



賀癌寧凍晶注射劑 (Kadcyla)

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	Kadcyla	成分	Trastuzumab Emtansine
建議者	羅氏大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	羅氏大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	凍晶注射劑；100 毫克或 160 毫克小瓶裝（配製成每毫升含 20 毫克 trastuzumab emtansine 的溶液後使用） ^a		
主管機關許可適應症	單獨使用時能夠治療 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患。 ※說明：病患應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。		
建議健保給付之適應症內容	單獨使用於 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患（ <u>不包含第三線之後的治療</u> ）。 ※說明：病患應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>經事前審查核准後使用，核准後每 12 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請。</u>		
建議療程	3.6 mg/kg，每 3 週（為期 21 天的周期）靜脈輸注一次，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。		
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：

^a 配製後的 trastuzumab emtansine 小瓶可放在冰箱內，以 2°C 至 8°C 的溫度儲存最多至 24 小時；超過 24 小時即應丟棄未使用的 trastuzumab emtansine。

一、參考品：

本品以第一類新藥申請健保給付，若審議結果認可本品屬於第一類新藥，則不需核價參考品；若審議結果認定為第二類新藥，本報告認為，根據不同的目標病人群，可能的療效參考品如後表摘要整理。

目標病人群	療效參考品
初診斷即為轉移病人 (<i>de novo</i> metastases) 且之前已經接受過轉移性癌症治療	化學治療，以 anthracycline 為首要
復發性轉移病人且之前已經接受過轉移性癌症治療	1. 合併 <u>lapatinib, capecitabine</u> 2. 化學治療，以 capecitabine 為首要
在輔助治療完成後 6 個月內復發病人	具不確定性

詳見內文對於療效參考品及核價參考品的討論；關於本案藥品與參考品之比較資料，詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

另摘要各主要醫療科技評估組織於評估報告中論及的相關臨床議題於後：

- (一) 在臨床實務中，大部分病人會在歷經合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 治療失敗後使用 trastuzumab emtansine，而在 EMILIA 試驗中僅有少於 10% 病人先前接受過 pertuzumab 治療^b。
- (二) 合併 lapatinib, capecitabine 可能不是被 trastuzumab emtansine 取代，而是替換為 trastuzumab emtansine 治療失敗後的第三線治療，如此將導致更多的財務衝擊。
- (三) 由於 trastuzumab emtansine 是依體重給藥且調製後的藥品僅可保存 24 小時，故當剩餘的藥品不能給其他病人使用時，藥品浪費將帶來明顯的預算衝擊。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

- (一) 系統性文獻回顧暨統合分析：本報告共納入 2 筆間接比較研究資料，在進行比較的藥品中，僅有「單獨使用 capecitabine」已於我國取得許可證適應症；結果顯示 trastuzumab emtansine 相較於單獨使用 capecitabine 可顯著改善 PFS 及 OS；惟在解讀結果時須留意，兩篇研究所發表的資訊皆非常有限，未知其納入的試驗為何，且第一作者皆為瑞士 F. Hoffmann-La Roche Ltd 公司人員。
- (二) 隨機對照試驗：依本案藥品之許可證適應症內容，本報告共納入 3 項第 III 期、開放式作業、隨機對照試驗 (EMILIA 試驗、TH3RESA 試驗^c 及 BO29919 試驗)。考量 BO29919 試驗尚查無結果，以及建議者所訴求的健保給付適應症內容為「不包含第三線之後的治療」，本報告主要參考 EMILIA 試驗；其旨在評估

^b 關於本案藥品 trastuzumab emtansine 用於先前接受過 pertuzumab 治療的轉移性乳癌病人之療效，可另見本報告於附錄六的綜整資料。

^c 關於 TH3RESA 試驗結果，可另見本報告於附錄五的彙整資料。

trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 用於先前接受過 trastuzumab 和一種 taxane 藥品治療的 HER2 陽性晚期乳癌病人之療效及安全性，共收納 991 位受試者；結果如下：

1. 在共同主要療效指標結果方面，相較於合併 lapatinib, capecitabine 治療，trastuzumab emtansine 可顯著改善經獨立審查的 PFS（中位數分別為 9.6 個月及 6.4 個月；HR= 0.65，95% CI= 0.55 to 0.77），並可顯著改善 OS（中位數分別為 30.9 個月及 25.1 個月；HR= 0.68，95% CI= 0.55 to 0.85）。
2. 次族群分析
 - (1) 先前未針對轉移性乳癌接受過全身性治療的病人（fast-relapsing patients，佔 12%）似乎有獲得較多效益的傾向，雖然未達統計上顯著差異。
 - (2) 在基期時具有中樞神經系統轉移的受試者（佔 9.6%），trastuzumab emtansine 可顯著改善 OS，兩組 PFS 結果則為相似^d。
3. Trastuzumab emtansine 可延後病人發生生活品質惡化的時間^e，且較少發生三級以上不良事件(但部分不良事件如血小板減少症^f及 AST 升高較常發生)。

四、醫療倫理：(摘自主要醫療科技評估組織報告)

- (一)對於在 trastuzumab 治療後發生疾病惡化的 HER2 陽性乳癌病人，臨床上持續有需求取得更有效的治療選擇。Trastuzumab emtansine 符合英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 的生命臨終標準，另符合蘇格蘭 SMC 的罕見疾病藥品標準。
- (二)病人使用經驗顯示 trastuzumab emtansine 治療的效益包括阻止疾病惡化、改善生活品質及減少的副作用。此外，病人可能可以返回職場、照顧小孩、投入社交活動並維持良好關係。

五、成本效益：目前英國 NICE、加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 均已就本品發表報告，整體而言，主要 HTA 組織皆表示使用本品相較於對照品較不具成本效益，除非本品能夠降價使 ICER 改善至可接受範圍。

六、財務衝擊：

- (一)建議者推估本品納入健保給付後，未來五年(2019 年至 2023 年)使用人數約為第一年 184 人至第五年 374 人，年度藥費約為第一年 2.7 億元至第五年 4.4 億元，扣除被取代藥品治療費用後，對健保財務影響約為第一年 1.5 億元至第五年 2.9 億元。建議者另有提出藥品給付協議方案。
- (二)本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但在臨床地位的設定上，建

^d 惟須留意，trastuzumab emtansine 組有較多受試者（82.1% vs 63.6%）在停用試驗藥品後接受後續抗癌治療，且 EMILIA 試驗未收納具有進行性的、有症狀的中樞神經系統轉移之受試者。

^e 在解讀上述結果時，須留意 EMILIA 試驗為開放式作業設計，可能影響主觀性指標的通報。

^f 值得注意的是，在 EMILIA 試驗的亞洲人次族群中，三級以上血小板減少症的發生率在 trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組中分別為 45.1% 及 1.3%。

議者僅認為本品用於腦部轉移患者可部分取代合併 lapatinib, capecitabine，用於非腦部轉移患者中可部分取代 capecitabine 及其他化療組合，但本報告所諮詢的臨床醫師表示首次診斷即為轉移性乳癌患者若第一線優先使用 pertuzumab、trastuzumab 以及 docetaxel，後續可能以本品及合併 lapatinib, capecitabine 接續做為第二線及第三線治療，此狀況下，僅是遞延合併 lapatinib, capecitabine 的使用，因此本品與合併 lapatinib, capecitabine 並非完全取代之關係；另外，本報告發現建議者引用癌登年報乳癌病人數與各期別比例出處並不一致，以及第二線治療的病人數推估考慮不周全，以致於財務影響預估具有不確定性。

- (三)本報告重新將財務影響評估年度更新為 2020 年至 2024 年，並修正計算架構與相關假設後，預估本品納入給付後使用人數為第一年 240 人至第五年 541 人，本品年度藥費約為第一年 2.8 億元至第五年 6.3 億元，扣除被取代的化療藥品費用後，對於健保財務影響約為第一年 2.2 億元至第五年 5.0 億元。
- (四)本報告另外針對第二線治療腦部轉移比例、本品市佔率、本品使用情境包含第三線患者等情境進行敏感度分析，預估本品納入健保給付後之財務影響範圍約為第一年 2.17 億元至 3.85 億元，至第五年約為 4.89 億元至 5.80 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1 (單獨使用 anthracycline)	參考品 2 (合併 lapatinib, capecitabine)	參考品 3 (單獨使用 capecitabine)
商品名	Kadcyla	Lipo-Dox (以 doxorubicin 微脂體劑型為例)	Tykerb	Xeloda (以研發廠為例)
主成分/含量	Trastuzumab emtansine ; 100 mg/ 5 mL/vial 或 160 mg/ 8 mL/vial	Doxorubicin HCL ; 10 mg/ 5mL/vial 或 20 mg/ 10mL/vial	Lapatinib ; 250 mg/tab	Capecitabine ; 500 mg/tab
劑型/包裝	凍晶注射劑；小瓶裝	微脂體注射劑；小瓶裝	膜衣錠；瓶裝、盒裝	膜衣錠；瓶裝、盒裝
WHO/ATC 碼	L01XC14	L01DB01	L01XE07	L01BC06
主管機關許可適應症 [§]	單獨使用時能夠治療 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病	用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者。	1. 在和 capecitabine 併用的情況下，適用於治療腫瘤有 HER2 (ErbB2)過度表現之現象且曾接受	1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。

[§] 僅列載與「轉移性乳癌」相關的許可證適應症。

	<p>患。</p> <p>※說明：病患應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。</p>		<p>anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期或轉移性乳癌患者。</p> <p>2. 在和芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 併用的情況下，適用於治療 Her2/neu (ErbB2) 過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。</p>	<p>2. 亦可單獨用於對紫杉醇 (taxane) 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。</p>	<p>2. 亦可單獨用於對紫杉醇 (taxane) 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。</p>
<p>健保給付條件^h (詳見附錄一)</p>	<p>擬訂中</p>	<p>用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者。</p>	<p>與 capecitabine 併用，使用於曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之轉移性乳癌併有腦部轉移，且為 HER2 過度表現 (IHC3+ 或</p>	<p>1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。</p> <p>2. 單獨用於對 taxanes</p>	<p>1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。</p> <p>2. 單獨用於對 taxanes</p>

^h 僅列載與「轉移性乳癌」相關的健保給付條件。

			FISH+) 患者。	及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。	及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。
健保給付價	擬訂中	僅給付 10 毫升小瓶， 每瓶 12,226 元	每錠 502 元	每錠 99 元	每錠 99 元
仿單建議劑量與用法	3.6 mg/kg，每 3 週（為期 21 天的周期）靜脈輸注一次，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。	50 mg/m ² ，每 4 週靜脈注射一次	1250 毫克（即 5 錠），每天口服一次 ⁱ	2000 mg/m ² /day，於 21 天治療週期的第 1 至 14 天將每日劑量分成 2 劑、間隔 12 小時口服一劑 ^j	2500 mg/m ² /day，於 21 天治療週期的第 1 至 14 天將每日劑量分成 2 劑、間隔 12 小時口服一劑
療程	每 12 週	每 12 週	每 12 週	每 12 週	每 12 週
每療程花費	擬訂中	146,712 元	244,104 元		44,352 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）					
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			✓		

ⁱ 此處列載與 capecitabine 合併使用時的 lapatinib 建議劑量。

^j 此處列載的 capecitabine 建議劑量係參考 lapatinib 仿單中對於此兩項藥品合併使用時的 capecitabine 建議劑量。

具間接比較 (indirect comparison)			✓ (研討會摘要)
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：	✓ (考量給付規定限制及 臨床治療指引建議)		

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 103 年 1 月公告，建議給付 trastuzumab emtansine 用於 HER2 陽性、無法切除的局部晚期或轉移性乳癌病人；惟須符合下列條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trastuzumab emtansine 的成本效果須被改善至可接受的程度。 2. 病人的 ECOG 體能狀態須為 0 或 1 分。 3. 病人先前須針對轉移性疾病接受過 trastuzumab 合併化學治療，或在以 trastuzumab 合併化學治療作為輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 102 年 7 月、103 年 3 月及 103 年 11 月公告，建議給付 trastuzumab emtansine 用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人。</p> <p>摘要澳洲 PBS 給付條件於下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病人的原發腫瘤病灶或轉移性病灶須有經原位雜交 (in situ hybridisation) 證實 HER2 基因放大 (gene amplification) 的證據。 2. 病人須在合併 pertuzumab, trastuzumab 治療後發生疾病惡化，或在以 trastuzumab 作為輔助治療期間或完成治療 6 個月內發生疾病惡化。 3. 病人的體能狀態分數須為 0 分或 1 分。 4. 限用作單獨治療。 5. 每位病人一生僅給付一次 trastuzumab emtansine 療程。即在以 trastuzumab emtansine 治療發生疾病惡化後，不再給付 trastuzumab emtansine 治療。 6. 不應用於 LVEF < 45% 及/或有症狀的心衰竭病人。心臟功能應以心臟超音波或多開門心室功能攝影 (multigated acquisition, MUGA) 檢測，在開始治療前及治療期間每三個月一次。
NICE (英國)	<p>於民國 106 年 7 月公告 (後於民國 106 年 11 月因給付協議改變而有更新)，建議給付 trastuzumab emtansine 在其上市許可範圍內，單獨用作 HER2 陽性、先前接受過 trastuzumab 及 taxane 治療 (分別或合併治療皆可)、無法切除的局部晚期或轉移性乳癌成年病人的一項治療選擇；惟須符合下列條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病人先前已針對局部晚期或轉移性疾病接受過治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內出現疾病復發。

	2. 廠商須提供在簡單折扣型病人可近性方案（simple discount Patient Access Scheme）中協定的藥價折扣。
--	---

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

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

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

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

【賀癌寧凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 108 年 09 月 26 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^a

依據我國癌症登記年報[8]，2016 年初次診斷為女性及男性乳癌者分別為 12,672 人及 48 人；當年死因為女性及男性乳癌者分別為 2,176 人及 6 人。乳癌為我國婦女最好發的癌症，且為女性癌症死因的第三位。

乳癌源自於乳管細胞（ductal cell）或乳小葉細胞（lobular cell）異常增生；約 85 至 90% 為乳管乳癌。除了局部侵犯乳房外，癌細胞也可能遠處轉移到如骨骼、肺、肝、腦等重要器官，破壞其功能，甚至危害生命。

^a 此章節內容主要參考美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）於 2019 年 9 月針對乳癌所發布的治療指引[1]、美國臨床腫瘤醫學會（American Society of Clinical Oncology, ASCO）於 2018 年針對 HER2 陽性晚期乳癌之全身性治療所發布的治療指引[2, 3]與同年針對 HER2 陽性晚期乳癌併有腦轉移所發布的專家共識處置建議[4, 5]，以及歐洲腫瘤學院（European School of Oncology, ESO）與歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2018 年針對晚期乳癌所發布的第四版國際共識指引（4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer, ABC 4）[6]。

而我國國家衛生研究院癌症臨床研究合作組織（National Health Research Institutes-Taiwan Cooperative Oncology Group, NHRI-TCOG）雖於 2004 年亦有發布乳癌診斷與治療共識[7]，惟迄今已逾十年以上，故本報告未將其列為主要參考資料。

轉移性乳癌仍幾乎是不可治癒的疾病，整體存活期（overall survival, OS）中位數約為 3 年，五年存活率僅約 20 至 25%；近期部份研究似乎顯示 OS 有所改善，主要歸因於人類表皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）陽性晚期乳癌在治療方面的進展。值得注意的是，在過去 HER2 陽性乳癌事實上是較具侵襲性的疾病亞型（約佔 15 至 20%），常見中樞神經系統轉移，且有較差的預後。

（一） 對於晚期乳癌的處置建議

1. 在轉移性疾病階段，若臨床上可行，應至少重新評估一次生物標記物，特別是賀爾蒙受體（hormone receptor, HR）及 HER2。
2. 全身性治療的選擇至少應考慮下列因素：HR 及 HER2 狀態、先前治療史及其毒性、無疾病期間（disease-free interval）、腫瘤負擔（即轉移病灶數量及位置）、年齡、體能狀態、共病症（包括器官功能不全）、停經狀態（關乎內分泌治療）、對於快速控制疾病或症狀的需求、社會經濟及心理因素、可取得的治療選項、病人偏好等。

（二） 對於 HER2 陽性晚期乳癌的處置建議

依據 HER2 陽性晚期乳癌病人是否併有 HR 陽性狀態，分述各臨床治療指引提出的處置建議於下。

1. 對於 HER2 陽性且 HR 陰性晚期乳癌病人（詳如附錄二）
 - （1） 建議以「含有 HER2 標靶治療的組合」作為第一線治療；在發生疾病惡化後，因持續抑制 HER2 路徑是有助益的，建議繼續使用「含有 HER2 標靶治療的組合」；除非病人對此類治療具有禁忌症^b。
 - A. 第一線治療的首選為合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane。
 - B. 在後續治療中，較受偏好的選擇為 trastuzumab emtansine^c，其他選擇包括合併 trastuzumab, chemotherapy、合併 lapatinib, trastuzumab、合併 lapatinib, capecitabine。此外，若病人先前未接受過 pertuzumab 治療，可考慮選用。
 - C. HER2 標靶治療的選擇視藥品的可取得性、先前接受過的 HER2 標靶治療及無復發期間（relapse-free interval）而定；目前未知理想的 HER2 標靶治療藥品治療期間，亦未知理想的治療次序。
 - D. 建議可使用獲准上市的生物相似性藥品（biosimilar）取代 trastuzumab。
 - E. 若病人在完成含有 trastuzumab 的輔助治療後 ≤12 個月疾病復發，應遵循

^b 若病人患有鬱血性心衰竭或左心室射出分率（left ventricular ejection fraction, LVEF）顯著受損，應依個案情形評估心臟功能不全及疾病惡化的相對風險。

^c 美國 ASCO 及歐洲 ABC 4 治療指引皆建議 trastuzumab emtansine 用作第二線治療，而美國 NCCN 治療指引則僅將合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 列為偏好選項，其餘皆列為其他建議治療選項。

第二線 HER2 標靶治療建議。

- F. 若病人在完成含有 trastuzumab 的輔助治療後 >12 個月疾病復發，應遵循第一線 HER2 標靶治療建議。
- (2) 大部分病人將接受多次全身性治療以緩和晚期乳癌，在每一次重新評估時，臨床醫師應藉由共享決策過程評估繼續治療的價值、另一線化學治療的風險及效益、病人體能狀態及病人偏好。

2. 對於 HER2 陽性且 HR 陽性晚期乳癌病人（詳如附錄三）

- (1) 在 HER2 陽性乳癌病人中，約半數亦具有 HR 陽性。
- (2) 可比照 HER2 陽性且 HR 陰性病人選擇化學治療合併 HER2 標靶治療；在化學治療停用後，可考慮加入內分泌治療與 HER2 標靶治療合併使用。
- (3) 此類病人另可選擇「內分泌治療± HER2 標靶治療」；惟各治療指引建議的使用時機略有不同，分述於下：
- A. 美國 NCCN 治療指引考量轉移性乳癌的治療目標為延長存活及提升生活品質，故在任何時候只要是合理的，相較於使用細胞毒性治療，係偏好使用毒性較低的內分泌治療。
- B. 美國 ASCO 治療指引及歐洲 ABC 4 治療指引建議針對「特定病人」^d考慮選用內分泌治療± HER2 標靶治療。此外，前者認為儘管臨床醫師可能會討論使用內分泌治療± HER2 標靶治療，但大多數病人仍會接受化學治療合併 HER2 標靶治療。後者認為在 HER2 標靶治療（即 trastuzumab）僅可在轉移性疾病階段使用一次的國家（包括於疾病惡化後的使用未取得許可證適應症或未被給付），考量 OS 效益，在「內分泌治療合併 HER2 標靶治療」與「化學治療合併 HER2 標靶治療」之間，應優先選用後者。

3. 對於 HER2 陽性晚期乳癌併有腦轉移病人（參考 ASCO 專家共識處置建議）

- (1) 腦轉移的局部治療選擇包括手術合併術後放射治療、立體定位放射手術（stereotactic radiosurgery, SRS）及全腦放射治療（whole-brain radiotherapy, WBRT）；視病人的存活預後、病灶數量/大小/可切除性、先前治療、病人症狀及轉移病灶是否彌漫而定。
- (2) 若病人在腦轉移診斷時未發生全身性疾病惡化，不應更換全身性治療。
- (3) 若病人在接受 SRS 或 WBRT 後發生顱內疾病惡化（包括病人不適合再接受放射治療），可考慮使用有部分證據^e顯示中樞神經系統活性的全身性治療，如 capecitabine、合併 lapatinib, capecitabine、anthracycline、platinum。目前未有第 III 期隨機分派試驗評估全身性治療用於具有進行性（progressive）腦轉移的病人。

^d 如不適於接受化學治療或希望避免化學治療毒性、有較長無疾病期間（disease-free interval）、疾病負擔極微的病人（特別是內臟侵犯程度）及/或強烈 ER/PR 表現的病人。

^e 這些證據主要來自前瞻性單臂試驗，甚至是病歷系列（case series）或回溯性研究。

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

【本案藥品介紹】

本案藥品 trastuzumab emtansine 是鎖定 HER2 的抗體藥品複合體 (Antibody-drug conjugate, ADC)，成分包含人類抗 HER2 IgG1—「trastuzumab」，透過穩定的硫醚結合物與微管抑制劑「DM1」進行共價連結。Trastuzumab emtansine 每抗體平均含有 3.5 個 DM1 分子[9]。

結合到 HER2 受體的第 IV 小區後，trastuzumab emtansine 開始以受體為媒介進行內化，之後的溶酶體降解過程讓細胞內釋放含有 DM1 的細胞毒性代謝物。DM1 結合到微管蛋白 (tubulin) 的過程會破壞細胞內的微管網絡，導致細胞周期阻滯與細胞凋亡。此外，體外試驗顯示，trastuzumab emtansine 與 trastuzumab 類似，也會抑制 HER2 受體訊息傳遞的功能，引起抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性，並抑制 HER2 過度表現的人類乳癌細胞內的 HER2 胞外區脫落[9]。

本案藥品於我國取得的許可證適應症為「單獨使用時能夠治療 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患。說明：病患應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發」。建議劑量為 3.6 mg/kg，每三週 (為期 21 天的週期) 靜脈輸注一次，直到病情惡化或出現無法接受的毒性為止。

【與本案藥品具有相近治療地位之藥品】

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[10]，本案藥品 trastuzumab emtansine 之 ATC 分類碼為「L01XC14」(monoclonal antibodies)，而 ATC 分類碼前五碼同屬「L01XC」(monoclonal antibodies/ other antineoplastic agents/ antineoplastic agents/ antineoplastic and immunomodulating agents) 之其他藥品成分共有 28 項，其中已於我國上市且許可證適應症範圍涵蓋「治療 HER2 陽性轉移性乳癌」者包括 trastuzumab 及 pertuzumab。

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[11]，以「乳癌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」；經逐項篩選，除本案藥品 trastuzumab emtansine 外，其他獲准用於「治療 HER2 陽性轉移性乳癌」之藥品成分如後表所列。

HER2 標靶治療	lapatinib、trastuzumab、pertuzumab
化學治療	doxorubicin、doxorubicin 微脂體劑型、mitoxantrone、paclitaxel、docetaxel、fluorouracil、capecitabine、tegafur/uracil、tegafur、gemcitabine、vinorelbine、ixabepilone、

	eribulin、ifosfamide、methotrexate
內分泌治療	testosterone、fluoxymesterone、medroxyprogesterone acetate、anastrozole、letrozole、exemestane、tamoxifen、toremifene、fulvestrant、leuprorelin、goserelin、triptorelin

經查健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節抗腫瘤藥物》內容[12]，針對「治療 HER2 陽性轉移性乳癌」，有列載給付規定之藥品成分如下所列；給付規定詳如附錄一。

HER2 標靶治療	lapatinib、trastuzumab、pertuzumab
化學治療	docetaxel、gemcitabine、paclitaxel、vinorelbine、tegafur/uracil、doxorubicin 微脂體劑型、capecitabine、eribulin
內分泌治療	exemestane、anastrozole、letrozole、toremifenetab

綜合上述查詢結果，我國現有可用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人之全身性治療大致可分為 HER2 標靶治療、化學治療、內分泌治療等三類藥品；而參考臨床治療指引建議，依病人是否併有 HR 受體陽性狀態，臨床上可能選擇的治療路徑包括「內分泌治療±HER2 標靶治療」或「化學治療合併 HER2 標靶治療」。

