化	152/444 (34.2%)	96/222 (42.3%)		-	0.653	
Median(月)	30.5	19.3		11.2	(0.505, 0.844)	
<b>整體存活期: PALOMA-1</b>						
死亡	30/84 (35.7%)	31/81 (38.3%)		-	0.813	
Median(月)	37.5 (28.4, NR)	33.3 (26.4, NR)		4.2	(0.492, 1.345)	
<b>Harms</b>						
	<u>Palbociclib,</u> <u>letrozole</u>	letrozole	RR (95%CI)	Event rate / 100 patients*		RD (%) (95% CI)
				<u>Palbociclib,</u> <u>letrozole</u>	letrozole	
<b>Grade&gt; 3 不良事件發生</b>						
PALOMA-1	65/83	16/77	3.769	78.3	20.8	57.5



			(2.402,5.914)			(44.9,70.2)
PALOMA-2	354/444	60/222	2.950 (2.365,3.680)	79.8	27.0	52.7 (45.8,59.6)
嗜中性白血球低下						
PALOMA-1	62/83	NR/81	122.0 (7.7,1940.0)*	74.7	NR	74.7 (65.3, 84.1)
PALOMA-2	353/444	14/222	12.607 (7.576,20.979)	79.5	6.3	73.2 (68.3, 78.1)
嗜中性白血球低下所引發之發燒						
PALOMA-1	0/83	0/81	-	0	0	-
PALOMA-2	11/444	0/222	11.5 (0.7, 194.7)*	2.6	0	2.5 (1.0, 3.9)
白血球減少症						
PALOMA-1	36/83	NR/81	71.262 (4.447, 1141.964)*	43.4	NR	43.4 (32.7, 54.0)
PALOMA-2	173/444	5/222	17.3 (7.216,41.475)	39.0	2.3	36.7 (31.8, 41.6)
倦怠						
PALOMA-1	38/83	18/77	1.75 (1.08, 2.83)	41.0	23.4	17.6 (3.1, 31.0)
PALOMA-2	166/444	61/222	1.36 (1.06, 1.74)	37.4	27.5	9.9 (2.3, 17.0)

Abbreviations: RD= risk difference; RR= risk ratio; HR= Hazard Ratio

\*adding 0.5 cases of neutropenia to each treatment arm.

建議者強調合併 palbociclib, letrozole 於「療效上優於 letrozole (或 anastrozole), 安全性上略差但仍能耐受之不良反應。」但 ESC 委員評估時發現：

- I. PALOMA-1 和 PALOMA-2 試驗皆比較合併 palbociclib, letrozole 與 letrozole 單一治療。但合併 palbociclib, anastrozole 相較於 anastrozole 單一治療之療效與安全性並未被證實, 由於 letrozole 與 anastrozole 兩者皆為同類藥品, 因此 ESC 委員認為可預期 anastrozole 合併本案藥品將可達到相似的療效與安全性。
- II. PALOMA-1 試驗的 OS 結果未達統計上顯著差異。而 PALOMA-2 試驗的 OS 則預期於 2020 年有結果。
- III. PALOMA-1 試驗為一項開放性試驗, 因此在結果判讀上可能會有傾向於 palbociclib 的偏差。
- IV. 相較於單一療法, 合併療法的不良事件發生率較高, 且 grade 3-4 的不

良反應也較高。

- V. 建議者所強調的合併療法可改善病人生活品質，但證據卻不明確。
- VI. 兩試驗中的完全反應率（completet response rate）都不高且治療組與對照組間無明顯差異，譬如 PALOMA-2 試驗中的兩組完全反應率皆為 2.3%。對此，建議者回應因為 palbociclib 並非細胞毒性藥物而為細胞抑制成長藥物，因此可預期完全反應率並不會高。

根據 PSCR (Pre-Sub-Committee-Response)報告，palbociclib 所造成之嗜中性白血球低下並非如化療所造成的一樣，是可以藉由調整劑量、暫緩給予亦或暫停給予有效處置之狀況。雖然在許多病人中，嗜中性白血球低下為一種暫時反應，但 ESC 委員認為於顯著數量的病人中，這項不良反應的持續時間長，可能因此延宕後續治療。PSCR 報告也指出 palbociclib 病人似乎較少因嗜中性白血球低下造成發燒發生比例，但 ESC 委員認為在臨床實務上可能出現更多案例。建議者於 pre-PBAC response 重申在 PALOMA-1 和 PALOMA-2 試驗中接受合併 palbociclib, letrozole 組因不良事件而中止治療的病人約 4.7%，而 letrozole 單一治療組為 2%；且審議時，已有約 50,000 位病人接受過 palbociclib 治療，而在最近一次的定期安全性更新報告（Periodic Safety Update Report, PSUR）（2016 年 2 月至 8 月）中，並未發現新不良事件。

PSCR 報告也顯示試驗中本案藥品所達到之 PFS 可符合罹患晚期乳癌且 ER 陽性及 HER2 陰性之病人之未滿足需求，但 ESC 委員認為 OS 結果尚未發表，僅同意 palbociclib 可改善無疾病惡化存活期。

PBAC 委員最終不建議納入 palbociclib 於 PBS 中給付，因為委員認為單一內分泌治療即可為病人帶來極大的臨床效益，而加入 palbociclib 將可能導致不良事件發生率增加，且對於整體存活率尚未有確切的證據佐證。於經濟上，如納入本案藥品，在未來五年內將可能增加 1 億的成本，因此在建議者未完全提出有力證據前，暫不建議納入給付。

### (三)NICE（英國）[18]

NICE 於 2017 年 11 月公告初稿（TA915），此份完整報告預計於 12 月 20 日公告最終評議結果（final appraisal determination）。NICE 初步決議，建議收載 palbociclib 與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌患者，做為初始荷爾蒙治療。

### (四)其他實證資料

## 1. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭) [19]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱SMC) 於2017年11月10日評估並於12月11日發布的第1276/17號報告顯示, 建議有條件收載本申請藥品palbociclib與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用, 用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性 (HR-positive HER2-negative) 之局部晚期或轉移性乳癌患者的第一線治療。

### 2. 美國 FDA (Food and Drug Administration)

本案藥品於2015年於美國FDA以加速核可(accelerated approval)程序取得上市許可, 核准適應症為「Palbociclib與letrozole合併使用, 可用於停經後、ER+、HER2-之晚期乳癌病人之第一線治療」[20]。於今年2017年3月更新通過常規性核可(regular approval), 依據PALOMA2試驗結果, FDA委員通過本案藥品核可, 用於「停經後罹患晚期或轉移性乳癌、ER+、HER2-、未接受過內分泌治療病人; 本藥可與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併為第一線治療」[21]。

### 3. 歐洲 EMA (European Medicines Agency)

EMA於2016年發布評估結果。提到目前針對ER+、HER2-之停經後罹患晚期乳癌病人, 最常用的第一線藥品為內分泌治療如letrozole、anastrozole、exemestane、fulvestrant以及tamoxifen; 而這幾個藥品均可延長病人之無疾病惡化存活期達5至15個月。第二線治療也以內分泌治療為主, 加上黃體激素及雄激素, 最常用的藥物仍為letrozole或fulvestrant。對於接受過letrozole或anastrozole而病情仍持續惡化之病人, 可用everolimus加上exemestane使用。而化療則保留至快速蔓延之疾病亦或確定不耐受內分泌治療之病人。

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) 評估與本案藥品相關試驗(PALOMA-1、PALOMA-2、PALOMA-3)認為本案藥品無論是加上letrozole亦或fulvestrant皆可延長無疾病惡化存活期, 但CHMP也提到, 加上本案藥品會增加更多的不良反應發生, 尤其是嗜中性白血球低下所導致之免疫降低、貧血、及因嗜中性白血球低下所產生之發燒。但在評估風險效益分析時, 結果還是偏向效益。

因此CHMP決議通過palbociclib許可, 建議使用於以下條件:

IBRANCE®可用於治療荷爾蒙受體(HR)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性且罹患晚期或轉移性病人群：

- I. 與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用；
- II. 與 fulvestrant 合併使用於已接受過內分泌治療病人

本案藥品可用於停經前或停經後病人，且內分泌治療須包含與促黃體素釋放荷爾蒙致效劑(luteinizing hormone-releasing hormone [LHRH] agonist)合併使用才行。

CHMP 同時建議本案藥品僅能醫師開立。納入後須密切追蹤其安全性及更新資訊。

#### 4. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：postmenopausal advanced or metastatic breast cancer 排除條件：premenopausal advanced or metastatic breast cancer
<b>Intervention</b>	合併 <u>palbociclib, letrozole</u>
<b>Comparator</b>	letrozole、anastrozole 等
<b>Outcome</b>	PFS、OS
<b>Study design</b>	randomized controlled trial、systematic review、meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 11 月 16 日，以「postmenopausal」、「advanced or metastatic breast cancer」、「palbociclib」、「letrozole」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

##### (2) 搜尋結果

於 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，共得到 14 篇文獻，再進一步限縮研究設計後共有 3 篇隨機分派研究 (randomized controlled trial) 及 2 篇系

統性文獻回顧及統合分析研究 (systematic review and meta-analysis study)。

於 Embase 資料庫中以上述相同關鍵字進行搜尋，共找到 47 篇文獻；再進一步限縮研究設計後共有 9 篇隨機分派研究、系統性文獻回顧及統合分析研究。

再針對以上兩文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者、無法取得全文之文獻及研討會摘要性質之文獻後，共納入 2 篇臨床試驗文獻及 2 篇系統性文獻回顧及統合分析研究。

於 Cochrane Library 搜尋是否有針對「postmenopausal」、「advanced or metastatic breast cancer」、「palbociclib」、「letrozole」之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，共找到 3 篇 review 及 1 篇 technology assessment，但皆與本案藥品 palbociclib 無相關性。

於英國約克大學之 CRD (Centre for Reviews and Dissemination) 題庫中搜尋相關文字未搜尋到文獻。

綜上所述，最終納入共納入 4 篇文獻，包括 2 篇系統性文獻回顧及統合分析研究、2 篇隨機分派試驗，結果彙整如下(兩篇臨床試驗為建議者所提供至三國之相關試驗結果):

## 系統性文獻回顧及統合分析研究

### I. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis [22]

由 Chirila 等人於 2017 年發表於 *Current Medical Research and Opinion* 之網絡統合分析。作者以系統性文獻回顧方式於 2015 年 1 月搜尋各大電子資料庫(MEDLINE、Embase 及 Cochrane Library)、其他相關網站及學會期刊，以關鍵字「postmenopausal」、「ER+ or HR+」、「HER2-」、「locally advanced or metastatic breast cancer」、「no prior systemic treatment」(符合 palbociclib, letrozole 治療群) OR 「disease progression after prior endocrine therapy」(符合 palbociclib, fulvestrant 治療群) 找尋隨機分派試驗。搜尋後以 Bayesian 分析各療程。而各治療之排名則以曲線下表面累計排名(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)。

共 65 篇文獻符合初步納入條件，經過條件篩選後，針對未接受過治療(treatment naïve)組病人，最後納入 3 篇文獻作分析，分別比較合併 palbociclib, letrozole、anastrozole 1mg、letrozole 2.5mg 及 tamoxifen 20mg；而對於接受

過內分泌治療(previously treated)組病人，最後納入 18 篇文獻加以分析。對於兩組病人所納入之文獻係分別以交錯療效比較法(mixed-treatment comparison, MTCs) 進行分析。

在未接受過治療之病人群中，共納入 1,926 位病人、平均或中位數年齡在 61 及 67 歲間。因為每個治療只納入一項隨機試驗，因此以固定式模型(fixed-effects models) 進行統合分析。

結果：

(I) 合併 palbociclib, letrozole 相較於其他治療如：letrozole 2.5mg、tamoxifen 20mg 或/及 anastrozole 1mg 達到統計上顯著較長的無疾病惡化存活期，Hazard Ratio 從 0.41 至 0.58；在治療排名上，合併 palbociclib, letrozole 在四個治療比較中具較高的機率為最好的治療(99.8%)、SUCRA 值為 99.9%，接近 100%。但因為納入的文獻過少，因此並未進行敏感度分析。同樣的，也無法進行異質性分析，也未分析因不良事件終止治療，因為不是每項試驗都提到原因。

