

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Herceptin Solution for Injection

學名：trastuzumab

事由：

醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）業於民國 106 年 11 月完成「達賀癌平凍晶注射劑 (Herceptin®) 凍晶注射劑」針對 trastuzumab(Herceptin)用於早期乳癌之相關給付規定修訂醫療科技評估報告，查驗中心於同年 12 月再次接受衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託，針對同成分不同劑型之 trastuzumab (Herceptin®) 皮下注射劑型進行財務影響評估，據此，本報告將以補充報告格式，主要呈現 trastuzumab「皮下注射劑型」更新之經濟評估數據，並輔以最新之相對療效實證資料，作為會議參考之用。

完成時間：民國 107 年 1 月 25 日

---

---

### 評估結論

1.在主要醫療科技評估組織報告部分，

- (1) 澳洲(PBAC)於民國 104 年 7 月同意納入本案藥品 trastuzumab 皮下注射劑型，並且認為不會增加費用支出及造成財務影響，納入條件與靜脈注射劑型相同；即為早期、局部晚期及轉移性乳癌。
- (2) 蘇格蘭(SMC)於民國 102 年 12 月認為皮下注射 trastuzumab 為具有費用節省的治療選項，同意納入收載。其限制使用與先前 SMC 通過之靜脈注射 trastuzumab 限制條件相同：不能與 Aromatase inhibitors 用於停經後具荷爾蒙受體陽性、且先前未接受過 trastuzumab 之轉移性乳癌病人。

2.在相對療效及安全性部分，

- (1) 一項第三期、隨機分派、跨國、開放設計試驗 (HannaH Study)，由 Ismael 等人於 2012 年所發表之文獻。此試驗共納入 596 位病人，隨機分派為 2 組：每三週給予 Trastuzumab (8 mg/Kg loading dose, then 6mg/Kg maintenance dose)靜脈注射，合併化學治療，在術後，病人皆持續接受 trastuzumab 至完成 1 年的療程(以下簡稱 IV 組)；對照每三週給予 Trastuzumab 600mg (fixed dose)皮下注射合併化學治療，在術後，病人皆持續接受 trastuzumab 至完成 1 年的療程(以下簡稱 SC 組)。結果：兩組間療效評估指標結果顯示 trastuzumab 皮下注射劑並不劣於靜脈注射劑。HannaH 試驗於 2015 年以及 2016 年發表其追蹤更新結果，顯示：中位數術前血清波谷濃度於病人達到病理上完全反應與未達到完全反應之病人於 IV 組(50.3 和 49.6 µg/ml)略低於 SC 組(75.1 和 67.4 µg/ml)。
- (2) 由 Pivot 等人於 2017 年所發表之相關文獻，此隨機分派試驗 MetaspHer 為研究罹患轉移性乳癌病人之給藥途徑偏好試驗。此試驗納入條件主要為 HER2 陽性、罹患轉移性乳癌且完成第一線化療與靜脈注射 trastuzumab 合併使用，且達到長期反應(大於 3 年以上)之病人；主要評估指標為病人偏好，以 Patient Preference

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Questionnaire (PPQ)問卷調查；而次要評估指標則為專業醫療人員滿意度調查 (healthcare professional [HCP] satisfaction)等。共納入 113 位病人，其中意圖治療分析共納入 92 位病人(其中 47 位病人接受皮下注射後轉換至靜脈注射，另 45 人接受靜脈注射後轉換至皮下注射)。試驗結果指出，皮下注射劑型為簡單且有效治療，雖然在生活品質上兩組未發現統計上顯著差異。

3.在財務影響評估部分，建議者預估 trastuzumab 皮下注射劑納入健保給付後，年度藥費第一年約 18 億元至第五年約 23 億元，財務影響第一年節省約 1.5 億元至第五年節省約 2 億元；本報告在校正藥品使用量及 HerceptinIV 改以 HerceptinSC 治療的轉換率後，重新推估結果如下：

- (1) 基礎方案推估：當轉換率為 75%時，推估 Herceptin SC 年度藥費第一年約 13 億元至第五年約 18.1 億元，對健保整體財務影響第一年節省約 2.5 億元至第五年節省約 3.6 億元。
- (2) 敏感度分析：以取代率 75%±10%進行敏感度分析，當取代率為 65%時，預估 Herceptin SC 的財務影響第一年節省約 2.2 億元至第五年節省約 3.1 億元，當取代率為 85%時，預估 Herceptin SC 的財務影響第一年節省約 2.9 億元至第五年節省約 4 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、 背景

醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）業於民國106年11月完成「達賀癌平凍晶注射劑（Herceptin®）凍晶注射劑」針對trastuzumab(Herceptin)用於早期乳癌之相關給付規定修訂醫療科技評估報告，查驗中心於同年12月再次接受衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託，針對同成分不同劑型之trastuzumab (Herceptin®)皮下注射劑型進行財務影響評估，據此，本報告將以補充報告格式，主要呈現trastuzumab「皮下注射劑型」更新之經濟評估數據，並輔以最新之相對療效實證資料，作為會議參考之用。

### 二、 療效評估

乳癌為乳房乳腺細胞或乳小葉細胞產生不正常分裂、繁殖所形成之惡性腫瘤。除了局部侵犯乳房組之外，更可能轉移至遠端組之，如：肺、骨骼、肝臟、腦等器官，進而危害生命安全。大部分的乳癌源自乳管(80%)，小部份源自乳小葉(約占 10%)，極少數乳房惡性腫瘤源自淋巴、血管、脂肪組之。從組之學上可分為原位性及侵犯性乳癌。根據國外新發現之乳癌病例中，原位癌約占 30%，而台灣的比例亦日漸增長。原位癌屬於分期上之零期乳癌，其預後較佳。唯臨床上國內發現時期，已屬侵犯癌程度較多，故為了早期發現乳癌而加以治療，乳癌的篩檢工作應更廣泛推廣[1, 2]。

依據世界衛生組之 (World Health Organization, WHO)公告之 2012 年全球癌症統計(GLOBOCAN 2012)結果顯示，當年度全球共有 167 萬乳癌新發個案與 52 萬乳癌相關死亡案例，約占所有癌症新發個案的 11.9%(僅次於肺癌的 13%)、所有癌症相關死亡的 6.4%(位列第五)。而亞洲國家中乳癌發生率為 21.2%(約 65 萬人)、當年統計約 23 萬人死亡，占 12.8%(亦次於肺癌之 14.8%)[3]。

台灣根據 104 年癌症登記報告顯示乳癌占女性惡性腫瘤增加最多名列前 5 名[4]。女性及男性乳房惡性腫瘤發生個案數分別占全部惡性腫瘤發生個案數的 11.75%及 0.04%，女性及男性乳房惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 4.57%及 0.02%。發生率的排名於女性為第 1 位、男性為第 34 位；死亡率的排名於女性為第 4 位、男性為第 37 位。民國 104 年初次診斷為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 12,360 人及 46 人；當年死因為女性及男性乳房惡性腫瘤者分別為 2,141 人及 8 人[4]。而由衛生福利部發布之 105 年死因統計中，台灣的死亡率近十年來平均上升 2.2%，而常見的死因為癌症，而以癌症分析之死亡率順序，則乳癌順序仍排為第四位(18.41%)[5]。

乳癌最重要的臨床表徵是可觸摸到的乳房腫塊。早期乳癌通常不會引起疼

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

痛。若腫塊較硬、形狀不規則、邊緣不清楚、乳頭凹陷、有不正常分泌物等現象，均應懷疑是乳癌。自我檢查除注意乳房變化外，也應檢查是否有腋下、鎖骨上及頸部淋巴結腫塊。當摸到乳房腫塊時，應接受理學檢查或其他進一步檢驗，包括乳房攝影、乳房超音波、乳房磁共振造影檢查(MRI)或病理組織切片檢查等[1, 2]。

乳癌分期的主要目的在確立治療方式的選擇、評估預後及比較不同治療方式的結果。乳癌的分期是依據腫瘤大小(T)、腋下淋巴腺轉移與否(N)、遠處是否轉移(M)的系統(美國癌症聯合會 AJCC, American Joint Committee of Cancer)，區分為零期至第四期乳癌[6]。根據美國國家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)之定義[7]，早期乳癌(early-stage breast cancer)意指乳癌尚未擴散至乳房或腋下淋巴結以外區域，包含原味導管癌(ductal carcinoma in situ)、第 I 期、IIA 期、IIB 期與 IIIA 期的乳癌病人[7]。而轉移性乳癌(metastatic breast cancer)意為第 IV 期與早期乳癌發生轉移之病人[7, 8]。早期乳癌與轉移性乳癌病人依據術後組織病理檢驗又可區分為 HER2 陽性與陰性，而早期乳癌亦可區分為是否有腋下淋巴轉移(LN+或 LN-)。HER2 陽性乳癌細胞的細胞核內，有過多的 HER2 基因，導至在乳癌細胞表面有過多的 HER2 接受體。HER2 接受體與上皮細胞生長因子結合，活化細胞內訊息傳遞路徑，促進乳癌細胞分裂[9]。

目前以免疫化學染色法 (IHC) 及螢光原位雜交法 (FISH) 為主。免疫化學染色法 (IHC) 的檢測結果，以 0、1+、2+、3+ 呈現，3+ 才能被確定為 HER2 陽性。HER2+乳癌可以螢光原位雜交法再確認是否 HER2 陽性。螢光原位雜交法 (FISH) 的檢測結果，以 HER2 陰性(-)、HER2 陽性來呈現。兩種檢驗方式中，螢光原位雜交法 (FISH) 為量化的檢驗方式，較無偽陽性及偽陰性的問題[9, 10]。而所謂的 Triple Negative 為乳癌病人身上並未檢測出荷爾蒙受體(無論是 estrogen receptor, ER 或 progesterone receptor, PR)及 HER2 為陰性；而 Triple positive 則相反(ER、PR、HER2 皆為陽性)。免疫學結果不同將影響治療的選擇[10]。

乳癌的主要治療方法可分為兩大類：即局部治療及全身治療。局部治療包含手術治療和放射治療；全身治療則包含化學治療、荷爾蒙治療及最新發展出來的標靶治療。國際治療指引針對乳癌分期治療，依本案藥品主要研究之目標族群，早期乳癌及轉移性乳癌病人，根據美國國家癌症資訊網(NCCN)2017 年第二版指引[11]的建議<sup>1</sup>如下：

<sup>1</sup> NCCN categories of Evidence and Consensus

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate

**Category 2A :** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### A. 早期乳癌

1. 荷爾蒙受體陽性、HER2 陽性、腋下淋巴結轉移(單側之 1 或多個淋巴結轉移且腫瘤數 1 至多數>2 mm)：給予內分泌治療後，接續給予輔助性化療合併 trastuzumab 治療(實證等級第 2A 級)。
2. 荷爾蒙受體陰性、HER2 陽性、腋下淋巴結轉移(單側之 1 或多個淋巴結轉移且腫瘤數 1 至多數>2 mm)：給予輔助性化療合併 trastuzumab 治療(實證等級第 1 級)。

### B. 轉移性乳癌

1. 晚期乳癌、荷爾蒙受體陽性或陰性、HER2 陽性、不耐受內分泌治療：

#### I. 轉移至骨頭或軟組織、或其他器官但無症狀：

- i. 如無內分泌治療不耐受可考慮使用內分泌治療±HER2 標靶治療合併化學治療。(實證等級第 2A 級)
- ii. Pertuzumab 合併 trastuzumab 及合併 taxane (首選)、或 Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)、亦或 Trastuzumab 合併化學治療之後繼續 HER2 標靶治療。如經過 3 次療續標靶治療仍無進展或 ECOG performance  $\geq 3$ ：需考慮繼續細胞毒性化學治療；轉介至安寧治療。(實證等級第 2A 級)

- II. 無轉移至骨頭或軟組織、或其他器官但無症狀：Pertuzumab 合併 trastuzumab 及合併 taxane (首選)、或 Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)、亦或 Trastuzumab 合併化學治療；之後繼續 HER2 標靶治療。如經過 3 次療續標靶治療仍無進展或 ECOG performance  $\geq 3$ ：需考慮繼續細胞毒性化學治療；轉介至安寧治療。(實證等級第 2A 級)

而 ESMO 針對 HER2 陽性乳癌病人建議治療，則分別於 2015 以及 2017 年發表。根據 2015 年所發表之早期乳癌治療指引[12]<sup>2</sup>中，ESMO 將其以臨床病理

