

Trastuzumab 於乳癌術後輔助性治療健保適應症之 實證探討

Trastuzumab in the Adjuvant Setting for Postoperative Breast Cancer: Evidence Review of Indications in National Health Insurance Reimbursement

張正雄

財團法人彰化基督教醫院 內科部血液腫瘤科

摘 要

開放新的健保給付藥品適應症，於臨床醫師的角度通常會希望病患因此減去經濟負擔，得到更好的治療，健保審查委員則須謹慎把關，避免有限的健保資源被浪費，特別是近年來的標靶抗癌藥物，通常藥價昂貴，事前審查是最好避免浪費的方式。但是由於雙方可能對健保給付藥品規範產生不同的解讀，因此衍生爭議。Trastuzumab(如Herceptin)是國內早已於 91 年開放為轉移性乳癌用藥，今年再開放早期乳癌經外科手術、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後，具 HER2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)，且腋下淋巴結轉移個案，作為輔助性治療用藥的適應症。本次兩個案例都因術後病理報告出現超過 8 顆淋巴結轉移，而被健保審查委員核定為非屬早期乳癌的爭議，經全民健康保險爭議審議委員會審定健保局原核定不合，應予撤銷。本文將就該適應症之相關文獻實證提出探討與解釋，希望未來健保局能就此適應症規範再與審查委員討論，做部分更明確的適應症補充說明，避免未來審查流程對個案治療之妨礙，與行政流程的人事物浪費，更重要的是讓審查委員有清楚的規範可供事前審查應用，確保將病人的權利置於最有利的基點上之原則，更輕鬆的幫有限的健保資源把關，讓最新的治療確實用於最需要的病人。

前言

HER-2/neu 是四種人類上皮生長因子接受器之一，經由酪氨酸激酶(Tyrosine kinase)影響細胞的生長、分化與存活，在

人類女性的乳癌中，HER-2/neu 蛋白活化或基因的放大表現，大概可以見於 20%-25%的個案，通常 HER-2 過度表現(IHC 3+或 FISH+)的乳癌是屬於侵襲性較高的，臨床上比較容易復發，即術後於輔

助性化療後的無病存活期也較短。Trastuzumab (如 Herceptin)這藥品是個直接作用於 HER-2 的單株抗體，先是被證實配合紫杉醇用於轉移性乳癌的第一線化療，可達到延長存活期與改善生活品質的療效，甚至單獨使用也具效果，而於西元 1998 年取得 FDA 通過於 HER-2 過度表現 (IHC 3+或 FISH+)乳癌的適應症¹。

於早期乳癌的研究與臨床實證

醫界於西元 2000-2001 年相繼提出四個大型臨床試驗²⁻⁴，進一步將 Trastuzumab (Herceptin) 推向輔助性治療 (adjuvant treatment) 的角色探討，目的是希望更進一步證實 Trastuzumab 於早期乳癌的療效，即能藉由更前期使用 Trastuzumab 去降低 HER-2 陽性早期乳癌復發的機率，提高長期存活率。當然其安全性與毒性也是研究的觀察重點。研究初步結果於西元 2005 年就相繼提出於文獻與醫學會發表，總計有超過 13000 位乳癌病人加入研究，雖然收案條件與配合的化學治療方案不同，但結果於使用 Trastuzumab 做輔助性治療組，確實是得到可以降低復發率、死亡率與轉移的預期效果，後來的整合分析 (Meta-analysis) 與針對西方國家醫療條件所進行的藥物經濟學分析，都證實使用 Trastuzumab 於 HER-2 陽性早期乳癌的合理性與必要性⁵⁻⁹。因此 Trastuzumab 於西元 2006 年再取得 FDA 通過於淋巴結陽性 HER-2 陽性乳癌輔助性治療的適應症，2008 年增加於淋巴結陰性 HER-2 陽性乳

癌輔助性治療的適應症。而國際性的乳癌診療準繩也將之列入乳癌的輔助性治療建議中¹⁰。

於局部晚期與發炎性乳癌的研究與實證

於局部晚期與發炎性 HER-2 陽性乳癌的新輔助性治療，之前已有不少第二期臨床試驗證實 Trastuzumab 可以提高術前的病理性完全反應率 (pCR)，而第三期臨床試驗於新輔助性化療時配合 Trastuzumab，並於術後復助性治療再使用 Trastuzumab 的試驗結果也於今年發表，證實 Trastuzumab 確實可以提高無事件存活期與完全病理反應率¹¹。

