

健保給付乳癌標靶藥物之效益分析

成果報告

成果歸屬計畫名稱：112 年度新興藥品及醫療器材法規諮詢輔導
與法規科技評估

執行單位：財團法人醫藥品查驗中心 醫藥科技評估組

中華民國 112 年 12 月

* 本研究報告僅供參考，不代表相關主管單位意見。

* 本研發成果歸屬國有，經相關主管單位同意公開於網站，利用時請註明出處。

目 錄

壹、 摘要及關鍵字.....	1
貳、 報告本文.....	3
一、 研究背景.....	3
二、 研究目的.....	7
三、 研究方法.....	8
(一) 分析歷年新發女性乳癌個案之五年存活率，並依癌症期別進行 分層分析。.....	8
(二) 分析 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活效 益，包含做為轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療，以及做為早期 乳癌輔助性治療。.....	9
四、 研究結果.....	20
(一) 分析歷年女性乳癌新發個案之五年存活率，並依癌症期別進行 分層分析。.....	20
(二) 分析 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活效 益，包含做為轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療，以及做為早期 乳癌輔助性治療。.....	24
五、 討論與建議.....	71
(一) 我國與樞紐試驗和各國真實世界研究於不同治療情境之存活結 果.....	71
(二) 我國早期乳癌病人標靶藥物 (trastuzumab) 治療路徑之分析... ..	79
(三) 探討早期乳癌病人接受雙標靶 (術前) 輔助性療法之優勢.....	83
六、 結論.....	86
參、 成果效益.....	88
一、 量化效益.....	88
二、 質化效益.....	88
肆、 參考文獻.....	89

伍、 附件..... 94

圖目錄

圖 1、新發乳癌病人之樣本篩選流程圖	8
圖 2、2010-2020 年新發女性乳癌病人之樣本篩選流程圖	20
圖 3、2010-2020 年不分期別乳癌病人之五年存活率	21
圖 4、2010-2020 年第 I 期乳癌病人之五年存活率	22
圖 5、2010-2020 年第 II 期乳癌病人之五年存活率	22
圖 6、2010-2020 年第 III 期乳癌病人之五年存活率	23
圖 7、2010-2020 年第 IV 期乳癌病人之五年存活率	23
圖 8、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之無疾病存活情形	50
圖 9、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之整體存活情形 .	51
圖 10、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之無疾病存 活情形	57
圖 11、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之整體存活 情形	59
圖 12、轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之無惡化存活情形	67
圖 13、轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之整體存活情形	68
圖 14、轉移性乳癌於確診後 60 天內接受一線雙標靶與單標靶治療之整體存 活情形	79

表目錄

表 1、本研究欲探討之健保給付情境.....	9
表 2、本研究欲探討之情境與分析內容.....	12
表 3、分析資料檔名稱與定義.....	15
表 4、操作型定義.....	15
表 5、HERA 試驗之存活療效結果彙整.....	26
表 6、BCIRG-006 試驗之存活療效結果彙整.....	29
表 7、早期乳癌單用 trastuzumab 輔助治療之真實世界存活療效結果.....	33
表 8、NOAH 試驗之存活療效結果彙整.....	36
表 9、CLEOPATRA 試驗之存活療效結果彙整.....	41
表 10、轉移性乳癌雙標靶藥物治療之真實世界存活療效結果.....	46
表 11、早期乳癌具腋下淋巴結轉移者接受術後輔助治療之描述性分析.....	47
表 12、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之無疾病存活情形.....	49
表 13、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之整體存活情形.....	50
表 14、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術後輔助治療病人之 DFS 因子.....	52
表 15、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術後輔助治療病人之 OS 因子.....	53
表 16、早期乳癌具腋下淋巴結轉移者接受術前或術後輔助治療之描述性分析.....	55
表 17、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之無疾病存活情形.....	56
表 18、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之整體存活情形.....	58
表 19、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術前或術後輔助治療病人之 DFS 因子.....	60
表 20、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術前或術後輔助治療病人之 DFS	

因子	61
表 21、轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之配對前後描述性分析 ...	64
表 22、轉移性乳癌病人接受一線單標靶與雙標靶之無惡化存活情形	66
表 23、轉移性乳癌病人接受一線單標靶與雙標靶之整體存活情形	67
表 24、影響轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之 OS 因子	69
表 25、比較台灣與各國和臨床試驗之 trastuzumab 的存活結果（情境一） ..	72
表 26、比較台灣與臨床試驗之 trastuzumab 的存活結果（情境二）	74
表 27、比較台灣與各國和臨床試驗之雙標靶治療的存活結果（情境三） ...	77
表 28、轉移性乳癌病人接受一線單標靶與雙標靶之整體存活情形	78
表 29、我國早期乳癌病人標靶藥物（trastuzumab）治療路徑分析	82

壹、摘要及關鍵字

目的：評估標靶藥品 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性轉移性乳癌病人與 HER2 陽性早期乳癌病人之存活效益，以協助健保署相關標靶治療管理措施之推展，增進有限健保資源有效運用，提供國人更好的醫藥照護。

方法：首先，透過回顧電子資料庫中現有的文獻，彙整國際間有關 trastuzumab 之臨床試驗療效證據以及真實世界存活觀察研究結果，以瞭解在不同收案條件或給付條件情境下，trastuzumab 用於治療 HER2 陽性乳癌病人的臨床存活結果。其次，運用全民健保資料庫與癌症登記檔，採用存活分析方法分析歷年不同期別新發女性乳癌病人之五年存活率；並進一步串聯用藥與治療紀錄，針對 HER2 陽性轉移性乳癌病人，評估一線治療採合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel 相較於 trastuzumab 單用或併用化療之存活效益，以及針對 HER2 陽性早期乳癌病人，評估使用 trastuzumab 做為（術前）輔助性治療之存活效益。

結果：針對 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性轉移性與早期乳癌病人之存活效益，皆可自國際間相關臨床試驗和真實世界研究中觀察到雙標靶治療（合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel）可以顯著改善轉移性乳癌病人的存活結果，且真實世界觀察結果與樞紐試驗並無統計差異。Trastuzumab 作為早期乳癌輔助性療法亦於臨床試驗和觀察性研究呈現較佳的存活結果，輔助治療於 5 年整體存活率達統計上顯著差異；而前導性治療後達病理完全反應（pCR）者，接受 trastuzumab 相較於未接受者可以減少死亡風險，但於未達 pCR 者中則未能觀察到存活效果。此外，利用我國健保資料庫分析結果顯示，轉移性乳癌病人使用雙標靶治療之存活情形顯著優於單標靶治療；在早期乳癌部分，trastuzumab 作為術後輔助治療之無疾病存活情形與整體存活情形皆顯著優於未接受 trastuzumab 組，然若於術前或術後輔助治療階段接受 trastuzumab 治療，雖存活率皆較完全無接受 trastuzumab 組為高，但並無達統計上顯著差異。

政策應用建議：我國多年以來投入大量資源於乳癌防治上，並且國際間已發表

許多有關乳癌標靶藥品 trastuzumab 之真實世界證據，因此評估我國給付已長達 20 年之 trastuzumab 給付效益甚為重要。雖本回溯性研究有其限制，但仍能從分析結果中觀察到我國給付 trastuzumab 在乳癌病人上有臨床實質的存活效益。

關鍵字：HER2 陽性乳癌、trastuzumab、存活效益、健保給付規範

貳、報告本文

一、研究背景

根據衛生福利部國民健康署（以下簡稱國健署）公布之 2021 年國人死因統計結果分析[1]，惡性腫瘤（癌症）為國人十大死因之首；其中乳癌為女性癌症死因第 2 位，於每十萬人口中，女性乳癌死亡人數佔 24.6 人。另依據 2020 年癌症登記報告結果，乳癌亦為我國女性好發之癌症首位，多為乳管或乳小葉細胞不正常增生所致。我國乳癌好發年齡高峰約在 45 歲至 64 歲，發生期別多為早期乳癌（整併期別為第 0、I、II 期，約佔 80%），第 III 期及第 IV 期則分佔 12.07% 及 7.74% [2, 3]。臨床分期方面，主要依據腫瘤大小、區域淋巴結轉移與否以及是否出現遠端轉，移劃分為第 0 期的原位癌、第 I 期至 IV 期的侵襲癌；其中第 IV 期侵襲癌能經由淋巴管或血管轉移到其他器官，為轉移性乳癌，並可依生物標記差異輔助判斷治療選擇[4]。

依據美國國家癌症研究機構（National Cancer Institute）之癌症登記資料庫（Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER）的分析結果[5]，整體乳癌病人之五年存活率為 90.6%，其中轉移性乳癌病人之五年存活率約為 30%。除了癌症期別外，乳癌存活率亦會依生物標記亞型差異而有所不同；乳癌生物標記亞型可分為 HER2¹陽性、HR²陽性、三陰性³、三陽性乳癌⁴四類，各亞型的乳癌佔比分別約為 15% 至 20%、60% 至 70%、10% 至 20% 以及 5% 至 10% [6-9]，而各亞型於轉移性階段的五年存活率則分別約為 38.8%、31.9%、12% 和 46% [5]。由於不同的生物標記亞型狀態的治療方案具有差異，因此歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2021 年發表之指引

¹ HER2 為 human epidermal growth factor receptor-2 人類上皮生長因子第二型受體之縮寫。

² HR 為 hormone receptor 荷爾蒙受體之縮寫，荷爾蒙受體中包含雌激素受體（estrogen receptor, ER）及黃體素受體（progesterone receptor, PR）。HR 陽性代表 ER 陽性且/或 PR 陽性；HR 陰性代表 ER 陰性且 PR 陰性。

³ 三陰性乳癌之定義即為 HER2/ER/PR 皆為陰性。

⁴ 三陽性乳癌之定義即為 HER2/ER/PR 皆為陽性。

[10]以及美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 於 2022 年出版之乳癌第四版指引[11]皆建議於初診斷為轉移性乳癌時即進行生物標記狀態檢測，並考量生物標記狀態轉換 (conversion) 的可能性，於復發或疾病惡化時再度進行檢測，以因應生物標記狀態選擇合適之治療。

我國全民健康保險 (以下簡稱健保) 已收載之乳癌常見全身性治療選擇包含標靶治療、內分泌治療 (endocrine therapy) 以及化學治療。相對於傳統化學治療，標靶治療只攻擊腫瘤細胞並抑制腫瘤存活、生長，對正常細胞的傷害與治療引發的副作用較少，治療的結果相對安全有效，因此為目前主要的抗癌治療方式。根據 2021 年全民健保惡性腫瘤醫療支出統計資料[12]，乳癌之醫療支出占 2021 年健保各類癌症前 10 大醫療支出之第 2 位，2021 年乳癌病人醫療費用為 183 億，其中藥費支出為 91.7 億；而目前乳癌標靶治療藥品費用就達 50 億，占 2021 年乳癌病人整體藥費 54.5%，支出相當驚人。儘管乳癌標靶藥品價格高昂，衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 為提供國人更好的醫藥品質與健康保障，近年來參考國際臨床指引，陸續將乳癌標靶藥品納入給付。惟因健保資源有限，且過往少有本土長期追蹤乳癌標靶藥品存活效益之研究，為使健保資源更有效益地運用，故本研究欲以我國真實世界數據，探討健保收載的標靶藥品對於乳癌病人的存活率實質效益，以利協助健保署相關標靶治療管理措施之推展。

健保給付之乳癌標靶藥品多另設有給付規定。由「全民健康保險藥物給付規定及支付標準——藥品給付規定第九節抗腫瘤藥物」[13]可知，乳癌病人的標靶藥物給付選擇，會受到疾病亞型、先前的治療選擇或疾病的進展等條件所影響。目前健保給付用於晚期乳癌之初始治療選擇，即受到病人之早期乳癌治療選擇，以及是否於過往治療期間或治療後迅速復發影響；以 HER2 陽性晚期乳癌為例，當早期乳癌輔助性治療完成後 6 個月內復發時，依我國健保給付規定可考慮直接使用原給付建議用於晚期第二線治療的 trastuzumab emtansine (T-DM1)，而非由 trastuzumab 開始治療；又如因 trastuzumab 亦有

給付用於早期乳癌作為輔助性治療，當病人疾病進展至轉移性乳癌階段，給付規定規範僅限先前未使用過 trastuzumab 者方可使用；但又給付合併 trastuzumab, pertuzumab, docetaxel，不受前述條件限制。另外，健保給付用於晚期乳癌之後線治療選擇，則受到第一線治療選擇及藥品收載時程差異的影響。以 HR 陽性晚期乳癌為例，於不具器官轉移危急症狀的病人中，實務上第一線治療可能受病人狀況及標靶治療給付時間影響，選擇使用內分泌治療單用或合併 CDK4/6 抑制劑⁵，內分泌治療作為第一線治療。對於第一線使用內分泌治療者，第二線治療可能使用合併 CDK4/6 抑制劑，內分泌治療或其他尚未使用過之內分泌治療；而對於第一線使用合併 CDK4/6 抑制劑，內分泌治療者，第二線治療可能使用合併 mTOR 抑制劑⁶，exemestane 或其他尚未使用過之內分泌治療。本研究於 2023 年 2 月 7 日邀集臨床專家召開之啟動會議，就納入本案評估之乳癌標靶藥物之選擇，會中臨床專家建議應考量我國部分生物標記亞型對應之標靶治療於 2019 年至 2021 年間方納入收載，現有資料分析評估五年存活率之可行性有限；並且，依據台灣癌症登記中心資料（僅含侵襲癌）[14]，女性乳房癌新發個案五年（2016 年至 2020 年）觀察存活率為 85.2%，五年相對存活率為 88.7%，顯示女性乳房癌相對其他國人十大癌症有較高的存活率。因此，臨床專家就觀察存活資料的可近性和研究結果於臨床實質益處之層面，建議本研究可著重於探討我國健保給付時間已達 20 年之標靶藥品 trastuzumab，瞭解其於不同給付規範實施後對於我國 HER2 陽性乳癌病人的存活影響。

綜合上述，考量健保於乳癌標靶藥品費用支出龐大、不同亞型具有不同之治療方案，以及各標靶治療之使用時機及後續搭配治療路徑存有差異等因素，並參酌相關臨床專家意見，本研究以「HER2 陽性乳癌病人」為研究對象，比較在不同健保給付規定下，採用標靶藥品 trastuzumab 治療之存活效益差異。另外，本研究亦會依據標靶藥品 trastuzumab 之健保給付適應症範圍，分別探

⁵ CDK4/6 為 Cyclin-Dependent Kinases 4/6 之縮寫。

⁶ mTOR 為 Mammalian Target Of Rapamycin 之縮寫。

討 trastuzumab 做為轉移性乳癌一線雙標靶藥物之治療效益，以及 trastuzumab 做為早期乳癌前導性治療（術前輔助治療）和具腋下淋巴結轉移之輔助治療之治療效益。

二、 研究目的

本研究為協助衛生福利部中央健康保險署標靶治療相關管理措施之推展，藉由分析大型資料庫，評估在不同時期之健保給付規定下，乳癌標靶藥品 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活效益。本研究目的包含以下二點：

- (一) 分析歷年女性乳癌新發個案之五年存活率，並依癌症期別進行分層分析。
- (二) 分析 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活效益，包含做為轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療，以及做為早期乳癌輔助性治療。

三、 研究方法

(一) 分析歷年新發女性乳癌個案之五年存活率，並依癌症期別進行分層分析。

本研究藉由回溯性研究 (retrospective study) 設計以真實世界數據探討新發乳癌病人之存活情形。研究對象採用 2010 年至 2020 年癌症登記檔中符合 ICD-O-3 (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition) 診斷碼為 C50.0-C50.9 之個案定義乳癌，並依據 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 期別分類系統定義癌症期別，進一步排除確診前後有癌症紀錄、癌症不可分析個案、男性乳癌、血液腫瘤、原位癌、診斷年/月不詳、整併期別不詳以及死亡日期於診斷日期之前等個案後，篩選出新發女性乳癌病人，以描述性方式探討歷年新發個案不分期別與各期別之五年存活率。其樣本篩選流程如圖 1，分析資料來源與各變項操作型定義如表 3 及表 4。

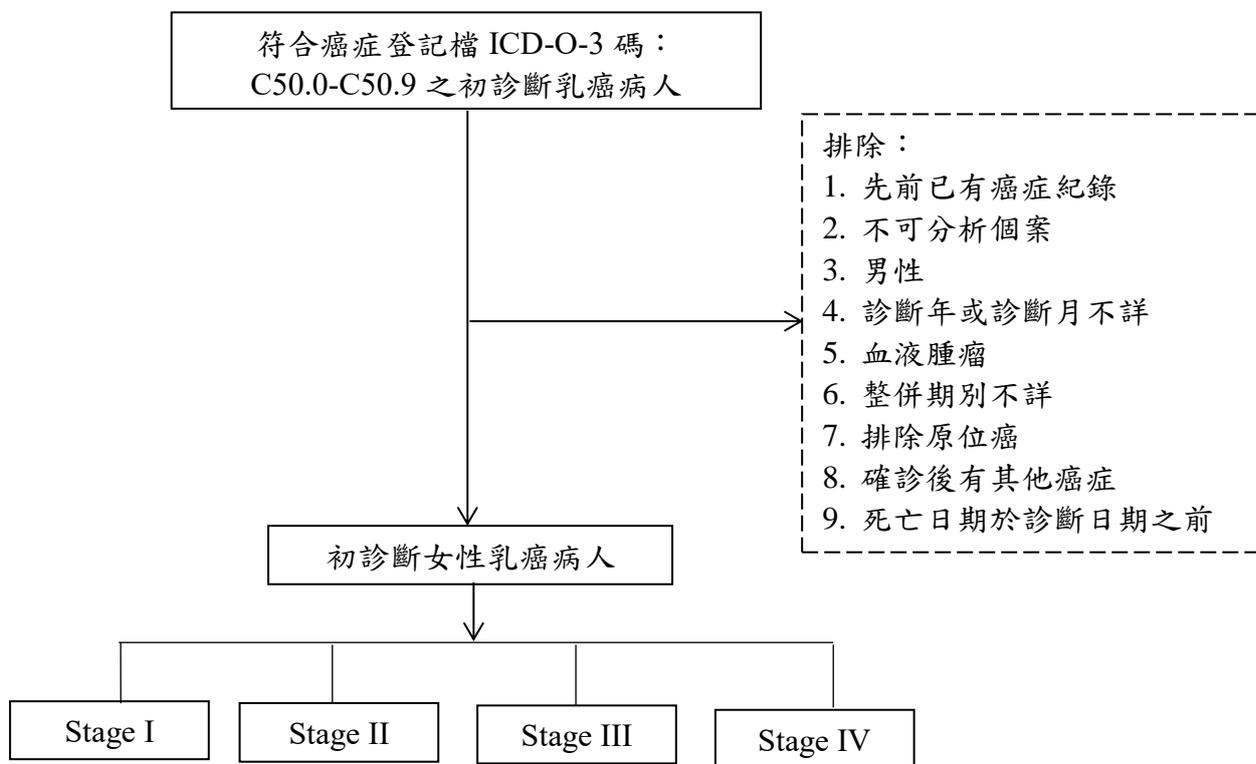


圖 1、新發乳癌病人之樣本篩選流程圖

(二) 分析 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活效益，包含做為轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療，以及做為早期乳癌輔助性治療。

本研究透過文獻回顧蒐集乳癌標靶藥品 trastuzumab 之存活療效資料，並藉由次級資料，分析在不同給付規範下，trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活效益。本研究基於現行 trastuzumab 之健保給付規定以及考量觀察存活資料的可近性和臨床專家建議，為利於瞭解 trastuzumab 於不同給付規範實施後對於我國 HER2 陽性乳癌病人的存活影響，本研究以探討轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療（合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel）以及早期乳癌之輔助性治療（包含前導性治療）為本項目標之具體探討範圍。

1. 文獻回顧

本研究透過回顧電子資料庫中現有的文獻，針對我國已收載乳癌標靶藥品 trastuzumab，彙整國際間相關之臨床試驗療效證據以及真實世界存活觀察資料，以瞭解 trastuzumab 在不同給付規範下用於治療 HER2 陽性乳癌病人實質的臨床存活情形。

(1) 資料搜尋與篩選

針對轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療（合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel）以及早期乳癌之輔助性治療（包含前導性治療和具腋下淋巴結轉移之輔助治療），本研究設定文獻搜尋目標如表 1 所整理。詳細 trastuzumab 和 pertuzumab 之健保給付規範如附件一所示。

表 1、本研究欲探討之健保給付情境

轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療
Pertuzumab 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+) 轉移性乳癌病患。
早期乳癌之前導性治療和具腋下淋巴結轉移之輔助性治療

外科手術前後、化學療法（術前輔助治療或輔助治療）治療後，具 HER2 過度表現（IHC3+或 FISH+），且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥，使用至多以 1 年為限。

(2) 文獻檢索來源

透過 PubMed、Cochrane Library 與 Embase 等電子資料庫廣泛搜尋國際間有關 HER2 陽性乳癌病人於前述本研究欲探討的治療情境下使用乳癌標靶藥品 trastuzumab 之存活療效相關文獻。

(3) 搜尋策略

在電子資料庫部分，本研究利用三個步驟進行詳盡的搜尋，首先，搜尋已收載於 PubMed、Cochrane Library 與 Embase 等電子資料庫之文獻，搜尋策略以下列 PICOS 作為搜尋條件，並於過程中依據搜尋結果視情況進行細節調整；另結合 HER2 陽性乳癌標靶治療相關術語（例如：HER2-positive breast cancer、targeted therapy、adjuvant、neoadjuvant、dual blockade）和標靶藥品 trastuzumab 之存活療效相關術語（例如：overall survival [OS]、recurrence-free survival [RFS]、disease-free survival [DFS]），將兩者以自然語言（free text）與控制詞彙（controlled vocabulary）串連，進行關鍵字組合搜尋，尋找近十年且語言限制為英文的全文研究，相關電子資料庫文獻搜尋紀錄詳見附件二。其次，將第一步所搜尋出的文獻，初步排除標題與摘要內容明顯不相關者，留下與研究主題較為相符合的文獻，並進一步手動輸入搜尋其參考資料清單中可能相關之文獻。最後，我們也利用 Google 學術搜尋平台找尋灰色文獻（grey literature）並查詢 trastuzumab 藥品仿單內容提及之相關樞紐試驗，期望能減少文獻搜尋過程中可能的疏漏。經逐一閱讀所搜尋之相關文獻全文後，將符合研究主題的文獻納入本研究中。

Population	HER2 陽性乳癌病人 1. 轉移性乳癌（metastasis breast cancer, MBC） 2. 早期乳癌（early breast cancer, EBC）
-------------------	---

Intervention	Trastuzumab 1. 轉移性乳癌雙標靶藥物治療： 合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, docetaxel</u> 2. 早期乳癌之輔助性治療： 前導性治療和具腋下淋巴結轉移之輔助治療
Comparator	無設限
Outcome	整體存活期 (overall survival)、無復發存活期 (recurrence-free survival)、無疾病存活期 (disease-free survival)
Study design	無設限

(4) 資料擷取與彙整

本研究擷取相關文獻中有關 HER2 陽性乳癌病人使用 trastuzumab 於不同給付治療情境下之臨床試驗 (以樞紐試驗為主) 和觀察性研究的存活療效結果以及其他重要影響因素等資訊，並進一步依國別彙整相關研究結果、製作統整表格，瞭解其於臨床試驗和真實世界中存活結果之差異，以利後續協助我國政府相關單位標靶治療管理措施之調整與精進。

2. 次級資料分析

(1) 研究設計

根據目的一篩選之目標族群，進一步依癌症部分特定因子 (Site-Specific Factors, SSF) 欄位定義 HER2 陽性病人，另考量癌症部分特定因子欄位於 2011 年後方有完整資料可分析，因此研究對象皆以 2011 年至癌症登記檔最新釋出年份 2020 年定義。

本研究經諮詢專家意見及參考 trastuzumab 歷次給付條件與時間點後，分別針對新發早期與轉移性乳癌病人，定義實驗組與對照組，主要探討三種給付情境，包括：1) 早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人有/無接受含 trastuzumab 於術後輔助治療之情形、2) 早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人有/無接受含

trastuzumab 於術前或術後輔助治療之情形以及 3)轉移性乳癌病人使用一線單標靶或雙標靶藥物之情形，並進一步依三個情境定義之研究對象串聯健保資料庫，追蹤病人確診後之用藥情形，以觀察病人於 trastuzumab 不同給付規範下實施後之存活效益，其分析內容詳如表 2。

表 2、本研究欲探討之情境與分析內容

情境一、觀察早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人有/無接受含 trastuzumab 於術後輔助治療之情形	
分析設計	<ul style="list-style-type: none"> • 考量早期乳癌病人後續可能會有自費接受 pertuzumab 治療的干擾，因此以 pertuzumab 取得輔助治療許可適應症時間 (2018/6/28) 以前作為切點，撈取 2011 年至 2018 年 5 月有接受輔助治療之新發早期乳癌個案，進一步根據健保給付規範，限縮具腋下淋巴結陽性者，以有接受含 trastuzumab 輔助治療病人作為實驗組；無接受含 trastuzumab 輔助治療病人作為對照組。 • 以第一筆接受輔助治療日期定義為起始追蹤日 (index_date)。 • 比較同個世代下，兩組之無疾病存活情形 (disease-free survival, DFS) 與整體存活情形 (overall survival, OS) 並繪製存活分析圖，以 log-rank test 檢定兩組間差異。
分組	<p>2011/01 2018/05 2021/12</p> <p>實驗組 接受含 trastuzumab 於輔助治療</p> <p>對照組 未接受含 trastuzumab 於輔助治療</p>
情境二、觀察早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人有/無接受含 trastuzumab 於術前或術後輔助治療之情形	
分析內容	<ul style="list-style-type: none"> • 考量早期乳癌病人後續可能會有自費接受 pertuzumab 治療的干擾，因此以 pertuzumab 取得前導性治療許可適應症時間 (2015/8/12) 以前作為切點，撈取 2011 年至 2015 年 7 月有接受術前或術後輔助治療之新發早期乳癌個案，進一步根據健保給付規範，限縮具腋下淋巴結陽性者，以有接受含 trastuzumab 術前或術後輔助治療病人作為實驗組；無接受含 trastuzumab 術前或術後

分組	<p>2011/01 對照組 2013/05</p> <p>2019/05 實驗組 2020/12 2021/12</p> <p>單用 <u>trastuzumab</u></p> <p>合併 <u>trastuzumab, docetaxel</u></p> <p>合併 <u>trastuzumab, paclitaxel</u></p> <p>合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, docetaxel</u></p>
----	---

