

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：Phesgo Solution for Subcutaneous Injection 1200/600mg and 600/600mg 及
Perjeta Vial 420mg

學名：Pertuzumab, Trastuzumab

事由：

1. 羅氏大藥廠股份有限公司(以下簡稱建議者)前於民國 112 年 4 月建議將新療效複方新藥 Phesgo[®](以下簡稱本品)納入健保給付一案，財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心) 已於同年 6 月完成醫療科技評估報告一份。
2. 本次建議者提出新的建議給付條件、調降 Phesgo[®] 建議價及 Perjeta[®] 健保支付價，並更新財務影響資料，故衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)再次函請查驗中心進行評估，以供後續研議參考。
3. 本報告依民國 113 年 8 月藥品專家諮詢會議結論，更新本品於早期與晚期乳癌之財務影響推估。

完成時間：民國 113 年 11 月 11 日

評估結論

一、參考品：在綜合考量 ATC 分類、許可適應症、健保收載情形及給付規定、治療指引建議及相對療效證據後，本報告認為本案藥品(包含 Phesgo[®] 及 Perjeta[®])作為具有 HER2 陽性早期乳癌之輔助療法(包含術前及術後輔助療法)，trastuzumab 為合適的參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議(詳如本報告表十一)

	術前輔助療法		術後輔助療法	
	SC 劑型	IV 劑型	SC 劑型	IV 劑型
加拿大 CADTH	無相關報告	不建議	無相關報告	不建議 (淋巴結陽性或 HR 陰性)
澳洲 PBAC	無相關報告	不建議	無相關報告	不建議 (淋巴結陽性)
英國 NICE	NHS 已給付	建議	NHS 已給付	建議 (淋巴結陽性)

三、相對療效及安全性(人體健康)

針對早期乳癌之術前輔助療法及轉移性乳癌之療效評估報告，詳如查驗中心於民國 112 年 6 月完成之【賀雙妥皮下注射劑 1200/600 毫克及 600/600 毫克】醫療科技評估報告。

關於 pertuzumab 合併 trastuzumab 及化學療法作為早期乳癌術後輔助療法之相對

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療效及安全性，本報告主要是參考一項第三期的雙盲、隨機分派對照試驗「APHINITY」。該試驗於全球病人族群，淋巴結陽性病人比例佔 63%，HR 陰性佔 36%；而中國病人族群的人口學特徵雖和全球病人族群相似，但有更高比例的病人淋巴結為陽性。主要評估指標為不包含第二種原發性非乳癌事件的無侵襲性疾病存活 (invasive disease-free survival, IDFS)。

值得注意的是，APHINITY 試驗是採用靜脈輸注方式，本報告並無另外尋獲皮下注射之比較性研究結果，如靜脈輸注 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 vs. 皮下注射固定劑量 (pertuzumab/trastuzumab), 化學治療。APHINITY 試驗結果摘述如後：

(一) 相對療效 (詳如本報告表七至表九)

1. 於全球病人族群之主要評估指標結果，不論是追蹤 3 年或是 6 年，pertuzumab, trastuzumab 及化療組相較於 trastuzumab 及化療組，皆可達到較低的侵襲性疾病事件發生率。而在次要評估指標，除了整體存活 2 組無統計上顯著差異；其餘包含第二種原發性非乳癌的 IDFS 及無疾病存活 (DFS) 等指標，pertuzumab, trastuzumab 及化療組皆優於 trastuzumab 及化療組。
2. 於中國次族群之試驗結果，pertuzumab, trastuzumab 及化療組相較於 trastuzumab 及化療組，僅於數值上有較低的侵襲性疾病事件發生率，但 2 組並無差異。
3. 於其他次族群之主要評估指標 IDFS 試驗結果，可達到和全球病人族群相似的治療效益，包含淋巴結陽性次族群。

	全球病人族群		中國次族群		淋巴結陽性次族群	
	<u>Pertuzumab, trastuzumab</u> (n = 2,400)	Trastuzumab (n = 2,404)	<u>Pertuzumab, trastuzumab</u> (n = 275)	Trastuzumab (n = 283)	<u>Pertuzumab, trastuzumab</u> (n = 1,503)	Trastuzumab (n = 1,502)
IDFS (主要評估指標)						
3 年事件數	7.1%	8.7%	7.6%	11%	9.2%	12.1%
	HR 0.81 (95%CI 0.66 - 1.00)		HR 0.69 (95%CI 0.39 - 1.19)		HR 0.77 (95%CI 0.62 - 0.96)	
6 年事件數	9.2%	11.9%	-	-	11.5%	15.9%
	HR 0.76 (95%CI 0.64 - 0.91)		-		HR 0.72 (95%CI 0.59 - 0.87)	
OS (次要評估指標)						
3 年事件數	3.3%	3.7%	2.9%	4.2%	-	-
	HR 0.89 (95%CI 0.66 - 1.21)		HR 0.67 (95%CI 0.28 - 1.65)		-	
6 年事件數	5.2%	6.1%	-	-	-	-
	HR 0.85 (95%CI 0.67 - 1.07)		-		-	
IDFS, invasive disease-free survival (無侵襲性疾病存活) 不論是 <u>Pertuzumab, trastuzumab</u> 或是單用 <u>trastuzumab</u> 皆須合併化學治療。						

(二) 病人自我報告指標

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1. EORTC QLQ-C30 整體健康狀態，在接受 taxane 治療結束時，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組，皆會觀察到具臨床意義的惡化程度，但可於接受標靶治療期間恢復至基期時的評分。
2. EORTC QLQ-C30 腹瀉症狀評分，2 組皆會於接受 taxane 治療結束時，達到具有臨床意義的惡化程度；此外，儘管可於接受標靶治療期間達到緩解，但 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組的惡化程度仍具有臨床意義，trastuzumab, 化學治療組則無。

(三) 相對安全性(詳如本報告表十)

Pertuzumab, trastuzumab 及化療組相較於 trastuzumab 及化療組，有較高腹瀉、貧血及嗜中性白血球減少的發生率，其中腹瀉差異最大；但 3 級以上腹瀉發生率可於終止化學治療後達到緩解。

四、醫療倫理

(一) 本案雖無系統性收集之相關資料可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，摘述加拿大 CADTH 及英國 NICE 評估報告中蒐集的病友意見及對於臨床需求的描述作為參考：

1. 罹患 HER2 陽性乳癌會影響日常生活及人際關係，且較其他乳癌有較高的復發率及死亡率；
2. 病友期望有具有療效、降低復發風險、維持生活品質且可降低或可管理副作用的新治療選擇。

(二) 為彌補不足之處，本報告彙整衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，摘要如下：

1. 在收集期間，共收到由一病友團體提供一筆彙整 23 名病人與 1 位家屬之意見。然而，該筆意見無法區分
2. 2 位病人有使用經驗，皆正在使用中，分別已使用 2 次（每月 1 次）及 3 個月。1 位病友表示相較之前用藥，本案藥品可控制癌症與症狀，較少不舒服，也沒有新增其他令人困擾的副作用；另 1 位病友因過去不曾使用其他藥品，故無從比較，但提到早期癌症需自費治療，經濟負擔大。
3. 在醫療現況方面，病人目前所使用的治療涵蓋化學治療、賀爾蒙治療（推測可能為 HR+/HER2+）、標靶治療。14 位病人認為目前治療有一定效果，另外 8 位病人表示不確定目前治療是否有效。整體來說，病人許多不同副作用，範圍包含手部不適、皮膚敏感、口腔及手指乾燥/破皮出血、指甲裂、眼睛不適、腋網症候群、掉髮、疼痛、盜汗、熱潮紅、發熱、疲勞/疲倦、頭痛劇烈、背痛、食慾不振、嚴重腹瀉、睡眠受影響等副作用。1 位接受賀癌寧（KADCYLA[®]；trastuzumab emtansine）治療之病友提到，治療期間有肝指數上升、血小板低下、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及體重下降等問題。

4. 在生活品質方面，除上述藥品治療造成之副作用影響生活品質外，由於疾病造成病人無法出門或工作，社交受限。副作用也影響外觀，加上病人需要頻繁進出醫院，使情緒大受影響。照顧者則提及不知道如何照顧。
5. 病友期待新藥可改善目前治療帶來的副作用，也希望新治療能降低復發率及轉移風險。

五、成本效益

(一) Phesgo[®]

至民國 113 年 4 月 9 日止，加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 未公布相關醫療科技評估報告，英國 NICE 於民國 110 年 3 月公告 Phesgo[®]為合併現有藥品 pertuzumab 和 trastuzumab 之新複方製劑，且非擴增給付適應症，無須對此進行評估，故暫停審議；後續於同年 4 月公告，核准 Phesgo[®]用於 HER2 陽性乳癌病人，可以縮短治療時間以降低癌症病人感染 COVID-19 的風險，亦無對 NHS 帶來額外的花費。

(二) Perjeta[®]

1. 早期乳癌前導性治療(術前輔助治療)

- (1) 加拿大 CADTH 於民國 111 年 2 月公告一份醫療科技評估報告，不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療用於 HER2 陽性且為局部晚期/發炎或早期乳癌病人之術前輔助治療。
- (2) 澳洲 PBAC 於民國 109 年 3 月公告一份醫療科技評估報告，不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑 ≥ 2 公分或淋巴結陽性)病人之術前輔助治療。
- (3) 英國 NICE 於民國 105 年 12 月公佈之醫療科技評估報告，就合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療用於 HER2 局部晚期、發炎性，或具有高復發風險早期乳癌成年病人之術前輔助治療，評估結論為只有當廠商願意以用藥可近性計畫的折扣方案提供 pertuzumab 時，才建議給付。

2. 早期乳癌前導性治療(術後輔助治療)

- (1) 加拿大 CADTH 於民國 107 年 11 月公告一份醫療科技評估報告，因無法就成本效益得出結論，也無法確定針對淋巴結陽性或荷爾蒙受體陰性之 HER2 早期乳癌病患的 ICER 值，故不建議收載合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療用於高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病患之 18 個療程輔助治療。
- (2) 澳洲 PBAC 分別於民國 107 年 7 月及民國 108 年 3 月公告相關之醫療科技評估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

報告，基於對 pertuzumab 與 trastuzumab 合併用藥組合的臨床地位及臨床獲益感到擔憂，且模型中許多假設的益處並非基於 APHINITY 試驗的數據，而是依賴外推方法和外部資料來源，因此 ICER 仍具有不確定；除此之外，由於 ICER 取決於 trastuzumab 降價，故 pertuzumab 的成本效益具不確定性，然當 trastuzumab 生物相似藥的進入將影響 trastuzumab 的成本降低，因此不建議收載合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療用於淋巴結陽性之 HER2 陽性早期乳癌病患之上限 52 週輔助治療。

- (3) 英國 NICE 於民國 108 年 3 月公佈之醫療科技評估報告，建議收載合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療用於具淋巴結陽性之 HER2 陽性早期乳癌成年病人作為輔助治療，惟廠商需依商業協議 (commercial arrangement) 提供 pertuzumab。委員會表示 trastuzumab 靜脈注射劑型之生物相似藥已於英國上市，將降低合併 pertuzumab 治療的整體成本，因此當在模型中考慮到加權平均生物相似藥折扣和其市占率時，其 ICER 值低於 20,000 英鎊/QALY gained。儘管委員會認為該 ICER 仍有相當大的不確定性，包括基於 APHINITY 試驗的 pertuzumab 對 OS 的影響大小、pertuzumab 在淋巴結陽性族群中的具體益處、QALY 提高 0.4 後的不確定性，以及適用於 trastuzumab 生物相似藥的加權平均折扣，但委員會承認 pertuzumab 已被證明於前導性治療和轉移性治療中都是有效的治療，且由於模型採用委員會的首選假設，其 ICER 低於 20,000 英鎊/QALY gained，因此新的商業協議價足以消除 QALY 效益的不確定性。

六、財務影響

(一) 早期乳癌

1. 建議者本次建議 Phesgo[®] 與 pertuzumab 用於具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之具 HER2 過度表現 (IHC3+ 或 FISH+) 之早期乳癌病患，外科手術前後以 pertuzumab 與 trastuzumab 及化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 併用作為輔助性治療用藥，使用至多以 1 年為限，預估未來五年 (民國 113 年至民國 117 年) Perjeta[®] 及 Phesgo[®] 使用人數約為第一年 905 人至第五年 1,390 人，Perjeta[®] 及 Phesgo[®] 之年度藥費約為第一年 8.64 億元至第五年 12.77 億元，由新情境扣除原情之年度藥費後推估藥費財務影響約為第一年 6.42 億元至第五年 9.13 億元，若考量可節省之後續轉移性乳癌治療藥費後預估未來五年的整體財務影響約為第一年 6.41 億元至第五年 8.56 億元。
2. 本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，且有提供相關文獻及計算過程供以驗證，但建議者未考量審議時程及將尚未給付之 Kadcylla[®] 藥品視為目前已給付藥品，並假設早期乳癌病人因術後未達病理緩解而接受 Kadcylla[®] 治療，因此將減少術後接受 Herceptin[®]、Phesgo[®] 及合併 Herceptin[®], Perjeta[®] 治療之藥費，且以附加條件之 Herceptin[®] 建議支付價納入估算，將使財務影響推估有低估之虞。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 本報告考量推估完整性及健保署審議時程，更新癌症登記報告數據並調整推估年度為民國 114 年至 118 年，除此以外，考量 Kadcyła[®] 目前尚未給付，故本報告暫不列入考量，仍以 Herceptin[®] 現行健保支付價計算進行推估，校正後之推估結果如後。

項目		建議者 (第一年至第五年)	查驗中心 (第一年至第五年)	
早期乳癌				
基本分析	Phesgo [®] 及 Perjeta [®] 年度藥費		約 8.64 億元至 12.77 億元	約 10.27 億元至 16.1 億元
	整體財務影響		約 6.41 億元至 8.56 億元	約 6.97 億元至 9.49 億元
敏感度分析	Phesgo [®] 之市 占率每年調降 20%	Phesgo [®] 及 Perjeta [®] 年度藥費	未執行	約 9.31 億元至 14.67 億元
		財務影響		約 7.09 億元至 9.71 億元
	Phesgo [®] 之市 占率每年調降 40%	Phesgo [®] 及 Perjeta [®] 年度藥費		約 8.34 億元至 13.21 億元
		財務影響		約 7.22 億元至 9.9 億元

(二) 晚期乳癌

建議者提出之財務影響模型與前次申請所提交之模型大致相同，僅將使用雙標靶治療人數比例自前次的 100% 下調至 80%，除此之外，Herceptin[®] IV、SC 劑型皆假設該公司另一藥品未來納入健保給付後致使 Herceptin 降價後之藥價計算，Perjeta[®] 在新情境下亦以降價後藥費計算。本報告考慮案件審議時程，調整推估年度、使用雙標靶治療人數比例及 Herceptin[®] 藥價依健保支付價計算，另更新癌症登記報告數據後，推估結果如後。

項目		建議者 (第一年至第五年)	查驗中心 (第一年至第五年)	
轉移性乳癌				
基本分析	Phesgo [®] 年度藥費		約 10.15 億元至 14.04 億元	約 13.11 億元至 17.84 億元
	財務影響		約 2.51 億元至 3.11 億元	約 2.91 億元至 3.36 億元
敏感度分析	80%病人 使用雙標靶	Phesgo [®] 年度藥費	未執行	約 10.48 億元至 14.27 億元
		財務影響		約 2.32 億元至 2.69 億元
	本品市占率 40%	Phesgo [®] 年度藥費		約 9.54 億元至 11.23 億元
		財務影響		3.12 億元至 3.75 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告依民國 113 年 8 月藥品專家諮詢會議建議，更新本品之健保給付條件，同時考量 Kadcyła[®]於民國 113 年 8 月納入健保給付後之影響，並參考專家建議，調整術前+術後輔助治療施打療程占比以 6 個+12 個療程約 67%、4 個+14 個療程約 33% 計算，以及調整原情境藥價為目前健保支付價，新情境之 Phesgo[®] 600mg/600mg 調整為初核價格、Phesgo[®] 1200mg/600mg 及 Herceptin[®]調整為建議者降價後價格，重新推估本品於早期與晚期乳癌之財務影響如後表所示。

項目	第一年至第五年
新增 Phesgo 使用人數	1,100 人至 1,710 人
新增 Perjeta 使用人數	340 人至 390 人
Phesgo 及 Perjeta 年度藥費	15.33 億元至 21.73 億元
整體財務影響	-1.69 億元至-1.09 億元

一、背景

羅氏大藥廠股份有限公司(以下簡稱建議者) 前於 2023 年 4 月建議將新給藥途徑新藥 Phesgo[®] 合併化學療法納入健保給付用於治療以下 3 個病人族群：(1) HER2 陽性且具腋下淋巴結轉移但無遠端臟器轉移早期乳癌病人之術前輔助治療，(2) HER2 陽性且無腋下淋巴結轉移但 ER 陰性及腫瘤大於 2 公分但無遠端臟器轉移之早期乳癌病人之術前輔助治療，(3) 轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病人。該案經衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於 2023 年 4 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)進行療效及財務影響評估，已於 2023 年 6 月完成醫療科技評估報告一份。

本案為建議者依據 2023 年 12 月份藥品專家諮詢會議結論提出申覆，除調降 Phesgo[®] 建議價及 Perjeta[®] 健保價(以下簡稱本案藥品)，並提出新的建議給付條件，包含擴增早期乳癌具腋下淋巴結轉移之輔助療法，及移除轉移性乳癌「每位病人至多給付 18 個月為限」之限制，同時更新財務影響資料；因此，健保署再次函請查驗中心進行評估。

彙整本案藥品之許可適應症及建議療程如表一，而建議者本次與前次提出之建議給付條件差異整理如表二。本報告基於 Phesgo[®] 用於早期乳癌之術前輔助療法及轉移性乳癌已於 2023 年 6 月執行完整性的醫療科技評估報告，故此次評估以補充資料格式呈現，主要就本案藥品作為早期乳癌之術後輔助療法進行完整性的評估，且更新早期乳癌術前輔助療法之主要醫療科技評估組織給付建議，及本案藥品用於早期乳癌輔助療法及轉移性乳癌之整體財務影響估算。

