

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：擴增抗癌瘤藥物 CDK46 抑制劑給付範圍用於男性乳癌案

學名：N/A

事由：

1. 本案為中華民國癌症醫學會、台灣乳房醫學會及台灣臨床腫瘤醫學會（以下簡稱建議者）建議將抗癌瘤藥品含 ribociclib 成分藥品（如 Kisqali）及 palbociclib 成分藥品（如 Ibrance）之給付規定，修訂擴增給付用於男性乳癌病人。
2. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）函請藥品許可證持有廠商（包含：台灣諾華股份有限公司、輝瑞大藥廠股份有限公司）提供建議修訂給付範圍之臨床療效、成本效益及修訂給付範圍後五年間之財務影響分析資料。於民國 113 年 5 月，健保署函請財團法人醫藥品查驗中心針對療效及財務影響提供相關評估意見，以供健保相關審議會議參考。

完成時間：民國 113 年 07 月 24 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織建議

主要醫療科技評估組織建議如後表。以下針對各組織建議中關於男性部分摘述其考量。

CDA-AMC 的建議給付對象，雖然與 letrozole/芳香環轉化酶抑制劑（aromatase inhibitor, AI）合併使用之第一線治療適應症建議為女性，然報告中臨床專家大致建議考量男性乳癌病人少見程度、臨床病生理特性相似，可援引女性乳癌病人試驗結果做為男性乳癌給付考量之證據。本報告於合併 ribociclib, letrozole、合併 ribociclib, AI, LHRH、合併 ribociclib, fulvestrant、合併 palbociclib, letrozole、合併 palbociclib, fulvestrant 的各省給付範圍摘要皆有觀察到部分省分將男性乳癌納入給付範圍。

PBAC 方面，在 106 年 3 月會議討論中明確指出，PBAC 建議將給付規定限制調整為「病人不得為停經前」狀態以使男性可符合內分泌治療給付的條件，並認為可適用於 ribociclib 與 palbociclib。

NICE 建議則是未限制性別，僅針對疾病狀態與先前治療狀態，報告中亦未提及相關意見。

Ribociclib	Palbociclib
CDA-AMC	
• 與 letrozole 合併，建議給付用於 HR+/HER2-停經後女性的局部晚期或轉移性乳癌做為初始內分泌治療。	• 與 letrozole 合併，建議給付用於 HR+/HER2-且未接受全身性治療的停經後女性晚期乳癌。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Ribociclib	Palbociclib
- 與非類固醇 AI (anastrozole 或 letrozole) 和 LHRH 促效劑合併，建議給付用於 HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌做為停經前/正在停經病人的初始內分泌治療。 - 與 fulvestrant 合併，建議給付用於 HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌病人，做為初始或疾病惡化後之治療（病人可為男性或停經後女性，若為停經前/正在停經女性經手術或化學性方法停經後亦可使用，惟須搭配 LHRH 促效劑或接受雙側輸卵管卵巢切除術）。	與 fulvestrant 合併，建議給付用於 HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌病人，做為接受過內分泌治療後疾病惡化之治療（病人可為任何停經狀態，但停經前/停經前後婦女應合併接受 LHRH 致效劑的治療）。
PBAC	
- 給付用於停經後，HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌治療。 - 病人先前不能使用過 CDK4/6 抑制劑治療*，或需對另一種 CDK4/6 抑制劑產生不耐受導致停藥。 - 若病人未接受過晚期/轉移性疾病的內分泌治療，則該治療必須與(1)非類固醇 AI，或(2) fulvestrant，合併治療；或者，如果病人接受了針對晚期/轉移性的內分泌治療，但仍出現復發，則必須使用與 fulvestrant 的合併治療。 - 病人 ECOG PS^a需≤2。 - 病人不得為停經前狀態。 - 續用條件為病人在接受藥品治療期間不得出現疾病惡化。	- 給付用於停經後，HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌治療。 - 病人先前不能使用過 CDK4/6 抑制劑治療*，或需對另一種 CDK4/6 抑制劑產生不耐受導致停藥。 - 若病人未接受過晚期/轉移性疾病的內分泌治療，則該治療必須與非類固醇 AI 合併治療；或者，如果病人接受了針對晚期/轉移性的內分泌治療，但仍出現復發，則必須使用與 fulvestrant 的合併治療。 - 病人 ECOG PS 需≤2。 - 病人不得為停經前狀態。 - 續用條件為病人在接受藥品治療期間不得出現疾病惡化。
NICE	
- 與 AI 合併，用於 HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌做為成人初始內分泌治療[†]。 - 與 fulvestrant 合併，用於 HR+/HER2-	- 與 AI 合併，用於 HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌做為成人初始內分泌治療[†]。 - 與 fulvestrant 合併，用於 HR+/HER2-

^a 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, ECOG PS) 分數評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Ribociclib	Palbociclib
以及先前已接受過內分泌治療的成人局部晚期或轉移性乳癌治療（若合併 <u>exemestane, everolimus</u> 是 CDK4/6 抑制劑最合適的替代品之情況 ^{b)} #。	以及先前已接受過內分泌治療的成人局部晚期或轉移性乳癌治療（若合併 <u>exemestane, everolimus</u> 是 CDK4/6 抑制劑最合適的替代品之情況）#。
註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) /pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。 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。 * PBS 僅補助 CDK4/6 抑制劑用於乳癌的任一疾病分期，意即病人若已使用 CDK4/6 抑制劑治療早期乳癌，則不再提供用於局部晚期或轉移性的補助。 † 在廠商提供病人可近性方案 (Patient access schemes) 的情況下建議。 # 英國廠商須依商業協議 (commercial arrangement) 內容供貨。	

二、療效評估

本報告經快速電子資料庫搜尋後，並未獲得以男性乳癌為目標群體，比較 CDK 4/6 抑制劑與其他治療之隨機對照試驗或系統性文獻回顧。本報告放寬條件後，獲得一項病人納入條件包含男性，且有收錄男性受試者並進行男性次群體分析單組試驗 CompLEEmment-1 試驗。

CompLEEmment-1 試驗目標病人群為 HR+/HER2-、局部復發或轉移性乳癌病人，先前未曾接受過內分泌治療且在晚期乳癌僅接受過 1 次以下化學治療。受試者會接受合併 ribociclib 每日 600 mg, letrozole 2.5 mg；男性與未停經女性尚需額外接受每月一次之 goserelin 3.6 mg 或 leuprolide 7.5 mg。此試驗共收納 3,246 名受試者，其中有 39 名男性。男性受試者年齡中位數為 62 歲、僅有 3 名亞洲人，18 人 ECOG PS^c 為 1 至 2 分、27 人有骨轉移（7 人僅有骨轉移）、27 人有內臟轉移。

男性乳癌群體於追蹤時間中位數為 25.4 個月時，至疾病惡化時間之中位數未到達（整體受試者至疾病惡化時間中位數為 27.1 個月）；男性群體的整體反應率為 41.0%。在安全性方面，男性群體發生不良事件、治療相關不良事件等皆與整體受試者相似（詳見內文表五），但嚴重不良事件則較低。

	男性受試者 (N=39 人)
療效分析	
至疾病惡化時間 (中位數, 95% CI)	未到達 (16.8 個月至未到達)

^b 合併 ribociclib, fulvestrant 為合併 exemestane, everolimus 具成本效益的替代方案，因此只有在合併 exemestane, everolimus 為 CDK4/6 抑制劑最合適的替代品時，才建議使用合併 ribociclib, fulvestrant。

^c Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score；美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數，目的為評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	男性受試者 (N=39 人)
整體反應率，(%)	46.9% (N=32)
安全性分析，N (%)	
不良事件	38 (97.4%)
治療相關不良事件	36 (92.3%)
三級以上不良事件	26 (66.7%)
嚴重不良事件	6 (15.4%)
三級以上嚴重不良事件	5 (12.8%)
治療相關嚴重不良事件	1 (2.6%)
三級以上嗜中性白血球低下	16 (41.0%)
ALT 上升	6 (15.4%)
AST 上升	5 (12.8%)
QTcF 區間延長	5 (12.8%)

