



吉舒達注射劑 (Keytruda Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Keytruda Injection(TNBC)	成分	pembrolizumab
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	注射劑 100mg/4mL		
主管機關許可適應症	1.黑色素細胞瘤 (略) 2.非小細胞肺癌 (略) 3.典型何杰金氏淋巴瘤 (略) 4.頭頸部鱗狀細胞癌 (略) 5.泌尿道上皮癌 (略) 6.胃癌 (略) 7.原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤 (略) 8.高微衛星不穩定性 (microsatellite instability high; MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足性 (mismatch repair deficient; dMMR) 癌症 ^a : (略) 9. 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌: (略) 10.肝細胞癌 (略) 11.膽管癌 (略) 12.子宮頸癌 (略) 13.腎細胞癌 (略) 14.子宮內膜癌 (略) 15.食道癌 (略) 16. 三陰性乳癌 (Triple Negative Breast Cancer): - 與化學療法併用, 做為高風險早期三陰性乳癌 (TNBC) 病人的前導性治療用藥, 並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。 - 與化學療法併用, 治療局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌 (TNBC), 且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (綜合陽性分數[CPS]≥10) 病人。		

^a 此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准, 此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。



	17.高腫瘤突變負荷量癌症（略） （詳細適應症請見附錄一）
目前健保已給付之適應症內容	1.黑色素瘤 2.非小細胞肺癌 3.典型何杰金氏淋巴瘤 4.頭頸部鱗狀細胞癌 5.泌尿道上皮癌 6.轉移性胃癌（於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥者） （詳細給付範圍與規定參見附錄二）
此次建議健保給付之適應症內容	三陰性乳癌（Triple Negative Breast Cancer）限 pembrolizumab 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌（TNBC）病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥。
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， <u>三陰性乳癌：限 pembrolizumab 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌（TNBC）病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥。</u>
建議療程	對於高風險早期三陰性乳癌病人，pembrolizumab 與化學療法併用做為前導性治療用藥，持續治療 24 週（每三週一次 200 毫克共 8 次療程或每六週一次 400 毫克共 4 次療程）或直到疾病惡化或發生無法接受的毒性反應，然後單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥，持續治療最多 27 週（每三週一次 200 毫克共 9 次療程或每六週一次 400 毫克共 5 次療程）或直到疾病復發或發生無法接受的毒性反應。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、案由：本案藥品 Keytruda®（吉舒達注射劑®）主要有效成分為 pembrolizumab。本案藥品已給付用於黑色素瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌（詳見附錄二）。美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議修訂本案藥品給付規定，擴增給付於三陰性乳癌早期前導性治療。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得一項隨機對照試驗與一項網絡統合分析符合本案 PICOS。



(一) 相對療效

1. KEYNOTE-522 為多國多中心、雙盲、隨機對照之第三期臨床試驗，旨在評估 pembrolizumab，化療對比安慰劑，化療做為前導性治療，以及 pembrolizumab 做為輔助治療對比化療，用於治療局部晚期之三陰性乳癌成年病人。試驗納入 18 歲以上，新診斷、先前未接受治療、非轉移性疾病之三陰性乳癌病人。病人必須由放射學和/或臨床評估其分期為 T1c 與 N1-2 或 T2-4 與 N0-2。符合條件受試者根據淋巴結狀態（陽性或陰性）、腫瘤大小（T1 至 T2 或 T3 至 T4）和 carboplatin 給藥頻率（每週一次或每 3 週一次）分層後接受 2:1 隨機分派至 pembrolizumab—化療組或安慰劑—化療組。兩組受試者會先接受術前前導性治療，再接受手術，術後再接受輔助治療。兩組介入差異為 pembrolizumab—化療組前導性治療為合併 pembrolizumab，化療，術後為 pembrolizumab 單獨治療，而安慰劑組則是將 pembrolizumab 更換為安慰劑。

受試族群	共納入共納入 1,174 名病人，分別有 784 名分派至 pembrolizumab－化療組，390 名分派至安慰劑－化療組。受試者年齡中位數為 49 歲、近 9 成小於 65 歲；8 成以上病人 PD-L1 為陽性、74%病人腫瘤大小為 T1 to T2、約 5 成病人有淋巴結侵犯、HER2 2+者約占 1/4。	
療效指標		
主 要 指 標 — pCR （ypT0/Tis ypN0）（%） （第一次期中分析）	pembro 組（n=401）	安慰劑組（n=201）
	64.8	51.2
	差異 13.6（95% CI: 5.4 to 21.8; P<0.001*）	
主要指標無事件存活 [†] 期中位數（月） （第二次期中分析）	pembro 組（n=784）	安慰劑組（n=390）
	未達	未達
	風險比 0.63（95% CI: 0.48 to 0.82; P<0.001*）	
估計在第 36 個月無事件存活比例	84.5% （95% CI: 81.7 to 86.9）	76.8% （95% CI: 72.2 to 80.7）
遠端復發，n（%）	60（7.7%）	51（13.1%）
局部復發，n（%）	28（3.6%）	17（4.4%）
疾病進展導致無法進行根治性手術，n（%）	14（1.8%）	15（3.8%）
估計在第 60 個月無事件存活比例（資料來自研討會摘要）	81.3% （95% CI: 78.4 to 83.9）	72.3% （95% CI: 67.5 to 76.5）
	風險比 0.63（95% CI: 0.49 to 0.81）	
次要指標－估計在第 36 個月整體存活（第二次期中分析）	89.7% （95% CI: 87.3 to 91.7）	86.9% （95% CI: 83.0 to 89.9）
註：第一次期中分析資料擷取時間為 107 年 9 月 24 日；第二次期中分析資料擷取時間為 110 年 3		



月 23 日。研討會摘要資料擷取時間為 112 年 3 月 23 日。

*pCR 第一次期中分析 p 臨界值為 0.003；EFS 於第二次期中分析 p 臨界值為 0.01034。兩者皆達統計上顯著差異。

†事件定義為接受隨機分派至發生疾病惡化導致無法進行根治性手術、局部或遠端復發、出現第二原發癌症、或任何原因死亡的時間。事件由試驗主持人判定。

CI, confidence interval, 信賴區間；pCR, pathological complete response, 病理完全反應。

2. 次族群分析方面，無論是在 PD-L1 表現、淋巴結侵犯有無、腫瘤大小、不同 carboplatin 治療週期、65 歲以上或未滿，pembrolizumab—化療組 pCR 與 EFS 兩項主要指標皆優於安慰劑—化療組。
3. 亞洲群體方面，216 名病人來自韓國 (n=86)、日本 (n=76)、臺灣 (n=50)、新加坡 (n=4) 的病人療效方面，兩組差異與全體病人相似，但整體來說 pCR 率較低。

治療藥物	pembrolizumab－化療	安慰劑－化療
人數	136	80
病理完全反應（以 107 年 9 月 24 日為資料切點）		
病理完全反應（%）	58.7	40.0
	差異為 18.7% （95% CI: 0.7 to 35.4）	
無事件存活（以 110 年 3 月 23 日為資料切點）		
在第 36 個月估計無事件發生率（%）	91.2	77.2
事件發生（%）	9.6	25.0
	風險比 0.35; 95% CI, 0.17 to 0.71	
遠端復發（%）	5.9	18.8

4. 另一項 Cortes 等人於 112 年發表之網絡統合分析結果顯示，本案治療組合相較於其他化學治療組合方案在 pCR 率、EFS、整體存活方面大多有較佳傾向。

(二) 相對安全性

1. 在 KEYNOTE-522 試驗第四次期中分析結果中，pembrolizumab—化療組與安慰劑—化療組相比有相似的不良事件發生比例，但與治療相關嚴重不良事件、免疫介導不良事件發生率明顯較高，且造成較多因治療不良事件導致的終止試驗與死亡案例。

安全性分析		
%	pembro 組 (n=783)	安慰劑組 (n=389)
所有不良事件	99.2	100
三級以上不良反應	82.4	78.7
治療相關嚴重不良事件	34.1	20.1
停止試驗治療	10.7	2.8
治療相關不良事件	98.9	99.7



噁心	63.2	63.0
禿髮	60.2	56.6
貧血	54.8	55.3
嗜中性白血球缺乏症	46.9	47.6
疲勞	42.1	38.8
停止試驗治療	27.7	14.1
死亡	0.5	0.3
免疫介導不良事件	33.5	11.3

2. 亞洲族群的因試驗藥物導致停藥的事件，在 pembrolizumab—化療和安慰劑—化療組分別 14.0%、8.9%，相較於全體族群而言較少（分別為 27.7%、14.1%）。

(三) 生活品質

在 KEYNOTE-522 試驗中，兩組間在 QLQ-C30 整體生活品質、QLQ-BR23 乳房症狀，無論在術前或術後治療皆並無統計上顯著差異。

人數	pembro 組（n=784）	安慰劑組（n=390）
QLQ-C30 整體生活品質	-11.24/2.47	-10.20/2.88
‡（術前/術後輔助治療階段）（95% CI）	兩組差異為 -1.04（-3.46 to 1.38） / -0.41（-2.60 to 1.77）	
QLQ-BR23 乳房症狀‡	-9.92/-5.73	-9.78/-6.02
（術前/術後輔助治療階段）（95% CI）	兩組差異為 -0.13（-1.92 to 1.65） / 0.29（-2.05 to 2.63）	
CI, confidence interval; pCR, pathological complete response。		
*p 邊界值為 0.003，達統計顯著。		
‡分別於第21週或第24週時和基期相比之最小平方差異。		

四、醫療倫理：查無系統性收集資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告摘錄主要醫療科技評估組織中提供之病友意見以及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，彙整如後。

(一) 主要醫療科技評估組織報告中提供之病友意見

1. 澳洲 PBAC、加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 報告中，病友或病友團體表示，三陰性乳癌的病人通常較年輕，在診斷後會產生嚴重的影響，因此認為需要更新、有效的標靶治療，以延緩疾病復發或惡化，同時希望可改善生活品質、降低副作用；對於不良事件，病人願意承擔其風險以避免疾病復發。
2. 澳洲 PBAC 與加拿大 CDA-AMC 評估報告中，已接受本案藥品治療之病人認為他們有良好生活品質，且因為知道接受之治療可降低疾病惡化風險，心理層面上有正面效益。此外，病人表示治療副作用很小，可耐受。

(二) 《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



1. 至 114 年 4 月 2 日為止，共收集到由 2 筆意見，分別來自癌症希望基金會透過問卷收集 3 位乳癌病人和 2 位照顧者意見，和台灣癌症基金會透過訪談 1 位乳癌病友之意見。
2. 共有 2 位病友曾經接受過本案藥品經驗。1 名先後使用各 3 個月的本品合併太平洋紫杉醇與卡鉑（carboplatin），及本品合併小紅莓（Anthracycline 類藥物）與癌得星（Endoxan[®]；cyclophosphamide）的病友表示，使用本品後可摸到腫瘤明顯有變小。另 1 名病友則提到使用本品作為術前輔助治療，共 24 週，但術後未達病理緩解，故未繼續使用本品治療。接受本品治療 6 個月的病友表示有手指關節痛、身體沉重之情形，經診斷為纖維肌痛症，需藥物治療才能緩解，但在未使用本品後就無症狀。另 1 名病友表示相較於併用的化療藥物，本品之副作用不明顯。
3. 其他 2 位尚未使用本品的病友中，1 位病友接受過多項化學治療藥品（現接受用 ribulin，過去曾接受過 docetaxel、anthracycline cyclophosphamide、vinorelbine），副作用包含有便秘、噁心嘔吐、暈眩、易累、虛弱無力等，且有情緒低落的情形。另 1 名病友表示目前接受 sacituzumab govitecan，過去曾使用 docetaxel 和 anthracycline 類藥物，副作用大致包含腹瀉、便秘、食慾不振、疲倦/容易累、白血球和紅血球過低。
4. 治療或疾病影響生活品質部分包含皮膚起疹、乾燥、傷口不易癒合；腹脹、腹瀉、食慾不振、噁心嘔吐等腸胃症狀；體力變差、易疲倦；白血球低下而必須在家休養；四肢麻木；焦慮、情緒低落。
5. 病友期待新治療可有效縮小腫瘤、控制疾病，甚至治癒。

五、成本效益：

- (一) 加拿大 CDA-AMC 於 111 年 9 月公告評估報告，考量廠商的經濟模型有缺失，故進行相關調整，包括藥物隨時間治療效果的減弱、局部區域復發和遠距轉移後的整體存活率的估計方式等，CAD-AMC 重新分析結果為相較於單用化療，pembrolizumab 併用化療的 ICER 為 81,408 加幣/QALY gained，若以 50,000 加幣/QALY gained 作為願付閾值，CAD-AMC 評估 pembrolizumab 價格至少需調降 36%，才可能具有成本效益。
- (二) 澳洲 PBAC 於 112 年 7 月公告第二次評估報告，廠商依據前次評估之模型修正建議進行調整，並調降 pembrolizumab 的價格，重新分析之經濟評估結果呈現 ICER 值介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間，最終建議納入給付。
- (三) 英國 NICE 於 111 年 12 月公告評估報告，NICE 認為經調整後的模型，雖然推估之 ICER 因有商業協議之還款故無法公開，但落於一般認為具成本效益之範圍，又考量早期或局部晚期三陰性乳癌治療的未滿足需求，並考慮到如果減少侵入性乳房手術，可能會為 NHS 帶來潛在的節省效益，故最終建議納入給付。



六、財務衝擊：

- (一) 建議者以癌登年報初診斷 stage II、 IIIa、 IIIb 病人數計算複合成長率進行未來病人數推估，再透過癌症登記長表特定因素分布統計、過往共擬會議資料以及相關文獻估計目標族群後，自行假設所有病人於擴增給付後皆會使用 pembrolizumab 進行治療，最後透過 pembrolizumab 仿單用法用量以及現行支付價計算擴增後新增之年度藥費，因建議者預期本品擴增給付後之臨床地位為新增關係，故年度藥費即為藥費財務影響。
- (二) 本報告認為建議者之相關推估架構大致合宜，惟考量癌登年報與癌症登記長表個案數的不一致，故相關參數改以癌症登記線上互動查詢系統之數據為主，另參考過去評估經驗設定 IIIa 以及 IIIb 個案占第三期的 76.87%，其餘參數均按建議者之設定推估目標族群與使用人數。此外，考量 pembrolizumab 併用之部分化療品項於我國並未給付，後續若 pembrolizumab 獲得擴增給付，相關化療品項是否同時給付，仍需待後續審議而定，故本報告有另外提供相關新增化療費用供決策參考。
- (三) 建議者與本報告未來五年（114 年至 118 年）推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	本報告推估
新增使用人數	772 人至 856 人	826 人至 897 人
新增 pembrolizuman 年度藥費	12.95 億元至 14.36 億元	13.85 億元至 15.05 億元
新增之併用化療年度藥費	-	0.45 億元至 0.49 億元
藥費財務影響	12.95 億元至 14.36 億元	- 不同時擴增化療給付 13.85 億元至 15.05 億元 - 同時擴增化療給付 14.31 億元至 15.54 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 114 年 2 月健保藥品專家諮詢會議建議擴增給付範圍至早期三陰性乳癌，本報告依據藥品專家諮詢會議建議的給付規定重新進行財務影響評估，以 114 年 4 月生效之本品健保支付價 49,333 元，估算本品年度藥費第一年 9.09 億元到第五年 9.87 億元，納入新增合併使用的化療藥費後，本案財務影響為第一年 9.54 億元到第五年 10.35 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Keytruda	無適合參考品
主成分/含量	Pembrolizumab 100 mg/4mL	
劑型/包裝	注射劑/小瓶裝	
WHO/ATC 碼	L01FF02	
主管機關許可適應症（其他適應症請見附錄一）	三陰性乳癌（Triple Negative Breast Cancer）：與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌（TNBC）病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。	
此次建議健保給付之適應症	三陰性乳癌：限 pembrolizumab 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌（TNBC）病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥。	
健保給付條件	擬訂中	
健保給付價	49,334 元	
仿單建議劑量與用法		
療程	每三週一次 200 毫克，前導性治療 8 次療程，輔助治療 9 次療程，共 17 個療程。	
每療程花費	每療程 98,668 元，17 個療程共 167.7 萬元	
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		
具間接比較 （indirect comparison）		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	於民國 111 年 9 月公告，建議給付 pembrolizumab 適用於高風險三陰性乳癌成年病人。 【建議給付條件摘要】 1. 具有淋巴結擴散，或 cT1c N1-2 或 T2-4 N0-2； 2. 續用於輔助療法的階段，pembrolizumab 應給予對此治療耐受，且疾病在術前未惡化的病人； 3. 前導性治療與術後輔助治療階段，當病人疾病未惡化時，最長給付 1 年，或最多 17 個療程； 4. 當發生臨床疾病惡化或無法接受毒性時，應停止治療； 以遞增成本效果比值閾值每 QALY 50,000 依不同劑量計算方式，若以固定劑量計算時，應降價 36%；以體重計算時，應降價 24%。若無法得知整體存活效益，則大幅降價。
PBAC (澳洲)	於民國 112 年 7 月會議，同意建議將 pembrolizumab 給付於第II或III期三陰性乳癌之治療。 【建議給付條件摘要】 Pembrolizumab 必須自前導性治療開始合併治療，且累積治療時間不超過 52 周、治療期間疾病不可發生惡化或復發。
NICE (英國)	於民國 111 年 12 月 14 日公告，建議將合併 pembrolizumab，化學治療做為前導性治療，pembrolizumab 做為用於高復發風險的早期或局部晚期之三陰性乳癌成年病人。

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

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

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

【吉舒達注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 04 月 14 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引伸為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、背景說明

本案藥品 Keytruda[®]（吉舒達注射劑[®]）為 pembrolizumab 之注射劑。每小瓶 4 毫升溶液含有 100 毫克 pembrolizumab，供靜脈注射使用。主管機關許可適應症包含黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、泌尿道上皮癌、胃癌、原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤、高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性癌症、高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮頸癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、食道癌、三陰性乳癌、高腫瘤突變負荷量癌症等（詳見附錄一）。

依據全民健康保險藥品給付規定，本案藥品已給付用於黑色素瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌（詳見附錄二）。本案為美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議修訂本案藥品擴增給付於三陰性乳癌（如表三）。

表三 建議者建議新增之健保藥品給付規定

建議新增健保給付規定
9.69.免疫檢查點抑制劑（如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab 製劑）： 1. （略） 2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者： （略） （6）<u>三陰性乳癌：限 pembrolizumab 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌（TNBC）病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥。</u> 3. 使用條件：（略） 4. 登錄與結案作業：（略）

註：底線標註表示建議新增之給付規定。

本報告綜整本案疾病特性、國內外指引，與主要醫療科技評估組織之給付建議，並針對此次建議新增擴增給付之「三陰性乳癌」提供臨床療效評估之更新，再進一步透過經濟評估分析財務影響，以供健保相關審議會議參考。

二、疾病治療現況

（一）疾病簡介

根據國際癌症研究機構（International Agency for Research on Cancer, IARC）之統計，2022 年全世界有近 2000 萬新診斷癌症病例，且有超過 970 萬病人因癌症死亡，導致全球近六分之一（16.8%）的死亡[1]；在女性族群中，乳癌是最常見的癌症（46.8%），2022 年有約 230 萬新診斷病例，佔所有癌症病例之 23.8%，造成超過 66 萬病人死亡，也是女性癌症死亡的主要原因（15.4%）[1]。同樣地，在臺灣，於 2023 年有逾 12 萬新診斷癌症病例，每 10 萬人口之全癌症粗發生率為 520.9 例[2]，並帶走超過 5.3 萬個生命，居我國死因之首[3]；其中乳癌為全體國人發生率最高之癌症，每 10 萬人口之乳癌粗發生率為 130.95 例[2]，且居於女性癌症死亡率第 2 位，每 10 萬人口之乳癌死亡率為 25.2 例[3]。

乳癌依據雌激素受體（estrogen receptor, ER）、黃體素受體（progesterone receptor, PR）、人類表皮生長因子受體 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）等分子標記，而區分不同亞型[4]。在乳癌的亞型中，三陰性乳癌（Triple-negative breast cancer, TNBC）即指病人腫瘤缺乏 ER、PR、HER2 三項之表現[5-7]。三陰性乳癌在乳癌所有診斷病例中佔約 15%至 20%[4, 7]，在亞太族群中則

佔約 6%，較其他亞型年存活率低 8%至 16%[6, 8]。在臺灣，過去有關乳癌的研究指出，臺灣三陰性乳癌的病人約佔所有乳癌病例的 14.6%至 28%[9-11]。三陰性乳癌病人約 50%診斷時為早期（第一期至第三期）者後續會出現復發，5 年內死亡率約 37%，整體存活期（overall survival, OS）為 10.2 個月[4, 12]。此外，相較於其他亞型，三陰性乳癌的預後較差，一篇在 2007 年發表的文獻指出三陰性乳癌五年內具較高的遠端轉移風險（風險比[hazard ratio, HR]：2.6）與較高的死亡率（HR：3.2），且較常在晚期才獲得診斷，治療之發展也較緩慢[8, 13]，較高比率帶有 *BRC A* 基因突變[14]；而即使醫藥科技的提升，整體的乳癌死亡率雖有下降，但透過預測美國女性乳癌死亡率趨勢的模擬模型，指出 2000 至 2012 年間，三陰性乳癌相較於其他亞型，在死亡率的改善幅度是最小的[15]^b。