---

**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate

<sup>2</sup> ESMO level of evidence and grades of recommendations

#### Levels of evidence

**I** Evidence from at least one large, randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomised trials without heterogeneity

**II** Small, randomised trials or large, randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or metaanalyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity

**III** Prospective cohort studies

**IV** Retrospective cohort studies or case-control studies

**V** Studies without the control group, case reports, experts opinions

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

學區分，也就是說乳腺的惡性腫瘤，以其基因表現的型態，可以區分為四種分子亞型：乳管 A 型(Luminal A)、乳管 B 型(Luminal B)、HER2 擴增型(HER2-enriched)和類基底型(Basal-like)分子亞型的乳癌。乳癌的基因表現，是使用微陣列生物晶片(microarrays)來分析乳癌病灶在基因表現，也就是訊息 RNA(mRNA)轉錄量上的差異，並由這些基因表現的模式，找出四種分子亞型。由於這些分子亞型的發現，只考慮腫瘤基因表現的差異而不考慮其臨床特徵，乳癌的分類亞型又稱為原生亞型(intrinsic subtypes)，也就是說乳癌這種疾病從分子生物學的角度來看，是這四種不同亞型的臨床集合。(詳見附錄一)

在治療上，ESMO 建議針對 HER2 過度表現病人，給予 trastuzumab 合併化學療法，相較於單獨使用化學療法可減少一半的復發率，具 10% 完全改善至長期無疾病存活率以及 9% 的 10 年存活率(實證第 I 級、建議等級 A)。同時用於淋巴轉移(N0)腫瘤>1cm 之病人。

使用年限上，建議使用 trastuzumab 一年，雖然有一試驗(FinHER 試驗)結果顯示使用 9 周的 trastuzumab 與使用 1 年的 trastuzumab 效果相當(實證等級 II 級、建議等級 A)，但另有一試驗(HERA 試驗)結果顯示使用 2 年的 trastuzumab 結果並不會優於使用 1 年的 trastuzumab，因此指引建議使用的年限為 1 年較為適當。

此外，因為其心毒性，trastuzumab 不應與 anthracyclines 常規合併使用(實證等級 I 級、建議等級 B)。但與 taxane 合併使用是安全的，也具較佳療效(實證等級 I 級、建議等級 A)。

2017 年 ESMO 針對晚期乳癌(advanced breast cancer)的指引[13]建議，針對 HER2 陽性、局部嚴重晚期乳癌病人，建議給予 taxane 合併 HER2 標靶治療(實證等級 I 級、建議等級 A)；同時化學療法(anthracycline-based)也建議合併使用(實證等級 I 級、建議等級 A)，且當此化學治療給予時，需同時給予 HER2 標靶治療(實證等級 I 級、建議等級 A)。

HER2 標靶治療的給予建議彙整如下(以下並未納入專家意見[expert opinion]選項，僅納入實證等級與建議等級較高之指引建議)：

1. 對於晚期乳癌成 HER2 陽性之病人，建議一律給予 HER2 標靶治療(除非病

---

### ESMO grades of recommendations

A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional

D Moderate evidence against the efficacy or for adverse outcomes, generally not recommended

E Strong evidence against the efficacy or for adverse outcomes, never recommended

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 人有 HER2 標靶治療不耐受性)(實證等級 I 級、建議等級 A)。
2. 對於 ER 陽性、HER2 陽性之轉移性乳癌，建議給予內分泌治療合併 HER2 標靶治療(trastuzumab 或 lapatinib)，實證證明，相較於單獨使用內分泌治療，合併療法可延長無疾病惡化存活期，但尚無法證明其存活效益 (實證等級 I 級、建議等級 A)。
  3. 針對 ER 陽性、HER2 陽性之轉移性乳癌，初始用化療合併 HER2 標靶治療達到效益之病人，在維持期可轉換至內分泌治療合併 HER2 標靶治療，但尚未有隨機分派試驗可佐證(實證等級 I 級、建議等級 C)。
  4. 在接受 HER2 標靶治療合併化療或內分泌治療後仍惡化之病人，需另給予 HER2 標靶治療，以繼續抑制 HER2，目前尚未有實證知道 HER2 治療須持續多久(實證等級 I 級、建議等級 B)。
  5. 在第一線治療時，HER2 陽性之轉移性病人且接受過輔助性治療(>12 個月)或未接受過 trastuzumab 治療之病人群，使用化療合併 trastuzumab 相較於化療合併 lapatinib 可達到較高的無疾病惡化存活期與整體存活期(實證等級 I 級、建議等級 A)。
  6. 對於未接受過 HER2 標靶治療病人之標準第一線治療，使用化療合併 trastuzumab 以及 pertuzumab 相較於化療合併 trastuzumab 可達到較高的無疾病惡化存活期與整體存活期(實證等級 I 級、建議等級 A)。
  7. 而針對已接受過 HER2 標靶治療之病人(輔助性治療)，化療合併 trastuzumab 以及 pertuzumab 為第一線之重要治療選項(實證等級 I 級、建議等級 A)。
  8. 任何 HER2 陽性轉移性乳癌病人在經過輔助性或 HER2 標靶治療仍惡化之病人，需考慮繼續給予 HER2 標靶治療(除非出現不耐受性)。而 HER2 標靶治療藥物的選擇則因各國可用性、之前所使用之 HER2 標靶治療特性以及無復發生存期(relapse free interval) (實證等級 I 級、建議等級 B)。

根據美國癌症協會(American Cancer Society)統計[14]，乳癌的存活率約 5 年左右，但這會因乳癌的分期而比例變少：如為期別 0 至 1 期，存活率 100%；期別 2 期，存活率 93%；期別 3 期，存活率 72%；期別 4 期(亦指轉移性乳癌)，存活率 22%。

### 三、 疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[15]，查詢到本案申請藥品 trastuzumab 之 ATC 碼為 L01XC03，屬其他抗癌藥品(L01X other antineoplastic agents)之單株抗體類藥品 (L02XC monoclonal antibodies)，此一分類層級共有 24 項成分。其中，與 trastuzumab 具有相近適應症且已獲得我國上市許可者僅有 pertuzumab 此一成分。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面 [16]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：HER2」，共獲得 19 筆資料，除本案申請藥品與上述藥品外，尚有 docetaxel 可用於早期乳癌。若將適應症修改為「註銷狀態：未註銷；適應症：早期乳癌」，共獲得 17 筆資料，除本案申請藥品與上述藥品外，尚有 anastrozole 可用於早期乳癌。另將適應症修改為「註銷狀態：未註銷；適應症：轉移性乳癌」，共獲得 50 筆資料。如果進一步將適應症修改為「註銷狀態：未註銷；適應症：乳癌」，共獲得 153 筆資料，除本案申請藥品與上述藥品外，尚有 5-fluorouracil、doxorubicin、paclitaxel 等成分。

綜合上述之搜尋結果，並與國內外臨床指引建議、健保給付規定交叉比對，目前得以用於「早期乳癌」、「轉移性乳癌」輔助療法藥品，除 trastuzumab 與 pertuzumab 兩項藥品屬於申請健保給付階段外，尚包含更多成分，相關內容如表一所示。

表一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品<sup>3</sup>

ATC 分類碼 /成分名	我國許可適應症	劑型	健保給付規定
L01CD01 paclitaxel	與 Herceptin 併用時，用於治療未接受過化學治療之轉移性且乳癌過度表現 HER-2 之病人。	注射劑	1. 已使用合併療法(除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline)失敗的轉移性乳癌患者。 2. 腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。
L01CD02 docetaxel	乳癌	注射劑	1. 與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。 2. 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。
L01DB01	乳癌	注射劑	---

<sup>3</sup>此處僅列出與本案研究主題相符之適應症內容



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

doxorubicin			
L01DB03 epirubicin	乳腺癌	注射劑	---
L01XC03 trastuzumab	Herceptin 應使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌患者。	注射劑	詳見附錄二
L01XC03 trastuzumab emtansine	單獨使用時能夠治療 HER2 陽性、之前分別接受過 trastuzumab 與一種 taxane 藥物治療或其合併療法的轉移性乳癌病患。說明：病患應符合下列條件：之前已經接受過轉移性癌症治療，或在輔助療法治療期間或完成治療後 6 個月內癌症復發。	注射劑	未給付
L01XC03 trastuzumab	Herceptin 應使用於下列 HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌患者。	皮下注射劑	本案申請藥品
L01XC13 pertuzumab	乳癌的術前輔助療法 PERJETA 與 Herceptin (trastuzumab) 和 docetaxel 合併使用適於 HER2 陽性、局部廣泛、發炎性或早期乳癌	注射劑	申請健保給付中

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	(腫瘤大於2公分或淋巴結陽性),作為完整治療處方之一部分」。		
L02BA01 tamoxifen	轉移性乳癌之治療、乳癌手術後之輔助療法	膜衣錠	---
L02BA02 toremifen	轉移性乳癌	錠劑	---
L01BC06 capecitabine	乳癌:XELODA 與 DOCETAXEL 併用於治療對 ANTHRACYCLIN E 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 ANTHRACYCLIN E 化學治療無效,或無法使用 ANTHRACYCLIN E 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。	膜衣錠	詳見附錄二
L01CA04 vinorelbine	轉移性乳癌	膠囊劑	---
L01XC07 bevacizumab	... 轉移性乳癌 (mBC): Avastin 與 paclitaxel 合併使用, 可以做為 HER2 (-) 轉移性乳癌患者的第一線治療...	注射劑	僅局限於轉移性大腸或直腸癌,及惡性神經膠質瘤-神經膠母細胞瘤相關給付條件。
L01XX41 eribulin	轉移性乳癌 HALAVEN 用於	注射劑	用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過anthracycline和taxane兩種針

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療</p>		<p>對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。 每3個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(106/11/1)</p>
---	--	--

#### 四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane Library/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。

##### （一）加拿大 (CADTH)[17]

查至 2018 年 1 月 10 日止，未查獲與本案藥品 trastuzumab (Herceptin®) 皮下注射劑型之相關醫療科技評估報告。

##### （二）澳洲(PBAC)[18]

評估日期：2015年7月 (minor submission)

PBAC 同意 trastuzumab (Herceptin®) 皮下注射劑型與已收載同成份藥品 trastuzumab 靜脈注射劑型需有相同的給付條件，即為針對早期、局部晚期及轉移性乳癌。

委員會此次評估由建議者所提供之第三期、隨機分派、開放式設計樞紐試驗。此試驗比較 trastuzumab 皮下注射(600mg/5ml)與 trastuzumab 靜脈注射 (8mg/Kg loading dose 隨 6mg/Kg continuing dose)，於 HER2 陽性、可手術、局部晚期或發炎性乳癌之病人。主要療效評估指標為：術前血清波谷濃度(pre-surgery serum trough concentrations,  $C_{trough}$ )；以及療效，亦即，病理上完全反應 (pathological complete response)。而次要療效指標為：整體病理完全反應、整體反應率、至反應時間、無事件存活率、整體存活率、術後觀察之血清波谷濃度、術前與術後預期之波谷濃度、安全性以及耐受性。此試驗共納入 596 位病人，其中 299 位病人接受靜脈 trastuzumab 注射，另 297 位病人接受 trastuzumab 皮下注射。病人以 1:1 分別接受術前 8 化療週期輔助療法合併 trastuzumab 靜脈注射或

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

皮下注射。化療為每 21 天給予 docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>，共 4 週期後接著每 21 天給予 5-FU 500mg/m<sup>2</sup>、epirubicin 75mg/m<sup>2</sup> 以及 cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup>(FEC)。在術後病人皆接受 10 週期之 trastuzumab 靜脈或皮下注射(以之前的隨機分派)以完成 1 年的治療。比較結果如表二所示：

表二、HannaH 試驗之主要評估指標(符合計畫族群 per protocol population)

PK parameter	Trastuzumab IV (n = 235)	Trastuzumab SC (n = 234)
平均血清波谷濃度(µg/ml)	57.8	78.7
幾何平均數(µg/ml ; % coefficient of variation)	51.8 (52.5%)	69.0 (55.8%)
幾何平均數分率(90% CI)	1.33 (1.24, 1.44)	

CI = confidence interval; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous; 平均血清波谷濃度=Mean observed serum C<sub>trough</sub>; 幾何平均數= Geometric mean; 幾何平均數分率= Geometric mean ratio