(II) 在先前接受過治療之病人群中，共納入 6,843 位病人、平均或中位數年齡在 50.5 歲及 66.5 歲間；由於隨機式模型(random-effects model) 分析會增加可信區間差異寬度，因此同樣以固定式模型進行分析。合併 palbociclib, fulvestrant 500mg 相較於其他治療如 fulvestrant 250 mg、fulvestrant 500/250 mg、anastrozole 1 mg、letrozole 2.5mg、exemestane 25 mg、megestrol acetate 160 mg、合併 aminoglutethimide 500 mg, corticosteroid 達到顯著較長的無疾病惡化，HR 從 0.26 至 0.46；效益相較於合併 everolimus 10mg, exemestane 25mg 未達統計上差異(PFS HR, 1.04, 95%CrI, 0.58 to 1.76)。於 10 個治療比較中，合併 palbociclib, fulvestrant 500mg 為最佳治療的可能性位列第二，與合併 everolimus 10mg, exemestane 25mg 相似 (SUCRA 值分別為 93.9%及 95%)。在因不良事件終止治療方面，則以隨機式模型分析，共納入 7,407 病人(16 項試驗)，於幾項治療比較有呈現較寬的可信區間傾向。但仍可觀察到合併 palbociclib, fulvestrant 500mg 相較於合併 everolimus 10mg, exemestane 25mg 因不良事件而終止治療的機率顯著較低。在針對安全性分析中，合併 palbociclib, fulvestrant 排名第 5 (2.9%)以及 SUCRA 值為第 8 高 (48.2%)，並未做敏感度分析。

(III) 小結

作者認為，交錯療效比較結果顯示，對於晚期或轉移性乳癌病人，無論在未接受過治療族群亦或先前接受過治療族群病人，palbociclib 合併療法(無論是 letrozole 亦或 fulvestrant)相較於內分泌治療可延長無疾病惡化。

## II. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence[23]

由 Polk 等人於 2016 年發表於 *ESMO Open* 之系統性文獻回顧，希望能探討 CDK 4/6 抑制劑之療效與安全性。作者於 2016 年 6 月在電子資料平台 (PubMed、EMBASE)、其他發表會議及 clinicaltrials.gov 以關鍵字「PD 0332991 OR palbociclib」、「breast cancer」、「LY2835219 OR abemaciclib」、「ribociclib OR LEE011」搜尋。本篇文獻納入 Phase I、Phase II 以及 Phase III 試驗。

Palbociclib 共納入 6 篇文獻分析(2 篇 phase I 試驗 [合併 palbociclib, letrozole vs. letrozole]及[合併 palbociclib, paclitaxel]、2 篇 phase II 試驗[palbociclib]及 [合併 palbociclib, letrozole vs. letrozole]、2 篇 phase III [合併 palbociclib, letrozole vs. letrozole]及[合併 palbociclib, fulvestrant vs. fulvestrant]試驗)。  
Abemaciclib 共納入 3 篇文獻( 2 篇 phase I 試驗 [abemaciclib 加上 (A)letrozole、(B) anastrozole、(C)tamoxifen、(D) exemestane、(E) 合併 exemestane, everolimus、(F) 合併 exemestane, trastuzumab] 及 [abemaciclib 及合併 abemaciclib, fulvestrant]、1 篇 phase II 試驗 [abemaciclib])。Ribociclib 則納入 2 篇文獻，皆為 Ib/II 試驗 ([A1: 合併 ribociclib, letrozole、A2: 合併 alpelisib, letrozole、A3: 合併 ribociclib, letrozole, alpelisib]及 [合併 ribociclib, everolimus, exemestane vs. 合併 ribociclib, exemestane])。

在療效分析上僅 palbociclib 之 phase III (PALOMA 2 和 PALOMA 3)試驗以及 phase II (PALOMA 1)呈現結果，合併 palbociclib, letrozole 達到中位數 PFS 之 24.8 個月相較於 letrozole 之中位數 PFS 14.8 個月。而合併 palbociclib, fulvestrant 達到中位數 PFS 9.5 個月對照 fulvestrant 之 4.6 個月。其他兩 CDK 4/6 抑制劑結果因為仍處於 phase I 或 phase II 試驗因此無法呈現結果。

在安全性分析，常見 CDK4/6 抑制劑的不良反應為：嗜中性白血球低下、嗜中性白血球低下導致發燒、白血球低下、貧血、倦怠、血小板低下。

### 小結

作者認為，目前這三種 CDK 4/6 抑制劑試驗仍在發展追蹤中。雖然藥品機轉類似，但作者在審閱文獻時，發現 abemaciclib 似乎較其他兩藥品更容易穿越血腦障壁 (blood-brain barrier)，因此未來可用於治療腦轉移病人，相關研究如：abemaciclib 合併內分泌治療或 trastuzumab 用於腦轉移之乳癌病人 (phase II)正在進行中。

由於本文獻搜尋適用族群為全部罹患乳癌病人，因此作者在結論中個別分析不同次族群，以 ER+/HER2-病人來說，僅 PALOMA 2 及 PALOMA 3 試

驗結果呈現具體結果。而作者另提到其他族群如 HER2+ 族群、以及 Triple negative 族群，這些族群的試驗仍在發展中階段。

而在安全性評估上，仍屬本案藥品具較多的結果，對於 palbociclib 所帶來的血液不良反應，如嗜中性白血球低下，作者也提到皆可以調整藥品劑量來緩解。而其他非血液不良反應為倦怠以及腸胃症狀。Ribociclib 在初期試驗中出現高比例 grade 3 高血糖的不良反應，但由於試驗人數過少，仍需更大型試驗佐證此結果。

CDK 4/6 抑制劑(palbociclib、ribociclib 以及 abemaciclib)合併 AI 相較於單獨內分泌治療可增加中位數無疾病惡化存活時間，而其不良反應可藉由調整藥物劑量來降低或緩解。

### Randomized controlled trials

### **III. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer (PALOMA-2)[24]**

此為 Finn 等人於 2016 年所發表之文獻，亦為加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 評估時所納入之文獻之一。此為一項雙盲設計、隨機分派樞紐試驗，共納入 666 位停經後、ER 陽性、HER-2 陰性晚期乳癌，未接受過治療之病人。以 2:1 比例隨機分派至給予合併 palbociclib, letrozole (N= 444；4 週週期，前三週每日給予 palbociclib 125mg 後一週休息；letrozole 2.5mg 則是持續每日給予)或安慰劑, letrozole (N=222)治療 (如表六及表七)。

納入試驗條件：停經後、ER 陽性、HER2 陰性晚期乳癌，未接受過全身性治療(systemic therapy)之病人。先前接受過輔助治療如 nonsteroidal AI 可納入，除非在治療時或完成輔助治療後之 12 個月內復發則被排除。病人需器官功能正常、ECOG performance 0-2 以及可測量之 RECIST 指數(version 1.1)或只轉移至骨頭(bone-only disease)。

排除條件：病人發生晚期、症狀性臟器轉移、且具發生短期、危及生命之併發症之高風險病人。

主要評估指標為無疾病惡化存活期。次要評估指標為整體存活期、客觀緩解率、臨床效益反應（定義為完全反應、部分反應或維持穩定病情達至少 24 週）、病人通報結果（patient-reported outcomes）、藥物動力學以及安全性。

#### 結果

- (I) 合併 palbociclib, letrozole 治療組達到中位數無疾病惡化期 24.8 個月 (95% CI, 22.1 to not estimate)相較於合併安慰劑, letrozole 組之 14.5 個



月(95% CI, 12.9 to 17.1)，兩組之 hazard ratio for disease progression or death 為 0.58 (95% CI, 0.46 to 0.72；P< 0.001)。

- (II) 病人中位數追蹤時間為 23 個月。在試驗截止前，共 331 例發生疾病惡化或死亡，其中合併 palbociclib, letrozole 組共 194 例(43.7%)，合併安慰劑, letrozole 組 137 例(61.7%)；前組中 199 位病人(44.8%)及後組中 61 位病人(27.5%)仍持續接受治療。兩組中位數劑量強度(the median relative dose intensity)，亦即，實際給藥劑量與計劃劑量的比例於合併 palbociclib, letrozole 組為 palbociclib 93%，letrozole 100%，於安慰劑, letrozole 組兩者皆為 100%。Palbociclib 於 160 位病人皆調整劑量(36.0%)而安慰劑則僅 3 位病人(1.4%)調整劑量。
- (III) 終止治療的最大主因為疾病惡化，合併 palbociclib, letrozole 組 172 位病人(38.7%)以及合併安慰劑, letrozole 組 125 位病人(56.3%)。整體因不良反應而終止治療比例為，合併 palbociclib, letrozole 組 43 位病人(9.7%)以及合併安慰劑, letrozole 組 13 位病人(5.9%)。
- (IV) 在次族群分析上，以分層組群評估無疾病惡化存活率，如臟器疾病病人群(合併 palbociclib, letrozole 組 48.2% vs. 安慰劑, letrozole 組 49.5%；HR 0.63；95%CI 0.47 to 0.85)、非臟器疾病病人群(51.8% vs. 50.5%；HR 0.50；95%CI 0.36 to 0.70)、曾接受過內分泌治療病人群(56.1% vs. 56.8%；HR 0.53；95%CI 0.40 to 0.70)及未接受過內分泌治療病人群(43.9% vs.43.2%；HR 0.63；95%CI 0.44 to 0.90)。於新診斷之轉移性乳癌病人群中，接受合併 palbociclib, letrozole 治療組同樣具較低的疾病惡化或死亡風險 (37.6% vs. 36.5%；HR 0.67；95% CI 0.46 to 4.99)。
- (V) 合併 palbociclib, letrozole 組之確定客觀緩解率(confirmed objective response rate)為 42.1% (95% CI, 37.5 to 46.9)，相較於合併安慰劑, letrozole 組之 34.7% (95% CI, 28.4 to 41.3)。
- (VI) 臨床效益反應率為 84.9% (95% CI, 81.2 to 88.1) vs. 70.3% (95% CI, 63.8 to 76.2)。
- (VII) 在安全性評估上，合併 palbociclib, letrozole 組最常見之不良反應為：嗜中性白血球低下、白血球低下、倦怠、噁心、關節痛及禿髮。排除掉嗜中性白血球低下以及白血球低下，57%病人報告的不良反應嚴重度最高為 grade 1-2、39.2%為 grade 3 或更高。血液不良反應包括嗜中性白血球低下(合併 palbociclib, letrozole 組 79.5% vs. 合併安慰劑, letrozole 組 6.3%)、白血球低下(39.0% vs. 2.3%)、貧血(24.1% vs. 9.0%)以及血小板低下(15.5% vs. 1.4%)。Grade 3 或 4 之血液不良反應如嗜中性白血球低下(66.4% vs. 1.4%)、白血球低下(24.8% vs. 0%)、貧血(5.4% vs. 1.8%)以及血小板低下(1.6% vs. 0%)。而 grade 3 或 4 之嗜中性白血球低下合併發燒於合併 palbociclib, letrozole 組佔 1.8%，對

照組則無案例發生。

- (VIII) 最常見非血液不良反應為倦怠(合併 palbociclib, letrozole 組 37.4% vs. 合併安慰劑, letrozole 組 27.5%)、噁心(35.1% vs. 26.1%)以及關節痛(33.3% vs. 33.8%)。禿髮於合併 palbociclib, letrozole 組較常見(grade 1 約 30.2%、grade 2 約 2.7%)。其他於合併 palbociclib, letrozole 組發生比例高於合併安慰劑, letrozole 組的不良事件有腹瀉(26.1% vs. 19.4%)、咳嗽(25.0% vs. 18.9%)以及口腔炎(15.3% vs. 5.9%)。
- (IX) 嚴重不良反應於合併 palbociclib, letrozole 組共 19.6%相較於安慰劑, letrozole 組之 12.6%。治療中合併 palbociclib, letrozole 組共 10 位病人死亡(2.3%)、安慰劑, letrozole 組 4 位病人死亡(1.8%)。
- (X) 小結

對於罹患晚期乳癌且具 ER+及 HER2-，且未接受過治療之病人，合併 palbociclib, letrozole 相較於單一 letrozole 治療可明顯延長無疾病惡化存活期，但須注意的是，合併療法會提高血液相關不良事件發生，尤其是嗜中性白血球低下，降低病人免疫功能。但大部分之不良事件皆能以暫停治療或降低劑量即可回復。