*縮寫：CI：confidence interval 信賴區間。ALT：alanine aminotransferase 丙胺酸轉胺酶。AST：aspartate aminotransferase 天門冬氨酸轉胺酶。QTcF：QT interval 採用 Fridericia's 公式校正。

藥品許可證持有者另外提出上述研究之外之兩項觀察性研究(Yıldırım et al. 2024 與 POLARIS 研究)，但並未透過系統性文獻回顧彙整最新實證，因此我們並不清楚這兩項研究是否足以代表目前真實世界研究實證情形，詳細內容請見內文說明。

整體而言，目前較穩健的實證來自一項以 ribociclib, letrozole 合併治療未曾接受過內分泌治療、局部復發或轉移性 HR+/HER2-乳癌病人之單組試驗，其男性次群體分析；雖然該分析結果顯示和整體女性病人結果大致上相同，但目前仍缺乏比較性臨床試驗證據。

三、財務影響評估

本報告綜合參考學會及藥品許可證持有廠商（諾華公司、輝瑞藥廠）提出之財務影響分析內容，以癌症登記年報及相關文獻推估符合 CDK4/6i 用藥條件的男性乳癌病人數，並假設 CDK4/6i 兩品項（ribociclib、palbociclib）之市占率各占一半；考量 CDK4/6i 使用上限為 24 個月，本報告依據臨床試驗結果推估會續用 CDK4/6i 至隔年度之病人數及藥費。學會、藥品許可證持有廠商及本報告之推估結果彙整如後表。

推估項目	台灣乳房醫學會推估	諾華公司推估	輝瑞藥廠推估	查驗中心推估
CDK4/6i 新用藥人數	-	第一年 40 人至 第五年 14 人	第一年 33 人至 第五年 35 人	第一年 39 人至 第五年 18 人

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

CDK4/6i 當年用藥人數	每年 40 人	第一年 40 人至 第五年 28 人	第一年 31 人年至 第五年 54 人年	第一年 39 人至 第五年 31 人
CDK4/6i 年度藥費	每月總藥費 為 263 萬元	第一年 0.34 億 元至第五年 0.24 億元	第一年 0.24 億元 至第五年 0.42 億 元	第一年 0.33 億 元至第五年 0.26 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

Ribociclib 和 palbociclib 成分藥品分別於 2017 年 11 月和 2017 年 5 月取得我國藥品許可證^d，並且分別於 2019 年 10 月和 2019 年 12 月納入健保給付用於停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，並同時於 2024 年 1 月擴增給付用於停經前/正在停經乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，現行給付規定詳見附錄一。

此次，中華民國癌症醫學會、台灣乳房醫學會及台灣臨床腫瘤醫學會（以下簡稱建議者）建議將抗癌瘤藥品含 ribociclib 成分藥品（如 Kisqali）及 palbociclib 成分藥品（如 Ibrance）之給付規定，修訂擴增給付用於荷爾蒙受體陽性、人類表皮生長因子受體 2 陰性（以下簡稱 HR+/HER2-）^e的男性乳癌發生遠端轉移後之全身性藥物治療。

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）函請藥品許可證持有者（分別為：台灣諾華股份有限公司、輝瑞大藥廠股份有限公司）提供建議修訂給付範圍之臨床療效、成本效益及修訂給付範圍後五年間之財務影響分析資料。於 2024 年 5 月 31 日，健保署函請財團法人醫藥品查驗中心針對療效及財務影響提供相關評估意見，以供健保相關審議會參考。考量本案建議修訂給付範圍並未涉及新適應症，在療效評估部分提供主要醫療評估組織建議，與搜尋電子資料庫彙整相關文獻。

^d Ribociclib 和 palbociclib 成分藥品於我國核可的許可適應症：

ribociclib	- 與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的男性或停經前/正在停經或停經後婦女之<u>初始</u>內分泌治療。 - 與 fulvestrant 併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的男性或停經後婦女之<u>初始</u>內分泌或是以內分泌治療時<u>疾病惡化後</u>的治療。
palbociclib	- 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女或男性，IBRANCE 可與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用。 - 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病人，IBRANCE 可合併 fulvestrant 用於先前<u>曾接受過內分泌治療者</u>。 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。

^e 荷爾蒙受體 (hormone receptors, HR)；人類表皮生長因子受體 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

男性乳癌為相對少見的癌症，於美國佔所有乳癌病人僅約 1%[1]。而根據我國國民健康署於 2023 年公告的 110 年癌症登記報告顯示，當年初次診斷為乳癌的男性為 71 位，約佔當年初次診斷為乳癌人數的 0.5%[2]。男性乳癌與女性一樣，其發生率隨年齡而上升，但可觀察到發病年齡通常略高於女性；根據 110 年癌症登記報告之統計，男性乳癌自 55 歲之後，發生率逐漸有顯著攀升之趨勢，發生率較高的年齡位於 75 歲，而女性乳癌則自 30 歲起逐漸上升，至 45 歲達到發生率之高峰。與男性乳癌相關的危險因子包含年齡、家族史、荷爾蒙失調（雌激素增加）、具特定基因（如 *BRCA2*）等因素[1, 3]。

多數男性乳癌的臨床表現為乳暈下有無痛且堅硬的腫塊，亦可能具有皮膚變化包含乳頭回縮、潰瘍，或者腫塊固定於皮下組織[3, 4]。在組織分型上，女性具有的病理組織型態亦存在男性乳癌中，約有 85%至 90%的男性乳癌是侵襲性乳管癌，惟男性乳癌較少被診斷為小葉癌[1, 4]。整體而言，相較於女性乳癌，男性常見的乳癌的表現型為荷爾蒙受體陽性，而在人類表皮生長因子受體 2 呈現陰性[1, 3, 4]。

在治療方面，根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）發布的 2024 年第四版乳癌指引[5]，男性乳癌雖然與女性乳癌具生物學和臨床上的差異，但受限於極少數男性有參加試驗，依實證而做出之建議幾乎是由女性乳癌實證外推而得，故男性乳癌的治療整體上與女性乳癌相似。NCCN 指引指出 CDK 4/6 抑制劑與芳香環轉化酶合併治療透過真實世界證據提供了相似的實證結果，故認為可接受使用女性乳癌的大型研究結果外推至男性（category 2A^f）；其他全身性藥物治療方式如化學治療、HER2 標靶治療、免疫療法、PARP 抑制劑等皆可援用女性乳癌建議。以下彙整各項指引對於荷爾蒙受體陽性之局部晚期或轉移性女性乳癌治療建議。

NCCN 指引針對雌激素受體且/或黃體激素受體陽性（亦即荷爾蒙受體陽性），且為人類表皮生長因子受體 2 陰性、復發無法切除、未具有內臟轉移（visceral crisis）^g的局部晚期或轉移性乳癌病人，推薦首選第一線用藥為合併芳香環轉化酶抑制劑（aromatase inhibitor, AI）和 CDK4/6 抑制劑治療（包含：ribociclib、

^f 根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識。

^g NCCN 根據歐洲腫瘤醫學學會（ESMO）於 2020 年發表的晚期乳癌內臟危機指引定義為透過症狀、表徵或實驗室檢驗結果顯示嚴重器官障礙，代表有內臟轉移且重要器官受損，需快速有效的治療。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

abemaciclib、palbociclib)，或者合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑^h。推薦首選第二線用藥則包含：合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑（若先前未使用過 CDK4/6 抑制劑）、everolimus 合併內分泌治療（如 exemestane、fulvestrant、tamoxifen），或者針對特定突變（如 *PIK3CA* 或 *AKT1*）選用標靶治療藥品ⁱ。其他推薦的藥品則為單用 fulvestrant、anastrozole、letrozole、exemestane、tamoxifen，或者合併 fulvestrant, 非類固醇 AI (anastrozole 或 letrozole)^j。此外，男性的晚期乳癌使用 AI 治療時，建議同時搭配 GnRH 類似物^k（如 goserelin、leuprorelin、triptorelin）。歐洲腫瘤醫學學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2023 年 5 月更新的治療指引[6, 7]，亦與 NCCN 指引的偏好治療建議相近，皆建議一線使用合併 CDK4/6 抑制劑治療和內分泌治療；倘若病人存在器官衰竭的情況，則建議採用化學治療。

