

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：Kisqali 200mg Film-Coated Tablets

學名：每顆膜衣錠含有 200 毫克的 ribociclib (相當於 254.40mg 的 ribociclib succinate)

事由：衛生福利部中央健康保險署委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）針對台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）於 108 年 6 月函文健保署，依 107 年 12 月份之藥品專家諮詢會議審議決議內容，重新建議給付規定及給付價格，因此，健保署再次函請本中心依據建議者提出「新給付條件」及「給付價格」進行評估；基於本中心針對本案藥品已於 107 年 5 月及 10 月分別完成 2 份評估報告，故本次報告將以補充報告格式提供，對於建議者重新建議之「新給付條件」及「給付價格」再次進行財務影響分析，以供後續研議相關事宜。

完成時間：民國 108 年 8 月 6 日

評估結論

1. PBAC 於 107 年 3 月會議再次評估本品，評估報告指出本品與 NSAI 併用相較於 NSAI 單獨使用時可以增加某些病人的無惡化存活期，但整體存活期的效益是未知的，然而，因廠商降低本品價格且設有財務上限（financial caps），使本品成本效果在可接受的範圍內，故 PBAC 最終建議本品納入給付清單。
2. 本報告在有限的時間內，諮詢多位臨床專家，針對此次建議者所提出之給付限制條件之一：「荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR>30%」的合理性及該參數的不確定性使目標族群推估上具有變異。因此，本報告進行多項敏感度分析呈現。
3. 建議者預估本品納入健保給付後，未來五年本品使用人數為第一年約 210 人至第五年約 540 人，本品年度藥費為第一年約 1.7 億元至第五年約 2.8 億元；此外，建議者另提供 MEA 保密還款方案，但基於商業機密考量，本報告僅根據建議者提出新財務影響分析之部份進行評估。
4. 有關建議者之財務影響推估，本報告認為其在推估目標族群人數時，所推估之參數具有部份不確定性，例如在估算 50 歲以上目標族群人數時，不應採用「全部乳癌患者」之 50 歲以上病人比例計算，而是應以「晚期乳癌患者」之 50 歲以上比例計算較為適當；此外，建議者未將本品併用藥品 letrozole 延長用藥的費用納入考量，亦會增加整體財務影響推估的不確定性。
5. 本報告在調整相關參數後，根據建議者所推估的本品可能使用率，以及同時考量當年度及前一年可能續用之人數後，推估本品使用人數為第一年約 470 人至第五年約 1,000 人，本品年度藥費為第一年約 3.5 億元至第五年約 7.7 億元，本品併用 letrozole 的合計年度藥費為第一年約 3.7 億元至第五年約 7.9 億元，另將原情境單獨使用 letrozole 的藥費扣除後，預估本案對健保整體財務影響為第一年增加約 3.5 億元至第五年增加約 7.7 億元。
6. 由於「乳癌荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性」及「荷爾蒙受體（ER/PR）陽性中強陽性（ER/PR>30%）之佔率」等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介於第一年約 1.98 億元至第

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

五年約 10.4 億元。

7. 由於相關參數推估具高度不確定性，本報告進行三項敏感度分析，詳細整理如後：

- (1) 敏感度分析一：若「乳癌荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性」參數改以廖等人於 2013 年之病歷回溯性研究中第四期 luminal A(ER/PR+, HER2-, low grade, or intermediate) 及 luminal B(ER/PR+, HER2-, high grade) 之比例，由 53% 調高至 72% 時，則未來五年整體財務影響第一年約 4.8 億元至第五年約 10.4 億元。
- (2) 敏感度分析二：依臨床專家意見「荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率」約為 80%~50%，當此參數由 89% 調降至 80% 時，則未來五年整體財務影響第一年約 3.17 億元至第五年約 6.90 億元。
- (3) 敏感度分析三：依臨床專家意見「荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率」約為 80% 至 50%，當此參數由 89% 調降至 50% 時，則未來五年整體財務影響第一年約 1.98 億元至第五年約 4.31 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 108 年 7 月健保署藥品專家諮詢會議討論，初步提出之給付規定建議為「與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線內分泌治療，須完全符合以下條件：(1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。(2) HER-2 檢測為陰性。(3) 經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀(visceral crisis)。此外，經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請，每位病人至多給付 24 個月為限」。

本報告依據上述專家諮詢會議所提給付條件建議，進行財務影響評估更新。因國內尚無公開之「轉移性乳癌未出現器官轉移」病人比例統計資料，因此，本報告參考臨床指引並諮詢臨床專家意見，假設只有三陰性乳癌(Triple-negative breast cancer, 縮寫為 TNBC) 或 ER/PR(+)/HER-2(-) 中 visceral crisis 的第 IV 期病人才會單獨使用化學治療或緩和治療，而為了推估 ER/PR(+)/HER-2(-) 病人中 visceral crisis 的比例，本報告以 105 年癌登資料中單獨使用化學治療或緩和治療的 50 歲以上第 IV 期病人數，以及文獻統計的三陰性乳癌病人數比例，推估「50 歲以上第 IV 期 ER/PR(+)/HER-2(-) 且 visceral crisis」在「50 歲以上第 IV 期 ER/PR(+)/HER-2(-)」之佔率，再以此佔率推估可能的新發與復發目標族群病人數，並依建議者所推估本品可能之使用率，估算未來五年本品使用人數為第一年約 650 人至第五年約 1,590 人，未來五年整體財務影響一年約 4.9 億元至第五年約 10.6 億元。

另外，由於「早期乳癌 ER/PR(+)/HER-2(-) 復發為遠端轉移性乳癌」病人數推估仍

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

具不確定性，因此本報告另參考國內的研究資料進行敏感度分析，以了解不同參數推估資料來源在病人數及財務影響推估結果上的差異；而經調整參數的推估來源後，推估未來五年本品使用人數為第一年約450人至第五年約990人，未來五年整體財務影響一年約3.4億元至第五年約6.63億元。

此外，有關使用本品而延長使用letrozole所增加的藥費，因letrozole藥費相較於本品藥費低，因此，本案整體財務影響仍與本品年度藥費接近。

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

台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）於2017年12月25日函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出擊癌利[®] 200毫克膜衣錠（Kisqali[®] 200mg tablets）納入健保給付建議，因此健保署委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）執行醫療科技評估，而本中心業已於2018年5月完成評估報告一份；該案經2018年7月份之藥品專家諮詢會議審議，基於本案藥品並無臨床急迫性，且成本效益尚待釐清，建議暫不納入健保給付。

後續，建議者於2018年8月21日再次函文健保署就本品納入健保給付乙案進行申覆，再次提供相關補充資料及調整本品建議給付價格，因此健保署於2018年9月25日再次函文委請本中心協助提供財務影響評估意見，故本中心另於2018年10月完成評估報告一份；該案經2018年12月份之藥品專家諮詢會議審議，決議為雖無法釐清本案藥品之成本效益，惟考量HER2(-)之病人目前可用藥品有限，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，倘建議者願意再度降價或提供明確之還款方式，則可建議納入給付。

建議者於2019年6月函文健保署，依2018年12月份之藥品專家諮詢會議審議決議內容，重新建議給付規定及給付價格，因此，健保署再次函請本中心依據建議者提出「新給付條件」及「給付價格」進行評估；基於本中心針對本案藥品已於2018年5月及10月分別完成評估報告，故本次報告將以補充報告格式提供，對於建議者重新建議之「新給付條件」及「給付價格」再次進行財務影響分析。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 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，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 4 月 18 日公告一份評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 7 月會議討論並於 2017 年 11 月公告一份報告。 於 2017 年 11 月會議討論並於 2018 年 3 月公告一份報告。 於 2018 年 3 月會議討論並於 2018 年 6 月公告一份報告。
NICE (英國)	於 2017 年 12 月 20 日公告一份評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2018 年 2 月公告。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [1]

CADTH 於 2018 年 4 月 18 日公告一份評估報告，由於本中心已於 2017 年 5 月所完成的醫療科技評估報告中已完整摘錄該份資料，故不再此贅述。

2. PBAC (澳洲) [2-4]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (pharmaceutical benefits advisory committee，以下簡稱 PBAC) 目前共公告過三份相關報告，分別為於 2017 年 7 月會議討論並於 2017 年 11 月公告的報告，於 2017 年 11 月會議討論並於 2018 年 3 月公告的報告，以及於 2018 年 3 月會議討論並於 2018 年 6 月公告的報告。

PBAC 於 2017 年 7 月會議討論的評估報告中不建議給付本品與 letrozole 合併使用荷爾蒙受體呈陽性(HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-)的晚期乳癌 (advanced breast cancer，簡稱 ABC) 停經中期與停經後期 (non-premenopausal) 婦女的第一線內分泌治療。而 PBAC 於 2017 年 11 月會議討論的評估報告中不建議給付本品與非類固醇芳香環酶抑制劑 (NSAI) 合併使用做為雌激素受體 (HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-停經中期與停經後期的晚期乳癌 (advanced breast cancer，簡稱 ABC) 患者的第一線荷爾蒙治療，相關內容已摘錄於 2017 年 5 月本品完整之評估報告中，本報告

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

不再此詳述。

PBAC 於 2018 年 3 月會議再次評估本品，該次報告相關內容摘錄如下：此次廠商主要申請本品與芳香環轉化酶抑制劑（non-steroidal aromatase inhibitor，以下簡稱 NSAI）併用作為做為雌激素受體（HR+）、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性（HER2-）非停經前晚期乳癌（advanced breast cancer，簡稱 ABC）患者的第一線荷爾蒙治療，而 PBAC 最終建議本品納入給付清單；此次與 2017 年 7 月及 11 月不建議納入給付清單的差異，主要係因廠商進一步降低本品價格，以最大量之調劑價格（The Dispensed Price for Maximum Quantity，以下簡稱 DPMQ）計算，使本品成本效果在一個可接受的範圍內。

PBAC 最終建議本品納入給付清單，建議本品與芳香環轉化酶抑制劑（non-steroidal aromatase inhibitor，以下簡稱 NSAI，anastrozole 或 letrozole）作為雌激素受體呈陽性（HR+）、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性（HER2-）非停經前之無法手術之局部晚期或轉移性乳癌；PBAC 因本品與 NSAI 併用相較於 NSAI 單獨使用時，可以增加某些病人的無惡化存活期，雖然本品與 NSAI 併用相較於 NSAI 單獨使用在整體存活期的效益是未知的且模型的成本效果（cost-effectiveness）有高度不確定性，但委員會考慮廠商降低本品價格使成本效果在一個可接受的範圍內，此外，除了降低本品價格外，還提出財務上限（financial caps），這也改善了本品的成本效果。

PBAC 建議本品納入給付清單之使用條件如後：

- ◆ 病人的日常體能狀態 ECOG 應在 0-2 分的病人群，不應該將 ECOG 等於 2 分的小部份病人群排除在外。
- ◆ 不排除發炎性乳癌（inflammatory breast cancer）或無法控制之腦轉移的轉移性乳癌患者，而是由臨床醫師確定這些患者是否適合使用本品治療。
- ◆ 不排除卵巢放射治療或促黃體激素釋放激素（luteinizing hormone-releasing hormone agonist，以下簡稱 LHRHa）用來治療卵巢抑制的患者。
- ◆ PBAC 表示停經前的婦女在擬定給付限制時，就已經排除在治療之外。
- ◆ 排除在當使用本品治療時，後續疾病惡化的病人。

3. NICE（英國）[5]

NICE 於 2017 年 12 月公告一份評估報告，相關內容已摘錄於本中心 2017 年 5 月提供的完整之評估報告中，故不再贅述。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [6]

SMC 於 2018 年 2 月公告一份評估報告，相關內容已摘錄於本中心 2017 年 5 月提供的完整之評估報告中，故不再贅述。

(二) 財務影響

本次建議者根據 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」，微調「CDK4/6 抑制劑藥品給付規定」，提出新給付規定如下表所示，並提出本品新建議給付價格。建議者重新預估本品納入健保給付後，未來五年本品使用人數為第一年約 210 人至第五年約 540 人，本品年度藥費為第一年約 1.7 億元至第五年約 2.8 億元；此外，建議者另提供 MEA 保密還款方案，但基於商業機密考量，本報告僅根據建議者提出新財務影響分析之部份進行評估。

建議給付規定
<p>CDK4/6 抑制劑</p> <p>1、本類製劑適用於與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第一線內分泌治療，須完全符合以下二點：</p> <p>(1) 荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR>30%</p> <p>(2) HER-2 Fish 檢測為陰性或 IHC 為 1+</p> <p>2、經事前審查核准使用，核准後每 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。</p> <p>3、使用限制：</p> <p>(1) 本類製劑僅得擇一使用，唯有無法忍受其副作用時方可互換。</p> <p>(2) Kisqali 每日最多處方 3 粒。</p>

有關建議者所提出財務影響推估主要假設與估算理由說明如後：

1. 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>30%，(2) HER-2 Fish 檢測為陰性或 IHC 為 1+。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 目標病人群

建議者之推估過程包含二個病人群，分別為符合給付條件之新發病人數及復發病人數，此二病人族群推估之參數及資料來源如後：

(1) 荷爾蒙受體 (ER/PR) 為強陽性 (ER/PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，新發之轉移性乳癌的停經婦女：

- A. 新發之轉移性之停經乳癌婦女：建議者根據台灣癌症登記年報 2010-2014 年乳癌新發人數以複合成長率推估未來五年乳癌新發人數，再以 2008-2013 年癌登資料庫之轉移性乳癌佔全部乳癌患者比例 (5.8%) 及 2014 年癌登年報中 50 歲以上乳癌患者佔全部乳癌患者比例 (64.3%)，推估未來五年新發之轉移性乳癌的停經婦女，第一年約 540 人至第五年約 650 人。
- B. 荷爾蒙受體 (ER/PR) 為強陽性 (ER/PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性：建議者根據廖等人於 2013 年之病歷回溯性研究中以 luminal A (即指 ER 及 PR 均為陽性，HER-2 陰性，低 Ki67) 之佔比 (40.9%) [7]，再依專家意見表示荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率推估。

綜合 A. 和 B. 推估未來五年「荷爾蒙受體 (ER/PR) 為強陽性 (ER/PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性新發之轉移性乳癌的停經婦女」，第一年約 150 人至第五年約 180 人。

(2) 荷爾蒙受體為強陽性 (ER/PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，由早期復發為轉移性乳癌之停經婦女

建議者依本品臨床試驗 (MONALEESA-2) [8] 中實驗組 (本品與 letrozole 併用) 中新發比率，再以上述 (1) 所推估之符合給付條件新發病人數反推荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之由早期復發轉移性病人數，再依專家意見推估荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 病人比例，以此推估符合給付條件之復發轉移性病人數。

加總 (1) 和 (2) 後，推估未來五年荷爾蒙受體 (ER/PR) 強陽性 (ER/PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之轉移性乳癌的停經婦女病人數第一年約 430 人至第一五年約 530 人