#### IV. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18[25]

由 Finn 等人於 2016 年發表之文獻，亦為加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 評估時所納入之文獻之一。此為一項隨機分派、開放式設計試驗。共納入 165 位停經罹患 ER+、HER2-晚期乳癌未接受過治療病人。病人皆以 1:1 比例隨機分派接受合併 palbociclib, letrozole 治療或安慰劑, letrozole 治療(如表六及表七)。

納入試驗條件：停經後婦女、ER+/HER2- 罹患晚期乳癌病人：1)局部轉移疾病無法接受切除或放射線治療；或 2)轉移性疾病符合接受內分泌治療之病人。其他條件如骨轉移、RECIST 分數、及 ECOG 0-1 分、需器官功能(骨髓、腎臟及肝臟)健全者。

排除條件：曾接受過全身性治療、接受過 letrozole 輔助治療且於治療結束後 12 個月內復發之病人、先前接受過 CDK 抑制劑治療或轉移至腦部病人。

主要療效指標為無疾病惡化存活期(PFS)，次要指標為客觀緩解率(ORR)、臨床效益反應率(clinical benefit response, CBR)、反應持續時間(duration of response)及整體存活期(OS)。藥物安全也在評估範圍內。

意圖治療族群共 165 位病人中，54% 為 <65 歲病人，大部分病人(71%) 為乳管原位癌、22.4% 為葉狀原位癌(剩下的 6.6% 為混合病理類)。約 49% 病人未接受過輔助治療。29 位病人(17.6%) 為單純骨轉移、48.5% 為內臟轉移(肺部及/或肝臟)病人、剩下 33.9% 為其他轉移處(骨轉移及/或其他非內臟轉移)。

在結果部分：

- (I) 在次族群分析中，合併 palbociclib, letrozole 組於 <65 歲病人之中位數 PFS 為 18.8 個月(95 % CI 12.8 to 26.1)相較於 letrozole 組之 7.7 個月(95%CI 2.8 to 10.9)(HR= 0.315, 95 % CI 0.184 to 0.539; p < 0.00001)。在 ≥65 歲之病人群，合併 palbociclib, letrozole 組之中位數 PFS 為 26.2 個月(95 % CI 12.6 to not estimable)及 letrozole 組 12.9 個月(95 % CI 5.7 to 22.2) (HR= 0.505, 95 % CI 0.269 to 0.948; p= 0.0155)。
- (II) 在乳管原位癌病人，合併 palbociclib, letrozole 組之中位數 PFS 為 24.4 個月(95 % CI 13.1 to 35.3)相較於 letrozole 組的 11.1 個月(95 % CI 7.3 to 13.3) (HR= 0.393, 95 % CI 0.239 to 0.647; p = 0.00007)。
- (III) 而葉狀原位癌病人(次族群人數較少，合併 palbociclib, letrozole 組 [n=18]; letrozole 組 [n=19])，合併 palbociclib, letrozole 組之中位數 PFS 為 9.4 個月(95 % CI 7.8 to 18.8)相較於 letrozole 組之 4.8 個月(95 % CI 1.9 to 16.4) (HR= 0.626, 95 % CI 0.282 to 1.391; p= 0.123)。
- (IV) 對於未接受過輔助治療之病人群，合併 palbociclib, letrozole 組之中位數 PFS 為 24.4 個月(95 % CI 13.1 to 35.3)，letrozole 組為 8.2 個月(95 % CI 5.7 to 12.5) (HR= 0.341, 95 % CI 0.194 to 0.599; p= 0.00004)。
- (V) 針對接受過輔助治療之病人群，其中位數 PFS 為 16.1 個月(95 % CI 11 to not estimable) vs. 10.9 個月(95 % CI 3.5 to 16.6) (HR= 0.539, 95 % CI 0.302 to 0.962; p= 0.0169)；值得一提的是，接受過輔助治療的病人中有 65.5% 病人接受過抗荷爾蒙治療。對於使用過抗荷爾蒙治療之病人群，合併 palbociclib, letrozole 組之中位數 PFS 為 18.8 個月(95 % CI 9.7 to not estimable)及 12.9 個月於 letrozole 組(95 % CI 2.1 to 21.8) (HR= 0.460, 95 % CI 0.222 to 0.956; p= 0.0165)。在單純骨轉移病人群中、還有其他的轉移病群中，合併 palbociclib, letrozole 組均略勝一籌。
- (VI) 安全性分析部份，在所有次族群中，合併 palbociclib, letrozole 組發生 grade 3 至 4 級不良反應的比例皆比單獨使用 letrozole 組群較高(≤ 88.2% vs. ≤ 32.4%)；合併 palbociclib, letrozole 組有一例發生 grade 5 之不良反應：為一位 < 65 歲罹患葉狀原位癌病人，因疾病惡化導致死亡。在合併 palbociclib, letrozole 組所有次族群中最常見之不良反應皆為嗜中性白血球低下、白血球低下、倦怠以及貧血。合併 palbociclib, letrozole 組之 grade 3 至 4 級不良事件發生率於各次族群比例相似，同時嚴重不良事件發生比例也相似。

- (VII) 嗜中性白血球低下為合併 palbociclib, letrozole 組最常見不良反應，約有 75.9%病人在接受治療中呈現某種程度的嗜中性白血球低下；其中 49.4%為 grade 3 嗜中性白血球低下，而 6.0%則為 grade 4。反觀接受單一 letrozole 治療組，僅 5.2%病人在治療中呈現某種程度的嗜中性白血球低下，其中 1.3%病人呈現 grade 3 而無病人達到 grade 4。合併 palbociclib, letrozole 組從治療第一劑至發生第一次嗜中性白血球低下事件之中位數時間為 20 天；而 grade 3 嗜中性白血球低下之中位數持續時間為 8 天，grade 4 中位數持續時間為 7 天。
- (VIII) 因為嗜中性白血球低下較容易導致感染，因此作者也分析罹患嗜中性白血球低下病人是否會加重感染比例，發現在合併 palbociclib, letrozole 組僅 1 人在發生嗜中性白血球低下時合併病毒感染(Influenza, grade 3)。大部分病人(71.7%)並無合併其他感染。
- (IX) 小結

荷爾蒙受體陽性為乳癌中常見的分類，而傳統中常見的治療為抗荷爾蒙治療，包括 tamoxifen、芳香環轉化酶抑制劑(AI)、fulvestrant。而一旦診斷為晚期乳癌，其存活率皆不超過 3-4 年。本試驗結果顯示本案藥品為首見非屬內分泌治療而可延長無疾病惡化時間於罹患晚期乳癌，合併 ER+/HER2-之病人。雖然仍須由 PALOMA 2 結果證實，但從 PALOMA 3 試驗(比較 palbociclib, fulvestrant versus fulvestrant)結果可得知 CDK4/6 抑制劑的重要角色。在此試驗中，作者嘗試將試驗中病人以年齡分為兩次族群(<65 歲及≥65 歲)，因乳癌預後與病人年齡相關，結果發現，兩次族群於 grade 3/4 不良反應、劑量調整比例、以及因不良反應而中斷治療之病人比例相當。雖然在 PALOMA 1 試驗中聲稱為第一線治療，但其實約一半納入試驗中的病人皆已接受過全身性輔助治療，如化學治療、抗荷爾蒙治療如 tamoxifen、non-steroidal AI、steroidal AI。而次族群分析結果發現合併 palbociclib, letrozole 之療效效益於未接受過任何治療的病人最明顯，然而對於曾接受治療的病人合併 palbociclib, letrozole 之療效效益仍具臨床意義。在另一項次族群分析，以病理學分類之病人，雖然大部分病人為乳管原位癌，但仍有 10 至 15%病人為葉狀原位癌。當比較兩組時，合併療法均呈現效益，但因本試驗中葉狀原位癌病人數少，因此需小心判讀結果，但仍可看出，合併 palbociclib, letrozole 治療可明顯增加兩次族群病人之無疾病惡化存活期。在各次族群分析中位數臨床效益率以及無疾病惡化存活期，各次族群達到比例相似。雖然合併治療會增加 grade 3/4 嗜中性白血球低下，此試驗發現嗜中性白血球低下會隨著時間減退，且並不合併感染率升高。

表六 臨床試驗之設計與病人資訊比較摘要

作者年代	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	試驗組治療	實際治療/收納	納入	排除
			對照組治療	實際治療/收納		
Finn, 2016 PALOMA 2	雙盲設計、隨機分派、樞紐試驗	666	合併 <u>palbociclib, letrozole</u> (4 週週期，前三週每日給予 palbociclib 125mg 後一週休息；letrozole 2.5mg 持續每日給予)	444	停經後、ER 陽性、HER2 陰性晚期乳癌，未接受過全身性治療 (systemic therapy) 之病人。先前接受過輔助治療如 nonsteroidal AI 可納入，除非在治療時或完成輔助治療後之 12 個月內復發則被排除。病人需器官功能正常、ECOG performance 0-2 以及可測量之 RECIST 指數 (version 1.1) 或只轉移至骨頭 (bone-only disease)。	病人發生晚期、症狀性器官轉移、且具發生短期、危及生命之併發症之高風險病人。
			<u>安慰劑, letrozole</u> (2.5mg 持續每日給予)	222		
Finn, 2016 PALOMA 1	隨機分派、開放式設計試驗	165	合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 治療 (4 週週期，前三週每日給予 palbociclib 125mg 後一週休息；letrozole 2.5mg 持續每日給予)	84	停經後婦女、ER+/HER2- 罹患晚期乳癌病人：1) 局部轉移疾病無法接受切除或放射線治療；或 2) 轉移性疾病符合接受內分泌治療之病人。其他條件如骨轉移、RECIST 分數、及 ECOG 0-1 分、需器官功能 (骨髓、腎臟及肝臟) 健全者；且皆簽署知情同意書。	曾接受過全身性治療、接受過 letrozole 輔助治療且於治療結束後 12 個月內復發之病人、先前接受過 CDK 抑制劑治療或轉移至腦部病人。
			<u>安慰劑, letrozole</u> 治療 (2.5mg 持續每日給予)	81		

表七 研究結果療效之比較資訊摘要

作者年代	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	不良事件及發生率
Finn, 2016 PALOMA 2	合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 治療組達到中位數無疾病惡化期 24.8 個月	合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組之確定客觀	合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組最常見之不