表一、Perjeta[®]及 Phesgo[®]之藥品資訊彙整

	Perjeta [®] (pertuzumab)	Phesgo [®] (Pertuzumab/trastuzumab)
許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 轉移性乳癌 PERJETA 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 陽性轉移性乳癌病患。 早期乳癌 PERJETA 與 trastuzumab 和化學治療藥物合併使用於：(1) 術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性)之病患，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。(2) 術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病患。 	早期乳癌與化學治療藥物合併使用於：(1) 術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2cm 或淋巴結陽性)之病人，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。(2) 術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病人。轉移性乳癌與 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病人。
建議療程	早期乳癌：PERJETA 應合併 trastuzumab 每 3 週給予一次，進行為期一年的治療(最多 18 個週期)或直到疾病復發或發生難以處理的毒性為止，以先發生者為主。給藥包括含 anthracycline 類和/或 taxane 類的標準化療，作為早期乳癌完整療程的一部份。 轉移性乳癌：當和 PERJETA 併用治療時，docetaxel 的建議起始劑量 75mg/m ² ，以靜脈輸	早期乳癌：每 3 週給予一次，進行為期 1 年的治療(最多 18 個週期)或直到疾病復發或發生難以處理的毒性為止，以先發生者為主。給藥包括 anthracycline 類和/或 taxane 類的標準化療，作為完整療程的一部份。 轉移性乳癌：當 docetaxel 和 PHESGO 併用治療時，docetaxel 的起始建議劑量為

Perjeta® (pertuzumab)	Phesgo® (Pertuzumab/trastuzumab)
注的方式給予。若起始劑量耐受良好，則可提高劑量至每 3 週 100 mg/m ² 。	75 mg/m ² ，以靜脈輸注的方式給予。若起始劑量耐受性良好，則可提高劑量至 100 mg/m ² 每 3 週一次。施打 PHESGO 直到疾病復發或出現無法處置的毒性為止，以先發生者為準。

表二、建議者本次與前次提出之建議給付差異整理表

本次申覆更新之建議給付條件	前次申請之建議給付條件
<p>9.70 Pertuzumab(如 Perjeta、Phesgo)</p> <p>1. 早期乳癌 具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之具 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)之早期乳癌病患，外科手術前後以 Pertuzumab 與 trastuzumab 及化學療法(術前輔助治療或輔助治療)併用作為輔助性治療用藥，使用至多以 1 年為限。</p> <p>2. 轉移性乳癌 (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。</p>	<p>Pertuzumab 及 trastuzumab 皮下注射複方劑型(如 Phesgo)</p> <p>1. 早期乳癌 (1) 外科手術前(術前輔助治療)，具 HER2 過度表現(IHC 3+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。 (2) 外科手術前(術前輔助治療)，具 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)，無腋下淋巴結轉移且 ER(雌激素受體)陰性及腫瘤大於 2 公分但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥。 (3) 每位病人至多給付 4 個療程為限。</p> <p>2. 轉移性乳癌 (1) PHESGO 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。</p>

二、療效評估

(一)疾病治療現況

根據衛生福利部國民健康署公告的 2021 年癌症登記報告[1]，乳癌為我國女

性發生率排名第一、死亡率排名第二的癌症。亞洲女性乳癌的發生年齡通常較歐洲國家年輕，好發於 50 歲前，因此在台灣建議開始乳房 X 光檢查的年齡為 40 歲[2]。亞洲女性的第二型人類表皮生長因子受體(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)陽性腫瘤的盛行率也較高於歐洲女性(10.9% vs. 7.0%)[3]，而 HER2 陽性乳癌相較於其他亞型的乳癌進程較快[4]，且復發率高和病人存活率低[5]；這是由於 HER2 陽性腫瘤往往比 HER2 陰性腫瘤體積更大，更容易侵犯淋巴結，使用 trastuzumab 治療可將 HER2 陽性腫瘤復發的風險降低約 50%[6]。一旦復發為局部、對側乳房或遠端轉移的治療成本將遠高於復發前的費用。因此降低復發風險的治療可以顯著降低成本[7]。

本報告後續將更新國際臨床治療指引中有關本案藥品用於早期乳癌輔助療法(包括術前後術後輔助治療)之治療建議，包含美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)於 2024 年發布之第二版乳癌治療指引[8]，及歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)於 2023 年更新之早期乳癌治療指引[9]，相關治療流程圖詳如附錄一。

1. NCCN 指引[8]

【早期乳癌術前輔助治療及術後輔助治療】

針對早期乳癌病人，應先確認雌激素受體(estrogen receptor, ER)、黃體素受體(progesterone receptor, PR)及 HER2 表現情形，以作為預後評估與治療選項的參考，並盡可能接受外科手術切除。NCCN 指引建議 HER2 陽性乳癌病人可以使用標靶藥品 trastuzumab 合併化學治療作為術前輔助治療組合；而相較於術前化學治療合併單一 HER2 標靶藥物，化學治療合併 trastuzumab 及 pertuzumab 的雙重 HER2 雙標靶阻斷(dual-blockade)已證實可顯著改善病理完全緩解(Pathologic complete response, pCR)。含 anthracycline 類藥物的治療方案效果可能較差。簡要說明相關治療策略如後，另彙整術前和術後輔助治療之各項治療組合如表三。

- 若於接受術前輔助治療之後無殘留病灶或是無接受術前輔助治療，建議完成 1 年的 trastuzumab¹ ± pertuzumab 治療 (建議等級 category 1)²。
- 若接受術前輔助治療之後仍有殘留病灶，建議單獨使用 ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) (建議等級 category 1)14 個療程。
- 若因毒性而終止使用 T-DM1，則可接續完成 1 年的 trastuzumab (建議等級

¹ NCCN 指引提供之證據和共識類別：category 1：根據高等證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 2A：根據較低等級的證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 2B：根據較低等級的證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 3：根據任何等級的證據，對於介入是否適當，NCCN 存在重大分歧。

² HER2 陽性早期乳癌之 APHINITY 試驗的最新結果追蹤時間中位數為 8.4 年，已證實添加 pertuzumab 至 trastuzumab 加上化學治療可預防淋巴結陽性疾病復發。

category 1) ± pertuzumab 治療。

- 若初始期別為淋巴結陽性，則建議接受合併 trastuzumab, pertuzumab 治療 (建議等級 category 1)。

表三 NCCN 建議針對 HER2 陽性早期乳癌病人之術前/術後輔助治療選擇*

<p><u>受偏好的治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 合併 <u>paclitaxel, trastuzumab</u> (可考慮用於低風險[T1、N0、M0]³病人，特別是因共病症而無法使用其他標準輔助治療方案者) ✓ TCH (合併 <u>docetaxel, carboplatin, trastuzumab</u>) ✓ TCHP (合併 <u>docetaxel, carboplatin, trastuzumab, pertuzumab</u>) <p><u>其他建議治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 使用 AC (合併 <u>doxorubicin, cyclophosphamide</u>)，後續使用合併 <u>docetaxel, trastuzumab</u>⁴ ✓ 使用 AC 後，接續使用合併 <u>docetaxel, trastuzumab, pertuzumab</u> ✓ 合併 <u>Paclitaxel/carboplatin, trastuzumab, pertuzumab</u> <p><u>特定情況使用</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 合併 <u>docetaxel, cyclophosphamide, trastuzumab</u> ✓ 使用 AC 後，接續使用合併 <u>paclitaxel, trastuzumab</u> ✓ 使用 AC 後，接續使用合併 <u>paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab</u> ✓ Neratinib (僅適用於輔助治療) ✓ 合併 <u>paclitaxel, pertuzumab, trastuzumab</u> ✓ Ado-trastuzumab emtansine (僅適用於輔助治療)
--

*上述治療選擇的建議等級皆為 category 2A。

NCCN 指引亦補充 HER2 陽性病人的全身性治療應納入以下考量重點：

- 美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已核准之 trastuzumab 生物相似藥均可相互替換使用。
- Trastuzumab 與 hyaluronidase-oysk 皮下注射劑可與全身性治療建議選項中之 trastuzumab 靜脈注射劑替換使用，但治療時須注意 2 種劑型具有不同的治療劑量與給藥途徑。
- Pertuzumab、trastuzumab 與 hyaluronidase-zzxf 皮下注射劑可用於替換全身性治療組合建議選項中之任一 pertuzumab 靜脈注射與 trastuzumab 靜脈注射，但須注意不同劑型具有不同的治療劑量與給藥途徑。

2. 歐洲 ESMO 指引[9]

³ 根據美國癌症聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 公告之癌症分期系統[10]，TNM 定義為下；T：腫瘤大小和侵犯程度、N：區域淋巴結的轉移狀況、M：有無遠端轉移。

⁴ Trastuzumab 合併使用 anthracycline 與嚴重心臟毒性相關，因此接受 pertuzumab 及 trastuzumab 治療時，應避免同時使用 anthracycline。

根據 ESMO 於 2023 發表的早期乳癌治療臨床指引內容提及，針對 HER2 陽性乳癌，添加 trastuzumab 至化學治療中，能夠將整體存活(overall survival, OS)提高約三分之一。以下為早期乳癌之術前及術後輔助治療之介紹。

【早期乳癌術前輔助治療及術後輔助治療】

若病人診斷為 HER2 陽性，臨床上診斷為 cT1N0 將會接受外科手術±放射治療，隨後進行全身性治療。若臨床上診斷為≥cT2 或 cN+，將會先接受術前輔助治療，再進一步進行外科手術±放射治療，隨後才會接受全身性治療。相關治療說明如後：

➤ 若臨床上診斷為 cT1cN0，建議接受手術切除和局部區域性放射治療，後續將分成以下三種情境接受不同的治療策略：

- (1) pT1pN0：每週一次的 paclitaxel(至多 12 劑)合併 18 個療程的 trastuzumab。
- (2) ≥pT2pN0：6 到 8 個療程的化學治療合併 trastuzumab，後續完成一年的 trastuzumab 治療；若呈現 HR 陽性，則給予術後內分泌治療。
- (3) pN+：6 到 8 個療程的化學治療合併 trastuzumab, pertuzumab，後續給予一年的合併 trastuzumab, pertuzumab；若呈現 HR 陽性，則給予術後內分泌輔助治療。

➤ 若臨床上診斷為 cT2 以上或 cN+，給予 6 至 8 個療程的化學治療合併 trastuzumab, pertuzumab，如有需要，進行手術切除和局部區域性放射治療。治療後分成以下兩種情境：

- (1) 達病理完全反應(pathologic complete response, pCR)：若初始臨床診斷為 cN0，給予一年的 trastuzumab 治療，若呈現 HR 陽性，則給予術後內分泌輔助性治療。若初始臨床或病理學診斷為 N+，則需給予一年的合併 trastuzumab, pertuzumab 治療，若呈現 HR 陽性，則給予術後內分泌輔助治療。
- (2) 仍殘留侵襲性疾病：給予 14 個療程的 T-DM1，若呈現 HR 陽性，則給予術後內分泌輔助治療。

該指引強烈建議，不論病人 HR 表現狀態，對於 HER2 陽性且淋巴結陽性的早期乳癌病人，應提供 trastuzumab, pertuzumab 作為輔助療法。

(二)疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Phesgo[®] 為 pertuzumab、trastuzumab 與玻尿酸解酶(hyaluronidase)合併

的複方。Pertuzumab 為重組人類化單株抗體，其作用標的為 HER2 之細胞外結構區域 Subdomain II，進而阻斷 HER2 和其他 HER 家族成員(包括 EGFR、HER3 及 HER4)的配體依賴型之異質二聚化作用(ligand-dependent heterodimerization)。因此，pertuzumab 能經由以下兩個主要的訊號途徑：有絲分裂活化蛋白質(Mitogen-activated protein, MAP)激酶及磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)來抑制配體誘發的細胞內訊號傳遞(ligand-initiated intracellular signaling)，其分別會導致細胞生長終止與細胞凋亡。Trastuzumab 作用標的則是 HER2 細胞膜外結構區域的次區域 IV (subdomain IV)，以不需配體(ligand-independent)的方式抑制有 HER2 過度表現現象的腫瘤細胞增生[11]。

【早期乳癌術後輔助治療】

本報告於 2024 年 3 月 29 日於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)頁面[12]，查詢本案藥品之成分 pertuzumab 之 ATC 分類碼為 L01FD02，屬(antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / monoclonal antibodies and antibody drug conjugates / HER2[Human Epidermal Growth Factor Receptor 2] inhibitors)類別，前 5 碼同屬「L01FD」者尚有其他 5 種，其中 3 種成分於我國未上市⁵，其餘 2 種成分與本案藥品具有相關許可適應症⁶「HER2 陽性早期乳癌術後輔助療法」；另搜尋到本案藥品 pertuzumab and trastuzumab 之 ATC 分類碼為 L01FY01，屬(antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / monoclonal antibodies and antibody drug conjugates / combinations of monoclonal antibodies and antibody drug conjugates)類別，前 5 碼同屬「L01FY」者尚有其他 2 種⁷，2 種成分於我國皆未上市。

其次，以「早期乳癌」為關鍵字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》網頁查詢[13]，並限制註銷狀態為「未註銷」及許可證種類為「藥品」，共搜尋到 42 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品外共有 3 種藥品成分之許可適應症含括「HER2 陽性早期乳癌術後輔助療法」，包含 trastuzumab、pertuzumab 及 trastuzumab emtansine。

另於健保用藥品項查詢頁面[14]，查詢上述 3 項許可用於治療早期乳癌術後治療的藥品皆已收載為健保給付品項；進一步查詢健保署所公告之「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[15]，目前僅有 trastuzumab 給付用於早期乳癌，pertuzumab 則僅給付於轉移性乳癌。

綜合上述搜尋結果，並參考 NCCN 及 ESMO 等臨床診療指引建議之偏好治

⁵ 3 種成分包括 trastuzumab deruxtecan、trastuzumab duocarmazine、margetuximab。

⁶ 2 種成分包括 trastuzumab、trastuzumab emtansine。

⁷ 2 種成分包括 nivolumab and relatlimab、prolgolimab and nurulimab。

療選項，本報告認為針對本案目標給付族群「HER2 陽性之早期乳癌術後輔助治療病人」，與本案藥品具有相近治療地位且已獲我國健保給付的治療選擇為 trastuzumab。彙整與本案藥品具相近治療地位藥品之相關資訊如表四，包括 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付條件等搜尋結果。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品(以下重點摘述與早期乳癌相關之資訊)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L01FY01 <u>Pertuzumab,</u> <u>trastuzumab</u> (本案藥品)	<p>早期乳癌 (EBC) 與化學治療藥物合併使用於：</p> <p>(1) 術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性)之病人，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。</p> <p>(2) 術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病人。</p>	皮下注射劑	1200mg/600mg 或 600mg/600mg	申請健保收載中
L01FD02 Pertuzumab	<p>早期乳癌 (EBC) PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab)和化學治療藥物合併使用於：</p> <p>(1) 術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm 或淋巴結陽性) 之病患，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。</p> <p>(2) 術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病</p>	注射液劑	50 mg/ml	尚未給付用於早期乳癌

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	<p>患。說明：根據 Aphinity 臨床試驗結果，在術後輔助治療中，具有高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病患定義為其乳癌呈淋巴結陽性。</p>			
L01FD01 Trastuzumab	<p>Herceptin 應使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌患者：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 經外科手術、化學療法(術前或術後)之輔助療法。 2. 以 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，再合併 paclitaxel 或 docetaxel 之輔助療法。 	凍晶注射劑	150 mg、440 mg	<ol style="list-style-type: none"> (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，使用至多以1年為限。 (2) 外科手術前後、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後，符合下列所有條件之早期乳癌患者(限使用 Ogivri、Herzuma、Eirgasun)： <ol style="list-style-type: none"> I. HER2過度表現(IHC 3+或FISH+)。 II. 雌激素受體 (ER)為陰性。 III. 腫瘤大於2公分。須經乳房超音波或乳房X光攝影或核磁共振診斷。 IV. 且未發生腋下淋巴結轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥。 V. 使用至多以6個月為限。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(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⁸，輔以 SMC⁹報告，以了解主要醫療科技評估組織之給付建議。截至 2024 年 3 月 19 日止，於主要醫療科技評估組織網頁查獲與本品相關評估報告與前次報告並無更新，相關評估建議及目前相關臨床研究結果如下：

來源	報告日期 ¹⁰
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>【早期乳癌術前輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止查無資料。 ➤ IV：於 2022 年 2 月公告不建議給付。 <p>【早期乳癌術後輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止查無資料。 ➤ IV：於 2018 年 11 月公告不建議給付。
PBAC (澳洲)	<p>【早期乳癌術前輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止查無資料。 ➤ IV：於 2020 年 3 月公告不建議給付。 <p>【早期乳癌術後輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止查無資料。 ➤ IV：於 2018 年 7 月及 2019 年 3 月公告不建議給付。
NICE (英國)	<p>【早期乳癌術前輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止查無資料。 ➤ IV：於 2016 年 12 月公告建議給付。 <p>【早期乳癌術後輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止查無資料。 ➤ IV：於 2019 年 3 月公告建議給付。
其他實證資料	<p>SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：</p> <p>【早期乳癌術前輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：於 2021 年 6 月公告建議給付。 ➤ IV：於 2018 年 12 月公告建議給付。 <p>【早期乳癌術後輔助治療】</p>

⁸ 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；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。

⁹ SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

¹⁰ IV 劑型表示 pertuzumab, tratuzumab, 化學治療；SC 劑型表示 Phesgo[®](pertuzumab/tratuzumab)合併化學治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	報告日期 ¹⁰
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SC：於 2021 年 6 月公告建議給付。 ➤ IV：於 2020 年 9 月公告建議給付。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2023 年 4 月收訖。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2024 年 3 月 19 日為止，在加拿大 CADTH 公開網站以”pertuzumab”作為關鍵字進行搜尋，未查獲與本案相關之固定劑量皮下注射劑型 Phesgo[®]評估報告或申請中案件資訊，故本報告以摘錄相同成分之靜脈注射劑型評估報告內容為主。

【早期乳癌術前輔助治療】

CADTH 於 2022 年 2 月公告的評估報告[16]，不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 公分或淋巴結陽性)病人之術前輔助治療。委員會不建議理由如下：

- (1) 委員會結論認為針對 pertuzumab 術前輔助治療是否能滿足病人預防疾病復發和轉移，以及穩定疾病的需求，因其長期結果的證據有限而具有不確定性。
- (2) 委員會提及雖然 NeoSphere 和 PEONY 試驗結果顯示，相比合併 trastuzumab, chemotherapy，合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療用於術前輔助治療可以顯著改善病理完全反應，然而並無證據表明額外增加使用 pertuzumab 可以改善長期結果¹¹ (NeoSphere: 在 2 治療組間並無統計顯著差異; PEONY: 尚無成熟可取得之結果)。前述 2 項試驗皆無評估存活終點之效力，因此沒有明確證據顯示合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療作為術前輔助治療可以改善存活率。
- (3) 雖然委員會認為 pCR 可以被用來作為早期乳癌治療路徑的決策指標，但對於試驗或病人族群層級上，額外增加使用 pertuzumab 後所觀察到的病理完全反應(pathologic complete response, pCR)改善結果，是否可轉換為具有臨床意義改善的無事件存活或 OS 結果，仍具有不確定性。

委員會認為合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療，安全性是可控制的，但

¹¹ 長期結果評估指標：NeoSphere 試驗包含無疾病存活期(disease-free survival, DFS)和無惡化存活期(progression-free survival, PFS)，PEONY 試驗包含整體存活期(overall survival, OS)、DFS、無事件存活期(event-free survival, EFS)和 PFS。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