3. 本品使用人數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者根據內部一份臨床專家調查報告顯示的醫師會以「CDK4/6 inhibitor」作為「ER 陽性、HER2 陰性之轉移性乳癌的停經婦女」的第一治療選擇比例（48-55%），推估未來五年本品使用人數；此外，建議者另外參考臨床試驗（MONALEESA-2）[8]中實驗組中斷治療率(7.5%)，推估第二年會繼續用藥的病人比例，以此推估各年度新用藥人數及第二年續用藥人數，推估未來五年本品合計使用人數第一年約 210 人至第五年 540 人。

4. 本品年度藥費

建議者依本品仿單用法用量，並依新建議給付價推估，則未來五年本品年度藥費為第一年約 1.7 億元第五年約 2.8 億元。

5. 整體財務影響

建議者認為本品為新增關係，所以藥費即為整體之財務影響，因此本品之整體財務影響第一年約 1.7 億元第五年約 2.8 億元。

本報告對建議者之財務影響分析有下列幾點評論：

1. 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」微調後所提出之新給付規定，在臨床使用地位上應屬合理。

2. 目標病人群

首先，建議者在推估「新發之轉移性乳癌之停經婦女」時，應以「複合事件聯集事件機率」進行推估較為恰當，基於「轉移性乳癌」與「停經」屬於交集事件¹，因此在「2014 年癌登年報中 50 歲以上乳癌患者佔全部乳癌患者比例」應以「癌登年報中 50 歲以上晚期乳癌患者佔晚期乳癌患者比例」進行推估較為適當，因此，本報告認為建議者之推估方法會造成財務影響推估的不確定性，並建議若要層層限縮病人族群，逐層病人比例之推估應參考與該層病人特性相近之資料會比較恰當。

另外，建議者所提出「轉移性乳癌佔全部乳癌患者之比例」，未以最新公開

¹複合事件聯集事件機率推估方程式 $P(A \cap B) = P(A) * P(B|A)$

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之癌登年報進行更新，本報告檢視 2012 至 2016 年癌登年報中轉移性乳癌佔全部乳癌患者之比例約為 6.19 至 6.90%，與建議者所提出之 5.8% 略有差異，顯示建議者在此人數估計有低估之虞。

此外，建議者在推估「乳癌荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性」所使用之參數，是以廖等人於 2013 年之病歷回溯性研究中不分期別 luminal A(ER/PR+、HER2-、high grade) 之比例 (40.9%)，此參數無法完全含蓋本品之目標族群，檢視此研究設計及本品目標族群應以第四期 luminal A(ER/PR+, HER2-, low grade, 或 intermediate) 及 luminal B(ER/PR+, HER2-, high grade) (72%) 才能完全反應本品之目標族群。但經諮詢臨床專家，表示此研究第四期之人數較少，同時考量晚期乳癌在腫瘤病理參數表現上國內外種族上並無差異，建議本報告可暫以國外文獻中第四期 ER/PR+, HER2- 之比例 [9] 進行推估，另將廖等人於 2013 年研究之結果作為後續敏感度分析。

建議者依專家意荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率，此參數建議者僅依專家意見進行推估，本報告經搜尋國內外文獻，則從國外文獻 [10, 11] 及經諮詢臨床專家，顯示此參數可能有低估之虞，但經諮詢專家過程，可以理解此參數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體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率進行推估，但基於臨床專家表示此參數具有高度的不確定性，則依臨床專家建議將以敏感度分析呈現。另，建議者未考慮「HER2-使用 FISH 或 ICH 1+」之影響，經諮詢臨床專家表示若增加此規定，則會使人數減少。

因上述參數推估之不確定性，本報告更新癌登年報之年度，直接依國健署 2011 至 2016 年 50 歲以上第四期乳癌病人以複合成長率推估，再根據國外文獻中第四期 ER/PR+, HER2- 之比例 [9]、國外文獻之荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率 [10, 11] 及臨床專家意見認為「HER2-使用 FISH 或 ICH 1+」會使病人數減少之比例後，推估未來五年「荷爾蒙受體 (ER/PR) 為強陽性 (ER/PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，新發之轉移性乳癌的停經婦女」病人數為第一年約 330 人至第五年約 500 人。

另外，在荷爾蒙受體為強陽性 (ER/PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，由早期復發為轉移性乳癌之停經婦女病人數上，建議者是以本品 MONALEESA-2 試驗中病人特性進行反推，因臨床試驗與臨床現況仍有所不同，具有相當的不確定性；但本報告經搜尋相關國內外文獻，並無適當之文獻，因此本報告暫以建議者所提供之參考資料進行反推。

綜合上述，推估未來五年「荷爾蒙受體 (ER/PR) 為強陽性 (ER/PR>30%)、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之轉移性乳癌的停經婦女」病人數第一年約 970 人至第五年約 1,500 人。

3. 本品使用人數

建議者根據內部一份臨床專家調查報告顯示，醫師會以「CDK4/6 inhibitor」作為「ER 陽性、HER2 陰性之轉移性乳癌的停經婦女」的第一治療選擇比例 (48-55%)，此參數由於本報告難以驗證，經諮詢臨床專家顯示在治療選擇上確實具有不確定性，因此本報告暫以此建議者之推估進行計算。另建議者使用之本品之中斷治療率，本報告考量此參數具有高度不確定性，故暫不納入估算。另，建議者未考量「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，本報告則以本品 MONALEESA-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人數，則同時考量當年度及前一年可能續用之人數後，推估未來五年本品使用人數為第一年約 470 人至第五年約 1,000 人。

4. 本品年度藥費

本報告依本品仿單用法用量，新建議給付價及本品 MONALEESA-2 試驗中本品之無惡化存活率 (probability of progression free-survival) 於「每 24 週」之使用人數推估，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 3.5 億元至第五年約 7.7 億元。

5. 整體財務影響

建議者認為本品藥費即為整體之財務影響，本報告認為有低估之虞，基於未收載本品前，從 MONALEESA-2 試驗顯示，單獨使用 letrozole 無惡化存活期為 16.0 個月，本品與 letrozole 合併使用，會延長無惡化存活期至 25.3 個月，則新原情境除了新增本品藥費外，還會延長 letrozole 使用時間進而增加 letrozole 之藥費，若將其他現有治療組合的費用納入計算，推估未來五年新情境之年度藥費，第一年約 3.7 億元至第五年約 7.9 億元。

原情境之年度藥費，本報告若考量目標病人群使用芳香環轉化酶抑制劑及本品 MONALEESA-2 試驗中單獨使用芳香環轉化酶抑制劑無惡化存活期為 16.0 個月，推估第一年續用至第二年之人數，同時考量當年度及前一年可能續用之人數後，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進行估算，則原情境之年度藥費第一年約 1,800 萬元至第五年約 2,700 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

新情境扣除原情境之藥費後，整體財務影響第一年約 3.5 億元至第五年約 7.7 億元。

6. 敏感度分析

- (1) 敏感度分析一：若「乳癌荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性」參數改以廖等人於 2013 年之病歷回溯性研究中第四期 luminal A (ER/PR+, HER2-, low grade, or intermediate)及 luminal B(ER/PR+, HER2-, high grade)之比例，由 53%調高至 72%時，則未來五年整體財務影響第一年約 4.8 億元至第五年約 10.4 億元。
- (2) 敏感度分析二：依臨床專家意見「荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率」約為 80%~50%，當此參數由 89%調降至 80%時，則未來五年整體財務影響第一年約 3.17 億元至第五年約 6.90 億元。
- (3) 敏感度分析三：依臨床專家意見「荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率」約為 80%至 50%，當此參數由 89%調降至 50%時，則未來五年整體財務影響第一年約 1.98 億元至第五年約 4.31 億元。

(三) 經濟評估結論

在財務影響方面，根據建議者所推估本品可能之使用率及同時考量當年度及前一年可能續用之人數後，推估本品使用人數第一年約 470 人至第五年約 1,000 人，本品年度藥費第一年約 3.5 億元至第五年約 7.7 億元，對健保的整體健保財務影響第一年約 3.5 億元至第五年約 7.7 億元。

由於「乳癌荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性」及「荷爾蒙受體 (ER/PR) 陽性中強陽性 (ER/PR>30%) 之佔率」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介於第一年約 1.98 億元至第五年約 10.4 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經 2019 年 7 月健保署藥品專家諮詢會議討論，決議本品限「與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線內分泌治療，須完全符合以下條件(1)荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。(2) HER-2 檢測為陰性。(3)經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀(visceral crisis)。此外，經事前審

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

有關專家諮詢會議所限縮的「經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)」及「未限定HER-2 檢測方式」2個條件的病人比例推估，國內並無相關公開資料可供推估「轉移性乳癌未出現器官轉移之比例」，因此，本報告參考臨床指引並諮詢臨床專家意見，假設只有三陰性或ER/PR(+)/HER-2(-)中 visceral crisis 的第IV期病人才會單獨使用化學治療或緩和治療，並以2016年癌登資料中單獨使用化學治療或緩和治療的50歲以上第IV期病人數，扣除三陰性病人數（以文獻基礎推估病人比例），估算50歲以上第IV期ER/PR(+)/HER-2(-)且 visceral crisis 的病人數，之後再計算「50歲以上第IV期ER/PR(+)/HER-2(-)且 visceral crisis」在「50歲以上第IV期ER/PR(+)/HER-2(-)」之估率，再以此推估出可能的新發與復發目標族群病人數，並依建議者所推估本品可能之使用率，估算未來五年本品使用人數為第一年約650人至第五年約1,590人，未來五年整體財務影響一年約4.9億元至第五年約10.6億元。

另外，由於目前尚缺乏穩健性高的參考性資料用以推估「早期乳癌ER/PR(+)/HER-2(-)復發為遠端轉移性乳癌」病人數，因此本報告另外進行敏感度分析。雖然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，但本報告仍嘗試以癌登報告及國內早期乳癌ER/PR(+)/HER-2(-)復發為遠端轉移性乳癌發生率進行推估，以了解不同參數推估資料來源在病人數及財務影響推估結果上的差異；而參考國內ER/PR(+)/HER-2(-)研究資料，並同時考量上述修改後之給付規定及建議者推估本品可能之使用率後，推估未來五年本品使用人數為第一年約450人至第五年約990人，未來五年整體財務影響一年約3.4億元至第五年約6.63億元。

另，從MONALEESA-2試驗顯示，單獨使用letrozole無惡化存活期為16.0個月，本品與letrozole合併使用，會延長無惡化存活期至25.3個月，因此新情境除了新增本品藥費外，還會有延長使用letrozole所增加的藥費；由於letrozole之支付價格為每錠42.4元，伴隨使用本品而增加的letrozole藥費金額不大，因此本品年度藥費與整體財務影響相近。

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. CADTH. Ribociclib (Kisqali) Metastatic Breast Cancer-pERC Final Recommendation.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ribociclib_kisqali_mbc_fn_rec.pdf. Published 2018. Accessed June 24, 2019.
2. PBAC. Ribociclib: Tablet, 200 mg; Kisqali® _Public Summary Document (PSD) March 2018 PBAC Meeting
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ribociclib-psd-march-2018.pdf>. Published 2018. Accessed June 24, 2019.
3. PBAC. Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali® _Public Summary Document (PSD) July 2017 PBAC Meeting.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ribociclib-psd-july-2017.pdf>. Published 2017. Accessed June 24, 2019.
4. PBAC. Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali® _Public Summary Document (PSD) November 2017 PBAC Meeting.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ribociclib-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed June 24, 2019.
5. NICE. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer_Technology appraisal guidance [TA496].
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta496/resources/ribociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82605090314437>. Published 2017. Accessed June 24, 2019.
6. SMC. ribociclib 200mg film-coated tablets (Kisqali®)_SMC No 1295/18
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3141/ribociclib-kisqali-final-feb-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed June 24, 2019.
7. Liao G-S, Chou Y-C, Hsu H-M, Dai M-S, Yu J-C. The prognostic value of lymph node status among breast cancer subtypes. *The American Journal of Surgery* 2015; 209(4): 717-724.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(18): 1738-1748.
9. 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;

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

2014.

10. 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.
11. Osako T, Nishimura R, Okumura Y, Toyozumi Y, Arima N. Predictive significance of the proportion of ER-positive or PgR-positive tumor cells in response to neoadjuvant chemotherapy for operable HER2-negative breast cancer. *Exp Ther Med* 2012; 3(1): 66-71.



擊癌利 200 毫克膜衣錠 (Kisqali 200mg Film-Coated Tablets)

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	Kisqali 200mg Film-Coated Tablets	成分	每顆膜衣錠含有 200 毫克的 ribociclib (相當於 254.40 mg 的 ribociclib succinate)
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	200 mg /膜衣錠		
主管機關許可適應症	與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療。		
建議健保給付之適應症內容	1. KISQALI® 須與芳香轉化酶抑制劑併用。 2. 病患須同時符合下列條件： (1) 荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第 2 型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性。 (2) 局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	(1) 一般劑量：建議劑量為每日一次口服 600 mg (三顆 200 mg 膜衣錠) 連續 21 天，之後暫停治療 7 天，一個完整療程共計 28 天。 (2) 最大劑量：600 mg		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

綜合考量我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、臨床指引建議以及我國臨床使用情形，芳香環轉化酶抑制劑如 letrozole、anastrozole 皆可為本案適應症之療效參考品。其中單一使用 letrozole 與本案藥品 ribociclib, letrozole 合併治療，具有直接比較之臨床試驗。

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）：

1. 直接比較樞紐試驗 - MONALEESA-2

MONALEESA-2 為一項尚在進行、全球、多中心、第 3 期、雙盲、安慰劑對照之隨機對照試驗，納入 668 不曾接受過晚期癌症治療，HR+/HER2- 的停經後晚期乳癌（復發或轉移性）女性病人，比較合併使用 ribociclib, letrozole 治療或單一使用 letrozole。

(1) 相對療效

2017 年 6 月於美國臨床腫瘤學會（ASCO）年會中發表追蹤期中位數達 26.4 個月的第 2 次期中分析結果顯示，在主要療效指標，ribociclib, letrozole 合併治療組相較於 letrozole 單一治療組，可顯著延長無疾病惡化存活期（PFS）中位數 9.3 個月（25.3 個月 vs. 16 個月），降低疾病惡化的相對風險約 43%（hazard ratio [HR]: 0.57; 95% CI: 0.46 to 0.70 ; p<0.0001）。

在次要指標，ribociclib, letrozole 合併治療組相較於 letrozole 單一治療組，也有顯著較佳的整體反應率（ORR）（42.5% vs. 28.7%）。但整體存活期數據尚未成熟，兩組的死亡率分別為 15% 和 19.8%（HR=0.75; 95% CI: 0.517 to 1.078; p=0.059）。

