

捷癌寧膜衣錠 (VERZENIO film-coated tablet)

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	捷癌寧®(VERZENIO®)	成分	abemaciclib
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣禮來股份有限公司		
含量規格劑型	50、100、150、200 毫克/顆；28 顆膜衣錠/盒裝		
主管機關許可適應症	<p>1. 早期乳癌：併用內分泌療法(tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，可做為荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療^a。</p> <p>2. 晚期乳癌：</p> <p>(1)併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，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)陰性之晚期或轉移性乳癌之停經後婦女及男性的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。</p> <p>(2)併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。</p> <p>(3)單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。</p>		
建議健保給付之適應症內容 ^b	<p>早期乳癌：併用內分泌療法，為荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助治療。高復發風險依臨床和病理特徵定義為：</p> <ul style="list-style-type: none"> • pALN (positive axillary lymph nodes，陽性腋下淋巴結) ≥4 或 • pALN (陽性腋下淋巴結)為 1-3 且腫瘤大小 ≥5 cm 或 • pALN (陽性腋下淋巴結)為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級。 		

^a 仿單中適應症段落註明「高復發風險」定義參照仿單「臨床試驗段落」。

^b 建議者依仿單臨床試驗段落中之「高復發風險」，嵌入至建議健保給付之適應症。惟仿單臨床試驗段落之「高復發風險」除建議者所列外，尚包含「pALN(陽性腋下淋巴結)為 1-3 且 Ki-67 指數高(≥20%)」。

建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
建議療程	與內分泌療法併用時，建議劑量為 150 mg，每日口服兩次，直到 2 年治療結束或直到疾病復發或出現無法耐受的毒性。 ^o
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品以突破創新新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為突破創新新藥，則不需要核價參考品。但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告認為本品無合適參考品。在臨床上，適當之療效參考對象則為內分泌輔助治療（adjuvant endocrine therapy [ET]）。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳見表二。主要醫療科技評估組織皆以 monarchE 試驗為主要臨床實證參考來源，亦皆認同合併 ET，本品在早期乳癌之替代指標（surrogate endpoint）無侵犯性疾病存活期（invasive disease-free survival, IDFS）優於 ET 組；但亦提出 IDFS 與整體存活（overall survival）間關聯性之疑慮，故 PBAC 認為成本效益仍具有相當不確定性。在安全性方面，各主要醫療科技評估組織認為比 ET 差，但是可以控制。

三、相對療效與安全性(人體健康)：

在 monarchE 試驗主要納入 HR+/HER2-已接受手術切除的早期（無遠端轉移）侵犯性乳癌病人，且具有高復發風險。在 monarchE 試驗受試者可分為兩個主要族群（cohort 1 與 cohort 2），其中 cohort 1 納入條件符合本案建議者建議之高復發風險條件：pALN（positive axillary lymph nodes，陽性腋下淋巴結）≥4 顆或 pALN（陽性腋下淋巴結）為 1-3 顆且腫瘤大小≥5 cm 或 pALN（陽性腋下淋巴結）為 1-3 顆且腫瘤細胞分化第 3 級。

^o 與芳香環酶抑制劑合併治療的停經前/停經前後(pre/perimenopausal)的婦女及男性，應依據目前的臨床實務標準接受促性腺激素釋放激素致效劑(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH)治療。

療效與安全性結果如後表。

monarchE 試驗 cohort 1 族群特徵	共納入 5,120 位受試者，其中亞洲地區有 1,045 人。兩組基礎期特徵相似。	
療效指標 (Cohort 1 受試族群)	ET, 本品組(n=2,555)	ET 組(n=2,565)
IDFS (HR [95% CI])	0.65 (0.57 至 0.75)	
DRFS (HR [95% CI])	0.65 (0.56 至 0.76)	
OS (HR [95% CI])	0.89 (0.71 至 1.11)	
安全性指標 (ITT 族群)	ET, 本品組(n=2,791)	ET 組(n=2,800)
≥1 項 TEAE	2,746 (98.4)	2,488 (88.9)
≥3 級 TEAE	1,393 (49.9)	472 (16.9)
≥1 項 TE-SAE	433 (15.5)	256 (9.1)
因 AE 停用研究用藥	180 (6.5)	30 (1.1)
≥3 級嗜中性球數降低	548 (19.6)	24 (0.9)
≥3 級白血球減少	318 (11.4)	11 (0.4)
≥3 級淋巴球數降低	151 (5.4)	14 (0.5)
≥3 級 VTE	38 (1.4)	9 (0.3)
≥3 級 PE*	28 (1.0)	4 (0.1)
TE-SAE: EAT [†]	11 (0.4)	2 (0.1)
TE-SAE: ILD [‡]	14 (0.5)	1 (<0.1)

療效指標資料截止日為 111 年 7 月 1 日止。安全性指標資料截止日期為 111 年 7 月 1 日止。安全性分析族群為至少接受過一劑試驗藥品之受試者。

* 肺栓塞，包含在 VTE 內。

† EAT 轉胺酶上升為一複合詞，包含以下選用詞 (preferred term)：丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase) 增加、天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase) 增加、藥物性損傷、肝功能異常、肝酶異常、高轉胺酶血症。

‡ ILD 間質性肺病為一複合詞，包含以下選用詞：肺發炎、放射性肺發炎、間質性肺病、肺纖維化、組織化肺炎、放射性纖維化-肺、肺陰影、類肉瘤病。

AE=不良事件 (adverse events); CI=信賴區間 (confident intervals); DRFS=無遠端復發存活期 (distant relapse-free survival); EAT=轉胺酶上升 (elevated aminotransferases); ET=內分泌療法 (endocrine therapy); HR=風險比 (hazard ratio); IDFS=無侵犯性疾病存活期 (invasive disease-free survival); ILD=間質性肺病 (interstitial lung disease); ITT=治療意向族群 (intention to treat); PE=肺栓塞 (pulmonary embolism); TEAE=治療期間出現的不良事件 (treatment-emergent adverse events); TE-SAE=治療期間出現的嚴重不良事件 (treatment-emergent serious adverse events); VTE=靜脈栓塞 (venous thromboembolism)。

四、醫療倫理：無系統性蒐集之相關資訊可供參考。本報告參考主要醫療科技評估組織報告所收集到之病友團體意見，以及摘要自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見。

(一) 《新藥及新特材病友意見分享平台》之病友意見

本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」

平台，截至民國 112 年 12 月 6 日，共蒐集到 3 筆有效病友意見^d，分別由 2 個病友團體提供共 3 筆意見。其中 2 筆是以網路問卷方式收集（分別為 41 人與 39 人）、1 筆是以訪談方式（6 人）收集。大部分皆未說明病友乳癌期別，有說明或可知為早期乳癌病友占極少數。由於內容涵蓋早期與晚期乳癌，本報告將著重於早期乳癌病友之意見。

1. 綜合 3 筆意見，1 位病友正在使用本案藥品。該病友表示口服用藥方便，但不確定是否可控制病情，也擔心自費費用無法負荷。
2. 1 位未使用本案藥品之早期乳癌病人表示，目前使用 letrozole；病人自認藥物可控制癌症與症狀，但認為藥物副作用令人痛苦。
3. 在受乳癌影響之生活品質方面，病友共通提出之主要狀況包含疲倦、失眠、外觀改變。此外，疾病影響病人與照護者作息，也有龐大醫療費用，且病友常因病而無法工作，更進一步加劇影響。
4. 病友們期待可避免癌症轉移、減少復發、提高治癒率；以及改善現行治療各種副作用，如虛弱疲憊、疼痛之情形。

(二) 主要醫療科技評估組織報告之病友意見

綜合加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 所收集到的病友意見，認為希望有任何可減少復發風險之新治療，及可耐受的藥品不良事件；亦有病人意見提及在選擇治療方案同時仍須考慮到維持病人日常行動能力、工作生產力、育兒能力。對於本品，一位使用過本品之病人意見指出口服劑型帶來便利性，但本品引起之藥品不良事件對病人來說可能會是一項問題。

五、成本效益：

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提供一份成本效用分析研究，評估 abemaciclib 併用內分泌療法，用於 HR 陽性、HER2 陰性、淋巴結陽性且具高復發風險的早期乳癌成年病人的成本效益。推估 abemaciclib 併用內分泌療法相較於單用內分泌療法的 ICER 約為新台幣 146 萬元/QALY gained。
2. 本報告認為此份研究之設計及架構合宜且完整，然建議者未提供佐證資料說明療效、安全性及效用值參數是否足以反映我國臨床治療現況，且 abemaciclib 之長期療效存在較大之不確定性。雖有上述限制，整體而言本報告認為此藥物經濟學研究資訊尚稱充分，惟因國內尚未有成本效益閾值的設定，abemaciclib 是否具成本效益仍待討論。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

^d 檢視意見內容癌症希望基金會將兩份問卷調查資料，分別填寫 5 筆意見，附錄中將其彙整為 2 筆病友意見。

1. 加拿大 CADTH 於 111 年 10 月公告評估報告，經 CADTH 重新分析後，推估在廠商提出的建議價格下（每錠約為加幣 98.5 元或 100 元），abemaciclib 併用內分泌療法相較於單用內分泌療法的 ICER 值為 78,438 加幣/QALY gained。若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY，則 abemaciclib 須降價 24% 才能符合成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 111 年 3 月公告評估報告，PBAC 認為廠商提交的經濟評估模型無法用於決策制定，且明顯高估了 abemaciclib 可延長的生命年，因此不建議給付 abemaciclib，並請廠商修正相關模型參數。
3. 英國 NICE 於 111 年 7 月公告評估報告，委員會認為 abemaciclib 併用內分泌療法相較於單用內分泌療法的 ICER 推估結果具不確定性，但應可落在 NICE 認為具成本效益的範圍內（20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained），故建議給付 abemaciclib。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品納入給付後之臨床地位為新增關係，預估未來五年（112 至 116 年）開始使用本品之人數約為第一年 800 人至第五年 1,000 人，因本品最長可使用 2 年，故累計使用人數為第一年 800 人至第五年 1,900 人，本品年度藥費（即為藥費財務影響）約為第一年 9.6 億元至第五年 21.9 億元；若考量病人因減少疾病轉移而可減省的後線治療費用，則整體財務影響約為第一年 9.6 億元至第五年 21.2 億元。
2. 本報告認為建議者之財務影響推估架構及參數設定大致合理，惟考量 monarchE 試驗顯示早期乳癌病人可於手術切除後 16 個月內接受本品治療，因此本報告認為本品給付第一年之目標族群人數應還包含前一年之新發病人數。
3. 本報告主要於給付第一年納入前一年度之新發早期乳癌病人、校正本品使用療程數並以最新癌登年報數據進行推估，調整評估期間後，本報告推估未來五年（113 至 117 年）開始使用本品之人數約為第一年 1,600 人至第五年 1,000 人，本品累計使用人數為第一年 1,600 人至第五年 1,900 人，本品年度藥費（即為藥費財務影響）約為第一年 19.3 億元至第五年 22.9 億元，若考量可減省的後線治療費用，則整體財務影響約為第一年 19.3 億元至第五年 22.2 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 6 月、9 月及 12 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付。本報告依 112 年 12 月藥品專家諮詢會議建議之給付規定，以及建議者更新之建議支付價重新估計，預估未來五年（113 至 117 年）本品累計使用人數為第一年 1,357 人至第五年 2,150 人，本品年度藥費約為第一年

10.18 億元至第五年 15.94 億元，若考量可減省的后線 CDK4/6i 治療費用，則整體財務影響約為第一年 10.18 億元至第五年 12.73 億元。

表一、本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	VERZENIO®	無合適參考品
主成分/含量	abemaciclib/ 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	-
劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	-
WHO/ATC 碼	L01EF03	-
主管機關許可適應症 (擷取早期乳癌輔助治療相關內容)	早期乳癌：併用內分泌療法(tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，可做為荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法 (擷取早期乳癌輔助治療相關內容)	<ul style="list-style-type: none"> 與內分泌療法(tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)併用時，VERZENIO 的建議劑量為 150 mg，每日口服兩次。關於 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑的建議劑量，請參閱其完整的處方資訊。 接受 VERZENIO 與芳香環酶抑制劑合併治療的停經前/停經前後(pre/perimenopausal)的婦女及男性，應依據目前的臨床實務標準接受促性腺激素釋放激素致效劑(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH)治療。 	-

療程	持續使用 VERZENIO，直到 2 年治療結束或直到疾病復發或出現無法耐受的毒性。	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由(請打勾"✓")		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		-
具間接比較 (indirect comparison)		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-
<p>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。</p>		

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)	<p>於民國 111 年 10 月公告，建議給付 ET，本品用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、依據臨床病理學特徵與 Ki-67 指數至少 20%之高復發風險的早期乳癌成年病人的輔助治療。</p> <p>【建議給付條件】</p> <p>一、開始使用條件：</p> <p>(一) 合併 ET，本品應使用於以下情形的病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 確認為 HR+、HER2-、已切除且無轉移的早期侵犯性乳癌； 2. Ki-67 指數≥ 20%； 3. 滿足以下其中一項： <ol style="list-style-type: none"> (1) 陽性同側 (ipsilateral) 腋下淋巴結≥4 (2) 陽性同側腋下淋巴結 1 至 3 顆，並符合以下至少一項： <ol style="list-style-type: none"> A. 腫瘤細胞分化第 3 級 B. 原發性 (primary) 腫瘤大小≥5 cm； 4. 於原發性乳癌的根治性手術後 16 個月內開始治療。 <p>(二) 病人不得有以下任何情形：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 轉移性疾病；

	<p>2. 發炎性乳癌 (inflammatory breast cancer) ;</p> <p>3. 先前曾使用 CDK4/6 抑制劑。</p> <p>二、停止使用條件：</p> <p>(一) 發生下列任一情形應停止合併 <u>ET, 本品</u> 治療：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 疾病復發； 2. 無法耐受的毒性。 <p>(二) 應根據臨床標準評估病人的疾病復發情形。</p> <p>(三) 給付本品 (150 mg 每日兩次) 至多 2 年，ET 可繼續使用。</p> <p>三、處方條件：</p> <p>(一) 應由具有治療早期乳癌專業知識和經驗的臨床醫師開立處方。</p> <p>(二) 須持續監測病人以評估毒性。</p> <p>(三) 僅於合併使用 <u>ET, 本品</u> 時給付。</p> <p>四、價格條件：降價。</p> <p>五、採用的可行性：必須解決預算衝擊的不確定性，以確保採用本品的可行性。</p> <p>【建議理由】</p> <p>在樞紐試驗 monarchE cohort 1 中 Ki-67 指數 ≥ 20% 的病人中，使用輔助 <u>ET, 本品</u> 相較於僅使用輔助 ET 在無侵犯性疾病存活期有統計顯著和臨床意義的改善，且大多數不良事件可處理。合併 <u>ET, 本品</u> 降低可復發風險、具有可耐受的不良事件發生，且口服給藥更具可近性，滿足部分病人的醫療需求。</p>
PBAC(澳洲)	<p>於民國 111 年 3 月公告，不建議給付合併 <u>ET, 本品</u> 用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、侵犯性、手術切除、復發高風險的早期乳癌成年病人。雖然合併 <u>ET, 本品</u> 可能比單獨使用 ET 有臨床效益，但長期效益尚有不確定性。</p>
NICE(英國)	<p>於民國 111 年 7 月公告，建議給付合併 <u>ET, 本品</u> 作為 HR+/HER2-、淋巴結陽性早期乳癌輔助治療之選項，用於治療高復發風險的成年病人；高復發風險由以下臨床和病理特徵定義：</p> <ul style="list-style-type: none"> • pALN ≥ 4 或 • pALN 1 至 3 顆並符合以下條件至少一項： <ul style="list-style-type: none"> - 腫瘤細胞分化第 3 級 (定義為在 modified Bloom-Richardson grading system 或同等系統至少 8 分)，或 - 原發性腫瘤大小 ≥ 5 cm。 <p>且廠商需依商業協議 (commercial arrangement) 內容供貨。</p>

【建議理由】

臨床試驗證據表明，與單獨使用 ET 相比，使用合併 ET, 本品 的輔助治療可延長病人無疾病的時間。由於資料仍在收集，因此不確定合併 ET, 本品 的效益能持續多久。成本效益的估計值雖仍不確定，但最有可能的估計值是落在 NICE 可接受的英國國民健康服務體系（National Health Service）資源使用之範圍，因此建議給付本品。

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；

ET 為 endocrine therapy 內分泌療法的縮寫；

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

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

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

【捷癌寧膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組
報告完成日期：民國 112 年 12 月 12 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

自 2002 年起，乳癌為我國婦女好發癌症之首，年齡標準化發生率^c逐年上升，每年有超過一萬名首次罹患乳癌的病人[1, 2]。已知危險因子包括女性、老化、內分泌因子（初經年齡<12 歲或停經年齡>55 歲、首次生育年齡>40 歲）、家族史、BRCA1/2 基因變異、曾有良性乳房疾病^f、肥胖、缺乏體能活動等[3, 4]。不同種族的女性乳癌發生率差異很大，而生育模式改變、飲食西方化等，被認為是亞裔族群在特定年齡^g（age-specific）的風險隨著時間和居住環境改變而變動的主要原因[5-7]。雖然我國婦女的乳癌標準化發生率逐年上升，但在標準化死亡率呈現

^c 我國婦女的乳癌年齡標準化發生率由 1986 年每 10 萬人口小於 20 人，上升至 2021 年每 10 萬人口 82.1 人（附錄圖一）[1]。年齡標準化發生率使用 2000 年世界標準人口計算。

^f 包括非典型上皮增生、纖維腺瘤（fibroadenomas）及纖維囊腫等。

^g 亞洲國家的發生率在 45 至 49 歲為高峰，隨著年齡的增長持平或下降；白人婦女發生率隨年齡增長，75 至 79 歲族群為高峰（附錄圖二）[5-7]。

持平（附錄圖一），為十大癌症死因排名第四。

乳癌好發於乳腺管（duct）和乳小葉（lobule），當癌細胞突破乳腺管或乳小葉的基底膜時，稱為侵犯性（invasive）乳癌。僅局部乳房病變的乳癌被認為是早期、局部或可治癒的，即使癌細胞擴散到區域淋巴結（regional lymph node）[8]。雖然大部分的乳癌在早期被診斷，然而癌細胞容易在早期由鄰近區域、淋巴管和血液擴散至遠端（又稱微轉移[micrometastases]）且不易偵測，導致約有 10 至 50% 的病人即使手術後接受輔助治療，最終仍出現轉移性乳癌[9]。最常見的轉移部位為淋巴結（區域淋巴結除外）、皮膚、骨、肝、肺和大腦[8]。

乳癌的組織型態^h異質性高，且各種組織型態有不同的預後，但由於臨床試驗通常不會以組織型態分層分析，目前尚不清楚各種組織型態接受治療的反應是否有差異[8]。乳癌分期ⁱ有解剖分期（anatomic stage）及預後分期（prognostic stage），解剖分期依腫瘤大小（T）、淋巴結狀態（N）及轉移（M）定義；預後分期為解剖分期（TNM）加上腫瘤分化等級^j（grade）、荷爾蒙受體（HR^k包括雌激素受體[ER]、黃體素受體[PR]）及第二型人類表皮生長因子受體（HER2），為決定治療策略和評估預後的重要依據（詳見附錄一、二）[10]。除了前述組織型態與預後分期，周邊血管是否受癌細胞侵犯、細胞增生指數（如 Ki-67 指數^l）等也會影響病人預後。目前已知淋巴結狀態和腫瘤大小為影響復發率及死亡率最重要的兩大獨立因子[8, 12]。

HR 陽性且 HER2 陰性（HR+/HER2-）為乳癌最常見的亞型，約佔所有乳癌的 60 至 70%，其中東亞國家的年輕族群（<50 歲）較西方國家有較多此亞型[7, 13-15]。HR+/HER2-早期侵犯性乳癌的治療目標為根除腫瘤（包括微轉移）、避免復發，一般建議在根治性局部治療（手術和/或放療）後使用全身性輔助治療（systemic adjuvant treatment）根除微轉移[8, 16]，簡化的治療流程如圖一所示。全身性輔助治療包括化學治療（以下簡稱化療）及內分泌療法（endocrine therapy,

^h 最常見為乳腺管（約 75%）及乳小葉（約 5 至 10%），兩者易由腋下淋巴結擴散，因此預後較差。另外三種常見的特殊類型包括髓樣（medullary）、黏液（mucinous）和管狀（tubular）。