(2) 資料來源

本研究採用衛生福利部衛生福利資料科學中心之 2010 年至 2021 年健保資料庫 (Taiwan National Health Insurance Research Database, NHIRD) 與癌症登記檔 (Cancer Registration Database) 進行分析。藉由癌症登記檔之新診斷為乳癌病人為研究對象，收集個案基本特性後，串聯全民健保處方及治療明細檔與全民健保處方及治療醫令明細檔後取得研究對象後續治療與用藥情形，並串聯死因統計檔以瞭解個案存活情形，其分析之資料檔如表 3 所示；操作型定義如表 4 所示。

表 3、分析資料檔名稱與定義

資料表	定義	資料年度
癌症登記檔	蒐集新診斷乳癌病人診斷紀錄，包括確診日期、確診年齡、原發部位、組織類型、期別等。	2010-2020 年
全民健保處方及治療明細檔_門急診	串聯醫令明細檔，以蒐集研究對象用藥時間與用藥費用等。	2010-2021 年
全民健保處方及治療明細檔_住院		
全民健保處方及治療醫令明細檔_門急診	蒐集研究對象於標靶治療及其他相關藥品之用藥種類，取得藥品申報情形。	
全民健保處方及治療醫令明細檔_住院		
死因統計檔	用以判斷研究對象在乳癌診斷或相關藥品使用後之存活狀態及時間。	

表 4、操作型定義

研究變項	資料來源	欄位	操作型定義
乳癌病人基本特性			
可分析個案	癌症登記檔	CLASS	以申報醫院接受首次療程的

研究變項	資料來源	欄位	操作型定義
			個案為對象，且個案分類為1-2方納入分析
新發乳癌	癌症登記檔	CASITE	依 ICD-O-3 碼定義前三碼 C50 個案定義乳癌
診斷年齡	癌症登記檔	DIAGAGE	
性別	癌症登記檔	ID_S	1：男性 2：女性
整併期別	癌症登記檔	CSTAGE、PSTAGE	參考臨床與病理期別，整併期別為 0、I、II、III、IV 期
診斷日期	癌症登記檔	DIAG_DT	
腫瘤性態	癌症登記檔	Behavior Code	2：非侵襲性 3：侵襲性
具腋下淋巴結轉移	癌症登記檔 特定部位因子	TN、PN、SSF5	以 TNM 系統中的病理「N」以及臨床「N」定義中符合 N1-N3，或 SSF5 前哨淋巴結侵犯數目為 001-089、996
腫瘤大小	癌症登記檔	Tsize_c	<ul style="list-style-type: none"> • <2 公分 • 2-4 公分 • ≥5 公分
HER2 陽性	癌症登記檔 特定部位因子	SSF7	符合 301、201、103、401、501、901
HR 陽性	癌症登記檔 特定部位因子	SSF1、SSF2	SSF1 或 SSF2 符合 001-099、S00-099、I00-I99、W00-W99
CCI 共病指數	全民健保處方及治療明細檔(門診、住院)	ICD9CM_CODE 1 ~ICD9CM_CODE 5	以個案 index_date 往前追溯前一年之門診 2 次以上或住院 1 次就醫紀錄符合主次診斷碼定義[15]，並依其權重計算共病指數。診斷碼與權重之定義請見附件三。
治療情形			
手術日期	癌症登記檔	OPDEF_DT	原發部位之最確切手術切除日期

研究變項	資料來源	欄位	操作型定義
接受前導性治療	癌症登記檔	CH_DT、 HORM_DT、 OPDEF_DT	首次化學治療或首次荷爾蒙治療日於首次手術日之前
接受輔助治療	癌症登記檔	CH_DT、 HORM_DT、 OPDEF_DT	首次化學治療或首次荷爾蒙治療日於首次手術日後半年內
乳癌就診紀錄	全民健保處方及治療明細檔(門診、住院)	ICD9CM_CODE 1 ~ICD9CM_CODE E5	以診斷碼前三碼定義乳癌： ICD-9-CM：174 ICD-10-CM：C50
用藥日期	全民健保處方及治療明細檔(門診、住院)、全民健保處方及治療明細檔(住院)	FUNC_DATE、 IN_DATE	門診紀錄以就醫日期視為用藥日期；住院紀錄以入院日期視為用藥日期
用藥紀錄	全民健保處方及治療明細及醫令檔(門診、住院)	DRUG_NO、 ORDER_CODE	以健保藥品代碼定義藥品病人用藥紀錄
存活情形			
是否死亡	死因統計檔	ID	以個案有死亡紀錄定義為死亡
復發或惡化情形			
早期乳癌病人復發	癌症登記檔	RECUR_DT、 RECUR	<ul style="list-style-type: none"> 依「首次復發型式」定義：無復發、局部復發、區域性復發、遠端復發 依「首次復發日期」定義復發時間
轉移性乳癌病人惡化	全民健保處方及治療明細及醫令檔	DRUG_NO、 ORDER_CODE	<ul style="list-style-type: none"> 單標靶組：個案轉換使用 Trastuzumab emtansine (T-DM1) 或 Lapatinib，或停

研究變項	資料來源	欄位	操作型定義
	(門診、住院)		用 trastuzumab 視為惡化 <ul style="list-style-type: none"> 雙標靶組:個案轉換使用 Trastuzumab emtansine (T-DM1) 或 Lapatinib, 或於 18 個月內停用 pertuzumab, 或於 18 個月後停用 trastuzumab 視為惡化。 依轉換使用日期或停用 trastuzumab 最後一筆用藥紀錄+21 天⁷定義惡化時間
觀察事件			
研究變項	定義		
無疾病存活情形 (DFS)	<ul style="list-style-type: none"> 觀察病人復發或死亡情形, 自 index_date 追蹤至復發時間或死亡時間; 無發生事件者則追蹤至 2021/12/31 參考本研究定義之「早期乳癌病人復發」以及「是否死亡」欄位定義事件 		
無惡化存活情形 (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> 觀察病人惡化或死亡情形, 自 index_date 追蹤至惡化時間或死亡時間; 無發生事件者則追蹤至 2021/12/31 參考本研究定義之「轉移性乳癌病人惡化」以及「是否死亡」欄位定義事件 		
整體存活情形 (OS)	<ul style="list-style-type: none"> 觀察病人死亡情形, 自 index_date 追蹤至死亡時間; 無發生事件者則追蹤至 2021/12/31 參考本研究定義之「是否死亡」欄位定義事件 		

(3) 資料分析與統計方法

本研究資料處理與分析以 SAS 統計軟體進行 (Version 9.4; SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)。以描述性統計呈現研究對象之人口學特性, 類別變項以樣本數 (百分比) 表示、連續變項以平均值 (標準差) 表示, 並以卡方檢定及 T 檢定類別及連續變項。存活情形部分, 透過 Kaplan-Meier 存活分析觀察實驗組與對照組之存活情形以及繪製存活分析圖, 並以 log-rank test 檢定

⁷ 依據 Trastuzumab 之仿單用法, 其療程為每三周 (21 天) 一次。

兩組間差異，其中，針對早期乳癌之情境，主要觀察整體存活情形及無疾病存活情形（disease-free survival, DFS）；轉移性乳癌之情境則是觀察整體存活情形及無惡化存活情形（progression-free survival, PFS）。此外，採用 Cox 比例風險模型（Cox proportional hazards model）觀察三種給付情境下影響存活之重要因子。

四、 研究結果

(一) 分析歷年女性乳癌新發個案之五年存活率，並依癌症期別進行分層分析。

本報告採用 2010-2020 年癌症登記資料篩選乳癌病人後，進一步排除確診前後有癌症紀錄、癌症不可分析個案、男性乳癌、血液腫瘤、原位癌、診斷年/月不詳、整併期別不詳以及死亡日期於診斷日期之前等個案後，篩選出新發女性乳癌病人，共 101,275 位病人；其中，第 I-IV 期病人分別為 40,775 人、38,152 人、14,498 人及 7,850 人，其樣本篩選流程如圖 2。

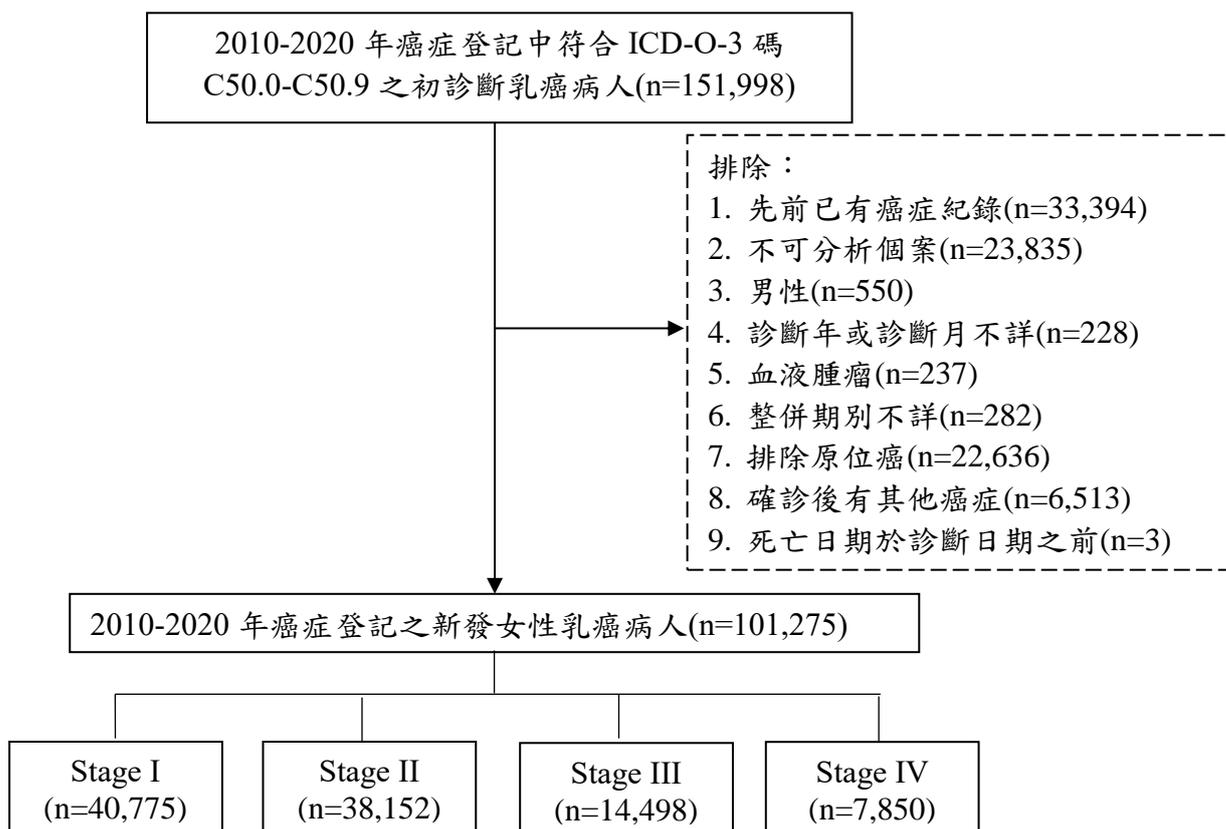


圖 2、2010-2020 年新發女性乳癌病人之樣本篩選流程圖

本研究以五年為一個世代觀察乳癌病人不分期別與各期別之五年存活情形，另考量資料庫之限制，無法追蹤病人死亡情形至最新年度，故 2018 年至 2020 年新發個案僅分別追蹤 4 年、3 年及 2 年之死亡情形。結果顯示，2010 年至 2020 年不分期別乳癌病人之五年存活率自 86.5% 增加至 87.1%；第 I 期乳癌病人之五年存活率自 97% 增加至 97.3%；第 II 期乳癌病人之五年存活率自 91.3% 增加至 91.6%；第 III 期乳癌病人之五年存活率自 74.6% 增加至 75.2%；第 IV 期乳癌病人之五年存活率自 29% 增加至 34.4%，結果詳如圖 3 至圖 7。

整體而言，第 I 期至第 III 期病人之五年存活率隨著時間增加皆有微幅提升的趨勢，且至第 III 期病人之五年存活率仍有 74% 以上；而於轉移乳癌病人部分，可發現隨著時間的增加，病人存活情形逐年提升，其原因可能為許多治療轉移性乳癌藥品開始問世，並在台灣取得許可適應症，因此在尚未納健保給付前，已有病人開始自費使用，進而提升其存活率。

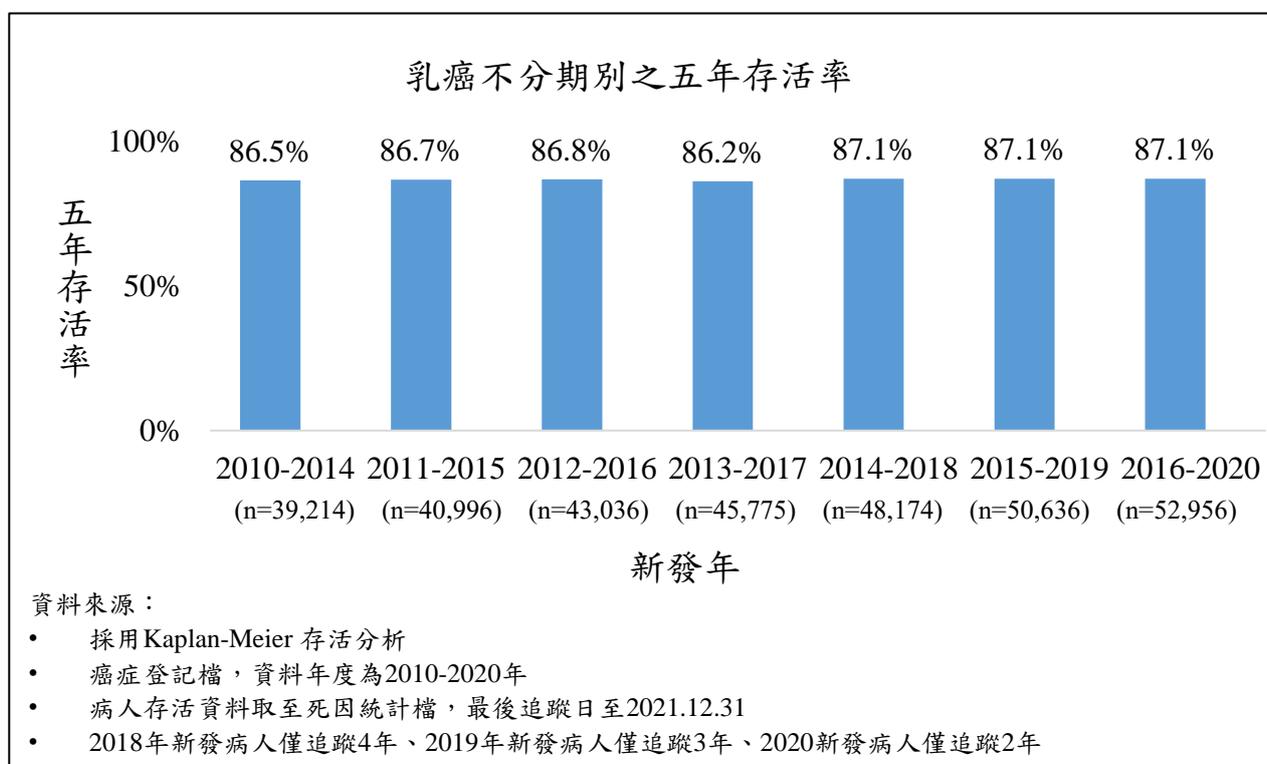


圖 3、2010-2020 年不分期別乳癌病人之五年存活率

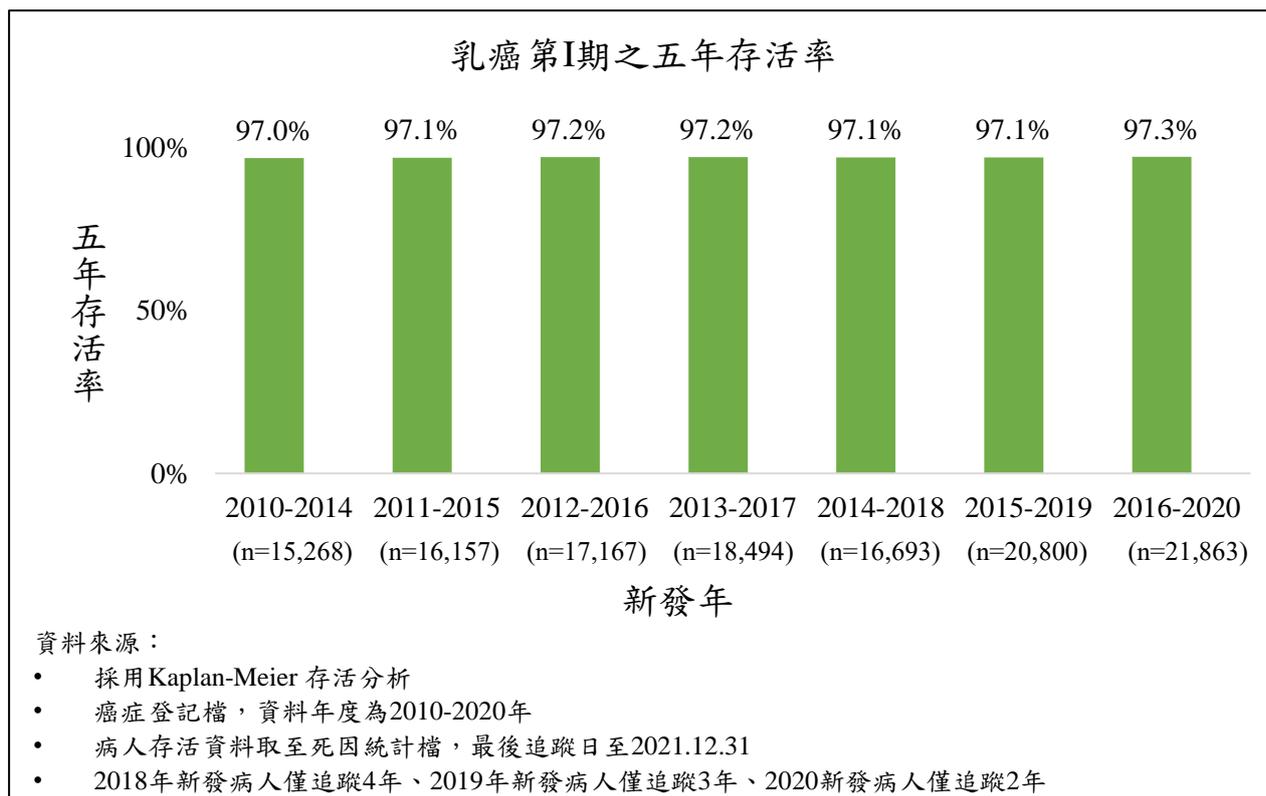


圖 4、2010-2020 年第 I 期乳癌病人之五年存活率

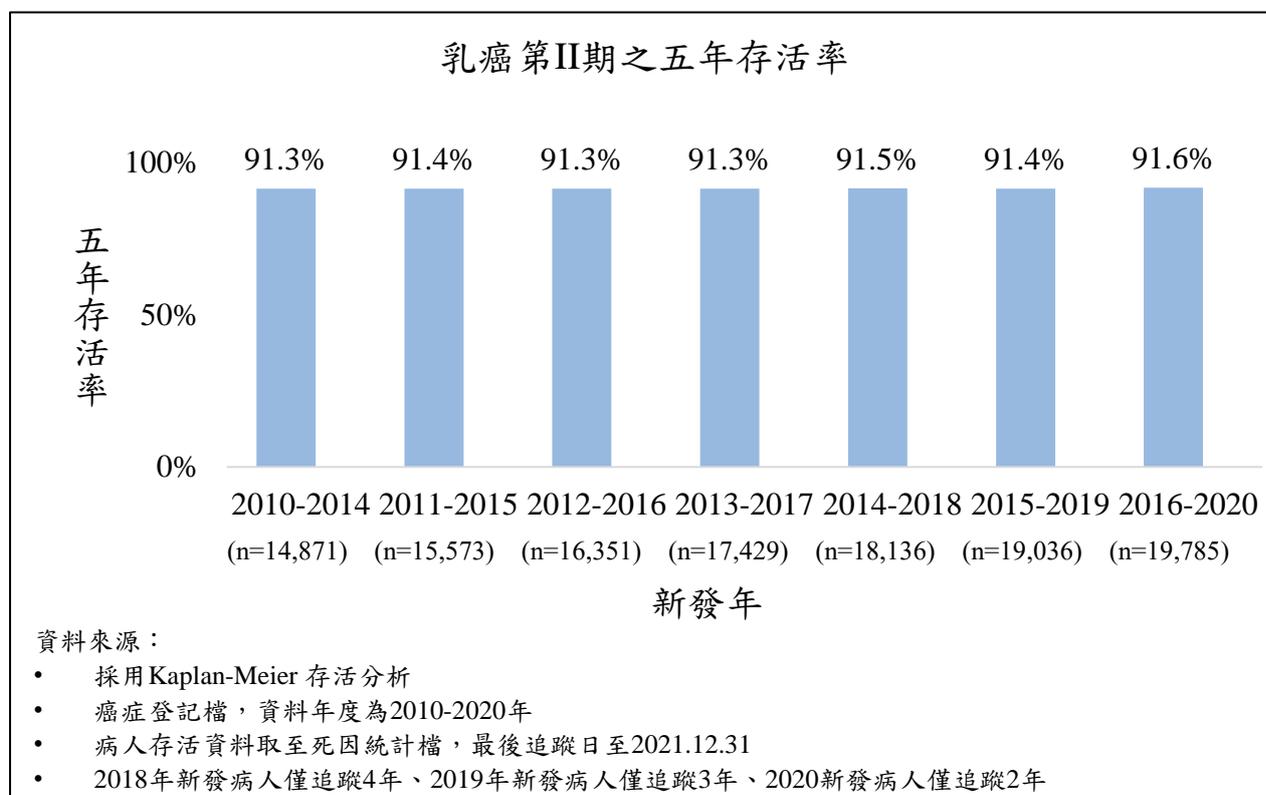


圖 5、2010-2020 年第 II 期乳癌病人之五年存活率

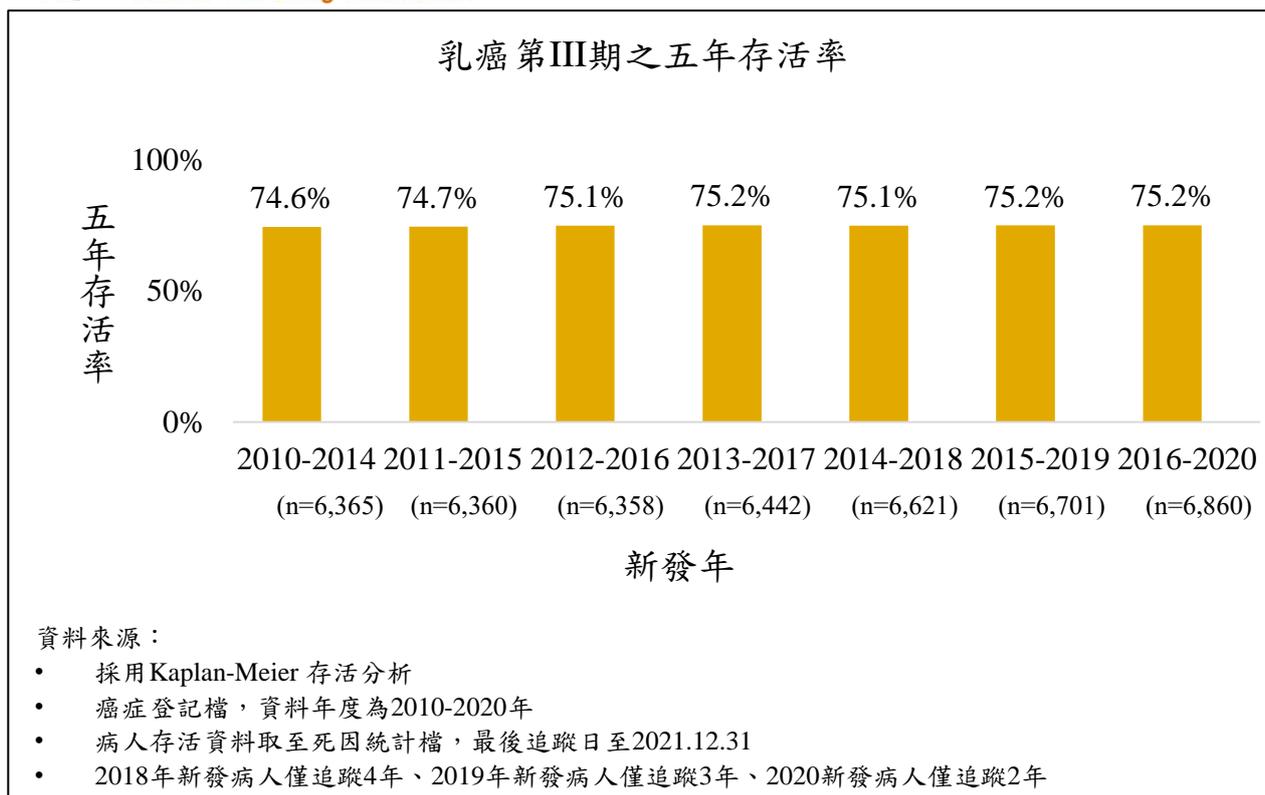


圖 6、2010-2020 年第 III 期乳癌病人之五年存活率

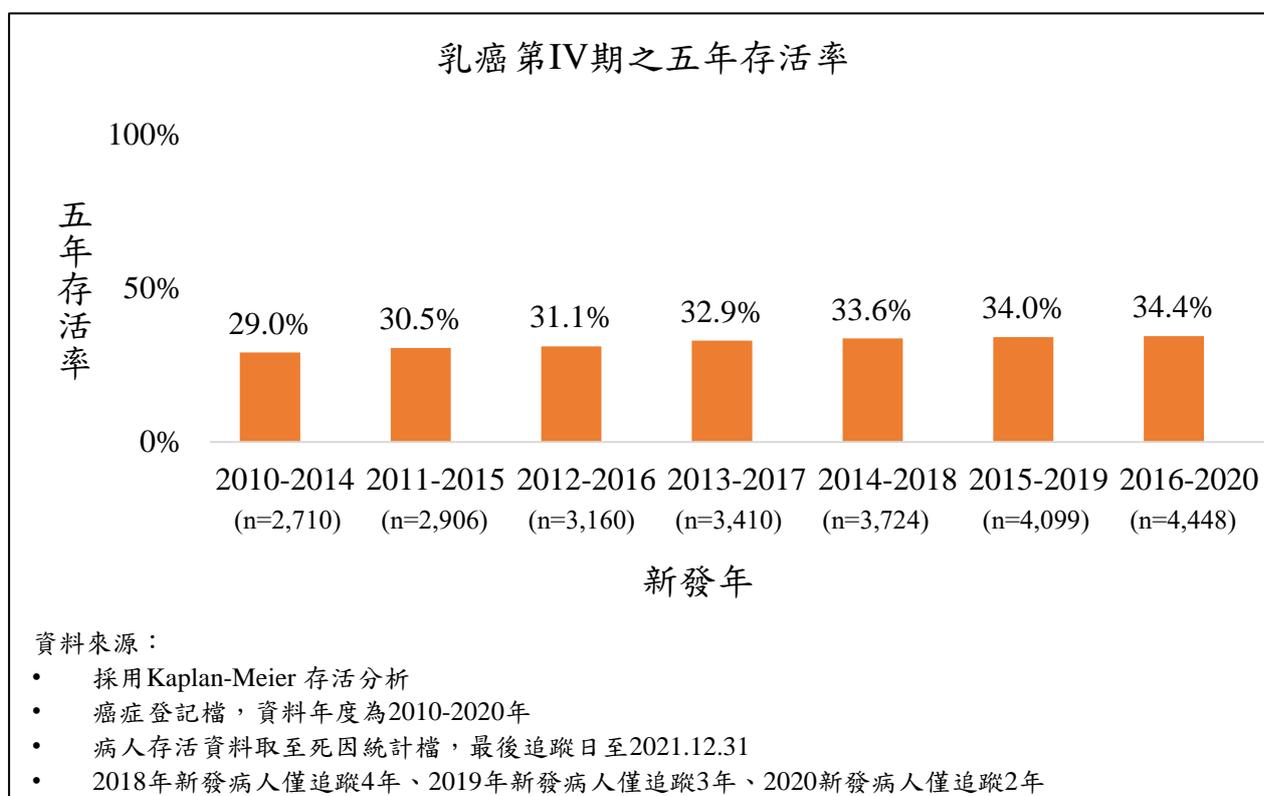


圖 7、2010-2020 年第 IV 期乳癌病人之五年存活率

(二) 分析 trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活效益，包含做為轉移性乳癌一線雙標靶藥物治療，以及做為早期乳癌輔助性治療。