本報告參考臨床治療指引建議^f及臨床專家意見^g，並考量本案藥品的許可證適應症為用於「之前已經接受過轉移性癌症治療的轉移性乳癌病人」（即用作轉移性疾病第二線以後治療），或「在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發的轉移性乳癌病人」（即快速復發病人），在此僅以「化學治療合併 HER2 標靶治療」為主的治療路徑，彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品於表三，並以個別成分呈現。

值得注意的是，臨床治療指引建議的治療選擇包括本案藥品 trastuzumab emtansine、合併 trastuzumab, chemotherapy、合併 lapatinib, trastuzumab、合併 lapatinib, capecitabine；甚若病人先前未接受過 pertuzumab 治療，亦可考慮選用 pertuzumab。而相對來說，HER2 標靶治療於我國取得的許可證適應症及健保給付條件狹窄許多。在我國現行臨床實務中，假若以合併 pertuzumab, trastuzumab,

^f 美國 NCCN 治療指引建議以毒性較低的內分泌治療作為初始治療。

而美國 ASCO 治療指引及歐洲 ABC 4 治療指引建議針對「特定病人」考慮選用內分泌治療±HER2 標靶治療。此外，前者認為儘管臨床醫師可能會討論使用內分泌治療±HER2 標靶治療，但大多數病人仍會接受化學治療合併 HER2 標靶治療。後者認為在 HER2 標靶治療（即 trastuzumab）僅可在轉移性疾病階段使用一次的國家（包括於疾病惡化後的使用未取得許可證適應症或未被給付），對於併有 HR 陽性狀態的 HER2 陽性轉移性乳癌病人，考量 OS 效益，在「內分泌治療合併 HER2 標靶治療」與「化學治療合併 HER2 標靶治療」之間，應優先選用後者。

^g 臨床專家意見為因現行健保給付規定僅給付一次 trastuzumab 療程，故醫師通常會選擇以化學治療合併 HER2 標靶治療作為第一線治療；而當疾病愈進展到後期，使用到內分泌治療的機會也隨之減低。

docetaxel 作為 HER2 陽性轉移性乳癌第一線治療，在第二線以後治療階段，取得許可證適應症之藥品包括本案藥品 trastuzumab emtansine、trastuzumab（含生物相似性藥品）及 lapatinib；而依現行健保給付規定，病人不可再次使用 trastuzumab，故僅有曾接受 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化且併有腦部轉移的病人有機會接受合併 lapatinib, capecitabine 治療，其餘病人則接受化學治療。

在化學治療部分，參考美國 NCCN 及歐洲 ABC 4 治療指引建議，單一藥品或組合藥品化學治療皆是合理的治療選擇（如下所列），但皆偏好接續使用單一藥品化學治療（sequential monotherapy），而將組合藥品化學治療保留給具有高度腫瘤負擔、疾病進展快速、需要快速控制症狀或疾病、器官功能明顯惡化（visceral crisis）的病人。而本報告彙整於表三之化學治療藥品，除依上述許可證查詢結果之外，另參考臨床治療指引建議，額外納入 epirubicin、cyclophosphamide、白蛋白結合型 paclitaxel、carboplatin 及 cisplatin。

單一藥品化學治療 (monotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Doxorubicin ◆ Doxorubicin 微脂體劑型 ◆ Epirubicin ◆ Paclitaxel ◆ Docetaxel ◆ 白蛋白結合型 paclitaxel* ◆ Capecitabine ◆ Gemcitabine[†] ◆ Vinorelbine ◆ Eribulin ◆ Ixabepilone* ◆ Cyclophosphamide ◆ Cisplatin ◆ Carboplatin[‡]
組合藥品化學治療 (combination)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 合併 <u>fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>doxorubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>epirubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil</u> ◆ 合併 <u>docetaxel, capecitabine</u> ◆ 合併 <u>gemcitabine, paclitaxel</u> ◆ 合併 <u>gemcitabine, carboplatin</u>[‡] ◆ 合併 <u>cisplatin, fluorouracil</u> ◆ 合併 <u>cisplatin, capecitabine</u>[§]

* 我國健保尚未收載。

† 我國未核准單獨使用，僅限與 paclitaxel 合併使用。

‡ 我國尚未核准乳癌相關適應症。

§ 我國未核准 capecitabine 與 cisplatin 合併使用。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（以個別成分呈現）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^h	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁱ (詳見附錄一)
(一) HER2 標靶治療				
L01XC03 trastuzumab ^j	應使用於使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之轉移性乳癌患者： 1. 單獨使用於曾接受過一次(含)以上化學療法之轉移性乳癌；除非患者不適合使用 anthracyclin 或 taxane，否則先前之化學治療應至少包括 anthracyclin 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之患者，除非患者不適用荷爾蒙療法。 2. 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。 3. 與芳香環酶抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌	注射劑	150、440 mg/vial	1. 單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+)，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。 2. 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+) 者。 3. 轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人，僅限先前未使用過本藥品者方可使用；但與 pertuzumab 及 docetaxel 併用時，不在此限。
		皮下注射劑	600 mg/vial	
L01XC13 pertuzumab	與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2	注射劑	420 mg/vial	與 trastuzumab 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療

^h 僅列載與「轉移性乳癌」相關的許可證適應症。

ⁱ 僅列載與「轉移性乳癌」相關的健保給付條件。

^j 我國已核有 trastuzumab 之生物相似性藥品許可證(如台灣安進藥品有限公司持有之「康癌停凍晶注射劑 (KANJINTI)」許可證，以及台灣邁蘭有限公司持有之「癌吉清凍晶注射劑 (Ogivri)」許可證)；惟目前皆尚未納入健保給付。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^h	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁱ (詳見附錄一)
	陽性轉移性乳癌病患			之 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+) 轉移性乳癌病患。
L01XE07 lapatinib	<p>1. 在和 capecitabine 併用的情況下，適用於治療腫瘤有 HER2 (ErbB2) 過度表現之現象且曾接受 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期或轉移性乳癌患者。</p> <p>2. 在和芳香酶抑制劑 (aromatase inhibitor) 併用的情況下，適用於治療 Her2/neu (ErbB2) 過度表現，荷爾蒙接受體呈陽性之轉移性乳癌患者，但未曾接受過 trastuzumab 或芳香酶抑制劑治療，且目前不打算進行化療之停經後婦女。</p>	錠劑	250 mg/tab	與 capecitabine 併用，使用於曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之轉移性乳癌併有腦部轉移，且為 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+) 患者。
(二) 化學治療				
L01DB01 doxorubicin	乳癌	注射劑	2 mg/ml ; 10 、 50 mg/vial	健保已收載 (未訂定給付規定)
L01DB01 doxorubicin 微脂 體劑型	用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者	注射劑	2 mg/ml	限用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者
L01DB03 epirubicin	乳腺癌	注射劑	2 mg/ml ; 10 、 50	健保已收載 (未訂定給付規定)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^h	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁱ (詳見附錄一)
			mg/vial	
L01DB07 mitoxantrone	乳癌	注射劑	2 mg/ml	健保已收載 (未訂定給付規定)
L01CD01 paclitaxel	<ol style="list-style-type: none"> 1. 已使用合併療法 (除非有禁忌, 至少應包括使用 anthracycline 抗癌藥) 失敗的轉移乳癌 2. 與 gemcitabine 併用, 可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患 3. 與 herceptin 併用時, 用於治療未接受過化學治療之轉移性且乳癌過度表現 HER-2 之病人 	注射劑	6 mg/ml ; 100 mg/vial	限用於已使用合併療法 (除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline) 失敗的轉移性乳癌患者
L01CD01 白蛋白結合型 paclitaxel	用於以合併化療治療轉移疾病失敗之乳癌。除非臨床上禁用, 否則先前治療應包含一種 anthracycline	凍晶注射劑	100 mg/vial	健保尚未收載
L01CD02 docetaxel	乳癌	注射劑	10、20、40、 80 mg/ml	局部晚期或轉移性乳癌
L01BC02 fluorouracil	乳癌	注射劑	25 、 50 mg/ml	健保已收載 (未訂定給付規定)
L01BC06 capecitabine	<ol style="list-style-type: none"> 1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。 2. 亦可單獨用於對紫杉醇 (taxane) 及 anthracycline 	錠劑	150 、 500 mg/tab	1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^h	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁱ (詳見附錄一)
	化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。			2. 單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。
L01BC53 tegafur/uracil	乳癌	膠囊劑	100 mg/224 mg/cap	限轉移性乳癌之病患使用
L01BC03 tegafur	乳癌症狀之緩解	膠囊劑	200 mg/cap	健保已收載 (未訂定給付規定)
		注射劑	40 mg/ml	
L01BC05 gemcitabine	與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者	注射劑	200、1000、2000 mg/vial	限與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患
L01CA04 vinorelbine	轉移性乳癌	注射劑	10 mg/ml	限用於晚期或無法手術切除之轉移性乳癌病患
		軟膠囊劑	20、30 mg/cap	
L01DC04 ixabepilone	合併 capecitabine 適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者	注射劑	15、45 mg/vial	健保尚未收載
L01XX41 eribulin	用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括	注射劑	0.5 mg/ml	限用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^h	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁱ (詳見附錄一)
	anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療			轉移性乳癌之化學治療輔助性治療
L01AA01 cyclophosphamide	防治癌症	錠劑	50 mg/tab	健保已收載 (未訂定給付規定)
	固體惡性瘤之緩解			
	散發性腫瘤、防止腫瘤復發	注射劑	200、500、 1000 mg/vial	
L01AA06 ifosfamide	乳癌之緩解	注射劑	0.5、1、2 g/vial	健保已收載 (未訂定給付規定)
L01XA01 cisplatin	抗惡性腫瘍劑	注射劑	0.5、1 mg/ml	健保已收載 (未訂定給付規定)
L01XA02 carboplatin	我國尚未核准乳癌相關適應症	—	—	—
L01BA01 methotrexate	固體腫瘤	錠劑	2.5、10 mg/tab	健保已收載 (未訂定給付規定)
	抗惡性腫瘍	注射劑	25、100 mg/ml	
	乳癌	注射劑	100 mg/ml	

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 2014 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2013 年 7 月、2014 年 3 月及 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 7 月公告(後於 2017 年 11 月因給付協議改變而有更新)。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告:於 2017 年 4 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果(搜尋日期為 2019 年 9 月 11 日)。
建議者提供之資料	於 2019 年 8 月 16 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)

於 2019 年 9 月 2 日，於 CADTH/pCODR 之公開網頁，鍵入關鍵字「trastuzumab emtansine」，共查獲 1 份關於 trastuzumab emtansine 用於治療 HER2 陽性轉移性乳癌的藥品評估報告[13]，公告日期為 2014 年 1 月；摘述於後。

1. 給付建議

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]；以下稱委員會) 建議給付 trastuzumab emtansine 用於 HER2 陽性、無法切除的局部晚期或轉移性乳癌病人；惟須符合後列條件：

- (1) Trastuzumab emtansine 的成本效果 (cost effectiveness) 須被改善至可接受的程度。
- (2) 病人的 ECOG 體能狀態 (performance status) 須為 0 或 1 分。
- (3) 病人先前須針對轉移性疾病接受過 trastuzumab 合併化學治療，或在以 trastuzumab 合併化學治療作為輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內疾病復發。

2. 給付理由：

基於 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 可兼具統計及臨床意義地改善 OS 及 PFS，委員會認同 trastuzumab emtansine 具有淨臨床效益；然而，在廠商提供的機密價格下，依經濟指導小組（Economic Guidance Panel）所估算 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）範圍，委員會指出 trastuzumab emtansine 不被認為具有成本效果。

3. 參考品

現行標準治療包括合併 lapatinib, capecitabine，以及 trastuzumab 合併化學治療；而目前仍有需求取得更有效的治療選擇，可更為延長 PFS 及 OS。

4. 臨床證據

- (1) EMILIA 試驗，比較 trastuzumab emtansine 與合併 lapatinib, capecitabine。
 - A. 委員會認為在轉移性疾病階段，對於先前接受過治療的病人可證實有 OS 的改善是不尋常且重要的結果；此外，對於在以合併 trastuzumab, taxane 作為輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內疾病復發的病人，EMILIA 試驗亦提供使用 trastuzumab emtansine 的療效證據。
 - B. 病人通報結果顯示相較於合併 lapatinib, capecitabine，trastuzumab emtansine 可延後發生生活品質惡化的時間。
 - C. 相較於合併 lapatinib, capecitabine 組，trastuzumab emtansine 組稍微有較少受試者發生三級以上不良事件，但部分不良事件如 AST 升高及血小板減少症則較常發生；委員會認為相較於其他全身性治療選擇，trastuzumab emtansine 的整體安全性資料是可接受的。
- (2) 廠商為進行經濟分析，另有提交 trastuzumab emtansine 與合併 trastuzumab, capecitabine 的間接比較結果。對此，委員會認為間接比較的臨床估算具有相當大的不確定性，信賴區間是寬廣的，且廠商未提供任何敏感性分析結果，故無充足證據可對 trastuzumab emtansine 與合併 trastuzumab, capecitabine 的相對療效作出結論（後續的成本效果分析亦然）。

5. 其他考量

- (1) 關於 trastuzumab emtansine 用於在第一線治療中接受 pertuzumab 後發生疾病惡化的病人：委員會基於目前未有探討接續使用 pertuzumab 及 trastuzumab emtansine 的療效證據，故認為目前未知 trastuzumab emtansine 與其他治療的最佳次序。

- (2) 關於 trastuzumab emtansine 用於先前接受 trastuzumab 合併其他非 taxane 類化學治療的病人：委員會在仔細考慮後認為這是合理的。
- (3) 關於 trastuzumab emtansine 用於第三線治療的療效：委員會討論到在 EMILIA 試驗中，針對以 trastuzumab emtansine 作為第三線以後治療的病人（512 人，佔比高達 52%），次族群分析結果證實 PFS 的改善，且 TH3RESA 試驗^k的期中分析結果亦支持此發現，故委員會對此表示認同。
- (4) 關於藥品浪費（drug wastage）：由於 trastuzumab emtansine 是依體重給藥且調製後的藥品僅可保存 24 小時，故當剩餘的藥品不能給其他病人使用時，藥品浪費將帶來明顯的預算衝擊。

6. 病人團體意見

病人重視可延長生命及無惡化存活期、且可維持生活品質的治療。

基於 EMILIA 試驗證實 trastuzumab emtansine 可改善 OS 及 PFS，病人對於 trastuzumab emtansine 的耐受良好，且 trastuzumab emtansine 組相對於合併 lapatinib, capecitabine 組的病人較晚發生生活品質惡化；故整體而言，委員會認為 trastuzumab emtansine 符合病人價值。

（二）PBAC（澳洲）

於 2019 年 9 月 2 日，於 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字「trastuzumab emtansine」，共查獲 3 份關於 trastuzumab emtansine 用於治療 HER2 陽性轉移性乳癌的公開摘要文件（public summary documents）[14-16]，相關 PBAC 會議之召開日期為 2013 年 7 月、2014 年 3 月及 2014 年 11 月。

2013 年 7 月為首次 PBAC 會議，決議為不建議給付，理由為廠商選取的參考品不適當^l，且相較於 PBAC 認為合適的參考品「合併 lapatinib, capecitabine」，trastuzumab emtansine 的 ICER 是不可接受地高，需要大幅調降藥價。於 2014 年 3 月會議，考量到其他評估中的 HER2 標靶藥品申請案（包括 pertuzumab^m及 trastuzumabⁿ），PBAC 建議各利害關係人（包括所有 HER2 標靶藥品的廠商、專

^k TH3RESA 試驗係評估 trastuzumab emtansine 用於先前接受過至少兩線 HER2 標靶治療的病人。

^l 廠商選取「混合的參考品（mixed comparator）」，由合併 lapatinib, capecitabine（佔 40%）、trastuzumab 合併化學治療（佔 58%）、trastuzumab 單獨治療（佔 2%）組成。

^m 建議給付適應症為合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel 用於治療 HER2 陽性轉移性乳癌病人，且病人先前未針對轉移性疾病接受過 HER2 標靶治療或化學治療。值得注意的是，PBAC 的藥物使用次委員會（Drug Utilisation Sub Committee, DUSC）預期 pertuzumab 會有很高的使用率，且由於 pertuzumab 大幅延長存活的效益，未來可接受後線治療的盛行病人群可能更大。

ⁿ 廠商建議終止 trastuzumab 由 Herceptin Program 給付，全數轉由 PBS 給付；建議給付適應症為

業腫瘤團體及使用者)共同努力推進這些藥品的給付,以支持目前實證基礎的臨床實務;PBAC 提議的做法為將 HER2 陽性轉移性乳癌病人在餘生中持續使用的所有 HER2 標靶治療(包括雙重及接續 HER2 阻斷[dual and sequential HER2 blockage])設定預算上限(expenditure cap),並在此基礎下評估各項新興 HER2 標靶治療的成本效果,故該次會議延遲作出決議。於 2014 年 11 月 PBAC 會議,在整體考量 pertuzumab、trastuzumab 及 trastuzumab emtansine 的成本效果與風險分攤協議(risk share arrangement)後,PBAC 同時建議給付前述三項 HER2 標靶治療;在此摘述 trastuzumab emtansine 相關考量於後。

1. 給付建議

建議給付 trastuzumab emtansine 用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人。

摘要澳洲健保藥品給付(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)條件於下:

- (1) 病人的原發腫瘤病灶或轉移性病灶須有經原位雜交(in situ hybridisation, ISH)證實 HER2 基因放大(gene amplification)的證據。
- (2) 病人須在合併 pertuzumab, trastuzumab 治療後發生疾病惡化,或在以 trastuzumab 作為輔助治療期間或完成治療 6 個月內發生疾病惡化。
- (3) 病人的體能狀態分數須為 0 分或 1 分。
- (4) 限用作單獨治療。
- (5) 每位病人一生僅給付一次 trastuzumab emtansine 療程。即在以 trastuzumab emtansine 治療發生疾病惡化後,不再給付 trastuzumab emtansine 治療。
- (6) 不應用於 LVEF < 45% 及/或有症狀的心衰竭病人。心臟功能應以心臟超音波或多開門心室功能攝影(multigated acquisition, MUGA)檢測,在開始治療前及治療期間每三個月一次。

2. 建議理由

- (1) 對於在 trastuzumab 治療後發生疾病惡化的 HER2 陽性乳癌病人,臨床上持續有需求取得額外的治療選擇,故 PBAC 認同 trastuzumab emtansine 具有臨床地位。
- (2) EMILIA 試驗結果顯示 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib,

trastuzumab 用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人,包括(1)先前未針對轉移性疾病接受過 HER2 標靶治療或化學治療,以及(2)先前已針對轉移性疾病接受過 trastuzumab 治療但仍發生疾病惡化。

Commonwealth 於過去 14 年期間藉由 Herceptin Program 以 PBS 以外的預算給付 trastuzumab 用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人,但 ICER 值相當高(於第一線治療約每 QALY 花費 100,000 澳幣,於第二線治療約每 QALY 花費 300,000 澳幣),政府的實際花費已遠超過對 Herceptin Program 的預估花費,且 Herceptin Program 的使用規範與實證基礎的臨床實務不完全相符,例如不支持 trastuzumab 與非 taxane 類化學治療(如 vinorelbine、capecitabine)合併使用;故 PBAC 在決定是否建議給付 trastuzumab 時,有機會終止 Herceptin Program 是一項重要的考量。

capecitabine 具有明確的臨床效益 (OS 中位數增加 5.8 個月, PFS 中位數增加 3.2 個月)。

- (3) 廠商宣稱 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 的療效及安全性較為優越, PBAC 雖可接受, 但指出 trastuzumab emtansine 的部分毒性資料較差; 此外, PBAC 亦對於證據資料的可應用性存有疑慮, 基於在臨床實務中, 大部分病人會在合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 治療失敗後使用 trastuzumab emtansine, 而在 EMILIA 試驗中先前接受過 pertuzumab 治療的病人數太少, 故未知 trastuzumab emtansine 用於先前接受過 pertuzumab 治療病人的療效^o。
- (4) PBAC 認為若 trastuzumab emtansine 的藥價可使其 ICER 值介於每 QALY 花費 45,000 至 75,000 澳幣之間, 將可能解決上述議題相關的不確定性, 故延遲作出決議。而廠商於會議後提出議價方案 (pricing proposal), PBAC 於考量後, 決議建議給付 trastuzumab emtansine。
- (5) 另外, 所有 HER2 標靶藥品的廠商有共同簽訂風險分攤協議 (risk share arrangement), 同意部分退還超過預算上限的款項 (rebate beyond these caps)。

3. 參考品: 合併 lapatinib, capecitabine。

4. 臨床證據:

- (1) EMILIA 試驗。
- (2) PBAC 於 2013 年 7 月公開摘要文件中有論及廠商提交的間接比較資料。對於廠商宣稱 trastuzumab emtansine 相較於 trastuzumab 合併化學治療的療效及安全性較為優越, PBAC 認為此未被良好支持, 並認為雖然間接比較的結果傾向 trastuzumab emtansine, 但信賴區間寬廣且包含 null 值。

5. 其他考量

- (1) PBAC 認為 trastuzumab emtansine 可能用作第二線或第三線治療。
- (2) PBAC 指出合併 lapatinib, capecitabine 可能不是被 trastuzumab emtansine 取代, 而是替換為 trastuzumab emtansine 治療失敗後的第三線治療, 如此將導致更多的財務衝擊; 另一方面, EMILIA 試驗排除先前接受過合併 lapatinib, capecitabine 治療的病人, 未能提供 trastuzumab emtansine 用於 lapatinib 之後的相關療效資料。
- (3) 臨床醫師表示在實務中會依臨床治療指引建議, 在病人進展到轉移性疾病階段時, 再次進行 HER2 檢測。

^o 廠商在 PBAC 會議前曾回應在 EMILIA 試驗中, trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 10.3% 及 8.7% 受試者先前接受過 pertuzumab 治療, 且交互作用測試 (test-for-interaction) 分析結果顯示先前接受過與先前未接受過 pertuzumab 治療的病人未有統計上顯著差異 (p=0.3578, stratified); 但此回應未改變 PBAC 的看法。

6. 使用者意見 (consumer comments)

- (1) PBAC 收到的使用者意見描述一系列關於 trastuzumab emtansine 治療的效益，包括生活品質改善、副作用減少及預後改善。
- (2) 當自費使用 trastuzumab emtansine 治療時，家屬感受到經濟壓力。

(三) NICE (英國)

於 2019 年 9 月 2 日，於 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字「trastuzumab emtansine」，共查獲 1 份關於 trastuzumab emtansine 用於治療 HER2 陽性轉移性乳癌的科技評議指引 (technology appraisal guidance) [17]，公告日期為 2017 年 7 月，後於 2017 年 11 月因給付協議改變而有更新。

值得注意的是，此份科技評議指引係取代 NICE 前於 2015 年 12 月針對相同目標給付族群所公告的另一份科技評議指引 [18]，當時的評估結論為不建議給付 trastuzumab emtansine，因為即便考量病人可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 及生命臨終標準 (end-of-life criteria)，trastuzumab emtansine 仍不被認為具有成本效果。

NHS England 自 2014 年 2 月起藉由癌症給付基金 (Cancer Drugs Fund, CDF) 的形式提供 trastuzumab emtansine 在其上市許可範圍內給予病人使用，而 NICE 於 2017 年 7 月公告的此份科技評議指引乃為 CDF 再評估 (CDF reconsideration) 的結果，廠商提供的資料包括 EMILIA 試驗額外追蹤兩年的數據、PAS 及更新後的經濟評估模型；綜整摘述於後。

1. 給付建議

建議給付 trastuzumab emtansine 在其上市許可範圍內，單獨用作 HER2 陽性、先前接受過 trastuzumab 及 taxane 治療 (分別或合併治療皆可)、無法切除的局部晚期或轉移性乳癌成年病人的一項治療選擇；惟須符合下列條件：

- (1) 病人先前已針對局部晚期或轉移性疾病接受過治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內出現疾病復發。
- (2) 廠商須提供在簡單折扣型病人可近性方案 (simple discount Patient Access Scheme, simple discount PAS) 中協定的藥價折扣^P。

2. 建議理由

^P 廠商原本提出複雜型 PAS (建議由 NHS 支付前 14 個月的 trastuzumab emtansine 治療費用，14 個月後仍接受 trastuzumab emtansine 治療的病人則由廠商支付)；後於 2017 年 10 月同意更改為簡單折扣型 PAS。