由此研究結果說明，皮下注射 trastuzumab 並不劣於同成份之靜脈注射劑型，其幾何平均數分率為 1.33，且 95%信賴區間之最低值為 1.24，超過預設之 0.8。而針對病理上評估之完全反應比較(如表三)，同樣也說明皮下注射 trastuzumab 並不劣於靜脈注射：

表三、HannaH 試驗中病理之完全反應指標(符合計畫族群 per protocol population)

	Trastuzumab IV (n = 263)	Trastuzumab SC (n = 260)
病理上完全反應(%)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
95%信賴區間	34.7%, 46.9%	39.2%, 51.7%
病理上完全反應差異	4.70	
兩組病理上完全反應之 97.5%信賴區間最低值差異	-4.0	

病理上完全反應= pathological complete response (pCR); 病理上完全反應差異= Difference in pCR rates; 兩組病理上完全反應之 97.5%信賴區間最低值差異= Lower bound of the one-sided 97.5% CI for the difference in pCR rates

在安全性部分，兩組並未發覺統計上顯著差異；但可發現與注射相關之不良反應於皮下注射出現較高比例(皮下注射 47.8% vs. 靜脈注射之 37.2%)，最常見為紅腫與咳嗽。

建議者提出皮下注射之相對療效與安全性皆不劣於同成份之靜脈注射劑

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

型，但委員認為 HannaH 試驗並未提出皮下注射劑型用於臨床上的角色，也未提供對於轉移性乳癌病人治療上的角色，不管是使用或未使用 pertuzumab。而且，對於皮下注射之 trastuzumab 病人追蹤時間相較於靜脈注射之病人追蹤時間較短。

### 病友意見

評估本案藥品時，PBAC 僅收到一病人團體的回饋意見，認為皮下注射可提供病人較短的注射時間，病人甚至可以在家接受治療，不用花費交通時間以及照顧者之時間與減輕其負擔。尤其對於居住在遠處，無法快速至醫療院所的病人更是如此。病人也清楚如納入皮下注射劑型，可能提高自付費用，因為私人保險應不會支付護士注射費用，因此呼籲應全面支付。

### PBAC 委員決議

1. PBAC 委員建議納入收載本案藥品，用於 HER2 陽性、早期、局部晚期及轉移性乳癌病人。
2. 委員同意皮下注射 trastuzumab 用於未接受過 trastuzumab 治療之病人群的安全及療效與靜脈注射劑型相似，僅認為建議者提供之皮下注射劑型與靜脈注射劑型之交互替換數據較少；同時委員也指出試驗中所提之化療，於臨床上還有更多不同組合；以及對於試驗中未納入轉移性病人比較。
3. 雖然對於皮下注射劑型於臨床上之療效與安全性仍無法完全確定，委員仍建議納入給付，除保障病人用藥可近性，且至少對政府而言，可維持成本不變的狀況。
4. 對於病人團體的回饋意見，委員認為納入皮下注射 trastuzumab 將能提供病人另一項治療選擇，但實際於臨床上帶來多大的效益委員會持保留態度。
5. PBAC 同意建議者所提之比較品為靜脈注射之 trastuzumab。對於建議者所提之 HannaH 試驗結果，委員認為試驗中僅用單一途徑之病人於臨床上應占少數。臨床上病人應會由靜脈注射劑型轉至皮下注射劑型，且不只一次轉換，但試驗中並無法看到這樣的數據。因此建議者提供另一試驗 PreHer 結果，但委員認為雖然結果顯示皮下注射劑型並不劣於靜脈注射劑型，但此試驗仍未提供無事件存活率等數據。
6. 委員解釋為什麼需要劑型互換數據的重要性：兩者劑型包裝不同，皮下注射劑型含有重組人類玻尿酸酶；免疫力的提昇可能因給藥途徑不一樣而改變；對於想嘗試皮下注射劑型之病人群的主要動力在於希望可以根治且因此長期使用的安全性極為重要。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

7. 委員不建議此藥採行 Safety Net 20 Day Rule 原則<sup>4</sup>。

### (三) 英國(NICE)[19]

英國於 2013 年 3 月發表臨床證據的總結(evidence summary)<sup>5</sup>,建議者於 2012 年向歐盟地區(EMA)提出延展使用於 HER2 陽性、早期與轉移性乳癌。

早期乳癌可區分為：原位癌以及侵襲性乳癌。在英國 2010 年癌症統計中顯示大多數婦女為侵襲性乳癌(49,961 人,佔多達 99%;相較於原位癌之 5765 人)。根據統計約 5%病人新診斷乳癌時為侵襲性乳癌,而 30%新診斷之局部乳未來會轉成侵襲性乳癌。常見遠端器官轉移乳癌處為骨頭、肝臟、肺臟以及腦。而 HER2 陽性於侵襲性乳癌中佔 15%。

根據建議者於英國申請的條件為：

1. 早期乳癌
  - I. 用於術後、化療(輔助性)以及放射治療後
  - II. 用於術後、與 doxorubicine 及 cyclophosphamide 輔助治療後,與 paclitaxel 或 docetaxel 合併使用
  - III. 合併 docetaxel 及 carboplatin 為輔助性化療。
  - IV. 於局部侵襲性乳癌或腫瘤大於 2 公分可與化療合併為輔助性治療,隨後繼續給予 HER2 標靶治療。
2. 轉移性乳癌
  - I. 用於接受至少兩種化療計畫後單一使用之 HER2 標靶治療。化療計畫中必須含 anthracycline 及 taxane(除非有禁忌症)。對於荷爾蒙受體陽性也必須對內分泌治療反應不足,可考慮使用本藥品。
  - II. 與 paclitaxel 合併使用於未接受過化療之轉移性乳癌且對 anthracycline 具禁忌症之病人
  - III. 與 docetaxel 合併使用於未接受過化療之轉移性乳癌病人
  - IV. 與 Aromatase inhibitors 用於停經後具荷爾蒙受體陽性、且先前未接受過 trastuzumab 之轉移性乳癌病人。

<sup>4</sup> 當病人或家庭需要用到比較多的 PBS 補助時,為保護他們不會因大筆的自付額所拖累,而訂出相關的安全網上限(safety net threshold)。病人或家庭可申請一張卡片(safety net entitlement/concession card),以減免藥品的自付金額。有些藥品被訂出 Safety Net 20 Day rule,表示病人在前次領取處方的 20 天之內再次領取藥品,將不能享有安全網的相關減免。

<sup>5</sup> Early and metastatic HER2-positive breast cancer: subcutaneous trastuzumab (Evidence summary).

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

針對建議者所提出的價格(listing price £1222.20, 早期乳癌治療預計每人共花費£22,000(完成 18 週期療程)及轉移性乳癌£21,022(完成 17.2 週期)。

建議者提供至英國評估與提供至澳洲之試驗相同(HannaH), 相關結果: 試驗結果顯示皮下注射 trastuzumab 於療效與安全性皆不劣於靜脈注射 trastuzumab。於次要評估指標上, 未發現兩組間之整體病理完全反應以及中位數對治療反應時間上具統計上明顯差異; 而在安全性上, 較常見的不良反應為禿頭、噁心、嗜中性白血球低下、腹瀉、乏力以及倦怠。兩組間通報至少一件不良反應的比例相當(52%); 試驗中共 3 人死亡, 其中 2 位被認為與治療相關: 1 位病人發生心肌梗塞而另 1 人發生敗血性休克。而對於發生嚴重不良反應病人於皮下注射組較高比例, 常見的嚴重不良反應為嗜中性白血球低下以及因嗜中性白血球低下而產生的發燒。

在建議者所提供之靜脈注射 trastuzumab 仿單中提到約 2% 使用靜脈注射 trastuzumab 容易發生 NYHA II 至 IV 級之心毒性(或心臟衰竭), 於試驗中, 使用皮下注射組出現 2 位病人發生 NYHA 等級 II 之心毒性, 但 2 位病人皆具潛在風險疾病(肥胖及高血壓), 試驗研究者認為此項結果與之前其他發表過靜脈注射 trastuzumab 與 anthracycline 合併使用之病人群結果相似。

歐盟 EMA 評估時認為此試驗皆以符合計畫族群分析(per-protocol analysis), 雖然與意圖治療族群分析(intent-to treatment analysis)結果相似, 但因未提供統計資料, 因此, EMA 建議應將兩組分析結果呈現以確定其不劣性, 而至於發生嚴重不良反應而導致入院之原因, 作者認為是因為使用皮下注射導致醫師會更小心觀察病人, 因此才會出現皮下注射組出現較多的嚴重不良反應比例, 但評估委員認為, 另一可能解釋是皮下注射病人於臨床上就是出現更高的嚴重不良反應比例, 但不可否認的是, 皮下注射將供病人另一項治療選項。因此決策者必須謹慎評估其療效與安全性, 以及是否具經濟效益。

#### (四) 蘇格蘭 SMC[20]

蘇格蘭於 2013 年 12 月同意納入皮下注射 trastuzumab 於 HER2 陽性轉移性以及早期乳癌。其限制使用與先前 SMC 通過之 trastuzumab 靜脈注射劑型限制相同: 不能與 Aromatase inhibitors 用於停經後具荷爾蒙受體陽性、且先前未接受過 trastuzumab 之轉移性乳癌病人。SMC 規範使用如後:

1. 轉移性乳癌
  - I. 用於接受至少兩種化療計畫後單一使用之 HER2 標靶治療。化療計畫中必須含 anthracycline 及 taxane(除非有禁忌症)。對於荷爾蒙受體陽性也必須對內

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

分泌治療反應不足，可考慮使用本藥品。

- II. 與 paclitaxel 合併使用於未接受過化療之轉移性乳癌且對 anthracycline 具禁忌症之病人；
  - III. 與 docetaxel 合併使用於未接受過化療之轉移性乳癌病人；
  - IV. 與 Aromatase inhibitors 用於停經後具荷爾蒙受體陽性、且先前未接受過 trastuzumab 之轉移性乳癌病人。
2. 早期乳癌：trastuzumab 用於 HER2 陽性且罹患早期乳癌之成人：
- I. 用於術後、化療(輔助性)以及放射治療後；
  - II. 與 doxorubicine 及 cyclophosphamide 輔助治療後，與 paclitaxel 或 docetaxel 合併使用；
  - III. 合併 docetaxel 及 carboplatin 為輔助性化療；
  - IV. 於局部侵襲性乳癌或腫瘤大於 2 公分可與化療合併為輔助性治療，隨後繼續給予 HER2 標靶治療。

主要參考的試驗為 HannaH，SMC 認為以敏感度分析結果發現，意圖治療分析族群達到病理上完全反應率為皮下注射組 42% (124/294)以及靜脈注射組 37%(111/297)；而次要療效指標指出兩組的 0 至 21 天幾何平均血清濃度時間曲線下面積(geometric mean area under the serum-concentration time curve)為相似，ratio 1.07(90%CI 1.01 至 1.12)；另一療效次要指標為總病理完全反應率(同測之淋巴結未發現侵襲性癌細胞)結果為皮下注射組 39%(102/260)以及靜脈注射組 34% (90/263)，兩組相差 5%(95%CI -3.5%~14%)。治療至反應時間，兩組達到約中位數 6 週的時間。

建議者也同時提供 PrefHer 試驗結果，PrefHer 試驗為多中心、開放設計、隨機分派及交叉研究來評估病人對於給藥途徑之偏好。試驗設計為兩世代比較，第 1 組接受一次性使用裝置自行皮下注射(via single-use injection)trastuzumab (未上市)而第 2 組則接受傳統手持式針筒的皮下注射，病人被隨機分派接受 4 週期的皮下注射 trastuzumab 而後 4 週期的靜脈注射，或相反順序(交叉研究)。交叉研究後，病人可繼續接受皮下注射或靜脈注射置完成 18 週期的治療療程。而後病人皆未接受兩次研究相關電話訪談。兩組結果顯示：先接受皮下注射組的有 96%(112/117)的病人希望接受皮下注射，僅 4.3%(5/117)的病人希望接受靜脈注射劑型；而先接受靜脈注射的病人中有 87%(104/119)希望接受皮下注射，僅 9.2% (11/119)病人希望繼續接受靜脈注射，且 3.4% (4/119)的病人表示沒有偏好，先接受哪種治療並未影響病人偏好。而針對選擇皮下注射的原因，病人意見彙整成兩點，第 1 為可節省時間、第 2 是皮下注射導致較低的疼痛感以及不舒服感覺。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