1. 文獻探討

(1) 早期乳癌具腋下淋巴結轉移之輔助治療

A. 臨床試驗

Trastuzumab 為我國健保給付可用於 HER2 陽性早期乳癌且具腋下淋巴結轉移病人之輔助治療，相關臨床試驗如 HERA 試驗(NCT00045032)和 BCIRG-006 試驗 (NCT00021255)。以下將以 HERA 試驗為主要參考依據，BCIRG-006 試驗則作為輔助資訊，並摘錄試驗相關重點及其存活療效結果。

■ HERA [16-19]

(a) 研究方法和病人基期資料

研究設計	<ul style="list-style-type: none"> 第三期隨機分派 (1:1:1)、多國多中心、開放式作業試驗。 隨機分派分層因子包括地理位置、年齡、化療種類、荷爾蒙狀態以及是否使用內分泌治療。
研究族群 ⁸	<ul style="list-style-type: none"> 病人須為完成局部治療（手術合併放射治療或僅手術）以及最少 4 個週期的化學治療（可作為前導性治療且/或輔助治療）之 HER2 陽性早期侵襲性乳癌女性病人。 左心室射出分率$\geq 55\%$，淋巴結陽性或淋巴結陰性但病理腫瘤大小>1公分，且有良好的肝腎和骨髓功能。 排除遠端轉移、曾有過侵襲性乳癌或其他非乳房惡性腫瘤之病人，亦排除臨床期別 T4 之腫瘤（包含發炎性乳癌或鎖骨上淋巴結）。 心臟排除事件包含鬱血性心臟衰竭、曾有 Q 波心肌梗塞之冠狀動脈疾病、需服藥控制之心絞痛、未控制的高血壓、具臨床意義的瓣膜疾病和不穩定的心律不整。

⁸ HER2 陽性定義為經中央實驗室測定，免疫組織化學染色法 (IHC) 分數 3+或螢光原位雜交 (FISH) 呈陽性。左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 為透過超音波心電圖 (echocardiography) 或 multiple gated acquisition (MUGA) 測量。

治療試驗分組	<ul style="list-style-type: none"> • 觀察組 • 使用 1 年 trastuzumab 作為輔助治療（簡稱 1 年組） • 使用 2 年 trastuzumab 作為輔助治療（簡稱 2 年組）
研究指標 ⁹	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標為無疾病存活期（disease-free survival, DFS）。 • 次要療效指標為整體存活期（overall survival, OS）和心臟安全性。
統計分析與其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標設定 alpha 值為 0.025（雙尾）；療效期中分析須跨越預設之 O'Brien-Fleming boundary（顯著水準 $P \leq 0.001$；發生 475 個 DFS 事件）。
出資者	F Hoffmann-La Roche

於 2001 年 12 月至 2005 年 3 月期間[16]，共有 5,081 位女性病人接受隨機分派，於觀察組、使用 1 年 trastuzumab 作為輔助治療（簡稱 1 年組）及使用 2 年 trastuzumab 作為輔助治療（簡稱 2 年組）各分別有 1,693 人、1,694 人和 1,694 人。本報告主要摘述觀察組和 1 年組的相關試驗結果資料。兩組病人基期特性相似，年齡中位數為 49 歲，亞裔約為 12%，HR 陰性比例約佔 48%，淋巴結陰性比例約佔 32%。另外，約有 94% 的病人使用 anthracycline 類化學治療、26% 的病人使用 taxane 類、76% 的病人使用放射治療，而內分泌治療的藥物主流則為 tamoxifen。值得注意的是，於追蹤時間中位數 1 年的期中分析時，允許觀察組中無事件的病人轉換組別至接受 trastuzumab 的治療。

(b) 療效分析結果

根據 2017 年 2 月發表之最終數據分析結果(追蹤時間中位數長達 11 年)，使用 1 年 trastuzumab 作為輔助治療相較於觀察組可以顯著改善長期無疾病存活期和整體存活期的結果；但使用 2 年 trastuzumab 相較於使用 1 年 trastuzumab 則並無額外改善 DFS 的益處。然而，無論追蹤時間中位數為 4 年或 11 年時，皆可以從分析結果看到 1 年組和觀察組兩組表現差異縮短的趨勢，主要原因係源自於 2005 年開始，部分符合篩選標準的觀察組受試者（共 885 人，佔觀察組總人數之 52%），獲允許接受 trastuzumab 治療。詳細相關存活療效結果

⁹ 無疾病存活期 (DFS)：定義為自隨機分派至第一次發生任一無疾病存活事件（包含任一部位之乳癌復發、發生同側或對側乳癌、導管原位癌而非小葉原位癌、非乳房第二惡性腫瘤或無癌症相關事件的死亡）。

彙整如表 5。

表 5、HERA 試驗之存活療效結果彙整

2005 年發表[16]	1 年組 (N=1,694)		觀察組 (N=1,693)	HR (95% CI)
主要療效指標：無疾病存活期（追蹤時間中位數：1 年）（期中分析）				
整體病人族群				
2 年 DFS 率 (%)	85.8		77.4	0.54 (0.43 to 0.67) *
淋巴結狀態次族群（探索性分析）				
淋巴結陽性				
1-3 個淋巴結	-		-	0.51 (0.32 to 0.82)
≥4 個淋巴結				0.53 (0.38 to 0.73)
淋巴結陰性				0.51 (0.30 to 0.87)
2007 年發表[17] [☆]	1 年組 (N=1703)		觀察組 (N=1698)	HR (95% CI)
主要療效指標：無疾病存活期（追蹤時間中位數：2 年）				
無疾病存活事件數	218		321	0.64 (0.54 to 0.76) *
淋巴結狀態次族群（探索性分析）				
淋巴結陽性				
1-3 個淋巴結	-		-	0.61 (0.43 to 0.87)
≥4 個淋巴結				0.64 (0.49 to 0.83)
淋巴結陰性				0.59 (0.39 to 0.91)
次要療效指標：整體存活期（追蹤時間中位數：2 年）				
整體存活事件數	59		90	0.66 (0.47 to 0.91) ¶
2011 年發表[18]	1 年組 (N=1703)		觀察組 (N=1698)	HR (95% CI)
主要療效指標：無疾病存活期（追蹤時間中位數：4 年）				
4 年 DFS 率 (%)	78.6		72.2	0.76 (0.66 to 0.87) *
次要療效指標：整體存活期（追蹤時間中位數：4 年）				
4 年 OS 率 (%)	89.3		87.7	0.85 (0.70 to 1.04)
2017 年發表[19]	1 年組	2 年組	觀察組	HR (95% CI)
主要療效指標：無疾病存活期（追蹤時間中位數：11 年）（最終分析）				
整體病人族群				
10 年 DFS 率 (%)	69	-	63	0.76 (0.68 to 0.86) *
10 年 DFS 率 (%)	-	69	63	0.77 (0.69 to 0.87) *
淋巴結狀態次族群（探索性分析）：1 年組 vs. 觀察組				

淋巴結陽性				
1-3 個淋巴結	-	-	-	0.64 (0.51 to 0.81)
≥4 個淋巴結				0.82 (0.68 to 0.99)
淋巴結陰性				0.78 (0.60 to 1.01)
淋巴結狀態次族群 (探索性分析): 2 年組 vs. 觀察組				
淋巴結陽性				
1-3 個淋巴結	-	-	-	0.69 (0.55 to 0.86)
≥4 個淋巴結				0.83 (0.69 to 1.00)
淋巴結陰性				0.77 (0.59 to 0.99)
12 個月 landmark analysis: 10 年 DFS 率 (%) §	73.9	73.1	-	1.02 (0.89 to 1.17)
次要療效指標: 整體存活期 (追蹤時間中位數: 11 年) (最終分析)				
整體病人族群				
12 年 OS 率 (%)	79.4	-	72.9	0.74 (0.64 to 0.86) *
12 年 OS 率 (%)	-	79.5	72.9	0.72 (0.62 to 0.83) *
12 個月 landmark analysis: 12 年 OS 率 (%)	84.1	83.6	-	1.01 (0.84 to 1.21)

註: *代表 $p < 0.0001$ 。¶代表 $p = 0.0115$ 。☆由於有少數病人於 1 年中位追蹤期分析的截止日後接受隨機分配, 故整體樣本數出現差異 (於 2001 年 12 月至 2005 年 6 月期間共 5,102 位女性病人)。§12 個月 landmark analysis 為取自隨機分派 12 個月 (366 天) 後仍然存活且無疾病事件發生的病人進行分析。

DFS, disease-free survival; OS, overall survival.

■ **BCIRG-006** [20, 21]

(a) 研究方法和病人基期資料

研究設計	<ul style="list-style-type: none"> 第三期隨機分派 (1:1:1)、多國多中心、開放式作業試驗。 隨機分派分層因子包括荷爾蒙狀態以及淋巴結狀態。
研究族群 ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> 病人須為淋巴結陽性或高風險淋巴結陰性之 HER2 陽性早期侵襲性乳癌女性病人 (stage T1、T2 或 T3), 且有良好的肝腎和骨髓功能。 排除曾接受乳癌全身性治療 (免疫療法、荷爾蒙治療、放射治療和化學治療)、雙側侵襲性乳癌、任何 T4 或 N2 或已知有 N3 或 M1 的乳癌病人, 亦排除懷孕或哺乳的病人。 心臟排除事件包含鬱血性心臟衰竭、心肌梗塞、第三或四級心律不整、需服藥控制之心絞痛、控制不良的高血壓 (舒張壓 > 100 毫米汞柱) 和具臨床意義的瓣膜性心臟疾病。

¹⁰ 高風險淋巴結陰性定義為淋巴結或前哨淋巴結呈陰性, 且符合下列至少一項條件: 腫瘤大小 > 2 公分、ER 和 PR 呈陰性、組織分化程度或細胞核分化程度為第 2 或 3 級或年齡 < 35 歲。

治療試驗分組	<ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>doxorubicin, cyclophosphamide</u>，接續使用 docetaxel 每三週一次（簡稱 AC-T 組）。 • 合併 <u>doxorubicin, cyclophosphamide</u>，接續使用 docetaxel 每三週一次且併用 52 週 trastuzumab（簡稱 AC-TH 組）。 • 合併 <u>docetaxel, carboplatin</u>，且併用 52 週 trastuzumab（簡稱 TCH 組）。
研究指標 ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標為無疾病存活期（DFS）。 • 次要療效指標為整體存活期（OS）和安全性。
統計分析與其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標之期中和最終分析須跨越預設之 O'Brien-Fleming boundary（期中分析：發生 300、450 和 650 個 DFS 事件，顯著水準 alpha 值分別設定為 0.0002、0.0030 和 0.0111；最終分析：發生 900 個 DFS 事件，顯著水準 alpha 值設定為 0.0461）。
出資者	Sanofi-Aventis and Genentech

研究目的為評估併用 trastuzumab 和 nonanthracycline 化學治療組合的有效性和安全性。於 2001 年 4 月至 2004 年 3 月期間[20]，共收錄 3,222 位女性病人接受隨機分派，於 AC-T 組（無使用 trastuzumab）、AC-TH 組及 TCH 組（無使用 anthracycline）各分別有 1,073 人、1,074 人和 1,075 人。三組病人基期特性相似，年齡小於 50 歲者約為 52.7%，HR 陽性比例為 54%，淋巴結陰性比例約佔 28.7%，腫瘤大小 ≤ 2 公分者約為 40%。

(b) 療效分析結果

主要療效分析結果（追蹤時間中位數為 65 個月）顯示[20]，AC-TH 組及 TCH 組（皆含 trastuzumab）相較於 AC-T 組（不含 trastuzumab）具有可以顯著延長 DFS 和 OS 的結果，三組之 5 年 DFS 率分別為 84%、81%和 75%，5 年 OS 率分別為 92%、91%和 87%；相反地，AC-TH 組和 TCH 組之間的 DFS 和 OS 結果則無顯著差異，然研究並無足夠檢定力以檢視此結果。另外，最終分析結果（追蹤時間中位數為 10.3 年）顯示[21]，AC-TH 組及 TCH 組相較於 AC-T 組仍然維持其顯著改善 DFS 和 OS 的益處。詳細相關存活療效結果彙整

¹¹ 無疾病存活期（DFS）：定義為自隨機分派至乳癌復發、發生第二原發腫瘤（排除對側導管原位癌）或任意原因的死亡，以先發生者為準。

如表 6。

表 6、BCIRG-006 試驗之存活療效結果彙整

2011 年發表[20]	AC-T 組 (N=1073)	AC-TH 組 (N=1074)	TCH 組 (N=1075)	HR (95% CI, p-value)
主要療效指標：無疾病存活期 (追蹤時間中位數：65 個月)				
整體病人族群： 5 年 DFS 率 (%)	75	84	81	AC-TH vs AC-T : 0.64 (p<0.001) TCH vs AC-T : 0.75 (p=0.04)
次要療效指標：整體存活期 (追蹤時間中位數：65 個月)				
整體病人族群： 5 年 OS 率 (%)	87	92	91	AC-TH vs AC-T : 0.63 (p<0.001) TCH vs AC-T : 0.77 (p=0.04)
淋巴結狀態次族群 (探索性分析：DFS)				
淋巴結陰性		-		AC-TH vs AC-T : 0.47 (0.28 to 0.77) TCH vs AC-T : 0.64 (0.41 to 1.01)
淋巴結陽性		-		AC-TH vs AC-T : 0.68 (0.56 to 0.84) TCH vs AC-T : 0.78 (0.64 to 0.95)
腫瘤大小次族群 (探索性分析：DFS)				
腫瘤<2 公分		-		AC-TH vs AC-T : 0.73 (0.49 to 1.09) TCH vs AC-T : 0.92 (0.63 to 1.34)
腫瘤≥2 公分		-		AC-TH vs AC-T : 0.62 (0.50 to 0.76) TCH vs AC-T : 0.70 (0.57 to 0.86)
2016 年發表[21]	AC-T 組 (N=1073)	AC-TH 組 (N=1074)	TCH 組 (N=1075)	HR (95% CI, p-value)
主要療效指標：無疾病存活期 (追蹤時間中位數：10.3 年) (最終分析)				
整體病人族群： 10 年 DFS 率(%)	-	-	-	AC-TH vs AC-T : 0.70 (0.60 to 0.83, p<0.001) TCH vs AC-T : 0.76 (0.65 to 0.90, p<0.001)
次要療效指標：整體存活期 (追蹤時間中位數：10.3 年) (最終分析)				
整體病人族群： 10 年 OS 率(%)	-	-	-	AC-TH vs AC-T : 0.64 (0.52 to 0.79, p<0.001) TCH vs AC-T : 0.76 (0.62 to 0.93, p=0.0081)

B. 觀察性研究

Trastuzumab 於 2007 年 5 月同時取得台灣 HER2 陽性早期乳癌病人術後輔助治療和前導性治療之適應症，二者後於 2010 年 1 月和 2012 年 1 月分別納入健保給付，然僅給付於具腋下淋巴結轉移且無遠處臟器轉移之病人作為輔助治療與前導性治療用藥，且使用至多以 1 年為限。本報告將重點摘錄 trastuzumab 作為輔助治療之真實世界證據，並依國別彙整其存活療效結果，如表 7。

(a) 中國

1 篇評估中國早期乳癌病人接受 trastuzumab 輔助治療之長期療效和安全性的回溯性世代研究[22]，蒐集 2000 年至 2012 年 HER2 陽性女性乳癌病人的資料，共有 1,348 人納入分析，其中 909 人僅使用化學治療（簡稱化療組）、439 人接受合併 trastuzumab, chemotherapy 治療（簡稱標靶組）；值得注意的是，化療組的病人相較於標靶組年齡較大、有較高比例之 PR 和 HR 陽性狀態以及較低的比例接受放射治療。

該研究追蹤時間中位數為 79.16 個月，結果顯示標靶組相較於化療組可以顯著降低復發的風險（HR=0.50；95% CI=0.37 to 0.68；p<0.001），化療組之 3 年、5 年和 10 年 DFS 率分別為 83.70%、76.38%和 68.94%，標靶組則分別為 90.21%、86.19%和 83.45%；研究結果亦顯示標靶組相較於化療組可以顯著降低死亡的風險（HR=0.53；95% CI=0.34 to 0.81；p=0.004），化療組之 3 年、5 年和 10 年 OS 率分別為 96.10%、91.40%和 81.88%，標靶組則分別為 98.17%、94.91%和 90.01%。

(b) 荷蘭

1 篇比較 trastuzumab 作為輔助治療於真實世界和臨床試驗中療效結果的觀察性世代研究[23]，該研究納入 2005 年 1 月至 2007 年 12 月間位於荷蘭東

南部 5 家醫院中第一期至第三期 HER2 陽性乳癌病人，共有 476 人，其中 230 人有實際接受 trastuzumab 治療（簡稱標靶組），另外 246 人則並無接受 trastuzumab 治療（簡稱化療組）。接受 trastuzumab 治療者年齡中位數為 51 歲，腫瘤大小中位數為 22 毫米，淋巴結陽性比例為 56%、荷爾蒙受體呈陽性比例為 62%；相較之下，無接受 trastuzumab 治療的病人顯著年齡較長（中位數為 65 歲, $p < 0.0001$ ）、較多的共病症（54.1% vs. 29.6%, $p < 0.0001$ ）以及較少接受化學治療之輔助療法（16.3% vs. 99.6%, $p < 0.0001$ ）。

此研究追蹤時間中位數為 5 年，結果顯示有使用 trastuzumab 治療相較於無使用者其 5 年 DFS 率分別為 80.7% 和 68.2% ($p = 0.0023$)，5 年 OS 率分別為 90.7% 和 77.4% ($p = 0.0002$)；在校正年齡、共病症和腫瘤特性（包含病理腫瘤大小、淋巴結狀態和組織期別）之後，有使用 trastuzumab 治療者相較於無使用者呈現出減少復發和死亡風險的趨勢（DFS: HR=0.63；95% CI=0.37 to 1.06； $p = 0.0813$ ；OS: HR=0.48；95% CI=0.23 to 1.01； $p = 0.0519$ ）。

(c) 義大利

1 篇探討義大利 HER2 陽性早期乳癌病人接受 trastuzumab¹²作為輔助治療與否的回溯性研究[24]，該研究世代包含 1998 年 1 月至 2011 年 12 月間於 10 家義大利腫瘤中心的病人，共有 925 人納入分析，並進一步區分為單用化學治療作為輔助治療的病人（cohort A: 1998 to 2005；簡稱化療組）以及接受化學治療隨後或併用 trastuzumab 作為輔助治療的病人（cohort B: 2006 to 2011；簡稱標靶組），分別有 352 人和 573 人。兩個世代間的年齡中位數、停經狀態和平均腫瘤大小達良好平衡，但須注意於化療組約為 60.1% 的病人具腋下淋巴結轉移（212 人），而標靶組則約為 47%（269 人）。在使用的化療組合方面，化療組使用最多為 anthracyclines-based（174 人, 49.4%），而標靶組使用最多則為 anthracyclines and taxanes-based（374 人, 65.3%）。

¹² 義大利於 2006 年核准 trastuzumab 用於輔助治療。

此研究整體追蹤時間中位數為 65 個月，結果顯示標靶組和化療組之 5 年 RFS 率分別為 88.6% 和 71% ($p < 0.0001$)，且 5 年 OS 率分別為 96% 和 88.4% ($p < 0.0001$)，10 年 OS 率則分別為 93.3% 和 72.3% ($p < 0.0001$)，兩個世代在前 5 年皆有較高的復發風險比率。進一步依據淋巴結陽性和陰性狀態區分病人，可以觀察到在淋巴結陽性病人次族群中，標靶組和化療組之 5 年 RFS 率分別為 82.8% 和 68.1% ($p = 0.0003$)，5 年 OS 率分別為 94.3% 和 87.5% ($p = 0.009$)；而在淋巴結陰性病人次族群中，標靶組和化療組之 5 年 RFS 率分別為 93.9% 和 76.2% ($p < 0.0001$)，5 年 OS 率分別為 97.6% 和 90.5% ($p = 0.0002$)。在多變項分析中，影響整體族群復發的因子包含年齡較輕、診斷時的期別較為嚴重以及缺乏荷爾蒙和 trastuzumab 治療；但也發現額外給予 trastuzumab 獲得的好處並不會受到淋巴結狀態和荷爾蒙受體表現所影響。

(d) 瑞典¹³

1 篇以族群為基礎 (population-based) 的回溯性世代研究，評估瑞典東南部 HER2 陽性早期乳癌病人有無接受 trastuzumab 作為輔助治療的長期追蹤結果[25]，該研究期間為 2006 年至 2014 年，共 599 人納入分析，其中有無接受 trastuzumab 治療者分別為 436 人和 163 人。值得注意的是，合併 trastuzumab, chemotherapy 治療在研究納入期間初期僅建議用於具淋巴結陽性的病人，但在該研究期間前期很快地改變成現今可使用於腫瘤大於 5 毫米，並且不論其是否為淋巴結陽性的適應症內容。因此，在 2006 年至 2008 年間，初期接受 trastuzumab 治療者約為 52% 至 57%，但隨著時間逐漸增加，於 2011 年至 2013 年間，已有 82% 至 88% 的病人接受 trastuzumab 治療。該研究可以觀察到無接受 trastuzumab 治療者呈現年齡較長、較少淋巴結陽性狀態、較小的初始腫瘤、較低的腫瘤期別以及大多數沒有接受化學治療的特性。

整體世代之追蹤時間中位數為 6.8 年，研究結果顯示有接受 trastuzumab

¹³ 此研究世代可以代表真實世界的觀點，因為瑞典健康照護系統對於 trastuzumab 作為輔助治療係由公共保險支出，確保所有病人不論其社經地位皆可受到公平的治療。

治療者相較於無接受者其 5 年乳癌特異存活期¹⁴(breast cancer-specific survival, BCSS) 和 5 年無遠端復發存活期 (distant recurrence-free survival, DRFS) 皆有較佳的結果，兩治療組之 5 年 BCSS 分別為 93.4%和 87.4%、5 年 DRFS 分別為 89.7%和 81.6%。除此之外，經校正年齡、期別和腫瘤大小之多變項分析，結果表明 trastuzumab 治療、淋巴結狀態和 ER 狀態為乳癌特異死亡率之顯著預後因子。

表 7、早期乳癌單用 trastuzumab 輔助治療之真實世界存活療效結果

國別	研究設計	治療分組	整體存活結果
中國 (2019)	回溯性世代研究	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：439 人 化療組：909 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u>
			3 年 DFS 率：90.21% vs. 83.70% 5 年 DFS 率：86.19% vs. 76.38% 10 年 DFS 率：83.45% vs. 68.94% HR=0.50, 95% CI=0.37 to 0.68, p<0.001
荷蘭 (2015)	回溯性世代研究	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：230 人 化療組：246 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u>
			5 年 DFS 率：80.7% vs. 68.2% (p=0.0023) HR=0.63, 95% CI=0.37 to 1.06, p=0.0813 5 年 OS 率：90.7% vs. 77.4% (p=0.0002) HR=0.48, 95% CI=0.23 to 1.01, p=0.0519
義大利 (2014)	回溯性世代研究 (RETROHER)	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：573 人 化療組：352 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> ：整體族群 5 年 RFS 率：88.6% vs. 71% (p<0.0001) 5 年 OS 率：96.0% vs. 88.4% (p<0.0001) 10 年 OS 率：93.3% vs. 72.3% (p<0.0001)
			<u>標靶組 vs. 化療組</u> ：淋巴結陽性次族群 5 年 RFS 率：82.8% vs. 68.1% (p=0.0003) 5 年 OS 率：94.3% vs. 87.5% (p=0.009)

¹⁴ BCSS 係指自診斷至因乳癌造成死亡的存活時間。

國別	研究設計	治療分組	整體存活結果
			標靶組 vs. 化療組 ：淋巴結陰性次族群 5 年 RFS 率：93.9% vs. 76.2% (p<0.0001) 5 年 OS 率：97.6% vs. 90.5% (p=0.0002)
瑞典 (2022)	回溯性世代研究 (population-based)	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：436 人 化療組：163 人	標靶組 vs. 化療組 5 年 BCSS 率：93.4% vs. 87.4% 5 年 DRFS 率：89.7% vs. 81.6%

(2) 早期乳癌前導性治療

A. 臨床試驗

Trastuzumab 為我國健保給付可用於 HER2 陽性早期乳癌病人之前導性治療，其相關臨床試驗為 NOAH 試驗 (ISRCTN86043495)。以下將摘錄試驗相關重點及其存活療效結果。

■ NOAH [26, 27]