無法就其對病人的生活品質影響作出結論，因為沒有任何樞紐試驗測量相關指標。

【早期乳癌術後輔助治療】

CADTH 於 2018 年 11 月公開的評估報告[17]，加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)的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)不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 作為高復發風險的 HER2 陽性早期乳癌病人之輔助療法。高復發風險定義為淋巴結陽性或 HR 陰性。此決議主要是因為委員會認為給付 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 對於治療高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病人，臨床有意義的淨效益並無法滿足。委員會指出，試驗並非旨在評估次族群間的治療效益，使得無侵襲性疾病存活(invasive disease-free survival, IDFS)的效益幅度具有高度不確定性，且整體存活期(overall survival, OS)的差異尚未得到證實。pERC 指出，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 是否可解決高復發風險病人對於更具有治療效果的需求，仍具有不確定性。此外，儘管 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 可以提供病人額外的治療選擇，但做為輔助療法並無法解決病人重視的關鍵指標，包括減少副作用和預防疾病復發。對於經濟模型中遞增效益的不確定性，使得委員會無法得出合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 做為術後輔助治療是具有成本效果的結論。於後摘述該份評估報告內容做為參考。

(1) 參考品：trastuzumab, 化學治療

(2) 臨床試驗討論議題

關於 pERC 審議主要是參考 APHINITY¹² 隨機分派對照試驗，該試驗旨在探討 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較於 trastuzumab, 化學治療 作為 HER2 陽性早期乳癌輔助療法之療效及安全性；而此次廠商建議納入給付之病人族群為 APHINITY 試驗中的次族群，包含淋巴結陽性或 HR 陰性。

- A. 委員會提及雖然 APHINITY 試驗主要療效指標-IDFS 顯示，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較於合併 trastuzumab, 化學治療 用於治療淋巴結陽性次族群能達到統計上顯著之差異，但於 HR 陰性次族群則沒有同樣的效益。
- B. 委員會認為次族群分析雖為預先指定，但為探索性質，且該試驗並非旨在評估次族群間的治療效果，使得 IDFS 指標的效益存在高度不確定。
- C. 委員會指出試驗並進行多重檢定校正，有可能增加結果偽陽性的風險，且交

¹² APHINITY 試驗目的為評估合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 作為可接受手術之 HER2 陽性原發性乳癌病人之術後輔助治療的安全性和療效。試驗為雙臂試驗，一組合併使用 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療，另一組合併使用 安慰劑, trastuzumab, 化學治療。相關試驗結果如本報告(2)電子資料庫相關文獻。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

互作用的統計檢定亦未達顯著差異(即所有次族群間的治療效果無顯著差異性),這代表淋巴結陽性和HR陰性之次族群接受 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療, 並無統計顯著性的治療效果。pERC 也認同 pCODR 的觀點,認為無法對於淋巴結陽性和HR陰性次族群的 IDFS 結果得出明確的結論。

- D. pERC 指出,次要評估指標 - OS 尚未成熟,使得 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 的 OS 尚無法得知;此外,早期乳癌有可能在多年後復發,且存活期相對較長,不太可能在短期的追蹤期內評估 OS 的差異性。因此,要在評估 IDFS 同時證實 OS 的差異性是不合理的期望。然而,pERC 重申,基於在術後輔助療法情境下,缺乏成熟的 OS 數據,IDFS 是否可作為 OS 可靠的替代指標尚不清楚。因此,pertuzumab, trastuzumab, 化學治療對於 IDFS 適度的改善益處是否具有臨床意義性仍具有高度不確定性。
- E. pERC 認同合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 具有可控制的安全性,但不良事件發生率高於合併 trastuzumab, 化學治療, 例如有較高腹瀉的嚴重程度且持續時間較長,是導致終止治療或調整劑量的主要不良事件之一。
- F. 在接受 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 和 trastuzumab, 化學治療 治療期間,病人的整體生活品質皆可維持穩定;儘管在接受化學治療期間,生活品質評分具有臨床意義的下降程度,但在接受標靶治療期間,生活品質大多可回到基期時的評分。委員會結論指出,pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較於對照組,並不會影響生活品質。

(3) 其他討論議題

- A. 委員會認為 pertuzumab 僅以 pertuzumab, trastuzumab 包裝組合提供,對於執行上是有困難的。且 pertuzumab, trastuzumab 包裝組合僅能提供固定劑量之,對於依照病人體重給予之 trastuzumab 形成了給藥上的不便性。
- B. pERC 認同 HER2 陽性早期乳癌需要更有療效且毒性更小的治療選擇,以預防疾病復發,並可改善 OS。
- C. 儘管 pERC 承認 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較於 trastuzumab, 化學治療 作為輔助療法,可提供額外治療選擇,且對於生活品質的影響相似;但 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療, 具有較高的毒性,且基於試驗設計的關係,對於淋巴結陽性及 HR 陰性的病人族群, IDFS 的效益具有高度不確定性,因此並無法滿足病人重視的關鍵指標,包含較低的毒性及預防疾病再復發。
- D. 臨床專家指出,APHINITY 試驗結果指出,pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較於 trastuzumab, 化學治療, 對於 IDFS 具有改善效益,但因為缺乏 OS 顯著差異的結果,因此無法確定這樣的效益是否具有臨床意義。此外,因為目前已經存在具有療效的治療方案,且試驗結果僅顯示適度的改善幅度,因此 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 並無法滿足醫療未滿足的需求。
- E. pERC 指出,關於 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 和既有治療作為乳癌輔

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

助治療之未來試驗，應考量以 OS 作為主要評估指標或基驗證可作為 OS 之替代指標，以對於預計納入給付之目標族群進行治療效益的評估。

2. PBAC (澳洲)

【早期乳癌術前輔助治療】

澳洲 PBAC 公告 2020 年 3 月會議決議結果[18]，不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑 ≥ 2 公分或淋巴結陽性)病人之術前輔助治療。不建議給付理由：

PBAC 認為沒有證據表明，增加 pertuzumab 至目前標準臨床治療模式，作為術前輔助治療可以改善病人結果。基於臨床效益的不確定性，PBAC 認為增加 pertuzumab 於目前治療中不具成本效果。

【早期乳癌術後輔助治療】

於 2024 年 3 月 19 日止，在澳洲藥品給付計畫(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)公開網站與藥品狀態網頁(Medicine Status)[19]，以 pertuzumab 作為關鍵字進行搜尋，未查獲與本案相關之固定劑量皮下注射劑型 Phesgo[®]評估報告或申請中案件資訊，故本報告以摘錄相同成分之靜脈注射劑型評估報告內容為主。

PBAC 分別於 2018 年 7 月及 2019 年 3 月公告摘要，皆不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療用於 HER2 陽性、淋巴結陽性早期乳癌病人之術後輔助治療[20, 21]，不建議給付理由如下：

(1) 不建議給付理由

PBAC 認為添加 pertuzumab 至 trastuzumab，化學治療沒有證據表明能夠改善病人的預後。PBAC 考量到合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療相較於 trastuzumab，化學治療會提高腹瀉及心臟風險之不良反應，且 IDFS 適度的效益會被不良事件所抵銷，治療地位具有不確定性。此外，PBAC 指出，pertuzumab 的遞增成果效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)具有不確定性，故不建議給付

(2) 參考品

PBAC 指出合併 trastuzumab，化學治療為本案主要參考品。PBAC 認為 neratinib 和 T-DM1 亦有作為參考品的可能性，但目前並無臨床證據顯示在 pertuzumab 後接續 neratinib 治療能夠帶來益處。

(3) 討論重點

A. PBAC 考慮到 pertuzumab 作為 HER2 陽性、淋巴結陽性早期乳癌病人的臨床

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 地位尚不清楚。PBAC 指出，高復發風險之 HER2 陽性的早期乳癌病人，正轉向接受術前輔助治療。
- B. 儘管 APHINITY 試驗中，安全性和生活品質結果來自於治療意向族群 (intention to treat, ITT)，而非淋巴結陽性此族群。但 PBAC 接受，ITT 族群及次族群，不應具有不同的安全性和生活品質。
- C. PBAC 認為添加 pertuzumab 的效益很小，需與伴隨不良事件風險提升及額外輸注治療對於病人及醫療照護系統產生的影響達到平衡。
- D. PBAC 指出，對於淋巴結陽性病人的 IDFS 在 3 年時分別為 91.99%(pertuzumab, trastuzumab, 化學治療)和 90.15%(trastuzumab, 化學治療)，差值為 1.84%；在 4 年時分別為 89.88%(pertuzumab, trastuzumab, 化學治療)和 86.68%(trastuzumab, 化學治療)，差值為 3.2%。PBAC 認為絕對校益的差異很小。OS 在 ITT 族群或淋巴結陽性次族群皆於統計上沒有意義。PBAC 認為隨著治療時間的延長，pertuzumab 可能會帶來 OS 上的效益，但目前這種益處尚未得到證實。
- E. PBAC 認為就 IDFS 而言，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療優於 trastuzumab, 化學治療的宣稱，具合理性，但效益幅度很小。而 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療安全性較 trastuzumab, 化學治療差，皆有數據支持，如 3 級以上不良事件(RR=1.12, 95%CI=1.07 至 1.17)、嚴重不良事件 (RR=1.20, 95%CI=1.10 至 1.32)、3 級以上腹瀉(RR=3.92, 95%CI=2.60 至 5.92) 及嚴重腹瀉(RR=3.28, 95%CI=1.94 至 5.55)。目前關於 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療的效益風險比仍具有不確定性。

3. NICE (英國)

【早期乳癌術前輔助治療】

英國 NICE 於 2021 年 3 月公告關於合併 pertuzumab 和 trastuzumab 及化學治療用於 HER2 陽性乳癌之新複方製劑[22]，非擴增給付適應症，無須對此進行評估，故暫停審議。英格蘭 NHS 後續於 2021 年 4 月公告[23]核准 Phesgo[®]用於 HER2 陽性乳癌病人，可以縮短治療時間已降低癌症病人感染 COVID-19 的風險，亦無對 NHS 帶來額外的花費。

英國 NICE 已於 2016 年 12 月公告[24]與本案藥品相同成分之靜脈注射劑型評估報告，並委員會建議在簽訂病人用藥可近性方案(patient access scheme)提供藥價折扣的情況下，建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療用於 HER2 陽性、局部晚期、發炎性，或高復發風險早期乳癌病人的術前輔助治療；合併 pertuzumab 之術前輔助治療以不超過 4 個療程為主。建議給付理由：

由於成本效果估計存在高度不確定性，委員會同意應以較保守方式估計

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ICER，並關注在沒有癌症藥物基金(Cancer Drugs Fund, CDF)贊助轉移性治療的後續成本抵銷之情境下。委員會指出在這些較為保守估計的情境下，同時結合廠商所提供之 pertuzumab 藥價折扣後的方案下，其 ICER 值會落在一般認為使用 NHS 資源可接受之具成本效果的範圍內，因此建議給付。

【早期乳癌術後輔助治療】

本報告將摘錄英國 NICE 於 2019 年 3 月公告一份與本案藥品相同成分之靜脈注射劑型評估報告內容[25]，以利瞭解相關評議重點，摘要內容如後。

(1) 委員會建議

NICE 建議併用 pertuzumab, trastuzumab，化學治療作為 HER2 陽性早期乳癌成人病人的術後輔助治療，但必須符合以下條件：須患有淋巴結陽性疾病，且廠商須依照商業協議(commercial arrangement)方案提供本案藥品。

(2) 建議理由

雖然 pertuzumab 做為高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌的術後輔助治療，臨床效益尚不確定，但臨床試驗證據中關於 IDFS 的結果顯示，使用 pertuzumab 於術後輔助治療 4 年後，侵襲性疾病的人數減少 1.7%；而對於已發生擴散至腋窩淋巴結的病人，證據則顯示，4 年內罹患侵襲性疾病的人數降低了 3.2%，該族群病人受益更多。然而，目前尚不清楚這是否代表 pertuzumab 可延長病人的存活時間。由於臨床療效的證據不足，成本效果的估計亦具有不確定性，但若考量 pertuzumab 價格的商業折扣以及 pertuzumab 靜脈給予之生物相似藥的加權折扣，則成本效果估計值低於 20,000 英鎊/QALY gained，因此委員會建議給付。

(3) 臨床處置

廠商指出 pertuzumab 的上市許可證，對於復發率高的 HER2 陽性早期乳癌病人無論何時接受手術切除，都應給予病人 pertuzumab 一年的治療(即 18 個療程)。對於 pertuzumab 的治療方式，臨床專家有不同的意見；APHINITY 試驗中的病人並沒有接受術前輔助治療；但如果 pertuzumab 建議作為輔助療法，病人將於手術前接受 4 至 6 個療程的治療，並於手術後接受至最大的許可療程(共 18 個療程)。不過委員會認為無論 18 個療程的 pertuzumab 是否在術前輔助治療開始，對病人的治療益處相似。因此，委員會結論指出，接受術前輔助治療的病人應被視為評估的一部分，應與臨床實踐相同。

(4) 委員會評估資料

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

委員會評估合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療之主要療效證據來自一項第三期隨機對照試驗 APHINITY, NICE 針對此試驗之主要評述如後。

- A. 儘管委員會認為 APHINITY 的主要療效結果達到統計上顯著差異，但在主要分析時間點，OS 數據尚不成熟，使得 OS 無法達到顯著差異。該試驗的主要療效指標 IDFS，排除第二種原發性非乳癌事件，委員會認為這不是 IDFS 的標準定義，IDFS 定義通常會包括第二種原發性非乳癌事件。
 - B. 臨床專家指出儘管無疾病存活(disease-free survival, DFS)為被廣泛接受的 OS 替代指標，但近期研究使用 IDFS 作為 OS 的複合替代指標，包括遠處和局部區域性復發之結果，且皆與 OS 相關並對病人的疾病評估改善相當重要；此外，IDFS 定義已被認定符合 U.S. FDA 和歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 對相關替代指標的要求。臨床專家認為，DFS 和 IDFS 之間的差異大約 10%，後者排除預後影響很小或幾乎沒影響的事件，例如新發的局部癌症；而委員會亦同意取得術後輔助治療成熟的 OS 數據很困難。委員會最終結論指出，在缺乏成熟 OS 數據的情況下，IDFS 是唯一可用於決策之數據，但 IDFS 能否轉換做為長期 OS 的校益尚不明確。
 - C. 在 ITT 族群，2 組之間的 IDFS 絕對差異非常小；合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療，4 年時罹患侵襲性疾病的人數僅減少 1.7%。因此，委員會認為 pertuzumab 對於整體病人的治療益處可能很小。
 - D. 儘管 pertuzumab 對於淋巴結陽性疾病的相對治療效果是否比淋巴結陰性疾病更大尚不清楚，但絕對益處為更大。臨床專家指出，罹患淋巴結陽性疾病的病人，接受 pertuzumab 可達到最大的治療效益；委員會認同淋巴結陽性及無法接受內分泌治療的 HR 陰性病人有較高的復發風險，但委員會對於前述次族群的治療效果抱持疑慮。此外，委員會也指出，交互作用的統計檢定並未顯示淋巴結陽性 ($p=0.17$) 及 HR 陰性 ($p=0.54$) 次族群治療效果有異質性；但委員會也注意到，淋巴結陰性的事件發生數非常少。委員會聽取專家意見，並接受生物學合理性 (biological plausibility)，認同淋巴結陽性次族群有較高的復發風險，因此即使疾病復發的相對療效相當，但絕對效益將更大。另外，試驗結果亦指出，淋巴結陽性次族群的 HR 可達統計上顯著差異 (HR 0.77, 95% CI = 0.62 至 0.96)。委員會最終接受，淋巴結陽性次族群代表復發風險較高的族群，因此認為廠商將治療專注於淋巴結陽性族群病人為合理。
4. 委員會根據 APHINITY 試驗數據中發現，使用 pertuzumab 發生 3 級以上的不良事件高於安慰劑，如腹瀉、貧血和其中一種嚴重心臟事件的發生率。委員會指出雖然發生原發性心臟事件的病人比例非常低 (pertuzumab 組為 0.7%、安慰劑組為 0.3%)，但 pertuzumab 組中有 17 名案例，高於安慰劑組的 8 例。實證資料審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 考量，由於資料收集不頻繁，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

無法真實反映不良事件之影響¹³；但委員會聽從臨床專家及病友專家指出，pertuzumab 的耐受性良好。此外，委員會也承認，APHINITY 試驗中，病人所經歷之不良事件可能是在接受化學治療時同時發生。委員會根據以上考量得出，pertuzumab 之耐受性為病人可以接受。

其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）

【早期乳癌術前輔助治療】

在 2023 年 3 月 19 日止，在蘇格蘭 SMC 公開網站以”pertuzumab”作為關鍵字進行搜尋，查獲於 2021 年 6 月公告與本案相關之固定劑量皮下注射劑型 Phesgo[®]評估報告(SMC2364)[26]，建議收載 Phesgo[®]合併化學治療作為 HER2 陽性局部晚期、發炎性、或高復發風險早期乳癌病人的術前輔助治療；其給付條件同 2018 年 12 月關於 pertuzumab, trastuzumab (Perjeta[®])靜脈注射劑型所公告之評估報告的內容(SMC2119)。建議給付理由：

SMC 建議給付之主要理由為合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療相較於合併 trastuzumab, 化學治療，有顯著較高達乳房病理完全反應(breast pathologic complete response, bpCR)的病人比例[27]。

【早期乳癌術後輔助治療】

於 2024 年 3 月 19 日止，在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)公開網站以”pertuzumab”作為關鍵字進行搜尋，查獲於 2021 年 6 月公告與本案相關之固定劑型皮下注射劑型 Phesgo[®]評估報告(SMC2364)[26]，建議收載 Phesgo[®]合併化學治療作為高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌成人病人的輔助治療。先前 pertuzumab 已被 SMC 根據孤兒藥流程納入給付。前述建議唯有在符合蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)核准的病人用藥可近性方案以達成本效果，或直接提供相當或更低的牌價(list price)方能生效。

由於皮下注射劑型 Phesgo[®]之審議主要參考於 2020 年 9 月公告相同成分之靜脈注射劑型評估報內容(SMC2284)[28]，故本報告為利瞭解相關評議重點，摘要其內容如後。

¹³ 次要心臟終點是無症狀或輕度症狀(NYHA II 級)LVEF 分數大幅下降，透過多頻道心室功能攝影或超音波心動圖評估，並透過在大約 10 天內進行的第二次 LVEF 分數評估確認 3 周後也顯示大幅下降或心臟諮詢委員會的評估及確認。同時使用 EORTC QLQ-C30 問卷來衡量與健康相關的生活品質。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

SMC 建議收載合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 做為高復發風險 HER2 陽性早期乳癌成人病人的術後輔助治療，並限制用於淋巴結陽性病人。此決議主要基於合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 可改善高復發風險 HER2 陽性早期乳癌病人的 IDFS。