(二) 臨床診斷

乳癌病人在疾病診斷前可能會出現乳房腫塊，乳頭有不正常分泌物、出血或內凹，而乳房皮膚有皺褶、凹陷、紅腫或潰瘍，或腋下淋巴結腫大等徵兆[16]。乳癌通常經由觸診、超音波、乳房 X 光攝影、磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)等方式檢查，經由細針抽吸穿刺(fine-needle aspiration)、粗針切片檢查(core biopsy)等獲取病變組織以診斷腫瘤型態。免疫組織化學(immunohistochemistry, IHC)與分子檢驗可以協助判斷形態學特徵，而腫瘤的大小是透過臨床和病理相關性進行確認[17, 18]。

根據美國臨床腫瘤學會/美國病理學家學院(ASCO/CAP)之定義，經由組織切片進行 IHC 分析 ER 和 PR 的細胞表現 $\leq 1\%$ ，且由 IHC 分析 HER2 表現為 0 至 1+或 IHC 分析為 2+且經由螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization, FISH)為陰性者，為三陰性乳癌[7, 18, 19]。^{c d}

經由理學檢查、乳房 X 光攝影與超音波檢查，可供乳癌分期診斷[18]。臨床和病理評估腫瘤(tumor)大小、淋巴結(nodal)擴散、遠端轉移(metastasis)之情形，進一步將乳癌以 TNM 系統分期，整合分子標記與分期系統之結果，可提供更佳的預後評估[21]。

另外，根據生殖細胞(germline)基因檢驗，約 5%的乳癌患者是 *BRC A* 突變

^b 該研究僅納入美國女性乳癌之資料，未將其他種族之乳癌亞型納入模型。

^c 三陰性乳癌根據基因定序，得知腫瘤間和腫瘤內分子之異質性，可進一步區分亞型，分成 2 種基底細胞型〔Basal-like (BL1、BL2)〕、免疫調節型(immunomodulatory, IM)、間質型(mesenchymal, M)及管腔雄激素受體型(Luminal androgen receptor, LAR)、間質幹細胞樣型(mesenchymal-stem-like, MSL)等 6 類，根據分類可能會影響藥物治療的選擇[20]。

^d 根據美國國家癌症資訊網(NCCN)乳癌指引，IHC 分析 HER2 表現為 0 至 1+者即為 HER2 陰性，IHC 分析 HER2 表現為 3+即為 HER2 陽性，而 IHC 分析 HER2 表現為 2+者則須進行原位雜交，以確認 HER2 表現之陰性或陽性。另在 IHC 分析 HER2 表現為 1+或 2+且螢光原位雜交結果為陰性者，則被定義為 HER2 弱陽性。

攜帶者；在 *BRCA* 突變患者中，約 60%-70% 為三陰性乳癌，而三陰性乳癌病人有 10% 至 30% *BRCA* 致病性變異，顯示 *BRCA* 突變與三陰性乳癌之間高度相關 [19, 22]。此外，三陰性乳癌也有較高的 *PALB2* 突變基因 [6]。ASCO 建議給予新診斷的三陰性乳癌病人進行 *BRCA1/2* 檢測，並適當地進行其他基因檢測，可根據基因檢測的結果做為臨床用藥選擇參考 [23]。

(三) 臨床治療與治療指引

有關三陰性乳癌的治療方式，病人須根據檢查、檢驗資訊，獲取腫瘤的病理資料與分期之診斷，而適用相對應的治療方式。整體而言，不論荷爾蒙受體 (hormone receptor) (即 ER、PR) 和 HER2 的表現，根據腫瘤大小、淋巴結擴散與遠端轉移情形，除了藥物治療之外，可考量是否進行透過腋下淋巴結清除 (axillary lymph node dissection) 與放射線治療等方式之乳房保留手術 (breast-conserving surgery)，或乳房切除術 (mastectomy) 等局部性治療 [24]。有關本案經診斷為早期三陰性乳癌之術前或術後藥物治療指引，本報告參考美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)、歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 與我國乳房醫學會之治療指引，如以下說明。^e

1. NCCN [24]

根據 NCCN 在 2024 年 7 月公告之乳癌治療指引 2024 年第四版，在術前全身性治療方面，NCCN 建議三陰性乳癌病人，若分期 $\geq cT2$ 或 $\geq cN1^f$ ，優先建議進行前導性治療^g；若三陰性乳癌病人之分期為 $cT1c$ 、 $cN0$ ，則可考慮進行全身性前導性治療。在輔助治療 (adjuvant therapy) 方面，NCCN 指引建議三陰性乳癌病人腫瘤 ≤ 0.5 公分但有 ≤ 2 mm 淋巴結轉移，或腫瘤 0.6-1 公分時，可考慮輔助治療，而腫瘤大於 1 公分，或 $\geq$ 一側淋巴結轉移大於 2 mm 時應進行輔助治療。

NCCN 針對三陰性乳癌的建議，當使用前導性治療後，其病理分期到達 $ypT0N0^h$ 或病理完全反應者，對於術前使用含 pembrolizumab 療法的高風險病人

^e 本報告透過 Google 搜尋分別以 breast cancer、guideline、臺灣乳癌指引關鍵字，納入主要國際癌症醫學組織之資訊，共包含 NCCN、ASCO、ESMO 等組織之治療指引，以及我國癌症治療之建議，再進一步搜尋本案疾病早期三陰性乳癌之相關藥物治療。

^f 根據美國癌症聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期系統第八版，腫瘤之分期可參照附錄三、四。

^g NCCN 指引稱為「Preoperative systemic therapy，術前全身性治療」，過去曾稱為「neoadjuvant therapy，新輔助治療或術前輔助治療」，本報告統一依本案藥品適應症稱為「前導性治療」。

^h 在術前輔助療法之後的分期，於 T 和 N 分期前以「yp」表示。病理完全反應之定義為前導性治療後之病理分期達 $ypT0N0$ 表示，指乳房沒有侵襲性癌 (invasive cancer) 且淋巴結呈陰性。

ⁱ，可使用 pembrolizumab 做為術後輔助治療；而對於使用前導性治療後，其病理分期為 ypT1-4 N0 或 ypN≥1 者，若術前使用含 pembrolizumab 療法者在術後可用 pembrolizumab 做為輔助治療；和/或使用 capecitabine 6-8 個週期做為輔助治療；和/或若有 BRCA1/2 基因突變者可在術後使用 olaparib 一年做為輔助療法（詳見表四，療程劑量請參照附錄五）。^j

表四 早期三陰性乳癌之術前與術後輔助治療方案

治療方案 ^s	建議等級
首選治療	
高風險 [†] 三陰性乳癌：術前給予 <u>pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel</u> ，接續給予 <u>pembrolizumab, cyclophosphamide, doxorubicin or epirubicin</u> ；術後達 ypT0N0 或病理完全反應，或 ypT1-4 N0 或 ypN≥1 者接續給予 pembrolizumab 做為輔助治療	Category 1
三陰性乳癌和殘餘疾病（residual disease） ^k 在術前使用 taxane-, alkylator-, and anthracycline-based 化療，術後達 ypT1-4 N0 或 ypN≥1 者：capecitabine 做為術後輔助治療	Category 1
若有 <i>BRCA1/2</i> 基因突變者，術後達 ypT1-4 N0 或 ypN≥1 者：olaparib 做為術後輔助治療 ⁱ	Category 1
特定情況（certain circumstances）可使用	
Capecitabine，用於三陰性乳癌輔助化療後的維持治療	Category 1
其他建議療法	
<u>Paclitaxel, carboplatin</u>	Category 2A
<u>Docetaxel, carboplatin</u>	Category 2A
[†] 高風險之條件包含第二期到第三期的三陰性乳癌，可能可以個別化使用 pembrolizumab（Category 2A）做為輔助療法。 ^s 本表格僅納入 NCCN 詳述建議用於三陰性乳癌之治療方案，但在 NCCN 指引中，應用於 HER2 術前或術後輔助治療另有 AC(<u>doxorubicin, cyclophosphamide</u>)、TC(<u>docetaxel, cyclophosphamide</u>)、CMF (<u>cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil</u>)、AC 接續用 paclitaxel、EC (<u>epirubicin, cyclophosphamide</u>)、TAC (<u>docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide</u>)，建議等級皆為 Category 1，可能亦可用於三陰性乳癌術前或術後輔助治療。	

2. ASCO[25]

ASCO 在 2020 年 10 月對於早期乳癌術後輔助化療的相關指引中，提及對於

ⁱ 高風險之條件包含第二期到第三期的三陰性乳癌，可能可以個別化使用 pembrolizumab（Category 2A）做為輔助療法。

^j NCCN 指引提及，目前對符合使用一種或多種治療標準的病人使用 pembrolizumab 接續或合併使用 capecitabine 或 olaparib 尚未有資料，然而說明中的接續或合併使用可能可以考慮用於有殘餘疾病的高復發風險的病人。

^k 殘餘疾病(residual disease)指在前導性治療之後，仍有殘餘的腫瘤細胞。在術前全身性治療後有殘餘疾病者，有高風險(20-30%)出現疾病復發[24]。

荷爾蒙受體陰性、HER2 陰性的病人，可使用 capecitabine 1250 mg/m² 做為術後輔助治療[26]。在 2021 年 1 月，ASCO 公告有關乳癌術前輔助化療、內分泌治療、標靶治療之指引，建議三陰性乳癌病人應進行術前輔助全身性治療，依術後殘餘疾病可以導向輔助治療的建議（建議類型：基於實證，利大於弊；證據品質：高；建議強度：強）[27]。

2021 年 8 月，ASCO 對於具有高復發風險的早期、HER2 陰性乳癌且有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 致病性或可能致病性突變的病人之 poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 抑制劑之應用，指出應在完成術前或術後提供一年 olaparib 的輔助治療和局部治療；對於先前進行手術的三陰性乳癌且腫瘤大小>2 公分或涉及任何腋下淋巴結的病人，應提供一年 olaparib 的輔助治療；對於接受術前輔助化療的病人，三陰性乳癌應接受一年 olaparib 的輔助治療[28]。^m

而在 2022 年 4 月，ASCO 基於隨機、雙盲、以安慰劑為對照之臨床試驗 KEYNOTE-522 研究結果，而修正指引對高風險早期三陰性乳癌治療使用免疫檢查點抑制劑之建議，指出對於 T1cN1-2 或 T2-4N0（第二期或第三期）之早期三陰性乳癌病人，專家小組建議使用 pembrolizumab（每 3 週一次給予 200 mg 或每 6 週一次給予 400 mg）合併術前輔助化療，接續在術後給予 pembrolizumab 做為輔助治療，其 pembrolizumab 可與放療同時，或在放療完成後給予。然而 ASCO 認為需要留意 pembrolizumab 的免疫相關不良事件可能是嚴重且永久的，需要謹慎監測其毒性。對於處方 pembrolizumab 治療早期三陰性乳癌之病人，應遵照 ASCO 處理免疫相關不良事件之指引ⁿ。（建議類型：基於實證，利大於弊；證據品質：中等；建議強度：中等）[25]。ASCO 對三陰性乳癌術前或術後輔助治療的建議如表五。

表五 ASCO 對三陰性乳癌術前或術後輔助治療之治療建議^o

治療建議	建議等級
具有臨床淋巴結擴散和/或至少 T1c 的三陰性乳癌病人，應接受包含 anthracycline- and taxane-之術前輔助化療。	建議類型：基於實證，利大於弊；證據品質：高；建議強度：強
分期 cT1a 或 cT1bN0 之三陰性乳癌病人，除了臨床試驗之外，不應常規接受前導性治療。	建議類型：基於實證，利大於弊；證據品質：高；建議強度：強
Carboplatin 可能可以做為三陰性乳癌術前輔助療	建議類型：基於實證，利大

^m 此指引建議更新未提供建議等級。

ⁿ ASCO 對於接受免疫檢查點抑制劑治療癌症病人發生免疫相關不良事件的處置，提供有關皮膚、胃腸道、肺部、內分泌、肌肉骨骼、腎臟、神經系統、血液學、心血管、眼部、全身性毒性之評估與處置建議，提供各級毒性的監測與治療指引，其建議皆基於專家共識且利大於弊。[29]

^o 在此建議指引中，未明確提供治療方案與療程劑量，僅提供臨床試驗用藥之回顧結果。

法的一部份，以增加病理完全反應，而須衡量 carboplatin 的效益與傷害。	於弊；證據品質：中等；建議強度：中等
1. 有高復發風險早期、HER2 陰性乳癌且有 <i>BRCA1</i> 或 <i>BRCA2</i> 致病性或可能致病性突變的病人 2. 在先前進行手術的三陰性乳癌且腫瘤大小> 2 公分或涉及任何腋下淋巴結的病人 3. 對於接受術前輔助化療的病人，三陰性乳癌和有殘餘疾病者 以上應接受一年 olaparib 的輔助治療	未提供建議等級、證據品質與建議強度
對於 T1cN1-2 或 T2-4N0(第二期或第三期)之高風險早期三陰性乳癌病人，建議使用 pembrolizumab (每3週一次給予 200 mg 或每 6 週一次給予 400 mg) 合併術前輔助化療，接續在術後給予 pembrolizumab 做為輔助治療。	建議類型：基於實證，利大於弊；證據品質：中等；建議強度：中等

3. ESMO[30]

ESMO 於 2024 年 2 月對於早期乳癌之治療指引，認為術前輔助化療是分期為 cT1c 以上，或是 N+ 的三陰性乳癌病人之標準療法。除了前導性治療使用 pembrolizumab 於高風險的病人之外，其餘術前、術後的化療方案沒有差異。前導性治療可以讓病理上達反應而導引輔助治療，可提改善存活率而成為首選方案 [30]。有關 ESMO 針對早期三陰性乳癌之藥物治療指引，如表六所示。

表六 ESMO 建議早期三陰性乳癌之治療指引摘要

治療建議	證據等級， 建議等級 ^P
三陰性乳癌應接受化學治療，可合併或不合併使用 ICI (pembrolizumab)。	I, A
三陰性乳癌應接受化學治療，可合併或不合併使用 ICI (pembrolizumab)，某些淋巴結陰性的特殊組織學亞型（例如分泌性癌或腺囊狀癌）或臨床風險極低(pT1a pN0)的腫瘤除外。	II, B
化學治療應給予 12-24 週（共 4-8 個療程），根據疾病的分期、選擇的方案和是否納入 ICI。	I, A

^P 證據等級：分為 I 至 V 級共 5 級，I 級為最高，乃基於至少一項良好品質的大型隨機對照試驗或未具異質性有良好隨機試驗的統合分析；第 V 級則為基於沒有對照組的試驗、病例報告、專家意見。

建議等級：分為 A 至 E 級共 5 級，A 級為最強，乃基於強烈的臨床效益而強力建議；E 級則為有強力的證據證明不良療效或結果，不推薦。

對於 cT1c-T4 且 N0，或任何有淋巴結擴散的三陰性乳癌，前導性治療是首選。	I, A
cT2-4 N0 或任何有淋巴結擴散 (N+) (II-III期) 的三陰性乳癌應採用術前輔助化療併用 pembrolizumab，除非存有過度 ICI 導致免疫相關毒性的危險因子。	I, A
Pembrolizumab 應在整個前導性治療階段以每 3 週給藥一次，並在輔助治療階段期間進行 9 個 3 週的週期給藥，無論是否達到病理完全反應狀態。	I, A
接受 pembrolizumab 者應在整個治療過程中密切監測發生免疫相關不良事件的風險，並遵循 ESMO 臨床實務指引來處置免疫治療的毒性。	V, A
沒有事先進行術前 ICI 的輔助治療的情況下，不應單獨給予 ICI 做為術後輔助治療。	V, D
對於 gBRCA1/2m 和高風險 [†] 的三陰性乳癌的病人，應給予 1 年的 olaparib 做為輔助治療。	I, A
- Olaparib 合併 ICI 可根據個人情況為基礎考量	V, C
有殘餘疾病而未接受 ICI 的病人，應接受 6-8 個週期的 capecitabine 做為輔助治療	I, A
- 當病人有 gBRCAm 時，不可併用 <u>olaparib, capecitabine</u>	V, C
- 合併 <u>ICI, capecitabine</u> 可根據個人情況為基礎考量	V, C

註：gBRCA1/2m：生殖細胞 (germline) BRCA1/2 基因突變；ICI：免疫檢查點抑制劑 immune checkpoint inhibitors。

[†]高風險定義為未達 pCR 或病理分期為第II-III期。

4. 台灣乳房醫學會[31]

2022 年 4 月，台灣乳房醫學會經由專家會議，建立三陰性乳癌治療共識，有關早期三陰性乳癌的藥物治療建議，如表七。

表七 台灣乳房醫學會對早期三陰性乳癌之治療共識

治療建議	建議等級， 證據品質 ^q
並非所有三陰性乳癌都需要劑量密集的輔助化療，可考慮使用劑量密集治療，尤其是對於高度增殖的腫瘤	II, C
在前導性治療時，有高度到低度的證據表示使用任一種 taxanes	II, C

^q 建議等級：分為 A 至 D 級共 4 級，A 級為最強，強力建議；D 級為建議不使用；若未得到結論者則以 N/A 表示。

證據品質：分為 I 至 III 級共 3 級，I 級為最高，乃基於至少一項適當的隨機對照試驗；第 III 級則來自權威意見、臨床經驗、描述性病例報告。

治療建議	建議等級， 證據品質 ^q
有同等的治療結果。在術後輔助治療時，沒有研究報告整體存活率或無疾病存活率。在多數機構，標準的實務做法為給予 anthracycline 接著使用 taxane。然而，近來有更多研究傾向在術前或術後輔助治療預先給予 taxane 的方案。	
對於三陰性乳癌而言，病理反應和長期治療結果有強烈的相關性，有殘餘疾病的三陰性乳癌病人的術前輔助化療會使術後輔助治療調整或增加輔助療法方案。對於腫瘤 T2 以上的病人，應考慮接受前導性治療；而對於 T1 的病人亦為選擇之一。	II, B
術前或術後接受 taxane 和 anthracycline 為基礎的化療為輔助標準治療且有殘餘侵襲性 (invasive) 疾病的三陰性乳癌病人，建議以每 3 週一次 capecitabine，每次 1,250 mg/m ² 做為輔助治療，至多八個療程。Capecitabine 的劑量可能可以根據病人臨床併發症調整。	I, B
對於三陰性乳癌的病人，以鉑類為基礎的術前輔助化療與病理完全反應率的顯著增加相關，但會有嚴重的血液毒性。	II, B
對於高風險早期三陰性乳癌的病人當化療時併用抗 PD1-L1 (pembrolizumab/ 化療) 做為前導性治療，手術之後以 pembrolizumab 為術後輔助治療可納入考量。	I, A
具有 gBRCA1/2m 的特定病人完成輔助化療後，額外給予 1 年 olaparib 的輔助治療是一個選項。	I, B

註：PD1：細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein-1, PD-1)，PD-L1 為其配體 (ligand)。gBRCA1/2m：生殖細胞 (germline) BRCA1/2 基因突變。

5. 臨床治療指引小結

根據 NCCN、ASCO、ESMO 與台灣乳房醫學會的臨床藥物治療指引或共識中，可知在早期三陰性乳癌的病人，在術前或術後輔助治療包含 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel、pembrolizumab, cyclophosphamide, doxorubicin or epirubicin、capecitabine、paclitaxel, carboplatin、docetaxel, carboplatin、pembrolizumab 等藥物組合；其中，特別是高風險 (II-III期) 病人，各指引皆建議以含有 pembrolizumab 的治療組合作為前導性治療，以及 pembrolizumab 單獨在術後輔助治療。而對於具 BRCA1/2 突變和高風險的三陰性乳癌的病人，可給予 1 年的 olaparib 做為輔助治療。因此，臨床上可根據病人的分期與臨床特徵，選擇適當的治療方案。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 pembrolizumab 是一種細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 的單株抗體，是一種源自人類的單株抗體 IgG4κ 免疫球蛋白。PD-1 配體 (PD-L1 與 PD-L2) 與 T 細胞上的 PD-1 結合會抑制 T 細胞增生作用及細胞激素生成作用。在一些腫瘤中會出現 PD-1 配體增加的現象，而透過此路徑傳遞訊息則會抑制活性 T 細胞對腫瘤的免疫監視 (immune surveillance) 作用。Pembrolizumab 會與 PD-1 結合並阻斷其與 PD-L1 及 PD-L2 的交互作用，解除由 PD-1 路徑所媒介的免疫反應 (包括抗腫瘤免疫反應) 抑制作用，阻斷 PD-1 的活性會降低腫瘤生長[32]。此次建議健保給付之適應症內容為「三陰性乳癌 (Triple Negative Breast Cancer) 限 pembrolizumab 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌 (TNBC) 病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥」。

以下將由藥品分類碼、藥物上市許可適應症與健保給付規定等三個面向，呈現與本案藥品具有相同治療地位之藥品資訊。

(一) WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之藥品解剖治療化學 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 分類系統[33]得知，本案藥品 pembrolizumab 之分類碼為 L01FF02，而 ATC 分類碼前 5 碼 L01FF 屬「PD-1/PD-L1 抑制劑」(PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors) 之藥品共有 13 項^r。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[34]，以本案相關適應症「三陰性乳癌」、「triple negative breast cancer」為關鍵字搜尋，經查詢須包含本案之早期三陰性乳癌之治療者，除了本案藥品成分之外，無其他藥品成分可用於本案早期三陰性乳癌之適應症^{s t}。

