

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：Enhertu

學名：trastuzumab deruxtecan

事由：

1. 有關台灣第一三共股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Enhertu[®]（trastuzumab deruxtecan，以下簡稱本品）納入健保給付用於「轉移性 HER2 陽性乳癌第二線治療」一案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於民國 112 年 6 月完成醫療科技評估報告一份，而該案經 112 年 12 月藥品專家諮詢會議討論，建議本品納入給付，且給付療程比照 Kadcyla[®]。
2. 建議者後續檢附新事證資料，提供新療效證據及財務方案，並另再建議本品給付於「無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌」。爰此，衛生福利部中央健康保險署再次函請查驗中心進行評估，以供健保後續審議參考。
3. 本案後另經 113 年 9 月藥品專家諮詢會議討論並建議給付，爰本報告更新財務影響推估，並另綜整自《新藥及新特材病友意見分享平台》收集之病友意見。

完成時間：民國 113 年 12 月 11 日

評估結論

一、療效評估

(一) 轉移性 HER2 陽性乳癌

基於此建議給付範圍已於先前評估報告中完整呈現，本報告節錄主要醫療科技評估組織之建議與樞紐試驗最新追蹤結果以供參考。

1. 主要醫療科技評估組織建議

主要醫療 評估組織	給付建議
CDA-AMC (加拿大)	於民國 111 年 10 月公告，建議在降價（至少需降價 61%才符合成本效益）的情況下，給付用於治療無法手術切除或轉移性之 HER2 陽性乳癌成年病人，且曾以 trastuzumab 和 taxane 治療局部晚期或轉移性乳癌，或在以 trastuzumab 和 taxane 作為輔助治療或術前輔助治療後 6 個月內疾病惡化。 給付條件：需有良好體能狀態、不曾以 anti-HER2 抗體複合物治療轉移性疾病^a。 續用條件：應定期評估疾病，當疾病惡化或無法耐受毒性時應停

^a 曾以 anti-HER2 抗體複合物作為輔助治療或術前輔助治療，且治療後 12 個月內疾病沒有惡化的病人允許使用。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

主要醫療評估組織	給付建議
	止治療。應由有治療晚期乳癌經驗之專科醫師在專業醫院開立處方，且不得與其他抗癌藥物合併使用。
PBAC (澳洲)	於民國 112 年 7 月公告建議給付，PBAC 建議在以藥品給付協議 (risk sharing arrangement) 改善成本效果的情況下，給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療曾接受至少一種 anti-HER2 療法治療轉移性癌症後疾病惡化，或在 anti-HER2 輔助治療期間或治療後 6 個月內復發的 HER2 陽性轉移性乳癌病人。
NICE (英國)	於民國 112 年 2 月公告建議在以藥品給付協議 (managed access agreement, MAA) 改善成本效果的情況下，給付 trastuzumab deruxtecan 作為曾以 1 種以上 anti-HER2 治療過之無法手術切除或轉移性 HER2 陽性乳癌成年病人的治療選項。

2. 樞紐試驗結果

樞紐試驗為一項第 III 期、多中心、開放式作業、隨機、活性對照試驗 DESTINY-Breast03，其旨在比較 trastuzumab deruxtecan 和 trastuzumab emtansine 用於接受過 trastuzumab 及 taxane 治療之無法手術切除或轉移性人類表皮生長因子受體 2 (HER2) 陽性乳癌病人的療效和安全性。受試者年齡中位數為 54 歲、有 2 位男性病人、約 6 成為亞裔、約 6 成接受過至少 2 線之治療，7 成有臟器疾病史，16% 有中樞神經轉移。

	trastuzumab deruxtecan 組 (n=261)	trastuzumab emtansine 組 (n=163)
無惡化存活中位數 (資料擷取時間：2022 年 7 月)	28.8 個月	6.8 個月
風險比 (95%信賴區間) p 值 (資料擷取時間：2021 年 5 月)	0.28 (95%信賴區間 0.22 to 0.37) p<0.000001 (< p 值邊界 0.000204)	
整體存活中位數 (資料擷取時間：2023 年 11 月 20 日)	52.6 個月	42.7 個月
風險比 (95%信賴區間) p 值 (資料擷取時間：2022 年 7 月)	0.64 (95%信賴區間 0.47 to 0.87) p=0.0037 (< p 值邊界 0.013)	
註：2021 年 5 月為試驗計畫書預定之第一次無惡化存活與整體存活期中分析；2022 年 5 月為預定之無惡化存活與整體存活第二次期中分析。由於第一次期中分析整體存活並未跨過 p 值邊界，故在第二次期中分析時繼續進行檢定並通過檢定。		

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

在健康相關生活品質的部分，2 組 EORTC QLQ-C30^b 的整體健康狀態分數改變量皆沒有達到有臨床意義（閾值為 10 分）的變化，但此結果受限於開放式作業設計、未考慮多重檢定問題和資料遺失帶來的不確定性。根據第 2 次期中分析結果，2 組在任何不良事件、3 級以上不良事件、嚴重不良事件、因不良事件死亡的比例上相似，但 trastuzumab deruxtecan 組的因不良事件終止治療、因不良事件中斷治療、和因不良事件劑量降低的比例在數字直觀上較 trastuzumab emtansine 組高。

(二) 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌

1. 療效參考品

Trastuzumab deruxtecan 以第一線突破創新新藥建議收載，若經審議認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。若審議認定本案不屬突破創新新藥，首先，本案藥品依建議者建議給付範圍，建議用於符合下列條件的 HER2 弱陽性^c，且雌激素受體、黃體素受體皆為陰性之局部晚期或轉移性乳癌病人：

- 先前至少接受一線全身性化學治療後惡化的無法切除局部晚期或轉移性乳癌，或是
- 經輔助性化學治療後復發為局部晚期或轉移性乳癌。

此群體目前在治療上屬於三陰性病人。本報告考量臨床指引建議、藥物許可證狀態與現行健保給付規定，認為適當之療效參考品依臨床地位而有不同^e。針對第二線治療，適當之療效參考品可為化學治療成分或化學治療組合^f；而針對第三線治療，除化學治療成分與組合^g外，適當之療效參考品尚有 sacituzumab govitecan。

2. 主要醫療科技評組織建議

對於三陰性，但 HER2 弱陽性，已接受過至少一線化學治療之無法切除或轉移性乳癌病人，加拿大 CDA-AMC 認為 trastuzumab deruxtecan 與 sacituzumab govitecan 兩者之間治療先後選擇順序尚未有明確共識；澳洲 PBAC 則認為臨床上會優先使用 sacituzumab govitecan，故 trastuzumab deruxtecan 應在其之後。CDA-AMC 認為兩者之間之相對療效尚有證據缺口；英國 NICE 亦認為兩者間尚無證據可支持療效差異或相似。

^b 歐洲癌症研究與治療組織（European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC）的癌症生活品質核心問卷（Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire, QLQ-C30）。QLQ-C30 評估內容包含整體健康狀態、功能構面、症狀及財務困難；整體健康狀態及功能構面的分數較高表示生活品質或功能較好，但症狀及財務困難分數較高表示症狀表現及疾病或治療對於財務的影響較大。整體健康狀態的分數範圍為 0 至 100 分，具有臨床意義的改變量為 10 分。

^c 免疫組織化學染色法結果為 1+，或 2+且原位雜交為-。

^e 針對三陰性的晚期或轉移性乳癌病人，若病人無 *BRCA 1/2* 突變，指引建議第一線

^f Docetaxel、paclitaxel、合併 paclitaxel, gemcitabine。

^g 合併 ixabepilone, capecitabine 及 eribulin。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

主要醫療 評估組織	給付建議
CDA-AMC (加拿大)	於民國 112 年 7 月公告，建議給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性 (IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-) 乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療 (adjuvant chemotherapy) 期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的成年病人。 【給付條件】 1. 曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發。 2. 荷爾蒙受體陽性病人先前需至少接受過 1 次內分泌治療，且不再適用內分泌治療。 3. 具有良好體能狀態。 4. 病人不得具有以下症狀： - 有症狀的脊髓壓迫 - 已知惡化之中樞神經轉移 - 患有間質性肺疾病或肺炎。 5. 續用條件：應定期評估疾病，當疾病惡化或無法耐受毒性時應停止治療。不得與其他抗癌藥物合併使用。 6. 停用條件： 根據固體腫瘤反應評估標準修訂版第 1.1 版評估為惡化：應每 2 到 3 個月或依醫師訂定的時程，進行臨床或放射影像評估，或無法耐受毒性。
PBAC (澳洲)	於民國 113 年 3 月會議建議給付 trastuzumab deruxtecan 用於無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌病人。 【給付條件】 1. 無法切除和/或轉移性 HER2 弱陽性乳癌 2. 需具有 HER2 弱陽性 (IHC2+/ISH-或 IHC 1+/ISH-) 之證據 3. 需於轉移階段接受過化學療法或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發。 4. HR 陽性之病人需於轉移階段接受過或不適用內分泌治療 5. 於開始治療時，世界衛生組織健康狀態評估 (WHO performance status) 分數不得超過 1。 6. 針對此適應症，trastuzumab deruxtecan 應為 PBS^h唯一給付的全身性抗癌治療。 7. 若有下列狀況則不得使用：

^h 藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

主要醫療 評估組織	給付建議
	- 左心室射血分數（left ventricular ejection fraction）小於 50% - 在第一次開立 PBS 處方時，以心臟功能檢查確認為有症狀的心臟衰竭
NICE （英國）	至民國 113 年 6 月 22 日，本報告並未查獲 NICE 建議報告。然而，NICE 於 113 年 3 月已公布建議草案，初步不建議給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的成年病人。 【決策理由】 因與醫師選擇治療（treatment of physician choice, TPC）相比，即使考量疾病嚴重度，成本效益估計值仍高於 NICE 認為 NHS 資源可接受的範圍的上限，故不建議給付 trastuzumab deruxtecan。

3. 相對療效

A. 隨機對照試驗

本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得一項 III 期、多中心、開放式作業、隨機分派、活性對照試驗 DESTINY-Breast04，旨在比較 trastuzumab deruxtecan 和 TPCⁱ 用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性（IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-）^j 乳癌成人病人的療效和安全性。受試者須曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發^k

本試驗共納入 557 位病人進行隨機分派，trastuzumab deruxtecan 組中有 2 人（0.5%）未接受治療；而 TPC 組中有 12 人（6.5%）。於對照組中接受的化學療法分布為 eribulin（51.1%）、capecitabine（20.1%）、nab-paclitaxel（10.3%）、gemcitabine（10.3%）、paclitaxel（8.2%）。兩組病人年齡中位數為分別為 57.5 與 55.9 歲、先前接受過針對轉移性乳癌的治療中位數皆為 3 線、介入組中有 2 位男性、白人約有 5 成，亞洲人則有 4 成；494 位為 HR+、63 位為 HR- 病人。

ⁱ capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel, or nab-paclitaxel

^j 依據 2018 年美國臨床腫瘤醫學會和美國病理學家學會更新之 HER2 檢測指引，以 VENTANA 檢測系統搭配 HER2/neu (4B5) 抗體測定 HER2 蛋白表現量，用以決定 IHC 分數。若 IHC 分數為 2+，該樣本再進一步以 INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay 系統進行 ISH 檢測。HER2 弱陽性定義為 IHC2+/ISH- 或 IHC 1+(ISH- 或未檢測)。試驗文獻說明這兩個檢測方式皆為試驗性質。此外，國內學者（許志怡，2024）指出不同 IHC 平台，HER2 弱陽性不高，染色一致性差，且醫師判讀一致性也可能不夠高，故文獻建議應使用與臨床試驗相同的檢測方法。

^k 接受過至少 1 次、最多 2 次針對轉移性乳癌之化學療法；若接受輔助化療後 6 個月內復發者，則輔助治療被視為一次化學療法。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗主要與次要指標結果如下表；與 TPC 組相比，HR+群體請參見內文表五。
各項次族群分析之無惡化存活結果皆與全體病人分析結果一致。

	全體病人		HR-群體	
	trastuzumab deruxtecan 組	TPC 組	trastuzumab deruxtecan 組	TPC 組
人數	373	184	40	18
無惡化存活中位數 (95% CI)	9.9 月 (9.0 to 11.3)	5.1 月 (4.2 to 6.8)	8.5 月 (4.3 to 11.7)	2.9 月 (1.4 to 5.1)
疾病惡化或死亡的風險 比 (95% CI)	0.50 (0.40 to 0.63), p<0.001		0.46 (0.24 to 0.89)	
整體存活中位數 (95% CI)	23.4 月 (20.0 to 24.8)	16.8 月 (14.5 to 20.0)	18.2 月 (13.6 to NE)	8.3 月 (5.6 to 20.6)
死亡風險比 (95% CI)	0.64 (0.49 to 0.84), p=0.001		0.48 (0.24 to 0.95)	
客觀反應率病人比例, % (95% CI)	52.3 (47.1 to 57.4)	16.3 (11.3 to 22.5)	50.0 (33.8 to 66.2)	16.7 (3.6 to 41.4)
完全反應, N (%)	13 (3.5)	2 (1.1)	1 (2.5)	1 (5.6)
CI, confidence interval, 信賴區間；HR, hormone receptor, 賀爾蒙受體；NE, not evaluable, 無法評估。				

安全性方面，兩組在治療期間發生不良事件之比例相似、嚴重不良事件則相近。Trastuzumab deruxtecan 組在腸胃相關不良事件如噁心、嘔吐、腹瀉、便秘等發生比例皆較 TPC 組高；特殊事件如間質性肺病或肺炎（45 人）、左心室射出分率下降（49 人）等發生比例也較 TPC 組高。此外，trastuzumab deruxtecan 組因不良事件而停藥比例明顯較高，也有受試者因藥品引起之不良事件死亡；事件包含肺炎（2 人）、缺血性大腸炎、瀰漫性血管內凝血、呼吸困難、低嗜中性球病人合併發燒、敗血症則各有 1 人。詳細內容請見內文表六。

在生活品質方面，一項研討會摘要結果報告 HR 陽性病人的健康相關生活品質。Trastuzumab deruxtecan 組從基礎期至第 27 個治療週期之 QLQ-C30 GHS/QoL¹分數變化量維持穩定（±10 分），而對照組至第 13 個治療週期之 QLQ-C30 GHS/QoL 分數變化量亦維持穩定（±10 分）。

B. 系統性文獻回顧暨網絡統合分析

本報告經快速電子資料庫搜尋後獲得兩項網絡統合分析，一項（Shi et al. 2024）針對至少接受過兩線治療三陰性乳癌病人；另一項則以 HER2 陰性轉移性病人為目標群體，未設定納入線別限制（Schettini et al. 2022），但分別依納入病人先前接受之治療線別分析，故本報告擷取二線以上之分析結果。整體而言，sacituzumab govitecan 在無惡化存活期與整體存活期皆有優於 trastuzumab deruxtecan 的傾向，但在解讀結

¹ 整體健康和生命品質（global health status/quality of life, GHS/QoL）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

果時需留意兩項研究個別限制：trastuzumab deruxtecan 之 DESTINY-Breast04 試驗中 HR-人數較少，而 sacituzumab govitecan 之 ASCENT 試驗中並未測量 HER2 弱陽性。

	Shi et al. 2024	Schettini et al. 2022	
納入試驗數	15	33	
納入病人數	6,010 人	PFS：7,185 人；OS：6,467 人； ORR：11,321 人	
療效結果	<u>無惡化存活</u>		
	介入	與 TPC 相比之風險比	P score
	sacituzumab govitecan	0.41，95% CI 0.32 至 0.52	0.96
	trastuzumab deruxtecan	0.46，95% CI 0.24 至 0.88	0.83
	<u>整體存活</u>		
	介入	與 TPC 相比之風險比	P score
	sacituzumab govitecan	0.48，95% CI 0.39 至 0.60	0.99
	trastuzumab deruxtecan	0.64，95% CI 0.48 至 0.84	0.87
	<u>客觀反應率</u>		
	介入	與 TPC 相比之勝算比	P score
	sacituzumab govitecan	10.82，95% CI 5.58 至 20.97	0.93
	trastuzumab deruxtecan	5.00，95% CI 1.25 至 19.99	0.73
療效結果	<u>無惡化存活</u>		
	介入	與 capecitabine 相比之風險比	SUCRA
	sacituzumab govitecan	0.51，95% CrI 0.36 至 0.72	0.965
	trastuzumab deruxtecan	0.57，95% CrI 0.28 至 1.15	0.8581
	<u>整體存活</u>		
	介入	與 capecitabine 相比之風險比	SUCRA
	sacituzumab govitecan	0.52，95% CrI 0.38 至 0.72	0.9595
	trastuzumab deruxtecan	0.52，95% CrI 0.25 至 1.08	0.9110
	<u>客觀反應率</u>		
	介入	與 capecitabine 相比之勝算比	SUCRA
	sacituzumab govitecan	3.34，95% CrI 1.16 至 9.45	0.7504
	trastuzumab deruxtecan	1.66，95% CrI 0.34 至 10.05	0.5516
NMA 的限制	• 涵蓋非三線治療及非三陰性族群，這可能降低針對轉移性三陰性族群的特異性。 • 某些研究的結果是針對特定生物標記或基因突變族群，導致結論無法普遍適用。 • 納入的研究中使用的化療組合多樣，可能會導致病人對於後續治療的反應性具有差異。		
	• 納入主要治療組合時做了假設及簡化，評估結果時應審慎考量 • 未報告出版性偏差（publication bias） • 約 72% 的研究包含 ER+/HER2- 的轉移性乳癌，由於通常認為轉移性三陰性乳癌比 ER+/HER2- 病人對於化療更敏感，故某些治療組合的療效可能會被稀釋。 • 在偏差風險評估中，納入研究於表現性誤差、療效評估的盲性、選擇性報導誤差區塊中風險最高。		
CrI, credible intervals, 可信區間；ER, endocrine receptor, 內分泌受體；HER2, 人類表皮生長因子受			

CrI, credible intervals，可信區間；ER, endocrine receptor，內分泌受體；HER2, 人類表皮生長因子受

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

體 2：SUCRA, surface under the cumulative ranking curve，累積排序曲線下的面積。

二、醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報摘述主要醫療科技組織報告收集之病友意見，以及彙整自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，以供參考。

(一) 主要醫療科技組織報告收集到之病友意見

病友意見指出轉移性乳癌症狀影響生活品質、工作機會、家庭照顧能力、社交能力；治療只能延緩疾病惡化而無法治癒，使病人產生焦慮、恐懼。但病友認為控制疾病惡化與相關症狀，進而改善生活品質是其重視之目標；故，個人化且可耐受的治療對病人來說非常重要。

(二) 《新藥及新特材病友意見分享平台》收集到之我國病友意見

截至 2024 年 5 月 16 日為止，共收集到 41 筆來自病人、22 筆來自照顧者，以及 5 筆來自病友團體之意見；經排除未填答內容或填寫內容為無效之意見，共納入 32 位病人、17 位照顧者，以及 2 個病友團體之意見。

1. 本品使用經驗

有 2 位病友有使用過本案藥品。1 位已使用過雙標靶（賀癌平和賀疾妥）、賀癌寧及泰嘉錠等藥品之 HER2 陽性乳癌病人表示，接受本品治療 1 次後感覺腫瘤有變軟及變小。另 1 位男性病友已接受過化療（紫杉醇）、雙標靶（賀癌平和賀疾妥）、賀癌寧及賀儷安等藥品，目前已使用本品 2 年且仍持續用藥中，其表示在使用本品之後皮膚轉移的情形消失，且至今未再出現皮膚突起問題。

2 位病友均表示使用本品後出現白血球下降的問題，其中 1 位病友在接受本品治療後出現噁心及便秘之症狀，另 1 位則出現腹瀉、腹脹、食慾差、掉髮、疲倦等不良反應，且疲倦的症狀已影響到日常生活，但經醫師評估減少藥物劑量及延長注射間隔後，即可改善對日常生活的影響。

2. 醫療現況

其他尚未使用本品的病友目前使用的藥品^m包含化學治療、荷爾蒙治療及標靶治療，另外也經常需要使用白血球增生劑。

^m 如：賀癌平/康癌停（Herceptin®/Kanjinti®；trastuzumab）、賀癌寧（Kadcyla®；trastuzumab emtansine）、賀麗安（Nerlynx®；neratinib）、諾瓦得士（Nolvadex®；Tamoxifen）、復乳納（Femara®；letrozole）、賀疾妥（Perjeta®；pertuzumab）、溫諾平（Navelbine®；vinorelbine）、癌德星（Endoxan®；

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

在 32 位病人和 17 位照顧者之意見當中，有 7 位病友表示在現有的治療之下腫瘤有縮小或消失，但另外 9 位病友提及現有治療已產生抗藥性，另外，有 30 位病友表示生活受到治療副作用的影響。癌症希望基金會所收集之意見則顯示 66%病友認為現有治療有一定的效果，但仍有因治療引起的不適或困擾，另外 34%病友則認為目前的治療沒有效果。

根據病友提供之意見，在現有的治療下，常出現白血球數下降、掉髮、腹瀉、便秘、黏膜受損、頭暈、噁心、嘔吐、食慾不振、疲勞、失眠、疼痛、關節疼痛、胃痛、乳房抽痛、手腳麻、骨髓抑制、皮膚症狀、情緒不佳、貧血、淋巴水腫等副作用或症狀；另外，治療後也可能產生抗藥性。