SMC 報告中所設定的比較品為合併 trastuzumab, 化學治療 (包含 anthracycline 及 taxane)。委員會參酌的療效及安全性證據主要來自 APHINITY 試驗，SMC 針對此試驗主要評述如後：

- A. APHINITY 試驗顯示合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 的整體安全性與 pertuzumab 已知的安全性一致，沒有新的毒性發現。額外附加 pertuzumab 至既有的標準治療「trastuzumab, 化學治療」中耐受性良好，儘管會增加一些不良事件的發生，但大多是可控制的，且和化學治療相關。
- B. 在 APHINITY 試驗中，在合併 trastuzumab, 化學治療 中添加 pertuzumab 可小幅降低疾病復發風險，並可達到統計上的顯著差異；且 EMA 認為，對於高復發風險族群，前述的結果具有臨床相關性。EMA 指出 APHINITY 試驗的主要分析結果僅經過 4 年的追蹤時間，對於早期乳癌的術後輔助治療研究來說相對較短。迄今為止，pertuzumab 組中有 7.1% 的病人，安慰劑組中有 8.7% 的病人發生 IDFS；而由於當前事件數量較少，關於 OS 和許多次要療效指標的結果尚不明確。後續經過追蹤時間中位數為 6 年的結果指出，對於淋巴結陽性疾病病人，pertuzumab 相較於安慰劑，仍可達到較佳的 IDFS，但 OS 仍無顯著差異。
- C. 由於疾病復發病人可用的治療方法不只一種，OS 分析仍有可能受到後續治療的影響。
- D. 廠商所提議納入給付之基期時患有淋巴結陽性疾病者的試驗結果(佔整體病人的 63%)，和整體研究人群一致；且所有納入病人的 ECOG 體能狀態均為 0 或 1，因此沒有體能狀況較差病人的證據。此外，65 歲以上，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 的病人只有 13%，合併 trastuzumab, 化學治療 的病人只有 12%，因此該年齡組的療效證據有限。
- E. 儘管 EMA 建議將整體存活及 DFS 作為評估癌症疾病之臨床相關性的指標，而 APHINITY 試驗的主要評估指標 IDFS 為經正是認可的複合指標。儘管主要評估指標 IDFS 排除第二種原發性非乳癌侵襲性癌，但另將涵蓋第二種原發性非乳癌侵襲性癌的 IDFS 作為除了 OS 及 DFS 以外的次要評估指標。

建議者建議將 pertuzumab 用於淋巴結陽性疾病的 HER2 陽性早期乳癌，主要是由於此類病人具有高復發風險。目前在蘇格蘭的術後輔助治療中，HER2 陽性早期乳癌病人接受 6 至 8 個療程的化學治療，通常使用 anthracycline 類藥物和

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

taxane 類藥物，以及一年的 trastuzumab 作為治療。儘管目前有可使用的術後輔助治療，但高達四分之一的 HER2 陽性早期乳癌女性在診斷 10 至 11 年內會發生疾病復發或死亡。而 pertuzumab 用於 HER2 陽性早期乳癌符合 SMC 中孤兒藥等效標準。

(2) 電子資料庫相關文獻

A. 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	HER2 陽性早期乳癌具腋下淋巴結轉移之輔助性療法
Intervention	Pertuzumab
Comparator	未設限
Outcome	臨床療效及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review) 暨統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 3 月 26 日止，以 pertuzumab、breast cancer 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

B. 搜尋結果

搜尋 Cochrane、Pubmed 及 Embase 文獻資料庫，經逐筆標題及摘要篩選後，排除和主題無關、研討會摘要、重複的文獻後，尋獲 4 篇符合 PICOS 相關的第三期隨機對照試驗 (randomized controlled trials, RCTs) – APHINITY 試驗 (NCT01358877)[29-32]。其中 1 篇為期中分析的結果[29]、1 篇為開始試驗後 6 年長期追蹤結果[30]、1 篇為關於接受 pertuzumab 和 trastuzumab 於術後輔助治療

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人的健康相關生活品質之文獻[31]，及 1 篇為針對 APHINITY 試驗中的中國次族群病人結果分析[32]。

關於 APHINITY 隨機對照試驗為本案藥品之樞紐試驗，相關內容彙整於表五。該試驗納入患有非轉移性、接受適當外科手術切除、組織學證實為侵襲性 HER2 陽性乳癌者。病人依據淋巴結狀態、輔助化學治療方案、HR 表現狀態、地理位置及計畫書版本進行分層，並隨機分派至 pertuzumab, trastuzumab 及化學治療組，或 trastuzumab 及化學治療組。

表五 APHINITY 之臨床試驗設計

臨床試驗	NCT01358877 (APHINITY)[29, 33]
試驗設計	多國多中心、安慰劑對照、第 3 期、雙盲之隨機分派試驗
試驗納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 經組織學確診為非轉移性的原發性侵襲性 HER2 陽性¹⁴乳癌，並接受適當外科手術切除 2. ECOG¹⁵分數≤0 或 1 3. 已知賀爾蒙受體表現狀態(包括 ER 和 PR) 4. 左心室射血分數 (left ventricular ejection fraction, LVEF)¹⁶≥55% 5. 乳癌根治性手術與第一次化療的間隔不得超過 8 週(56 天)。第一個化療週期必須在隨機派後 7 天內或第 56 天(以先發生者為準)進行。
試驗排除條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 先前曾有侵襲性乳癌病史(同側或對側) 2. 任一淋巴結陰性腫瘤≤0.5 cm，不論其他風險因子 3. 先前曾接受癌症全身化療或放療 4. 曾使用過抗 HER2 藥物或其他用於癌症治療的生物製劑或免疫治療 5. 由原發腫瘤/區域淋巴結/遠端轉移(TNM)定義的任一「臨床」T4 腫瘤，包括發炎性乳癌
試驗治療方案	<p>受試者以 1:1 比例隨機分派至合併 <u>pertuzumab, trastuzumab 及化學治療組</u>或 <u>trastuzumab 及化學治療組</u>，治療方式說明如下：</p> <p>靜脈注射一次起始劑量(loading dose)為 840 mg 的 pertuzumab 或安慰劑，之後每 3 週給予 420mg；後續接受起始劑量為 8 mg/kg 的 trastuzumab，之後每 3 週給予 6 mg/kg，一年內完成最多 18 個療程的治療。化學治療方案將會根據試驗主持人選擇以下任一化學治療：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3 至 4 個療程(每 3 週一次)的 5-FU 500 至 600 mg/m² +

¹⁴ HER2 陽性定義為經中央實驗室透過免疫組織化學染色法(IHC)分數 3+，或原位雜合試驗(In situ hybridization)放大率≥2.0%

¹⁵ 縮寫為 Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG 為美國東部腫瘤臨床研究合作組織制定的簡化活動狀態評分表。

¹⁶ LVEF 為透過超音波心電圖(echocardiography)或 multiple gated acquisition(MUGA)測量。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

臨床試驗	NCT01358877 (APHINITY)[29, 33]
	epirubicin 90 至 120 mg/m ² 或 doxorubicin 50 mg/m ² + cyclophosphamide 500 至 600 mg/m ² ，隨後給予 3 至 4 個療程(每 3 週一次)的 docetaxel ¹⁷ 2. 4 個療程(每 3 週一次)的 doxorubicin 60 mg/m ² 或 epirubicin 90 至 120 mg/m ² + cyclophosphamide 500 至 600 mg/m ² ，隨後給予 3 至 4 個療程(每 3 週一次)的 docetaxel 或 12 個療程(每週一次)的 paclitaxel 3. 6 個療程(每 3 週一次)的 docetaxel 75 mg/m ² + carboplatin AUC ¹⁸ 6 (最多 900 mg)
主要臨床指標	達到 IDFS(不包括第二種原發性非乳癌)的病人比例
次要臨床指標	1. OS ¹⁹ 2. DFS(包括非侵襲性乳癌) 3. IDFS(包括第二種原發性非乳癌) 4. 無復發間隔期(recurrence-free interval) 5. 無遠端復發間隔期(distant recurrence-free interval) 6. 安全性和健康相關的生活品質

C. 第一次期中分析結果

關於病人族群，自試驗收錄期間 2011 年 11 月至 2013 年 8 月共收錄 4,805 位病人，合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療組共 2,400 名、合併 trastuzumab, 化學治療組共 2,405 名；63%病人為淋巴結陽性、36%病人為 HR 陰性。受試者基本特性彙整於表六。

表六 基期時合併分析受試者之基本特性

	<u>Pertuzumab, trastuzumab,</u> <u>化學治療</u> (n=2,400)	<u>Trastuzumab, 化學治療</u> (n=2,404)
年齡(%)		
<40 歲	326 人(13.6)	327 人(13.6)
40 至 64 歲	1,759 人(73.3)	1,784 人(74.2)
≥65 歲	315 人(13.1)	293 人(12.2)
淋巴結狀態(%)		
0N+且腫瘤≤1 公分	90 人(3.8)	84 人(3.5)
0N+且腫瘤>1 公分	807 人(33.6)	818 人(34.0)

¹⁷ 給予 4 個療程的 docetaxel 75 mg/m²，或第一個療程給予 75 mg/m² 並隨後給予 100 mg/m² 3 個療程，共 4 個療程。

¹⁸ Area under the curve 之縮寫；指血漿中藥物濃度隨著時間的定積分以作圖，得到的曲線下面積。

¹⁹ OS 分析預計在第 640 例死亡發生時進行。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	<u>Pertuzumab, trastuzumab,</u> 化學治療 (n=2,400)	<u>Trastuzumab, 化學治療</u> (n=2,404)
1 至 3N+	907 人(37.8)	900 人(37.4)
≥4N+	596 人(24.8)	602 人(25.0)
輔助化療方案(%)		
含 anthracycline 類藥物之化療方案	1,865 人(77.7)	1,877 人(78.1)
不含 anthracycline 類藥物之化療方案	535 人(22.3)	527 人(21.9)
HR 狀態(%)		
陰性	864 人(36.0)	858 人(35.7)
陽性	1,536 人(64.0)	1,546 人(64.3)
腫瘤大小 – 病人數 (%)		
0 至 <2 公分	978 人(40.8)	948 人(39.4)
2 至 <5 公分	1,275 人(53.1)	1,283 人(53.3)
≥5 公分	147 人(6.1)	174 人(7.2)
試驗計畫書版本(%)		
Protocol A ²⁰	1,828 人(76.2)	1,827 人(76.0)
Protocol B	572 人(23.8)	577 人(24.0)

【ITT 族群試驗結果】

ITT 族群的中位數追蹤時間為 45.4 個月時，主要療效評估指標結果指出，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組 相較於合併 trastuzumab, 化學治療組，統計上可顯著達到較高的 IDFS，其中 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組 有 171 名病人(7.1%)發生侵襲性疾病事件，trastuzumab, 化學治療組 有 210 名病人(8.7%)發生侵襲性疾病事件；3 年 IDFS，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組 為 94.1%，trastuzumab, 化學治療組 為 93.2%，侵襲性疾病事件的 HR 為 0.81(95% CI=0.66 至 1.00; p=0.045)，顯示使用合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 的結果較佳。

在次要療效指標結果指出，包含第二種原發性非乳癌的 IDFS 分析結果則是顯示，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組 發生侵襲性疾病事件的病人數增加至 189 名(7.9%)，trastuzumab, 化學治療組 增加至 230 名(9.6%)，造成兩組之間差異

²⁰ 根據 protocol A，如果存在至少一種以下高風險之特徵，淋巴結陰性腫瘤病人則得以參加試驗：組織學認定或放射鑑定為 3 級、ER 和 PR 呈陰性，或年齡小於 35 歲。根據 protocol B，在 3655 名病人接受隨機分派後添加的一項計畫書修正方案，淋巴結陰性的病人不再符合試驗參加資格，以確保參加試驗者淋巴結狀態一致。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

更加顯著。Pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組有 112 名病人(4.7%)，和 trastuzumab, 化學治療組有 139 名病人(5.8%)發生遠端復發的首次侵襲性疾病事件，而局部區域性復發的病人人數分別為 26 名(1.1%)及 34 名(1.1%)。APHINITY 試驗之主要和次要療效指標結果彙整於表七。

表七 APHINITY 試驗整體受試者之主要和次要療效指標結果彙整

	ITT 族群 (追蹤時間中位數為 45.4 個月)	
	Pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 (n=2,400)	Trastuzumab, 化學治療 (n=2,404)
IDFS (不包括第二種原發性非乳癌)		
發生侵襲性疾病事件	171 人 (7.1%)	210 人(8.7%)
3 年無事件發生率	94.1%	93.2%
HR	0.81 (95% CI=0.66 至 1.00)	
IDFS (包括第二種原發性非乳癌)		
發生侵襲性疾病事件	189 人(7.9%)	230 人(9.6%)
3 年無事件發生率	93.5%	92.5%
HR	0.82 (95% CI=0.68 至 0.99)	
無疾病存活(DFS)		
發生惡化事件	192 人(8.0%)	236 人(9.8%)
3 年無事件發生率	93.4%	92.3%
HR	0.81 (95% CI=0.67 至 0.98)	
無遠端復發間隔期		
發生遠端復發事件	119 人(5.0%)	145 人(6.0%)
3 年無事件發生率	95.7%	95.1%
HR	0.82 (95% CI=0.64 至 1.04)	
無復發間隔期		
發生復發事件	138 人(5.8%)	173 人(7.2%)
3 年無事件發生率	95.2%	94.3%
HR	0.79 (95% CI=0.63 至 0.99)	
OS		
發生死亡事件	80 人(3.3%)	89 人(3.7%)
HR	0.89 (95% CI=0.66 至 1.21)	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

【次族群試驗結果】

關於次族群分析，淋巴結陰性病人追蹤時間中位數為 48.3 個月，淋巴結陽性病人則為 44.5 個月。其中淋巴結陽性次族群，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組分別有 139 名(9.2%)和 181 名病人(12.1%)發生侵襲性疾病事件，3 年 IDFS 分別為 92.0%及 90.2%(HR=0.77, 95%CI=0.62 至 0.96, p=0.02)。在 HR 陰性次族群，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組則分別有 71 名(8.2%)和 91 名病人(10.6%)發生侵襲性疾病事件(HR=0.76, 95% CI=0.56 至 1.04, p=0.08), 2 組 3 年 IDFS 分別為 92.8%及 91.2%。

整體來說，不論是整體病人族群或是不同次族群(包含淋巴結陽性數目及大小、淋巴結表現狀態、化學輔助治療方案、HR 狀態、年齡及腫瘤大小等)，在 IDFS 指標可達到相似的治療效果。

D. 第二次期中分析結果 - 6 年追蹤

第二次期中分析中位追蹤時間為 74 個月，是基於 508 名病人發生 IDFS 事件及 272 名病人發生死亡事件(較初步分析多 127 例 IDFS 事件和 103 例死亡)時進行。

【ITT 族群試驗結果】

隨機分派後 6 年的 IDFS 與初次期中分析結果呈現一致，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組相較於 trastuzumab, 化學治療組的侵襲性疾病發生率較少，分別為 221 名(9.2%)和 287 名(11.9%)，HR=0.76 (95% CI=0.64 至 0.91)；pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組，分別有 91%及 88%的病人仍維持無事件發生，絕對效益相當於 2.8% (95% CI=1.0 至 4.6)。

ITT 族群於第二次的 OS 期中分析中，仍未能達到統計顯著差異的雙側 p 值 0.0012(HR=0.85, 95% CI=0.67 至 1.07, p=0.17)。Pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組和 trastuzumab, 化學治療組的 6 年 OS 分別為 95%和 94%，分別有 125 名(5.2%)及 147 名(6.1%)病人發生死亡事件。

【次族群試驗結果】

額外 2.5 年的追蹤結果指出，淋巴結陽性次族群，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組相較於 trastuzumab, 化學治療組，統計上可顯著持續性的減少侵襲性疾

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病的發生，2 組分別有 173 名(11.5%)及 239 名病人發生事件(15.9%)，HR=0.72(95% CI=0.59 至 0.87)；第 6 年的 IDFS 分別為 88%及 83%，絕對效益相當於 4.5% (95% CI=1.9 至 7.1)。而在淋巴結陰性次族群，2 組 IDFS 率皆為 95%，添加 pertuzumab 並無額外顯著的效益。

HR 陰性次族群於第 6 年時的 IDFS，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組有 90 名病人發生事件(10.4%)，而 trastuzumab, 化學治療組則有 106 名(12.4%)，HR=0.83 (95% CI=0.63 至 1.10)。HR 陽性及陰性次族群的療效指標追蹤結果彙整於表八。

整體來說，更新分析結果和第一次期中分析結果，在所有次族群間並無統計上顯著差異。

表八 APHINITY 試驗之 HR 陽性及陰性次族群的 IDFS 結果

HR 陽性次族群		HR 陰性次族群	
<u>Pertuzumab, trastuzumab, 化學治療</u> (n=1,536)	<u>Trastuzumab, 化學治療</u> (n=1,546)	<u>Pertuzumab, trastuzumab, 化學治療</u> (n=864)	<u>Trastuzumab, 化學治療</u> (n=858)
第三年時 IDFS			
100 人(6.5%)	119 人(7.7%)	71 人(8.2%)	91 人(10.6%)
HR=0.86 (95% CI=0.66 至 1.13)		HR=0.76 (95% CI=0.56 至 1.04)	
第六年時 IDFS			
131 人(8.5%)	181 人(11.7%)	90 人(10.4%)	106 人(12.4%)
HR=0.73 (95% CI=0.59 至 0.92)		HR=0.83 (95% CI=0.63 至 1.10)	

E. 生活品質分析結果

共有 87%至 97%病人完成生活品質問卷。

基期時，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組的 EORTC QLQ-C30 整體健康狀態(global health status scores)評分為 72.9，trastuzumab, 化學治療組為 72.5，完成 taxane 治療時分別為 61.9 和 62.3；taxane 治療結束時，2 組的評分均為惡化，之後即可恢復至基期(第 25 週分別為 68.9 及 69.7，治療結束分別為 69.7 及 71.5)。自基期至追蹤第 36 個月於任一時間點，2 組均未觀察到具有臨床意義的差異。其中僅有在 taxane 治療結束時，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組皆可觀察到具有臨床意義的惡化程度(分別各有 47.4% 及 46.1%病人發生惡化)；後續具有臨床意義惡化的病人比例皆可降至 30%以下，2 組之間的差異很小。整體來說，整體健康狀態嚴重惡化的發生，可於 taxane 治療結束後得到改善。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此外，2 組病人均發現自基期至 taxane 治療結束時，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組的 EORTC QLQ-C30 腹瀉症狀分數具有臨床意義上的增加幅度，分別為 22.3 及 9.2 分；且可於 taxane 治療結束後改善，但於接受 HER2 標靶治療期間仍維持增加，其中 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組腹瀉症狀分數增加幅度可達臨床意義的程度²¹(第 25 週為 13.2，治療結束時為 12.2)，但 trastuzumab, 化學治療組則未達到臨床意義的增加幅度(第 25 週為 3.3，治療結束時為 2.9)；後續將可於 HER2 標靶治療結束後恢復至基期的評分。於 taxane 治療後的腹瀉程度多為輕度，可以使用普通止瀉藥控制，及時開始治療腹瀉可以改善症狀控制並防止治療中斷。