台灣乳房醫學會於 2023 年針對荷爾蒙受體陽性的轉移性乳癌共識會議的文獻未針對男性乳癌有額外的建議[8]，針對 HR+/HER2-轉移性乳癌，第一線建議的治療為合併 CDK4/6 抑制劑治療和內分泌治療（證據品質 I、推薦強度為 A）^l。倘若病人未在接受 AI 治療時復發，或者在停止 AI 輔助性治療後 12 個月內未復發，則建議使用合併 AI, CDK4/6 抑制劑，若非上述情況，則建議合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑（證據品質 I、推薦強度為 A）；合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑 亦被建議用於二線的治療情境（證據品質 I、推薦強度為 A）。

(二) 主要醫療科技評估組織之相關給付建議

1. 加拿大 CDA-AMC^m[9-13]

截至 2024 年 7 月 4 日止，於 CDA-AMC 網站以關鍵字「ribociclib」搜尋，查獲 3 份與本案相關之紀錄分別於 2018 年 4 月、2020 年 4 月、2020 年 6 月公告[10, 12, 13]；鍵入關鍵字「palbociclib」，查獲 2 份與本案相關之紀錄分別於 2016 年 11 月和 2019 年 5 月公告[9, 11]。有關 ribociclib 和 palbociclib 的評估建議彙整

^h 合併 ribociclib, AI、合併 ribociclib, fulvestrant、合併 abemaciclib, fulvestrant 的推薦等級為 category 1（根據高等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識）；合併 abemaciclib, AI、合併 palbociclib, AI、合併 palbociclib, fulvestrant 的推薦等級為 category 2A。

ⁱ 僅合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑 的推薦等級為 category 1，其餘為 category 2A。

^j 僅合併 fulvestrant, 非類固醇 AI (anastrozole 或 letrozole) 的推薦等級為 category 1，其餘為 2A。

^k GnRH：Gonadotropin-releasing hormone 促性腺激素釋放激素，亦稱為促黃體激素釋放激素（luteinising-hormone releasing hormone, LHRH）。

^l 證據品質由高至低主要分為 I 至 III 三個等級，I 代表證據來源為至少有一項設計良好的隨機分派對照試驗；推薦強度由高至低主要分為 A 至 D 四個等級，A 代表強烈推薦。

^m CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health）/pCODR（pan-Canadian Oncology Drug Review）自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

如表一。

有關尋獲的五份評估報告中，僅有合併 ribociclib, fulvestrant 的評估報告明確提及建議將 HR+/HER2- 的男性轉移性乳癌納入給付。然而，雖然多數的報告於最終評估建議未明確提及將 HR+/HER2- 的男性轉移性乳癌納入，但於部分評估報告可觀察到臨床專家或委員會對於 ribociclib 或 palbociclib 用於 HR+/HER2- 的男性轉移性乳癌被認為是合理的。例如於合併 ribociclib, letrozole 的評估報告 [10]，於 pERCⁿ 評估之時，由於 MONALEESA-2 [14] 試驗未收男性受試者，相關直接證據缺乏，但由於沒有任何生物學證據顯示合併 ribociclib, letrozole 用於男性或女性會有所差異，委員會認為將 MONALEESA-2 試驗結果外推至男性是合理的；又如合併 ribociclib, AI, LHRH 的評估報告中 [12]，臨床專家提及雖然臨床證據有限，但會考慮將合併 ribociclib, AI, LHRH 用於 HR+/HER2- 的男性轉移性乳癌病人；於合併 palbociclib, fulvestrant 的評估報告中 [11]，pERC 認為 PALOMA-3 試驗結果可外推至男性病人，合併 palbociclib, fulvestrant 用於具有 HR+/HER2- 的男性轉移性乳癌病人是合理的；於合併 ribociclib, fulvestrant 的評估報告顯示 [13]，pERC 考慮由於男性乳癌的資料通常是藉由女性病人的分析結果進行推斷，因此認為即使最後 MONALEESA-3 [15] 試驗未收案到任何男性，還是認為使用外推至男性族群具合理性。

表一、CDA-AMC 針對 ribociclib 和 palbociclib 用於 HR+/HER2- 乳癌之建議[#]

Ribociclib	Palbociclib
- 與 letrozole 合併，建議給付用於 HR+/HER2- 停經後女性的局部晚期或轉移性乳癌做為初始內分泌治療*。 - 與非類固醇 AI（anastrozole 或 letrozole）和 LHRH 促效劑合併，建議給付用於 HR+/HER2- 之局部晚期或轉移性乳癌做為停經前/正在停經病人的初始內分泌治療*。 - 與 fulvestrant 合併，建議給付用於 HR+/HER2- 之局部晚期或轉移性乳癌病人，做為初始或疾病惡化後之治療（病人可為男性或停經後女性，若為停經前/正在停經女性經手術或化學性方法停經後亦可使用，	- 與 letrozole 合併，建議給付用於 HR+/HER2- 且未接受全身性治療的停經後女性晚期乳癌*。 - 與 fulvestrant 合併，建議給付用於 HR+/HER2- 之局部晚期或轉移性乳癌病人，做為接受過內分泌治療後疾病惡化之治療（病人可為任何停經狀態，但停經前/停經前後婦女應合併接受 LHRH 致效劑的治療）*。

ⁿ 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）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Ribociclib	Palbociclib
惟須搭配 LHRH 促效劑或接受雙側輸卵管卵巢切除術)*。	

- * 病人皆須具有良好的體能，及不具有活動性或不可控制的腦轉移(合併 palbociclib, fulvestrant 僅於報告中提及 PALOMA-3 試驗對於不可控制的腦轉移病人不具有外推性)。
- # 此表格主要呈現 CDA-AMC 的建議給付對象，然實際給付與否以及是否給付於男性乳癌，則需進一步搜尋加拿大各省的給付建議。本報告於合併 ribociclib, letrozole、合併 ribociclib, AI, LHRH、合併 ribociclib, fulvestrant、合併 palbociclib, letrozole、合併 palbociclib, fulvestrant 的各省給付範圍報告皆有觀察到部分省將男性乳癌納入給付範圍。

2. 澳洲 PBAC^o[16-22]

截至 2024 年 7 月 4 日止，於澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme) 以關鍵字「ribociclib」搜尋，尋獲 ribociclib 最終於 2018 年 3 月公告建議給付合併 ribociclib, 非類固醇 AI[16]，於 2020 年 11 月公告建議給付合併 ribociclib, fulvestrant[18]；另以關鍵「palbociclib」搜尋，尋獲 palbociclib 最終於 2018 年 3 月公告建議給付合併 palbociclib, 非類固醇 AI[17]，於 2022 年 3 月公告建議給付合併 palbociclib, fulvestrant[19]。有關 ribociclib 和 palbociclib 的給付條件彙整如表二。

有關男性乳癌之討論，於 2017 年 3 月針對合併 palbociclib, 非類固醇 AI 的評估報告[20]、2017 年 7 月針對合併 ribociclib, letrozole 的評估報告[22]以及 2020 年 7 月針對合併 ribociclib, fulvestrant 的評估報告[21]提及，澳洲經濟評估小組委員會和藥物使用小組委員會^p注意到 PBAC 於 2014 年 11 月修改乳癌的五種內分泌治療的相關限制(將「病人必須為停經後」改為「病人不得為停經前」)，以允許男性乳癌病人可以取得相關治療。PBAC 認為該項給付規定亦適用於 palbociclib 和 ribociclib。