對於安全性的比較上，皮下注射與靜脈注射的 trastuzumab 不良反應比例相似。僅於嚴重不良反應上皮下注射組高於靜脈注射組，大部分原因為是中性白血球低下所造成的感染(8.1% [24/297] versus 4.4%[13/298])以及心毒性(1.3% [4/297] versus 0.7% [2/298])，此外更多皮下注射組所通報高於靜脈注射組之常見不良反應為注射處反應(48% versus 37%)、高血壓(9.8% versus 4.7%)以及術後傷口感染(3.0% versus 1.7%)。

臨床效益上，從試驗結果看來皮下注射劑型不劣於靜脈注射劑型。委員也指出試驗中的最大限制，因為 HannaH 試驗所納入的病人皆為早期乳癌病人，而非轉移性乳癌病人，因此無法看到對於轉移性乳癌病人是否具相同效益。但由於此藥在早期或轉移性乳癌病人之藥物動力學相似，因此，EMA 同意此藥可用於轉移性及早期乳癌病人。

此評估報告共接到兩病人組織的回饋意見(Breast Cancer Care 以及 Breakthrough Breast Cancer)但 SMC 未將其意見呈現於報告中。

### 五、 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：early breast cancer and metastatic breast cancer 排除條件：postmenopausal breast cancer
Intervention	Trastuzumab 皮下注射劑型
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機分派試驗、系統性文獻回顧及統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 01 月 10 日，以「early breast cancer」、「metastatic breast cancer」、「trastuzumab subcutaneous injection」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

#### (2) 搜尋結果

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，合併「early breast cancer」、「metastatic breast cancer」、「trastuzumab subcutaneous injection」搜尋共得到 11 篇文獻，再進一步從中篩選其中 randomized controlled trial 為 3 篇、meta-analysis 及 systematic review 為 1 篇。

於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字之相關文獻，共找到 6 篇文獻；再進一步從中篩選其中 randomized controlled trial 共 6 篇。再針對以上兩文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後共納入 5 篇文獻，均為臨床試驗。

於 Cochrane Library 搜尋是否有針對「early breast cancer」、「metastatic breast cancer」、「trastuzumab subcutaneous injection」之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，未找到相關文獻。完整搜尋策略請參略附錄三。最終納入共納入 8 篇文獻，皆為隨機分派試驗，由於本案藥品之療效與安全性為較清楚結果，因此本報告將呈現病人意願相關試驗後，再呈現相對臨床與安全性相關試驗，結果彙整如下：

### 臨床試驗

#### 病人意見相關

#### 1. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomized MetaspHer study[21]

由 Pivot 等人於 2017 年所發表之相關文獻，此隨機分派試驗 MetaspHer 為研究罹患轉移性乳癌病人之給藥途徑偏好試驗。HannaH 與 PrefHer 試驗已說明使用皮下注射之 trastuzumab 於療效與安全性上不劣於靜脈注射之 trastuzumab，以及對於早期乳癌病人較偏好皮下注射。

此試驗納入條件為 HER2 陽性、罹患轉移性乳癌且完成第一線化療與靜脈注射 trastuzumab 合併使用，且達到長期反應(大於 3 年以上)之病人；另外需為成人(>18 歲以上)、ECOG performance 0-1、納入試驗前 3 個月追蹤的左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)大於 50%、臨床無疾病惡化、試驗前 3 週之電腦斷層以及骨頭掃描結果。

病人被隨機分派以 1:1 比例給予 3 週期之皮下注射 trastuzumab 接著給予 3 週期之靜脈注射；或順序顛倒。在每週期間會觀察藥物安全性以及病人耐受

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

性，而左心室射出率以及疾病檢查則為每 18 週追蹤至 1 年，後每 6 個月追蹤一次。

主要評估指標為病人偏好，以 Patient Preference Questionnaire (PPQ)問卷調查；而次要評估指標則為專業醫療人員滿意度調查(healthcare professional [HCP] satisfaction)、安全性與耐受性則以 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0 評估、生活品質以 Quality of Life Questionnaire Core30 (QLQ C30) questionnaire 評估。

共納入 113 位病人，其中意圖治療分析共納入 92 位病人(其中 47 位病人接受皮下注射後轉換至靜脈注射，另 45 人接受靜脈注射後轉換至皮下注射)。中位數年齡為 59 歲( 35-85 歲)、84.1%(95/113)病人具 ECOG performance 0 分、48.7%(55/113)一開始即被診斷轉移性乳癌。中位從診斷出轉移性乳癌至接受第一劑 trastuzumab 治療時間為 5.3 年。大部分病人(63.4%，71/112)在接受過第一線化療合併 trastuzumab 即達到完全反應。

在意圖治療分析組中，92 位病人中有 79 位病人偏好使用皮下注射(85.9%；95%CI 78.8 to 96.8； $p < 0.001$ )，而 13 位病人則偏好使用靜脈注射治療(14.1%；95%CI 7.0 to 21.3)。專業醫療人員滿意度為 63.6% ( $n=56/88$ ；95%CI 53.6 to 73.7)；QLQ 問卷方面於基礎時間、3 週期以及 6 週期皆未發現統計上差異。而兩組間從基礎時間至 6 週期後評估之中位數健康狀態、生理、認知以及社交功能分數為 83.3、86.7、100 以及 100。在安全性評估上，在交叉試驗時，皮下注射共 73 位病人(67.6%)以及靜脈注射共 49 位病人(44.1%)通報至少一項不良反應；其中皮下注射 7 位(6.5%)和靜脈注射 4 位(3.6%)為 grade 3 等級之不良反應。

### 小結

此試驗為評估病人偏好的試驗，且為第一個納入轉移性乳癌病人的偏好試驗。試驗結果指出，皮下注射劑型為簡單且有效治療，並未發現新不良事件。雖然在生活品質上兩組未發現統計上顯著差異，但從另一角度來看，可發現轉移性乳癌在接受 trastuzumab 治療後皆明顯改善其生活品質。作者也提到這些病人在接受第一線化療與 trastuzumab 合併時所使用的化療大多為 taxane，且大多數皆達到反應率(63.4%)。

2. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study[22]

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

由 Pivot 等人於 2013 年所發表之文獻，此為多中心、開放設計、隨機分派及交叉試驗來評估病人對於給藥途徑之偏好。試驗設計為兩世代比較，共納入 248 位病人，1 組接受一次性使用裝置自行皮下注射(via single-use injection device) trastuzumab，而另 1 組則接受傳統手持式針筒(hand-held syringe)的皮下注射。病人被隨機分派接受 4 週期的皮下注射 trastuzumab 而後 4 週期的靜脈注射(n=124)，或相反順序(n=124)(交叉研究)。交叉研究後，病人可繼續接受皮下注射或靜脈注射置完成 18 週期的治療療程。而意圖治療組則為先皮下注射組 117 位病人和先靜脈注射組 119 位病人。

納入條件為 HER2 陽性、罹患侵襲性早期乳癌且接受化療或手術切除後，未發現殘餘、局部復發或轉移之病人；另外需為成人(>18 歲以上)、在接受第 1 劑 trastuzumab 病人之 ECOG performance 0-1、左心室射出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)大於 55%。病人可以是先前未接受過 trastuzumab 治療(de novo)或是已接受過 trastuzumab 但仍需更多劑以完成 18 週期治療(1 年)。

而後病人皆未接受兩次研究相關電話訪談。兩組結果顯示：先接受皮下注射組的有 96%(112/117)的病人希望接受皮下注射，僅 4.3%(5/117)的病人希望靜脈注射。而先接受靜脈注射的病人中有 87%(104/119)希望接受皮下注射，僅 9.2% (11/119)病人希望靜脈注射，且 3.4% (4/119)的病人表示沒有偏好。因此總共可看到 216 位病人偏好接受皮下注射(91.5%；95%CI 87.2 to 94.7；p<0.001)，16 位病人偏好靜脈注射(6.8%；95%CI 3.9 to 10.8)，而剩下 4 位病人表示沒有偏好(1.7%；95%CI 0.5 to 4.3)。醫師通報之不良反應發生在皮下注射病人 58% (141/242)而靜脈注射病人 44%(105/241)；其中各組之 grade 3 不良事件為皮下注射 7 位(3%)以及靜脈注射 5 位(2%)。常見 grade 3 不良反應為流感。其他輕微不良反應則為關節痛(4% vs. 15%)、注射處反應(8% vs. 0)、乏力(5% vs. 3%)、噁心(6% vs. 2%)以及倦怠(3% vs. 3%)。心臟相關不良反應為(3% vs. 1%)。

### 小結

病人普遍偏好選擇皮下注射，而先接受哪種治療並未影響病人偏好。而針對選擇皮下注射的原因，病人意見彙整成兩點，第 1 可節省時間、第 2 是皮下注射相對降低疼痛以及不舒服感覺。

3. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### PrefHer study[23]

由 Pivot 等人於 2014 年所發表之病人用藥意願研究。此研究共 235 位病人先接受皮下注射劑型後轉靜脈注射劑型(第 1 組)，而另外一組共 232 位病人先接受靜脈注射劑型後轉皮下注射劑型(第 2 組)。

病人皆接受兩次電訪以確認其意願，病人用藥意願分析顯示共 415 位病人(88.9%；95%CI 85.7-91.6； $p < 0.0001$ )偏好使用皮下注射治療，而 45 位病人(9.6%；95%CI 7-13)偏好使用靜脈注射，剩下 7 位病人則表示無特別偏好(1.5%；95%CI 1-3)。專業醫療人員滿意度也偏向皮下注射 77%(95%CI 71.1-82.2)相較於靜脈注射 3.0% (95%CI 1.0-6.0)。免疫反應，亦即，接受治療後出現 trastuzumab 抗體比例，於第 1 組為 0%相較於第 2 組之 3.4%。

安全性評估上，以臨床醫師通報之不良反應為皮下注射 61% (292/479)相較於靜脈注射之 51.3% (245/478)， $p < 0.05$ 。

#### 小結

此研究結果顯示病人偏好使用皮下注射，而其安全性與其他相關試驗結果相似，並未發現新不良事件發生。

#### 療效與安全性相關

#### 4. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study[24]

由 Pivot 等人於 2017 年所發表關於 PrefHer 試驗之療效與安全性三年追蹤結果，病人納入條件已於上試驗段落敘述，在結束交叉試驗後，病人繼續接受 trastuzumab 治療，研究設計為第 1 組接受靜脈注射 trastuzumab，而第 2 組接受皮下注射 trastuzumab 直到完成 18 週期的治療療程。其中第 1 組共 43 位病人轉至接受皮下注射，而第 2 組則有 10 位病人轉至接受靜脈注射，結束療程後追蹤 3 年之療效與安全性。

共 488 位病人接受隨機分派，其中 483 位病人被納入評估藥物安全性，而 467 位病人納入意圖分析組。未接受過 trastuzumab 治療組(de novo)佔 20.3% (98/483)而先前接受過 trastuzumab 治療(non- de novo)佔 79.7%(385/483)。最後 409 位病人完成 3 年追蹤。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

無事件存活率(event-free survival, EFS): 在中位數追蹤 36.1 個月(0 to 45.9) 後，意圖治療分析組之 3 年 EFS 達 90.6%(95%CI 87.4 to 92.9)，第 1 組達到 89.9%(95% CI 84.9 to 93.3)，第 2 組達到 91.1%(95% CI 86.6 to 94.2)。

安全性評估上，大部分通報之不良反應為輕微等級，僅 45 位病人(9.3%)通報 grade 3 等級之不良事件反應。比較結果顯示 483 位病人中共 19 位(3.9%)通報嚴重不良反應(SAEs)。但其中僅 1 位被研究者認為與治療相關，在試驗截止為止，全部的嚴重不良反應皆獲得解決。而不良反應導致終止治療病人佔 4.3%(21/483)，若以各組來看，則為第 1 組 2.9% (7/244)，第 2 組 5.9%(14/239)；而共 8 位病人死亡，第 1 組 2 位而第 2 組 6 位，全部都因疾病惡化的關係；心臟關聯不良反應：483 位病人中共 40 位病人(8.3%)通報 49 項不良事件，這些事件為左心室功能不全(11 位病人，2.3%)、心悸(7 位病人，1.4%)、射出率降低(7 位病人，1.4%)、滯血性心臟衰竭(5 位病人，1%)、心跳過慢(3 位病人，0.6%)以及心室期外縮(2 位病人，0.4%)。沒有病人出現嚴重滯血性心臟衰竭。