- (1) 證據資料顯示 trastuzumab emtansine 為臨床上有效的治療，相對於合併 lapatinib, capecitabine 具有統計上顯著的存活效益。
- (2) 雖然 trastuzumab emtansine 與合併 trastuzumab, capecitabine 的相對療效僅有間接比較證據，但沒有理由認為相對效益不是相當的。
- (3) 基於臨床及成本效果分析，並考量 PAS 及生命臨終標準 (end-of-life criteria)，trastuzumab emtansine 相較於合併 trastuzumab, capecitabine 最可能的 ICER 落在一般被認為具有成本效果的範圍內。

3. 參考品⁹

EMILIA 試驗結果顯示 trastuzumab emtansine 相較於第二線治療選擇「合併 lapatinib, capecitabine」更具臨床療效，故臨床專家預期 trastuzumab emtansine 會被用作第二線治療。

參考臨床專家及諮詢回應意見，委員會同意重要的參考品為合併 trastuzumab, capecitabine。

4. 臨床證據

- (1) 廠商提交 EMILIA 試驗及 TH3RESA 試驗資料；考量臨床專家預期 trastuzumab emtansine 會被用作第二線治療，而兩項試驗中分別有 36% 及 0% 受試者以 trastuzumab emtansine 作為局部晚期或轉移性疾病的第二線治療，故委員會認為 EMILIA 試驗為最重要的臨床證據來源。
- (2) EMILIA 試驗結果顯示 trastuzumab emtansine 具有良好的安全性資料，相較於合併 lapatinib, capecitabine，有較少病人因不良事件導致停止治療 (5.9% vs 17%)，最常見導致病人停止 trastuzumab emtansine 治療的不良事件為血小板數量降低 (2%)。
- (3) 針對與 trastuzumab emtansine 未有直接比較證據的其他參考品，委員會將廠商利用 EMILIA 試驗及額外 4 項隨機對照試驗進行的 Bayesian 混合治療比較 (Bayesian mixed treatment comparison) 結果納入考量，並認為相較於廠商採用的固定效應模型 (fixed-effect model)，證據評估小組

⁹ 英格蘭的臨床實務背景說明：

依 NICE 指引，對於未曾針對轉移性乳癌接受過化學治療且不適用 anthracycline 的病人，第一線治療選擇為合併 trastuzumab, paclitaxel；在疾病惡化後，則建議停用 trastuzumab，除非疾病惡化僅在中樞神經系統內，故第二及三線治療選擇為非標靶的化學治療，如 capecitabine 或 vinorelbine。

在臨床實務中，臨床專家表示第一線標準治療為 trastuzumab 合併化學治療，但最近病人可能會使用合併 pertuzumab, trastuzumab, paclitaxel。第二線治療則各有不同，但大部分病人會使用 trastuzumab 合併化學治療 (capecitabine 或 vinorelbine)，不會常規使用單一藥品化學治療 (如 capecitabine 或 vinorelbine) 於歷經第一線治療失敗的病人；而合併 lapatinib, capecitabine 已於 2015 年 1 月自 CDF 中移除，故亦不再被常規使用。

(Evidence Review Group, ERG) 採用的隨機效應模型 (random-effect model) 可更佳地反應試驗間的異質性。

5. 其他考量

- (1) 英格蘭病人可能使用合併 pertuzumab, trastuzumab, paclitaxel 作為第一線治療，而委員會認為目前未知先前接受過 pertuzumab 治療是否會影響後續以 trastuzumab emtansine 治療的臨床療效，但亦無明確證據顯示情況會是這樣^r。
- (2) Trastuzumab emtansine 用於 HER2 陽性晚期乳癌符合生命臨終標準。

6. 病人團體意見

(1) 病人偏好

即便短暫延長生命，只要可維持生活品質，病人及其家屬通常是高度重視的；此外，病人特別在意治療相關的副作用。臨床專家解釋 trastuzumab emtansine 是有效且耐受良好的治療，相較於部分其他治療選擇有較少副作用。委員會認為病人重視有更多治療選擇，而 trastuzumab emtansine 應該會受到病人及其家屬歡迎。

(2) 病人使用經驗

- A. Trastuzumab emtansine 可阻止疾病惡化，相較於使用其他治療有較佳的生活品質，且副作用很少。Trastuzumab emtansine 消除他們對疾病的害怕，賦予他們有品質的時間與家人朋友相處；最重要且被高度重視的兩個重點是，trastuzumab emtansine 讓他們可以自主生活並持續工作，特別是許多病人是負有照護責任的年輕女性。
- B. 在評議過程中，病人團體「Breast Cancer Now」提交一份請願書（在三週內有 115,000 位病人簽署），極力主張 NICE 與廠商確保病人在英格蘭仍然可以使用 trastuzumab emtansine。委員會指出其職責為考量此項藥品的臨床及成本效果，但委員會瞭解由於過去三年間 NHS England 已藉由 CDF 提供 trastuzumab emtansine 治療給病人使用，故「不建議給付」的決策會讓病人和臨床醫師感覺像是失去一項本來有 NHS 給付的藥品。

(四) 其他實證資料

^r EMILIA 試驗中有 9.5% 受試者先前接受過 pertuzumab 治療，但委員會認為此比例過低而無法得知先前接受過 pertuzumab 治療是否會影響 trastuzumab emtansine 的效果。

另外，臨床專家指出 trastuzumab emtansine 證實用於 trastuzumab 之後的療效，而 trastuzumab 與 pertuzumab 具有相似的作用機轉，故不預期 trastuzumab emtansine 用於 trastuzumab 之後或用於合併 trastuzumab, pertuzumab 之後的效果會有差異。

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 2019 年 9 月 2 日，於 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字「trastuzumab emtansine」，共查獲 1 份關於 trastuzumab emtansine 用於治療 HER2 陽性轉移性乳癌的 SMC 意見 (SMC advice) [19]，公告日期為 2017 年 4 月；摘述於後。

A. 給付建議

建議給付 trastuzumab emtansine 單獨用於 HER2 陽性、先前接受過 trastuzumab 及 taxane 治療 (分別或合併治療皆可)、無法切除的局部晚期或轉移性乳癌成年病人；病人應符合後列條件：

- (a) 先前已針對局部晚期或轉移性疾病接受過治療，或
- (b) 在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內出現疾病復發。

B. 建議理由

- (a) 在 EMILIA 試驗中，相較於合併 lapatinib, capecitabine，trastuzumab emtansine 顯示有顯著的存活效益。
- (b) 廠商提出的複雜型病人可近性方案 (complex Patient Access Scheme, complex PAS) 可改善 trastuzumab emtansine 的成本效果；此項建議的前提為 PAS 於 NHS Scotland 中持續執行，或公告藥價相當於或低於在 PAS 中的價格。
- (c) 此項建議考量病人及臨床醫師參與會議 (Patient and Clinician Engagement meeting, PACE meeting) 的觀點。

C. 參考品^s

Capecitabine (口服) 或 vinorelbine (口服或靜脈注射)；SMC 臨床專家認為病人可能核准外 (off-label) 合併使用 trastuzumab。

D. 臨床證據

- (a) EMILIA 試驗
- (b) 因未有 trastuzumab emtansine 與 capecitabine 或合併 trastuzumab, capecitabine 的比較性資料，廠商另呈現混合治療比較 (mixed treatment comparison, MTC) 結果^t。此外，因不可能在 MTC 網絡中納入 vinorelbine，

^s 合併 lapatinib, capecitabine 未獲 SMC 建議使用。

^t 利用 Bayesian 方法及隨機效應模型 (random-effects model) 進行分析。

其中 trastuzumab emtansine 的 OS 數值取自 EMILIA 試驗的最終分析結果，且為以 RPSFT (Rank

廠商假設 vinorelbine 的療效與 capecitabine 相似；而 SMC 的臨床專家支持此項假設。

- I. 在基礎分析中共納入 6 項試驗，MTC 分析結果顯示相較於 capecitabine 或合併 trastuzumab, capecitabine，trastuzumab emtansine 有較佳的 PFS 及 OS 結果；但此分析結果具有不確定性，因所有比較組合的可信區間 (credible intervals) 皆包含 1，僅有 trastuzumab emtansine 相較於 capecitabine 的 PFS 結果除外。
 - II. 在敏感性分析中排除其中 2 項較不可比較的試驗，分析結果亦顯示在數值上偏好 trastuzumab emtansine。
 - III. 此項 MTC 分析的限制包括未評估異質性 (heterogeneity)、未考量 trastuzumab emtansine 與參考品的相對安全性，以及未報告 trastuzumab emtansine 為最佳治療的可能性或排序 (probability of being best or rankings)。
- E. 其他考量：
- (a) Trastuzumab emtansine 的使用需常規監測不良事件，包括血小板數量、肝臟及心臟功能、神經毒性的表徵/症狀。
 - (b) 轉移性乳癌是不可治癒的疾病，SMC 的臨床專家認為先前接受過 trastuzumab 及 taxane 治療的 HER2 陽性轉移性乳癌病人有未被滿足的臨床需求。
- F. 此項評估案有召開由病人團體代表^u及臨床專科醫師組成的 PACE 會議，旨在 NHS Scotland 現有治療下，評估 trastuzumab emtansine 作為生命臨終及罕見疾病 (orphan-equivalent) 藥品的附加價值；以下摘要 PACE 團體傳達的重點：
- (a) 轉移性乳癌是侵襲性的疾病，導致臟器或中樞神經系統轉移及嚴重症狀；這群病人的前景是非常差的。
 - (b) Trastuzumab emtansine 為有效的治療，帶來治療上的階段性改變 (a step change)，包括史無前例的存活及生活品質效益。
 - (c) Trastuzumab emtansine 已為許多其他國家的標準治療，而在蘇格蘭的治療是落後的，此不平等對病人及其家人/照護者帶來負面的心理影響。
 - (d) Trastuzumab emtansine 改善的耐受性可能允許病人擁有極佳的生活品質及正常運作的機會，這與對於轉移性乳癌的生活期望形成鮮明對比。
 - (e) 與 trastuzumab emtansine 相關的臨床經驗證實病人可能可以返回職場、照

Preserving Structural Failure Time)方法校正轉換治療後的數值。

^u SMC 另有收到由兩個註冊慈善機構「Breast Cancer Care」及「Breast Cancer Now」聯合提交的病人團體資料；而其病人代表皆有參加 PACE 會議，故其提交資料的重點已涵括在整個 PACE 聲明中。

另外，這兩個註冊慈善機構於過去兩年內分別有 <5% 及 0.62% 資助來自製藥公司，其中皆有包括 Roche Products Ltd.。

顧小孩、投入社交活動並維持良好關係；此對於病人的照護者及家人亦有正面影響。

- (f) PACE 團體非常強烈支持 trastuzumab emtansine 可在 NHS Scotland 中取得。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：HER2 陽性且先前接受過 trastuzumab 及一種 taxane 治療的轉移性乳癌成年病人，病人先前應已接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發 排除條件：不設限
Intervention	單獨使用 trastuzumab emtansine
Comparator	已於我國取得上市許可的藥品治療
Outcome	療效結果 (如 OS、PFS、ORR)、病人通報結果 (patient-reported outcome)、安全性結果
Study design	系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)、隨機對照試驗 (randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 9 月 11 日，以 (trastuzumab emtansine)^v 及 (breast) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

【在 Cochrane Library 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字並限縮資料類型後，分別查獲 2 筆 Cochrane review 資料及 204 筆試驗資料。經過逐筆標題與摘要閱讀後，本報告共納入 15 筆試驗資料；

^v Trastuzumab emtansine 關鍵字另包含下列同義字：ado-trastuzumab emtansine、Kadcyla、trastuzumab dm1、t dm 1、t dm1、tmab mcc dm1。

進一步扣除 1 筆重複資料及 2 筆研討會摘要^w後，共剩餘 12 筆試驗資料（源自 EMILIA 試驗、TH3RESA 試驗及 BO29919 試驗）。

【在 PubMed 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字並進一步限縮研究設計後，分別查獲 12 筆系統性文獻回顧暨統合分析資料及 75 筆隨機對照試驗資料。經過逐筆標題與摘要閱讀後，本報告共納入 7 筆隨機對照試驗資料（源自 EMILIA 試驗與 TH3RESA 試驗）；皆與 Cochrane Library 篩選結果相同。

【在 Embase 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字並進一步限縮研究設計後，分別查獲 60 筆系統性文獻回顧暨統合分析資料及 73 筆隨機對照試驗資料。經過逐筆標題與摘要閱讀後，本報告共納入 2 筆系統性文獻回顧暨統合分析資料及 6 筆隨機對照試驗資料（源自 EMILIA 試驗與 TH3RESA 試驗）；皆與 Cochrane Library 及/或 PubMed 篩選結果相同。

總結電子資料庫相關文獻的搜尋結果，本報告共納入 2 筆系統性文獻回顧暨統合分析資料[20, 21]，以及 3 項隨機對照試驗—「EMILIA 試驗」（6 筆資料[22-27]）、「TH3RESA 試驗」（5 筆資料[28-32]）及「BO29919 試驗」（1 筆資料[33]）。

在系統性文獻回顧暨統合分析資料部分，2 筆資料皆為以「研討會摘要」形式發表的間接治療比較（indirect treatment comparison）或混合治療比較（mixed treatment comparison）研究，主旨皆為比較本案藥品 trastuzumab emtansine 與其他 HER2 陽性晚期乳癌治療藥品之臨床療效，第一作者皆為瑞士 F. Hoffmann-La Roche Ltd 公司人員。

在隨機對照試驗部分，3 項試驗皆為第 III 期、開放式作業（open-label）、隨機分派、活性藥品對照試驗。EMILIA 試驗及 BO29919 試驗的受試族群條件相似，皆為先前接受過 trastuzumab 和一種 taxane 藥品治療的 HER2 陽性晚期乳癌病人；主要差異處在於 BO29919 試驗是在中國執行，受試者以中國人為主。TH3RESA 試驗的受試族群則為在至少兩次 HER2 標靶治療（須包括 trastuzumab 及 lapatinib）中發生疾病惡化的 HER2 陽性晚期乳癌病人。

EMILIA 試驗及 TH3RESA 試驗皆已發表 OS 最終分析結果；而 BO29919

^w 此 2 筆研討會摘要皆為 TH3RESA 試驗相關，分別報告主要分析結果及探討生物標記物與療效的相關性，其發表內容後續皆已另發表於期刊文獻中，故予以排除。

試驗則僅有《ClinicalTrials.gov》網站之登錄資料，尚無公開結果，故本報告後續將不針對 BO29919 試驗進行討論。

依本案藥品之許可證適應症內容來看，EMILIA 試驗及 TH3RESA 試驗皆為相關療效證據資料；而考量建議者所訴求的健保給付適應症內容為「不包含第三線之後的治療」，在 EMILIA 試驗中，以試驗藥品作為第一線治療、第二線治療及第三線以後治療的受試者比例分別為 12%、36% 及 52%；TH3RESA 試驗的受試者則大多先前接受過多次全身性治療（不計入單一藥品賀爾蒙治療的全身性治療次數中位數為 4 次），且受試者先前皆接受過 trastuzumab 及 lapatinib 治療；因此，本報告將主要摘要說明 EMILIA 試驗結果，另將 TH3RESA 試驗結果彙整於附錄五，以供參考。

【系統性文獻回顧暨統合分析】

第一篇於 2013 年發表的研討會摘要[20]，納入於 1998 年 1 月至 2012 年 12 月間發表的對照試驗，研究藥品須為 HER2 陽性晚期乳癌治療藥品，病人須先前在輔助治療或轉移性乳癌階段中接受過 trastuzumab 和 taxane，並在最近一次針對局部晚期或轉移性乳癌的治療後發生疾病惡化，或在針對早期疾病的治療後 6 個月內發生疾病惡化。結果共有 7 項隨機分派試驗及 2 項非隨機分派試驗符合納入條件，但僅將具有共同參考品（common reference）的其中 5 項試驗納入間接治療比較（indirect treatment comparison）分析。

第二篇於 2017 年發表的研討會摘要[21]，納入於 1998 年 1 月至 2016 年 6 月間發表的對照試驗，研究藥品須為 HER2 陽性晚期乳癌治療藥品，病人須在轉移性乳癌階段接受 trastuzumab 和 taxane 治療後發生疾病惡化，或在輔助治療後 6 個月內快速復發。結果共有 6 項隨機分派試驗符合納入條件並納入混合治療比較（mixed treatment comparison），採用固定效應模式（fixed-effect model）分析。

兩篇研究的分析結果彙整於下；惟在解讀結果時須留意，兩篇研究所發表的資訊皆非常有限，未知其納入的試驗為何，且第一作者皆為瑞士 F. Hoffmann-La Roche Ltd 公司人員。

第一篇研討會摘要的研究結果		
比較藥品	PFS	OS
合併 <u>trastuzumab, capecitabine</u> *	0.53 (0.32 to 0.86) p= 0.01	0.56 (0.35 to 0.91) p= 0.01
單獨使用 capecitabine	0.36 (0.25 to 0.51) p< 0.0001	0.53 (0.39 to 0.72) p= 0.0009
第二篇研討會摘要的研究結果		

比較藥品	PFS	OS
合併 <u>trastuzumab, capecitabine</u> *	0.67 (0.50 to 0.90)	0.78 (0.55 to 1.10)
單獨使用 capecitabine	0.40 (0.29 to 0.54)	0.67 (0.52 to 0.87)
單獨使用 neratinib *	0.55 (0.39 to 0.77)	0.60 (0.39 to 0.93)
合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, capecitabine</u> *	0.82 (0.56 to 1.19)	1.15 (0.73 to 1.79)

備註：表格中數值為 trastuzumab emtansine 相較於比較藥品的 HR (95% CI)。

* 此藥品或藥品組合未於我國取得許可證適應症。

【隨機對照試驗】

以下摘要說明 EMILIA 試驗；參考資料除本報告於電子資料庫中尋獲的 6 筆資料[22-27]，另包含《ClinicalTrials.gov》網站公開資訊[34]，以及美國食品藥品監督管理局（Food and Drug Administration, FDA）與歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）所公布的藥品審查報告[35, 36]。

A. 試驗基本資訊

主旨	評估 trastuzumab emtansine 相較於合併 <u>lapatinib, capecitabine</u> 用於先前接受過 trastuzumab 和一種 taxane 藥品治療的 HER2 陽性晚期乳癌病人之療效及安全性
設計	第 III 期、多國、多中心、開放式作業（open-label）、隨機對照試驗*
主要納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡 ≥ 18 歲的男性或女性 2. 經中央確認為 HER2 陽性（IHC 分數 3+ 及/或 FISH 放大率 ≥ 2.0） 3. 組織學或細胞學上確認的侵襲性乳癌 4. 先前接受過的乳癌治療須包含 trastuzumab 和一種 taxane 藥品，可為單獨使用或與其他藥品合併使用，可在輔助治療、無法切除的局部晚期或轉移性疾病階段 5. 在最近一次針對局部晚期或轉移性乳癌的治療期間或之後發生疾病惡化，或在輔助治療完成後 6 個月內發生疾病惡化 6. 可測量及/或無法測量的疾病（依 modified RECIST 第 1.0 版定義）；排除僅有中樞神經系統疾病者 7. 左心室射出分率（left ventricular ejection fraction, LVEF）≥ 50%；以心臟超音波或 MUGA 檢測 8. ECOG 體能狀態分數為 0 分或 1 分
主要排除條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 先前接受過 trastuzumab emtansine、lapatinib 或 capecitabine 治療 2. 三級以上周邊神經病變（依 CTCAE 第 3.0 版定義） 3. 在隨機分派前 7 天內接受過賀爾蒙治療，或在隨機分派前 21 天內接受過任何非賀爾蒙抗癌藥品/生物藥品/研究藥品治療 4. 在隨機分派前 14 天內接受過放射治療 5. 具有尚未接受治療、有症狀或需接受治療以控制症狀的中樞神經系統轉移，或在隨機分派前 2 個月內接受過任何放射治療、手術或其

	他治療（包括類固醇）以控制中樞神經系統轉移的症狀者 6. 具有下列病史：有症狀的鬱血性慢性心衰竭、需接受治療的嚴重心律不整、於隨機分派前 6 個月內有心肌梗塞或不穩定心絞痛 7. 無法耐受 trastuzumab 治療（如第三級/第四級輸注反應）	
試驗分組 [†]	Trastuzumab emtansine 組 [‡] (495 人)	合併 <u>lapatinib, capecitabine</u> 組 [§] (496 人)
主要指標	無疾病惡化存活期（progression-free survival, PFS）[獨立審查] [¶] 、 整體存活期（overall survival, OS）、 安全性結果	
統計分析	1. 療效結果於治療意向族群（intention to treat [ITT] population）中分析；安全性結果則依受試者實際使用的治療分析，且於至少接受過一劑試驗藥品的受試族群中進行。 2. PFS 最終分析預計在發生 508 個經獨立審查評估的事件後進行，並同時進行 OS 第一次期中分析；OS 最終分析預計在發生 632 個死亡事件後進行。 3. 在完成 OS 第一次期中分析後，計畫書增列在發生 50% 目標事件時進行 OS 第二次期中分析。 4. 為校正多重比較，採用固定次序的假說檢定程序（fixed-sequence hypothesis procedure）；首先檢定 PFS（雙尾型一誤差為 0.05），若達統計上顯著再檢定 OS（型一誤差雙尾為 0.05，以 Lan-DeMets 消耗函數分配於期中分析及最終分析）；若兩項主要療效指標皆達統計上顯著，將依序檢定次要療效指標。	

* 隨機分派的分層因子包括地理位置（美國 vs 西歐 vs 其他）、先前針對無法切除的局部晚期或轉移性疾病接受過的化學治療次數（0 或 1 次 vs >1 次）、疾病侵犯位置（內臟 vs 非內臟）。

[†] 治療直至發生疾病惡化（經研究者評估）或不可處理的毒性。

[‡] Trastuzumab emtansine 的使用劑量為 3.6 mg/kg，每 21 天靜脈注射一次。

[§] Lapatinib 的使用劑量為 1250 mg，每天口服一次；capecitabine 的使用劑量為 1000 mg/m²，於 21 天治療週期的第 1 至 14 天每 12 小時口服一次；停用 capecitabine 的病人可繼續接受 lapatinib 治療，反之亦然。

[¶] 依據 modified RECIST 第 1.0 版標準進行評估，於基期評估後，每 6 週評估一次，直至發生經研究者評估認定的疾病惡化。於發生惡化 6 週後需額外再接受一次評估。

B. 受試族群

- (a) 於 2009 年 2 月至 2011 年 10 月期間共納入 991 位受試者，其中 495 位受試者隨機分派至 trastuzumab emtansine 組，496 位受試者隨機分派至合併 lapatinib, capecitabine 組。兩組分別有 5 位及 8 位受試者未接受試驗藥品。
- (b) 共納入 5 位男性受試者；trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 1 位及 4 位。
- (c) 兩組受試者的基本特性及疾病特徵相似：
 - I. 年齡中位數為 53 歲，大部分為白人（74%），亞洲人佔 18%。
 - II. 62% 受試者的 ECOG 體能狀態為 0 分，37% 為 1 分。

III. 9.6%受試者（95 位）於基期時具有已接受過治療或無症狀的中樞神經系統轉移。

IV. 55%受試者為 ER 陽性及/或 PR 陽性，41%曾接受過內分泌治療。

V. 以曾接受過的任何全身性治療來看，分別有 12%（118 位）、36%（361 位）及 52%（512 位）受試者以試驗藥品作為第一線治療^x、第二線治療及第三線以後治療。

VI. 其餘疾病特徵詳如下表。

	Trastuzumab emtansine (495 人)	合併 <u>lapatinib,</u> <u>capecitabine</u> (496 人)
疾病侵犯位置		
內臟	334 人 (67%)	335 人 (68%)
非內臟	161 人 (33%)	161 人 (32%)
先前 trastuzumab 治療目的		
針對轉移性及/或早期乳癌	417 人 (84%)	419 人 (84%)
僅針對早期乳癌	78 人 (16%)	77 人 (16%)
先前 trastuzumab 治療期間		
<1 年	210 人 (42%)	212 人 (43%)
≥1 年	285 人 (58%)	284 人 (57%)
先前全身性治療		
Anthracycline	303 人 (61%)	302 人 (61%)
其他化學治療	385 人 (78%)	382 人 (77%)
其他生物藥品（非 trastuzumab 或 pertuzumab）	13 人 (3%)	21 人 (4%)
內分泌治療	205 人 (41%)	204 人 (41%)