Trastuzumab 於乳癌治療的實證結論與輔助性治療的臨床治療準繩建議

依以上臨床試驗的結果證實 Trastuzumab 分別於 HER-2 過度表現性轉移性乳癌的第一線治療，早期乳癌(或可手術切除乳癌)淋巴結轉移與高危險群淋巴結陰性個案的術後輔助性治療，與局部晚期與發炎性乳癌的新輔助性與輔助性治療的臨床療效。因此查最新的 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 臨床治療準繩於各期別乳癌的輔助性治療都將 Trastuzumab 列入第一級證據強度的建議¹⁰。

我國健保局於 Trastuzumab (如

Herceptin)的使用規範(摘錄自全民健康保險藥品給付規定)：

1. 早期乳癌 (99/1/1)
 - (1) 經外科手術、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後,具 HER2 過度表現 (IHC 3+或 FISH+),且腋下淋巴結轉移之早期乳癌患者,作為輔助性治療用藥。
 - (2) 使用至多以一年為限,一年申請量以 13 小瓶為限(每小瓶 440mg)。
2. 轉移性乳癌
 - (1) 單獨使用於治療腫瘤細胞上有 HER2 過度表現 (IHC 3+ 或 FISH+),曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1、99/1/1)
 - (2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用,使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 (IHC 3+或 FISH+) 者。(93/8/1、95/2/1、99/1/1)
 - (3) 轉移性乳癌且 HER2 過度表現之病人,僅限先前未使用過本藥品者方可使用。(99/1/1)
3. 經事前審查核准後使用。

案例說明

第一案病人之乳癌術前臨床分期是 cT2N1M0 (第二期 B),術後病理報告為 pT3N2aM0 (第三期 A),HER-2 過度表現性乳癌,於接受改良型乳房全切除術(MRM)後,隨即完成輔助性化學治療與局部放射

治療,病患開始自費使用 Herceptin 做為後續輔助性治療,一個月後因健保開放早期乳癌輔助性治療用藥的適應症,醫師代為向健保局提出用藥申請與申復時,分別被以 8/29 顆的淋巴結轉移與 pT3N2 非屬早期乳癌為由核定為不同意給付,因此向全民健康保險爭議審議委員會(爭審會)申請審議。

第二案病人乳癌之術後病理報告為 pT4N3M0(第三期 C),HER-2 過度表現性乳癌,也是於接受 MRM 手術後,隨即完成六次 FEC 輔助性化學治療,接著病患開始自費使用 Herceptin 配合 Taxotere 做為後續輔助性化療,於第三個月也因健保開放早期乳癌輔助性治療用藥的適應症,醫師代向健保分局提出用藥申請與申復時,分別被以已有超過 35/35 顆的淋巴結轉移與非屬早期乳癌為由同樣被核定為不同意給付,因此向爭審會申請審議。

爭點與討論

1. 早期乳癌的通用定義為何？

基本並沒有一致性的定義,於過去的臨床試驗中通常是指沒有轉移或不是局部侵襲性的乳癌,也就較常指的是臨床第一期到三 A 期¹²。但另一較模糊的也被用的定義是指乳癌病灶只局限於乳房,或已有局部淋巴結侵犯的,則其乳房、局部淋巴結與其他可見病灶都能外科切除的即屬早期乳癌。當然其體內可能還有無法偵測到的癌細胞,因此術後不做輔助性治療還有可能會復發的即稱