### 小結

在三年前的試驗結果顯示，多數病人偏好使用皮下注射(89%)，而此文獻預期加入追蹤 3 年後的相關療效與安全性資訊。此試驗可說明皮下注射劑不劣於靜脈注射劑，結果與其他相關試驗類似。而其他安全性相關結果也與其他試驗結果相似，並無發現新不良事件。

### 5. Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial[25]

由 Gligorov 等人於 2017 年所發表之 PrefHer 試驗相對安全性比較結果，病人納入試驗條件與該試驗相同。試驗設計為開放式、交叉設計試驗、為比較病人偏好使用途徑，此試驗為最終安全性比較結果。在接受 18 週期治療後，此文獻希望能分析兩種途徑轉換之相關安全性結果。在兩組開始治療前，兩組接受過 trastuzumab 治療為，接受皮下注射針劑後轉靜脈注射(第 1 組) 194/243 (79.8%)，接受靜脈注射後轉皮下注射(第 2 組) 191/240(79.6%)。在接受交叉治療後分析安全性相關資料。結果顯示，第 1 組發生不良反應比例為皮下組織時期 65.4% (159/243)相較於靜脈注射時期之 48.7%(116/238)；第 1 組之  $\geq$ grade 3 不良反應為皮下注射時期 4.5% (11/243)，靜脈注射時期 2.9% (7/238)；排除與注射處相關不良反應後，皮下注射時期不良反應為 59.7% (145/243)以及靜脈注射時期之不良反應為 47.9% (114/238)。第 2 組之靜脈注射時期不良反應為 53.8%(129/240)，皮下注射時期為

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

56.4%(133/236)。而 $\geq$ grade 3 之不良反應為靜脈注射時期不良反應為 2.1% (5/236)，皮下注射時期為 3.8% (9/240)；排除與注射處相關不良反應後，靜脈注射時期之不良反應為 52.5%(126/240)、皮下注射時期為 47.0%(111/236)。在評估不良反應事件時，並未發現新事證。

次族群分析時發現，比較接受過 trastuzumab(non-de novo)以及未接受過 trastuzumab(de novo)族群病人，研究者發現，不論是哪次族群，在接受期第一時期治療時發生不良反應比例皆大於第二時期 (如表四所示)。

表四、次族群分析表

不良反應	SC/IV		IV/SC	
	1-4 週期: SC N =243 n (%)	5-8 週期: IV N = 238 n (%)	1-4 週期: IV N = 240 n (%)	5-8 週期: SC N =236 n (%)
排除與注射處相關不良反應	145(59.7)	114 (47.9)	126 (52.5)	111 (47.0)
$\geq$ grade 3 不良反應	11 (4.5)	7 (2.9)	9 (3.8)	5 (2.1)
嚴重不良反應	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
De novo 治療	SC/IV		IV/SC	
	1-4 週期: SC N =49 n (%)	5-8 週期: IV N = 47 n (%)	1-4 週期: IV N = 49 n (%)	5-8 週期: SC N =48 n (%)
排除與注射處相關不良反應	21 (42.9)	14 (29.8)	17 (34.7)	16 (33.3)
$\geq$ grade 3 不良反應	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.1)
嚴重不良反應	0	1 (2.1)	0	0
Non-de novo 治療	SC/IV		IV/SC	
	1-4 週期: SC N =194 n (%)	5-8 週期: IV N = 191 n (%)	1-4 週期: IV N = 194 n (%)	5-8 週期: SC N =188 n (%)
排除與注射處相關不良反應	124 (63.9)	100 (52.4)	109 (57.1)	95 (50.5)
$\geq$ grade 3 不良反應	10 (5.2)	6 (3.1)	8 (4.2)	4 (2.1)
嚴重不良反應	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)

SC=皮下注射；IV=靜脈注射

小結

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

無論病人先接受那種劑型之 trastuzumab，病人於接受第一劑型期間發生不良反應比例皆高於第二劑型期間，由此可見，不良反應事件的發生率與給藥途徑並無明顯關聯性，且病人發生不良反應後並未發生後遺症。而次族群分析也顯示，無論病人是否接受過 trastuzumab 治療，等級大於 grade 3 不良反應或嚴重不良反應比例皆於病人接受那種途徑劑行為第一劑型期間發生較高不良反應比例。

有關 HannaH 試驗相關文獻之整理表格(如表五、表六所示)。

表五、HannaH 臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	納入	排除
Ismael 2012 [26]	第三期、隨機分派、跨國、開放設計試驗	596	輔助性治療：每三週給予 Trastuzumab (8 mg/Kg loading dose, then 6mg/Kg maintenance dose)靜脈注射，合併化學治療 (4 週期 docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> 緊接者 4 週期的 fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> , epirubicin 75 mg/m <sup>2</sup> ，以及 cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> ，每 3 周施打)，在術後，病人皆持續接受 trastuzumab 至完成 1 年的療程 (以下簡稱 IV 組)。	299	成人(>18 歲)、新診斷、HER2 陽性、無轉移、侵襲性早期乳癌 (stage I 至 IIIC)、腫瘤於臨床檢驗紹 >1cm 或超音波檢查 >2cm、ECOG 0-1 以及左心室射出率 ≥55%。	未說明
			輔助性治療：每三週給予 Trastuzumab 600mg (fixed dose)皮下注射合併化學治療 (4 週期 docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> 緊接者 4 週期的 fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> , epirubicin 75 mg/m <sup>2</sup> ，以及 cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> ，每 3 周施打) 在術後，病人皆持續接受 trastuzumab 至完成 1 年的療程(以下簡稱 SC 組)。	297		
Jackisch 2015 [27]	第三期、隨機分派、跨國、開放設計試驗	596	同上，中位數追蹤時間 19.7 個月 (1.0-31.3 個月)	298	同上	同上
			同上，中位數追蹤時間為 20.4 個月 (0.3-31.9 個月)	297		



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

作者年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	納入	排除
Jackisch 2016 [28]	第三期、隨機分派、跨國、開放設計試驗	533 進入治療後追蹤期	同上，中位數追蹤時間 40.6 個月 (1.0-51.0 個月)，中位數治療劑量強度 >98%，中位數化療劑量強度為 99%。	183/268 (69 位提早退出，16 未完成療程但無法追蹤)	同上	同上
			同上，中位數追蹤時間 40.3 個月 (0.3-50.7 個月)，中位數治療劑量強度 >98%，中位數化療劑量強度為 99%。	192/265 (62 位提早退出，11 位完成療程但無法追蹤)		

表六、HannaH 研究結果療效之比較資訊

作者年代	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	不良事件及發生率
Ismael 2012 [26]	術前血清波谷濃度：IV 組 51.8µg/ml(變異系數 52.5%) vs. SC 組 69.0µg/ml(55.8%)。幾何平均數分率 1.33 (90% CI 1.24- 1.44)。IV 組中 40.7%(107/263)以及 SC 組中 45.4%(118/260)達到病理上完全反應(pCR); 兩組間差異為 4.7% (95% CI -4.0 至 13.4)。	次要指標結果：總病理完全反應數：IV 組 34.2%(90/263) vs. SC 組 39.2%(102/260)、中位數治療至反應時間：IV 組 6 週(3-25)vs. SC 組 6 週(2-28)。	對於通報不良反應比例：IV 組 93.9% (280/298)vs. SC 組 97.3% (289/297)；其中通報 grade3-5 不良應比例為 IV 組 52%(155/298)vs. SC 組 51.9% (154/297)、通報嚴重不良反應比例為 12.4% (37/298) vs. 20.9%(62/297)、而因不良反應導致死亡<1% (1/298) vs. 1% (3/297)。常見不良反應為禿頭(62.8%

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

作者年代	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	不良事件及 發生率
	兩組間評估指標結果顯示 trastuzumab 皮下注射劑並不劣於靜脈注射劑。		vs. 62.6%)、噁心 (48.7% vs. 48.5%)、嗜中性白血球低下(46.3% vs. 44.1%)、腹瀉 36.6% vs. 33.7%)、乏力 (25.2% vs. 24.6%)以及倦怠 (26.5% vs. 22.6%)。
Jackisch 2015 [27]	於病人達到病理上完全反應與未達到完全反應之病人於 IV 組(50.3 和 49.6 µg/ml)略低於 SC 組(75.1 和 67.4 µg/ml)。	---	對於嚴重不良反應比例於追蹤期顯示 IV 組 14.1% (42/298 ; 95%CI 10.4-18.63) vs. SC 組 21.5% (61/297 ; 95%CI 17.0-26.7)結果顯示皮下注射組發生不良反應比例高於靜脈注射組。兩組中通報不良事件比例為 IV 組 94.6% (282/298) vs. SC 組 97.6%(290/297)、病人發生不良反應導致死亡:IV 組 <1% (1/298) vs. SC 組<1% (1/297)、病人因不良反應導致終止治療比例:IV 組 2.7% (8/298) vs. SC 組 5.7% (17/297)。
Jackisch 2016 [28]	---	在臨床追蹤期間 3 年無事件存活率(EFS)為 SC 組 76%對照 IV 組 73%(HR 0.95 ; 95%CI 0.69-1.3)，次族群分析顯示此結果並未因年齡受影響，<65 歲之病人中比較 SC 組與 IV 組 HR 為 0.94 (95% CI 0.67-1.31)；而≥65 歲以上病人兩組比較之 HR 為 1.03 (95%CI 0.39-2.72)。另次族群分析顯示 ER(estrogen receptor)陽性相較於 ER 陰性於兩組間比較結果顯示，ER 陽性達到較高的 EFS：SC 組 79% 和 73%對照 IV 組 76%和 71%。3 年之整體存活率(OS)為 SC 組 92%vs. IV 組 90% (HR 0.76 ; 95%CI 0.44-1.32)	安全性評估上以全部人計算，因此 SC 組為 297 位病人，IV 組為 298 位病人。在追蹤期通報≥1 不良事件比例為 SC 組 2.4% (7/297)vs. IV 組 2.3% (7/298)、病人通報≥1 嚴重不良反應 (grade3-5)比例為 SC 組 0.7% (2/297)vs. 1.0% (3/298)、因嚴重不良反應導致死亡比例 SC 組 0.3% (1/297)vs. IV 組 0.7% (2/298)。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

ITT(意圖治療分析組)病人為 SC 組 294 vs. IV 組 297、EPP(符合計畫族群)病人為 SC 組 260 vs. IV 組 263、安全性評估病人為 SC 組 297 vs. IV 組 298。

### 六、建議者所提供之文獻

建議者於送審資料中附件 4 提供相關文獻，其中 8 篇與本報告搜尋結果相同且已摘要至前述段落，在此不再贅述；另外，3 篇海報形式發表文獻以及 1 篇安全性文獻，重點簡述如後：

- (1) Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients[29]：

此文獻由 Gligorov 等人於 2017 年所發表，病人同樣分為 1 組接受一次性使用裝置自行皮下注射(via single-use injection)(N=1867)以及另 1 組則接受傳統手持式針筒(hand-held syringe)的皮下注射(N=710)。病人皆為 HER2 陽性、ECOG performance 0-1、左心室射出率 $\geq 55\%$ 且未接受過 HER2 標靶治療。同樣接受 18 週期治療。

共納入 2577 位病人，主要評估指標為病人用藥之安全與耐受性。追蹤五年結果顯示，安全性僅於 2573 病人分析，共有 2282 位病人(88.7%)發生不良反應，而其中 128 位病人(5%)因不良反應而中止治療；596 位病人(23.2%)發生 $\geq$ grade 3 不良反應以及 326 位病人(12.7%)發生嚴重不良反應。

結論：作者認為皮下注射 trastuzumab 所發生之安全性與耐受性於靜脈注射 trastuzumab 相似。

- (2) Phase III SafeHer study subgroup analyses: Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for HER2 positive early breast cancer in patient with lower body weight and in Asian patients[30]：

此為 ESMO Asia 2015 Congress 發表結果，同樣以上述 SafeHer 試驗之次族群分析，結果顯示，亞洲受試者中共 17 位病人體重 $<45$  公斤，93 位病人體重不超過 53 公斤，及 169 位病人 $<59$  公斤。相較於試驗中其他病人，此三組所發生之不良反應並未高於其他病人。

研究結論：給予皮下注射劑型並未於低體重病人發生更高安全性及耐受性問題。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) Adjuvant subcutaneous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Phase III SafeHer study subgroup analysis of body weight, active medical conditions, safety and tolerability[31] :