3. 生活品質

病友指出影響生活品質的層面如下：

- 行動能力：虛弱和疼痛造成行動困難。
- 日常活動與自我照顧：疾病影響社交、外出能力，也讓病友容易疲累。病友反應不一，有人難以正常工作或經常需要請假、自理生活，需要照顧者；亦有病友表示生活自理尚可。
- 疼痛或不舒服：包含消化道症狀如噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、食慾不振、胃痛等，或是神經疾病如頭暈、疲勞、痠痛或疼痛、乳房抽痛、手腳麻等，血液疾病如貧血、骨髓抑制，以及受到其他疲勞、黏膜受損、口乾、乾眼、皮膚疾病、失眠或睡眠不足、情緒不佳、淋巴水腫、手足症候群、潮熱、盜汗、更年期症候群等症狀困擾。
- 心理層面：包含焦慮或沮喪、情緒不穩、心理無力感、憂鬱、害怕、情緒低落、想哭、容易發脾氣、無助等情形。

對於照顧者而言，因需要照顧病人或陪同看診而影響到學業、工作或社交，需要負擔交通往返的時間和費用，也因醫療費用龐大而覺得無力感；照護者也需要吸收病人的負面情緒，造成照顧的疲勞、不適或心理負擔。

4. 對新治療的期待

尚未使用本品的病友，希望避免復發或擴散與轉移、避免產生抗藥性，或能縮小或消滅腫瘤，讓身體有體力照顧自己或家人而減輕家人負擔、有更好的生活品質，能正常上班、回歸社會及完成夢想。病友也希望新藥可以避免掉髮、疼痛、白血球

cyclophosphamide)、賀樂維 (Halaven®; Eribulin)、健澤 (Gemzar®; Gemcitabine)、賀疾妥 (Perjeta®; Pertuzumab)、諾雷德 (Zoladax®; Goserelin)、歐洲紫杉醇 (Taxotere®; docetaxel)、太平洋紫杉醇、小紅莓 (Anthracycline 類藥物) 等藥品。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

減少、手腳無力、腹瀉、憂鬱、噁心、嘔吐、頭痛、疲倦等副作用的不適，減輕副作用並提升安全性。

三、成本效益

(一) 轉移性 HER2 陽性乳癌

加 拿 大 CDA-AMC	CDA-AMC 調整經濟模型中存活外推曲線、效用值、接續治療、藥品的劑量強度，重新分析的結果顯示，T-DXd 相較於 T-DM1 的 ICER 為 274,875 加幣/QALY gained，若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 T-DXd 需降價 61% 才能符合成本效益。
澳洲 PBAC	PBAC 表示 T-DXd 相較於 T-DM1 的 ICER 需低於 75,000 澳幣/QALY gained 會較合適，而若依照廠商最新提交的價格，T-DXd 的成本效益是可以接受的。
英國 NICE	NICE 評估 T-DXd 相較於 T-DM1 在不同情境下的 ICER 可能低於或高於 30,000 英鎊/QALY gained，NICE 認為尚無法對 ICER 值下定論，若能持續收集資料則有助於處理長期療效及成本效益的不確定性，故建議在簽署 MAA 下進行收載。

(二) 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌

加 拿 大 CDA-AMC	CDA-AMC 調整經濟模型的評估期間、治療時間、效用值及接受後續治療的比例後，重新分析的結果顯示，T-DXd 相較於標準治療的 ICER 為 303,924 加幣/QALY gained；若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 T-DXd 需降價 75% 才能符合成本效益。
澳洲 PBAC	PBAC 認為 T-DXd 相較於標準治療的 ICER 介於 75,000 至 95,000 澳幣/QALY gained 之間，依廠商提出之 T-DXd 藥價所估計的 ICER 值仍然很高，建議 T-DXd 需再降價，並採用風險分攤協議。
英國 NICE	NICE 調整經濟模型的存活效益外推方式、效用值及靜脈輸注與醫療審查費用，雖然 NICE 考量疾病嚴重度後同意以 1.2 倍權重來估計 QALY，但評估後認為 T-DXd 相較於標準治療的成本效益估計結果高於 NHS 的可接受範圍上限，故不建議給付。

四、財務影響

(一) 轉移性 HER2 陽性乳癌

- 建議者預期本品給付於轉移性 HER2 陽性乳癌之第二線治療，可取代 T-DM1 或 lapatinib, capecitabine，其主要以癌症登記年報及相關文獻參數推估 HER2 陽性

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之轉移性乳癌病人數，以及可能接受第一、二線治療之人數；藥費部分建議者設定病人體重 56 公斤，並以本次建議之本品給付療程上限（18 個療程）及建議價計算本品藥費。

2. 本報告認為建議者的推估架構大致合宜且清楚說明參數來源，然在各參數條件的層層推估之下，會使目標病人數推估結果有較大的不確定性；本報告考量本品的建議給付條件與現行已給付之 T-DM1 幾乎相同，故另以健保資料庫分析 T-DM1 的實際使用情形，據此調整目標族群人數；另外，考量 T-DM1 於 113 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議中已同意修訂給付規定且調整價格，故本報告以該會議通過之 T-DM1 價格進行計算。
3. 建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	640 人至 765 人	752 至 904 人
本品年度藥費	12.77 億元至 15.25 億元	14.99 億至 18.02 億元
藥費財務影響	6.94 億元至 8.28 億元	8.68 億至 10.44 億元

(二) 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌

1. 建議者預期本品給付於 HER2 弱陽性且 ER、PR 皆陰性之無法切除或轉移性乳癌第二線治療，可取代 sacituzumab govitecan，其主要以癌症登記年報及相關文獻參數推估 HER2 弱陽性之轉移性乳癌病人數，以及可能接受第一、二線治療之人數；藥費部分建議者設定病人體重 56 公斤，並以臨床試驗 PFS 中位數（本品 8.5 個月，約 12 個療程；sacituzumab govitecan 4.8 個月，約 7 個療程）推估本品與被取代品之藥費。
2. 本報告認為建議者的推估架構大致合宜，然本報告注意到 sacituzumab govitecan 給付規定為病人須已接受兩次以上全身性治療無效（其中一次需為治療晚期疾病），與本品建議作為轉移性第二線以上治療不完全相同，惟考量兩者之臨床地位仍接近且給付規定限擇一使用，故本報告亦設定本品為取代 sacituzumab govitecan。另外，本報告主要參考癌登年報調整三陰性乳癌比例，以及三陰性乳癌病人中屬於 HER2 弱陽性之比例（43%調整為 58%）。
3. 建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	184 人至 210 人	233 至 268 人
本品年度藥費	2.52 億元至 2.87 億元	3.18 億至 3.66 億元
藥費財務影響	節省 0.46 億元至節省 0.53 億元	節省 0.59 億至節省 0.67 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

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議將本品納入給付並提出建議核價方式。本報告參考 T-DM1 實際申報情形後調整被取代品（T-DM1）療程數為 10 療程，並依本品建議支付價重新估計財務影響。

針對「轉移性 HER2 過度表現乳癌」，預估未來五年本品使用人數約第一年 752 人至第五年 904 人、本品年度藥費為 10.99 億元至 13.21 億元、藥費財務影響為第一年增加 6.13 億元至第五年增加 7.38 億元、總額財務影響為第一年增加 6.19 億元至第五年增加 7.44 億元。針對「轉移性 HR 陰性且 HER 弱陽性乳癌」，預估未來五年本品使用人數約 233 人至 268 人、本品年度藥費為 2.33 億元至 2.68 億元、藥費財務影響為第一年節省 1.43 億元至第五年節省 1.65 億元、總額財務影響為第一年節省 1.49 億元至第五年節省 1.72 億元。若兩適應症同時給付，未來五年藥費財務影響約第一年增加 4.70 億元至第五年增加 5.73 億元、總額財務影響約第一年增加 4.69 億元至第五年增加 5.72 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

有關台灣第一三共股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Enhertu[®] 納入健保給付一案，經 112 年 12 月藥品專家諮詢會議討論，結論為建議納入健保給付，單獨使用於 HER2 過度表現（IHC3+或 ISH+）之轉移性乳癌病人作為二線治療，且每位病人至多給付 13 個療程為上限。建議者於 113 年 6 月依據上述會議結論，發函建議延長給付療程上限至 18 個療程，此外，同時建議將 Enhertu[®] 納入「第二線 ER、PR 皆陰性且具 HER2 弱陽性（IHC 1+或 IHC 2+/ISH-）之轉移性乳癌治療」健保給付，並據此提供新療效證據及新財務方案。爰此，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）再次函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行評估。

基於查驗中心已於民國 112 年 6 月完成一份針對本案藥品作為「轉移性 HER2 陽性乳癌」二線治療之醫療科技評估報告，此次將針對本案藥品作為「轉移性 HER2 弱陽性乳癌」二線治療提供療效與經濟評估結果，並就「轉移性 HER2 陽性乳癌」範圍更新樞紐試驗最新追蹤結果、延長療程之財務影響評估結果，以供後續相關審議會議參考。建議者建議給付適應症及範圍詳見附錄一。

二、療效評估

（一）轉移性 HER2 陽性乳癌

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CDA-AMCⁿ、澳洲 PBAC 及英國 NICE 於 2022 年中至 2023 年中陸續建議在改善成本效果的情況下，給付 trastuzumab deruxtecan 作為曾以 trastuzumab（或一種 anti-HER2 藥品）（CDA-AMC 建議尚包含 taxane）治療過的無法手術切除或轉移性 HER2 陽性乳癌患者的治療選項，惟各國設定的給付條件不同。

主要醫療評估組織	給付建議
CDA-AMC （加拿大） [1]	於 2022 年 10 月公告，建議在降價（至少需降價 61%才符合成本效益）的情況下，給付用於治療無法手術切除或轉移性之 HER2 陽性乳癌成年病人，且曾以 trastuzumab 和 taxane 治療局部晚期或轉移性乳癌，或在以 trastuzumab 和 taxane 作為輔助治療或術前輔助治

ⁿ CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

主要醫療 評估組織	給付建議
	療後 6 個月內疾病惡化。 給付條件：需有良好體能狀態、不曾以 anti-HER2 抗體複合物治療轉移性疾病^o。 續用條件：應定期評估疾病，當疾病惡化或無法耐受毒性時應停止治療。處方條件為應由有治療晚期乳癌經驗之專科醫師在專業醫院開立處方，且不得與其他抗癌藥物合併使用。
PBAC (澳洲)[2, 3]	於 2023 年 7 月公告建議給付，PBAC 建議在以藥品給付協議 (risk sharing arrangement) 改善成本效果的情況下，給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療曾接受至少一種 anti-HER2 療法治療轉移性癌症後疾病惡化，或在 anti-HER2 輔助治療期間或治療後 6 個月內復發的轉移性 HER2 陽性乳癌病人。
NICE (英國)[4]	於 2023 年 2 月公告建議在以藥品給付協議 (managed access agreement, MAA) 改善成本效果的情況下，給付 trastuzumab deruxtecan 作為曾以 1 種以上 anti-HER2 治療過之無法手術切除或轉移性 HER2 陽性乳癌成年病人的治療選項。

2. 相對臨床療效與安全性

主要證據來自第 III 期、多中心、開放式作業、隨機、活性對照試驗 DESTINY-Breast03，其旨在比較 trastuzumab deruxtecan 和 trastuzumab emtansine 用於接受過 trastuzumab 及 taxane 治療之無法手術切除或轉移性 HER2 陽性乳癌病人的療效和安全性。主要療效指標為疾病無惡化存活期 (progression free survival, PFS)，關鍵次要指標為整體存活期 (overall survival, OS)。

試驗共納入 524 位受試者，trastuzumab deruxtecan 組有 261 人，trastuzumab emtansine 組有 263 人；於第 2 次期中分析[5]時，追蹤時間中位數分別為 28.4 個月和 26.5 個月。受試者年齡中位數為 54 歲、有 2 位男性病人、約 6 成為亞裔、約 6 成接受過至少 2 線之治療，7 成有臟器疾病史，16%有中樞神經轉移。第一次期中分析結果[6]顯示 trastuzumab deruxtecan 在延緩疾病惡化上，統計上顯著優於 trastuzumab emtansine (風險比 0.28，95%信賴區間為 0.22 至 0.37; $p < 0.000001$)；但 OS 的結果則沒有越過療效邊界。第二次期中分析時，2 組的 OS 皆未達中位數，相比的結果顯示 trastuzumab deruxtecan 在延長存活時間上，統計上顯著優於 trastuzumab emtansine (風險比 0.64，95%信賴區間為 0.47 至 0.87；

^o 曾以 anti-HER2 抗體複合物作為輔助治療或術前輔助治療，且治療後 12 個月內疾病沒有惡化的病人允許使用。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

$p = 0.0037$)；trastuzumab deruxtecan 組的 PFS 中位數為 28.8 個月，trastuzumab emtansine 組為 6.8 個月，相比的結果與第 1 次分析相似。截至 2023 年 11 月 20 日，trastuzumab deruxtecan 組及 trastuzumab emtansine 組之追蹤時間中位數分別為 43.0 個月和 35.4 個月時，OS 中位數分別為 52.6 個月和 42.7 個月（風險比 0.73，95%信賴區間為 0.56 至 0.94）[7]。

在健康相關生活品質的部分，2 組 EORTC QLQ-C30^p 的整體健康狀態分數改變量皆沒有達到有臨床意義（閾值為 10 分）的變化，但此結果受限於開放式作業設計、未考慮多重檢定問題和資料遺失帶來的不確定性。根據第 2 次期中分析結果，2 組在任何不良事件、3 級以上不良事件、嚴重不良事件、因不良事件死亡的比例上相似，但 trastuzumab deruxtecan 組的因不良事件終止治療（21% vs. 9%）、因不良事件中斷治療（53% vs. 29%）、和因不良事件劑量降低（26% vs. 15%）的比例在數字直觀上較 trastuzumab emtansine 組高。但部分主觀之不良事件受限於開放式作業設計而可能有偏差。Trastuzumab deruxtecan 組最常見的任何不良事件分別為噁心（77%）、嘔吐（52%）、掉髮（40%）。trastuzumab deruxtecan 組相較於 trastuzumab emtansine 組發生治療相關間質性肺病（interstitial lung disease）或肺炎（pneumonitis）的比例較高（15% vs. 2%），但發生嚴重度為 3 級的比例相似（皆 < 1%），且皆沒有嚴重度更高的案例發生。

（二）無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌

1. 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌治療現況

根據 2022 年全球報告，乳癌為發病率第二的癌症，新增病例數約 230 萬例 [8]，而乳癌的生物標記，如賀爾蒙受體（hormone receptor, HR，包括雌激素受體 [estrogen receptors, ER]、黃體素受體 [progesterone receptor, PR]）及人類表皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）等，與乳癌的治療選擇及預後有關 [9]，其中 HER2 陽性乳癌特別具侵襲性而視為預後較差的型別。然而已有許多針對 HER2 的藥物被開發，提供了早期及晚期乳癌病人顯著的臨床益處。根據 2018 年美國臨床腫瘤醫學會和美國病理學家學會^q更新之 HER2 檢測指引，免疫組織化學染色法（immunohistochemistry, IHC）的結果為 3+（HER2 基因過度表現）則被視為 HER2 陽性；若 IHC 結果為 2+者，需再進行原位雜交

^p 歐洲癌症研究與治療組織（European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC）的癌症生活品質核心問卷（Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire, QLQ-C30）。QLQ-C30 評估內容包含整體健康狀態、功能構面、症狀及財務困難；整體健康狀態及功能構面的分數較高表示生活品質或功能較好，但症狀及財務困難分數較高表示症狀表現及疾病或治療對於財務的影響較大。整體健康狀態的分數範圍為 0 至 100 分，具有臨床意義的改變量為 10 分。

^q American Society of Clinical Oncology (ASCO) and College of American Pathologists

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(in situ hybridization, ISH)，若 IHC 2+而 ISH 結果為陽性，則被視為 HER2 陽性；而 IHC 1+及 IHC 2+/ISH 陰性 (IHC 2+/ISH-) 被歸類為 HER2 弱陽性，IHC 0+則為 HER2 陰性[10]。

(1) 美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [11]

NCCN 2024 年第 3 版乳癌治療指引中並未使用「HER2 弱陽性(HER2-low)」描述該病人族群，而是針對復發、不可切除 (局部或區域) 或 M1 期乳癌依據病人之基因亞型或生物標記提出全身性治療建議。例如，對於 HR+/HER2-之病人，在接受內分泌治療 (例如內分泌療法，CDK 4/6 抑制劑合併治療、everolimus，內分泌療法合併治療等) 後，發生內分泌治療抗性，或是直接發生器官轉移危急 (visceral crisis) 時，若有「HER2 IHC 1+或 2+/ISH-」，trastuzumab deruxtecan 則可為治療選擇。兩類病人之建議列於表一^r。

表一 復發、不可切除 (局部或區域) 或 M1 期乳癌之一、二線治療建議

HR+/HER2-且具有器官轉移危急症狀 ^s 或對內分泌治療具有抗性		
情境	亞型/生物標記	建議治療
第一線	無遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變	全身性化療 ^t
	遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變	PARPi ^u (olaparib、talazoparib) ^v (category 1 ^w ，較為推薦)
第二線	HER2 IHC 1+或 2+/ISH-	fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^x (category 1，較為推薦)
	不適合使用 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 者	sacituzumab govitecan ^y (category 1，較為推薦) 全身性化療 ^t

^r 此處僅列出第一線及第二線治療建議。

^s 根據第五屆 ESO-ESMO 國際共識指引，晚期乳癌器官轉移危急症狀之定義為：「嚴重的器官功能障礙，透過症狀和徵候、實驗室檢查及疾病快速惡化來評估。器官轉移危急症狀不僅是內臟轉移，也意味著重要的內臟器官受損，從而導致需要更加快速且有效的治療。」

^t 偏好建議為 anthracyclines 類藥品 (doxorubicin、liposomal doxorubicin)、taxanes 類藥品 (paclitaxel)、抗代謝藥物 (capecitabine、gemcitabine)、微小管抑制劑 (vinorelbine、eribulin)。

^u PARP 抑制劑 (poly- (ADP-ribose)polymerase inhibitor, PARPi)。

^v 對於具 *BRCA1/2* 突變之病人，可考慮將 PARPi 作為較後線之治療，但依據現有證據顯示，若較早使用效果會更佳。

^w 建議實證等級為 category 1，表示基於高等級的證據，NCCN 有一致的共識認為此介入適當 (其它未標示代表證據等級為 2A，category 2A 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識)。

^x 如果未用於二線治療，fam-trastuzumab deruxtecan 可考慮用於 HER2 IHC 1+或 2+/ISH-之後續治療。

^y Sacituzumab govitecan 可用於先前接受過治療 (包括內分泌治療、CDK4/6 抑制劑及至少二線化療) 後具 HR+且 HER2-轉移性/局部晚期不可切除之乳癌成年病人，其中至少有一次治療於轉移情境下。若不作為二線治療，可考慮作為晚期治療。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

HR-/HER2- (三陰性乳癌, triple-negative breast cancer; TNBC)		
情境	亞型/生物標記	建議治療
第一線	無論是否具 <i>BRCA</i> 突變, PD-L1 CPS $\geq 10^z$	• Pembrolizumab 併用化療 (albumin-bound paclitaxel、paclitaxel 或 gemcitabine、carboplatin) ^{aa} (category 1, 較為推薦)
	PD-L1 CPS <10 且無遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變	全身性化療 ^t
	PD-L1 CPS <10 且具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變	• PARPi (olaparib、talazoparib) (category 1, 較為推薦) • Platinum (cisplatin 或 carboplatin) (category 1, 較為推薦)
第二線	遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變	PARPi (olaparib、talazoparib) (category 1, 較為推薦)
	任何	sacituzumab govitecan ^{bb} (Category 1, 較為推薦) 全身性化療 ^t
	無遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變且 HER2 IHC 1+或 2+/ISH-	fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^x (category 1, 較為推薦)

(2) 歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO)

ESMO 於 2021 年公布針對轉移性乳癌之治療指引[9]，並於 2023 年 5 月更新轉移性乳癌 (metastatic breast cancer, MBC) 病人之第 1.1 版 living guideline[12]，分別針對 ER+/HER2-、HER2+、三陰性乳癌病人提供治療建議，於其中 HER2 弱陽性 (IHC 1+或 IHC 2+/ISH-) 為 ER+/HER2-及三陰性這兩種類別底下的情境之一，故以下介紹針對 ER+/HER2-及三陰性轉移性乳癌之治療建議。

A. ER+/HER2-轉移性乳癌病人之治療選項[13]

若 ER+/HER2-轉移性乳癌病人即將出現器官衰竭，則建議先以化學療法^{cc}進

^z 以 22C3 抗體評估 PD-L1 之表現量，陽性定義為綜合陽性分數 (combined positive score, CPS) ≥ 10 。

^{aa} 雖現有證據支持作為第一線治療，但若之前未使用過 PD-1/PD-L1 抑制劑治療，則可用於二線及後續治療。若病人於使用 PD-1/PD-L1 抑制劑期間惡化，則無證據支持使用另一種 PD-1/PD-L1 抑制劑進行額外的治療。