(2) 相對安全性

發生第 3/4 級不良反應、嚴重不良事件（SAE）、因 AE 導致中止治療的病人比例，ribociclib, letrozole 合併治療組皆高於 letrozole 單一治療組（發生率分別為 81.2% vs. 32.7%、21.3% vs. 11.8%、7.5% vs. 2.1%）；且有較高比率病人出現嗜中性白血球低下、噁心以及嘔吐等不良反應。然而，接受 ribociclib 治療時出現之不良反應通常皆可藉由劑量調整、併用藥物或中斷治療來解決，因此 ribociclib 的不良反應在可接受範圍之內。

四、 醫療倫理：無相關資訊可供參考。

五、 成本效益：建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

六、 財務衝擊：建議者認為本品之臨床地位應屬新增關係，本報告認為建議者之假

設應屬合理，但在目標族群之估算因納入之參數具不確定性，且經過層層計算及推估，恐有失真之疑慮及未考量原情境中可能延續治療於第一年之人數，除此在本品藥費估算時一年以 12 療程進行估算，可能有低估本品年度藥費之虞，另在整體藥費上未考量本品與 letrozole 合併使用，會延長無惡化存活期至 25.3 個月，新舊情境除了新增本品藥費外，還會增加 letrozole 的使用時間及藥費，本報告依國健署 2011 至 2015 年癌登資料進行推估，本品使用人數第一年約 800 人至第五年 3,100 人，若只考慮本品年度藥費第一年約 11 億元至第五年 42 億元，若合併考量本品與芳香環轉化酶抑制劑合併使用，則年度藥費第一年約 11 億 2 千萬元至第五年 42 億 4 千萬元。整體財務影響，新情境之年度藥費，第一年約為 11 億 5 千萬元至第五年 43 億元；原情境之年度藥費第一年約為 4 千 4 百萬元至第五年 5 千 4 百萬元，則整體財務影響第一年約為 11 億 5 百萬元至第五年 42 億 4 千 8 百萬元。

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
商品名	擊癌利/KISQALI	復乳納/FEMARA [衛署藥輸字第 022462 號]
主成分/含量	Ribociclib/200 mg	Letrozole/2.5mg
劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	膜衣錠/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L01XE42	L02BG04
主管機關許可適應症	與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療。	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。
健保給付條件	擬訂中	1.接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療、停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女病人之第一

		<p>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：</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>
健保給付價	擬訂中	45.20 元 / 錠
仿單建議劑量與用法	<p>(1) 一般劑量：建議劑量為每日一次口服 600 mg (三顆 200 mg 膜衣錠)</p> <p>(2) 最大劑量：600 mg</p>	每日一次 2.5 mg。
療程	每日一次口服 600 mg 連續 21 天，之後暫停治療 7 天，一個完整療程共計 28 天。	在輔助性及延伸性輔助治療方面，Femara 的治療應持續 5 年或直到腫瘤復發，視何種情況先發生而定。對轉移性疾病的病患，Femara 治療應持續，除非

		腫瘤惡化時才停止。
每療程 花費	擬訂中	因療程不同而異
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		V
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		V
目前臨床治療指引建議的首選		V
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 107 年 4 月 18 日公告之報告，建議在限定的條件下給付「 <u>ribociclib 與 letrozole 合併使用</u> 做為 HR+/HER2-晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療」，須同時滿足下列兩項臨床條件：i) 降價使成本效益改善至可接受的範圍；ii) 提出合於現況的預算衝擊。
PBAC（澳洲）	民國 106 年 7 月以及民國 106 年 11 月公告之報告，基於高度且不確定的成本效果，以及對 <u>ribociclib 遞增</u> 效益大小的不確定性，因此不建議 <u>ribociclib 合併 NSAI</u> 做為 HR+/HER2-晚期乳癌的停經婦女之第一線荷爾蒙治療用藥。此外，若將 <u>ribociclib</u> 納入澳洲健保藥品補助系統（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS），可能會大幅提高機會成本（opportunity cost）。
NICE（英國）	民國 106 年 12 月 20 日公告的報告，建議收載 <u>ribociclib 與一種 AI 併用</u> 做為 HR+/HER2-晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療。前提是廠商願意提供病人可近性（patient access scheme）的降價方案。委員會的建議理由為，相較於 <u>letrozole 單一治療</u> ， <u>ribociclib, letrozole 合併治療</u> 能顯著改善 PFS。雖然目前尚無法對生存效益做出結論，但若能提供病人可近性方案

的價格折扣，能使 ribociclib 的使用具有成本效果。

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。

【擊癌利 200 毫克膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 月 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

(一) 疾病簡介

乳癌（Breast Cancer）是乳腺組織中的乳腺管細胞或腺泡細胞經由不正常分裂、繁殖所形成的惡性腫瘤[1]。根據國民健康署民國 104 年的癌症登記報告顯示，當年初次診斷為乳癌之女性共計 12,360 人、當年死因為女性乳房惡性腫者有 2,141 人，是台灣女性惡性腫瘤發生率排名第 1 位、死亡率排名第 4 位[2]。

乳癌病理分期對確立治療方式以及評估預後很重要，通常採用美國癌症聯合會（American Joint Committee of Cancer, AJCC）和國際防癌聯盟（the International Union Against Cancer, UICC）訂定之 TNM 分期方式來決定乳癌期別，包括 0 期至第 IV 期。一般而言，晚期乳癌包括局部晚期（第 IIIB 期）以及轉移性（第 IV 期）乳癌。轉移性乳癌預期壽命約為 2 至 3 年[3]。

乳癌的亞型（subtype）是以荷爾蒙受體（hormone receptor, HR）以及第二型人類表皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）的表現

來區分，HR 包括雌激素受體(estrogen receptor, ER)與黃體素接受體(progesterone receptor, PR) [4]，約有 75%的乳癌患者為 HR 陽性，即 ER 或 PR 過度表現(over-express) [5]。

(二)治療現況

局部晚期或轉移性乳癌目前無法治癒，主要採用全身性緩和治療(palliative systemic therapy)。治療目標包括維持與改善生活品質、延緩惡化，以及延長存活時間。治療方式包括：內分泌治療(endocrine therapy)、標靶治療、化學治療，合併使用 bone modifying agent (如：bisphosphonates、denosumab)、放射治療(radiation therapy)以及支持性療法(如：止痛劑、止吐劑)。治療選擇取決於病人偏好、停經與否、體能狀態等因素[4]。

針對 HR 陽性且 HER2 陰性(HR+/ HER2-)的停經婦女患者，若沒有出現疾病快速惡化或內臟功能明顯惡化(visceral crisis)，第一線治療為內分泌治療，常用的治療選項包括：1) 選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulators, SERM) 如 tamoxifen、toremifene；2) 芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor, AI) 如 anastrozole、letrozole、exemestane；3) 選擇性雌激素受體向下調節劑(selective estrogen receptor down-regulator, SERD) 如 fulvestrant。近年研究顯示，在停經後婦女使用 AI 治療相較於 tamoxifen 似乎有較佳的治療結果[6]。

本案藥品 ribociclib 是細胞週期蛋白依賴激酶(cyclin-dependent kinase, CDK) 4 和 6 的抑制劑。細胞有固定生長週期，腫瘤細胞的細胞週期因失去控制而發生惡性增殖。乳癌細胞生長特別仰賴 CDK 4 和 6 (CDK 4/6) 兩個酵素，若阻斷 CDK4/6 即可阻斷癌細胞生長路徑，使腫瘤細胞凋亡。CDK 4/6 抑制劑藉由抑制 CDK4/6 來降低視網膜芽細胞瘤调控蛋白(retinoblastoma protein)的磷酸化，阻止細胞從細胞週期的 G1 期進展至 S 期，降低細胞增生作用進而控制疾病惡化，是一類具有新治療機轉的乳癌藥物[7]。

最新國際臨床治療指引，包括：2018 年美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、2016 年美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology, ASCO)、2017 年歐洲腫瘤學會(European Society for Medical Oncology, ESMO) 等皆建議使用 CDK4/6 抑制劑做為停經婦女的局部晚期/轉移性乳癌 HR+/HER2-病人的第一線治療，建議選項整理如下：

指引	建議
NCCN (2017)	若一年內未接受過內分泌治療，建議選項：

[6]	AI、SERM/SERD、 <u>palbociclib</u> , <u>letrozole</u> 合併治療、 <u>ribociclib</u> , <u>letrozole</u> 合併治療 [建議等級：Category 1 ^a]
ASCO (2016) [8]	若先前未接受過輔助性 (adjuvant) 內分泌治療，建議以 AI (非固醇類較佳，如 <u>letrozole</u> 、 <u>anastrozole</u>) 作為第一線內分泌治療 [Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: intermediate]，其他選項包括： <u>AI, fulvestrant</u> 合併治療、 <u>AI, palbociclib</u> 合併治療。
ESMO (2017) [3]	使用內分泌治療，建議選項： <u>AI, fulvestrant</u> 合併治療 [建議等級：2B/Weak recommendation, moderate quality evidence]、 <u>CDK4/6 抑制劑 palbociclib, AI</u> 合併治療 (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) [建議等級：1A/Strong recommendation, high quality evidence]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一)WHO 疾病分類碼查詢 [9]

本案藥品 ribociclib 的 WHO ATC 分類碼為「L01XE42」，屬 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ ANTINEOPLASTIC AGENTS/ OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS/ Protein kinase inhibitors (蛋白激酶抑制劑) 類別之下。ATC 分類碼前五碼相同，且於我國具有乳癌治療之許可適應症者包括 lapatinib (L01XE07)、everolimus (L01XE10)、和 palbociclib (L01XE33)。其中 everolimus 和 palbociclib 皆許可用於治療荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性之乳癌病人；而 lapatinib 僅適用於治療有 HER2 過度表現之轉移性乳癌患者。

(二)相近治療地位之藥品 [10-12]

於衛生福利部食品藥物管理署之藥品許可證暨相關資料查詢作業，適應症

^a 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.

(藥品)部分關鍵字以「晚期乳癌」、「轉移性乳癌」且針對停經後、荷爾蒙受體呈陽性(HR+)、第二型人類表皮生長因子受體呈陰性(HER2-)病人群查詢，與本案藥品相近可用於停經後局部晚期或轉移性乳癌，且收載於健保之藥品，其相關給付規定內容整理如表三。

基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品之臨床治療地位為用於HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療，需與芳香環轉化酶抑制劑合併使用。根據台灣臨床醫師的意見，針對本案目標病人群，第一線治療選擇以芳香環酶抑制劑如 letrozole 為主，因為口服使用方便，且副作用較少。另，臨床指引建議之治療藥品 palbociclib 與本案藥品同屬 CDK4/6 抑制劑，目前仍建議收載中尚未納入健保用藥品項。

表三 與本案藥品相近可用於停經後局部晚期或轉移性乳癌之藥品

ATC code 成分名	我國許可適應症 (僅摘要與乳癌相關)	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件
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	無給付條件限制
L02BA02 Toremifene (如Fareston)	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
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	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

ATC code 成分名	我國許可適應症 (僅摘要與乳癌相關)	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件
	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。		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) 有臍血管梗塞病史者。 (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。	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、停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女病人之第一線治療用藥。 2.停經後且荷爾蒙接受體呈陽性，有淋巴結轉移之乳癌病人，作為 tamoxifen 治療五年後的延伸治療，且不得與其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定： (1)手術後大於等於 11 年且無復發者不得使用。 (2)每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過四年。 3.停經後且荷爾蒙接受體呈陽性之早期乳癌病人，經外科手術切除後之輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定： (1)每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過五年； (2)若由 tamoxifen 轉換使用本品，則使用期限合計不得超過 5 年。 4.病歷上應詳細記載手術資料、病理報告（應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象）及用藥紀錄（如 tamoxifen 使用五年證明）。
L02BG06	具有雌激素受體陽性	膜衣錠 /	1.限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾

ATC code 成分名	我國許可適應症 (僅摘要與乳癌相關)	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件
Exemestane (如 Aromasin Sugar Coated Tablets)	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。	25mg	蒙受體 (estrogen receptor) 陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifen 無效後，方可使用。 2.具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定： (1) 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告(應包含ER、PR 之檢測結果且無復發現象)。 (2) 本案藥品使用不得超過三年。
L01XE33 Palbociclib	1.對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體 (HER2) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，IBRANCE 可與芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 合併使用。 2.對於雌激素受體為陽性、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	膠囊 /75 mg、100 mg、125mg	建議收載中

ATC code 成分名	我國許可適應症 (僅摘要與乳癌相關)	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件
	應合併黃體生成素釋放激素 (luteinizing hormone-releasing hormone; LHRH) 致效劑		
L01XE10 Everolimus (如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。	錠劑 / 5 mg、10 mg	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 送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次。

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 2018 年 4 月 18 日公告一份最新給付建議：ribociclib 與 letrozole 併用做為 HR+/HER2- 晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療，若符合下列兩項條件則建議給付： i) 降價使成本效益改善至可接受的範圍； ii) 提出合於現況的預算衝擊。
PBAC (澳洲)	2017 年 11 月 PBAC 會議公告一份 Public Summary Document：不建議 ribociclib 與非固醇類芳香環酶抑制劑 (non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) 併用做為 HR+/HER2- 晚期乳癌的停經婦女之第一線荷爾蒙治療。
NICE (英國)	2017 年 12 月 20 日公告一份科技評議指引

	(TA496)：在廠商願意接受病人可近性 (patient access scheme) 給予降價的前提下，建議 ribociclib 與芳香環轉化酶抑制劑 (AI) 併用做為 HR+/HER2- 晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	療效相關文獻：樞紐試驗 MONALEESA-2 之期刊文獻 1 篇以及研討會海報 3 篇。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 經專家審議委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 評議於 2018 年 4 月 18 日公告一份與本案相關之評估報告[13][14]，相關重點整理於下。

1. 決議

pERC 建議在限定的條件下，給付「ribociclib 與 letrozole 合併使用做為 HR+/HER2-晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療」，須同時滿足下列兩項臨床條件：i) 降價使成本效益改善至可接受的範圍；ii) 提出合於現況的預算衝擊。

若未能滿足這兩項條件則不建議給付。治療應持續到無法耐受之毒性或疾病惡化。病人須具有良好的體能狀況、未對先前的前導／輔助性的 NSAI 治療有抗藥性 (例如完成先前 NSAI 輔助性療法後，必須至少 1 年未出現疾病惡化)，且中樞神經系統沒有出現活動性或無法控制的腫瘤轉移。

2. 樞紐試驗 - MONALEESA-2 [5]

(1) 試驗方法

A. 試驗設計

臨床試驗 MONALEESA-2 為一項尚在進行、全球、多中心、第 3 期、雙盲、與安慰劑組比較之隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)，目的在評估 ribociclib, letrozole 併用做為 HR+/HER2-晚期乳癌第一線治療的安全性與療效，對象為不曾接受過晚期癌症全身性治療，HR+/HER2-的停經