^r ATC 分類碼前 5 碼同屬 L01FF 之藥品共有 nivolumab、pembrolizumab、durvalumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab、dostarlimab、prolgolimab、tislelizumab、retifanlimab、sugemalimab、serplulimab、toripalimab 等 13 項。

^s 以「三陰性乳癌」、「triple negative breast cancer」搜尋，除了本案藥品之外，另有 atezolizumab(Tecentriq®)(包含靜脈注射劑與皮下注射劑)、sacituzumab govitecan(Trodelvy®)等 2 類成分，其許可適應症為無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌，因此與本案適用族群不同。

^t 另以「乳癌」為適應症關鍵字搜尋，篩選「未註銷」且「非原料藥劑型」共有 173 筆藥品，其中部分可能適用於本案疾病但於許可證之適應症未詳述適用於三陰性乳癌，考慮到其他段落已包含其他可用於三陰性乳癌的藥品，因此暫未於本段細部討論其中各藥品成分之應用。

(三) 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2024 年 8 月 28 日公告之最新藥品給付規定內容[35]，與本案適應症三陰性乳癌治療相關可使用的藥品，現已有健保給付規定者有 6 項^u，然而其中 docetaxel、paclitaxel 僅給付用於術後輔助治療；capecitabine 未限制給付於術前或術後使用，亦無限制荷爾蒙受體或 HER2 表現，但僅限給付用於局部晚期或轉移性乳癌病人；olaparib、talazoparib、sacituzumab govitecan 則給付用於局部晚期或轉移性三陰性乳癌病人。

(四) 具有相近治療地位之藥品

根據國際臨床治療指引或共識，輔以 WHO ATC 分類、藥品許可證核准、健保給付規定，得知與本案藥品具有相近治療地位的方案，可根據不同治療情境分為術前或術後治療藥物，如表八所示。

表八 指引建議本案疾病於術前與術後輔助治療之可用治療方案

前導性治療	術後輔助治療或維持治療
<u>Pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel</u> ，接續給予 <u>pembrolizumab, cyclophosphamide, doxorubicin or epirubicin</u>	接續左列，術後以 pembrolizumab 治療
taxane-, alkylator-, and anthracycline-based 化療者	接續左列，術後以 capecitabine 治療
• <u>Paclitaxel, carboplatin</u> • <u>Docetaxel, carboplatin</u> • anthracycline- and taxane 之化療	• Docetaxel、paclitaxel • Capecitabine，用於三陰性乳癌輔助化療後的維持治療 • 有 <i>BRCA1/2</i> 致病突變的病人，在完成術前或術後提供一年 olaparib 的輔助治療

^u 健保藥品給付規定，三陰性乳癌相關藥品使用規定摘要如下：

- Docetaxel：可用於「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，作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法」。
- Paclitaxel 成分注射劑：用於「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」。
- 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」。
- Olaparib：用於「三陰性轉移性乳癌病人」。
- Talazoparib：用於「局部晚期或轉移性三陰性乳癌病患」。
- Sacituzumab govitecan：用於「無法切除的局部晚期或轉移性的三陰性乳癌成年病人」。

因此與本案藥品具有相近治療地位的藥品包含 paclitaxel、carboplatin、docetaxel、carboplatin、docetaxel、paclitaxel、capecitabine、olaparib，參見表九。

表九 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（主要列出與本案相關適應症，各詳見附錄六）^v

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
L01FF02 Pembrolizumab (本案藥品)	三陰性乳癌。	注射劑	100mg/4mL 小瓶	用於黑色素瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌（詳見附錄二）。
L01CD01 Paclitaxel	腋下淋巴轉移之乳癌；已使用於局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌；未接受過化學治療之轉移性且乳癌過度表現 HER-2 之病人	注射劑	30 mg/5 mL 小瓶等劑量包裝	晚期卵巢癌、非小細胞肺癌、鱗狀非小細胞肺癌、轉移性乳癌、腋下淋巴轉移之乳癌、卡波西氏肉瘤等。
L01CD02 Docetaxel	乳癌。	注射液劑	20 mg/mL	局部晚期或轉移性乳癌、早期乳癌之術後輔助性化學治療、早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移病人的化學輔助療法；局部晚期或轉移性非小細胞肺癌；轉移性前列腺癌；局部晚期且無遠端轉移且無法手術切除之頭頸部鱗狀細胞癌；晚期胃腺癌。
L01XA02	卵巢癌。	注射劑	10 mg/mL	卵巢上皮細胞、輸卵管

^v 因藥品規格眾多，舉例之藥品資訊說明來源如下：paclitaxel 成分之說明以 Intaxel[®]為例；docetaxel 成分之說明以 Daxotel[®]為例；carboplatin 成分之說明以 Caxatin[®]為例；capecitabine 成分之說明以 Xeloda[®]為例。

Carboplatin				或原發性腹膜癌、腎功能不佳之惡性腫瘤患者、轉移性鱗狀非小細胞肺癌、小細胞肺癌、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)。
L01BC06 Capecitabine	局部晚期或轉移性乳癌。	膜衣錠	500 mg	局部晚期或轉移性乳癌、轉移性結腸直腸癌、結腸癌、晚期或轉移性胃癌。
L01XK01 Olaparib	具遺傳性 BRCA1/2 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療，或具遺傳性 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變的 HER2 (-) 轉移性乳癌成人病人。	膜衣錠	100 mg/ 150 mg	具 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌 (生殖細胞突變)、三陰性轉移性乳癌 (生殖細胞突變)、轉移性攝護腺癌 (生殖細胞或體細胞突變)。

四、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2022 年 9 月公告，建議有條件給付 pembrolizumab 於早期高風險三陰性乳癌之病人。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 7 月會議，同意建議將 pembrolizumab 給付於早期三陰性乳癌之治療。
NICE (英國)	於 2022 年 12 月 14 日公告，建議將 pembrolizumab 用於高復發風險的早期或局部轉移之三陰性乳癌成人病人。

其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。 於 2023 年 6 月 12 日公告，接受 pembrolizumab 用於局部晚期或有高復發風險之三陰性乳癌成人病人。
建議者提供之資料	於 2024 年 8 月收訖。

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

（一）CDA-AMC（加拿大）

於加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canada's Drug Agency, CDA-AMC）網站[36]，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查獲一份公告於 2022 年 9 月的評估報告[37]可供參考，如以下摘要說明。

1. 建議給付條件

加拿大 CDA-AMC 建議給付 pembrolizumab 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌(TNBC)成人病人的前導性治療，並於手術後繼續以 pembrolizumab 單獨使用做為輔助治療；病人須符合特定條件如表十所示。

2. 建議給付理由

根據一項隨機、多國多中心、雙盲、以安慰劑為對照組之第三期臨床試驗 KEYNOTE-522^w，證實合併 pembrolizumab，化療做為前導性治療搭配 pembrolizumab 單獨用於術後輔助治療，相較於單純化療做為前導性治療，無事件存活（event-free survival, EFS）有具臨床意義的改善；但健康相關生活品質在試驗的兩組沒有差異；而 pembrolizumab 具可處理的毒性特性。

Pembrolizumab 可以處理本案病人族群對於預後不佳與高風險復發的未滿足需求。病人表示需要獲得有效的治療，以降低疾病復發的風險、延緩疾病進展、控制疾病、改善生活品質並降低副作用的嚴重程度。基於所有的證據，pERC 認為 pembrolizumab 在降低疾病復發風險、控制疾病和提供可控制的毒性方面符合病人的需求。

以加拿大廠商提交的價格與其他藥品的定價分析，CDA-AMC 認為其遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）未達加拿大願付價格（willingness to pay, WTP）具成本效益之閾值，指出這些估計值將取決於整體之存活效益。

^w 試驗詳見(四)其他實證資料 (2)搜尋結果 A.臨床研究文獻結果摘要。

表十 CDA-AMC 對於本案藥品之建議給付條件與理由

建議給付條件
(1) 給予 pembrolizumab 起始治療僅可用於非轉移性三陰性乳癌的病人，且適用術前輔助化療、具有淋巴結擴散或 cT1c N1-2 或 T2-4 N0-2。
(2) 病人必須具備以下所有條件： • 良好體能狀態（performance status） • 先前未接受全身性療法治療非轉移性三陰性乳癌 • 對免疫療法沒有臨床禁忌症
(3) 在續用於輔助療法的階段，pembrolizumab 應給予對此治療耐受，且疾病在術前未惡化的病人
(4) 應根據標準做法評估病人疾病惡化的證據
(5) 當發生以下任一情況時，應停止 pembrolizumab 治療： • 臨床疾病惡化 • 無法接受的毒性
(6) 術前和術後輔助治療階段，當病人疾病未惡化時，最長給付 1 年，或最多 17 個療程。
(7) Pembrolizumab 應由具乳癌專業與經驗的臨床醫師處方
(8) 前導性治療時 pembrolizumab 應合併化療處方，術後輔助治療時應單獨治療。
(9) 以遞增成本效果比值閾值每 QALY 50,000 依不同劑量計算方式，若以固定劑量計算時，應降價 36%；以體重計算時，應降價 24%。若無法得知整體存活效益，則大幅降價。
QALY, quality-adjusted life year，經健康生活品質校正生命年。

3. 相對療效

根據樞紐試驗 KEYNOTE-522，以 pembrolizumab 加化療做為前導性治療、pembrolizumab 單獨用於術後輔助治療做為治療組；以安慰劑加化療做為前導性治療、單獨將安慰劑用於術後輔助治療做為對照組，納入先前未治療、非轉移性三陰性乳癌、臨床分期為 T1c N1-N2 或 T2-T4d N0-N2 之病人，評估高風險早期三陰性乳癌之療效。

- (1) 整體存活率（overall survival, OS）：在第四次期中分析，相較於對照組，治療組的 OS 的風險比（hazard ratio, HR）為 0.72。
- (2) 病理完全反應率（pathologic complete response rate, pCR rate）：在第二次期中分析，治療組和對照組在前導性治療的 pCR rate 為 64.0%和 54.7%；在第四次期中分析，治療組和對照組在前導性治療的 pCR rate 為 63%和 55%，但此次未經正式測量。
- (3) 無事件存活：在第四次中期分析，在兩組的 EFS 中位數無法估計，兩組 EFS

的風險比為 0.63。以敏感度分析的結果與主要分析之結果一致。

- (4) 健康相關生活品質：以 EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23、EQ-5D Visual Analogue Scale 等量表分別測量術前、術後輔助治療之生活品質，結果顯示兩組沒有差異，而由於沒有進行型一誤差的校正，因此視為探索性之分析。
- (5) CDA-AMC 提到 KEYNOTE-522 未納入術後的 capecitabine 治療，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）認為現有標準輔助治療為 capecitabine，而 KEYNOTE-522 研究中並未使用 capecitabine，並認為臨床醫生可能希望在輔助治療中處方 capecitabine 和 pembrolizumab。這使得 pERC 無法評論 capecitabine 在輔助治療中的適用性，因為沒有可用的證據可以支持併用 pembrolizumab, capecitabine。CDA-AMC 認為該研究是在 capecitabine 藥物或 olaparib 獲得給付之前開始進行，專家認為 KEYNOTE-522 研究中的參考品選擇是適當的。
- (6) CDA-AMC 將一篇網絡統合分析文獻納入討論，評估早期三陰性乳癌使用 pembrolizumab 加化療做為前導性治療而在後續單獨使用 pembrolizumab 做為術後輔助治療，與其他治療方法相比的療效與安全性。雖然研究沒有納入其他三陰性乳癌的術後輔助治療的評估，但結果指出 anthracycline, pembrolizumab, platinum salt 相較於 anthracycline 和 anthracycline, platinum salt 有更高的 pCR。

4. 相對安全性

- (1) 整體而言，截至第四次期中分析（2021 年 3 月 23 日）至少發生一件不良事件的比率在治療組與控制組分別為 99.2%和 100%，發生三級以上不良事件在兩組分別為 82.4%、78.7%，顯著的傷害（notable harms）在治療組較高，分別為 43.6%和 21.9%；最常見的不良事件是噁心、掉髮、貧血、嗜中性白血球缺乏症（neutropenia）；因不良事件死亡的比例在治療組與對照組分別為 0.9%和 0.3%。
- (2) 另外，納入的網絡統合分析文獻結果指出本案藥品治療相較於 anthracycline 有更高比例發生嗜中性球低下合併發燒（febrile neutropenia）。

5. 其他臨床議題

根據臨床醫師，認為早期高風險三陰性乳癌的治療目標是降低乳癌復發風險，且改善存活率。並非所有病人都能對現有治療選擇達反應，在接受化療的病人大約 50%可拿病理完全反應。

(二) PBAC（澳洲）

於澳洲 PBAC 網站[38]，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查

獲兩份 PBAC 報告，分別為 2023 年 3 月[39]與 2023 年 7 月[40]會議之評估報告。

2023 年 3 月時，PBAC 不建議將 pembrolizumab 給付於早期三陰性乳癌之治療。PBAC 認為雖適用族群的疾病具有臨床需求，且較年輕、預後較差，基於 KN-522 試驗^x，也同意 pembrolizumab 組相對於對照組有具有意義的改善療效，然而整體存活資料尚未成熟，且缺少與現有治療 capecitabine、olaparib 的併用或比較，使得本案藥品的相對效益可能有高估的疑慮，且對於臨床醫師針對未到達 pCR 的病人而言，很難決定較佳的術後輔助治療方案。KN-522 試驗雖顯示 pembrolizumab 組較對照組有較多的不良事件，仍認為其聲稱安全性的不劣性是合理的，但有潛在危及生命的毒性、長期免疫介導毒性的疑慮；對於術後輔助治療，認為 capecitabine 為本案之合適參考品，應在評估模型中納入 capecitabine 之效益考量。由於有未解決的問題，可由廠商提交有關經濟評估、財務估算的修改。

澳洲廠商再次提交資料後，於 2023 年 7 月，PBAC 同意建議將 pembrolizumab 給付於早期三陰性乳癌之治療^y。相關考量如以下摘要說明：

1. 建議給付條件

(1) 適應症：第二期或第三期三陰性乳癌

(2) 臨床條件與治療條件：

- pembrolizumab 必須自前導性治療開始與化學治療合併治療，且
- 在使用此藥物治療期間，病情不可惡化或復發，且
- 在此限制下，病人接受此藥物的累積治療時間不可超過 52 週，且
- 病人必須每 3 週接受一次此藥物的治療，最多可再重複開立 7 次處方；或者病人必須每 6 週接受一次此藥物的治療，最多可再重複開立 4 次處方^z。

2. 建議給付理由

(1) 在 2023 年 7 月會議，PBAC 建議將本案藥品給付於早期三陰性乳癌，認為澳洲廠商再次提交包含經濟模型有關時間範圍、臨終照護成本、降價，以及納入 capecitabine 為輔助療法的成本至經濟模型和照護指標之調整等修訂資料，可以充足解決先前委員會的疑慮。

(2) PBAC 認為早期三陰性乳癌對於有效治療具有高度臨床需求。PBAC 認為相較於單獨使用標準化療，澳洲廠商聲稱合併 pembrolizumab，化療相對療效優於化療是合理的，可有意義的改善無事件存活率，但整體存活資料仍不成

^x 即 KEYNOTE-522 試驗，試驗詳見(四)其他實證資料 (2)搜尋結果 A.臨床研究文獻結果摘要。

^y PBAC 建議 pembrolizumab 給付規定簡要合併前導性治療與術後輔助治療，而不分開呈現。

^z 病人每 3 週接受本案藥品治療，最多可再重複開立 7 次處方，即共給藥 8 次；或病人每 6 週接受本案藥品治療，最多可再重複開立 4 次處方，即共給藥 5 次。

熟，因此 PBAC 要求澳洲廠商在資料可得時，須提供 KN-522 的整體存活資料。

- (3) PBAC 認為試驗結果無法判斷 pembrolizumab 作為輔助治療之效益，特別是有達到 pCR 的病人。
- (4) PBAC 指出，澳洲廠商提出對於早期和轉移性疾病的風險分攤協議（risk sharing arrangement），超出協議上限給予 100% 的還款（rebate）能適當解決整體成本的不確定性，以及其他尚無法確定成本效益的潛在適用對象（如轉移性或晚期疾病的再治療）可能性。

3. 比較品

- (1) 在前導性治療方面，適當之參考品有 anthracycline, cyclophosphamide, taxane，以及 carboplatin, paclitaxel, doxorubicin, cyclophosphamide。
- (2) 經濟次委員會（Economic sub-committee）認為在前導性治療後達到 pCR 病人，並不會接受全身性治療；但未達 pCR 病人，可能會接受 capecitabine 輔助治療。

4. 相對療效^{aa}

- (1) 根據 KN-522 研究，在第四次中期分析（截至 2021 年 3 月 23 日），追蹤治療意向（intention to treat, ITT）族群的時間中位數為 37.8 個月，其 pCR 在治療組和對照組分別為 63.0%（95%CI: 59.5 to 66.4）55.6%（95%CI: 50.6 to 60.6）。
- (2) 在第四次中期分析時，在 36 個月治療組能相對於對照組降低 7.75% 的事件發生風險，兩組無事件發生率分別為 84.5% vs 76.8%（HR: 0.63, 95% CI: 0.48 to 0.82; p = 0.0003093）。雖分析結果顯示 EFS 達統計顯著改善，但整體的 EFS 資料並不成熟，治療組與對照組分別僅有 15.7% 和 23.8% 的病人發生一項事件。
- (3) PBAC 認為試驗的架構無法評估 pembrolizumab 在術後輔助治療的效果，尤其是對於到達 pCR 的病人，且只有 75% 的病人接受 pembrolizumab 的術後輔助治療。PBAC 認為，排除未達到 pCR 的病人使用 capecitabine 做為參考品，很可能會使 KN-522 的益處可能被高估。
- (4) 提交資料中認為整體存活率的改善在第 42 個月時較傾向於治療組，然而由於整體存活終點的分析時間較早，所觀察到單尾之 p 值並未與多重校正、事先預訂的 p 值邊界相交叉，因此不符合次要整體存活假設的成功標準，其資料尚不成熟以做為結論。
- (5) 生活品質方面，兩組之間在任何時間的任何測量未有統計顯著之差異。

^{aa} 在 2023 年 7 月的會議中，未再提交其他補充的臨床證據資料，相對療效與安全性之資料取自 2023 年 3 月會議之評估報告。

- (6) 相較於以對照組治療，每 100 人使用治療組治療，大約可多 8 個病人達到 pCR；大約可多 8 個病人在 36 個月之後仍無事件發生。

5. 相對安全性

不良事件的資訊係根據所有病例視為已接受治療(all subjects as treated, ASaT) 的群體，定義為所有病人皆至少接受一劑治療。

- (1) 治療組有較高第三級到第五級不良事件的發生率(分別為 82.4% vs. 78.7%); 較高的嚴重藥物相關不良事件(34.1% vs. 20.1%, 風險比[risk ratio, RR]: 1.7); 因治療藥物的停藥比例較高 (17.9% vs. 6.7%, RR: 1.96), 顯示整體而言安全性特性較安慰劑差。
- (2) 因為治療藥物的不良事件造成的死亡事件，在治療組與對照組分別有 0.9% 和 0.3%。此外，在輸注反應、甲狀腺功能異常、嚴重皮膚反應等方面，治療組皆有較高的發生風險。
- (3) 在平均追蹤 37.8 個月，相較於以對照組治療，每 100 人使用治療組治療，大約多 14 個病人發生嚴重藥物相關不良事件;大約多 14 個病人因藥物相關不良事件停藥。

6. 其他臨床議題

- (1) 對於 KN-522 缺少納入 capecitabine 可能導致相較於澳洲現況下的增加效益有高估的情形。對於長期的整體存活效益而言，經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 仍認為存有重大的不確定性。
- (2) PBAC 指出，若本案藥品獲得給付，對於 BRCA 突變的病人較傾向以 olaparib 治療，因為通常 BRCA 的狀態在前導性治療後才發現，因此病人能在前導性治療用 pembrolizumab 而在術後輔助治療轉換至 olaparib；然而 PBAC 認為合併使用 pembrolizumab, olaparib 可能因為不具成本效益、缺乏安全性與療效資料而不適合，因此應設定限制以避免合併 pembrolizumab, olaparib 的使用。
- (3) 在提交資料認為，pembrolizumab 併用化療的安全性的耐受性是良好的，但對於 pembrolizumab 觀察到較多的不良事件，且有較高的致命不良事件個案。PBAC 認為其相對安全性較差是合理的，雖多數不良事件是可控的，但仍有危及生命的毒性、長期免疫介導毒性，對於整體多為較年輕且以治癒為目標的早期三陰性乳癌而言，仍有重大的疑慮。
- (4) 對於先前有使用過本案藥品的使用者表示，使用此要有好的生活品質，且給予希望和減少恐懼而達到心理益處，對於三陰性乳癌的病人有未符合的治療需求，對於自費使用的高價問題。
- (5) PBAC 認為三陰性乳癌的病人通常較年輕，經常承擔家庭或工作的責任，對

於診斷的影響很大。病友團體認為其需要新的、有效的標靶治療，並且對於高昂藥價補貼治療的重要性。病人願意承擔不良事件的風險，以避免疾病的復發，且能夠與治療團隊一起考量潛在的副作用。