C. 療效結果

(a) 在共同主要療效指標方面：

I. 於 PFS 最終分析時（追蹤期間中位數約 13 個月時），trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組經獨立審查的 PFS 中位數分別為 9.6 個月及 6.4 個月，兩組差值為 3.2 個月且具統計顯著性（HR=

^x 另報告有 12%受試者（118 位）是在輔助治療完成後 6 個月內復發，且尚未針對轉移性乳癌接受過全身性治療；數值與此處報告有 12%受試者以試驗藥品作為第一線治療相同。

此外，參考美國 FDA 審查報告，僅有 12 位受試者於基期時具有局部復發疾病；而參考歐盟 EMA 審查報告，申請商指出僅有 15 位受試者為局部晚期乳癌，trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 6 位及 9 位。雖然兩份報告數值不相同，但可顯示局部晚期乳癌病人比例約為 1 至 1.5%。

0.65；95% CI= 0.55 to 0.77； $p < 0.001$)^y。

- II. 於 OS 第二次期中分析時（追蹤期間中位數約 19 個月），共發生 331 件死亡事件，兩組 OS 中位數分別為 30.9 個月及 25.1 個月，兩組差值為 5.8 個月且具統計顯著性（HR= 0.68；95% CI= 0.55 to 0.85； $p < 0.001$ ）。此時的分析結果跨越預先訂定的療效界線（ $p < 0.0037$ 或 $HR < 0.727$ ），故被視為確認性分析；此後合併 lapatinib, capecitabine 組的受試者可轉換治療至 trastuzumab emtansine 組，惟受試者須仍能符合原來的試驗納入條件。
- III. 於最終描述性分析時（trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組之追蹤期間中位數分別為 47.8 個月及 41.9 個月），合併 lapatinib, capecitabine 組已有 27% 受試者轉換治療至 trastuzumab emtansine 組^z。
- (i) 此時，trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組的 OS 中位數分別為 29.9 個月及 25.9 個月（HR= 0.75；95% CI= 0.64 to 0.88）。
- (ii) 在事後進行的敏感性分析中（係將合併 lapatinib, capecitabine 組中有接受轉換治療的受試者設限在轉換治療之時），顯示相似的 OS 效益，兩組的 OS 中位數分別為 29.9 個月及 24.6 個月（HR= 0.69；95% CI= 0.59 to 0.82）。
- (b) 另外，相較於合併 lapatinib, capecitabine 組，trastuzumab emtansine 組有顯著較高比例的受試者達到腫瘤客觀反應（ORR= 43.6% vs 30.8%； $p < 0.001$ ）；以部分反應（partial response）為主。
- (c) 其他次要療效指標結果也都偏好 trastuzumab emtansine 組，包括經研究者評估的 PFS（兩組中位數分別為 9.4 個月及 5.8 個月；HR= 0.66；95% CI= 0.56 to 0.77； $p < 0.001$ ）及反應持續時間（兩組中位數分別為 13 個月/6.5 個月；未進行統計檢定）。

	Trastuzumab emtansine (495 人)	合併 <u>lapatinib, capecitabine</u> (496 人)	兩組 差值
主要療效指標			
PFS [獨立審查]	<u>最終分析：追蹤期間中位數約 13 個月</u>		+3.2
	中位數 9.6 個月 HR= 0.65；95% CI= 0.55 to 0.77； $p < 0.001$	中位數 6.4 個月	

^y 於 PFS 最終分析時，同時有進行 OS 第一次期中分析，當時共發生 223 件死亡事件，惟 OS 分析結果（HR= 0.62；95% CI= 0.48 to 0.81； $p = 0.0005$ ）尚未能跨越預先訂定的療效界線（ $p < 0.0003$ 或 $HR < 0.617$ ）。

^z 自停用對照組治療至轉換為 trastuzumab emtansine 治療的時間間隔中位數為 51.2 週，這群受試者使用 trastuzumab emtansine 的治療期間中位數為 6.3 個月。

	Trastuzumab emtansine (495 人)	合併 <u>lapatinib, capecitabine</u> (496 人)	兩組 差值
確認性 分析	第二次期中分析：追蹤期間中位數約 19 個月		+5.8
	中位數 30.9 個月 HR= 0.68 ; 95% CI= 0.55 to 0.85 ; p<0.001	中位數 25.1 個月	
OS* 描述性 分析	最終分析：追蹤期間中位數分別為 47.8 個月及 41.9 個月		+4.0
	中位數 29.9 個月 HR= 0.75 ; 95% CI= 0.64 to 0.88	中位數 25.9 個月	
	針對最終分析結果進行敏感性分析 [†]		+5.3
	中位數 29.9 個月 HR= 0.69 ; 95% CI= 0.59 to 0.82	中位數 24.6 個月	
次要療效指標 (皆為追蹤期間中位數約 13 個月的數據)			
PFS [研究者評估]	中位數 9.4 個月 HR= 0.66 ; 95% CI= 0.56 to 0.77 ; p<0.001	中位數 5.8 個月	+3.6
ORR (CR) [‡] [獨立審查]	43.6% (1.0%) p<0.001	30.8% (0.5%)	+12.7%
DOR [§] [獨立審查]	中位數 12.6 個月 (未進行統計檢定)	中位數 6.5 個月	+6.1

* Trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組的一年存活率分別為 85.2% 及 78.4%，兩年存活率分別為 64.7% 及 51.8%。

[†] 此為事後進行的敏感性分析，係將合併 lapatinib, capecitabine 組中 27% 有接受轉換治療至 trastuzumab emtansine 組的受試者設限在轉換治療之時。

[‡] 僅針對 ITT 族群中於基期時具有可測量病灶的受試者 (佔 79%；trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 397 及 389 人) 進行評估，在第一次紀錄到反應至少 28 天後會再次確認。

[§] 僅針對 ITT 族群中對試驗藥品有腫瘤客觀反應的受試者進行評估。

(d) 次族群分析：

I. 文獻指出在大部分預先訂定的次族群分析中，trastuzumab emtansine 組顯示與整體族群結果一致的 PFS 及 OS 效益；除了下列次族群。

次族群 (人數佔比)	PFS, HR (95% CI)	OS, HR (95% CI)
75 歲以上 (2.5%) [*]	3.51 (1.22 to 10.13)	3.45 (0.94 to 12.65)
基期時疾病無法測量 (20.7%)	0.91 (0.59 to 1.42)	0.96 (0.54 to 1.68)
疾病侵犯位置非內臟 (32.5%) [†]	0.96 (0.71 to 1.30)	1.05 (0.69 to 1.61)

* 在解讀時須留意因此次族群人數較少，無法得到明確結論。

[†] 參考歐盟 EMA 審查報告，此處對於疾病侵犯位置的分類僅依據研究者判斷；而申請商後續有另依據獨立審查評估結果並採用不同的「內臟疾病」定義進行額外分析，結果顯示疾病侵犯位置非內臟的次族群亦顯示與整體族群結果一致的效益。

II. 另呈現依種族分析的次族群結果如下：

次族群 (人數佔比)	PFS, HR (95% CI)	OS, HR (95% CI)
白人 (74%)	0.63 (0.52 to 0.77)	0.77 (0.60 to 0.99)
亞洲人 (18%)	0.82 (0.57 to 1.18)	0.57 (0.34 to 0.97)
其他種族 (8%)	0.59 (0.31 to 1.11)	0.43 (0.19 to 0.98)

III. 澳洲 PBAC 於評估報告中指出相較於先前已針對轉移性乳癌接受過全身性治療的病人，先前未針對轉移性乳癌接受過全身性治療的病人 (fast-relapsing patients, 佔 12%) 似乎有獲得較多效益的傾向，雖然未達統計上顯著差異。

次族群 (人數佔比)	PFS, HR (95% CI)	OS, HR (95% CI)
先前未針對轉移性乳癌接受過全身性治療 (12%)	0.51 (0.30 to 0.85)	0.61 (0.32 to 1.16)
先前已針對轉移性乳癌接受過全身性治療 (88%)	0.69 (0.58 to 0.82)	0.72 (0.57 to 0.90)

(e) 針對基期時具有中樞神經系統轉移的受試者進行回溯性探索分析：

- I. Trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別僅有 45 位及 50 位受試者於基期時具有中樞神經系統轉移；另須留意的是，受限於試驗病人條件^{aa}，這些受試者的中樞神經系統轉移皆是接受過治療、無症狀的，未有受試者具有進行性的、有症狀的中樞神經系統轉移。
- II. 在中樞神經系統惡化發生率方面，兩組結果分別為 22.2% (10/45 位) 及 16.0% (8/50 位)^{bb}；惟須留意試驗期間內乃視臨床需求進行腦部影像學檢查，未強制要求，故此數據在兩組中皆可能有低估之虞。
- III. 在療效結果方面，在基期時有中樞神經系統轉移的受試者中，相較於合併 lapatinib, capecitabine，trastuzumab emtansine 可顯著改善 OS (第二次期中分析之中位數分別為 26.8 個月及 12.9 個月；HR= 0.38, 95% CI= 0.18 to 0.80, p= 0.008)，但 trastuzumab emtansine 組有較多受試者 (82.1% vs 63.6%) 在停用試驗藥品後接受後續抗癌治療，如 HER2 標靶藥品、化學治療及放射治療。兩組經獨立審查的 PFS 結果則為相似 (中位數分別為 5.9 個月及 5.7 個月；HR= 1.00, 95% CI= 0.54 to 1.84, p= 1.000)。在多變項分析 (校正基期風險因子) 中亦得到相似的結果。

D. 病人通報結果

^{aa} EMILIA 試驗的排除條件之一為「未接受治療的中樞神經系統轉移、具有症狀的中樞神經系統轉移、在隨機分派前 2 個月內須接受治療以控制中樞神經系統轉移症狀、僅有中樞神經系統疾病」。

^{bb} 另外，在基期時未有中樞神經系統轉移的受試者中，trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 2.0% (9/450 位) 及 0.7% (3/446 位) 受試者發生中樞神經系統惡化。

- (a) 僅針女性受試者進行評估，且需具有基期評估分數及至少一次基期後評估分數；trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 450 位及 445 位受試者可進行評估。
- (b) 「至發生症狀惡化的時間 (time to symptom progression)」^{cc} 為預先訂定的次要療效指標之一，結果顯示 trastuzumab emtansine 組相較於合併 lapatinib, capecitabine 組至發生症狀惡化的時間顯著較長，兩組中位數分別為 7.1 個月及 4.6 個月 (HR= 0.80; 95% CI= 0.67 to 0.95; p= 0.012)。
- (c) 承上，值得注意的是，兩組受試者於停用試驗藥品前的 FACT-B TOI-PFB 分數皆略高於基期，而在停用試驗藥品後則皆低於基期評估分數。
- (d) 「症狀有臨床上顯著改善的病人比例」^{dd} 及「有腹瀉症狀的病人比例」^{ee} 為預先訂定的探索性指標，前項結果顯示兩組無顯著差異 (55.3% vs 49.4%; p= 0.842); 而後項結果顯示兩組於基期時的比例相似，但於治療期間，合併 lapatinib, capecitabine 組有腹瀉症狀的病人比例增加 1.5 至 2 倍，trastuzumab emtansine 組則仍與基期數值相似。
- (e) 「身體福祉變化」^{ff} 為特設 (ad hoc) 的探索性指標，結果顯示在「受副作用困擾」此項目上，trastuzumab emtansine 組相較於合併 lapatinib, capecitabine 組有臨床上及統計上顯著的改善；其他項目的結果雖然亦偏好 trastuzumab emtansine 組，但皆未達臨床上或統計上顯著。
- (f) 在解讀上述結果時，須留意 EMILIA 試驗為開放式作業設計，可能影響主觀性指標的通報。

E. 安全性結果

- (a) 考量於最終分析時，合併 lapatinib, capecitabine 組中已有 27% 受試者轉換組別治療，故此處呈現 OS 第二次期中分析時的追蹤結果；而最終分析時觀察到的不良事件發生率及態樣大致與此結果相似，自對照組轉換治療至 trastuzumab emtansine 組的受試者所報告的安全性資料亦然。
- (b) Trastuzumab emtansine 組相較於合併 lapatinib, capecitabine 組，較少需要調降劑量 (16.3% vs 27.3% [lapatinib] and 53.4% [capecitabine])。

^{cc} 評估工具為乳癌癌症治療功能性評估量表 (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, FACT-B) 的試驗結果指標 — 身體/功能/乳癌次量表 (Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast, TOI-PFB)，用以測量乳癌病人的身體及功能福祉；分數介於 0 至 92 分，分數愈高代表生活品質愈佳；臨床上顯著變化的定義為分數差異達 5 分以上。

「至發生症狀惡化的時間 (time to symptom progression)」定義為自隨機分派起，至 FACT-B TOI 分數與基期相比第一次下降達 5 分以上的時間。

^{dd} 評估工具為 FACT-B TOI-PFB；「症狀有臨床上顯著改善」定義為至少有一次基期後分數與基期相比增加達 5 分以上。

^{ee} 評估工具為腹瀉評估量表 (Diarrhea Assessment Scale)，包含頻率 (每天 ≥ 2 次)、有急迫感 (urgency)、糞便成形度 (consistency)、腹部不適程度等 4 個項目。

^{ff} 評估工具為 FACT-B 的身體福祉次量表 (physical well being, PWB)，包含缺乏能量、噁心、有困難滿足家人需求、有疼痛、受副作用困擾、感覺不適、被迫待在床上等 7 個項目；臨床上顯著變化的定義為兩組分數差異達 0.25 分以上。

- (c) Trastuzumab emtansine 組相較於合併 lapatinib, capecitabine 組，較少發生三級以上不良事件 (41% vs 57%)。
- I. Trastuzumab emtansine 組最常報告的第三級或第四級不良事件為血小板減少症 (12.9% vs 0.2%)^{gg}、血清轉胺酶升高 (AST 升高 [4.3% vs 0.8%]、ALT 升高 [2.9% vs 1.4%])、貧血 (2.7% vs 1.6%)。
- II. 合併 lapatinib, capecitabine 組最常報告的第三級或第四級不良事件為腹瀉 (20.7% vs 1.6%)、肢端紅腫症 (palmar-plantar erythrodysesthesia) (16.4% vs 0%)、嘔吐 (4.5% vs 0.8%)。
- (d) Trastuzumab emtansine 組的整體出血比例較高 (29.8% vs 15.8%)，但第三級或第四級出血事件的比例在兩組中皆低 (1.4% vs 0.8%)。
- (e) 在試驗期間，大部分受試者維持 LVEF \geq 45% (trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 97.1% 及 93.0%)，兩組各有 3 位受試者 LVEF 下降至 $<$ 40%；trastuzumab emtansine 組有 1 位受試者發生三級以上左心室收縮功能不全^{hh}，合併 lapatinib, capecitabine 組則無。

	Trastuzumab emtansine (490 人)	合併 <u>lapatinib, capecitabine</u> (488 人)
任何等級不良事件	95.9%	97.7%
三級以上不良事件	40.8%	57.0%
嚴重不良事件	15.5%	18.0%
因不良事件而退出試驗	5.9%	7.6% 因 lapatinib； 9.4% 因 capecitabine
不良事件相關死亡	1 位 [*]	4 位 [†]

* 死因包括 1 位代謝性腦病變。

† 死因包括 1 位冠狀動脈疾病、1 位多重器官衰竭、1 位昏迷及 1 位水腫。

F. 文獻結論

對於先前接受過 trastuzumab 和一種 taxane 藥品治療的 HER2 陽性晚期乳癌病人，相較於合併 lapatinib, capecitabine，使用 trastuzumab emtansine 治療可顯著延長 PFS 及 OS，且毒性較小。

(五) 建議者提供之資料

建議者自評本案藥品 trastuzumab emtansine 屬突破創新新藥，並於「藥物納

^{gg} 值得注意的是，在我國 trastuzumab emtansine 仿單中提及在 EMILIA 試驗的亞洲人次族群中，三級以上血小板減少症的發生率在 trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組中分別為 45.1% 及 1.3%。

^{hh} EMILIA 試驗採用 CTCAE 第 3.0 版，第三級事件定義為有症狀的慢性心衰竭但對治療有反應；休息時射出分率 (resting ejection fraction) 為 20 至 40%，縮短分率 (shortening fraction) $<$ 15%。

入全民健康保險給付建議書」中呈現系統性文獻回顧結果，共提供 18 篇建議收載藥品相關文獻之全文資料，簡要說明於後：

1. 有 4 篇文獻資料為 EMILIA 試驗相關（分別報告主要試驗結果、中樞神經系統轉移次族群結果、腫瘤生物標記物與療效關係、病人通報結果）。
2. 有 2 篇文獻資料為針對日本 HER2 陽性晚期乳癌病人進行的第 II 期單臂臨床試驗。
3. 有 3 篇文獻資料為第 IIIb 期單臂臨床試驗「KAMILLA 試驗」相關（分別報告主要研究結果、65 歲以上老年人次族群結果、中樞神經系統轉移次族群結果）；皆為研討會摘要。
4. 有 3 篇文獻資料探討 trastuzumab 及 lapatinib 抗藥性。
5. 有 1 篇文獻資料以加拿大健康照護系統觀點探討 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 用於 HER2 陽性局部晚期或轉移性乳癌之不良事件相關處置費用。
6. 有 3 篇文獻資料探討真實世界中 trastuzumab emtansine 用於先前接受過 pertuzumab 治療的轉移性乳癌病人之療效；其中 2 篇為研討會摘要。
7. 有 2 篇文獻資料為臨床治療指引，包括美國 NCCN 及歐洲 ABC 4 治療指引。

此外，建議者於「藥物納入全民健康保險給付建議書」中列載有其委外進行的間接比較分析結果，旨在評估 trastuzumab emtansine 相較於其他 HER2 陽性轉移性乳癌治療藥品的臨床療效；惟僅有提供下列分析結果，並據此宣稱針對第二線治療，無論相較於合併 trastuzumab, capecitabine 或是單獨使用 capecitabine，單獨使用 trastuzumab emtansine 皆有更好的 PFS 及 OS 結果。

		Trastuzumab emtansine vs 合併 <u>trastuzumab, capecitabine</u>	Trastuzumab emtansine vs 單獨使用 capecitabine
PFS	HR (95% CI)	0.53 (0.32 to 0.86)	0.36 (0.25 to 0.51)
	<i>p</i> 值	0.01	0.0001
OS	HR (95% CI)	0.56 (0.35 to 0.91)	0.53 (0.39 to 0.72)
	<i>p</i> 值	0.01	0.0009

【本報告評論】

建議者所附的 EMILIA 試驗相關文獻資料及其委外進行的間接比較分析結果符合本報告訂定的 PICOS，其中 EMILIA 試驗結果已於前面章節摘要說明，而間接比較分析結果則受限於未提供詳細資料，無法進一步評估。

另外，關於建議者所附的其他資料，經逐篇檢視摘要內容，針對其中 3 篇與「trastuzumab emtansine 用於先前接受過 pertuzumab 治療的轉移性乳癌病人之療

效」相關的真實世界文獻資料，考量此項議題在主要醫療科技評估組織公告的評估報告中皆有論及，且亦為我國臨床情境可能面臨的問題，本報告將進一步簡要說明其研究結果，並針對此議題另於電子資料庫中進行搜尋，綜整結果詳如附錄六。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者對於本案藥品 trastuzumab emtansine 所建議健保給付的適應症內容與藥品許可證適應症大致相同，即「單獨使用時能夠治療 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患。說明：病患應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。」；差異處在於建議者所建議的本案藥品臨床定位「不包括第三線之後的治療」。

以下內容，本報告針對目前已獲健保給付的藥品及臨床定位，分就兩個目標病人族群進行療效參考品的討論。

1. 「之前已經接受過轉移性癌症治療」的 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病人

在綜合考量臨床治療指引建議、我國藥品許可證適應症、現行健保給付條件、療效實證資料及臨床專家意見後，本報告認為此病人族群的療效參考品選擇需考慮病人是屬於「初診斷即為轉移疾病 (*de novo metastases*)」或「復發性轉移疾病」，進一步說明如後：

(1) 初診斷即為轉移病人 (*de novo metastases*)

考量臨床專家表示此類病人於第一線治療失敗後即發生腦轉移的比例較低，且在其先前的治療路徑中，很可能尚未接受過 anthracycline 類藥品治療，故囿於給付規定限制，本報告認為療效參考品為「合併 lapatinib, capecitabine」的合理性較低，應以「化學治療」為主（如下表所列），其中考量化學治療藥品的給付規定及臨床治療指引建議，又以 anthracycline 類藥品（如 doxorubicin、doxorubicin 微脂體劑型、epirubicin）為首要。

(2) 復發性轉移病人

若病人曾接受 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化且併有腦部轉移，療效參考品可為「合併 lapatinib, capecitabine」，且本案藥品與合併 lapatinib, capecitabine 具有直接比較資料 (EMILIA 試驗)；否則，療效參考品為

「化學治療」(同樣如下表所列)，其中以有間接比較資料的「capecitabine」為首要。

單一藥品化學治療 (monotherapy)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Doxorubicin ◆ Doxorubicin 微脂體劑型 ◆ Epirubicin ◆ Paclitaxel ◆ Docetaxel ◆ Capecitabine ◆ Vinorelbine ◆ Eribulin ◆ Cyclophosphamide ◆ Cisplatin
組合藥品化學治療 (combination)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 合併 <u>fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>doxorubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>epirubicin, cyclophosphamide</u> ◆ 合併 <u>cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil</u> ◆ 合併 <u>docetaxel, capecitabine</u> ◆ 合併 <u>gemcitabine, paclitaxel</u> ◆ 合併 <u>cisplatin, fluorouracil</u>

※此處化學治療藥品的納入原則為獲臨床治療指引建議可用於 HER2 陽性晚期乳癌，且於我國取得許可證適應症及健保給付者。

此外，參考臨床治療指引建議，係偏好接續使用單一藥品化學治療；對於具有高度腫瘤負擔、疾病進展快速、需要快速控制症狀或疾病、器官功能明顯惡化 (visceral crisis) 的特定病人，可考慮使用組合藥品化學治療。

2. 「在輔助治療完成後 6 個月內復發」的 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病人

在綜合考量臨床治療指引建議、我國藥品許可證適應症、現行健保給付條件、療效實證資料及臨床專家意見後，本報告認為此病人族群於臨床上應不常見ⁱⁱ，而療效參考品的選擇較具不確定性，進一步說明如後：

- (1) 參考臨床治療指引建議，針對在輔助治療完成後 ≤12 個月疾病復發的病人，應參考轉移性乳癌第二線治療建議；如此，其治療選擇與前述接受過轉移性癌症治療的復發性轉移病人族群無異，但需留意治療指引中提及，僅有少數 (1 至 3%) 早期乳癌病人以腦部為第一個復發部位[5]，如此，以合併 lapatinib, capecitabine 為療效參考品的可能性較低。
- (2) 依據我國現行健保給付條件，合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel 似可為治療選項。然而；須留意在 pertuzumab 的樞紐試驗「CLEOPATRA 試驗」中，係排除於 (術前) 輔助治療完成後 12 個月內診斷為轉移性乳

ⁱⁱ 在 EMILIA 試驗中，有 12% 受試者 (118 位) 是在輔助治療完成後 6 個月內復發，且尚未針對轉移性乳癌接受過全身性治療。

另參考美國 FDA 審查報告，僅有 12 位受試者於基期時具有局部復發疾病；而參考歐盟 EMA 審查報告，申請商指出僅有 15 位受試者為局部晚期乳癌。雖然兩份報告數值不相同，但可顯示局部晚期乳癌病人比例約為 1 至 1.5%。

綜上，本報告認為「在輔助治療完成後 6 個月內復發為轉移性乳癌」的病人，在 EMILIA 試驗中的佔比約為 10 至 10.5%。此外，臨床專家表示病人在輔助治療後快速復發為轉移性乳癌的比例不高，甚至低於 EMILIA 試驗所見。

癌的病人[37]，故選擇此一治療組合的實證基礎較低。

(二) 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆建議給付 trastuzumab emtansine 依循其許可證適應症內容用於 HER2 陽性、無法切除的轉移性乳癌病人。

在給付條件上，共同處是皆須採取措施以改善 trastuzumab emtansine 的成本效果。具體來說，澳洲 PBAC 與所有 HER2 標靶藥品的廠商共同簽訂風險分攤協議 (risk share arrangement)，廠商同意部分退還超過預算上限的款項 (rebate beyond these caps)；英國 NICE 則與廠商簽訂簡單折扣型病人可近性方案 (simple discount Patient Access Scheme)。