(a) 研究方法和病人基期資料

研究設計	<ul style="list-style-type: none"> 第三期隨機分派 (1:1)、多國多中心、開放式作業試驗。 隨機分派分層因子包括地理位置、疾病分類以及荷爾蒙狀態。
研究族群 ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> 病人須為新發局部晚期 (T3N1 or T4, any T+N2 or N3, any T+同側鎖骨上淋巴結侵犯) 或發炎性之 HER2 陽性早期女性乳癌。 左心室射出分率 ≥55%，ECOG PS 分數為 0 或 1 分，且有良好的肝腎和骨髓功能。 排除遠端轉移、雙側乳癌、曾因其他非乳房惡性腫瘤接受治療、懷孕或哺乳、心臟衰竭之病人。
治療試驗分組 ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> 使用合併化療和 1 年 trastuzumab 作為前導性治療 (簡稱 T 組)

¹⁵ HER2 陽性定義為經中央實驗室測定，免疫組織化學染色法 (IHC) 分數 3+ 或螢光原位雜交 (FISH) 呈陽性。左心室射出分率為透過超音波心電圖或 MUGA) 測量。ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數) 的縮寫，分數範圍在 0 至 5 分，分數愈高代表體能狀態愈差。

¹⁶ T 組：在術後輔助治療階段仍可持續使用 trastuzumab 直至完成 1 年的治療。C 組：基於 trastuzumab 作為輔助治療的臨床試驗正向結果，被分派到僅使用化療作為前導性治療的病人於術後將提供 1 年的 trastuzumab 輔助治療。前導性化療組合包含 doxorubicin、paclitaxel、cyclophosphamide、methotrexate 和

	<ul style="list-style-type: none"> • 僅使用化療作為前導性治療（簡稱 C 組）
研究指標 ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標為無事件存活期（EFS）。 • 次要療效指標包含乳房病理完全反應（pathological complete response in breast tissue, bpCR）、整體病理完全反應（total pathological complete response (in breast and axillary nodes), tpCR）、整體存活期（OS）和心臟安全性。
統計分析與其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標設定 alpha 值為 0.05（雙尾）。 • 由於比較 HER2 陽性和陰性病人治療結果之前瞻性資料過於稀少，故試驗另包含一項平行觀察性世代，為 HER2 陰性族群，其納入條件與陽性病人一樣並接受相同的化學治療，但無接受 trastuzumab。
出資者	F Hoffmann-La Roche

於 2002 年 6 月至 2005 年 12 月期間[26]，共收錄 334 位女性病人，其中有 235 位 HER2 陽性病人接受隨機分派，於使用合併化療和 1 年 trastuzumab 作為前導性治療（簡稱 T 組）以及僅使用化療作為前導性治療（簡稱 C 組）分別有 117 人和 118 人；另有 99 位 HER2 陰性病人作為平行觀察性世代。

於 HER2 陽性病人中，兩組病人基期特性相似，小於 50 歲者約佔 42.5%，發炎性乳癌約為 26.5%、T4 非發炎性乳癌約為 42.5%、N2 或同側淋巴結侵犯乳癌為 31%，HR 陰性比例為 64%，淋巴結陰性比例約佔 15%。值得注意的是，有 1 位接受 trastuzumab 治療的病人因倫理委員會延遲同意其試驗計畫書的修正而沒有納入 EFS 和 OS 的分析；於 C 組（118 人）中有 19 人（16%）在手術後接受 trastuzumab 作為輔助治療。

(b) 療效分析結果

主要療效分析結果（追蹤時間中位數為 3.2 年）顯示[26]，T 組相較於 C 組可以減少 41%復發、惡化或死亡的風險（unadjusted HR=0.59, 95% CI=0.38 to 0.90, p=0.013；校正分層因子之 adjusted HR=0.58, p=0.0126），兩組之 3 年

fluorouracil。

¹⁷ 無事件存活期（event-free survival, EFS）：定義為自隨機分派至疾病復發或惡化（局部、區域性、遠端或對側）或發生任何原因的死亡）。乳房病理完全反應（breast pathological complete response, bpCR）定義為進行手術之原發性乳癌部位，顯微檢查下無侵犯性癌症細胞。整體病理完全反應（total pathological complete response, tpCR）定義為乳房和腋窩淋巴結狀態中無侵犯性癌症細胞。

EFS 率分別為 71%和 56%；但對於 HER2 陽性病人而言，T 組和 C 組之間的 OS 則並無顯著差異 (HR=0.62, p=0.114)，兩組之 3 年 OS 率分別為 87%和 79%。除此之外，T 組相較於 C 組亦有顯著改善病理完全反應的結果，包含整體病理完全反應 (tpCR: 38% vs 19%, p=0.001) 和乳房病理完全反應 (bpCR: 43% vs 22%, p=0.0007)。後續長期追蹤結果 (追蹤時間中位數為 5.4 年；資料擷取日期為 2012 年 7 月 14 日) 顯示[27]，T 組相較於 C 組仍然維持其改善 HER2 陽性病人的 EFS 結果(unadjusted HR=0.64, 95% CI=0.44 to 0.93, p=0.016；校正分層因子之 adjusted HR=0.65, 95% CI=0.45 to 0.95, p=0.024)，兩組之 5 年 EFS 率分別為 58%和 43%；OS 則與先前結果一致，兩組仍無顯著差異(HR=0.66, 95% CI=0.43 to 1.01, p=0.055)，可能原因為部分 C 組的病人於術後轉為使用 trastuzumab 作為輔助治療，但在透過逆機率設限加權 (inverse probability of censoring weighted analysis, IPCW) 分析方法的校正¹⁸下，研究結果顯示 T 組相較於 C 組具顯著改善 OS 的結果 (HR=0.60, p=0.021)，兩組之 5 年 OS 率分別為 74%和 63%。另外，研究也指出病理完全反應 (pCR) 和 EFS 及 OS 之間具有明顯關聯性，例如於前導性治療後達 pCR 的病人中，T 組相較於 C 組具有較佳的 EFS 效益 (HR=0.0135)。詳細相關存活療效結果整理如表 8。

表 8、NOAH 試驗之存活療效結果彙整

2010 年發表[26]	T 組 (N=117)	C 組 (N=118)	HR (95% CI)	p-value
主要療效指標：無事件存活期 (追蹤時間中位數：3.2 年)				
整體病人族群				
3 年 EFS 率 (%)	71	56	Unadjusted: 0.59 (0.38 to 0.90)	0.013
			Adjusted: 0.58	0.0126
次要療效指標：整體存活期 (追蹤時間中位數：3.2 年)				
整體病人族群				
3 年 OS 率 (%)	87	79	0.62	0.114
bpCR (%)	43	22	-	0.0007
tpCR (%)	38	19	-	0.001

¹⁸ 以年齡、疾病分期、HER2 狀態作為設限機率的預測因子進行羅吉斯回歸 (logistic regression) 得到之結果作為加權。

探索性分析：無事件存活期（追蹤時間中位數：3.2 年）				
淋巴結狀態次族群				
cN=0	-	-	0.35 (0.09 to 1.29)	-
cN≥1	-	-	0.62 (0.39 to 0.98)	-
2014 年發表[27]	T 組 (N=117)	C 組 (N=118)	HR (95% CI)	p-value
主要療效指標：無事件存活期（追蹤時間中位數：5.4 年）（最終分析）				
整體病人族群				
5 年 EFS 率 (%)	58	43	Unadjusted: 0.64 (0.44 to 0.93)	0.016
			Adjusted: 0.65 (0.45 to 0.95)	0.024
			Post-hoc*: 0.60 (0.41 to 0.88)	0.008
次要療效指標：整體存活期（追蹤時間中位數：5.4 年）（最終分析）				
整體病人族群				
5 年 OS 率 (%)	74	63	Unadjusted: 0.66 (0.43 to 1.01)	0.055
			Adjusted: 0.68 (0.44 to 1.05)	0.083
			Post-hoc*: 0.60 (0.39 to 0.92)	0.021
探索性分析：無事件存活期（追蹤時間中位數：5.4 年）				
淋巴結狀態次族群				
N0	-	-	0.60 (0.23 to 1.60)	-
N1/N2	-	-	0.63 (0.42 to 0.95)	-

註：cN 為 clinical nodal stage 的縮寫。*為事後敏感度分析，包含在交叉點（crossover point）發生設限以及 IPCW 分析（the inverse probability of censoring weighted analysis），目的為減少 C 組於手術後轉換為使用 trastuzumab 作為輔助治療可能潛在影響 EFS 和 OS 的結果。

B. 觀察性研究

針對單一標靶 trastuzumab 作為 HER2 陽性早期乳癌病人前導性治療之真實世界證據，本報告僅搜尋到 1 篇台灣發表之相關研究[28]，以下將進行重點摘錄。除此之外，本報告於搜尋過程中亦查獲 1 篇台灣發表之比較雙標靶治療¹⁹(合併 pertuzumab, trastuzumab)和單用 trastuzumab 作為 HER2 陽性早期女性乳癌病人前導性治療之真實世界研究[29]，將摘錄相關重點以作補充。

1 篇 2023 年發表利用台灣癌症登記檔和全民健康保險資料庫分析 2011 年

¹⁹ Pertuzumab 於台灣取得早期乳癌前導性治療和輔助治療適應症時間分別為 2015 年 8 月 12 日和 2018 年 6 月 28 日；trastuzumab 於 2007 年 5 月 24 日台灣同時取得早期乳癌前導性治療和輔助治療適應症。

至 2016 年期間 18 歲以上且具腋下淋巴結轉移之 HER2 陽性早期乳癌新發病人，使用以 trastuzumab-based 作為前導性治療的真實世界臨床結果[28]。該研究共納入 1,178 位 HER2 陽性且具腋下淋巴結轉移之早期乳癌病人，並有已知的 pCR 狀態以及於 1 年內進行乳癌相關的手術；達 pCR 與否之兩組的病人特性相似（如性別、年齡和 CCI 分數）。研究結果顯示，針對 HER2 陽性且具腋下淋巴結轉移之早期乳癌病人，有無接受 trastuzumab 治療組分別為 894 人和 284 人，其中有達到 pCR 的病人比例為 46.98%和 14.08%；於達 pCR 者中，有使用 trastuzumab 者相較於無使用者可以減少死亡風險（HR=0.30；95% CI=0.11 to 0.84），而於未達 pCR 者中，trastuzumab 治療則無觀察到存活效果（HR=1.13；95% CI=0.77 to 1.67）。

1 篇 2022 年發表探討台灣女性 HER2 陽性早期乳癌病人接受前導性治療的真實世界研究[29]，以台中榮總（單一機構）於 2010 年至 2018 年間蒐集的病人資料進行分析，共有 147 人納入此回溯性世代研究，分別有 95 人和 52 人接受雙標靶治療（合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy）和單標靶治療（合併 trastuzumab, chemotherapy），兩治療組之病人特性達良好平衡。研究結果顯示，雙標靶組相較於單標靶組有顯著較高達 pCR 的病人比例（ $p=0.019$ ），分別為 63.5%和 43.2%；雙標靶組相較於單標靶組亦有較高的 DFS 和 OS 比率，4 年 DFS 率分別為 84.3%和 79.2%（ $p=0.182$ ），4 年 OS 率則分別為 100%和 85.2%（ $p=0.041$ ）；單標靶組中有達 pCR 者和未達 pCR 者之 6 年存活率分別為 85.7%和 65.7%（ $p=0.006$ ）；由於雙標靶組於追蹤期間並無觀察到死亡事件，因此該研究分析其有達 pCR 者和未達 pCR 者之 4 年 DFS 率分別為 91.4%和 74%，但未達統計顯著差異（ $p=0.289$ ）。

(3) 轉移性乳癌雙標靶藥物治療

A. 臨床試驗

我國健保給付用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人之第一線雙標靶藥物治療

是為合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel，探討此治療組合之相關樞紐試驗為 CLEOPATRA 試驗 (NCT00567190)。以下將摘錄試驗相關重點及其存活療效結果。

■ CLEOPATRA [30-32]

(a) 研究方法和病人基期資料

研究設計	<ul style="list-style-type: none"> 第三期隨機分派 (1:1)、多國多中心、雙盲、安慰劑對照試驗。 隨機分派分層因子包括地理位置和先前治療經驗 (是否曾接受術前或術後輔助化學治療)。
研究族群 ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> 病人須為轉移性、局部復發或無法切除之 HER2 陽性乳癌成人病人。 左心室射出分率$\geq 50\%$，且 ECOG PS 分數為 0 或 1 分。 於轉移性疾病階段未接受超過 1 次荷爾蒙治療，亦未接受其他抗 HER2 藥品、化學治療；但在術前或術後輔助治療階段曾使用 trastuzumab 可進入試驗。 若有接受術前或術後輔助治療，需在完成治療後 12 個月內無轉移或復發。 排除出現中樞神經系統轉移、過去接受 trastuzumab 治療時或治療後發生左心室射出分率低於 50%、接受 doxorubicin 治療累積劑量 360 mg/m² 以上的病人。
治療試驗分組	<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, docetaxel</u> (簡稱雙標靶組) 合併 <u>placebo, trastuzumab, docetaxel</u> (簡稱安慰劑組)
研究指標	<ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標為獨立評估之無惡化存活期。 次要療效指標為整體存活期 (OS)、研究者評估之無惡化存活期、客觀反應率和安全性。
統計分析與其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標設定 alpha 值為 0.05 (雙尾)；OS 之期中分析若無跨越預設之 O'Brien-Fleming stopping boundary threshold (HR≤ 0.603；P≤ 0.0012)，則病人將繼續接受治療直至 OS 之最終分析 (發生於 385 個死亡事件)。
出資者	F Hoffmann-La Roche

自 2008 年 2 月 12 日至 2010 年 7 月 7 日篩選來自 25 個國家共 808 位病

²⁰ HER2 陽性定義為經中央實驗室測定，免疫組織化學染色法 (IHC) 分數 3+或螢光原位雜交 (FISH) 放大率 ≥ 2.0 。左心室射出分率為透過超音波心電圖或 MUGA 測量。ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數) 的縮寫，分數範圍在 0 至 5 分，分數愈高代表體能狀態愈差。

人接受隨機分派，於合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel（簡稱雙標靶組）及合併 placebo, trastuzumab, docetaxel（簡稱安慰劑組）分別有 402 人和 406 人。兩組病人基期特性相似，女性佔 99.8% (806/808)，年齡中位數為 54 歲，84.3% 的病人小於 65 歲 (681/808；其中 342 人在雙標靶組，339 人在安慰劑組)，地理區域為亞洲者約為 32% (253/808)，HR 陰性比例約佔 50.5%，非臟器轉移者約佔 22%；先前曾接受過術前或術後輔助治療之比例約佔 47%，其中接受 anthracycline 者約有 38.9%、hormone 者約 25.1%、taxane 類者約 22.9%、trastuzumab 者約 10.9%[33]。

(b) 療效分析結果

整體存活最終數據分析的截止日期為 2014 年 2 月 11 日，雙標靶組和安慰劑組病人追蹤時間中位數分別為 49.5 個月（範圍為 0 至 70 個月）和 50.6 個月（範圍為 0 至 69 個月），相關存活療效結果包括無惡化存活期和整體存活期分析之分析病人群皆為意向治療（intention-to-treat, ITT）族群。另依照試驗計畫書，安慰劑組受試者於期中分析後若無疾病惡化可轉換至雙標靶組，實際有 48 位病人（11.8%）於 2012 年 7 月至 11 月之間從安慰劑組轉換至雙標靶組治療。

CLEOPATRA 試驗的最終確認性分析結果顯示，雙標靶組相較於安慰劑組可以統計顯著延長無惡化存活期及整體存活期，兩治療組之 OS 中位數分別為 56.5 個月和 40.8 個月（HR=0.68；95% CI=0.56 to 0.84；p<0.001）；值得注意的是，若將 48 位自安慰劑組轉換為接受雙標靶治療的病人設限於接受 pertuzumab 之時間點，則兩治療組之 OS 中位數分別為 56.5 個月和 34.7 個月（HR=0.55；95% CI=0.45 to 0.67；p<0.001）。除此之外，試驗結束後續於 2020 年發表之額外 4 年追蹤分析結果（追蹤時間截止日為 2018 年 11 月 23 日），雙標靶組和安慰劑組的追蹤時間中位數分別為 99.9 個月和 98.7 個月時，分析結果亦顯示雙標靶組相較於安慰劑組可維持改善整體存活期結果，8 年發生死亡事件比例（ITT: overall survival event）分別為 58% (235/402) 和 69% (280/406)；

8 年估計存活率（landmark overall survival rate）²¹則仍分別有 37%和 23%。詳細相關存活療效結果彙整如表 9。

表 9、CLEOPATRA 試驗之存活療效結果彙整

	雙標靶組 (N=402)	安慰劑組 (N=406)	HR (95% CI)
主要療效指標：獨立評估之中位無惡化存活期（主要分析資料擷取時間：2011 年 5 月 13 日）			
整體病人族群（月）	18.5	12.4	0.62 (0.51 to 0.75) *
次要療效指標：研究者評估之中位無惡化存活期（最終分析資料擷取時間：2014 年 2 月 11 日）			
整體病人族群（月）	18.7	12.4	0.68 (0.58 to 0.80) *
亞洲人	-	-	0.77 (0.58 to 1.03)
白人	-	-	0.65 (0.53 to 0.80)
曾接受輔助治療	-	-	0.71 (0.56 to 0.90)
不曾接受輔助治療	-	-	0.66 (0.53 to 0.82)
小於 65 歲	-	-	0.72 (0.61 to 0.86)
65 歲以上	-	-	0.50 (0.32 to 0.77)
有臟器轉移	-	-	0.64 (0.53 to 0.76)
無臟器轉移	-	-	0.83 (0.58 to 1.18)
次要療效指標：中位整體存活期（最終分析資料擷取時間：2014 年 2 月 11 日）			
整體病人族群（月）	56.5	40.8	0.68 (0.56 to 0.84) *
排除轉換組別者	56.5	34.7	0.55 (0.45 to 0.67) *
亞洲人	-	-	0.82 (0.58 to 1.17)
白人	-	-	0.63 (0.49 to 0.82)
曾接受輔助治療	-	-	0.70 (0.53 to 0.93)
不曾接受輔助治療	-	-	0.64 (0.48 to 0.85)
小於 65 歲	-	-	0.70 (0.56 to 0.87)
65 歲以上	-	-	0.53 (0.31 to 0.90)
有臟器轉移	-	-	0.59 (0.48 to 0.74)
無臟器轉移	-	-	1.11 (0.66 to 1.85)
試驗結束後額外追蹤 4 年之整體存活分析結果（資料擷取時間：2018 年 11 月 23 日）			
	雙標靶組	安慰劑組	HR (95% CI)
整體病人族群（ITT）			

²¹ Landmark overall survival 為取自隨機分派 19.3 個月（主要分析之追蹤時間中位數）後仍然存活的病人進行分析。

中位整體存活期 (月)	57.1	40.8	0.69 (0.58 to 0.82)
整體存活事件 (%)	58	69	-
landmark overall survival rate (%)			
5 年估計存活率	49	35	-
6 年估計存活率	45	28	-
7 年估計存活率	40	26	-
8 年估計存活率	37	23	-
(事件數/總人數)	雙標靶組	安慰劑組	HR (95% CI)
整體病人族群	235/402	280/406	0.69 (0.58 to 0.82)
亞洲人	80/128	86/133	0.85 (0.63 to 1.15)
白人	141/245	165/235	0.65 (0.52 to 0.82)
曾接受輔助治療	112/184	131/192	0.74 (0.57 to 0.95)
不曾接受輔助治療	123/218	149/214	0.65 (0.51 to 0.82)
小於 65 歲	200/342	48/67	0.71 (0.59 to 0.86)
65 歲以上	35/60	48/67	0.55 (0.35 to 0.85)
有臟器轉移	187/314	234/316	0.60 (0.50 to 0.73)
無臟器轉移	48/88	46/90	1.08 (0.72 to 1.62)

註：*代表 p<0.001。

B. 觀察性研究

自從治療 HER2 陽性轉移性乳癌病人之雙標靶藥物治療(合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel) 於 2012 年 6 月被美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准上市以來，各國陸續亦核准其於國內使用，如歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和加拿大皆於 2013 年 4 月核准[34]，因此有關雙標靶藥物治療的真實世界證據如雨後春筍般出現，然而這些真實世界研究的結果與 CLEOPATRA 樞紐試驗結果並不完全一致。值得注意的是，部分觀察性研究主要為描述接受 pertuzumab 治療的病人存活情形，並無探討與真實世界中過去使用的標準治療相比，接受 pertuzumab 治療的相對增加存活效益。以下將重點摘錄不同真實世界證據之研究設計，並依國別彙整其存活療效結果，如表 10。

(a) 加拿大

1 篇評估加拿大安大略省使用合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 治療(以下簡稱雙標靶組)轉移性乳癌病人之真實世界相對療效和安全性研究[34]，以族群為基礎(population-based)回溯蒐集2008年1月1日至2018年3月31日期間接受轉移性乳癌一線治療的病人，資料分析期間為2019年11月至2021年8月，共有1823人納入研究，雙標靶組和合併 trastuzumab, chemotherapy (以下簡稱單標靶組)分別各有912人和911人。經以1:1進行傾向分數配對²²後，兩組皆有579人且病人基本特性達良好平衡，平均年齡為58.2歲，99.4%(1151人)為女性，87.4%的病人住在都市。

研究結果顯示雙標靶組相較於單標靶組有較長的OS中位數，分別為40.2個月和25.3個月，亦可顯著減少死亡風險(HR=0.66; 95% CI=0.57 to 0.79)，此結果與CLEOPATRA樞紐試驗一致(HR=0.69; 95% CI=0.58 to 0.82)。其中，在有完全ER和PR紀錄的病人(HR=0.62; 95% CI=0.45 to 0.84)、無接受過vinorelbine(HR=0.74; 95% CI=0.62 to 0.88)以及小於65歲的病人族群(HR=0.59; 95% CI=0.48 to 0.72)亦皆呈現雙標靶組具有顯著的存活效益。另外，雙標靶組和單標靶組之3年存活率分別為54%和38%，5年存活率則分別為39%和25%，皆低於樞紐試驗的存活結果。

(b) 韓國

1 篇評估韓國單一機構中未曾接受治療之HER2陽性轉移性乳癌病人的真實世界研究[35]，其主要目的為評估接受合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel 治療的存活結果，包含OS和PFS。共有228位接受合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel 治療的病人納入研究，年齡中位數為60歲，53.9%(123人)為新發病人，46%(105人)為復發病人，大多數病人接受超過6個docetaxel療程(n=208, 91.2%);有34.2%(78/228)的病人發生內臟轉移，骨轉移為22.3%(51/228)，腦轉移僅有2.6%(6/228)。

²² 傾向分數由羅吉斯迴歸模型計算，包含用藥起始日年齡、性別、居住地(城市或鄉村)、共病症指數(Charlson comorbidity index score)、癌症期別、是否曾使用術前輔助治療、是否曾以trastuzumab作為輔助治療等。

此研究追蹤時間中位數為 28.7 個月，整體接受一線雙標靶治療的病人 OS 和 PFS 中位數分別為 58.3 個月 (95% CI=36.6 to 80.0) 和 19.1 個月 (95% CI=16.2 to 21.9)；在次族群分析中，存活結果並無受到年齡、經期狀態、荷爾蒙受體狀態或轉移部位影響；除此之外，新發和復發病人之間的存活結果亦無顯著差異。

(c) 丹麥

1 篇以族群為基礎 (population-based) 評估丹麥 HER2 陽性轉移性乳癌病人接受 pertuzumab 合併使用 trastuzumab 一線治療的真實世界觀察性研究[36]，其研究目的為探討接受雙標靶治療病人的基本特性、治療方式以及臨床結果。此研究蒐集 2013 年 4 月至 2017 年 8 月期間初次診斷為轉移性乳癌 (stage IV, de novo) 或復發 (recurrence) 的 18 歲以上女性病人，共有 291 人納入研究，平均年齡為 58 歲，38% (112 人) 為新發病人，62% (179 人) 為復發病人，56% (101 人) 曾接受 trastuzumab 作為輔助治療；有 69% (201 人) 的病人發生內臟轉移，最常見的轉移部位包含骨頭 (25%)、肝臟 (18%)、淋巴結 (18%) 和肺/胸膜 (16%)；而受試者中僅有 1 位病人發生腦轉移。在治療方式部分，約有 81% (235 人) 的病人使用合併 pertuzumab, trastuzumab, vinorelbine 治療組合，12% (34 人) 的病人使用合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 治療組合。

此研究 OS 和 PFS 追蹤時間中位數為 24.1 個月和 9.6 個月，整體接受一線雙標靶治療的病人 OS 和 PFS 中位數分別為 41.8 個月 (95% CI=37.7 to not estimated [NE]) 和 15.8 個月 (95% CI=14.0 to 19.9)，且於 48 個月後仍有 43% 的病人存活；新發病人之 OS 和 PFS 中位數為尚未達到 (95% CI=40.1 to NE) 和 17.9 個月 (95% CI=14.3 to 27.3)，曾使用 trastuzumab 作為輔助治療之復發病人其 OS 和 PFS 中位數為 41.3 個月 (95% CI=33.4 to NE) 和 16.5 個月 (95% CI=11.6 to 22.3)，未使用 trastuzumab 作為輔助治療之復發病人其 OS 和 PFS 中位數則為 35.6 個月 (95% CI=22.8 to NE) 和 15.0 個月 (95% CI=10.7 to 24.3)，三種族群之 4 年存活率分別為 53.2%、34.5% 和 36.4%。

(d) 新加坡

1 篇調查新加坡患有 HER2 陽性轉移性乳癌病人（亞洲族群為主）接受合併 pertuzumab, trastuzumab, taxane 治療的臨床療效和治療花費之回溯性研究 [37]，此研究蒐集 2011 年 1 月至 2017 年 12 月期間國家癌症中心乳癌病人登記資料（single-institution study），共有 304 人納入研究進行資料分析，其中有使用和無使用 pertuzumab 者分別為 50 人和 254 人，追蹤時間中位數為 21.5 個月；病人診斷為轉移性乳癌時之平均年齡為 58.1 歲，64.5% 為華人（196 人），97.7%（297 人）為新發病人，最常見之轉移部位為骨頭（167 人，54.9%）。值得注意的是，此研究僅有 50 位病人（16.4%）有使用 pertuzumab，其中更僅有 31 位病人（62.0%）用於第一線治療；且有使用 pertuzumab 相較於無使用者之年齡顯著較輕（54.5 歲 vs. 58.9 歲； $p=0.0133$ ）。

研究顯示接受 pertuzumab 治療者相較於無使用者具有統計顯著增加 OS 的結果（ $p=0.0128$ ），兩治療組之 OS 中位數分別為 51.5 個月（95% CI=35.8 to 60.0）和 32.9 個月（95% CI=28.1 to 37.5）。多變項分析表明轉移部位（腦、肝、肺和骨頭）和 pertuzumab 的使用與存活差異之間有顯著關聯性，然而 ER 和 PR 的差異並無導致統計差異的存活結果。