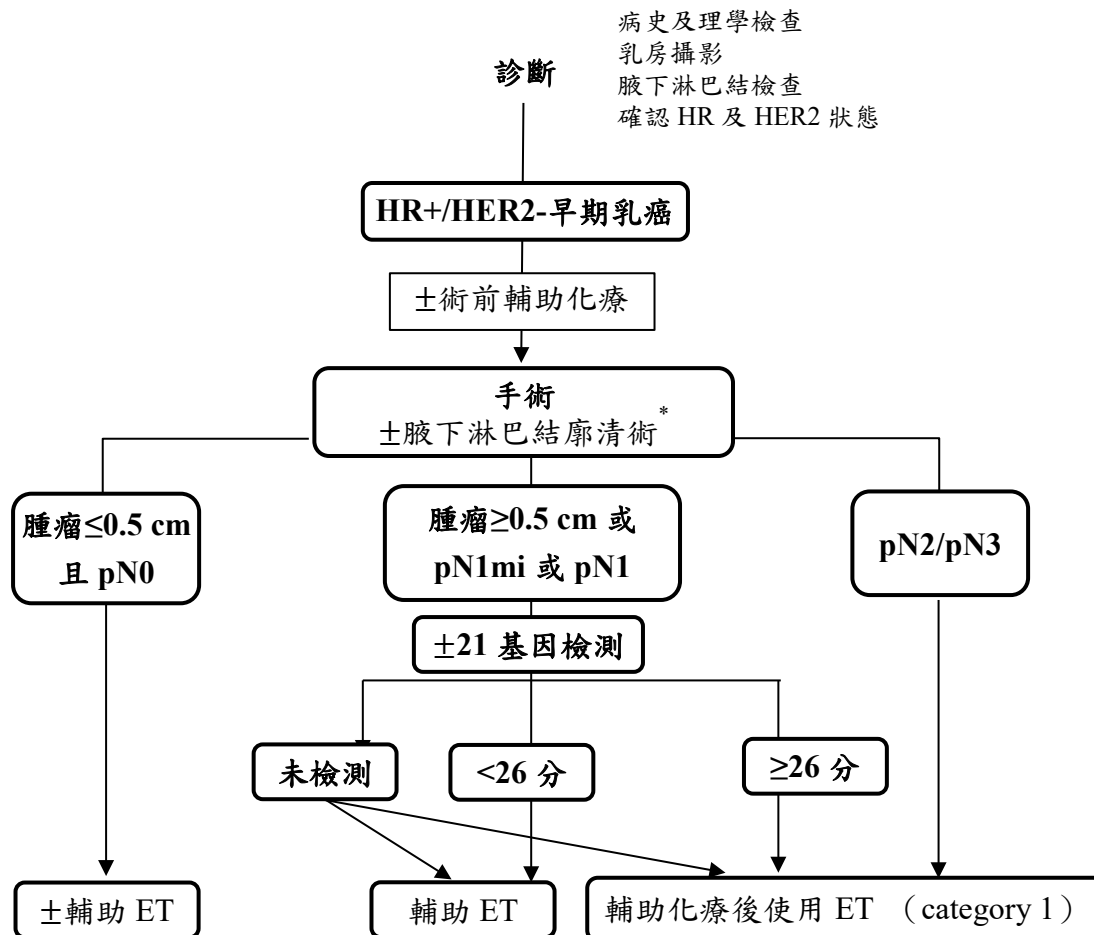
ⁱ 可分為臨床分期（clinical stage）和病理分期（pathological stage），後者包含手術後的病理報告，適用於接受手術作為乳癌初始治療的病人。

^j 分三個等級，第一級屬於分化好（well differentiated）的細胞、生長較慢，預後較好；第二級的細胞型態（morphology）介於第一至三級之間；第三級細胞分化差、生長快速，容易擴散轉移。

^k HR=hormone receptor; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2。

^l Ki-67 抗原僅存在細胞週期增生期（G1、G2 和 M 期），而 Ki-67 指數為 Ki-67 抗原染色呈陽性的細胞百分比（範圍 1 至 100%），可用於評估癌細胞的生長特徵、對藥物敏感度以及病人預後[11]。但由於 Ki-67 再現性（reproducibility）低，僅在指數<5%或>30%時最能提供預後資訊，因此目前並沒有足夠的證據證明可單獨使用 Ki-67 指數評估預後[12]。

ET)，所有 HR+ 的族群皆建議接受輔助 ET 至少 5 年，其中高復發風險的病人應於輔助 ET 前接受輔助化療[16, 17]。輔助化療常由 doxorubicin、epirubicin、cyclophosphamide、methotrexate、fluorouracil、carboplatin、paclitaxel 和 docetaxel 組成^m；輔助 ET 包括 tamoxifen 及芳香環酶抑制劑（aromatase inhibitor, AI），如 anastrozole、letrozole 和 exemestane。



圖一、HR+/HER2-早期乳癌停經後病人之簡化治療流程[16]。

*若前哨淋巴結（sentinel lymph node）陽性，建議做腋下淋巴結廓清術。
 ET=內分泌療法（endocrine therapy）；HER2=第二型人類表皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor 2）；HR=荷爾蒙受體（hormone receptor）；pN0、pN1mi、pN1、pN12/3 為病理淋巴結（pathological lymph node）狀態，定義請參考附錄一。

^m 如 NCCN 治療指引推薦輔助化療之首選治療 doxorubicin, cyclophosphamide (AC)、docetaxel, cyclophosphamide (TC)，及其他推薦治療 cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF)、epirubicin, cyclophosphamide (EC)和 docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) [16]。

我國醫院[18, 19]及醫學會[20]的乳癌治療指引最常引用 NCCNⁿ、ESMO^o和每兩年在瑞士 St. Gallen 舉行的專家會議取得之共識。根據 NCCN 2023 年發布之第 2 版指引[16]，未轉移 (M0) 之侵犯性乳癌依組織型態、HR 及 HER2 狀態、病人停經狀態、病理^p腫瘤大小 (pT) 和淋巴結狀態 (pN) 決定全身性輔助治療的選擇。針對組織型態為乳腺管及乳小葉之 HR+/HER2-停經後^q的病人，若腫瘤 >0.5 cm、pN1mi (如：≤2 mm 之腋下淋巴結轉移，定義詳見附錄一) 或 pN1 (如：1 至 3 顆陽性淋巴結)，建議使用 21 基因檢測^r評估復發風險；若檢測 ≥26 分，或淋巴結狀態為 pN2/pN3 (如：>2 mm 之同側腋下淋巴結 ≥4 顆)，建議使用輔助化療後，接續使用 ET (category 1^s)。針對 HR+/HER2-停經前的病人，若腫瘤為 pN1mi 或 pN1，建議評估病人可否接受化療，若無法接受化療，則使用輔助 ET、卵巢抑制^t或切除；淋巴結狀態為 pN2/pN3 時，與停經後病人的治療一致。針對預後較好的組織型態 (如：黏液、管狀等) 之 HR+/HER2-乳癌病人，若淋巴結陽性，建議使用輔助 ET，並可考慮於輔助 ET 前使用輔助化療。對於考慮使用本案藥品 abemaciclib (以下簡稱本品) 的高復發風險^u族群，建議檢驗 Ki-67 指數，並考慮輔助合併 ET，本品治療。若同時符合 olaparib^v和本品治療條件，其使用的優先順序尚不清楚。

ESMO 早期乳癌治療指引最近一次更新為 2019 年[17]，尚未有本品相關之建議。ESMO 推薦使用組織型態和 HR (ER 和 PR)、HER2 等生物標記的內在亞型 (intrinsic subtypes) 將乳癌分成 luminal A、luminal B、HER2 及 basal-like (如表三)，並依據不同的內在亞型給予治療建議。據此分類，HR+/HER2-可為 luminal A 或 luminal B 亞型，luminal A 亞型通常僅需要輔助 ET 治療，然而高復發風險 (如陽性淋巴結 ≥4 顆、腫瘤 ≥5 cm) 應考慮使用輔助化療；luminal B 亞型建議使用輔助化療後，接續使用 ET。

ⁿ 美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network)。

^o 歐洲腫瘤學學會 (European Society for Medical Oncology)。

^p 接受手術作為乳癌初始治療的病人使用病理 (pathological) TNM 分期，簡稱 pT、pN 及 pM。定義詳見附錄一。

^q NCCN 亦建議高復發風險停經後 (自然或藥物誘發) 病人考慮輔助雙磷酸鹽 (bisphosphonate) 治療 3 至 5 年，以降低遠端轉移的風險。然該類藥品於我國未有相關適應症，故本報告在此不贅述。

^r 21-gene RT-PCR assay，商品名 Oncotype DX[®]安可待[®]，可用於評估接受化療是否有益。

^s 建議等級 1 是基於高等級證據並獲得 NCCN 一致共識為適當介入。

^t 如促性腺激素釋放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 致效劑：包括 goserelin、triptorelin 和 leuprorelin。GnRH 亦稱為促黃體激素釋放激素 (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH)。

^u 陽性淋巴結 ≥4 顆，或 1 至 3 顆陽性淋巴結伴有以下任一項：腫瘤細胞分化第 3 級、腫瘤 ≥5 cm，或 Ki-67 指數 ≥20%，即為 monarchE 試驗收案條件。

^v 我國健保給付僅限於具 germline BRCA 1/2 基因突變之三陰性 (ER-/HR-/HER2-) 轉移性乳癌。

表三、ESMO 推薦乳癌內在亞型替代 (surrogate) 定義

內在亞型	臨床病理學替代定義	
luminal A	‘Luminal A-like’ ER+、HER2-、低 Ki-67 指數 ^w 、高 PR 表現 低復發風險分子特徵	
luminal B	‘Luminal B-like (HER2-)’ ER+、HER2- 高 Ki-67 或低 PR 表現 高復發風險分子特徵	‘Luminal B-like (HER2+)’ ER+、HER2+ 任何 Ki-67、任何 PR 表現
HER2	‘HER2+ (非 luminal)’ HER2+、沒有 ER 和 PR 表現	
basal-like	三陰性 (沒有 ER 和 PR 表現、HER2-)	
ER=雌激素受體 (estrogen receptor) ; HER2=第二型人類表皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor 2) ; PR=黃體素受體 (progesterone receptor)。		

最近一次 St. Gallen 會議為 2021 年舉行，由於當時 monarchE 臨床試驗資料尚不成熟，臨床專家針對 HR+/HER2- 高復發風險早期乳癌病人是否要以 ET 本品作為輔助治療並未達成共識；僅 54% 成員贊成在陽性腋下淋巴結 ≥ 3 顆時使用，54% 成員反對於 1 至 3 顆陽性淋巴結或其他預後因子（如，腫瘤細胞分化 3 級、腫瘤 ≥ 5 cm，或高 Ki-67 指數）使用[21]。

雖然不同種族發生乳癌的原因與預後因子（如，組織型態）不同，然而過去的研究發現我國的 luminal A 亞型發生率與西方國家相似，似乎可支持 ET 使用在亞裔乳癌的有效性[5]；本品在過去使用於晚期乳癌的療效結果也並未發現種族差異[22]。臨床上對於高復發風險的定義尚未有共識，但在治療指引[16, 17, 21]多以腫瘤大小及淋巴結狀態評估，本報告經諮詢臨床醫師，認為以腫瘤大小及淋巴結狀態評估復發風險亦適用於我國。我國於 2020 年首次診斷罹患侵襲性乳癌的病人約有 1 萬 5 千人，其中超過 9 成癌細胞尚未轉移（1 至 3 期）[2]，找出高復發風險的族群，並且提供國人有效預防復發的策略，是臨床上一大挑戰。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 abemaciclib 為一項 CDK4/6 的抑制劑。CDK4/6 在與細胞週期蛋白 D1 (cyclins D1) 結合後被活化。在 ER+ 的乳癌細胞株中，D 細胞週期蛋白和 CDK4/6 結合促進視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 的磷酸化、

^w Ki-67 指數應根據當地實驗室值進行解釋：如，實驗室 Ki-67 指數中位數為 20%，則 ≥ 30% 可被視為明顯偏高；≤ 10% 明顯偏低。

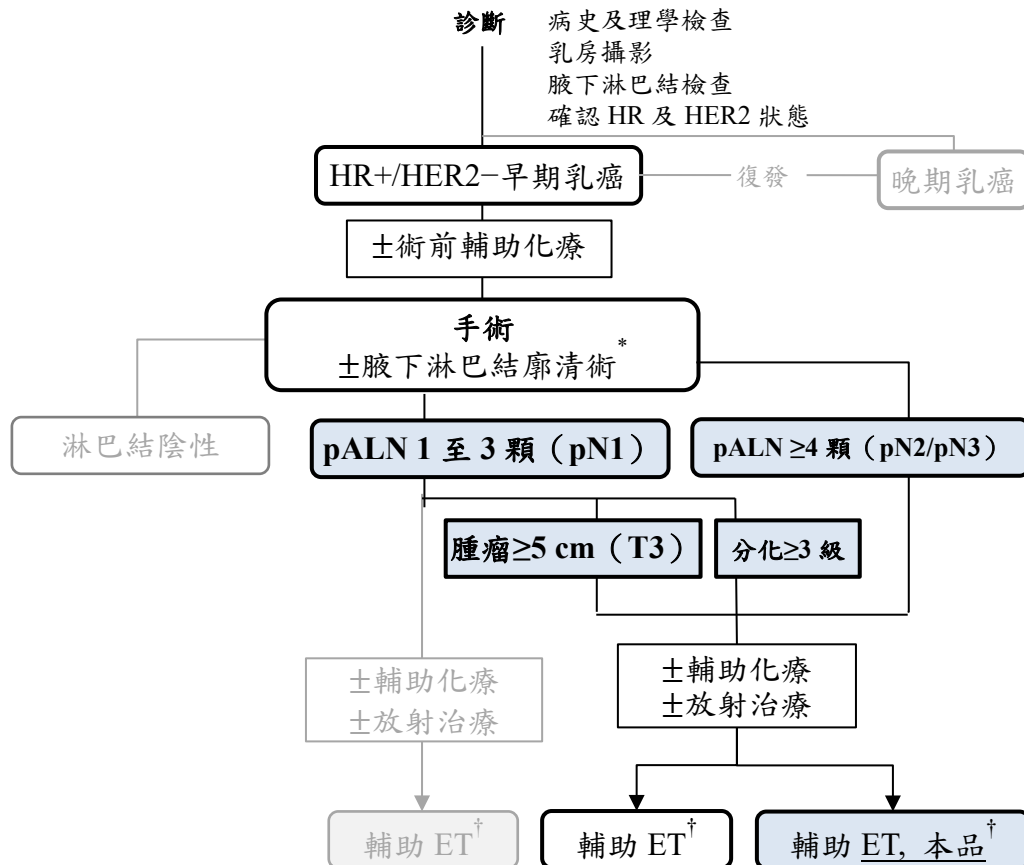
細胞週期進展和細胞增生。在體外試驗中，連續暴露於本品抑制了 Rb 磷酸化並阻斷從細胞週期的 G1 期進入 S 期，導致細胞衰老和細胞凋亡。在乳癌異種移植模型中，每日不間斷單獨給予本品或併用抗雌激素藥物，均導致腫瘤尺寸縮小 [23]。本品於我國核准適應症如後：

1. 早期乳癌：併用內分泌療法 (tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，可做為荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療。
2. 晚期乳癌：(1) 併用芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor)，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) 陰性之晚期或轉移性乳癌之停經後婦女及男性的第一線內分泌療法 (endocrine-based therapy)。(2) 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。(3) 單獨用於治療荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。

本次台灣禮來股份有限公司 (以下簡稱建議者) 建議給付適應症為「早期乳癌：併用內分泌療法，為荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助治療。高復發風險依臨床和病理特徵定義為：pALN (positive axillary lymph nodes, 陽性腋下淋巴結) ≥ 4 或 pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤大小 ≥ 5 cm 或 pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級」。

本品於此適應症用法需與 ET 合併使用治療；本品應治療至復發或發生無法耐受之毒性，或最長治療兩年；此外，停經前或停經前後之女性，以及男性，皆應接受促性腺激素釋放激素 (GnRh) 致效劑治療。

另一方面，與我國核准之早期乳癌相關適應症相比，高復發風險之定義未於核准適應症中說明，而是於本品仿單中，此適應症後方標示「請參見臨床試驗欄」 [23]；而在仿單 monarchE 臨床試驗說明中，則是說明此試驗以高復發風險設定之納入條件，依臨床和病理特徵定義為「pALN (positive axillary lymph nodes, 陽性腋下淋巴結) ≥ 4 或 pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且符合至少下列標準之一：腫瘤大小 ≥ 5 cm 或第 3 級疾病；或 pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且 Ki-67 指數高 ($\geq 20\%$)」。值得注意的是，本次建議者建議給付適應症於高復發風險之定義未包含「pALN 為 1 至 3 顆且 Ki-67 指數高 ($\geq 20\%$)」，如圖二所示。



圖二、建議者建議加入本品治療後之 HR+/HER2-、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌治療流程（修改自 PBAC 醫療科技評估報告[24]）。

*若前哨淋巴結陽性，建議做腋下淋巴結廓清術。

†停經前病人若無法接受化療，建議輔助 ET, 卵巢抑制或切除。

ET=內分泌療法 (endocrine therapy); HER2=第二型人類表皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor 2); HR=荷爾蒙受體 (hormone receptor); pALN=陽性腋下淋巴結 (positive axillary lymph nodes); pN0、pN1mi、pN1、pN12/3 為病理淋巴結 (pathological lymph node)、T3 為腫瘤大小之狀態，定義請參考附錄一。

根據目前的治療指引及建議給付適應症，本報告認為本案目標族群為「HR+/HER2-、淋巴結陽性、高復發風險且先前已接受手術之早期侵犯性（1 至 3 期）乳癌成年病人」，此類族群於使用本品前應已接受輔助化療和/或放療，新介入為輔助合併 ET (tamoxifen 或 AI)，本品；若病人尚未停經，則應另接受 GnRh 致效劑。新介入中，ET 應使用至少 5 年、GnRh 致效劑至多 3 年[25]；本品則應使用至發生無法接受的毒性或疾病復發，或至多 2 年。

本報告查詢本品的 WHO/ATC 分類碼為 L01EF03[26]。經查詢 ATC 前 5 碼 L01EF 類別為 CDK4/6 抑制劑，此分類共包含 3 種成分：palbociclib、ribociclib 和本品，僅本品取得早期乳癌輔助治療相關之適應症。

於 2023 年 2 月 20 日止以「乳癌」查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[27]的適應症（藥品）欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」，限制許可證種類為「藥品」，查得 194 筆許可紀錄，經去除重複的有效主成分、診斷用藥品及原料藥後，獲得下列成分，按字首排序：abemaciclib（本品）、alpelisib、anastrozole、atezolizumab、bevacizumab、capecitabine、docetaxel、doxorubicin、eribulin、everolimus、exemestane、fluorouracil、fluoxymesterone、fulvestrant、gemcitabine、goserelin、ifosfamide、ixabepilone、lapatinib、letrozole、leuprorelin、medroxyprogesterone、methotrexate、mitoxantrone、neratinib、olaparib、paclitaxel、palbociclib、pembrolizumab、pertuzumab、pertuzumab/trastuzumab、ribociclib、sacituzumab govitecan、talazoparib、tamoxifen、tegafur、tegafur/uracil、testosterone、toremifene、trastuzumab、triptorelin、vinorelbine；以「乳腺癌」查詢，查得 12 筆許可紀錄，經去除重複有效主成分，獲得 epirubicin，合併「乳癌」及「乳腺癌」查詢結果後，一共 43 項成分，包含化療藥品、ET 藥品、GnRH 致效劑、標靶藥品及免疫療法藥品。

而根據健保署於 2023 年 2 月 18 日公告之藥品給付規定[25]，目前已收載可用於 HR+/HER2- 早期乳癌的輔助治療包括化療藥品：合併 docetaxel, anthracycline（合併 doxorubicin 或 epirubicin）；ET 藥品：tamoxifen、anastrozole、exemestane、letrozole；GnRH 致效劑：leuprorelin、goserelin、triptorelin。另查詢其他常用的輔助化療藥品包括 cyclophosphamide、methotrexate 和 fluorouracil 皆已給付，未另訂給付條件。另外 carboplatin 和 paclitaxel 的給付條件不符或部分符合本案目標族群。

綜上，本報告彙整前述與本品具有相近治療地位之藥品 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表四。值得注意的是，本品樞紐試驗（pivotal trial）中的病人有 9 成以上於隨機分派前已使用輔助化療，考量 NCCN 指引針對高復發風險之病人建議於輔助 ET 之前使用輔助化療（category 1），本報告雖將輔助化療藥品整理於表四，但不建議單獨視為本品之療效參考品。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷取 HR+/HER2- 早期乳癌輔助治療相關之許可適應症及健保現行給付條件，按 ATC 分類碼排序）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
L01 抗腫瘤藥（antineoplastic agents）				
L01AA 氮芥類似物（nitrogen mustard analogues）				
L01AA01 Cyclophosphamide	防止腫瘤復發。	糖衣錠；	50 mg,	已給付，未另訂給付條件。
		注射劑	200 mg, 500 mg	
L01BA 葉酸類似物（folic acid analogues）				