表二、PBAC 公告有關 ribociclib 和 palbociclib 用於 HR+/HER2-乳癌之給付條件

Ribociclib	Palbociclib
1. 給付用於停經後，HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌治療。	1. 給付用於停經後，HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌治療。
2. 病人先前不能使用過 CDK4/6 抑制劑治療*，或需對另一種 CDK4/6 抑制劑產生不耐受導致停藥。	2. 病人先前不能使用過 CDK4/6 抑制劑治療*，或需對另一種 CDK4/6 抑制劑產生不耐受導致停藥。
3. 若病人未接受過晚期/轉移性疾病的內分泌治療，則該治療必須與(1)	3. 若病人未接受過晚期/轉移性疾病的內分泌治療，則該治療必須與非類

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

^p 經濟評估小組委員會 (Economics Sub Committee, ESC)；藥物使用小組委員會 (Drug Utilisation Sub Committee, DUSC)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

非類固醇 AI，或(2) fulvestrant，合併治療；或者，如果病人接受了針對晚期/轉移性的內分泌治療，但仍出現復發，則必須使用與 fulvestrant 的合併治療。 4. 病人 ECOG PS^q需≤2。 5. 病人不得為停經前狀態。 6. 續用條件為病人在接受藥品治療期間不得出現疾病惡化。	固醇 AI 合併治療；或者，如果病人接受了針對晚期/轉移性的內分泌治療，但仍出現復發，則必須使用與 fulvestrant 的合併治療。 4. 病人 ECOG PS 需≤2。 5. 病人不得為停經前狀態。 6. 續用條件為病人在接受藥品治療期間不得出現疾病惡化。
---	---

* PBS 僅補助 CDK4/6 抑制劑用於乳癌的任一疾病分期，意即病人若已使用 CDK4/6 抑制劑治療早期乳癌，則不再提供用於局部晚期或轉移性的補助。

3. 英國 NICE^r[23-26]

截至 2024 年 7 月 4 日止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字「ribociclib」，查獲 2 份與本案相關之紀錄分別於 2017 年 12 月和 2021 年 3 月公告[24, 26]；鍵入關鍵字「palbociclib」，查獲 2 份與本案相關之紀錄分別於 2017 年 12 月和 2022 年 10 月公告[23, 25]。上述 4 份報告皆未呈現有關男性乳癌的建議與討論，但可注意到給付範圍未針對性別有任何限縮。有關 ribociclib 和 palbociclib 的給付建議彙整如下表三：

表三、NICE 針對 ribociclib 和 palbociclib 用於 HR+/HER2-乳癌之建議

Ribociclib	Palbociclib
- 與 AI 合併，用於 HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌做為成人初始內分泌治療*。 - 與 fulvestrant 合併，用於 HR+/HER2-以及先前已接受過內分泌治療的成人局部晚期或轉移性乳癌治療（若合併 <u>exemestane</u>, <u>everolimus</u> 是 CDK4/6 抑制劑最合適的替代品之情況^s）[#]。	- 與 AI 合併，用於 HR+/HER2-之局部晚期或轉移性乳癌做為成人初始內分泌治療*。 - 與 fulvestrant 合併，用於 HR+/HER2-以及先前已接受過內分泌治療的成人局部晚期或轉移性乳癌治療（若合併 <u>exemestane</u>, <u>everolimus</u> 是 CDK4/6 抑制劑最合適的替代品之情況）[#]。

* 在廠商提供病人可近性方案（Patient access schemes）的情況下建議。

[#] 英國廠商須提供商業協議（commercial arrangement）。

^q 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, ECOG PS）分數評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。

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

^s 合併 ribociclib, fulvestrant 為合併 exemestane, everolimus 具成本效益的替代方案，因此只有在合併 exemestane, everolimus 為 CDK4/6 抑制劑最合適的替代品時，才建議使用合併 ribociclib, fulvestrant。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NICE 於評估報告中皆主要針對 ribociclib 和 palbociclib 的臨床試驗(ribociclib 為參考 MONALEESA-2[14]、MONALEESA-3[15]^t試驗；palbociclib 為參考 PALOMA-1[27]、PALOMA-2[28]、PALOMA-3[29]^u試驗) 的無惡化存活期、整體存活期，以及不良反應分析結果探討，未提及給付對象是否限縮於男性或女性，亦未限制女性須為停經前、正在停經或停經後等狀態；惟依據許可適應症，倘若為停經前或正在停經的女性，內分泌治療應合併 LHRH 促效劑合併使用。

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/PubMed/Embase 電子資料庫之方法，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	遠端轉移之男性乳癌
Intervention	ribociclib 或 palbociclib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	臨床試驗 (clinical trial)、隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 7 月 4 日止，以「ribociclib」、「palbociclib」、「breast cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

2. 搜尋結果

於 2024 年 7 月 4 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 0 筆資料，PubMed 得到 232 筆資料，Embase 得到 890 筆資料。經逐筆文獻

^t MONALEESA-2 試驗收案對象為 HR+/HER2-晚期乳癌，且不適合接受治療的停經後女性；MONALEESA-3 試驗收案對象為新診斷或復發 HR+/HER2-晚期乳癌，停經後女性或男性。

^u PALOMA-1、PALOMA-2 試驗收案對象皆為 HR+/HER2-晚期乳癌，且未接受任何針對晚期全身性治療的停經後女性。PALOMA-3 試驗收案對象為 HR+/HER2-晚期乳癌，且不適合接受治療的女性（未限制停經狀態）；若處於停經前或正在停經期，需合併接受 goserelin 治療。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

標題和摘要閱讀後，排除重複文獻、研究僅收案女性、早期乳癌研究、介入組搭配之藥品非本次研究之組合（例如合併 palbociclib, pembrolizumab, letrozole），或者試驗雖有收案男性乳癌但人數過少或未呈現針對男性乳癌分析之結果^x，最後僅尋獲一篇 CompLEEmment-1 臨床試驗（NCT02941926），該試驗提供針對男性乳癌之次族群分析結果[32]。部分於次族群分析未呈現之資料，本報告另額外搜尋 CompLEEmment-1 臨床試驗整體受試者分析文獻[33]，以及臨床試驗登錄網站提供之資訊[34]，以補充不足之資訊，以下摘述相關分析結果。

CompLEEmment-1 試驗（NCT02941926）

(1) 試驗設計[32-34]

CompLEEmment-1 臨床試驗為一項單臂、開放性、多中心的第三期臨床試驗，研究由 Novartis 出資執行。試驗主要目的為收集更多合併 ribociclib, letrozole 用於 HR+/HER2-、先前未接受過內分泌治療晚期乳癌病人，在更接近真實世界病人使用情況下的安全性與療效。

試驗收案條件為 HR+/HER2-^y、局部復發或轉移性的乳癌病人；受試者先前未接受過內分泌治療，且僅接受過≤1 次化學治療晚期乳癌；受試者的 ECOG PS 需≤2。排除條件為病人已接受過任何 CDK4/6 抑制劑治療或接受過針對晚期乳癌的全身性荷爾蒙治療的病人。受試者接受每日 ribociclib 600 mg（使用三週後停用一週）合併 letrozole 2.5 mg；男性受試者和停經前女性須額外接受 goserelin 3.6 mg 或 leuprolide 7.5 mg 治療（每個月施打一次）；治療直至疾病惡化、無法接受的毒性、死亡，或者因其他理由而中止試驗。試驗中之影像學檢測疾病是每三個月進行一次。

試驗的主要指標為安全性（包含治療期間出現的不良事件、嚴重不良事件）；次要指標為經研究員評估的至疾病惡化時間（time to progression, TTP）、經研究員評估的整體反應率（overall response rate, ORR），以及經研究員評估的臨床獲益率（clinical benefit rate, CBR）等。安全性指標以描述性統計呈現；至疾病惡化時間則以 Kaplan–Meier 方法進行分析，中位數以 95%信賴區間呈現；其他次要療效指標則以描述性統計分析，並且以雙尾二項分布的 95%信賴區間呈現。

^x 本報告於電子資料庫亦尋獲兩項試驗收案未排除男性乳癌（MONALEESA-3 試驗 [NCT02422615][30]、RIBECCA 試驗[NCT03096847][31]），然最終 MONALEESA-3 試驗未收案任何男性受試者，RIBECCA 試驗則是收案 5 位男性乳癌，但未呈現男性乳癌之相關分析。