(e) 美國

1 篇回溯性世代研究 [38] 利用美國 Flatiron 健康資料庫資料，評估真實世界中美國患有 HER2 陽性轉移性乳癌病人接受合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel 治療的相對療效。此研究蒐集 2011 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 31 日期間接受雙標靶一線治療的轉移性乳癌病人，共有 546 人納入研究，99.1%（541 人）為女性，60.3%（329 人）為白人，治療年齡中位數為 59 歲。

此世代研究的追蹤時間中位數為 45.3 個月，研究結果顯示接受整體雙標靶治療者之 OS 中位數為 48.6 個月（95% CI=41.4 to 53.9），與 CLEOPATRA 樞紐試驗結果並無統計差異（OS 中位數：56.4 個月；95% CI=51.0 to 71.9；

log-rank test: $p=0.05$)；進一步排除與樞紐試驗受試者群體特徵不相符合之世代研究病人，共餘下 211 人執行敏感度分析，存活結果顯示與樞紐試驗亦無統計差異 (OS 中位數：55.6 個月；95% CI=46.7 to 82.4；log-rank test: $p>0.99$)。

表 10、轉移性乳癌雙標靶藥物治療之真實世界存活療效結果

國別	研究設計	治療分組	整體存活結果
加拿大 (2022)	回溯性研究 (population-based)	雙標靶治療組：912 人 (合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy</u>) 單標靶治療組：911 人 合併 <u>trastuzumab, chemotherapy</u>	OS 中位數 (雙標靶組 vs. 單標靶組)：40.2 個月 vs. 25.3 個月 (HR=0.66, 95% CI=0.57 to 0.79)
韓國 (2022)	回溯性研究 (單一機構)	合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, docetaxel</u> 治療：228 人	OS 中位數 ：58.3 個月 (95% CI=36.6 to 80.0) PFS 中位數 ：19.1 個月 (95% CI=16.2 to 21.9)
丹麥 (2020)	回溯性世代研究 (population-based)	合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy</u> 治療：291 人	OS 中位數 ：41.8 個月 (95% CI=37.7 to NE) PFS 中位數 ：15.8 個月 (95% CI=14.0 to 19.9)
新加坡 (2020)	回溯性研究 (單一機構)	雙標靶治療組：50 人 (合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, taxane</u>) 單標靶治療組：254 人 (合併 <u>trastuzumab, taxane</u> 治療)	OS 中位數 (雙標靶組 vs. 單標靶組)：51.5 個月 vs. 32.9 個月 ($p=0.0128$)
美國 (2021)	回溯性世代研究 (Flatiron 健康資料庫)	合併 <u>pertuzumab, trastuzumab, docetaxel</u> 治療：546 人	OS 中位數 ：48.6 個月 (95% CI=41.4 to 53.9) 說明： 與 CLEOPATRA 樞紐試驗結果並無統計差異(log-rank test: $p=0.05$)。

2. 健保給付病人實務分析

(1) 情境一、早期乳癌具腋下淋巴結轉移之術後輔助治療

A. 病人基本特性

經癌症登記檔篩選 2011 年至 2018 年 5 月接受術後輔助治療之早期乳癌具腋下淋巴結轉移病人，其實驗組（含 trastuzumab 組）為 3,601 人，對照組（未含 trastuzumab 組）為 481 人，病人基本特性如表 11。結果顯示，於診斷年齡部分，實驗組（ 54.4 ± 11 歲）相較對照組（ 56.7 ± 13.2 歲）年齡較輕且達顯著差異（ $p < 0.001$ ）；於整併期別部分，兩組皆以 stage II 比例最高（實驗組：51.93%；對照組：53.43%），然實驗組之 stage III 比例較對照組為高且達顯著差異（實驗組：44.79%；對照組：40.75%， $p = 0.01$ ），可知接受標靶於輔助治療病人之期別較高；於荷爾蒙受體部分，兩組皆以陽性居多，其中對照組的陽性比例較實驗組高且達顯著差異（實驗組：66.31%；對照組：76.3%， $p < 0.001$ ）；於 CCI 共病指數部分，由於研究對象皆是新發的病人，加上已排除過去有其他癌症情形，因此兩組皆以 0 分的比例最高，而其中實驗組比例又相較對照組為高且達顯著差異（實驗組：70.34%；對照組：64.03%， $p = 0.01$ ）；5 年內復發情形部分，實驗組復發比例較對照組高，且達顯著差異（實驗組：11.75%；對照組：10.6%， $p < 0.01$ ）；兩組復發形式皆以遠端復發佔比較高（實驗組：75.65%；對照組：60.78%）。綜合上述，可發現在健保給付條件之下，多數病人皆有接受 trastuzumab 標靶治療，且在同個世代下早期乳癌具腋下淋巴結轉移之輔助治療病人，其接受含 trastuzumab 與否之病人特性有所差異。

表 11、早期乳癌具腋下淋巴結轉移者接受術後輔助治療之描述性分析

變項	對照組 (未含 trastuzumab 組) (n=481)		實驗組 (含 trastuzumab 組) (n=3,601)		p
	n	%	n	%	
	診斷年齡	56.7 ± 13.2		54.4 ± 11	

(mean ± SD)					
<50 歲以下	152	31.6	1,208	33.55	
50-64 歲	183	38.05	1,778	49.37	
65 歲以上	146	30.35	615	17.08	
整併期別					0.01
Stage I	28	5.82	118	3.28	
Stage II	257	53.43	1,870	51.93	
Stage III	196	40.75	1,613	44.79	
診斷年					<0.001
2011-2013	169	35.14	1,531	42.51	
2014-2016	151	31.39	1,599	44.41	
2017-2018	161	33.47	471	13.08	
荷爾蒙受體					<0.001
陽性	367	76.3	2,388	66.31	
陰性/不詳	114	23.7	1,213	33.69	
CCI 共病指數					0.01
0	308	64.03	2,533	70.34	
1	104	21.62	704	19.55	
≥2	69	14.35	364	10.11	
5 年內復發情形					<0.01
無	430	89.4	3,178	88.25	
有	51	10.6	423	11.75	
復發型式 [†]					0.07
局部復發	10	19.61	51	12.06	
區域復發	10	19.61	52	12.29	
遠端復發	31	60.78	320	75.65	

註：研究對象定義期間：2011 年至 2018 年 5 月

[†]針對有復發病人進一步分析其復發型式，故欄位總數同「有復發」病人數。

B. 存活情形

(a) 無疾病存活情形

無疾病存活情形之結果如表 12、圖 8，排除復發日期不詳之個案後(n=7)，其實驗組（含 trastuzumab 組）之 10 年無疾病存活率為第 1 年 96.88%至第 10 年為 78.71%，對照組（未含 trastuzumab 組）為第 1 年 93.13%至第 10 年為

72.19%，可觀察到實驗組之每年無疾病存活率皆高於對照組，且以 Log-rank test 結果顯示兩組達顯著差異 ($p=0.0023$)，雖囿於追蹤時間不夠長，尚無法呈現中位無疾病存活期，然就目前的分析數據仍能顯示病人於術後輔助治療階段接受 trastuzumab 標靶藥品治療之下，其無疾病存活情形較佳。

表 12、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之無疾病存活情形

存活率	實驗組 (含 trastuzumab 組)		對照組 (未含 trastuzumab 組)	
	存活率	標準差	存活率	標準差
追蹤時間中位數(年)	6.6		5.1	
無疾病存活期中位數*	未達	未達	未達	未達
1 年存活率	96.88%	3.12%	93.13%	6.87%
2 年存活率	92.66%	7.34%	88.54%	11.46%
3 年存活率	88.68%	11.32%	85.63%	14.37%
4 年存活率	85.97%	14.03%	81.17%	18.83%
5 年存活率	83.63%	16.37%	79.33%	20.67%
6 年存活率	82.82%	17.18%	78.34%	21.66%
7 年存活率	82.26%	17.74%	76.49%	23.51%
8 年存活率	80.94%	19.06%	75.51%	24.49%
9 年存活率	80.05%	19.95%	73.28%	26.72%
10 年存活率	78.71%	21.29%	72.19%	27.81%
註：排除 7 位復發日期不詳之個案				
*由於追蹤時間不夠長，尚無法呈現中位無疾病存活期				

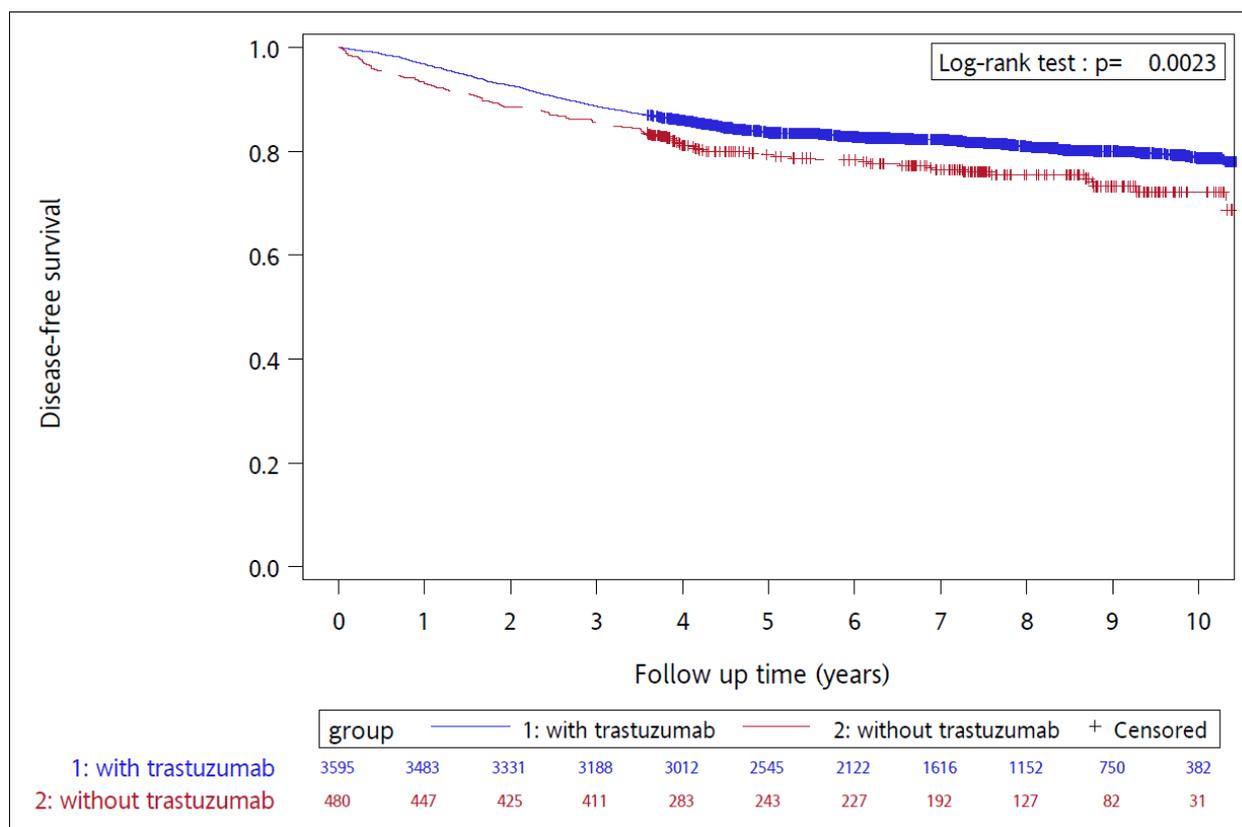


圖 8、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之無疾病存活情形

(b) 整體存活情形

整體存活情形之結果如表 13、圖 9，其實驗組（含 trastuzumab 組）存活率為第 1 年 99.11%至第 10 年為 80.73%，對照組（未含 trastuzumab 組）存活率為第 1 年 95.84%至第 10 年為 74.63%，實驗組之每年存活率皆高於對照組，且以 Log-rank test 結果顯示兩組達顯著差異 ($p < 0.0001$)，顯示病人於術後輔助治療階段接受標靶藥品治療之下，其整體存活情形較佳。

表 13、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之整體存活情形

存活率	實驗組 (含 trastuzumab 組)		對照組 (未含 trastuzumab 組)	
	存活率	標準差	存活率	標準差
追蹤時間中位數(年)	6.8		5.9	
整體存活期中位數*	未達	未達	未達	未達

1 年存活率	99.11%	0.89%	95.84%	4.16%
2 年存活率	97.56%	2.44%	92.10%	7.90%
3 年存活率	94.56%	5.44%	89.19%	10.81%
4 年存活率	91.60%	8.40%	85.58%	14.42%
5 年存活率	88.94%	11.06%	82.85%	17.15%
6 年存活率	87.04%	12.96%	81.20%	18.80%
7 年存活率	85.62%	14.38%	79.01%	20.99%
8 年存活率	83.45%	16.55%	78.02%	21.98%
9 年存活率	82.24%	17.76%	75.75%	24.25%
10 年存活率	80.73%	19.27%	74.63%	25.37%

註：*由於追蹤時間不夠長，尚無法呈現中位整體存活期

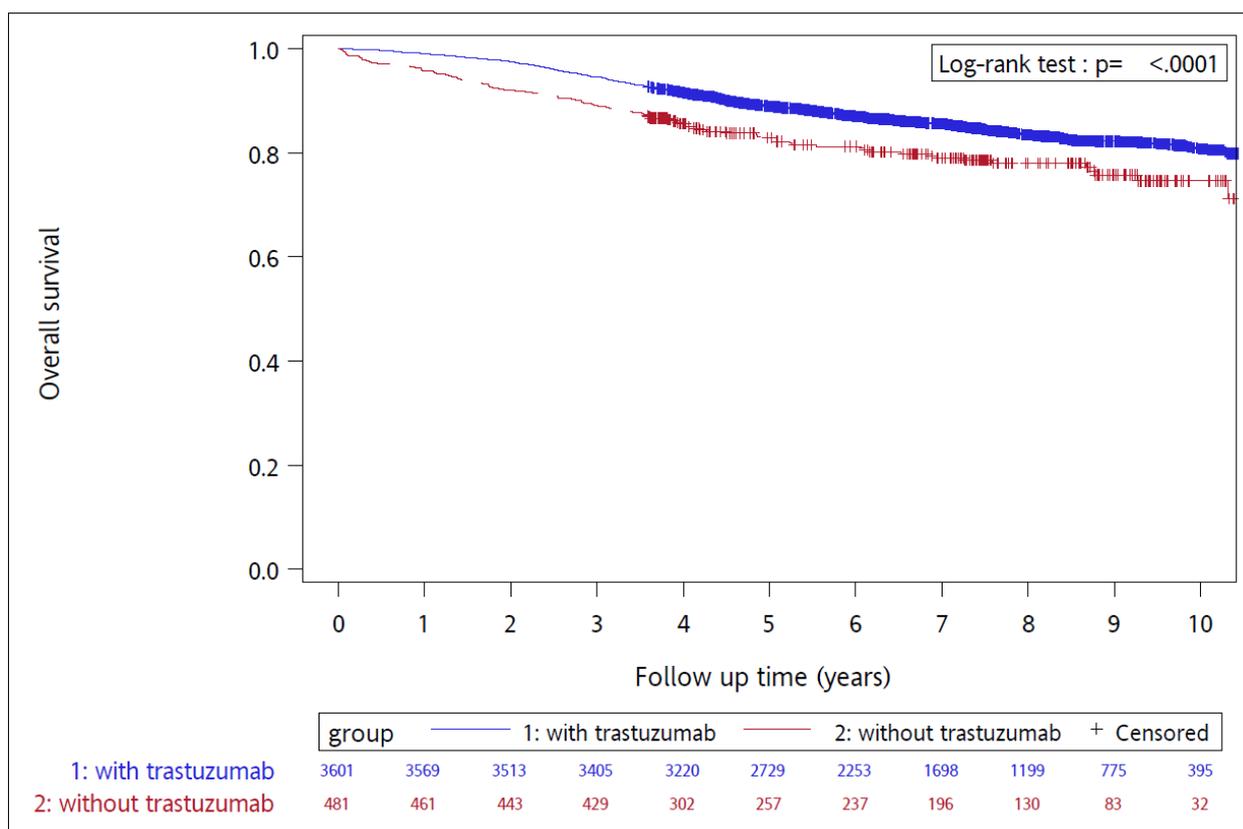


圖 9、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術後輔助治療之整體存活情形

C. 影響存活之重要因子

(a) 影響 DFS 之重要因子

影響 DFS 之重要因子結果如表 14，透過單變項分析結果顯示，接受含標靶於輔助治療相較於無接受標靶治療可顯著降低 DFS 之風險 (HR=0.73, p=0.002); 年齡 50 歲(含)以上相較於 50 歲以下之 DFS 風險顯著為高(HR=1.55, p<0.001); 相較於 Stage I，其期別越高風險亦顯著越高 (Stage II: HR=3.66, P=0.004; Stage III: HR=9.03, P<0.001); 相較於 CCI 共病指數=0，其共病指數越高風險亦顯著更高(CCI=1: HR=1.36, P=0.001; CCI≥2: HR=2.41, P<0.001); 相較於腫瘤大小<2 公分，隨著腫瘤大小越大，其風險亦顯著越高 (2-4 公分: HR=2.41, P<0.001; ≥ 5 公分: HR=5.22, P<0.001); 荷爾蒙受體陽性相較於荷爾蒙受體陰性則與顯著降低 DFS 之風險有關 (HR=0.73, p<0.001)。

經進一步校正上述因子變項後，其結果顯示含標靶於輔助治療相較於無接受標靶治療可顯著降低 DFS 之風險 (HR=0.7, p=0.001)。

表 14、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術後輔助治療病人之 DFS 因子

變項	Univariable	Multivariable [†]
	Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
有無含標靶於輔助治療 (ref=無標靶)		
有標靶	0.73 (0.60 to 0.89)*	0.70 (0.57 to 0.86)**
年齡(ref=50 歲以下)		
50 歲(含)以上	1.55 (1.32 to 1.83)**	1.21 (1.02 to 1.44)*
整併期別(ref=Stage I)		
Stage II	3.66 (1.51 to 8.86)*	2.33 (0.95 to 1.84)*
Stage III	9.03 (3.75 to 21.80)**	4.51 (1.04 to 1.73)**
CCI 共病指數(ref=0)		
1	1.36 (1.14 to 1.62)**	1.25 (1.04 to 1.5)

≥2	2.41 (2.00 to 2.90)**	2.09 (1.73 to 2.54)**
腫瘤大小 (ref=<2 公分)		
2-4 公分	2.41 (1.94 to 3.00)**	1.93 (1.54 to 2.41)**
≥5 公分	5.22 (4.06 to 6.71)**	3.08 (2.35 to 4.03)**
荷爾蒙受體(ref=陰性)		
陽性	0.73 (0.63 to 0.84)**	0.76 (0.66 to 0.88)**

註：*代表 p<0.05；**代表 p<0.001。

†多變項分析之控制變項：年齡、整併期別、CCI 共病指數、腫瘤大小、荷爾蒙受體。

(a) 影響 OS 之重要因子

影響 OS 之重要因子結果如表 15，透過單變項分析結果顯示，接受含標靶於輔助治療相較於無接受標靶輔助治療可顯著降低 OS 之風險 (HR=0.65, p<0.001)；年齡 50 歲(含)以上相較於 50 歲以下之 DFS 風險顯著為高(HR=1.76, p<0.001)；相較於 Stage I，其期別越高風險亦顯著越高 (Stage II：HR=3.58, P=0.012；Stage III：HR=9.01, P<0.001)；相較於 CCI 共病指數=0，其共病指數越高風險亦顯著更高 (CCI=1：HR=1.52, P<0.001；CCI≥2：HR=2.72, P<0.001)；相較於腫瘤大小<2 公分，隨著腫瘤大小越大，其風險亦顯著越高 (2-4 公分：HR=2.67, P<0.001；≥5 公分：HR=5.92, P<0.001)；荷爾蒙受體陽性相較於荷爾蒙受體陰性與顯著降低 OS 之風險有關 (HR=0.71, p<0.001)。

經進一步校正上述變項後，其結果顯示含標靶於輔助治療相較於無接受標靶治療可顯著降低 OS 之風險 (HR=0.61, p<0.001)。

表 15、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術後輔助治療病人之 OS 因子

變項	Univariable	Multivariable [†]
	HR (95%CI)	HR (95%CI)
有無含標靶於輔助治療 (ref=無標靶)		
有標靶	0.65 (0.52 to 0.81)**	0.61 (0.49 to 0.76)**
年齡(ref=50 歲以下)		

50 歲(含)以上	1.76 (1.46 to 2.11)**	1.34 (1.1 to 1.63)**
整併期別(ref=Stage I)		
Stage II	3.58 (1.33 to 9.63)*	2.1 (0.77 to 5.74)
Stage III	9.01 (3.37 to 24.11)**	4.08 (1.49 to 11.16)**
CCI 共病分數(ref=0)		
1	1.52 (1.25 to 1.84)**	1.38 (1.13 to 1.67)*
≥2	2.72 (2.23 to 3.33)**	2.28 (1.85 to 2.81)**
腫瘤大小(ref=<2 公分)		
2-4 公分	2.67 (2.08 to 3.44)**	2.14 (1.65 to 2.77)**
≥5 公分	5.92 (4.46 to 7.86)**	3.5 (2.58 to 4.74)**
荷爾蒙受體(ref=陰性)		
陽性	0.71 (0.6 to 0.83)**	0.75 (0.64 to 0.88)**

註：*代表 $p < 0.05$ ；**代表 $p < 0.001$ 。

†多變項分析之控制變項：年齡、整併期別、CCI 共病指數、腫瘤大小、荷爾蒙受體。

(2) 情境二、早期乳癌具腋下淋巴結轉移之術前或術後輔助治療

A. 病人基本特性

經癌症登記檔篩選 2011 年至 2015 年 7 月接受術前或術後輔助治療之早期乳癌具腋下淋巴結轉移病人，其實驗組（含 trastuzumab 組）為 2,751 人，對照組（未含 trastuzumab 組）為 501 人，病人基本特性結果如表 16。診斷年齡部分，實驗組（53.4±10.8 歲）相較對照組年齡較低（54.6±12.5 歲）；兩組於整併期別部分相似，並皆以 stage III 比例最高（實驗組：47.91%；對照組：44.31%）；於荷爾蒙受體部分，兩組皆以陽性居多，其中以實驗組之比例較高且達顯著差異（實驗組：65.29%；對照組：74.65%， $p < 0.001$ ）；兩組於 CCI 共病指數部分亦相似，皆以 0 分的比例最高（實驗組：72.77%；對照組：70.26%）；於 5 年內復發情形部分，實驗組復發比例較對照組高（17.45%；14.97%），並皆以遠端復發為主要復發型式（實驗組：72.92%；對照組：77.33%）。綜合上述，可發現無論在術前或術後輔助治療下，多數病人皆有接受 trastuzumab 標靶治療，且在同個世代下病人接受含 trastuzumab 與否之病人特性於診斷年、荷爾蒙受體以及復發情形皆有所差異。

表 16、早期乳癌具腋下淋巴結轉移者接受術前或術後輔助治療之描述性分析

變項	對照組 (未含 trastuzumab 組) (n=501)		實驗組 (含 trastuzumab 組) (n=2,751)		p
	n	%	n	%	
	診斷年齡 (mean ± SD)	54.6 ± 12.5		53.4 ± 10.8	
<50 歲以下	175	34.93	993	36.1	
50-64 歲	142	28.34	843	30.64	
65 歲以上	184	36.73	915	33.26	
整併期別					0.25
Stage I	16	3.19	99	3.6	
Stage II	263	52.5	1334	48.49	
Stage III	222	44.31	1318	47.91	

診斷年					<0.001
2011-2013	195	38.93	1904	69.2	
2014-2015	306	61.08	847	30.79	
荷爾蒙受體					<0.001
陽性	374	74.65	1796	65.29	
陰性/不詳	127	25.35	955	34.71	
CCI 共病指數					0.33
0	352	70.26	2002	72.77	
1	94	18.76	501	18.21	
≥2	55	10.98	248	9.01	
5 年內復發情形					0.2
無或不詳	426	85.03	2271	82.55	
有	75	14.97	480	17.45	
復發型式 [†]					0.58
局部復發	9	12	57	11.88	
區域復發	8	10.67	73	15.2	
遠端復發	58	77.33	350	72.92	

註：研究對象定義期間：2011 年至 2015 年 7 月

[†]針對有復發病人進一步分析其復發型式，故欄位總數同「有復發」病人數。

B. 存活情形

(a) 無疾病存活情形

無疾病存活情形之結果如表 17、圖 10，排除復發日期不詳之個案後(n=4)，其實驗組（含 trastuzumab 組）第 1 年至第 10 年無疾病存活率為 95.92%至 72.91%；對照組（未含 trastuzumab 組）之第 1 年至第 10 年無疾病存活率為 94.2%至 69.73%。雖然實驗組之存活率高於對照組，但 Log-rank test 檢定顯示兩組並未達顯著差異（p=0.24）。

表 17、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之無疾病存活情形

存活率	實驗組 (含 trastuzumab 組)		對照組 (未含 trastuzumab 組)	
	存活率	標準差	存活率	標準差

追蹤時間中位數(年)	7.2		6.4	
無疾病存活期中位數*	未達	未達	未達	未達
1 年存活率	95.92%	4.08%	94.20%	5.80%
2 年存活率	89.48%	10.52%	88.40%	11.60%
3 年存活率	83.99%	16.01%	83.60%	16.40%
4 年存活率	80.49%	19.51%	79.80%	20.20%
5 年存活率	78.17%	21.83%	77.00%	23.00%
6 年存活率	77.29%	22.71%	76.20%	23.80%
7 年存活率	76.70%	23.30%	74.64%	25.36%
8 年存活率	75.53%	24.47%	73.27%	26.73%
9 年存活率	74.46%	25.54%	70.73%	29.27%
10 年存活率	72.91%	27.09%	69.73%	30.27%