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
L01BA01 Methotrexate	乳癌。	注射劑	25 mg/ml	已給付，未另訂給付條件。
L01BC 嘧啶類似物 (pyrimidine analogues)				
L01BC02 Fluorouracil	乳癌病狀之緩解。	注射劑	50 mg/ml	已給付，未另訂給付條件。
L01CD 紫杉烷類 (taxanes)				
L01CD01 Paclitaxel (本案目標族群符合許可適應症，不符健保現行給付條件)	腋下淋巴轉移之乳癌，作為接續含杜薩魯比辛 (DOXORUBICIN) 在內之輔助化學療法。	注射劑	6 mg/ml	腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性 ^x 之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。(91/4/1、94/1/1、98/8/1)
L01CD02 Docetaxel	與 doxorubicin 和 cyclophosphamide 併用適用於可手術切除具有淋巴結轉移及無淋巴結轉移的乳癌病人的術後輔助療法。對於可接受手術切除且無淋巴結轉移的乳癌病人，輔助療法僅限用於可接受化學治療的病人，該化療方式則是遵照國際標準對早期乳癌之主要治療方式。	注射劑	10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml	與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)
L01DB 蒽環類藥物 (anthracycline and related substances)				
L01DB01 Doxorubicin	乳癌。	注射劑	10 mg ; 2 mg/ml	已給付，未另訂給付條件。
L01DB03 Epirubicin	乳腺癌。	270 注射 劑	0.5 mg/mL	已給付，未另訂給付條件。
L01EF CDK 抑制劑 (Cyclin-dependent kinase inhibitors)				
L01EF03 Abemaciclib (本案藥品)	併用內分泌療法 (tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，可做為荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表	膜衣錠	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	建議收載中。

^x 動情素受體即為雌激素受體 (estrogen receptors, ER)，與本案目標族群不符。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
	皮生長因子受體 (HER2) 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療。			
L01XA 鉑化合物 (platinum compounds)				
L01XA02 Carboplatin (本案目標族群部分符合給付條件)	無相關許可適應症。	注射劑	10 mg/ml	限腎功能不佳 (CCr<60) 或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。
L01XK PARP 抑制劑 (Poly [ADP-ribose] polymerase [PARP] inhibitors)				
L01XK01 Olaparib (本案目標族群部分符合[若同時具 BRCA1/2 突變]許可適應症，不符健保現行給付條件)	適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 BRCA1/2 (germline BRCA1/2) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。	膜衣錠	100 mg, 150 mg	Olaparib 單獨使用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具 germline BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變之三陰性 (荷爾蒙接受體及 HER2 受體皆為陰性) 轉移性乳癌病人。(109/11/1、111/8/1、112/1/1)
L02 內分泌療法 (endocrine therapy)				
L02BA 抗雌激素類 (anti-estrogens)				
L02BA01 Tamoxifen	乳癌手術後之輔助療法。	錠劑；膜衣錠	10 mg	已給付，未另訂給付條件。
L02BG 酶抑制藥類 (aromatase inhibitors)				
L02BG03 Anastrozole (本案目標族群部分符合[停經後婦女]健保現行給付條件)	輔助治療停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期侵犯性乳癌。輔助治療已使用 tamoxifen 2-3 年之停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期乳癌。	膜衣錠	1 mg	停經後婦女罹患早期侵犯性乳癌，經外科手術切除後且雌激素接受器為陽性，且有血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群，而無法使用 tamoxifen 治療者。(93/6/1) 備註：療程期間以不超過五年為原則。血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群需符合下列情形之一：

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
				(1) 有腦血管梗塞病史者。 (2) 有靜脈血栓栓塞症病史者。 (3) 有子宮異常出血病史，且「經陰道超音波檢查」判定為子宮內膜異常增生的高危險群。
L02BG04 Letrozole (本案目標族群部分符合[停經後婦女]健保現行給付條件)	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	停經後且荷爾蒙接受體呈陽性之早期乳癌病人，經外科手術切除後之輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(98/11/1、99/9/1、102/8/1) (1) 每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過五年； (2) 若由 tamoxifen 轉換使用本品，則使用期限合計不得超過 5 年。
L02BG06 Exemestane (本案目標族群部分符合[停經後婦女]健保現行給付條件)	具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 Tamoxifen 至少 2 年之早期侵犯性乳癌的輔助治療。	糖衣錠	25 mg	具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(105/8/1) (1) 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告（應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象）。 (2) 本案藥品使用不得超過三年。
L02AE 促性腺素釋放激素同系物 (gonadotropin-releasing hormone analogues)				
L02AE03 Goserelin (本案目標族群部分符合[停經前、淋巴結≤3 個]健保現行給付條件)	停經前或更年期婦女之乳癌治療。	植入劑	3.6 mg, 10.8 mg	停經前（或更年期前）之早期乳癌，且須完全符合以下六點： (100/2/1、106/2/1、109/2/1) I. 與 tamoxifen 合併使用，作為手術後取代化學治療之輔助療法。 II. 荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
L02AE02 Leuprorelin (本案目標族群部分符合[停經前、淋巴結≤3 個]健保現行給付條件)	停經前乳癌，作為術後輔助療法。	凍晶注射劑	3.75 mg, 11.25 mg	為 2+ 或 3+。 III.Her-2 Fish 檢測為陰性或 IHC 為 1+。 IV.淋巴結轉移數目須≤3 個。 V.使用期限：leuprorelin、goserelin 或 triptorelin 使用 3 年，tamoxifen 使用 5 年。(106/2/1、109/2/1) VI.須事前審查，並於申請時說明無法接受化學治療之原因。
L02AE0 Triptorelin (本案目標族群部分符合[停經前、淋巴結≤3 個]健保現行給付條件)	與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑併用，做為完成化療後有高復發風險且荷爾蒙受體陽性早期乳癌的停經前婦女之輔助治療。	凍晶注射劑	3.75 mg	

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2022 年 7 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2022 年 11 月公告。 Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 1 月 30 日收訖。
註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。	

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [28]

於 CADTH 網頁鍵入關鍵字「abemaciclib」，查獲一份與本案相關之評估報告於 2022 年 10 月公告^y，摘錄於後。

1. 給付建議及給付條件

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) 建議給付 ET，本品合併用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、依據臨床病理學特徵與 Ki-67 指數至少 20% 之高復發風險的早期乳癌成年病人的輔助治療，但需符合下列條件：

【建議給付條件】

(1) 開始使用條件：

A. 合併 ET，本品應使用於以下情形的病人：

(a) 確認為 HR+、HER2-、已切除且無轉移的早期侵犯性乳癌；

(b) Ki-67 指數 ≥ 20%；

(c) 滿足以下其中一項：

I. 陽性同側^z (ipsilateral) 腋下淋巴結 ≥ 4

II. 陽性同側腋下淋巴結 1 至 3 顆，並符合以下條件至少一項：

(i) 腫瘤細胞分化第 3 級

(ii) 原發性 (primary) 腫瘤大小 ≥ 5 cm；

(d) 於原發性乳癌的根治性手術後 16 個月內開始治療。

B. 病人不得有以下任何情形：

(a) 轉移性疾病；

(b) 發炎性乳癌 (inflammatory breast cancer)；

(c) 先前曾使用 CDK4/6 抑制劑。

(2) 停止使用條件：

A. 發生下列任一情形應停止 ET，本品治療：

(a) 疾病復發；

(b) 無法耐受的毒性。

B. 應根據臨床標準評估病人的疾病復發情形。

C. 給付本品 (150 mg 每日兩次) 至多 2 年，ET 可繼續使用。

(3) 處方條件：

^y 在加拿大 CADTH 評估時，本品於加拿大取得之相關適應症為「併用 ET，為 HR+/HER2-、淋巴結陽性，依據臨床和病理特徵及 Ki-67 指數 ≥ 20% 定義之高復發風險的早期乳癌成年病人輔助治療」。

^z 對側 (contralateral) 腋下淋巴結轉移為罕見情形，目前被視為轉移性 (M1) 疾病 [29]。

- A. 應由具有治療早期乳癌專業知識和經驗的臨床醫師開立處方。
 - B. 須持續監測病人以評估毒性。
 - C. 僅於合併使用 ET, 本品 時給付。
- (4) 價格條件：降價。由於成本效益的高度不確定性，降價幅度可能需要超過 24%。
- (5) 採用的可行性：必須解決預算衝擊的不確定性，以確保採用本品的可行性。

2. 建議給付理由

pERC 建議給付合併 ET, 本品，是因為樞紐試驗 monarchE cohort 1 中 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 的病人，使用輔助 ET, 本品 合併治療相較於僅使用輔助 ET 在無侵犯性疾病存活期 (invasive disease-free survival, IDFS) 有統計顯著和臨床意義的改善，且大多數不良事件 (adverse event, AE) 可處理。pERC 總結，合併 ET, 本品 降低復發風險、具有可控的副作用，且口服給藥可能更具可近性 (accessible)，滿足部分病人的醫療需求。雖然病人表示對於可維持生活品質治療仍有未滿足需求，但因 monarchE 試驗為開放式設計，且隨追蹤時間增加，可提供資訊之病人數急遽減少，故關於 ET, 本品 對健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 的影響仍未能做出明確的結論。另外，需降低價格才能使合併 ET, 本品 具有成本效益。

3. 相對療效及安全性

- (1) pERC 參酌的證據資料為 monarchE 試驗，**目標族群為 cohort 1 中 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 的次族群**，介入為合併 ET, 本品，參考品為 ET。
- (2) 上述目標族群使用輔助合併 ET, 本品 治療相較於僅使用輔助 ET 在 IDFS 有統計顯著和臨床意義的改善，且大多數 AE 可處理。
- (3) pERC 指出給付對象侷限於 cohort 1 中 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 的次族群，以符合加拿大衛生部 (Health Canada) 核可的適應症。雖然 monarchE 試驗包含其他次族群，但並不包含在 pERC 的評估範圍內。
- (4) 因 Ki-67 指數並非隨機分派的分層因子，分析 cohort 1 中 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 的次族群可能有潛在的干擾因子未被校正。然而兩組病人的基期特徵相當，此種偏差風險可能很低。此外，雖然試驗是開放式設計，且主要指標 IDFS 是由試驗人員判定，但由於是客觀指標，應不致因試驗人員未盲性處理而有明顯影響。
- (5) pERC 諮詢的臨床專家指出，試驗族群比臨床實務上的早期乳癌病人年輕約 10 歲^{aa}，可能是由於高復發風險的特徵在年輕患者中更為普遍。納入更年輕和更健康的病人可能會表現出較為可控和/或可逆的 AE，導致毒性特徵有利

^{aa} 本報告認為 monarchE 收入約 2 成較年輕的亞裔病人，且納入條件包含 ECOG 狀態 ≤ 1 分，致使試驗族群的年齡較加拿大臨床實務遇到的病人年輕，詳見文獻回顧摘要。

於 ET, 本案藥品 合併治療。

4. 討論要點

- (1) 雖然 monarchE 試驗的主要療效指標 IDFS 尚無法可靠地預測整體存活期 (overall survival, OS), 但 pERC 指出, IDFS 是專為乳癌輔助治療試驗訂定之標準定義, 且同意臨床專家的觀點, 在 monarchE 觀察到合併 ET, 本品 治療相較於單獨使用 ET 的 IDFS 改善具有臨床意義。
- (2) OS 的結果在追蹤中位數 27 個月^{bb} 之下尚未成熟, 導致合併 ET, 本品 治療在給付對象的長期存活效益有不確定性。pERC 指出, 即使有足夠的追蹤時間, OS 的結果也可能因病人接受後續的治療而受到干擾。
- (3) pERC 指出, Ki-67 指數有別於 monarchE 試驗由中央實驗室檢驗, 不同實驗室的再現性低 (如: 受檢體取得的方式或時間影響), 導致目前在加拿大臨床實務上仍受到限制。pERC 認為當合併 ET, 本品 實際上給付時, 藥物計劃 (drug plans) 須解決這個問題, 並認為制定一套全國性的標準化 Ki-67 檢驗是有價值的。

5. 其他臨床議題

- (1) 針對轉移性病人能否再次接受 CDK4/6 抑制劑治療, pERC 認為如果在完成輔助 ET, 本品 合併治療 ≥ 6 個月後復發, 再次使用 CDK4/6 抑制劑治療應為合理。
- (2) 如果病人在沒有疾病進展的情況下中斷或延遲合併 ET, 本品 治療, pERC 同意臨床專家的意見, 恢復治療並完成本品 2 年的療程是合理的。

(二) PBAC (澳洲) [24]

於 PBAC 網頁鍵入關鍵字「abemaciclib」, 查獲一份與本案相關之評估報告於 2022 年 3 月公告^{cc}, 摘錄於後。

^{bb} 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 的相關評估報告提及的樞紐試驗 monarchE 資料截止日為 2021 年 4 月, 追蹤中位數 27 個月。本報告於 2023 年 2 月查詢的資料截止日為 2022 年 7 月, 追蹤中位數 42 個月, 故文獻回顧摘要呈現的數據可能與其他醫療科技評估組織報告略有出入。

^{cc} PBAC 評估時, 本品尚未於澳洲取得本案相關適應症之核准; 後於 2022 年 11 月取得[30], 為「併用 ET, 為 HR+/HER2-、淋巴結陽性, 高復發風險之早期乳癌病人的輔助治療。於停經前/停經前後婦女, ET 應與促黃體激素釋放激素 (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) 致效劑合併使用」。

1. 給付建議

PBAC 不建議^{dd}給付合併 ET, 本品用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、侵犯性、已手術切除、高復發風險的早期乳癌病人。

2. 不建議給付理由

雖然合併 ET, 本品可能比單獨使用 ET 有臨床效益，但長期效益尚有不確定性。PBAC 認為合併 ET, 本品與 ET 相比的臨床效益外推具不確定性，使得成本效益模型不是制定決策的良好基礎。

3. 相對療效及安全性

- (1) PBAC 參酌的證據資料為 monarchE 試驗，目標族群為 cohort 1，介入為合併 ET, 本品，參考品為標準治療 ET。
- (2) 合併 ET, 本品相較於參考品在 IDFS 和無遠端復發存活期 (distant relapse-free survival, DRFS) 的確有統計顯著和臨床上的改善。PBAC 認為，考量早期輔助性治療目標為治癒，IDFS 之臨床有意義差距為 3.5%。PBAC 認為將 IDFS 用作 OS 的替代指標是合理但仍不確定，然而，因為 OS 數據不成熟，並且在資料截止日沒有觀察到 OS 的差異，PBAC 認為在接受合併 ET, 本品治療過程中 IDFS 和 OS 之間的對應關係尚具有不確定性。整體來說，PBAC 認為療效較佳之宣稱有一定程度證據支持但仍具不確定性。
- (3) PBAC 認為合併 ET, 本品安全性較差但 AE 可控的說法是合理的。本品是已知安全性的現有治療，可藉由調整劑量來監測和管理與本品相關的 AE。

4. 討論要點

- (1) 澳洲 PBAC 的秘書處 (Secretariat) 指出，沒有具體的藥物反應標準可評估是否應繼續接受本品治療。PBAC 認為，限制復發風險最高的病人使用本品，對於維持風險效益平衡和避免不太可能受益的低風險病人使用很重要。
- (2) 經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee) 指出，monarchE 的試驗族群在手術後長達 16 個月內仍有資格參加試驗，延長的收案時間可能導致病人招募出現選擇性偏差。在 PBAC 會議前的廠商回應此設計允許病人有時間從輔助化療和/或放療中恢復，monarchE 的手術和隨機分派之間的時間與常規醫療一致，並且隨機分派在兩組之間得到很好的平衡。

^{dd} 2023 年 3 月的 PBAC 議程中已排定 abemaciclib 重新申請 (resubmission) 用於本案適應症之討論案。

5. 其他臨床議題

- (1) PBAC 指出降低早期乳癌病人的復發風險是有臨床高度需求，且一旦復發經常是遠端轉移而無法治癒；本品可以在初次診斷為乳癌後的復發風險高峰期（前 2 至 4 年）給予治療。
- (2) PBAC 認為使用本品治療早期乳癌，可能會部分替代疾病後期合併 CDK4/6 抑制劑, fulvestrant 的治療，從而導致後續治療選擇減少。目前並沒有證據證明 CDK4/6 抑制劑作為全身性輔助治療仍疾病復發，於轉移階段^{cc}再次使用的有效性。在早期乳癌使用輔助 ET, 本品合併治療，可能會改變後續使用 CDK4/6 抑制劑的有效性。

(三) NICE（英國）[31]

於 NICE 網頁鍵入關鍵字「abemaciclib」，查獲一份與本案相關之評估報告於 2022 年 7 月公告^{ff}，摘錄於後。

1. 給付建議

NICE 科技評議委員會（Technology Appraisal Committee, TAC）建議給付合併 ET, 本品 作為 HR+/HER2-、淋巴結陽性、高復發風險的早期乳癌成年病人輔助治療之選項，高復發風險由以下臨床和病理特徵定義：

- pALN ≥4，或
- pALN 1 至 3 顆，並符合以下條件至少一項：
 - 腫瘤細胞分化第 3 級（定義為在 modified Bloom-Richardson grading system 或同等系統至少 8 分），或
 - 原發性腫瘤大小 ≥5 cm。

且廠商需依商業協議（commercial arrangement）供貨。

2. 建議給付理由

臨床試驗證據表明，與單獨使用 ET 相比，使用合併 ET, 本品 的輔助治療可延長病人的 IDFS。由於試驗仍在進行，因此不確定合併 ET, 本品 的效益能持續

^{cc} 例如，目前健保給付 ER+/HER2-轉移性乳癌第一線藥物為合併 AI, CDK4/6 抑制劑 或合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑[16]。合併 everolimus, ET 亦有可能作為本品疾病復發的治療選項。健保給付條件請參考附錄三。

^{ff} 本品於英國取得之相關適應症為「併用 ET，為 HR+/HER2-、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療。於停經前/停經前後婦女，AI 類的 ET 應與 LHRH 致效劑合併使用」。

多久。成本效益的估計值雖仍不確定，但最有可能的估計值是落在 NICE 可接受的英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）資源使用之範圍，因此建議給付本品。

3. 相對療效及安全性

- (1) TAC 參酌的證據資料為 monarchE 試驗，給付族群參考 cohort 1，TAC 指出本品獲得許可適應症的目標族群亦以 cohort 1 為標準，並認為此高復發風險族群結果可外推到 NHS 臨床實務上。介入為合併 ET, 本品，參考品為 ET。
- (2) 在 monarchE 的 cohort 1 中，與單獨接受 ET 相比，使用合併 ET, 本品 的 IDFS 有所改善。
- (3) 追蹤時間達 36 個月時，停經前和停經後次族群的治療效果相似，TAC 認為基於停經狀態所採用的不同 ET 對本品治療效果造成的差異很小，整個 cohort 1 族群的分析結果適用於決策制定。
- (4) TAC 認為合併 ET, 本品 安全性較差但可接受。臨床專家表示，monarchE 報告的 AE 與已知的安全性一致，可藉由藥物治療或治療中斷控制，對許多病人而言，合併 ET, 本品 潛在的效益超過 AE 帶來的風險。

4. 討論要點

- (1) TAC 認為 ET, 本品 合併療法對於 HR+/HER2-、淋巴結陽性之早期乳癌治療方式有重大改變（step-change）。
- (2) 實證資料審查小組（Evidence Review Group, ERG）擔心試驗族群是否能代表臨床實務中易識別的高危險族群。臨床專家解釋，根據臨床和病理特徵定義之高復發風險的族群在臨床實務佔少數，並認為 cohort 1 足以代表該族群，使用 cohort 1 的分析結果適用於決策制定。
- (3) 臨床專家表示使用本品改善 IDFS 可能需要長達 10 年的時間才能顯示出具臨床價值的 OS 效益。TAC 認為在缺乏成熟的 OS 數據之下，IDFS 是決策的合適替代指標。然而，IDFS 轉化為長期的 OS 效益之程度尚不清楚。
- (4) ERG 擔心由於停經前和停經後的病人所使用的 ET 存在差異，可能因此產生偏差。臨床專家解釋，臨床上很多病人無法耐受同一種 ET，通常醫師會嘗試不同的 ET，以找出滿足病人需求的最佳治療組合。儘管停經前和停經後次族群在 12 個月及 24 個月的治療效果存在差異，但 36 個月時兩者的治療效果相似。TAC 結論認為此差異影響有限，故 monarchE 試驗 cohort 1 之族群仍適合進行決策。