^{bb} Sacituzumab govitecan 可用於在轉移情境中接受過至少 1 種治療的病人，若不作為二線治療，可考慮作為後線治療。

^{cc} 相較於組合化療，通常較推薦單一化療進行接續治療 (sequential single-agent chemotherapy)，但對於即將器官衰竭而需要快速反應之病人，較推薦組合化療[II, A]。單一化療可用藥物包括 anthracyclines、taxanes、capecitabine、eribulin、vinorelbine、platinum 等藥物。MBC 之最佳

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

行治療，接受過化學療法^{dd}後，若病人為 HER2 弱陽性，則建議使用 trastuzumab deruxtecan^{ee} [I, A]。若病人未即將出現器官衰竭，則建議先使用內分泌療法合併 CDK4/6 抑制劑 [I, A]^{ff}。

- (a) 使用內分泌療法合併 CDK4/6 抑制劑後疾病惡化之病人，若為 HER2 弱陽性，建議也可使用 trastuzumab deruxtecan。
- (b) 使用該治療組合後疾病惡化之病人，若未出現器官衰竭的徵兆或於使用內分泌治療有較長的疾病無惡化存活期 (progression free survival, PFS)，可依情況單用不同的內分泌治療或合併 CDK4/6 抑制劑，或根據病人有不同的基因突變而選用其他藥物

使用該治療組合後疾病惡化之病人，若即將出現器官衰竭或於先前內分泌治療具較短的 PFS，可再依據病人 HER2 的狀態選擇治療方式，HER2 IHC 0 者建議使用 sacituzumab govitecan^{gg} [I, A]，HER2 弱陽性者建議使用 trastuzumab deruxtecan [I, B]。

B. 三陰性乳癌之治療選項[14]

需先尋找治療診斷標記 (theragnostic markers)，包含 PD-L1 陽性、遺傳性 *BRCA1/2* 突變、PD-L1 陰性且不具遺傳性 *BRCA1/2* 突變三種標記，其相對應建議治療於下：

治療診斷標記	建議治療
PD-L1 陽性 ^{hh}	<u>Atezolizumab, nab-paclitaxel</u> ⁱⁱ [II, A]或 <u>pembrolizumab</u>

治療順序尚未被確定，應與病人討論可用的選項 [I, A]。

^{dd} 若病人對化學療法產生不耐受毒性，則建議使用內分泌療法合併 CDK4/6 抑制劑。

^{ee} Trastuzumab deruxtecan 作為用於至少接受過一次化療之 HER2 弱陽性 MBC 病人的建議選項 [I, B]。若病人於輔助化療後快速惡化，也可給予 trastuzumab deruxtecan。

^{ff} ESMO 指引將證據強度分為 5 種等級，其中第 I 級是指證據至少來自一項大型隨機分派、對照、方法學品質優良（低偏差風險）的臨床試驗，或統合沒有異質性、執行品質優良的多個隨機分派試驗之分析研究；第 II 級即是指證據來自小型隨機分派試驗或疑似有偏差（較低的方法學品質）的大型隨機分派試驗，或統合上述試驗或具異質性試驗的分析研究。建議等級也分為 5 種，其中建議等級 A 為強烈推薦，強度療效證據且臨床效益顯著；建議等級 B 為一般推薦，中至強度療效證據但臨床效益有限；C 表示療效或效益的證據不足，沒有大於風險或缺點（不良事件、成本等），可選擇；D 表示中等證據反對其療效或顯示有不良事件，一般不推薦。

^{gg} Sacituzumab govitecan 作為至少接受過 2 種化療之 HR+/HER2-IHC 0 MCB 病人的建議選項。

^{hh} 若 PD-L1 為陽性，在核准該適應症之國家且病人無疾病間隔 12 個月以上建議合併使用 atezolizumab, nab-paclitaxel [II, A]。若 CPS ≥ 10 且無疾病間隔 6 個月以上，則建議 pembrolizumab 與 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 合併使用，或合併使用 carboplatin, gemcitabine [I, A]。

ⁱⁱ 若 PD-L1 為高表現量且未前線使用過免疫檢查點抑制劑，可考慮於後續治療中使用 atezolizumab 單一療法。該藥品已經 EMA 核准，但尚未經 FDA 核准。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

治療診斷標記	建議治療
	合併化療 ^{jj} [I, A]
遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變 ^{kk}	含化療的治療選項（platinum ^{ll} 優於 taxane）[I, A]
	含 PARPi 的治療（優於化療）[I, A]
PD-L1 陰性且不具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變 ^{mm}	即將出現器官衰竭：較推薦含 anthracycline 和 taxane 的組合治療。
	尚未即將出現器官衰竭：較推薦 taxane 或 anthracycline 單一治療。

接受過上述治療後，接續的建議治療選項為 sacituzumab govitecan [I, A] 或化學療法；再下一線之治療選項，若病人為 HER2 弱陽性，則建議使用 trastuzumab deruxtecan，或是使用其他化學治療（eribulin、capecitabine 或 vinorelbine；亦可用先用化學治療再使用 trastuzumab deruxtecan）。

(3) 台灣乳房醫學會（Taiwan Breast Cancer Society）

台灣乳房醫學會於 2024 年針對 HER2 弱陽性乳癌出版的治療共識[15]，依病人的 HR 狀態建議如下：

A. HR+/HER2 弱陽性乳癌

- (a) 目前已有證據支持接受過 1 次以上化療後惡化之病人使用 trastuzumab deruxtecan [I, A]ⁿⁿ。
- (b) 目前已有證據支持 sacituzumab govitecan 的使用情境則為病人於轉移情況下接受過 2 次以上的化療後建議使用 [I, A]。

^{jj} 若 PD-L1 為高表現量且未於前線使用過免疫檢查點抑制劑，可考慮於後續治療中使用 pembrolizumab 單一療法。醫師的選擇包含 nab-paclitaxel、paclitaxel 或 gemcitabine, carboplatin。

^{kk} 若病人具遺傳性 *BRCA1/2* 突變及 PD-L1 陰性，olaparib 或 talazoparib 為較推薦之治療選項 [I, A]。

^{ll} 若先前未使用過。

^{mm} 推薦治療選項需依據先前使用過的治療、疾病表現、無疾病間隔及病人的考量。

ⁿⁿ 建議強度和證據品質

建議強度	A	強烈建議使用
	B	中等建議使用
	C	薄弱建議使用
	D	不建議使用
證據品質	I	證據來自於至少一項設計優良的隨機對照試驗
	II	證據來自於至少一項設計優良的臨床試驗、世代研究或病例對照研究，最好由一個以上的醫學中心組成；證據來自於數個時間序列研究或具戲劇性結論的非對照試驗。
	II	由權威專家基於臨床經驗及描述性研究提出之意見。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (c) 目前未有足夠證據支持該類病人使用過抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC)，病情惡化後接續使用另一種 ADC [II, B]。
- (d) 在該類病人中，該共識指出可考慮先使用 trastuzumab deruxtecan 作為在 sacituzumab govitecan 之前的第一個 ADC [II, B]。

B. HR-/HER2 弱陽性乳癌

- (a) 目前已有證據支持接受過兩次以上治療 (至少一次於轉移狀態下) 者使用 sacituzumab govitecan [I, A]。
- (b) 目前已有證據支持接受過 1 次以上化療後惡化之病人使用 trastuzumab deruxtecan [I, A]。
- (c) 目前未有足夠證據支持該類病人使用過抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC)，病情惡化者接續使用另一種 ADC [II, B]。
- (d) 在該類病人中，該共識指出可考慮先使用 sacituzumab govitecan 作為在 trastuzumab deruxtecan 之前的第一個 ADC [II, B]。

(4) 小結

綜合前述三項指引，皆建議 trastuzumab deruxtecan 適用於 HER2 弱陽性之群體；而此群體目前是在各指引中是分散在 HR+/HER2-與三陰性兩類群體中。對於前者，指引普遍建議第一線優先以內分泌療法，CDK 4/6 抑制劑作為第一線與後續治療；當對內分泌治療出現抗性時，NCCN 建議先接受全身性化學治療，或 PARP 抑制劑 (若有 BRCA 1/2 突變)，當病情惡化後，才建議使用 trastuzumab deruxtecan，而 ESMO 指引與台灣乳房醫學會治療共識則是建議在第一線內分泌療法，CDK 4/6 抑制劑合併治療惡化後，即建議使用 trastuzumab deruxtecan。

對於三陰性病人，兩項指引建議之第一線治療是先考量是否有 PD-L1 陽性、BRCA 1/2 突變，若有者則第一線選擇各自對應之藥品，無者則選擇全身性化學治療。第二線則以 sacituzumab govitecan 為主要建議藥品；NCCN 指引建議亦可在第二線建議可使用 trastuzumab deruxtecan；ESMO 指引則是於第三線方才建議病人可接受 trastuzumab deruxtecan。

2. 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌治療藥品於我國之收載現況

經查詢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[16]，trastuzumab deruxtecan 之 ATC 碼為「L01FD04」，除本案藥品外，ATC 前 5 碼同屬「L01FD」HER2 inhibitors 之成分尚有 6 種，其中我國許可用於「轉移性乳癌」者為 trastuzumab、pertuzumab 及 trastuzumab emtansine。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

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[17]，以「HER2 弱陽性」作為適應症關鍵字進行搜尋，只查得 trastuzumab deruxtecan，而以「乳癌」、「乳腺癌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制註銷狀態為「未註銷」，將上述查得之成分扣除內分泌治療藥物、用於荷爾蒙受體陽性、HER2 過度表現（或 HER2 陽性）乳癌用藥後的治療藥品列於下：

治療方式	成分
化學治療	capecitabine、docetaxel、doxorubicin、eribulin、epirubicin、fluorouracil、gemcitabine、ifosfamide、ixabepilone、methotrexate、mitoxantrone、paclitaxel、tegafur、vinorelbine
其他藥品	atezolizumab、bevacizumab、olaparib ⁰⁰ 、pembrolizumab、talazoparib ⁰⁰ 、trastuzumab deruxtecan、sacituzumab govitecan

以「乳癌」作為關鍵字搜尋衛生福利部中央健康保險署公告之「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》[18]中，可用於治療「三陰性乳癌」且具局部晚期或轉移性乳癌病人之成分為 olaparib、talazoparib 及 sacituzumab govitecan，其中申請使用 olaparib、talazoparib 需檢附 *BRCA 1/2* 突變之檢測報告。而根據治療指引，病人若具 *BRCA 1/2* 突變者，則建議先使用 PARP 抑制劑（olaparib、talazoparib），二線以後才建議使用 trastuzumab deruxtecan，故 olaparib、talazoparib 與本案藥品之治療線別順序不同。

綜合前於「轉移性 HER2 弱陽性乳癌」所做的摘述及針對藥品於我國取得情形的查詢結果，彙整出與本案藥品建議適應症具有相近治療地位之藥品，主要為二線以後化學治療藥品，並將其藥品資訊及相關給付規定內容彙整於表二。

表二 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（節錄乳癌相關適應症）

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
L01FD04 trastuzumab deruxtecan	• HER2 陽性：單獨使用於具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌，且曾於以下狀況接受過抗 HER2 療程的成人病人： - 轉移性癌症治療；或 - 術前或術後輔助治療，且於治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。 • HER2 弱陽性(HER2-low)：單	凍晶注射劑	100 mg	建議收載中

⁰⁰ 用於具遺傳性 *BRCA1/2* 突變之病人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

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
	獨使用於具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性(IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-)乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療 (adjuvant chemotherapy)期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的成人病人。			
L01BC06 capecitabine	Xeloda 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。Xeloda 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。(略)	膜 衣 錠	500 mg	用於局部晚期或轉移性乳癌，詳見附錄二。
L01CD02 docetaxel	- 與 doxorubicin 併用適用局部晚期或轉移性乳癌且先前未曾接受過化學治療之病人。 - 單獨使用，適用於治療局部晚期或轉移性且先前化學治療失敗之乳癌病人。 - 與 trastuzumab 併用，可用於治療腫瘤 HER2 過度表現且先前未曾接受過化學治療的轉移性乳癌病人。 - 與 capecitabine 併用於治療對先前化學治療 (包括 anthracycline)無效之局部晚期或轉移性乳癌病人。^{PP}	注 射 劑	20 mg/mL	用於局部晚期或轉移性乳癌，詳見附錄二。
L01XX41 eribulin	用於治療轉移性乳癌病人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	注 射 劑	0.5 mg/ mL	用於轉移性乳癌，詳見附錄二。

^{PP} 此處適應症僅列出局部晚期或轉移性乳癌相關適應症。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

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
	括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。			
L01BC05 gemcitabine	用於治療轉移性乳癌病人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 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。(略)	凍 晶 注 射 劑	200 mg/ 1 g	用於局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患，詳見附錄二。
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。	凍 晶 注 射 劑	15 、 45 mg	限 Ixabepilone 合併 capecitabine 用於局部晚期或轉移性乳癌患者，詳見附錄二。
L01CD01 paclitaxel	腋下淋巴轉移之乳癌，作為接續含杜薩魯比辛(doxorubicin)在內之輔助化學療法、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。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人、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。(略)	注 射 劑	30 mg/ 5 mL	用於轉移性乳癌患者，詳見附錄二。
L01FX17 sacituzumab govitecan	- 適用於治療先前已接受兩次以上全身性治療無效(其中一次需為治療晚期疾病)之無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人。 - 適用於治療患有無法切除的局部晚期或轉移性的荷爾蒙受體(HR)陽性、人類表皮生長因子受體 2 (HER2)陰性(IHC 0、	凍 晶 注 射 劑	180 mg	用於無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌，詳見附錄二。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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
	IHC 1+或 IHC2+/ISH-)乳癌， 過去曾接受至少 2 次轉移性乳癌 全身性治療的成年病人。			

3. 主要醫療科技評估報告摘要

(1) CDA-AMC^{qq} (加拿大)

查詢加拿大 CDA-AMC 公開網站，搜尋到一份本案藥品用於無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌之評估報告，該份報告於 2023 年 7 月公告[19]。

A. 給付建議

CDA-AMC 建議給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性 (IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-) 乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療 (adjuvant chemotherapy) 期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的成人病人，且須符合下列條件：

起始條件	具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性 (IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-) 乳癌成年病人，且： 1. 曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發。 2. 荷爾蒙受體陽性病人先前需至少接受過 1 次內分泌治療，且不再適用內分泌治療。 3. 具有良好體能狀態。 4. 病人不得具有以下症狀： - 有症狀的脊髓壓迫 - 已知惡化之中樞神經轉移 - 患有間質性肺疾病或肺炎
停用條件	1. 根據固體腫瘤反應評估標準修訂版第 1.1 版 ^{rr} 評估為惡化：應每 2 到 3 個月或依醫師訂定的時程，進行臨床或放射影像

^{qq} CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

^{rr} 固態腫瘤反應評估標準修訂版第 1.1 版 (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, 簡稱 mRECIST v1.1)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	評估。 2. 無法耐受毒性
處方條件	應由有治療晚期乳癌經驗之專科醫師在專業醫院開立處方，且不得與其他抗癌藥物合併使用。
價格	需降價，trastuzumab deruxtecan 的價格需降低 75%才符合成本效益閾值（50,000 加幣）。

B. 決策理由

- (a) 1 項臨床試驗（DESTINY-Breast04）證據顯示 trastuzumab deruxtecan 相較於化療，用於治療無法切除或轉移性，或是在完成輔助性化療 6 個月內乳癌復發的 HER2 弱陽性乳癌病人，可延緩疾病惡化及延長生命，毒性亦可處理。
- (b) Trastuzumab deruxtecan 滿足病人對於延緩疾病惡化、延長生命、且具有可處理的毒性治療的需求。
- (c) DESTINY-Breast04 試驗中，健康相關生活品質結果為探索性質，因此在開放式作業（open-label）情形下是具有偏差風險的。
- (d) 依據加拿大廠商提交的藥物經濟評估證據，trastuzumab deruxtecan 無法達到眾人對於新藥收載符合成本效益價值的期待，因此需降價始得以收載。

C. 臨床證據與評議

- (a) 參考證據為 1 項第 III 期、多中心、開放式作業的隨機對照試驗 DESTINY-Breast04 結果，試驗證據顯示與醫師所選治療（treatment of physician's choice, TPC）相比，每 3 週給予 5.4 mg/kg trastuzumab deruxtecan 對於具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性病人^{ss}帶來的無惡化存活期（progression free survival, PFS）和整體存活期（overall survival, OS）具統計及臨床上的顯著益處，且臨床專家認為試驗中的族群可外推至加拿大病人族群。
- (b) 根據 DESTINY-Breast04 試驗提供的證據，不足以做出相較於 TPC，trastuzumab deruxtecan 對健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）的影響之結論。
- (c) 加拿大廠商提供了 HR 陰性族群使用 sacituzumab govitecan 及 trastuzumab deruxtecan 的間接比較，pERC^{tt}認為雖然配對調整間接比較法

^{ss} 且曾接受過至少 1 次針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發。

^{tt} 加拿大腫瘤藥物共同評議組織（pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee, pERC）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 可能可行，但由於兩個試驗中病人基期特徵之差異及樣本數小^{uu}等研究限制，可能會產生偏差和不精確的估計。而兩者的網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 則被認為不可行，故兩者的相對療效仍存在證據缺口 (evidence gap)。

- (d) CDA-AMC 諮詢的臨床專家認為 trastuzumab deruxtecan 的安全性為可控且符合預期。
- (e) 因某些病人在未進行首次基期後腫瘤評估就已離開試驗，開放式作業可能導致訊息的設限 (informative censoring)。在基於未進行基期後腫瘤評估之病人直到試驗結束才惡化的前提之下，事後敏感度分析 (post hoc sensitivity) 的結果與初步分析一致。

D. 其他考量

- (a) 間質性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 為與使用 trastuzumab deruxtecan 相關的安全問題，臨床專家強調需進行 ILD 的監測。
- (b) 臨床專家建議因 trastuzumab deruxtecan 高度特異性地靶向 HER2 蛋白，故相較於 sacituzumab govitecan，trastuzumab deruxtecan 為治療 HER2 弱陽性乳癌較合適的二線藥物，但使用這些藥物的先後順序尚未有明確的共識。
- (c) 由於 HER2 弱陽性是新的分類，臨床專家指出在區分 IHC 0 及 IHC 1+時可能會缺乏再現性。pERC 同意此觀點，認為經過適當的訓練，加拿大的病理學家及腫瘤學家將能正確識別 HER2 弱陽性乳癌。而病理學家也指出，VENTANA 檢驗試劑的檢測結果可能會與 Dako 檢測試驗的結果不同。
- (d) HR+病人需接受過至少一次內分泌治療後復發，且由臨床醫師判斷病人已對內分泌治療產生抗性，不再受益於內分泌治療，才被視為符合接受 trastuzumab deruxtecan 之給付。

(2) PBAC (澳洲)

查詢澳洲 PBAC 公開網站，搜尋到一份本案藥品用於無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌之評估報告，該份報告為 2023 年 11 月的會議結果[20]，因經濟評估的結果，不建議給付 trastuzumab deruxtecan 用於無法切除或轉移性 HER2 弱陽性 (IHC 1+ 或 IHC 2+/ ISH-) 乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的病人^{vv}。

^{uu} DESTINY-Breast04 試驗中，相較於整體族群而言，HR 陰性次族群為與三陰性病人 (acituzumab govitecan 試驗中的受試族群) 相關的族群，但人數很少。

^{vv} 這些病人包含先前已接受過或不適用內分泌治療之 HR+/HER2 弱陽性乳癌病人、及 HR-/HER 弱陽性乳癌病人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

另搜尋到於 2024 年 3 月的會議結果[21]，其結論為建議收載 trastuzumab deruxtecan 用於無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌，且僅限於 Section 100 (Efficient Funding of Chemotherapy) 給付。PBAC 認為 trastuzumab deruxtecan 在療效上確實較化學治療佳，且臨床上有中度需求。以先前澳洲廠商提出的價格來計算的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)依舊很高，PBAC 認為澳洲廠商需降價且建議採取風險分攤協議 (risk share arrangement)。

A. 給付建議

臨床條件	1. 無法切除和/或轉移性 HER2 弱陽性乳癌 2. 病人需具有 HER2 弱陽性^{ww}之證據 3. 病人需於轉移階段接受過化學療法或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發。 4. HR 陽性之病人需於轉移階段接受過或不適用內分泌治療 5. 病人於開始治療時，世界衛生組織健康狀態評估 (WHO performance status) 分數不得超過 1。 6. 針對該適應症，trastuzumab deruxtecan 應為 PBS^{xx}唯一給付的全身性抗癌治療。 7. 若有下列狀況則不得使用： - 左心室射血分數(left ventricular ejection fraction)小於 50% - 在第一次開立 PBS 處方時，以心臟功能檢查確認為有症狀的心臟衰竭
治療條件	1. 開始治療的病人應： - 該 trastuzumab deruxtecan 為第一次開立處方 - 每次開立處方不得超過 3 次；或 2. 繼續治療的病人應： - 在使用 trastuzumab deruxtecan 治療期間無出現疾病惡化 - 於疾病惡化後不得再次使用 trastuzumab deruxtecan - 開立處方不得超過 8 次
處方條件	在第一次開立 PBS 處方時，應確認病人醫療紀錄中包含： - HER2 狀態為弱陽性 - 先前開立的藥物詳細資訊 - 心臟功能檢查結果