此為 European Society for Medical Oncology 2016 Congress 發表結果，也是以 SafeHer 的次族群病人分析，結果顯示，病人平均體重為 67 公斤，且從加入試驗至 9 週期治療體重並無明顯變化，體重並不影響不良反應發生比例。但相較於 trastuzumab 合併化療病人群，先使用 trastuzumab 後接化療之病人所發生之不良反應比例較低，可能與化療所產生之不良反應相關。研究結論：使用皮下注射之安全性與耐受性與其他途徑 trastuzumab 結果相似。

### 七、療效評估結論

#### (一) 臨床療效實證與安全性

1. 本案療效與安全性相關樞紐試驗，為一項第三期、隨機分派、跨國、開放設計試驗(HannaH Study)，由 Ismael 等人於 2012 年所發表之文獻。共納入 596 位病人，共隨機分為：每三週給予 Trastuzumab (8 mg/Kg loading dose, then 6mg/Kg maintenance dose)靜脈注射，合併化學治療 (4 週期 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>緊接者 4 週期的 fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>,epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup>，以及 cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>，每 3 周施打之輔助性治療)，在術後，病人皆持續接受 trastuzumab 至完成 1 年的療程(以下簡稱 IV 組)，對照每三週給予 Trastuzumab 600mg (fixed dose) 皮下注射合併化學治療 (4 週期 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>緊接者 4 週期的 fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>,epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup>，以及 cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>，每 3 周施打之輔助性治療) 在術後，病人皆持續接受 trastuzumab 至完成 1 年的療程(以下簡稱 SC 組)。結果顯示：術前血清波谷濃度：IV 組 51.8µg/ml(變異系數 52.5%) vs. SC 組 69.0µg/ml(55.8%)；幾何平均數分率 1.33 (90%CI 1.24 至 1.44)。IV 組中 40.7%(107/263)以及 SC 組中 45.4%(118/260)達到病理上完全反應(pCR)；兩組間差異為 4.7% (95%CI -4.0 至 13.4)。兩組間評估指標結果顯示 trastuzumab 皮下注射劑並不劣於靜脈注射劑。而次要指標評估結果顯示：總病理完全反應數：IV 組 34.2%(90/263) vs. SC 組 39.2%(102/260)、中位數治療至反應時間：IV 組 6 週(3 至 25)vs. SC 組 6 週(2 至 28)。對於通報不良反應比例：IV 組 93.9% (280/298)vs. SC 組 97.3% (289/297)；其中通報 grade3-5 不良應比例為 IV 組 52%(155/298)vs. SC 組 51.9% (154/297)、通報嚴重不良反應比例為 12.4% (37/298) vs. 20.9%(62/297)、而因不良反應導致死亡<1% (1/298)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

vs. 1% (3/297)。常見不良反應為禿頭(62.8% vs. 62.6%)、噁心 (48.7% vs. 48.5%)、嗜中性白血球低下(46.3% vs. 44.1%)、腹瀉 36.6% vs. 33.7%)、乏力(25.2% vs. 24.6%)以及倦怠 (26.5% vs. 22.6%)。作者認為皮下注射劑型於療效與安全性不劣於靜脈注射劑型。

2. HannaH 試驗於 2015 年以及 2016 年發表其追蹤更新結果，顯示：中位數術前血清波谷濃度於病人達到病理上完全反應與未達到完全反應之病人於 IV 組(50.3 和 49.6  $\mu\text{g/ml}$ )略低於 SC 組(75.1 和 67.4  $\mu\text{g/ml}$ )。在臨床追蹤期間 3 年無事件存活率(EFS)為 SC 組 76%對照 IV 組 73%(HR 0.95；95%CI 0.69-1.3)，次族群分析顯示此結果並未因年齡受影響，<65 歲之病人群中比較 SC 組與 IV 組織 HR 為 0.94 (95% CI 0.67-1.31)；而  $\geq 65$  歲以上病人兩組比較之 HR 為 1.03 (95%CI 0.39-2.72)。安全性評估上以全部人計算，因此 SC 組為 297 位病人，IV 組為 298 位病人。在追蹤期通報 $\geq 1$  不良事件比例為 SC 組 2.4% (7/297)vs. IV 組 2.3% (7/298)、病人通報 $\geq 1$  嚴重不良反應(grade3-5)比例為 SC 組 0.7% (2/297)vs. 1.0% (3/298)、因嚴重不良反應導致死亡比例 SC 組 0.3% (1/297)vs. IV 組 0.7% (2/298)。
3. 本報告亦呈現病人對於治療途徑選項之相關試驗，皆為開放設計試驗。可參考 PrefHer 以及 MetaspHer 試驗結果，兩試驗結果皆顯示病人於用藥途徑對於皮下注射比例意願高於靜脈注射，僅少數病人希望接受靜脈注射治療。試驗也呈現專業醫療人員之用藥途徑意願，也同樣顯示對於皮下注射接受度較高，病人意見可彙整成兩點，第 1 可節省時間、第 2 是皮下注射相對降低疼痛以及不舒服感覺。

### (二) 主要醫療科技評估報告

1. 加拿大(CADTH)：查至 2018 年 1 月 10 日止，未查獲與本案藥品途徑相關醫療科技評估報告。
2. 澳洲(PBAC)：PBAC 於 2015 年 7 月同意納入本案藥品 trastuzumab 皮下注射劑型，納入條件與靜脈注射劑型相同；即為早期、局部晚期及轉移性乳癌。
3. 英國(NICE)：英國於 2013 年 3 月僅發表實證整理(evidence summary)評估用於 HER2 陽性、早期與轉移性乳癌之治療。
4. 蘇格蘭(SMC)：蘇格蘭於 2013 年 12 月同意納入皮下注射 trastuzumab 於 HER2 陽性轉移性以及早期乳癌。其限制使用與先前 SMC 通過之靜脈注射 trastuzumab 限制相同：不能與 Aromatase inhibitors 用於停經後具荷爾蒙受體陽性、且先前未接受過 trastuzumab 之轉移性乳癌病人。

### (三) 醫療倫理

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

無系統性收集之相關資訊可供參考。

## 八、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2017 年 12 月 25 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 7 月公告一份相關摘要報告。
NICE (英國)	於 2013 年 3 月公告一份相關新藥實證摘要報告 (ESNM13)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 1 月公告一份相關醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	經濟評估研究 2 篇及相關使用經驗與資源耗用文獻 6 篇。

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

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2017 年 12 月 25 日止，查無與本案相關的醫療科技評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2015 年 7 月公告之評估報告[18]，同意收載 trastuzumab SC 皮下注射

劑用於 HER2 陽性早期乳癌、局部晚期乳癌和轉移性（第四期）乳癌病人。

PBAC 注意到送審的最低成本分析（cost-minimisation analysis, CMA）中，影響結果的關鍵在於藥價，而估算比較的等效劑量（equi-effective dose）分別訂為 trastuzumab SC 皮下注射劑 600 毫克（固定劑量, fixed dose），和 trastuzumab IV 靜脈注射劑 450 毫克（依體重計算劑量, weight based dose）。

PBAC 同意 trastuzumab SC 提供一項具方便性的治療選項，然而在 HannaH 試驗中病人接受單一給藥途徑的情境，可能與臨床現況不符。臨床上單一病人很可能在療程中由靜脈注射改為皮下注射，目前試驗的證據未提供相關療效或安全性的證據。

PBAC 認為收載 trastuzumab SC 後，對政府而言，最差的情況即為與原先僅收載 trastuzumab IV 時相比無財務影響，但 PBAC 進一步建議應監測用量，若 trastuzumab SC 後續用量高於送審時預估的用量，應降低價格。

### 3. NICE（英國）

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2013 年 3 月公告之新藥實證摘要報告[19]，提到在預估可能節省的成本時，對於 trastuzumab IV 使用量的預估，需注意病人體重及開瓶浪費的問題。因該摘要報告未執行成本效益評估，故本報告不贅述。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（The Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2014 年 1 月公告之評估報告[20]，同意 trastuzumab SC 皮下注射劑為具費用節省的治療選項，同意比照 trastuzumab IV 靜脈注射劑用於英國國民健康服務蘇格蘭系統（NHS Scotland）。

廠商提交一份最低成本分析（cost-minimisation analysis, CMA），比較 trastuzumab SC 皮下注射劑和 trastuzumab IV 靜脈注射劑用於 HER2 陽性早期乳癌（EBC）和轉移性乳癌（MBC）病人。基於樞紐試驗顯示早期乳癌病人接受 trastuzumab SC 的療效不劣於 trastuzumab IV，因此廠商採用最低成本分析，以蘇格蘭 NHS 為評估觀點，評估期間為一年；此外，廠商送審經濟分析假設樞紐試驗療效結果同樣適用於轉移性乳癌病人。此份經濟分析的重點在於兩者的相對成本，於直接成本的估算上，trastuzumab IV 的劑量是根據病人體重計算，而 trastuzumab SC 則是固定劑量，另其他非醫療成本則包括藥事服務成本及耗材。



基礎方案分析結果顯示，考量醫療及非醫療成本，早期乳癌病人接受完整一年治療，每人每年將節省 3,454.33 英鎊，轉移性乳癌病人每人每年節省 3,162.67 英鎊；若僅考量醫療成本，早期乳癌及轉移性乳癌病人每人每年分別節省 1,441.75 英鎊及 1,239.53 英鎊。

敏感度分析分別調整開瓶共用與病人體重兩項假設。開瓶共用部分，由基礎方案分析假設使用 trastuzumab IV 的病人 26% 屬開瓶共用情境、74% 屬開瓶浪費情境，調整至 70% 早期乳癌病人採 trastuzumab IV 開瓶共用、62% 轉移性乳癌病人採 trastuzumab IV 開瓶共用情境，結果仍顯示 trastuzumab SC 具較低的醫療成本。病人體重部分，敏感度分析結果顯示當病人體重超過 72 公斤才會有費用節省，但認為非醫療成本的節省將補償增加的醫療成本。

委員會認為廠商提交之經濟分析，最大的不確定性在於相對療效僅有早期乳癌病人之實證資料，但委員會認為這項假設尚屬合理，故接受 trastuzumab SC 具費用節省的結果。

## 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：

<b>Population</b>	納入條件：HER2-positive breast cancer  排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	trastuzumab (Herceptin <sup>®</sup> ) SC
<b>Comparator</b>	Herceptin (Herceptin <sup>®</sup> ) IV
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis  OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 12 月 25 日，以 trastuzumab SC、Herceptin SC、cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis、cost-minimization analysis 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase、Cochrane、CRD、INAHTA 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，共查獲 6 篇與本案 trastuzumab SC 相關之經濟評估研究，相關內容摘要如下：

第一篇為研討會論文摘要[32]，為西班牙醫院經營者觀點，評估期間一年之最低成本分析。分析中 trastuzumab IV 起始劑量為 8 毫克/公斤體重，之後每 3 週 6 毫克/公斤體重，trastuzumab SC 固定劑量每 3 週 600 毫克，由於西班牙之 trastuzumab SC 尚未核價，故分別假設兩種情境之成本，情境 A 假設一劑 trastuzumab SC（600 毫克）的價格，以體重 68 公斤病人使用 trastuzumab IV 的價格核價，情境 B 假設一劑 trastuzumab SC（600 毫克）的價格，以體重 63 公斤病人使用 trastuzumab IV 的價格核價。研究期間共 371 位乳癌病人接受治療，其中 75 位使用 trastuzumab IV，病人平均體重為 71.5 公斤，平均每年花費 990,996.88 歐元。若假設所有病人皆改以 trastuzumab SC 治療，則情境 A 每年將節省 161,031.4 歐元，情境 B 每年將節省 222,058.3 歐元。

第二篇為研討會論文摘要[33]，為俄羅斯進行之最低成本分析，成本考量 HER2 表現檢測、藥費及其他相關醫療成本，結果顯示 trastuzumab SC 每人每療程花費為 21,863 歐元，trastuzumab IV 每人每療程花費為 25,016 歐元，trastuzumab SC 取代 trastuzumab IV 每人每療程節省 3,153 歐元。