5. 其他臨床議題

- (1) 臨床專家一致認為本品的不良事件通常為可耐受性，然而，由於不良事件的發生而導致的治療延誤，以及隨後增加與一般科或腫瘤科醫師的預約造成之

醫療負擔，是接受本品治療的潛在缺點。

(四) 其他實證資料

1. SMC(蘇格蘭)

於 SMC 網頁鍵入關鍵字「abemaciclib」，查獲一份與本案相關之評估報告於 2022 年 11 月公告[32]，摘錄重點內容於後。

SMC 建議給付合併 ET, 本品作為 HR+/HER2-、淋巴結陽性，高復發風險的早期乳癌成年病人的輔助治療。於停經前/停經前後婦女，ET 應與 LHRH 致效劑合併使用。建議給付的理由為 monarchE 試驗結果顯示合併 ET, 本品相較於單獨使用 ET 改善 HR+/HER2-、淋巴結陽性，高復發風險的早期乳癌病人之 IDFS。cohort 1 的病人提供臨床實務上高復發風險病人的證據。該建議僅適用於廠商以病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 提供的價格供貨。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：HR+/HER2-、淋巴結陽性、高復發風險且先前已接受手術之早期侵犯性（1 至 3 期）乳癌成年病人 排除條件：轉移性乳癌
Intervention	合併 ET, abemaciclib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	III/IV 期臨床試驗 (clinical trial)、系統性文獻回顧 (systemic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 2 月 28 日止，以「abemaciclib」、「breast cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

2023年2月28日止，以「abemaciclib」、「breast cancer」等關鍵字進行搜尋，分別於Cochrane Library得到241筆資料；PubMed得到512筆資料；Embase得到1,867筆資料。排除重複之文獻後共得到2,144筆資料。經逐筆文獻標題及摘要閱讀後，排除與PICOS不符的文獻、登錄於臨床試驗相關平台之資訊、I或II期臨床試驗文獻後，最後納入一項III期隨機對照試驗(monarchE; NCT03155997)之9篇期刊文獻(包含期中分析[33-35]、美國FDA審核摘要[36]、次族群分析[針對cohort 1[37]、停經狀態[38]、隨機分派前曾使用術前輔助化療[39]、病人通報結果[40]、系統性文獻回顧[41])以及23篇研討會摘要(包含期中分析[42-47]、次族群分析[針對cohort 1[48]、停經狀態[49-51]、隨機分派前曾使用術前輔助化療[52]、亞洲族群療效[53, 54]、亞洲族群基期特徵[55]、病人通報結果[56]、生活品質結果[57, 58]、安全性評估[59-61]、探討Ki-67指數作高復發風險族群的生物標記[62, 63]及增加中斷治療之因子[64])，進行相對療效及相對安全性探討；另有一項正在進行的III期隨機對照試驗(ADAPTlate; NCT04565054)僅以研討會摘要型式摘述試驗設計[65, 66]，尚未有結果發表。

由於monarchE試驗已發布之相對療效及安全性結果主要有4個^{ss}資料截止日，本報告以最新發布的文獻(資料切點：2022年7月1日)[35]為主，若最新發布的文獻未包含次要療效指標之陳述，則以其他文獻或研討會摘要呈現，並於結果下方標註資料截止日及來源。重點摘述試驗之研究設計及結果如後：

A. monarchE 試驗[33-64]

(a) 研究設計

monarchE為一項進行中的開放式作業(open label)、多國多中心之III期隨機對照試驗，由禮來公司資助，起始日為2017年7月12日，預計完成日為2029年6月24日。受試者來自38個國家(包括台灣)，主要納入條件為HR+/HER2-已接受手術切除的早期(無遠端轉移)侵犯性乳癌、高復發風險^{hh}、ECOGⁱⁱ≤1，必須在乳癌手術後16個月內進行隨機分派；排除轉移性疾病、發炎性乳癌、靜脈栓塞(venous thromboembolism, VTE)病史等。符合納入條件的病人以1:1分

^{ss} 分別有IDFS的期中分析資料截止日2020年3月16日、最終分析2020年7月8日；OS第一次分析2021年4月1日、第二次分析2022年7月1日。

^{hh} pALN≥4，或1至3顆pALN伴有以下任一項：腫瘤細胞分化第3級、腫瘤≥5 cm、Ki-67指數≥20%

ⁱⁱ 美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)測量表，依病人的體能狀態分為0至5分，0分表現最好。

層^{jj}隨機分派合併 ET, 本品 (試驗組) 或單獨 ET (對照組) 治療, 其中 ET 品項由醫師選擇^{kk}、口服使用至多 10 年; 本品 150 mg 每日口服 2 次、至多 2 年。

由於目前尚無高復發風險的標準定義, monarchE 試驗參考目前公認的預後因子, 將受試者分為:

- cohort 1 (pALN \geq 4, 或 1 至 3 顆 pALN 伴有以下任一項: 腫瘤細胞分化第 3 級、腫瘤 \geq 5 cm)
- cohort 2 (不符 cohort 1 收案條件, 1 至 3 顆 pALN 且中央實驗室檢驗之 Ki-67 指數 \geq 20%);

治療意向族群 (intention to treat, ITT) 包含 cohort 1 及 cohort 2。其中, cohort 1 的收案標準使用臨床診斷常用的預後分期, 無須伴隨特定診療項目, 且為本案目標族群。

主要療效指標為 ITT 的 IDFS, 次要療效指標包含 ITT 的 DRFS、OS、高 Ki-67 指數次族群之 IDFS、cohort 1 次族群之 IDFS、藥物動力學, 安全性及病人通報結果。試驗經樣本數計算後^{ll}, 共需要 390 個 IDFS 事件數發生; 且規劃在事件數約 50% 及 70% 時, 執行預先計畫好的期中分析^{mmm}。主要療效指標使用 ITT 分析, 並在接受至少一劑^{mm}試驗藥物的所有受試者分析安全性。

由於先前主要療效指標的期中及最終分析均達到統計顯著差異[33, 34], 因此本報告主要引用之文獻[35]的 IDFS 及 DRFS 不分配 α 值; 次要療效分析 OS 因尚未達統計顯著差異, 仍以 Lan-DeMets 法的 O'Brien-Fleming stopping boundary 分配 α 值, 以控制整體的型一錯誤。

(b) 病人基期特徵

2017 年 7 月 17 日至 2019 年 8 月 12 日共招募 5,637 名高復發風險早期乳癌病人 1:1 隨機分派接受 ET, 本品 (ITT 2,808 人) 或單獨 ET (ITT 2,829 人)。兩

^{jj} 以先前是否接受化療 (術前輔助、輔助、無)、停經狀態 (以診斷出乳癌當下的狀態) 和地區 (北美/歐洲、亞洲、其他) 分層。

^{kk} 在 ITT 族群中, 包含 tamoxifen (約 3 成)、toremifene (不到 1%)、letrozole (近 4 成)、anastrozole (約 2 成)、exemestane (近 1 成) [33]。

^{ll} 以 85% 的效力 (power) 檢驗 ET, 本品相較於對照組於主要療效指標之優越性 (superiority), 假設兩組之風險比 (hazard ratio) 為 0.73、累積雙邊顯著水準 α 值為 0.05、對照組之 5 年 IDFS 率為 82.5%。

^{mmm} 以 Lan-DeMets 法的 O'Brien-Fleming stopping boundary 分配期中分析之 α 值, 以控制整體的型一錯誤。

ⁿⁿ 隨機分派之 ITT 於試驗組及對照分別為 2,808 及 2,829 人, 其中試驗組有 14 人未接受治療; 對照組有 32 人未接受治療。4 名隨機分派至試驗組的病人僅接受對照組之治療; 1 名隨機分派至對照組之病人接受試驗組的治療, 故安全性分析於兩組分別為 2,791 及 2,800 人。

組的病人基期特徵如表五及表六，分為 ITT、cohort 1 及亞洲次族群：

I. Cohort 1 次族群及 ITT 病人基期特徵[37]

本案目標族群 cohort 1 佔 ITT 約 9 成，由表五可見病人年齡中位數為 51 歲、幾乎皆為女性，且停經前婦女高達 4 成。病人的地理位置分布由北美或歐洲佔大宗，亞洲約佔 2 成。臨床和病理特徵的部分，病理解剖分期達 III 期的病人佔 7 成以上，pALN \geq 4 顆佔 6 成，病理腫瘤細胞分化等級主要為 2 至 3 級，幾乎所有病人於隨機分派前接受過化療，符合現有治療指引的建議。隨機分派的結果在兩組的 cohort 1 次族群或 ITT 皆未觀察到明顯差異。

表五、Cohort 1 次族群（本案目標族群）及 ITT 病人基期特徵[37]

基期特徵	Cohort 1		ITT [†]	
	ET, 本品 N=2,555, n (%) [*]	ET N=2,565, n (%) [*]	ET, 本品 N=2,808, n (%) [*]	ET N=2,829, n (%) [*]
年齡中位數 (範圍; 年)	51 (23 至 89)	51 (22 至 86)	51 (44 至 60)	51 (44 至 60)
<65	2,150 (84.1)	2,190 (85.4)	2,371 (84.4)	2,416 (85.4)
\geq 65	405 (15.9)	375 (14.6)	437 (15.6)	413 (14.6)
性別				
女性	2,535 (99.2)	2,553 (99.5)	2,787 (99.3)	2,814 (99.5)
男性	20 (0.8)	12 (0.5)	21 (0.7)	15 (0.5)
HR 狀態				
ER+	2,537 (99.3)	2,548 (99.3)	2,786 (99.2)	2,810 (99.3)
ER-	13 (0.5)	16 (0.6)	16 (0.6)	17 (0.6)
PR+	2,208 (86.4)	2,226 (86.8)	2,426 (86.4)	2,456 (86.8)
PR-	268 (10.5)	269 (10.5)	298 (10.6)	295 (10.4)
停經狀態 [‡]				
停經前	1,108 (43.4)	1,112 (43.4)	1,221 (43.5)	1,232 (43.5)
停經後	1,447 (56.6)	1,453 (56.6)	1,587 (56.5)	1,597 (56.5)
地區				
北美或歐洲	1,323 (51.8)	1,330 (51.9)	1,470 (52.4)	1,479 (52.3)
亞洲	522 (20.4)	523 (20.4)	574 (20.4)	582 (20.6)
其他	710 (27.8)	711 (27.7)	764 (27.2)	768 (27.1)
陽性腋下淋巴結(pALN)顆數				
0	6 (0.2)	6 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)
1 至 3	873 (34.2)	888 (34.6)	1,118 (39.8)	1,142 (40.4)

基期特徵	Cohort 1		ITT [†]	
	ET, 本品 N=2,555, n (%) [*]	ET N=2,565, n (%) [*]	ET, 本品 N=2,808, n (%) [*]	ET N=2,829, n (%) [*]
≥4	1,675 (65.6)	1,671 (65.1)	1,682 (59.9)	1,680 (59.4)
診斷時的病理腫瘤細胞分化等級				
Grade 1	186 (7.3)	190 (7.4)	209 (7.4)	216 (7.6)
Grade 2	1,181 (46.2)	1,193 (46.5)	1,377 (49.0)	1,395 (49.3)
Grade 3	1,063 (41.6)	1,050 (40.9)	1,086 (38.7)	1,064 (37.6)
無法評估	117 (4.6)	122 (4.8)	126 (4.5)	141 (5.0)
病理腫瘤大小(cm)				
<2	676 (26.5)	656 (25.6)	781 (27.8)	767 (27.1)
2 至 5	1,233 (48.3)	1,278 (49.8)	1,372 (48.9)	1,419 (50.2)
≥5	600 (23.5)	606 (23.6)	607 (21.6)	610 (21.6)
Ki-67 指數 [†]				
<20%	946 (37.0)	968 (37.7)	953 (33.9)	974 (34.4)
≥20%	1,017 (39.8)	986 (38.4)	1,262 (44.9)	1,233 (43.6)
病理解剖(TNM)分期				
IA	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
IIA	229 (9.0)	248 (9.7)	324 (11.5)	353 (12.5)
IIB	281 (11.0)	286 (11.2)	392 (14.0)	387 (13.7)
IIIA	1,023 (40.0)	1,018 (39.7)	1,029 (36.6)	1,026 (36.3)
IIIB	96 (3.8)	84 (3.3)	99 (3.5)	88 (3.1)
IIIC	915 (35.8)	925 (36.1)	950 (33.8)	963 (34.0)
隨機分派前曾接受過的化療 [§]				
術前輔助	932 (36.5)	930 (36.3)	1,039 (37.0)	1,048 (37.0)
輔助	1,500 (58.7)	1,504 (58.6)	1,642 (58.5)	1,647 (58.2)
無	123 (4.8)	131 (5.1)	127 (4.5)	134 (4.7)
<p>* 若數值相加未達 100%，表示有數據缺失、不可用或無法評估。如：在 cohort 1，由於 Ki-67 指數並非收案條件，僅 77%於 cohort 1 的病人檢測。</p> <p>† 有 38 位病人不符合高復發風險之收案標準，但仍包括在 ITT 中。</p> <p>‡ 為診斷時的停經狀態，男性病人計算至停經後族群。</p> <p>§ 若病人皆有接受術前輔助與（術後）輔助化療，計算至術前輔助化療。</p> <p>ER=雌激素受體（estrogen receptor）；ET=內分泌療法（endocrine therapy）；HR=荷爾蒙受體（hormone receptor）；ITT=治療意向族群（intention to treat）；PR=黃體素受體（progesterone receptor）。</p>				

II. 亞洲與非亞洲病人基期特徵主要差異（資料來自研討會摘要[55]）

共 1,155 位來自亞洲的病人：日本 377 位、中國 357 位、韓國 245 位、台灣 124 位、新加坡 32 位以及香港 20 位。由表六可觀察到來自亞洲的病人更年輕、

診斷時也較多停經前狀態，在臨床和病理特徵的部分有較多 pALN \geq 4。這些特徵可能導致亞洲病人的復發風險更高，接受標準治療 ET 額外加上本品可能更有臨床效益。

表六、亞洲與非亞洲病人基期特徵主要差異[55]

基期特徵	亞洲病人		非亞洲病人	
	ET, 本品 N=573*, n (%)	ET N=582, n (%)	ET, 本品 N=2235, n (%)	ET N=2247, n (%)
年齡中位數 (範圍；年)	48 (23 至 87)	48 (23 至 84)	52 (25 至 89)	52 (22 至 86)
停經狀態				
停經前	336 (58.6)	340 (58.4)	885 (39.6)	892 (39.7)
陽性腋下淋巴結顆數				
1 至 3	199 (34.7)	201 (34.5)	920 (41.2)	942 (41.9)
\geq 4	373 (65.1)	380 (65.3)	1307 (58.5)	1299 (57.8)
* 本報告注意到研討會摘要中，來自亞洲的病人使用 ET, 本品為 573 人[55]，與經同儕審查發表之文獻[37]於基期特徵報告的 574 人略有差異。 ET=內分泌療法 (endocrine therapy)。				

(c) 療效分析結果[35]

至 2022 年 7 月 1 日止，追蹤時間中位數 42 個月（四分位距 37 至 47）時，ET, 本品在主要療效指標（ITT 族群之 IDFS）、次要療效指標（ITT 之 DRFS、cohort 1 之 IDFS 等）相較於 ET 組顯著下降約 30%的風險。Cohort 1 族群中，使用 ET, 本品的病人 3 年 IDFS 率估計值為 88.8%（95% CI 為 87.5%至 90.0%），ET 組為 83.8%（82.3%至 85.2%）；使用 ET, 本品組 4 年 IDFS 率估計值為 85.5%（83.8%至 87.0%），ET 組為 78.6%（76.7 至 80.4%），表示接受本品之效益於 2 年療程結束後仍持續。OS 結果仍尚未成熟，兩組於 ITT 族群並未觀察到統計顯著差異，相對療效結果呈現如表七。

本報告於文獻搜尋時亦查獲美國 FDA 審查摘要[36]提及，由於當時的資料截止日（2020 年 3 月、2020 年 7 月、2021 年 4 月）觀察到的 OS 結果於 ITT 及 cohort 1 的風險比點估計值皆 >1 ，僅在 cohort 1 且 Ki-67 指數 \geq 20%之族群沒有觀察到對 OS 的潛在傷害，故本品在 2022 年 10 月於美國取得之適應症僅限於 cohort 1 且 Ki-67 指數 \geq 20%之族群。本報告亦觀察到至 2022 年 7 月 1 日止，於 cohort 1 且 Ki-67 指數 \geq 20%次族群的復發風險及死亡風險相較於其他病人更高，且接受 ET, 本品於 OS 的風險比之 95% CI 最大值僅在 1 的邊緣（0.53 至 1.01）。然而，在 ITT 的 IDFS、DRFS 或 OS 分析中未發現 Ki-67 指數的交互作用（interaction）[31]，即 Ki-67 指數造成之影響未達統計顯著差異，解讀時須留意。值得留意的

是，美國 FDA 於 2023 年 3 月 3 日公告修正核准適應症，移除 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 之條件[67]。

針對本案建議給付之族群 (cohort 1)，資料切點為 2021 年 4 月 1 日之次族群分析結果顯示合併 ET, 本品在不同地區、停經前後、不同年齡層、人種、不同原始腫瘤大小、不同陽性淋巴結數量等皆較 ET 組佳，與 IDFS 整體分析結果相似。然而，在基礎期 ECOG 1 分的病人 (兩組分別有 371 人與 413 人) 中，IDFS HR 為 0.980 (95% CI 0.641 至 1.498)，腫瘤分期為 IIB 病人 (281 人與 286 人) 中，HR 則為 0.951 (95% 0.540 至 1.675) [37]。

表七、合併 ET, 本品相較於 ET 的相對療效結果[35]

ITT 及次族群療效指標	合併 ET, 本品 n/N (%)	ET n/N (%)	風險比 (95% CI)
IDFS			
ITT (主要療效指標)	336/2,808 (12.0)	499/2,829 (17.6)	0.66 (0.58 至 0.76)
Cohort 1	317/2,555 (12.4)	474/2,565 (18.5)	0.65 (0.57 至 0.75)
Cohort 1 且 Ki-67 $\geq 20\%^*$	147/1,017 (14.5)	224/986 (22.7)	0.62 (0.50 至 0.76)
Cohort 1 且 Ki-67 <20%*	91/946 (9.6)	141/968 (14.6)	0.62 (0.48 至 0.81)
Cohort 2	19/253 (7.5)	25/264 (9.5)	0.77 (0.42 至 1.42)
亞洲地區	59/574 (10.3)	98/582 (16.8)	0.58 (0.42 至 0.80)
DRFS			
ITT	281/2,808 (10.0)	421/2,829 (14.9)	0.66 (0.57 至 0.77)
Cohort 1	267/2,555 (10.5)	402/2,565 (15.7)	0.65 (0.56 至 0.76)
Cohort 1 且 Ki-67 $\geq 20\%^*$	126/1,017 (12.4)	193/986 (19.6)	0.61 (0.49 至 0.77)
Cohort 1 且 Ki-67 <20%*	74/946 (7.8)	119/968 (12.3)	0.61 (0.46 至 0.82)
Cohort 2	14/253 (5.5)	19/264 (7.2)	0.76 (0.38 至 1.53)
亞洲地區	50/574 (8.7)	79/582 (13.6)	0.61 (0.43 至 0.87)
OS			
ITT	157/2,808 (5.6)	173/2,829 (6.1)	0.93 (0.75 至 1.15)
Cohort 1	147/2,555 (5.8)	168/2,565 (6.5)	0.89 (0.71 至 1.11)
Cohort 1 且 Ki-67 $\geq 20\%^*$	68/1,017 (6.7)	88/986 (8.9)	0.73 (0.53 至 1.01)
Cohort 1 且 Ki-67 <20%*	39/946 (4.1)	50/968 (5.2)	0.77 (0.51 至 1.18)

ITT 及次族群療效 指標	合併 ET, 本品 n/N (%)	ET n/N (%)	風險比 (95% CI)
Cohort 2	10/253 (4.0)	5/264 (1.9)	NR
亞洲地區	NR/574	NR/582	NR

資料截止日為 2022 年 7 月 1 日。粗體字型表示兩組風險比達統計上顯著差異。
 * 非所有 cohort 1 的病人都有檢測 Ki-67 指數。
 CI=信賴區間 (confident intervals); DRFS=無遠端復發存活期 (distant relapse-free survival);
 ET=內分泌療法(endocrine therapy); IDFS=無侵犯性疾病存活期(invasive disease-free survival);
 ITT=治療意向族群 (intention to treat); NR=未能收集到相關的報告 (non-reporting); OS=整體
 存活期 (overall survival)。

(d) 安全性分析結果

I. 治療期間出現的 AE (treatment-emergent adverse events, TEAE) [35]

截至 2022 年 7 月 1 日止，於至少接受一劑本品治療的 2,791 位病人中，有 1,721 人 (61.7%) 因 AE 曾中斷本品治療，1,216 人 (43.6%) 須調降劑量，通常與腹瀉、嗜中性球數降低或疲倦有關。最常見的 3 至 4 級 TEAE 是嗜中性球數降低 (neutropenia, 接受過至少一劑之合併 ET, 本品 2,791 位病人有 548 人[19.6%], 比上 ET 組 2800 位病人僅 24 人[0.9%])、白血球減少 (leukopenia, 318 人[11.4%] 比上 11 人[0.4%])，以及腹瀉 (218 人[7.8%]比上 6 人[0.2%])。接受合併 ET, 本品的病人中有 433 人 (15.5%) 發生嚴重不良事件 (treatment-emergent serious adverse events, TE-SAE)，ET 組則有 256 人 (9.1%)。ET, 本品組有 2 例治療相關死亡 (腹瀉和肺發炎[pneumonitis])，ET 組沒有；由於本報告查獲之文獻及醫療科技評估報告並未討論治療相關死亡之案例，難以評估是否仍為可控的治療相關之 AE。其他 AE 與本品已知的安全性結果一致，可藉由停藥或降低劑量控制，本報告將兩組相對安全性結果重點整理於表八。