B. 參考品

^{ww} HER2 弱陽性定義為 IHC2+/ISH- 或 IHC 1+/ISH-。

^{xx} 藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (a) HR+/HER2 弱陽性病人族群：對於在轉移階段已接受過化學療法的 HR+/HER2 弱陽性且無法切除或轉移性乳癌病人族群而言，化學療法為標準治療選項，因此 TPC，包含 capecitabine、eribulin、gemcitabine、paclitaxel 及 nab-paclitaxel 是最可能被 trastuzumab deruxtecan 取代之治療。
- (b) HR-/HER2 弱陽性病人族群：澳洲廠商選擇 sacituzumab govitecan 作為該族群的參考品，認為 sacituzumab govitecan 目前適用於 HR 陰性/HER2 陰性（三陰性）轉移性乳癌病人。因過去 HER2 陰性包含 IHC 0、IHC 1+、IHC 2+/ISH-，而 HER2 弱陽性（IHC 1+或 IHC 2+/ISH-）為三陰之次族群。但 PBAC 認為在 HR 陰性族群中，sacituzumab govitecan 可能為首選治療，故認為 TPC 為 HER2 弱陽性（包含 HR 陰性族群）的合適參考品。

C. 臨床證據與評議

- (a) PBAC 認為基於 DESTINY-Breast04 試驗結果，對於 HER2 弱陽性乳癌而言，醫師選擇之治療（treatment of physician choice, TPC）為合適的參考品，經濟次委員會（Economic Sub-Committee, ESC）指出 trastuzumab deruxtecan 於 PFS、OS、整體反應率（overall response rate, ORR）方面具有較 TPC 良好的療效益處，但安全性劣於 TPC^{yy}。
- (b) PBAC 認為整體而言，DESTINY-Breast04 試驗結果提供之 trastuzumab deruxtecan 安全性情形雖與其他適應症之試驗相似，但劣於 TPC。PBAC 認為與 trastuzumab deruxtecan 相關之副作用是可控制和可逆的。
- (c) 除了 DESTINY-Breast04 試驗結果之外，澳洲廠商提供 trastuzumab deruxtecan 及 sacituzumab govitecan 之描述性單臂間接比較，納入族群為 DESTINY-Breast04 試驗中 HR 陰性次族群及 ASCENT 試驗的 HER2 弱陽性^{zz}次族群。儘管由 BICR^{aaa}執行的兩個次族群之間的 PFS 及 OS 比較似乎可行，但 PBAC 指出，因病人數目少、不同試驗中 TPC 的藥物選擇具有差異性、基期特徵的缺乏（如確診時的年齡及轉移的部位）、追蹤時間中位數及先前使用化學療法次數之差異，ESC 認為此間接比較並不可靠。

(3) NICE（英國）

本報告至 2024 年 6 月 22 日並未查獲 NICE 正式建議報告，但 NICE 於 2024 年 3 月已公布建議草案[22]。以下呈現建議草案之建議與 NICE 對實證之考量內容。

^{yy} ESC 指出，相較於化療，使用 trastuzumab deruxtecan 較少出現≥3 級的治療中出現的不良事件，但與化療相關的毒性常為可控及可逆的，而與 trastuzumab deruxtecan 相關的性可能不可逆。或需要停止治療。

^{zz} 資料來自於對 IHC 1+或 IHC 2+/ISH-病人的事後分析。

^{aaa} 盲性中央獨立評估委員會(blinded independent central review, BICR)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

A. 給付建議

NICE 初步不建議給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的成年病人。

B. 決策理由

- (a) HER2 弱陽性過去認為是屬於 HER2 陰性，故為其次族群。對於此類病人，最可能給予之治療為 sacituzumab govitecan。臨床試驗證據顯示，相較用於 HER2 陰性乳癌的化學療法，trastuzumab deruxtecan 能延長病人的生命及延長惡化的時間，但由於缺乏證據，無法可靠地比較 trastuzumab deruxtecan 和 sacituzumab govitecan 之相對療效。
- (b) 儘管考量了該疾病的嚴重度（反應在嚴重度修飾因子[severity modifier]）、藥物的創新及模型無法納入但可能帶來的益處，其成本效益估計值高於 NICE 認為英國國民健康服務署（National Health Service, NHS）資源可接受的範圍的上限，故不建議給付 trastuzumab deruxtecan。

C. 臨床地位與參考品

關於 trastuzumab deruxtecan 臨床地位方面，在這群病人中，NICE 邀請之臨床專家指出各項治療選擇是需要彈性安排先後順序，一般來說會偏好先選擇 sacituzumab govitecan。NICE 委員會同意用於先前曾接受過化學治療，或是在輔助治療完成後 6 個月內復發者是合適的，可做為第二線或第三線治療。

在參考品方面，NICE 委員會認為獲建議用於 HER2 陰性、位於化學治療後之治療都是合適的，包含用於治療三陰性病人之 sacituzumab govitecan（先前接受過兩種以上全身性治療，至少一線是在轉移性狀態），以及不分生物標記狀態之 vinorelbine 與 capecitabine（第二線與第三線）、eribulin（第三線）。

D. 臨床證據與評議

外部評估小組（external assessment group, EAG）認為 DESTINY-Breast04 試驗納入的病人較年輕且亞洲人比例高於 NHS 臨床實務中的情況，也沒有納入 ECOG PS^{bbb} 2 分的病人，不太可能代表 NHS 臨床實務中使用 trastuzumab deruxtecan 的族群；然而，臨床專家指出，試驗中納入的病人比 NHS 中大多數患有此疾病的病人更年輕且健康，但因這些病人更有可能忍受副作用，因此可反

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

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

映 NHS 實務中可能會使用 trastuzumab deruxtecan 的病人。委員會的結論為，DESTINY-Breast04 試驗族群可能能夠廣泛代表 NHS 中轉移性 HER2 弱陽性乳癌病人並接受 trastuzumab deruxtecan 治療的族群，且臨床證據適合做出決策。

EAG 也表示，試驗中對照組使用的化學療法可能無法反映 NHS 的臨床實務情況，例如 NHS 實務上不單獨使用 gemcitabine、eribulin 是在第三線治療而非第二線用藥，也未涵蓋可作為二線用藥的 anthracyclines 及 carboplatin；此外，可作為荷爾蒙陰性乳癌病人第二/三線用藥的 sacituzumab govitecan 也未作為對照組的選項之一。委員會認為對照組使用之藥物雖廣泛反映了 NHS 臨床實務，但因將 eribulin 作為二線治療及缺乏 sacituzumab govitecan，該對照組並無法完全外推至 NHS 臨床實務中的標準治療。

委員會指出，與 TPC 相比，無論病人的荷爾蒙受體狀態為何，trastuzumab deruxtecan 可延緩轉移性 HER2 弱陽性或不可切除乳癌病人的疾病惡化並提高整體存活率，此外，儘管樣本數較小 (N=58)，在荷爾蒙受體陰性的次族群中也有一樣趨勢的結果。

E. 其他考量

臨床專家強調，相較於 HER2 陽性乳癌，荷爾蒙受體陰性/HER2 陰性病人可用的治療選擇有限，其醫療需求尚未得到滿足。

F. 平等性 (equality)

利害關係人評論不給付 trastuzumab deruxtecan 的決策將不利於女性，因女性相較於男性更容易罹患乳癌，且非洲、加勒比海、亞洲種族比英國白人更晚被診斷出乳癌。委員會承認對於 HER2 陽性的乳癌病人而言有相對較多的治療選擇，考量到潛在的平等性議題，但委員會也指出該給付建議適用於所有符合 trastuzumab deruxtecan 上市許可適應症的弱陽性 HER2 乳癌病人，故而委員會的結論為該給付建議對受平等法保護的人沒有造成影響。

4. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	轉移性 HER2 弱陽性乳癌
Intervention	trastuzumab deruxtecan
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 6 月 14 日，以「trastuzumab deruxtecan」和「乳癌」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述策略進行搜尋後，分別於 PubMed 搜得 31 筆資料，於 Cochrane Library 搜得 139 筆資料、於 Embase 尋獲 155 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀，並排除重複資料、病人群（HER2 弱陽性或三陰性乳癌病人）或治療方法不符、研究設計不符之資料後，餘 14 筆資料，其中有 12 筆資料源自 III 期 DESTINY-Breast04 試驗[23-34]、2 筆資料為系統性文獻回顧與網絡統合分析研究結果。

A. 隨機分派臨床試驗文獻

■ DESTINY-Breast04 試驗 (NCT03734029) [28]

(a) 試驗目的

DESTINY-Breast04 試驗為一項 III 期、開放式、隨機分派、多國多中心^{ccc}的研究。試驗主要目的為比較 trastuzumab deruxtecan 與醫師所選治療 (treatment of physician's choice, TPC) 用於轉移性、HR+、HER2 弱陽性乳癌之療效與安全性結果。此試驗由 Daiichi Sankyo 與 AstraZeneca 出資進行。

(b) 試驗主要設計與分析方法

^{ccc} 全球有 19 個國家參與。在亞洲，有日本（18 個試驗中心）、中國（15）、韓國（8）、台灣（3）等國家。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

試驗受試者以 2：1 比例，隨機分派至介入組（trastuzumab deruxtecan）及對照組（醫師所選治療，包含 capecitabine、eribulin、gemcitabine、paclitaxel 或 nab-paclitaxel），其餘試驗設計與分析方法列於表三。

表三 DESTINY-Breast04 試驗設計摘要

試驗族群	主要納入條件	- 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性^{ddd}乳癌成人病人 - 曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發^{eee} - 荷爾蒙受體陽性^{fff}者需接受過至少一次的內分泌療法，且發生治療失敗（refractory）^{ggg} - 未曾有過 HER2 陽性（IHC 3+或 ISH+）的病理學紀錄，且未接受過針對 HER2 的治療。 - 左心室射出分率$\geq 50\%$ - 適當肝腎功能
	主要排除條件	- 具需以類固醇治療的非感染性間質性肺疾病（ILD）/肺炎病史，目前患有 ILD/肺炎。 - 無法以影像檢查排除之 ILD/肺炎 - 隨機分派前 6 個月內具心肌梗塞病史 - 有心衰竭（New York Heart Association Class II to IV） - 因先前於轉移狀態中已用過 TPC 中的藥物或對 TPC 中的藥物具禁忌症者。 - 具脊髓壓迫或已知惡化之中樞神經轉移^{hhh}
介入組	trastuzumab deruxtecan	- 以 2：1 隨機分派至介入組及對照組 - 依據 HER2 弱陽性的狀態（IHC 1+ vs. IHC 2+及 ISH 陰性）、於轉移情況下接受過的化療次數（1 vs. 2）、HR

^{ddd} 依據 2018 年美國臨床腫瘤醫學會和美國病理學家學會更新之 HER2 檢測指引，以 VENTANA 檢測系統搭配 HER2/neu (4B5) 抗體測定 HER2 蛋白表現量，用以決定 IHC 分數。若 IHC 分數為 2+，該樣本再進一步以 INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay 系統進行 ISH 檢測。HER2 弱陽性定義為 IHC2+/ISH- 或 IHC 1+（ISH- 或未檢測）。

^{eee} 接受過至少 1 次、最多 2 次針對轉移性乳癌之化學療法；若接受輔助化療後 6 個月內復發者，則輔助治療被視為一次化學療法。

^{fff} 荷爾蒙受體陽性（hormone receptor-positive, HR+）：黃體素受體（progesterone receptor, PR）或雌激素接受體（estrogen receptor, ER）於癌細胞細胞核中經免疫染色測定呈現 $\geq 1\%$

^{ggg} 由研究人員判定，再繼續接受內分泌治療亦無益處。試驗至少要收到 240 位 HR 陽性且先前曾接受過 CDK 4/6 抑制劑治療之病人。

^{hhh} 經治療的腦轉移且不再有症狀、不需皮質類固醇或抗癲癇藥物治療的病人，若已從放射治療的急性毒性中恢復，則可納入研究。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

對照組	TPC （ capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel, or nab-paclitaxel ）	狀態（陽性有用過 CDK 4/6 抑制劑、陽性未用過 CDK 4/6 抑制劑、陰性）分層進行隨機分派。 - 介入組每 3 週以 5.4 mg/kg 的 trastuzumab deruxtecan 進行靜脈注射；對照組 TPC 治療方式則依當地仿單或 NCCN 指引。 - 治療持續至受試者撤回同意、疾病惡化或具不耐受毒性；若比預定日期延遲超過 28 天給予治療，則該受試者需退出試驗。
療效指標	<u>主要療效指標</u> - 由 BICR 評估 HR+病人的 PFS <u>關鍵次要療效指標</u> - 由 BICR 評估全體病人的 PFS - 全體病人的 OS - HR+病人的 OS <u>探索性指標</u> - HR-病人的 PFS (由研究人員評估)、OS、確認客觀治療反應率 (由 BICR 和研究人員雙方確認)、反應持續時間	
統計分析方法	以意圖治療（intention-to-treat, ITT）族群作為評估療效指標的主要族群。 - 以 stratified log-rank test 依序檢定 HR+病人兩組間的 PFS、全體病人兩組間的 PFS、HR+病人兩組間的 OS、全體病人兩組間的 OS - 以分層 Cox 迴歸分析估計 PFS 及 OS 的風險比(hazard ratios)與 95% CI。 - 最終療效分析於 HR+病人中約 318 位病人具疾病惡化或死亡後進行iii	
無惡化存活期（PFS, progression free survival）；整體存活期（overall survival, OS）；信賴區間（confidence interval, CI）。		

(c) 受試者基期特徵

本試驗共納入 557 位病人進行隨機分派，其中 494 位為 HR+、63 位為 HR- 病人；trastuzumab deruxtecan 組中有 2 人 (0.5%) 未接受治療，而對照組中有 12 人 (6.5%)。於對照組中接受的化學療法分布為 eribulin (51.1%)、capecitabine (20.1%)、nab-paclitaxel (10.3%)、gemcitabine (10.3%)、paclitaxel (8.2%)。兩組病人先前接受過針對轉移性乳癌的治療中位數為 3 線，其餘病人基期特徵列於表四，整體而言，介入組及對照組之基期特徵大致相當。

表四 DESTINY-Breast04 試驗病人基期特徵

ⁱⁱⁱ 此事件的數量確保於風險比為 0.8、雙側顯著水準 0.05 的假設下，具有 90% 的統計檢定力。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

特徵	HR+族群		全體病人	
	介入組 (N=331)	對照組 (N=163)	介入組 (N=373)	對照組 (N=184)
年齡中位數，歲	56.8 (31.5 to 80.2)	55.7 (28.4 to 80.0)	57.5 (31.5 to 80.2)	55.9 (28.4 to 80.5)
女性，N (%)	329 (99.4)	163 (100)	371 (99.5)	184 (100)
種族，N (%)				
白人	156 (47.1)	78 (47.9)	176 (47.2)	91 (49.5)
黑人	7 (2.1)	2 (1.2)	7 (1.9)	3 (1.6)
亞洲人	131 (39.6)	66 (40.5)	151 (40.5)	72 (39.1)
其他	37 (11.2)	16 (9.8)	39 (10.5)	17 (9.2)
缺失資料	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
HER2 弱陽性狀態，N (%)				
IHC 1+	193 (58.3)	95 (58.3)	215 (57.6)	106 (57.6)
IHC 2+/ISH-	138 (41.7)	68 (41.7)	158 (42.4)	78 (42.4)
ECOG 體能狀態分數，N (%)				
0	187 (56.5)	95 (58.3)	200 (53.6)	105 (57.1)
1	144 (43.5)	68 (41.7)	173 (46.4)	79 (42.9)
HR+，N (%)	328 (99.1)	162 (99.4)	333 (89.3)	166 (90.2)
先前接受過的癌症治療，N (%)				
標靶治療	259 (78.2)	132 (81.0)	279 (74.8)	140 (76.1)
CDK4/6 抑制劑	233 (70.4)	115 (70.6)	239 (64.1)	119 (64.7)
免疫治療	10 (3.0)	8 (4.9)	20 (5.4)	12 (6.5)
其他	128 (38.7)	70 (42.9)	140 (37.5)	76 (41.3)
內分泌治療	330 (99.7)	160 (98.2)	347 (93.0)	165 (89.7)
化學治療	331 (100)	162 (99.4)	373 (100)	183 (99.5)
接受過針對轉移性乳癌之治療線別，N (%)				
一線	23 (6.9)	14 (8.6)	39 (10.5)	19 (10.3)
二線	85 (25.7)	41 (25.2)	100 (26.8)	53 (28.8)
≥ 三線	223 (67.4)	108 (66.3)	234 (62.7)	112 (60.9)

(d) 主要試驗結果

表五為 DESTINY-Breast04 試驗的主要療效結果，試驗之主要療效指標為 HR+病人的 PFS，於資料截止時間 2022 年 1 月 11 日，HR+病人中，介入組的 PFS 中位數為 10.1 個月（95% CI 為 9.5 至 11.5 個月），對照組的 PFS 中位數為 5.4 個

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

月(95% CI 為 4.4 至 7.5 個月), 風險比為 0.5(95% CI 為 0.40 至 0.64, $p<0.001$)。關鍵次要療效指標部份, 全體病人中介入組的 PFS 統計上顯著優於對照組, 中位數分別為 9.9 個月及 5.1 個月, 風險比為 0.50(95%CI 為 0.40 至 0.63, $p<0.001$); HR+病人中介入組的 OS 統計上顯著優於對照組, 中位數分別為 23.9 個月及 17.5 個月, 風險比為 0.64 (95% CI 為 0.48 至 0.86, $p=0.003$); 全體病人中介入組的 OS 統計上顯著優於對照組, 中位數分別為 23.4 個月及 16.8 個月, 風險比為 0.64 (95% CI 為 0.49 至 0.84, $p=0.001$)。四個預先設定之階層檢定指標皆有達到統計上顯著差異。在各項次族群分析^{jjj}中, PFS 皆與主要分析方向一致。

本案建議者建議適應症為 ER、PR 皆陰性 (HR-) 且具 HER2 弱陽性之轉移性乳癌, 但 DESTINY-Breast04 試驗並未針對 HR-群體進行統計檢定, 故 HR-且 HER2 弱陽性病人之結果僅為次族群分析探索性結果。在 HR-病人中, 可觀察到與 HR+病人及全體病人一致的結果, 介入組 (N=40) 的 PFS 中位數為 8.5 個月, 對照組 (N=18) 為 2.9 個月, 疾病惡化或死亡風險降低 54% (風險比 0.46, 95% CI 0.24 to 0.89); 介入組的 OS 中位數 18.2 個月, 對照組為 8.3 個月, 死亡風險降低 52% (風險比 0.48, 95% CI 0.24 to 0.95)。在全體病人中, 介入組相較對照組, 疾病惡化風險降低 50%、死亡風險降低 36%。在 HR-病人及整體病人中, 介入組之客觀反應率病人比例比超過 50%, 高於對照組的 16%, 且介入組疾病惡化比例低於對照組。

而於 2023 年發表之研討會摘要[26]提供更新之療效結果, 截至 2023 年 3 月 1 日, 追蹤時間中位數為 32 個月時, 在 HR+病人中, 介入組的 OS 中位數為 23.9 個月, 對照組為 17.6 個月 (風險比 0.69, 95% CI 為 0.55 至 0.87); 介入組的 PFS^{kkk}中位數為 9.6 個月, 對照組則為 4.2 個月 (風險比 0.37, 95% CI 為 0.30 至 0.46)。在全體病人中, 介入組的 OS 中位數為 22.9 個月, 對照組為 16.8 個月 (風險比 0.69, 95% CI 為 0.55 至 0.86); 介入組的 PFS^{kkk}中位數為 8.8 個月, 對照組則為 4.2 個月 (風險比 0.36, 95% CI 為 0.29 至 0.45)。考量此追蹤結果時需留意尚未經同儕審查。

^{jjj} 包含先前是否用過 CDK 4/6 抑制劑、IHC 狀態、先前在轉移性乳癌時接受過之化療線數、年齡 (65 歲以上與未滿 65 歲)、種族、地區、ECOG PS 分數、基礎期時是否有器官轉移。

^{kkk} 由試驗研究人員進行評估。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表五 DESTINY-Breast04 試驗主要結果

	HR+群體		全體病人		HR-群體	
	介入組	對照組	介入組	對照組	介入組	對照組
人數	331	163	373	184	40	18
PFS 中位數，月 (95% CI)	10.1 (9.5 to 11.5)	5.4 (4.4 to 7.1)	9.9 (9.0 to 11.3)	5.1 (4.2 to 6.8)	8.5 (4.3 to 11.7)	2.9 (1.4 to 5.1)
風險比 (95% CI)	0.51 (0.40 to 0.64)，p<0.001		0.50 (0.40 to 0.63)，p<0.001		0.46 (0.24 to 0.89)	
OS 中位數，月 (95% CI)	23.9 (20.8 to 24.8)	17.5 (15.2 to 22.4)	23.4 (20.0 to 24.8)	16.8 (14.5 to 20.0)	18.2 (13.6 to 無法估算)	8.3 (5.6 to 20.6)
風險比 (95% CI)	0.64 (0.48 to 0.86)，p=0.003		0.64 (0.49 to 0.84)，p=0.001		0.48 (0.24 to 0.95)	
客觀反應率病人比例，% (95% CI)	52.6 (47.0 to 58.0)	16.3 (11.0 to 22.8)	52.3 (47.1 to 57.4)	16.3 (11.3 to 22.5)	50.0 (33.8 to 66.2)	16.7 (3.6 to 41.4)
完全反應，N (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)	1 (2.5)	1 (5.6)
疾病惡化，N (%)	26 (7.8)	35 (21.1)	31 (8.3)	41 (22.3)	5 (12.5)	6 (33.3)
反應持續時間，月	10.7	6.8	10.7	6.8	8.6	4.9
客觀反應率 (confirmed objective response rate, ORR)；反應持續時間 (duration of response)。						