^y HR+定義：雌激素受體陽性和/或黃體素受體陽性。HER2-定義：原位雜交測試陰性或 IHC 狀態為 0、1+或 2+；如果 IHC 為 2+，則於當地實驗室檢測原位雜交（FISH、CISH 或 SISH）之結果須呈陰性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(2) 受試者基期資料

於 2016 年 11 月至 2018 年 3 月之間，試驗共計收案 3,246 位受試者，其中有 39 位受試者為男性，基期特質與整體族群相似，追蹤時間中位數為 25.4 個月。有關 CompLEEmment-1 試驗整體群體和男性受試者的基期特質如表四，整體而言基期特質相仿。

表四、CompLEEmment-1 試驗整體群體和男性受試者的基期特質

	整體 (N=3,246)	男性受試者 (N=39)
年齡中位數	58	62
亞洲人，N (%)	227 (7%)	3 (7.7%)
ECOG PS 1 至 2，N (%)	1,273 (39.2%)	18 (46.2%)
轉移部位，N (%)		
骨轉移	2,409 (74.2%)	27 (69.2%)
僅骨轉移	704 (21.7%)	7 (17.9%)
乳房	183 (5.6%)	0
中樞神經	51 (1.6%)	0
內臟	1,992 (61.4%)	27 (69.2%)
肝臟	862 (26.6%)	8 (20.5%)
肺臟	1,416 (43.6%)	24 (61.5%)
其他	295 (9.1%)	2 (5.1%)
皮膚	110 (3.4%)	2 (5.1%)
淋巴結	1,250 (38.5%)	13 (33.3%)
其他	163 (5.0%)	2 (5.1%)

(3) 療效與安全性評估

截至分析日期 2019 年 11 月，21 位男性（53.8%）完成核心階段治療^z，並且有 16 位男性（41%）進入展延階段；男性受試者暴露於 ribociclib 時間中位數為 19.2 個月；有 18 位男性（46.2%）受試者停止治療（整體族群停止治療的比例為 59.9%），常見治療終止的原因為疾病惡化（28.2%）和不良事件（10.3%），與整體族群相似（疾病惡化[34.2%]、不良事件[15.5%]）。於男性受試者，常見導致劑量中斷或減量的不良事件為嗜中性白血球低下（中斷為 25.6%，減量為 7.7%）。

^z 核心階段設為自第一位病人的第一次訪問至最後一位病人的第一次訪問後的 18 個月；核心階段後為展延階段，直至最後一位病人的最後一次訪問。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

男性受試者相較於整體群體有比較少的治療相關不良事件及治療相關嚴重不良事件，並且因治療相關不良事件導致停藥的比例亦較整體分析為低（詳見表五）。最常見的不良事件為嗜中性白血球低下，於男性發生三級以上嗜中性白血球低下的發生率為 41%，低於整體群體（57.2%）；其他常見的不良事件包含熱潮紅（33.3%）及腹瀉（25.6%）。於 QTcF 區間延長的不良事件，則觀察到男性群體相較整體的發生率略高。

男性群體於追蹤時間中位數為 25.4 個月時，至疾病惡化時間之中位數未到達（整體受試者至疾病惡化時間中位數為 27.1 個月）。男性群體的整體反應率為 41.0%，臨床獲益率為 76.9%；於基期具有可測量病灶的男性受試者中（32 人），整體反應率為 46.9%，臨床獲益率為 71.9%，與所有男性受試者的分析結果相近，亦與整體受試者相近（詳見表五）。

表五、CompLEEmen-1 試驗療效和安全性分析結果

	整體 (N=3,246 人)	男性受試者 (N=39 人)
療效分析		
至疾病惡化時間 (中位數, 95% CI)	27.1 個月 (25.7 個月至未到達)	未到達 (16.8 個月至未到達)
整體反應率, (%)	43.6% (N=2,079)	46.9% (N=32)
臨床獲益率, (%)	69.1% (N=2,079)	71.9% (N=32)
安全性分析, N (%)		
不良事件	3,203 (98.7%)	38 (97.4%)
治療相關不良事件	3,091 (95.2%)	36 (92.3%)
三級以上不良事件	2,461 (75.8%)	26 (66.7%)
嚴重不良事件	702 (21.6%)	6 (15.4%)
三級以上嚴重不良事件	590 (18.2%)	5 (12.8%)
治療相關嚴重不良事件	203 (6.3%)	1 (2.6%)
致命性嚴重不良事件	62 (1.9%)	1 (2.6%)
治療相關致命性嚴重不良事件	14 (0.4%)	0
不良事件導致停藥	528 (16.3%)	4 (10.3%)
治療相關不良事件導致停藥	418 (12.9%)	3 (7.7%)
嗜中性白血球低下	2,417 (74.5%)	21 (53.8%)
三級以上嗜中性白血球低下	1,856 (57.2%)	16 (41.0%)
ALT 上升	526 (16.2%)	6 (15.4%)
AST 上升	459 (14.1%)	5 (12.8%)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	整體 (N=3,246 人)	男性受試者 (N=39 人)
QTcF 區間延長	217 (6.7%)	5 (12.8%)

*縮寫：CI：confidence interval 信賴區間。ALT：alanine aminotransferase 丙胺酸轉胺酶。AST：aspartate aminotransferase 天門冬氨酸轉胺酶。QTcF：QT interval 採用 Fridericia's 公式校正。

(四) 建議者提供之資料

本報告於 2024 年 5 月收到建議者（中華民國癌症醫學會、台灣乳房醫學會及台灣臨床腫瘤醫學會）和藥品許可證持有者（台灣諾華股份有限公司、輝瑞大藥廠股份有限公司）提出的送審資料。

中華民國癌症醫學會針對本案提供三篇文獻[32, 35, 36]，其中一篇為 CompLEEmment-1 試驗針對男性族群的分析結果[32]，相關數據已於前摘錄；另一篇為 CompLEEmment-1 試驗針對 5 位義大利男性受試者的案例報告[35]，研究結論認為合併 ribociclib, letrozole 的治療，於男性族群觀察到良好的耐受性且似乎具有療效。另一篇為美國食品藥物管理局針對 ribociclib 將適應症擴增至男性 HR+/HER2- 的晚期或轉移性乳癌的評估報告[36]，評估認為雖然跨試驗和跨病人族群間的比較具有侷限性，但 CompLEEmment-1 試驗結果與 MONALEESA-2、3 和 7 試驗[14, 15, 37] 的女性病人的整體反應率相當，95% 信賴區間亦具有重疊，因此以 CompLEEmment-1 試驗結果評估男性乳癌病人使用合併 ribociclib, letrozole 的療效與安全性是合理的，美國食品藥物管理局基於疾病生物學的合理性、男性乳癌的罕見性，以及根據藥理機制預期男性和女性之間的療效和安全性並無差異，因此認為將合併 ribociclib, AI 或合併 ribociclib, fulvestrant 的適應症範圍擴增至男性族群是合理的。

台灣諾華股份有限公司提供的文獻亦為 CompLEEmment-1 試驗針對男性族群的分析結果[32]，相關數據已於前呈現，此處不重複摘錄。

輝瑞大藥廠股份有限公司提供的文獻為兩篇真實世界的研究結果[38, 39]，以及一篇美國食品藥物管理局針對 palbociclib 用於男性 HR+/HER2- 的晚期或轉移性乳癌的評估報告[40]，分述如下：

- 一篇文獻為土耳其的真實世界研究（Yıldırım et al. 2024）[38]，作者以回溯性分析 palbociclib 和 ribociclib 做為第一線治療，用於 HR+/HER2- 男性晚期或轉移性乳癌的療效和安全性，主要療效指標為無惡化存活、整體反應率，以及藥品相關的不良反應；研究作者表明無利益衝突且無出資者。研究共計收案 46 位男性病人（25 位使用 palbociclib，21 位使用 ribociclib），起始使用 CDK4/6 抑制劑的年齡中位數為 63.64 歲，追蹤時間中位數為 21.33 個月。分析結果顯