	<p>(95% CI, 22.1 to not estimate)相較於安慰劑, letrozole 組之 14.5 個月 (95% CI, 12.9 to 17.1), 兩組之 hazard ratio for disease progression or death 為 0.58 (95% CI, 0.46 to 0.72; P&lt;0.001)。</p> <p>在試驗截止前, 共 331 例發生疾病惡化或死亡, 其中合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組共 194 例(43.7%), 安慰劑, letrozole 組 137 例(61.7%); 前組中 199 位病人(44.8%)及後組中 61 位病人(27.5%)仍持續接受治療。</p>	<p>緩解率(confirmed objective response rate) 為 42.1% (95% CI, 37.5 to 46.9), 相較於安慰劑, letrozole 組之 34.7% (95% CI, 28.4 to 41.3)。</p> <p>而臨床效益反應率為 84.9% (95% CI, 81.2 to 88.1) vs. 70.3% (95% CI, 63.8 to 76.2)。整體存活期的數據尚未成熟故尚未發表。</p>	<p>不良反應為: 嗜中性白血球低下、白血球低下、倦怠、噁心、關節痛及禿髮。排除掉嗜中性白血球低下以及白血球低下, 57% 病人報告的不良反應嚴重度最高為 grade 1-2、39.2% 為 grade 3 或更高。血液不良反應包括嗜中性白血球低下(合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組 79.5% vs. 安慰劑, letrozole 組 6.3%)、白血球低下 (39.0% vs. 2.3%)、貧血 (24.1% vs. 9.0%) 以及血小板低下 (15.5% vs. 1.4%)。Grade 3 或 4 之血液不良反應如嗜中性白血球低下 (66.4% vs. 1.4%)、白血球低下 (24.8% vs. 0%)、貧血 (5.4% vs. 1.8%) 以及血小板低下 (1.6% vs. 0%)。而 grade 3 或 4 之嗜中性白血球低下合併發燒於 <u>palbociclib, letrozole</u> 組佔 1.8%, 對照組則無案例發生。</p>
<p>Finn, 2016 PALOMA 1</p>	<p>在次族群分析中, 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組於 &lt;65 歲病人之中位數 PFS 為 18.8 個月 (95% CI 12.8 to 26.1) 相較於 letrozole 組之 7.7 個月 (95% CI 2.8 to 10.9) (HR= 0.315, 95% CI 0.184 to 0.539; p&lt;0.00001)。在 ≥65 歲之病人群, 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組之中位數 PFS 為 26.2 個月 (95% CI 12.6 to not estimable) 及 letrozole 組 12.9 個月 (95% CI 5.7 to 22.2) (HR= 0.505, 95% CI 0.269 to 0.948; p= 0.0155)。在乳管原位癌病人, 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組之中位數 PFS 為 24.4 個月 (95% CI 13.1 to 35.3) 相較於 letrozole 組的 11.1 個月 (95% CI 7.3 to 13.3) (HR= 0.393, 95% CI 0.239 to 0.647; p= 0.00007)。而葉狀原位癌病人(次族群人數較少, 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組 [n=18]; letrozole 組 [n=19]), 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組之中位數 PFS 為 9.4 個月 (95% CI 7.8 to 18.8) 相較於 letrozole 組之 4.8 個月 (95% CI 1.9 to 16.4) (HR = 0.626, 95% CI 0.282 to 1.391; p=</p>	<p>對於未接受過輔助治療之病人群, 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組之中位數 PFS 為 24.4 個月 (95% CI 13.1 to 35.3), letrozole 組為 8.2 個月 (95% CI 5.7 to 12.5) (HR= 0.341, 95% CI 0.194 to 0.599; p= 0.00004)。針對接受過輔助治療之病人群, 其中位數 PFS 為 16.1 個月 (95% CI 11 to not estimable) vs. 10.9 個月 (95% CI 3.5 to 16.6) (HR= 0.539, 95% CI 0.302 to 0.962; p= 0.0169); 值得一提的是, 接受過輔助治療的病人中有 65.5% 病人接受過抗荷爾蒙治療。對於使用過抗荷爾蒙治療之病人群, 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組之中位數 PFS 為 18.8 個月 (95% CI 9.7 to not</p>	<p>在所有次族群分析中, 合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組發生 grade 3-4 不良反應的比例皆比單獨使用 letrozole 組群較高 (≤ 88.2% vs. ≤ 32.4%)。合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組有一例發生 grade 5 之不良反應: 為一位 &lt; 65 歲罹患葉狀原位癌病人, 因疾病惡化導致死亡。在合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組所有次族群中最常見之不良反應皆為嗜中性白血球低下、白血球低下、倦怠以及貧血。合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組之 grade 3-4 不良事件發生率於各次族群比例相似, 同時嚴重不良事件發生比例也相似。嗜中性白血球低下為合併 <u>palbociclib, letrozole</u></p>

	0.123)。	estimable)及 12.9 個月於 letrozole 組(95 % CI 2.1 to 21.8) (HR= 0.460, 95 % CI 0.222 to 0.956; p= 0.0165)。	組最常見不良反應，約有 75.9%病人在接受治療中呈現某種程度的嗜中性白血球低下；其中 49.4%為 grade 3 嗜中性白血球低下，而 6.0%則為 grade 4。反觀接受單一 letrozole 治療組，僅 5.2%病人在治療中呈現某種程度的嗜中性白血球低下，其中 1.3%病人呈現 grade 3 而無病人達到 grade 4。合併 <u>palbociclib, letrozole</u> 組從治療第一劑至發生第一次嗜中性白血球低下事件之中位數時間為 20 天。而 grade 3 嗜中性白血球低下之中位數持續時間為 8 天，grade 4 中位數持續時間為 7 天。
--	---------	---	---

### (五)建議者提供之資料

- (1) 建議者自評本申請藥品Ibrance® (Palbociclib)為突破創新新藥，並於送審資料第11節附2篇系統性文獻回顧及統合分析研究，分別為「Mixed-Treatment Comparison for First-Line Treatments for ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer」(Pfizer贊助)及「Systematic Review and Network Meta-analysis Comparing Palbociclib with Chemotherapy Drugs for the Treatment of Postmenopausal Women with HR-Positive and HER2-Negative Metastatic Breast Cancer」，研究團隊主要為Debanjali Mitra及Cornerstone Research Group Inc.等(Pfizer贊助)。整體而言，送審資料內容說明大致清楚與完整。
- (2) 上述兩篇文獻之其中一篇比較palbociclib與化學療法之間接比較研究已公開發表[27]，本報告摘要如後：
 

此研究主要針對未曾接受過治療 (將palbociclib定位為一線治療) 或已接受過內分泌治療或化療 (將palbociclib定位為二線治療)之復發性局部或轉移性且診斷帶有HR(+)/HER2(-)之乳癌病人，比較藥品為合併palbociclib, letrozole及合併palbociclib, fulvestrant與化學治療之間接比較。相對療效指標為主要分析無疾病惡化存活時間(PFS)以及到發生疾病惡化之時間(TTP)。

在結果部分，

  - I. 在第一線治療的情境下，合併palbociclib, letrozole 與化學治療相比，呈現PFS以及TTP的延長與改善 (具統計上顯著差異)，其中，相較於 capecitabine (intermittent: HR 0.28；95%CI 0.11 to 0.72)以及 mitoxantrone

相比 (HR 0.28; 95% CI 0.19 to 1.96); 另外, 相較於paclitaxel也較改善 (HR 0.59 [0.19 to 1.96])、doxorubicin (HR 0.51 [0.14 to 2.03])以及其他單一療法或合併療法 (HR range 0.24 to 0.99)。

- II. 在第二線治療的情境下, 合併palbociclib, fulvestrant 在 PFS/TTP部分優於capecitabine [intermittent: HR 0.28 (0.13 to 0.65)], 具統計上顯著差異。
- III. 小結: 作者認為, 合併palbociclib, letrozole和合併palbociclib, fulvestrant 無論在第一線或第二線治療皆優於化學治療。

(3) 建議者亦提供 PALOMA 3 試驗 (detailed safety analysis)[28], PALOMA 3 試驗為一隨機分派、雙盲且多中心、安慰劑對照之 Phase III 臨床試驗, 針對 ER(+)/HER2(-)復發性局部或轉移性乳癌病人, 比較併用 palbociclib, fulvestrant 與單用 fulvestrant 治療之療效及安全性; 試驗之主要評估指標為無疾病惡化存活期 (PFS), 次要評估指標為各治療組之安全性評估比較。

- I. 試驗納入 517 位病人, 於試驗期間每周期之第 1 日及第 15 日肌肉注射 fulvestrant <sup>d</sup>500 mg (每個 cycle 為四週), 試驗組(n=345)病人同時口服 palbociclib 125 mg/day (服藥三週、停藥一週); 對照組(n=172)為安慰劑, fulvestrant 組。
- II. 試驗結果, 合併 palbociclib, fulvestrant 組和安慰劑, fulvestran 組之中位數 PFS 分別為 9.5 個月和 4.6 個月, hazard ratio(HR)為 0.46 [P<0.001; 95% CI, 0.36 to 0.59]。
- III. 安全性分析部份, 合併 palbociclib, fulvestrant 組發生 grade 3/4 嗜中性白血球低下比安慰劑, fulvestran 組高(55.3% vs. 9.7%), 而發生的時間點於服藥後之第 16 天 (中位數), 且症狀持續 7 天左右的時間。調降 palbociclib 劑量可以改善血液不良事件的發生; palbociclib 劑量降低組和維持組的 PFS 之中位數皆為 9.5 個月且 hazard ratio(HR)為 0.87 [P=0.45; 95% CI, 0.61 to 1.25], 並未達到統計上顯著差異。合併 palbociclib, fulvestrant 組雖然發生 grade 3/4 嗜中性白血球低下機率高, 但引發感染卻低於 1%和對照組相似。
- IV. 小結: 作者認為, 針對 復發性局部晚期或轉移性乳癌婦女使用合併 palbociclib, fulvestrant 的治療, 病人耐受性好, 而嗜中性白血球低下這不良事件發生雖常見但無症狀, 可透過調整 palbociclib 劑量而不影響藥品整體療效。

(4) 建議者另提一份 PALOMA 3 試驗中參與病人預後相關之生活品質評估文獻 [29]。對於參與 PALOMA 3 試驗病人使用 global QoL (EORTC QLQ-C30) 評估病人生活品質。

<sup>d</sup>主管機關許可適應症:治療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的停經婦女, 且其雌激素受體為陽性的局部晚期或轉移性乳癌。



- I. 在整體評估 (global QoL)部份，合併 palbociclib, fulvestrant 組在生活品質上顯著比安慰劑, fulvestran 組較佳 [66.1 (95% CI: 64.5 to 67.7) vs. 63.0 (95% CI: 60.6 to 65.3); P=0.0313]; 合併 palbociclib, fulvestrant 組可延緩生活品質惡化 (目前未達中位數) hazard ratio(HR)為 0.64 [95% CI, 0.45 to 0.91; 1-sided P=0.0065]。合併 palbociclib, fulvestrant 組出現疼痛惡化的時間為 8 個月(95% CI: 5.6 – not estimable) 相較於安慰劑, fulvestran 組 2.8 個月(95% CI: 2.3 to 5.4)，合併 palbociclib, fulvestrant 組可延長疼痛惡化的時間，hazard ratio (HR)為 0.64 [P<0.001; 95% CI, 0.49 to 0.85]。
  - II. 小結：作者認為，針對復發性局部或轉移性乳癌病人，若對荷爾蒙治療已產生抗藥性，接受合併 palbociclib, fulvestrant 治療，除了可以延緩疾病的惡化，同時可改善其生活品質。
- (5) 建議者同時提出一份罹患乳癌病友之健康生活品質問卷，其中共收集 314 位病人，其中罹患乳癌轉移占 12.74%而已停經婦女占 90.13%。但因使用本案藥品病人數較低(僅 1 位)。但值得一提的是，問卷中病友對於治療結果/期望之優先順序，結果顯示，第一順位為延長生命、第二順位為延後復發時間、第三順位為減少副作用發生、第四順位為可以居家治療等。從病友觀點考量，建議者所提供之問卷調查，雖然本案藥品僅有一人服用過，但仍可看出病友對於新藥的期待，如延長生命、延緩疾病惡化或復發、減少副作用以及可居家治療。本案藥品為口服藥品，對於病友在服用藥品的可近性佳，也較符合病友期待，接受度較高。

#### 四、療效評估結論

##### (一)擬訂之臨床治療地位與療效參考品

1. 本案藥品之 ATC 分類碼為 L01XE33，屬 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ ANTINEOPLASTIC AGENTS/ OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS /Protein kinase inhibitors 之下。ATC 分類碼前五碼同屬「L01XE」者僅 lapatinib (L01XE07)及 everolimus (L01XE10)在臺灣所取得之適應症可用於治療乳癌。
2. 在直接比較之相關研究部分，根據建議者此次申請之給付範圍，主要臨床試驗 PALOMA 2，本案藥品合併 letrozole 與單一 letrozole<sup>°</sup>比較有直接比較研

<sup>°</sup>主管機關核可之適應症：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。

究。

3. 在間接比較部分，一篇由Chirila等人於2017年發表於*Current Medical Research and Opinion*之網絡統合分析，此研究比較合併 palbociclib, letrozole、Anastrozole 1mg、letrozole 2.5mg及tamoxifen 20mg。在結果部分，合併 palbociclib, letrozole 相較於其他治療如：letrozole 2.5mg、tamoxifen 20mg<sup>f</sup>或/及anastrozole 1mg<sup>g</sup>達到顯著較長的無疾病惡化存活期。
4. 本報告綜合考量最新版之國際臨床指引建議、我國健保給付規定、樞紐試驗對照品、間接比較及ATC碼等因素，建議可能的療效參考品為：letrozole、anastrozole、lapatinib及everolimus。