- (6) PBAC 了解到健康照護提供者對於提交申請的強烈支持，但對於前導性治療使用 pembrolizumab，輔助性治療使用 capecitabine 或 olaparib 的資料缺乏，使得臨床醫師在對於未達到 pCR 的病人在給予最佳輔助治療的決定面臨挑戰，故建議在給付規定中必須排除前導性治療使用 pembrolizumab，輔助性治療時使用 olaparib 之可能性。Capecitabine 是現有可用的療法，但未納入 KN-522 試驗，PBAC 認為 capecitabine 是術後沒有達到 pCR 病人的相關參考品，但因為現有證據的適用性問題，就算有正式的間接比較亦可能無法提供資訊。

(三) NICE (英國)

透過英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網站[41]，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查獲一份公告於 2022 年 12 月 14 日的評估報告[42]可供參考，如以下摘要說明。

1. 建議給付條件

建議合併 pembrolizumab，化療做為前導性治療，並在手術後持續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療，用於高復發風險的早期乳癌，或局部晚期之三陰性成年乳癌病人^{bb}之治療選擇。此建議僅限英國廠商依商業協議供貨時有效。

2. 建議給付理由

- (1) 早期或局部晚期之三陰性乳癌經常以化療後進行手術為治療方法。
- (2) 臨床試驗證據顯示使用 pembrolizumab 併用化療做為前導性治療，再持續於術後單獨使用 pembrolizumab，可以增加癌症消除的機會，且延長任何癌症復發的時間，但對於 pembrolizumab 能延長多少生命則不清楚。
- (3) 成本效益評估結果可能在 NICE 可接受的 NHS 資源範圍之內，因此，建議 NHS 採用 pembrolizumab。

3. 比較品

- (1) 在英國，最常見之前導性治療為合併 anthracycline, taxane, platinum；當術後未達 pCR 時，會給予 capecitabine，但其療效證據未定。當時之標準治療並未包含輔助治療。

^{bb} 英國之許可適應症為，合併 pembrolizumab，化療做為前導性治療，並於術後單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療，用於局部晚期或有高復發風險之早期乳癌成年病人。

- (2) 委員會最終結論認為臨床標準治療是化學治療做為前導性治療，且術後無輔助治療，但同時也知道臨床上有不同做法。

4. 相對療效

- (1) 根據 KEYNOTE-522 試驗^{cc}，使用化療加上 pembrolizumab，相較於化療加上安慰劑，其 pCR 差異為 7.5% (95% CI: 1.6% to 13.4%)，化療加 pembrolizumab 組較有利。
- (2) 42 個月追蹤時的無事件存活率差異為 8.6% (風險比：0.63，95% CI: 0.48 to 0.82)，化療加 pembrolizumab 組較有利，達統計顯著差異。
- (3) 42 個月追蹤時的整體存活率差異為 5.1% (風險比：0.72，95% CI: 0.51 to 1.02)，化療加 pembrolizumab 組較有利，但未達統計顯著差異，可能因資料不成熟。
- (4) 委員會最終結論認為加入 pembrolizumab 可改善 pCR 率與無事件存活。

5. 相對安全性

- (1) 根據 KEYNOTE-522 試驗，相較於化療加上安慰劑，使用化療加上 pembrolizumab 的嚴重不良事件較多 (43.6% vs. 28.5%)。
- (2) 隨著資料的成熟，需要進一步評估因藥物相關不良事件導致死亡的資料，但現階段沒有足夠的證據顯示 pembrolizumab 增加治療相關的死亡案例。
- (3) 委員會結論認為加入 pembrolizumab 與更多不良事件有關；病人專家認為這些不良事件可控且利大於弊，而臨床醫師也因此預期多數病人可接受且耐受之；而病人與醫師皆應考量這個因素。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

• SMC (蘇格蘭)

透過蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 網站[43]，查詢關於本案藥品相關適應症的給付建議結果，查獲一份公告於 2023 年 5 月 5 日的評估報告[44]。SMC 接受 pembrolizumab 與化療合併做為前導性治療，在術後單獨使用做為輔助治療，用於高復發風險的局部晚期或早期三陰性乳癌成人病人。

SMC 根據雙盲、第三期臨床試驗結果，加入 pembrolizumab 於術前輔助化療，接著單獨以 pembrolizumab 用於輔助治療，相較於使用安慰劑可以顯著改善 pCR 和無事件存活率。在考慮現有證據之後，委員會接受 pembrolizumab 使用於

^{cc} 試驗詳見(四)其他實證資料 (2)搜尋結果 A.臨床研究文獻結果摘要。

NHS 蘇格蘭。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：早期三陰性乳癌（early-stage triple-negative breast cancer） 排除條件：無法手術或轉移性三陰性乳癌
Intervention	Pembrolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial）、系統性回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 13 日止，以“early triple-negative breast cancer”、“pembrolizumab”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄七。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 20 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 85 筆，在 Embase 共尋獲 162 筆資料。經逐筆標題與摘要篩選，初步共納入 39 筆資料，以符合本報告訂定的 PICOS。後續經排除重複文獻，排除評論或未提供全文者，以及不符合本案評估主題者，再經全文閱讀後，故本報告最終納入 5 篇臨床研究文獻[45-49]，及 1 篇系統性文獻回顧[50]。

A. 臨床研究文獻結果摘要[45-49]

臨床研究文獻主要來自一項臨床試驗 KEYNOTE-522 (NCT03036488, 由 Merck Sharp & Dohme LLC 資助研究) [51], 共納入 5 篇文獻, 本報告根據納入之臨床研究文獻彙整摘要如以下說明。

(a) 試驗簡介：

KEYNOTE-522 為多國多中心、雙盲、隨機對照之第三期臨床試驗, 旨在評估 pembrolizumab, 化療對比安慰劑, 化療做為前導性治療, 以及 pembrolizumab 做為輔助治療對比化療, 用於治療局部晚期之三陰性乳癌成年病人。試驗納入與排除條件如下所示：

- 主要納入條件：18 歲以上、新診斷、先前未接受治療、非轉移性疾病, 確診為三陰性乳癌的病人；病人須由放射學和/或臨床評估其分期為 T1c 與 N1-2 或 T2-4 與 N0-2 之病人^{dd}, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 體能狀態^{ee}為 0 至 1 分, 且具有足夠的器官功能, 有雙側或多病灶原發性腫瘤、發炎性乳癌的病人亦可納入研究, 且無論 PD-L1 表現狀態皆可納入試驗。
- 主要排除條件：過去 2 年內曾接受過全身性治療的活動性自體免疫疾病、診斷為免疫不全或在前一週內使用過免疫抑制劑治療、有人類免疫不全病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染史、接受過皮質類固醇治療的非感染性肺炎病史、現況有肺炎、活動性結核病、活動性 B 型或 C 型肝炎病毒感染、正在接受全身治療的任何活動性感染, 以及重大的心血管疾病。

符合條件之受試者會根據淋巴結狀態 (陽性或陰性)、腫瘤大小 (T1 至 T2 或 T3 至 T4) 和 carboplatin 給藥頻率 (每週一次或每 3 週一次) 分層後, 再依 2:1 的比例進行隨機分派至接受 pembrolizumab 或安慰劑組。

在前導性治療階段, 第一階段病人會接受每三週一次, 每次靜脈注射 pembrolizumab 200 mg 或安慰劑共 4 個週期, 加上 paclitaxel 和 carboplatin^{ff}; 接著第二階段再接受 4 個週期相同劑量的 pembrolizumab 或安慰劑, 加上 doxorubicin 或 epirubicin 和 cyclophosphamide^{gg} (每週期為 3 週)。病人完成或中止第一階段的前導性治療後, 可開始第二階段前導性治療; 當完成或中止第二階

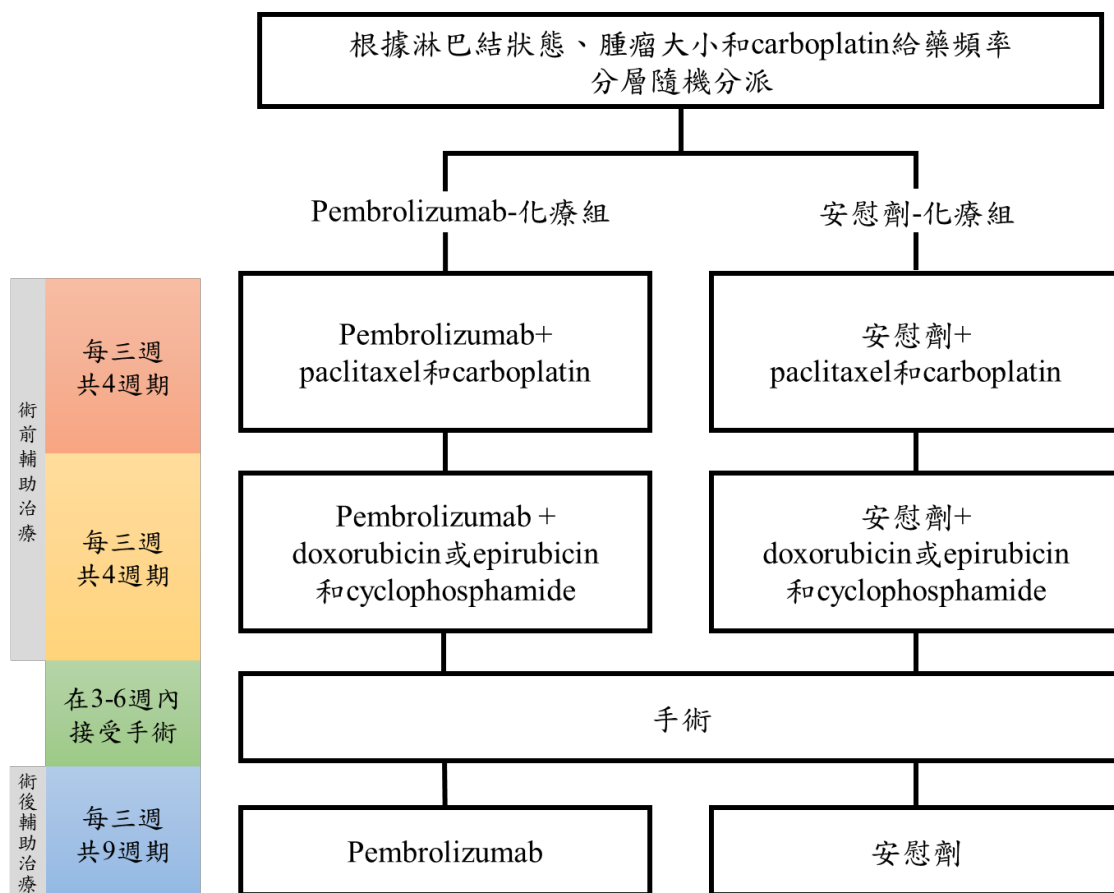
^{dd} 根據美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期系統第 8 版, 此分期可對應至乳癌第IIA 期至第IIIB 期。試驗定義此為局部晚期病人[51]。

^{ee} Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)體能狀態, 得分為 0-5 分, 0 分為最佳, 表示可完全活動, 不受限制地進行所有動作; 1 分表示在激烈活動受到限制, 但可以走動, 能夠進行輕度或久坐的工作; 5 分表示死亡[52]。

^{ff} 每週靜脈注射一次 paclitaxel, 每次 80 mg/m², 共 4 週期; 每 3 週注射一次 carboplatin AUC 5 或 1.5, 共 4 週期。

^{gg} 每 3 週靜脈注射 doxorubicin, 每次 60 mg/m², 或 epirubicin, 每次 90 mg/m², 共 4 週期; 每 3 週注射一次 cyclophosphamide, 每次 600 mg/m², 共 4 週期。

段前導性治療者，最後一個週期後 3 至 6 週接受根治性手術（definitive surgery）^{hh}。接下來在輔助治療階段，病人每 3 週接受一次指定的放射治療以及每三週一次 pembrolizumab，每次 200 mg，或安慰劑，最多 9 個週期（如圖一）。根據研究計畫書不允許使用 capecitabine 做為術後輔助治療。當病人出現疾病惡化或復發，或出現不可接受的毒性反應，則終止試驗治療。



圖一 隨機分派組別治療流程

此試驗測試兩個獨立假說，故主要療效指標有兩項。第一個是在前導性治療中，合併 pembrolizumab，化學治療 在達病理完全反應（pathological complete response [pCR]），係指在根治性手術時判定的病理分期達 ypT0/Tis ypN0^h）優於安慰劑，化學治療；其二是無事件存活期（event-free survival, EFS）ⁱⁱ情形。此試驗在兩項主要指標只要在期中分析或最終分析推翻其中一項，即視為達到主要目的。次要療效指標包含全體和有 PD-L1 陽性腫瘤病人之整體存活（overall survival, OS）、全體病人另一項 pCR 定義「ypT0ypN0^{jj}」、有 PD-L1 陽性腫瘤者達到

^{hh} 指乳房保留或乳房切除術並進行前哨淋巴結(sentinel lymph node)評估或腋下淋巴結清除。

ⁱⁱ 無事件存活定義是指接受隨機分派至發生疾病惡化導致無法進行根治性手術、局部或遠端復發、出現第二原發癌症、或任何原因死亡的時間。事件由試驗主持人判定。

^{jj} 即乳房或淋巴結無任何侵犯性或非侵犯性病灶。

「ypT0/Tis ypN0」pCR 定義、PD-L1 陽性病人之 EFS（由試驗主持人判定）。其他指標包含不良事件發生率、生活品質^{kk}等。安全性則在術前或術後輔助治療時，對接受過至少一種試驗藥物和/或手術的全體病人進行評估。

兩項主要指標和次要指標整體存活皆是以治療意向（intention to treat, ITT）族群分析。pCR 率是使用 Miettinen and Nurminen 方法考量分層變項估計兩組差異；EFS、OS 使用分層 log rank 檢定。試驗設計 7 次期中分析，第一次期中分析是檢視 pembrolizumab 組在 pCR 率是否優於安慰劑組；第二次期中分析則是 pCR 率之最終分析與 EFS 期中分析。若在期中分析中推翻假說檢定，則外部數據監視委員會可能會建議提早停止試驗。試驗之型一誤差定為單尾 2.5%。為控制多重檢定，試驗設計 pCR 指標獲得 0.5%，而 EFS 獲得 2.0%，OS 為 0%^{ll}。若 pCR 檢定推翻假說，則 EFS 可獲得 0.005 之 α ，使 EFS 之 α 變為 0.025。

研究樣本來自 21 個國家 181 個據點，共納入 1,174 名病人，分別有 784 名分派至 pembrolizumab—化療組，390 名分派至安慰劑—化療組，兩組基期之人口學、疾病特性達到良好的平衡，例如在 pembrolizumab—化療組和安慰劑—化療組的年齡中位數分別為 49 和 48 歲，未停經的比例分別為 55.9%和 56.7%，PD-L1 為陽性的比例分別為 83.7%和 81.3%，ECOG 得分為 0 分者分別為 86.5%和 87.4%，且兩組的化療給藥劑量是相似的，如表十一[49]。

表十一 KEYNOTE-522 受試者基期特性

特性	Pembrolizumab—化療 (N=784)	安慰劑—化療 (N=390)
年齡		
中位數（範圍）	49 (22 to 80)	48 (24 to 79)
<65 歲	701 (89.4)	342 (87.7)
經期狀態		
停經前	438 (55.9)	221 (56.7)
停經後	345 (44.0)	169 (43.3)

^{kk} 測量採用歐洲癌症治療與研究組織生活品質核心問卷(EORTC QLQ-C30)包含五種功能面向：身體功能（費力活動、長短距離步行、日常活動）、角色功能（工作受限、休閒娛樂受限）、情緒功能（緊張、焦慮等）、認知功能（注意力及記憶力）、社會功能（家庭生活社交活動），以及整體健康狀態（身體狀況、健康狀況），還包括三項複合症狀指標（疲勞、噁心、嘔吐）與六項單一症狀指標（疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉）。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。以及 EORTC 乳癌特異性生活品質問卷（EORTC QLQ-BR23）測量，包含 23 個題項，可評估與不同治療方式、身體影像、性功能、未來展望有關的症狀、副作用情況，包含四個功能性與四個症狀性的量表，分數範圍從 0 到 100 分，分數越高表示健康相關生活品質越好。

^{ll} 在首次期中分析檢定 pCR 時，其 p 邊界值為 0.0025。第二次期中分析時，pCR 之 p 邊界值則為 0.0031；EFS 之邊界值需視 pCR 檢定結果，若通過，則 p 邊界值為 0.00002；若 pCR 檢定未通過，則 EFS 之 p 邊界值為 0.00001。OS 需在推翻 pCR 或 EFS 之一後，方能繼續檢定。

特性	Pembrolizumab－化療 (N=784)	安慰劑－化療 (N=390)
PD-L1 狀態		
陽性	656 (83.7)	317 (81.3)
陰性	127 (16.2)	69 (17.7)
ECOG 體能狀態得分		
0	678 (86.5)	341 (87.4)
1	106 (13.5)	49 (12.6)
乳酸脫氫酶 (Lactase dehydrogenase) 程度		
≤正常值上限	631 (80.5)	309 (79.2)
>正常值上限	149 (19.0)	80 (20.5)
給予 carboplatin		
每 3 週	335 (42.7)	167 (42.8)
每週	449 (57.3)	223 (57.2)
原發腫瘤類別		
T1 to T2	580 (74.0)	290 (74.4)
T3 to T4	204 (26.0)	100 (25.6)
淋巴結侵犯		
陽性	405 (51.7)	200 (51.3)
陰性	379 (48.3)	190 (48.7)
整體疾病分期		
第Ⅱ期	590 (75.3)	291 (74.6)
第Ⅲ期	194 (24.7)	98 (25.1)
HER2 IHC		
0–1	595 (75.9)	286 (73.3)
2+	188 (24.0)	104 (26.7)
註：類別變項為人數 (%)		
HER2 IHC, HER2, immunohistochemistry，免疫組織化學染色法。		

在第四次期中分析時，pembrolizumab－化療組和安慰劑－化療組，分別有 783、389 人接受治療，5、0 人進行手術但未接受研究藥物，291、106 人在治療期間停藥，共 487、283 人完整接受所有治療[48]。

(b) 相對療效：

在第二次期中分析（資料擷取時間 2019 年 4 月 24 日止）時，在病理完全反

應達 ypT0/Tis ypN0 之指標，pembrolizumab—化療相較於安慰劑—化療有統計上顯著較佳的效果；在各次族群分析中，pembrolizumab—化療相較於安慰劑—化療，不論在 PD-L1 表現陽性、淋巴結擴散、腫瘤大小、carboplatin 頻次、是否大於 65 歲等，皆有一致較佳的效益結果，然而對於 ECOG 體能狀態方面，得分為 0 分者（即體能狀態較佳者）較傾向使用 pembrolizumab—化療有較佳的 pCR，對於得分為 1 分者則無顯著差異，作者並未對於體能狀態對研究結果的差異討論[49]。

在生活品質結果方面（如表十二），透過 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-BR23 之量表，在前導性治療階段第 21 週和術後輔助治療第 24 週之評測結果顯示，兩組 EORTC QLQ-C30 之整體生活品質在前導性治療的生活品質得分均有相較於基期下降，術後輔助治療均有增加，EORTC QLQ-BR23 在兩組的相較於基期的差異相似，研究者認為使用 pembrolizumab—化療相較於安慰劑—化療不會對於健康相關生活品質有不利的影響，在所有病人回報的結果（patient-reported outcome）評估均沒有出現統計上顯著差異[46]。

表十二 KEYNOTE-522 試驗之病理完全反應療效與生活品質結果

治療藥物	pembrolizumab－化療	安慰劑－化療
病理完全反應（為第一次期中分析，以 2018 年 9 月 24 日為資料切點）		
人數	401	201
主要指標 pCR （ypT0/Tis ypN0） （%）	64.8 （95% CI: 59.9 to 69.5）	51.2 （95% CI: 44.1 to 58.3）
	差異為 13.6（95% CI: 5.4 to 21.8; P<0.001*）	
次要指標		
ypT0 ypN0（%）	59.9 （95% CI: 54.9 to 64.7）	45.3 （95% CI: 38.3 to 52.4）
	差異為 14.5（95% CI: 6.2 to 22.7）	
ypT0/Tis（%）	68.6 （95% CI: 63.8 to 73.1）	53.7 （95% CI: 46.6 to 60.8）
	差異為 14.8（95% CI: 6.8 to 23.0）	
生活品質（以 2021 年 3 月 23 日為資料切點）		
人數	784	390
追蹤期間 中位數	39.1 個月（範圍自 30 至 48 個月）	
QLQ-C30 整體生活品質 [‡] （術前/術後輔助治療階段）（95% CI）	-11.24/2.47	-10.20/2.88
	相較於對照組兩組差異為 -1.04（-3.46 to 1.38）/-0.41（-2.60 to 1.77）	

QLQ-BR23 乳房症狀 [‡]	-9.92/-5.73	-9.78/-6.02
（術前/術後輔助治療階段）（95% CI）	相較於對照組兩組差異為 -0.13 (-1.92 to 1.65)/0.29 (-2.05 to 2.63)	
CI, confidence interval; pCR, pathological complete response。		
*p 邊界值為 0.003，達統計顯著。		
[‡] 分別於第 21 週或第 24 週時和基期相比之最小平方差異。		