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(e) 主要安全性結果

安全性分析分別納入介入組 371 位、對照組 172 位病人進行分析，其追蹤中位數分別為 8.2 個月及 3.5 個月。介入組與對照組中分別有 99.5% 及 98.3% 的病人於開始治療至最後一次治療的 47 天後，至少出現一次的不良事件。介入組中與藥物相關的死亡事件為 2 名病人 (0.5%) 出現肺炎；出現缺血性大腸炎、瀰漫性血管內凝血、呼吸困難、低嗜中性球病人合併發燒、敗血症則各有 1 名病人 (0.3%)。而在對照組中並未出現與藥物相關的死亡事件。介入組中有 45 位 (12.1%) 病人出現間質性肺疾病或肺炎 (由獨立審查委員會裁決)，對照組中則有 1 位 (0.6%)。嚴重治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE)、3 級以上 TEAE、與 TEAE 相關的降低劑量事件比例，在介入組中未明顯高於對照組；然而，在介入組中與 TEAE 相關的停藥比例明顯高於對照組，分別為 16.2% 和 8.1%。其他不良事件資訊詳如表六。

表六 介入組與對照組於治療期間出現的不良事件摘要

	介入組 (N=371)		對照組 (N=172)	
治療時間中位數，月（範圍）	8.2 (0.2 to 33.3)		3.5 (0.3 to 17.7)	
嚴重 TEAE，N (%)	103 (27.8 %)		43 (25.0%)	
3 級以上 TEAE，N (%)	195 (52.6%)		116 (67.4%)	
與 TEAE 相關的停藥，N (%)	60 (16.2 %)		14 (8.1%)	
與 TEAE 相關的降低劑量，N (%)	84 (22.6%)		66 (38.4%)	
與死亡相關的 TEAE	14 (3.8%)		5 (2.9%)	
左心室功能障礙，N (%)	17 (4.6%)		—	
左心室射出分率，N (%)				
2 級事件 ^{III}	44 (11.9%)		10 (5.8%)	
3 級事件 ^{mmmm}	5 (1.5%)		0	
藥物相關不良事件 ⁿⁿⁿ ，N (%)	所有等級	等級≥3	所有等級	等級≥3
嗜中性白血球低下症	123 (33.2)	51 (13.7)	88 (51.2)	70 (40.7)
貧血	123 (33.2)	30 (8.1)	39 (22.7)	8 (4.7)
血小板減少症	88 (23.7)	19 (5.1)	16 (9.3)	1 (0.6)
白血球減少症	86 (23.2)	24 (6.5)	54 (31.4)	33 (19.2)
噁心	271 (73.0)	17 (4.6)	41 (23.8)	0

^{III} 左心室射出分率相較於基期下降了 10-19%。

^{mmmm} 左心室射出分率相較於基期下降了 20% 以上。

ⁿⁿⁿ 開始治療至最後一次治療的 47 天後出現或惡化的不良事件，且被獨立委員會判定為與試驗治療相關。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	介入組 (N=371)		對照組 (N=172)	
嘔吐	126 (34.0)	5 (1.3)	17 (9.9)	0
腹瀉	83 (22.4)	4 (1.1)	31 (18.0)	3 (1.7)
便秘	79 (21.3)	0	22 (12.8)	0
轉胺酶上升 ^{ooo}	87 (23.5)	12 (3.2)	39 (22.7)	14 (8.1)
疲勞	177 (47.7)	28 (7.5)	73 (42.2)	8 (4.7)
食慾下降	106 (28.6)	9 (2.4)	28 (16.3)	2 (1.2)
掉髮	140 (37.7)	0	56 (32.6)	0
治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE)；左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。				

(f) 次族群分析

於 2023 年發表之另一篇研討會摘要提供 HER2 弱陽性且未表現 ER(IHC 0%) 或低表現量 (IHC 1-10%)^{PPP}之次族群分析結果[23]，ER 低表現量 (IHC 1-10%) 病人可能作為模擬三陰性乳癌臨床表現的子類別，截至 2022 年 1 月 11 日，共納入 110 位病人 (ER IHC 0% 58 人，ER IHC 1-10% 52 人) 進行分析。ER IHC 0% 58 人之次族群結果已於上述說明，在此不再贅述。在 ER IHC 1-10%病人中，介入組及對照組之 PFS 中位數分別為 8.4 個月 (95% CI 為 5.6 至 12.2 個月) 及 2.6 個月 (95% CI 為 1.2 至 4.6 個月)，風險比為 0.24 (95% CI 為 0.12 至 0.48)；介入組及對照組之 OS 中位數分別為 20.0 個月 (95% CI 為 13.5 至無法估算) 及 10.2 個月 (95% CI 為 7.8 至 14.5 個月)，風險比為 0.35 (95% CI 為 0.16 至 0.75)。在安全性部份，110 位病人的結果顯示，最常見的任何程度之 TEAE (兩組中有 20% 病人出現之 TEAE) 為噁心、嘔吐、疲勞等症狀。介入組及對照組分別有 40 人 (53.3%) 及 24 人 (75.0%) 經歷了 3 級以上之 TEAE。於 ER IHC 1-10%病人中，使用 trastuzumab deruxtecan 療效結果與 ER IHC 0%病人一致。考量此次族群分析結果時需留意尚未經同儕審查。

(g) 生活品質結果

生活品質結果摘述自研討會摘要[33]，主要呈現 HR+病人使用 trastuzumab deruxtecan 及 TPC 對於健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 的影響。在全體受試者中，有 92%於基礎期完成問卷，後續 2 至 27 周期療程時期則有 8 成以上完成問卷。病人通報結果 (patient-reported outcomes, PROs) 主

^{ooo} 包含轉胺酶、天門冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶、麩胺轉胺酶上升、肝功能檢查異常及肝功能異常。

^{PPP} 雌激素接受體 (ER) 於癌細胞細胞核中經免疫組織化學染色 (IHC) 測定呈現 1-10%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

要由 EORTC QLQ-C30^{qqq}評估。介入組從基礎期至第 27 個治療週期之 QLQ-C30 GHS/QoL^{trr}分數變化量維持穩定 (± 10 分)，而對照組至第 13 個治療週期之 QLQ-C30 GHS/QoL 分數變化量亦維持穩定 (± 10 分)；介入組之 QLQ-C30 GHS/QoL 明確惡化時間 (time to definitive deterioration, TDD) 為 7.6 個月，而對照組為 5.1 個月 (風險比為 0.75, 95% CI 為 0.56 至 0.92)；相較於對照組，介入組病人於 QLQ-C30 量表中之疼痛及生理功能皆具有更長的 TDD，風險比分別為 0.51 (95% CI 為 0.39 至 0.65) 及 0.54 (95% CI 為 0.42 至 0.70)。乳癌生活品質問卷 (QLQ-BR23^{sss}) 方面，介入組之 TDD 為 9.8 個月，而對照組為 5.4 個月 (風險比為 0.67, 95% CI 為 0.50 至 0.88)。

B. 系統性文獻回顧暨統合分析類文獻

兩項研究納入不同藥物之臨床試驗進行系統性回顧及網絡統合分析，探討不同藥物用於治療三陰性乳癌之療效。

■ Shi et al. 2024 [35]

此為一項系統性回顧暨網絡統合分析，目的為比較不同藥物 (與其組合)，作為第三線治療用於三陰性乳癌之療效。作者未說明研究資金來源，但聲明無利益衝突。此研究納入 15 個隨機對照試驗，共 6,010 名病人的數據，以 PFS、OS、ORR 為療效指標，比較不同藥物組合與 TPC 療效，並以 P score 進行療效排名。研究結果及限制摘述於表七，分析結果顯示^{ttt}，sacituzumab govitecan 於 PFS、OS、ORR 皆顯著優於 TPC，P score 皆排名第一，分別為 0.96、0.99、0.93。而 trastuzumab deruxtecan 於 PFS、OS、ORR 也顯著優於 TPC，分別排名第二、第二及第四，P score 依序為 0.83、0.87、0.73。但因此研究納入的試驗中涵蓋介入作為二線治療 (例如 trastuzumab deruxtecan)、非三陰性族群及針對特定生物標記 (biomarker) 或基因突變族群，而必須謹慎解讀結果。

■ Schettini et al. 2022 [36]

此為一項系統性回顧暨貝氏 (Bayesian) 網絡統合分析，將三陰性乳癌之治療策略進行排名。作者聲明此研究無資金來源，但有說明各作者利益衝突情形。

^{qqq} 歐洲癌症研究與治療組織 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 的癌症生活品質核心問卷 (Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire, QLQ-C30)。QLQ-C30 問卷評估內容包含整體健康狀態、功能構面、症狀及財務困難；整體健康狀態及功能構面的分數較高表示生活品質或功能較好，但症狀及財務困難分數較高表示症狀表現及疾病或治療對於財務的影響較大。

^{trr} 整體健康和品質 (global health status/quality of life, GHS/QoL)。

^{sss} breast cancer specific quality of life questionnaire，乳癌特殊生活品質問卷表。

^{ttt} 本報告僅摘述 sacituzumab govitecan 及 trastuzumab deruxtecan 之結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

此研究納入 125 項一線治療試驗、33 項二線之後的治療試驗（11,321 名病人），療效指標為 PFS、OS、ORR，並以 SUCRA^{uuu}針對每種治療進行排名。本報告僅摘述二線之後的試驗結果，研究結果及限制摘述於表七，分析結果顯示^{ttt}，sacituzumab govitecan 於 PFS、OS、ORR 皆顯著優於 capecitabine，SUCRA 排名分別第一、第一及第四，依序為 0.965、0.9595、0.7504。而 trastuzumab deruxtecan 於 PFS、OS、ORR 也皆顯著優於 capecitabine，SUCRA 分別排名第二、第二及第八，依序為 0.8581、0.9110、0.5516。但因此研究涵蓋非三陰性族群、基於特定生物標記做出結論，且將二線以後目標群體視為同一群體進行分析等研究限制，在解讀結果時需謹慎。

^{uuu} SUCRA (surface under the cumulative ranking curve)：累積排行曲線下的面積。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表七 trastuzumab deruxtecan 與其他藥品之間接比較結果摘述

文獻	Shi et al. 2024	Schettini et al. 2022
分析方式	網絡統合分析	貝氏網絡統合分析
納入試驗數	15	33
納入病人數	6,010 人	PFS：7185 人；OS：6467 人；ORR：11321 人
納入比較藥品	trastuzumab deruxtecan、sacituzumab govitecan、Capecitabine、eribulin、 <u>sorafenib</u> 、 <u>paclitaxel</u> 、 <u>vinorelbine</u> 、 <u>gemcitabine</u> 、TPC ^{vvv} 、 <u>enzastaurin</u> 、 <u>capecitabine</u> 、 <u>eribulin</u> 、 <u>ramucirumab</u> 、 <u>etoposide</u> 、 <u>cisplatin</u> 、 <u>ixabepilone</u> 、 <u>capecitabine</u> 、olaparib、pembrolizumab、 <u>sunitinib</u> 、 <u>capecitabine</u> 、talazoparib、 <u>vinflunine</u> 、 <u>capecitabine</u> 、	<u>比較 PFS</u> 包含 sacituzumab govitecan、trastuzumab deruxtecan、eribulin、TPC^{www}等 16 種治療組合。 <u>比較 OS</u> 包含 sacituzumab govitecan、trastuzumab deruxtecan、eribulin、TPC 等 14 種治療組合。 <u>比較 ORR</u> 包含 sacituzumab govitecan、trastuzumab deruxtecan、eribulin、TPC 等 33 種治療組合。
療效結果	<u>PFS</u> sacituzumab govitecan 顯著優於 TPC（風險比 0.41，95% CI：0.32 至 0.52），P score 為 0.96；trastuzumab deruxtecan 顯著優於 TPC（風險比 0.46，95% CI：0.24 至 0.88），P score 為 0.83。	<u>PFS</u> sacituzumab govitecan 顯著優於 capecitabine（風險比 0.51，95% 可信區間（credible intervals, CrI）：0.36 至 0.72），SUCRA 0.965，排名第一；trastuzumab deruxtecan 顯著優於 capecitabine（風險比 0.57，95% CrI：0.28 至 1.15），SUCRA 0.8581，排名第二。

^{vvv} 包含 eribulin、cisplatin、carboplatin、vinorelbine，或 gemcitabine、paclitaxel、docetaxel、nab-paclitaxel、ixabepilone、NLPD、doxorubicine、mitoxantrone、capecitabine、mitomicin C、etoposide、5-FU、MTX、內分泌治療。

^{www} 最常見的為 capecitabine、eribulin、vinorelbine。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

文獻	Shi et al. 2024	Schettini et al. 2022
	<u>OS</u> sacituzumab govitecan 顯著優於 TPC (風險比 0.48, 95% CI: 0.39 至 0.60), P score 為 0.99 ; trastuzumab 顯著優於 TPC (風險比 0.64, 95% CI: 0.48 至 0.84), P score 為 0.87。 <u>ORR</u> sacituzumab govitecan 顯著優於 TPC (勝算比 10.82, 95% CI: 5.58 至 20.97), P score 為 0.93 ; trastuzumab deruxtecan 顯著優於 TPC (勝算比 5.00, 95% CI: 1.25 至 19.99) P score 為 0.73。	<u>OS</u> sacituzumab govitecan 顯著優於 capecitabine (風險比 0.52, 95 % CrI: 0.38 至 0.72), SUCRA 0.9595, 排名第一; trastuzumab deruxtecan 顯著優於 capecitabine (風險比 0.52, 95% CrI: 0.25 至 1.08), SUCRA 0.9110, 排名第二。 <u>ORR</u> sacituzumab govitecan 顯著優於 capecitabine (勝算比 3.34, 95% CrI: 1.16 至 9.45), SUCRA 0.7504, 排名第四; trastuzumab deruxtecan 顯著優於 capecitabine (勝算比 1.66, 95% CrI: 0.34 至 10.05), SUCRA 0.5516, 排名第八。
NMA 的限制	• 涵蓋非三線治療及非三陰性族群，這可能降低針對 TNBC 族群的特異性。 • 某些研究的結果是針對特定生物標記或基因突變族群，導致結論無法普遍適用。 • 納入的研究中使用的化療組合多樣，可能會導致病人對於後續治療的反應性具有差異。	• 納入主要治療組合時做了假設及簡化，評估結果時應審慎考量 • 未報告出版性偏差 (publication bias) • 某些研究結果是基於特定的生物標記^{xxx}做出的結論，因此無法外推至三陰性乳癌全體。 • 約 72% 的研究包含 ER+/HER2- 的 MBC，由於通常認為 mTNBC 比 ER+/HER2- 病人對於化療更敏感，故某些治療組合的療效可能會被稀釋。 • 於表現性誤差、療效評估的盲性、選擇性報導誤差區塊中有最高的風險。

^{xxx} 即 PD-L1+、生殖細胞 *BRCA1* 及/或 *BRCA2* 突變、HER2 弱陽性或 PIK3CA/PTEN/AKT 變異。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 建議者提供之資料

建議者送審資料內容包含藥品許可證、中英文仿單、主成分專利資料、本次建議健保給付規定、相關文獻與摘要整理、財務影響預估、三國醫藥科技評估報告等資料。

於實證資料方面，建議者提供資料之附件五和附件十三，進行了系統性文獻回顧來提供臨床證據。附件五共納入 1 篇 DESTINY-Breast04 試驗之期刊文獻，相關內容已摘錄於「文獻回顧摘要」段落；整體而言，建議者提供的文獻可佐證 trastuzumab deruxtecan 用於無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌病人之療效。建議者進行之系統性文獻回顧雖有適當說明研究目的與設定之問題 PICOS，惟未能詳細說明文獻篩選過程以及研究人員篩選、截取數據、評估偏差之人數，亦未對納入研究進行偏差風險評估；若可將各步驟仔細說明，當可提升系統性文獻回顧用以佐證療效文獻完整，以及結果之穩健與可信度。

此外，sacituzumab govitecan 已獲健保給付用於曾接受兩線全身性治療後之三陰性乳癌，可能成為本案藥品之潛在療效比較品，惟建議者並未提供兩者之間接比較結果。若有相關資料能予參考，將能輔以佐證 trastuzumab deruxtecan 及 sacituzumab govitecan 之相對療效。

6. 療效評估結論

(1) 療效參考品

本次建議者建議新成分新藥 trastuzumab deruxtecan 納入健保給付，建議之給付適應症為「HER2 弱陽性(HER2-low)，且需符合下列情形：單獨使用於具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性(IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-)乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療(adjunct chemotherapy)期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的成人病人」，且建議者將病人族群限縮於 ER、PR 皆為陰性（荷爾蒙受體陰性，HR-）之病人。

經以「乳癌」、「乳腺癌」作為適應症關鍵字進行查詢我國藥品許可適應症，再將查得之成分扣除內分泌治療藥物、用於荷爾蒙受體陽性、HER2 過度表現(或 HER2 陽性)乳癌用藥後的治療藥品共有 21 種。進一步參考健保藥品給付規定，限用於治療「三陰性乳癌」且具局部晚期或轉移性乳癌病人之成分為 olaparib、talazoparib 及 sacituzumab govitecan，且使用之前需曾接受過其他治療，其中申請使用 olaparib、talazoparib 需檢附 *BRCA 1/2* 突變之檢測報告，考量治療指引建議具 *BRCA 1/2* 突變之病人在第一線先使用 olaparib、talazoparib，故該兩項成分非為本案藥品之適當參考品。此外，因本案藥品適應症與建議給付範圍需至少接受

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

過一次化療方可使用，故用於第一線的化療藥品如 doxorubicin 也非為適當之療效參考品。

綜合上述治療選擇與目前健保給付規定，本報告認為本案藥品適當之療效參考品依治療線別可分為

- 第二線：docetaxel、paclitaxel、合併 paclitaxel, gemcitabine
- 第三線：sacituzumab govitecan、合併 ixabepilone, capecitabine 及 eribulin

其中 docetaxel、合併 paclitaxel, gemcitabine、合併 ixabepilone, capecitabine 與 sacituzumab govitecan 未具與本案藥品直接比較試驗之結果。

(2) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 於 2023 年中至 2024 年陸續建議在降價的情況下，給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌。而英國 NICE 於 2024 年 3 月公告的 final draft guidance，基於成本效益不建議給付。

A. 給付建議

CDA-AMC 及 PBAC 皆建議給付 trastuzumab deruxtecan 用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性（IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-）乳癌，且病人曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發。CDA-AMC 及 PBAC 皆建議病人需於開始治療時體能狀態較佳，且病人若為 HR 陽性，則需接受過內分泌治療。

B. 參考品

- 加拿大 CDA-AMC 認為 trastuzumab deruxtecan 及 sacituzumab govitecan 之相對療效仍存在證據缺口。而加拿大臨床專家認為 trastuzumab deruxtecan 及 sacituzumab govitecan 之使用先後順序尚未有明確的共識。
- PBAC 認為於 HR+/HER2 弱陽性病人族群，TPC（醫師所選治療）為參考品；而於 HR-/HER2 弱陽性病人族群（三陰性族群），PBAC 認為 sacituzumab govitecan 可能為首選治療，故認為 TPC 為 HER2 弱陽性（包含 HR 陰性族群）的合適參考品。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

C. 其他考量

加拿大 CDA-AMC 指出由於 HER2 弱陽性是新的分類，臨床專家指出在區分 IHC 0 及 IHC 1+時可能會缺乏再現性，而英國 NICE 也指出，因 HER2 弱陽性為先前 HER2 陰性類別中的子類別，故用於 HER2 陰性病人身上化學療法後的治療選項與本次的評估相關。

(3) 相對臨床療效與安全性

主要證據來自一項 III 期、多中心、開放式作業、隨機分派、活性對照試驗 DESTINY-Breast04，旨在比較 trastuzumab deruxtecan 和醫師所選治療（TPC）用於治療具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性（IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-）乳癌成人病人的療效和安全性。主要療效指標為荷爾蒙受體陽性（HR+）之 HER2 弱陽性病人族群無惡化存活期（PFS），關鍵次要指標為 HR+病人之整體存活期（OS）、全體病人之 PFS 及 OS，而 HR-病人的 PFS、OS、確認客觀治療反應率、反應持續時間為探索性指標。

於資料截止時間 2022 年 1 月 11 日，於 HR+病人中，介入組（N=331）的 PFS 中位數為 10.1 個月（95% CI 為 9.5 至 11.5 個月），對照組（N=163）的 PFS 中位數為 5.4 個月（95% CI 為 4.4 至 7.5 個月），HR 為 0.5（95% CI 為 0.40 至 0.64， $p<0.001$ ）。而關鍵次要指標的部分，無論是全體病人的 PFS、HR+病人的 OS 及全體病人的 OS，介入組的結果皆統計上顯著優於對照組。於 HR+病人及全體病人中，相較於 TPC，使用 trastuzumab deruxtecan 能統計上顯著延長 PFS 與 OS。