第三篇為研討會論文摘要[34]，為蒙特內哥羅共和國（Montenegro）進行之最低成本分析，評估期間為 18 個療程，期間共招募 55 位乳癌病人納入分析，病人平均體重為 72 公斤。直接成本為依病人體重計算之藥費，間接成本（非藥費）包括診察費、住院費、照顧時間、耗材、交通費及病假，trastuzumab SC 另計 5% 開瓶浪費。結果顯示，僅考慮直接成本時，trastuzumab SC 相較於 trastuzumab IV 每病人平均體重節省 8.3% 成本，將間接成本納入考慮時，trastuzumab SC 相較於 trastuzumab IV 每病人平均體重節省 9.9% 成本，影響分析結果的敏感因子包括病人體重、住院費用及靜脈注射劑型的開瓶浪費比例等因素，在時間方面，使用 trastuzumab SC 平均節省 55 分鐘。

第四篇為研討會論文摘要[35]，為希臘醫院觀點，評估期間 18 個療程之最低成本分析，成本考量包括藥費、耗材、醫院開銷、醫師及其他專業人員之時間成本。結果顯示於每位病人的平均治療成本部分，trastuzumab IV 為 24,163 歐元，

trastuzumab SC 為 23,042 歐元；於藥費部分，trastuzumab IV 為 22,630 歐元，trastuzumab SC 為 22,579 歐元；敏感度分析結果顯示，影響分析結果的敏感因子為藥費和病人體重。

第五篇為義大利學者進行的經濟評估研究[36]，比較 trastuzumab IV 和 trastuzumab SC 用於早期乳癌病人的成本差異。研究共設三種情境，使用 trastuzumab IV、使用 trastuzumab SC，及化療時使用 trastuzumab IV 後改使用 trastuzumab SC，共納入 114 位病人，病人體重中位數為 63.75 公斤。分析結果顯示，使用 trastuzumab SC 為最省時的治療方式，相較於使用 trastuzumab IV 節省 71.7% 治療準備時間和 89.3% 病人等待時間 (chair time)，費用方面 (包含直接成本和間接成本)，使用 trastuzumab IV 平均每年每位病人花費 14,233±8,698 歐元，使用 trastuzumab SC 平均每年每位病人花費 14,272±8,312 歐元，化療時使用 trastuzumab IV 後改使用 trastuzumab SC 平均每年每位病人花費 14,535±8,646 歐元，當病人平均體重大於 65.2 公斤，則使用 trastuzumab SC 的平均費用會低於使用 trastuzumab IV。

第六篇為西班牙學者進行的最低成本分析[37]，比較 trastuzumab IV 和 trastuzumab SC 用於 HER2 陽性早期乳癌病人的成本差異。研究在三家西班牙醫學中心進行，為 PrefHer 試驗中的子研究，過程紀錄醫療專業人員的時間成本、病人輸注的等待時間等。分析結果顯示，使用 trastuzumab SC 相較於 trastuzumab IV 每療程減少約 50% 專業人員照顧時間 (分別為 13.2 分鐘和 27.2 分鐘)，同時減少五倍病人等待時間，和減少四倍治療時間，完整 18 個療程約可節省 24 小時。費用方面，直接成本包括藥事服務費、耗材費用及藥費，使用 trastuzumab IV 花費為 29,431.72 歐元，使用 trastuzumab SC 花費為 28,452.12 歐元，完整 18 個療程可節省 979.60 歐元，藥事服務部分，使用 trastuzumab IV 花費為 229.70 歐元，使用 trastuzumab SC 花費為 108.13 歐元，完整 18 個療程可節省 121.57 歐元，耗材部分，使用 trastuzumab IV 花費為 155.46 歐元，使用 trastuzumab SC 花費為 42.95 歐元，完整 18 個療程可節省 112.52 歐元，藥費部分，使用 trastuzumab IV 花費為 29,046.55 歐元，使用 trastuzumab SC 花費為 28,301.04 歐元，完整 18 個療程可節省 745.51 歐元，另考量間接成本，整體而言，使用 trastuzumab IV 花費為 29,635.49 歐元，使用 trastuzumab SC 花費為 28,503.06 歐元，完整 18 個療程可節省 1,132.43 歐元。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供經濟評估研究 2 篇，及其他相關使用經驗與資源耗用文獻 6 篇，其中 3 篇同前述電子資料庫搜尋文獻章節之第一、四、六篇文獻，已進行內容摘要，故此章節不再贅述。其餘包括一篇紐西蘭執行之動作時間研究 (time and motion study) [38]、一篇多中心執行之動作時間研究[39]、一篇瑞典執行之社會

成本觀察型研究[40]，和一篇彙整義大利 17 家醫院資源耗用情形之研究[41]，由於上述文獻在研究方法上未能將不同結果綜合呈現，考量各國之臨床情境與給付規定不同，參考價值有限，故此章節不贅述。

建議者提供之另一篇經濟評估研究[42]，為馬來西亞衛生部及社會觀點進行之最低成本分析，分析資料包括藥費、耗材、人事費用等，資料來源為政府統計、公告定價、官方薪資表，以及四家醫院醫療專業人員臨床操作的時間花費，成本以 2014 年為基準，trastuzumab IV 和 trastuzumab SC 之成本以一年 17 個療程計算。以馬來西亞衛生部觀點而言，分析結果顯示，每人每年整體成本節省 7,561 馬幣，其中包括藥費成本減少 6,496 馬幣，和非藥費成本減少 1,065 馬幣。以社會觀點而言，分析結果顯示，每人每年整體成本節省 7,820 馬幣，其中包括藥費成本減少 6,496 馬幣，和非藥費成本減少 1,325 馬幣。而敏感度分析結果顯示，於馬來西亞衛生部觀點，使用皮下注射劑型，每人每年可節省約 3,715 馬幣至 11,408 馬幣。整體而言，不論以衛生部或社會觀點進行分析，使用皮下注射劑型皆為節省成本的治療選項，此分析未將病人和照顧者的時間成本，以及方便性納入考量。

## 九、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據國健署資料顯示[43-47]，乳癌為我國女性好發癌症排名第一位，發生高峰約在 45 到 69 歲之間，約為每十萬名婦女 188 至 194 人。據衛生福利部死因統計及國民健康署癌症登記資料顯示，近 15 年女性乳癌標準化發生率及死亡率分別為每十萬人口 69.1 人及每十萬人口 12.0 人，每年逾萬位婦女罹患乳癌，2014 年乳癌發生人數已增至 12,759 人，每年逾 2,000 名婦女死於乳癌。

### (二) 財務影響

依據本案建議者提供之財務影響分析，預估 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) SC 皮下注射劑納入健保給付後，將取代 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) IV 凍晶注射劑，年度藥費節省由第一年 1.6 億元至第五年 2.0 億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者預估 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) SC 皮下注射劑納入健保給付後，將取代 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) IV 凍晶注射劑之市場。

2. 取代藥品使用量估算：建議者根據健保署 2014 年至 2016 年 Herceptin<sup>®</sup> IV 藥品使用量分析，將使用毫升數除以每瓶 20 毫升，計算 2014 年至 2016 年 trastuzumab 440mg 瓶數及平均成長率，並以 2016 年為基礎，推估 2018 年至 2022 年 trastuzumab 440mg 之使用量約 37,000 瓶至 45,000 瓶。
3. 本品使用量估算：建議者以 2012 年至 2013 年健保資料庫分析，得知乳癌病人以 Herceptin<sup>®</sup> IV 治療之平均劑量為每週期 400mg，由前述取代藥品 (trastuzumab 440mg) 推估瓶數除以每週期平均劑量 400mg，得乳癌病人治療週期數合計第一年約 40,000 週期至第五年約 49,000 週期。建議者根據市場調查，預估 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) SC 皮下注射劑納入健保給付後，未來五年取代率由 90% 成長至 95%，依照 Herceptin<sup>®</sup> IV 每人一次一個治療週期用量等於 Herceptin<sup>®</sup> SC 一瓶的對應關係，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的使用量第一年約 36,000 瓶至第五年約 47,000 瓶。
4. 取代藥品年度藥費：建議者根據前述預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的使用量，乘以 Herceptin<sup>®</sup> IV 400mg 療程費用 53,290 元 (Herceptin<sup>®</sup> IV 440mg 健保給付價每瓶 58,619 元)，得取代藥費第一年約 19 億元至第五年約 25 億元。
5. 本品年度藥費：建議者根據前述預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的使用量，乘以 Herceptin<sup>®</sup> SC 600mg (固定劑量) 建議健保給付價，得第一年藥費約 18 億元至第五年約 23 億元。
6. 其他醫療成本：建議者認為依臨床上合併使用之化學治療處方不同，有不同的給藥時間，可能相關的醫療費用包括：靜脈血管內化學藥物注射一小時內 (項目代碼 37038B，支付點數 1031)、靜脈血管內化學藥物注射一至四小時 (項目代碼 37039B，支付點數 1234)、靜脈血管內化學藥物注射四至八小時 (項目代碼 37040B，支付點數 1858)、靜脈血管內化學藥物注射八小時以上 (項目代碼 37041B，支付點數 2411)，且轉換為皮下注射劑後，將縮短藥品注射時間，此部分費用較難具體估算，故不列入財務影響分析中。
7. 財務影響：綜合上述，建議者預估 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) SC 皮下注射劑納入健保給付後，使用量第一年約 36,000 瓶至第五年約 47,000 瓶，年度藥費第一年約 18 億元至第五年約 23 億元，扣除取代藥品費用後，財務影響第一年節省約 1.5 億元至第五年節省約 2 億元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 臨床地位：建議者預期本品對健保財務影響是取代關係應屬合理。
2. 取代藥品使用量估算：本報告查健保署 2012 年至 2016 年之 trastuzumab 醫令金額並除以當年度之健保給付價格，以驗證建議者提出之 trastuzumab 瓶數與成長率；本報告並調整以 2012 年至 2016 年之平均成長率重新估算，未來五年之 trastuzumab 440mg 使用量由第一年約 37,000 瓶至 49,000 瓶。
3. 本品使用量估算：建議者以健保資料庫所估算的每位患者療程平均劑量計算療程週期數，但未提供相關定義與分析結果可供驗證，因此本報告改以

Herceptin<sup>®</sup> IV 一瓶等於 Herceptin<sup>®</sup> SC 一瓶的對應關係估算。皮下注射劑對靜脈注射劑的取代率與臨床醫療行為有關，具有不確定性，本報告難以預估；本報告認為對於單獨使用 trastuzumab 之病人，由 Herceptin<sup>®</sup> IV 轉換為 Herceptin<sup>®</sup> SC 的機率高，但對於 trastuzumab 併用其他靜脈血管內化療藥物注射治療的病人，應不會全由 Herceptin<sup>®</sup> IV 改以 Herceptin<sup>®</sup> SC 治療，因此本報告假設 trastuzumab 併用其他靜脈血管內化療藥物族群由 Herceptin<sup>®</sup> IV 改以 Herceptin<sup>®</sup> SC 治療的轉換率為 50%，並根據健保資料庫百萬歸人檔 2011 年至 2013 年中單獨使用 trastuzumab 及 trastuzumab 併用其他化療藥物 2 組群的病人比例，以整體取代率 75% 為基礎方案分析，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的使用量第一年約 26,000 瓶至第五年約 37,000 瓶。另以取代率 75%±10% 進行敏感度分析，顯示當取代率為 65% 時，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的使用量第一年約 23,000 瓶至第五年約 32,000 瓶，當取代率為 85% 時，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的使用量第一年約 30,000 瓶至第五年約 42,000 瓶。

4. 取代藥品年度藥費：建議者以健保資料庫所估算的每位患者療程平均劑量計算療程費用，但未提供相關定義與分析結果可供驗證，本報告認為應該以一瓶對一瓶的方式計算，才較為接近真實使用狀況，故改以 Herceptin<sup>®</sup> IV 440mg 健保給付價每瓶 58,619 元計算，得基礎方案分析第一年取代藥費約 15.5 億元至第五年約 21.6 億元。
5. 本品年度藥費：根據前述預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的使用量，乘以 Herceptin<sup>®</sup> SC 600mg（固定劑量）建議健保給付價，得基礎方案分析第一年藥費約 13 億元至第五年約 18.1 億元。
6. 其他醫療成本：此部分費用不確定性高，難以估計，然而本報告認為臨床上合併以靜脈血管內化學藥物注射治療的病人，較不會轉換使用皮下注射劑型，故實際的費用差異應為原單獨使用 Herceptin<sup>®</sup> IV，後改為 Herceptin<sup>®</sup> SC 的族群，對健保整體財務影響可能減少部分相關醫療費用。另使用本品將增加皮下化學藥物注射費（項目代碼 37031B，支付點數 361），惟取代率不確定性高，且相較於藥費及靜脈血管內化學藥物注射費用較低，故未列入計算。
7. 財務影響：綜合上述，本報告預估 trastuzumab（Herceptin<sup>®</sup>）SC 皮下注射劑納入健保給付後，基礎方案分析使用量第一年約 26,000 瓶至第五年約 37,000 瓶，年度藥費第一年約 13 億元至第五年約 18.1 億元，扣除取代藥品費用後，財務影響第一年節省約 2.5 億元至第五年節省約 3.6 億元。而敏感度分析顯示，當取代率為 65% 時，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的財務影響第一年節省約 2.2 億元至第五年節省約 3.1 億元，當取代率為 85% 時，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的財務影響第一年節省約 2.9 億元至第五年節省約 4 億元。