另一項共同主要療效指標為無事件發生存活率，研究結果顯示 pembrolizumab-化療相較於安慰劑-化療有統計上顯著無事件存活的改善 (如表十三)，而兩組在無事件存活情形在第四次中期分析時均未到達中位數，最常發生的事件為遠端復發。兩組在各次族群分析中，其無事件存活之效益整體為一致 [45, 48]。

表十三 KEYNOTE-522 試驗之事件發生結果

資料時間	以 2021 年 3 月 23 日為資料切點		以 2023 年 3 月 23 日為資料切點 (研討會摘要)	
分組	pembrolizumab 一化療	安慰劑一化療	pembrolizumab 一化療	安慰劑一化療
人數	784	390	784	390
追蹤期間 中位數	39.1 個月 (範圍自 30 至 48 個月)		63.1 個月	
事件發生率	15.7%	23.8%	18.5%	27.7%
	風險比：0.63 (95% CI: 0.48 to 0.82; P<0.001*)		風險比：0.63 (95% CI: 0.49 to 0.81)	
估計無事件 存活比例	84.5% (95% CI: 81.7 to 86.9)	76.8% (95% CI: 72.2 to 80.7)	81.3% (95% CI: 78.4 to 83.9)	72.3% (95% CI: 67.5 to 76.5)
	在第 36 個月		在第 60 個月	
	人數 (%)			
遠端復發	60 (7.7%)	51 (13.1%)		
局部復發	28 (3.6%)	17 (4.4%)		
疾病進展導 致無法進行 根治性手術	14 (1.8%)	15 (3.8%)		
發生第二原 發性癌症	6 (0.8%)	4 (1.0%)		
死亡	15 (1.9%)	6 (1.5%)		
*根據預先設定之第四次期中分析 EFS 之 p 邊界值 0.01034，達統計上顯著。				

若以 pCR (ypT0/Tis ypN0) 達到與否區分，再進行 EFS 分析時，可發現在達到 pCR 的群體中，EFS 風險比為 0.73 (95% CI 0.39 to 1.36)，36 個月時 EFS 比例分別為 94.4%與 92.5%；而未達到 pCR 的群體中，EFS 風險比為 0.70 (95% CI 0.52 to 0.95)，36 個月時 EFS 比例分別為 67.4%與 56.8%。

在整體存活率方面，因整體存活率數據尚不成熟，在第四次中期分析時 pembrolizumab－化療組共有 80 例(10.2%)死亡，安慰劑－化療組有 55 例(14.1%)死亡 (HR：0.72；95% CI: 0.51 to 1.02)。經估計在第 36 個月時 pembrolizumab－化療組的整體存活率為 89.7% (95% CI: 87.3 to 91.7)，安慰劑－化療組為 86.9% (95% CI: 83.0 to 89.9)，而兩組均未到達整體存活期中位數[48]。

(c) 相對安全性 (表十四)

在安全性方面，參考自第四次期中分析之結果，結果顯示 pembrolizumab－化療與安慰劑－化療在整體不良事件的發生是相似的，pembrolizumab－化療組與安慰劑－化療組相比，有較高的治療相關嚴重不良事件、免疫介導不良事件發生率，且造成較多因治療不良事件導致的終止試驗與死亡案例；大多數治療相關的不良事件發生在術前輔助階段而非術後輔助階段。值得注意的是，pembrolizumab 組有 1 人發生等級 5 肺栓塞、1 人發生等級 5 之自體免疫腦炎。研究者說明免疫介導不良事件亦多發生於前導性治療階段，部分毒性作用可能為不可逆的而需要長期治療，接受治療時需要考量；透過其他癌別的試驗結果可以支持 pembrolizumab 的長期安全性，沒有晚期的毒性作用[48]。

表十四 KEYNOTE-522 試驗之安全性結果摘要 (第四次期中分析)

治療藥物	pembrolizumab-化療	安慰劑-化療
資料時間	2021 年 3 月 23 日	
人數	783	389
追蹤期間中位數	39.1 個月（範圍自 30 至 48 個月）	
安全性（%）（任何等級）		
所有不良事件	99.2	100
三級以上不良反應	82.4	78.7
治療相關嚴重不良事件	34.1	20.1
停止試驗治療	10.7	2.8
治療相關不良事件	98.9	99.7
噁心	63.2	63.0
禿髮	60.2	56.6
貧血	54.8	55.3
嗜中性白血球缺乏症	46.9	47.6
疲勞	42.1	38.8

治療藥物	pembrolizumab-化療	安慰劑-化療
停止試驗治療	27.7	14.1
死亡	0.5	0.3
免疫介導不良事件	33.5	11.3
甲狀腺功能低下	15.1	5.7
嚴重皮膚反應	5.7	1.0
甲狀腺功能亢進	5.2	1.8
腎上腺功能不全	2.6	0
肺炎 (pneumonitis)	2.2	1.5
甲狀腺炎	2.0	1.3
腦垂體炎	1.9	0.3

註 1：治療相關不良事件與免疫介導不良事件為任何等級之不良事比例

註 2：安全性資料是以根據治療 (as-treated) 族群分析，納入已進行隨機分派、至少接受一次試驗藥物或進行手術的病人

(d) 亞洲族群之相對療效與安全性[47]

針對亞洲族群的事後分析，包含 216 名病人來自韓國(n=86)、日本(n=76)、臺灣(n=50)、新加坡(n=4)等國家，佔全體族群的 18.4%。Pembrolizumab—化療病人年齡中位數為 46.0 歲（範圍自 26.0 至 71.0 歲），安慰劑—化療組病人年齡中位數為 47.0 歲（範圍自 24.0 至 71.0 歲）。Pembrolizumab—化療與安慰劑—化療之追蹤期間分別為 39.8 個月（範圍自 30.4 至 46.9 個月）、40.8 個月（範圍自 30.1 至 46.9 個月），在 ECOG 體能狀態為 0 分者分別為 86.8%和 88.8%，兩組在基期的人口學與疾病特徵大致相似，但 pembrolizumab—化療組停經狀態比例高於安慰劑—化療組（62.5% vs. 53.8%）、carboplatin 每周注射之比例也較高（66.9% vs. 58.8%）、腫瘤影響到淋巴結比例則較低（47.1% vs. 51.3%）。[47]

整體而言，在亞洲族群的療效與全體族群相似，pembrolizumab—化療組的 pCR 均高於安慰劑—化療組，但亞洲族群的 pCR 在兩組分別為 58.7%、40.0%，較全體族群低之 pCR 結果低（分別為 64.8% vs. 51.2%）；然而，兩組的差異在亞洲族群較大（亞洲為 18.7%，全體為 13.6%）。有關亞洲族群相關療效結果如表十五[47]。

表十五 KEYNOTE-522 試驗亞洲族群之相對療效結果

治療藥物	pembrolizumab—化療	安慰劑—化療
人數	136	80
病理完全反應（以 2018 年 9 月 24 日為資料切點）		
病理完全反應（%）	58.7 (95% CI: 46.7 to 69.9)	40.0 (95% CI: 26.4 to 54.8)
	差異為 18.7% （95% CI: 0.7 to 35.4）	

無事件存活（以 2021 年 3 月 23 日為資料切點）		
在第 36 個月 估計無事件 發生率 (%)	91.2 (95% CI: 85.0 to 94.9)	77.2 (95% CI: 66.3 to 85.0)
事件發生 (%)	9.6%	25.0%
	風險比 0.35; 95% CI, 0.17 to 0.71	
遠端復發	5.9%	18.8%

亞洲族群與全體族群之不良事件類型、嚴重程度相似，在 pembrolizumab－化療組最常見的任何級別治療相關不良事件是噁心、禿髮和貧血，最常見的三級以上不良事件是嗜中性白血球減少。相對於全體族群而言，亞洲族群的因試驗藥物導致停藥的事件，在 pembrolizumab－化療和安慰劑－化療組分別 14.0%、8.9%，相較於全體族群而言較少（分別為 27.7%、14.1%）。和全體族群相比起來，亞洲族群有相似的治療耐受性；另外，沒有導致死亡的治療相關的不良事件（如表十六）[47]。

表十六 KEYNOTE-522 試驗亞洲族群之相對安全性結果

治療藥物	pembrolizumab-化療	安慰劑-化療
資料時間	以 2021 年 3 月 23 日為資料切點	
人數（術前/術後輔助治療）	136/112	79/68
治療相關不良事件	99.3	100
因試驗藥物導致停藥	14.0	8.9
禿髮	81.6	74.7
噁心	68.4	62.0
貧血	55.9	50.6
周邊感覺神經病變	55.1	49.4
嗜中性白血球減少	51.5	53.2
皮疹	39.0	17.7
免疫介導不良事件	36.8	21.5
甲狀腺功能低下	14.0	6.3
輸注反應	12.5	8.9
甲狀腺功能亢進	5.9	1.3
嚴重皮膚反應	5.9	3.8
註：治療相關不良事件與免疫介導不良事件為任何等級之不良事比例		

B. 系統性文獻回顧與統合分析研究結果摘要[50]

本報告納入一項系統性文獻回顧與網絡統合分析，其研究目的為透過系統性

文獻回顧與網絡統合分析以評估合併 pembrolizumab，化療作為前導性治療，術後以 pembrolizumab 為術後輔助治療，相較於其他前導性治療對早期三陰性乳癌的相對療效。此研究由 Merck & Co., Inc. 出資進行。

此研究包含來自 7 項試驗共 13 篇文獻，其中有 5 篇納入網絡統合分析。所納入的試驗中，除了 KEYNOTE-522 試驗為四盲（quadruple-blind）設計之外，納入的其餘研究皆為開放式作業。其納入的病人皆為早期、局部晚期非轉移性三陰性乳癌的病人，且不論 PD-L1 的表現皆可納入研究。在研究結果方面有 5 項試驗納入病理完全反應的網絡統合分析，4 項試驗納入整體存活期和無事件存活期之網絡統合分析。然而，多數研究沒有說明病人基期特性，但推測各試驗間沒有重大的差異；此研究提及使用 Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool 進行偏差風險評估，但未報告評估結果。這項研究由 Merck & Co., Inc. 資助完成。

此研究之結果主要分為病理完全反應、無事件存活期、整體存活期等三項療效指標，如以下說明。三項指標彙整如表十七。

(a) 病理完全反應（pCR）

研究結果顯示，以 pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin，接著以 pembrolizumab, anthracycline, cyclophosphamide 做為前導性治療，再以 pembrolizumab 為術後輔助治療，相較於以下前導性治療組合在 pCR 有統計上顯著的改善：「paclitaxel, carboplatin 接續 anthracycline, cyclophosphamide」、「paclitaxel 接續 anthracycline, cyclophosphamide」、「paclitaxel, bevacizumab 接續 anthracycline, cyclophosphamide, bevacizumab」。

(b) 無事件存活（EFS）

研究結果顯示，以 pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin，接著以 pembrolizumab, anthracycline, cyclophosphamide 做為前導性治療，再以 pembrolizumab 為術後輔助治療，相較於以下前導性治療組合在無事件存活有統計上顯著的改善：paclitaxel 接著用 anthracycline, cyclophosphamide、paclitaxel, carboplatin 接著用 anthracycline, cyclophosphamide、paclitaxel, carboplatin, veliparib 接著用 anthracycline, cyclophosphamide。

(c) 整體存活（OS）

研究結果顯示，以 pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin，接著以 pembrolizumab, anthracycline, cyclophosphamide 做為前導性治療，再以 pembrolizumab 為術後輔助治療，相較於以下前導性治療組合在整體存活有統計上顯著的改善：paclitaxel 接著用 anthracycline, cyclophosphamide。

表十七 含 pembrolizumab 之治療方案與其他治療方案相比之相對療效

治療方案	病理完全反應	無事件存活	整體存活
Pac + carb→anthra + cyclo	1.36* (1.06 to 1.73)	0.63* (0.48 to 0.82)	0.72 (0.51 to 1.02)
Pac→anthra + cyclo	3.12* (2.04 to 4.85)	0.36* (0.21 to 0.61)	0.45* (0.22 to 0.95)
Doc + carb→anthra + cyclo	1.37 (0.61 to 3.14)	0.54 (0.14 to 2.09)	0.55 (0.12 to 2.59)
Nab-pac→anthra + cyclo	1.19 (0.61 to 2.30)	0.58 (0.28 to 1.17)	0.61 (0.23 to 1.60)
Pac + bev→anthra + cyclo + bev	1.89* (1.07 to 3.30)	-	-
Pac + carb + bev→anthra + cyclo + bev	0.89 (0.50 to 1.59)	-	-
Pac + carb + vel→anthra + cyclo	1.42 (0.92 to 2.21)	0.57* (0.34 to 0.95)	0.55 (0.28 to 1.09)

註 1：anthra 為 anthracycline；bev 為 bevacizumab；carb 為 carboplatin；cyclo 為 cyclophosphamide；doc 為 docetaxel；nab-pac 為 nab-paclitaxel；pac 為 paclitaxel；veli 為 veliparib；→表示為接續使用。

註 2：數據表示為與 pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin，接著以 pembrolizumab, anthracycline, cyclophosphamide 做為前導性治療，再以 pembrolizumab 為術後輔助治療相比之勝算比（95%可信區間）；「*」表示達統計顯著。

(五) 建議者提供之資料

建議者並未進行系統性文獻回顧。在療效評估方面，建議者提供三篇臨床試驗文獻，即 KEYNOTE-522 試驗之研究結果，其包含全體族群第一次、第二次與第四次中期分析，以及亞洲族群於第四次中期分析之結果，試驗摘要已說明於本報告「臨床研究文獻結果摘要」小節，即本報告之參考文獻[47-49]。

建議者提供之療效資料包含臨床試驗之結果、長期療效追蹤之資料，以及生活品質測量的結果。對於本案建議給付之目標群體，所提供臨床試驗採用的對照組符合現行高風險早期三陰性乳癌之治療情境。然而，對於前導性治療後未達 pCR 者，在 NCCN、ASCO、ESMO、我國乳房醫學會的治療指引或共識中，皆提及可使用 capecitabine 做為輔助治療；具有 *BRCA1/2* 基因突變者可使用 olaparib 做為術後輔助治療。考量現行健保給付規定未將此二藥品納入本案目標群體術後

未達 pCR 術後輔助治療之使用，因此所提供之實證尚符合本案目標群體。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

對於高風險早期三陰性乳癌，根據國際指引、我國具有藥品許可證藥品，與現行健保給付品項與給付規定，現前導性治療與術後輔助治療以化療為主，無其他免疫治療方案可供參考。因此，本案可能的療效參考品為現行臨床治療之化學治療方案。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織均建議給付對於本案藥品適用於高風險早期三陰性乳癌。然而各國評估對於適用條件的限制不盡相同。CDA-AMC 建議限制體能狀態、先前未使用、無免疫療法禁忌症；PBAC 和 NICE 則未敘明限制。建議給付之病人疾病狀態描述亦有不同；CDA-AMC 建議用於非轉移性、具有淋巴結擴散或 cT1c N1-2 或 T2-4 N0-2 的三陰性乳癌病人，PBAC 建議用於第二期或第三期三陰性乳癌，NICE 則建議用於高復發風險的早期乳癌或局部晚期之三陰性乳癌，但未明訂高風險定義。對於整體而言，各國建議之使用條件相似於 KEYNOTE 臨床試驗之族群與療程劑量。

(三) 相對臨床療效與安全性

本報告主要納入一項多國多中心、隨機、雙盲之第三期臨床試驗 KEYNOTE-522，研究納入新診斷、先前未接受治療、非轉移性疾病之第IIA期至第IIIB期三陰性乳癌的成人病人。研究結果顯示合併 pembrolizumab，化療於前導性治療，在術後單獨用 pembrolizumab 做為輔助治療，相較於使用安慰劑合併化療做為前導性治療而在術後輔助治療階段使用安慰劑者，在主要療效指標病理完全反應（ypT0/Tis ypN0）方面有顯著改善（分別為 64.8%、51.2%），另有顯著較佳的無事件存活率（分別為 84.5%、76.8%）；而次要療效指標之整體存活率在 pembrolizumab—化療組相較於安慰劑—化療組也傾向有較佳的存活率（分別為 89.7%、86.9%），惟資料尚不成熟，未達統計上顯著差異；生活品質之測量則在兩組之間沒有顯著的差異。相對安全性方面，相較於安慰劑—化療組，在 pembrolizumab—化療組有較高的嚴重不良事件、免疫介導不良事件發生率，且造成較多因治療不良事件導致的終止試驗與死亡案例，但研究者認為 pembrolizumab—化療組的安全性資訊與單獨使用 pembrolizumab，和術前輔助化療一致，合併 pembrolizumab 不會影響化療相關毒性反應的發生率。針對於亞洲族群而言，pembrolizumab—化療組相較於安慰劑—化療組也有和全體族群同樣較佳的病理完全反應療效（分別為 58.7%、40.0%），

但較全體族群低之 pCR 結果低，另有較佳的無事件發生率(分別為 91.2%、77.2%)，而不良事件的發生類型與嚴重程度亦與全體族群類似；亞洲族群的因試驗藥物導致停藥的事件相較於全體族群而言較少，且沒有導致死亡的治療相關的不良事件。另透過網絡統合分析的結果顯示，pembrolizumab 加化療作為前導性治療，術後以 pembrolizumab 為術後輔助治療，相較於其他特定的前導性治療方案，對早期三陰性乳癌在病理完全反應、無事件存活率、整體存活率方面，可能有較佳的相對療效。

然而，在國內外有關早期三陰性乳癌的治療指引或共識中，皆提及術後輔助治療階段可用 capecitabine 治療殘餘疾病，而具有 *BRCA1/2* 基因突變者則可使用 olaparib，但目前尚未有相關臨床試驗比較 pembrolizumab 和 capecitabine 或 olaparib 在術後輔助治療的療效，而缺乏進一步的相對療效或安全性之結果。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題之不足，以下摘錄主要醫療評估組織中對於病友意見蒐集之結果：

PBAC、CDA-AMC、NICE 報告中，病友或病友團體表示，三陰性乳癌的病人通常較年輕，有較年輕的家庭且承擔工作責任，在診斷後會產生嚴重的影響，認為需要更新、有效的標靶治療，以延緩疾病復發或惡化，同時希望可改善生活品質、降低副作用；對於不良事件，病人願意承擔其風險以避免疾病復發。

PBAC 與 CDA-AMC 評估報告中，已接受本案藥品治療之病人認為他們有良好生活品質，且因為知道接受之治療可降低疾病惡化風險，心理層面上有正面效益。此外，病人表示治療副作用很小，可耐受。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2022 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 3 月、7 月公告。
NICE (英國)	於 2022 年 12 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 5 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	兩篇文獻。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CDA-AMC (加拿大) [37]

CDA-AMC 於 2022 年 9 月公開本案相關的之醫療科技評估報告，針對是否給付 pembrolizumab 合併化療作為三陰性乳癌的輔助性療法，並在手術後單獨使用 pembrolizumab 進行審議，最終委員會建議納入給付，值得注意的是，CDA-AMC 建議給付的附帶條件為要求本品降價至少 36%。

在經濟評估部分，廠商提交了一份馬可夫模型的成本效用研究，介入策略為 pembrolizumab 合併化療作為三陰性乳癌的輔助性療法，並在手術後單獨使用 pembrolizumab；比較策略為化療作為三陰性乳癌的輔助性療法，並在手術後不再

使用輔助化療。以加拿大的公共醫療照顧付費者（Canadian publicly funded health care payer）觀點，分析期間為 51 年，介入策略單價 Pembrolizumab 100 mg 品項為 4,400 加幣，而本品與化學治療組合併用於術前輔助治療、再於術後單獨使用本品，療程藥費為 11,733 加幣/每 28 天，此為固定 21 天使用本品 200 毫克的用法，模型療效參數來自 KEYNOTE-522 試驗。

CDA-AMC 認為廠商的經濟評估模型包含以下限制：

- 廠商假設在治療停止後，藥品對於病人局部區域復發及遠距轉移延後的治療效果是持續增加的。
- 有關局部區域復發和遠距轉移後的整體存活率，廠商採用的假設較為悲觀，這與 CDA-AMC 得到的證據和臨床專家意見相矛盾。
- 廠商選擇的生存函數有利於 pembrolizumab 組的治療結果。
- 在估算 pembrolizumab 藥費成本時，廠商假設 pembrolizumab 降低劑量。
- 經濟評估的療效參數來源僅限於 KEYNOTE-522 試驗，但試驗對照組與加拿大臨床治療情境並不一致，預期經濟評估模型將無法藉由 KEYNOTE-522 試驗呈現加拿大的臨床治療情境，委員會認為該問題無法被解決。
- 模型在評估 pembrolizumab 的用法時，採用固定劑量的假設，該假設不一定與臨床治療情境相同。
- 模型中出現了一個錯誤，即模型評估目標族群的死亡率低於一般人口。

基於廠商的經濟評估模型有上述缺失，故 CDA-AMC 調整廠商的經濟評估模型，包括藥物治療效果隨時間減弱，局部區域復發和遠距轉移後的整體存活率採用更合適的生存估計方式，相對劑量假設所有藥物的強度均設定為 100%，採用其他的生存函數，並進行編程錯誤進行修復。CDA-AMC 的基本案例分析，用法設定為固定劑量，另一個情境分析採用按體重計算藥品用量。