在 HR-病人中可觀察到與 HR+病人及全體病人一致的結果，介入組（N=40）的 PFS 中位數為 8.5 個月，對照組（N=18）為 2.9 個月，疾病惡化風險降低 54%；介入組的 OS 中位數 18.2 個月，對照組為 8.3 個月，死亡風險降低 52%，惟該試驗並未針對 HR-群體進行統計檢定，故 HR-/HER2 弱陽性病人之結果僅為探索性結果，且受試者人數相對偏少。

安全性方面分別納入介入組 371 位、對照組 172 位病人進行分析，其中介入組有 103 人（27.8%）出現嚴重治療中出現的不良事件，對照組有 43 人（25.0%）。最常見的 3 級以上不良事件為嗜中性白血球低下症，介入組中有 51 人（13.7%），對照組有 70 人（40.7%）。在此試驗中多數被裁定為藥物相關的間質性肺疾病或肺炎為輕度或中度，於介入組中有 45 位（12.1%），對照組則有 1 位（0.6%）。在介入組中與治療中出現的不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE）相關的停藥比例明顯高於對照組，分別為 16.2%和 8.1%，而嚴重 TEAE、3 級以上 TEAE、與 TEAE 相關的降低劑量事件比例，在介入組中未明顯高於對照組。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

與藥物相關的死亡事件部分，介入組中有 2 名病人 (0.5%) 出現肺炎；出現缺血性大腸炎、瀰漫性血管內凝血、呼吸困難、低嗜中性球病人合併發燒、敗血症則各有 1 名病人 (0.3%)，而在對照組中並未出現與藥物相關的死亡事件。

生活品質方面，整體而言，相較於對照組，介入組的病人傾向能穩定維持生活品質更長時間；但由於此分析並非列入試驗正式統計檢定中，且試驗為開放式設計，受試者皆知道試驗組別，故僅能視為探索性分析。

其他值得留意之處有以下幾點：試驗中所使用的 IHC 分析系統與 ISH 分析系統都是仍在試驗下的產品 [VENTANA HER2/neu (4B5) IUO (investigational use only) Assay，以及 INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail IUO Assay system.]；trastuzumab deruxtecan 組因不良事件而停藥比例明顯高於對照組。

(4) 醫療倫理

無相關系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告摘述主要醫療科技評估組織 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 評估報告內之病友意見以供參考。

CDA-AMC 評估報告內之病友意見由 Rethink Breast Cancer 的 78 位病人及 the Canadian Breast Cancer Network (CBCN) 的 50 位病人^{yyy}收集而來。兩個病友團體的病人指出轉移帶來的症狀影響了生活品質，且疾病限制了工作機會、照顧家人的能力及社交能力，強調能控制疾病惡化(即延長生命)與管理相關症狀(即改善生活品質)的重要性。PBAC 評估報告內之病友意見是由 PBS 網站上之消費者評論功能 (Consumer Comments facility on the PBS website) 搜集病友及醫療保健專業人員的意見。評論中說明 trastuzumab deruxtecan 用於治療 HER2 弱陽性乳癌可減緩疾病惡化、改善生活品質及具可控的副作用。此外，澳洲乳癌網絡(The Breast Cancer Network Australia, BCNA) 也表示若未把 trastuzumab deruxtecan 納入給付，巨大的財務障礙將阻擋澳洲的病人接受治療。NICE 評估報告內病友團體則表示轉移性乳癌會影響生活的各個層面，包括生理、心理、社交及財務。他們強調因治療只能延緩疾病惡化，故對疾病存有焦慮、恐懼與不確定性，也提及 HER2 分類的變化對於治療的選項產生了不確定性，而個人化、可耐受的標靶治療對這類病人來說非常重要。

^{yyy} 在被重新分類為 HER2 弱陽性之前被歸為 HER2 陰性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 主要醫療科技組織評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	轉移性 HER2 陽性乳癌：於 2022 年 10 月公告。 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌：於 2023 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	轉移性 HER2 陽性乳癌：最近一次於 2023 年 7 月公告。 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌：最近一次於 2024 年 3 月公告。
NICE (英國)	轉移性 HER2 陽性乳癌：於 2023 年 2 月公告。 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌：於 2024 年 3 月公告。

1. 轉移性 HER2 陽性乳癌

針對「轉移性 HER2 陽性乳癌」的經濟評估摘述已於前次評估報告中呈現，故本報告簡要呈現主要醫療科技組織的經濟評估結果如下。

(1) CDA-AMC (加拿大) [1]

加拿大 CDA-AMC 於 2022 年 10 月公告一份醫療科技評估報告，建議收載 T-DXd 用於具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌且接受過至少一種以上抗 HER2 療程成人病人的治療。另建議調降價格達具成本效益的程度，且須解決財務衝擊的不確定程度以尋求收載 T-DX 的可行性。CDA-AMC 重新分析廠商模型的結果顯示，T-DXd 相較於 T-DXd 的 ICER 為加幣 274,875 元/QALY gained，若要達到 ICER 值低於加幣 50,000 元/QALY gained 的成本效益閾值，則 T-DXd 需降價 61%。

(2) PBAC (澳洲) [2, 3]

澳洲 PBAC 於 2022 年 7 月、2022 年 12 月、2023 年 3 月及 2023 年 7 月公告 trastuzumab deruxtecan (以下簡稱 T-DXd) 與本次適應症相關之評估報告及其附錄。在最近一次於 2023 年 7 月公告的評估報告中，建議收載 T-DXd 用於具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌，且至少接受過一種抗 HER2 療程、或在抗

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

HER2 輔助治療期間或治療後 6 個月內復發之病人。

(3) NICE (英國) [4]

英國 NICE 於 2023 年 2 月公告一份醫療科技評估報告，在簽署管控可近性協議 (managed access agreement) 之條件下，建議於癌症藥物基金中收載 T-DXd 用於治療轉移後曾接受過一種以上抗 HER2 療程、具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌的成人病人。NICE 認為以目前的資訊，尚無法對 ICER 值下定論，但若持續收集臨床試驗數據及 T-DXd 在 NHS 的使用情形，則有助於處理長期療效及成本效益的不確定性。

2. 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌

(1) CDA-AMC (加拿大) [19]

CDA-AMC 於 2023 年 7 月公告一份醫療科技評估報告，建議有條件地收載 T-DXd 用於無法切除或轉移性之 HER2 弱陽性 (IHC 1+或 IHC 2+/ISH-) 乳癌，且曾接受過至少 1 線針對轉移性乳癌的化學療法、或在輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內復發的成人病人。

CDA-AMC 設定相關給付條件：(1) 起始治療條件：曾接受過至少 1 線針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發；荷爾蒙受體陽性病人先前需至少接受過 1 次內分泌治療，且不再適用內分泌治療；另外，病人必須具有良好體能狀態，且不得有以下症狀：有症狀的脊髓壓迫、中樞神經轉移、患有間質性肺疾病或肺炎。(2) 停用條件：疾病惡化或無法耐受毒性。(3) 處方條件：需由有治療晚期乳癌經驗之專科醫師在專業醫院開立處方，且不得與其他癌症藥物合併使用。(4) 定價：經濟部分建議 T-DXd 價格須調降 75%，方能符合成本效益閾值 (50,000 元/QALY gained)。經濟評估重點摘述如後：

廠商提交的經濟評估採用分段存活模型進行成本效用分析，模型包含無疾病惡化、疾病惡化、以及死亡三個健康狀態，並且依據治療狀態 (接受治療/停止治療) 進一步區分無疾病惡化狀態；設定 T-DXd 為介入組、標準治療 (包含 eribulin、capecitabine、vinorelbine、gemcitabine、paclitaxel) 為對照組；採用加拿大健康照護付費者觀點，並設定評估期間為終生 (12 年)，對成本和效用折現 1.5%；模型中主要參數來自第三期臨床試驗 DESTINY-Breast04 (以下簡稱 DB04)。廠商分析結果顯示，T-DXd 組與標準治療相比的 ICER 為 210,047 元/QALY gained。

委員會就廠商提交的經濟模型提出以下幾點限制與模型調整建議：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- T-Dxd 與標準治療的相對療效具有不確定性：CDA-AMC 首先將評估時間限制為 10 年以處理廠商模型中高估的 10 年以上存活時間；CDA-AMC 亦將評估時間調整為 33 個月進行情境分析，用以分析在臨床資料觀察時間內 T-Dxd 的成本效益；另外，CDA-AMC 針對不同的 HR 狀態進行情境分析，假設 T-Dxd 的相對療效在 HR 陰性族群與 HR 陽性族群相同，以解決 HR 陰性族群的療效不確定性。
- 分段存活模型的建模方法使分析結果具不確定性：(1) 廠商提交模型中無惡化且停止治療階段的病人比例具不確定性，且預測多數病人停止治療後仍可持續獲得治療效益；CDA-AMC 表示這可能低估 T-Dxd 的藥費成本，故根據廠商提交的模型，假設停止治療時間與無惡化存活時間相等以解決此不確定性。(2) 廠商設定某一時間節點後之所有惡化事件皆會導致死亡，使得後續的所有治療的成本及 QALY 被低估。
- 廠商採用以治療為基礎的效用值且未考量不良事件相關的負效用，使治療效益具不確定性：CDA-AMC 認為廠商做法與指引建議不一致故改用以健康狀態為基礎的效用值，另將不良事件相關的負效用值納入考量進行重新分析。
- 廠商低估 T-Dxd 組的後續治療成本：CDA-AMC 表示根據專家意見，T-Dxd 組接受後續治療的可能性應與標準治療組相等。

最終，CDA-AMC 調整評估期間為 10 年、根據 PFS 調整治療時間、採用以健康狀態為基礎的效用值且將不良事件之負效用值納入估計，並將介入組與對照組接受後續治療的比例調整一致後，進行重新分析，分析結果顯示與標準治療相比，T-Dxd 的 ICER 值為 303,924 元/QALY gained；若成本效益閾值設定為 50,000 元/QALY gained，則 T-Dxd 價格須調降 75% 才能符合成本效益。

(2) PBAC（澳洲）[20, 21]

澳洲 PBAC 於 2023 年 11 月、2024 年 3 月公告評估報告。於 2023 年 11 月的報告中 PBAC 不建議收載 T-Dxd 用於無法切除或轉移性的 HER2 弱陽性乳癌病人，主要原因為雖然 T-Dxd 的 PFS 及 OS 優於化療，但若考量經濟評估模型的樂觀假設，並依廠商建議價格計算，結果顯示 T-Dxd 不具有成本效益，且廠商提供的財務影響也被高估，故不建議收載。於 2024 年 3 月的報告，PBAC 建議收載 T-Dxd 用於無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌。PBAC 認為根據廠商先前提出之價格計算，ICER 值仍然很高，需進一步降低成本，且建議採取風險分攤協議（risk share arrangement）。

本報告摘述 2023 年 11 月及 2024 年 3 月報告之經濟評估重點如後：

廠商首次送件提交的經濟評估採用分段存活模型進行成本效用分析，模型包

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

含無疾病惡化、疾病惡化、以及死亡三個健康狀態；設定 T-Dxd 為介入組、醫師選擇的治療（treatment of physician's choice，包含 capecitabine、gemcitabine、eribulin、nab-paclitaxel、paclitaxel，以下簡稱 TPC）為對照組；評估期間設定為 12 年、以 21 天為一週期；主要療效參數取自 DB04 試驗的 HR 陽性族群。廠商分析結果顯示，T-Dxd 與 TPC 相比的 ICER 值介於 75,000 至 95,000 元/QALY gained 之間。

2023 年 11 月的報告中，委員會指出影響模型評估結果的主要因素包含：OS 外推方法、是否使用 Kaplan-Meier 模型（以下簡稱 KM 模型）進行存活估計、開瓶共用假設、有效化療資金（efficient funding of chemotherapies，EFC）的設定、效用值、相對劑量強度（relative dose intensity）。另外，委員會建議調整相關參數以提供決策參考，包含(1)調整 T-Dxd 與 TPC 的 RDI 以反映實際給藥情況；(2)調整後續處置費用；(3)取消開瓶共用假設；(4)無惡化存活期的效用值改以 DB04 的混合效用值估計，並依據 Lloyd 等人研究設定疾病惡化狀態的負效用值；(5)利用 DB04 試驗的 KM 資料進行存活估計；(6)以 Weibull 模型外推 OS；(7)調整評估期間為 10 年。調整上述模型設定後，委員會估計 ICER 介於 155,000 元至 255,000 元/QALY gained 之間。

PBAC 也注意到廠商提交的經濟模型是基於 DB04 試驗的 HR 陽性族群，而不是納入試驗的所有受試者，但 PBAC 考量 HR 陽性族群 DB04 試驗所有受試者的 90%，且認為廠商若要以早期重新提交管道（early re-entry pathway）重新送件，這是可以接受的。另外，PBAC 建議廠商根據上述委員會提出的模型校正建議，並調降 T-Dxd 的價格，以符合 45,000 至 50,000 元/QALY gained 的願付閾值；且需針對 T-Dxd 提供風險分攤協議。

2024 年 3 月的評估報告中，廠商根據前次評估報告中的部分建議調整模型設定，包含(1)取消開瓶共用假設；(2)採用固定的 EFC 費用（fixed EFC fee）；(3)縮短評估期間；(4)採用 DB04 的 KM 資料；(5)將目標族群調整為 DB04 試驗的 ITT 族群，分析結果顯示，ICER 值介於 55,000 至 75,000 元/QALY gained。PBAC 說明廠商仍未校正 RDI 與後續處置費用的估計方式，使分析結果具有不確定性，若將此不確定性納入考量，委員會估計 ICER 約介於 75,000 至 95,000 元/QALY gained 之間。

(3) NICE（英國）[22]

英國 NICE 針對 T-Dxd 用於轉移性 HER2 弱陽性乳癌的案件正在審議階段，且於 2024 年 3 月公告一份 final draft guidance，不建議收載 T-Dxd 用於無法切除或轉移性的 HER2 弱陽性乳癌，且於轉移性階段接受化學治療、或在輔助化療期

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

間或結束後 6 個月內復發之病人。在考量了疾病嚴重度、藥物創新及可能帶來的效益後，NICE 認為最有可能的成本效益估計結果高於 NHS 的可接受範圍上限，故不建議收載。經濟評估重點摘述如後：

廠商提交的經濟評估採用分段存活模型，進行 T-Dxd 與 TPC 相比的成本效用分析，模型以 3 週為一週期、評估期間設定為 30 年。NICE 委員會針對廠商提交的經濟評估模型提出以下幾點建議：

- OS 外推：建議 TPC 組採用 log-logistic 分布、T-Dxd 組採用 modified gamma 分布進行外推。
- PFS 外推：建議 TPC 組採用 log-normal 分布、T-Dxd 組採用 modified generalised gamma 分布進行外推。
- 治療時間外推：建議 TPC 組採用 generalised gamma 分布、T-Dxd 組採用 modified generalised gamma 分布進行外推。
- 疾病惡化階段之效用值設定：基於臨床試驗中 T-Dxd 的治療反應率高於 TPC 組，廠商假設 T-Dxd 的疾病惡化階段效用值高於 TPC，並且此效用值差異持續達 12 個月。NICE 委員會認為疾病惡化階段效用值差異之假設具有不確定性，且認為假設效用值差異持續 6 個月較為合理。
- 成本估計：委員會建議以最新的給付價格估計靜脈輸注與醫療審查（medical review）費用。
- 疾病嚴重度：廠商針對生活品質和生命年進行加權估計（權重為 1.2），以考量疾病嚴重程度的影響，委員會認為將 QALY 以 1.2 倍加權估計是合理的。
- 針對 sacituzumab govitecan（以下簡稱 SG）的探索性分析：廠商另外針對 T-Dxd 與 SG 進行最低成本分析（cost-minimisation analysis），委員會認為此探索性分析具有高度不確定性，故不建議依此進行成本效益決策。

整體而言，委員會建議調整存活效益的外推方式、疾病惡化階段之效用值設定、更新靜脈輸注與醫療審查費用、同意以 1.2 倍權重估計 QALY。據此，委員會估計 T-Dxd 的 ICER 值高於 NHS 的可接受範圍（30,000 元/QALY gained），其中，OS 外推與疾病惡化階段的效用值設定是影響 ICER 的重要因子。

(二) 財務影響

相較於前次送審之財務影響推估資料，建議者本次送件主要調降本品建議支付價，針對前次送審建議給付之「轉移性 HER2 過度表現乳癌」調整建議給付上限為 18 個療程、參考最新年度癌症登記年報調整目標族群人數推估結果、根據 113 年 4 月健保支付價調整被取代品藥費，並且調整評估年度後更新財務影響；另外，建議者亦針對本次送件之新建議給付適應症「轉移性 HER2 弱陽性乳癌」

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

提供財務影響評估結果。

1. 轉移性 HER2 陽性乳癌

考量針對「轉移性 HER2 過度表現乳癌」的詳細評論內容已於前次評估報告中呈現，且建議者本次主要更新參考資料年度、本品建議支付價、以及根據本次修訂之建議給付療程上限（18 個療程）估計本品年度藥費，並未針對前次報告查驗中心提出之評論與建議進行參數調整，故本報告僅對藥品價格與本品使用療程數進行更新，並簡要呈現建議者與查驗中心推估內容，不再贅述此適應症之詳細評論內容。

● 建議者推估

建議者建議本品給付用於「HER2 過度表現之轉移性乳癌的第二線治療」，預計將取代目前健保現有其他類型之治療組合，預估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為第一年 640 人至第五年 765 人，本品年度藥費約第一年 12.77 億元至第五年 15.25 億元，對健保藥費財務影響約第一年 6.94 億元至第五年 8.28 億元。若考量藥品施打及副作用相關之醫療成本，對健保總額財務影響約第一年 6.98 億元至第五年 8.34 億元。

(1) 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容，建議者認為本品將取代目前健保已給付之 trastuzumab emtansine（以下簡稱 T-DM1），或合併 lapatinib, capecitabine，臨床地位為取代關係。

(2) 目標族群人數

建議者根據我國 2013 年至 2021 年癌症登記報告 作為轉移性乳癌（metastatic breast cancer, mBC）發生人數的推估基礎，並參考文獻研究、臨床試驗及臨床專家意見等進行各種條件設定，包括 HER2 陽性發生率、有無腋下淋巴結轉移之發生率、遠處轉移復發率、接受各線別治療率及治療後復發率等。建議者預估未來五年 HER2 陽性且一線治療失敗須接受二線治療的轉移性乳癌人數為第一年 712 人至第五年 850 人。

(3) 本品使用人數

建議者根據本品 DB03 試驗認為本品療效優於目前的第二線治療，故設定本品市占率約 90%，推估未來五年本品使用人數為第一年 640 人至第五年 765 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

建議者參考國內乳癌病友協會的問卷調查設定病人體重為 56 公斤，依據本品仿單用法用量（5.4 mg/kg 靜脈輸注給藥，每 21 天為一週期，每療程需 3 瓶），與本品建議給付上限（18 個療程），每人本品藥費約 199 萬元，推估未來五年本品年度藥費約第一年 12.77 億元至第五年 15.25 億元。

(5) 被取代的年度藥費

建議者參考臨床試驗取代品的市占情形，並依據國內給付規定、仿單用法用量、使用人數及 2024 年 4 月查詢之健保支付價，推估未來五年被取代的年度藥費約第一年 5.83 億元至第五年 6.97 億元，相關設定說明如下：

- A. T-DM1：設定原情境市占率約 90%、新情境市占率約 9%，並假設病人體重為 56 公斤，依據仿單用法用量（3.6 mg/kg 靜脈輸注給藥，每 21 天為一週期，每療程需 2 瓶），並基於健保給付 T-DM1 至多 13 個療程為上限作為計算基礎，以健保支付價（36,337 元）推估每人每年藥費約 94.5 萬元。
- B. lapatinib, capecitabine：設定原情境市占率約 10%、新情境市占率約 1%，並假設病人體表面積為 1.55 m²，依據仿單用法用量（lapatinib 為每日服用一次 1,250 mg；capecitabine 為 2,000 mg/m²/day，於 21 天治療週期的第 1 至 14 天服用），並參考臨床試驗中 lapatinib, capecitabine 的 PFS 中位數為 6.4 個月（約 10 個療程）作為計算基礎，推估每人每年藥費約 60.5 萬元。

(6) 其他醫療費用

建議者將藥品施打費用及副作用處理費納入計算，推估未來五年其他醫療費用約第一年增加 75 萬元至第五年增加 90 萬元。

(7) 財務影響

建議者推估本品對健保藥費財務影響約第一年 6.94 億元至第五年 8.28 億元。若考量藥品施打相關及副作用相關之醫療成本，對健保總額財務影響約第一年 6.98 億元至第五年 8.34 億元。

(8) 敏感度分析

建議者針對本品市占率進行 5% 高低推估的敏感度分析，結果摘要如後表：

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	基礎分析	敏感度分析	
參數說明	市占率 90%	市占率+5%	市占率-5%
本品使用人數	640 人至 765 人	676 人至 807 人	605 人至 722 人
本品年度藥費	12.8 億元至 15.3 億元	13.5 億元至 16.1 億元	12.1 億元至 14.4 億元
藥費財務影響	6.9 億元至 8.3 億元	7.3 億元至 8.7 億元	6.6 億元至 7.8 億元
總額財務影響	7 億元至 8.3 億元	7.4 億元至 8.8 億元	6.6 億元至 7.9 億元