表八、合併 ET, 本品與 ET 之相對安全性結果重點整理[35]

	ET, 本品 N=2,791, n (%)	ET N=2,800, n (%)
≥1 項 TEAE	2,746 (98.4)	2,488 (88.9)
≥3 級 TEAE	1,393 (49.9)	472 (16.9)
≥1 項 TE-SAE	433 (15.5)	256 (9.1)
因 AE 停用研究用藥	180 (6.5)	30 (1.1)
治療期間或停止治療後≤30 天 因 AE 導致死亡	15 (0.5)	11 (0.4)
≥3 級腹瀉	219 (7.9)	6 (0.2)
≥3 級嗜中性球數降低	548 (19.6)	24 (0.9)
≥3 級白血球減少	318 (11.4)	11 (0.4)

	ET, 本品 N=2,791, n (%)	ET N=2,800, n (%)
≥3 級淋巴球數降低	151 (5.4)	14 (0.5)
≥3 級 VTE	38 (1.4)	9 (0.3)
≥3 級 PE*	28 (1.0)	4 (0.1)
TE-SAE: EAT [†]	11 (0.4)	2 (0.1)
TE-SAE: ILD [‡]	14 (0.5)	1 (<0.1)

資料截止日為 2022 年 7 月 1 日止。

* 肺栓塞，包含在 VTE 內。

† 轉胺酶上升為一複合詞，包含以下選用詞（preferred term）：丙胺酸轉胺酶（alanine aminotransferase）增加、天門冬胺酸轉胺酶（aspartate aminotransferase）增加、藥物性損傷、肝功能異常、肝酶異常、高轉胺酶血症。

‡ 間質性肺病為一複合詞，包含以下選用詞：肺發炎、放射性肺發炎、間質性肺病、肺纖維化、組織化肺炎、放射性纖維化-肺、肺陰影、類肉瘤病。

AE=不良事件（adverse events）；EAT=轉胺酶上升（elevated aminotransferases）；ET=內分泌療法（endocrine therapy）；ILD=間質性肺病（interstitial lung disease）；PE=肺栓塞（pulmonary embolism）；TEAE=治療期間出現的不良事件（treatment-emergent adverse events）；TE-SAE=治療期間出現的嚴重不良事件（treatment-emergent serious adverse events）；VTE=靜脈栓塞（venous thromboembolism）。

本報告注意到本品仿單於警語和注意事項標示「在 MONARCH 2、3 臨床試驗中，東亞族群病人肝功能異常、貧血、嗜中性球低下症、白血球低下症的發生率比西方族群病人高」[23]，然而針對 monarchE 試驗已發表之文獻，本報告僅查閱到截至 2021 年 4 月，間質性肺病（Interstitial lung disease, ILD）的發生率在亞洲族群較高（5.4%）[40]，該研究指出在亞洲族群 3 級以上或 TE-SAE 之 ILD 發生率<0.1%，且和其他地區發生率相似，並表示亞洲較高的 ILD 發生率歸因於無症狀的報告發現。本報告於此次系統性回顧並未發現過往已知之外的 AE。

II. 病人通報結果（patient-reported outcomes, PROs）[40]

本報告查獲之 PROs 資料截止日為 2020 年 7 月 8 日，追蹤中位數為 19 個月，在基期、治療第 3、6、12、18 個月進行評估。兩組間 PRO 結果相似，僅腹瀉達到最小的臨床重要差異值（minimally important difference），與研討會發表的中國 PROs 結果一致[56]。

本報告認為，因本品賦形劑含有乳糖（每 50 mg 本品含有 14 mg 乳糖單水合物[lactose monohydrate]），藥物仿單於警語和注意事項標示「具乳糖不耐症、乳糖酶完全缺乏或葡萄糖-乳糖吸收異常等遺傳疾病之病人不應使用此藥」[23]。然而 monarchE 試驗的納入與排除條件並未提及乳糖不耐症等相關條件，無法評估 monarchE 試驗中發生腹瀉 AE 的病人是否與乳糖賦形劑有關。

III. 真實世界數據[68, 69]

本報告查獲 2 篇 CDK4/6 抑制劑於美國 FDA 不良事件通報系統(FDA adverse event reporting system) 與 VTE[68]、ILD[69]相關的文獻。研究指出使用本品發生 ILD 的病例有 55%很可能存在因果關係，而 VTE 雖然無法證實其因果關係，但仍值得持續監測和評估。

B. ADAPTlate 試驗[65, 66]

ADAPTlate 試驗為一項進行中的開放式作業、多國多中心之 III 期隨機對照試驗，由禮來公司資助，起始日為 2020 年 9 月 2 日，預計完成日為 2027 年 12 月。試驗旨在進一步了解 HR+/HER2-高復發風險早期乳癌病人接受輔助 ET，本品的臨床效益，並找出潛在高復發風險因子。預計招募 1250 位病人以 3:2 隨機分派接受合併 ET、本品治療或 ET，主要納入對象為女性、HR+/HER2-高復發風險早期乳癌病人，高復發風險除了 monarchE 試驗定義之外，尚有如 luminal B 內在亞型，具陽性淋巴結 1 至 3 顆且 21 基因檢測復發風險分數>18 分，或 luminal B 內在亞型無陽性淋巴結且 21 基因檢測復發風險分數>25 分等。主要療效指標為 IDFS，次要療效指標為 OS、腦轉移、PROs 等。由於 ADAPTlate 試驗尚未有結果發表，本報告在此不贅述。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供之相關資料中包含 monarchE 試驗截至 2021 年 4 月 1 日之公開文獻與研討會海報或簡報[33, 48, 58, 70]。有關 monarchE 試驗截止日於 2022 年 7 月 1 日的數據，本報告已於電子資料庫相關文獻處呈現，在此不贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者建議本品納入給付，與 ET 併用，用於治療「HR+/HER2-、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助治療。高復發風險依臨床和病理特徵定義為：pALN \geq 4 顆，或 pALN 為 1 至 3 顆且腫瘤大小 \geq 5 cm，或 pALN 為 1 至 3 顆且細胞分化第 3 級。」

參考 NCCN 及 ESMO 治療指引建議，對於高復發風險，停經後之 HR+/HER2- 病人建議使用輔助化療，接續使用 ET；停經前之病人建議使用輔助化療，接續使用 ET，若無法接受化療，則使用輔助合併 ET, 卵巢抑制或切除。

目前我國獲健保給付可用於 HR+/HER2- 早期乳癌輔助治療藥品包括化療藥品：docetaxel、cyclophosphamide、doxorubicin、epirubicin、methotrexate 和 fluorouracil；ET 藥品：tamoxifen、anastrozole、exemestane、letrozole；GnRH 致效劑：leuprorelin、goserelin、triptorelin。

由於本品樞紐試驗 monarchE 的病人有 9 成以上於隨機分派前已使用輔助化療，故本報告不建議將化療視為本品之療效參考品。綜上所述，本報告認為本案新介入為 ET, 本品，療效參考品可為單獨使用 ET。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 及英國 NICE 於 2022 年建議給付合併 ET, 本品 做為 HR+/HER2-、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療，澳洲 PBAC 則不建議給付。於後彙整各組織之給付決策重點。

1. 進行評估之比較品皆為單獨使用 ET，皆以 monarchE 試驗為主要證據資料，亦皆同意合併 ET, 本品 相較於單獨使用 ET 可帶來 IDFS 效益，但皆須透過降價或商業協議改善成本效益。
2. 在給付目標族群方面，CADTH 侷限於 cohort 1 且 Ki-67 指數 \geq 20% 的病人，以符合加拿大衛生部核可之適應症。CADTH 亦侷限給付對象須於原發性乳癌的根治性手術後 16 個月內開始本品之治療，並排除發炎性乳癌、先前曾接受 CDK4/6 抑制劑等與 monarchE 試驗納入與排除標準相符之條件。而英國之核准適應症未包含 Ki-67 要求，但 NICE 仍以 cohort 1 之納入條件（高復發風險）限制建議給付對象；澳洲核准適應症亦未就 Ki-67 加以設限，但澳洲廠商亦以 cohort 1 之納入條件提出申請。
3. 主要醫療科技評估組織的評估報告皆提及本品於 monarchE 試驗中 IDFS 有

統計顯著和臨床意義的改善，且有可控和已知的 AE，惟 IDFS 是否能轉為長期的 OS 效益目前尚不清楚，於評估成本效益時不確定性高。

(三) 相對臨床療效與安全性

在 monarchE 試驗中，合併 ET, 本品相較於 ET 在本案目標族群 (cohort 1) 的相對療效與相對安全性結果如表九。本報告經諮詢臨床醫師，認為 Ki-67 指數列為我國癌症登記中心長表申報項目之一 (SSF 10⁰⁰)，且 2020 年約有 85% 病人接受檢測[14]，應為我國臨床實務常用的檢查項目。在相對療效方面，合併 ET, 本品組在 IDFS 與 DRFS 統計上顯著優於 ET 組；然而，在安全性方面，合併 ET, 本品組亦劣於 ET 組，特別是腹瀉情形。此外，由於 cohort 1 非試驗 ITT 族群，故須注意此處呈現療效結果均屬試驗的次要療效指標，解讀時須留意。

表九、合併 ET, 本品相較於 ET 的相對療效與安全性評估結果

事件數	Cohort 1	
	ET, 本品 N=2,555	ET N=2,565
IDFS		
事件數	317 (12.4%)	474 (18.4%)
風險比(95% CI)	0.65 (0.57 至 0.75)	
IDFS 率估計值(%；95% CI)		
3 年	88.8 (87.5 至 90.0)	83.8 (82.3 至 85.2)
4 年	85.5 (83.8 至 87.0)	78.6 (76.7 至 80.4)
DRFS		
事件數	267	402
風險比(95% CI)	0.65 (0.56 至 0.76)	
DRFS 率估計值(%；95% CI)		
3 年	90.5 (89.3 至 91.6)	86.2 (84.7 至 87.5)
4 年	87.9 (86.4 至 89.3)	81.8 (79.9 至 83.4)
OS		
事件數	147	168
風險比(95% CI)	0.89 (0.71 至 1.11)	
安全性(評估對象至少接受一劑藥品)		
事件數	ET, 本品 N=2797, n (%)	ET N=2800, n (%)
≥3 級 TEAE	1393 (49.9)	472 (16.9)
TE-SAE	433 (15.5)	256 (9.1)
≥3 級腹瀉	219 (7.9)	6 (0.2)

⁰⁰ 癌症特定因子 (Site-Specific Factors, SSF)。

≥3 級嗜中性球數降低	548 (19.6)	24 (0.9)
資料截止日為 2022 年 7 月 1 日。 CI=信賴區間 (confident intervals) ; DRFS=無遠端復發存活期 (distant relapse-free survival) ; ET=內分泌療法 (endocrine therapy) ; IDFS=無侵犯性疾病存活期 (invasive disease-free survival) ; OS=整體存活期 (overall survival) ; TEAE=治療期間出現的不良事件 (treatment-emergent adverse events) ; TE-SAE=治療期間出現的嚴重不良事件 (treatment-emergent serious adverse events) 。		

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友相關意見。

1. 加拿大 CADTH 接獲 2 個病友代表團體 Rethink Breast Cancer 和 Canadian Breast Cancer Network 提供意見，指出乳癌的診斷和治療對年輕人造成了重大影響，許多病人願意接受任何治療以降低復發的可能。有使用本品經驗的病人表示願意忍受額外的副作用，以盡一切的可能治療侵犯性乳癌。受訪病人表示治療的有效性、降低復發風險、維持生活品質、可控的副作用以及負擔得起且易取得的治療為病人重視的層面，並強調在決定治療方案時，保持行動能力、工作生產力和育兒的能力也很重要。
2. 澳洲 PBAC 接獲 2 個病友代表團體 Breast Cancer Network Australia 和 Medical Oncology Group of Australia 提供意見，指出有效的新療法對早期乳癌病人的心理社會 (psycho-social) 效益，病人可能藉由減輕與癌症復發相關的恐懼而獲得生活品質效益。一位使用過本品的個案分享了早期乳癌藥物治療的經驗。該個案指出本品為口服劑型很方便，但認為本品的副作用對病人來說可能是個問題。Medical Oncology Group of Australia 利用 ESMO 所提出之 Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale 量表對本品評為 A 級，分類為具有潛在治癒效益之治療。
3. 針對前述病友代表團體說明關於保持生產和育兒的能力，由於化療、ET 可能使卵巢功能下降，且長期接受 ET 使得生育年齡延後等問題，台灣乳房醫學會於 2021 年出版乳癌病人生育能力保護共識宣言[71]建議醫師於開始可能影響生育風險的治療前，盡早提供育齡期乳癌病人完整的生育保護建議；NCCN 治療指引亦有相關章節[16]。然而本藥在臨床試驗階段須配合嚴格的避孕措施，相關資訊尚不明確，本報告認為關於本藥是否影響病人生育能力，需要後續更多實證說明。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份國內藥物經濟學研究報告，採用成本效用分析（cost-utility analysis, CUA），比較 abemaciclib 併用內分泌療法，相較於單用內分泌療法，用於 HR 陽性、HER2 陰性、淋巴結陽性，且具高復發風險的早期乳癌成年病人的成本效益。相關模型設定如下表：

項目	內容
目標族群	HR+/HER2-、淋巴結陽性，且具高復發風險之早期乳癌成年病人
介入策略	Abemaciclib 合併內分泌療法（ABE-ET）
比較策略	單獨使用內分泌療法（ET）
模型架構	馬可夫模型（Markov model），所設定之健康狀態包含： (1) 無侵襲性存活階段（invasive disease-free survival, IDFS） (2) 非轉移性復發（non-metastatic recurrence, NMR） (3) 轉移性復發（metastatic recurrence, MR） (4) 緩解（remission） (5) 死亡
研究觀點	健保署觀點
評估期間	終生（30 年）
折現率	成本 3%、效果 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析、情境分析

建議者採用馬可夫模型，包含五個健康狀態：非侵襲性存活期（IDFS）、非轉移性復發（NMR）、緩解、轉移性復發（MR）、及死亡。療效參數依據各健康狀態來源分別為：未轉移狀態取自 monarchE 試驗，其中 IDFS 以 log-logistic 分布外推、OS 以 exponential 分布外推；疾病緩解狀態（remission）參數來源於一篇觀察性研究、NICE 評估報告及 thought leader（TL）意見；轉移性狀態參考 MONARCH 2 及 MONARCH 3 試驗，區分為 ET-resistant 及 ET-sensitive，再以 fixed payoff 方式，利用固定的 LYs 計算成本及 QALYs。長期療效部分，建議者假設 abemaciclib 治療效果可維持至第 8 年，並逐年減弱至第 27 年。

成本參數包含藥品費用及給藥費用、特定健康狀態成本（診療、處置、檢查

費用等)、臨終照護費用、副作用治療費用、以及住院費。資料來源於 monarchE 試驗、MONARCH 2、MONARCH 3 試驗及其成本效用分析模型、NICE 評估報告、建議者內部資料、專家意見、健保支付標準及健保資料庫分析結果等；效用參數則分為健康狀態效用及不良事件負效用。健康狀態效用值取自 monarchE 試驗、MONARCH 3 試驗、一篇觀察性研究 (Lidgren et al. 2007) 等；不良事件的負效用則取自 MONARCH 3 試驗的成本效用分析模型、NICE 評估報告、以及其他已發表文獻。

基礎分析結果顯示，ABE-ET 組的成本為新台幣 227 萬元，可獲得 20.75 個生命年 (life year, LY) 與 10.62 個生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)；單用 ET 組的成本為新台幣 101 萬元，可獲得 19.06 個 LY 與 9.76 個 QALY。與單用 ET 相比，ABE-ET 的 ICER 約為新台幣 146 萬元/QALY gained。

2. 查驗中心評論

對於建議者提出的本土經濟評估報告，本報告認為其研究主題及研究設計為合宜，但仍存有部分疑義與限制，使結果在我國情境上有不確定性，說明如後：

- (1) 模型中之療效、安全性及效用值皆引用自國外文獻，且建議者未說明相關參數設定是否適用於台灣病人。針對療效及安全性參數，本報告經檢視 3 篇包含東亞族群之研究，結果顯示東亞族群療效及安全性結果與臨床試驗的整體受試族群相似，故本報告認為療效及安全性的參數設定尚能反應我國國情；但在效用值部分則無相關資料可佐證其本土適用性。
- (2) 模型中 IDFS 和 OS 的外推結果，以及 abemaciclib 的長期治療效果，具較大的不確定性。建議者假設模型評估期間為 30 年，以及 abemaciclib 治療效果可維持至第 8 年，並逐年遞減至第 27 年。由於 monarchE 試驗僅追蹤 27 個月，整體存活期之估計及外推具有不確定性，且建議者未說明背景死亡率是否依我國數據進行校正；另外，尚未有臨床實證支持 abemaciclib 可持續至第 8 年的假設，因此 abemaciclib 的長期治療效果亦有較大的不確定性。考量建議者有分別針對評估期間及長期效果的假設進行情境分析，故本報告認為建議者的設定尚在合理範圍內。
- (3) 建議者未提供可操作之分析模板，本報告無法進一步驗證結果計算之正確性。

綜上，本報告認為雖有上述資料限制，但整體而言建議者提供的藥物經濟學研究資訊尚稱充分。惟基於臨床試驗時間限制，abemaciclib 的長期療效具有不確定性，因此 abemaciclib 用於早期乳癌病人是否具有成本效益仍有待討論。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2022 年 7 月公告醫療科技評估報告 (TA810)。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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) [28, 72]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 於 2022 年 10 月公告一份有關 abemaciclib 用於早期乳癌的評估報告，建議有條件收載 abemaciclib 合併內分泌療法，用於荷爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子受體陰性 (HR+/HER2-)、淋巴結陽性，且依據臨床病理學特徵及 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 定義為高復發風險之早期乳癌病人。

CADTH 建議病人開始治療時須符合以下條件：(1) 具有 HR+/HER2-，經手術切除且未發生轉移的早期侵襲性乳癌；(2) Ki-67 指數 $\geq 20\%$ ；(3) ≥ 4 顆同側腋下淋巴結，或具有 1-3 顆同側腋下淋巴結且腫瘤分化第三級，或具有 1-3 顆同側腋下淋巴結且主要腫瘤大小 $\geq 5\text{cm}$ ；(4) 原發性乳癌治癒性手術後 16 個月內開始治療；(5) 病人不得為轉移性疾病、發炎性乳癌、曾接受 CDK4/6 inhibitor 治療者。停止用藥標準為持續用藥至疾病復發或出現無法耐受的藥物毒性為止，至多使用 2 年。另外，CADTH 建議若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 abemaciclib 須降價 24% 才能符合成本效益。

廠商的經濟評估採用馬可夫模型 (Markov model)，包含五個健康階段：無侵襲性疾病存活期 (invasive disease-free survival, IDFS)、非轉移性復發 (non-metastatic recurrence)、緩解期 (remission)、轉移性復發 (metastatic

recurrence)，以及死亡，另外將轉移性復發依據發生轉移性復發的時間分為 ET-resistant 及 ET-sensitive 兩個次健康狀態。介入策略為 abemaciclib 合併內分泌療法 (ABE-ET)，比較策略為單獨使用內分泌療法 (ET alone，包含 letrozole、anastrozole、exemestane 與 tamoxifen)。廠商將經濟模型的評估期間 (time horizon) 設為終生 (49 年)，採用加拿大醫療付費者的觀點，對成本與療效結果做 1.5% 折現，並且以 28 天為一週期。經濟評估模型的療效參數取自 monarchE 試驗 cohort 1 中 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 的病人族群，轉移性復發的參數則取自 MONARCH 2 (ET-resistant) 及 MONARCH 3 試驗 (ET-sensitive)，療效結果包含生活品質校正年 (quality-adjusted life year, QALY) 與生命年 (life-year, LY)；效用及成本參數則取自相關文獻，成本參數包含藥品費用、Ki-67 檢測費、非轉移階段化療的藥品處理費、疾病管理費用、副作用治療及臨終費用等。廠商分析結果顯示，ABE-ET 相較於單用 ET 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 42,008 加幣/QALY gained。