註：排除 4 位復發日期不詳之個案
*由於追蹤時間不夠長，尚無法呈現中位無疾病存活期

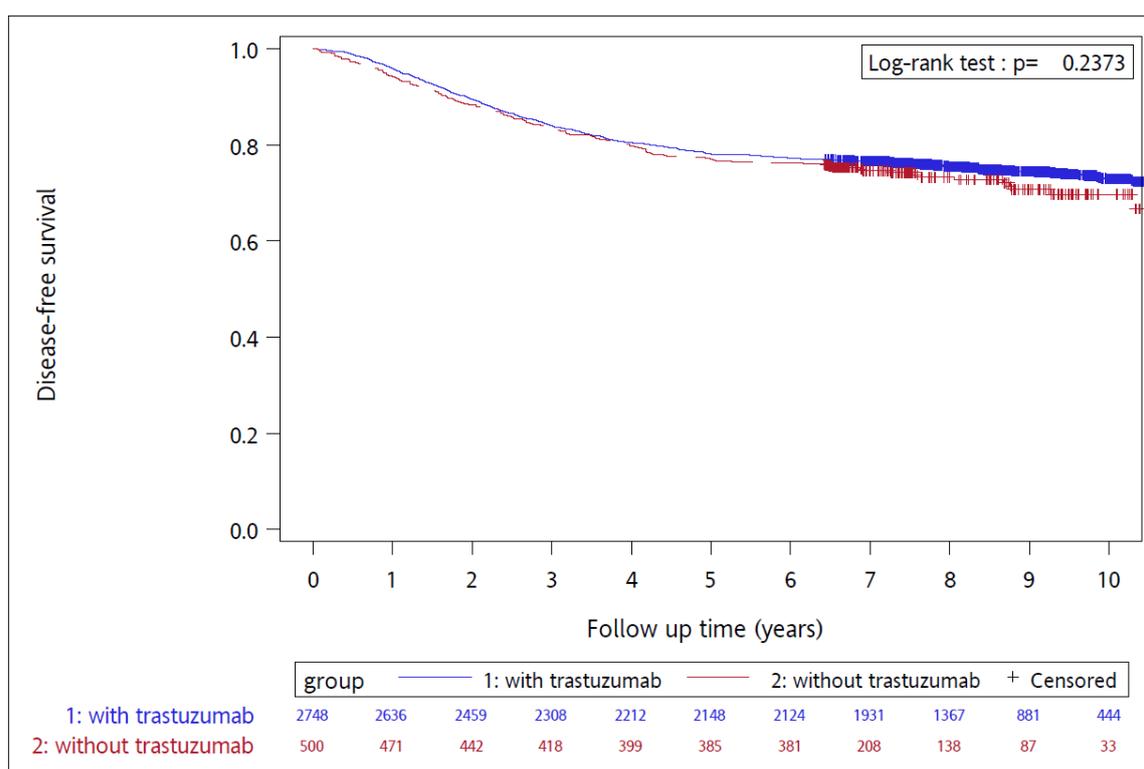


圖 10、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之無疾病存活情形

(b) 整體存活情形

整體存活情形之結果如表 18、圖 11，其實驗組（含 trastuzumab 組）存活率為第 1 年 98.98%至第 10 年為 76.48%，對照組（未含 trastuzumab 組）存活

率為第 1 年 97.21%至第 10 年為 73.27%，可發現實驗組之存活率雖高於對照組，但以 Log-rank test 檢定結果顯示兩組並未達顯著差異 (p=0.0829)。而整體存活情形之兩組結果雖未達顯著差異，然藉由存活率數據仍觀察到使用 trastuzumab 標靶治療於術前或術後輔助治療階段，對病人有存活提升的效益。

表 18、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之整體存活情形

存活率	實驗組 (含 trastuzumab 組)		對照組 (未含 trastuzumab 組)	
	存活率	標準差	存活率	標準差
追蹤時間中位數(年)	5.9		6.8	
整體存活期中位數*	未達	未達	未達	未達
1 年存活率	98.98%	1.02%	97.21%	2.79%
2 年存活率	96.95%	3.05%	94.21%	5.79%
3 年存活率	92.80%	7.20%	90.62%	9.38%
4 年存活率	88.77%	11.23%	86.03%	13.97%
5 年存活率	85.68%	14.32%	83.23%	16.77%
6 年存活率	83.21%	16.79%	81.04%	18.96%
7 年存活率	81.62%	18.38%	78.32%	21.68%
8 年存活率	79.63%	20.37%	76.92%	23.08%
9 年存活率	78.17%	21.83%	74.30%	25.70%
10 年存活率	76.48%	23.52%	73.27%	26.73%

註：*由於追蹤時間不夠長，尚無法呈現中位整體存活期

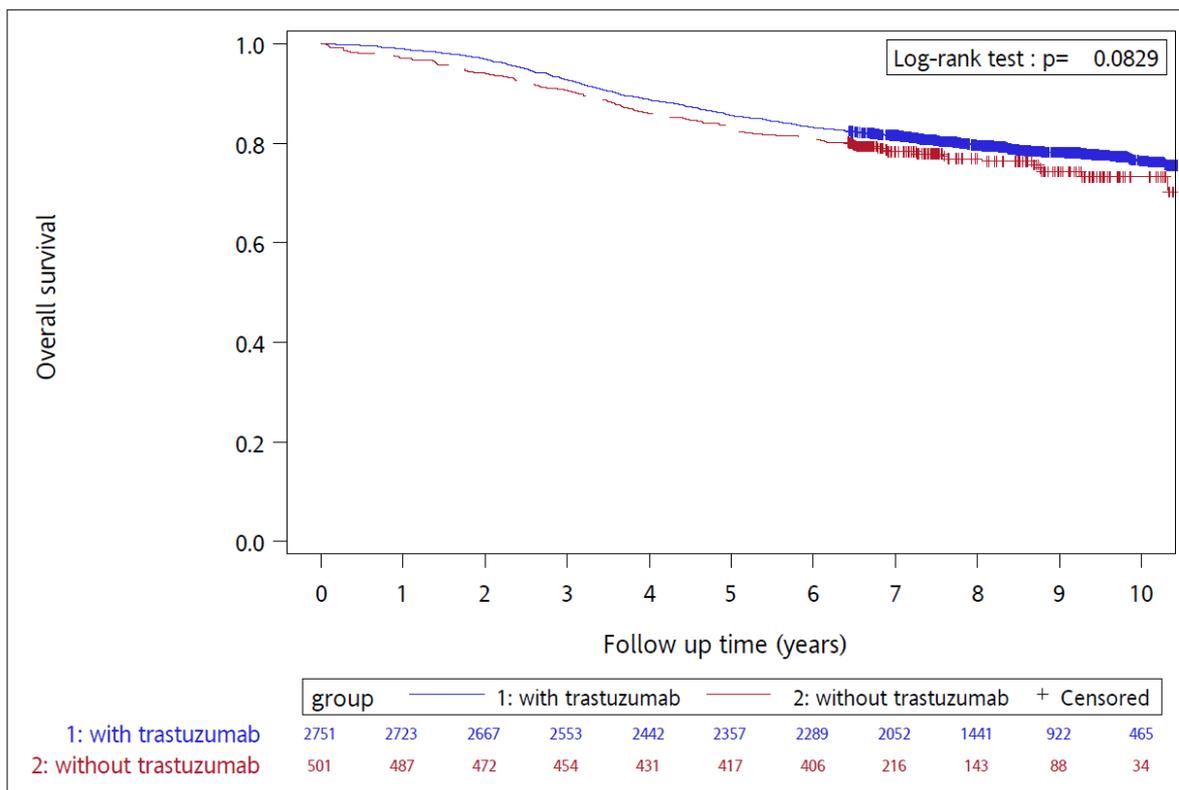


圖 11、早期乳癌具腋下淋巴結陽性病人接受術前或術後輔助治療之整體存活情形

C. 影響存活之重要因子

(a) 影響 DFS 之重要因子

影響 DFS 之重要因子結果如表 19，透過單變項分析結果顯示，接受含標靶於術前或術後輔助治療相較於無接受標靶治療可降低 DFS 之風險，但未達顯著差異 (HR=0.89, p=0.238)；年齡 50 歲(含)以上相較於 50 歲以下之 DFS 風險顯著為高 (HR=1.2, p=0.013)；相較於 Stage I，其期別越高風險亦顯著越高 (Stage II：HR=1.9, p=0.037；Stage III：HR=4.22, p<0.001)；相較於 CCI 共病指數=0，其共病指數越高風險亦顯著更高 (CCI=1：HR=1.23, p=0.022；CCI≥2：HR=1.83, p<0.001)；相較於腫瘤大小<2 公分，隨著腫瘤大小越大，其風險亦顯著越高 (2-4 公分：HR=2.38, p<0.001；≥5 公分：HR=5.61, p<0.001)；荷爾蒙受體陽性相較於荷爾蒙受體陰性與降低 DFS 之風險有顯著相關性 (HR=0.76, p<0.001)。

經進一步校正變項後，可發現含標靶於術前或術後輔助治療相較於無接受標靶治療可顯著降低 DFS 之風險 (HR=0.77, p=0.009)。

表 19、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術前或術後輔助治療病人之 DFS 因子

變項	Univariable	Multivariable [†]
	Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
有無含標靶於術前或術後輔助治療(ref=無標靶)		
有標靶	0.89 (0.74 to 1.08)	0.77 (0.63 to 0.94)*
年齡(ref=50 歲以下)		
50 歲(含)以上	1.20 (1.04 to 1.39)*	1.16 (0.98 to 1.37)**
整併期別(ref=Stage I)		
Stage II	1.90 (1.04 to 3.46)*	1.49 (0.73 to 3.03)
Stage III	4.22 (2.32 to 7.66)**	2.57 (1.26 to 5.22)*
CCI 共病指數(ref=0)		
1	1.23 (1.03 to 1.46)*	1.33 (1.1 to 1.61)*
≥2	1.83 (1.50 to 2.23)**	2.02 (1.62 to 2.51)**
腫瘤大小(ref=<2 公分)		
2-4 公分	2.38 (1.88 to 3.02)**	2.12 (1.62 to 2.77)**
≥5 公分	5.61 (4.37 to 7.20)**	4.28 (3.2 to 5.71)**
荷爾蒙受體(ref=陰性)		
陽性	0.76 (0.66 to 0.87)**	0.74 (0.64 to 0.87)*

註：*代表 p<0.05；**代表 p<0.001。

†多變項分析之控制變項：年齡、整併期別、CCI 共病指數、腫瘤大小、荷爾蒙受體。

(b) 影響 OS 之重要因子

影響 OS 之重要因子結果如表 20，透過單變項分析結果顯示，接受含標靶於術前或術後輔助治療相較於無接受標靶治療可降低 OS 之風險，但未達顯著差異 (HR=0.84, p=0.083)；年齡 50 歲(含)以上相較於 50 歲以下之 OS 風險顯著為高 (HR=1.42, p<0.001)；相較於 Stage I，其期別越高風險亦顯著越高 (Stage II：HR=2.12, P=0.037；Stage III：HR=4.95, P=<0.001)；相較於 CCI 共病指數=0，其共病指數越高風險亦顯著更高 (CCI=1：HR=1.37, P=0.001；CCI≥2：HR=2.09, P<0.001)；相較於腫瘤大小<2 公分，隨著腫瘤大小越大，其風險亦顯著越高 (2-4 公分：HR=2.46, P<0.001；≥5 公分：HR=5.66, P<0.001)；荷爾蒙受體陽性相較於荷爾蒙受體陰性與降低 OS 之風險有顯著相關性 (HR=0.72, p<0.001)。

經進一步校正上述變項後，可發現與校正前結果相似，其含標靶於術前或術後輔助治療相較於無接受標靶治療可降低 OS 之風險，但未達顯著差異 (HR=0.84, p=0.057)。

表 20、影響早期乳癌具腋下淋巴結陽性接受術前或術後輔助治療病人之 DFS 因子

變項	Univariable	Multivariable [†]
	Hazard Ratio (95%CI)	Hazard Ratio (95%CI)
有無含標靶於術前或術後輔助治療(ref=無標靶)		
有標靶	0.84 (0.69 to 1.02)	0.84 (0.69 to 1.01)
年齡(ref=50 歲以下)		
50 歲(含)以上	1.42 (1.21 to 1.67)**	1 (0.86 to 1.17)**
整併期別(ref=Stage I)		
Stage II	2.12 (1.05 to 4.29)*	1.36 (0.74 to 2.5)
Stage III	4.95 (2.46 to 9.96)**	2.23 (1.22 to 4.11)*

CCI 共病指數(ref=0)

1	1.37 (1.14 to 1.65)**	1.22 (1.02 to 1.45)*
≥ 2	2.09 (1.69 to 2.58)**	1.87 (1.52 to 2.3)**

腫瘤大小 (ref=<2 公分)

2-4 公分	2.46 (1.89 to 3.21)**	2.08 (1.63 to 2.65)**
≥ 5 公分	5.66 (4.3 to 7.46)**	4.29 (3.3 to 5.58)**

荷爾蒙受體(ref=陰性)

陽性	0.72 (0.62 to 0.84)**	0.77 (0.67 to 0.89)**
----	-----------------------	-----------------------

註：*代表 p<0.05；**代表 p<0.001。

†多變項分析之控制變項：年齡、整併期別、CCI 共病指數、腫瘤大小、荷爾蒙受體。

(3) 情境三、新發轉移性乳癌接受一線單標靶與雙標靶

A. 病人基本特性

表 21 為轉移性乳癌接受一線單標靶或雙標靶之病人特性，實驗組為 2019 年 5 月至 2020 年接受雙標靶於一線治療之病人；對照組為 2011 年至 2013 年 5 月接受單標靶於一線治療之病人。將兩組不同世代之病人依據診斷年齡與 CCI 共病指數進行 1:1 配對後，其人數為 231 人，兩組配對前後的系統性差異 (standardized differences) 皆落在 0.1 以內，顯示兩組無存在顯著差異。配對後兩組之診斷年齡約為 55-57 歲；CCI 共病指數部分，兩組皆以 0 分比例最高 (實驗組：64.07%；對照組：63.2%)，可能是因研究對象為新發病人且排除過去有其他癌症情形；於腫瘤大小部分，由於病人期別為第IV期，因此兩組皆以 5 公分以上為多 (實驗組：64.07%；對照組：67.5%)；荷爾蒙受體部分，兩組皆以陽性居多 (實驗組：59.74%；對照組：56.7%)。

表 21、轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之配對前後描述性分析

變項	配對前				p	配對後				p	Standardized differences
	單標靶(n=239)		雙標靶(n=431)			單標靶(n=231)		雙標靶(n=231)			
	n	%	n	%		n	%	n	%		
平均年齡 (mean ± SD)	55.1	11.1	57.1	10.5	0.3	55.4	11	57.2	11.7	0.59	0.1
<50 歲以下	72	30.13	98	22.74		67	29.0	65	28.14		
50-59 歲	125	52.30	232	53.83		122	52.8	103	44.59		
60 歲以上	42	17.57	101	23.43		42	18.2	63	27.27		
CCI 共病指數					0.04					0.4	
0	146	61.09	310	71.93		146	63.2	148	64.07		0.01
1	63	26.36	79	18.33		55	23.8	55	23.81		0
≥2	30	12.55	42	9.74		30	13.0	28	12.12		0.02
診斷年											
2011	85	35.56	0	0.00		82	35.5	0	0.00		
2012	115	48.12	0	0.00		110	47.6	0	0.00		
2013	39	16.32	0	0.00		39	16.9	0	0.00		
2019	0	0.00	188	43.62		0	0.0	95	41.13		
2020	0	0.00	243	56.38		0	0.0	136	58.87		
腫瘤大小					0.11					0.18	
<2 cm	5	2.09	23	5.34		5	2.2	13	5.63		
2-4 cm	74	30.96	129	29.93		70	30.3	70	30.30		

表 21、轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之配對前後描述性分析

變項	配對前				p	配對後				p	Standardized differences
	單標靶(n=239)		雙標靶(n=431)			單標靶(n=231)		雙標靶(n=231)			
	n	%	n	%		n	%	n	%		
≥5 cm	160	66.95	279	64.73		156	67.5	148	64.07		
荷爾蒙受體					0.16					0.54	
陽性	135	56.49	246	57.08		131	56.7	138	59.74		
陰性/不詳	104	43.51	185	42.92		100	43.3	93	40.26		

註：依年齡、CCI 共病指數進行 1:1 配對

B. 存活情形

(a) 無惡化存活情形

無惡化存活情形之結果如表 22、圖 12，實驗組（雙標靶組）追蹤至 31 個月，其每 6 個月之無惡化存活率分別為 83.12%、69.19%、49.07%、33.77%、20.27%；對照組（單標靶組）每 6 個月之無惡化存活率為 81.82%、65.37%、45.45%、37.66%、29.87%，可發現於 18 個月後，兩組之存活曲線圖開始呈現交叉情形，並看到實驗組之無惡化存活率相較於對照組為低，且於 30 個月時，無惡化存活率相差已有約 10% 的差異。

表 22、轉移性乳癌病人接受一線單標靶與雙標靶之無惡化存活情形

無惡化存活	實驗組 (雙標靶組)		對照組 (單標靶組)	
	存活率	標準差	存活率	標準差
追蹤時間中位數(月)	14.7		16.1	
無惡化存活期中位數 (月)(95%信賴區間)	17.46 (15.16 to 19.66)		16.08 (13.82 to 20.35)	
6 個月無惡化存活率	83.12%	16.88%	81.82%	18.18%
12 個月無惡化存活率	69.19%	30.81%	65.37%	34.63%
18 個月無惡化存活率	49.07%	50.93%	45.45%	54.55%
24 個月無惡化存活率	33.77%	66.23%	37.66%	62.34%
30 個月無惡化存活率	20.27%	79.73%	29.87%	70.13%

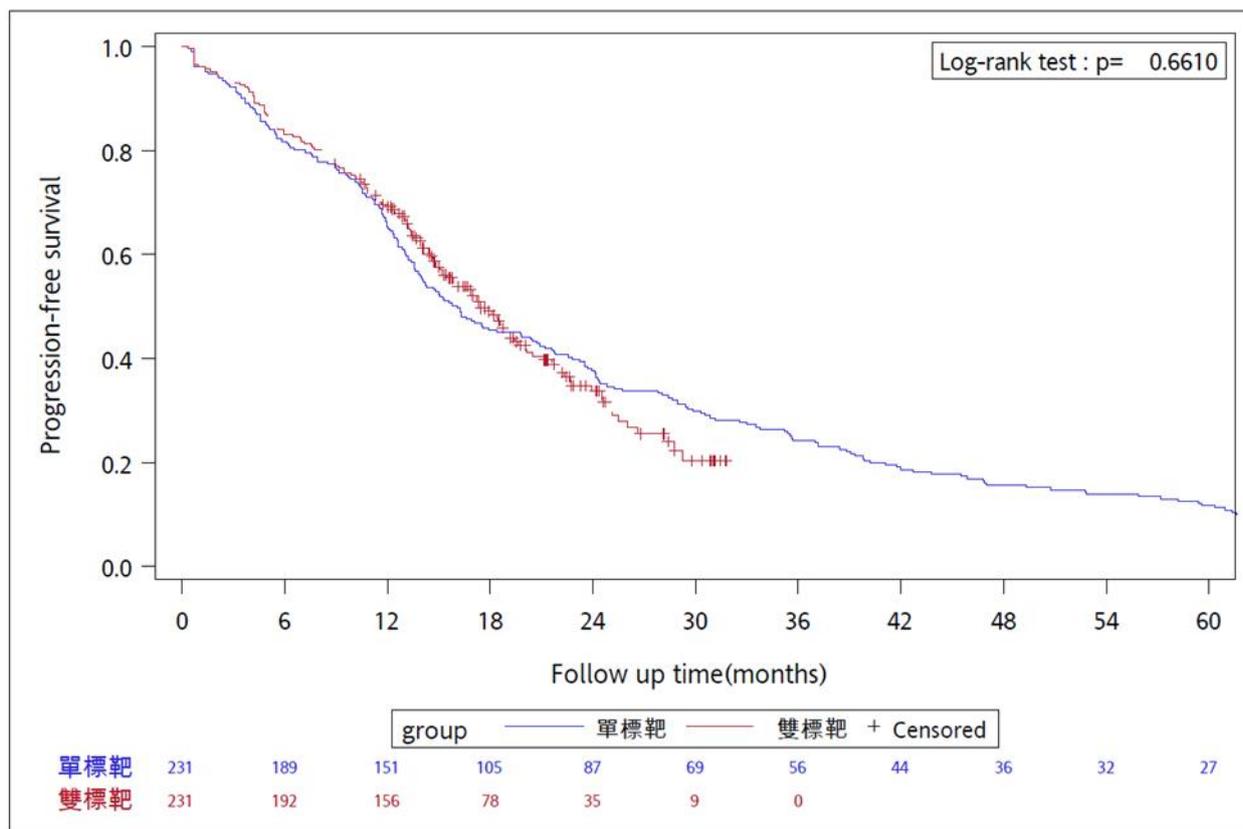


圖 12、轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之無惡化存活情形

(b) 整體存活情形

整體存活情形之結果如表 23、圖 13，實驗組（雙標靶組）追蹤至 31 個月，其每 6 個月之存活率分別為 90.48%、87.01%、82.06%、75.85%、69.82%；對照組（單標靶組）每 6 個月之存活率為 89.61%、78.35%、70.56%、63.64%、54.55%，其實驗組之存活率皆較對照組為高，並以 Log-rank test 檢定結果顯示兩組達顯著差異（ $p=0.0023$ ）。兩組於 12 個月時，其存活率約相差 10%，並隨著時間增加其存活率相差越大，至 30 個月時，存活率相差約 15%。雖囿於資料庫限制，追蹤時間不夠長，尚無法呈現實驗組之中位存活期，然就存活率結果來看，仍可觀察到轉移性乳癌病人於一線治療使用雙標靶藥物之存活效益。

表 23、轉移性乳癌病人接受一線單標靶與雙標靶之整體存活情形

整體存活	實驗組 (雙標靶組)	對照組 (單標靶組)
------	---------------	---------------

	存活率	標準差	存活率	標準差
追蹤時間中位數(月)	18		36.4	
整體存活期中位數(月)(95%信賴區間)	未達*		35.67 (28.01to 39.87)	
6個月整體存活率	90.48%	9.52%	89.61%	10.39%
12個月整體存活率	87.01%	12.99%	78.35%	21.65%
18個月整體存活率	82.06%	17.94%	70.56%	29.44%
24個月整體存活率	75.85%	24.15%	63.64%	36.36%
30個月整體存活率	69.82%	30.18%	54.55%	45.45%

註：*由於追蹤時間不夠長，尚無法呈現中位整體存活期

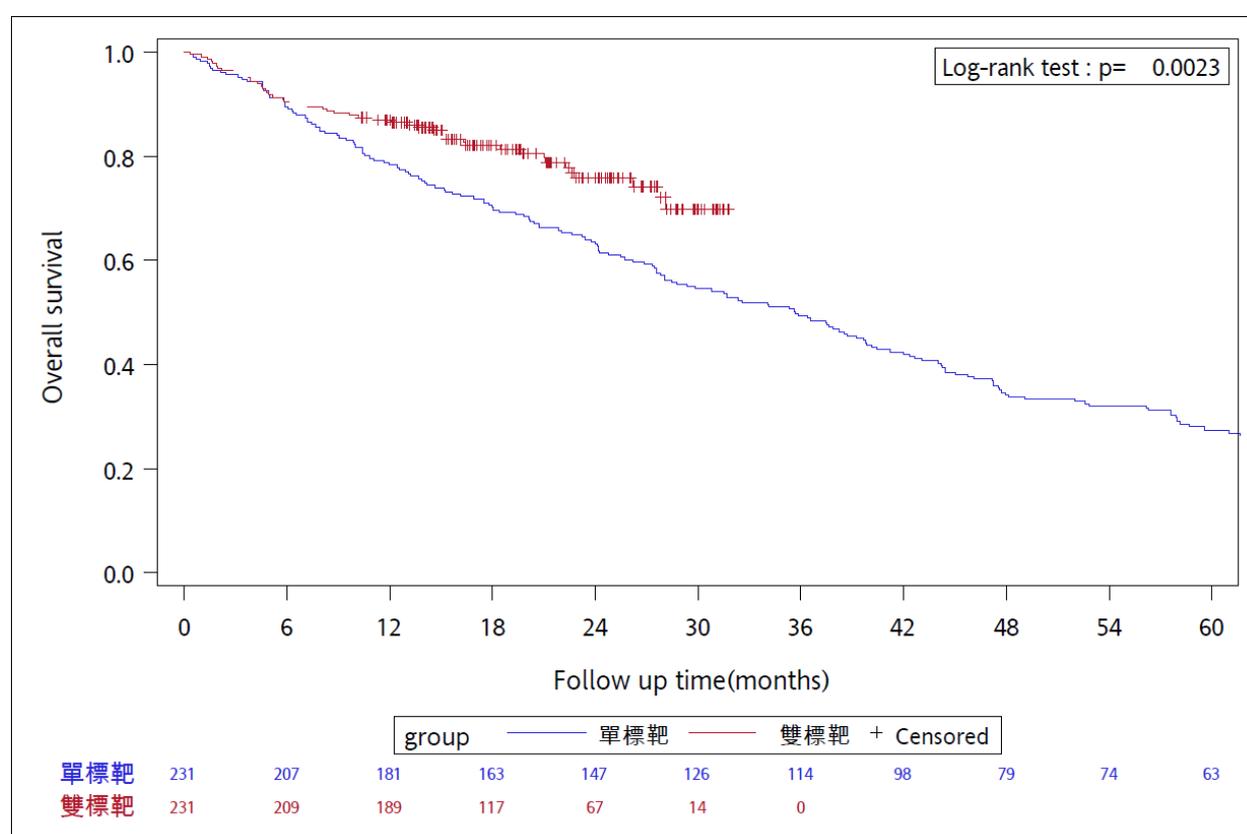


圖 13、轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之整體存活情形

C. 影響存活之重要因子

(a) 影響死亡之重要因子

影響 OS 之重要因子結果如表 24，透過單變項分析結果顯示，接受雙標靶治療相較於單標靶治療可顯著降低 OS 之風險 (HR=0.59, p=0.003)；年齡 50 歲(含)以上相較於 50 歲以下之 OS 風險為高 (HR=1.24, p=0.13)；相較於 CCI 共病指數=0，其共病指數越高風險亦顯著更高 (CCI=1：HR=1.18, P=0.284；CCI≥2：HR=1.54, P=0.022)；相較於腫瘤大小<2 公分，隨著腫瘤大小越大，其風險亦顯著越高 (2-4 公分：HR=1.4, P=0.433；≥5 公分：HR=1.59, P=0.266)；荷爾蒙受體陽性相較於荷爾蒙受體陰性可顯著降低 OS 之風險 (HR=0.75, p=0.026)。