## (二) 臨床療效實證與安全性

### 與單一 letrozole 直接比較試驗

本案藥品(palbociclib, Ibrance®)之相關試驗主要來自一項雙盲設計、隨機分派樞紐試驗(PALOMA-2)。主要比較本案藥品合併 letrozole (palbociclib, letrozole)與單一 letrozole (安慰劑, letrozole)治療。試驗目的期望證實針對未曾接受過治療之停經後罹患晚期或轉移性乳癌，且荷爾蒙受體陽性(ER positive)、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之病人，合併 palbociclib, letrozole 治療相較於 letrozole 治療之相對療效與安全性。結果彙整如下：

1. 主要療效指標為無疾病惡化存活期，合併 palbociclib, letrozole 治療組達到中位數無疾病惡化存活期為 24.8 個月(95% CI, 22.1 to not estimate)相較於安慰劑, letrozole 組之 14.5 個月(95% CI, 12.9 to 17.1)，兩組之 hazard ratio for disease progression or death 為 0.58 (95% CI, 0.46 to 0.72；P<0.001)。
2. 而終止治療的最大主因為疾病惡化，合併 palbociclib, letrozole 組 172 位病人(38.7%)以及安慰劑, letrozole 組 125 位病人(56.3%)。整體因不良反應而終止治療比例為，合併 palbociclib, letrozole 組 43 位病人(9.7%)以及安慰劑, letrozole 組 13 位病人(5.9%)。
3. 合併 palbociclib, letrozole 組之確定客觀緩解率(confirmed objective response rate)為42.1% (95% CI, 37.5 to 46.9)，相較於安慰劑, letrozole 組之 34.7% (95% CI, 28.4 to 41.3)。而兩組之臨床效益反應率分別為 84.9% (95% CI, 81.2 to 88.1) vs. 70.3% (95% CI, 63.8 to 76.2)。整體存活期的數據尚未成熟故尚未發表。
4. 在安全性評估上，合併 palbociclib, letrozole 組最常見之不良反應為：嗜中性

<sup>f</sup>主管機關核可之適應症：對某些類型乳癌之輔助治療。

<sup>g</sup>主管機關核可之適應症：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。

白血球低下、白血球低下、倦怠、噁心、關節痛及禿髮。血液不良反應包括嗜中性白血球低下(合併 palbociclib, letrozole 組 79.5% vs. 安慰劑, letrozole 組 6.3%)、白血球低下( 39.0% vs. 2.3%)、貧血( 24.1% vs. 9.0%)以及血小板低下(15.5% vs. 1.4%)。Grade 3 或 4 之血液不良反應如嗜中性白血球低下(66.4% vs. 1.4%)、白血球低下( 24.8% vs. 0%)、貧血( 5.4% vs. 1.8%)以及血小板低下 ( 1.6% vs. 0%)。而 grade 3 或 4 之嗜中性白血球低下合併發燒於合併 palbociclib, letrozole 組佔 1.8%，對照組則無案例發生。

5. 最常見非血液不良反應為倦怠(合併 palbociclib, letrozole 組 37.4% vs. 安慰劑, letrozole 組 27.5%)、噁心( 35.1% vs. 26.1%)以及關節痛( 33.3% vs. 33.8%)。禿髮於合併 palbociclib, letrozole 組較常見(grade 1 約 30.2%、grade 2 約 2.7%)。其他於合併 palbociclib, letrozole 組發生比例高於安慰劑, letrozole 組的不良事件有腹瀉(26.1% vs. 19.4%)、咳嗽(25.0% vs. 18.9%)以及口腔炎(15.3% vs. 5.9%)。

### (三) 主要醫療科技評估報告

#### 1. 加拿大 CADTH/pCODR

於 2016 年 5 月公告一份初始建議 (initial recommendation)，不建議給付 palbociclib 與 letrozole 合併使用做為荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性、晚期乳癌之停經後婦女之第一線內分泌治療。而後建議者依據最新且資料較完善之第三期臨床試驗結果，重新提交申請，pCODR 於民國 105 年 11 月 21 日公告一份最終建議(Final recommendation)。pERC 建議給付 Ibrance® (palbociclib)與 letrozole 合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性、先前未曾使用全身性療法治療其晚期疾病之晚期乳癌之停經後婦女。

#### 2. 澳洲 PBAC

於 2017 年 3 月公告，不建議 palbociclib 用於荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性之晚期乳癌的第一線內分泌治療。PBAC 提到，做為第一線治療的單一內分泌治療(single agent endocrine therapy)對大部分病人來說已有顯著的臨床效益，額外增加使用本治療會增加毒性，對整體存活期之效果無法確定，且不確定對於何種條件的患者有最佳療效，將 palbociclib 與 letrozole 合併使用於第一線治療之成本效益具不確定性。

#### 3. 英國 NICE

於 2017 年 11 月公告初稿 (TA915)，此份完整報告預計於 12 月 20 日公告

最終評議結果 (final appraisal determination)。NICE 初步決議，建議收載 palbociclib 與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌患者，做為初始荷爾蒙治療。

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	(1) 於 2016 年 5 月 5 日公告。 (2) 於 2016 年 11 月 21 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2017 年 11 月 7 日止查無資料，預計於 12 月 20 日公告最終審議決定。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2017 年 12 月 11 日公告醫療評估報告 1 份。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供本品與經濟評估相關之文獻。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [17、18]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-canadian oncology drug review，以下簡稱 pCODR) 於 2016 年 5 月 5 日公告一份初始建議(Initial recommendation)。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，以下簡稱 pERC)不建議給付 palbociclib (以下簡稱本品) 與 letrozole 合併使用做為荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性、晚期乳癌之停經後婦女之第一線內分泌治療。此建議乃基於 pERC 認為以當時的臨床試驗，還

無法確信本品的淨臨床效益，雖委員會確信本品能產生抗癌活性，但其臨床效益仍有高度不確定性。經濟評估方面，pERC 認為本品與 letrozole 合併使用不符合成本效益，且因臨床試驗提供的資訊不夠完整，模型使用的療效參數具有高度不確定性。

而後廠商依據最新且資料較完善之第三期臨床試驗結果，重新提交申請，pCODR 於 2016 年 11 月 21 日公告一份最終建議(Final recommendation)。pERC 建議給付 Ibrance® (palbociclib，以下簡稱本品)與 letrozole 合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性、先前未曾使用全身性療法治療其晚期疾病之晚期乳癌之停經後婦女。另外，pERC 表示廠商並沒有提出本品與 fulvestrant 合併使用，做為第二線治療使用之申請，因此本品與 fulvestrant 合併使用，用於治療過去曾使用荷爾蒙治療惡化的晚期乳癌病人並不在本次申請範圍。

廠商申請的內容，pERC 認為本品與 letrozole 合併相較於單一使用 letrozole 能顯著改善無惡化存活期(progression-free survival，以下簡稱 PFS)及客觀療效反應率(objective response rate，以下簡稱 ORR)，但在生活品質及整體存活期(overall survival)並未證明有改善，整體來說有中等程度的淨臨床效益。本品能延遲疾病的惡化，與病人價值相符合。經濟評估的部分，pERC 認為在廠商的建議價格下，本品與 letrozole 合併使用相較於單一使用 letrozole 是不具有成本效益的，且廠商低估了可觀的財務衝擊。經濟報告內容摘要如下：

廠商提交一份比較本品與 letrozole 合併使用相較於單一使用 letrozole 之成本效果分析及成本效用分析，評估期為 10 年，使用分段存活模型(partitioned survival model)，模型包含三個健康狀態，分別為惡化前期、惡化期(或惡化後期)及死亡，療效參數來源為臨床試驗 PALOMA-2、PALOMA-1，以 28 天為週期估算治療成本，最後廠商估算本品之遞增成本效果比值(Incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER)為 310,007 加幣/QALY gained。除此，廠商還以本品與 letrozole 合併使用相較於單一使用 anastrozole、exemestane 或 tomosifen 藥品進行敏感度分析。

pCODR 的臨床指導小組(Clinical Guidance Panel，以下簡稱 CGP)認為此比較設定能反映臨床上的標準治療，實屬合理，但仍有其他芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor，以下簡稱 AI)如：anastrozole 和 exemestane 亦可能為荷爾蒙受體陽性、Her2 陰性之第一線治療選項。但 PALOMA-1 和 PALOMA-2 的研究設計沒有探討本品與其他荷爾蒙治療合併使用的情況。針對廠商提交的分析與假設，有部分限制如下：惡化後的成本與惡化後積極治療時間(duration of active therapy)是影響成本的主要因素。廠商推論本品與 letrozole 合併使用的治療組有較長的無惡化存活期，故維持在惡化期的時間較短，接受積極治療、化療和最佳

支持治療(best supportive care, 以下簡稱 BSC)的時間也較短, 單一使用 letrozole 組的惡化期間的治療成本因而較大。廠商在提出的經濟評估中, 因假設接受積極治療的病人約有 43% 的病人會接受 exemestane 與 everolimus 合併使用的荷爾蒙治療, 則此治療每個月的治療成本是高的。這是影響 ICER 值最顯著的因素。經濟指導小組(Economic Guidance Panel, 以下簡稱 EGP) 與 CGP 皆認為兩組整體存活期無顯著差異的情況下, 兩組的積極治療時間至少應相同。再者, 透過病歷審查發現接受本品與 letrozole 合併使用治療與單一使用 letrozole 治療的病人, 其接受不同惡化後治療的比例是沒有不同的。從臨床觀點來看, 單一使用 letrozole 相較於本品與 letrozole 合併使用, CGP 認為接受單一使用 letrozole 治療的病人在惡化期應有較高的比例接受最佳支持治療(BSC), 並且有較低的比例會接受積極治療(AT)。另外, 影像相關的成本僅依照醫師的申報資料, 而非影像的總體成本; 生活品質參數主要來自的 PALOMA-2 試驗, 但 PALOMA-2 試驗僅有惡化前期的數據, 惡化後的資料是來自其他文獻。

EGP 重新進行本品與 letrozole 合併使用相較於 letrozole 單獨使用的成本效用分析, 但因網絡綜合分析有其限制與不確定性, 故未重新進行本品與 letrozole 合併使用相較於單一使用 anastrozole、tamoxifen 和 exemestane 的成本效用分析。在不同情境假設下, EGP 重新估計之 ICER 值為 295,925~745,785 加幣/QALY。另外, 透過 log-logistic parametric curves 估計在試驗期間的 OS 和 PFS 參數, 及在後續追蹤治療期, 假設兩組治療特定事件機率是相同的情境下, 表示最佳估計的 ICER 值是 327,303 加幣/QALY。另外, 本品與 letrozole 合併使用的額外成本約為 174,484~227,517 加幣, 則影響額外成本最主要的因素是在於惡化後積極治療的期間。

總結來說, 在廠商的建議價格下, 無論是廠商或 EGP 提出之結果, 皆顯示本品與 letrozole 合併使用不具成本效益。pERC 認為 PALOMA-2 試驗缺乏整體存活期的資料, 且無法從中取得生活品質參數, 增加了成本效益分析的不確定性。主要影響成本的因素為在惡化期的成本及惡化期接受積極治療期間。pERC 認為收載本品主要的挑戰在於本品成本過高、適用病患數量龐大、因監測副作用需要額外的醫療成本。本品屬新增關係, 若收載可預期整體的成本將增加, 且廠商因低估本品市佔率使財務影響分析也有所低估, 本品需降低價格以增加成本效益及減少財務衝擊。

## 2. PBAC (澳洲) [19]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2017 年 3 月發布一則公開摘要文件, 基於 PBAC 尚未知澳洲藥物管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)最終將許可本品的適應症範圍為何, 建議不收載 palbociclib 用於荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因

子接受體(Her2)呈陰性之晚期乳癌的第一線內分泌治療。PBAC 提到，做為第一線治療的單一內分泌治療(single agent endocrine therapy)對大部分病患來說已有顯著的臨床效益，額外增加使用本治療會增加毒性，對整體存活期之效果無法確定，且不確定對於何種條件的患者有最佳療效，將本品與 letrozole 合併使用於第一線治療之成本效益具不確定性。此外，依廠商推估，在後續第二至五年每年的淨成本將超過一億澳幣，對澳洲聯邦(Commonwealth)來說承擔的機會成本相當可觀。經濟評估內容摘要如下：