CDA-AMC 重新評估結果指出，相較於單用化療，pembrolizumab 併用化療之 ICER 為 81,408 加幣/QALY gained，模型評估兩組的遞增成本差異為 106,930 加幣、遞增 QALY 差異為 1.31，若要使 ICER 達到 50,000 加幣/QALY gained 以符合成本效益，則 CDA-AMC 評估 pembrolizumab 價格至少需調降 36%。

2. PBAC（澳洲）[39][40]

PBAC 分別於 2023 年 3 月、7 月公開本案相關的評估報告，於 2023 年 3 月份，廠商建議給付目標族群：先前未接受過針對新診斷、局部晚期、集中確診（centrally confirmed）的 TNBC 全身治療的高風險早期三陰性乳癌病人，經濟評估相關內容如下：

廠商提交一份成本效果/效用研究用以推估病人的長期存活效益，

pembrolizumab 合併化療作為三陰性乳癌的輔助性療法，並在手術後單獨使用 pembrolizumab；比較策略為化療作為三陰性乳癌的輔助性療法，並在手術後不再使用輔助化療。評估時間設定為 30 年，其中約有 164 週（37.8 個月）的數據來自試驗，採用馬可夫模型以及預期數值分析法（expected value analysis），模型設定為四個健康狀態，分別為無事件存活（event-free survival, EFS）、局部轉移（locoregional recurrence, LR）、遠端轉移（distant metastasis, DM）、死亡，模型評估結果設定為生命年延長（life years gained）以及生活品質校正人年（Quality adjusted life years, QALYs），以每星期為一個經濟評估模型的循環週期，轉移機率為依據 KN-522 試驗數據外推至試驗時間之外，包括了背景死亡率，外推部分採用廣義加碼分布，健康相關的生活品質數據來自 KN-522 試驗的 EQ-5D 數據，有治療的無事件存活的效用值為 0.775、無治療、無事件存活的效用值為 0.785、局部轉移的效用值為 0.693、遠端轉移的效用值為 0.552，若發生第三級以上副作用的效用值為-0.039。

經濟評估模型的關鍵參數設定共有四點，分別為：

- 模型並未設定無事件存活病人接受的治療會逐漸減少，這將嚴重高估 pembrolizumab 組的成本效益，若治療在第八年逐漸減少，ICER 值將增加 20%，若治療在第五年治療減少，ICER 值將增加 102.7%。
- 模型評估時間為 30 年，這將嚴重高估 pembrolizumab 組的成本效益，若評估時間為 20 年，ICER 值將增加 39.1%。
- 外推採用廣義加碼分布，這將中度高估 pembrolizumab 組的成本效益，若採用 Log normal，ICER 值將增加 12.4%。
- 模型並未考慮使用 capecitabine 的可能性，這將中度高估 pembrolizumab 組的成本效益，若考慮到 capecitabine 的使用，ICER 值將增加 12.6%。

在廠商經濟評估結果中，介入組的成本並未公開、9.33 個 QALY，使用化療組的成本為 40,954 澳幣、7.76 個 QALY，遞增 QALY 差異為 1.57，預估 ICER 介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。

於 2023 年 3 月的 PBAC 評估報告，ESC 調整多項參數設定，包括：評估時間設定為 20 年、納入輔助治療使用 capecitabine 的成本與療效、按過去 PBAC 評估 sacituzumab govitecan 設定 mTNBC 的臨終費用、設定在第五年起治療減少，在此情境下，ICER 增加 188%（由 ICER 介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained，增至介於 115,000 至 135,000 澳幣/QALY gained）。

在 PBAC 會議前（pre-PBAC）的回應，廠商提供一份更新後的經濟評估模型，參數設定包括：評估時間設定為 25 年、納入輔助治療使用 capecitabine 的成本與療效、按過去 PBAC 評估 sacituzumab govitecan 時所設定的 mTNBC 臨終費

用、假設在第八年起治療減少，廠商評估在此情境下，ICER 增加 84%（由介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained，增至介於 75,000 至 95,000 澳幣/QALY gained），在 PBAC 會議前，廠商回應內容，除了調整經濟評估模型參數、同時更新建議價格，讓 ICER 值降低，降價後的 ICER 值介於 35,00 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。

針對上述經濟評估結果，PBAC 認為可依循早期再次進入模式（early re-entry pathway），採用簡單的再次申請方式，前提是廠商須依據建議調整經濟評估模型以及財務評估，PBAC 具體提出經濟評估與財務影響的修正建議，如後：

- 在經濟評估模型部分，PBAC 建議廠商需要調整的內容，包括：評估時間設定為 30 年、設定在第五年起治療減少、如同納入輔助治療使用 capecitabine 的成本與療效（如廠商在 pre-PBAC 的回應）、設定臨終費用為 6,050 澳幣（如廠商在 pre-PBAC 的回應）。PBAC 認為經此番調整過後，若廠商提出的價格能夠讓 ICER 低於 35,000 澳幣/QALY gained，則應可給付 pembrolizumab 用於 TNBC。
- 在財務評估部分，PBAC 建議廠商需要調整的內容，包括：不要將盛行個案納入估算、設定 pembrolizumab 在輔助治療的使用率為 75%、或 60%（若 PBS 納入 olaparib 給付於早期乳癌），但 2023 年 3 月 PBAC 不同意 olaparib 給付於早期乳癌病人。
- PBAC 認為需要設有同時考量早期及轉移期的風險分擔方案，於 2023 年 3 月 PBAC 通過 pembrolizumab 用於 CPS $\geq$ 10 的 mTNBC 病人，須考慮到病人可能治癒，也可能早期復發，將使得 mTNBC 期費用有所減少。

PBAC 於 2023 年 7 月公開本案第二次評估報告，廠商依據 PBAC 建議調整經濟評估模型以及財務分析，將調降後之 pembrolizumab 價格代入調整後經濟模型，評估結果呈現 ICER 值介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。財務評估部分則因 PBAC 未建議給付 olaparib 用於早期乳癌，故以不需將 olaparib 納入考量的情境進行調整。對於 PBAC 建議須風險分擔方案同時考量早期及轉移期的影響，廠商再次送審內容提到，會在 PBAC 建議 pembrolizumab 給付後，再行協商。

最終，PBAC 建議 pembrolizumab 擴增給付用於早期（包括 stage II、stage III）三陰性乳癌病人。

3. NICE（英國）[42]

英國 NICE 於 2022 年 12 月公告 pembrolizumab 合併化療用於手術前輔助治療，再於手術後單用 pembrolizumab 輔助治療的評估報告[TA851]，建議給付高復發風險的早期乳癌病人或局部晚期乳癌病人，廠商另有提出商業協議方案，然該

協議還款比例因屬商業機密故無法公開。廠商提出的經濟評估模型，以 pembrolizumab 價格為 2,630 英鎊/100 毫克進行後續推估。

NICE 委員會對經濟評估模型內容，相關意見摘要如後：

■ 廠商提出的模型設計應屬合宜

廠商提出了的經濟評估模型設定有 4 個健康狀態，採用馬可夫模型，模型用來比較化療、pembrolizumab 併用以及化療兩組間的成本效益差異，4 個健康狀態分別是無事件、局部復發、遠端轉移和死亡。證據回顧小組（evidence review group, ERG）認為在遠端轉移狀態，模型並無法區分是屬於疾病進展前或疾病進展後，廠商解釋是因為三陰性乳癌的證據有限，若在遠端轉移健康狀態中包含進展前和進展後的不同狀態，會增加模型的複雜性和不確定性。在遠端轉移狀態下接受第一線轉移治療的病人，廠商的評估模型設定為一次性支付二線和後續轉移治療的費用，上述治療費用約佔化療組所有費用的三分之一，ERG 對這種缺乏精確性的評估方式提出疑慮。NICE 了解到模型設計受三陰性乳癌現有證據的限制。儘管模型有所限制，但如果為了解決這些局限性，將增加模型的複雜性和不確定性，因此得出的結論是廠商提供的經濟評估模型策是可以接受的。

■ 經濟模型採用整體試驗族群是適當的

ERG 強調 KEYNOTE-522 試驗中，歐洲人和完整試驗族群之無事件生存具有不同的風險比。ERG 認為歐洲次族群比全體試驗族群，更為合適呈現英國的臨床治療情況，因而傾向使用歐洲次族群的風險比來評估 pembrolizumab 在模型中的療效。對於廠商在經濟評估模型中採用完整試驗族群使用 pembrolizumab 的療效參數，NICE 一致認為，在反映 NHS 人口的成本效益模型中須考慮證據的適當性，由於沒有明確的理由說明無事件生存期會受到地理區域的影響，因此 NICE 最終結論為在經濟模型中使用整體試驗族群的數據是合適的。

■ 模型的對照組使用 KEYNOTE-522 試驗的對照組是合適的

廠商評估模型的對照組，與 KEYNOTE-522 試驗的對照組一致，ERG 擔心可能無法反映 NHS 的臨床治療情境，由於在 KEYNOTE-522 試驗中，使用 doxorubicin 作為輔助化療的人數多於 epirubicin，這可能無法反映這些化療藥物在臨床上的使用頻率。ERG 注意到在 KEYNOTE-522 試驗的次族群分析顯示，doxorubicin 比 epirubicin 具有更好的療效。臨床專家解釋說，doxorubicin 在臨床並不常用，但它仍然是一個合理的比較藥物。ERG 也質疑試驗對照組手術後只使用安慰劑並未接受輔助治療是否合適，因為有些病人可能使用 capecitabine。臨床專家解釋說，標準治療通常沒有接受手術後的輔助治療，因此手術後安慰劑是合適的比較策略。NICE 最終結論為經濟評估模型中對照組採用 KEYNOTE-

522 試驗的比較組是合適的。

整體而言，廠商的評估模型包括以下假設：

- 利用整體試驗族群的數據評估 pembrolizumab 的療效；
- 在 pembrolizumab 合併化療的介入組和單用化療的對照組，兩組化療的治療組合是和 KEYNOTE-522 試驗設計一樣的；
- 在化療加安慰劑組，使用 Kaplan-Meier 數據的對數常態外推；
- 在化療加 pembrolizumab 組，使用 Kaplan-Meier 數據的廣義伽瑪外推；
- 使用 KEYNOTE-355 試驗，評估遠端轉移狀態下的整體存活率；
- 根據 KEYNOTE-522 試驗的 EQ-5D-5L 數據，評估效用值。

在 ERG 的基礎方案分析，部分假設與廠商相同，兩方差異之處，包括：

- ERG 在評估 pembrolizumab 療效時，使用歐洲人次族群的風險比；
- 在化療加 pembrolizumab 組，ERG 使用 Kaplan-Meier 數據的對數常態外推；
- ERG 使用 KEYNOTE-522 試驗數據評估遠端轉移狀態下的整體存活率。

NICE 認為應採用整體試驗族群數據，但也同意 ERG 的其他假設是合理的，NICE 指出 ERG 亦有使用整體試驗族群的基礎方案分析。NICE 認為 ERG 使用整體試驗族群數據分析的替代版本較為合適。由於後續治療的費用為商業保密，因此無法公開 ICER 值。然而，ERG 替代方案的評估結果，低於一般認定具成本效益的範圍，NICE 討論了早期或局部晚期三陰性乳癌治療的未滿足需求，並考慮到如果減少侵入性乳房手術，可能會為 NHS 帶來潛在的節省效益，而這些費用減少尚未包含在模型中。綜合考慮這些因素，NICE 認為 pembrolizumab 合併化療給付於 NHS，可能具有成本效益，故最終建議納入給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[43]

蘇格蘭 SMC 在 2023 年 5 月完成本案相關的評估報告，針對 pembrolizumab 合併化療的手術前輔助治療，並於術後單用 pembrolizumab 作為輔助治療，用於治療局部晚期或早期具高度復發風險的三陰性乳癌病人，廠商同時提出一項屬簡單折讓的病人可近性方案（patient access scheme, 以下簡稱 PAS），承諾返還固定比例的 pembrolizumab 支付費用，在 pembrolizumab 有 PAS 之情況下，廠商評估 10,402 英鎊/QALY gained，值得注意的是，模型中的比較組在化療後轉移可以併用 atezolizumab 及 nab-paclitaxel，此與台灣給付情況不同，且報告中因商業機密，呈現之結果並未將其他藥品如 atezolizumab 及 nab-paclitaxel 的 PAS 一併納入進行考量，若納入估算，預期評估的 ICER 值應會增加。最終，SMC 同意在廠商願

意提供 PAS，或是直接提供相較於 PAS 相當或更低的價格時，建議將 pembrolizumab 納入給付。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	高風險三陰性乳癌病人
Intervention	pembrolizumab 合併化療
Comparator	化療
Outcome	ICER
Study design	成本效用研究

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 20 日止，以（pembrolizumab、TNBC、cost）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄八。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 9 月 20 日止，本報告以（pembrolizumab、TNBC、cost）做為關鍵字進行搜尋，共尋獲 6 篇高風險早期三陰性乳癌（TNBC）的成本效益文獻，如表十八：

表十八 pembrolizumab 用於 TNBC 病人之成本效益文獻彙整

國家/年度	比較策略	療效參數	評估觀點/時間	評估結果
瑞典 /2024[53]	Pembrolizumab 合併化療 vs 化療	KEYNOTE- 522	瑞士第三方 公共醫療支 付者/51 年	14,114 瑞士法 朗 /QALY gained
哥斯達黎加	Pembrolizumab	KEYNOTE-	哥斯達黎加	21,100 美元

/2023[54]	合併化療 vs 化療	522	第三方支付者/終身	/QALY gained
希臘 /2023[55]	Pembrolizumab 合併化療 vs 化療	KEYNOTE-522	希臘支付者/50 年	20,830 歐元 /QALY gained
哥倫比亞 /2023[56]	Pembrolizumab 合併化療 vs 化療	KEYNOTE-522	哥倫比亞第三方支付者/51 年	COP 71,172,546 /QALY gained
中國 /2023[57]	Pembrolizumab 合併化療 vs 化療	KEYNOTE-522	中國醫療保險系統/10 年	115 896.30 美元 /QALY gained
美國 /2022[58]	Pembrolizumab 合併化療 vs 化療	KEYNOTE-522	美國第三方支付者/51 年	27,285 美元 /QALY gained

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供兩篇經濟效益評估文獻[53, 58]，由於已經彙整於本報告經濟評估文獻回顧表內，故不再重複相關內容。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

2021 年癌症登記年報顯示，乳癌發生個案數共 17,432 人，0-34 歲組共 413 人 (2.37%)、35-49 歲組共 5,184 人 (29.74%)、50-69 歲組共 9,169 人 (52.60%)、70 歲以上共 2,666 人 (15.30%)。按整併期別分類：0 期共 2,612 人 (14.98%)、I 期共 5,287 人 (30.33%)、II 期共 5,808 人 (33.32%)、III 期共 2,174 人 (12.47%)、IV 期共 1,417 人 (8.13%)，另有 134 人不詳。同時考慮發生個案年齡分組與整併期別，個案數分布彙整如表十九。

表十九 乳癌病人之年齡與整併期別分佈

	0-34 歲	35-49 歲	50-69 歲	70 歲以上	合計
分析人數	<u>413 人</u>	<u>5,184 人</u>	<u>9,169 人</u>	<u>2,666 人</u>	<u>17,432 人</u>
0 期	61 人	881 人	1,419 人	251 人	2,612 人
I 期	105 人	1,553 人	2,987 人	642 人	5,287 人
II 期	169 人	1,816 人	2,845 人	978 人	5,808 人

III 期	51 人	599 人	1,081 人	419 人	2,174 人
IV 期	24 人	279 人	779 人	335 人	1,417 人
不詳	3 人	56 人	58 人	17 人	134 人

台灣癌症登記中心公布最新版癌症特定因子分布統計表[59]，2021 年 17,359 名新發乳癌病人，其中屬於 ER(-) PR(-) Her2(-) 共 1,663 人(占 9.58%)、ER(-) PR(-) Her2 (Borderline) 共 47 人(占 0.27%)。

衛生福利部 2023 年公布之死因統計[60]，女性乳癌為十大癌症死亡率之第四名，死亡人數為 2,972 人，死亡年齡中位數為 64 歲；根據同一年度全民健保惡性腫瘤醫療支出「排名前十大癌療費用支出統計表」[61]，乳癌就醫人數約為 178,036 人，每人平均醫療費用約為 11.2 萬點。

(二) 財務影響

1. 建議者之財務影響推估

(1) 臨床地位

本案申請擴增給付 pembrolizumab 與現行給付之化學治療併用，做為高風險早期三陰性乳癌成年病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥，建議者評估對健保財務而言屬新增關係。

(2) 目標族群人數推估

A. 早期高風險之三陰性乳癌病人數

建議者根據 2017 年至 2021 年癌症登記報告，當年初診斷 Stage II 乳癌病人數以及 Stage IIIa、IIIb 乳癌病人數為基礎，計算複合成長率分別為 2.9%、1.4%，並以此推估未來五年之 Stage II 乳癌病人數約 6,497 人至 7,290 人、Stage IIIa、IIIb 乳癌病人數合計約 1,721 人至 1,820 人。接著，根據 2017 年至 2021 年癌症登記長表特定因素 (Site-Specific Factors, SSF) 分布統計，評估 Stage II 與 Stage III 病人屬三陰性的比例分別為 12.2%、12.6%，結合前述推估之病人數，繼而估計未來五年早期高風險^a之三陰性乳癌病人數為第一年 1,009 人至第五年 1,119 人。

B. 符合給付規定的病人數

^a 建議者財務影響分析中之計算定義包括 Stage II、Stage IIIa 以及 IIIb 乳癌新發病人數

建議者假設全部早期高風險的三陰性乳癌病人皆會接受手術，再參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 42 次(2020 年 2 月)會議資料，設定早期高風險之三陰性乳癌病人 ECOG $\leq$ 1 為 90%；另再參考多篇文獻[62-64]，設定符合心肺肝腎功能條件比例為 85%，最終建議者估計未來五年符合本次擴增給付條件的病人數為 772 人至 856 人。

C. pembrolizumab 額外新增使用人數推估

建議者評估上述病人皆會使用 pembrolizumab，因此推估未來五年額外新增 pembrolizumab 用藥人數為第一年 772 人至第五年 856 人。

(3) pembrolizumab 額外新增年度藥費推估

在手術前的前導性輔助治療，建議者根據仿單設定每 3 周為一個治療週期，在第 1 個至第 8 個週期，每個週期使用 pembrolizumab 200 毫克，依現行健保支付價 pembrolizumab 100 毫克為 49,334 元，換算前導治療時期的本品藥費為每人 78.9 萬元，預估未來五年 pembrolizumab 用於前導性治療的年度藥費為第一年 6.09 億元至第五年 6.76 億元。

在術後的輔助治療，建議者根據仿單設定同樣每 3 周為一個治療週期，在第 9 個至第 17 個週期，每個週期使用 pembrolizumab 200 毫克，依現行健保支付價，換算術後輔助治療時期的本品藥費為每人 88.8 萬元，預估未來五年在術後輔助治療時期的本品年度藥費為第一年 6.86 億元至第五年 7.60 億元。

綜上，建議者評估在本次擴增給付通過後，未來五年 pembrolizumab 新增之年度藥費為第一年 12.95 億元至第五年 14.36 億元。

(4) 財務影響

建議者預估本品將與現行給付之化療併用，故本案新增的年度藥費即藥費財務影響。

2. 本報告對於建議者財務影響推估之評論與校正

(1) 臨床地位

對於建議者評估本次申請給付條件為 pembrolizumab 與化學治療併用做為高風險早期三陰性乳癌成年病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用 pembrolizumab 做為輔助治療用藥，對健保財務而言屬新增關係，經檢視現行給付規定，本報告認為建議者的設定大致合理，然而由於 pembrolizumab 需要與化療併用於手術前的輔助治療，又部分化療藥品並未被健保給付用於早期乳癌，因

此除 pembrolizumab 之外，本案擴增給付通過後可能同時擴增其他化療的給付範圍，然相關化療是否一同擴增給付，仍待屆時審議決定。

(2) 目標族群人數推估

A. 早期高風險之三陰性乳癌病人數

建議者根據癌症登記報告、癌症登記長表特定因素 (Site-Specific Factors, SSF) 分布統計，評估 Stage II 以及 Stage IIIa、IIIb 的三陰性乳癌病人數，做為目標族群的推估基礎，然本報告顧及建議擴增之給付規定未針對高風險或高復發風險進行明確定義，恐影響後續的用藥人數評估，為避免本報告與建議者的估算基礎有所差異，因此，本報告暫參考建議者於目標族群人數的推估邏輯，假設建議者設定本次申請健保擴增給付 pembrolizumab 是用於初診斷之 stage II 以及 Stage IIIa、IIIb 的三陰性乳癌病人，並不再額外納入現行盛行個案及 Stage IIIC 病人族群的前提下，本報告認為建議者採用之參數設定與推估邏輯大致合理。