早期乳癌¹³。於 NCCN 臨床診療準繩中則將乳癌依治療考量分成四組做原則：(1)為純非侵襲性癌(pure noninvasive carcinomas)，包括 LCIS 與 DCIS (即零期 stage0)；(2)為可開刀(operable)，合併或未合併非侵襲性癌的局部性侵襲癌(local-regional carcinomas)(即臨床分期第一、二、及部分三 A 期腫瘤，stage I, II and some stage IIIA)；(3)為無法開刀，合併或未合併非侵襲性癌的局部性侵襲癌(即臨床分期第三期 B、C 及部分三 A 期腫瘤，stage IIIB, IIIC and some stage IIIA)；(4)轉移性或復發性癌(metastatic or recurrent carcinoma)(即第四期，stage IV)¹⁰。主要是 NCCN 為了引用臨床試驗的實證結果做準繩，因此近年較常被用於臨床試驗的進案標準，就被引用為分類的原則。因此一般西文乳癌相關文獻中提及的早期乳癌(early breast cancer)，通常是指 NCCN 分類的第二類，就是可開刀的局部侵襲性乳癌。國內健保局給付規範關於早期乳癌的部分，“腋下淋巴結轉移”應是根據臨床試驗的收案條件設定，是指未包含內乳淋巴結，鎖骨上、下淋巴結及其他遠端淋巴結，但並未規定數目。而“輔助性治療用藥”：是指臨床上未出現可確定之“遠處轉移 Distant Metastasis”時之用藥，若出現轉移則應歸類於申請轉移性乳癌的給付。至於如何界定“遠端轉移”？該用哪些儀器之檢查結果作為依據？腫瘤之生物指標 (Bio Markers)

是否可作為依據？等等。健保規範上並未明文規定。

2. 四個大型使用 Trastuzumab 於輔助性治療的臨床試驗進案條件為何？

NSABP-31 與 NCCTGN9831 剛開始是以 HER-2 陽性與淋巴結轉移可開刀切除的乳癌個案 (operable Her-2 positive breast cancer) 為收案標準，於 2003 年五月才增加淋巴結未轉移高危險個案的進案條件，因此最後兩個試驗中淋巴結轉移 4-9 顆的占 27.2%，大於或等於 10 顆的占 13.9%²。BCIRG 006 收案的是有 71% 淋巴結轉移的個案，且於結果發表時使用早期乳癌(early breast cancer)做標題⁴。HERA 收案則是早期侵襲性乳癌(early-stage invasive breast cancer)經完成局部治療(包括手術或加上放射治療)，與最少四個療程的化學治療(89%為術後輔助性治療，5%術前新輔助性治療(neoadjuvant treatment)，6%兩者都做)，排除 T4 與轉移性乳癌。其中淋巴結轉移大於等於 4 顆以上的占 28%³。因此可見四個臨床試驗並未設定淋巴結侵犯數做為排除條件，共同的原則是可開刀切除的，HERA 甚至也收入部分經術前新輔助性治療達可完全手術切除的個案。健保局公告之使用規範當應是參考這些實證與專家委員會議後所訂，而使用早期乳癌之用詞於規範中。

3. 健保局就申請案件核定為非屬早期乳癌是否適當？

查第一案所附資料臨床分期應為第二

期 B (stage IIB)，病理分期為第三期 A (stage IIIA)，引用以上實證資料，個案符合國外臨床試驗與 NCCN 早期乳癌之收案條件與分類，也符合健保規範，當應可使用 Herceptin 作為輔助性治療用藥。

查第二案所附第一次住院之病歷資料臨床分期當為 T3 之腫瘤(腫瘤 3 公分併乳頭凹陷，但無其他皮膚病變，依 AJCC(American Joint Committee on Cancer)分期原則當屬 T3)，且臨床判斷為可開刀切除，術後病理報告手術邊緣並無癌細胞污染，此符合 HERA 試驗案之收案條件，當為其可以申請使用之理由。健保局審查委員以病理分期記錄為 pT4N3M0 第三期 C (stage IIIC)，認定應是 NCCN 分類的第三類，非屬前面所述早期乳癌之分類，則是有誤用病理分期於分類之疑，因為 NCCN 是臨床治療指引，因此其是使用治療前的臨床分期做分類。加上此案臨床上是屬於高復發危險群的病人，因此輔助性治療當應更積極，而且臨床試驗證據已顯示除了輔助性治療，將 Herceptin 提前至新輔助性治療更能帶來臨床效益¹¹。因此 NCCN 臨床治療準繩將 Herceptin 列入 HER-2 陽性局部侵襲性乳癌，輔助性與新輔助性治療證據強度第一級的用藥建議¹⁰。我國健保局的規範中尚未提列新輔助性治療的適應症，但其中新增的規定中：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，已