● 查驗中心評論與推估

(1) 臨床地位

根據健保給付規定，本報告認為建議者設定臨床地位為取代關係合理，將取代目前健保已給付之 trastuzumab emtansine (Kadcyla®)，以下簡稱 T-DM1) 或 lapatinib, capecitabine。

另外，考量 T-DM1 近期有修訂給付規定，並於 2024 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議中同意修訂[37]，惟此修訂於本報告評估期間尚未生效，故本報告將 T-DM1 修訂給付規定後的情境列為情境分析。

(2) 目標族群人數

本報告認為建議者目標人數採用各種假設及層層推估，具有較大的不確定性。本報告主要以健保資料庫分析 T-DM1 或 lapatinib 的使用情形。接續，參考先前 Kadcyla 醫療科技評估報告，考量最主要第二線的取代品應為 T-DM1，且健保資料庫分析顯示自 2021 年 2 月 T-DM1 開始健保給付以來，lapatinib 的使用人數已逐漸下降，故本報告以健保資料庫之 T-DM1 使用人數進行目標族群推估（採用 2022 年完整給付年度之 730 人作為起始推估人數），再參考癌登資料的新發個案趨勢，設定成長率約 4.7%，預估未來五年（2025 年至 2029 年）目標族群約第一年 840 人至第五年 1,000 人。

(3) 本品使用人數

本報告認為本品有顯著的 PFS 效益，建議者的高市占率應屬合理，故參考建議者設定，後續再進行敏感度分析，本報告預估本品使用人數約第一年 752 人至第五年 904 人。

(4) 本品年度藥費

本報告認為建議者本品年度藥費推估之論述清楚且合理，惟若根據國內調查

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

45 歲至 74 歲女性之平均體重約 58 公斤，每療程使用瓶數會較建議者設定的多 1 瓶，針對此不確定性本報告暫以建議者設定進行估算，後續進行敏感度分析。以每人使用本品 18 個療程，每人本品藥費約 199 萬元，推估未來五年本品年度藥費約第一年 14.99 億元至第五年 18.02 億元。

(5) 被取代的年度藥費

本報告認為本品可能取代 T-DM1 或 lapatinib, capecitabine，然而如前述，考量 lapatinib 人數有下降趨勢，且本品之適用病人族群與 T-DM1 更為接近，故以取代 T-DM1 做為代表。建議者以健保給付上限 13 個療程估計 T-DM1 年度藥費，然 T-DM1 於 DB03 試驗中的 PFS 中位數為 6.8 個月、治療時間為 6.9 個月（約 10 個療程），因此被取代品的療程數設定具有不確定性，本報告暫以建議者設定進行估算，後續進行敏感度分析。此外，本報告依 2024 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議通過之調降後 T-DM1 支付價（32,278 元）進行估計[37]，推估每人 T-DM1 藥費約 83.9 萬元，未來五年被取代的年度藥費約第一年 6.31 億元至第五年 7.58 億元。

(6) 其他醫療費用

本報告考量本品與 T-DM1 皆須經由門診或住院進行注射，而兩者的副作用相關治療費用差異不大且對整體財務影響甚小，故本報告未予以估算。

(7) 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代之年度藥費後，本報告預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年增加 8.68 億元至第五年增加 10.44 億元。

(8) 單因子敏感度分析

本報告認為本品與 T-DM1 的療程用量、T-DM1 療程數及本品市占率具有不確定性，因此進行敏感度分析，分別假設乳癌病人之平均體重約 58 公斤（每療程本品使用瓶數為 4 瓶、T-DM1 使用瓶數為 3 瓶）、T-DM1 使用 10 個療程、本品市占率為 85%或 95%。

(9) 情境分析

考量 2024 年 6 月藥品共擬會議[37]通過修訂 T-DM1 用於早期乳癌，並規定一生限申報一次，本報告認為若病人於早期乳癌階段曾用過 T-DM1，後續復發為轉移性乳癌則不得再使用 T-DM1，此時本品用於此類病人的取代品可能為

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

lapatinib, capecitabine。本報告參考 2024 年針對 T-DM1 (Kadcyla®) 用於早期乳癌之醫療科技評估報告中早期乳癌階段曾使用過 T-DM1 之遠端轉移乳癌人數，以及其中有 85% 可接受轉移性乳癌的第二線治療，並假設針對此類病人本品會取代 lapatinib, capecitabine，針對其餘未於早期用過 T-DM1 者本品仍取代 T-DM1。相關結果彙整如下表。

項目	參數說明		本品使用人數	本品年度藥費	藥費財務影響
基礎分析	療程用量	本品 3 瓶 T-DM1 2 瓶	752 至 904 人	15.0 億至 18.0 億元	8.7 億至 10.4 億元
	T-DM1 療程數	13 療程			
	本品市占率	90%			
單因子敏感度分析	療程用量	本品 4 瓶 T-DM1 3 瓶	752 至 904 人	20.0 億至 24.0 億元	12.7 億至 15.3 億元
	T-DM1 療程數	10 療程	752 至 904 人	15.0 億至 18.0 億元	10.1 億至 12.2 億元
	本品市占率	+5% (95%)	794 至 954 人	15.8 億至 19.0 億元	9.2 億至 11.0 億元
		-5% (85%)	711 至 853 人	14.2 億至 17.0 億元	8.2 億至 9.8 億元
情境分析	T-DM1 給付於早期乳癌 且一生給付一次		752 至 904 人	15.0 億至 18.0 億元	8.7 億至 10.7 億元

2. 無法切除或轉移性 HER2 弱陽性乳癌

「轉移性 HER2 弱陽性乳癌」為本次建議者提供之新建議給付適應症，因此本報告主要針對此適應症進行評論與校正。

● 建議者推估

建議者建議本品給付用於「具 ER、PR 陰性且 HER2 弱陽性(IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)表現之無法切除的局部晚期或轉移性乳癌的第二線治療」，預計將部份取代目前健保給付用於三陰性乳癌之藥品 sacituzumab govitecan (SG)，預估未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品使用人數為第一年 184 人至第五年 210 人，本品年度藥費約第一年 2.52 億元至第五年 2.87 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 0.46 億元至第五年節省 0.53 億元。若考量副作用相關之醫療成本，對健保總額財務影響約第一年節省 0.52 億元至第五年 0.59 億元。

(1) 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容，建議者認為本品將取代目前健保已給付用於第二線轉移性三陰性乳癌的標靶藥品 sacituzumab govitecan (SG) 之部分市場，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

臨床地位為取代關係。

(2) 目標族群人數

建議者根據我國 2013 年至 2021 年癌症登記報告[38]作為轉移性乳癌 (metastatic breast cancer, mBC) 發生人數的推估基礎，並參考相關文獻[39-42]與臨床專家意見進行各種條件設定，包括乳癌各期別發生率、ER、PR 皆陰性且具 HER2 弱陽性 (以下簡稱 HR(-)且 HER2 low) 之發生率、遠處轉移復發率、接受各線別治療率及 ECOG $\leq$ 1 比例。建議者預估未來五年目標族群為第一年 205 人至第五年 234 人。建議者推估流程及參數設定說明如下：

- A. 乳癌新發人數：根據癌症登記報告 2013 年至 2021 年乳癌發生人數，以線性迴歸推估 2022 年至 2029 年之乳癌新發人數。由於建議者設定轉移性乳癌包含第 I 期至第 III 期乳癌的每年復發病人 (rMBC) 及初診斷為第 IV 期轉移性乳癌的病人 (dMBC)，故依此分類進行後續推估。
- B. 轉移性 HR(-)且 HER2 low 病人數 (包含 rMBC 及 dMBC)：建議者推估合計約為 337 人至 384 人。推估過程分為 rMBC 及 dMBC 如後：
 - 每年復發至轉移性 HR(-)且 HER2 low 病人數 (rMBC)
 - a. 第 I 期至第 III 期乳癌：根據 2021 年癌症特定因子分布統計表[42]之乳癌分期比例 (76.12%) 設定 2022 年至 2029 年之第 I 期至第 III 期的發生率。
 - b. 第 I 期至第 III 期三陰性率 (ER、PR、HER2 皆陰性)：建議者參考 2016 年至 2021 年癌症特定因子統計表中第 I 期至第 III 期乳癌之三陰性率 (7.7%至 11.1%)，並將 2022 年至 2029 年依 2021 年數值進行假設、2013 至 2015 年則以 2016 年數值進行假設。
 - c. HER2 弱陽性率：由於僅有 2021 年癌症特定因子分布統計表將 HER2 陰性表現細分出 HER2 弱陽性 (IHC1+或 IHC2+/ISH-)，故建議者以 2021 年之數值進行估計，設定 HER2 弱陽性率為 43.16% (HER2 弱陽性人數/乳癌人數)。
 - d. rMBC 人數：根據 3 篇針對早期三陰性乳癌的文獻，將復發率設定為 34%。綜上，建議者估計每年復發轉移性 HR(-)且 HER2 low 病人數約為第一年 261 人至第五年 298 人。
 - 第 IV 期 HR(-)且 HER2 low 病人數 (dMBC)
 - a. 第 IV 期乳癌：根據 2021 年癌症特定因子分布統計表之乳癌分期比例 (8.13%) 設定 2022 年至 2029 年之第 IV 期的發生率。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- b. 第 IV 期三陰性率(ER、PR、HER2 皆陰性):建議者參考 2016 年至 2021 年癌症特定因子統計表中第 IV 期乳癌之三陰性率(6.6%至 10.3%),並將 2022 年至 2029 年依 2021 年數值進行假設、2013 至 2015 年則以 2016 年數值進行假設。
 - c. HER2 弱陽性率:如同前述第 I 期至第 III 期之 HER2 弱陽性率之估計方式,設定 HER2 弱陽性率為 43.16%。
 - d. 綜上,建議者估計每年初診斷為轉移性 HR(-)且 HER2 low 病人數約為第一年 76 人至第五年 87 人。
- C. 符合給付條件病人數:建議者依據專家意見,分別設定接受第一線治療比例、接受第二線治療比例、及第一線治療失敗後 ECOG 0~1 之比例。考量並非所有轉移性 HR(-)且 HER2 low 乳癌病人都可以接受第一線治療,假設接受第一線治療比例為 95%;並非所有第一線治療失敗之轉移性 HR(-)且 HER2 low 乳癌病人都可以接受第二線治療,依此假設接受第二線治療之比例為 80%;第一線治療失敗後 ECOG 0~1 之比例設定為 80%。

(3) 本品使用人數

建議者考量本品已被 NCCN 臨床治療指引列為第二線轉移性三陰性乳癌且具 HER2 弱陽性者之優先治療選擇,以及本品之臨床療效優於健保給付用於三陰性乳癌之標靶藥品 SG,故預期本品納入健保給付後將成為針對具有 HRE2 弱陽性之三陰性乳癌的第二線主要治療選擇,據此假設本品市占率為 90%,預估未來五年本品使用人數約為第一年 184 人至第五年 210 人。

(4) 本品年度藥費

建議者參考國內乳癌病友協會的問卷調查設定病人體重為 56 公斤、本品仿單建議用法用量(5.4 mg/kg 靜脈輸注給藥,每 21 天為一週期),估計本品療程用量為 3 瓶。接續,根據本品臨床試驗(DB04)之 PFS 中位數 8.5 個月換算所需療程數約 12 個療程,再依本品建議給付價進行推估,未來五年本品年度藥費約為第一年 2.52 億元至第五年 2.87 億元。

(5) 被取代品年度藥費

建議者設定被取代品 SG 之原情境市占率為 100%、新情境市占率為 5%。參考 SG 之仿單建議用法用量(10 mg/kg,每 21 天為一週期,每週期之第 1 天及第 8 天各施打一次),估計 SG 療程用量為 8 瓶。接續,依據 SG 臨床試驗(ASCENT)之 PFS 中位數 4.8 個月換算所需療程數為 7 個療程,再依其健保支付價進行推估,未來五年被取代的年度藥費約第一年 2.98 億元至第五年 3.40 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

(6) 其他醫療費用

建議者將第三級以上副作用處理費用納入計算，根據本品及被取代品臨床試驗中第三級以上需積極處置的副作用發生比例，並參考醫療統計年報平均費用、健保支付項目及諮詢臨床專家意見進行估算，推估本品與被取代品之副作用處理費用分別為每人每年 1.2 萬元與 4.1 萬元，預估未來五年的副作用處理費用約為第一年節省 530 萬元至第五年節省 610 萬元。

(7) 財務影響

對健保藥費財務影響約第一年節省 0.46 億元至第五年節省 0.53 億元。若考量副作用處理費用之節省，對健保總額財務影響約第一年節省 0.52 億元至第五年 0.59 億元。

(8) 敏感度分析

建議者針對本品市占率進行 5% 高低推估的敏感度分析，結果摘要如後表：

項目	基礎值分析	敏感度分析	
參數說明	市占率 90%	市占率+5%	市占率-5%
本品使用人數	184 人至 210 人	195 人至 222 人	174 人至 199 人
本品年度藥費	2.5 億元至 2.9 億元	2.7 億元至 3.0 億元	2.4 億元至 2.7 億元
藥費財務影響	節省 0.46 億元至 節省 0.53 億元	節省 0.49 億元至 節省 0.56 億元	節省 0.44 億元至 節省 0.50 億元
總額財務影響	節省 0.52 億元至 節省 0.59 億元	節省 0.55 億元至 節省 0.62 億元	節省 0.49 億元至 節省 0.56 億元

● 查驗中心評論與推估

(1) 臨床地位

建議者設定本品作為 ER/PR 陰性且 HER2 弱陽性乳癌之第二線治療，將取代 SG。然根據健保給付規定，SG 給付用於「治療先前已接受兩次以上全身性治療無效(其中一次需為治療晚期疾病)之無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌」，因此，若病人為由早期復發之轉移性乳癌，SG 可用於轉移性的第二線以上治療；若病人為新發轉移性乳癌，則 SG 用於第三線以上。

本報告考量本品之建議給付規定限制「本品與 SG 僅能擇一使用，不得互換」，在此給付情境下，針對復發轉移性乳癌，本品與 SG 同為第二線治療選擇，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

地位為取代 SG 係為合理；針對新發轉移性乳癌，若在第二線接受本品治療，後續於第三線亦無法再使用 SG，故本報告認為建議者設定本品之臨床地位為取代 SG 尚可接受。

(2) 目標族群人數

建議者主要參考癌症登記年報、相關文獻及專家意見進行目標族群人數推估，經查證建議者引用資料[38-42]，本報告認為建議者推估邏輯大致合理，惟有在 HR(-)且 HER2 low 病人數之估計方式、復發轉移性乳癌（rMBC）之估算方式存有疑慮，以下分別說明：

- A. 轉移性 HR(-)且 HER2 low 病人數：建議者先以乳癌發生人數乘上三陰性乳癌比例及 HER2 弱陽性率估算 HR(-)且 HER2 low 病人數。
 - a. 三陰性乳癌比例：經本報告驗證相關數據，建議者估計 2016 年至 2021 年之三陰性乳癌比例，其分子為 2016 年至 2021 年各年度之三陰性乳癌人數、分母皆為 2021 年乳癌發生人數，故本報告將 2016 至 2021 年之分子、分母調整為該年度之資料。
 - b. HER2 弱陽性比例：經驗證，建議者係採用所有乳癌病人的 HER2 弱陽性比例（43.16%），然而前述已先估計三陰性乳癌人數，本報告認為應採用三陰性乳癌病人之 HER2 弱陽性率方為合理。本報告考量無法從癌症特定因子統計表中詳細區分出三陰性乳癌之 HER2 弱陽性率，因此採用 HER2 陰性病人中屬於 HER2 弱陽性之比例（58.13%）。
 - c. rMBC 病人數：建議者根據 3 篇針對早期三陰性乳癌的文獻，將復發率設定為 34%，且直接以復發率乘以當年度新發病人數進行估計。本報告經查建議者引用文獻[39-41]，早期乳癌整體復發率約介於 32%至 35%，故認為建議者設定復發率為 34%為合理，然而此參數係整體復發率（早期乳癌接受治療後未來幾年復發率之總和），建議者以「當年新發病人數 x 整體復發率」作為當年度復發人數之估計方法使得 rMBC 人數略有高估。本報告考量早期乳癌接受治療後每年度之復發率不盡相同，因此參考相關文獻[40, 41]，調整早期乳癌接受治療後第一年至第五年復發率分別為 7%、15%、10%、1%、1%，推估未來五年 rMBC 人數為 324 人至 373 人。

綜上，本報告調整三陰性乳癌比例、HER2 弱陽性率、rMBC 病人數之估計方式，其餘參數假設沿用建議者設定後，推估未來五年 HR(-)且 HER2 low 的 rMBC 病人數約 324 人至 373 人，HR(-)且 HER2 low 的 dMBC 病人數約 102 人至 117 人。整體而言，轉移性 HR(-)且 HER2 low 病人數約為第一年 426 人至第五年 490 人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- B. 符合給付條件病人數：建議者根據專家意見分別設定接受第一線治療比例（95%）、接受第二線治療比例（80%）、以及第一線治療失敗後 ECOG 0~1 比例（80%）。本報告認為建議者推估邏輯與參數設定應屬合理，惟考量臨床上 ECOG 評分較為主觀，此參數具不確定性，另針對此參數進行敏感度分析。本報告推估未來五年符合給付條件病人數約為 259 人至 298 人。

(3) 本品使用人數

建議者設定本品市占率為 90%，本報告根據本品臨床試驗（DB04 試驗）[28] 之 PFS 中位數（8.5 個月）以及 SG 臨床試驗（ASCENT 試驗）[43] 之 PFS 中位數（4.8 個月），認為本品有其臨床效益，建議者的高市占率設定應屬合理，故沿用建議者設定，推估未來五年本品使用人數為第一年 233 人至第五年 268 人。

(4) 本品年度藥費

根據本品臨床試驗結果（DB04 試驗）[28]，本報告認為建議者設定本品的使用期間約 12 個療程（PFS 中位數 8.5 個月）應屬合理，惟若根據國民營養健康狀況變遷調查 45 歲至 74 歲女性之平均體重約 58 公斤[44]，每療程使用瓶數會較建議者設定的多 1 瓶，針對此不確定性擬進行敏感度分析。最後，參考本品臨床試驗結果、仿單用法用量、每療程 3 瓶及建議支付價，本報告預估未來五年本品年度藥費約第一年 3.18 億元至第五年 3.66 億元。

(5) 被取代品年度藥費

根據 SG 之臨床試驗結果（ASCENT 試驗）[43]，本報告認為建議者設定 SG 的使用期間為 7 個療程（PFS 中位數 4.8 個月）應屬合理，若調整體重為 58 公斤亦不會改變療程用量，因此本報告沿用建議者設定，以每療程使用 8 瓶、共使用 7 個療程及健保支付價進行預估，未來五年被取代的年度藥費約為第一年 3.76 億元至第五年 4.33 億元。

(6) 其他醫療費用

建議者參考本品及被取代品之臨床試驗將第三級以上副作用處理費用納入計算，並根據醫療統計年報平均費用、健保支付項目及諮詢臨床專家意見進行費用估計。本報告經查本品及被取代品之臨床試驗[28, 43]，建議者估計之副作用發生率略有疏漏，故本報告校正相關比例如下表。另外，本報告調整健保支付項目之價格至最新健保支付價，預估本品及被取代品之每人每年副作用處理費用分別約為 1.5 萬元及 4.0 萬元，未來五年副作用處理費用約為第一年節省 570 萬元至第五年節省 660 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

第三級以上須積極處理之副作用	本品 (T-Dxd)	被取代品 (SG)
Nausea/Vomiting	5.9%	4.0%
Anemia (or Decreased hemoglobin)	8.1%	8.0%
Diarrhea	1.1%	10.0%
Neutropenia (or Decreased neutrophils) / Febrile Neutropenia / Leukopenia ^a	建議者：13.7% 本報告：20.2%	67.0%
Thrombocytopenia (or Platelet count)	5.1%	2.0%
Pneumonitis / Interstitial lung disease(ILD)	2.1%	2.0%
AE cost (per person year) ^b	建議者：11,619 元 本報告：14,909 元	建議者：40,554 元 本報告：39,458 元
註 a：建議者未將接受本品治療後 leukopenia 之發生率納入估計。 註 b：本報告依據調整後之副作用發生率及 2024 年 7 月查詢之最新健保支付價進行估計。		

(7) 財務影響

將本品年度藥費扣除被取代的年度藥費後，本報告推估未來五年之藥費財務影響約為第一年節省 0.59 億元至第五年節省 0.67 億元。若將本品及被取代品之副作用處理費用納入考量，對健保總額財務影響約為第一年節省 0.64 億元至第五年節省 0.74 億元。

(8) 敏感度分析

本報告考量接受第一線治療後 ECOG 評分≤1 比例、本品療程用量及本品市占率具有不確定性，因此進行敏感度分析，假設 ECOG 評分≤1 比例為 100%、以乳癌病人平均體重約 58 公斤估計本品療程用量（4 瓶）、本品市占率介於 85%至 95%之間，相關結果摘要如下表。值得注意的是，若將本品療程用量調整為 4 瓶，在本品人年藥費高於被取代品人年藥費的情況下，財務影響為增加；而其餘幾項分析結果財務影響皆為節省。