而在其他指標，如噁心/嘔吐、疼痛、便秘、經濟困難及失眠的評分等，於整個試驗期間皆可達到維持。

F. 中國次族群分析結果

中國次族群，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組的人口學特徵和全球族群相似，但淋巴結受到侵犯的病人比例較高²²。截至分析時間點，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組的試驗時間中位數分別為 42.3 個月及 42.1 個月。

中國次族群於 IDFS 分析結果顯示，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組相較 trastuzumab, 化學治療組，具有臨床意義的益處，儘管未達統計上之顯著差異；2 組侵襲性疾病發生率分別為 7.6%及 11%(HR=0.69, 95%CI=0.39 至 1.19)。而在 OS 指標(HR=0.67, 95% CI=0.28 至 1.65)，與 ITT 族群呈現一致，並無達到統計顯著差異。而在淋巴結陽性次族群，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組相較 trastuzumab, 化學治療組同樣顯示出有臨床意義的結果(3 年無 IDFS 率:91.4% vs. 89.4%；HR=0.65, 95% CI=0.36 至 1.16)。所有次族群皆和全球 ITT 族群，IDFS 同樣皆有數值上的改善程度，包含 HR 陰性(HR=0.55, 95% CI=0.25 至 1.22)及 HR 陽性(HR=0.84, 95% CI=0.38 至 1.81)次族群。值得注意的是，次族群分析是探索性的分析，且由於次族群群體較小，應審慎判讀結果。中國次族群之主要和次要療效指標結果彙整於表九。

²¹ 臨床意義為≥10 分。

²² 1 至 3 個陽性淋巴結，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組及 trastuzumab, 化學治療組分別佔 41.8% (115 名)及 41.7% (118 名)；4 ≥個陽性淋巴結，則分別佔 32% (88 名)及 34.3% (97 名)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表九 APHINITY 試驗之中國病人族群的主要和次要療效指標結果

	中國次族群	
	Pertuzumab, trastuzumab, 化學 治療 (n=275)	Trastuzumab, 化學治療 (n=283)
IDFS (不包括第二種原發性非乳癌)		
發生侵襲性疾病事件	21 人(7.6%)	31 人(11.0%)
HR	0.69 (95% CI=0.39 至 1.19)	
IDFS (包括第二種原發性非乳癌)		
發生侵襲性疾病事件	24 人(8.7%)	33 人(11.7%)
HR	0.74 (95% CI=0.44 至 1.25)	
DFS		
發生惡化事件	24 人(8.7%)	33 人(11.7%)
HR	0.74 (95% CI=0.44 至 1.25)	
無遠端復發間隔期		
發生遠端復發事件	16 人(5.8%)	23 人(8.1%)
HR	0.70 (95% CI=0.37 至 1.33)	
無復發間隔期		
發生復發事件	19 人(6.9%)	26 人(9.2%)
HR	0.74 (95% CI=0.41 至 1.34)	
OS		
發生死亡事件	8 人(2.9%)	12 人(4.2%)
HR	0.67 (95% CI=0.28 至 1.65)	

G. 安全性分析結果

治療期間發生的不良事件在兩組之間大致上平衡，腹瀉、貧血、嗜中性白血球減少症併發燒(febrile neutropenia)、嗜中性白血球數量減少等是試驗中最常見的3級以上不良事件(>5%)。Pertuzumab, trastuzumab, 化學治療組 vs. trastuzumab, 化學治療組，最大絕對差異是腹瀉(9.8% vs. 3.7%)；而在化療停止後單純使用標靶治療期間，2組3級以上腹瀉發生率則分別為0.5%及0.2%。中國次族群的安全性事件和全球族群大致上呈現一致，並無發現額外的安全性事件。APHINITY 試驗不良事件合併分析結果彙整於表十。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十 APHINITY 試驗不良事件合併分析

	Pertuzumab, trastuzumab, 化學治療		Trastuzumab, 化學治療	
	中國受試者 (n=275)	整體受試者 (n=2364)	中國受試者 (n=283)	整體受試者 (n=2405)
3 級以上不良事件	181 人(66.1%)	1518 人 (64.2%)	161 人(56.7%)	1379 人 (57.3%)
嗜中性白血球低下症	54 人(19.7%)	385 人(16.3%)	53 人(18.7%)	377 人(15.7%)
嗜中性白血球減少症併發燒	18 人(6.6%)	287 人(12.1%)	8 人(2.8%)	266 人(11.1%)
嗜中性白血球數量減少	89 人(32.5%)	228 人(9.6%)	69 人(24.3%)	230 人(9.6%)
腹瀉	14 人(5.1%)	232 人(9.8%)	7 人(2.5%)	90 人(3.7%)
貧血	-	163 人(6.9%)	-	113 人(4.7%)
致命性不良事件	2 人(0.7%)	18 人(12.1%)	0 人(0%)	20 人(0.8%)
原發性心臟事件	0 人(0%)	17 人(0.7%)	0 人(0%)	8 人(0.3%)
NYHA ²³ 功能分類 3 或 4 級心衰竭且 LVEF 大幅下降	0 人(0%)	15 人(0.6%)	0 人(0%)	6 人(0.2%)
可能或確定的心臟事件造成之死亡	0 人(0%)	2 人(0.1%)	0 人(0%)	2 人(0.1%)

(四)建議者提供之資料

本案為建議者建議將 Perjeta[®]及 Phesgo[®]納入健保給付用於早期乳癌所提出之健保給付適應症為「具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之具 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+)之早期乳癌病患，外科手術前後以 Pertuzumab 與 trastuzumab 及化學療法(術前輔助治療或輔助治療) 併用作為輔助性治療用藥，使用至多以 1 年為限」。

關於本案藥品之臨床療效實證資料，本案建議者並未檢附相關資料，僅於送審資料中簡要摘述 APHINITY、PEONY、NCCN 指引及 ESMO 指引與本案目標族群相關之資訊等。前述關於 APHINITY 試驗結果已於本報告「(四) 其他實證資料」摘錄段落整理，而 PEONY 試驗結果則已於 2023 年 6 月醫療科技評估報告中摘述，故不再於此節贅述。

²³ 紐約心臟協會，縮寫為 New York Heart Association。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(五)療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品 Phesgo[®]及 Perjeta[®]的主成分分別為 pertuzumab, trastuzumab 及 pertuzumab，建議者建議將前述 2 項藥品納入健保給付作為具腋下淋巴結轉移之 HER2 過度表現之早期乳癌的輔助性治療用藥。

針對本案評估的目標族群，經查詢我國藥品許可適應症核准現況及健保給付規定，目前健保僅有給付 trastuzumab 用於早期乳癌。另參考國際最新臨床治療指引及相對療效資料後，本報告認為 trastuzumab 為本案合適的參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

僅有英國 NICE 有建議給付 pertuzumab, trastuzumab，化學治療作為早期乳癌之輔助療法(包含術前輔助治療或輔助治療)，英國 NHS 亦已給付 Phesgo[®]用於 HER2 陽性乳癌病人；而加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 皆不建議給付，詳如表十一。

表十一、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>【早期乳癌術前輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止，查無相關資料。 ➢ IV：於 2022 年 2 月公告不建議給付合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，<u>化學治療</u>用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 公分或淋巴結陽性)病人之術前輔助治療。不建議給付理由： <ol style="list-style-type: none"> 1. 參考 NeoSphere 和 PEONY 試驗，研究顯示合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，<u>化學治療</u>之術前輔助治療可以顯著改善病理完全反應，但並無證據表明可以改善長期結果。 2. 合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，<u>化學治療</u>具有可控的安全性，但無相關生活品質指標的試驗結果。 <p>【早期乳癌術後輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止，查無相關資料。 ➢ IV：於 2018 年 11 月公告不建議給付合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，<u>化學治療</u>用於高復發風險的 HER2 陽性早期乳癌病人。此決議主要是因為委員會認為給付 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，<u>化學治療</u>對於治療高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病人 臨床有意義的淨效益無法滿足；且 IDFS 於 HER2 陽性早期乳癌之高復發風險次族群的治療效益幅度具高度不確定性，並且 OS 尚未得到證實。
PBAC (澳洲)	<p>【早期乳癌術前輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止，查無相關資料。 ➢ IV：於 2020 年 3 月公告不建議給付合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，<u>化學治療</u>用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑≥2 公分或淋巴

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
	<p>結陽性)病人之術前輔助治療。不建議給付理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 委員會認為無證據表明，增加 pertuzumab 至目前標準臨床治療模式作為術前輔助治療可以改善病人結果。 2. 基於臨床效益的不確定性，委員會認為增加 pertuzumab 於目前治療中不具成本效果。 <p>【早期乳癌術後輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ SC：截至 2024 年 3 月 19 日止，查無相關資料。 ➢ IV：於 2018 年 7 月及 2019 年 3 月公告不建議給付合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，化學治療用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑≥2 公分或淋巴結陽性)病人之術後輔助治療。不建議給付理由： <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Pertuzumab, trastuzumab</u>，化學治療沒有證據表明能夠改善病人的預後，且相較於 <u>trastuzumab</u>，化學治療會提高腹瀉及心臟風險之不良反應；IDFS 適度的效益會被不良事件所抵銷，治療地位具不確定性。 2. Pertuzumab 的 ICER 具有不確定性。
NICE (英國)	<p>【早期乳癌術前輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ SC 劑型：截至 2024 年 3 月 19 日止，查無相關資料。 <p>說明：英格蘭 NHS 後續於 2021 年 4 月公告核准 Phesgo[®]用於 HER2 陽性乳癌病人。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ IV 劑型：於 2016 年 12 月公告，在簽訂商業協議提供藥價折扣之下，建議給付合併 <u>pertuzumab, trastuzumab</u>，化學治療用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或高復發風險早期乳癌病人之術前輔助治療。建議給付理由：在保守估計的情境下，同時結合廠商所提供之 pertuzumab 藥價折扣後，其 ICER 值會落在 NHS 可接受的成本效果範圍內，因此建議給付。 <p>【早期乳癌術後輔助治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ SC 劑型：截至 2024 年 3 月 19 日止，查無相關資料。 <p>說明：英國 NHS 於 2021 年 4 月 4 日，與廠商達成協議在不增加額外成本的前提下將 Phesgo[®]納入給付用於治療符合條件之 HER2 陽性乳癌病人。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ IV 劑型：於 2019 年 3 月公告建議給付合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, docetaxel</u> 用於 HER2 陽性早期乳癌成人病人術後輔助治療，但病人須被診斷為淋巴結陽性，且廠商須依照商業協議方案提供本案藥品。

3. 相對療效及安全性

APHINITY 第 3 期隨機分派試驗之期中分析結果指出，合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療相較於 trastuzumab，化學治療用於 HER2 陽性早期乳癌且具腋下淋巴結轉移之高風險族群能顯著降低 28% 的侵襲性疾病的事件發生風險。而 APHINITY 試驗整體病人族群於追蹤時間中位數為 45 個月時，主要終點的初次期中分析結果指出，pertuzumab, trastuzumab，化學治療組與合併 trastuzumab，化學治療組相比，能顯著達到較高的 IDFS 3 年 IDFS 分別為 94.1% 及 93.2% (HR 為 0.81, 95% CI=0.66 至 1.00; p=0.045)，顯示使用合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療的結果較佳。而 6 年追蹤的 IDFS 與初次期中分析結果類似，pertuzumab, trastuzumab，化學治療組及 trastuzumab，化學治療組分別有 91% 及 88% 的病人仍

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

保持無事件發生，相當於 2.8% 的絕對校益(95% CI=1.0 至 4.6)。

而在中國次族群的分析結果皆顯示 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 組相較 trastuzumab, 化學治療 組，不論是主要或是次要療效指標均未能檢測出統計顯著差異；此外，在淋巴結陽性次族群中，pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 組相較 trastuzumab, 化學治療 組 IDFS 亦未達統計上顯著差異(3 年 IDFS 率: 91.4% vs. 89.4%；HR=0.65，95% CI=0.36 至 1.16)，但是由於中國次族群病人群體較小，且次族群分析結果僅為探索性質，結果上之判讀可能需保守解釋。

關於安全性部分，治療期間發生的不良事件在兩組之間大致上平衡，腹瀉、貧血和嗜中性白血球數量減少是試驗中最常見的 3 級以上不良事件(>5%)。而在化療停止後單純使用標靶治療期間，使用 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 合併治療與 trastuzumab, 化學治療 合併治療皆可降低腹瀉發生率。

4. 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資料可供參考。為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，於此摘述加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 評估報告提及病友及專家意見作為補充。

(1) CADTH

病人指出，HER2 陽性乳癌以及其治療的主要副作用包括心臟毒性、發燒、咳嗽、肌肉疼痛、疲勞、腹瀉和噁心等症狀，且會影響日常生活。此外，罹患乳癌的相關經濟負擔會增加，甚至超出暫時或永久失業損失的收入。病人希望能透過副作用最小、較不消耗醫療成本並且能維持病人日常生活以便同時照顧家人的治療方案以降低疾病復發的風險、同時維持生活品質、活動能力和生產力。而根據兩位病人使用合併 pertuzumab, trastuzuma, 化療治療 的經驗，他們無法確定副作用是來自於化學治療或是標靶治療組合。一位病人歷經了輕度噁心、味覺變化、疲勞、白血球記數低和口腔潰瘍；另一位病人歷經噁心、發冷、腹瀉和飢餓並在治療一個月後選擇暫停治療，而兩名病人都對標靶治療組合持積極態度並認為生活品質逐漸恢復。此外，罹患 HER2 早期乳癌的病友重視具有療效、預防復發、維持生活品質且可降低或可管理副作用的治療選擇。

(2) NICE

病友及專家表示罹患 HER2 陽性早期乳癌會影響日常生活及人際關係，主要是由於疾病容易復發可能導致壓力及焦慮，亦有可能發展成不可治癒的轉移性疾病。而標準治療 trastuzumab 現在主要為皮下給予，pertuzumab 的缺點為靜脈注

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

射給藥，這意味著使用 pertuzumab 治療的病人需要更長的時間住院，但並非所有病人都認為 pertuzumab 帶來較多的治療益處。然而，大多數病人為了降低復發風險願意承受潛在的不便性並在醫院待更長的時間。委員會結論指出，儘管 pertuzumab 相較於 trastuzumab 用於 HER2 陽性早期乳癌的絕對效益低，但病友與家屬仍樂見任何能夠降低復發風險的新治療方案。

(3) SMC

病友與臨床專業共同參與小組(patient and clinician engagement, PACE)提供之意見如後：

- A. 被診斷出罹患乳癌對病人及其家屬來說是令人傷心的，HER2 陽性乳癌具有侵襲性，通常發現在年輕女性身上。而由於此疾病相較其他乳癌有較高的復發和死亡率，病人對於復發的恐懼亦會對其家人帶來巨大的影響，導致對於未來的焦慮、壓力和恐懼。
- B. 淋巴結陽性疾病的乳癌病人復發風險較高，並且最有可能從額外治療中受益。
- C. 在合併 trastuzumab，化學治療中添加 pertuzumab 能夠進一步降低癌症復發風險，因此受到病人及其家屬的重視。減少疾病復發可以減輕轉移性乳癌的治疗負擔。
- D. 病人需要花更多時間在醫院才能接受此類治療，但降低復發風險較潛在的不便性更有益處。
- E. Pertuzumab 治療對於病人的耐受性良好，不需額外監測。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

針對早期乳癌部分，本次建議者申請建議給付條件與前次送件不同之處為：
(1)前次建議給付之族群包含淋巴結陰性，本次申請條件僅限於淋巴結陽性；(2)前次建議給付於前導性治療（術前輔助治療），本次建議給付條件為術前及術後輔助治療；(3)本次除了建議給付 Phesgo[®]外，亦建議擴增給付 pertuzumab 於前述給付條件中使用。

因此，針對 Phesgo[®]與 pertuzumab 用於前導性治療（neoadjuvant）之相關醫療科技評估報告，查驗中心已於 2023 年 6 月完成之 Phesgo[®]醫療科技評估報告中詳述，並於 2024 年 4 月 9 日再次至主要醫療科技評估組織網站搜尋相關評估報告，未發現其他新增報告，故僅摘述給付建議重點；然而，於輔助治療（adjuvant）部分，則尋獲 1 篇 CADTH、1 篇 PBAC、1 篇 NICE 及所發布與 pertuzumab 相關之醫療科技評估報告，其各國評估建議內容如後。

1. 加拿大 CADTH

- Phesgo[®]

至 2024 年 4 月 9 日止，未查獲 Phesgo[®](pertuzumab/trastuzumab)用於早期乳癌之相關評估報告。

- Perjeta[®] (pertuzumab)

【早期乳癌前導性治療(術前輔助治療)】

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2022 年 2 月公告的評估報告[16]，不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療用於 HER2 陽性且為局部晚期/發炎或早期乳癌病人之術前輔助治療。

【早期乳癌(術後輔助治療)】

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 於 2018 年 11 月公告一份 Perjeta[®] (pertuzumab) 之醫療科技評估報告[17]，不建議收載合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療用於高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病患之 18 個療程輔助治療。相關經濟評估內容重點摘

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

要如後。

廠商採用馬可夫模型，評估合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較 trastuzumab, 化學治療 用於高復發風險（定義為荷爾蒙受體陰性或淋巴結陽性）之 HER2 陽性早期乳癌病患輔助治療之成本效用分析（cost-utility analysis）及成本效果分析（cost-effectiveness analysis）。評估期間為 52 年，循環週期為 1 週，模型包含「無侵襲性疾病存活期(invasive disease-free survival, iDFS)」、「無轉移性復發(non-metastatic recurrence)」、「緩解(remission)」、「第一線轉移性乳癌(first-line metastatic breast cancer)」、「後線轉移性乳癌治療（subsequent lines of treatment in metastatic breast cancer）」及「死亡(death)」等 6 種健康狀態。療效參數取自 APHINITY 第 III 期臨床試驗資料，成本參數包含藥物取得和管理成本、監測和後續醫療資源、臨終照護和不良事件相關成本。廠商根據高復發風險定義，以荷爾蒙受體陰性族群，以及腋下淋巴結陽性族群分別呈現兩種次族群之經濟評估結果。荷爾蒙受體陰性之基礎分析結果顯示：與合併 trastuzumab, 化學治療 相比，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 之遞增成本效益比值（Incremental cost effectiveness ratio, ICER）為 81,279 加幣/QALY gained；腋下淋巴結陽性之基礎分析結果顯示：與合併 trastuzumab, 化學治療 相比，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 之 ICER 值為 32,202 加幣/QALY gained。