後晚期乳癌（復發或轉移性）女性患者。

全球共有 29 個國家、223 個機構參與，大多數的受試者來自歐洲（44.3%）與北美（34.3%）；較少受試者來自亞洲（10.2%）。受試者年齡中位數為 62 歲，大於 65 歲者約佔 44.2%。

B. 治療組別

共納入 668 位受試者，以 1:1 的比例隨機分派至合併 ribociclib, letrozole 之試驗治療組、或單一使用 letrozole 之安慰劑組。Ribociclib 之使用劑量為每日 1 次口服 600 mg 連續 3 週，以 28 天為 1 個週期；letrozole 之使用劑量為每日 1 次口服 2.5 mg。病人持續接受治療直到發生疾病惡化、無法耐受之毒性、死亡，或任何原因導致之中止。

C. 試驗指標

a. 主要指標

主要指標為 ribociclib, letrozol 合併治療與 letrozole 單一治療組相比之無惡化存活期（progression-free survival, PFS），PFS 乃由研究者依照實體腫瘤反應評估標準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST）第 1.1 版定義所做之評估。

b. 次要指標

次要指標包括：整體存活期（overall survival, OS）、整體反應率（overall response rate, ORR）^b、臨床效益率（clinical benefit rate, CBR）^c、健康相關生活品質（quality of life, QoL），以及安全性。腫瘤反應持續時間（duration of response, DoR）為一項探索性指標。

表四 臨床試驗 MONALEESA-2 之重點整理 [5]

試驗方法	<ul style="list-style-type: none"> • 試驗代碼（ClinicalTrials.gov）：NCT01958021 • 設計：第 3 期、雙盲、隨機對照試驗 • 受試者登錄時間：2014/1/24 至 2015/3/24 • 主要資料截止日：2016/1/29 • 更新資料截止日：2017/1/2
------	--

^b 按 RECIST 第 1.1 版之定義，達完全反應（complete response, CR）或部分反應（partial response, PR）。

^c 按 RECIST 第 1.1 版之定義，達完全反應（CR）以及部分反應（PR）之總和，以及病況穩定持續 24 週以上。^d 美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）

	<ul style="list-style-type: none"> • 收納人數：1) 隨機分派人數：N=668；2) 治療人數：N=664 • 多中心：共 29 個國家、223 個機構(歐洲：44.3%；北美：34.3%；亞洲：10.2%) • 受試者年齡中位數：62 歲 (> 65 歲者佔 44.2%) • 隨機分派分層：以有否肝臟或肺臟轉移做分層 (stratify) • 贊助者：諾華醫藥公司 (Novartis Pharmaceuticals) 	
收納標準	主要納入標準	主要排除標準
	<ul style="list-style-type: none"> • HR+/HER2- 晚期乳癌且無法根治的停經婦女 • 可測量之疾病或至少一項主要的溶解性骨病灶 (lytic bone lesion) • ECOG^d 體能狀態：0 至 1 • 正常的骨髓和器官功能 	<ul style="list-style-type: none"> • 曾接受晚期癌症治療 • 曾接受任何一項 NSAI 做為前導性 / 輔助治療 (neoadjuvant/adjutant)，除非無疾病期間 (disease-free interval) > 12 個月 • 曾接受 CDK4/6 抑制劑治療 • 包含下列其中一項： <ol style="list-style-type: none"> 1) 發炎性乳癌 2) 轉移至中樞神經系統 (CNS) 3) 有心臟疾病或心臟功能不全病史者 4) 腸胃功能不全而影響藥物吸收
治療組別	試驗組	對照組
	<u>Ribociclib, letrozole</u> 合併治療組： Ribociclib (每日 1 次口服 600 mg 連續 3 週，以 28 天為 1 個週期)+Letrozole (每日 1 次口服 2.5 mg)	安慰劑組 (letrozole 單一治療組)： 安慰劑+ Letrozole (每日 1 次口服 2.5 mg)
試驗指標	主要指標	次要指標
	<ul style="list-style-type: none"> • PFS 	<ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • CBR • QoL • 安全性 • 探索性指標：DoR
縮寫：CBR, clinical benefit rate; DoR, duration of response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; QOL, quality of life.		

^d 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

(2) 試驗結果 [15]

臨床試驗 MONALEESA-2 於 2017 年 6 月於 ASCO 年會中發表追蹤期中位數達 26.4 個月的第 2 次期中分析的療效與安全性資料，主要結果整理於表四。

A. 主要療效指標 - 無惡化存活期 (PFS)

Ribociclib, letrozole 合併治療組相較於 letrozole 單一治療組，可顯著延長無疾病惡化存活期 (PFS) 中位數 9.3 個月 (25.3 個月 vs. 16 個月)，並可降低疾病惡化的相對風險約 43% (hazard ratio [HR]: 0.57; 95% CI: 0.46, 0.70; $p < 0.0001$)。

B. 次要指標

a. 腫瘤反應率 (tumor response rate)

Ribociclib, letrozole 合併治療組之整體反應率 (ORR) 明顯高於 letrozole 單一治療組 (42.5% vs. 28.7%); 臨床獲益率 (CBR) 分別為 79.9% 和 73.1%。

b. 整體存活期 (OS)

整體存活期數據尚未成熟，ribociclib, letrozole 合併治療組與 letrozole 單一治療組的死亡率分別為 15% 和 19.8% (HR=0.75; 95% CI: 0.517, 1.078; $p=0.059$)。 Ribociclib, letrozole 合併治療組尚未達到 OS 中位數、letrozole 單一治療組為 33 個月。 Ribociclib, letrozole 合併治療組的 24 個月 OS 為 86.7%，letrozole 單一治療組為 84.8%。

表五 臨床試驗 MONALEESA-2 之主要結果 [15]

	Ribociclib + letrozole (n=334)	安慰劑 + letrozole (n=334)
資料截止日	2017/01/02	
追蹤期 (中位數, 月)	26.4	
仍在接受治療之受試者, 人數 (%)	154 (46.1)	88 (26.3)
主要指標 - 無惡化存活期 (PFS)		
事件數 (%)	140 (41.9)	205 (61.7)
PFS 中位數 (月) [95% CI]	25.3 [23.0, 30.3]	16 [13.4, 18.2]
HR [95% CI; p 值]	0.57 [0.46, 0.70; $p < 0.01$]	
次要指標		
整體反應率 (ORR)		

達 CR 和 PR 的人數	142	96
百分比 (%) [95% CI]	42.5 [37.2, 47.8]	28.7 [23.9, 33.6]
整體存活期 (OS)		
死亡人數 (%)	50 (15.0)	66 (19.8)
OS 中位數 (月) [95% CI]	NR	33 [33, NR]
HR [95% CI; p 值]	0.75 [0.52, 1.08; p=0.059]	
註：HR= hazard ratio (危險比)；NR = not reached (尚未達到)；CR, complete response (完全反應)；PR, partial response (部分反應)		

c. 生活品質 [16]

採用歐洲癌症研究與治療組織 (European Organisation for Research and Treatment, EORTC) 生活品質核心問卷 QLQ-C30^e 與乳癌病人生活品質問卷 QLQ-BR23^f、EQ-5D-5L，以及 ECOG 體能狀態惡化的時間來評估健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL)。兩組 HRQoL 皆未達統計與臨床上 (包括疲倦、噁心、嘔吐等症狀) 具有意義之顯著差異；兩組生活品質惡化時間亦類似。

d. 安全性[5, 15]

大多數病人出現至少一項不良事件 (adverse events, AE)，ribociclib, letrozole 合併治療組與 letrozole 單一治療組的病人比率相近，分別為 98.5% 和 99.1%。發生第 3/4 級不良反應、嚴重不良事件 (SAE)、因 AE 導致中止治療的病人比例，ribociclib, letrozole 合併治療組皆高於 letrozole 單一治療組 (發生率分別為 81.2% vs. 32.7%、21.3% vs. 11.8%、7.5% vs. 2.1%)；但皆可藉由調整劑量、併用藥物與非藥物療法或其他非介入獲得控制。

Ribociclib, letrozole 合併治療組相較於 letrozole 單一治療組，較常發生的 AE (任何級別) 包括：嗜中性白血球減少症 (neutropenia; 74.3% vs. 5.2%)、噁心 (51.5% vs. 28.5%)、腹瀉 (35.0% vs. 22.1%)、脫髮 (33.2% vs. 15.5%)、白血球減少症 (32.9% vs. 3.9%)、嘔吐 (29.3% vs. 15.5%)、貧血 (18.6% vs. 4.5%)、ALT (alanine aminotransferase) 上升 (32.9% vs. 3.9%)、AST (aspartate aminotransferase) 上升 (15% vs. 3.6%)。

3. 評估要點

(1) 療效參考品

^e quality of life questionnaire core 30

^f breast cancer specific quality of life questionnaire

除了樞紐試驗比較組（letrozole 單一治療）之外，申請廠商另有提出合併 ribociclib, letrozole 相較於他種治療處方的間接比較分析。比較的參考品包括：palbocicli, letrozole 合併治療、內分泌治療，以及化學治療。然而，pERC 認為由於間接比較的研究限制、缺乏直接比較（head-to-head）的 RCT 試驗以及長期 OS 資料，除了 letrozole 單一治療之外，與其他參考品的相對療效與安全性具有高度的不確定性。

(2) 臨床效益

相較於 letrozole 單一治療，ribociclib, letrozole 合併治療能顯著改善 PFS，此改善具有臨床意義，毒性反應在可控制範圍內，且生活品質未顯著下降。因此，本案藥品具有中等的淨臨床效益（moderate net clinical benefit）。然而，由於目前 OS 資料不成熟，尚無法證實可顯著改善 OS，因此針對淨臨床效益的評估仍缺乏完整證據。

(3) 臨床需求

Ribociclib, letrozole 合併治療能顯著延緩疾病惡化、透過口服給藥途徑、具有可控制的副作用、增加額外的治療選項，且病人生活品質未出現惡化，因此委員會同意本案藥品能滿足病人需求。然而，由於本案藥品的潛在使用族群數量較大，可能增加額外的醫療照護資源（如：回診、抽血、心電圖、護理與藥品部門）來監控或控制副作用，委員會對將其納入給付仍有所疑慮。

(4) 成本效果

相較於 letrozole 單一治療，ribociclib, letrozole 合併治療不符合成本效果；預算衝擊較大且可能被低估。

(二)PBAC（澳洲）[17]

在澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）網頁搜尋到 2 筆資料與本案藥品相關，包括 2017 年 7 月以及 2017 年 11 月公告的 2 份 Public Summary Document (PSD) - 「Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali®」，最新給付建議整理於下。

1. 決議

基於高度且不確定的成本效果，以及對 ribociclib 遞增效益大小的不確定性，因此不建議 ribociclib 合併 NSAI 做為 HR+/HER2-晚期乳癌的停經婦女之第一線荷爾蒙治療用藥。此外，若將 ribociclib 納入澳洲健保藥品補助系統

(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)，可能會大幅提高機會成本 (opportunity cost)。

2. 評估要點

(1) 臨床需求

在許多病人單獨使用內分泌治療作為第一線治療，具有強力的臨床益處；而對於第一線治療失敗而惡化的病人，也有許多有效且耐受良好的現行可用治療選項 (包括口服治療) 可以做為第二線治療。

(2) 參考品

PBAC 認為單獨使用 NSAI (letrozole 或 anastrozole) 是合適的療效參考品；同屬 CDK4/6 抑制劑的 palbociclib，是合適的市場地位相近的參考品 (near market comparator)，若將 ribociclib 與 palbociclib 皆納入給付，因屬同一類藥品且具相似適應症，兩項藥品應有相似的給付限制。

(3) 相對療效證據

A. 直接比較 (ribociclib, letrozole 合併治療 vs. letrozole 單一治療)

本案藥品在 PFS 上具有優越療效，能顯著改善由研究者評估的 PFS 中位數 9.3 個月；OS 較佳的趨勢，但未達統計上顯著差異 (p=0.059)。由於 OS 資料尚未成熟，對於 ribociclib 的長期效益仍具有高度不確定性；PBAC 注意到最快要到 2020 年才会有 OS 的最終分析結果。

B. 間接比較 (ribociclib, letrozole 合併治療 vs. palbociclib, letrozole 合併治療)

根據基於臨床試驗 MONALEESA (ribociclib) 與 PALOMA-2 (palbociclib) 的間接比較分析結果，ribociclib 不劣於 palbociclib；委員會認為目前尚未有充足的 OS 資料以做出有意義的比較。

(4) 相對安全性

A. 直接比較 (ribociclib, letrozole 合併治療 vs. letrozole 單一治療)

Ribociclib, letrozole 合併治療之安全性劣於 letrozole 單一治療，具有較高的 AE 發生率。MONALEESA-2 試驗結果顯示，多數接受 ribociclib, letrozole 合併治療的病人出現等級 ≥ 3 的 AE (83.6%)，以及因為 AE 導致

劑量改變或是中止治療（75.4%）。

B. 間接比較（ribociclib, letrozole 合併治療 vs. palbociclib, letrozole 合併治療）

相較於 palbociclib, letrozole 合併治療，ribociclib, letrozole 合併治療組有較多病人因 AE 導致治療中止，等級 ≥ 3 的 AE 發生率相似。

(三)NICE（英國）[18]

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2017 年 12 月 20 日公告的一份科技評議指引（Technology appraisal guidance [TA496]）- 「Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer」與本案藥品相關。

1. 決議

NICE 建議收載 ribociclib 與一種 AI 併用做為 HR+/HER2-晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療。前提是廠商願意提供病人可近性（patient access scheme）的降價方案。委員會的建議理由為，相較於 letrozole 單一治療，ribociclib, letrozole 合併治療能顯著改善 PFS。雖然目前尚無法對生存效益做出結論，但若能提供病人可近性方案的價格折扣，能使 ribociclib 的使用具有成本效果。

(1) 臨床地位

轉移性乳癌是一種無法根治的疾病。HR+/HER2- 晚期／轉移性乳癌的第一線治療為內分泌療法（包括 AI），若症狀嚴重或疾病快速惡化則需要使用化學治療。

(2) 參考品

Ribociclib, letrozole 合併治療適用於先前未接受過轉移性乳癌治療的病人，單獨使用一種 AI（letrozole 或 anastrozole）是具相同臨床地位的合適參考品；由於 letrozole 和 anastrozole 在療效與價格上相近，具有臨床等同性。

Palbociclib 雖與 ribociclib 同屬 CDK4/6 抑制劑，但由於尚未納入 NHS 給付藥品，因此不是一項合適的參考品。

(3) 臨床需求

本案藥品能延緩疾病惡化以及使用化學治療的時間，讓病人能維持正常活動與工作，對病人及其家屬極具價值。臨床專家強調若疾病惡化，則必須使用具有高副作用的化學治療，會嚴重降低病人生活品質，因此延緩惡化具有其臨床價值。