項目	參數說明		本品使用人數	本品年度藥費	藥費財務影響	總額財務影響
基礎分析	ECOG≤1 比例	80%	233 至 268 人	3.2 億至 3.7 億元	節省 0.59 億至 節省 0.67 億元	節省 0.64 億至 節省 0.74 億元
	本品每療程用量	3 瓶				
	本品市占率	90%				
敏感度分析	ECOG≤1 比例	100%	292 至 335 人	4.0 億至 4.6 億元	節省 0.73 億至 節省 0.84 億元	節省 0.81 億至 節省 0.92 億元
	本品療程用量	4 瓶	233 至 268 人	4.2 億至 4.9 億元	增加 0.47 億至 增加 0.54 億元	增加 0.42 億至 增加 0.48 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	參數說明		本品使用人數	本品年度藥費	藥費財務影響	總額財務影響
	本品市占率	+5% (95%)	246 至 283 人	3.4 億至 3.9 億元	節省 0.62 億至 節省 0.71 億元	節省 0.68 億至 節省 0.78 億元
		-5% (85%)	220 至 253 人	3.0 億至 3.5 億元	節省 0.55 億至 節省 0.64 億元	節省 0.61 億至 節省 0.70 億元

四、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技組織評估報告

1. 轉移性 HER2 過度表現乳癌

加拿大 CDA-AMC	建議收載 T-DXd 用於具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌且接受過至少一種以上抗 HER2 療程成人病人的治療。建議 T-DXd 價格須調降 61%，方能符合成本效益閾值（50,000 元/QALY gained）。
澳洲 PBAC	建議收載 T-DXd 用於具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌，且至少接受過一種抗 HER2 療程、或在抗 HER2 輔助治療期間或治療後 6 個月內復發之病人。
英國 NICE	NICE 認為尚無法對 ICER 值下定論，建議在簽署管控可近性協議（managed access agreement）之下收載 T-DXd 用於治療轉移後曾接受過一種以上抗 HER2 療程、具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌的成人病人，並持續收集資料以處理長期療效及成本效益的不確定性。

2. 轉移性 HER2 弱陽性乳癌

加拿大 CDA-AMC	建議收載 T-DXd 用於無法切除或轉移性之 HER2 弱陽性乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌的化學療法、或在輔助化療期間或完成輔助化療後 6 個月內復發的成人病人。建議 T-DXd 價格須調降 75%，方能符合成本效益閾值（50,000 元/QALY gained）。
澳洲 PBAC	建議收載 T-DXd 用於無法切除或轉移性的 HER2 弱陽性乳癌病人。考量依廠商提出之 T-DXd 藥價估計之 ICER 值仍然很高，PBAC 建議 T-DXd 需再降價，並採用風險分攤協議。
英國 NICE	<u>不建議</u> 收載 T-DXd 用於無法切除或轉移性的 HER2 弱陽性乳癌，且於轉移性階段接受化學治療、或在輔助化療期間或結束後 6 個月內復發之病人。不建議的主要理由是為在考量了疾病嚴重度、藥品創新及可能的效益後，NICE 認為最有可能的成本效益估計結果高於 NHS 的可接受範圍上限，故不建議收載。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 財務影響

1. 轉移性 HER2 過度表現乳癌

- (1) 建議者預估本品若給付於 HER2 過度表現之二線治療，臨床地位為取代 T-DM1 及 lapatinib, capecitabine，推估 2025 年至 2029 年本品使用人數為 640 人至 765 人，本品年度藥費約為 12.8 億元至 15.3 億元，藥費財務影響約 6.9 億元至 8.3 億元，總額財務影響約 7.0 億元至 8.3 億元。
- (2) 本報告認為建議者目標人數採用各種假設及層層推估情境下，具有較大的不確定性。基於本品申請健保給付條件與 T-DM1 相同，本報告以健保資料庫分析 Kadcyra® 的使用情形，預估未來五年本品使用人數約第一年 752 人至第五年 904 人，本品年度藥費約第一年 15.0 億元至第五年 18.0 億元，對健保藥費財務影響約第一年 8.7 億元至第五年 10.4 億元。本報告認為本品與取代品之藥品施打費用與副作用處理費用差異不大，且對整體財務影響小，故不予以估算。

2. 轉移性 HR 陰性且 HER2 弱陽性乳癌

- (1) 建議者預估本品若給付於 HER2 弱陽性之二線治療，臨床地位為取代 SG，推估 2025 年至 2029 年本品使用人數為 184 人至 210 人，本品年度藥費約為 2.5 億元至 2.9 億元，藥費財務影響節省 0.46 億元至節省 0.53 億元，總額財務影響約節省 0.52 億元至節省 0.59 億元。
- (2) 本報告對於建議者 HR(-) 且 HER2 low 病人數之估計方式、復發轉移性乳癌 (rMBC) 之估算方式存有疑慮。經校正相關參數設定與估計方式後，本報告推估 2025 年至 2029 年本品使用人數為 233 人至 268 人，本品年度藥費約為 3.2 億元至 3.7 億元，藥費財務影響節省 0.59 億元至節省 0.67 億元，總額財務影響約節省 0.64 億元至節省 0.74 億元。
- (3) 雖然本報告估計之本品使用人數高於建議者估計結果，然基於被取代品人年藥費高於本品人年藥費，故本報告推估之財務影響節省多餘建議者估計之財務影響節省；值得注意的是，若考量本品療程用量之不確定性，將本品療程用量改為 4 瓶進行估計，財務影響結果為增加。

3. 兩適應症同時給付財務影響

若將兩個建議給付適應症合併估計，建議者預估未來五年總額財務影響約第一年 6.5 億元至第五年 7.7 億元；本報告推估未來五年本品年度藥費約 18.2 億元至 21.7 億元，藥費財務影響約增加 7.3 億元至增加 8.8 億元，總額財務影響約增加 7.2 億元至增加 8.7 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

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
轉移性 HER2 過度表現乳癌		
本品使用人數	640 人至 765 人	752 人至 904 人
本品年度藥費(億元)	12.77 至 15.25	14.99 至 18.02
被取代品年度藥費(億元)	5.83 至 6.97	6.31 至 7.58
藥費財務影響(億元)	增加：6.94 至 8.28	增加：8.68 至 10.44
總額財務影響(億元)	增加：6.98 至 8.34	增加：8.68 至 10.44
轉移性 HR 陰性且 HER 弱陽性乳癌		
本品使用人數	184 人至 210 人	233 人至 268 人
本品年度藥費(億元)	2.52 至 2.87	3.18 至 3.66
被取代品年度藥費(億元)	2.98 至 3.40	3.76 至 4.33
藥費財務影響(億元)	節省：0.46 至 0.53	節省：0.59 至 0.67
總額財務影響(億元)	節省：0.52 至 0.59	節省：0.64 至 0.74
兩適應症同時給付之財務影響		
本品使用人數	825 人至 975 人	985 人至 1,172 人
本品年度藥費(億元)	15.28 至 18.12	18.17 至 21.68
被取代品年度藥費(億元)	8.81 至 10.36	10.08 至 11.91
藥費財務影響(億元)	增加：6.47 至 7.76	增加：8.09 至 9.77
總額財務影響(億元)	增加：6.46 至 7.75	增加：8.04 至 9.70

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議將本品納入健保給付，並提出建議核價方式。本報告參考 T-DM1 實際申報情形後，另參考 DB01 試驗之 mPFS（6.9 個月）調整被取代品（T-DM1）療程數為 10 療程。本報告依本品建議支付價、調整被取代品（T-DM1）療程數、參照建議者設定納入藥品施打費用及副作用處置相關費用後，重新估計財務影響。

針對「轉移性 HER2 過度表現乳癌」，預估未來五年本品使用人數約第一年 752 人至第五年 904 人、本品年度藥費為 10.99 億元至 13.21 億元、藥費財務影響為第一年增加 6.13 億元至第五年增加 7.38 億元、總額財務影響為第一年增加 6.19 億元至第五年增加 7.44 億元。針對「轉移性 HR 陰性且 HER 弱陽性乳癌」，預估未來五年本品使用人數約 233 人至 268 人、本品年度藥費為 2.33 億元至 2.68 億元、藥費財務影響為第一年節省 1.43 億元至第五年節省 1.65 億元、總額財務影響為第一年節省 1.49 億元至第五年節省 1.72 億元。若兩適應症同時給付，未來五年藥費財務影響約第一年增加 4.70 億元至第五年增加 5.73 億元、總額財務影響約第一年增加 4.69 億元至第五年增加 5.72 億元。

推估項目	轉移性 HER2 過度表現乳癌	轉移性 HR 陰性且 HER 弱陽性乳癌	兩適應症合計
本品使用人數	752 至 904 人	233 至 268 人	985 至 1,172 人
本品年度藥費	10.99 億至 13.21 億	2.33 億至 2.65 億	13.32 億至 15.89 億
藥費財務影響	6.13 億至 7.38 億	節省 1.43 億至 節省 1.65 億	4.70 億至 5.73 億
總額財務影響	6.19 億至 7.44 億	節省 1.49 億至 節省 1.72 億	4.69 億至 5.72 億

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. CADTH Reimbursement Recommendation - Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) [PC0285]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0285%20Enhertu%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Recommendation-KH%20-%20Validated-meta.pdf>. Published 2022. Accessed May 24, 2023.
2. Australian Government Department of Health and Aged Care. Public Summary Document - TRASTUZUMAB DERUXTECAN (Enhertu®)- July 2022 PBAC Meeting with December 2022, March 2023 & July 2023 Addenda. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/trastuzumab-deruxtecan-psd-july-2022-december-2022-march-2023-july-2023.pdf>. Published 2023. Accessed Jun 19, 2024.
3. Public Summary Document - TRASTUZUMAB DERUXTECAN (Enhertu®) - July 2022 PBAC Meeting and December 2022 Addendum. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/trastuzumab-deruxtecan-psd-12-2022.pdf>. Published 2022. Accessed May 24, 2023.
4. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 1 or more anti-HER2 treatments [TA862]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta862/resources/trastuzumab-deruxtecan-for-treating-her2positive-unresectable-or-metastatic-breast-cancer-after-1-or-more-antiher2-treatments-pdf-82613609326789>. Published 2023. Accessed May 24, 2023.
5. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10371): 105-117.
6. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(12): 1143-1154.
7. Hamilton EP, Hurvitz SA, Im S-A, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of DESTINY-Breast03.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- Journal of Clinical Oncology* 2024; 42(16_suppl): 1025-1025.
8. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/>. Accessed Mar 27, 2024.
 9. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2021; 32(12): 1475-1495.
 10. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 2020; 38(17): 1951-1962.
 11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer - Version 3.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2024. Accessed Jun 18, 2024.
 12. European Society for Medical Oncology. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>. Published 2023. Accessed Jun 18, 2024.
 13. European Society for Medical Oncology. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines - ER-positive HER2-negative Breast Cancer, v1.1 May 2023. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>. Published 2023. Accessed Jun 18, 2024.
 14. European Society for Medical Oncology. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines - Triple-negative Breast Cancer, v1.1 May 2023. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/triple-negative-breast-cancer>. Published 2023. Accessed Jun 18, 2024.
 15. 台灣乳房醫學會. 2024 HER2-Low Breast Cancer Consensus. https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/UploadFile/files/240409%20%E4%B9%B3%E9%86%AB%E6%9C%83%202023%20HER2-low%E6%9C%83%E8%AD%B0%E6%89%8B%E5%86%8A%20v3.pdf. Published 2024. Accessed Jun 17, 2024.
 16. Statistics WCCfD, Methodology. ATC/DDD Index 2024. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed Jun 20, 2024.
 17. 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://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Jun 19, 2024.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

18. 衛生福利部中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容 - 第九節抗癌瘤藥物. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2023. Accessed Jun 16, 2024.
19. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). CDA Reimbursement Recommendation - trastuzumab deruxtecan (Enhertu) [PC0305]. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305%20Enhertu%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20June%2029%2C%202023%20-%20KH_KAS%20-%20KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305%20Enhertu%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(with%20redactions)%20June%2029%2C%202023%20-%20KH_KAS%20-%20KH-meta.pdf). Published 2023. Accessed Jun 14, 2024.
20. Australian Government Department of Health and Aged Care. Public Summary Document - TRASTUZUMAB DERUXTECAN (Enhertu®)- November 2023 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/trastuzumab-deruxtecan-psd-nov-2023.pdf>. Published 2023. Accessed Jun 19, 2024.
21. Australian Government Department of Health and Aged Care. Public Summary Document - TRASTUZUMAB DERUXTECAN (Enhertu®)- March 2024 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/files/trastuzumab-deruxtecan-psd-march-2024.pdf>. Published 2024. Accessed July 17, 2024.
22. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-low metastatic or unresectable breast cancer after chemotherapy [ID3935]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10813/documents/674>. Published 2024. Accessed Jun 17, 2024.
23. Cameron DAA, Jacot W, Yamashita T, et al. 192MO DESTINY-Breast04 subgroup analyses of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with human epidermal growth factor 2 (HER2)-low, estrogen-receptor (ER) expression immunohistochemistry (IHC) 0-10% metastatic breast cancer (mBC). *ESMO Open* 2023; 8(1).
24. Euctr GB. Testing a new targeted therapy (DS-8201a) against other targeted chemotherapy (selected by your doctor) for patients with advanced-stage breast cancer. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003069-33-GB> 2019.
25. Harbeck N, Modi S, Jacot W, et al. Trastuzumab deruxtecan vs treatment of

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- physician's choice in patients with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer: Subgroup analyses from DESTINY-Breast04. *Cancer Research* 2023; 83(5).
26. Modi S, Jacot W, Iwata H, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. *Annals of Oncology* 2023; 34: S334-S335.
 27. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(17).
 28. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2022; 387(1): 9-20.
 29. Modi S, Ohtani S, Lee CC, Wang K, Saxena K, Cameron DA. A phase III, multicenter, randomized, open label trial of [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) versus investigator's choice in HER2-low breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37.
 30. Rugo HS, Jacot W, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): A detailed safety analysis of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 trial. *ESMO Open* 2023; 8(1).
 31. Tsurutani J, Jacot W, Yamashita T, et al. Subgroup analysis of patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) at baseline from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC). *Annals of Oncology* 2023; 34: S342-S343.
 32. Tsurutani J, Modi S, Sohn JH, et al. PS2-2 T-DXd vs TPC in patients with HER2-low unresectable and/or metastatic BC in Asian subgroup: results of DESTINY-Breast04. *Annals of oncology* 2023; 34: S1379.
 33. Ueno NT, Jacot W, Yamashita T, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 2022; 33:

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

S632-S633.

34. Zaman K, Modi S, Ohtan S, et al. A phase 3, multicenter, randomized, open-label trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice in HER2-low breast cancer (DESTINY-Breast04). *Swiss Medical Weekly* 2020; 150(SUPPL 247): 28S-29S.
35. Shi M, Li Z, Wang T, et al. Third-line Treatment for Metastatic Triple-negative Breast Cancer A Systematic Review and Network Meta-analysis. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2024; 47(2): 91-98.
36. Schettini F, Venturini S, Giuliano M, et al. Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2022; 111: 102468.
37. 全民健康保險藥物共同擬訂會議藥品部分第 70 次會議紀錄. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-15312-22331-3623-1.html>. Published 2024. Accessed Jul 12, 2024.
38. 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=119>. Accessed Jun 29, 2024.
39. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(36): 5652-5657.
40. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15 Pt 1): 4429-4434.
41. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pienkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30(1): 388.
42. 癌症特定因子分布統計表. 衛生福利部國民健康署. https://twcr.tw/?page_id=1354. Accessed Jun 29, 2024.
43. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(16): 1529-1541.
44. 國民營養健康狀況變遷調查. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=11145>. Accessed Jun 29, 2024.

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

附錄一 建議者申請給付適應症及範圍

主管機關許可適應症	建議者建議申請給付範圍
<u>HER2 陽性</u>：單獨使用於具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌，且曾於以下狀況接受過抗 HER2 療程的成人病人： - 轉移性癌症治療；或 - 術前或術後輔助治療，且於治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。	為「單獨使用於 HER2 過度表現(IHC3+ 或 FISH+)之轉移性乳癌患者作為二線治療」，且同時符合「(1) 之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥品治療，或其合併療法，或 pertuzumab 與 trastuzumab 與一種 taxane 藥品治療。(2) 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。(3) 合併有主要臟器(不包含骨及軟組織)轉移。」。建議者建議之給付療程限制為：經事前審查核准之病人，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，每位病人至多給付 24¹個療程為上限。
<u>HER2 弱陽性(HER2-low)</u>：單獨使用於具有無法切除或轉移性 HER2 弱陽性(IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-)乳癌，且曾接受過針對轉移性乳癌之化學療法，或在進行輔助化療(adjunct chemotherapy)期間或完成輔助化療後 6 個月內癌症復發的成人病人。	1. 限單獨使用於 ER、PR 皆陰性且具 HER2 弱陽性 (IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-)表現之無法切除的局部晚期或轉移性乳癌患者，且符合下列各項條件：(1) 病人身體狀況良好 (ECOG ≤1)。(2) 須接受過至少一種化學療法治療。 2. 須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，初次申請時需檢附 ER、PR 皆為陰性且 HER2 為弱陽性 (IHC 1+或 IHC 2+/ ISH-)之檢測報告。 3. 再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。 4. Trastuzumab deruxtecan 和 Sacituzumab govitecan 僅能擇一使用，不得互換。

¹ 建議者首次申請建議為 24 個療程為上限，再次來函則建議 18 個療程為上限。

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 晚期或轉移性乳癌治療藥物之健保給付規定（摘錄乳癌部分）

9.3.Docetaxel：(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1、108/1/1、113/5/1)

1. 乳癌：

- (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)

9.4.Gemcitabine(如 Gemzar)：(92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1、105/2/1)
限用於

1~2. (略)

3. 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病患。(94/10/1)

4~5. (略)

9.5.Paclitaxel 成分劑：(88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1、108/11/1、112/12/1)

9.5.1. Paclitaxel 成分注射劑：(108/11/1、112/12/1)

限用於

1~3. (略)

4. 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)

5. 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)

6. (略)

9.9.Vinorelbine：(91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1、106/11/1)

1. 限用於：

- (1) 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。
- (2) 略 (106/11/1)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2.本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。

9.14.Doxorubicin hydrochloride liposome injection(如 Lipo-Dox、Caelyx):(91/3/1、93/8/1、93/11/1、99/10/1)

限用於下列適應症:(99/10/1)

1~2. (略)

3.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)

9.17.Capecitabine(如 Xeloda):(88/10/1、91/4/1、92/6/1、93/8/1、96/9/1、97/12/1、110/2/1、113/4/1、113/6/1)

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.用於局部晚期或轉移性乳癌，需符合下列條件之一：(110/2/1)

(1)Capecitabine 單獨用於無法接受 anthracycline 治療者。

(2)Capecitabine 合併 ixabepilone 用於對 taxane 有抗藥性且無法接受 anthracycline 治療者。

(3)Capecitabine 單獨或合併 ixabepilone 用於對 taxane 及 anthracycline 治療無效者。

3~6. (略)

9.48.Eribulin (如 Halaven):(103/12/1、106/11/1、108/12/1、110/2/1)

1.轉移性乳癌：

(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)

(3)Eribulin 與 ixabepilone 用於治療上述之轉移性乳癌患者時，僅得擇一使用，且不得互換 (eribulin 限用於未曾使用過 ixabepilone 之病患)。(110/2/1)

2. (略)

9.88.Ixabepilone(如 Ixempra):(110/2/1)

1.限 Ixabepilone 合併 capecitabine 用於局部晚期或轉移性乳癌患者，需符合以下條件之一：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1)對 taxane 有抗藥性且無法接受 anthracycline 治療者。
- (2)對 taxane 及 anthracycline 治療無效者。
- 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。
- 3.Ixabepilone 與 eribulin 用於治療上述之轉移性乳癌患者時，僅得擇一使用，且不得互換(ixabepilone 限用於未曾使用過 eribulin 之病患)。

9.106.Sacituzumab govitecan (如 Trodelvy)：(113/2/1)

- 1.適用於治療先前已接受兩次以上全身性治療無效(其中一次需為治療晚期疾病)之無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人，且符合下列各項條件：
 - (1)病人身體狀況良好 (ECOG $\leq$ 1)。
 - (2)須使用過 taxane 類藥物至少 1 個療程。
- 2.須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，初次申請時需檢附 ER、PR、HER2 皆為陰性之檢測報告。
- 3.再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄三 療效評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2024/6/14	#1	"trastuzumab deruxtecan"	656
		#2	(breast neoplasms[MeSH Terms]) OR ("breast cancer")	468,492
		#3	#1 AND #2	433
		#4	#1 AND #2, Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	31
Embase	2024/6/14	#1	'trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'trastuzumab deruxtecan'	2180
		#2	'breast cancer'	681,121
		#3	#1 AND #2	1435
		#4	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	155
Cochrane library	2024/6/14	#1	'trastuzumab deruxtecan'	186
		#2	'Breast Neoplasms'	23,274
		#3	'breast cancer'	47,577
		#4	#1 AND (#2 OR #3)	139