

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Piqray

學名：alpelisib

事由：

1. 有關台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Piqray[®]（alpelisib，以下簡稱本品）納入給付，並「與 fulvestrant 併用，可治療患有荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性、PIK3CA 突變，且接受 CDK4/6 抑制劑後出現疾病惡化之停經後轉移性乳癌病人」一案，經民國 112 年 12 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為本品之安全性及療效具不確定性，且需併用藥品 fulvestrant 尚未納入健保給付，故建議暫不納入健保給付。
2. 本次建議者提出療效新事證、調降本品建議價格，並針對併用藥品 fulvestrant 提出財務方案。爰此，衛生福利部中央健康保險署函請查驗中心進行評估，以供後續研議參考。
3. 本案後續經民國 113 年 6 月藥品專家諮詢會議提案並建議納入給付，爰本報告據會議結論更新財務影響推估，並一併綜整自《新藥及新特材病友意見分享平台》收集之我國病友意見，以供研議參考。

完成時間：民國 113 年 12 月 12 日

評估結論

一、考量建議者提出之療效新事證為研討會海報資料，未能提供更長期療效追蹤結果或相對療效資訊，且非為經同儕審查文獻，故本報告未更新療效評估內容。

二、醫療倫理

1. 本案無系統性收集之相關資訊可供參考；本報告彙整自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，以供參考。
2. 截至 2024 年 5 月 16 日為止，共收集到 2 筆病友意見；其中 1 筆內容為空白，故最終納入 1 筆由癌症希望基金會收集 4 位病友意見。其中，可判斷 1 名病友符合本案適應症，故納入；2 名病友為 HER2+但為早期病人，故排除；1 名病友為晚期、HER2+，但有使用 CDK 4/6 抑制劑，故排除其用藥經驗。
3. 本次提供意見的病友均未使用過本案藥品。
4. 有 PIK3CA 突變的病友已有肺部轉移，並表示曾經接受過手術，目前使用的藥品包含荷爾蒙治療及愛乳適 (Ibrance[®]; palbociclib) 等。病人自述已有轉移的跡象。
5. 在生活品質方面，病友回應中提及症狀包含腹瀉、噁心嘔吐、食慾不振、行動困難，因轉移至骨頭造成酸痛，無法正常行走。此外，到醫院路途遙遠交通不方便、家人難以照顧亦影響病人與照護者的生活品質。
6. 病友期待新治療可改善骨骼痠痛、減少各項副作用與減少影響生活品質。

三、財務影響評估

1. 建議者本次僅更新本品建議價及藥費推估結果，且沿用前次送件之財務影響推

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估架構，包含以查驗中心分析之 CDK4/6 抑制劑實際用藥人數及治療後惡化比例推估目標病人數，以及依相關文獻設定 PIK3CA 突變率（34.6%）和本品治療時間（7.3 個月）。

2. 本報告對建議者財務影響推估之主要疑慮同前次之評估，認為建議者於本品給付第一年僅計入本品使用人數 50% 之藥費有低估疑慮，故本報告予以調整。本報告另針對較有不確定性的 PIK3CA 突變率進行敏感度分析。
3. 值得注意的是，本品須併用 fulvestrant，然 fulvestrant 尚未取得健保給付，且建議者僅依其提出之藥品給付協議方案計算 fulvestrant 費用，故本報告在此不予估算。建議者與本報告推估未來五年之財務影響結果如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估	
		建議者推估	查驗中心推估
PIK3CA 突變率	34.6%	34.6%	42%
本品使用人數	519 人至 372 人	522 人至 333 人	634 人至 404 人
本品年度藥費 (藥費財務影響)	1.46 億元至 2.04 億元	2.94 億元至 1.88 億元	3.57 億元至 2.28 億元
整體財務影響 (考量 PIK3CA 檢測費*)	1.61 億元至 2.15 億元	3.09 億元至 1.97 億元	3.72 億元至 2.38 億元

*PIK3CA 檢測尚在申請健保給付中，假設每次檢測費用為 10,000 元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議將本品納入給付並提出建議核價方式。本報告依本品建議核價，並調整推估年度為 114 年至 118 年後，重新推估財務影響。預計未來五年本品使用人數約為第一年 564 人至第五年 334 人，本品年度藥費約為第一年 2.51 億元至第五年 1.48 億元。整體財務影響部分，則須另外考量併用藥品 fulvestrant，以及未來可能納入給付的 PIK3CA 檢測費。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）前於 2023 年 3 月函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議將 alpelisib 成分藥品 Piqray[®]（以下簡稱本品）納入健保給付，建議給付規定為「與 fulvestrant 併用，可治療患有荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性、PIK3CA 突變，且接受 CDK4/6 抑制劑後出現疾病惡化之停經後轉移性乳癌病人」。

該案經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2023 年 4 月完成醫療科技評估報告乙份；經 2023 年 7 月三方面對面溝通會議後，建議者提交更新之財務影響資料，查驗中心據此於 2023 年 10 月完成補充報告乙份；後續經 2023 年 12 月健保署藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為本品之安全性及療效具不確定性，且需併用藥品 fulvestrant 尚未納入健保給付，故建議本品暫不納入健保給付。

建議者於 2024 年 2 月提出療效新事證與新財務建議方案，並更新財務影響推估資料。爰此，健保署於 2024 年 3 月再次函請查驗中心進行評估，以供後續研議參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者推估之財務影響