(4) 相對療效

A. 無惡化存活期 (PFS)

根據 2017 年 1 月的最新資料，由研究者評估的 PFS 在 ribociclib, letrozole 合併治療組與 letrozole 單一治療組分別為 25.3 個月與 16 個月 (HR: 0.568, CI: 0.457 to 0.704)。NICE 認為相較於 letrozole 單一治療，ribociclib 可以改善 PFS。

B. 整體存活期 (OS)

根據 2017 年 1 月的最新資料，MONALEESA-2 試驗的 OS 資料尚未成熟，ribociclib, letrozole 合併治療組與 letrozole 單一治療組的死亡人數分別為 50 人 (15%) 與 65 人 (19.7%)。Ribociclib, letrozole 合併治療組的 OS 中位數尚無法估計，letrozole 單一治療組為 33 個月，風險比值 (HR) 為 0.75 (CI: 0.52 to 1.08)，未達統計顯著。NICE 認為目前無法得知 ribociclib 是否能改善整體存活。

(5) 相對安全性

MONALEESA-2 試驗顯示 ribociclib, letrozole 合併治療組有較高比率病人出現嗜中性白血球低下、噁心以及嘔吐等不良反應。藥品仿單要求接受 ribociclib 治療的病人定期做心電圖 (EKG) 檢查與肝功能測試。根據臨床專家的意見，一開始接受 ribociclib 治療時較容易出現不良反應，但通常可以藉由降低劑量與中斷治療來解決。委員會認為 ribociclib 的不良反應在可接受範圍之內。

(6) 生活品質

根據臨床與病人專家的意見，接受 ribociclib 治療且無疾病惡化者，可以顯著接近一般人的正常生活。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織—SMC (蘇格蘭) [19]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2018 年 2 月 9

日公告一份評估報告 (SMC No 1295/18)，將 ribociclib (Kisqali®) 納入 NHS Scotland 給付藥品，建議 ribociclib 與一種 AI 併用做為 HR+/HER2-晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：晚期／轉移性 HR+/HER2-乳癌停經婦女患者 排除條件：無設限
Intervention	Ribociclib 與一種 AI (如：letrozole、anastrozole) 合併治療
Comparator	單獨使用一種 AI、 <u>palbociclib, letrozole</u> 合併治療
Outcome	未設限 (包括：PFS、OS、ORR、CBR、安全性、生活品質等)
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 4 月 26 日，以「ribociclib or Kisqali」，以及「breast neoplasms or breast cancer」等為關鍵字進行搜尋，詳細搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

共搜尋到 3 篇已發表之期刊文獻、10 篇研討會摘要，其中 MONALEESA-2 試驗主要結果已整理於「三、療效評估報告／(一) CADTH／2. 樞紐試驗」章節；以下針對 CADTH (2018) 報告之後發表的 MONALEESA-2 試驗更新結果進行整理。

- A. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2-advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial [20]

a. 目的

針對 MONALEESA-2 試驗的腫瘤反應持續時間 (DoR)、腫瘤縮小、不同無治療間隔 (treatment-free interval, TFI) 的 PFS，以及 HRQoL 進行評估。

b. 主要結果

- 腫瘤反應：探索性試驗指標 — DoR 的資料來自具有可測量之完全反應 (CR) 或部分反應 (PR) 的次群組病人。Ribociclib, letrozole 合併治療組與 letrozole 單一治療組的 DoR 中位數分別為 26.7 個月 (95% CI, 24.0 to NR [未達到]) 與 18.6 個月 (95% CI, 14.8 to 23.1)。
- 腫瘤縮小：第 8 週時，ribociclib, letrozole 合併治療組有較高比例的病人 (32% vs. 17%) 出現腫瘤縮小 (best percentage change \geq 60%)。
- 疼痛減輕：Ribociclib, letrozole 合併治療組中平均疼痛降低之患者比例較高 (26% vs. 15%)。
- 不論無治療間隔 (treatment-free interval, TFI) 長短，ribociclib, letrozole 合併治療組都顯示 PFS 優勢。

c. 結論

與 letrozole 單一治療相比，ribociclib, letrozole 合併治療有較長的腫瘤反應持續時間、較高比例病人出現腫瘤縮小與疼痛減輕，且不論無治療間隔長短皆顯示 PFS 優勢。

B. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2 [21]

a. 目的

針對 MONALEESA-2 試驗進行病人報告之健康相關生活品質 (HRQoL) 的評估。

b. 主要結果

- 維持生活品質：從基準期到治療進行中，兩治療組的 HRQoL 皆穩定維持且分數相似。
- 疼痛減輕：Ribociclib, letrozole 合併治療在治療第 8 週時即出現具有臨床意義的疼痛減輕 (> 5 分) 且維持至第 15 個治療週期。
- 兩治療組在 EORTC QLQ-C30 與 EORTC QLQ-BR23 所有類別的分數從

基準期起皆穩定維持且分數相似。

c. 結論

兩治療組 HRQoL 保持穩定且相似；因此，Ribociclib, letrozole 合併治療不但能改善臨床療效、具可接受的安全性資料，且能維持患者生活品質。

C. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial [22]

a. 目的

針對 MONALEESA-2 試驗中首次診斷即為晚期乳癌病人（de novo advanced breast cancer）進行療效與安全性的分析。

b. 主要結果

- MONALEESA-2 試驗納入的 668 位受試者中有 227 位（34%；ribociclib, letrozole 合併治療組 vs. letrozole 單一治療組：n = 114 vs. n=113）為 de novo 晚期乳癌病人。
- Ribociclib, letrozole 合併治療組的 PFS 中位數尚未達到，letrozole 單一治療組為 16.4 個月（HR: 0.45; 95% CI: 0.27 to 0.75）。
- 最常見的 3/4 級不良反應為嗜中性白血球低下症和白血球減少症；de novo 晚期乳癌病人的第 3/4 級不良反應發生率、ribociclib 劑量減少或中止治療的病人比例，皆與整體試驗受試者相似。

c. 結論

Ribociclib, letrozole 合併治療可改善 de novo 晚期乳癌患者的 PFS 且耐受性佳。

(五)建議者提供之資料

建議者提供之療效相關文獻包括樞紐試驗 MONALEESA-2 之期刊文獻 1 篇以及研討會海報 3 篇：

1. 樞紐試驗 MONALEESA-2 之期刊文獻 [5]
2. 研討會海報 3 篇：

- (1) ASCO (2017) : Updated Results From MONALEESA-2, a Phase III Trial of

First-line Ribociclib + Letrozole In Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer [15]

- (2) ESMO (2017) : Duration Of Response And Tumor Shrinkage With First-line Ribociclib + Letrozole in Postmenopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer [23]
- (3) ASCO (2017) : Health-Related Quality of Life of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive Human Epidermal Growth Factor [16]

以上三篇研討會海報之更新資料皆已整理於電子資料庫相關文獻中。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品之臨床治療地位為用於 HR+/HER2-局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療，需與芳香環轉化酶抑制劑 (AI) 合併使用。

針對本案目標病人群，國際臨床指引建議之治療選項包括 AI、SERM/SERD、palbociclib, letrozole 合併治療、ribociclib, letrozole 合併治療，其中於我國具相同許可適應症且收載於健保者包括 letrozole、anastrozole、tamoxifen、和 toremifene。根據台灣臨床醫師的意見，國內臨床第一線治療選擇以芳香環轉化酶抑制劑為主，因為口服使用方便，且副作用較少。因此，綜合考量我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、臨床指引建議以及我國臨床使用情形，芳香環轉化酶抑制劑如 letrozole、anastrozole 皆可為本案適應症之療效參考品。

(二)主要醫療科技評估組織建議

1. 加拿大 CADTH

於 2018 年 4 月 18 日公告之報告，建議在限定的條件下給付「ribociclib 與 letrozole 合併使用做為 HR+/HER2-晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療」，須同時滿足下列兩項臨床條件：i) 降價使成本效益改善至可接受的範圍；ii) 提出合於現況的預算衝擊。

2. 澳洲 PBAC

2017年7月以及2017年11月公告之報告，基於高度且不確定的成本效果，以及對 ribociclib 遞增效益大小的不確定性，因此不建議 ribociclib 合併 NSAI 做為 HR+/HER2-晚期乳癌的停經婦女之第一線荷爾蒙治療用藥。此外，若將 ribociclib 納入澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)，可能會大幅提高機會成本 (opportunity cost)。

3. 英國 NICE

於2017年12月20日公告的報告，建議收載 ribociclib 與一種 AI 併用做為 HR+/HER2-晚期／轉移性乳癌的停經婦女之初始荷爾蒙治療。前提是廠商願意提供病人可近性 (patient access scheme) 的降價方案。委員會的建議理由為，相較於 letrozole 單一治療，ribociclib, letrozole 合併治療能顯著改善 PFS。雖然目前尚無法對生存效益做出結論，但若能提供病人可近性方案的價格折扣，能使 ribociclib 的使用具有成本效果。

(三)相對療效與相對安全性

1. 樞紐試驗 - MONALEESA-2

臨床試驗 MONALEESA-2 為一項尚在進行、全球、多中心、第3期、雙盲、與安慰劑組比較之隨機對照試驗，受試者為不曾接受過晚期癌症治療，HR+/HER2-的停經後晚期乳癌（復發或轉移性）女性病人。共納入668位受試者，以1:1的比例隨機分派至合併 ribociclib, letrozole 之試驗治療組、或單一使用 letrozole 之安慰劑組。

2. 試驗結果

2017年6月於美國臨床腫瘤學會 (ASCO) 年會中發表追蹤期中位數達26.4個月的第2次期中分析的療效與安全性資料。

(1) 相對療效

A. 無疾病惡化存活期 (PFS)

Ribociclib, letrozole 合併治療組相較於 letrozole 單一治療組，可顯著延長無疾病惡化存活期 (PFS) 中位數9.3個月 (25.3個月 vs. 16個月)，並可降低疾病惡化的相對風險約43% (hazard ratio [HR]: 0.57; 95% CI: 0.46, 0.70 ; p<0.0001)。

B. 整體存活期 (OS)

整體存活期數據尚未成熟，ribociclib, letrozole 合併治療組與

letrozole 單一治療組的死亡率分別為 15% 和 19.8% (HR=0.75; 95% CI: 0.517, 1.078; p=0.059)。

C. 腫瘤反應

Ribociclib, letrozole 合併治療組之整體反應率 (ORR) 明顯高於 letrozole 單一治療組 (42.5% vs. 28.7%); 臨床獲益率 (CBR) 分別為 79.9% 和 73.1%。

Ribociclib, letrozole 合併治療與 letrozole 單一治療相比, 腫瘤反應持續時間 (DoR) 較長 (中位數: 26.7 個月 vs. 18.6 個月); 較高比例病人出現腫瘤縮小 (32% vs. 17%), 且不論無治療間隔長短皆顯示 PFS 優勢。

D. 疼痛減輕

Ribociclib, letrozole 合併治療在治療第 8 週時即出現具有臨床意義的疼痛減輕 (>5 分) 且維持至第 15 個治療週期; 與 letrozole 單一治療相比較高比例出現疼痛減輕 (26% vs. 15%)

E. 生活品質

兩組之健康相關生活品質 (HRQoL) 皆未達統計與臨床上 (包括疲倦、噁心、嘔吐等症狀) 具有意義之顯著差異, 保持穩定且相似。

(2) 相對安全性

Ribociclib, letrozole 合併治療相較於 letrozole 單一治療, 具有較高的不良反應 (AE) 發生率, 發生第 3/4 級不良反應、嚴重不良事件 (SAE)、因 AE 導致中止治療的病人比例, ribociclib, letrozole 合併治療組皆高於 letrozole 單一治療組 (發生率分別為 81.2% vs. 32.7%、21.3% vs. 11.8%、7.5% vs. 2.1%); 且有較高比率患者出現嗜中性白血球低下、噁心以及嘔吐等不良反應。然而, 接受 ribociclib 治療時出現之不良反應通常可以藉由降低劑量與中斷治療來解決, 因此 ribociclib 的不良反應在可接受範圍之內。

(四) 醫療倫理

無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 4 月 18 日公告一份評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 7 月和 2017 年 11 月分別公告一份評估報告。
NICE (英國)	於 2017 年 12 月 20 日公告一份評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2018 年 2 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者針對本次給付建議摘述 1 篇相關經濟評估文獻。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [14]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review，以下簡稱 pCODR)於 2018 年 4 月 18 日公告一份最終建議(final recommendation)。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR expert review committee，以下簡稱 pERC)同意有條件收載 Kisqali[®] (ribociclib 以下簡稱本品)與 letrozole 合併使用用於荷爾蒙受體呈陽性(HR-positive)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-negative)，晚期或轉移性乳癌之停經後婦女且過去沒有接受任何晚期或轉移性乳癌治療的患者使用；則有條件收載並需符合下列二個條件，即：(1)

改善成本效益到可以接受的程度和（2）使用本品（財務影響）的可能性得到解決。如果無法達到上述條件，則 pERC 不同意收載本品與 letrozole 合併使用。pERC 會做這個決定主要基於本品與 letrozole 合併使用相較於 letrozole 單獨使用，具有中等程度的淨臨床效益，本品與 letrozole 合併使用可以顯著改善無惡化存活期（progression-free survival，以下簡稱 PFS），雖然使用本品沒有顯著的毒性數據（toxicity profile）並且對病人的生活品質（QoL）也沒有顯著影響。

委員會同意本品與 letrozole 合併使用與病人價值是一致的，因為它可以延緩疾病惡化、口服給藥途徑、可以控制的副作用、多一個治療選擇，並且對生活品質沒有損害。pERC 表示，在目前廠商的申請價，本品與 letrozole 合併使用相較於單獨使用 letrozole 是不具成本效益。pERC 強調廠商低估了可觀的財務影響。除此，pERC 高度擔心使用本品與 letrozole 合併使用的管理能力，由於大量的潛在使用人數並且相較於單獨使用 letrozole 治療，需要額外的醫療資源去監控和管理毒性（例如：更頻繁的門診次數、抽血檢查、心電圖檢查（ECGs）和護理照護及調劑時間）。

在經濟評估方面，廠商提供一份成本效用分析（cost-utility analysis）和成本效果分析（cost-effectiveness analysis），比較本品與 letrozole 合併相較於 letrozole 單獨使用，用於治療荷爾蒙受體呈陽性（HR-positive）、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性（HER2-negative），晚期或轉移性乳癌之停經後婦女且過去沒有接受任何晚期或轉移性乳癌治療的患者使用。

pCODR 的經濟指導小組（economic guidance panel，簡稱 EGP）評估本品與 letrozole 合併使用相較於單獨使用 letrozole 在治療 HR+和 HER2-晚期或轉移性的乳癌的停經婦女的一個成本效用分析和一個成本效果分析。本品與 letrozole 合併使用相較於 letrozole 單獨使用的比較療效資料來自 MONALEESA-2 臨床試驗，廠商提供本品與 letrozole 合併使用相較於 pbciciclib 與 letrozole 合併使用、tamoxifen 和化療的間接治療比較（ITCs）。