經進一步校正上述變項後，顯示接受雙標靶治療相較於單標靶治療可顯著降低 OS 之風險 (HR=0.59, p=0.002)。

表 24、影響轉移性乳癌接受一線雙標靶與單標靶治療之 OS 因子

變項	Univariable	Multivariable [†]
	Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
標靶治療 (ref=單標靶)		
雙標靶	0.59 (0.42 to 0.83)*	0.59 (0.42 to 0.83)*
年齡 (ref=50 歲以下)		
50 歲(含)以上	1.24 (0.94 to 1.65)	
CCI 共病指數 (ref=0)		
1	1.18 (0.87 to 1.58)	1.17 (0.87 to 1.58)
≥2	1.54 (1.06 to 2.23)*	1.51 (1.04 to 2.18)*
腫瘤大小 (ref=<2 公分)		
2-4 公分	1.4 (0.61 to 3.22)	
≥5 公分	1.59 (0.7 to 3.59)	
HR (ref=陰性)		
陽性	0.75 (0.59 to 0.97)*	0.76 (0.59 to 0.98)*

註：*代表 $p < 0.05$ 。

†多變項分析之控制變項：CCI 共病指數、荷爾蒙受體。

五、 討論與建議

(一) 我國與樞紐試驗和各國真實世界研究於不同治療情境之存活結果

本研究概觀前述 trastuzumab 於臨床試驗與國際間真實世界相關存活療效研究，並輔以本研究分析之我國於不同健保給付規範下，trastuzumab 用於治療 HER2 陽性女性乳癌病人之存活結果，探討 trastuzumab 於不同給付規範實施後對於我國 HER2 陽性乳癌病人的存活影響並分析其差異之可能原因，詳細不同治療情境之臨床試驗和各國與台灣相關存活結果比較如表 25(情境一)、表 26(情境二)和表 27(情境三)整理。

1. 情境一（早期乳癌具腋下淋巴結轉移之術後輔助治療）

依循前述 trastuzumab 用於 HER2 陽性早期乳癌且具腋下淋巴結轉移病人輔助治療之主要參考 HERA 樞紐試驗的結果，可以得知使用 1 年 trastuzumab 作為術後輔助治療相較於觀察組可以顯著改善 HER2 陽性早期女性乳癌病人之長期無疾病存活期和整體存活期。另外，根據前述所彙整之中國、荷蘭、義大利和瑞典真實世界研究結果，可以觀察到合併 trastuzumab, chemotherapy(標靶組)相較於僅使用化學治療(化療組)的病人於 5 年整體存活率達顯著差異，亦可以顯著降低復發的風險；其中 1 篇荷蘭[23]研究指出，經校正臨床實務中可能影響存活之預後因子，包含年齡、共病症和腫瘤特性(包含病理腫瘤大小、淋巴結狀態和組織期別)後，依然可觀察到標靶組相較於化療組的病人有減少復發和死亡風險的趨勢。

本報告分析我國衛生福利部衛生福利資料科學中心自 2010 至 2021 年之全民健康保險資料和癌症登記檔，依據病人是否於術後接受 trastuzumab 標靶治療進行存活結果比較；此期間我國給付 trastuzumab 的條件限於具 HER2 過度表現，且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥，使用至多為 1 年。透過資料分析可以發現我國早期乳癌具腋下淋

巴結轉移之輔助治療病人，於術後接受 trastuzumab 治療者其 10 年 DFS 和 OS 率相較於無接受 trastuzumab 者有較佳的存活結果，且兩組間之 DFS 和 OS 率皆達顯著差異，與樞紐試驗和各國真實世界研究結果方向一致。值得注意的是，我國 HER2 陽性且具腋下淋巴結轉移病人之 5 年 OS 率不僅略低於其他國家整體 HER2 陽性病人之 5 年 OS 率，亦略低於義大利具淋巴結陽性病人之 5 年 OS 率。

表 25、比較台灣與各國和臨床試驗之 trastuzumab 的存活結果（情境一）

隨機對照試驗			
試驗名稱	研究設計	治療組別	各指標結果
HERA (2017)	第三期、多國多中心、開放式作業	HER2 陽性 1 年組：1,703 人 觀察組：1,698 人	<u>1 年組 vs. 觀察組</u> 10 年 DFS 率：69% vs. 63% (HR=0.76, 95% CI=0.68 to 0.86) 12 年 OS 率：79.4% vs. 72.9% (HR=0.74, 95% CI=0.64 to 0.86) 探索性分析：1 年組 vs. 觀察組 <u>淋巴結狀態次族群</u> 淋巴結陽性 1-3 個淋巴結： HR=0.64, 95% CI=0.51 to 0.81 ≥4 個淋巴結： HR=0.82, 95% CI=0.68 to 0.99 淋巴結陰性 HR=0.78, 95% CI=0.60 to 1.01
真實世界研究			
國別	研究設計	治療組別	各指標結果
台灣 (本研究)	回溯性世代研究 (population-based)	<u>HER2 陽性且淋巴結呈陽性</u> 標靶組：3,601 人 化療組：481 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 DFS 率：83.63% vs. 79.33% 10 年 DFS 率：78.71% vs. 72.19% (p=0.0023) <u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 OS 率：88.94% vs. 82.85% 10 年 OS 率：80.73% vs. 74.63% (p<0.0001)

中國 (2019)	回溯性世代研究	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：439 人 化療組：909 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 DFS 率：86.19% vs. 76.38% 10 年 DFS 率：83.45% vs. 68.94% (HR=0.50, 95% CI=0.37 to 0.68)
			<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 OS 率：94.91% vs. 91.40% 10 年 OS 率：90.01% vs. 81.88% (HR=0.53, 95% CI=0.34 to 0.81)
荷蘭 (2015)	回溯性世代研究	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：230 人 化療組：246 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 DFS 率：80.7% vs. 68.2% (HR=0.63, 95% CI=0.37 to 1.06) 5 年 OS 率：90.7% vs. 77.4% (HR=0.48, 95% CI=0.23 to 1.01)
義大利 (2014)	回溯性世代研究 (RETROHER)	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：573 人 化療組：352 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 RFS 率：88.6% vs. 71% 5 年 OS 率：96.0% vs. 88.4% 10 年 OS 率：93.3% vs. 72.3%
			<u>探索性分析：標靶組 vs. 化療組</u> <u>淋巴結狀態次族群</u> 淋巴結陽性 5 年 RFS 率：82.8 % vs. 68.1% 5 年 OS 率：94.3% vs. 87.5% 淋巴結陰性 5 年 RFS 率：93.9% vs. 76.2% 5 年 OS 率：97.6% vs. 90.5%
瑞典 (2022)	回溯性世代研究 (population-based)	<u>HER2 陽性</u> 標靶組：436 人 化療組：163 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 BCSS 率：93.4% vs. 87.4% 5 年 DRFS 率：89.7% vs. 81.6%

註：1 年組為使用 1 年 trastuzumab 作為輔助治療；無遠端復發存活期 (distant recurrence-free survival, DRFS)；乳癌特異存活期 (breast cancer-specific survival, BCSS)；無疾病存活期 (disease-free survival, DFS)。

2. 情境二（早期乳癌具腋下淋巴結轉移之術前或術後輔助治療）

根據前述 trastuzumab 用於 HER2 陽性早期乳癌且具腋下淋巴結轉移病人前導性治療之主要參考 NOAH 樞紐試驗的結果，可以得知使用合併化療和 trastuzumab 作為前導性治療（標靶組）相較於僅使用化療作為前導性治療（化

療組) 的病人可以顯著改善病理完全反應的結果 (包含 tpCR 和 bpCR) , 亦有長期無事件存活期和整體存活期的益處; 值得注意的是, 標靶組於術後輔助治療階段仍可持續使用 trastuzumab 直至完成 1 年的治療, 另外基於 trastuzumab 作為輔助治療的臨床試驗正向結果, 化療組的病人則於術後將提供 1 年的 trastuzumab 輔助治療。另參考 1 篇台灣 HER2 陽性且具腋下淋巴結轉移之早期乳癌病人以 trastuzumab-based 作為前導性治療的真實世界臨床結果, 可以觀察到在達 pCR 者中, 有使用 trastuzumab 者 (標靶組) 相較於無使用者 (化療組) 可以減少死亡的風險, 但於未達 pCR 者中, trastuzumab 治療則無觀察到存活效果。

本報告依據病人於術前或術後階段是否接受 trastuzumab 標靶治療進行存活結果比較, 且我國目前給付 trastuzumab 於外科手術前後具 HER2 過度表現, 且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者, 作為輔助性治療用藥, 使用至多以 1 年為限。透過資料庫分析可以發現我國病人於術前或術後階段接受 trastuzumab 治療相較於完全無接受者, 有較佳的存活結果趨勢, 但兩組間之 10 年 DFS 和 OS 率並無顯著差異, 其與樞紐試驗結果相似, 然我國 5 年 OS 率略高於試驗結果。本研究經諮詢專家後表示, 若期別較低的病患於手術前接受含標靶之術前輔助治療, 其效果可能沒有那麼明顯, 因此相較於情境一之結果, 情境二加上了術前輔助治療之病患後, 其 DFS 與 OS 雖仍有較佳存活率但未達顯著差異, 可能受到研究設計並未侷限於疾病嚴重度較高的病患, 而導致其結果差異。

表 26、比較台灣與臨床試驗之 trastuzumab 的存活結果 (情境二)

隨機對照試驗			
試驗名稱	研究設計	治療組別	各指標結果
NOAH (2014)	第三期、多國多中心、開放式作業	<u>HER2 陽性</u> 標靶組: 117 人 化療組: 118 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 EFS 率: 58% vs. 43% (HR=0.65, 95% CI=0.45 to 0.95) 5 年 OS 率: 74% vs. 63% (HR=0.68, 95% CI=0.44 to 1.05)

			探索性分析：標靶組 vs. 化療組 <u>淋巴結狀態次族群</u> 淋巴結陽性(N1/N2) HR=0.63, 95% CI=0.42 to 0.95 淋巴結陰性(N0) HR=0.60, 95% CI=0.23 to 1.60
真實世界研究			
國別	研究設計	治療組別	各指標結果
台灣 (本研究)	回溯性世代研究 (population-based)	<u>HER2 陽性且淋 巴結呈陽性</u> 標靶組：2,751 人 化療組：501 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 DFS 率：78.17% vs. 77.00% 10 年 DFS 率：72.91% vs. 69.73% (p=0.2373)
			<u>標靶組 vs. 化療組</u> 5 年 OS 率：85.68% vs. 83.23% 10 年 OS 率：76.48% vs. 73.27% (p=0.0829)
台灣* (2023)	癌症登記檔和全民 健康保險資料庫 (回溯性世代研究)	<u>HER2 陽性且淋 巴結呈陽性</u> 標靶組：894 人 化療組：284 人	<u>標靶組 vs. 化療組</u> 達 pCR 比率：46.98% vs. 14.08% 達 pCR 者之 OS： HR=0.30, 95% CI=0.11 to 0.84 未達 pCR 者之 OS： HR=1.13, 95% CI=0.77 to 1.67

註：*此篇文章[28]之作者群為台灣成功大學附設醫院之學者，篇名為 Real-life analysis of neoadjuvant-therapy-associated benefits for pathological complete response and survival in early breast cancer patients-role of trastuzumab in HER2+ BC and platinum in TNBC。

3. 情境三（新發轉移性乳癌接受一線雙標靶治療）

前述雙標靶治療（合併 pertuzumab, trastuzumab, docetaxel）用於 HER2 陽性轉移性乳癌病人之療效證據主要來自 CLEOPATRA 樞紐試驗的最終確認性分析結果；試驗結果顯示雙標靶組相較於安慰劑組（合併 placebo, trastuzumab, docetaxel）可以統計顯著延長無惡化存活期及整體存活期，且於試驗結束後續追蹤 4 年的分析結果亦顯示雙標靶組有維持改善整體存活期結果。另外，根據前述所彙整之各國真實世界研究，可以觀察到在加拿大和新加坡所發表的文獻中，合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy（雙標靶組）相較於合併

trastuzumab, chemotherapy(單標靶組)的病人皆有顯著較佳的 OS 中位數結果；而於韓國、丹麥和美國的研究中僅描述臨床所觀察到使用雙標靶治療的病人存活結果。值得注意的是，在美國的真實世界研究中發現整體接受雙標靶治療者以及排除與樞紐試驗受試群體特徵不相符之世代研究病人，其 OS 中位數皆與樞紐試驗結果無統計差異。

本研究經分析我國健保資料庫，其無惡化存活情形結果顯示，兩組 18 個月後之存活曲線呈現交叉情形，且於 30 個月時，存活率已相差約 10%，與 CLEOPATRA 樞紐試驗結果有所差異。本研究認為此情形可能囿於次級資料庫之限制，無法明確定義其惡化指標所導致結果差異。由於本研究參考健保藥品給付規定中轉移性乳癌之藥品給付規範與時間[13]，以個案轉換使用二線治療藥品 trastuzumab emtansine (T-DM1) 或 lapatinib，或停用 trastuzumab 視為惡化，然 T-DM1 與 lapatinib 納入健保給付時間，分別為 2021/2 月以及 2014/9 月，其時間點皆晚於本研究定義對照組之研究期間 (2011 年至 2013/5 月)，因此若病人在 T-DM1 與 lapatinib 納入給付前已惡化且未停用 trastuzumab，則可能無法在健保資料庫的資料中獲得正確定義，導致對照組之惡化情形被高估。

然而，整體存活情形結果顯示，雙標靶組相較於單標靶組有較佳之存活結果，且達顯著差異 ($p=0.0023$)，雖尚未達到整體存活中位數，然就 OS 率來看，本研究結果介於 CLEOPATRA 樞紐試驗結果與加拿大研究結果之間。其次，本研究經校正其他變項後，顯示接受雙標靶治療相較於單標靶治療可顯著降低其死亡風險 ($HR=0.59$)，此結果相較於加拿大研究與 CLEOPATRA 樞紐試驗結果略佳。綜合上述，雖資料庫的限制下無法明確呈現無惡化存活情形之結果，然參考他國真實世界之數據結果顯示，主要結果指標多以整體存活情形為主，因此透過我國資料分析結果，可輔以證實其雙標靶治療之效益與國際經驗一致。然考量資料庫可得資料時間之限制，後續仍需要較長期追蹤之結果。

除此之外，轉移性乳癌病人大多於診斷後即會接受治療，經參考專家意見後表示，病人可能因治療選擇等因素而未馬上接受治療，故本研究以診斷後 90

天內接受一線治療定義為研究對象，然為瞭解及早接受治療之病人，其存活情形是否有所提升，故本研究進一步定義研究對象為診斷後 60 天內接受治療之整體存活情形，以觀察其結果之差異，其結果如表 28、圖 14。

結果顯示，診斷後 60 天內接受治療之病人於配對後各有 200 人，其雙標靶組相較於單標靶組結果仍為顯著提升其整體存活情形 ($p=0.0127$)；然相較於 90 天內接受一線治療病人，其兩組之 OS 率皆無太大差異，主要可能是因 90 天內接受治療病人已有約 85%以上為 60 天內接受治療族群，而導致其結果並無太大差異。

表 27、比較台灣與各國和臨床試驗之雙標靶治療的存活結果（情境三）

隨機對照試驗			
試驗名稱	研究設計	治療組別	各指標結果
CLEOPATRA (2015)	第三期、多國多 中心、雙盲	<u>HER2 陽性</u> 雙標靶組：402 人 安慰劑組：406 人	<u>雙標靶組 vs. 安慰劑組</u> PFS 中位數： 18.7 個月 vs. 12.4 個月 (HR=0.68, 95% CI=0.58 to 0.80) OS 中位數： 56.5 個月 vs. 40.8 個月 (HR=0.68, 95% CI=0.56 to 0.84)
			2020 年(試驗結束後續追蹤 4 年) <u>雙標靶組 vs. 安慰劑組</u> OS 中位數： 57.1 個月 vs. 40.8 個月 (HR=0.69, 95% CI=0.58 to 0.82)
真實世界研究			
國別	研究設計	治療組別	各指標結果
台灣 (本研究)	回溯性世代研究 (population-based)	<u>HER2 陽性</u> 雙標靶組：231 人 單標靶組：231 人	<u>雙標靶組 vs. 單標靶組</u> 24 個月 PFS 率： 33.77% vs. 37.66% 30 個月 PFS 率： 20.27% vs. 29.87%
			<u>雙標靶組 vs. 單標靶組</u> 24 個月 OS 率： 75.85% vs. 63.64%

			30 個月 OS 率： 69.82% vs. 54.55% (p=0.0023)
加拿大 (2022)	回溯性研究 (population-based)	<u>HER2 陽性</u> 雙標靶組：912 人 單標靶組：911 人	<u>雙標靶組 vs. 單標靶組</u> OS 中位數： 40.2 個月 vs. 25.3 個月 (HR=0.66, 95% CI=0.57 to 0.79)
新加坡 (2020)	回溯性研究 (單一機構)	<u>HER2 陽性</u> 雙標靶組：50 人 單標靶組：254 人	<u>雙標靶組 vs. 單標靶組</u> OS 中位數： 51.5 個月 vs. 32.9 個月 (p=0.0128)
韓國 (2022)	回溯性研究 (單一機構)	<u>HER2 陽性</u> 雙標靶組：228 人	PFS 中位數：19.1 個月 OS 中位數：58.3 個月
丹麥 (2020)	回溯性世代研究 (population-based)	<u>HER2 陽性</u> 雙標靶組：291 人	PFS 中位數：15.8 個月 OS 中位數：41.8 個月
美國 (2021)	回溯性世代研究 (Flatiron 健康資料庫)	<u>HER2 陽性</u> 雙標靶組：546 人	OS 中位數：48.6 個月

表 28、轉移性乳癌病人接受一線單標靶與雙標靶之整體存活情形

確診後 60 天內接受治療				
整體存活率	實驗組 (雙標靶組)		對照組 (單標靶組)	
	存活率	標準差	存活率	標準差
追蹤時間中位數(月)	18		35.6	
整體存活期中位數 (月)(95%信賴區間)	未達*		35.64 (28.06 to 41.25)	
6 個月	91.50%	8.50%	90.50%	10.50%
12 個月	85.50%	14.50%	78.75%	22.44%
18 個月	79.84%	20.16%	70.06%	30.00%
24 個月	73.49%	26.51%	63.05%	37.15%
30 個月	68.82%	31.18%	55.01%	45.36%
確診後 90 天內接受治療 (本報告主要研究結果)				
整體存活率	實驗組 (雙標靶組)		對照組 (單標靶組)	
	存活率	標準差	存活率	標準差
追蹤時間中位數(月)	18		36.4	

整體存活期中位數 (月) (95%信賴區間)	未達*		35.67 (28.01 to 39.87)	
6 個月	90.48%	9.52%	89.61%	10.39%
12 個月	87.01%	12.99%	78.35%	21.65%
18 個月	82.06%	17.94%	70.56%	29.44%
24 個月	75.85%	24.15%	63.64%	36.36%
30 個月	69.82%	30.18%	54.55%	45.45%

註：*由於追蹤時間不夠長，尚無法呈現實驗組之中位整體存活期

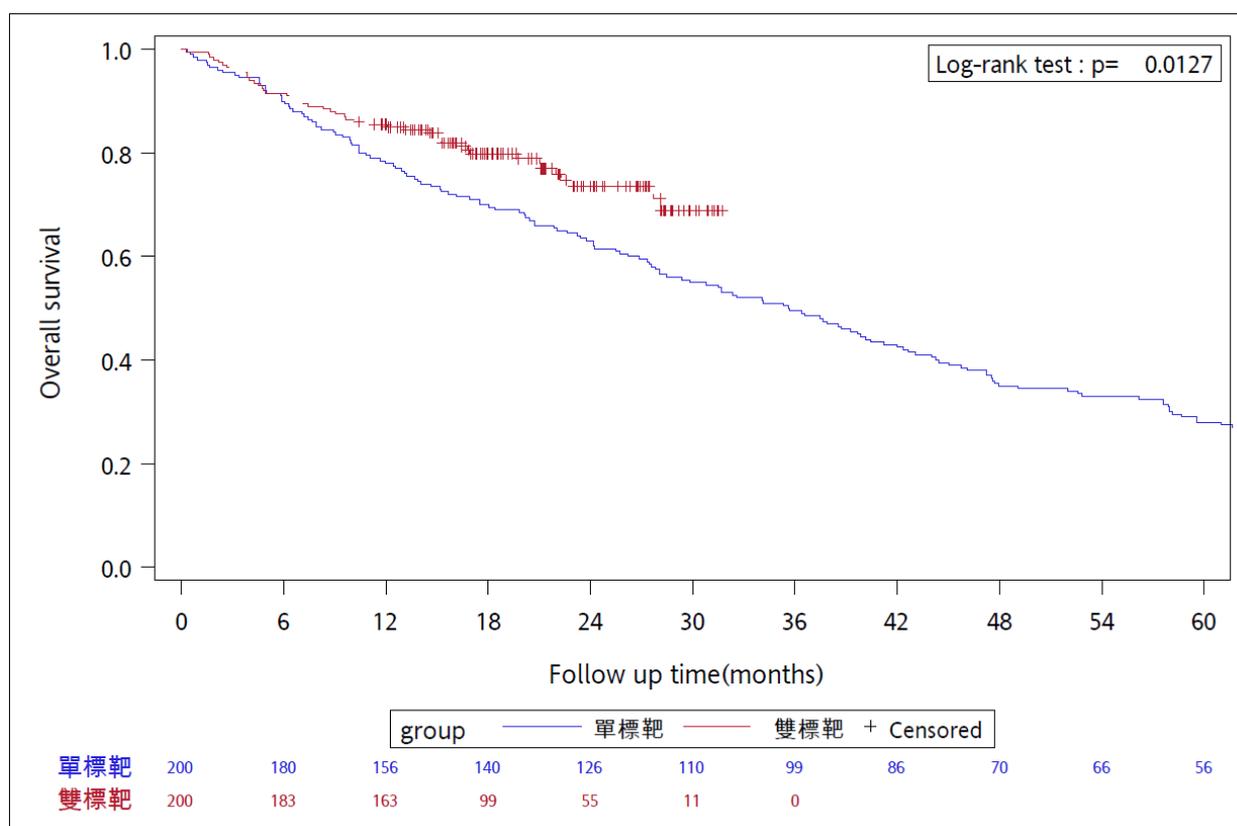


圖 14、轉移性乳癌於確診後 60 天內接受一線雙標靶與單標靶治療之整體存活情形

(二) 我國早期乳癌病人標靶藥物 (trastuzumab) 治療路徑之分析

參考本研究之文獻回顧，其 HER2 陽性早期乳癌病人使用標靶藥物於輔助性治療之效益已由多項試驗所證實；而透過本研究資料分析結果更能確實瞭解在台灣健保之真實世界臨床治療下，trastuzumab 用於我國早期乳癌病人之

術前或術後輔助治療可改善復發與存活情形。經諮詢專家意見後表示，臨床醫師會依病人的特性或進行手術的條件選擇術前或術後輔助治療，且在符合健保給付規範下，大多都會選擇給予標靶藥物治療。據此，本研究進一步分析 2011 年至 2015 年 7 月我國早期乳癌病人接受 trastuzumab 用於術前或術後輔助性治療之相關特性，以具腋下淋巴結陽性病人為基礎，觀察我國於術前或術後輔助性治療階段使用標靶藥物之病人特性，其結果如表 29。

結果顯示，2011 年至 2015 年 7 月接受術前或術後輔助治療病人中，有 2,728 人於術後輔助性治療有使用標靶藥物，約占早期乳癌病人的 83%，而其中有 280 人於術前輔助治療已有使用標靶藥物；相對來說，接受前導性治療病人比例較低，然主要也可能是因為我國於 2012 年方給付 trastuzumab 於術前輔助性治療，導致其結果差異；此外，研究結果亦顯示，僅有 510 位病人於早期治療階段完全未使用標靶藥物，因此也可反映出含標靶之輔助治療已為我國 HER2 陽性具腋下淋巴結陽性早期乳癌病人之主要治療方式。

針對不同標靶藥物治療路徑之病人特性，可觀察到於術前輔助治療階段接受標靶治療（無論術後是否繼續使用標靶藥物）之病人，其診斷年齡皆較無接受標靶治療之病人年輕，且約有 36%至 52%病人其腫瘤大小為 5 公分以上，相較於其他路徑之病人為多。其次，僅術前輔助治療有使用標靶藥物的病人相較於其他路徑病人，有較多為第 III 期。而術前與術後輔助治療皆無使用標靶藥物病人相較於其他三種路徑，其荷爾蒙受體陽性較多，約占 75%。針對術前輔助治療之療效部分，術前與術後皆有使用含標靶輔助治療之病人，其達病理完全緩解（pCR）比例較其他路徑為高；然而，其五年復發比例亦為最高。

整體而言，藉由分析我國早期乳癌病人於術前輔助性治療即開始使用標靶藥物路徑，可發現相較於術後才開始接受標靶輔助治療病人，於術前即開始接受標靶輔助治療的病人多為年齡較輕、期別較高、腫瘤較大等特性，與其他研究亦有相同發現[39]，主要因為腫瘤較大的病人可能會即早使用標靶治療，以達縮小腫瘤，並減少後續手術治療範圍之目的。其次，由於含標靶之術前輔助

治療於最初試驗設計於局部晚期病人，用以將無法手術的腫瘤轉化為可手術的腫瘤[39, 40]，因此從分析結果中可發現含標靶之術前輔助治療病人之整併期別相較於其他路徑病人較高。在復發情形部分，可發現含標靶之術前輔助治療相較於術後輔助治療之 5 年復發比例較高，主要為局部復發型式。參考相關研究結果[41, 42]，術前輔助治療相較於術後輔助治療之遠端轉移、疾病進展與死亡皆無顯著差異，唯其局部復發風險顯著較高；而儘管參考之研究主要針對輔助化療，並未觀察含標靶治療之情形，然從本研究結果亦可觀察到相似的情形。針對術前輔助治療病人，臨床上常以 pCR 作為其長期存活之替代性指標，以觀察腫瘤反應，並選擇後續之治療路徑；並且，相較於術前輔助治療未使用標靶治療之病人，含標靶術前輔助治療已獲多項試驗證實可顯著提高 pCR 率[43, 44]。此外，若術前使用含標靶輔助治療達 pCR 之病人，其術後仍可能會繼續接受標靶治療，故從本研究結果亦可觀察到，術前與術後皆有使用含標靶輔助治療病人之 pCR 比例較高，然僅術前接受含標靶輔助治療之病人，只有 3 位以下病人達 pCR，推測可能因其治療效果未達預期，以致後續並無繼續接受標靶治療。

除了本研究分析之相關變項外，相關研究表示[45, 46]，接受術前輔助治療經縮小腫瘤後，有一部分病人便有機會可接受乳房保留手術，亦為術前輔助治療之臨床優勢之一，然基於資料庫限制，本研究無法進一步分析病人後續手術型式。除此之外，本研究為減少自費雙標靶之干擾，僅追蹤病人至取得 pertuzumab 適應症以前，故無法觀察至較新的年度。然經諮詢專家表示，近年來，術前輔助治療已逐漸成為 HER2 陽性早期乳癌病人之治療趨勢，除了前述提及之益處外，對臨床醫師而言，可先透過術前輔助治療以觀察其治療效果，從而調整後續治療之策略，加上陸續有其他早期乳癌藥品問世，對於術前輔助治療未達 pCR 之病人，術後亦有其他治療選擇。綜合上述，接受術前或術後輔助治療對於早期乳癌病人皆為標準治療之選擇，並且以含標靶輔助治療為主要治療，透過觀察不同病人特性和其後續治療決策，可藉以得知我國臨床實務使用情形，進而加速新藥納入給付以完善乳癌治療模式。