## 十、經濟評估結論

1. 主要醫療科技評估組織，除加拿大 CADTH，其餘皆有公告本案藥品之相關

評估報告。

- (1) 澳洲 PBAC 同意收載 trastuzumab SC 皮下注射劑用於 HER2 陽性早期乳癌、局部晚期乳癌和轉移性(第四期)乳癌病人。PBAC 認為整體而言，最差的情況即為與原先僅收載 trastuzumab IV 時相比無財務影響，但應監測用量，若 trastuzumab SC 後續用量過高，應降低價格。
  - (2) 英國 NICE 尚未發表完整之評估報告(guidance)，而 2013 年發表之實證整理(evidence summary)指出在估算 trastuzumab SC 可能節省的成本時，需注意以取代藥品 trastuzumab IV 在病人體重及開瓶浪費問題。
  - (3) 蘇格蘭 SMC 同意 trastuzumab SC 為具費用節省的治療選項，同意比照 trastuzumab IV 用於英國國民健康服務蘇格蘭系統 (NHS Scotland)。
2. 於 PubMed、Embase、Cochrane、CRD、INAHTA 等文獻資料庫搜尋本案藥品，經標題、摘要閱讀後，共查獲 6 篇相關之經濟評估研究；此 6 篇研究之研究設計均為成本比較或最低成本分析，研究結果大致顯示 trastuzumab SC 的治療成本較 trastuzumab IV 低，而病人體重是影響分析結果的敏感因子。
  3. 財務影響方面，本報告預估 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) SC 皮下注射劑納入健保給付後，基礎方案分析以取代率 75% 計算，Herceptin<sup>®</sup> SC 使用量由第一年約 26,000 瓶至第五年約 37,000 瓶，年度藥費第一年約 13 億元至第五年約 18.1 億元，扣除取代藥品費用後，財務影響第一年節省約 2.5 億元至第五年節省約 3.6 億元。另敏感度分析顯示，當取代率為 65% 時，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的財務影響第一年節省約 2.2 億元至第五年節省約 3.1 億元，當取代率為 85% 時，預估 Herceptin<sup>®</sup> SC 的財務影響第一年節省約 2.9 億元至第五年節省約 4 億元。

## 參考資料

1. 台灣癌症臨床研究發展基金會. 認識乳癌. 台灣癌症臨床研究發展基金會. Published 2017. Accessed January 02, 2018.
2. 國家衛生研究院. TCOG 乳癌診斷與治療共識. In: 癌症研究組 國, ed. [http://www.nhri.org.tw/NHRI\\_ADM/userfiles/file/tcog/breast\\_II.pdf](http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/breast_II.pdf): 國家衛生研究院; 2004.
3. Organization WH. GLOBOCAN 2012 Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. WHO. Published 2012. Accessed January 02, 2018.
4. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 104 年癌症登記報告 In: 衛生福利部國民健康署, ed. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>: 衛生福利部 2017.
5. 衛生福利部. 105 年國人死因統計結果. 衛生福利部統計處. Published 2017. Accessed January 02, 2018.
6. 財團法人醫藥品查驗中心. 法洛德注射液 50 毫克/毫升(Faslodex) 醫療科技評估報告. In: 衛生福利部國民健康保險署, ed.; 2016.
7. Institute NC. NCI Dictionary of Cancer Terms. Published 2018. Accessed January 03, 2018.
8. Network MBC. Understanding Metastatic Breast Cancer. Published 2017. Accessed January 03, 2018.
9. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2014; 138(2): 241-256.
10. Society AC. UNDERSTANDING A BREAST CANCER DIAGNOSIS. Published 2017. Accessed January 04, 2018.
11. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Version 2. 2017. NCCN. Published 2017. Accessed January 12, 2018.
12. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26 Suppl 5: v8-30.
13. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(12): 3111.



14. Society AC. Breast Cancer Survival Rates. Published 2017. Accessed January 04, 2018.
15. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index 2018. Published 2018. Accessed January 8, 2018.
16. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. Published 2018. Accessed January 8, 2018.
17. CADTH. CADTH. Published 2018. Accessed January 10, 2018.
18. PBAC. TRASTUZUMAB, 600 mg/5 mL solution for subcutaneous injection, Herceptin® SC, Roche. Published 2015. Accessed January 10, 2018.
19. NICE. Early and metastatic HER2-positive breast cancer: subcutaneous trastuzumab (ESNM 13). Published 2013. Accessed January 10, 2018.
20. SMC. trastuzumab, 600mg/5mL solution for injection (Herceptin® ) SMC No. (928/13) Published 2013. Accessed January 10, 2018.
21. Pivot X, Spano JP, Espie M, et al. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017; 82: 230-236.
22. Pivot X, Gligorov J, Muller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *The Lancet Oncology* 2013; 14(10): 962-970.
23. Pivot X, Gligorov J, Muller V, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2014; 25(10): 1979-1987.
24. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, et al. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017; 86: 82-90.
25. Gligorov J, Curigliano G, Muller V, et al. Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2017; 34: 89-95.
26. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label,

- multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(9): 869-878.
27. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26(2): 320-325.
  28. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; 62: 62-75.
  29. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017; 82: 237-246.
  30. Kyung Hae Jung BA, Mark Verrill, Michele De Laurentiis, Hamdy Abdel Azim, Xavier Pivot, Nedal Al-Sakaff, Sabine Lauer, Mona Shing, Joseph Gligorov. Phase III SafeHer study subgroup analyses: Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for HER2 positive early breast cancer in patient with lower body weight and in Asian patients. In: ESMO Asia 2015 Congress. Singapore; 2015.
  31. Kyung Hae Jung BA, Mark Verrill, Xavier Pivot, Michele De Laurentiis, Nedal Al-Sakaff, Sabine Lauer, Mona Shing, Joseph Gligorov, Hamdy Abdel Azim. Adjuvant subcutaneous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Phase III SafeHer study subgroup analysis of body weight, active medical conditions, safety and tolerability. In: European Society for Medical Oncology 2016 Congress. Copenhagen, Denmark; 2016.
  32. Gutierrez F, Nazco G, Viña M, Bullejos M, Gonzalez I, Valcarcel C. Economic Impact of Using Subcutaneous Trastuzumab. *Value in Health* 2014; 17(7): A641.
  33. Kulikov A, Rybchenko Y. Pharmacoeconomic Evaluation Of The Use Of Trastuzumab For Subcutaneous Administration Compared To Intravenous Dosage Form In The Treatment Of Breast Cancer. *Value in Health* 2015; 18(7): A463.
  34. Todorovic V, Durutovic I, Ivanovska A, Zajmovic A. Subcutaneous vs Intravenous Administration of Trastuzumab in Her2+ Breast Cancer Patients: A Montenegrin Cost-Minimization Analysis. *Value in Health* 2017; 20(9):

- A443.
35. Mylonas C, Kourlaba G, Fountzilias G, Skroumpelos A, Maniadakis N. Cost-Minimization Analysis of Trastuzumab Intravenous versus Trastuzumab Subcutaneous for the Treatment of Patients with HER2+ Early Breast Cancer and Metastatic Breast Cancer in Greece. *Value in Health* 2014; 17(7): A640-A641.
  36. Farolfi A, Silimbani P, Gallegati D, et al. Resource utilization and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer patients. *Oncotarget* 2017; 8(46): 81343.
  37. Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clinical and Translational Oncology* 2017; 19(12): 1454-1461.
  38. North RT, Harvey VJ, Cox LC, Ryan SN. Medical resource utilization for administration of trastuzumab in a New Zealand oncology outpatient setting: a time and motion study. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 2015; 7: 423.
  39. De Cock E, Pivot X, Hauser N, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer medicine* 2016; 5(3): 389-397.
  40. Olofsson S, Norrlid H, Karlsson E, Wilking U, Tennvall GR. Societal cost of subcutaneous and intravenous trastuzumab for HER2-positive breast cancer—An observational study prospectively recording resource utilization in a Swedish healthcare setting. *The Breast* 2016; 29: 140-146.
  41. Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 2016; 8: 227.
  42. Lee WC, Haron MR, Yu KL, Chong FLT, Goh A, Azmi S. Economic Analysis of Intravenous vs. Subcutaneously Administered Trastuzumab for the Treatment of HER2+ Early Breast Cancer in Malaysia. *Advances in Breast Cancer Research* 2016; 5(01): 1.
  43. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 103 年癌症登記年報. <http://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=7330>. Published 2017. Accessed Jan. 12th, 2018.
  44. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 104 年癌症登記年報. <http://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Published

2017. Accessed Jan. 12th, 2018.
45. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 102 年癌症登記年報.  
<http://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5191>. Published 2017. Accessed Jan. 12th, 2018.
  46. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 101 年癌症登記年報.  
<http://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5190>. Published 2017. Accessed Jan. 12th, 2018.
  47. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 100 年癌症登記年報.  
<http://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=6520>. Published 2017. Accessed Jan. 12th, 2018.

## 附錄

附錄一、2015 年 St. Gallen Consensus Conference 及 ESMO 臨床指引之基因型分子亞型之替代定義：

分子亞型	臨床病理替代定義	註記
Luminal A	‘Luminal A-like’ ER 陽性、HER2 陰性 Ki67 低*、PgR 高** low-risk molecular signature (if available)	*Ki-67 scores should be interpreted in the light of local laboratory values: as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low, **Suggested cut-off value is 20%; quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	‘Luminal B-like (HER2 陰性)’ ER 陽性、HER2 陰性 以及 Ki67 高或 PgR 低 high-risk molecular signature (if available)	
	‘Luminal B-like (HER2-positive)’ ER 陽性、HER2 陽性 任何 Ki67、任何 PgR	
HER2 過度 表現	‘HER2 陽性 (non-luminal)’ HER2 陽性 缺乏 ER 及 PgR	
‘Basal-like’	‘Triple-negative (ductal)’ 缺乏 ER 及 PgR HER2 陰性	There is ~80% overlap between ‘triple-negative’ and intrinsic ‘basal-like’ subtype, but ‘triple-negative’ also includes some special histological types such as (typical)medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence.

附錄二、全民健康保線藥品給付規定(106 年版本)

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

- 1.Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。
2. 單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。
3. 治療轉移性結腸直癌的第一線用藥。(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。(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)

9.18.Trastuzumab (9.18.Trastuzumab(如 Herceptin) : (91/4/1 (91/4/1 、93/8/1 93/8/1、95/2/1 、99/1/1 、99/8/1 、 99/10/1 、101/1/1 、105/11/1)

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

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄三、療效文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2018.01.11	#1	early[All Fields] AND (("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND (subcutaneous[All Fields] AND ("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields]))	11
		#2	#1 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])	3
		#3	#1 AND (systematic[sb])AND (meta-analysis)	1
		#4	selected	3
Embase	2018.01.11	#1	early AND metastatic AND ('breast'/exp OR breast) AND ('cancer'/exp OR cancer) AND subcutaneous AND ('trastuzumab'/exp OR trastuzumab)	46
		#2	#1 AND ('phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	6
		#3	selected	5
Cochrane Library	2018.01.11	#1	early AND metastatic breast cancer AND subcutaneous trastuzumab	8
		#2	#1 AND technology assessment	0
		#3	selected	0

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2017.12.22	#1 Trastuzumab SC OR herceptin SC  #2 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis  #1 AND #2	18	5
EMBASE	2017.12.22	#1 Trastuzumab SC OR herceptin SC  #2 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis  #1 AND #2	21	6
Cochrane Library	2017.12.25	Herceptin SC in Technology Assessments	1	0
CRD	2017.12.25	Herceptin SC	1	0
INAHTA	2017.12.22	Herceptin SC	0	0