廠商提交一份使用馬可夫模型(Markov model)、評估期間為 10 年、以 28 天為循環週期之成本進行成本效用與成本效果分析，比較本品與 letrozole 合併使用相較於單一使用 letrozole。該模式包含三個疾病狀態，分別為惡化前期、惡化期及死亡，療效參數採用 PALOMA-1 試驗，折現率為 5%，計算之 ICER 值為 45,000~75,000 澳幣/QALY。PBAC 認為此結果明顯被低估，理由為廠商採用療效資料可能有所偏差的 PALOMA-1 試驗不甚恰當，本品的成本因治療的時間長度不正確而有所低估，且以現有的整體存活期資料來說，10 年的評估期間過長。此外，PBAC 對於存活資料的外推方法、疾病惡化期成本的估計等亦有所疑慮，且模型中未考慮副作用對成本與生活品質的影響，綜合上述，PBAC 認為本品與非類固醇芳香酶抑制劑(non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) 合併使用的成本效益具有高度不確定性。

本品使用量與財務影響的部分，根據廠商預估，未來五年的淨成本將超過一億澳幣，PBAC 認為此結果被低估，原因為病患實際接受本品治療的平均時間可能較試驗的中位數 24.8 個月更長，且即使有終止治療的限制，病患仍有在疾病惡化後繼續使用本品的可能。此外，原使用 letrozole、anastrozole 等內分泌治療的病患可能轉為使用本品，且病患有多種管道能取得本品，符合適應症的病人數應會較原推估的 10,000 人多。PBAC 認為可透過風險分攤協議來處理上述的不確定性。

### 3. NICE (英國) [20]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 目前於 2017 年 11 月公告與本品相關之醫療科技評估報告 (TA915)，預計於 12 月 20 日公告最終審議決定 (final appraisal determination)。初步決議，其建議收載本品與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor, 以下簡稱 AI)合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌患者，做為初始荷爾蒙治療。

委員會表示 ICER 值仍有一些不確定，包含 (1) 整體存活模型；整體存活和無惡化存活期間的關係：使用 PALOMA-1 試驗中的整體存活數據，得到整體



存活中有 27.5% 是無惡化存活期或假設得到的整體存活期與所得到的無惡化存活期是相等的；(2) 無惡化疾病的效用值；(3) 後續治療的成本。然而，委員會同意廠商所使用的疾病惡化之臨床實際成本（是比較接近 ERG 估計的結果），並且將它折現後加總成為病人可近性方案，結果顯示 ICER 值是符合英國國民健康服務(National Health Service, NHS)成本效益的範圍。因此，委員會建議收載本品與 AI 藥品合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性 (ER+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(Her2-)之局部晚期或轉移性乳癌的成人患者。惟此評議結果尚未成為 NICE 最終公告建議，在解讀上述內容仍需注意。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [21]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱SMC) 於2017年11月10日評估並於12月11日發布的第1276/17號報告顯示，廠商申請給付為(1) 本品與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HR-positive HER2-negative)之局部晚期或轉移性乳癌患者及(2) 本品與fulvestrant 合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HR-positive HER2-negative)且之前接受過內分泌治療之局部晚期或轉移性乳癌患者。而這目標族群，不管在停經前或停經後之婦女，內分泌治療者應該合併使用促黃體激素釋放激素(luteinizing hormone-releasing hormone, 以下簡稱LHRH)。

SMC 審理此案是依據生命臨終(the end of life process)審議流程，建議有條件收載本品(palbociclib)與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HR-positive HER2-negative)之局部晚期或轉移性乳癌患者的第一線治療。

廠商提出一份使用馬可夫模型(Markov model)、評估期間為40年(lifetime horizon)，模型包含三個疾病狀態，分別為惡化前期、惡化期及死亡，並且假設惡化期的病人會接受4線治療的成本效用分析。本品與letrozole合併使用相較於letrozole單獨使用的成本效用分析，並且提出次級分析，比較使用capecitabine治療和混合組成比較品之成本效用，例如：cepecitabine/letrozole。

在病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 下，本品與letrozole合併使用相較於單獨使用letrozole、混合組成比較品、使用capecitabine的ICER值分別為26,706英鎊、19,241英鎊和25,306英鎊；廠商依模型中PFS信賴區間下限和治療至治療中斷時間 (time to treatment discontinuation) 的信賴區間上限進行單因子敏感度分析，分析結果顯示本品與letrozole合併使用相較於單獨使用letrozole的ICER值分別為59,156英鎊和54,383英鎊。廠商依模型中「整體存活 (假設本品與letrozole合併使用沒有得到任何整體存活)」、「評估期間為5年」、「二組惡化前的效用值相等」和「只考慮惡化前的治療成本」進行情境分析，分析結果顯示本

品與letrozole合併使用相較於單獨使用letrozole的ICER值分別為25,870英鎊、35,893英鎊、28,398英鎊和54,274英鎊。

SMC針對廠商所提出的經濟評估提出以下的建議：

- A. 模型中具有一些不確定性，例如：本品的整體存活期估計上缺乏統計上顯著的資料。而廠商是使用PALOMA-1試驗的死亡（mortality）的資料去推估整體存活。但這個試驗結果無法顯示二者間在整體存活上有顯著的差異。除此，廠商在敏感度分析中提供一個假設沒有整體存活優勢的分析。結果顯示有較低的ICER值，但SMC認為，結果雖然少了整體存活期但惡化前存活成本較低，因此導致ICER較低的結果。
- B. 經濟模型中使用的臨床數據是來自第二期樞紐試驗PALOMA-1，而不是第三期樞紐試驗PALOMA-2。歐洲藥物管理局（The European Medicines Agency，以下簡稱EMA）考慮會存在高風險的偏誤。
- C. 廠商對於使用本品治療成本作了敏感度分析；而這些成本是使用臨床研究中治療到治療中斷時間的數據進行估算。從完整性(completeness)來看，廠商提出一個有關直到惡化前治療成本的敏感度分析，但在臨床實務上，病人中斷治療可能是其他原因而不一定是因為惡化。

SMC 建議收載的理由主要基於廠商提出的病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme，PAS）的利益改善了本品的成本效果（cost-effectiveness）。SMC 建議收載是依病人用藥可近性方案(PAS)於蘇格蘭 NHS(NHS Scotland)持續執行的可能性及其藥價需與目前藥品定價相當或較低的條件下。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：breast cancer 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	palbociclib

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 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 11 月 7 日，以 palbociclib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，共查獲七篇與 Palbociclib 相關之經濟評估研究，其中三篇為研討會論文摘要：

第一篇研究[30]為加拿大付費者觀點的成本效用分析，評估本品與 letrozole 合併使用於荷爾蒙受體陽性晚期乳癌的第一線治療，研究者建立一個機率性離散事件模擬模型(probabilistic discrete-event simulation model)，療效參數採用 POLOMA-1、POLOMA-2 試驗，以計算增加使用本品所能得到的經健康生活品質校正生命月(Quality-adjusted life month, QALM)。基礎方案分析的評估期為 15 年，折現率為 5%，疾病惡化發生時間與死亡發生時間以韋氏分配與指數分配(Weibull and exponential distribution)估計，成本的估計根據安大略省支付標準(Ontario fee schedule)，另進行機率性敏感度分析。結果顯示相較於 letrozole 單一治療，使用本品與 letrozole 合併使用可多提供 14.7 個 QALM 及增加成本 \$161,508 加幣，估算結果 ICER 值為 10,999 加幣/QALM。在願付成本閾值為 \$4,167 加幣/QALM 的假設下，本品符合成本效益的機率為 0%。在機率性敏感度分析中，當願付成本閾值訂為 \$11,000 加幣/QALM 時，本品有 50% 的機率符合成本效益。

第二篇研究[31]以美國社會觀點評估本品併用常規治療的成本效益分析。研究者以離散事件模擬模型(discrete event simulation model)模擬疾病惡化時間，以及比較替代性治療用於轉移性乳癌的臨床效益與成本。未接受過內分泌治療的病患被分派至本品與 letrozole 合併使用 (PAL+LET)組或單一使用 letrozole(LET)組；而曾接受過內分泌治療的病患則被分派至 palbociclib 併用 fulvestrant (PAL+FUL)組或單一使用 fulvestrant (FUL)組。模型假設根據公開臨床資料及其他經同儕審查之研究，並執行單因子及機率性敏感度分析檢驗模型穩健度。結果顯示，針對未接受過內分泌治療的病患，將 palbociclib 併用 letrozole 後增加每 QALY 的成本為 \$768,498 美元；而對於曾接受內分泌治療的病患，palbociclib 併用 fulvestrant 增加每 QALY 的成本為 \$ 918,166 美元。敏感性分析結果顯示，無論為

何種治療組別，願付成本閾值為\$100,000 美元/QALY 時，palbociclib 符合成本效益的機率為 0。

第三篇[32]為研討會論文摘要，研究者使用馬可夫模型，以美國第三支付方觀點比較 anastrole、letrozole、本品與 letrozole 合併使用三種治療用於 ER 陽性、Her2 陰性晚期乳癌之停經婦女之成本效益。疾病轉移機率參數依據公開臨床試驗，本品藥費以美國平均批發價計算，效用值與其他醫療成本來源為文獻資料，所有成本皆兌換成 2014 年的美元計算，折現率設為 5%。結果顯示 anastrole、letrozole、本品與 letrozole 合併使用三種治療的平均成本效果比值(C/E value)分別為 14,226.94、14,545.26、111,791.75 美元。Letrozole 單獨使用與本品併用 letrozole 相較於單獨使用 anastrole，其 ICER 值分別為 21,824.34、510,356.5 美元/QALY。總結來說，本品與 letrozole 合併使用在三種治療方式中最不具成本效益，其歸因於本品有較高的購置成本。

第四篇[33]以瑞士付費者觀點評估本品與 letrozole 合併使用作為荷爾蒙受體陽性、Her2 陰性的轉移性乳癌的第一線治療。研究者使用馬可夫模型(Markov cohort simulation)，療效參數依據 POLOMA-1 及其他臨床試驗，成本評估採用瑞士付費者觀點。基礎方案分析結果顯示，本品與 letrozole 合併使用(PALLET)相較於單一使用 letrozole，成本增加\$342,440 法郎、QALY 增加 1.14，ICER 值為\$301,227 法郎/QALY。從單因子敏感度分析結果發現，各主要參數值的變化皆未能使 ICER 值低於\$100,000 法郎/QALY。機率性敏感度分析顯示，PALLET 符合成本效益的機率為 0。在情境敏感度分析中，當 PALLET 降價 75%時，ICER 值為\$173,995 法郎/QALY，且有 73%的機率符合成本效益。但在現行價格下，PALLET 將使瑞士的醫療體系每年增加 1.55 億法郎的成本。以瑞士付費者觀點來說，本品與 letrozole 合併使用作為轉移性乳癌的第一線治療是不具成本效益。

第五篇研究[34]為第四篇之研究團隊於文章發表隔年提出之修正版本，因瑞士當局於 2017 年 3 月同意給付本品與 fulvestrant 合併使用，本品的實際給付價遠低於分析中原設定的價格，故重新計算後之 ICER 值為\$137,063 法郎/QALY。當使用折現率分別為 3%和 6%，則 ICER 值則分別增加到\$143,585 法郎/QALY 和\$150,341 法郎/QALY。在願付成本閾值為\$100,000 法郎/QALY 時，本品與 letrozole 合併使用則符合成本效益的機率為 19%。而整體財務衝擊亦經重新計算後，每年總成本約 1.43 億法郎，較原先單一使用 letrozole 的情境多出約 7,000 萬法郎的支出。

第六篇為研討會論文摘要[35]，以英國國民健康服務(NHS)觀點，評估另一新藥 ribociclib 與 letrozole 合併使用相較於使用本品與 letrozole 合併使用，作為 ER 陽性、Her2 陰性晚期或轉移性乳癌之停經婦女第一線用藥的成本效益。研究者使用分段存活模型(partition survival model)，以一個月為循環週期，ribociclib