在經濟模型中，在成本效用分析（cost-utility analysis）的關鍵臨床結果是無惡化存活期（PFS）和整體存活期（OS）和效用（utilities）。非比較性的數據用於比較本品與 letrozole 合併使用相較於 pbciciclib 與 letrozole 合併使用、tamoxifen 和化療。在分析中考慮的成本包含藥品的取得成本、監控/管理成本、不良事件（AEs）的成本、後續治療成本和安寧療護的成本。

pERC 審慎檢視本品與 letrozole 合併使用的成本效果，並作出結論表示本品與 letrozole 合併使用相較於 letrozole 單獨使用，用於治療 HR 陽性、HER2 陰性晚期或轉移性乳癌之停經後婦女是不具成本效果的。pERC 表示廠商提交的基礎模型中，遞增成本效果比值（the incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱

ICER) 是低於 pCDR EGP 的下限並且高於 ICER 值的上限。最主要影響成本的參數包含比較品的選擇、整體存活期期的函數和本品的使用劑量。最主要影響效果的因素包括比較品的選擇、整體存活期的函數和治療效果的期間。EGP 改變模型，分為移除了本品與 letrozole 合併使用組惡化後增加的存活利益及惡化後的健康狀態使用一個較低的效用值。

委員會討論本品與 letrozole 合併治療所要面對的監控和合併治療管理毒性成本是在模型中有可能被低估並且可能大幅增加。綜合上述，pERC 是認同 EGP 重新分析的經濟模型並接受 EGP 估計的 ICER 值。pERC 表示在廠商所提供的本品建議價下，本品與 letrozole 合併治療相較於 letrozole 單獨使用是不具有成本效果的治療選項。

2. PBAC (澳洲) [17、24]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 分別於 2017 年 7 月的評估報告中不建議給付本品與 letrozole 合併使用荷爾蒙受體呈陽性(HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-)的晚期乳癌 (advanced breast cancer, 簡稱 ABC) 非停經前 (non-premenopausal) 婦女之第一線內分泌治療。則 2017 年 11 月的評估報告中不建議給付本品與非類固醇芳香環酶抑制劑 (NSAI) 合併使用做為雌激素受體 (HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-)非停經前晚期乳癌 (advanced breast cancer, 簡稱 ABC) 患者的第一線荷爾蒙治療。

廠商於 2017 年 7 月以成本效果分析 (cost-effectiveness) 和成本效用分析 (cost-utility analysis) 比較本品與 letrozole 合併使用相較於單獨使用 letrozole, 做為荷爾蒙受體呈陽性(HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-)的晚期乳癌 (advanced breast cancer, 簡稱 ABC) 非停經前 (non-premenopausal) 婦女之第一線內分泌治療, 模型主要的資料來源來自 MONALEESA-2 臨床試驗, 模型評估期為 10 年。

ESC 提醒, 雖然 PSCR 根據 2017 年 1 月的數據提供一個更新的經濟模型, 其報告顯示 ICER 值為 75,000 澳幣/QALY 至 105,000 澳幣/QALY, ESC 認為儘管使用更新的數據處理了評估中所提出的一些問題, 但 PSCR 的 ICER 值無法直接與廠商所提出的 ICER 值 (105,000 澳幣/QALY 至 200,000 澳幣/QALY) 進行比較, 因為兩個模型是不同的。除此, 廠商以評估期間, 進行多因子敏感度分析 (multivariate sensitivity analysis), 從 MONALEESA-2 試驗的數據去推測二個治療組的整體存活期 (OS), 則評估期間從 36 個月到 10 年, 則結果顯示 ICER 值超過 200,000 澳幣/QALY。總體而言, ICER 值對評估期間 (time horizon) 是最敏感的。

廠商應用相對劑量強度（relative dose intensity，簡稱 RDI）在最低成本分析（cost-minimization analysis）中表示病人因為使用本品而產生更多的不良事件（AEs）進而要求降低本品劑量，因此病人使用本品相較於 palbociclib 會有較低劑量為由進行後續分析。但使用本品和 letrozole 合併使用相較於 palbociclib 和 letrozole 合併使用有較低的相對劑量強度(RDI)這與此方法需符合不劣安全性的要求是不一致的，因此委員為認為廠商的評估是不合理的，因為本品相較於比較品 palbociclib 可能有較差的安全性。

根據不利和不確定的成本效益，PBAC 不建議將 ribociclib 列為 HR+，HER2-非停經前晚期乳癌婦女的初始內分泌治療的給付清單，主要基於本品增加利益的程度是不確定的。PBAC 認為 ICER 值相當高且在無法接受的金額，除此其指出雖然本品可以延緩疾病惡化，但使用本品與更好的生活品質或改善整體存活期是沒有關係的。但使用本品將額外增加毒性。另外，PBAC 認為在未來 6 年，本品若收載給付於 PBS 每年增加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。PBAC 進一步指出，在許多患者單獨使用內分泌治療作為第一線治療均顯示有很強的臨床利益，並且經過一線內分泌治療後疾病仍惡化的乳癌患者，目前還有許多有效且耐受良好的二線治療（包括口服治療）。

PBAC 同意其小組委員會對臨床醫生的“晚期乳癌”的解釋可能會有所不同，並且對補貼治療的人群進行更明確的定義將是適當的避免納入過於廣泛的給付目標族群。PBAC 還注意到藥品利用評估次委員會（簡稱 DUSC）擔心可能會給付給不能手術的 III 期乳癌患者。因此，PBAC 建議 PBS 將本品限制給付於“不能手術的 IIIB / IIIC（局部晚期）或 IV 期（轉移性）乳癌患者”或“局部晚期不可手術和轉移性乳癌患者”。

廠商於 2017 年 11 月再次提出申請，將本品與非類固醇芳香環酶抑制劑（NSAI）做為雌激素受體（HR+）、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性（HER2-）非停經前（non-premenopausal）晚期乳癌（advanced breast cancer，簡稱 ABC）患者的第一線荷爾蒙治療，而 PBAC 已經在 2017 年 7 月會議中考慮這一個申請。除此，廠商提交了一份最低成本分析比較本品與 letrozole 相較於 palbociclib 與 letrozole 合併使用，用於治療上述相同治療地位的病人群。

重新送交的申請中假設模型期間的治療效益。PSCR 認為這個假設是不恰當。ESC 對這個假設提出質疑，表示由於目前整體存活期的資料不夠成熟，將其作為後續潛在整體存活利益的推估是具不確定性的。廠商使用 Weibull 函數進行模型中整體存活期的外推，則這個方法是具不確定的，但 ESC 表示這一次的外推的方法是比上次的方法適當。PBAC 認為表示在上次會議中已建議其主要比較品應為非類固醇芳香環轉化酶抑制劑（non-steroidal aromatase inhibitor，簡稱 NSAI）

(例如：letrozole 或 anastrozole)，但此次廠商並無根據上次會議結果提出修改。在惡化後的效用值大部份是來一次治療結束後收集來的資料。因此，在惡化後狀態的效用值可能有被高估的情況，雖然 ESC 同意廠商使用這個評估方法，基於 PSCR 表示這對 cost/QALY 的影響可能不大的情況下。廠商再次提出申請中並沒有提出特定的風險分攤協議 (risk sharing arrangement)。PBAC 不同意收載本品與非類固醇芳香環轉化酶抑制劑 (non-steroidal aromatase inhibitor, 簡稱 NSAI) 合併使用作為做為治療雌激素受體 (HR+) 和第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性 (HER2-) 非停經前晚期乳癌 (ABC) 患者的第一線荷爾蒙治療，基於成本效益 (cost-effectiveness) 及本品所增加的利益有相當大的不確定性。雖然，PBAC 表示雖然此次申請，本品可能的淨成本已低於 2017 年 7 月所提出的，但對於澳洲聯邦 (Commonwealth) 來說承擔的機會成本仍然相當可觀。

PBAC 重申表示廠商再次提交是在上次審議會會議記錄出來前就已經送交，而在此次提出申請並沒有直接解決上次會議 PBAC 所關注的所有問題。本品與 letrozole 合併使用相較於 letrozole 單獨使用，重新提交的基礎方案的 ICER 值為 45,000 澳幣/QALY 至 75,000 澳幣/QALY，PBAC 同意 ESC 的意見認為廠商嚴重低估，以下為經濟模型中主要的問題：

在模型中所估計 10 年中所增加的整體存活期 (OS) 中位數和所增加的生命年平均數 (life years) 具有高度的不確定性，PBAC 同意 ESC 的意見，並認為由於 MONALEESA-2 臨床試驗只有追蹤 26.4 個月，在試驗中的整體存活期的中位數是否有差異仍然是未知，並且目前整體存活期不具顯著差異。

除此，PBAC 重申此模型由於本品的整體存活期的數據不成熟，應縮短模型的評估期間，認為應由原本的 10 年縮短為 5 年較為適當，若以 5 年作為模型的評估期，則 ICER 值將由基礎模型的 45,000 澳幣/QALY 至 75,000 澳幣/QALY 增加到 105,000 澳幣/QALY 至 200,000 澳幣/QALY。PBAC 也注意到廠商使用 Weibull 函數外推整體存活期，則從敏感度分析發現使用任何其他函數進行外推整體存活期都將導至 ICER 值增加，但 PBAC 同意 ESC 的看法，認為廠商重新提交的報告中所使用外推的方式是比上次所提出的方法是更適切的。

PBAC 認為，如 ESC 所提出的問題此財務影響的評估可能被低估。PBAC 指出，若將本品納入給付則會有顯著的機會成本，因為未成熟的存活數據將導致成本效益 (cost-effectiveness) 不確定性的情況下。在這一部份，PBAC 重申，若廠商願意進行風險分攤協議 (risk share agreement) 則可以適當的限縮聯邦政府的財務風險的情況下，將可以將本品納入健保給付。

3. NICE (英國) [18]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care

Excellence，以下簡稱 NICE）於 2017 年 12 月公告一份醫療科技評估報告（TA496），同意收載本品合併使用芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)用於先前未治療其轉移疾病、荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌成人患者的初始荷爾蒙治療，在廠商願意提供病人可近性的折扣協議基礎下，同意收載本品。而收載的理由主要基於臨床實驗的證據顯示本品與 letrozole 合併使用相較於 letrozole 單獨使用，顯著的改善病人的無惡化存活期。雖然我們不知道這個改善是否可以改善存活的利益，但在病人可近性的折扣方案下，本品在 NHS 是具成本效益的治療選擇，因此同意收載本品。

委員會針對廠商提的經濟模型提出下列的評論：

- (1) 廠商在這疾病使用一個新的方法：在經濟評估方面，建議者提出一個病人基礎狀態轉移（patient-based state-transition）的經濟模型，模型包含了三個健康狀態：第一線治療的無惡化存活（progression-free survival on first-line treatment，以下簡稱為 PFS1）、在第二線治療的無惡化存活（progression-free survival on second-line treatment，以下簡稱為 PFS2）和惡化（progression）及死亡。由於資料不夠成熟，整體存活是從模型中以每期治療時間的功能函數外推而來。委員會表示廠商所提供的模型與 NICE 審議過的醫療科技中乳癌的經濟模型是不一樣的，他使用分割存活方法，從臨床實驗的資料外推無惡化存活和整體存活。委員會注意到廠商提交的模型是使用固定的惡化期（PFS2），這是在乳癌中新的一個方法。委員會認為這模型是無法和其它乳癌的模型直接比較。
- (2) 模型的結構是適合做決策的：委員會表示這個模型的結果是違背直覺（例如：本品增加的存活利益卻導至 ICER 值減少）。因此在第一次的委員會後，請 DSU 檢查和評論模型，並且評估相關的證據是否可以支持關鍵假設和放入的參數。DSU 對模型進行了「黑箱（black-box）」檢測並作出結論表示，此模型的結構是可以接受的，但不包含隱藏的錯誤。委員會認為這個模型結構是適合做決策的。
- (3) 使用 BOLERO-2 的資料反應在第一線治療的疾病惡化：模型中 PFS1 的存活資料來自 MONALEESA-2 臨床實驗、PFS2 來自 BOLERO-2 臨床實驗。而 BOLERO-2 臨床實驗是一個隨機分派安慰劑對照試驗以 724 位荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用 letrozole 或 anastrozole 無效之停經後晚期乳癌婦女為研究對象。它是比較 everolimus 與 exemestane 合併使用，相較於安慰劑與 exemestane 合併使用。ERG 和 DSU 解釋在廠商所提交的模型中假設在 BOLERO-2 的病人是在反應 MONALEESA-2 惡化的病人。DSU 注意到這個兩個試驗中的病人群的 ECOG 體能狀態、前導性或輔助性化療、轉移部位的人數和年齡是相似的。在 BOLERO-2 試驗中全部的病人過去曾接受芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)治療。委員會表示 BOLERO-2 試驗中的病人過去沒有使用 CDK 4/6 抑制劑，並且他們無法得知這是否會影

響無惡化或整體存活的推估。但 ERG 和 DSU 同意 BOLERO-2 是廣泛反應在 MONALEESA-2 試驗中疾病惡化的病人。委員會表示使用 BOLERO-2 試驗的資料是適當的。

- (4) 整體存活利益的大小是具不確定性：廠商最初的基礎模型分析假設從 MONALEESA-2 試驗中，本品所得到的無惡化存活期，轉化後視為可以得到相同的整體存活期（全部整體存活期的替代指標）。臨床專家表示，他們從 PALOMA-1 試驗的期間存活分析（interim survival analysis）。這是一個 CDK4/6 抑制劑 palbociclib 的開放性試驗，與 letrozole 合併使用相較於 letrozole 單獨使用，用於治療 HR+、HER2- 的局部晚期或轉移性乳癌患者。palbociclib 的臨床試驗中只有 38.5% 的患者因治療所獲得的無惡化存活期進而延長整體存活期（部分整體存活的替代指標）。DSU 宣稱所獲得的無惡化存活期進而改善整體存活期，但二者間的關係是不明確或可以預測的。從試驗中最新的資料建議只 27.5% 的患者得到的無惡化存活期將進一步改善其整體存活期。由於 MONALEESA-2 試驗存活資料的不確定性，因此廠商提出完全替代指標的假設。委員會表示，部分替代指標是比完全替代指標更適合，但是充滿了高度的不確定性。
- (5) 模型中的中斷治療時間（time to treatment discontinuation）和無惡化存活期的外推，具有不確定性但是最適合的方法：廠商根據 DSU 的報告修改基礎模型，並更新了 2017 最新數據外推中斷治療時間（time to treatment discontinuation）。廠商表示觀察到無惡化存活和中斷治療時間是從臨床試驗 MONALEESA-2 的數據再以 Kaplan-Meier 曲線進行外推的結果是不一樣的，但這是透過實驗真實發現的。DSU 表示外推治療中斷治療時間和無惡化存活期，使用 Weibull 分配會更適合，主要使用 Weibull 分配於模型中治療中斷時間的平均數和無惡化存活期的平均數間的差異是小於使用 exponential 分配外推的情況。癌症藥物基金臨床主管指出，使用 exponential 曲線外推似乎給了無惡化存活期合理的結果，也合理的使用 weibull 曲線去外推模型中治療中斷時間。委員會同意在模型中，有多種方法者可以外推治療中斷時間和無惡化存活期。因此，它表示外推的方法是具有不確定性的，但認為是最適合的。
- (6) 委員會表示廠商重新提交的效用值對於決策制定是適當的，但在無惡化健康狀態下，使用的效用值可能低估了患者的生活品質。
- (7) 在經濟模型中後續治療的成本，委員會認為廠商的估計需要一致性。惡化健康狀態的治療是沒有在模型中。臨床專家表示可以使用後續二線的幾個治療。廠商原本的假設是基於臨床專家意見為每人每個月 2,000 英鎊。ERG 表示廠商沒有提供詳細的估算過程並且增加管理成本在模型中。它根據 NICE 針對 fulvestrant 用於治療局部晚期或轉移性乳癌的醫療科技報告審議為基礎並根據通貨膨脹校正後估計每人每月約 1,140 英鎊。DSU 根據一篇系統性回顧文獻假設在可以使用第三線治療的病人，其平均治療時間為 6.1 個月，而