表 29、我國早期乳癌病人標靶藥物 (trastuzumab) 治療路徑分析

變項	術前與術後輔助治療皆有使用標靶藥物 (n=280)		僅術前輔助治療有使用標靶藥物 (n=50)		僅術後輔助治療有使用標靶藥物 (n=2,448)		術前與術後輔助治療皆無使用標靶藥物 (n=510)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
確診年齡								
<50 歲以下	125	44.64	18	36	860	35.13	178	34.9
50-54 歲	61	21.79	11	22	448	18.30	85	16.67
55-59 歲	43	15.36	9	18	459	18.75	80	15.69
60-64 歲	26	9.29	9	18	302	12.34	65	12.75
65 歲以上	25	8.93	3	6	379	15.48	102	20
整併期別								
Stage I	23	8.21	0	0	76	3.10	16	3.14
Stage II	127	45.36	19	38	1206	49.26	265	51.96
Stage III	130	46.43	31	62	1166	47.63	229	44.9
荷爾蒙受體								
陽性	182	65	33	66	1606	65.60	382	74.9
陰性	98	35	17	34	842	34.40	128	25.1
腫瘤大小								
<2 公分	11	3.93	7	14	595	24.31	114	22.35
2-4 公分	122	43.57	25	50	1489	60.83	320	62.75
≥5 公分	147	52.5	18	36	364	14.87	76	14.9
CCI 共病指數								
0	231	82.5	34	68	1764	72.06	361	70.78
1	36	12.86	9	18	456	18.63	94	18.43
≥2	13	4.64	7	14	228	9.31	55	10.78
有無復發								
無或不詳	183	65.36	35	70	2077	84.84	435	85.29
有復發	97	34.64	15	30	371	15.16	75	14.71
復發型式 [†]								

局部/區域	35	36.08			94	25.34	17	22.67
復發			15 [☆]	100				
遠端復發	62	63.92			277	74.66	58	77.33
術前輔助治療之療效*								
pCR [¶]	23	8.21	20 [§]	40	104	4.25	34	6.67
non-pCR	124	44.29			4	0.16	0	0
PD/PR/SD /cCR [☆]	62	22.14	9	18	61	2.49	8	1.57
不詳	71	25.36	21	42	2279	93.10	468	91.76

註：

*參考癌症部分特定因子編碼，依「前導性療法之療效(SSF3)」欄位定義。

†針對有復發病人進一步分析其復發型式，故欄位總數同「有復發」病人數。

¶pCR：Pathological complete response；PD：Progressive disease；PR：Partial response；SD：Stable disease；cCR：Clinical complete response；不詳：無執行術前輔助治療、沒有記載、有執行術前輔助治療但療效不明。

☆分析結果含<3位個案，囿於衛生福利資料科學中心之攜出限制，故僅能合併欄位呈現。

§有<3位個案達pCR，囿於衛生福利資料科學中心之攜出限制，故僅能合併欄位呈現。

(三) 探討早期乳癌病人接受雙標靶（術前）輔助性療法之優勢

近年來，提前於早期乳癌病人輔助治療階段使用雙標靶藥物治療已為國際臨床治療之共識（如 NCCN 和 ESMO）[47,48]，而台灣乳房醫學會亦參考 NCCN 指引內容並召開專家會議達成共識，於 2021 年發布我國早期乳癌臨床治療共識[49]作為臨床治療之重要參考。該治療共識針對前導性治療部分，建議 HER2 陽性乳癌病人若初始腫瘤大於 2 公分或淋巴結陽性/陰性者，於手術前可使用化學治療合併 trastuzumab±pertuzumab；若病人未達 pCR 則接續使用 T-DM1 治療，倘若病人達 pCR 則接續完成 1 年的標靶治療（trastuzumab±pertuzumab）。針對術後輔助治療部分，治療共識建議若病人為腫瘤大於 2 公分或淋巴結陽性者，與前導性治療相同，可使用 18 個療程的化學治療合併 trastuzumab±pertuzumab；倘若病人腫瘤 2 公分以下且淋巴結為陰性者，則建議使用 12 週的 paclitaxel 併用 1 年的 trastuzumab。然而，目前我國僅給付 trastuzumab 用於 HER2 陽性早期乳癌病人術後輔助治療和前導性治

療，尚未將 pertuzumab 納入早期乳癌之給付。

參考各國已發表之雙標靶前導性治療用於早期乳癌病人相關真實世界研究（合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy），包含中國、澳洲、匈牙利、義大利、英國等國家，其主要療效指標多為評估 tpCR[50-55]；其中，2 篇針對中國 HER2 陽性早期乳癌病人的研究，結果皆顯示雙標靶前導性治療可以顯著改善 tpCR 的結果，與隨機對照試驗²³結果一致。1 篇義大利多中心的全國性真實世界研究（Neoparl），結果顯示 HER2 陽性早期乳癌病人接受雙標靶前導性治療相較於單標靶可以顯著提高 pCR 率（62% vs. 49%，OR=1.74, 95% CI: 1.04 to 2.89），並且 5 年 EFS 率也有顯著延長的結果（93% vs. 81%，HR=2.22, 95% CI: 1.03 to 4.79），於淋巴結陽性病人亦顯現較佳的 EFS 益處（ $p < 0.001$ ）。除此之外，在澳洲、英國和匈牙利之真實世界研究中，亦可以觀察到接受雙標靶前導性治療的病人其療效和安全性與臨床試驗結果一致；於匈牙利研究中發現雙標靶前導性治療不僅提高病人的 pCR 率，也使得乳房保留手術的比例顯著增加。本報告亦於前述情境二內文中補充 1 篇探討台灣女性 HER2 陽性早期乳癌病人接受雙標靶前導性治療的真實世界研究（單一機構）[29]，其分析結果和國際間一致，雙標靶前導性治療相較於單標靶除了顯著提高 pCR 率（63.5% vs. 43.2%， $p=0.019$ ）之外，也顯現出較高的 4 年 DFS 率（84.3% vs. 79.2%， $p=0.182$ ）和 4 年 OS 率（100% vs. 85.2%， $p=0.041$ ），特別是雙標靶組於追蹤期間並無觀察到任何死亡事件。

另針對雙標靶藥物用於術後輔助治療階段，在我國 pertuzumab 仿單[56]提及合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 之術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有「高復發風險」之早期乳癌病人，其高復發風險乃依據 APHINITY 試驗定義為淋巴結狀態呈陽性之病人。APHINITY 試驗結果則指出雙標靶輔助治療相較於單標靶有統計顯著較佳的無侵犯性疾病存活期（invasive disease-

²³ NeoSphere 試驗結果顯示合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 相較於合併 trastuzumab, chemotherapy 有較高的 pCR 率（42% vs. 23%）；TRYPHAENA 和 BERENICE 試驗結果顯示合併 pertuzumab, trastuzumab, chemotherapy 可達 57%至 66%的 pCR 率。

free survival, IDFS) 結果 (HR=0.82, 95% CI: 0.67 to 1.00, p=0.047) , 並且在淋巴結陽性次族群的探索性分析中, 雙標靶治療亦呈現較佳的 3 年 IDFS 結果 (HR=0.77, 95% CI: 0.62 to 0.96) 。綜上所述, 隨著新型標靶藥品 pertuzumab 的問世, 病人若能於術前即早使用雙標靶治療不僅有機會縮小腫瘤、提高保留乳房的機會, 於術後作為輔助治療使用也可以降低疾病復發的風險。

六、 結論

經彙整樞紐試驗和各國真實世界研究結果，可以觀察到 trastuzumab 除了在 HER2 陽性早期乳癌病人術前或術後輔助治療有較單用化療更好的減少復發和延長存活的結果外；在轉移性乳癌病人身上，也能觀察到合併 pertuzumab, trastuzumab 作為雙標靶治療的存活效益優於僅使用 trastuzumab 進行單標靶治療。我國長期以來投入大量財力和人力，致力於延長乳癌病人的生命和改善生活品質，特別是標靶藥品 trastuzumab 問世以來已於我國健保系統中給付時間長達 20 年之久，因此分析本土 trastuzumab 之給付效益刻不容緩。本研究主要透過大型次級資料庫分析，以回溯性方式評估 2010 年至 2021 年間在不同收案條件或給付條件情境下，trastuzumab 用於治療 HER2 陽性乳癌病人的臨床存活結果，提供我國 trastuzumab 長期的給付存活效益。

在評估早期乳癌存活結果時，由於同世代下有無接受標靶治療的個案之特徵存在異質性，故兩組之基本特性具顯著差異。然而，結果顯示，相較於無標靶治療組，有標靶治療組可提升其無復發存活情形與整體存活情形，且於情境一（早期乳癌具腋下淋巴結轉移之術後輔助治療）有顯著之結果。另外，本研究經分析轉移性乳癌病人接受雙標靶治療的存活結果，可以得知接受雙標靶治療相較於單標靶治療有較佳之存活結果，且經校正 CCI 共病指數及荷爾蒙受體後，可顯著降低其死亡風險，因此藉由本研究結果，可輔以證實其雙標靶之效益，並提供我國後續治療之策略參考。

考量目前國際臨床指引和發表之文獻對於提前於早期乳癌術前和術後輔助治療階段使用雙標靶藥品已成共識，特別是病人若為腫瘤大於 2 公分或淋巴結呈陽性者，其若能於外科手術前盡早使用雙標靶前導性治療不僅有機會縮小腫瘤、提高保留乳房的機會，於術後作為輔助治療也可以降低疾病復發的風險。除此之外，因 pertuzumab 已於 2015 年和 2018 年分別取得我國早期乳癌前導性和輔助治療之許可適應症，且鄰近的中國也已於 2020 年正式將其納入國家健康保險，因此建議我國應盡速將國內 HER2 陽性乳癌之健保藥物治

療路徑與國際治療接軌，以保障病人的權益、提升台灣乳癌治療的成績。

參、 成果效益

一、 量化效益

本研究藉由資料庫進行分析，瞭解乳癌歷年新發個案的五年存活率狀況及探討 HER2 陽性乳癌病人使用健保收載之標靶藥品 trastuzumab 於不同給付情境下的治療效益。其結果基於真實世界的研究結果，預期提供我們對標靶治療 trastuzumab 在提高 HER2 陽性乳癌病人存活率的理解。

二、 質化效益

本研究結果期望作為健保署未來標靶治療相關管理措施精進與給付規定訂定之參考依據。

肆、參考文獻

1. 110 年死因統計結果分析(含附表). 衛生福利部統計處.
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-5069-113-xCat-y110.html>. Published 2022. Accessed October 18, 2022.
2. 中華民國 109 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2022. Accessed March 7, 2023.
3. 公布 109 年國人癌症登記資料分析結果 防癌保健康 五癌篩檢不可少. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4576&pid=16436>. Published 2022. Accessed March 7, 2023.
4. TNM staging. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/tnm-staging>. Accessed March 7, 2023.
5. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER).
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. Accessed October 23, 2022.
6. Abubakar M, Chang-Claude J, Ali HR, et al. Etiology of hormone receptor positive breast cancer differs by levels of histologic grade and proliferation. *International journal of cancer* 2018; 143(4): 746-757.
7. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug delivery and translational research* 2018; 8(5): 1483-1507.
8. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Breast cancer: a molecularly heterogenous disease needing subtype-specific treatments. *Medical Sciences* 2020; 8(1): 18.
9. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, et al. Triple positive breast cancer: a distinct subtype? *Cancer treatment reviews* 2015; 41(2): 69-76.
10. Gennari A, André F, Barrios C, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of oncology* 2021; 32(12): 1475-1495.
11. NCCN Guidelines. Breast Cancer, Version 4. 2022-June 21, 2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2022. Accessed October 23, 2022.
12. 110 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAA CAA159D. Published 2022. Accessed October 18, 2022.
13. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定. 第九節 抗腫瘤藥物. 衛生福利部中央健康保險署.

- https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2023. Accessed March 7, 2023.
14. 癌症五年相對存活率(僅含侵襲癌)105-109年. 台灣癌症登記中心網站.
https://twcr.tw/?page_id=1804. Accessed March 8, 2023.
 15. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43(11): 1130-1139.
 16. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(16): 1659-1672.
 17. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *The lancet* 2007; 369(9555): 29-36.
 18. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2011; 12(3): 236-244.
 19. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet* 2017; 389(10075): 1195-1205.
 20. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England journal of medicine* 2011; 365(14): 1273-1283.
 21. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research* 2016; 76(4).
 22. Guo J, Li Q, Zhang P, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early-stage breast cancer: A real-world retrospective study in Chinese patients. *Chinese Journal of Cancer Research* 2019; 31(5): 759.
 23. Seferina SC, Lobbezoo DJ, de Boer M, et al. Real-life use and effectiveness of adjuvant trastuzumab in early breast cancer patients: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *The Oncologist* 2015; 20(8): 856-863.
 24. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, et al. Outcomes of HER2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: a real-world multicenter observational analysis. The RETROHER study. *Breast cancer research and treatment* 2014; 147: 599-607.
 25. Ellegård S, Engvall K, Asowed M, Hallbeck A-L, Elander N, Stål O. Long-term follow-up of early stage HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab: A

- population-based real world multicenter cohort study. *Frontiers in Oncology* 2022; 12: 861324.
26. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-384.
 27. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology* 2014; 15(6): 640-647.
 28. Chung W-P, Yang C-T, Yang S-R, et al. Real-life analysis of neoadjuvant-therapy-associated benefits for pathological complete response and survival in early breast cancer patients-role of trastuzumab in HER2+ BC and platinum in TNBC. *Frontiers in Oncology* 2023; 12: 1022994.
 29. Hung C-C, Tsai I-C, Hsu C-Y, Lin H-C. Clinical outcomes of neoadjuvant therapy in human epidermal growth factor receptor 2 breast cancer patients: a single-center retrospective study. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(5): 1434.
 30. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724-734.
 31. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 519-530.
 32. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(2): 109-119.
 33. Perjeta-Medical Review. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/125409Orig1s000TOC.cfm. Published 2012. Accessed June 12, 2023.
 34. Dai WF, Beca JM, Nagamuthu C, et al. Comparative effectiveness and safety of pertuzumab and trastuzumab plus chemotherapy vs trastuzumab plus chemotherapy for treatment of metastatic breast cancer. *JAMA network open* 2022; 5(2): e2145460-e2145460.
 35. Lee Y-P, Lee M-S, Kim H, et al. Real-world evidence of trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel combination as a first-line treatment for korean patients with her2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 2022; 54(4): 1130-1137.
 36. Christensen T, Berg T, Nielsen LB, Andersson M, Jensen M-B, Knoop A. Dual HER2

- blockade in the first-line treatment of metastatic breast cancer-A retrospective population-based observational study in Danish patients. *The Breast* 2020; 51: 34-39.
37. Rahardja S, Tan RYC, Sultana R, Leong FL, Lim EH. Efficacy, patterns of use and cost of pertuzumab in the treatment of HER2+ metastatic breast cancer in Singapore: the National Cancer Centre Singapore experience. *World Journal of Clinical Oncology* 2020; 11(3): 143.
 38. Ramagopalan SV, Pisoni R, Rathore LS, Ray J, Sammon C. Association of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel combination therapy with overall survival in patients with metastatic breast cancer. *JAMA Network Open* 2021; 4(1): e2027764-e2027764.
 39. Schott AF, Hayes DF. Defining the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15): 1747-1749.
 40. Mougalian SS, Soulos PR, Killelea BK, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage I to III breast cancer in the United States. *Cancer* 2015; 121(15): 2544-2552.
 41. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol* 2013; 2013: 732047.
 42. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(3): 188-194.
 43. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(16): 3676-3685.
 44. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116(12): 2856-2867.
 45. Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy-a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018; 168(1): 1-12.
 46. Zheng S, Li L, Chen M, et al. Benefits of neoadjuvant therapy compared with adjuvant chemotherapy for the survival of patients with HER2-positive breast cancer: A retrospective cohort study at FUSCC. *Breast* 2022; 63: 177-186.
 47. NCCN Guidelines. Breast Cancer, Version 4. 2023-March 23, 2023. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2023. Accessed May 9, 2023.
 48. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2019; 30(8): 1194-

- 1220.
49. 2021 HER2+ BC Neoadjuvant Consensus. 台灣乳房醫學會.
https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/Content_List_Page.aspx?pid=2&uid=49&cid=1338.
Published 2021. Accessed September 19, 2023.
 50. Ma X, Zhang X, Zhou X, et al. Real-world study of trastuzumab and pertuzumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer. *Medicine* 2022; 101(40).
 51. Zhou M, Wang S, Wan N, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab in combination with chemotherapy regimen in Chinese patients with HER2-positive early breast cancer: a real-world retrospective multi-center cohort study. *Annals of Translational Medicine* 2022; 10(24).
 52. Lok SW, De Boer R, Baron-Hay S, et al. Pertuzumab study in the neoadjuvant setting for HER2-positive nonmetastatic breast cancer in Australia (PeRSIA). *International Journal of Cancer* 2023; 152(2): 267-275.
 53. Boér K, Kahán Z, Landherr L, et al. Pathologic complete response rates after neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab with chemotherapy in early stage HER2-positive breast cancer-increasing rates of breast conserving surgery: a real-world experience. *Pathology and Oncology Research* 2021; 27: 1609785.
 54. Fabbri A, Nelli F, Botticelli A, et al. Pathologic response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: the Neopearl nationwide collaborative study. *Frontiers in Oncology* 2023; 13: 1177681.
 55. Hall BJ, Bhojwani AA, Wong H, et al. Neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab for early HER2-Positive breast cancer: a real world experience. *The Breast Journal* 2022; 2022.
 56. 賀疾妥注射液[仿單電子檔]. 羅氏大藥廠股份有限公司.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=10000942>. Published 2021.
Accessed September 27, 2023.

伍、附件

附件一、trastuzumab 和 pertuzumab 健保給付規範

9.18.Trastuzumab (如 Herceptin) : (91/4/1、93/8/1、95/2/1、99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1、105/11/1、108/5/1、109/2/1、111/12/1)

1.早期乳癌 (99/1/1、99/8/1、99/10/1、101/1/1、111/12/1)

(1) 外科手術前後、化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 治療後, 具 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+), 且具腋下淋巴結轉移但無遠處臟器轉移之早期乳癌患者, 作為輔助性治療用藥, 使用至多以 1 年為限。(99/8/1、99/10/1、101/1/1、111/12/1)。

(2) 外科手術前後、化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 治療後, 符合下列所有條件之早期乳癌患者 (限使用 Ogivri、Herzuma) : (111/12/1)

I.HER2 過度表現 (IHC 3+或 FISH+)。

II.雌激素受體 (ER) 為陰性。

III.腫瘤大於 2 公分。須經乳房超音波或乳房 X 光攝影或核磁共振診斷。

IV.且未發生腋下淋巴結轉移之早期乳癌患者, 作為輔助性治療用藥。

V.使用至多以 6 個月為限。

2.轉移性乳癌

(1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+), 曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1、99/1/1)

(2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用, 使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患, 且為 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+) 者。(93/8/1、95/2/1、99/1/1)

(3) 轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人, 僅限先前未使用過本藥品者方可使用; 但與 pertuzumab 及 docetaxel 併用時, 不在此限。(99/1/1、108/5/1)

3.轉移性胃癌 (限 IV 劑型)

Trastuzumab 合併 capecitabine (或 5-fluorouracil) 及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+) 轉移性胃腺癌 (或胃食道接合處腺癌) 的治療。

(109/2/1)

4.經事前審查核准後使用, 核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請, 若疾病有惡化情形即不應再行申請 (105/11/1)。

9.70.Pertuzumab (如 Perjeta) : (108/5/1、108/12/1)

1.Pertuzumab 與 Herceptin (trastuzumab) 及 docetaxel 併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 過度表現 (IHC3+或 FISH+) 轉移性乳癌病患。(108/12/1)

2.須經事前審查核准後使用, 核准後每 18 週須檢附療效評估資料再次申請, 若疾病有惡化情形即不應再行申請, 每位病人至多給付 18 個月為限。

附件二、文獻搜尋紀錄

轉移性乳癌雙標靶藥物治療

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
隨機分派臨床試驗類文獻				
PubMed 2010-2023	2023/5/11	#1	HER2-positive metastatic breast cancer	2,818
		#2	pertuzumab AND trastuzumab	1,413
		#3	#1 AND #2	451
		#4	#3 Filters: Randomized controlled trial	59
		#5	#4 (selected)	12
觀察性研究				
PubMed 2010-2023	2023/6/20	#1	HER2-positive metastatic breast cancer	2,558
		#2	pertuzumab AND trastuzumab	1,369
		#3	#1 AND #2	451
		#4	#3 AND real-world	47
		#5	#4 (selected)	6
Cochrane 2010-2023	2023/7/27	#1	HER2-positive metastatic breast cancer	1,919
		#2	pertuzumab AND trastuzumab	725
		#3	#1 AND #2	302
		#4	Filters: Cochrane Reviews	0
Embase 2010-2023	2023/7/27	#1	HER2-positive metastatic breast cancer	5,433
		#2	pertuzumab AND trastuzumab	7,253
		#3	#1 AND #2	1,298
		#4	#3 AND real-world	120
		#5	#4 (selected)	12

早期乳癌具腋下淋巴結轉移之輔助治療

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
隨機分派臨床試驗類文獻				
PubMed 1999-2023	2023/6/8	#1	HER2-positive early breast cancer	1,744
		#2	adjuvant AND trastuzumab	2,871
		#3	#1 AND #2	629
		#4	#3 Filters: Randomized controlled trial	127
		#5	#4 (selected)	9
觀察性研究				
PubMed 2010-2023	2023/7/4	#1	HER2-positive early breast cancer	1,619
		#2	adjuvant AND trastuzumab	2,156
		#3	#1 AND #2	557
		#4	#3 AND real-world	26
		#5	#4 (selected)	7
Cochrane 2010-2023	2023/7/27	#1	HER2-positive early breast cancer	1,519
		#2	adjuvant AND trastuzumab	1,265
		#3	#1 AND #2	507
		#4	Filters: Cochrane Reviews	0

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
Embase 2010-2023	2023/7/27	#1	HER2-positive early breast cancer	13,951
		#2	adjuvant AND trastuzumab	12,320
		#3	#1 AND #2	2,853
		#4	#3 AND real-world (Filters: 2010-2023)	147
		#5	#4 (selected)	14

早期乳癌前導性治療

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
隨機分派臨床試驗類文獻				
PubMed 2010-2023	2023/6/8	#1	HER2-positive early breast cancer	1,613
		#2	neoadjuvant AND trastuzumab	1,485
		#3	#1 AND #2	376
		#4	#3 Filters: Randomized controlled trial	91
		#5	#4 (selected)	1
觀察性研究				
PubMed 2010-2023	2023/7/4	#1	HER2-positive early breast cancer	1,619
		#2	neoadjuvant AND trastuzumab	1,494
		#3	#1 AND #2	380
		#4	#3 AND real-world	27
		#5	#4 (selected)	1
Cochrane 2010-2023	2023/7/27	#1	HER2-positive early breast cancer	1,519
		#2	neoadjuvant AND trastuzumab	1,031
		#3	#1 AND #2	425
		#4	Filters: Cochrane Reviews	0
Embase 2010-2023	2023/7/31	#1	HER2-positive early breast cancer	13,961
		#2	neoadjuvant AND trastuzumab	6,287
		#3	#1 AND #2	2,291
		#4	#3 AND real-world (Filters: 2010-2023)	131
		#5	#4 (selected)	1

附件三、Charlson Comorbidities Index 診斷碼

Comorbidities	權重	ICD-9-CM	ICD-10
心肌梗塞(Myocardial infarction)	1	410.x, 412.x	I21.x, I22.x, I25.2
充血性心臟衰竭 (Congestive heart failure)	1	398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4–425.9, 428.x	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0
周邊血管神經 (Peripheral vascular disease)	1	093.0, 437.3, 440.x, 441.x, 443.1–443.9, 47.1, 557.1, 557.9, V43.4	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
腦血管疾病 (Cerebrovascular disease)	1	362.34, 430.x–438.x	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x–I69.x
失智症(Dementia)	1	290.x, 294.1, 331.2	I27.8, I27.9, J40.x–J47.x, J60.x–J67.x, J68.4, J70.1, J70.3
慢性肺部疾病(Chronic pulmonary disease)	1	416.8, 416.9, 490.x–505.x, 506.4, 508.1, 508.8	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x–M34.x, M35.1, M35.3, M36.0
風濕疾病(Rheumatic disease)	1	446.5, 710.0–710.4, 714.0–714.2, 714.8, 725.x	K25.x–K28.x
消化性潰瘍(Peptic ulcer disease)	1	531.x–534.x	B18.x, K70.0–K70.3, K70.9, K71.3–K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2–K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4
輕度肝臟疾病(Mild liver disease)	1	070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 070.6, 070.9, 570.x, 571.x, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V42.7	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9
糖尿病且無伴隨慢性併發症(Diabetes without chronic complication)	1	250.0–250.3, 250.8, 250.9	E10.2–E10.5, E10.7, E11.2–E11.5, E11.7, E12.2–E12.5, E12.7, E13.2–E13.5, E13.7, E14.2–E14.5, E14.7
糖尿病且伴隨慢性併發症(Diabetes with chronic complication)	2	250.4–250.7	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0–G83.4, G83.9
癱瘓(Hemiplegia or paraplegia)	2	334.1, 342.x, 343.x, 344.0–344.6, 344.9	I12.0, I13.1, N03.2–N03.7, N05.2–N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0–Z49.2, Z94.0, Z99.2

腎臟疾病(Renal disease)	2	403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 582.x, 583.0–583.7, 585.x, 586.x, 588.0, V42.0, V45.1, V56.x	C00.x–C26.x, C30.x–C34.x, C37.x–C41.x, C43.x, C45.x–C58.x, C60.x–C76.x, C81.x–C85.x, C88.x, C90.x–C97.x
中重度肝臟疾病 (Moderate or severe liver disease)	3	456.0–456.2, 572.2–572.8	K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
後天免疫缺乏症候群 (AIDS/HIV)	6	042.x–044.x	B20.x–B22.x, B24.x
註:本研究設計已排除先前有惡性腫瘤之個案，故未另呈現惡性腫瘤之診斷碼。			