的療效參數來源為 MONALEESA-2 試驗，本品則為 PALOMA-2、PALOMA-1 試驗，治療效果採用兩組無惡化存活期及整體存活期的風險比。成本包括藥費及其他醫療費用，效用值為 MONALEESA-2 試驗中的 EQ-5D-5L 資料，年成本效果折現率為 3.5%，評估期間為 40 年，另進行決定性與機率性敏感度分析。結果顯示，ribociclib 治療組與本品治療組的總成本分別為 107,128、115,012 英鎊，所得到的 QALY 則分別為 3.08 與 2.85，ribociclib 的成本較低以及得到較高的 QALY，相較於本品治療組具有絕對優勢，在願付成本閾值為 30,000 英鎊/QALY 時，ribociclib 較本品組符合成本效益的機率為 77.25%。兩種藥品在購置成本上的差距為影響結果的主要因素。

第七篇為研討會論文摘要[36]，以美國第三方支付方觀點，評估 ribociclib 與 letrozole 合併使用相較於使用本品與 letrozole 合併使用做為 ER 陽性、Her2 陰性晚期或轉移性乳癌之停經婦女第一線用藥的成本效益分析。研究者使用分段存活模型(partition survival model)，以一個月為循環週期，療效參數來源為 MONALEESA-2 試驗及 palbociclib 相關研究的統合分析結果。成本包括藥費及其他醫療費用，效用值為 MONALEESA-2 試驗中的 EQ-5D-5L 資料及文獻資料，年成本效果折現率為 3%，另進行決定性與機率性敏感度分析。結果顯示，ribociclib 治療組與本品治療組的總成本分別為 432,095、475,132 美元，所得到的 QALY 則分別為 3.07 與 2.99，ribociclib 治療組相較於本品治療組具有絕對優勢，在願付成本閾值為 50,000 美元/QALY 時，ribociclib 治療組相較於本品治療組，符合成本效益的機率為 72.5%。兩種藥品在購置成本上的差距為影響結果的主要因素。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之資料並無其他成本效益之研究。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據民國 103 年癌症登記報告[4]，女性乳癌的發生率為國內 10 大癌症之首，死亡率排名第 4。103 年度女性乳癌之新發個案數計 11,769 人，經年齡標準化發生率為每 10 萬人口 70.74 人。新發個案以第 II 期 4,076 人(31.95%)最多，其次為第 I 期 4,027 人(31.56%)及第 0 期 2,017 人(15.81%)，第 III、IV 期個案數相對較少，分別為 1,779 人(13.94%)及 818 人(6.41%)。首次治療情形以手術治療者最多，占 89.43%，其次為荷爾蒙治療(68.92%)及化學治療(60.01%)。乳癌患者多接受合併治療，第 III 期新發個案治療方式以乳房切除術、化療、放療、荷爾

蒙治療組合(25.97%)為最多，第 IV 期則以其他治療組合(42.42%)、化療(15.77%)為主要治療方式。

根據衛生福利部中央健康保險署公告 105 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計[37]，105 年女性乳癌之就醫病人數及藥費為各類癌症之首，就醫人數 116,769 人，藥費 5,765,676 千元，合計醫療費用僅次於氣管、支氣管和肺癌，為 11,521,547 千元。

## (二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，本報告參考全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 L01XE33，屬「L01XE：protein kinase inhibitors」類，而同屬此類的藥品尚有另外 37 種成份，經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁，僅有另外兩種成份於我國取得許可證且核可適應症用以治療乳癌患者，分別為 lapatinib(L01XE07)和 everolimus(L01XE10)。然 lapatinib 適用於治療 Her2/neu (ErbB2)過度表現之轉移性乳癌患者，與本品適應症不符。everolimus 適應症雖與本品相近，但其給付規定為「與 exemestane 併用，做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」，而本品之建議給付範圍為「適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女，本品可與 letrozole 併用」，考量 everolimus 之臨床地位與本品有所差異，亦非合適的核價參考品選項。綜合上述，本報告認為目前本品並無合適之核價參考品。

## (三) 財務影響

依據建議者提出之財務影響分析，其預估本品收載於健保後，將用於治療「停經後之局部晚期或轉移性乳癌且雌激素受體(ER)呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(Her2)呈陰性，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女，本品 (palbociclib) 可與 letrozole 合併使用」，將取代「第一線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品」及「第二線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品」之部分市場，建議者預估本品納入健保給付後，本品與 letrozole 合併使用之年度藥費第一年為 6 千萬至第五年的 6.2 億元，取代現行其他藥品與非藥品治療後，年度財務影響第一年約為 5 千 8 百萬元至第五年的 5 億元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為依本品將取代第一線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療

藥品及使用第二線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品的病人。

2. 目標族群推估：

- (1) 晚期乳癌病人數：建議者依據國家發展委員會之「中華民國人口推估（2016至2061年）」報告中取得2018~2022年女性人口數，再利用國建署癌症登記線上互動查詢系統提供之女性乳癌粗發生率計算癌症發生率，並推估2018~2022年之女性乳癌病人數。接續，依據2013年癌症登記報告中第IV期乳癌病人之比例（6.3%）推估新發晚期乳癌病人數並納入乳癌復發為第IV期之病人數，因此建議者推估第IV期(晚期)乳癌患者，第一年約為1,500人至第5年2,000人。
  - (2) 雌激素受體陽性呈陽性(estrogen receptor positive, 以下簡稱ER+)且第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, 以下簡稱Her2-)之停經後晚期乳癌病人數：建議者假設晚期乳癌病人約60%為已停經婦女，接續，依其所推估Her2-/ER+之比例及依據NCCN guideline所顯示乳癌患者接受治療比例推估目標族群為第一年的600人至第五年的750人。
3. 使用本品人數：建議者假設本品之市場滲透率，從第一年約10%至第五年約47%之間，推估本品使用人數；並依PALOMA-2試驗中使用本品之無惡化存活期(24.8個月)，表示使用本品人數會持續使用2年，因此當年度使用人數將會累加到下一年度，因此根據上述推估邏輯估算，使用本品人數第一年約60人至第五年約640人。
  4. 原情境之年度總藥費：建議者依PALOMA-2試驗中使用本品之無惡化存活期(24.8個月)，以2年為情境，認為目標族群第一年會接受第一線晚期乳癌賀爾蒙／化療，則約有9成目標族群將會於第二年接受第二線晚期乳癌賀爾蒙／化療治療，建議者再依據目前健保已給付第一線晚期乳癌賀爾蒙／化療組合及第二線晚期乳癌賀爾蒙／化療組合每年平均費用進行計算，因此在原情境中，建議者加總所有治療組合後，估算年度總藥費約為第一年的2億6千萬至第五年的3億2千萬。
  5. 新情境之年度總藥費：當在納入新藥Ibrance<sup>®</sup>後，建議者假設市場滲透率及當年度使用人數累加到下一年度後，因此預算未來Ibrance<sup>®</sup>使用人數第一年約60人至第五年約640人。建議者以每日1次，每次1顆，每月治療21天，一年12個療程，根據建議給付價格，推估本品年度藥費約為第一年的6千萬元至第五年的6億2千萬元，由於本品需與letrozole合併使用，因此同時考量letrozole之藥費，建議者以每日1次，每次1顆，每月治療30天，1年12個月估算，配合健保給付藥品letrozole之價格後，則預估本品與letrozole合併使用之年度藥費約為第一年的6千1百萬元至第五年的6億3千萬元；將其他現有治療組合的費用算入後，新情境中所有藥品之年度總藥費第一年約

為 3 億 2 千萬至第五年的 8 億 3 千萬元。

6. 其他醫療費用：建議者假設使用本品可減少因注射化療藥品所產生的醫療費用第一年約 6 萬元至第五年約 30 萬元。
7. 財務影響：建議者將新情境之年度總藥費與舊情境之年度總藥費及其他醫療費用節省相減後，建議者預估本品若納入健保給付，對健保帶來的財務影響第一年約 5 千 8 百萬元至第五年 5 億元。

本報告對建議者財務影響分析有以下幾點評論：

1. 臨床使用地位：建議者在財務影響分析中提出本品在健保給付後將取代「第一線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品治療」及「第二線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品」市場，與其申請資料中說明本品之臨床使用定位為新增關係相左。建議者無提供相關臨床實驗或實證研究結果說明使用本品將可以延緩或降低化學治療，因此在估算目標族群之化學治療相關之醫療費用具有高度不確定性。本報告認為本品納入給付後，根據臨床專家意見，同時考量「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」之第九節抗腫瘤藥物給付規定，本報告認為若以未來五年之財務影響做為評估基礎，本品納入給付後，可能會
  - (1) 新增於以「停經後之局部晚期或轉移性乳癌且 ER+/Her2-，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女」，則會新增使用本品，本品將與 letrozole 合併使用。
  - (2) 也可能會取代 anastrozole 部份藥品市場，即以「停經後之局部晚期或轉移性乳癌且 ER+/Her2-，適合以 anastrozole 做為第一線治療之婦女」，則此治療族群則會改使用本品與 letrozole 合併使用。
2. 目標族群：建議者在人數推估時，僅納入第四期之乳癌病人數與建議者所提出「符合建議給付條件之病人」相左，在部份參數並無清楚說明出處，使本報告難以驗證。除此，本品申請給付條件為「停經後之局部晚期或轉移性乳癌且 ER+/Her2-，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女」，根據本品之 PALOMA-2 臨床試驗結果，顯示 letrozole 單獨使用時 PFS 為 14.5 個月，則建議者並無納入會延續使用之病人數，因此在病人數推估上可能低估。

目前台灣婦女停經平均年齡約為 50 歲，本報告經諮詢臨床專家認為停經女性乳癌病人數應包括 50 歲以上之病人數，除此臨床專家表示本品申請給付條件為「停經後之局部晚期或轉移性乳癌且 ER+/Her2-，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女」則不會有復發之病人數，因此本報告在估算目標族群，則依據 2010 年至 2014 年癌登中 50 歲以上第三期及第四期發生人數，以複合成長率進行推估 2018 年至 2022 年「停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女」病人數，並無納入可能復發之病人族群。接續，採用過去相關研究數據顯示三、四期停經婦女 ER+/Her2-之比例[38]及依藥品使用比例估算病人數可能延續使用人數，接續依臨床專家建議本品未來可能新增於 letrozole



市場及取代 anastrozole 市場之市場滲透率進行估算。

3. 原情境之年度總藥費：建議者提出「第一線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品組合」、「第二線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療組合」及治療期間之參數，但建議者並無清楚說明相關內容及相關參數引用出處，使本報告難以驗證其合理性，亦無從加以驗證。因此本報告使用健保資料庫全人口檔 2016 年門住診申報資料進行估算，依診斷碼 ICD-9-code 符合 174 之 50 歲以上並使用 Letrozole 和 Anastrozole 之藥品並排除當年度及過去 5 年曾使用 tamoxifen 非第一線治療之人數及曾進行外科手術切除之早期乳癌之可能人數並估算兩藥品之使用比例後，則依此比例推估原情境使用 letrozole 和 anastrozole 藥品人數，並分別依 letrozole 和 anastrozole 之仿單用法用量估算原情境之年度藥費，第一年約為 2 千 7 百萬元至第五年為 3 千 4 百萬元。
4. 新情境之年度總藥費：建議者在推估本品年度藥費上，在本品使用人數上以 2 年進行估算延續治療之人數，但臨床試驗結果 PFS 為 24.8 個月，建議者只估算 2 年，則與試驗結果相左，則會低估延續治療之人數；此外，建議者以一年 12 個療程進行估算本品藥費，若依一年 52 週進行估算，本品一年應會使用 13 個療程，除此 letrozole 併用之年度藥費是以每個月 30 天，即一年 360 天進行估算，也會有低估之情形，則綜合上述參數顯示建議者在使本品併用 Letrozole 治療之使用人數及藥品費用上均有低估之情形。
5. 其他醫療費用：建議者認為納入本品可以減少因化療所衍生的醫療支出，但建議者並無清楚說明出處及計算基礎，使本報告難以驗證，因此本報告不納入計算。

在針對前述因素加以校正後，本報告認為本品納入健保後為一個部份新增與部份取代的治療選項，其將新增於與 letrozole 合併使用，並可能取代 anastrozole 之部份市場，則本品與 letrozole 合併使用人數，第一年約 330 人至第五年的 2,300 人，則本品與 letrozole 合併使用之年度藥費第一年約為 3 億 6 千萬元至第五年的 24 億 3 千萬元。若將新情境之年度總藥費與原情境之年度總藥費相減，則整體的健保財務影響第一年約為 3 億 5 千萬元至第五年約 24 億 1 千萬元。