前述組織在評議時參考的臨床證據主要皆為 EMILIA 試驗；由於 EMILIA 試驗證實 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 可兼具統計及臨床意義地改善 OS 及 PFS，可延後病人發生生活品質惡化的時間，且較少發生三級以上不良事件（但部分不良事件如 AST 升高及血小板減少症則較常發生），各組織大致認同 trastuzumab emtansine 是具有臨床效益的。

另彙整各組織於評估報告中提及的臨床療效相關議題於後：

1. 在臨床實務中，大部分病人會在合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 治療失敗後使用 trastuzumab emtansine，而在 EMILIA 試驗中僅有少於 10% 病人先前接受過 pertuzumab 治療^{jj}。
2. Trastuzumab emtansine 可能用作第二線或第三線治療，而基於 EMILIA 試驗次族群分析及 TH3RESA 試驗結果，trastuzumab emtansine 用於第三線治療的療效是被認同的。
3. 合併 lapatinib, capecitabine 可能不是被 trastuzumab emtansine 取代，而是替換為 trastuzumab emtansine 治療失敗後的第三線治療，如此將導致更多的財務衝擊。
4. 由於 trastuzumab emtansine 是依體重給藥且調製後的藥品僅可保存 24 小時，故當剩餘的藥品不能給其他病人使用時，藥品浪費將帶來明顯的預算衝擊。

此外，本報告認為在參採前述組織之評估報告時，需留意各組織所在國家的臨床實務狀況及評估背景與我國情境不盡相同；說明如下：

1. 關於參考品，在加拿大 CADTH，除合併 lapatinib, capecitabine 外，尚包括 trastuzumab 合併化學治療；而英國 NICE 則認為重要的參考品應為合併

^{jj} 關於本案藥品 trastuzumab emtansine 用於先前接受過 pertuzumab 治療的轉移性乳癌病人之療效，可另見本報告於附錄六綜整的資料。

trastuzumab, capecitabine；然而，此與我國臨床情境不同－我國健保給付規定 trastuzumab 僅限用於先前未使用過 trastuzumab 的病人（僅與 pertuzumab 及 docetaxel 併用時，不在此限）。

2. 澳洲 PBAC 是在整體考量 pertuzumab、trastuzumab 及 trastuzumab emtansine 的成本效果與風險分攤協議後，同時建議給付前述三項 HER2 標靶治療；且在決策過程中，有機會終止 trastuzumab 由 Herceptin Program^{kk}給付是一項重要的考量。
3. 英國 NHS England 自 2014 年 2 月起藉由癌症給付基金（Cancer Drug Fund, CDF）的形式提供 trastuzumab emtansine 在其上市許可範圍內給予病人使用，故英國 NICE 於 2017 年 7 月公告的科技評議指引乃為 CDF 再評估（CDF reconsideration）的結果；在評議過程中，英國 NICE 接獲病人團體「Breast Cancer Now」提交一份請願書（在三週內有 115,000 位病人簽署），極力主張 NICE 與廠商確保病人在英格蘭仍然可以使用 trastuzumab emtansine。委員會指出其職責為考量此項藥品的臨床及成本效果，但委員會瞭解由於過去三年間 NHS England 已藉由 CDF 提供 trastuzumab emtansine 治療給病人使用，故「不建議給付」的決策會讓病人和臨床醫師感覺像是失去一項本來有 NHS 給付的藥品。

（三） 相對臨床療效與安全性

1. 系統性文獻回顧暨統合分析

本報告共納入 2 筆間接比較研究資料，主旨皆是比較本案藥品 trastuzumab emtansine 與其他 HER2 陽性晚期乳癌治療藥品之臨床療效。

在進行比較的藥品中，僅有「單獨使用 capecitabine」已於我國取得許可證適應症；結果顯示 trastuzumab emtansine 相較於單獨使用 capecitabine 可顯著改善 PFS 及 OS；惟在解讀結果時須留意，兩篇研究所發表的資訊皆非常有限，未知其納入的試驗為何，且第一作者皆為瑞士 F. Hoffmann-La Roche Ltd 公司人員。

2. 隨機對照試驗

依本案藥品之許可證適應症內容，本報告共納入 3 項第 III 期、開放式作業、隨機對照試驗，包括 EMILIA 試驗、TH3RESA 試驗及 BO29919 試驗^{ll}，而後續

^{kk} Commonwealth 於過去 14 年期間藉由 Herceptin Program 以 PBS 以外的預算給付 trastuzumab 用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人，但 ICER 值相當高（於第一線治療約每 QALY 花費 100,000 澳幣，於第二線治療約每 QALY 花費 300,000 澳幣），政府的實際花費已遠超過對 Herceptin Program 的預估花費，且 Herceptin Program 的使用規範與實證基礎的臨床實務不完全相符，例如不支持 trastuzumab 與非 taxane 類化學治療（如 vinorelbine、capecitabine）合併使用。

^{ll} 目前針對 BO29919 試驗僅查有《ClinicalTrials.gov》網站之登錄資料，尚無公開結果。而 BO29919 試驗的受試族群條件與 EMILIA 試驗相似，主要差異處在於 BO29919 試驗是在中國執行，受

僅針對已發表研究結果的 EMILIA 試驗及 TH3RESA 試驗進行討論。

EMILIA 試驗的受試族群為先前接受過 trastuzumab 和一種 taxane 藥品治療的 HER2 陽性晚期乳癌病人，TH3RESA 試驗的受試族群則為在至少兩次 HER2 標靶治療（須包括 trastuzumab 及 lapatinib）中發生疾病惡化的 HER2 陽性晚期乳癌病人。

考量建議者所訴求的健保給付適應症內容為「不包含第三線之後的治療」，本報告主要參考 EMILIA 試驗結果，另將 TH3RESA 試驗結果彙整於附錄五。

EMILIA 試驗旨在評估 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 用於先前接受過 trastuzumab 和一種 taxane 藥品治療的 HER2 陽性晚期乳癌病人之療效及安全性。共收納 991 位受試者^{mm}，受試族群之年齡中位數為 53 歲，大部分為白人（74%），亞洲人佔 18%。以曾接受過的任何全身性治療來看，分別有 12%（118 位）、36%（361 位）及 52%（512 位）受試者以試驗藥品作為第一線治療、第二線治療及第三線以後治療。

結果摘要如後：

- (1) 在共同主要療效指標結果方面，相較於合併 lapatinib, capecitabine，trastuzumab emtansine 可顯著改善經獨立審查的 PFS（兩組中位數分別為 9.6 個月及 6.4 個月，差值為 3.2 個月；HR= 0.65，95% CI= 0.55 to 0.77；p<0.001），並可顯著改善 OS（兩組中位數分別為 30.9 個月及 25.1 個月，差值為 5.8 個月；HR= 0.68，95% CI= 0.55 to 0.85；p<0.001）。
- (2) 次族群分析：
 - A. 相較於先前已針對轉移性乳癌接受過全身性治療的病人，先前未針對轉移性乳癌接受過全身性治療的病人（fast-relapsing patients，佔 12%）似乎有獲得較多效益的傾向，雖然未達統計上顯著差異。
 - B. 在基期時具有中樞神經系統轉移的受試者中（回溯性探索分析）ⁿⁿ，trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 22.2%（10/45 位）及 16.0%（8/50 位）發生中樞神經系統惡化。相較於合併 lapatinib, capecitabine，trastuzumab emtansine 可顯著改善 OS（中位數分

試者以中國人為主。

^{mm} 重要的受試者條件包括病人須在最近一次針對局部晚期或轉移性乳癌的治療期間或之後發生疾病惡化，或在輔助治療完成後 6 個月內發生疾病惡化；LVEF \geq 50%；ECOG 體能狀態為 0 分或 1 分；排除具有尚未接受治療、有症狀或需接受治療以控制症狀的中樞神經系統轉移，或在隨機分派前 2 個月內接受過任何放射治療、手術或其他治療（包括類固醇）以控制中樞神經系統轉移的症狀者。

ⁿⁿ Trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別僅有 45 位及 50 位受試者於基期時具有中樞神經系統轉移；另須留意的是，受限於試驗病人條件，這些受試者的中樞神經系統轉移皆是接受過治療、無症狀的，未有受試者具有進行性的、有症狀的中樞神經系統轉移。

別為 26.8 個月及 12.9 個月)，兩組經獨立審查的 PFS 結果則為相似（中位數分別為 5.9 個月及 5.7 個月）。惟須留意，trastuzumab emtansine 組有較多受試者（82.1% vs 63.6%）在停用試驗藥品後接受後續抗癌治療，如 HER2 標靶藥品、化學治療及放射治療。

- (3) 在病人通報結果方面，trastuzumab emtansine 組相較於合併 lapatinib, capecitabine 組至發生症狀惡化的時間顯著較長，兩組中位數分別為 7.1 個月及 4.6 個月（HR= 0.80，95% CI= 0.67 to 0.95；p= 0.012）。惟在解讀上述結果時，須留意 EMILIA 試驗為開放式作業設計，可能影響主觀性指標的通報。
- (4) 在安全性結果方面，trastuzumab emtansine 組相較於合併 lapatinib, capecitabine 組，較少發生三級以上不良事件（41% vs 57%）。Trastuzumab emtansine 組最常報告的第三級或第四級不良事件為血小板減少症（12.9% vs 0.2%）⁰⁰、血清轉胺酶升高（AST 升高 [4.3% vs 0.8%]、ALT 升高 [2.9% vs 1.4%]）、貧血（2.7% vs 1.6%）。

（四）醫療倫理

1. 臨床需求

轉移性乳癌是侵襲性的疾病，導致臟器或中樞神經系統轉移及嚴重症狀（蘇格蘭 SMC）。對於在 trastuzumab 治療後發生疾病惡化的 HER2 陽性乳癌病人，臨床上持續有需求取得更有效的治療選擇（加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC）。

此外，trastuzumab emtansine 符合英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 的生命臨終標準，另符合蘇格蘭 SMC 的罕見疾病藥品標準。

2. 病人偏好

病人重視可延長生命及無惡化存活期、且可維持生活品質的治療（加拿大 CADTH）。即便短暫延長生命，只要可維持生活品質，病人及其家屬通常是高度重視的；此外，病人特別在意治療相關的副作用（英國 NICE）。

3. 病人使用經驗

Trastuzumab emtansine 治療的效益包括阻止疾病惡化、改善生活品質及減少

⁰⁰ 值得注意的是，在我國 trastuzumab emtansine 仿單中提及在 EMILIA 試驗的亞洲人次族群中，三級以上血小板減少症的發生率在 trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組中分別為 45.1% 及 1.3%。

的副作用（澳洲 PBAC 及英國 NICE）。與 trastuzumab emtansine 相關的臨床經驗證實病人可能可以返回職場、照顧小孩、投入社交活動並維持良好關係，這是被高度重視的，特別是許多病人是負有照護責任的年輕女性（英國 NICE 及蘇格蘭 SMC）。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2014 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	2013 年 7 月、2014 年 3 月及 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 7 月公告(後於 2017 年 11 月因給付協議改變而有更新)。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告: 於 2017 年 4 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 (搜尋日期為 2019 年 9 月 6 日)。
建議者提供之資料	建議者另提供 3 篇成本效益研究。

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) [13]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)分別於 2014 年 1 月公布 pCODR 專家審查會議(pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議報告，並建議收載本品。基於 trastuzumab emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 可兼具統計及臨床意義地改善 OS 及 PFS，委員會認同 trastuzumab emtansine 具有淨臨床效益；然而，基於 Hoffman-La Roche Ltd. 提供的機密價格及經濟指導小組 (Economic Guidance Panel) 所估算 trastuzumab

emtansine 相較於合併 lapatinib, capecitabine 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 範圍，委員會指出 trastuzumab emtansine 不被認為具有成本效益。Hoffman-La Roche Ltd. 提交成本效果分析 (cost-effective analysis) 以及成本效用分析 (cost-utility analysis) 作為經濟評估模型，比較 trastuzumab emtansine 與合併 lapatinib, capecitabine 作為 HER2 陽性無法切除之局部晚期或轉移性乳癌的第二線治療，且第一線皆使用過 trastuzumab 以及 taxane 前提下。相關參數主要來自 EMILIA 試驗，另外也參考 T-DM1 與合併 trastuzumab, capecitabine 間接比較的結果。pCODR 經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 對此評論時，特別提到 ICER 估計值會因模型架構不恰當，以及關於惡化後存活期 (post-progression survival) 以及殘餘效益 (carry-over benefit) 之假設有誤而大受影響。

2. PBAC (澳洲) [14-16, 38]

PBAC 於 2014 年 11 月會議中，整體考量 pertuzumab、trastuzumab 以及 trastuzumab emtansine 後，認為若 trastuzumab emtansine 的藥價調整可使其 ICER 值介於每 QALY 花費 45,000 至 75,000 澳幣之間，將可能解決在分析期間、療效外推及使用劑量等參數推估的不確定性，故延遲作出決議。而廠商於會議後提出定價方案 (pricing proposal)，PBAC 於考量後決議建議給付 trastuzumab emtansine。

3. NICE (英國) [18]

英國 NICE 於 2017 年 7 月針對本品發布一份科技評估指引，建議給付本品。基於臨床及成本效果分析，並考量病人可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 及生命臨終標準 (end-of-life criteria)，trastuzumab emtansine 相較於合併 trastuzumab, capecitabine 最可能的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 落在一般被認為具有成本效果的範圍內。Roche 公司提出一份關於 trastuzumab emtansine 的經濟模型報告，使用三種健康狀態的模型、評估時間設為 10 年，然而 NICE 之實證審查團隊 (Evidence Review Groups, ERG) 認為評估期間設為 15 年可能更為適當。Roche 公司經過調整後，基礎案例分析中 trastuzumab emtansine 與 trastuzumab+ capecitabine 相比的 ICER 值約為每 QALY 增加英鎊 16.7 萬元，其結果與 ERG 重新計算的結果非常接近 (英鎊 16.6 萬元/QALY)。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

蘇格蘭 SMC 於 2017 年 4 月針對本品發布一份評估報告，建議將本品納入

給付，在 EMILIA 試驗中，相較於合併 lapatinib, capecitabine, trastuzumab emtansine 顯示有顯著的存活效益。此項建議考量廠商提出的複雜型病人可近性方案（complex Patient Access Scheme, complex PAS）的效益－改善 trastuzumab emtansine 的成本效益；此項建議的前提為 PAS 於 NHS Scotland 中持續執行或公告藥價相當於或低於在 PAS 中的價格。Roche Products Ltd. 提交一份成本效用分析（cost-utility analysis）報告，比較 trastuzumab emtansine 與 capecitabine 作為先前接受過 trastuzumab 以及 taxane 治療之 HER2 陽性、無法切除局部晚期或轉移性乳癌的後線治療，模型架構採用包含三種健康狀態的 partitioned survival model，健康狀態分別是無惡化存活、疾病惡化以及死亡，評估期間設為終生，並以 15 年為評估期間上限。在不包含 PAS 時，trastuzumab emtansine 與 capecitabine 比較時的 ICER 值為英鎊 9.6 萬元/QALY，而敏感度分析結果顯示 ICER 值較容易受有母數存活函數（parametric survival function）選擇以及 OS 估計值影響。

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	納入條件：HER2 positive, metastatic breast cancer with second-line therapy 排除條件：不設限
Intervention	trastuzumab emtansine (Kadcyla®)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	economic evaluation; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 9 月 6 日，以 HER2 positive, metastatic breast cancer、trastuzumab emtansine、以及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄七。

(2) 搜尋結果

共有 3 篇與本品臨床地位相關的經濟評估研究，其中 2 篇以美國為分析情境，另 1 篇則以墨西哥為分析情境，各研究結果分述如下。

Le 等人 (2016) [39] 分別就美國付費者與社會觀點，評估第二線 Kadcyla 與 lapatinib + capecitabine、及單獨使用 capecitabine 的成本效益。本研究採用 Markov 模型，花費的計算包含直接花費（如治療、副作用、檢測等）以及間接花費（如因發病或死亡所造成生產力的減少）。若以願付價格(willingness to pay, WTP) 為美金 15 萬元為參考時，不論是從社會觀點或付費者觀點評估，Kadcyla 與 lapatinib + capecitabine 比較不具成本效益；但若與單獨使用 capecitabine 相比，以社會觀點而言 Kadcyla 較具成本效益，因 Kadcyla 能提供病患更好的生活品質，增加生產力。

Diaby 等人(2016) [40] 根據第三期臨床試驗資料建立 Markov 模型，針對美國新診斷為 HER2 陽性之轉移性乳癌病患，分析不同的藥品治療順序組合之經濟成本效益。其中第一線為使用 pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (簡稱 THP) 或 trastuzumab + docetaxel；第二線使用 T-DM1 或 trastuzumab + lapatinib；第三線使用 lapatinib + capecitabine 或 trastuzumab + capecitabine 或 trastuzumab + lapatinib，此 Markov 模型分為四種健康狀態，包含第一線至第三線之治療以及死亡。該研究依據下列不同第一到第三線之藥品組合進行研究。

	第一線	第二線	第三線
組合1	THP	T-DM1	lapatinib + capecitabine
組合2	THP	trastuzumab + lapatinib	trastuzumab + capecitabine
組合3	trastuzumab + docetaxel	T-DM1	trastuzumab + lapatinib
組合4	trastuzumab + docetaxel	trastuzumab + lapatinib	trastuzumab + capecitabine

該研究之結果顯示，從付費者觀點評估，第一線使用 trastuzumab + docetaxel、第二線使用 T-DM1、第三線使用 trastuzumab + lapatinib 的治療順序（組合 3）臨床效益 (1.27 QALYs) 最低，但成本效益最佳 (ICER 約為 15 萬美金/QALY)；而第一線使用 trastuzumab + pertuzumab + docetaxel、第二線使用 Kadcyla、第三線使用 lapatinib + capecitabine 的治療順序（組合 1）臨床效益最大 (1.81QALYs)，但成本效益最低 (ICER 約為 33.5 萬美金/QALY)。

Diaby 等人(2017) [41] 的另一篇研究方法如前一篇文獻，依據不同的觀點，

針對墨西哥新診斷為 HER2 陽性之轉移性乳癌病患，進行不同藥品治療順序組合之經濟效益評估。若從公共付費者的觀點 (public payer perspective) 分析，藥品治療組合中含有 pertuzumab 或 T-DM1 則不符合經濟效益，即使更動願付價格閾值定義結果亦然。但若以私人付費者 (private payer perspective) 之觀點分析，藥品治療組合中含有 T-DM1 但不含 pertuzumab 最具有成本效益，然而臨床療效較差。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之成本效益研究資料，均已納入本報告透過電子資料庫所蒐尋的文章中。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2016 年台灣癌症登記年報顯示，乳癌新發人數為 13,879 人，其中轉移性乳癌共 957 人，佔整體 6.9%。不論就發生率或死亡率而言，乳癌均名列於女性癌症前三名（發生率第一名、死亡率第三名）[42]。依健保署公告之 107 年全民健保惡性腫瘤醫療支出，乳癌就醫病人數總計約為 13.4 萬人，總醫療費用約為 143 億[43]。

(二) 核價參考品之建議

本品於 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼[10]為 L01XC14，屬於「L01：Antineoplastic Agents」的「L01XC：Monoclonal antibodies」類，此分類下除了本品外尚有其他 28 種藥品，其中 anti-HER2 藥品 trastuzumab 以及 pertuzumab 目前均納入健保給付。然而，以本品的臨床地位而言，治療過去曾使用 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之 HER2 陽性轉移性乳癌腦部轉移患者，健保給付藥品為 lapatinib 合併 capecitabine，可作為本品在腦部轉移的 HER2 陽性轉移性乳癌第二線治療的核價參考品；然而，在非腦轉移的第二線轉移性乳癌，本報告認為本品並未有臨床地位相近的核價參考品。

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後使用人數約為第一年

184 人至第五年 374 人，年度藥費約為第一年 2.7 億元至第五年 4.4 億元；扣除被取代藥品治療費用後，對健保財務影響約為第一年 1.5 億元至第五年 2.9 億元。另外，建議者提出藥品給付協議方案，本報告未呈現還款結果以保護建議者機密資料。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 本品臨床使用定位：本品建議健保給付之適應症為「單獨使用於 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患（不包含第三線之後的治療）」。建議者假設本品在臨床地位上為取代關係，在腦部轉移患者中可部分取代 lapatinib 與 capecitabine，在非腦部轉移患者中可部分取代 capecitabine 及其他化療組合。
2. 符合適應症病人數：建議者依建議適應症推估計算符合 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患人數。建議者以 2012 至 2016 年癌症登記年報中[42, 44-47]，新診斷的乳癌人數為推估基礎，並以此五年病人數計算複合成長率為 2.9%，並外推至 2019 至 2023 年之新發乳癌人數。進一步在轉移性乳癌人數推估上，建議者分兩個部分計算，包含 (1)當年度首次診斷為新發轉移性乳癌人數 (de novo)：依 2016 年癌登年報乳癌整併期別第四期比例 6.9% 做為推估參數，並參考相關文獻假設 HER2 陽性為 29% 進行估算；以及 (2) 早期乳癌遠處復發為轉移性乳癌人數：依 2016 年癌登年報乳癌整併期別第一期至第三期比例 77% 做為推估參數，並參考文獻假設 HER2 陽性為 29% [48]，另在遠處轉移復發率推估上，則是參考 trastuzumab 文獻研究中實驗組的數據 [49]，推估早期 HER2 陽性乳癌接受 trastuzumab 後第一至第五年的遠處轉移復發率分別為 2.0%、4.0%、3.6%、0.7%、0.7%，並以累積方式推估早期乳癌復發為轉移性乳癌的病人數。上述兩類病人數加總，即為當年度所有 HER2 陽性轉移性乳癌新病人數，再乘以第一線治療比例 98.5%、以及第一線治療後惡化接受第二線治療的比例 74%，推算出 HER2 陽性轉移性乳癌接受第二線治療的人數，約為第一年 397 人至第五年 471 人。其中屬於腦部轉移之病人數推估上，建議者依文獻假設此族群病人比例約 37.3% [50]，推算第二線腦轉移病人數約為第一年 148 人至第五年 176 人，因此其餘之第二線非腦轉移病人數約為第一年 249 人至第五年 295 人。
3. 本品使用人數：針對第二線腦轉移病人，建議者假設本品將取代 lapatinib 與 capecitabine，本品市佔率假設約為第一年 40% 至第五年 70%，使用人數約為第一年 59 人至第五年 123 人；針對第二線非腦轉移病人，建議者假設本品將取代 capecitabine 及其他化療組合，本品市佔率假設約為第一年 50% 至第五年 85%，使用人數約為第一年 125 人至第五年 251 人。兩者合計，

建議者推估本品納入給付後，使用本品的人數約為第一年 184 人至第五年 374 人。

4. 本品年度藥費：建議者依照仿單建議劑量，以每公斤 3.6 mg 計算，假設患者平均體重 60 公斤，每 21 天為一個治療週期，每治療週期需要劑量約為 216 mg，使用量應為 1 支 100 mg 注射劑加上 1 支 160 mg 注射劑。依照建議者提出之建議價格，以及參考臨床試驗與相關研究之無惡化存活中位數，估算本品用於腦部轉移患者年度藥費約為第一年 4,500 萬元至第五年 9,400 萬元，本品用於非腦轉移患者年度藥費約為第一年 1.54 億元至第五年 3.11 億元，兩者合計之本品年度藥費約為第一年 2.7 億元至第五年 4.4 億元。
5. 被取代藥品年度藥費：建議者假設本品用於第二線腦部轉移患者將取代 lapatinib 與 capecitabine，依照仿單建議劑量、假設患者平均體重 60 公斤、無惡化存活時間約為 5.7 個月，並參考健保給付價格，估算 lapatinib 與 capecitabine 每人總藥費約為 50 萬元，預估年度藥費約為第一年 4,470 萬元至第五年 2,660 萬元；建議者假設本品用於第二線非腦部轉移患者取代 capecitabine 及其他化療組合，並參考 NCCN 指引建議以及市場調查資料，依照仿單建議劑量、假設患者平均體重 60 公斤、體表面積 1.6 平方公尺，並參考健保給付價格，估算 capecitabine、vinorelbine、eribulin 等 11 種用於第二線轉移性乳癌常用單一化療或化療組合之平均費用，估算每人總化療藥費平均約為 19.8 萬元，預估化療年度藥費約為第一年 2,470 萬元至第五年 878 萬元。因此，本品納入給付後情境與原情境相比，被取代治療藥品所減少的藥費支出約為第一年 5,450 萬元至第五年 1.1 億元。
6. 財務影響：建議者將本品年度藥費扣除可節省之醫療費用後，預估本品納入給付後對健保的財務影響約為第一年 1.5 億元至第五年 2.9 億元。