另因建議者可能未注意到歷年國健署公告癌症登記報告書的個案數略多於納入長表分析的個案數，考量數據的一致性，本報告改採用癌症登記線上互動查詢系統下載 2017 年到 2021 年乳癌個案數及 AJCC 整併分析比例，推估未來五年 Stage II 及 Stage III 的新發乳癌病人數，再依據長表 2021 年第二期以及第三期中三陰性比例分別為 12.95% 以及 12.44%，推估未來五年 Stage II 及 Stage III 的新發三陰性乳癌病人數。此外，對於建議者依據癌症登記線上互動查詢系統評估 Stage IIIa、IIIb 個案合計占第 III 期的 75.22%，由於目前癌症登記線上互動查詢系統並無法細分 IIIa/IIIb/IIIC，本報告暫依過去評估其他藥品所下載資料，以 2020 年個案資料為基礎，評估 IIIa 以及 IIIb 個案占第三期的 76.87%，綜合上述，本報告預估未來五年早期高風險之三陰性乳癌病人數為第一年 1,079 人至第五年 1,173 人。

B. 符合 Keytruda® (Pembrolizumab) 給付規定的病人數

對於建議者假設早期高風險之三陰性乳癌病人 ECOG ≤ 1 為 90%、符合心肺肝腎功能條件比例為 85%，本報告注意到建議者參考文獻[62-64]，皆非台灣三陰性乳癌病人的相關研究，也能理解本土三陰性早期乳癌的文獻有限，但在評估三陰性乳癌病人的心臟功能時，建議者參考 doxorubicin 用藥個案的研究，本報告考量 doxorubicin 使用禁忌包括嚴重心肌功能不全，倘若病人心臟功能太差，不適合使用 doxorubicin，因此認為 doxorubicin 用藥個案的數據恐無推估全體三陰性乳癌病人的心臟功能，再者，建議者參考另兩篇本土一般成人研究，推估三陰性乳癌病人肝腎功能不佳的比例，本報告認為建議者提供文獻可能並無法反映台灣早期三陰性乳癌病人的疾病特徵，但參考 PBAC 在 2023 年 3 月完成的評估報告，當時廠商評估 ECOG 0 或 1 的比例為 78%，雖然 PBAC 委員會表示可能低

估，但並未要求廠商更動假設後重新送件，本報告考量建議者評估符合相關規定比例 76.5% ($=90\%*85\%$)，與澳洲廠商估算 ECOG 0 或 1 的比例相近，因此沿用建議者假設，最終，本報告估計未來五年符合給付條件的病人數為 826 人至 897 人。

(3) pembrolizumab 額外新增使用人數推估

建議者假設在給付條件擴增通過後，所有病人皆會接受 pembrolizumab 於術前化療合併使用、術後單用，本報告認為相關設定為不低估財務影響的保守假設，故沿用相同假設，最終，本報告估計未來五年額外新增 pembrolizumab 使用人數為第一年 826 人至第五年 897 人。

(4) pembrolizumab 額外新增年度藥費推估

根據 pembrolizumab 仿單，本報告假設本次新增目標族群每人術前與術後使用 pembrolizumab 共 17 個週期，每個週期使用 pembrolizumab 200 毫克，每位病人的 pembrolizumab 年度藥費為 167.7 萬元，評估未來五年 pembrolizumab 年度藥費，第一年增加 13.85 億元至第五年 15.05 億元。

然而，依據 PBAC 的評估報告認為接受術後輔助治療的比例應參考 KEYNOTE-522 試驗接受比例 75%，而建議者送審資料評估每位病人皆完整使用 17 個週期，本報告考慮到此參數具有不確定性，將依據試驗數據分析，呈現於敏感度分析。

(5) 其他藥費推估

經諮詢臨床醫師，醫師表示現臨床上（原情境）約有九成早期乳癌病人採術前化療輔助治療，其餘病人則採術後化療輔助治療（自費 capecitabine），又建議者在其財務影響分析中所提出本次擴增給付通過後（新情境），所有新增之目標族群均會使用 pembrolizumab 併用化療（包括 paclitaxel、carboplatin、doxorubicin 或 epirubicin、cyclophosphamide）進行術前輔助治療的設定，由於原情境下已有給付部分術前化療，故本報告後續僅針對新情境下可能額外新增之化療藥費進行推估。本報告估計在本次給付規定擴增通過後，未來五年與 pembrolizumab 併用的新增化療費用約 0.45 億元至 0.49 億元，然相關化療費用是否於本次擴增給付中一併給付，仍有待屆時審議決定。

A. 原情境下採術前化療輔助治療族群，於新情境下可能新增之化療藥費推估

本報告參考臨床專家意見假設目標族群中接受術前化療輔助治療的病人比例為 90%，預估未來五年接受手術前使用化療輔助治療的病人數約 743 人至 807

人。

經檢視現行給付規定，在本案通過後，由於 carboplatin 並未給付於早期乳癌，故在給付規定擴增通過後，可能同時擴增 carboplatin 用於本案目標族群，進而增加藥費支出。本報告依據 carboplatin 仿單假設每療程使用一次，每次使用劑量 750 毫克，再以 carboplatin 常用規格量 150 毫克，現行健保支付價每支 1,201 元，計算每人使用 4 個療程共 24,020 元，預估新情境下未來五年新增 carboplatin 年度藥費 0.18 億元至 0.19 億元。

另一方面，paclitaxel 現行只給付於腋下淋巴結轉移的乳癌病人，由於部分早期乳癌病人並未發生腋下淋巴結轉移，故若健保一併擴增 paclitaxel 給付適應症，健保亦將同時增加該群病人使用 paclitaxel 的藥費支出。本報告依據 2020 年癌症登記線上互動查詢系統數據，以第 II 期占第 II、IIIa、IIIb 期的 84%，假設無腋下淋巴轉移的比例約 84%，預估未來五年無腋下轉移病人約 621 人至 675 人，另參考國民營養健康狀況變遷調查（2017 年至 2020 年）45 至 65 歲女性之加權平均身高與體重，假設病人體表面積為 1.602m^2 ，以 paclitaxel 健保申報常用規格量 30 毫克的支付價為 476 元，依據仿單設定每個療程使用三次 paclitaxel，每次 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ，計算每人使用 4 個療程共 28,560 元，預估未來五年新增 paclitaxel 年度藥費 0.21 億元至 0.23 億元。

綜上，合計在本次擴增給付通過後，未來五年可能新增 carboplatin 藥費及 paclitaxel 藥費共 0.39 億元至共 0.42 億元。

B. 原情境下採術後化療輔助治療族群，於新情境下可能新增之化療藥費推估

按建議者之假設，原先於術後使用 capecitabine 的病人，在新情境下將轉往術前使用 pembrolizumab 併用 paclitaxel、carboplatin、doxorubicin 或 epirubicin、cyclophosphamide，另因 capecitabine 並未給付於早期乳癌病人，故沒有取代其他藥費的效益。

本報告參考專家意見假設診斷後進行術後化療輔助治療的比例為 10%，預估未來五年該群病人數約 83 人至 90 人。本報告設定在新情境下，carboplatin 及 paclitaxel 的藥費沿用前一段落的估算方式，惟 paclitaxel 的人數計算採無論是否腋下轉移皆納入計算；而針對 doxorubicin 或 epirubicin 藥費推估部分，本報告暫假設病人皆選擇 doxorubicin，依據仿單設定 doxorubicin 每次 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、體表面積 1.602m^2 、doxorubicin 健保申報常用規格量 10 毫克的支付價 380 元，計算每人使用 4 個療程共 19,760 元；cyclophosphamide 藥費推估則依據仿單以每個療程使用一次 $600\text{mg}/\text{m}^2$ 、體表面積 1.602m^2 、cyclophosphamide 健保申報常用規格量 200 毫克的支付價 78 元，計算每人使用 4 個療程共 1,560 元，預估在本次擴增給付條件通過後，未來五年化療藥費每年約增加 0.06 億元至 0.07 億元。

(6) 其他醫療費用估算

本報告考量於 pembrolizumab 於術前是與化療併用，原來化療藥品已申報輸注費用，又併用 pembrolizumab 增加輸注費用支出的機會不高；於手術後單用 pembrolizumab 雖會增加輸注費用，但考量相較於 pembrolizumab 藥費，輸注費用影響甚小。綜上，考量相關費用應不至於對財務影響產生影響，故暫不納入估算。

(7) 財務影響

綜上所述，因本次擴增給付對健保財務而言屬新增關係，故在擴增通過後未來五年 pembrolizumab 的藥費財務影響同新增之年度藥費，第一年約增加 13.85 億元至第五年約增加 15.05 億元；此外，倘若最終審議同意同時擴增給付併用化療的費用，則藥費財務影響將略為提高，第一年約增加 14.31 億元至第五年約增加 15.54 億元。

本報告考量 Lynparza（藥品成分 olaparib）現有衛生福利部適應症核可範圍包括早期乳癌病人，然目前尚未納入申請納入健保給付，倘若未來 olaparib 獲健保署擴增給付，則由於部份三陰性乳癌病人亦屬 BRCA 1/2 突變病人族群，故目標族群可能與本案申請之給付範圍重疊，屆時須視健保通過 pembrolizumab 以及 olaparib 給付條件重新進行財務影響評估。

(8) 敏感度分析

倘若接受術後輔助治療的比例，依據 KEYNOTE-522 試驗假設為 75%，評估每位病人在手術前皆完整使用 8 個週期，手術後接受 9 個週期輔助治療的比例為 75%，評估未來五年額外新增之 pembrolizumab 年度藥費第一年約 12.02 億元至第五年 13.05 億元（即藥費財務影響）；若將新增併用的化療藥費納入估算，未來五年藥費財務影響為第一年 12.47 億元至第五年 13.55 億元。

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC：

於 2022 年 9 月公開本案相關醫療科技評估報告，考量廠商的經濟模型有缺失，故進行相關調整，包括藥物隨時間治療效果的減弱、局部區域復發和遠距轉移後的整體存活率的估計方式等，CDA-AMC 重新評估結果為，pembrolizumab 併用化療相較於單用化療，ICER 為 81,408 加幣/QALY gained，若以 50,000 加幣/QALY gained 作為願付閾值，CDA-AMC 評估 pembrolizumab 價格至少需調降 36%，才可能具有成本效益。

2. 澳洲 PBAC：

PBAC 於 2023 年 7 月公開本案第二次評估報告，廠商依據 2023 年 3 月 PBAC 評估報告修正建議，在 pembrolizumab 價格調降後，經濟評估結果呈現 ICER 值介於 35,000 澳幣/QALY gained 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。值得注意的是，PBAC 於 2023 年 7 月報告提及，於 2023 年 3 月 PBAC 通過 pembrolizumab 用於 CPS $\geq$ 10 的 mTNBC 病人，與目前台灣尚未給付免疫治療藥品於轉移期三陰性乳癌的臨床治療情境有所不同。此外，考慮到病人可能治癒，也可能早期復發，將使得 mTNBC 期費用有所減少，PBAC 認為需要設有同時考量早期及轉移期的風險分擔方案。

3. 英國 NICE：

英國 NICE 於 2022 年 12 月公告 pembrolizumab 合併化療用於手術前輔助治療再於手術後單用 pembrolizumab 輔助治療的評估報告[TA851]，建議給付用於高復發風險的早期乳癌病人或局部晚期乳癌病人，廠商另有提出商業協議方案，因協議還款比例屬無法公開的商業機密，故評估報告並未公開 ICER 值。

4. 蘇格蘭 SMC：

蘇格蘭 SMC 在 2023 年 5 月完成本案相關的評估報告，針對 pembrolizumab 合併化療的手術前輔助治療，並於術後單用 pembrolizumab 作為輔助治療，用於治療局部晚期或早期具高度復發風險的三陰性乳癌病人。在 pembrolizumab 價格有納入 PAS 考量之前提下，廠商評估之 ICER 為 10,402 英鎊/QALY gained，值得注意的是，經濟模型中設定的比較組在化療後轉移可以併用 atezolizumab 及 nab-paclitaxel，該設定與台灣給付情況不同，且評估並未將其他藥品如

atezolizumab 及 nab-paclitaxel 的 PAS 一併納入考量，若納入估算，預期 ICER 值應會增加。最終，SMC 同意在廠商願意提供 PAS，或是直接提供相較於 PAS 相當或更低的價格時，建議將 pembrolizumab 納入給付。

(二) 財務影響

1. 建議者申請擴增給付 pembrolizumab 與化學治療併用，做為高風險早期三陰性乳癌成年病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為術後輔助治療用藥。推估未來五年（2025 年至 2029 年），pembrolizumab 用藥人數為第一年 772 人至第五年 856 人，pembrolizumab 年度藥費約為第一年 12.95 億元至第五年 14.36 億元，建議者認為 pembrolizumab 年度藥費即本案的財務影響。
2. 本報告參考建議者的目標族群人數推估邏輯，假設建議者是申請健保給付擴增給付 pembrolizumab 於初診斷之 Stage II 以及 Stage III、IIIb 的三陰性乳癌病人，假設每人使用 pembrolizumab 共 17 個週期，評估未來五年（2025 年至 2029 年）pembrolizumab 年度藥費，第一年增加 13.85 億元至第五年 15.05 億元（即藥費財務影響）；倘若最終審議同意同時擴增相關化療給付，則藥費財務影響則略為提高，第一年約增加 14.31 億元至第五年約增加 15.54 億元。
3. 依據 KEYNOTE-522 試驗，本報告假設病人在手術前皆使用 8 個週期，手術後接受 9 個週期輔助治療的比例為 75% 的設定下進行敏感度分析，分析結果顯示未來五年 pembrolizumab 年度藥費第一年增加 12.02 億元至第五年 13.05 億元（同藥費財務影響）；倘若最終審議同意同時擴增相關化療給付，則藥費財務影響提高為第一年增加 12.47 億元至第五年增加 13.55 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2025 年 2 月健保藥品專家諮詢會議建議擴增給付範圍至早期三陰性乳癌，本報告依據藥品專家諮詢會議建議的給付規定重新進行財務影響評估，以 2025 年 4 月起本品健保支付價 49,333 元，術前 8 個週期、術後 9 個週期，推估每人術前本品藥費 78.9 萬元、術後 88.8 萬元，術後使用比例依據 KEYNOTE-522 試驗 non-pCR 比例約 35%，加權換算後每人本品年度藥費為 110 萬元，再依建議者設定之市占率推算未來五年本品用藥人數，本報告估算本品年度藥費第一年 9.09 億元到第五年 9.87 億元，納入新增合併使用的化療藥費後，本案財務影響為第一年 9.54 億元到第五年 10.35 億元。

參考資料

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229-263.
2. 國民健康署 . 十大癌症發生率 .
https://www.gender ey.gov.tw/gecdb/Stat_Statistics_DetailData.aspx?sn=nLF9GdMD%2B%2Bv41SsobdVgKw%3D%3D&d=x6hHAJy%2F6kd5%2FI2WaRjP4Q%3D%3D. Published 2024. Accessed August 30, 2024.
3. 衛生福利部. 主要死亡原因. <https://www.mohw.gov.tw/dl-89198-1c69bcc4-e539-4c00-9588-913c73846872.html>. Published 2024. Accessed August 30, 2024.
4. Li Y, Zhang H, Merkher Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 2022; 15(1): 121.
5. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol* 2022; 17: 181-204.
6. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J* 2021; 27(1): 8-16.
7. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 2020; 22(1): 61.
8. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(6): 438-451.
9. Chen LH, Kuo WH, Tsai MH, et al. Identification of prognostic genes for recurrent risk prediction in triple negative breast cancer patients in Taiwan. *PLoS One* 2011; 6(11): e28222.
10. Lin C, Chien SY, Kuo SJ, et al. A 10-year follow-up of triple-negative breast cancer patients in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(3): 161-167.
11. Wang YA, Jian JW, Hung CF, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 315.
12. Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *Journal of Oncology Practice* 2017; 13(5): 301-303.
13. 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.
14. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5): 1082-1089.
15. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, et al. Association of Screening and

- Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *Jama* 2018; 319(2): 154-164.
16. 林惠文, 顏啟華, 應宗和. 乳癌的篩檢與診斷. *基層醫學* 2006; 21(12): 352-358.
 17. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol* 2018; 233(7): 5200-5213.
 18. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016; 57 Suppl 1: 9s-16s.
 19. Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol* 2020; 57(6): 1245-1261.
 20. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121(7): 2750-2767.
 21. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health* 2021; 17(3): 234-238.
 22. Okuma HS, Yonemori K. BRCA Gene Mutations and Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1026: 271-286.
 23. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, et al. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2024; 42(5): 584-604.
 24. NCCN. Breast Cancer. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Published 2024. Accessed August 30, 2024.
 25. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, for the Neoadjuvant Chemotherapy ET, Panel TTfBCGE. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(15): 1696-1698.
 26. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(6): 685-693.
 27. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(13): 1485-1505.
 28. Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR; Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage

- HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(26): 2959-2961.
29. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(36): 4073-4126.
 30. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up^{☆}. *Annals of Oncology* 2024; 35(2): 159-182.
 31. 台灣乳房醫學會 . 2022 Triple Negative Breast Cancer Consensus. https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/Content_List_Page.aspx?pid=2&uid=49&cid=1369. Published 2022. Accessed August 30, 2024.
 32. USFDA. KEYTRUDA®. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125514s157lbl.pdf. Published 2024. Accessed.
 33. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed September 4, 2024.
 34. 食品藥物管理署 . 西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed May 17, 2024.
 35. 中央健康保險署 . 最新版藥品給付規定內容. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2024. Accessed September 5, 2024.
 36. CDA-AMC. Reimbursement Review Reports. <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed Sep 11, 2024.
 37. CDA-AMC. CADTH Reimbursement Recommendation: Pembrolizumab. <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-3>. Published 2022. Accessed August 30, 2024.
 38. PBAC. Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed September 11, 2024.
 39. PBAC. Public Summary Document (PSD) March 2023 PBAC Meeting: Pembrolizumab(early breast cancer). <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/pembrolizumab-earlyTNBC-keytruda-PSD-March-2023>. Published 2023. Accessed September 11, 2024.

40. PBAC. Public Summary Document (PSD) July 2023 PBAC Meeting: Pembrolizumab. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/pembrolizumab-Keytruda-PSD-July-2023>. Published 2023. Accessed September 11, 2024.
41. NICE. Guidance, NICE advice and quality standards. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed September 13, 2024.
42. NICE. Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/chapter/4-Implementation>. Published 2022. Accessed September 13, 2024.
43. SMC. Medicines advice. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed September 11, 2024.
44. SMC. Pembrolizumab concentrate for solution for infusion (Keytruda®). <https://scottishmedicines.org.uk/media/7613/pembrolizumab-keytruda-final-may-2023-for-website.pdf>. Published 2023. Accessed September 11, 2024.
45. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for early-stage triple-negative breast cancer: updated event-free survival results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. *Cancer research* 2024; 84(9).
46. Dent R, Cortes J, Pusztai L, et al. Neoadjuvant pembrolizumab+chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for Early-Stage Triple-Negative breast cancer: quality-of-Life results from randomized KEYNOTE-522 study. *Journal of the National Cancer Institute* 2024.
47. Takahashi M, Cortés J, Dent R, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Pembrolizumab in Patients with Early Triple-Negative Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2023; 6(11): E2342107.
48. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(6): 556-567.
49. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(9): 810-821.
50. Cortes J, Haiderali A, Huang M, et al. Neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy regimens for the treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2023; 23(1).
51. Clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs

- Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036488>. Accessed September 16, 2024.
52. Azam F, Latif MF, Farooq A, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol* 2019; 12(3): 728-736.
 53. Favre-Bulle A, Huang M, Haiderali A, Bhadhuri A. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Early-Stage, Triple-Negative Breast Cancer in Switzerland. *PharmacoEconomics - open* 2024; 8(1): 91-101.
 54. Rendon AM, Cordoba R, Wurcel V, et al. EE524 Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple Negative Breast Cancer in Costa Rica. *Value in Health* 2023; 26(12, Supplement): S152.
 55. Yfantopoulos N, Athanasopoulos C, Haiderali A, et al. EE210 Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Continued as a Single Agent as Adjuvant Therapy for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in Greece. *Value in Health* 2023; 26(12): S91.
 56. Brugués Maya R, Urrego JC, Marrugo C, et al. Cost-effectiveness of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer in Colombia. *Annals of Oncology* 2023; 34: S286.
 57. Zhu W, Hong W, Zheng M, Ma G, Shen A. Combination of pembrolizumab and chemotherapy as first-line treatment in advanced triple-negative breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* 2023; 32(7): 587-597.
 58. Fasching PA, Huang M, Haiderali A, et al. 99P Cost effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy as neoadjuvant therapy and continued as a single agent as adjuvant therapy for high-risk early-stage TNBC in the United States. *Annals of Oncology* 2022; 33: S170-S171.
 59. 民國 110 年癌症特定因子分布統計表. editor. https://twcr.tw/?page_id=1354. Accessed September 10, 2024.
 60. 衛生福利部 112 年國人死因統計結果. editor. <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-79055-1.html>. Published 2023. Accessed September 10, 2024.
 61. 112 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計(113.03.25 新增). editor. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-6018-9886a-3042-1.html>. Accessed 0910, 2024.
 62. Hao W, Shi Y, Qin Y, et al. Platycodon grandiflorum Protects Against

- Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Early Breast Cancer Patients. *Integrative cancer therapies* 2020; 19: 1534735420945017.
63. Chen C-H, Huang M-H, Yang J-C, et al. Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22(9): 1482-1489.
64. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006; 48(5): 727-738.