委員會認為模型有以下幾點限制：

- 評估期間：經濟指導小組(Economic Guidance Pane, EGP)表示依據患者平均診斷年齡，採用 40 年的評估期間應較建議者採用之 52 年為合適。
- iDFS 外推函數選擇：建議者並未提供選擇 exponential 作為外推函數之理由，而 EGP 認為應選擇最佳擬合函數(Logistic)。
- 治療效果持續時間：建議者假設治療效果為 7 年並逐漸遞減至第 10 年，然 EGP 認為建議者並未提出假設理由，並認為治療效果應維持與試驗中位追蹤時間 4 年一樣，並逐漸減弱至第 7 年。
- 轉移性復發：建議者假設所有在輔助治療後 12 個月內發生的復發皆定義為早期轉移性復發，然而臨床指導小組(Clinical Guidance Panel , CGP)認為以 18 個月作為定義更能反映臨床實務。
- 轉移性乳癌的治療組合：建議者採用專家建議定義轉移性乳癌的治療組合，認為 80%病患將接受合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療，15%病患接受合併 trastuzumab, 化學治療，以及 5%病人不接受任何治療。然而，CGP 認為 APHINITY 試驗中的治療組合更合適。此外，轉移性治療組合是模型中的重要影響因素，因為轉移性的整體存活期（Overall Survival, OS）取決於治療組合。因此當模型採用 APHINITY 試驗的治療組合時，其 OS 比使用專家建議之治療組合所預測的 OS，能更好地擬合數據。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

EGP 依上述重新分析模型後，其基礎分析結果顯示，針對荷爾蒙受體陰性族群：與合併 trastuzumab, 化學治療 相比，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 之 ICER 為 112,487 加幣/QALY gained；針對腋下淋巴結陽性族群：與合併 trastuzumab, 化學治療 相比，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 之 ICER 為 75,904 加幣/QALY gained。pERC 同意經濟分析中遞增效果的估計於很大程度上是基於一關鍵臨床假設，即 iDFS 的差異可以改善 OS。此外，委員會對次族群分析得出的 iDFS 臨床效果缺乏信心，不確定 iDFS 是否可作為 OS 的替代性指標，因此 pERC 不認為 pertuzumab 和 trastuzumab 具有臨床意義的淨效益，且無法就成本效益得出結論，以及確定 ICER 值。EGP 同意並表示試驗的目的不是檢測次族群的治療效果差異並且缺乏證據表明每個次族群的治療效果存在差異，其可能會影響遞增效益的幅度以及對 ICER 的解釋。此外，若 pERC 無法認同 iDFS 作為 OS 可靠的替代性指標，則經濟模型的結果將難以解釋。

因此，pERC 最終結論為，無法就成本效益得出結論，也無法確定針對淋巴結陽性或荷爾蒙受體陰性之 HER2 早期乳癌病患的 ICER 值。

2. 澳洲 PBAC

- Phesgo[®]

至 2024 年 4 月 9 日止，未查獲 Phesgo[®](pertuzumab/trastuzumab)用於早期乳癌之相關評估報告。

- Perjeta[®] (pertuzumab)

【早期乳癌前導性治療(術前輔助治療)】

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公告 2020 年 3 月會議決議結果[18]，不建議給付合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 用於 HER2 陽性局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑 ≥ 2 公分或淋巴結陽性)病人之術前輔助治療。

【早期乳癌術後輔助治療】

澳洲 PBAC 於 2018 年 7 月公告一份醫療科技評估報告[20]，關於合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 用於淋巴結陽性之 HER2 陽性早期乳癌病患之上限 52 週輔助治療，基於對 pertuzumab 與 trastuzumab 合併用藥組合的臨床地位及臨床獲益感到擔憂，故不建議收載；後續，委員會於 2019 年 3 月再次進行審議[21]，其相關經濟評估內容重點摘要如後。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

廠商採用馬可夫模型，用於評估合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較合併 trastuzumab, 化學治療 用於淋巴結陽性之 HER2 陽性早期乳癌成年病人之成本效用分析。評估期間為 45 年，評估週期為 1 週，模型包含「無侵襲性疾病存活期 (invasive disease-free survival, iDFS)」、「局部區域復發 (locoregional recurrence)」、「緩解 (remission)」、「第一線遠端轉移復發乳癌 (Distant Recurrence (1st line mBC))」、「第二線轉移性乳癌治療 (Distant Recurrence (2st line mBC))」及「死亡 (death)」等 6 種健康狀態。療效參數取自 APHINITY 試驗與相關外部資料，效用值參數取自 APHINITY 試驗及相關文獻。

廠商相較於前次提交的模型縮短了評估期間和治療效果持續時間，並提供了較低的建議支付價，因此本次模型分析結果低於先前提交的結果。然成本效益結果屬於商業機密，因此無法呈現於報告中。

PBAC 針對經濟評估結果提及以下幾點考量：

- PBAC 認為，儘管重新提交的文件中提供了額外的資訊，但由於沒有提供新的臨床數據，故仍存在相同的不確定性。PBAC 表示模型中許多假設的益處並非基於 APHINITY 試驗的數據，而是依賴外推方法和外部資料來源，因此 ICER 仍具有不確定。
- PBAC 表示具高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌病患已逐漸偏向先接受前導性治療，且注意到一項試驗結果亦支持治療途徑的改變，該試驗評估接受合併 trastuzumab, 化學治療 之前導性治療後，有殘留病灶的病患接受 T-DM1 之結果，故 T-DM1 可能成為輔助治療中 pertuzumab 的替代療法。此外，neratinib 亦可被視為相近的比較藥物，因此需根據臨床上的潛在變化以考慮 pertuzumab 的臨床地位。
- PBAC 表示無論在 ITT 族群或淋巴結陽性次族群中，其 OS 的改善皆沒有統計上顯著差異。然而，在次委員會會議前的廠商回應 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 表示輔助治療的益處需較長時間才能顯現，如 trastuzumab 試驗於 10 至 11 年後才顯示出統計上顯著改善。因此，PBAC 同意隨著時間的推移，pertuzumab 可能會帶來 OS 益處，但此益處尚未得到證實。此外，模型中外推到 4 年時，其合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 組獲得額外的生命年，然於 APHINITY 試驗中並沒有觀察到統計上的顯著效益，因此模型中納入 OS 的增益仍具有高度不確定性。
- PBAC 表示，由於 ICER 值取決於 trastuzumab 降價，故 pertuzumab 的成本效益具不確定性，然當 trastuzumab 生物相似藥的進入將影響 trastuzumab 的成本降低。

PBAC 建議未來的重新提交需要解決對 pertuzumab 臨床地位的擔憂、考量接

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

受前導性治療情形，以及解決對合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 之臨床獲益程度的擔憂，特別是 OS 效益。

3. 英國 NICE

- Phesgo[®]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 3 月公告[22]本案藥品固定劑量皮下注射劑型 Phesgo[®]為合併現有藥品 pertuzumab 和 trastuzumab 之新複方製劑，且非擴增給付適應症，無須對此進行評估，故暫停審議。英格蘭 NHS 後續於 2021 年 4 月公告[23]核准 Phesgo[®]用於 HER2 陽性乳癌病人，可以縮短治療時間已降低癌症病人感染 COVID-19 的風險，亦無對 NHS 帶來額外的花費。

- Perjeta[®] (pertuzumab)

【早期乳癌前導性治療(術前輔助治療)】

英國 NICE 於 2016 年 12 月公佈 Perjeta[®] (pertuzumab) 之醫療科技評估報告 (TA424)[24]，即合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 用於 HER2 局部晚期、發炎性，或具有高復發風險早期乳癌成年病人之術前輔助治療，其結論為只有當廠商願意以用藥可近性計劃的折扣方案提供 pertuzumab 時，才建議給付。

【早期乳癌術後輔助治療】

英國 NICE 於 2019 年 3 月公佈一份 Perjeta[®] (pertuzumab) 之醫療科技評估報告 (TA569) [25]，建議收載合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 用於具淋巴結陽性之 HER2 陽性早期乳癌成年病人作為輔助治療，惟廠商需依商業協議 (commercial arrangement) 提供 pertuzumab。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析報告，採用馬可夫模型評估合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 相較合併 trastuzumab, 化學治療 用於具淋巴結陽性之 HER2 陽性早期乳癌成年病人之輔助治療。療效參數取自 APHINITY 次族群分析資料，並將參數曲線擬合至 APHINITY 中所觀察的數據，以外推至終生 (52 年) 的 iDFS，而由於資料不符合比例風險假設 (non-proportional hazards)，故將曲線獨立擬合至每個治療組。此時間段分為三個階段：第 1 階段為治療完全有效、第 2 階段為治療效果減弱、第 3 階段為治療效果停止後的背景死亡率。然而，委員會認為雖可接受廠商提出之模型設計與架構，然治療效果的外推存在不確定性，因治療效果隨著時間的推移而增加，但在特定時間點，外推曲線卻突然急劇下降

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及收斂，委員會表示此情形難以解釋，並指出在缺乏更成熟的數據下，不可能預測治療效果的持續時間或效果減弱。基礎分析結果顯示，與合併 trastuzumab, 化學治療 相比，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 之 ICER 值為 34,087 英鎊/QALY gained。

廠商於評估諮詢文件之諮詢過程中調整了模型，以更符合實證資料審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 的首選假設 (即調整治癒率及調整治療效果時間從第 4 年開始減弱到第 7 年)，並提出新的商業協議，以及基於最新的試驗數據更新了 18 個月前、後的轉移性和非轉移性乳癌復發的比例。基礎分析結果顯示，與合併 trastuzumab, 化學治療 相比，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療 之 ICER 值為 25,516 英鎊/QALY gained。然委員會表示，儘管修訂後的基礎分析參考了相關來源的數據，但因現有試驗數據尚未成熟，必須做出許多假設。委員會認為 OS 不是根據觀察到的數據進行參數建模，而是根據患者的疾病進展狀況進行間接評估。委員會指出廠商修訂的模型中已採用許多 ERG 的首選假設，然儘管如此，若將淋巴結陽性組的 iDFS 提高 3% 以使 QALY 提高 0.4 後仍存在不確定性，並且對 ICER 值進行任何評估都應考慮到此長期效益的不確定性，因此委員會認為長期 QALY 效益具有高度不確定性。

然而，委員會表示 trastuzumab 靜脈注射劑型之生物相似藥已於英國上市，將降低合併 pertuzumab 治療的整體成本，因此當在模型中考慮到加權平均生物相似藥折扣和其市占率時，其 ICER 值低於 20,000 英鎊/QALY gained。儘管委員會認為該 ICER 仍有相當大的不確定性，包括基於 APHINITY 試驗的 pertuzumab 對 OS 的影響大小、pertuzumab 在淋巴結陽性族群中的具體益處、QALY 提高 0.4 後的不確定性，以及適用於 trastuzumab 生物相似藥的加權平均折扣，但委員會承認 pertuzumab 已被證明於前導性治療和轉移性治療中都是有效的治療，且由於模型採用委員會的首選假設，其 ICER 值低於 20,000 英鎊/QALY gained，因此新的商業協議價足以消除 QALY 效益的不確定性。因此，委員會的最終結論為，pertuzumab 可以在英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 中推薦作為一種經濟有效的治療選擇，用於具淋巴結陽性之 HER2 陽性早期乳癌病患之輔助治療。

(二) 其他醫療科技評估組織

- Phesgo[®]

蘇格蘭 SMC 於 2021 年 6 月發佈一份醫療科技評估報告[SMC2364][26]，建議在病人可近性計畫或較協議內容中更低價格取得藥品的前提下，給付 Phesgo[®] 合併化學治療做為具有復發高風險之早期乳癌成年病人的術前/術後輔助治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

SMC 認為 Phesgo[®] 為 pertuzumab/trastuzumab 複方皮下注射針劑，建議收載 Phesgo[®] 與合併 pertuzumab, trastuzumab 靜脈注射劑型相同的給付範圍。

- Perjeta[®] (pertuzumab)

【早期乳癌前導性治療(術前輔助治療)】

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2018 年 11 月發佈一份醫療科技評估報告 [SMC2119][27]，建議在病人可近性方案 (patient access scheme, PAS) 或提供較協議內容相當或更低的價格之下，收載合併 pertuzumab, chemotherapy 作為術前輔助治療用於蘇格蘭 NHS 中 HER2 陽性之局部晚期、發炎性，或具有復發高風險之早期乳癌成年病人使用。

【早期乳癌術後輔助治療】

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2020 年 9 月發佈一份醫療科技評估報告 [SMC2284] [28]，建議在病人可近性計畫 (Patient Access Scheme) 或較協議內容中相當或更低的價格取得藥品的前提下，收載合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療用於具有高復發風險之 HER2 陽性早期乳癌成年病人作為輔助治療。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析報告，採用馬可夫模型評估合併 pertuzumab, trastuzumab，化學治療之具高復發風險 (淋巴結陽性) HER2 陽性早期乳癌病人之輔助治療。評估期間為 52 年，並於敏感度分析提供 10、20、30、40、50、60 年的評估期間結果。模型包含「治療之無侵襲性疾病存活期 (invasive disease-free survival on, iDFS on)」、「無治療之無侵襲性疾病存活期 (invasive disease-free survival off, iDFS off)」、「無轉移性復發 (non-metastatic recurrence)」、「緩解 (remission)」、「第一線轉移性乳癌 (first-line metastatic breast cancer)」、「後線轉移性乳癌治療 (subsequent lines of treatment in metastatic breast cancer)」及「死亡 (death)」等 7 種健康狀態。療效參數取自 APHINITY 次族群分析中的淋巴結陽性族群數據、已發表研究、專家意見以及相關假設。iDFS 建模方法分為 3 個離散時期：0-3 年、3-10 年和 10-52 年。在初始階段，iDFS 資料顯示比例風險假設不成立，因此每個治療組的參數模型都是獨立建模的。在基礎情境中，使用 log-normal 函數。廠商根據兩項已發表研究 (HERA 和 BCIRG-006) 的長期數據調整了外推方法，使得治癒的病患比例隨著時間的推移增加。對於模型的最後一個時間段，假設 95% 的病患在 10 年後不再有復發風險，並且僅使用年齡校正的背景死亡率。效用值參數取自 APHINITY 試驗以及已發表文獻。資源醫療利用包括初始和後續治療的藥品採購和管理費用、健康狀態費用、支持性照護費用以

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及與治療不良事件相關的費用。基礎分析結果顯示，與合併 trastuzumab, 化學治療相比，合併 pertuzumab, trastuzumab, 化學治療之 ICER 值為 31,412 英鎊/QALY gained。

委員會認為廠商模型的主要限制包括：

- 廠商本次更新了 APHINITY 的臨床數據(追蹤時間中位數約 73.5 個月)，而由於模型因在評估期間較長(52 年)下進行推估，因此成本效益的預測具不確定性。敏感度分析結果顯示，外推函數的選擇和將模型評估期間縮短至 20 年或 30 年皆具有一定的敏感度，此外，對被視為治癒的患者比例以及任何治癒的時間所做出的假設皆很敏感。
- SMC 認為關於 pertuzumab 治療獲益持續時間的假設仍存在不確定性。基礎分析假設治療獲益持續到第 7 年，隨後治療效果逐漸減弱至第 10 年。廠商表示，最初提交文件的假設對現行來說過於保守，甚至在臨床上不可信。而長達六年的趨勢確實表明，六年時期內的效益有所增加，但鑑於數據不成熟，故效益的持續時間尚不清楚。

SMC 表示，pertuzumab 的益處是在 SMC decision modifiers 的背景下考慮的，當遇到高成本效益比值時可以應用此 decision modifiers。由於 pertuzumab 是一種孤兒藥等效藥物，SMC 可以接受經濟狀況下更大的不確定性。因此在考慮所有可用證據和病人與臨床專業共同參與小組(patient and clinician engagement, PACE) 結果後，接受 pertuzumab 使用於蘇格蘭 NHS 中。

(三) 財務影響

以下分述 2 個建議適應症之財務影響評估：

• 早期乳癌

1. 建議者之財務影響推估

建議者提出之財務影響評估結果中，預估未來五年（2024 年至 2028 年）Perjeta[®]及 Phesgo[®]使用人數約為第一年 905 人至第五年 1,390 人，新情境下之年度藥費約為第一年 12.58 億元至第五年 15.63 億元，扣除原情境之年度藥費後，其藥費財務影響約為第一年 6.42 億元至第五年 9.13 億元；若再考量降低疾病轉移風險之節省後，其總額財務影響約為第一年 6.41 億元至第五年 8.56 億元。建議者之假設及推算過程如下：

(1) 臨床使用地位設定

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者欲申請 Perjeta[®]及 Phesgo[®]納入健保給付用於「具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之具 HER2 過度表現(IHC3+或 FISH+)之早期乳癌病患，外科手術前後以 pertuzumab 與 trastuzumab 及化學療法(術前輔助治療或輔助治療) 併用作為輔助性治療用藥，使用至多以 1 年為限」。預期 Perjeta[®]將會與現行已給付之 trastuzumab 合併治療，故臨床地位為「新增關係」；而 Phesgo[®]為含 pertuzumab 及 trastuzumab 成分之複方劑型，將會部分取代 Herceptin[®]靜脈注射劑型及皮下注射劑型，故臨床地位為「取代關係」。

(2) 目標族群人數推估

建議者同前次報告，依據 2015 年至 2020 年癌症登記年報[34]之乳癌初次診斷人數，以第 I-III 期作為新發早期病人，並參考專家意見，採線性回歸方式外推未來五年(2024 至 2028 年)之病人數，接著參考 2020 年癌症登記之長表特定因子[35]，其 HER2 陽性占早期乳癌比例 22.9%，推估 HER2 陽性之早期乳癌病人數為第一年 3,654 人至第五年 4,212 人。

接續，建議者參考內部健保資料庫分析結果，其 HER2 陽性早期乳癌病人具腋下淋巴結轉移比例為 41.2%，推估未來五年具腋下淋巴結轉移之 HER2 陽性早期乳癌病人數為第一年 1,506 人至第五年 1,736 人。

(3) 原情境年度藥費推估

A. 接受術前輔助治療

建議者預期所有目標族群皆會接受輔助性治療，且依前次報告表示具腋下淋巴結轉移之 HER2 陽性早期乳癌病人主要使用之治療藥品為 trastuzumab，並參考專家意見後表示，雖有生物相似藥品可以使用，但考量未來並不會顯著改變病人的市占率，故於臨床上仍以處方原廠藥品為主，因此建議者僅依原廠藥物 Herceptin[®]納入估算，並參考健保署第 55 次藥品共同擬定會議資料[36]之 2021 年 Herceptin[®]健保申報金額，以 SC 劑型為 46%及 IV 劑型為 54%推估，Herceptin[®] SC 劑型使用人數約為第一年 693 人至第五年 799 人；Herceptin[®] IV 劑型使用人數約為第一年 814 人至第五年 938 人。