本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但引用癌登年報乳癌病人數進行未來推估計算過程有誤，另外關於符合適應症病人僅考慮當年度第一線轉移性乳癌進入第二線治療的新發患者(incident case)，不包含過去接受過第一線治療而在未來年度惡化之轉移性乳癌盛行患者(prevalent case)之累積人數，因此對於財務影響預估具有不確定性。本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 本品臨床使用定位：關於轉移性乳癌，本報告認為應區分首次診斷即為轉移性乳癌(de novo metastatic breast cancer, dMBC)以及復發性轉移性乳癌(recurrent metastatic breast cancer, rMBC)，以利後續討論。本報告認為目前現行 lapatinib 給付規定下，在 HER2 陽性 dMBC 患者中若合併腦轉移，本品在二線治療上可能同時存在取代或新增關係之可能性。本報告所諮詢的

臨床專家表示，於 pertuzumab 給付後，dMBC 第一線將優先使用 pertuzumab、trastuzumab 以及 docetaxel，在此第一線治療後惡化，lapatinib 與 capecitabine 依給付規定無法直接在第二線使用，因為患者尚未使用 anthracycline，在此情境下本品可能會優先使用本品，而 lapatinib 與 capecitabine 則可能在第三線接續使用，此時本品將屬於新增關係；若 dMBC 第一線治療後惡化合併腦轉移患者先使用部分 anthracycline 療程以符合 lapatinib 給付規定，則此時本品和 lapatinib 合併 capecitabine 之間存在取代關係。至於 rMBC 患者，在早期乳癌階段極可能均已接受 anthracycline 化療，因此第一線治療後惡化，本品在合併腦轉移患者將部份取代 lapatinib 合併 capecitabine，在非腦轉移患者將部份取代化學治療，此時本品屬於取代關係。

2. 符合適應症病人數：此段落分為乳癌病人數推估、HER2 陽性比例、計算 rMBC 之遠處轉移率、轉移性乳癌第二線病人推估以及腦轉移比例等部分論述。
 - (1) 乳癌病人數推估：建議者以 2012 年至 2016 年癌登年報乳癌人數推估未來病人數時[42, 44-47]，總病人引用數據與計算期別比例時之病人數有落差。2016 年癌登年報所統計之乳癌新發個案數為 13,879 人 (p569)、評估首次療程治療情形之個案數為 12,720 人 (p68)[32]，兩者的差別在於前者包含原位癌，而後者僅計算侵襲癌。但建議者在計算未來乳癌病人數時使用的數據為 12,720 人，再乘以各期別佔比，然而在計算不同期別佔比時的分母為 13,879 人 (癌登在計算期別時包含 Stage 0)，並非 12,720 人。因此，建議者使用不正確的病人數進行推估，因此對於新發乳癌病人數有低估之虞。
 - (2) HER2 陽性比例：建議者依據文獻與市場調查的結果，早期乳癌 HER2 陽性率為 23%、轉移性乳癌為 29%[48]；然而，參考 2016 癌登年報 16 種癌症特定因子分布統計表[51]，女性乳癌 Stage 1 至 Stage 3 的 HER2 陽性率為 25.6%，Stage 4 則為 36.2%，本報告認為 HER2 陽性率應以癌登統計較正確，因為建議者使用的文獻限於使用 eribulin 治療的 MBC 患者[48]。
 - (3) rMBC 之遠處轉移率：建議者在病人數推估架構中考慮 HER2 陽性早期乳癌可能遠處復發為 rMBC，在計算過程中也將患者區分為具腋下淋巴結轉移 (LN+) 以及無腋下淋巴結轉移 (LN-)，依照目前給付規定 LN-並未給付 trastuzumab，而建議者所引用的文獻 trastuzumab 治療組約 90% 為 LN+[49]，該文獻無法提供 LN-患者遠處轉移比例的參數，本報告認為建議者將 HER2 陽性早期乳癌之 LN+患者與 LN-患者，五年遠處轉移復發率均設為相同並不合理，因研究顯示 HER2 陽性早期乳癌患者 LN+復發率整體而言比 LN-較高[52]。本報告將假設兩者遠處轉移復發率不同，並另外引用

研究對象為 LN-之 HER2 陽性早期乳癌患者之五年遠處轉移復發率進行估算[53]。

- (4) 轉移性乳癌第二線病人推估：關於 HER2 陽性轉移性乳癌第一線治療後失敗進入第二線的比例，建議者透過 1,045 名病人之市場調查推估約為 74%，本報告認為建議者僅考慮當年度的新發乳癌個案，但未考慮第二線治療的 MBC 患者有逐年累積的情況，此累積估算架構如同建議者估算早期乳癌遠處復發為 rMBC，而第一線治療後疾病惡化比例則參考 CLEOPATRA 臨床試驗[54]，以 pertuzumab 健保給付年度為切點，給付前疾病惡化比例參考試驗中對照組(trastuzumab+docetaxel)的 PFS 比例，給付後之年度則採用治療組(pertuzumab+trastuzumab+docetaxel) 的 PFS 比例。使用此計算架構較為周延，因同時考慮了當年度新發病人以及過去盛行病人進入第二線治療的可能性，否則病人數將有低估之虞。此外，建議者於建議健保給付適應症中註記本品使用不包括第三線之後的治療，然而本報告所諮詢的臨床專家表示「不包括第三線之後」無法排除本品使用在第三線的可能性，因此本報告另外以本品使用於第二線或第三線轉移性乳癌(但不包括第三線之後)進行情境敏感度分析。
 - (5) 腦轉移病例：研究顯示 MBC 病人中約有 37.3% 屬於腦轉移患者[50]，然而建議者引用此數據時未考慮治療的線別，37.3% 為所有 MBC 不分線別的腦轉移患者比例，若細分為第二線治療時合併腦轉移的患者，依照該研究顯示僅有 18.8% 為腦轉移，本報告將以此重新進行財務影響評估，並增減 3% 進行敏感度分析。
3. 本品使用人數：建議者假設本品在腦轉移患者與非腦轉移患者，具有不同的市佔率，本報告認為在可接受範圍。然而在非腦轉移的患者，由於本品相較於化療具有更好的療效與安全性，本報告擬加 10% 作為高市佔之敏感度分析。
 4. 本品年度藥費：建議者依照仿單建議劑量(3.6 mg/kg)，假設患者平均體重 60 公斤，每 21 天為一個治療週期，每治療週期需要劑量約為 216 mg，本品使用量為 1 支 100 mg 注射劑加上 1 支 160 mg 注射劑，計算方式在可接受範圍。
 5. 被取代藥品年度藥費：建議者假設第二線腦部轉移患者取代 lapatinib 與 capecitabine，依照仿單劑量並參考健保給付價格，lapatinib 與 capecitabine 每人總藥費約為 50 萬元，若病患為 rMBC，計算方式在可接受範圍。但病患若為 dMBC，為符合 lapatinib 給付規定，本報告建議應計算至少一個治療週期之 anthracycline 化療藥物費用，再加上 lapatinib 與 capecitabine，合

計約 53 萬。另外，在 dMBC 非腦轉移的化療選擇，根據 NCCN 指引以及現行給付規定，第二線治療可能為 cyclophosphamide、doxorubicin、liposomal doxorubicin、epirubicin 等 vinorelbine，其他化療則有需先使用過 anthracycline 的限制。另外，關於第二線非腦部轉移患者的化療費用計算，建議者選用的化療藥品有部分並未符合健保給付的現況，例如 gemcitabine 用於乳癌健保並未給付單獨使用，另外本報告所諮詢的臨床專家表示雖然 NCCN 指引上所建議之化療在健保有給付下皆有可能使用，但因為 trastuzumab 目前只給付於第一線，因此化療組合可能在第一線優先使用以延長 PFS。在化療費用部分，在第二線 rMBC 患者，本報告將以建議者選用藥物排除單用 gemcitabine 的情境作為基礎案例分析，另外考慮第二線以單一藥物化療（NCCN 指引首選）進行情境敏感度分析。

6. 財務影響：本報告將財務影響評估年度設為 2020 年至 2024 年，並修正計算架構與相關假設後，本品納入給付後使用人數約為第一年 240 人至第五年 541 人，本品年度藥費約為第一年 2.8 億元至第五年 6.3 億元，扣除被取代的化療藥品費用後，本品納入給付後對於健保財務影響約為第一年 2.2 億元至第五年 5.0 億元。建議者本次也提出藥品給付協議方案，為顧及建議者機密資料，本報告未呈現還款後的結果。
7. 敏感度分析：本報告以第二線治療腦部轉移比例、本品用於非腦轉移 MBC 高市佔率、rMBC 化療考慮單一藥物優先、本品使用情境包含第三線患者等情境進行敏感度分析，綜合上述因子的分析結果，本品納入健保的財務影響約為第一年 2.17 億元至 3.85 億元，至第五年約為 4.89 億元至 5.80 億元。本報告完整的敏感度分析結果，整理如附錄八。

七、經濟評估結論

1. 目前英國 NICE、加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 均已就本品發表報告，但適應症和目前建議者大致相同。整體而言，主要 HTA 組織皆表示使用本品相較於對照品較不具成本效益，除非本品藥費能夠降價使 ICER 改善至可接受範圍。
2. 在財務影響分析方面，建議者推估本品納入健保給付後使用人數約為第一年 184 人至第五年 374 人，年度藥費約為第一年 2.7 億元至第五年 4.4 億元，扣除被取代藥品治療費用後，對健保財務影響約為第一年 1.5 億元至第五年 2.9 億元。建議者提出藥品給付協議方案，本報告未呈現還款結果以保護建議者機密資料。本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但引用癌登年報乳癌病人數與各期別比例出處並不一致，第二線治療的病人數推估考慮不周全，對於財務影響預估具有不確定性。
3. 本報告將財務影響評估年度設為 2020 年至 2024 年，並修正計算架構與相關假設後，本品納入給付後使用人數約為第一年 240 人至第五年 541 人，本品年度藥費約為第一年 2.8 億元至第五年 6.3 億元，扣除被取代的化療藥品費用後，本品納入給付後對於健保財務影響約為第一年 2.2 億元至第五年 5.0 億元。
4. 本報告另進行單因子敏感度分析，以考量不同參數與情境變動下本品納入給付後對健保的財務影響。本報告以第二線治療腦部轉移比例、本品用於非腦轉移 MBC 高市佔率、rMBC 化療考慮單一藥物優先、本品使用情境包含第三線患者等情境進行敏感度分析，綜合上述因子的分析結果，本品納入健保的財務影響約為第一年 2.17 億元至 3.85 億元，至第五年約為 4.89 億元至 5.80 億元。

參考資料

1. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Breast Cancer* Version 3.2019. Published September 6, 2019.
2. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(26): 2736-2740.
3. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(19): 2078-2099.
4. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(27): 2804-2807.
5. Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(19): 2100-2108.
6. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]. *Annals of Oncology* 2018; 29(8): 1634-1657.
7. 乳癌診斷與治療共識. 台灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)乳癌研究委員會著. 國家衛生研究院出版. Published October 2004.
8. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 105 年癌症登記報告. Available from: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. 中華民國 107 年 12 月出版.
9. 賀癌寧凍晶注射劑 (Kadcyla) 藥品仿單. 羅氏大藥廠股份有限公司. Published March 12, 2019. Accessed August 26, 2019.
10. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed September 10, 2019.
11. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed September 10, 2019.
12. 藥品給付規定《第九節抗腫瘤藥物》. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7

- D09599D25979. Accessed August 25, 2019.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Trastuzumab emtansine (Kadcyla) for Metastatic Breast Cancer - Partially Unredacted pERC Final Recommendation. Available from:
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-kadcyla-mbc-fn-rec.pdf>.
 Published January 10, 2014. Accessed September 2, 2019.
 14. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Trastuzumab emtansine, injection, 100 mg and 160 mg, Kadcyla® . Public Summary Document - July 2013 PBAC Meeting. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/trastuzumab-emtansine>. Accessed September 2, 2019.
 15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. TRASTUZUMAB EMTANSINE, injections, 100 mg vial and 160 mg vial, Kadcyla® , Roche Products Pty Ltd. Public Summary Document - March 2014 PBAC Meeting. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/trastuzumab>. Accessed September 2, 2019.
 16. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Pertuzumab; 420 mg/14 mL injection, 1 x 14 mL vial; Perjeta® ; Trastuzumab; 150 mg injection, 1 x 150 mg vial, 60 mg injection, 1 x 60 mg vial; Kadcyla® . Public Summary Document - November 2014 PBAC Meeting. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf>. Accessed September 2, 2019.
 17. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance [TA458]. Available from:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta458>. Published: July 19, 2017, last updated: November, 20 2017. Accessed September 2, 2019.
 18. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance [TA371]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta371>. Published: December 16, 2015. Accessed September 2, 2019.
 19. Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine (Kadcyla). SMC ID: 990/14. Available from:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2436/trastuzumab_emtansine_kadcyla_resub_final_march_2017_for_website.pdf. Published April 10, 2017. Accessed September 2, 2019.
 20. Benito Garcia E, Hersberger V, Takyar S, Moser A. Indirect comparison analysis to evaluate the clinical effectiveness of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus other treatments for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Value in Health* 2013; 16(7): A395.
 21. Paracha N, Irahara N, Schuhmacher C. Evaluating the clinical effectiveness of

- trastuzumab emtansine (T-DM1) versus all other treatments for previously treated, unresectable, HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): A mixed treatment comparison (MTC). *Value in Health* 2017; 20(9): A416.
22. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 367(19): 1783-1791.
 23. Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(6): 732-742.
 24. Welslau M, Dieras V, Sohn JH, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014; 120(5): 642-651.
 25. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26(1): 113-119.
 26. Baselga J, Phillips GDL, Verma S, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine in HER2-Positive metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2016; 22(15): 3755-3763.
 27. Eucr SI. A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy - EMILIA.
<http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-SI> 2009.
 28. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(7): 689-699.
 29. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(6): 743-754.
 30. Kim SB, Wildiers H, Krop IE, et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in TH3RESA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. treatment of physician's choice in previously treated HER2-positive advanced breast cancer. *Int J Cancer* 2016; 139(10): 2336-2342.
 31. Eucr SK. An Open-Label Study of trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to

- physician's choice in patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.
<http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000509-29-SK2011>.
32. Bartley K, Wildiers H, Kim SB, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with pretreated HER2-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2014; 32(26 SUPPL. 1).
 33. Nct. Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine in Chinese Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/nct03084939> 2017.
 34. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT00829166, A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Capecitabine + Lapatinib in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA); January 26, 2009 [Last updated October 31, 2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829166?term=NCT00829166&rank=1>.
 35. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Medical review [Internet]. In: Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine). Company: Genentech, Inc. Application no.: 125427. Approval date February 22, 2013. (FDA drug approval package). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125427Orig1s000TOC.cfm.
 36. The European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report. Trastuzumab emtansine (Kadcyla®). First published December 19, 2019. Procedure No. EMEA/H/C/002389/0000. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla#assessment-history-section>.
 37. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT00567190, A Study to Evaluate Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA); First Posted: December 4, 2007 [Last updated January 8, 2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567190?term=NCT00567190&rank=1>.
 38. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Stakeholder meeting statement. Breast cancer treatment with anti-human epidermal growth factor receptor 2 (anti-HER2+) monoclonal antibody drugs. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-stakeholder-meetings/metastatic-breast-cancer-stakeholder-meeting-may-2014.pdf>. Published May 2014.
 39. Le QA, Bae YH, Kang JH. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 159(3): 565-573.
 40. Diaby V, Adunlin G, Ali AA, et al. Cost-effectiveness analysis of 1st through 3rd

- line sequential targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160(1): 187-196.
41. Diaby V, Ali A, Williams K, et al. Economic evaluation of sequencing strategies in HER2-positive metastatic breast cancer in Mexico: a contrast between public and private payer perspectives. 2017; 166(3): 951-963.
 42. 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>. Accessed Sep 6, 2019.
 43. 民國 107 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=CDA985A80C0DE710. Accessed September 11, 2019.
 44. 民國 104 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Accessed Sep 6, 2019.
 45. 民國 103 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=7330>. Accessed Sep 6, 2019.
 46. 民國 102 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=5191>. Accessed Sep 6, 2019.
 47. 民國 101 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=5190>. Accessed Sep 6, 2019.
 48. Rau KM, Ou-Yang F, Chao TC, et al. Effect of eribulin on patients with metastatic breast cancer: multicenter retrospective observational study in Taiwan. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 170(3): 583-591.
 49. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine* 2005; 353(16): 1673-1684.
 50. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011; 7(14): 4834-4843.
 51. 民國 105 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. http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Y104_SSF.pdf. Accessed Sep 6, 2019.
 52. Dall P, Koch T, Göhler T, et al. Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Results of a Prospective, Noninterventional Study on Routine Treatment Between 2006 and 2012 in Germany. *The oncologist* 2017; 22(2): 131-138.
 53. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive

- breast cancer. *Cancer* 2011; 117(24): 5461-5468.
54. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(8): 724-734.
55. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT01419197, A Study of Trastuzumab Emtansine in Comparison With Treatment of Physician's Choice in Participants With HER2-positive Breast Cancer Who Have Received at Least Two Prior Regimens of HER2-directed Therapy (TH3RESA); First Posted: August 18, 2011 [Last updated October 12, 2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419197?term=NCT01419197&rank=1>.
56. Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget* 2017; 8(34): 56921-56931.
57. Huober J, Weder P, Veyret C, et al. PERNETTA: A non-comparative randomized open label phase II trial of pertuzumab (P) 1 trastuzumab (T) with or without chemotherapy both followed by T-DM1 in case of progression, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): (SAKK 22/10 / UNICANCER UC-0140/1207). *Annals of Oncology* 2018; 29: viii93.
58. Noda-Narita S, Shimomura A, Kawachi A, et al. Comparison of the efficacy of trastuzumab emtansine between patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers previously treated with combination trastuzumab and pertuzumab and with trastuzumab only in Japanese population. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2019; 26(4): 492-498.

附錄

附錄一 HER2 陽性乳癌相關治療藥品之健保給付規定[12]

(一) Aromatase Inhibitors

1. Exemestane (如 Aromasin Sugar Coated Tablets) : (88/11/1、90/10/1、99/6/1、105/8/1)

- (1) 限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體 (estrogen receptor) 陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifen 無效後，方可使用。
- (2) 具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(105/8/1)
 - A. 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)。
 - B. 本案藥品使用不得超過三年。

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

- (1) 停經後雌激素接受器為陽性或不清楚之局部晚期或轉移性乳癌第一線治療。(92/3/1)
- (2) 停經後婦女晚期乳癌，雌激素接受器為陰性，但曾對 tamoxifen 有陽性反應者。(92/3/1)
- (3) 停經後婦女罹患早期侵犯性乳癌，經外科手術切除後且雌激素接受器為陽性，且有血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群，而無法使用 tamoxifen 治療者。(93/6/1)

備註：療程期間以不超過五年為原則。血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群需符合下列情形之一：

- A. 有腦血管梗塞病史者。
- B. 有靜脈血栓栓塞症病史者。
- C. 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。

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

- (1) 接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療、停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。
- (2) 停經後且荷爾蒙接受體呈陽性，有淋巴結轉移之乳癌病人，作為 tamoxifen

治療五年後的延伸治療，且不得與其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(97/11/1)

- A. 手術後大於等於 11 年且無復發者不得使用。
 - B. 每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過四年。
- (3) 停經後且荷爾蒙接受體呈陽性之早期乳癌病人，經外科手術切除後之輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(98/11/1、99/9/1、102/8/1)
- A. 每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過五年；
 - B. 若由 tamoxifen 轉換使用本品，則使用期限合計不得超過 5 年。
- (4) 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告（應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象）及用藥紀錄（如 tamoxifen 使用五年證明）。

(二) Docetaxel：(用於乳癌部分)

1. 局部晚期或轉移性乳癌。
2. 與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)
3. 早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。(101/9/1)

(三) Gemcitabine (如 Gemzar)：(用於乳癌部分)

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

(四) Paclitaxel 成分注射劑：(用於乳癌部分)

限用於：

1. 已使用合併療法（除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline）失敗的轉移性乳癌患者。(91/4/1、94/1/1)
2. 腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。(91/4/1、94/1/1、98/8/1)

(五) Toremifenetab (如 Fareston)：(88/6/1)

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

(六) Vinorelbine：(用於乳癌部分)

1. 限用於轉移性乳癌病患。
2. 本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。

(七) Uracil-Tegafur (如 Ufur) : (用於乳癌部分)

限轉移性乳癌之病患使用。

(八) Doxorubicin hydrochloride liposome injection (如 Lipo-Dox、Caelyx) : (用於乳癌部分)

限用於用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者。(93/11/1)

(九) Capecitabine (如 Xeloda) : (用於乳癌部分)

1. Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。
2. 單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。

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

1. 早期乳癌 (99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1)
 - (1) 外科手術前後、化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 治療後，具 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+)，且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥。(99/10/1、101/1/1)
 - (2) 使用至多以一年為限 (99/8/1)。
2. 轉移性乳癌
 - (1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+)，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1、99/1/1)
 - (2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+) 者。(93/8/1、95/2/1、99/1/1)
 - (3) 轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人，僅限先前未使用過本藥品者方可使用；但與 pertuzumab 及 docetaxel 併用時，不在此限。(99/1/1、108/5/1)
3. 經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請 (105/11/1)。

(十一) lapatinib (如 Tykerb) : (103/9/1、106/11/1)

1. 與 capecitabine 併用，使用於曾接受 anthracycline, taxane 以及 trastuzumab 治

療後病況惡化之轉移性乳癌併有腦部轉移，且為 HER2 過度表現（IHC3+或 FISH+）患者。

2. 每 3 個月需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。
(106/11/1)

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

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

(十三) Pertuzumab (如 Perjeta) : (108/5/1)

1. Pertuzumab 與 trastuzumab 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 過度表現（IHC3+或 FISH+）轉移性乳癌病患。
2. 須經事前審查核准後使用，核准後每 18 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病有惡化情形即不應再行申請，每位病人至多給付 18 個月為限。

附錄二 歐美臨床治療指引對於 HER2 陽性且 HR 陰性晚期乳癌病人的治療建議

美國 NCCN 臨床治療指引

■ 建議選用「化學治療合併 HER2 標靶治療」。

偏好選項 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ✚ 合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, docetaxel</u> (category 1) ✚ 合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, paclitaxel</u> (category 2A)
其他建議選項	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Trastuzumab emtansine (category 2A) ✚ 合併 <u>trastuzumab, paclitaxel</u> ± carboplatin (category 2A) ✚ 合併 <u>trastuzumab, docetaxel</u> (category 2A) ✚ 合併 <u>trastuzumab, vinorelbine</u> (category 2A) ✚ 合併 <u>trastuzumab, capecitabine</u> (category 2A) ✚ 合併 <u>lapatinib, capecitabine</u> (category 2A) ✚ 合併 <u>trastuzumab, lapatinib</u> (category 2A) ✚ Trastuzumab 合併其他藥品 (category 2A)^b

■ 治療建議持續至病人發生疾病惡化或無法接受的毒性。在疾病惡化後，病人可再接受另一線化學治療合併 HER2 標靶治療。

■ 大部分病人將接受多次全身性治療以緩和晚期乳癌，在每一次重新評估時，臨床醫師應藉由共享決策過程評估繼續治療的價值、另一線化學治療的風險及效益、病人體能狀態及病人偏好。

^a 對於在轉移性疾病階段中尚未接受過 pertuzumab 治療的病人，可考慮在後續治療中使用合併 pertuzumab, trastuzumab ± 化學治療（如 vinorelbine 或 taxane）。

^b Trastuzumab 合併 anthracycline 與顯著心臟毒性相關，應避免合併使用 pertuzumab、trastuzumab 及 anthracycline。

Trastuzumab 合併其他非 anthracycline 類單一藥品化學治療可能是安全的，包括 gemcitabine、eribulin 等偏好選項，以及 cyclophosphamide、ixabepilone、albumin-bound paclitaxel 等其他建議選項。