廠商和 ERG 都可能高估了第三線治療的成本。廠商重新修正後估計每人每月約 1,500 英鎊。癌症藥物基金臨床主管與化療臨床參考的專家一起討論，估計後續治療的成本，基於這些估計將被納入商業議價協商中所有在報告中無法呈現。委員會表示 palbociclib 審議正在進行中，ERG 計算每個月後續治療成本為 1,200 英鎊，因此委員將考慮將後續治療成本約在 1,140 英鎊至 1,200 英鎊區間作為決策的制定

- (8) 本品的使用劑量：廠商假設隨著時間會減少本品的使用劑量，委員會認為是適合的。本品是採每日一次口服 3 顆 200 mg 膜衣錠連續 21 天，之後暫訂治療 7 天，28 天為一個完整療程。為了管理不良事件 (adverse events) 是允許減少劑量從 400 mg 到 200 mg。廠商是假設病人降低劑量不是在浪費藥品。而臨床專家同意這個假設並認為是臨床上的作法。ERG 認為停止治療的藥品浪費可能也包括在上述的假設中，但這對成本效益的影響是很小的。

廠商重新的基礎模型，並沒有包含全部委員會的建議，只有更新下列相關資料，分別為：病人可近性方案、部份整體存活期的替代指標 (partial-OS surrogacy)、利用指數曲線外推無惡化存活期 (progression-free survival) 和中斷治療時間 (time to treatment discontinuation)、提供 2017 年 1 月無惡化存活期和中斷治療時間、惡化成本為 1,500 英鎊、更新的效用值和減少本品使用劑量。廠商修訂後的基礎模型的結果顯示本品的遞增成本效果比值 (ICER) 為英鎊 30,000/QALY。由於本品的 ICER 值是以病人可近性方案進行估算，基於保護廠商的商業機密，這些相關的 ICER 值並無法呈現在評估報告中。

委員會最後做出結論，模型中有許多不確定，但在一般考慮符合 NHS 資源使用的成本效益，本品相較於單獨使用 letrozole 是最合理的 ICER 值。基於本品的創新性和乳癌患者無惡化存活的重要性，委員會同意收載本品作為一個符合 NHS 成本效益的治療選擇，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) 呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌患者。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2018 年 3 月 12 日公布一份其醫療科技評估報告 (SMC No 1295/18)。報告顯示，廠商申請本品與芳香環轉化酶抑制藥劑 (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成人患者的初始荷爾蒙治療。

SMC 審理此案是依據生命臨床和罕藥 (end of life and orphan medicine process) 審議流程，主要考量病人可近性方案 (patient access scheme) 改善了本品的成本效果進而建議收載。這個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。

廠商提出一個成本效用分析 (cost-utility analysis) 比較本品與 letrozole 合併使用相較於單獨使用 letrozole，做為荷爾蒙受體呈陽性(HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-)的晚期或轉移性乳癌之停經婦女的初始之荷爾蒙治療 (例如：第一線治療)。廠商提交一個以狀態轉移方法模型 (state-transition approach model)，模型包含了四個健康狀態。病人進入模型在第一線無惡化存活 (PFS1) 的健康狀態和惡化，轉移到第二線無惡化存活 (PFS2) 的健康狀態。從第二線無惡化存活 (PFS2)，病人轉移到疾病惡化。病人可能在任何時間死亡。評估期間為 40 年，模型的結構假設任何增加的無惡化存活將導致整體存活等量的增加。在 PFS1 的健康狀態是以參數分配曲線去外推模型的無惡化存活期和中斷治療時間 (time to discontinuation)。

治療組間的第二線治療是不同的，分別有 everolimus 與 exemestane 合併使用、exemestane 單獨使用和化學治療 (capecitabine)。使用的劑量是依臨床專家建議進行估算。在情境分析中以每一個治療組使用相同的治療方式進行估算。在生活品質資料，是使用 EQ-5D 問卷，在第一線無惡化存活 (PFS1) 的效用值來自樞紐實驗；包括沒有相關治療的效用值降低(disutility)。第二線的無惡化存的健康狀態的效用值，廠商是以 everolimus 和 exemestane 合併使用的效用值，而疾病惡化健康狀態的效用值是來自過去文獻 (0.505)。而接受化學治療的效用值降低也是來自過去文獻 (0.113)。使用的資源和成本包括藥費、乳癌持續照護成本和嚴重不良事件的成本 (尤其是嗜中性白血球低下)。

本品廠商申請參加病人用藥可近性方案 (PAS)，經病人可近性評估單位 (patient access scheme assessment group, 簡稱 PASAG) 評估後認為可接受本品可在蘇格蘭 NHS (NHS Scotland) 執行。SMC 希望可以呈現在病人用藥可近性方案 (PAS) 的成本效果評估結果，然而，由於 PAS 涉及廠商的商業機密，SMC 無法公佈上述結果。

在決定性的敏感度分析顯示，在 5 年的評估期中折扣率對 ICER 值影響最大。

SMC 針對上述模型表示有以下的限制：

- (1) 模型中假設在第一線治療的無惡化存活 (PFS1) 健康狀態所得到的存活效益，轉化後視為可得到相同整體存活。然而，整體存活的數據仍然不成熟因此任何在模型中預期獲得的整體存活都是不確定的。然而在病人用藥可近性方案 (PAS) 下，SMC 排除疾病惡化下使用本品與 letrozole 合併治療下，因增加整體存活所減少的成本後，本品與 letrozole 合併治療組的總成本是低於單獨使用 letrozole 治療組。表示在 QALY 減少的情況，本品

與 letrozole 合併治療是比單獨使用 letrozole 治療更具成本效果。

- (2) 第一個健康狀態的無惡化存活 (PFS) 外推的平均值比平均中斷治療時間高很多。這可能導致本品的藥物成本被低估。額外的敏感度分析提供了假設中斷治療時間等於觀察到的 PFS 的情況下，將使 ICER 值增加。
- (3) 模型的結果是不允許接受第一線治療的病人進展到疾病惡化。若讓病人可以在模型中移動，進行敏感度分析，分析結果顯示其對結果的影響很有限。

在考慮所有可能證據後，從 PACE 過程產生的結果，和 SMC 適當的校正相關參數後，委員會可接受本品可在蘇格蘭 NHS (NHS Scotland) 使用。SMC 無法公佈在用藥可近性方案 (PAS) 下的財務影響的結果，基於 PAS 涉及廠商的商業機密。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：breast cancer 排除條件：未設限
Intervention	ribociclib
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/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 4 日，以 ribociclib 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/Airiti 等文獻資料庫進行搜勒，經標題、摘要閱讀後，共查獲二篇與 Ribociclib 相關之經濟評估研究，二篇僅提供摘要內容。

第一篇研究[25]為美國付費者觀點的成本效果分析，評估本品與 letrozole 合併使用相較於 palbociclib 與 letrozole 合併使用作為 HR+/HER2-局部晚期或轉移性之停經婦女第一線治療，使用一個 cohort 為基礎的經濟模型，模型中包含三個健康狀態（無惡化、疾病惡化和死亡），在模型中以每一個月為週期。臨床的資料來自本品 MONALEESA-2 臨床試驗及 Pal 的統合分析（meta-analysis）。成本包含藥品的平均出廠價格（wholesale drug acquisition）排除部分負擔、住院、疾病監控、不良事件和後續治療成本，也將中斷治療和減少劑量的成本均納入估算，則在經健康生活品質校正生命年的值，來自 MONALEESA-2 臨床試驗無惡化的 EQ-5D-5L 效用值，則疾病惡化之效用值來自過去文獻。折現率為 3%。結果顯示，本品與 letrozole 合併使用的終生成本為 432,095 美元，則 palbociclib 與 letrozole 合併使用的終生成本為 475,132 美元。使用本品合併 letrozole 進行治療可增加 3.07 個 QALY，則合併使用 palbociclib 和 letrozole 可增加 2.99 個 QALY，而本品合併 letrozole 進行治療，其成本是較少的，所以使用本品合併 letrozole 進行治療是比合併使用 palbociclib 和 letrozole 更具成本效益。從美國付費者觀點，HR+/HER2-局部晚期或轉移性之停經婦女第一線治療中，本品與 letrozole 合併使用相較於 palbociclib 與 letrozole 合併使用是更具有成本效益的治療選擇。

第二篇研究[26]為英國 NHS 觀點的成本效果分析，評估本品與 letrozole 合併使用相較於 palbociclib 與 letrozole 合併使用作為 HR+/HER2-晚期/轉移性乳癌之停經婦女的第一線治療。模型中包含三個健康狀態（無惡化、疾病惡化和死亡），存活模型中以每一個月為週期。臨床資料來自 MONALEESA-2 臨床試驗 2017 年 1 月更新之資料，則 palbociclib 的資料來自 PALOMA-1 和 PALOMA-2 的臨床試驗。模型中的治療效果是使用本品 vs. letrozole 和 palbociclib vs. letrozole 的無惡化存活期和整體存活期的風險比（hazard ratios）。成本包含藥品的取得成本、住院和疾病監控、定期追蹤、第三級不良事件和後續治療成本，也將中斷治療和減少劑量的成本納入估算。健康利益是使用經健康生活品質校正生命年，則無惡化的效用值來自 MONALEESA-2 臨床試驗中 EQ-5D-5L 之效用值，則疾病惡化之效用值來自過去文獻。折現率為 3.5%，評估期間為終生（40 年），並針對不確定性，進行決定性和機率性敏感度分析。結果顯示，使用本品的終生成本為 107,128 英鎊，相較於 palbociclib 的終生成本為 115,012 英鎊。則本品的 QALY 是 3.08 相較於 palbociclib 是 2.85，因此本品比 palbociclib 有較好的 QALY 並產生較少的成本，顯示本品相較於 palbociclib 是更具優勢（dominant）的治療策略。除此本品相較於 palbociclib，願付成本閾值為 30,000 英鎊/QALY 時，本品符合成本效益的機率為 77.25%。本篇文章表示就 HR+/HER2-晚期/轉移性乳癌之停經婦女的第一線治療而言，本品相較於 palbociclib 是更具優勢的治療選項。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇成本效益研究資料，已包含在上述之搜尋結果，不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據國健署公布的2015年癌症登記報告[2]，以女性來看，乳癌的發生率為國內10大癌症之首；另從衛福部統計處2016年死因統計結果分析結果顯示乳癌死亡率排名第4，死亡率為每十萬人口有18.4人[27]。2015年女性乳癌之新發個案數計13,543人，經年齡標準化發生率為每十萬人口72.99人。新發個案以第II期4,368人(32.15%)最多，其次為第I期4,245人(31.24%)及第0期2,259人(16.62%)，第III、IV期個案數相對較少，分別為1,771人(13.03%)及907人(6.68%)[2]。

除此，衛生福利部中央健康保險署公告2016年各類癌症健保前10大醫療支出統計[28]，2016年女性乳癌之就醫病人數及藥費為女性各類癌症的第二位，就醫人數116,769人，藥費57.6億元，合計醫療費用僅次於氣管、支氣管和肺癌，為115億元。郎等人利用1999-2002年台北某醫學中心的癌登資料與台灣健保資料庫進行串連，估算乳癌的終身成本（10年）為新台幣448,371元[29]。

(二) 核價參考品之建議

本品申請第二類新藥進行收載，參照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，茲說明如下：

本品(ribociclib)是一種細胞週期蛋白依賴激酶(CDK)4和6的抑制劑。本品在WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為L01XE42，屬「L01XE：protein kinase inhibitors」類，唯palbociclib(L01XE33)與本品申請給付之適應症相似「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。」，但palbociclib尚未納入健保給付，因此不列入合適之參考藥品。

另就健保給付之適應症作考量，查詢衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[10]及衛生福利部中央健康保險署之健保給付規定[12]，以「局部晚期或轉移性乳癌的停經婦女」及「荷爾蒙受體(HR)陽性、第2型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性」適應症進行搜尋Letrozole¹及

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

Anastrozole²之部分適應症具有相近的臨床地位，Letrozole和anastrozole則可能為核價參考品，但根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十九條新藥之核價參考品選取原則中，若新藥經藥物擬訂會議審議認屬第2A類新藥者，其指出核價參考品以最近五年收載之療效類似藥品為主要參考，則Letrozole和anastrozole核價皆以超過五年，因此不列入合適之參考藥品。綜合上述，本報告認為目前本品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「(1) 荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第2型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性；(2) 局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療，本品須與芳香轉化酶抑制劑併用」，其假設二種情境，情境一將新增於「荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第2型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女，與芳香轉化酶抑制劑併用」；情境二將取代Ibrance[®] (palbociclib) 之市場。由於Ibrance尚未納入健保給付，於此不再詳述，本報告僅針對建議者所提出之情境一，進行說明與評論。其預期第一年到第五年將600名至2,000名病人使用本品治療，本品藥費為8億3百萬元至22億2千3百萬元，本品藥費即為整體財務影響。

建議者採用之主要假設與理由如下：

- 1、臨床使用地位：建議者認為本品將新增於「(1) 荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第2型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性；(2) 局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌治療」的病人群，本品將與芳香轉化酶抑制劑合併使用。
- 2、目標族群：建議者其推估過程包含二個族群來源，分別為(1) 荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第2型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，年度新發個案及(2) 荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第2型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女，由早期復發轉移為局部晚期及轉移性乳癌之患者，相關推估之參數及資料來源如下

(1) ER+、HER2-之局部晚期或轉移性乳癌之停經後婦女之「新發」患者數：

1.接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療、**停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥**。使用時需同時符合下列規定：(97/11/1) (1)手術後大於等於11年且無復發者不得使用。(2)每日最大劑量2.5mg，使用不得超過四年。