建議者再依不同劑型的仿單建議²⁴與給付規範[15]，同時參考專家建議以術前施打 4 個療程計算，因此 SC 劑型之病人群，每人使用 4 劑，而使用 IV 劑型之病人群，依起始劑量及維持劑量計算每人使用 3.5 劑，再以 Herceptin[®]新建議

²⁴ Herceptin IV 劑型之起始劑量為 8mg/kg、維持劑量為 6mg/kg，每三週使用一次，體重以 60 公斤計算；SC 劑型劑量為 600mg，每三週使用一次。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

給付價計算，接受術前輔助治療之年度藥費約為第一年 1.81 億元至第五年 2.08 億元。

B. 接受術後輔助治療

建議者設定 Kadcyła[®]已納入健保給付，並參考查驗中心已完成之 Kadcyła[®]醫療科技評估報告之參數推估，術前接受 Herceptin[®]輔助治療的病人中約 28%至 37%的病人，因術後未達病理緩解而接受 Kadcyła[®]治療的病人數為第一年 423 人至第五年 638 人，其餘則接續使用 Herceptin 治療之病人數為第一年 1,085 人至第五年 1,100 人。

接續，建議者未將接受 Kadcyła[®]治療的年度藥費納入估算，僅估算術後接續使用 Herceptin 作為術後輔助治療之年度藥費，則在 Herceptin[®]劑型選擇上及用法用量，同術前輔助治療的推估方式，再依 Herceptin[®]之給付上限術前+術後輔助治療至多為 1 年(換算約為 18 個療程)，故術後輔助治療以 14 個療程進行推估，再以 Herceptin[®]調降後之新建議給付價估算接受術後輔助治療之年度藥費約為第一年 4.35 億元至第五年 4.41 億元。

綜上，建議者推估未來五年之原情境年度藥費為第一年 6.16 億元至第五年 6.50 億元。

(4) 新情境年度藥費推估

A. 接受術前輔助治療

建議者預期所有目標族群皆會接受輔助性治療，並參考專家意見，其接受雙標靶治療比例約為第一年 60%至第五年 80%進行推估；其中，SC 劑型(Phesgo[®])市占率約為第一年 60%至第五年 70%，IV 劑型(合併 Herceptin[®], Perjeta[®])則為第一年 40%至第五年 30%，推估未來五年 Phesgo[®]使用人數約為第一年 543 人至第五年 973 人，Perjeta[®]使用人數約為第一年 362 人至第五年 417 人，合計 Phesgo[®]與 Perjeta[®]使用人數約為第一年 905 人至第五年 1,390 人。其餘病人仍維持接受 Herceptin[®]輔助性治療約為第一年 601 人至第五年 346 人。

建議者依其仿單用法用量²⁶、術前施打 4 個療程，及前述 Herceptin[®]劑型選擇比例後，再以調降之 Phesgo[®]、Perjeta[®]及 Herceptin[®]建議支付價格，推估接受術前輔助治療之年度藥費約為第一年 4.01 億元至第五年 5.50 億元，其中 Herceptin[®]藥費約為第一年 1.16 億元至第五年 0.92 億元、Phesgo[®]藥費約為第一

²⁶ Phesgo[®]起始劑量為 1200mg/600mg、維持劑量為 600mg/600mg，每三週給藥一次；Perjeta[®]起始劑量為 840mg、維持劑量為 420mg，每三週給藥一次。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年 2.03 億元至第五年 3.64 億元、Perjeta[®]藥費約為第一年 0.82 億元至第五年 0.95 億元，合計 Phesgo[®]與 Perjeta[®]藥費約為第一年 2.86 億元至第五年 4.59 億元。

B. 術後輔助治療人數

建議者設定 Kadcyra[®]已納入健保給付，其參考查驗中心完成之 Kadcyra[®]醫療科技評估報告之參數推估，術前接受 Herceptin[®]輔助治療的病人中約有 28%至 37%，因術後未達病理緩解而接受 Kadcyra[®]治療，因此其餘病人則接續使用 Herceptin[®]作為術後輔助治療，故原本於術前轉而使用雙標靶治療的病人群，同樣的也可能因手術後未達病理緩解而接受 Kadcyra[®]治療，所以建議者同上述假設，術前接受 Phesgo[®]治療的病人約有 28%至 37%於術後會使用 Kadcyra[®]治療，而其餘的病人將持續使用 Phesgo[®]作為術後輔助治療，具此推估術後仍持續使用 Phesgo[®]治療的病人數為第一年 391 人至第五年 616 人；術後仍持續使用合併 Herceptin[®]、Perjeta[®]治療人數為第一年 261 人至第五年 264 人，合計術後仍持續使用 Phesgo[®]與 Perjeta[®]使用人數約為第一年 652 人至第五年 880 人。

同原情境，建議者未將接受 Kadcyra[®]治療的年度藥費納入估算，建議者以術後施打 14 個療程及前述 Herceptin[®]劑型選擇比例後，再依各藥品仿單用法用量、調降之 Phesgo[®]、Perjeta[®]及 Herceptin[®]建議給付價格計算術前輔助治療之年度藥費約為第一年 8.57 億元至第五年 10.12 億元，其中 Herceptin[®]藥費約為第一年 2.79 億元至第五年 1.95 億元、Phesgo[®]藥費約為第一年 4.12 億元至第五年 6.50 億元、Perjeta[®]藥費約為第一年 1.66 億元至第五年 1.68 億元，合計 Phesgo[®]與 Perjeta[®]藥費約為第一年 5.78 億元至第五年 8.17 億元。

綜上，新情境年度藥費為第一年 12.58 億元至第五年 15.63 億元。其中，Phesgo[®]藥費約為第一年 6.16 至億元第五年 10.14 億元、Perjeta[®]藥費約為第一年 2.48 億元至第五年 2.63 億元，合計 Phesgo[®]與 Perjeta[®]藥費約為第一年 8.64 億元至第五年 12.77 億元。

(5) 可節省之後續轉移性乳癌治療藥費推估

建議者參考 APHINITY 試驗[30]中 Perjeta[®]+Hercetpin[®]組以及 Herceptin[®]組第三年及第六年之無侵襲性疾病存活期(invasive disease-free survival, iDFS)推估未來五年之侵襲性疾病事件率。接續，參考 APHINITY 試驗第八年追蹤報告中，兩組之遠端轉移事件分別占侵襲性疾病事件約 64.8%及 66.6%，推估未來五年之遠端轉移率，以此推估未來五年可減少之遠端轉移人數約為第一年 1 人至第五年 23 人。

建議者設定轉移性乳癌之第一線治療為合併 pertuzumab, trastuzumab,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

docetaxel，第二線治療為單獨使用 Kadcyła®。針對第一線治療，建議者考量 pertuzumab、trastuzumab 給付以 18 個月為限，按治療頻率設定此兩項藥品第一、二年各使用 18、8 個週期，docetaxel 則參考 CLEOPATRA 試驗[37]中位數設定使用 8 週期，推估第一線治療藥費約為第一年 151 萬元至第五年 0.44 億元。接續，建議者參考查驗中心完成之 Kadcyła®醫療科技評估報告，約 85%接續使用第二線治療計算，並指出健保給付 Kadcyła®以 10 個月為限，按治療頻率設定第一、二年分別使用 10、3 個週期，推估第二線治療藥費約為第二年 75 萬元至第五年 0.14 億元。綜合上述，建議者預估可減少之轉移性乳癌治療藥費約為第一年 151 萬元至第五年 0.58 億元。

(6) 財務影響推估

建議者將新情境扣除原情境藥費後，預估藥費財務影響約為第一年 6.42 億元至第五年約 9.13 億元；再扣除可節省之後續轉移乳癌治療藥費後，建議者預估未來五年的財務影響約為第一年 6.41 億元至第五年 8.56 億元。

2. 本報告之評論與校正

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，且有提供相關文獻及計算過程供以驗證，惟認為 Kadcyła®因尚未納入健保給付，故建議者應尚無須考量此情境作為基礎分析。此外，本報告考量推估完整性及健保署審議時程，更新癌症登記報告數據並調整推估年份為 2025 年至 2029 年，其細部評論如下說明：

(1) 臨床使用地位設定

本報告根據健保給付規定[15]，其建議之給付條件與現行 trastuzumab 給付條件之族群相同，認為 Phesgo®作為含 pertuzumab 及 trastuzumab 成分之複方劑型將可取代現行已給付之 trastuzumab，為取代關係；Perjeta®則須與 trastuzumab 合併治療，故為新增關係，因此本報告認為建議者之假設應屬合理。

(2) 目標族群人數推估

本報告認為建議者同前次報告之邏輯推估應屬合理，因此僅更新癌症年度至 2021 年[1]，其餘計算同建議者假設推估未來五年目標族群約為第一年 1,421 人至第五年 1,598 人。

(3) 本案藥品使用人數推估

建議者預期接受雙標靶藥品之治療比例約為第一年 60%至第五年 80%，其

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中 Phesgo[®] 占 60% 至 70%、合併 trastuzumab, pertuzumab 則占 40% 至 30%。本報告經諮詢兩位專家意見後表示，其雙標靶治療比例應屬合理，然於 SC 與 IV 劑型市占率部分，可能視各醫院考量及醫師偏好有所不同，故難以估算。針對專家個人意見，一位專家考量皮下注射對病人施打上較不舒服，故偏好使用 IV 劑型；另一位專家認為，其占比應與 Herceptin 劑型占比相似，約各占一半。本報告考量推估比例具有較大的不確定性，故暫延用建議者之假設，並進行敏感度分析。

此外，建議者將 Kadcyła[®] 納入健保給付之情境作為基礎分析，然由於 Kadcyła[®] 目前尚未給付，故本報告暫不列入考量。綜上，推估未來五年 Phesgo[®] 使用人數約為第一年 512 人至第五年 895 人；Perjeta[®] 使用人數約為第一年 342 人至第五年 384 人，合計未來五年及使用本案藥品（Phesgo[®] 和 Perjeta[®]）人數約為第一年 854 人至第五年 1,279 人。

(4) 原情境年度藥費推估

本報告同前次報告意見，參考健保署第 55 次藥品共同擬定會議資料[36]，以及分析 2022 年健保資料庫後，使用 trastuzumab 生物相似藥之乳癌病人占有使用 trastuzumab 病人僅約為 2.6% 至 4%，故認為建議者僅計算市占率較高之原廠藥 Herceptin[®] 應屬合理。本報告同建議者依 Herceptin[®] 之仿單用法用量、健保署第 55 次藥品共同擬定會議資料之 IV 劑型及 SC 劑型進行計算。於 Herceptin[®] 支付價格部分，建議者考量若 Kadcyła[®] 納入健保給付下，將同步調降 Herceptin[®] 建議支付價，然本報告以目前 Kadcyła[®] 尚未納入健保給付之情境推估，故仍以 Herceptin[®] 現行健保支付價計算。推估未來五年原情境年度藥費約為第一年 9.13 億元至第五年 10.26 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

本報告同建議者依 Phesgo[®]、Perjeta[®] 及 Herceptin[®] 之仿單用法用量、健保署第 55 次藥品共同擬定會議資料之 Herceptin[®] IV 劑型及 SC 劑型進行計算，並依調降之 Phesgo[®]、Perjeta[®] 支付價，以及考量 Kadcyła[®] 目前尚未納入健保給付，故仍以 Herceptin[®] 現行健保支付價計算，推估未來五年新情境年度藥費約為第一年 16.11 億元至第五年 20.62 億元。其中，Phesgo[®] 之年度藥費約為第一年 7.32 億元至 12.79 億元、擴增 Perjeta[®] 於早期乳癌治療之年度藥費約為第一年 2.95 億元至 3.31 億元，合計 Phesgo[®] 以及 Perjeta[®] 之年度藥費約為第一年 10.27 億元至第五年 16.1 億元。

(6) 可節省之後續轉移性乳癌治療藥費推估

建議者參考各項臨床試驗推估本品相對於 trastuzumab 可減少之轉移人數，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告參考試驗相關數據認為尚可接受，以此預估可減少之轉移人數約為第一年 1 人至第五年 33 人。

轉移乳癌之治療藥費部分，本報告經參考專家意見後，認為建議者納入之治療線別、療程費用推估尚屬合理，惟建議者考量 Kadcyła[®] 納入健保給付之情境，以調降之 Herceptin[®] 支付價計算，本報告調整以 Herceptin[®] 現行健保支付價以及採用最新之 docetaxel 健保支付價進行推估。預估使用本品可減少之轉移性乳癌治療藥費約為第一年 161 萬元至第五年 0.87 億元。

(7) 財務影響推估

若 Phesgo[®] 以及 Perjeta[®] 納入健保給付，將新情境扣除原情境藥費後，預估藥費財務影響第一年約 6.98 億元至第五年約 10.36 億元；扣除可節省之後續轉移性乳癌治療藥費後，總額財務影響約為第一年 6.97 億元至第五年 9.49 億元。

(8) 敏感度分析

由於早期乳癌病人使用 SC 劑型 (Phesgo[®]) 或 IV 劑型 (合併 trastuzumab, pertuzumab) 之雙標靶藥品市占率具有不確定性，故本報告參考專家意見，當偏好 IV 劑型之下，調降 SC 劑型 (Phesgo[®]) 占雙標靶治療之藥品市占率每年 20% 及 40% 分別進行敏感度分析。

- Phesgo[®] 之市占率每年調降 20%：預估藥費財務影響約為第一年 7.11 億元至第五年 10.57 億元；扣除可節省之後續轉移性乳癌治療藥費後，總額財務影響約為第一年 7.09 億元至第五年 9.71 億元。
- Phesgo[®] 之市占率每年調降 40%：預估藥費財務影響約為第一年 7.24 億元至第五年 10.75 億元；扣除可節省之後續轉移性乳癌治療藥費後，總額財務影響約為第一年 7.22 億元至第五年 9.9 億元。

建議者與本報告之財務影響分析基本結果及敏感度分析結果如表十二。財務影響結果差異主要來自本報告考量健保署審議時程，調整推估年份為 2025 年至 2029 年並更新癌登報告年份；此外，建議者因考量 Kadcyła[®] 納入健保給付之情境，將 Kadcyła[®] 於術後輔助治療之市占率以及在該情境下同步調降 Herceptin[®] 之支付價計算藥費，然本報告考慮到 Kadcyła[®] 尚未健保給付，故不納入 Kadcyła[®] 之市占率及調整 Herceptin[®] 現行健保支付價重新評估財務影響。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十二、建議者與查驗中心財務影響基本分析與敏感度分析結果(早期乳癌)

項目		建議者 (第一年至第五年)	查驗中心 (第一年至第五年)
早期乳癌			
基本分析	Phesgo [®] 以及 Perjeta [®] 年度藥費	約 8.64 億元至 12.77 億元	約 10.27 億元至 16.1 億元
	總額財務影響	約 6.41 億元至 8.56 億元	約 6.97 億元至 9.49 億元
敏感度分析	Phesgo [®] 之市占率每年調降 20%	年度藥費	未執行
		財務影響	未執行
	Phesgo [®] 之市占率每年調降 40%	年度藥費	未執行
		財務影響	未執行
		約 9.31 億元至 14.67 億元	
		約 7.09 億元至 9.71 億元	
		約 8.34 億元至 13.21 億元	
		約 7.22 億元至 9.9 億元	

● 轉移性乳癌

1. 建議者之財務影響推估

建議者提出之財務影響評估結果中，預估未來第一年(2024年)首次使用本品人數約 921 人至第五年約 1,099 人。財務影響為第一年約 2.51 億元至第五年約 3.11 億元。建議者之假設及推算過程如下：

(1) 臨床使用地位設定

取代地位。建議者假設本品將部份取代現有 Perjeta[®] (pertuzumab)靜脈注射劑型及 Herceptin[®] (trastuzumab)之靜脈及皮下注射劑型。

(2) 目標族群人數推估

建議者分別推估新發與復發第 IV 期乳癌病人數。健保給付前一年(2023 年)總計約 1,090 人，健保給付後第一年(2024 年)約 1,150 人，第五年約 1,370 人。

- A. 新發病人數：針對初次診斷為轉移性乳癌的病人數的推估，建議者依據 2015-2020 年癌症登記年報中新發生第 IV 期(整併期別)病人數[34]，參考臨床專家意見以線性迴歸方式估算未來每年新發生第 IV 期乳癌病人數，再進一步參考 2020 年癌症期別與治療分析年度報告之長表特定因子(SSF)分布統計，以第 IV 期乳癌病人 HER2 陽性比例 33%[35]估算每年新發生第 IV 期乳癌且 HER2 陽性病人數，健保給付前一年約 530 人，健保給付後第一年約 560 人，第五年約 670 人。
- B. 復發病人數：針對早期乳癌經治療後惡化為轉移性乳癌病人數的推估，建議

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

者參考 2015 至 2020 年的癌症登記年報中早期乳癌(第 I - III 期)病人數[34]及臨床醫師意見，以線性迴歸方式推估未來各年度早期乳癌人數；再進一步參考 2020 年癌症期別與治療分析年度報告之長表特定因子(SSF)分布統計，以第 I 至 III 期乳癌病人 HER2 陽性比例 23%[35]推估未來每年早期乳癌 HER2 陽性病人數；接續，再進一步參考 HERA 試驗中 HER2 陽性早期乳癌病人經 trastuzumab 治療(一年)後第一至十年復發率，同時假設復發病人約 60.4%遠端轉移為第 IV 期乳癌[38]，輔以 2013 年至 2027 年早期乳癌人數估算第 I 至 III 期乳癌新發病人經治療後惡化為第 IV 期乳癌病人數，據此估算健保給付前一年約 560 人，健保給付後第一年約 600 人，第五年約 700 人復發為第 IV 乳癌。

(3) 本品使用人數推估

- A. 使用雙標靶治療人數：建議者依據公司內部市場調查結果及臨床專家意見，認為可能有部分病人不耐受雙標靶治療，故假設 HER2(+)轉移性乳癌第一線病人接受雙標靶(Perjeta + Herceptin)治療率為 80%，據此估算健保給付前一年約 880 人，健保給付後第一年約 920 人，第五年約 1,100 人使用雙標靶治療。
- B. 本品使用人數：建議者參考臨床專家意見，假設本品市占率在第一年約 55%至第五年約 65%，據此估算第一年約 990 人使用本品(含健保給付前一年併用 Perjeta®，Herceptin®但於健保給付後第一年轉換使用本品約 480 人)，第二年約 530 人至第五年約 720 人使用本品。