美國 ASCO 臨床治療指引

- 應建議合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 作為第一線治療，除非病人對 taxane 類藥品具有禁忌症。
- 若病人於第一線治療期間或治療後發生疾病惡化，應建議 trastuzumab emtansine 作為第二線治療。
- 若病人於第二線以後治療期間或治療後發生疾病惡化，第三線以後治療選擇如下：
 - ✚ 若先前未接受過 trastuzumab emtansine，應提供 trastuzumab emtansine（建議類型[證據基礎]；證據品質[高]；建議強度[強]）。
 - ✚ 若先前已使用過 pertuzumab 及 trastuzumab emtansine，應提供合併 lapatinib, capecitabine、trastuzumab 合併其他化學治療、合併 lapatinib, trastuzumab；無充足證據支持何者為優（建議類型[非正式共識]；證據品質[不足]；建議強度[弱]）。
 - ✚ 若先前未接受過 pertuzumab，可提供 pertuzumab（建議類型[非正式共識]；證據品質[不足]；建議強度[弱]）。
- 若病人正接受化學治療合併 HER2 標靶治療，化學治療應持續約 4 至 6 個月（或更長時間）及/或至出現最大治療反應，取決於毒性及未發生疾病惡化；當化學治療停用時，應持續 HER2 標靶治療，不需改變療程，直至發生無法耐受的毒性或疾病惡化。
- 若病人在完成含有 trastuzumab 的輔助治療後 ≤ 12 個月疾病復發，應遵循第二線 HER2 標靶治療建議。
- 若病人在完成含有 trastuzumab 的輔助治療後 > 12 個月疾病復發，應遵循第一線 HER2 標靶治療建議。

歐洲 ABC 4 臨床治療指引

- 在第一線治療階段：

病人特性	先前未接受過 HER2 標靶治療	先前在（術前）輔助治療階段接受過 HER2 標靶治療	不適於接受化學治療、無疾病期間長、疾病負擔小
治療建議	合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy</u> (僅在未能取得 <u>pertuzumab</u> 時選用 合併 <u>trastuzumab, chemotherapy</u>)	合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy</u> 或 合併 <u>trastuzumab, chemotherapy</u>	單獨使用 <u>trastuzumab</u> 或 合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u> 或 合併 <u>trastuzumab, lapatinib</u>

- ✚ 對於先前在（術前）輔助治療階段接受過 HER2 標靶治療的病人，合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 是一項重要的第

一線治療選擇；惟須留意 CLEOPATRA 試驗中此類受試者人數很少（88 人），且所有受試者的 trastuzumab 停藥期間（trastuzumab-free interval）皆大於 12 個月。

- ✚ 對於先前在輔助治療階段接受過 trastuzumab 治療且無疾病期間大於 12 個月，或先前未接受過 trastuzumab 治療的病人，合併 trastuzumab, chemotherapy 治療的 PFS 及 OS 優於合併 lapatinib, chemotherapy 治療。
- ✚ 與 pertuzumab 及 trastuzumab 合併使用的化學治療建議為 docetaxel，或可考慮使用 paclitaxel；其他可能的藥品包括 vinorelbine、nab-paclitaxel、capecitabine。
- ✚ 在第一線治療階段，與 trastuzumab 合併使用的化學治療可為 vinorelbine 或 taxane；在選擇時應考慮這些治療有不同的毒性，且在最後決定時應與病人討論。其他化學治療藥品亦可與 trastuzumab 合併使用，但未被良好研究且不受偏好。
- ✚ 在停用化學治療後，可單獨使用 HER2 標靶治療作為維持治療。若病人達到完全緩解（complete remission），未知理想的 HER2 標靶治療維持期間；在維持完全緩解數年後，可考慮停用 HER2 標靶治療，特別是可於疾病惡化後再次接受治療（treatment rechallenge is available）的情況下。

■ 在後線治療階段：

- ✚ 對於先前未接受過合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 治療的病人，將其用於第一線治療以後是可接受的。
- ✚ 對於在至少 1 次含 trastuzumab 治療後發生疾病惡化的病人，應偏好使用 trastuzumab emtansine，因其提供 OS 效益。然而，未有關於 trastuzumab emtansine 用於合併 pertuzumab, trastuzumab 之後的資料。
- ✚ 對於在含 trastuzumab 治療後發生疾病惡化的部分病人，合併 trastuzumab, lapatinib 為合理的治療選項。然而，未有關於合併 trastuzumab, lapatinib 用於 pertuzumab 或 trastuzumab emtansine 之後的資料。
- ✚ 在後線治療階段，trastuzumab 可與多種化學治療藥品合併使用，包括但不限於 vinorelbine（若未用於第一線治療）、taxanes（若未用於第一線治療）、capecitabine、eribulin、liposomal anthracyclines、platinum、gemcitabine 或節律性（metronomic）使用合併 cyclophosphamide, methotrexate。在選擇時應依據毒性資料的不同、病人先前藥品暴露情形、病人偏好及藥品可取得性作個別化考量。

附錄三 歐美臨床治療指引對於 HER2 陽性且 HR 陽性晚期乳癌病人的治療建議

美國 NCCN 臨床治療指引

- 在任何時候若是合理的，建議以毒性較低的內分泌治療作為初始治療；另亦可比照 HER2 陽性且 HR 陰性病人選擇「化學治療合併 HER2 標靶治療」。
- 可選擇的「內分泌治療±HER2 標靶治療」如下所列。若病人尚未停經，考慮卵巢剝除或抑制 (ovarian ablation or suppression)；另亦可使用選擇性 ER modulator 合併 HER2 標靶治療而不接受卵巢燒灼或抑制。
 - ✚ Aromatase inhibitor ± trastuzumab
 - ✚ Aromatase inhibitor ± lapatinib
 - ✚ Aromatase inhibitor ±合併 lapatinib, trastuzumab
 - ✚ Fulvestrant ± trastuzumab
 - ✚ Tamoxifen ± trastuzumab
- 若選擇使用合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy，在化學治療停用後，可考慮加入內分泌治療與 pertuzumab 及 trastuzumab 合併使用。
- 治療建議持續至病人發生疾病惡化或無法接受的毒性。在發生疾病惡化後的治療選擇，則視病人第一線治療選擇而定：
 - ✚ 第一線選擇「內分泌治療」：若病人對內分泌治療不具有抗性(not endocrine refractory)，可考慮再接受另一線內分泌治療±HER2 標靶治療；若在上達三種內分泌治療±HER2 標靶治療後仍無臨床效益，或病人出現有症狀的內臟疾病，則改為化學治療合併 HER2 標靶治療，直至發生疾病惡化。
 - ✚ 第一線選擇「化學治療合併 HER2 標靶治療」：可再接受另一線化學治療合併 HER2 標靶治療，並持續 HER2 標靶治療，直至發生疾病惡化。
- 大部分病人將接受多次全身性治療以緩和晚期乳癌，在每一次重新評估時，臨床醫師應藉由共享決策過程評估繼續治療的價值、另一線化學治療的風險及效益、病人體能狀態及病人偏好。

美國 ASCO 臨床治療指引

- 除建議比照 HER2 陽性且 HR 陰性病人選擇「化學治療合併 HER2 標靶治療」(建議類型[證據基礎];證據品質[高];建議強度[強])之外,對於不適於接受化學治療或希望避免化學治療毒性的「特定病人」,另可使用:
 - ✚ 內分泌治療合併 trastuzumab 或 lapatinib (建議類型[證據基礎];證據品質[高];建議強度[中等])
 - ✚ 單獨使用內分泌治療^c (建議類型[證據基礎];證據品質[中等];建議強度[弱])
- 在特殊情況下,如疾病負擔低、具有共病症(如對 HER2 標靶治療具有禁忌症)及/或無疾病期間長,可單獨使用內分泌治療作為第一線治療。
- 若病人選用化學治療合併 HER2 標靶治療,在化學治療停用後及/或發生疾病惡化時,可選擇加入內分泌治療於 HER2 標靶治療中。
- 儘管臨床醫師可能會討論使用內分泌治療±HER2 標靶治療,但大多數病人仍會接受化學治療合併 HER2 標靶治療。

歐洲 ABC 4 臨床治療指引

- 應將內分泌治療合併 HER2 標靶治療保留給「高度特定」病人,包括對化學治療具有禁忌症、強烈不偏好化學治療、有較長無疾病期間(disease-free interval)、疾病負擔極微(特別是內臟侵犯程度)及/或具有強烈 HR 表現的病人。
- 在 HER2 標靶治療(即 trastuzumab)僅可在轉移性疾病階段使用一次的國家(包括於疾病惡化後的使用未取得許可證適應症或未被給付),考量 OS 效益,在「內分泌治療合併 HER2 標靶治療」與「化學治療合併 HER2 標靶治療」之間,應優先選用後者。
- 若選擇「內分泌治療合併 HER2 標靶治療」作為第一線治療,可使用雙重藥品 HER2 標靶治療(合併 pertuzumab, trastuzumab 或合併 lapatinib, trastuzumab),因其提供 PFS 效益;但需權衡相較於內分泌治療合併單一藥品 HER2 標靶治療(trastuzumab 或 lapatinib),此治療組合有較多的副作用、較高的花費且缺乏 OS 效益。
- 若選擇「化學治療合併 HER2 標靶治療」作為第一線治療且此治療有提供效益,在停用化學治療後,使用內分泌治療合併 HER2 標靶治療作為維持治療是合理的;雖然此治療策略尚未在隨機分派試驗中被研究過。

^c 在臨床試驗中,內分泌治療合併 HER2 標靶治療相較於單獨使用內分泌治療與改善腫瘤反應率及無惡化存活期相關,但未證實存活效益。

附錄四 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	2019/9/11	#1 "trastuzumab emtansine" OR ado-trastuzumab emtansine OR Kadcyla OR "trastuzumab dm1" OR "t dm 1" OR "t dm1" OR "tmab mcc dm1"	230
		#2 breast	46,157
		#3 #1 AND #2	206
		#4 #3 in Cochrane Reviews	2
		#5 #3 in Trials	204
PubMed	2019/9/11	#1 "trastuzumab emtansine" OR ado-trastuzumab emtansine OR Kadcyla OR "trastuzumab dm1" OR "t dm 1" OR "t dm1" OR "tmab mcc dm1"	677
		#2 breast	488,912
		#3 #1 AND #2	514
		#4 #3 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	12
		#5 #3 AND (randomized OR randomised)	75
Embase	2019/9/11	#1 "trastuzumab emtansine" OR ado-trastuzumab emtansine OR Kadcyla OR "trastuzumab dm1" OR "t dm 1" OR "t dm1" OR "tmab mcc dm1"	2,616
		#2 breast	766,428
		#3 #1 AND #2	1,994
		#4 #3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	60
		#5 #3 AND [randomized controlled trial]/lim	73

附錄五 TH3RESA 試驗摘要

以下摘要說明 TH3RESA 試驗；參考資料除本報告於電子資料庫中尋獲的 5 筆資料[28-32]，另包含《ClinicalTrials.gov》網站公開資訊[55]。

(一) 試驗基本資訊

主旨	評估 trastuzumab emtansine 相較於「由醫師選擇的治療 (treatment of physician's choice)」用於在至少兩次 HER2 標靶治療中發生疾病惡化的 HER2 陽性晚期乳癌病人之療效及安全性	
設計	第 III 期、多國、多中心、開放式作業 (open-label)、隨機對照試驗*	
主要 納入 條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡 ≥ 18 歲的男性或女性 2. 經中央確認為 HER2 陽性 (IHC 分數 3+) 3. 組織學或細胞學上確認的乳癌 4. 轉移性或無法手術切除的局部晚期/復發性乳癌 5. 先前接受過 trastuzumab 及 lapatinib 治療 (在轉移性或無法手術切除的局部晚期/復發性乳癌階段)，且接受過 taxane 治療 (在任何疾病階段) 6. 在兩次以上針對轉移性或無法手術切除的局部晚期/復發性乳癌的 HER2 標靶治療中發生疾病惡化且經研究者確認 7. 疾病惡化須發生在含 trastuzumab 療程及含 lapatinib 療程期間，兩項藥品皆須使用至少 6 週，除非無法耐受 lapatinib 治療 8. 可測量及/或無法測量的疾病 (依 RECIST 第 1.1 版定義) 9. 左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≥ 50%；以心臟超音波或 MUGA 檢測 10. ECOG 體能狀態分數為 0 至 2 分 	
主要 排除 條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在第一劑試驗藥品前 21 天內接受過化學治療 2. 在第一劑試驗藥品前 21 天內接受過 trastuzumab 治療 3. 在第一劑試驗藥品前 14 天內接受過 lapatinib 治療 4. 先前曾參與包含 trastuzumab emtansine 的臨床試驗，無論先前是否接受過 trastuzumab emtansine 治療 5. 三級以上周邊神經病變 (依 CTCAE 第 4.0 版定義) 6. 具有尚未接受治療或有症狀的中樞神經系統轉移，或在隨機分派前 1 個月內需要接受任何放射治療、手術或類固醇治療以控制中樞神經系統轉移的症狀 7. 具有下列病史：有症狀的鬱血性慢性心衰竭、於隨機分派前 6 個月內有心肌梗塞或不穩定心絞痛 	
試驗 分組 [†]	Trastuzumab emtansine 組 [‡] (404 人)	由醫師選擇治療組 [§] (198 人)
主要 指標	無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) [研究者評估] [¶] 、 整體存活期 (overall survival, OS)	

統計 分析	<ol style="list-style-type: none"> 1. 療效結果於治療意向族群 (intention to treat [ITT] population) 中分析；安全性結果則於至少接受過一劑試驗藥品的受試族群中進行。 2. PFS 主要分析預計在發生約 324 個事件，且所有受試者皆至少有一次機會接受基期後腫瘤評估後進行，並同時進行 OS 第一次期中分析；OS 第二次期中分析預計在發生約 330 個死亡事件後進行；OS 最終分析預計在發生約 492 個死亡事件後進行，除非先前的 OS 分析結果已跨越預先訂定的療效界線。 3. 整體型一誤差為 0.05，其中 0.005 分配至 PFS，剩餘 0.045 分配至 OS (以 Lan-DeMets 消耗函數分配於期中分析及最終分析)；若 PFS 或 OS 於任一次分析中達統計上顯著，將依序檢定次要療效指標。
----------	---

* 隨機分派的分層因子包括地理位置 (美國 vs 西歐 vs 其他)、先前針對晚期乳癌接受過的全身性治療次數 (不計入單一藥品賀爾蒙治療；2 至 3 次 vs >3 次)、發生內臟疾病 (有 vs 無)。

† 治療直至發生疾病惡化 (經研究者評估) 或不可處理的毒性。

‡ Trastuzumab emtansine 的使用劑量為 3.6 mg/kg，每 21 天靜脈注射一次。

§ 由醫師依各地核准的全身性治療選項及病人需求進行選擇，但必須使用全身性治療，不允許僅使用最佳支持照護 (如輔助放射治療)，且限制為下列治療種類之一：(1) 單一藥品化學治療、(2) 賀爾蒙受體陽性者可選擇賀爾蒙治療 [可為單一藥品或雙重藥品]、(3) HER2 標靶治療 [可為單一藥品、雙重 HER2 標靶藥品、HER2 標靶藥品合併單一藥品化學治療、HER2 標靶藥品合併單一藥品賀爾蒙治療]。

¶ 依據 RECIST 第 1.1 版標準進行評估，於前 54 週，每 6 週評估一次；而後每 12 週評估一次，直至發生經研究者評估認定的疾病惡化或死亡。

(二) 受試族群

1. 於 2011 年 9 月至 2012 年 11 月期間共納入 602 位受試者，其中 404 位受試者隨機分派至 trastuzumab emtansine 組，198 位受試者隨機分派至由醫師選擇治療組。兩組分別有 2 位及 13 位受試者未接受試驗藥品。

2. 關於由醫師選擇治療組^{ss}的治療選擇態樣：

(1) 大部分受試者 (83%) 接受 HER2 標靶治療，且 80% 受試者接受的療程包含 trastuzumab 治療^{tt}，剩餘 3% 受試者則接受 lapatinib 合併化學治療。

(2) 僅有少數受試者 (17%) 接受單一藥品化學治療。

3. 兩組受試者的基本特性及疾病特徵相似：

(1) 年齡中位數為 53 至 54 歲，大部分為白人 (81%)，亞洲人佔 13%。

(2) 大部分受試者的 ECOG 體能狀態為 0 分 (44%) 或 1 分 (50%)。

(3) 11% 受試者 (67 位) 於基期時具有已接受過治療或無症狀的腦轉移。

(4) 52% 受試者為 ER 陽性及/或 PR 陽性。

(5) 受試者先前針對轉移性乳癌接受過的全身性治療次數，不計入單一藥品賀爾蒙治療，中位數為 4 次。

^{ss} 共 185 位受試者有接受治療，其中 1 位受試者誤用 trastuzumab emtansine；故此處為 184 位由醫師選擇治療組受試者的資料。

^{tt} 有 1 位單獨使用 trastuzumab，68% 使用 trastuzumab 合併化學治療，10% 使用合併 trastuzumab, lapatinib，2% 使用 trastuzumab 合併賀爾蒙治療。

- (6) 依試驗病人條件，所有受試者先前皆接受過 trastuzumab 和 lapatinib 治療；兩項藥品的治療期間中位數分別為約 24 個月及將近 8 個月。
- (7) 其餘疾病特徵詳如下表。

	Trastuzumab emtansine (404 人)	由醫師選擇治療 (198 人)
發生內臟侵犯	302 人 (75%)	150 人 (76%)
可測量的疾病	345 人 (85%)	163 人 (82%)
疾病階段		
轉移性	391 人 (97%)	187 人 (94%)
無法手術切除的局部晚期/復發性	13 人 (3%)	11 人 (6%)
先前針對晚期乳癌接受過的全身性治療次數 (不計入單一藥品賀爾蒙治療)		
中位數 (範圍)	4 次 (1 至 19 次)	4 次 (1 至 14 次)
≤3 次	131 人 (33%)	78 人 (39%)
4 至 5 次	149 人 (37%)	65 人 (33%)
>5 次	122 人 (30%)	55 人 (28%)

(三) 療效結果

1. 在共同主要療效指標方面：

- (1) 於 PFS 主要分析時 (追蹤期間中位數約 7 個月)，由醫師選擇治療組已有 22% 受試者轉換治療至 trastuzumab emtansine 組^{uu}。Trastuzumab emtansine 組及由醫師選擇治療組經研究者評估的 PFS 中位數分別為 6.2 個月及 3.3 個月，兩組差值為 2.9 個月且具統計顯著性 (HR= 0.53；95% CI= 0.42 to 0.66；p<0.0001)^{vv}。
- (2) 於 OS 第二次期中分析時 (追蹤期間中位數為 30.5 個月)，由醫師選擇治療組已有 47% 受試者轉換治療至 trastuzumab emtansine 組^{ww}。
- A. 此時，trastuzumab emtansine 組及由醫師選擇治療組的 OS 中位數分別為 22.7 個月及 15.8 個月，兩組差值為 6.9 個月且具統計顯著性 (HR= 0.68；95% CI= 0.54 to 0.85；p= 0.0007)；此時的分析結果跨越預先訂定的療效界線 (p<0.012 或 HR<0.748)，故被視為最終確認性分析，並依據計畫書終止試驗。
- B. 在事後進行的敏感性分析中 (係將由醫師選擇治療組中有轉換治療的受

^{uu} PFS 主要分析日期為 2013 年 2 月，而計畫書於 2012 年 9 月修訂為允許由醫師選擇治療組的受試者在發生疾病惡化後轉換治療至 trastuzumab emtansine 組。

^{vv} 於 PFS 主要分析時，同時有進行 OS 第一次期中分析，當時共發生 105 件死亡事件，惟 OS 分析結果 (HR= 0.55；95% CI= 0.37 to 0.83；p= 0.0034) 尚未能跨越預先訂定的療效界線 (p<0.0000016 或 HR<0.370)。

^{ww} 受試者自醫師選擇的治療中發生疾病惡化至轉換為 trastuzumab emtansine 治療的時間間隔中位數為 2.9 週，這群受試者使用 trastuzumab emtansine 的治療期間中位數為 4.5 個月。

試者設限在轉換治療之時)，顯示相似的 OS 效益，兩組的 OS 中位數分別為 22.7 個月及 15.6 個月 (HR= 0.58; 95% CI= 0.43 to 0.77; p= 0.0002)。

2. 另外，trastuzumab emtansine 組相較於由醫師選擇治療組，有顯著較高比例的受試者達到腫瘤客觀反應 (ORR= 31% vs 9% ; p<0.0001)。兩組的反應持續時間中位數分別為 9.7 個月及尚未達到。

	Trastuzumab emtansine (404 人)	由醫師選擇治療 (198 人)	兩組 差值
主要療效指標			
PFS [研究者評估]	<u>主要分析 (追蹤期間中位數約 7 個月)</u>		+2.9
	中位數 6.2 個月 HR= 0.53 ; 95% CI= 0.42 to 0.66 ; p<0.0001	中位數 3.3 個月	
最終 OS* 確認性 分析	<u>第二次期中分析：追蹤期間中位數為 30.5 個月</u>		+6.9
	中位數 22.7 個月 HR= 0.68 ; 95% CI= 0.54 to 0.85 ; p= 0.0007	中位數 15.8 個月	
	<u>針對第二次期中分析結果敏感性分析[†]</u>		+7.1
中位數 22.7 個月 HR= 0.58 ; 95% CI= 0.43 to 0.77 ; p= 0.0002	中位數 15.6 個月		
次要療效指標 (皆為追蹤期間中位數約 7 個月時的數據)			
ORR [‡] [研究者評估]	31%	9%	+22.7%
	p<0.0001		
DOR [§] [研究者評估]	中位數 9.7 個月	中位數尚未達到	—
	(未進行統計分析)		

* Trastuzumab emtansine 組及由醫師選擇治療組的 6 個月存活率分別為 90.9% 及 78.3%，一年存活率分別為 68.6% 及 56.9%。

[†] 此為事後進行的敏感性分析，係將醫師選擇治療組中 47% 有接受轉換治療至 trastuzumab emtansine 組的受試者設限在轉換治療之時。

[‡] 僅針對 ITT 族群中於基期時具有可測量病灶的受試者 (佔 84%) 進行評估。

[§] 僅針對 ITT 族群中對試驗藥品有腫瘤客觀反應的受試者進行評估。

3. 次族群分析：文獻中指出在預先訂定的次族群分析中，trastuzumab emtansine 組顯示與整體族群結果一致的 PFS 及 OS 效益；擷取部分分析結果如下。

次族群	PFS 中位數		OS 中位數	
	Trastuzumab emtansine	由醫師選擇 治療	Trastuzumab emtansine	由醫師選擇 治療
	Unstratified HR (95% CI)		Unstratified HR (95% CI)	
種族				
白人	6.3 個月	3.4 個月	—	—
	0.50 (0.39 to 0.64)		—	

次族群	PFS 中位數		OS 中位數	
	Trastuzumab emtansine	由醫師選擇 治療	Trastuzumab emtansine	由醫師選擇 治療
	Unstratified HR (95% CI)		Unstratified HR (95% CI)	
亞洲人	5.4 個月	2.8 個月	—	—
	0.63 (0.35 to 1.14)		—	
其他種族	6.6 個月	3.3 個月	—	—
	0.57 (0.23 to 1.41)		—	
基期時是否具有接受過治療、無症狀的腦轉移				
有腦轉移	5.8 個月	2.9 個月	17.3 個月	12.6 個月
	0.47 (0.24 to 0.89)		0.62 (0.34 to 1.13)	
沒有腦轉移	6.2 個月	3.6 個月	23.7 個月	16.4 個月
	0.53 (0.42 to 0.66)		0.70 (0.55 to 0.89)	
疾病晚期階段接受過的全身性治療次數（不計入單一藥品賀爾蒙治療）				
≤3 次全身性治療	6.9 個月	3.3 個月	24.0 個月	17.0 個月
	0.48 (0.32 to 0.70)		0.73 (0.49 to 1.09)	
>3 次全身性治療	5.8 個月	3.4 個月	21.6 個月	15.5 個月
	0.55 (0.42 to 0.72)		0.65 (0.50 to 0.86)	
醫師選擇的治療類型				
HER2 標靶治療	—	—	22.7 個月	17.1 個月
	—		0.75 (0.59 to 0.95)	
單一藥品化學治療	—	—	22.7 個月	11.5 個月
	—		0.44 (0.28 to 0.68)	
醫師選擇的治療是否包含 trastuzumab				
包含 trastuzumab	6.2 個月	3.2 個月	22.7 個月	17.7 個月
	0.54 (0.43 to 0.69)*		0.76 (0.60 to 0.97)†	
不包含 trastuzumab	6.2 個月	3.4 個月	22.7 個月	12.3 個月
	0.44 (0.30 to 0.65)‡		0.43 (0.28 to 0.65)	