委員會就廠商提出的經濟評估模型提出以下幾點限制以及模型調整建議：

- **廠商建模方法的限制：**廠商以馬可夫模型計算 IDFS 及非轉移性復發的成本及療效結果 (LYs, QALYs)；而針對轉移性復發狀態，廠商假設此狀態下之病人皆可存活至 MONARCH 2 及 MONARCH 3 試驗的平均生命年，並以固定收益 (fixed payoff) 方法計算此生命年內之成本及 QALYs。由於廠商未提供轉移性復發狀態之相關建模資料，委員會依據現有資料難以針對轉移性復發狀態做模型驗證，因此依據廠商提交模型所估算之 incremental costs、incremental LYs、以及 incremental QALYs 具有極大的不確定性。
- **Abemaciclib 組的 OS 具不確定性：**廠商的基礎分析顯示 ABE-ET 比單用 ET 增加 3.6 個生命年。然而在 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 的次族群中 OS 資料未成熟且難以評估介入組與比較組之間的 OS 差異。另外，CADTH 指出廠商選擇 Weibull 分布外推 OS 具有不確定性，且以其他分布估計出的外推存活曲線對 ICER 的影響不大。基於廠商的模型架構，CADTH 無法解決上述限制，OS 估計仍具不確定性。
- **ABE-ET 組的長期 IDFS 有高度不確定性：**廠商採用 log-logistic 分布外推 ABE-ET 及單用 ET 的 IDFS 曲線 (從試驗截止至終生評估時間)，估計 ABE-ET 比起單用 ET 增加 1.8 個 QALYs。CADTH 指出，由於模型開始的前兩年單用 ET 比起 ABE-ET 獲得更多 QALY (單用 ET：1.63 QALYs；ABE-ET：1.58 QALYs)，因此 ABE-ET 組的遞增 QALYs 完全是由外推期間所產生。因為缺少相關證據支持停止治療後 ABE-ET 組可持續獲得更好的療效，所以 CADTH 調整 IDFS 的外推模型 (ABE-ET 組採用 exponential 分布、單用 ET 組採用 log-normal 分布) 進行再分析。再分析結果顯示，開始治療 2 年後，兩組之間

的 IDFS 差異約為 5%，且 10 年後差異仍保持 5%。然而，臨床專家表示，IDFS 在 5 年或更久以後都可能是沒有療效差異的，因此認為 CADTH 的再分析雖比廠商的估計更合理，但仍有可能高估長期 IDFS，進而低估了 ICER 值。

- **Abemaciclib 療效減弱 (waning of treatment effect) 具高度不確定性：**廠商假設 ABE-ET 的療效從第 8 年開始逐漸減弱至第 27 年。然而，臨床專家表示無法得知支持此假設的臨床證據，並且病人停止使用 abemaciclib 後療效會立刻減弱，專家也認為療效減弱持續 19 年的可能性極小。因此 CADTH 依據專家意見進行再分析，假設從療效第 25 個月 (monarchE 試驗之治療時間最大值) 開始減弱且持續至第 5 年。
- **轉移性復發的成本具不確定性：**廠商未清楚描述轉移性復發狀態的成本估算過程，並且假設接受 ABE-ET 輔助治療後再發生轉移性復發的病人，於後續治療中不會再使用 CDK4/6 抑制劑。臨床專家指出，有部分 ET-sensitive 病人會以 CDK4/6 抑制劑作為標準治療的一部分，因此廠商的假設可能低估轉移性復發的藥品成本。礙於廠商的模型架構限制，CADTH 難以驗證廠商的成本估算結果，另外，CADTH 於情境分析中，假設無論 ABE-ET 或是單用 ET，ET-sensitive 的病人後續治療中使用 CDK4/6 抑制劑的比例皆相同。

最終，CADTH 調整 IDFS 的外推存活曲線以及 abemaciclib 的療效減弱設定後，估計 ABE-ET 相較於單用 ET 的 ICER 值為 78,438 加幣/QALY gained，若成本效益閾值設定為 50,000 加幣/QALY gained，則 abemaciclib 價格須調降 24% 才能符合成本效益，但 CADTH 表示此結果仍有不確定性。綜上所述，CADTH 建議病人除了須符合 abemaciclib 的臨床用藥條件之外，abemaciclib 的價格至少須調降 24% 才具有成本效益。

2. PBAC (澳洲) [24]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (PBAC) 於 2022 年 3 月公告一份 PSD (Public Summary Document) 報告，基於療效與經濟評估結果的不確定性，不建議收載 abemaciclib 合併內分泌療法，用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、且具高復發風險的早期乳癌病人。

廠商提交給 PBAC 的經濟評估採用馬可夫模型 (Markov model) 進行成本效用分析。模型包含五個健康階段：無侵襲性疾病存活期 (IDFS)、非轉移性復發、緩解期、轉移性復發，以及死亡。廠商設定單用 ET 為比較方案，評估期間 (time horizon) 設定為 40 年、分析週期 (cycle length) 為 28 天。療效及效用參數取自 monarchE 試驗、MONARCH 2 試驗、MONARCH 3 試驗及相關文獻。另外，外推存活曲線時，假設 IDFS 及非轉移性復發的 OS 治療效果會於第 8 年至第 38 年間逐漸減弱。廠商的分析結果顯示，ICER 值介於 15,000 至 25,000 澳幣/QALY

gained 之間。

PBAC 對廠商的經濟評估提出幾點疑慮與建議：

- **治療效果持續時間**：廠商假設治療效果可延續至第 8 年，且會從第 9 年遞減至 hazard ratio 等同背景死亡率（第 38 年）。經濟評估次委員會（Economics Cub committee, ESC）表示廠商提交的證據無法證實治療效果的延續性，而且 ICER 值對治療效果持續時間以及療效減弱的時間設定極為敏感，廠商的假設可能產生有利於 abemaciclib 的評估結果，故 ESC 建議治療效果從第 2 年遞減至第 7 年是較為合理的假設。PBAC 認為廠商是採用極為樂觀的假設，建議應保守假設治療效果持續時間。
- **評估時間**：廠商設定評估期間為 40 年，由於 IDFS 外推的不確定性及新發個案的平均年齡（61.4 歲），ESC 認為 40 年的設定不合理，建議改成 20 年評估期間。PBAC 認同 ESC 的評估結果，認為將評估期間改為 20 年較為合理。
- **IDFS 外推**：廠商以 Weibull model 外推第 32 個月之後的 IDFS 曲線。ESC 表示在最新的資料切點下，僅 10% 病人發生 IDFS 事件，故參數模型（parametric model）難以提供可靠的外推結果。ESC 認為縮短模型評估期間是必要的，可以藉此降低 IDFS 外推的不確定性。PBAC 則指出以廠商以 Weibull model 外推 IDFS 曲線具有高度不確定性。
- **轉移性復發**：由於 monarchE 試驗的時間限制，因此廠商以固定收益（fixed payoff）法計算轉移性復發狀態的成本及 QALYs。另外，廠商假設 ABE-ET 在轉移性復發後，不會再接受 CDK4/6 抑制劑。ESC 表示，廠商參考 MONARCH 2 及 MONARCH 3 試驗設定 fixed payoff 數值，可能產生遞移性（transitivity）的問題，且這兩個臨床試驗與 monarchE 試驗樣本也存在樣本異質性。PBAC 認同廠商的假設存在遞移性問題，且使得 ICER 值具有不確定性；且 PBAC 認為接受 abemaciclib 且於轉移性復發不能再使用 CDK4/6 抑制劑是不合理的，可能會產生利於 abemaciclib 的評估結果。

綜上所述，PBAC 認為廠商提交的經濟模型無法用於決策制定，且過分高估了 abemaciclib 可延長的生命年。由於 IDFS 的不確定性、不合理的模型假設等，使廠商推估的 ICER 值具有高度不確定性，因此報告結論為建議不給付 abemaciclib。PBAC 亦建議廠商修正相關模型參數後重新提交審查申請。

3. NICE（英國）[31]

英國國家健康暨照護卓越研究院（NICE）於 2022 年 7 月公布一份相關報告。NICE 在廠商提供商業協議（commercial arrangement）的前提下，建議收載

abemaciclib 合併內分泌療法，用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、且符合臨床及病理學特徵具高復發風險的早期乳癌病人。廠商提交的經濟模型簡述如後：

廠商以馬可夫模型 (Markov model) 分析 ABE-ET 相較於單用 ET 的成本效益，主要模型設定如下：馬可夫模型包含五個健康階段，無侵襲性疾病存活期 (IDFS)、非轉移性復發 (non-metastatic recurrence)、緩解期 (remission)、轉移性復發 (metastatic recurrence)，以及死亡。療效及安全性參數取自 monarchE 試驗；效用相關參數取自 monarchE 試驗及相關研究。設定模型週期為 28 天、評估期間為 49 年，並且將健康、成本結果經 3.5% 折現，在考量患者可近性方案 (patient access scheme) 後，計算得出 ICER 值為 9,164 英鎊/QALY gained。

針對廠商提交的經濟評估分析，審查小組 (evidence review group, ERG) 提出以下討論：

- **以 log-logistic 外推 IDFS 存活曲線具有不確定性：**ERG 指出基於 monarchE 試驗可取得的資料有限，故 log-logistic 外推之存活曲線具有極大的不確定性。委員會表示外推的 IDFS 具不確定性，由於目前沒有其他更好的替代方法，因此認為 IDFS 的外推方法為合理。
- **治療效果持續及遞減時間具不確定性：**廠商假設 ABE-ET 的治療效果可持續 8 年 (full treatment effect)，且會在第 9 年至第 27 年逐漸減弱。ERG 表示沒有證據可以支持 ABE-ET 的療效可維持至第 8 年的假設，另外將治療效果調整為可持續 3 年，然後逐年遞減至第 8 年 (no treatment effect) 作為基礎分析，ICER 結果為 17,810 英鎊/QALY gained。廠商表示 ERG 的基礎分析比起先前 NICE 針對早期乳癌的一份評估報告更為保守，並且參考 ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) 試驗認為其對 abemaciclib 的假設為合理。委員會表示 ERG 針對不同療效持續時間的情境分析結果，顯示在沒有任何折扣的情況下，除了從第 3 年起完全沒有治療效果的極保守情境之外，其餘情境的 ICER 結果皆在 NHS 的可接受範圍內。最終，委員會認為在臨床實踐中，ABE-ET 的治療效果持續及遞減時間是高度不確定的。
- **接受 abemaciclib 後，復發並使用 CDK4/6 抑制劑的病人比例未知：**廠商假設病人接受 abemaciclib 後，不會再以 CDK4/6 抑制劑作為後續治療選擇。ERG 則在情境分析中，假設無論病人是否接受 abemaciclib，疾病轉移後皆接受其他 CDK4/6 抑制劑治療。臨床專家表示，使用 abemaciclib 後，早期復發 (early recurrence) 的病人不太可能再接受其他 CDK4/6 抑制劑；而晚期復發 (later recurrence) 病人，則是考慮是否再接受其他 CDK4/6 抑制劑作為後續治療。委員會認為，ERG 的情境分析是非常保守的假設，且不符合臨床現況。最終，委員會認為仍有一部分接受 abemaciclib 後疾病轉移者，後續治療可以接受其他 CDK4/6 抑制劑，但是該類病人比例未知。

綜上所述，考慮 abemaciclib 的機密折扣、以及轉移性復發後的治療選擇後，NICE 認為雖然廠商及 ERG 的 ICER 估計結果皆具不確定性，但是仍在 NHS 的可接受範圍內。最終，NICE 建議給付 ABE-ET，用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性，且具高復發風險的早期乳癌病人。

4. 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 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	early breast cancer
Intervention	VERZENIO (abemaciclib)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 2 月 14 日止，以“early breast cancer”、“VERZENIO”、“abemaciclib”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略進行搜尋，逐篇檢視標題、閱讀摘要後，僅有 1 篇符合 PICOS 條件之研究摘要。以下簡要說明此篇摘要內容：

Wang 等人於 2022 年發表一篇研究摘要[73]，針對 HR+/HER2-、淋巴結陽性，且具高復發風險的早期乳癌，且於疾病轉移後使用 fulvestrant 的病人，比較早期使用 abemaciclib（早期乳癌：合併 abemaciclib 及 ET，疾病轉移後：單用 fulvestrant）及晚期使用 abemaciclib（早期乳癌：單獨使用 ET，疾病轉移後：合

併 abemaciclib 及 fulvestrant) 的成本效益。採用馬可夫模型，模型包含五個健康狀態：早期乳癌無疾病惡化、疾病惡化、轉移性疾病無惡化、轉移性疾病惡化，以及死亡，評估時間設定為 10 年，療效及安全性參數取自 monarchE 與 MONARCH 2 試驗，效用及成本參數來自已公開發表的文獻資料，並且以美國的醫療支付者觀點進行成本效益分析，另外執行決定性敏感度分析與機率性敏感度分析。分析結果顯示，早期使用相較於晚期使用的 ICER 值為 119,285 美金/QALY gained；決定性敏感度分析顯示 abemaciclib 為影響 ICER 值的主要參數；機率性敏感度分析顯示早期使用 abemaciclib 在 150,000 美金/QALY gained 及 200,000 美金/QALY gained 的願付價格下，分別約有 51.4%及 61.1%的機率具有成本效益。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據 2021 年全民健康保險醫療統計年報[74]，女性乳癌 (ICD-10-CM: C50) 該年度於門、住診之就醫人數為 152,339 人，就醫人次為 2,430,220 人次，年度醫療費用為 12,741,429 千點。

根據我國 2020 年的癌症登記報告[2]，女性之乳癌發生率排名於第 1 位、死亡率排名為第 2 位，當年度女性乳癌新發個案有 15,259 人，死因為乳癌者則有 2,655 人。女性乳癌的發生年齡中位數為 56 歲，粗發生率為每十萬人口 128.36 人，年齡標準化發生率則為每十萬人口 82.1 人；女性乳癌的死亡年齡中位數為 62 歲，粗死亡率為每十萬人口 22.33 人，年齡標準化死亡率則為每十萬人口 12.68 人。而癌症登記長表統計結果顯示[2]，在 17,316 位女性乳癌新發個案中，第 0 期有 2,703 人、第 I 期有 4,687 人、第 II 期有 5,728 人、第 III 期有 1,441 人、第 IV 期有 1,294 人。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，

相關考量如後說明。

本案藥品，含 abemaciclib 之成分藥品 VERZENIO[®]（以下簡稱本品）之建議給付適應症為「早期乳癌：併用內分泌療法，為荷爾蒙受體（HR）陽性、第二型人類表皮生長因子受體（HER2）陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助治療。」本品在 WHO ATC/DDD Index[26]之編碼為 L01EF03，屬「L01E：PROTEIN KINASE INHIBITORS」的「L01EF：Cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors」類，同屬此分類的藥品另有 palbociclib 以及 ribociclib 兩項成分。經查食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[27]，以成分欄位搜尋已許可之適應症，palbociclib 及 ribociclib 兩者皆是針對局部晚期或轉移性乳癌的用藥，與本品適應症並不相符。

本報告另於《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[27]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「早期乳癌」、「乳癌」、「荷爾蒙陽性」等為適應症關鍵字進行查詢，有相關適應症之藥物包含 AI 類藥品（anastrozole、exemestane、letrozole）、GnRH 致效劑（leuprorelin、goserelin、triptorelin）、化學治療藥品（docetaxel、fluorouracil 等）及 olaparib。依據 monarchE 試驗[33]，本品與內分泌治療屬合併關係，故 AI 類藥品及 GnRH 致效劑之臨床地位與本品不同；而根據 NCCN 臨床治療指引[16]針對高復發風險早期乳癌之使用建議，化療藥品與本品之臨床地位亦不同；olaparib 部分，依據健保給付規定，其僅給付於卵巢、輸卵管、原發性腹膜癌以及三陰性乳癌病人，與本品用於荷爾蒙受體陽性病人不相符。

綜合上述，本報告認為本品並無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者財務影響推估

建議者提供的財務影響評估，係設定本品（VERZENIO[®]）合併內分泌療法，用於 HR 陽性、HER2 陰性、淋巴結陽性，且具高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助治療，推估未來五年（2023 年至 2027 年）對健保財務產生之影響。建議者認為本品之臨床地位屬新增關係，推估未來五年本品累積使用人數為第一年 793 人至第五年 1,864 人，本品年度藥費約為第一年 9.55 億元至第五年 21.88 億元，藥費財務影響等同年度藥費；若考量降低病人轉移性復發風險之藥費節省後，則總額財務影響約為第一年 9.55 億元至第五年 21.19 億元。

建議者採用的評估假設及理由如後：

(1)臨床地位設定

建議者本次申請的建議給付範圍為「VERZENIO®併用內分泌療法，為 HR 陽性、HER2 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助治療。高復發風險依臨床和病理特徵定義為：陽性腋下淋巴結(pALN)≥4、或 pALN 為 1-3 且腫瘤大小≥5 公分或腫瘤細胞分化第 3 級」。認為若將本品納入健保給付臨床地位屬「新增關係」。由於本品搭配現有醫療科技（內分泌治療）作為合併治療，因此建議者設定臨床地位屬「新增關係」。

(2)目標族群人數推估

建議者以國家發展委員會人口推估統計查詢系統估計之 2023 至 2027 年女性人口數為基礎，並參考 2015 至 2019 年癌症登記報告的女性乳癌發生率，估算其複合成長率為 4.5%，藉此推估未來五年（2023 至 2027 年）的女性乳癌新發人數約為第一年 17,600 人至第五年 21,100 人；另外，依據 2019 年癌症登記報告估算早期乳癌（第 I-III 期）佔比為 92.8%，並且利用 2012 至 2018 年健保資料庫數據分別推估 HR+/HER2-佔比為 59.4%、高復發風險病人佔比為 10.7%；最後，建議者依其內部資料假設 CDK4/6 抑制劑之市場滲透率為 90%，推估未來五年目標族群人數約為第一年 933 人至第五年 1,120 人。

(3)本品使用人數推估

建議者考量本品已上市超過兩年，市占率應維持不變，故自行假設本品市占率於第一年至第五年皆為 85%，建議者推估開始使用本品之人數為第一年 793 人至第五年 952 人，由於本品最多可使用 2 年，因此推估累計本品使用人數為第一年 793 人至第五年 1,864 人。

(4)本品年度藥費

建議者依據本品建議給付價格、仿單建議用法用量（建議劑量 150mg，每日口服 2 顆，持續使用至 2 年治療結束、疾病復發或是出現無法耐受的藥物毒性），並且參考 monarchE 試驗的 abemaciclib 中位治療時間（23.7 個月），以及 28 天的療程時間，假設開始使用本品第 1 年有 13 個療程、第 2 年有 12.4 個療程，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 9.55 億元至第五年 21.88 億元。

(5)其他藥費節省

建議者依據 monarchE 試驗之無遠端轉移存活期(distant relapse-free survival, DRFS)，設定 ABE-ET 組有 5.9%病人會於 2 年內發生遠端轉移、有 3.9%病人會於第 2-3 年間發生遠端轉移，而 ET 組則有 8.8%病人會於 2 年內發生遠端轉移、

5.5%病人會於第 2-3 年間發生遠端轉移。依據健保給付規定，遠端轉移之 HR+/HER2-乳癌病人最多可接受 2 年的 CDK4/6 抑制劑治療，假設 ribociclib、palbociclib 市占率各為 50%，藥費則依據健保給付價分別設定（ribociclib：1,100 元；palbociclib：3,054 元）。推估本品納入健保給付後，可降低遠端轉移風險，進而節省已給付之遠端轉移治療藥費成本，推估從第二年開始節省約 2,000 萬元至第五年節省約 6,900 萬元。

(6) 整體財務影響

建議者推估本品納入健保給付後，以健保藥費預算觀點而言，未來五年對財務影響約為第一年 9.55 億元、第二年 19.13 億元至第五年 21.88 億元；若考量其他藥費節省，以健保總額預算觀點而言，財務影響約為第一年 9.55 億元、第二年 18.93 億元至第五年 21.19 億元。

(7) 敏感度分析

建議者考量本品市占率具不確定性，分別調整本品市占率為 70% 及 100% 進行敏感度分析。本品市占率為 70% 時，健保藥費預算觀點之財務影響為第一年 7.87 億元至第五年 18.02 億元，健保總額預算觀點之財務影響為第一年 7.87 億元至第五年 17.33 億元；本品市占率為 100% 時，健保藥費預算觀點之財務影響為第一年 11.24 億元至第五年 25.74 億元，健保總額預算觀點之財務影響為第一年 11.24 億元至第五年 25.05 億元。

2. 查驗中心評論與校正

本報告針對建議者之財務影響分析評論如後：

(1) 臨床地位設定

本報告參考臨床指引[16, 18, 19]及專家意見，考量本品須與已給付之內分泌療法（包含 tamoxifen、letrozole、anastrozole、及 exemestane 類藥品）併用，且本品治療時間最多為 2 年，臨床專家亦表示使用本品不影響原有內分泌療法之用藥時間及各類藥品使用比例。故本報告認為建議者設定本品納入健保給付後屬「新增關係」係為合理。