在本品使用量之估算上，可能會受到 letrozole 和 anastrozole 之藥品使用比例及 letrozole 市場滲透率所影響，尤其市場滲透率受市場機制影響大，不確定性高，本報告難以預估，因此本報告分成下述三種敏感度分析情境：

1. 情境一：考量在計算 letrozole 和 anastrozole 之藥品使用比例時，是否需排除當年度及過去 5 年曾進行外科手術切除乳房之人數具有不確定性，因此在不排除之情況，依此比例進行估算，整體的健保財務影響相較於基礎方案，第一年約再增加 1 千萬元至第五年約再增加 2 千萬元。
2. 情境二（市場滲透率低推估）：依據專家意見，本品與 letrozole 合併使用新增於 letrozole 單獨使用之市場滲透率低推估約為第一年 10% 至第五年 50%，

及取代 anastrozole 單獨使用之市場滲透率不變的情境下，則本品與 letrozole 合併使用人數，第一年約 190 人至第五年的 1,900 人，則本品與 letrozole 合併使用之年度藥費第一年約為 2 億元至第五年的 20 億 3 千萬元。若將新情境之年度總藥費與原情境之年度總藥費相減，則整體的健保財務影響第一年約為 2 億元至第五年約 20 億 1 千萬元。

3. 情境三（市場滲透率高推估）：依據專家意見，本品與 letrozole 合併使用新增於 letrozole 單獨使用之市場滲透率高推估約為第一年 30% 至第五年 70%，及取代 anastrozole 單獨使用之市場滲透率不變的情境下，則本品與 letrozole 合併使用人數，第一年約 480 人至第五年的 2,600 人，則本品與 letrozole 合併使用之年度藥費第一年約為 5 億 1 千萬元至第五年的 28 億 3 千元。若將新情境之年度總藥費與原情境之年度總藥費相減，則整體的健保財務影響第一年約為 5 億 5 百萬元至第五年約 28 億 1 千萬元。

## 七、經濟評估結論

1. 加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pCODR) 於 2016 年 11 月 21 日公告—建議給付乃基於 pERC 認為相較於單一使用 letrozole，本品與 letrozole 合併使用能顯著改善無惡化存活期及客觀療效反應率，但在生活品質及整體存活期並未證明有改善，整體來說有中等程度的淨臨床效益。但在經濟評估部分，pERC 認為本品與 letrozole 合併使用是不具成本效益的，且低估可觀的財務衝擊。
2. 蘇格蘭藥物委員會(SMC)於 2017 年 12 月 11 日公告此案是依據生命臨終審議流程，建議有條件收載本品與芳香環轉化酶抑制劑(AI)合併使用，用於治療 HR-positive/HER2-negative 之局部晚期或轉移性乳癌患者的第一線治療，其建議收載的理由主要基於廠商提出的病人用藥可近性方案的利益改善了本品的成本效果。
3. 澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 於 2017 年 3 月發布一則摘要文件，基於 PBAC 尚未知澳洲藥物管理局最終將許可本品適應症範圍則不建議收載。
4. 依據建議者提供之財務影響分析，若本品收載於健保後，本品可與 letrozole 合併使用，將取代「第一線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品」及「第二線晚期乳癌賀爾蒙治療或化療藥品」之部分市場，建議者預估本品納入健保給付後，本品與 letrozole 合併使用之年度藥費第一年為 6 千萬元至第五年的 6.2 億元，取代現行藥品治療組合與其他非醫療費用後，年度財務影響第一年約為 5 千 8 百萬元至第五年的 5 億元。
5. 本報告認為本品納入健保給付，將新增於 letrozole 之部份藥品市場，並可能會取代 anastrozole 藥品之部份市場。建議者在相關參數及假設具有不確定性，其中需校正且對財務有較多影響的因素包括計算重新定義「停經後之局部晚期或轉移性乳癌且 ER+/Her2-，適合以 letrozole 做為第一線治療之婦女

之病人數」、不同之比較品、暫不納入其他醫療費用（化療費用）及校正本品年度療程數...等。在針對前述因素加以校正後，第一年約 330 人至第五人的 2,300 人，則本品與 letrozole 合併使用之年度藥費第一年約為 3 億 6 千萬元至第五年的 24 億 3 千萬元。若將新情境之年度總藥費與原情境之年度總藥費相減，則整體的健保財務影響第一年約為 3 億 5 千萬元至第五年約 24 億 1 千萬元。

4. 本報告依 letrozole 和 anastrozole 之藥品使用比例及本品與 letrozole 合併使用之市場滲透率進行敏感度分析，由於前者影響幅度較小，本品與 letrozole 合併使用市場滲透率影響幅度較大，則分成低推估和高推估分別陳述：當本品與 letrozole 合併使用新增於 letrozole 單獨使用之市場滲透率調降至第一年 10% 至第五年 50%（低推估），則本品與 letrozole 合併使用人數，第一年約 190 人至第五人的 1,900 人，整體的健保財務影響第一年約為 2 億元至第五年約 20 億 1 千萬元；當市場滲透率提高至第一年 30% 至第五年 70%（高推估），整體的健保財務影響第一年約為 5 億 5 百萬元至第五年約 28 億 1 千萬元。

## 參考資料

1. 台灣癌症防治網. HER2 陽性晚期乳癌病患治療的選擇. *癌症新探* 2017; 82.
2. TCOG 乳癌研究委員會. 乳癌診斷與治療共識. 臺北市, 國家衛生研究院 (NHRI) 癌症研究組 & 臺灣癌症臨床研究合作組織 (TCOG); 2004.
3. Organization WH. GLOBOSCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. WHO. Published 2012. Accessed November 01, 2017.
4. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 103 年癌症登記報告. 臺北市, 衛生福利部國民健康署, 2016. Accessed November 01, 2017.
5. 衛生福利部. 民國 105 年死亡統計年報. Accessed November 01, 2017. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-3352-36826-113.html> Published 2017. Accessed November 01, 2017.
6. 財團法人醫藥品查驗中心. 法洛德注射液 50 毫克/毫升 (Faslodex) 醫療科技評估報告. In 2016.
7. 張金堅. 晚期乳癌荷爾蒙治療的新曙光. *台灣醫界* 2013; 56(3): 14-16.
8. 杜世興. 乳癌晚期復發轉移治療新選擇口服標靶 CDK4/6 抑制劑. *癌症預防* 2017.
9. William J. Gradishar Mea. Breast Cancer, Version 1.2017 Featured Updates to the NCCN Guidelines. Published 2017. Accessed November 06, 2017.
10. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(25): 3069-3103.
11. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 2017; 28(1): 16-33.
12. Pfizer. 愛乳適 膠囊 75 毫克、100 毫克、125 毫克 Ibrance Capsules 75 mg、100 mg、125 mg. In: Pfizer; 2016.
13. Polk A, Kolmos IL, Kumler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO open* 2016; 1(6): e000093.
14. Ehab M, Elbaz M. Profile of palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)* 2016; 8: 83-91.
15. Methology WCCfDS. ATC/DDD Index. Published 2017. Accessed November.08, 2017.
16. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證. Published 2017. Accessed November 08, 2017.
17. CADTH. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) INITIAL

- RECOMMENDATION Palbociclib. In: CADTH-PCODR, ed.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_palbociclib\\_ibrance\\_abc\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_abc_rec.pdf); 2016. Accessed November 14, 2017
18. CADTH. Palbociclib (Ibrance) Resubmission ABC – pERC Final Recommendation. In: CADTH, ed.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_palbociclib\\_ibrance\\_resub\\_a\\_bc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_a_bc_fn_rec.pdf); 2016. Accessed November 14, 2017
  19. PBAC. PALBOCICLIB, Capsule 75 mg, 100 mg and 125 mg, Ibrance® , Pfizer Australia Pty Ltd. In: PBAC, ed.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/palbociclib-psd-march-2017.pdf>; 2017. Accessed November 14, 2017
  20. NICE. Palbociclib for treating hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID915]. In: NICE.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10068>; 2017. Accessed November 14, 2017
  21. SMC. Forthcoming Submission: palbociclib (Ibrance). In: SMC, ed.  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Forthcoming\\_Submissions/palbociclib\\_Ibrance](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/palbociclib_Ibrance); 2017. Accessed December 15, 2017
  22. USFDA. FDA approves Ibrance for postmenopausal women with advanced breast cancer. Published 2015. Accessed November 16, 2017.
  23. FDA U. Palbociclib (IBRANCE). Published 2017. Accessed. November 16, 2017
  24. Chirila C, Mitra D, Colosia A, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Current medical research and opinion* 2017; 33(8): 1457-1466.
  25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375(20): 1925-1936.
  26. Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast cancer research : BCR* 2016; 18(1): 67.
  27. Wilson FR, Varu A, Mitra D, Cameron C, Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2017; 166(1): 167-177.
  28. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative

- Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *The oncologist* 2016; 21(10): 1165-1175.
29. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27(6): 1047-1054.
  30. Raphael J, Helou J, Pritchard KI, Naimark DM. Palbociclib in hormone receptor positive advanced breast cancer: A cost-utility analysis. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2017; 85: 146-154.
  31. Mamiya H, Tahara RK, Tolaney SM, Choudhry NK, Najafzadeh M. Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2017; 28(8): 1825-1831.
  32. Bhattacharya K, Yang Y. A Cost-Effectiveness Analysis of Palbociclib and other Aromatase Inhibitors for Treatment of Advanced Breast Cancer. *Value in Health*; 19(3): A150.
  33. Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, Schwenkglenks M, Dedes KJ. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158(1): 51-57.
  34. Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Dedes KJ. Cost-effectiveness of palbociclib plus letrozole versus letrozole alone as a first-line treatment in women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. Revised results for the Swiss health care setting. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017; 163(3): 635-635.
  35. Hettle R, Suri G, Mistry R, Chandiwana D, Lee A. PCN119 - Cost-Effectiveness of Ribociclib Plus Letrozole Versus Palbociclib Plus Letrozole for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced/Metastatic Breast Cancer from A UK National Health Service Perspective. *Value in Health* 2017; 20(9): A433.
  36. 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. *Journal of Cancer Epidemiology* 2014; 2014: 11.
  37. 衛生福利部中央健康保險署. 癌症費用排行-105年各類癌症健保前10大醫療

支出統計（106.0823 新增）。

[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=CDA985A80C0DE710](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=CDA985A80C0DE710). Published 2017. Accessed November 20, 2017.

38. 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. *Journal of Cancer Epidemiology* 2014; 2014: 11.

## 附錄一、療效文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2017.11.16	#1	("postmenopausal"[All Fields]) AND ("advanced "[MeSH Terms] OR ("advanced"[All Fields]) OR "metastatic"[All Fields] AND ("breast cancer"[All Fields])AND (("palbociclib"[Supplementary Concept] OR " palbociclib "[All Fields]) AND plus[All Fields] AND ("letrozole"[MeSH Terms] OR ("letrozole"[All Fields]))	14
		#2	#1 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])	3
		#3	#1 AND (systematic[sb])AND (meta-analysis)	2
		#4	selected	2
Embase	2017.11.16	#1	postmenopausal AND advanced OR metastatic) AND ('breast'/exp OR breast) AND ('cancer'/exp OR cancer) AND ('palbociclib'/exp OR palbociclib) AND plus AND ('letrozole'/exp OR letrozole)	47
		#2	#1 AND ('meta-analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	9
		#3	selected	2
Cochrane Library	2017.11.16	#1	postmenopausal AND advanced OR metastatic breast cancer AND palbociclib plus letrozole	3
		#2	#1 AND technology assessment	1
		#3	selected	0
CRD	2017.11.16	#1	postmenopausal AND advanced OR metastatic breast cancer AND palbociclib plus letrozole	0
		#2	selected	0



## 附錄二、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2017.11.07	#1 breast cancer #2 Palbociclib #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis  #1 AND #2 AND #3	7	3
EMBASE	2017.11.07	#1 breast cancer #2 Palbociclib #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis  #1 AND #2 AND #3	11	1
Cochrane Library	2017.11.07	“Palbociclib” in “Economic Evaluations”	0	0
CRD	2017.11.07	#1 breast cancer #2 Palbociclib #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis  #1 AND #2 AND #3	0	0