* 另報告 stratified HR (95% CI)數值為 0.56 (0.44 to 0.71)。

† 另報告 stratified HR (95% CI)數值為 0.74 (0.58 to 0.95)。

‡ 另報告 stratified HR (95% CI)數值為 0.43 (0.28 to 0.65)。

(四) 病人通報結果

- 目前僅查獲以研討會摘要形式發表的結果；評估工具包括歐洲癌症研究及治療組織（European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, EORTC）所發展的生活品質核心問卷（Quality of Life Questionnaire Core-30, QLQ-C30）及骨轉移問卷（QLQ-BM22）。
- 結果顯示對於接受 trastuzumab emtansine 治療的病人來說，疲勞和疼痛是最

造成影響的症狀，腹瀉和噁心/嘔吐則是最少困擾的症狀，在前 10 個治療週期內影響程度大致平穩；此外，兩組至疼痛惡化的時間（time to pain progression）無顯著差異。

（五） 安全性結果（呈現 OS 最終確認性分析時的結果）^{xx}

1. Trastuzumab emtansine 組與由醫師選擇治療組發生三級以上不良事件的受試者比例分別為 40% 及 47%。而 trastuzumab emtansine 組暴露於試驗藥品的時間將近是由醫師選擇治療組的兩倍（7.9 個月 vs 4.5 個月），在校正治療暴露時間後，兩組發生三級以上不良事件的受試者比例分別為每 100 個病人年中有 123.6 件及每 100 個病人年中有 278.4 件。

在最常報告的三級以上不良事件中（於任一組發生率 $\geq 2\%$ ）：

- （1） 兩組發生率相差 $\geq 3\%$ 且 trastuzumab emtansine 組發生率較高的事件包括血小板減少症（6% vs 3%）、任何形式的出血（4% vs $< 1\%$ ）^{yy}。
 - （2） 兩組發生率相差 $\geq 3\%$ 且由醫師選擇治療組發生率較高的事件包括嗜中性白血球減少症（16% vs 3%）、腹瀉（4% vs 1%）、發熱性嗜中性白血球減少症（4% vs $< 1\%$ ）。
2. Trastuzumab emtansine 組相較於由醫師選擇治療組，較常因不良事件而退出試驗（15% vs 11%），但較少需要調降劑量（21% vs 13%）。
 3. 在試驗期間，兩組皆未有受試者的 LVEF 下降至 $< 40\%$ ；兩組各有 2% 受試者的 LVEF 下降至 $< 50\%$ ，且與基期數值的差值 $\geq 15\%$ 。

	Trastuzumab emtansine (403 人) [*]	由醫師選擇治療 (184 人)
三級以上不良事件	40%	47%
嚴重不良事件	25%	22%
因不良事件而退出試驗	15%	11%
不良事件相關死亡	9 位 [†]	3 位 [‡]

* 有 1 位隨機分派至由醫師選擇治療組的受試者誤用 trastuzumab emtansine，故於安全性分析中納入 trastuzumab emtansine 組。

† 其中有 3 位被認為與治療相關，死因包括肝性腦病變、蜘蛛膜下腔出血（與發生第四級血小板減少症相關）及肺炎。

‡ 其中有 1 位被認為與治療相關（使用 gemcitabine 治療），死因為非心因性肺水腫。

（六） 文獻結論

^{xx} 考量由醫師選擇治療組於 PFS 主要分析時已有 22% 受試者轉換組別治療，故此處呈現較長期的追蹤結果；兩次分析觀察到的三級以上不良事件發生率及態樣大致相似。

^{yy} 有 2 位受試者死於出血事件，皆被認為與治療相關：1 位發生在 trastuzumab 治療期間，死於蜘蛛膜下腔出血（與發生第四級血小板減少症相關）；另 1 位是由醫師選擇治療組轉換治療至使用 trastuzumab emtansine 的受試者，死於上消化道出血（此事件發生前曾有第一級血小板減少症紀錄）。

對於在至少兩次 HER2 標靶治療（須包括 trastuzumab 及 lapatinib）中發生疾病惡化的 HER2 陽性晚期乳癌病人，相較於由醫師選擇的治療（83%受試者接受 HER2 標靶治療，13%受試者接受單一藥品化學治療），使用 trastuzumab emtansine 治療可顯著延長 PFS 及 OS；此結果進一步鞏固 trastuzumab emtansine 用於先前接受過治療的 HER2 陽性晚期乳癌病人之治療角色。此外，亦證實即便歷經多次治療，HER2 仍為一項治療性標的。

附錄六 關於本案藥品 trastuzumab emtansine 用於先前接受過 pertuzumab 治療的轉移性乳癌病人之療效

關於旨揭議題，考量主要醫療科技評估組織於評估報告中皆有論及在 EMILIA 試驗中先前接受過 pertuzumab 治療的受試者人數太少^{zz}，未知 trastuzumab emtansine 用於此病人族群的療效，且此亦為我國臨床情境中可能面臨的問題，故本報告進一步簡要說明建議者所提供之 3 篇真實世界相關文獻資料，並針對此議題另於電子資料庫中進行搜尋，綜整結果於下。

(一) 建議者提供之資料

1. 於義大利多中心執行的回溯性觀察研究（於 2017 年發表）[56]：共有 245 位接受過 trastuzumab emtansine 治療的 HER2 陽性轉移性乳癌病人納入分析，其中 47 位（19%）先前接受過合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 治療。結果詳如下表；此研究認為需要進一步研究探討為何 trastuzumab emtansine 用於 pertuzumab 治療後作為第二線治療的療效明顯較差以及理想的治療次序。

Trastuzumab emtansine 的療效	PFS 中位數	OS 中位數	ORR
所有病人（245 人）	6 個月	20 個月	44.5%
先前接受過 pertuzumab 治療	4 個月	17 個月	40.2%
先前未接受過 pertuzumab 治療	6 個月	22 個月	44.3%
<i>p</i> 值*	0.13	0.27	0.75
Trastuzumab emtansine 作為第二線治療			
先前接受過 pertuzumab 治療（39 人）	3 個月	12 個月	—
先前未接受過 pertuzumab 治療（62 人）	8 個月	26 個月	—
<i>p</i> 值*	0.0001	0.06	
Trastuzumab emtansine 作為第三線以後治療			
先前接受過 pertuzumab 治療（8 人）	16 個月	18 個月	—
先前未接受過 pertuzumab 治療（125 人）	6 個月	17 個月	—
<i>p</i> 值*	0.05	0.30	

* 比較先前是否接受過 pertuzumab 治療。

2. 於德國多中心執行的 PRAEGNANT 真實世界乳癌登錄研究（於 2018 年 San antonio Breast cancer Symposium 發表的摘要）：針對在使用合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 後的任一線治療中有使用 trastuzumab emtansine 治療的 57 位 HER2 陽性轉移性乳癌病人進行分析。結果詳如下表；整體而言，此研究觀察到 trastuzumab emtansine 治療的 PFS 中位數為 4.8 個月，短於

^{zz} 廠商在 PBAC 會議前曾回應在 EMILIA 試驗中，trastuzumab emtansine 組及合併 lapatinib, capecitabine 組分別有 10.3% 及 8.7% 受試者先前接受過 pertuzumab 治療。

EMILIA 試驗及 TH3RESA 試驗結果。

Trastuzumab emtansine 用於 合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy</u> 後的療效	PFS 中位數	OS 中位數
所有病人 (57 人)	4.8 個月	尚未達到
Trastuzumab emtansine 作為第二線治療 (33 人)	7.7 個月	尚未達到
Trastuzumab emtansine 作為第三線治療 (14 人)	4.2 個月	18.3 個月
Trastuzumab emtansine 作為第四線後治療 (10 人)	4.0 個月	22.5 個月

3. 瑞士 F. Hoffmann-La Roche Ltd 公司投稿於 2019 年 ESMO 研討會的摘要：關於在真實世界研究中發現 trastuzumab emtansine 用於先前接受過合併 pertuzumab, trastuzumab 治療的病人有較低的療效，此研究認為可能是選擇性偏差 (selection bias) 導致的結果，意即被納入真實世界研究分析的病人可能是較快在合併 pertuzumab, trastuzumab 治療中發生疾病惡化，再接續使用 trastuzumab emtansine 治療的病人。

(二) 電子資料庫相關文獻

本報告針對此議題另於 2019 年 9 月 18 日在電子資料庫中進行搜尋，目前未有相關系統性文獻回顧暨統合分析資料可供參考，但查有 1 項第 II 期隨機對照試驗「PERNETTA 試驗」或可提供前瞻性評估的結果供參考；惟目前僅查獲以研討會摘要形式發表的結果[57]。此外，本報告另查有 1 項於日本單中心執行的回溯性觀察研究[58]；分述其研究結果於下。

1. PERNETTA 試驗：共納入 210 位 HER2 陽性轉移性乳癌病人，等比例隨機分派至接受「合併 pertuzumab, trastuzumab」或「合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy」，在發生疾病惡化後，兩組受試者皆以 trastuzumab emtansine 作為第二線治療。結果詳如下表；其中可參考 trastuzumab emtansine 用於合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 治療之後的 PFS 中位數為 5.3 個月。

	合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u> 接續使用 trastuzumab emtansine (105 人)	合併 <u>pertuzumab, trastuzumab,</u> <u>chemotherapy</u> * 接續使用 trastuzumab emtansine (105 人)
2 年整體存活率	76.2%	76.2%
3 年整體存活率	73.0%	73.1%
第一線治療 PFS [†]	中位數 8.4 個月	中位數 23.3 個月
第二線治療 PFS [‡]	中位數 7.0 個月	中位數 5.3 個月
至治療失敗時間 [§]	中位數 33.6 個月	中位數 48.6 個月

- * 化學治療為每週施打一次 paclitaxel 或 vinorelbine；分別有 46 位及 59 位受試者。
 † 此療效指標未計入第一次中樞神經系統轉移。
 ‡ 兩組分別有 58% 及 42% 受試者接受第二線治療（即 trastuzumab emtansine）
 § 至治療失敗時間（time to failure of strategy）定義為至在接受兩線治療後發生疾病惡化或任何原因死亡的時間。

2. 於日本單中心執行的回溯性觀察研究（於 2019 年發表）：旨在針對病人先前是否接受過 pertuzumab 治療進行 trastuzumab emtansine 療效結果的比較，共納入 42 位接受過 trastuzumab emtansine 治療的 HER2 陽性轉移性乳癌病人進行分析。結果詳如下表；此研究認為先前接受過 pertuzumab 及 trastuzumab 治療的病人，可自後續 trastuzumab emtansine 治療中獲得的效益較少。

	先前接受過 pertuzumab 及 trastuzumab 治療* (18 人)	先前僅接受過 trastuzumab 治療† (24 人)	p 值
先前針對轉移性疾病接受過的化學治療次數，中位數（範圍）	1 次 (1 至 2 次)	2 次 (0 至 6 次)	0.0020
先前 HER2 標靶治療的總治療期間	15.1 個月	31.0 個月	—
Trastuzumab emtansine 治療結果			
無惡化存活期（PFS）	中位數 2.8 個月	中位數 7.8 個月	0.0030
腫瘤反應率（TRR）	11.1%	25.0%	0.2566
疾病控制率（DCR）‡	16.7%	62.5%	0.0030

* 其中 89% 病人合併使用 docetaxel。

† 與 paclitaxel、docetaxel、capecitabine 或 vinorelbine 等化學治療合併使用。

‡ 疾病控制率（disease control rate, DCR）定義為具有完全反應、部分反應或處於疾病穩定狀態至少 6 個月的病人比例。

附錄七、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2019/9/6	1	(locally[All Fields] AND advanced[All Fields]) OR (("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]))	84,530
		2	her2[All Fields] AND positive[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])	9,781
		3	("ado-trastuzumab emtansine"[Supplementary Concept] OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "kadcyla"[All Fields]) AND ("ado-trastuzumab emtansine"[Supplementary Concept] OR "ado-trastuzumab emtansine"[All Fields] OR "trastuzumab emtansine"[All Fields])	397
		4	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost" [All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	822,630
		5	(#1 AND #2) AND #3 AND #4	8
Cochrane Library	2019/9/6	1	(locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer) and (trastuzumab emtansine) and cost	1
Embase	2019/9/6	1	locally advanced or 'metastatic breast cancer'	79,905
		2	HER2 positive breast cancer	23,763
		3	'trastuzumab emtansine'	2,451
		4	cost	849,237
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	27
CRD	2019/9/6	1	(locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer) AND (trastuzumab emtansine) AND (cost) IN HTA	1
INAHTA	2019/9/6	1	(locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer) and (trastuzumab emtansine) and cost	0

附錄八、Kadcyla[®] 納入給付後對健保財務影響之敏感度分析 (單位：億元)

	評估年度				
	2020	2021	2022	2023	2024
Base case	2.24	3.34	4.20	4.74	5.05
二線腦轉移比例					
15.8%	2.30	3.44	4.32	4.87	5.19
21.8%	2.17	3.23	4.08	4.60	4.89
非腦轉移族群市佔率					
高市佔 (取代化療比例+10%)	2.68	3.79	4.70	5.27	5.61
化療費用					
單一藥物優先	2.25	3.34	4.21	4.75	5.06
病人治療線別					
考慮第三線病人	3.85	4.33	5.00	5.44	5.80
年度最小值	2.17	3.23	4.08	4.60	4.89
年度最大值	3.85	4.33	5.00	5.44	5.80

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：Kadcyla

學名：Trastuzumab Emtansine

事由：

1. 羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）針對 108 年 7 月提出之 Kadcyla（以下簡稱本品）給付建議案已分別於 109 年 1 月及 3 月提出申覆，本次為建議者於 109 年 5 月再次提出之申覆，更新財務影響推估及藥品給付協議方案，因此，衛生福利部中央健康保險署於 109 年 6 月再次委請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估。
2. 本案截至 109 年 9 月 15 日止，共接獲 2 個病友團體於健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中分享意見，故另綜整相關收集意見呈現於評估結論，以供後續研議參考。

完成時間：民國 109 年 09 月 22 日

評估結論

一、經濟評估

1. 建議者本次更新之財務影響推估主要參照查驗中心 109 年 5 月完成之醫療科技評估報告建議之臟器轉移及腦轉移比例進行調整，並提高 Herceptin[®] IV 及 SC 劑型之降價幅度，預估本品納入健保給付後未來五年（109 年至 113 年）使用人數約為第一年 285 人至第五年 434 人，年度藥費約為第一年 2.77 億元至第五年 4.21 億元，被取代藥品治療費用約為第一年 0.75 億元至第五年 1.20 億元，Herceptin[®] 藥費降價帶來的節省約為第一年 1.31 億元至第五年 1.48 億元，本品對健保財務影響約為第一年 0.70 億元至第五年 1.54 億元。
2. 建議者歷次提出申覆所更新之財務影響推估均有部分採納查驗中心評估報告之意見，惟尚未針對以下疑慮進行調整：
 - (1) 臨床使用地位之設定：針對建議者認為本品之臨床使用地位僅為取代關係之設定，本報告認為並不完備，因為對於首次診斷即為轉移性乳癌之病人，若為腦轉移且未曾使用過 anthracycline，則本品之臨床使用地位屬於新增關係。
 - (2) 轉移性乳癌第二線病人數之推估：建議者依據 pertuzumab 樞紐試驗 CLEOPATRA 中無惡化存活期(PFS)推估復發人數，本報告認為應考量 pertuzumab 於 108 年 5 月始納入給付用於第一線治療，故本報告以 108 年為切點，分別以 CLEOPATRA 試驗之對照組(合併 trastuzumab, docetaxel)及治療組(合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel)的 PFS 進行人數推估之校正。
3. 本報告於本品使用人數與藥費推估均與前次報告估算相同，本次主要依據建議者更新之 Herceptin[®] IV 及 SC 劑型降價幅度進行調整，預估本品納入健保給付後未

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

來五年（110 年至 114 年）使用人數為第一年 317 人至第五年 543 人，年度藥費約為第一年 2.95 億元至第五年 5.02 億元，扣除被取代的藥品費用以及 Herceptin 降價的藥費節省後，對於健保財務影響約為第一年 0.84 億元至第五年 2.13 億元。

二、醫療倫理

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」平台收集到的兩個病友團體透過網路問卷蒐集之調查結果，填答者包括病友本人及其照護者，其中包含曾使用過本品的病友提供其使用經驗。

1. 疾病及治療導致之副作用影響病友的日常生活及工作，並因擔心疾病復發、轉移與死亡而產生恐懼感。照顧者亦因照顧病人而有精神負擔，醫療與照護相關費用也帶來經濟壓力。
2. 病友對新治療的期待主要為有更好的治療效果，如消除癌細胞、腫瘤縮小、避免疾病轉移等；其次為減少藥物治療的副作用，如減少所有化療副作用、掉髮、噁心嘔吐、血球低下、食慾差等。
3. 整體來說，使用過本品的病友多數認為本品的副作用較少，甚至沒有；但部分病友指出有疲倦、肝指數上升、血小板低下的情況，其中有病友指出血小板低下症狀使其無法出門，也有病友因此覺得心理不安心。此外，多數病友表示本品治療費用過高，對於家庭經濟造成較大的負擔。

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

Kadcyla[®]（主成分為trastuzumab emtansine，以下簡稱本品）於我國主管機關的許可適應症為「單獨使用時能夠治療HER2 陽性、之前分別接受過trastuzumab 與一種taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患。說明：病患應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後6個月內癌症復發」。

羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2019年7月函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出本品給付建議案，而案經2019年11月份藥品專家諮詢會議討論，因考量對健保具有明顯財務衝擊，故建議限縮使用條件。後續，建議者分別於2020年1月及3月提出申覆及更新建議方案，對此，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）亦分別於同年3月及5月提供醫藥科技評估報告補充資料。

本次為建議者2020年5月重新提出申覆，更新財務影響推估及藥品給付協議方案，因此健保署於2020年6月再次函請查驗中心協助評估。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

建議者本次提出的財務影響分析更新，主要參照查驗中心 2020 年 5 月醫療科技評估報告建議之臟器轉移及腦轉移比例進行調整，並提高 Herceptin[®] IV 以及 SC 劑型藥費之降價幅度，預估本品納入健保給付後（2020 年至 2024 年）使用人數約為第一年 285 人至第五年 434 人，年度藥費約為第一年 2.77 億元至第五年 4.21 億元，被取代藥品治療費用約為第一年 0.75 億元至第五年 1.20 億元，Herceptin[®] 藥費降價帶來的節省約為第一年 1.31 億元至第五年 1.48 億元，對健保財務影響約為第一年 0.70 億元至第五年 1.54 億元。建議者財務影響相關推估摘要說明如後：

1. 本品臨床使用定位：本次申請健保給付適應症及給付條件與前次相同，臨床地位上仍為取代關係，在腦轉移患者中可部分取代 lapatinib 與 capecitabine，在其他器官轉移患者中可部分取代傳統化療組合。
2. 符合適應症病人數：建議者根據 pertuzumab 樞紐試驗 CLEOPATRA[1]中無惡化存活期（progression-free survival, PFS）推算第二線治療的病人數，約為第一年 481 人至第五年 589 人。在第二線治療病人器官轉移方面，建議者依據查驗中心於 109 年 5 月 18 日完成之評估報告，將器官轉移分為臟器轉移與腦轉移，腦轉移比例為 19%，臟器轉移比例為 59.7%，重新預估在第二線腦轉移病人數約為第一年 91 人至第五年 112 人，臟器轉移病人數約為第一年 288 人至第五年 351 人。
3. 本品使用人數：針對第二線腦轉移病人，建議者假設本品將取代 lapatinib 與 capecitabine，市佔率假設約為第一年 60%至第五年 90%，使用人數約為第一年 55 人至第五年 101 人；針對第二線其他器官轉移病人，建議者假設本品將取代傳統化療組合，本品市佔率假設約為第一年 80%至第五年 95%，使用人數約為第一年 230 人至第五年 333 人。因此，本品合計使用人數約為第一年 285 人至第五年 434 人。
4. 本品年度藥費：用於腦轉移者年度藥費約為第一年 0.53 億元至第五年 0.98 億元，用於其他器官轉移者者年度藥費約為第一年 2.23 億元至第五年 3.23 億元，兩者合計之本品年度藥費約為第一年 2.77 億元至第五年 4.21 億元。
5. 被取代藥品年度藥費：本品納入給付後，被取代治療藥品所減少的藥費支出約為第一年 0.75 億元至第五年 1.20 億元。
6. Herceptin[®] 降價之藥費節省：建議者估算 Herceptin[®] IV 與 SC 劑型之每人每年藥費相近，因此兩種劑型降價帶來的藥費節省金額與其市佔率相關。建議者假設在本品納入給付後未來五年，Herceptin[®] IV 劑型的市佔率約為第一年 75%至第五年 50%，SC 劑型的市佔率約為第一年 23%至第五年 40%，而生物相似性藥品的市佔率約為第一年 2%至第五年 10%，再依本次提出的

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Herceptin® IV 與 SC 劑型降價幅度，預估 Herceptin 降價可節省的藥費約為第一年 1.31 億元至第五年 1.48 億元。

7. 財務影響：建議者將本品年度藥費扣除可節省之被取代藥品費用以及 Herceptin® 降價所節省的藥費，預估本品納入給付後對健保的財務影響約為第一年 0.70 億元至第五年 1.54 億元。

本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 本品臨床使用定位：相關評論與前次報告相同，主要認為建議者對於本品之臨床使用地位僅為取代關係之假設並不完備，因為對於首次診斷即為轉移性乳癌(de novo metastatic breast cancer, dMBC)，若為腦轉移且未曾使用過 anthracycline，則本品之臨床使用地位屬於新增關係。
2. 符合適應症病人數

建議者本次估算架構與前次大致相同，並且參照查驗中心 2020 年 5 月醫療科技評估報告中臟器轉移及腦轉移比例進行調整；因此，本報告本次主要仍對建議者之「轉移性乳癌第二線病人數推估」具有疑慮。如前次評估報告所述，建議者將 HER2 陽性轉移性乳癌第一線治療病人數，進一步根據 pertuzumab 樞紐試驗 CLEOPATRA[1]中無惡化存活期（PFS）推算第二線治療的病人數且考慮逐年累積的情況；對此，本報告認為因 pertuzumab（如 Perjeta）於 2019 年 5 月始納入健保給付用於 HER2 陽性轉移性乳癌第一線治療，應將此因素納入考量；因此，在第一線治療後疾病惡化比例本報告同樣參考 CLEOPATRA[1]，並以 pertuzumab 健保給付年度為切點（2019），給付前疾病惡化比例參考試驗中對照組（合併 trastuzumab, docetaxel）PFS 比例，給付後之年度則採用治療組（合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel）PFS 比例，使用逐年累積方式計算，推估新發病人（第一線治療後當年復發）以及過去盛行病人（第一線治療後間隔 2 至 5 年復發）接受第二線治療的病人數。

本報告估算（2021 至 2025 年），符合二線治療適應症的人數，在腦轉移部分約為第一年 101 人至第五年 132 人，在其他器官轉移部份約為第一年 362 人至第五年 471 人，兩者合計約為第一年 463 人至第五年 603 人。

3. 本品使用人數：根據建議者假設之市佔率，本報告以校正後符合適應症人數重新計算（2021 至 2025 年），本品用於第二線 HER2 陽性、轉移性乳癌的使用人數，在腦轉移約為第一年 61 人至第五年 119 人，在其他器官轉移約為第一年 256 人至第五年 424 人，兩者合計約為第一年 317 人至第五年 543 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4. 本品年度藥費：本品用於第二線 HER2 陽性、轉移性乳癌的年度藥費約為第一年 2.95 億元至第五年 5.02 億元。
5. 被取代藥品年度藥費：被取代藥品年度藥費約為第一年 0.79 億元至第五年 1.38 億元。
6. Herceptin[®] 降價之藥費節省：Herceptin[®] IV 以及 SC 降價帶來的財務節省，約為第一年 1.32 億元至第五年 1.51 億元。
7. 財務影響：本品年度藥費約為第一年 2.95 億元至第五年 5.02 億元，扣除被取代的化療藥品費用以及 Herceptin[®] IV 以及 SC 降價帶來的藥費節省與後，本品納入給付後對於健保財務影響約為第一年 0.84 億元至第五年 2.13 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. Swain, S.M., et al., *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med*, 2015. **372**(8): p. 724-734.