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

示，palbociclib 和 ribociclib 整體反應率分別為 84%和 76.2%；整體的無惡化存活期中位數為 28.06 個月（95% CI：18.70 至 37.42），palbociclib 和 ribociclib 分別為 24.46 個月（95% CI：11.51 至 37.42）和 28.33 個月（95% CI：14.77 至 41.88），兩者未有顯著差異。整體存活則尚未達到中位數，但有 5 人已死亡；兩組間整體存活分析亦未達統計上顯著差異。常見不良事件為嗜中性白血球低下（89.1%）、貧血（54.3%），以及血小板減少症（21.7%）。

- 另一篇文獻為真實世界 POLARIS 研究中，男性病人之分析結果[39]。POLARIS 研究地點為美國和加拿大，以前瞻性蒐集 palbociclib 用於 HR+/HER2-晚期或轉移性乳癌的觀察性研究，研究出資者為 Pfizer。研究中共計收案 1,242 位受試者，其中 15 位是男性病人，年齡中位數為 66 歲；其中 9 位將 palbociclib 做為一線治療，其他 6 位用於二線以上治療；追蹤時間中位數為 24.7 個月。研究分析結果顯示，無惡化存活期中位數為 19.8 個月（95% CI：7.4 至 38.0）；在腫瘤反應方面，1 位病人達到完全反應，4 位達部分反應，8 位呈疾病穩定狀態，臨床獲益率為 66.7%^{aa}；不良事件方面，11 位病人出現三級以上的不良事件反應。
- 美國食品藥物管理局針對 palbociclib 用於男性 HR+/HER2-的晚期或轉移性乳癌的評估報告[40]，參考包含 PALOMA-2[28]、PALOMA-3[29]、電子病歷、保險申報資料庫，以及美國食品藥物管理局的不良事件通報系統等真實世界數據進行評估。評估認為有關 palbociclib 的療效和安全性仍主要參考臨床試驗中女性族群的分析結果，真實世界之數據主要僅作為支持性證據；於安全性方面，男性乳癌病人使用 palbociclib 未觀察到新的不良事件。

建議者並未進行系統性文獻回顧，因此我們並不清楚這兩項研究是否足以代表目前真實世界研究之實證情形，或是否有所遺漏。雖然研究結果與其他觀察性研究或臨床試驗可能接近，但需留意兩項觀察性研究的各項納入排除條件，與試驗或其他觀察性研究有明顯差異，亦需留意其追蹤頻率可能不如臨床試驗密集，腫瘤反應判定標準亦不如臨床試驗標準化等，以至於其結果不適合與其他研究直接對比。此外，上述研究中皆未限制搭配之內分泌治療選擇，且 POLARIS 研究亦未限制病人接受 CDK 4/6 抑制劑治療時的線別，又受限於病人數少，在解讀其結果時需保守看待。

三、療效評估結論

有關建議將抗癌藥含 ribociclib 及 palbociclib 擴增給付用於 HR+/HER2-的男性乳癌發生遠端轉移後之全身性藥物治療，本報告主要蒐集國際臨床指引、主要醫療科技評估組織建議，以及搜尋電子資料相關文獻。

^{aa} 最佳反應於任何時間達完全反應、部分反應，或者自治療後呈疾病穩定 24 週以上。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於國際臨床指引的搜尋結果可觀察到，男性乳癌的治療整體上與女性乳癌相似，於 HR+/HER2-、復發無法切除、未具有內臟轉移的局部晚期或轉移性乳癌病人，皆主要建議合併 CDK4/6 抑制劑治療和內分泌治療(包含 AI 或 fulvestrant)，惟於男性的晚期乳癌使用 AI 治療時，建議同時搭配 GnRH 類似物進行治療。

於主要醫療科技評估組織建議，加拿大 CDA-AMC 公告的五份評估報告中，僅有合併 ribociclib, fulvestrant 的評估報告明確提及建議將 HR+/HER2- 的男性轉移性乳癌納入給付；然於各份評估報告皆可觀察到臨床專家或委員會對於 ribociclib 或 palbociclib 用於 HR+/HER2- 的男性轉移性乳癌被認為是合理的，且於各省給付範圍報告亦可觀察到不少加拿大省份皆實際將男性乳癌納入給付的對象。於澳洲 PBAC 可觀察到 palbociclib 和 ribociclib 的給付規範僅限制病人不得為停經前，意即男性乳癌已涵蓋在給付範圍內。英國 NICE 於公布的評估報告未尋獲有關男性乳癌的建議與討論，但可注意到評估報告建議未針對性別有任何限縮。

於電子資料庫文獻方面，本報告未能獲得以無法切除晚期或轉移性男性乳癌病人為對象進行的對照試驗或研究，但最終尋獲一篇 CompLEEmment-1 臨床試驗，提供有關男性乳癌病人使用合併 ribociclib, letrozole 用於先前未接受過內分泌治療晚期乳癌的次族群分析。該試驗設計為單臂、開放性、多中心的第三期臨床試驗，試驗共計收案 3,246 位受試者，其中有 39 位受試者為男性。試驗分析的結果顯示，男性族群於追蹤時間中位數為 25.4 個月時，至疾病惡化時間之中位數未到達（整體受試者至疾病惡化時間中位數為 27.1 個月）。男性族群的整體反應率為 41.0%，臨床獲益率為 76.9%，亦與整體受試者相近。

在安全性方面，男性受試者相較於整體族群有比較少的治療相關不良事件及治療相關嚴重不良事件，並且因治療相關不良事件導致停藥的比例亦較整體分析為低，最常見的不良事件為嗜中性白血球低下。然於解讀上述資料須注意，本項試驗為單臂研究，在未有對照組可供參考的情況下，能提供的資訊有限；然考量男性乳癌的人數並不多，在證據有限的情境下，仍為相對較穩健之參考依據。

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

本案為中華民國癌症醫學會、台灣乳房醫學會以及台灣臨床腫瘤醫學會共同提出建議擴增 CDK4/6 抑制劑給付於男性乳癌，健保署就建議案函請藥品許可證持有商台灣諾華股份有限公司(以下稱諾華公司)及輝瑞大藥廠股份有限公司(以下稱輝瑞藥廠)提供建議修訂範圍之財務衝擊，台灣乳房醫學會、諾華公司與輝瑞藥廠之推估假設與理由分列如下：

(一) 台灣乳房醫學會推估

若 ribociclib、palbociclib 擴增給付於男性乳癌族群，台灣乳房醫學會推估男性乳癌病人每年約 200 例，初診斷及轉移復發為第四期加總為 20%，故假設使用人數一年為 40 人；參考仿單用法用量，計算每人每月藥費約 6.41 萬元至 6.58 萬元，推估放寬後每月總藥費為 263 萬元。

(二) 諾華公司及輝瑞藥廠推估

若 CDK4/6 抑制劑擴增給付於男性乳癌族群，諾華公司在假設病人皆使用 ribociclib 之情境下，推估未來五年 ribociclib 新使用人數為第一年 40 人至第五年 14 人，並以每人限使用 24 個月估計，ribociclib 年度藥費約為第一年 0.34 億元至第五年 0.24 億元，新增年度藥費即為藥費財務影響。

而輝瑞藥廠在假設 palbociclib 市佔率為 100%之情境下，推估未來五年 palbociclib 新使用人數為第一年 33 人至第五年 35 人，並依臨床試驗之無惡化存活期及每人使用上限為 24 個月進行估計，另外考量病人可能因不良反應而須暫停治療，故藥費部分納入暫停治療之比例，推估 palbociclib 年度藥費約為第一年 0.24 億元至第五年 0.42 億元，新增年度藥費即為藥費財務影響。

(三) 本報告推估

1. 臨床地位

本報告諮詢臨床專家、參考臨床指引與健保給付規定，男性轉移性乳癌以自費內分泌治療為主，若 CDK4/6 抑制劑擴增至男性乳癌的治療，則增加健保治療選項，與內分泌治療藥物併用，故臨床地位為新增關係。