(4) 被取代藥費推估

建議者參考財團法人醫藥品查驗中心醫療科技評估報告賀雙妥皮下注射劑，假設原情境下，每位病人平均治療 18 個療程，藥品單價依目前健保支付價計算；另依據本次建議擴增 pertuzumab 及 trastuzumab 治療至疾病惡化為止，參考臨床試驗 CLEOPATRA 之無惡化存活期(PFS)中位數 18 個月，假設新情境下每人平均使用 26 個療程，並以降價後藥品單價計算藥費，被取代藥費為第一年約 7.63 億元至第五年約 10.93 億元，估算方式如下所述。

A. Pertuzumab (Perjeta®)

用法用量參考仿單，起始劑量 840mg，維持劑量 420mg，原情境下起始劑量約 12.5 萬元，維持劑量每療程約 6.2 萬元；新情境下，降價後，起始劑量約 9.1 萬元，維持劑量每療程約 4.5 萬元。據此推估，pertuzumab 第一年被取代藥費約 5.90 億元至第五年約 8.17 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

B. Trastuzumab (Herceptin[®])

建議者參考健保署第 55 次藥品共同擬定會議資料[36]trastuzumab 生物製劑靜脈注射劑型與皮下注射劑型 2021 年申報醫令金額，據此假設靜脈注射(IV)劑型與皮下注射(SC)劑型分別占 54%及 46%。用法用量參考仿單，Herceptin IV 劑型以開瓶共用方式計算，體重以 60 公斤計算，起始劑量(8mg/kg)，維持劑量(6mg/kg)，並假設 Herceptin IV 及 SC 劑型藥價皆會因該公司另一藥品通過健保給付後而降價，降價後，IV 起始劑量約 3.8 萬元，維持劑量每療程約 2.9 萬元，SC 劑型每療程給藥 600mg 約 2.9 萬元。據此推估，trastuzumab 第一年被取代藥費約 1.74 億元至第五年約 2.76 億元。

(5) 本品年度藥費推估

建議者依據本次建議擴增之健保給付規定，假設病人每 3 週給藥一次，平均使用 18 個月，共計 26 個療程，第 1 至 18 個療程於用藥第一年申報，於用藥第二年申報 8 個療程，用法用量參考仿單，依建議者建議價計算藥費，起始劑量 1200/600mg，維持劑量 600/600mg，同時假設健保給付前一年併用 pertuzumab 與 trastuzumab(Herceptin)且於健保給付第一年轉換使用本品的病人將於健保給付後第一年申報 8 個療程的維持劑量，據此推估未來五年本品年度藥費為第一年約 10.15 億元至第五年約 14.04 億元。

(6) 財務影響推估

本品年度藥費扣除被取代藥費後，預估財務影響第一年約 2.51 億元至第五年約 3.11 億元。

2. 本報告之評論與校正

建議者提出之財務影響模型與前次申請所提交之模型大致相同，僅將使用雙標靶治療人數比例自前次的 100%下調至 80%，此外，Herceptin[®] IV、SC 劑型皆假設該公司另一藥品未來納入健保給付後致使 Herceptin 降價後之藥價計算，Perjeta[®]在新情境下亦以降價後藥費計算。本報告考慮案件審議時程，調整未來第一年為 2025 年，調整使用雙標靶治療人數比例及藥品單價，調整內容及結果如下：

(1) 目標族群人數推估

本報告更新癌症登記年報至 2021 年[1]，參考建議者估算方式重新估算目標族群人數，經本報告調整後，健保給付前一年(2024 年)總計約 1,140 人，健保給

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

付第一年(2025年)約 1,190 人，第五年約 1,400 人。其中新發生第 IV 期病人數在健保給付前一年約 560 人，健保給付第一年約 590 人至第五年約 700 人；復發第 IV 期病人數在健保給付前一年約 580 人，健保給付第一年約 600 人至第五年約 690 人。

(2) 本品使用人數推估

- A. 使用雙標靶人數：本報告諮詢臨床專家意見，幾乎所有第 IV 期乳癌病患一開始皆會接受雙標靶(Perjeta+Herceptin)治療，故本報告調整使用雙標靶治療人數比例為 100%，後續將針對此參數進行敏感度分析。調整後，健保給付前一年約 1,140 人，健保給付後第一年約 1,190 人，第五年約 1,340 人使用雙標靶治療。
- B. 使用本品人數：參考建議者假設本品市占率，第一年約 55%至第五年約 65%。第一年約 1,280 人使用本品(含健保給付前一年併用 Perjeta[®]、Herceptin[®]但於健保給付後第一年轉換使用本品約 620 人)，第二年約 680 人至第五年約 910 人使用本品。本報告諮詢臨床專家意見，本品為 SC 劑型，基本上病人有同時合併化療時會選擇使用 IV 劑型的雙標靶藥物，待停止化療後可能改用 SC 劑型，但因部分病人對 SC 劑型的接受度較差，因此預估本品納入健保給付後，市占率可能略低於 SC 劑型藥物的市占率，故本報告後續將假設本品市占率 40%進行敏感度分析。

(3) 被取代品藥費推估

本報告參考建議者假設，原情境下使用雙標靶(Perjeta + Herceptin)藥物病人，每人平均使用 18 個療程，新情境下則使用 26 個療程。Herceptin[®]藥價依健保支付價計算，新情境 Perjeta[®]藥價依建議者降價後藥費計算，被取代藥費為第一年約 10.19 億元至第五年約 12.93 億元，估算方式如下所述。

A. Pertuzumab (Perjeta[®])

依建議者假設及估算方式，調整後 pertuzumab 第一年被取代藥費約 7.44 億元至第五年約 9.22 億元。

B. Trastuzumab (Herceptin[®])

調整 Herceptin[®]藥價為 2024 年 5 月健保支付價，IV 劑型起始劑量約 4.7 萬元，維持劑量每療程約 3.5 萬元，SC 劑型每療程給藥 600mg 約 3.5 萬元。據此推估，trastuzumab 第一年被取代藥費約 2.75 億元至第五年約 3.71 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

(4) 本品年度藥費推估

本報告參考建議者估算方式推估本品年度藥費為第一年約 13.11 億元至第五年約 17.84 億元。

(5) 財務影響推估

本品年度藥費扣除被取代藥費後，預估財務影響第一年約 2.91 億元至第五年約 3.36 億元。

(6) 敏感度分析

由於轉移性乳癌病人使用雙標靶藥物病人占比及本品市占率具不確定性，故本報告針對前述參數進行敏感度分析。

- A. 80%病人使用雙標靶藥物治療：本品使用人數在第一年約 1,020 人(含健保給付前一年併用 Perjeta®, Herceptin®但於健保給付後第一年轉換使用本品約 500 人)，至第五年約 726 人。本品年度藥費在第一年約 10.48 億元至第五年約 14.27 億元；被取代品藥費在第一年約 8.16 億元至第五年約 11.58 億元。財務影響在第一年約 2.32 億元至第五年約 2.69 億元。
- B. 本品市占率 40%：本品使用人數在第一年約 930 人(含健保給付前一年併用 Perjeta®, Herceptin®但於健保給付後第一年轉換使用本品約 450 人)，至第五年約 560 人。本品年度藥費在第一年約 9.54 億元至第五年約 11.23 億元；被取代品藥費在第一年約 6.41 億元至第五年約 7.21 億元。財務影響在第一年約 3.12 億元至第五年約 3.75 億元。

建議者與本報告之財務影響分析基本結果及敏感度分析結果如表十二，財務影響結果差異主要來自本報告參考專家意見調高使用雙標靶病人數占比(由建議者假設之 80%調整至 100%)；此外，建議者以該公司另一藥品納入健保給付後 Herceptin®降價後單價計算藥費，考慮到藥品審議時程，故本報告調整為使用 2024 年 5 月 Herceptin®健保支付價重新評估財務影響。

表十二、建議者與查驗中心財務影響基本分析與敏感度分析結果(轉移性乳癌)

項目		建議者 (第一年至第五年)	查驗中心 (第一年至第五年)
轉移性乳癌			
基本分析	年度藥費	約 10.15 億元至 14.04 億元	約 13.11 億元至 17.84 億元
	財務影響	約 2.51 億元至 3.11 億元	約 2.91 億元至 3.36 億元
敏感度分析	80%病人	年度藥費	未執行
			約 10.48 億元至 14.27 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

項目		建議者 (第一年至第五年)	查驗中心 (第一年至第五年)	
	使用雙標靶	財務影響	未執行	約 2.32 億元至 2.69 億元
	本品市占率 40%	年度藥費	未執行	約 9.54 億元至 11.23 億元
		財務影響	未執行	3.12 億元至 3.75 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依 2024 年 8 月藥品專家諮詢會議建議，更新本品之健保給付條件，同時考量 Kadcylla[®]於 2024 年 8 月納入健保給付後之影響，早期乳癌術後輔助治療人數同建議者假設調整為手術後達病理緩解方繼續使用本品，並參考專家建議，調整術前+術後輔助治療施打療程占比以 6 個+12 個療程約 67%、4 個+14 個療程約 33%計算，以及調整原情境藥價為目前健保支付價，新情境之 Phesgo[®] 600mg/600mg 調整為初核價格、Phesgo[®] 1200mg/600mg 及 Herceptin[®]調整為建議者降價後價格，重新推估財務影響，相關說明如下。

於早期乳癌部分，預估未來五年 Phesgo[®]使用人數為第一年約 510 人至第五年約 900 人，Perjeta[®]使用人數為第一年約 340 人至第五年約 390 人，原情境藥費為第一年約 5.73 億元至第五年約 5.96 億元，新情境藥費為第一年約 11.03 億元至第五年約 13.54 億元，其中 Phesgo[®]年度藥費為第一年約 5.37 億元至第五年約 8.70 億元、Perjeta[®]年度藥費為第一年約 2.40 億元至第五年約 2.50 億元，藥費財務影響為第一年約 5.30 億元至第五年約 7.58 億元，扣除可節省之後續轉移性乳癌治療藥費後，總額財務影響為第一年約 5.29 億元至第五年約 7.07 億元。轉移性乳癌部分，預估未來第一年至第五年使用 Phesgo[®]人數約 590 人至 810 人，本品年度藥費約 7.56 億元至 10.53 億元，財務影響約節省 6.98 億元至節省 8.16 億元；更新後之早期與晚期乳癌財務影響整理如下表。

項目	第一年至第五年
新增 Phesgo [®] 使用人數	1,100 人至 1,710 人
新增 Perjeta [®] 使用人數	340 人至 390 人
Phesgo [®] 及 Perjeta [®] 年度藥費	15.33 億元至 21.73 億元
整體財務影響	-1.69 億元至 -1.09 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. 衛生福利部國民健康署. 癌症登記報告. https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf. Published 2021. Accessed March 22, 2024.
2. Chen YC, Su SY, Jhuang JR, et al. Forecast of a future leveling of the incidence trends of female breast cancer in Taiwan: an age-period-cohort analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 12481.
3. Lao C, Lawrenson R, Edwards M, Campbell I. Treatment and survival of Asian women diagnosed with breast cancer in New Zealand. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019; 177(2): 497-505.
4. Nave O, Elbaz M, Bunimovich-Mendrazitsky S. Analysis of a breast cancer mathematical model by a new method to find an optimal protocol for HER2-positive cancer. *Biosystems* 2020; 197: 104191.
5. Martínez-Sáez O, Waks AG. Individualizing Curative-Intent Therapy in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2023; 24(5): 479-495.
6. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(7): 8500-8505.
7. Lamerato L, Havstad S, Gandhi S, Jones D, Nathanson D. Economic burden associated with breast cancer recurrence: findings from a retrospective analysis of health system data. *Cancer* 2006; 106(9): 1875-1882.
8. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network 2024.
9. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2024; 35(2): 159-182.
10. Cancer Staging Systems. <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>. Published 2024. Accessed March 21, 2024.
11. pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/hyaluronidase-zzxf-pertuzumab-trastuzumab>. Accessed March 29, 2024.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - ATC/DDD Index 2024. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed March 29, 2024.
13. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed March 29, 2024.
14. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項網路查詢服務.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.nhi.gov.tw/ch/mp-1.html>. Accessed March 29, 2024.
15. 衛生福利部中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容(分章節). <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2024. Accessed March 29, 2024.
 16. CADTH Reimbursement Recommendation-Perjeta(pertuzumab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0241%20Perjeta%20-%20Final%20CADTH%20Rec_Final.pdf. Published 2022. Accessed April 19, 2024.
 17. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE(pERC) FINAL RECOMMENDATION-Perjeta or Perjeta-Herceptin Combo Pack (pertuzumab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-perjetacp-mbc-fn-rec.pdf>. Published 2018. Accessed March 19, 2024.
 18. Public Summary Document -pertuzumab (Perjeta®)–March 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/batch_2/pertuzumab-solution-for-iv-infusion-420-mg-in-14-ml. Published 2020. Accessed April 19, 2024.
 19. The Pharmaceutical Benefits Scheme-Medicine Status. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed March 19, 2024.
 20. Public Summary Document -pertuzumab (Perjeta®)–July 2018 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/pertuzumab-psd-july-2018.pdf>. Published 2018. Accessed March 19, 2024.
 21. Public Summary Document -pertuzumab (Perjeta®)–March 2019 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/pertuzumab-psd-march-2019.pdf>. Published 2019. Accessed March 19, 2024.
 22. Pertuzumab–trastuzumab with chemotherapy for treating HER2-positive breast cancer [ID2724]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10592>. Published 2021. Accessed March 19, 2024.
 23. Thousands of patient set to benefit from five-minute breast cancer treatment. England NHS. <https://www.england.nhs.uk/2021/04/thousands-of-patients-set-to-benefit-from-five-minute-breast-cancer-treatment-2/>. Published 2021. Accessed March 19, 2024.
 24. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer[TA424].

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424>. Published 2016. Accessed April 22, 2024.
25. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer [TA569]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569>. Published 2019. Accessed March 19, 2024.
 26. pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (Phesgo®)[SMC ID:SMC2364]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/>. Published 2021. Accessed March 29, 2024.
 27. pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta®) [SMC ID:SMC2119]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-perjeta-resubmission-smc2119/>. Published 2018. Accessed April 22, 2024.
 28. pertuzumab 420mg concentrate solution for infusion (Perjeta®) [SMC ID:SMC2284]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-perjeta-resub-smc2284/>. Published 2020. Accessed March 29, 2024.
 29. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122-131.
 30. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* 2021; 39(13): 1448-1457.
 31. Bines J, Clark E, Barton C, et al. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. *Br J Cancer* 2021; 125(1): 38-47.
 32. Shao Z, Tseng LM, Huang CS, et al. Pertuzumab and trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive early breast cancer: outcomes in Chinese patients in the APHINITY study. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(3): 345-353.
 33. Roche. H-L. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer (APHINITY). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01358877?term=APHINITY&rank=1>. Published 2023. Accessed April 2, 2024.
 34. 歷年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed May 31, 2024.
 35. 109 年長表特定因子(SSF)分布統計.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

36. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第55次會議紀錄。衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=7B07DA45A43526E3&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed MAY 26, 2023.
37. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England journal of medicine* 2015; 372(8): 724-734.
38. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389(10075): 1195-1205.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 ESMO 關於早期乳癌之治療指引

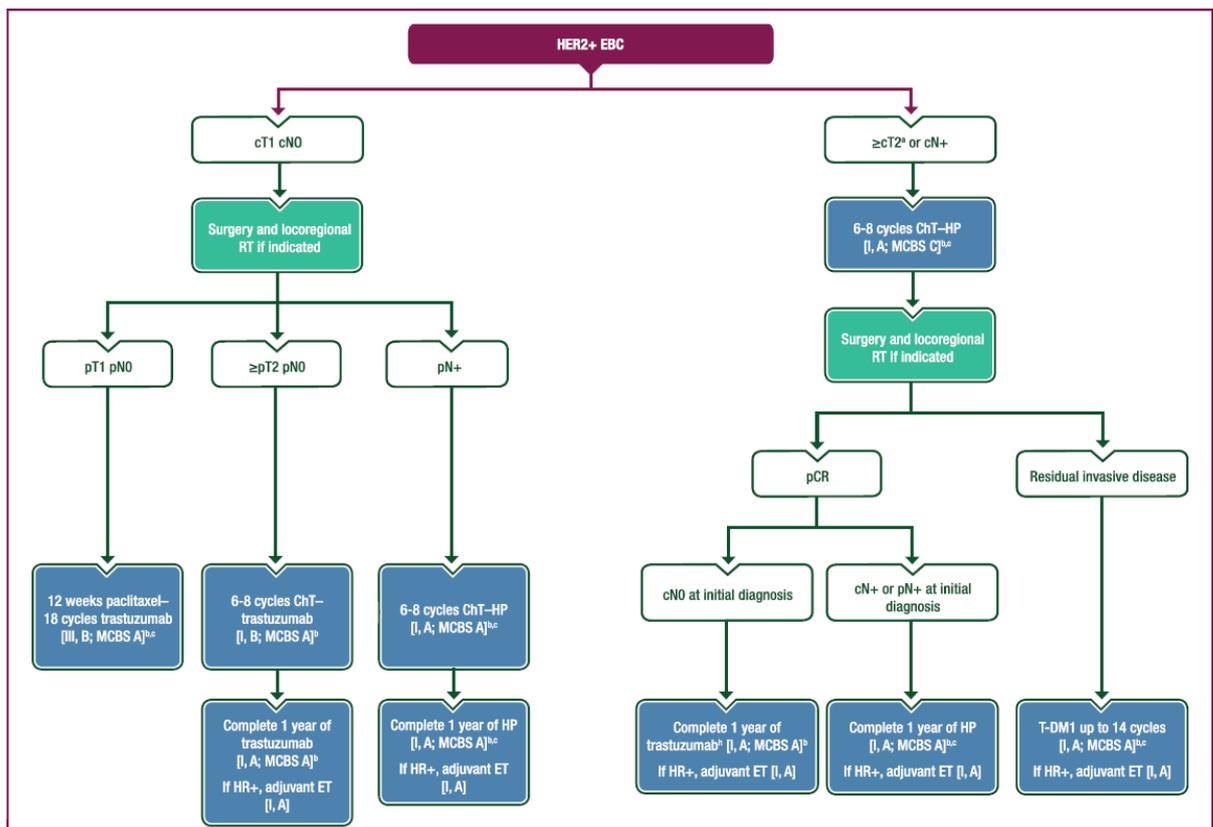


Figure 6. Management of HER2-positive EBC.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二 相對療效評估文獻搜尋策略

PubMed (搜尋日期：2024 年 3 月 26 日)		
#	Search Details	Results
1	pertuzumab AND “breast cancer”	1,414
2	#1 AND random*	266
3	#1 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, Randomized Controlled Trial	149
Embase (搜尋日期：2024 年 3 月 26 日)		
1	‘pertuzumab’ OR ‘pertuzumab’/exp	8,169
2	#1 AND ('breast cancer' OR 'breast cancer'/exp)	6,766
3	#2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	680
Cochrane (搜尋日期：2024 年 3 月 26 日)		
1	pertuzumab AND (breast cancer)	737
2	#1 AND adjuvant	221