附錄

附錄一 Keytruda® 許可適應症

黑色素細胞瘤
1. 治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。 2. 作為輔助性療法治療患有第 IIB 或 IIC 期黑色素瘤並已進行完全切除的成人與 12 歲以上兒童病人。 3. 作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人
非小細胞肺癌
1. 單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1（tumor proportion score（TPS）$\geq 1\%$）且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。 2. 單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1（tumor proportion score $\geq 1\%$）的晚期非小細胞肺癌病人[參見用法及用量（3.1）]，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 3. 與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 4. 與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 5. 與含 cisplatin 化療藥物併用，做為可切除的非小細胞肺癌病人（腫瘤大小 >4 公分，淋巴結分期 $\leq N2$）的前導性治療用藥（neoadjuvant therapy），並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥（adjuvant therapy）。 6. 單獨使用，作為已完全切除之第 IB 期（T2a ≥ 4 公分）、第 II 期或第 IIIA 期（UICC/AJCC 分期系統第 7 版）非小細胞肺癌（NSCLC）病人的輔助治療。
典型何杰金氏淋巴瘤
1. 治療罹患復發或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人病人。 2. 治療罹患頑固性或先前至少已接受兩線治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的兒童病人。
頭頸部鱗狀細胞癌

1. 與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC) 病人的第一線治療藥物。 2. 單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數 (CPS) ≥ 1]之病人的第一線治療藥物。 3. 單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數 (CPS) ≥ 1]的病人。
泌尿道上皮癌
1. 與 enfortumab vedotin 併用，治療不適合接受含 cisplatin 化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人。 2. 此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。 3. 單獨使用，治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後 12 個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。 4. 單獨使用，治療不適合接受任何含鉑化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。 5. 單獨使用，治療有原位癌 (CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤，且不適合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗 (BCG) 無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌 (NMIBC) 病人。
胃癌
1. 與 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2- 陰性胃腺癌 (adenocarcinoma) 或胃食道接合部 (gastroesophageal junction, GEJ) 腺癌成年病人的第一線治療藥物。 2. 與 trastuzumab、fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陽性胃腺癌或胃食道接合部 (GEJ) 腺癌病人的第一線治療藥物。此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤
治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的成人及兒童病人。 使用限制:不建議對立即需要細胞減量治療之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤病人使用 KEYTRUDA。
高微衛星不穩定性 (microsatellite instability high; MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足性 (mismatch repair deficient; dMMR) 癌症

1. 治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性 (MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 之下列癌症的成人病人: 2. 使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌, 或 3. 於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。 此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准, 此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌
做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性 (MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 大腸直腸癌 (CRC) 病人的第一線治療藥物。
肝細胞癌
治療先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC) 病人。 此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准, 此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
膽管癌 (Biliary Tract Carcinoma)
與 gemcitabine 及 cisplatin 併用, 治療患有局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌 (BTC) 的病人。
子宮頸癌
1. 與化學療法併用, 合併或不合併 bevacizumab, 治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS$\geq$1) 的持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人。 2. 單獨使用, 治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS$\geq$1), 且在接受化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移性子宮頸癌病人。
腎細胞癌
1. 與 axitinib 併用, 做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。 2. 與 lenvatinib 併用, 做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。 3. 做為中高或高復發風險腎細胞癌成人病人在腎切除術後或腎臟及轉移病灶切除後的輔助治療。
子宮內膜癌
1. 與 lenvatinib 併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化, 且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。 2. 說明: 對於高微衛星不穩定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (mismatch repair deficient, dMMR) 之病人, pembrolizumab 併用 lenvatinib 的療效是否優於 pembrolizumab 單一療法在臨床試驗中未評估。
食道癌

1. 與含鉑及 fluoropyrimidine 之化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性食道癌或胃食道接合部癌病人的第一線治療藥物。
2. 作為單一療法，治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現（綜合陽性分數[CPS]≥10），且先前曾接受一種（含）以上全身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。

三陰性乳癌（Triple Negative Breast Cancer）

1. 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌（TNBC）病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。
2. 與化學療法併用，治療局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌（TNBC），且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現（綜合陽性分數[CPS]≥10）病人。

高腫瘤突變負荷量（Tumor Mutational Burden-High; TMB-H）癌症

1. 治療患有無法切除或轉移性、經確效之試驗檢測出高腫瘤突變負荷量（TMB-H） [≥10 mutations/megabase（mut/Mb）]、於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇之實體腫瘤的成人病人。
2. 此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

附錄二 Pembrolizumab 相關健保給付規定

9.69.免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab ; ipilimumab 製劑):(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1)

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1) 黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。

(2) 非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

I. 不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：

i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade $\geq$ 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade $\geq$ 2 peripheral neuropathy

iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。

III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線（含）以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。

(3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植（HSCT）與移植後 brentuximab vedotin （BV）治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。

(4) 泌尿道上皮癌：使用含 atezolizumab 藥品成分須於 113 年 8 月 1 日前審核同意用藥。（ 109/11/1、112/10/1、113/8/1）

I. 不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade $\geq$ 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade $\geq$ 2 peripheral neuropathy

iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

III. （略）

- (5) 頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌): (108/4/1、109/11/1、112/12/1)
- I. 先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性 (第三期或第四期) 頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(112/12/1)
 - II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後, 又有疾病惡化的復發性或轉移性 (第三期或第四期) 頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(108/4/1、109/11/1、112/12/1)
 - III. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用, 且治療失敗時不可互換。(108/4/1)
- (6) 轉移性胃癌: 先前已使用過二線 (含) 以上化學治療均失敗, 又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者, 且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥, 後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)
- (7) - (10) (略)
2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內, 併用其他藥品於下列患者: (112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)
- (1) (略)
 - (2) 轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥: 限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程, 接續單用 pembrolizumab 治療。(112/12/1、113/4/1、113/8/1)
 - (3) - (5) (略)
3. 使用條件:
- (1) 病人身體狀況良好 (ECOG $\leq$ 1)。
 - (2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件:
 - I. NYHA (the New York Heart Association) Functional Class I 或 II
 - II. GOT<60U/L 及 GPT<60U/L, 且 T-bilirubin<1.5mg/dL (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)
 - III. 腎功能: (晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1、112/10/1)
 - i. 泌尿道上皮癌第一線用藥: eGFR>30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。
 - ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥: eGFR>30mL/min/1.73m²。
 - iii. 泌尿道上皮癌維持治療 (112/10/1): eGFR>30mL/min/1.73m²。
 - iv. 其他癌別: Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。
 - (3) 病人之生物標記表現: 除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外, 依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表: (109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
------	--

黑色素瘤	不需檢附報告
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS $\geq$ 50%
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS $\geq$ 50%
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS $\geq$ 50%
鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥 (併用化療)	TPS 1~49%
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS $\geq$ 10
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS $\geq$ 10
泌尿道上皮癌維持療法	本藥品尚未給付於此適應症
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	CPS $\geq$ 20
頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	TPS $\geq$ 50%
胃癌 (109 年 4 月 1 日前審核同意符合續用申請條件者)	CPS $\geq$ 1

- * Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法
- (4) 每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物 (atezolizumab 與 bevacizumab 併用於晚期肝細胞癌第一線用藥除外)，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。(enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥除外)。(108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1)
- (5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。(109/4/1、109/11/1)
- (6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料(不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。(108/4/1、110/10/1、111/6/1)
- (7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：(108/6/1、109/11/1、111/6/1、113/6/1)
- I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)
- II. 生物標記表現量檢測報告：PD-L1 表現量檢測結果需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)
- III. 病人身體狀況良好 (ECOG $\leq$ 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。
- IV. 病人 12 週內之疾病影像檢查及報告 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶

為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。

V. 先前已接受過之治療與完整用藥資料 (如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程) 及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E. 治療紀錄。

VI. 使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫 (treatment protocol)。

VII. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score > 6

VIII. 其他佐證病歷資料。

(8) 用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準 (HCC 患者以 mRECIST 標準) 評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：(109/4/1、109/11/1)

I. 有療效反應 (PR 及 CR) 者得繼續用藥；

II. 出現疾病惡化 (PD) 或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；

III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審核定日起 24 週期限者，不得申請續用。

IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者 (SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。

(9) 申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)

I. 病人身體狀況良好 (ECOG ≤ 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。

II. 以 i-RECIST 標準 (HCC 患者以 mRECIST 標準) 評定之藥物療效反應 (PR、CR、SD) 資料、影像檢查及報告 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。

III. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6

IV.其他佐證病歷資料。

4.登錄與結案作業：(109/11/1)

- (1) 醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記 (PD-L1) 檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。
- (2) 病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。
- (3) 已結案者自結案日後不予支付藥費。

附錄三 AJCC TNM 分期系統

Primary Tumor (T)
TX Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
Tis (DCIS) Ductal carcinoma <i>in situ</i>
Tis(Paget) Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted
T1 Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension T1mi Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension T1a Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement > 1.0 – 1.9 mm to 2 mm) T1b Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension T1c Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2 Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3 Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4 Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4 T4a Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4 T4b Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma T4c Both T4a and T4b are present T4d Inflammatory carcinoma
Regional Lymph Nodes (N)
Clinical (cN)
cNX Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0 No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)

cN1 Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s) cN1mi Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but one larger than 2.0 mm)
cN2 Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases cN2a Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures cN2b Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3 Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; <i>or</i> in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I, II axillary lymph node metastases; <i>or</i> metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement cN3a Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) cN3b Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s) cN3c Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
Pathologic (pN)
pNX Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0 No regional lymph node metastasis identified or ITCs only pN0(i+) ITCs only (malignant cells clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s) pN0(mol+) Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected

pN1 Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy pN1mi Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm) pN1a Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm pN1b Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs pN1c pN1a and pN1b combined.
pN2 Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases pN2a Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm) pN2b Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3 Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; <i>or</i> in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; <i>or</i> positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; <i>or</i> in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; <i>or</i> in ipsilateral supraclavicular lymph nodes pN3a Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); <i>or</i> metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes pN3b pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); <i>or</i> pN2a in the presence of pN1b pN3c Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
Distant Metastasis (M)
M0 No clinical or radiographic evidence of distant metastases cM0(i+) No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases

cM1 Distant metastases detected by clinical and radiographic means
pM1 Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

附錄四 AJCC第八版之分期系統

Stage 0	Tis N0 M0
Stage IA	T1 N0 M0
Stage IB	T0 N1mi M0
	T1 N1mi M0
Stage IIA	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stage IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stage IIIA	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Stage IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Stage IIIC	任何 T N3 M0
Stage IV	任何T 任何N M1

附錄五 早期三陰性乳癌之術前與術後輔助治療方案與療程劑量

治療方案	療程劑量
高風險三陰性乳癌：術前給予 <u>pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel</u>，接續給予 <u>pembrolizumab, cyclophosphamide, doxorubicin or epirubicin</u>；術後達 ypT0N0 或病理完全反應，或 ypT1-4 N0 或 ypN≥1 者接續給予 pembrolizumab 做為輔助治療	術前： Pembrolizumab 200 mg IV Day 1 Paclitaxel 80 mg/m² IV Days 1, 8, 15 Carboplatin AUC 5 IV Day 1 或 Carboplatin AUC 1.5 IV Days 1, 8, 15 每 21 天一次，4 個療程（療程 1-4） 接續： Pembrolizumab 200 mg IV Day 1 Doxorubicin 60 mg/m² IV Day 1 or epirubicin 90 mg/m² IV Day 1 Cyclophosphamide 600 mg/m² IV Day 1 每 21 天一次，4 個療程（療程 5-8） 接續： 輔助治療 pembrolizumab 200 mg IV Day 1 每 21 天一次，共 9 個療程
三陰性乳癌和殘餘疾病（residual disease）在術前使用 taxane-, alkylator-, and anthracycline-based 化療，術後達 ypT1-4 N0 或 ypN≥1 者：capecitabine 做為術後輔助治療	在第 1-14 天 1000-1250 mg/m²，每天口服 2 次 每 21 天一次，6-8 個療程
若有 <i>BRCAl/2</i> 基因突變者，術後達 ypT1-4 N0 或 ypN≥1 者：olaparib 做為術後輔助治療	每天 2 次口服 300 mg 每 28 天一個療程，共使用一年
Capecitabine，用於三陰性乳癌輔助化療後的維持治療	在第 1-28 天 650 mg/m²，每天口服 2 次 每 28 天一個療程，共 1 年
<u>Paclitaxel, carboplatin</u>	每週給予 paclitaxel，合併 carboplatin，僅供術前使用 Paclitaxel 80 mg/m² days 1, 8, and 15 Carboplatin AUC 5 or 6 day 1 每 21 天一次，共 4 個療程 每週給予 <u>paclitaxel, carboplatin</u> Paclitaxel 80 mg/m² days 1, 8, and 15 Carboplatin AUC 1.5-2 days 1, 8, and 15 每 28 天一次，共 6 個療程
<u>Docetaxel, carboplatin</u>	Docetaxel 75 mg/m² day 1 Carboplatin AUC 6 day 1 每 21 天一次，共 4-6 個療程

附錄六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品之適應症

成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
Pembrolizumab (本案藥品)	三陰性乳癌。(見附錄一)	用於黑色素瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌(見附錄二)。
Paclitaxel	晚期卵巢癌、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、非小細胞肺癌、愛滋病相關卡波西氏肉瘤之第二線療法；與 CISPLATIN 併用，作為晚期卵巢癌之第一線療法。與 GEMCITABINE 併用，可使用於曾經使用過 ANTHRACYCLINE 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患、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。	限用於 1.晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。(94/1/1) 2.非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。(94/1/1) 3.與 pembrolizumab 及 carboplatin 併用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(112/12/1) 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.卡波西氏肉瘤第二線用藥。(88/11/1)
Docetaxel	1. 乳癌 - 與 doxorubicin 和 cyclophosphamide 併用適用於可手術切除具有淋巴結轉移及無淋巴結轉	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

移的乳癌病人的術後輔助療法。對於可接受手術切除且無淋巴結轉移的乳癌病人，輔助療法僅限用於可接受化學治療的病人，該化療方式則是遵照國際標準對早期乳癌之主要治療方式。 - 與 doxorubicin 併用適用於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。 2. 非小細胞肺癌 - 與 cisplatin 併用適用於局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，且先前未曾接受過化學治療之病人。TAXOTERE 與 carboplatin 併用為另一含鉑之治療選擇。 - 適用於對先前接受含鉑化學治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。	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) 2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。 3.前列腺癌： (1)於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。 (2)與 darolutamide 併用於治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)，患者需符合 darolutamide 之藥品給付規定。(113/5/1) 4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。(100/1/1) 5.胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。(108/1/1)
---	--

	3. 前列腺癌 - 與 prednisone 或 prednisolone 併用適用於荷爾蒙治療無效之轉移性前列腺癌。 - 與雄激素去除療法(ADT)併用 (不論是否併用 prednisone 或 prednisolone)適用於荷爾蒙治療敏感性之轉移性前列腺癌。 4. 胃腺癌 - 與 oxaliplatin、leucovorin 及 5-fluorouracil (FLOT)併用適用於局部晚期胃腺癌(LAGC) (包括胃食道接合處之腺癌)病人的手術期間治療。 - 與 S-1 併用適用於可手術切除、病理分期 Stage III 的 LAGC(包括胃食道接合處之腺癌)病人之術後輔助治療。 - 與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用適用於先前未曾接受過化學治療的晚期胃腺癌 (包括胃食道接合處之腺癌)病人。 - 單藥治療適用於接受第一線全身性治療失敗後的晚期 (無法以手術切除) 胃腺癌 (包括胃食道接合處之腺癌) 病人。 5. 頭頸癌 - 與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用適用於頭頸部局部	
--	---	--

	進行性鱗狀細胞癌病人放射治療前的引導性化療。	
Carboplatin	卵巢癌。	1. 卵巢癌患者。 2. 腎功能不佳($CCr < 60$)或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。 3. 與 pembrolizumab 及 paclitaxel 併用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(112/12/1) 4. 與 atezolizumab 及 etoposide 併用於擴散期(extensive stage)小細胞肺癌成人患者時，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(112/12/1)
Capecitabine	乳癌：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。結腸癌或大腸(結腸直腸)癌：XELODA 可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。XELODA 可治療轉移性大腸(結腸直腸)癌病患。胃癌：XELODA 合併 PLATINUM 可使用於晚期胃癌之第一線治療。	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. 治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。(92/6/1) 4. 第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。(96/9/1) 5. Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。(97/12/1) 6. 與 nivolumab 120mg 規格量品項及 oxaliplatin 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(113/4/1、113/6/1)

Olaparib	1.單一療法可用於： ●晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具遺傳性或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人作為維持治療。 ●對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成人病人，作為維持治療。 2.併用 bevacizumab 可用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一定義的 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)： ●致病性或疑似致病性 BRCA 突變，	9.85.PARP 抑制劑 1.卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌(olaparib、niraparib)：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1、113/3/1、113/6/1、113/9/1) (1)單獨使用於具下列所有條件的病患做為維持治療，限用兩年： I.對第一線含鉑化療有治療反應後使用。 II.具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。 (109/11/1、111/8/1) III.FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stage III or IV disease。 (2)須經事前審查核准後使用：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、113/6/1) I.每次申請之療程以 6 個月為限。 II.初次申請時需檢附 germline or somatic BRCA 1/2 突變檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、111/8/1、113/6/1) III.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。 (3)olaparib 與 niraparib 僅能擇一使用，除因耐受不良，不得互換。(112/1/1) (4)niraparib 使用時，體重大於(含)77 公斤且基期血小板高於(含)15 萬/uL，每日最多使用 300mg；體重小於 77 公斤或基期血小板低於 15 萬/uL，每日最多使用 200mg。(112/1/1) (5)FIGO Stage IV disease 具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變者，若已經申請 olaparib、niraparib 用於第一線化學治療後維持性治療時不得另外申請 bevacizumab 併用，除因 olaparib、niraparib 耐受性不良，在維持性治療可再換成 bevacizumab(限使用 Avastin、Vegzelma)單獨使用，總申請療程以 17 個療程為上限。(113/3/1、113/9/1)
----------	--	--

	及/或 ●基因體不穩定(genomic instability)。 3.適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 BRCA1/2(germline BRCA1/2)突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。 4.單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具遺傳性 BRCA1/2 (germline BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變的 HER2 (-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。 5.單一療法之維持治療，可用於遺傳性 BRCA 突變且經第一線含鉑化療至少 16 週後疾病未惡化之轉移性胰腺癌成年病人。 6.單一療法用於去勢療法無效的轉移性攝護腺癌 (mCRPC), 且具 BRCA1/2(遺傳性及/或體細胞)致病性或疑似致病性突變、先前曾接受新	2.三陰性乳癌(olaparib、talazoparib): (109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1、113/6/1) (1)olaparib 單獨使用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具 germline BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變之三陰性(荷爾蒙接受體及 HER2 受體皆為陰性)轉移性乳癌病人。(109/11/1、111/8/1、112/1/1) (2)talazoparib 限用於治療同時符合下列條件之 18 歲以上局部晚期或轉移性乳癌病患：(110/3/1、111/8/1、112/1/1) I.曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療者，或是無法接受化療者。 II.具 germline BRCA 1/2 突變(110/3/1、111/8/1) III.第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)、雌激素受體(ER)以及黃體素受體(PR)均呈現陰性。 (3)須經事前審查核准後使用：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1、113/6/1) I.每次申請之療程以 3 個月為限。 II.初次申請時需檢附 ER、PR、HER2 皆為陰性之檢測報告，以及 germline BRCA 1/2 突變之檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、111/8/1、113/6/1) III.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)Olaparib 與 talazoparib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(111/8/1、112/1/1) 3.去勢療法無效的轉移性攝護腺癌 (mCRPC) (olaparib)：(112/11/1、113/6/1) (1)用於具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變且先前接受過新荷爾蒙藥物(novel hormonal agents)治療後惡化之成人病人。 (2)經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請：(113/6/1)
--	--	---

	荷爾蒙藥物(novel hormonal agents)治療後惡化之成人病人。 7.併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌且尚未需要使用化學治療的成人病人。	I.初次申請時需檢附 germline or somatic BRCA 1/2 突變檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。 II.申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。 III.再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50%以上，則需停藥。 IV.下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50%以上且 $PSA \geq 2ng/ml$，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。 (3)不得合併化療使用。 4.Olaparib 每日最多使用 4 粒(112/1/1)
--	---	---

附錄七 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 9 月 13 日)		
#1	early triple-negative breast cancer	3,140
#2	Pembrolizumab	10,784
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,271,078
#4	#1 AND #2 AND #3	20
Cochrane (搜尋日期：2024 年 9 月 13 日)		
#1	(early triple-negative breast cancer) :ti,ab,kw	659
#2	pembrolizumab	3,551
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis':ti,ab,kw	1,134,482
#4	#1 AND #2 AND #3	85
Embase (搜尋日期：2024 年 9 月 13 日)		
#1	'early triple-negative breast cancer' OR (early AND 'triple negative' AND ('breast'/exp OR breast) AND ('cancer'/exp OR cancer))	8,294
#2	pembrolizumab	46,005
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,747,083
#4	#1 AND #2 AND #3	162

附錄八 經濟文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字		篇數
PubMed	2024/09/20	#1	TNBC	9
		#2	pembrolizumab	
		#3	Cost	
		#4	(#1 OR #2) AND #3	
Embase	2024/09/20	#1	TNBC	15
		#2	pembrolizumab	
		#3	Cost	
		#4	(#1 OR #2) AND #3	
Cochrane library	2024/09/20	#1	TNBC	13
		#2	Pembrolizumab	
		#3	Cost	
		#4	(#1 OR #2) AND #3	
CRD	2024/09/20	#1	pembrolizumab	21