2. CDK4/6 抑制劑使用人數

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告參考 2016 年至 2021 年癌症登記報告中第四期男性乳癌新發人數，並以年複合成長率推估未來五年（2025 年至 2029 年）男性轉移性乳癌新發人數為第一年 9 人至第五年 11 人；有關 HR(+) 且 HER2(-) 比例，本報告搜尋到的文獻顯示第四期男性乳癌 ER(+) 和/或 PR(+) 且 HER2(-) 比例為 71%[41]，然考量此篇文獻年代距今已久，故參考建議者引用之文獻設定為 80%[42]，推估男性轉移性乳癌第四期符合 HR(+) 且 HER2(-) 新發人數為第一年 7 人至第五年 9 人；另參考 POLARIS 試驗新診斷及復發人數比例[39] 與專家意見，以新發與復發比例為 1:1.5 推估復發人數為第一年 11 人至第五年 13 人，合計 HR(+) 且 HER2(-) 之男性轉移性乳癌人數為第一年 18 人至第五年 22 人。接續考慮以下給付條件參數：

- (1) HR>30% 比例：經搜尋相關文獻，查無完全符合本次擴增給付目標族群可供參考，故本報告參考國外女性乳癌文獻[43]「HR>30% 於 HR 陽性的比例」為 89.5%，諮詢臨床專家表示參考女性參數 90% 為合理，故假設 HR>30% 比例為 90%。
- (2) 經完整疾病評估後未出現器官轉移急症狀（visceral crisis）且無中樞神經系統(CNS)轉移者比例：參考國外文獻[44] HR(+) 且 HER2(-) 晚期乳癌病人約 6.5% 出現器官轉移急症狀（visceral crisis）^v；考量 CompLEEmment-1 試驗[32] 與 POLARIS 試驗[39]，男性樣本數少，HR(+) 且 HER2(-) 晚期男性乳癌病人發生 CNS 比例為 0%，故另參考亞洲文獻[45]，管腔 A 型(Luminal A)^w 女性轉移性乳癌病人發生 CNS 比例約 1.7%，諮詢之臨床專家表示以女性比例假設為合理，因此假設經完整疾病評估後未出現器官轉移急症狀（visceral crisis）且無中樞神經系統(CNS)轉移者比例為 94.3%(100%-1.7%-4%)。
- (3) 骨轉移不可為唯一轉移部份：參考 CompLEEmment-1 試驗[32]，HR(+) 且 HER2(-) 晚期男性乳癌病人約 82.1%(100%-17.9%) 非單一骨轉移。

綜上，本報告推估 HR(+) 且 HER2(-) 男性轉移性乳癌符合上述健保給付條件之病人數為第一年 13 人至第五年 15 人。

另外，考量擴增給付前即已屬於第 IV 期且仍存活的男性乳癌病人，於本次擴增給付後第一年可能會開始使用 CDK4/6 抑制劑做為後線治療，本報告經搜尋相關文獻，查無完全符合本次擴增給付目標族群之長期存活參數，因此參考男性轉移性乳癌病人存活參數[46]，並以過去 4 年存活病人累積人數，

^v 出現器官轉移急症狀（visceral crisis）：(11+24)/(610+(399-108))=4%

^w 管腔 A 型：荷爾蒙接受體 ER 和 PR 皆為陽性、HER2 為陰性、Ki-67 指數低

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估擴增給付後第一年於後線使用 CDK4/6 抑制劑人數，共 26 人。另考量僅骨轉移病人於第一線不符合給付規定而排除，但復發時可能惡化為多處轉移而進入後線治療，故本報告假設前一年僅骨轉移病人，會於今年加入後線使用 CDK4/6 抑制劑，推估第二年 2 人至第五年 3 人。

綜上，本報告推估未來五年 CDK4/6 抑制劑新使用人數為第一年 39 人至第五年 18 人。

3. CDK4/6 抑制劑年度藥費

本報告推估未來五年 CDK4/6 抑制劑年度藥費為第一年 0.33 億元至第五年 0.26 億元，第一線與後線年度藥費分列如下：

(1) 第一線年度藥費

本報告依據 Kisqali®(ribociclib)仿單用法用量每日一次口服 600mg (每錠 200mg)，連續治療 21 天後暫停治療 7 天，一次完整療程共計 28 天，以及健保給付價格(1,045 元/錠)，計算每人年度藥費為 855,855 元；再參考 Ibrance®(palbociclib)仿單用法用量每日一次口服 125mg (每錠 125mg)，連續治療 21 天後暫停治療 7 天，一次完整療程共計 28 天，以及健保給付價格(3,054 元/錠)，計算每人年度藥費為 833,742 元。

假設給付擴增後，ribociclib 與 palbociclib 市占率各 50%，考量病人使用 CDK4/6 抑制劑上限可接受 24 個月治療，將同一年內的 CDK4/6 抑制劑使用人數分為「治療第一年」及「治療第二年」，並參考國外文獻[38]，估計使用 ribociclib 第 12 個月無疾病惡化存活率 (Progression-free survival, PFS) 為 83.9%；估計使用 palbociclib 第 12 個月 PFS 為 96%，據此假設 ribociclib 及 palbociclib 在第一年開始治療的病人後續在第二年繼續接受治療的比例，並推估各年度治療第一年及第二年之人數。推估未來五年 CDK4/6 抑制劑用於第一線年度藥費約第一年 0.11 億元至第五年 0.23 億元。

(2) 後線年度藥費

本報告同第一線年度藥費推估邏輯，參考仿單與健保給付價格，假設市占率各 50%，由於病人使用 CDK4/6 抑制劑上限可接受 24 個月治療，參考 MONALEESA-3 試驗[15]，ribociclib +fulvestrant 用於後線治療 HR(+)且 HER2(-)晚期乳癌病人(包含男性)，無惡化存活期中位數為 14.6 個月，低於 CDK4/6 抑制劑給付規定限制之 24 個月，故本報告不考慮病人續用至第二

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

年之效益。推估未來五年 CDK4/6 抑制劑用於後線年度藥費約第一年 0.22 億元至第五年 0.03 億元。

4. CDK4/6 抑制劑整體財務影響

由於本品臨床地位為新增關係，因此本品年度藥費等同財務影響，預估未來五年藥費財務影響約第一年 0.33 億元至第五年 0.26 億元。

5. 敏感度分析

本報告經諮詢臨床醫師表示單一骨轉移病人即使復發為多處轉移，也有部分病人多處轉移部位都在骨頭，仍不符合健保給付規定，無法接受 CDK4/6 抑制劑治療。故本報告參考臨床專家建議，假設單一骨轉移病人其惡化後仍維持只有單一骨轉移的病人比例約 50% 進行敏感度分析。預估未來五年 CDK4/6 抑制劑使用人數約第一年 39 人至第五年 16 人，藥費財務影響約第一年 0.33 億元至第五年 0.25 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. Zheng G, Leone JP. Male Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiology, Clinicopathology, and Treatment. *J Oncol* 2022; 2022: 1734049.
2. 110 年癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf. Published 2023. Accessed July 4, 2024.
3. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2311-2320.
4. William J Gradishar MJR, MD, MPH. Breast cancer in men. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/breast-cancer-in-men>. Published 2024. Accessed July 4, 2024.
5. NCCN Guidelines: Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Published 2024. Accessed July 4, 2024.
6. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475-1495.
7. G Curigliano LC-B, A Gennari, N Harbeck, C Criscitiello and D Trapani, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.1 May 2023. European Society for Medical Oncology. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>. Published 2023. Accessed July 4, 2024.
8. 乳癌治療共識- 2023 HR Positive mBC Consensus. 台灣乳房醫學會. https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/UploadFile/files/2023%20HR%20Positive%20%E5%85%B1%E8%AD%98%E6%9C%83%E8%AD%B0_final.pdf. Published 2023. Accessed July 4, 2024.
9. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Ibrance (palbociclib) with letrozole. Canada's Drug Agency. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf. Published 2016. Accessed July 4, 2024.
10. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Kisqali (ribociclib) with letrozole. Canada's Drug Agency. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ribociclib_kisqali_mbc_fn_rec.pdf. Published 2018. Accessed July 4, 2024.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

11. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Ibrance (palbociclib) with fulvestrant. Canada's Drug Agency. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10150%20PalbociclibFulvestrantMBC_fnRec_2019-05-03_Approved_Post_03May2019_final.pdf. Published 2019. Accessed July 4, 2024.
12. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Kisqali (ribociclib) with aromatase inhibitor (AI) and a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist. Canada's Drug Agency. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10194RibociclibMBC_FnRec_Chair%20Approved_Post04Jun2020_final.pdf. Published 2020. Accessed July 4, 2024.
13. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Kisqali (ribociclib) with fulvestrant. Canada's Drug Agency. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10195RibociclibFulvestrantMBC_fnRec_pERC%20Chair%20Approved_22April2020_final.pdf. Published 2020. Accessed July 4, 2024.
14. 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.
15. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 514-524.
16. Public Summary Document - Kisqali (ribociclib) with aromatase inhibitor (AI) (2018/3). PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ribociclib-psd-march-2018.pdf>. Published 2018. Accessed July 4, 2024.
17. Public Summary Document - Ibrance (palbociclib) with aromatase inhibitor (AI) (2018/3). PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/palbociclib-psd-march-2018.pdf>. Published 2018. Accessed July 4, 2024.
18. Public Summary Document - Kisqali (ribociclib) with fulvestrant (2020/11). PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ribociclib-fulvestrant-psd-nov-2020.pdf>. Published 2020. Accessed July 4, 2024.
19. Public Summary Document - Ibrance (palbociclib) with fulvestrant (2022/3). PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/f>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- iles/palbociclib-psd-march-2022.pdf. Published 2022. Accessed July 4, 2024.
20. Public Summary Document - Ibrance (palbociclib) with aromatase inhibitor (AI) (2017/3). PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/palbociclib-psd-march-2017.pdf>. Published 2017. Accessed July 4, 2024.
 21. Public Summary Document - Kisqali (ribociclib) with fulvestrant (2020/7). PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ribociclib-psd-july-2020.docx.pdf>. Published 2020. Accessed July 4, 2024.
 22. Public Summary Document - Kisqali (ribociclib) with letrozole (2017/7). PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ribociclib-psd-july-2017.pdf>. Published 2017. Accessed July 4, 2024.
 23. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA495]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/resources/palbociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82605088634821>. Published 2017. Accessed July 4, 2024.
 24. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA496]. National Institute for Health and Care Excellence. <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 July 4, 2024.
 25. Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [TA836]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta836/resources/palbociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82613434646725>. Published 2022. Accessed July 4, 2024.
 26. Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [TA687]. National Institute for Health and Care Excellence.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta687/resources/ribociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82609385092549>. Published 2021. Accessed July 4, 2024.
27. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 25-35.
 28. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20): 1925-1936.
 29. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(20): 1926-1936.
 30. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2021; 32(8): 1015-1024.
 31. Fasching PA, Decker T, Hartkopf A, et al. Efficacy, safety, and prognosis prediction in patients treated with ribociclib in combination with letrozole: Final results of phase 3b RIBECCA study in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2024; 198: 113480.
 32. Campone M, De Laurentiis M, Zamagni C, et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEmment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 193(1): 95-103.
 33. De Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, et al. Full population results from the core phase of CompLEEmment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 189(3): 689-699.
 34. Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With HR+ HER2- aBC (COMPLEEMENT-1). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02941926](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02941926). Accessed July

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 4, 2024.
35. Caputo R, Fabi A, Romagnoli E, et al. Ribociclib Plus Letrozole in Italian Male Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Case Studies of Phase 3b CompLEEmment-1 Trial. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2022; 14: 351-362.
36. Gao JJ, Osgood CL, Feng Z, et al. FDA Approval Summary: Ribociclib Indicated for Male Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2023; 29(24): 5008-5011.
37. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4): 307-316.
38. Yıldırım H, Kutlu Y, Mutlu E, et al. The efficacy of palbociclib and ribociclib in the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer in male patients: a Turkish oncology group (TOG) study. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(3): 258-265.
39. Blum JL, DiCristo C, Gordon D, et al. Outcomes of male patients with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving palbociclib in the real-world POLARIS study. *Breast Cancer Res Treat* 2024; 203(3): 463-475.
40. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, et al. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(6): 1208-1212.
41. Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study. *Cancer* 2013; 119(9): 1611-1617.
42. Rolfes M, Borde J, Möllenhoff K, et al. Prevalence of Cancer Predisposition Germline Variants in Male Breast Cancer Patients: Results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14(13).
43. Osako T, Nishimura R, Okumura Y, Toyozumi Y, Arima N. Predictive significance of the proportion of ER-positive or PgR-positive tumor cells in response to neoadjuvant chemotherapy for operable HER2-negative breast cancer. *Exp Ther Med* 2012; 3(1): 66-71.
44. Behrouzi R, Armstrong AC, Howell SJ. CDK4/6 inhibitors versus weekly paclitaxel for treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer with impending or established visceral crisis. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 202(1): 83-95.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

45. Fan JH, Zhang S, Yang H, et al. Molecular subtypes predict the preferential site of distant metastasis in advanced breast cancer: a nationwide retrospective study. *Front Oncol* 2023; 13: 978985.
46. Xie J, Ying YY, Xu B, Li Y, Zhang X, Li C. Metastasis pattern and prognosis of male breast cancer patients in US: a population-based study from SEER database. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919889003.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、CDK4/6 抑制劑現行給付規定

- 9.72.CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib ; palbociclib) : (108/10/1、108/12/1、109/4/1、109/10/1、110/5/1、110/10/1、113/1/1、113/3/1)
1. 用於停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，須完全符合以下條件：(109/10/1、110/5/1、110/10/1、113/1/1)
 - (1) 荷爾蒙接受體為：ER 或 PR >30%。(109/10/1、113/1/1)
 - (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)且無中樞神經系統(CNS)轉移。(110/10/1)
 - (4) 骨轉移不可為唯一轉移部位。(110/10/1)
 - (5) 病患目前未接受卵巢功能抑制治療 (包含 GnRH analogue 等) 且滿足下列條件之一：(110/5/1)
 - I.年齡滿 55 歲。
 - II.曾接受雙側卵巢切除術。
 - III.FSH 及 estradiol 血液檢測值在停經後數值範圍內。
 2. 用於停經前/正在停經乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，須與芳香環轉化酶抑制劑及 GnRH analogue 併用。(113/1/1)
 - (1) 荷爾蒙接受體為：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)且無中樞神經系統(CNS)轉移。
 - (4) 骨轉移不可為唯一轉移部位。
 3. 經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即必須停止使用，且後續不得再申請使用本類藥品。(110/10/1)
 4. 使用限制：
 - (1) ribociclib 每日最多處方 3 粒。
 - (2) palbociclib 每日最多處方 1 粒。
 - (3) 本類藥品僅得擇一使用，唯有在耐受不良時方可轉換使用，使用總療程合併計算，以每人終生給付 24 個月為上限。
 5. 110 年 9 月 30 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程(即終生 24 個月)或總療程期間疾病惡化為止，且後續不得再申請使用本類藥品。(110/10/1、113/1/1)
 6. 若先前使用 everolimus 無效後，不得再申請本類藥品。(109/4/1)
 7. 若先前於早期乳癌使用 abemaciclib 無效後，不得再申請本類藥品。(113/3/1)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 7 月 4 日止)		
#1	Ribociclib	855
#2	Palbociclib	2,144
#3	#1 OR #2	2,523
#4	breast cancer	523,478
#5	#3 AND #4	1,673
#6	#5 Filters: Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	232
EMBASE (搜尋日期：2024 年 7 月 4 日止)		
#1	Ribociclib	3,471
#2	Palbociclib	8,251
#3	#1 OR #2	9,627
#4	breast cancer	805,865
#5	#3 AND #4	6,106
#6	#3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	890
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 7 月 4 日止)		
#1	Ribociclib	375
#2	Palbociclib	688
#3	#1 OR #2	977
#4	breast cancer	48,146
#5	#3 AND #4	874
#6	#5 AND Cochrane Reviews	0