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

1.停經後雌激素接受器為陽性或不清楚之局部晚期或轉移性乳癌第一線治療。(92/3/1)

- A. 乳癌病人數：建議者根據 2010-2014 年癌登記年報之複合成長率（5.07%）推估 2018-2022 年乳癌患者每年新增病人數。
- B. 雌激素受體呈陽性（HR+）且第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性（HER2-）之停經後晚期乳癌病人數：建議者依廖等人於單一醫學中心 2006-2011 年之乳癌患者採病歷回顧方法調查，結果顯示不分期別、年齡之乳癌管腔細胞 A 型（屬於荷爾蒙受體呈陽性且 HER-2 呈陰性）約 40.9%[30]，接續依 2014 年癌症登記年報，50 歲以上之佔率作為停經患者比率（約 64.3%）推估。
- C. 局部晚期及轉移性乳癌病人數：建議者依據 2008-2013 年癌登檔及健保資料庫分析 6 年新發個案 III C 及 IV 期之比例約 10.8%

(2) 早期復發轉移為 ER+且 HER2- 局部晚期及轉移性乳癌之停經婦女：建議者依 MONALEESA-2 試驗中病人特性中顯示 34.1% 為新發病人，65.9% 為復發轉移之病人群[14]，因此依上述推估新發人數反推早期復發為之局部晚期及轉移性乳癌之人數。

建議者依據前述假設，層層套疊估計後，再依內部資料顯示目標族群會接受 CDK4/6 inhibithor 治療之比例，再依 MONALEESA-2 試驗中斷治療率約 7.5%，反推病人用藥遵從率為 92.5%，作為每年後續累加延續使用病人數，建議者假設每人會使用 30.48 月進行累加，再依本品佔率為 100%，推估本品使用人數第一年約 600 人至第五年 2,000 人。

- 3、本品藥費：建議者依本品仿單之用法用量，即每日一次口服 600 毫克（三顆 200 毫克膜衣錠）連續 21 天，之後暫停治療 7 天，一個完整療程共 28 天，在整個 28 天療程中應與每日一次 2.5 毫克的 letrozole 併用；一年以 12 個療程進行估算，則本品年度藥費第一年約 8 億元至第五年約 11 億 7 千萬元。
- 4、財務影響：建議者認為本品為新增關係，所以藥費即為整體之財務影響。

本報告對建議者財務影響分析有下列幾點評論：

- 1、臨床使用地位：本報告認為建議者所建議之臨床使用地位應屬合理。
- 2、目標族群：建議者是根據 2010-2014 年癌登記年報全部乳癌新發人預估未來乳癌發生人數，乘上 2014 年癌症登記年報 50 歲以上之佔率，再乘以文獻中單一醫院不分期別不分年齡之乳癌管腔細胞 A 型（屬於荷爾蒙受體呈陽性且 HER-2 呈陰性）比例、再乘以 2008-2013 年癌登檔及健保資料庫分析 6 年新發個案 III C 及 IV 期之比例，及可能接受本品治療之比例，基於上述參數具有不確定性，本報告認為上述經歷層層計算及預估，恐有失真之疑慮，除此考慮新藥審查結果具有不確定性，因此本報告除直接依國健署 2011-2015 年 50 歲 3-4 期乳癌病人數進行估算外，並委請健保署依健保資料庫之全人

口資料進行敏感度分析。相關推估之參數及資料來源如下：

- (1) ER+且 HER2- 局部晚期及轉移性乳癌之停經「新發」婦女：本報告依國健署 2011-2015 年 50 歲以上第三期及第四期之新發個案進行推估，則針對局部晚期乳癌患者之估算，基於國內並無相關流行病學資料，因此本報告暫以建議者所提供之參考資料，依 3C 在第三期之占率進行推估局部晚期之患者數，再依過去文獻顯示乳癌三、四期之 ER+且 HER2- 之參數 [31]，推估未來五年 ER+且 HER2- 局部晚期及轉移性乳癌之停經「新發」婦女。
- (2) 早期復發轉移為 ER+且 HER2- 局部晚期及轉移性乳癌之停經婦女：建議者以本品 MONALEESA-2 試驗中病人特性進行反推，因臨床試驗與臨床現況仍有所不同，具有相當的不確定性，但本報告經搜尋相關國內外文獻，並無適當之文獻，因此本報告暫以建議者所提供之參考資料進行反推「早期復發轉移為 ER+且 HER2- 局部晚期及轉移性乳癌之停經婦女」。

綜合上述，再依本品臨床試驗中顯示，本品與 letrozole 治療組的無惡化存活期為 25.3 個月，作為每年後續累加延用之基礎；則應同時考量估算前一年延續使用之人數（安慰劑加上 letrozole 對照組的 PFS 中位數為 16.0 個月），再依專家意見估算本品市佔率第一年約為 30%至第五年約為 60%，推估本品使用人數第一年約 800 人至第五年 3,100 人。

- 3、本品藥費：本報告依本品仿單之用法用量，即每日一次口服 600 毫克（三顆 200 毫克膜衣錠）連續 21 天，之後暫停治療 7 天，一個完整療程共 28 天，在整個 28 天療程中應與其他芳香環轉化酶抑制劑併用，建議者以一年 12 個療程進行估算本品藥費則有低估之虞；除此，本品應與其他芳香環轉化酶抑制劑併用，建議者僅以 letrozole 進行估算，未考量其他芳香環轉化酶抑制劑（例如：anastrozole）會產生估算之不確定性，經校正本品使用週數及依 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後進行估算。若只考慮本品年度藥費第一年約 11 億元至第五年 42 億元，若合併考量本品與芳香環轉化酶抑制劑合併使用，則年度藥費第一年約 11 億 2 千萬元至第五年 42 億 4 千萬元。
- 4、整體財務影響：建議者認為本品藥費即為整體之財務影響，本報告認為有低估之虞，基於未收載本品之前，從 MONALEESA-2 試驗顯示，單獨使用 letrozole 無惡化存活期為 16.0 個月，若本品與 letrozole 合併使用，會延長無惡化存活期至 25.3 個月，則新舊情境除了新增本品藥費外，還會增加 letrozole 的使用時間及藥費，考量上述因素，新情境之年度藥費，第一年約為 11 億 5 千萬元至第五年 43 億元；原情境之年度藥費，第一年約為 4 千 4 百萬元至第五年 5 千 4 百萬元，扣除原情境的藥費後，整體財務影響第一年約為 11

億 5 百萬元至第五年 42 億 4 千 8 百萬元。

七、經濟評估結論

1. 加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會同意有條件收載本品用於荷爾蒙受體呈陽性(HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-)晚期或轉移性乳癌之停經後婦女且過去沒有接受任何晚期或轉移性乳癌治療的患者使用，且需符合(1)改善成本效益到可以接受的程度和(2)使用本品(財務影響)的可能性得到解決。如果無法達到上述條件，則 pERC 不同意收載本品與 letrozole 合併使用。
2. PBAC 分別於 2017 年 7 月和 2017 年 11 月均不建議給付本品用於荷爾蒙受體呈陽性(HR+)、第二型人類表皮生長因子接受體呈陰性(HER2-)的晚期乳癌之非停經前婦女的第一線內分泌治療，基於不利和不確定的成本效益，且若收載本品於 PBS，每年增加的淨成本將超過一億澳幣，對澳洲聯邦政府來說，需承擔相當可觀的機會成本。PBAC 進一步指出，在許多患者單獨使用內分泌治療作為第一線治療均顯示有很強的臨床利益，並且經過一線內分泌治療後疾病仍惡化的乳癌患者，目前還有許多有效且耐受良好的二線治療。
3. NICE 於 2017 年 12 月公告的醫療科技評估報告中顯示，在廠商願意提供病人可近性的折扣協議基礎下，同意收載本品與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用作為先前未接受疾病轉移治療、荷爾蒙受體呈陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌成人患者的初始荷爾蒙治療。
4. SMC 基於病人可近性方案改善了本品的成本效益進而建議收載。這個建議收載是依病人用藥可近性方案於蘇格蘭 NHS 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. 建議者認為本品之臨床地位應屬新增關係，本報告認為建議者之假設應屬合理，但在目標族群之估算因納入之參數具不確定性，且經過層層計算及推估，恐有失真之疑慮及未考量原情境中可能延續治療於第一年之人數，除此在本品藥費估算時一年以 12 療程進行估算，可能有低估本品年度藥費之虞，另在整體藥費上未考量本品與 letrozole 合併使用，會延長無惡化存活期至 25.3 個月，新舊情境除了新增本品藥費外，還會增加 letrozole 的使用時間及藥費，本報告依國健署 2011-2015 年癌登資料進行推估，本品使用人數第一年約 800 人至第五年 3,100 人，若只考慮本品年度藥費第一年約 11 億元至第五年 42 億元，若合併考量本品與芳香環轉化酶抑制劑合併使用，則年度藥費第一年約 11 億 2 千萬元至第五年 42 億 4 千萬元。整體財務影響，新情境之年度藥費，第一年約為 11 億 5 千萬元至第五年 43 億元；原情境之年度藥費第一年約為 4 千 4 百萬元至第五年 5 千 4 百萬元，則整體財務影響第一年約為 11 億 5 百萬元至第五年 42 億 4 千 8 百萬元。

參考資料

1. 認識乳癌及診斷. 乳癌防治基金會.
<http://www.breastcf.org.tw/index.php/knowledge-base/knowning-breast-cancer-and-diagnostic>. Accessed April 20th, 2018.
2. 中華民國 104 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Accessed April 20th, 2018.
3. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28(1): 16-33.
4. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Ann Oncol* 2014; 25(10): 1871-1888.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(18): 1738-1748.
6. NCCN Guidelines Version 1.2018, Breast Cancer.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site. Published 2018. Accessed, April 20, 2018.
7. KISQALI® (ribociclib) tablets - Prescribing information. FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s0001bl.pdf. Published 2017. Accessed April 20, 2018.
8. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(25): 3069-3103.
9. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2018. Accessed April 20, 2018.
10. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed Dec. 21th, April 20, 2018.
11. 藥材網路查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Published 2018. Accessed April 20, 2018.
12. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&web

- [data_id=2919](#). Published 2018. Accessed April 20, 2018.
13. Ribociclib (Kisqali) Metastatic Breast Cancer – Final Clinical Guidance Report. CADTH.
https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ribociclib_kisqali_mbc_fn_cgr.pdf. Published April 18, 2018. Accessed April 20, 2018.
 14. Ribociclib (Kisqali) Metastatic Breast Cancer – pERC Final Recommendation. CADTH.
https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ribociclib_kisqali_mbc_fn_rec.pdf. Published April 18, 2018. Accessed April 20, 2018.
 15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2017; 35(15).
 16. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. *J Clin Oncol* 2017; 35(15_suppl): 1020-1020.
 17. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) - Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali® . Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/ribociclib-psd-november-2017>. Published November, 2017. Accessed April 20, 2018.
 18. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. NICE.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta496/chapter/3-Committee-discussion>. Published December 20, 2017. Accessed April 20, 2018.
 19. ribociclib (Kisqali). Scottish Medicine Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-fulls-ubmission-129518/>. Published March 12, 2018. Accessed April 20, 2018.
 20. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2– advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; ((Janni W., Wolfgang.Janni@uniklinik-ulm.de) University of Ulm, Helmholtzstraße 18, Ulm, Germany): 1-11.
 21. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal

- growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 1-11.
22. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168(1): 127-134.
 23. Janni W, Alba Conejo E, Bachelot T, et al. Duration of response and tumor shrinkage with first-line ribociclib 1 letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- ABC. *Ann Oncol* 2017; 28((Janni W.) Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm Medical University, Ulm, Germany): v78.
 24. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) - Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali® . Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/ribociclib-psd-july-2017>. Published July, 2017. Accessed April 20, 2018.
 25. Suri, G., et al., PCN133 - Cost Effectiveness of Ribociclib Plus Letrozole Versus Palbociclib Plus Letrozole for The Treatment of Post-Menopausal Women with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced or Metastatic Breast Cancer from A US Private Third-Party Payer Perspective. *Value in Health*, 2017. **20**(9): p. A436.
 26. Hettle, R., et al., 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): p. A433.
 27. 105 年死因統計結果分析. 衛生福利部統計處.
www.mohw.gov.tw/dl-33686-f713f1fb-bd64-4c0d-a810-cefabef4cb2e.html.
Published 2017. Accessed May 4, 2018.
 28. 105 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計. 衛生福利部中央健康保險署.
www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yMzg2MC8xMDXlubTlkITpoZ7nmYznl4flgaXkv53liY0xMOWkp%2bmGq%2beZguaUr%2bWHuue1seioiC0xMDYwOC5wZGY%3d&n=MTA15bm05ZCE6aGe55mM55eH5YGI5L%2bd5YmNMTDlpKfphqyvmYLmlK%2flh7rntbHoqIgtMTA2MDgucGRm&ico%20=.pdf. Published 2017.
Accessed May 4, 2018.
 29. Lang HC, Wu SL. Lifetime costs of the top five cancers in Taiwan. *Eur J Health Econ*, 2012. 13(3): p. 347-353.

30. Liao, G.-S., et al., The prognostic value of lymph node status among breast cancer subtypes. *The American Journal of Surgery*, 2015. 209(4): p. 717-724.
31. 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. *J Cancer Epidemiol*, 2014;2014; 469251. doi: 10.1155/2014/469251.

附錄

附錄一 療效評估文獻回顧搜尋策略

Cochrane library

ID	搜尋 (日期：2018/4/26)	篇數
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	10,685
#2	ribociclib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#3	#1 AND #2 (in Trials, Technology Assessments and Cochrane Groups)	4
	Selected	1

PubMed

ID	搜尋 (日期：2018/4/26)	篇數
#1	Kisqali[tiab] OR ribociclib[tiab] OR "ribociclib"[Supplementary Concept]	128
#2	"Breast Neoplasms/drug therapy"[Mesh]	49,731
#3	#1 AND #2 AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] AND English[lang])	1
	Selected	1

Embase

ID	搜尋 (日期：2018/4/26)	篇數
#1	'ribociclib'/exp	509
#2	'breast cancer'/exp	406,236
#3	#1 AND #2	314
#4	#1 AND #2 AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim AND 'phase 3 clinical trial'/de	28
	Selected	12

附錄二、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.05.04	#1 breast cancer #2 ribociclib #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	1	0
EMBASE	2018.05.04	#1 breast cancer #2 ribociclib #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	3	2
Cochrane Library	2018.05.04	#1 breast cancer #2 ribociclib #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	1	0
CRD	2018.05.04	#1 cost-effectiveness analysis AND ribociclib #2 cost-utility analysis AND ribociclib #3 cost-benefit analysis AND ribociclib #4 cost-minimization analysis AND ribociclib	0	0
Airiti Library	2018.05.04	ribociclib	4	0