(2) 目標族群人數推估

建議者依據國家發展委員會統計資料及 2015 至 2019 年癌症登記報告推估女性早期乳癌新發人數，以健保資料庫數據估計 HR+/HER2-比例與高復發風險比例，並且設定 CDK4/6 抑制劑市場滲透率為 90%。女性早期乳癌新發人數部分，本報告經查國家發展委員會人口統計資料[75]及癌症登記報告[2, 76-79]，認為建

議者之假設可反應人口增長及成長率趨勢；另外，參考 2017 至 2020 年癌症特定因子（SSF）分布統計表[14, 80-82]，女性乳癌的 HR+/HER2-佔比介於 56.11% 至 58.3%之間，故建議者設定係為合理；CDK4/6 抑制劑市場滲透率部分，本報告考量並非所有醫療院所皆有機會取得 CDK4/6 抑制劑，故認為廠商假設 90%應為合理。

高復發風險病人比例部分，本報告參考 2 篇台灣的觀察性研究，Chen 等人針對 ER+/HER2-乳癌病人的觀察性研究[83]，指出約 11%病人具有 4 顆以上腋下淋巴結、22%病人具有 1-3 顆腋下淋巴結，腫瘤大於 5 公分者約有 0.2%；Wu 等人針對女性乳癌的觀察性研究[84]，顯示約 15.8%病人具有 4 顆以上的腋下淋巴結轉移(N2、N3)、19.3%病人有 1-3 顆腋下淋巴結轉移或內乳淋巴結轉移(N1)，腫瘤大於 5 公分者約有 7.3%，細胞分化第 3 級約有 18.2%。參考上述兩篇文獻相關數值，且建議者係依據高復發風險之臨床病理特徵定義來估計高復發風險病人比例（10.7%），故本報告認為建議者之假設尚可接受。然而考量文獻所示之相關參數比例與建議者估計結果不一致，本報告認為高復發風險比例具不確定性，因此參考上述文獻數據，假設高復發風險比例為 15%執行敏感度分析。

本報告認為建議者的目標族群推估大致合理，然建議者係推估 2023 至 2027 年之人數，本報告考量本案審議時程後調整評估年度為 2024 至 2028 年；另外，根據 monarchE 試驗[33]，早期乳癌病人應於手術切除後 16 個月內接受本品治療，因此本報告認為第一年之目標族群人數應包含前一年之早期乳癌病人。整體而言，本報告調整推估年份、將健保給付前一年的早期乳癌納入估計，並且參考 2020 年癌症登記報告[2]將乳癌發生率、早期乳癌比例調整至最新數據，其餘則依據建議者假設，推估目標族群病人數為第一年 1,888 人、第二年 1,014 人至第五年 1,156 人。

(3)本品使用人數推估

建議者自行假設本品市占率為 85%，本報告考量市占率受諸多市場因素影響，具不確定性，難以評估建議者假設之合理性，因此本報告暫且沿用建議者假設，並且針對市占率進行敏感度分析。另外，經查 monarchE 試驗與本品仿單[23, 33, 37]，本報告認為建議者設定本品最多使用 2 年為合理，故本報告推估開始使用本品人數為第一年 1,605 人、第二年 862 人、第三年 901 人至第五年 983 人，累積本品使用人數為第一年 1,605 人、第二年 2,467 人、第三年 1,762 人至第五年 1,924 人。

(4)本品年度藥費

建議者依據本品建議給付價格、仿單建議用法用量[23]、以及 monarchE 試驗中 abemaciclib 的中位治療時間（23.7 個月）[37]，估算使用本品第 1 年及第 2

年的療程數（1 個療程=28 天。第 1 年：13 個療程；第 2 年：12.4 個療程），藉此推估本品年度藥費。然而建議者第 2 年療程數係以一個月 30 天估算，本報告認為以一個月 30 天計算會略為低估療程數。故本報告改以一年 365 天估算，估算結果為第 1 年有 13 個療程、第 2 年有 12.7 個療程，藉此推估本品年度藥費約為第一年 19.28 億元、第二年 29.18 億元、第三年 20.93 億元至第五年 22.85 億元。

(5)其他藥費節省

建議者依據 monarchE 試驗結果，估計使用本品後可減少遠端轉移之病人數；根據健保給付規定，假設可以減少已給付之遠端轉移治療藥費（使用 CDK4/6 抑制劑人數：ribociclib、palbociclib 各 50%）；另依據仿單建議用法用量估算可減少之藥費成本。

本報告經查 monarchE 試驗[33, 37]、健保給付規定[25]、及 ribociclib、palbociclib 的藥品仿單[85, 86]，健保給付規定限制 CDK4/6 抑制劑用於停經後之遠端轉移乳癌婦女，且須符合賀爾蒙接受體為強陽性、HER2 陰性、無中樞神經系統轉移、病患目前未接受卵巢功能抑制治療等條件，因此不一定所有遠端轉移病人皆可以接受 CDK4/6 抑制劑治療，本報告認為後續用藥人數之推估具不確定性。考量可減少之遠端轉移病人數占比偏低，本報告暫依建議者假設推估遠端轉移藥費之節省，約從第二年節省 4,000 萬元至第五年節省 7,000 萬元。

(6)整體財務影響

本報告預估本品納入給付後，若不考量減少遠端轉移之藥費節省，2024 至 2028 年的藥費財務影響約為第一年 19.28 億元、第二年 29.18 億元、第三年 20.93 億元至第五年 22.85 億元；若考量減少遠端轉移之藥費節省，2024 至 2028 年的總額財務影響約為第一年 19.28 億元、第二年 28.79 億元、第三年 20.10 億元至第五年 22.15 億元。

(7)敏感度分析

● 高復發風險比例

本報告考量高復發風險比例具不確定性，參考文獻資料[83]將高復發風險比例設定為 15%進行敏感度分析。當高復發風險比例為 15%時，推估未來五年開始使用本品人數為第一年 2,250 人至第五年 1,387 人，累積本品使用人數為第一年 2,250 人至第五年 2,697 人，藥費財務影響約為第一年 27.03 億元至第五年 32.03 億元，若考量減少遠端轉移之藥費節省，總額財務影響約為第一年 27.03 億元至第五年 31.04 億元。

● 市占率

考量建議者提供之市占率具有不確定性，本報告將市占率以 $\pm 10\%$ 分別進行低推估及高推估。本品市占率為 75% 之低推估，藥費財務影響為第一年 17.01 億元至第五年 20.16 億元；若考量減少遠端轉移之藥費節省，總額財務影響為第一年 17.01 億元至第五年 19.54 億元。本品市占率為 95% 之高推估，藥費財務影響為第一年 21.55 億元至第五年 225.54 億元；若考量減少遠端轉移之藥費節省，總額財務影響約為第一年 21.55 億元至第五年 24.74 億元。

七、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採健保署觀點，以 CUA 方法，評估本品併用內分泌療法相較於單用內分泌療法，用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性，且具高復發風險的早期乳癌成年女性病人的成本效益。評估結果顯示 ICER 值為新台幣 146 萬元/QALY gained，當 ICER 為 3 倍 GDP 時，本品併用內分泌治療約有 99% 的機率會符合成本效益。

本報告認為建議者之療效、安全性及效用參數皆引用自國外文獻，且未說明所提供之療效、安全性及效用參數是否適用於台灣病人，故成本效益結果在反應國情上具不確定性；成本參數部分，建議者沒有提供部分醫療費用估計時所採用之健保支付代碼，本報告難以驗證參數引用之正確性；另外，結果驗證部分，建議者亦無提供可供驗證之經濟分析模板，本報告難以驗證結果計算之正確性。

整題而言，本報告認為雖然有上述資料限制，但建議者提供的藥物經濟學研究資訊尚稱充分，執行品質為良好。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 建議有條件的收載 abemaciclib 合併內分泌療法，用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性，且依據臨床病理特徵定義及 Ki-67 指數 $\geq 20\%$ 的高復發風險之早期乳癌病人。CADTH 考量臨床試驗 OS 資料未成熟，外推長期療效、abemaciclib 療效減弱設定、及轉移性復發的成本不確定性，認為廠商提交的經濟模型具有高度不確定性。最終，CADTH 調整 IDFS 的外推存活曲線以及 abemaciclib 的療效減弱設定後，估計 ABE-ET 相較於單用 ET 的 ICER 值為 78,438 加幣/QALY gained，若成本效益閾值設定為 50,000 加幣/QALY

- gained，則 abemaciclib 價格須調降 24% 才能符合成本效益。
2. 澳洲 PBAC 基於療效與經濟評估結果的不確定性，不建議收載 abemaciclib 合併內分泌療法，用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、且具高復發風險的早期乳癌病人。廠商提交的模型估計結果為 ABE-ET 組相較於單用 ET 組，ICER 值介於 15,000 至 25,000 澳幣/QALY gained 間。PBAC 認為廠商提交的經濟模型無法用於決策制定，且過分高估了 abemaciclib 可延長的生命年，因此報告結論為建議不給付 abemaciclib，亦建議廠商修正相關模型參數後重新提交審查申請。
 3. 英國 NICE 建議收載 abemaciclib 合併內分泌療法，用於 HR+/HER2-、淋巴結陽性、且符合臨床及病理學特徵具高復發風險的早期乳癌病人。NICE 雖然認為廠商及 ERG 的 ICER 估計結果都具有不確定性，但是考量 abemaciclib 的機密折扣、以及轉移性復發後的治療選擇後，NICE 認為 ICER 值仍在 NHS 的可接受範圍內。

(三) 財務影響

1. 建議者預估未來五年（2023 至 2027 年）本品累計使用人數為第一年 793 人至第五年 1,864 人，本品年度藥費約為第一年 9.55 億元至第五年 21.88 億元，藥費財務影響等同年度藥費，若考量降低病人轉移性復發風險之藥費節省，則總額財務影響約為第一年 9.55 億元至第五年 21.19 億元。
2. 本報告對建議者財務影響推估的主要疑慮為目標族群人數推估應再納入健保給付前一年的早期乳癌病人，以及建議者在本品使用療程次數之設定上略有低估。
3. 本報告參考相關文獻及調整以上具有疑慮之參數，並且更新早期乳癌新發人數之參考數據、調整推估期間為 2024 至 2028 年，推估未來五年本品使用人數為第一年 1,605 人至第五年 1,924 人，本品年度藥費等同藥費財務影響，約為第一年 19.28 億元至第五年 22.85 億元，若考量減少遠端轉移之藥費節省，總額財務影響約為第一年 19.28 億元至第五年 22.15 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 6 月、9 月、12 月之藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付，並提出建議給付規定及財務方案相關建議。112 年 12 月藥品專家諮詢會議建議之給付規定如後：

1. 併用內分泌療法，作為荷爾蒙受體（HR）陽性、第二型人類表皮生長因子受體（HER2）陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助療法，須符合下列高復發風險條件之一：
 - (1) pALN（positive axillary lymph nodes，陽性腋下淋巴結） ≥ 4
 - (2) pALN（陽性腋下淋巴結）為 1-3 且腫瘤大小 $\geq 5\text{cm}$
 - (3) pALN（陽性腋下淋巴結）為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級
2. 使用本案藥品前，須接受標準之化學及放射輔助治療方可申請使用。使用中若疾病惡化須停止使用且不得再使用其他 CDK4/6 抑制劑。
3. 使用本品前，僅能接受最多 12 週的內分泌治療，且應於手術切除後 16 個月內接受本品治療。
4. 須經事前審查核准後使用，每 24 週須再次申請並檢附療效評估資料，若疾病有惡化情形須停止使用。
5. 每日至多使用 2 錠，使用不得超過 2 年。

本報告依據建議者後續更新之建議支付價及上述給付條件重新進行評估，並根據專家意見調整給付第一年之人數估計方式（納入給付前一年 50% 病人數）、以 CDK4/6 抑制劑之最新健保支付價計算藥費、調整本品市占率為 95% 後，預計未來五年本品使用人數約為第一年 1,357 人至第五年 2,150 人，本品年度藥費約為第一年 10.18 億元至第五年 15.94 億元，若考量後續 CDK4/6i 之藥費節省，則整體財務影響約為第一年 10.18 億元至第五年 12.73 億元。

參考資料

1. 公布 109 年國人癌症登記資料分析結果. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4576&pid=16436>.
Published 2022. Accessed February 10, 2023.
2. 中華民國 109 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=16434>.
Published 2022. Accessed February 10, 2023.
3. McPherson K, Steel C, Dixon J. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal* 2000; 321(7261): 624.
4. What Are the Risk Factors for Breast Cancer? Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm.
Accessed February 9, 2023.
5. Huang C-S, Lin C-H, Lu Y-S, Shen C-Y. Unique features of breast cancer in Asian women—breast cancer in Taiwan as an example. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 118(4-5): 300-303.
6. Shen Y-C, Chang C-J, Hsu C, Cheng C-C, Chiu C-F, Cheng A-L. Significant difference in the trends of female breast cancer incidence between Taiwanese and Caucasian Americans: implications from age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14(8): 1986-1990.
7. Lin C-H, Yap YS, Lee K-H, et al. Contrasting epidemiology and clinicopathology of female breast cancer in Asians vs the US population. *Journal of the National Cancer Institute* 2019; 111(12): 1298-1306.
8. Joseph T. DiPiro GCY, L. Michael Posey, Stuart T. Haines, Thomas D. Nolin, Vicki Ellingrod. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2020.
9. Group EBCTC. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
10. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2018; 25(7): 1783-1785.
11. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of cellular physiology* 2000; 182(3): 311-322.
12. Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16): 1816-1837.

13. Howlader N, Altekrose SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106(5).
14. 民國 109 年長表申報 16 種癌症 特定因子(SSF)分布統計表. 臺灣癌症登記中心. https://twcr.tw/wp-content/uploads/2023/02/Y109_SSF.pdf. Published 2022. Accessed February 10, 2023.
15. Lin C-H, Liao J-Y, Lu Y-S, et al. Molecular subtypes of breast cancer emerging in young women in Taiwan: evidence for more than just westernization as a reason for the disease in Asia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009; 18(6): 1807-1814.
16. Breast Cancer (Version 2.2023). National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2023. Accessed February 16, 2023.
17. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2019; 30(8): 1194-1220.
18. 高雄榮民總醫院乳癌診療原則. 高雄榮民總醫院癌症防治中心. <https://org.vghks.gov.tw/cancer/cp.aspx?n=2C13413C7370AB85>. Published 2022. Accessed February 10, 2023.
19. 乳 癌 診 療 指 引 . 臺 北 癌 症 中 心 . <https://www.cancertaipei.tw/wp-content/uploads/2022/03/05%E4%B9%B3%E7%99%8C-%E4%B8%AD.pdf>. Published 2022. Accessed February 10, 2023.
20. 乳 癌 治 療 共 識 . 台 灣 乳 房 醫 學 會 . https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/Content_List.aspx?pid=2&uid=49. Accessed February 10, 2023.
21. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care* 2021; 16(2): 135-143.
22. Hirko KA, Rocque G, Reasor E, et al. The impact of race and ethnicity in breast cancer—disparities and implications for precision oncology. *BMC Medicine* 2022; 20(1).
23. 捷癌寧®膜衣錠 50 毫克、100 毫克、150 毫克、200 毫克[仿單電子檔]. 台灣禮來股份有限公司. <https://info.fda.gov.tw/mlms/ShowFile.aspx?LicId=52027641&Seq=004&Type=9>. Published 2022. Accessed February 9, 2023.
24. Public Summary Document - Abemaciclib (Verzenio™) - March 2022 PBAC Meeting Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/f>

- [iles/abemaciclib-psd-march-2022.pdf](#). Published 2022. Accessed February 13, 2023.
25. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-112.03.01 生效 (112.02.18 更新) 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xMzA3NTYv5a6M5pW057Wm5LuY6KaP5a6aMTEyMDIxOC5wZGY%3d&n=5a6M5pW057Wm5LuY6KaP5a6aMTEyMDIxOC5wZGY%3d&ico%20=.pdf>. Published 2023. Accessed February 20, 2023.
 26. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed February 16, 2023.
 27. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed February 18, 2023.
 28. CADTH Reimbursement Recommendation - Abemaciclib (Verzenio) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0282%20Verzenio%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20\(With%20Redactions\)_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0282%20Verzenio%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(With%20Redactions)_Final.pdf). Published 2022. Accessed February 13, 2023.
 29. Magnoni F, Colleoni M, Mattar D, et al. Contralateral axillary lymph node metastases from breast carcinoma: is it time to review TNM cancer staging? *Annals of surgical oncology* 2020; 27: 4488-4499.
 30. Australian Public Assessment Report for Verzenio. Therapeutic Goods Administration. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2022-11/auspar-verzenio-221116.pdf>. Published 2022. Accessed February 21, 2023.
 31. Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence [TA810]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/resources/abemaciclib-with-endocrine-therapy-for-adjuvant-treatment-of-hormone-receptorpositive-her2negative-no-depositive-early-breast-cancer-at-high-risk-of-recurrence-pdf-82613303636677>. Published 2022. Accessed February 13, 2023.
 32. Medicines advice- abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg film-coated tablets (Verzenios®) [SMC2494]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7296/abemaciclib-verzenios-final-nov-2022-for-website.pdf>. Published 2022. Accessed March 9, 2023.
 33. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-,

- Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(34): 3987-3998.
34. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of Oncology* 2021; 32(12): 1571-1581.
 35. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2023; 24(1): 77-90.
 36. Royce M, Osgood C, Mulkey F, et al. FDA Approval Summary: abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(11): 1155-1162.
 37. Toi M, Boyle F, Im YH, et al. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1. *Oncologist* 2023; 28(1): e77-e81.
 38. Paluch-Shimon S, Neven P, Huober J, et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2023; 15.
 39. Martin M, Hegg R, Kim SB, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: a Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2022; 8(8): 1190-1194.
 40. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Annals of Oncology* 2022; 33(6): 616-627.
 41. Raheem F, Ofori H, Simpson L, Shah V. Abemaciclib: The First FDA-Approved CDK4/6 Inhibitor for the Adjuvant Treatment of HR+ HER2- Early Breast Cancer. *Annals of Pharmacotherapy* 2022; 56(11): 1258-1266.
 42. Johnston S, Harbeck N, Hegg R, et al. 2MO Abemaciclib in high risk early breast cancer. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1242-S1243.
 43. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of high-risk early breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2020; 16(SUPPL 8): 112-113.
 44. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib in high risk early

- breast cancer. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1143-S1144.
45. Rastogi P, Toi M, Martin M, et al. MonarchE: a phase 3 study of standard adjuvant endocrine therapy with or without abemaciclib in patients with high risk, node positive, hormonereceptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) earlystage breast cancer. *Tumori Journal* 2020; 106(2 SUPPL): 109.
 46. O'Shaughnessy J, Johnston S, Harbeck N, et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib plus adjuvant endocrine therapy for high-risk early breast cancer. *Tumori Journal* 2021; 107(2 SUPPL): 11-12.
 47. O'Shaughnessy JA, Johnston S, Harbeck N, et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. *Cancer research* 2021; 81(4 SUPPL).
 48. Toi M, Boyle F, Im YH, et al. 59MO Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): Efficacy results in monarchE cohort 1. *Annals of Oncology* 2022; 33: S149.
 49. Paluch-Shimon S, Lueck H, Beith J, et al. Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: Disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status. *Annals of Oncology* 2021; 32: S427-S428.
 50. Paluch-Shimon S, Neven P, Cicin I, et al. Efficacy and safety by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in HR+, HER2- early breast cancer. *Swiss Medical Weekly* 2022; 152(265): 48S.
 51. Paluch-Shimon S, Neven P, Huober J, et al. 63P Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2- high-risk early breast cancer. *Annals of Oncology* 2022; 33: S151.
 52. Park-Simon TW, Martin M, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in patients with high risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy (NAC). *Oncology Research and Treatment* 2022; 45: 27-28.
 53. Zhimin S, Zhang Q, Song CG, et al. Efficacy and safety analysis of Chinese patients in monarchE: Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk HR+, HER2-early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 54. Yap YS, Kim SB, Chiu JWY, et al. 48P Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy in patients from Asia with high risk early breast cancer:

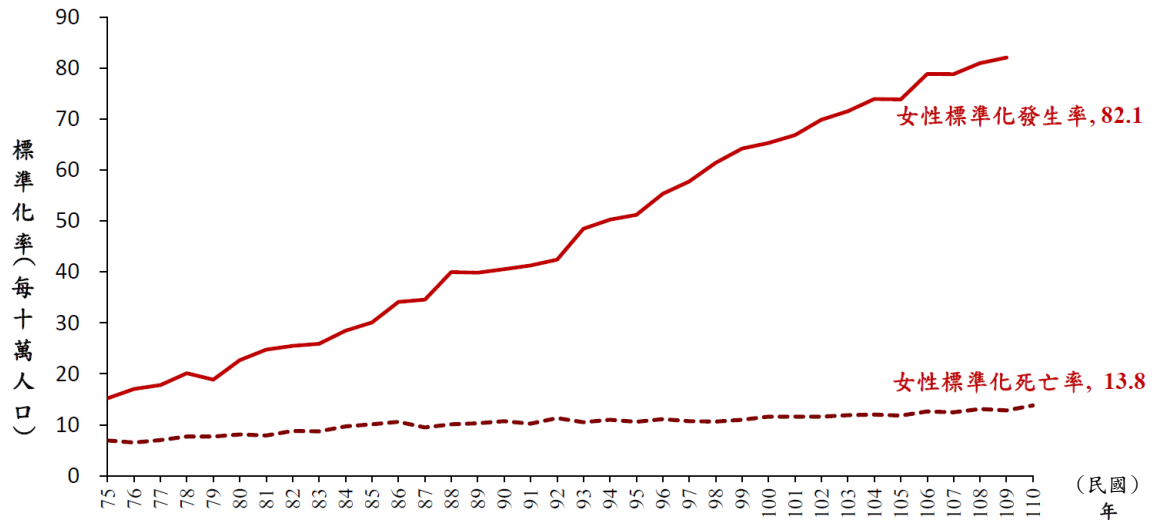
- monarchE. *Annals of Oncology* 2021; 32: S41-S42.
55. Jiang Z, Nakayama T, Nakamura S, et al. LBA 1 Baseline characteristics of patients from Asia enrolled in monarchE, evaluating abemaciclib in high risk early breast cancer. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1241.
 56. Zhang Q, Shen K, Song C, et al. 3MO Patient-reported outcomes (PROs) of Chinese patients (pts) in monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1432.
 57. Tolaney S, Blancas I, Im Y, et al. Patients' quality of life and side effect perceptions in monarchE, a study of abemaciclib plus endocrine therapy in adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. *Breast* 2021; 56: S20-S21.
 58. Tolaney S, Blancas I, Im Y, et al. Patients' quality of life and side effect perceptions in monarchE, a study of abemaciclib plus endocrine therapy in adjuvant treatment of HR+, HER2-, nodepositive, high-risk, early breast cancer. *Tumori Journal* 2021; 107(2 SUPPL): 6-7.
 59. Rugo H, O'Shaughnessy J, Song C, et al. Safety outcomes from monarchE: Phase 3 study of abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high risk, early breast cancer. *Breast* 2021; 56: S23-S24.
 60. Toi M, Harbeck N, Puig JM, et al. 44O Characterization of venous thromboembolic events (VTE), elevated aminotransferases (EAT) and interstitial lung disease (ILD) in monarchE. *Annals of Oncology* 2021; 32: S39-S40.
 61. Toi M, Harbeck N, Puig JM, et al. Characterization of venous thromboembolic events (VTE), elevated aminotransferases (EAT) and interstitial lung disease (ILD) in monarchE. *Tumori Journal* 2021; 107(2 SUPPL): 7-8.
 62. Fasching P, Harbeck N, Johnston S, et al. High Ki-67 as a biomarker for identifying patients with high-risk early breast cancer treated in monarchE. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2): 244.
 63. Harbeck N, Johnston S, Fasching P, et al. High Ki-67 as a biomarker for identifying patients with high risk early breast cancer treated in monarchE. *Cancer Research* 2021; 81(4 SUPPL).
 64. Tolaney SM, Johnston SRD, Wei R, et al. Adjuvant abemaciclib for high-risk early breast cancer (EBC): Factors increasing the rate of treatment discontinuations in monarchE. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
 65. Gluz O, Scheffen I, Degenhardt T, et al. ADAPTlate: A randomized, controlled, open-label, phase III trial on adjuvant dynamic marker -Adjusted personalized

- therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high-risk, HR+/HER2- early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
66. Gluz O, Degenhardt T, Marschner N, et al. ADAPTlate- a randomized, controlled, open-label, phase III trial on adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy comparing abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high risk, HR+/HER2- early breast cancer. *Cancer Research* 2021; 81(4 SUPPL).
 67. VERZENIO® (abemaciclib) tables[package insert on the Internet]. Eli Lilly and Company. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208716s010s0111bl.pdf. Accessed March 8, 2023.
 68. Yan MM, Wu SS, Qi YP, et al. Association between cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and venous thromboembolism: analysis of F.A.E.R.S. data. *Expert Opinion on Drug Safety* 2022; 21(2): 277-283.
 69. Raschi E, Fusaroli M, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and interstitial lung disease in the FDA adverse event reporting system: a pharmacovigilance assessment. *Breast Cancer Research and Treatment* 2021; 186(1): 219-227.
 70. O'Shaughnessy J, Johnston S, Harbeck N, et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: Abemaciclib plus adjuvant endocrine therapy for high-risk early breast cancer. *Tumori* 2021; 107(2 SUPPL): 11-12.
 71. 乳癌病人生育能力保護共識宣言. 台灣乳房醫學會. https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/Content_List_Page.aspx?pid=2&uid=49&cid=1346. Published 2021. Accessed February 10, 2023.
 72. CADTH Reimbursement Review Abemaciclib (Verzenio). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0282-Verzenio.pdf>. Published 2022. Accessed February 4, 2023.
 73. Wang Y, Rui M, Guan X, Cao Y, Chen P. Cost-Effectiveness Analysis of Abemaciclib Plus Fulvestrant in the Second-Line Treatment of Women With HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A US Payer Perspective. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 658747.
 74. 衛生福利部. 110 年度全民健康保險醫療統計年報. <https://www.mohw.gov.tw/dl-81169-63e69349-3479-4e5e-85c5-f7dcd3801007>

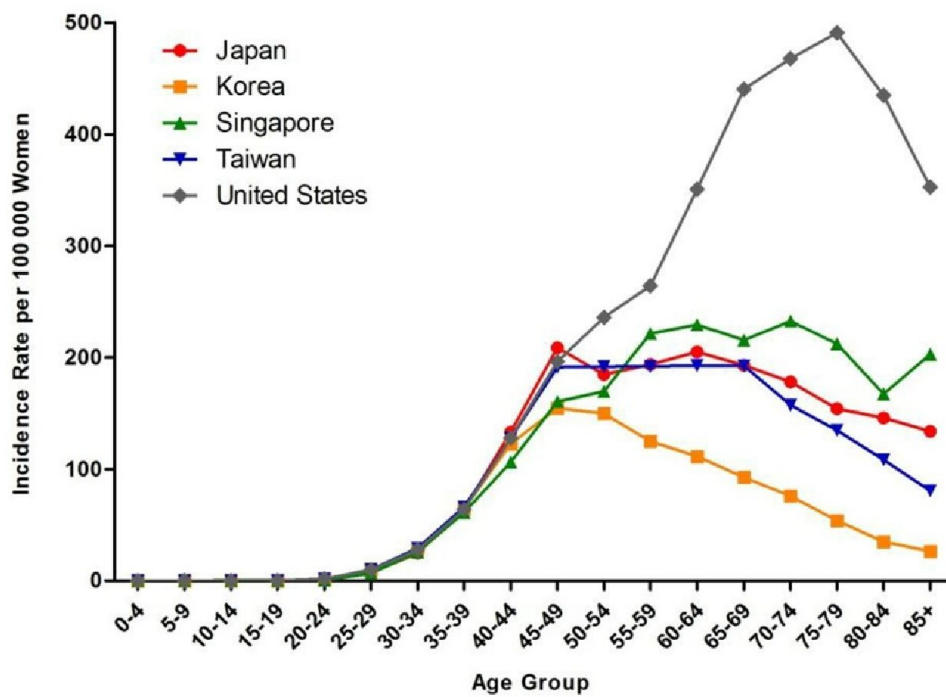
- [.html](#). Published 2022. Accessed February 13, 2023.
75. 國家發展委員會人口推估查詢系統. 國家發展委員會. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch.aspx?r=4&uid=2104&pid=59>. Accessed February 23, 2023.
 76. 中國民國 105 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Published 2018. Accessed February 6, 2023.
 77. 中國民國 106 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=12235>. Published 2020. Accessed February 6, 2023.
 78. 中國民國 107 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=13498>. Published 2020. Accessed February 6, 2023.
 79. 中國民國 108 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=14913>. Published 2022. Accessed February 6, 2023.
 80. 民國 106 年長表申報 16 種癌症 特定因子(SSF)分布統計表. 台灣癌症登記中心. https://twcr.tw/wp-content/uploads/2021/12/Y106_SSF.pdf. Accessed February 6, 2023.
 81. 民國 107 年長表申報 16 種癌症 特定因子(SSF)分布統計表. 台灣癌症登記中心. https://twcr.tw/wp-content/uploads/2021/12/Y107_SSF.pdf. Accessed February 6, 2023.
 82. 民國 108 年長表申報 16 種癌症 特定因子(SSF)分布統計表. 台灣癌症登記中心. https://twcr.tw/wp-content/uploads/2022/02/Y108_SSF.pdf. Accessed February 6, 2023.
 83. Chen B-F, Tsai Y-F, Huang C-C, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of luminal B1 breast cancer in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association* 2022; 85(2): 190-197.
 84. Wu S-C, Chiang M-C, Lee Y-G, et al. Long-term survival and prognostic implications of patients with invasive breast cancer in southern Taiwan. *Medicine* 2020; 99(7).
 85. 擊 癌 利 200 毫 克 膜 衣 錠 . https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC027320%E8%99%9F. Accessed February 13, 2023.
 86. 愛 乳 適 膠 囊 75 毫 克 、 100 毫 克 、 125 毫 克 . <https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52027103&Seq=011&Type=9>. Accessed February 13, 2023.

附錄

附錄圖一、我國乳癌年齡標準化發生率與死亡率趨勢[1]



附錄圖二、2011 至 2014 年東亞國家(n=253,840)與美國婦女(n=66,230)乳癌的特定年齡發生率[7]



附錄一、乳癌解剖分期(TNM)定義[10]，灰色字體表示不在本案目標族群範圍

原發性腫瘤(primary tumor, T)	
TX	原發性腫瘤(primary tumor)無法評估
T0	沒有原發性腫瘤的證據
Tis	原位癌
Tis (DCIS)	原位導管癌(Ductal carcinoma in situ)
Tis (Paget)	乳頭的佩吉特氏病(Paget disease)與侵犯性癌和/或在乳房實質(parenchyma)中的原位癌無關。與佩吉特氏病相關的乳癌應根據器質性病變(parenchymal disease)的大小和特徵進行分類。
T1	腫瘤最大直徑(greatest dimension)≤20 mm
T1mi	腫瘤最大直徑≤1 mm
T1a	腫瘤>1 mm，但最大直徑≤5 mm(任何測量值>1.0 mm 至 2 mm)
T1b	腫瘤>5 mm，但最大直徑≤10 mm
T1c	腫瘤>10 mm，但最大直徑≤20 mm
T2	腫瘤>20 mm，但最大尺寸≤50 mm
T3	腫瘤最大直徑>50 mm
T4	任何大小的腫瘤直接延伸至胸壁和/或皮膚(潰瘍或皮膚結節)，不包括僅入侵真皮層(dermis)
T4a	延伸到胸壁，不包括僅胸肌肌肉(pectoralis muscle)附着/侵犯
T4b	潰瘍和/或同側衛星結節(satellite nodules)和/或皮膚的水腫(包括橘皮樣病變[peau d'orange])，且不符合發炎性乳癌的標準
T4c	合併 T4a 和 T4b
T4d	發炎性乳癌(inflammatory carcinoma)

病理區域淋巴結(pathologic regional lymph nodes, pN)	
pNX	無法評估區域淋巴結(如：先前已切除，或未做手術切除)
pN0	僅在組織學識別出一個區域淋巴結轉移或僅識別出孤立的腫瘤細胞群(isolated tumor cell clusters, ITC)。注意：ITC 被定義為單個組織橫截面中≤0.2 mm，或單個腫瘤細胞，或單個組織學橫截面中的一個<200 細胞數量的細胞群；可以通過常規組織學或免疫組織化學(immunohistochemical, IHC)方法檢測 ITC；出於 N 分類的目的，僅包含 ITC 的淋巴結被排除在計算陽性淋巴結數量之外，但應包括在評估的淋巴結總數中
pN0(i)	在組織學上沒有區域淋巴結轉移，為 IHC 陰性
pN0(i+)	僅在區域淋巴結中的 ITC(S)
pN0(mol-)	沒有區域淋巴結轉移(組織檢查)，分子(molecular)診斷陰性(逆轉錄酶聚合酶鏈反應[reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR])

病理區域淋巴結(pathologic regional lymph nodes, pN)	
pN0(mi)	RT-PCR 分子診斷陽性；未檢測到 ITC
pN1	微轉移；或 1 至 3 個腋下淋巴結和/或內乳淋巴結(internal mammary nodes)的轉移；和/或藉由前哨淋巴結(sentinel lymph node)檢查發現臨床診斷陰性的內乳淋巴結微轉移或轉移
pN1mi	微轉移(200 個細胞，大小>0.2 mm，但不超過 2.0 mm)
pN1a	1 至 3 個腋下淋巴結轉移(至少 1 個>2.0 mm 轉移)
pN1b	同側內乳淋巴結轉移，不包括 ITC，可通過前哨淋巴結檢測到 ITC
pN1c	1 至 3 個腋下淋巴結和內乳前哨淋巴結轉移(即 pN1a 和 pN1b 合併)
pN2	4 至 9 個腋下淋巴結轉移；或在沒有腋下淋巴結轉移的情況下，同側內乳淋巴結陽性
pN2a	4 至 9 個腋下淋巴結轉移(至少 1 個>2.0 mm 腫瘤沉積)
pN2b	臨床檢測到內乳淋巴結轉移(無論有無使用顯微鏡確認)；具有病理腋下淋巴結
pN3	≥10 個腋下淋巴結轉移；或在鎖骨下(腋下 III 級)淋巴結；或同側內乳淋巴結陽性，存在一或多個陽性腋下淋巴結(I、II 級)；或臨床同側內乳淋巴結陰性，在前哨淋巴結檢查發現>3 個腋下淋巴結和微轉移；或同側鎖骨上淋巴結
pN3a	≥10 個腋下淋巴結的轉移(至少 1 個>2.0 mm 腫瘤沉積)；或轉移到鎖骨下(腋下 III 級)淋巴結
pN3b	在 cN2b(影像學檢查為陽性內乳淋巴結)之下，pN1a 或 pN2a；或 pN1b 之下的 pN2a
pN3c	同側鎖骨上淋巴結轉移

遠端轉移(distant metastasis, M)	
M0	臨床或影像學檢查沒有遠端轉移的證據
cM0(i+)	在腫瘤細胞存在的情況下，臨床或影像學沒有遠端轉移的證據，或顯微鏡檢測、循環血液或骨髓的分子技術，或在沒有轉移症狀或體徵的病人，其他非區域性淋巴結組織檢測到的沉積物不大於 0.2 mm
cM1	通過臨床和放射線檢測到的遠端轉移
pM1	任何組織學證明的遠端器官轉移；或在非區域淋巴結中有>0.2 mm 腫瘤轉移

附錄二、乳癌的病理預後分期[10]，灰色字體表示不在本案目標族群範圍

TNM 分期	分化等級	HER2	ER	PR	預後分期	
Tis N0 M0	任何	任何	任何	任何	0	
T1 N0 M0	第 1 級	陽性	陽性	陽性	IA	
T0 N1mi M0			陰性	陽性		
			陰性	陰性		
T1 N1mi M0			第 2 級	陽性		陽性
	陰性	陽性				
	陰性	陽性		陰性		
		陰性		陰性		
	第 3 級	陽性	陽性	陽性		
			陰性	陽性		
		陰性	陽性	陰性		
			陰性	陰性		
T0 N1 M0	第 1 級	陽性	陽性	陽性	IA	
T1 N1 M0			陰性	陰性	IB	
			陰性	陽性	IIA	
T2 N0 M0			第 2 級	陽性	陽性	陽性
	陰性	陰性			陰性	IB
		陰性			陽性	IIA
	陰性	陰性			IIB	

TNM 分期	分化等級	HER2	ER	PR	預後分期
		陰性	陰性	陽性	
				陰性	IIA
			陽性	陽性	IA
				陰性	IIA
			陰性	陽性	
				陰性	
	第 3 級	陽性	陽性	IA	
			陰性	IIA	
		陰性	陽性	IB	
			陰性	IIA	
		陽性	陽性	IIA	
			陰性		
陰性	陽性	IIA			
	陰性				
T2 N1 M0	第 1 級	陽性	陽性	IA	
陰性			陽性	IIB	
			陰性		
陰性			陽性	IA	
		陰性	IIB		
T3 N0 M0		第 2 級	陽性	陽性	IB
				陰性	IIB
			陰性	陽性	IIB
				陰性	
		第 3 級	陽性	陽性	IB
				陰性	IIB
			陰性	陽性	IIA
	陰性			IIB	

TNM 分期	分化等級	HER2	ER	PR	預後分期	
			陰性	陽性		
				陰性	IIIA	
T0 N2 M0	第 1 級	陽性	陽性	陽性	IB	
				陰性	IIIA	
T1 N2 M0		陰性	陽性			
			陰性	陰性		
T2 N2 M0	第 1 級	陰性	陽性	陽性	IB	
				陰性	IIIA	
T3 N1 M0		陰性	陽性			
			陰性	陰性		
T3 N2 M0	第 2 級	陽性	陽性	陽性	IB	
				陰性	IIIA	
			陰性	陽性		
				陰性	陰性	
		第 2 級	陰性	陽性	陽性	IB
					陰性	IIIA
			陰性	陽性		
				陰性	陰性	IIIB
		第 3 級	陽性	陽性	陽性	IIA
					陰性	IIIA
				陰性	陽性	
				陰性	陰性	IIIC
T4 N0 M0	第 1 級	陽性	陽性	陽性	IIIA	
				陰性	IIIB	
T4 N1 M0		陰性	陽性			
			陰性	陰性		
T4 N2 M0	第 1 級	陰性	陽性	陽性	IIIA	
				陰性	IIIB	
任何 T N3 M0		第 2 級	陰性	陰性		陽性
						陰性
	陽性		陽性	陽性	IIIA	
				陰性	IIIB	

TNM 分期	分化等級	HER2	ER	PR	預後分期
		陰性	陰性	陽性	
				陰性	
			陽性	陽性	III A
				陰性	III B
			陰性	陽性	III C
				陰性	
	第 3 級	陽性	陽性	陽性	III B
				陰性	
			陰性	陽性	
		陰性			
		陰性	陽性	陽性	III C
				陰性	
陰性	陽性				
	陰性				
任何 T 任何 N M1	任何	任何	任何	任何	IV

附錄三、Everolimus 用於 HR+/HER2-轉移性乳癌之健保給付規定

Everolimus 5mg 及 10mg(如 Afinitor 5mg 及 10mg)：與 exemestane 併用，作為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 之荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 之轉移性乳癌病人的治療，且使用本品無效後，不得申請 CDK4/6 抑制劑藥品 (104/9/1、109/4/1)

附錄四、相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 2 月 28 日)		
#1	(breast* OR mamma*) AND (adenocarcinoma* or cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	588,012
#2	abemaciclib OR Verzenio	663
#3	#1 AND #2	512
EMBASE (搜尋日期：2023 年 2 月 28 日)		
#1	(breast* OR mamma*) AND (adenocarcinoma* or cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	908,342
#2	abemaciclib OR Verzenio	2,524
#3	#1 AND #2	1,867
Cochrane (搜尋日期：2023 年 2 月 28 日)		
#1	(breast* OR mamma*) AND (adenocarcinoma* or cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*)	46,571
#2	abemaciclib OR Verzenio	276
#3	#1 AND #2	241

附錄五、經濟評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
CRD (搜尋日期：2023 年 2 月 14 日)		
#1	(early breast cancer) OR (early breast tumour) OR (early breast tumor)	178
#2	(abemaciclib) OR (verzenio)	2
#3	#1 AND #2	0
INAHTA (搜尋日期：2023 年 2 月 14 日)		
#1	(early breast cancer) OR (early breast tumour) OR (early breast tumor)	171
#2	(abemaciclib) OR (verzenio)	12
	#1 AND #2	0
Cochrane (搜尋日期：2023 年 2 月 14 日)		
#1	(early breast cancer) OR (early breast tumour) OR (early breast tumor)	3,096
#2	(abemaciclib) OR (verzenio)	267
#3	#1 AND #2	43
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	1
PubMed (搜尋日期：2023 年 2 月 14 日)		
#1	(early breast cancer) OR (early breast tumour) OR (early breast tumor)	49,471
#2	(abemaciclib) OR (verzenio)	654
#3	#1 AND #2	103
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
EMBASE (搜尋日期：2023 年 2 月 14 日)		
#1	(early breast cancer) OR (early breast tumour) OR (early breast tumor)	96,908
#2	(abemaciclib) OR (verzenio)	2,534
#3	#1 AND #2	387
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	12