限制病人於此期別先使用後如未來復發時再使用的可能性，因此如以臨床效益與未來健保負擔考量，都應同意讓此病人將 Herceptin 作為輔助性治療用藥較為有利。

4. 其他未解的問題：

關於輔助性化學治療多久之後再給 Trastuzumab 才會有臨床效益？以 HERA 的收案允許化療後 6 個月內的乳癌個案參加，依此實證至少六個月內是可接受的原則³。如果再以該研究就觀察組於後來有部份於平均 2 年後才因安全考量轉為注射 Herceptin 一年，其復發率還是明顯比維持觀察組好，與 HER-2 過度表現性乳癌到第二年都還是高復發期，似乎再晚一點才加上 Trastuzumab 可能還是會有臨床效益，不過這有待針對此議題設計的臨床試驗去探討與證實。新輔助性治療其臨床效益與藥物經濟學的研究，目前報告還不夠多，最近也有研究指出部分個案用藥後腫瘤轉為 HER-2 陰性表現，是否會影響後續治療？也是值得進一步探討。另外與化學治療藥物的合併使用或依序使用？輔助性放療與 Trastuzumab 的治療是否確定可以一起進行？對於淋巴結陰性，腫瘤一公分以下，而荷爾蒙接受器陽性的個案，是否可以只使用荷爾蒙與 Trastuzumab 做輔助性治療？⁵

結論與建議

此次兩個爭議案件產生的原因，主要

來自個案的主治醫師與健保局審查委員就健保局公告之規範中，早期乳癌的定義持不同見解，經實證探究顯示委員的審查意見跟實證稍有差異，就臨床觀點考量亦有有於文字解釋，較少就個案病情做臨床審慎評估之不足，為避免未來類似狀況的產生，以下幾個建議提供討論與評估：(1)針對健保局公告之規範如有類似早期乳癌、局部晚期乳癌等臨床用詞，由於目前癌症診療已經普遍使用 AJCC 分期，建議可以如美國 NCCN 臨床診療準繩，加上 AJCC 分期之補充說明，或依國內之現況，由專家擬定國內的標準分類，清楚界定淋巴結的數目/位置代表之意義，明確訂定“決定是否已有遠處轉移”的檢查/檢驗的項目，及初審委員的審查標準共識等，如此當可減少審查委員審查之個人差異；(2)在未決定上述種種變數前，病人的權利應該被置於最有利的基點上。例如兩個案例來說，若無法舉證已具遠端轉移，則應同意給予給付。若已證明遠處轉移（或不屬局部早期之共識）則應給以“轉移性乳癌”之給付規範來審查；(3)建議各區健保局審查委員於面對新開放的藥品適應症能確實建立實證根據的共識，必要時應做相關必要文獻的研讀與討論，避免產生有違實證與錯解健保規範的可能性；(4)健保藥品事前審查事涉病患權益、臨床判斷與健保有限資源與規範之把關等重要工作，因此委員的負擔與責任不小，目前的初審、申復與爭審的流程確實可以減少與防止疏失，但如何減少案件因審查流程造成損失，有賴健保

局與爭審會保持目前持續溝通，與事後的迅速檢討與回饋。讓審查委員有清楚的規範可供事前審查應用，更輕鬆的幫有限的健保資源把關，讓最新但昂貴的治療確實用於最需要的病人，達到最高的臨床與藥物經濟學效益。

參考資料

1. Ross JS, Slodkowska EA, WF Symmans et al. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine *The Oncologist* 2009; 14: 320-368.
2. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:1673-1684.
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:1659-1672.
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with oxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and Trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006

- study. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 94(suppl 1):S5a.
5. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials *BMC Cancer* 2007, 7:153: 1-11.
 6. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T et al. Adjuvant Trastuzumab: A Milestone in the Treatment of HER-2-Positive Early Breast Cancer *The Oncologist* 2006; 11(suppl 1):4—12
 7. Millar JA and Millward MJ. Cost Effectiveness of Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer :A Lifetime Model. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (5): 429-442.
 8. McKeage K and Lyseng-Williamson KA. Trastuzumab: A Pharmacoeconomic Review of its Use in Early Breast Cancer. *Pharmacoeconomics* 2008; 26 (8): 699-719.
 9. Garrison Jr LP, Lubeck D, Lalla D et al. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab in the Adjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer* 2007; 110:489—498.
 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer V2. 2010
 11. 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: 377—84.
 12. Lin A, Rugo HS: The Role of Trastuzumab in Early Stage Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* (2007) 8:47-60.
 13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687—1717.