相較於前次送審之財務影響推估資料，建議者本次提交之更新資料並未更動財務影響推估參數及架構，僅調降本品建議給付價格，並且依據併用藥品 fulvestrant 的建議藥品給付協議方案估計其可能產生之健保藥費。本報告基於 fulvestrant 尚未納入健保給付，且顧及商業機密，故不予呈現加入 fulvestrant 藥費之財務影響結果。

建議者推估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 519 人至第五年 372 人，本品年度藥費約為第一年 1.46 億元至第五年 2.04 億元，藥費財務影響等同本品年度藥費；若考量未來將伴隨式診斷納入給付，則推估整體財務影響約為第一年 1.61 億元至第五年 2.15 億元。建議者推估過程說明如後：

1. 臨床使用地位

建議者本次申請的建議給付範圍為「併用 fulvestrant，用於治療患有 HR 陽性、HER2 陰性、PIK3CA 突變，且接受 CDK4/6i 後出現疾病惡化之停經後轉移性乳癌病人」。建議者認為同等臨床地位沒有其他合適的治療選擇與可取代之醫療費用節省，因此設定本品臨床地位為「新增關係」。

2. 目標族群人數推估

- (1) CDK4/6i 使用人數：建議者依照三方面對面溝通會議結論，參考查驗中心於 2023 年 4 月完成之醫療科技評估報告的健保資料分析結果，設定 2019 年至 2022 年 CDK4/6i 用藥人數，並依據最新季度之 CDK4/6i 健保申報量資料（2022 年比起 2021 年用藥人數成長 0.2%），假設 2024 年至 2028 年 CDK4/6i 用藥人數之成長率為每年 0.2%。
- (2) 接受 CDK4/6i 治療後惡化人數：建議者首先依據病人是否為單純骨轉移，將病人區分為第一線或後線接受 CDK4/6i 治療，並參考 Huang 等人於 2020 年的研究[1]設定單純骨轉移比例為 43.5%。後續，依據 MONALEESA-2 試驗設定接受第一線 CDK4/6i 的病人，在接受 CDK4/6i 治療後二年有 50% 惡化、治療後三年有 70% 惡化、治療後四年 80% 惡化；以 MONALEESA-3 試驗，設定接受後線 CDK4/6i 的病人在接受 CDK4/6i 治療後一年有 50% 惡化、治療後二年有 70% 惡化、治療後三年有 80% 惡化。
- (3) PIK3CA 突變病人數：建議者依據其內部估計假設 PIK3CA 檢測率約為第一

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年 60%至第五年 90%，並且考量 CDK4/6i 納入健保已超過四年，假設本品納入給付後第一年及第二年會有歷年用過 CDK4/6i 病人陸續進行 PIK3CA 檢測。PIK3CA 突變率部分，建議者以台灣本土資料設定約有 34.6%病人具 PIK3CA 突變。綜上，建議者推估未來五年目標族群病人數為第一年 519 人至第五年 372 人。

3. 本品使用人數推估

建議者假設 PIK3CA 突變者 100%皆會接受本品治療，推估本品使用人數約為第一年 519 人至第五年 372 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者以調降後之本品建議給付價格、仿單建議用法用量（每日一次 300 毫克，直至疾病惡化），並根據查驗中心建議，參照 BYLieve 試驗之無惡化存活時間中位數（7.3 個月）將二線及後線使用本品之治療時間調整為 7.3 個月[2]。再假設年度本品使用人數會逐月加入使用，每年度藥費為前一年度用藥人數及當年度用藥人數使用本品之各 50%藥費所合計，以此估計未來五年本品年度藥費約為第一年 1.46 億元至第五年 2.04 億元。

5. 其他醫療費用

建議者考量 PIK3CA 伴隨式診斷已於 2020 年 10 月申請納入健保給付，雖然健保尚未給付此伴隨式診斷，但仍估計此伴隨式診斷納入健保給付後之整體財務影響。建議者假設 PIK3CA 檢測費約為 10,000 元/次，推估未來五年伴隨式診斷費用約為第一年 1,500 萬元至第五年 1,080 萬元。

6. 財務影響

建議者推估本品納入健保給付後，藥費財務影響約為第一年 1.46 億元至第五年 2.04 億元；若考量將 PIK3CA 伴隨式診斷費用納入估算，整體財務影響約為第一年 1.61 億元至第五年 2.15 億元。

(二) 查驗中心評論與校正

由於建議者本次更新資料並未更動相關參數設定與評估架構，本報告主要針對本品建議給付價格進行更新，以下簡述本報告之評論與財務影響推估：

1. 臨床使用地位

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

對 HR+/HER2- 的轉移性乳癌病人而言，本品為首個針對 PIK3CA 突變的標靶藥物，依據臨床治療指引[3-5]，雖然目前此類病人於 CDK4/6i 治療惡化後，可以選擇接受其他 AI 或合併 everolimus, exemestane 等治療，但是考量本品納入健保給付後此類治療仍可做為後線使用，本報告認為建議者設定本品臨床地位屬「新增關係」係為合理。

2. 目標族群人數推估

(1) CDK4/6i 使用人數：建議者係根據查驗中心之健保資料分析結果設定 2019 年至 2022 年用藥人數，且本報告分析健保資料庫得知 2021 年相較於 2020 年之 CDK4/6i 新用藥人數成長約 0.2%，故本報告認為建議者假設尚可接受，惟建議者於後續推估中未納入 2019 年之 CDK4/6i 使用人數，因此本報告校正將 2019 年之 CDK4/6i 使用人數納入後續估計。

(2) 接受 CDK4/6i 治療後惡化人數

建議者設定非單純骨轉移比例為 56.49%（第一線 CDK4/6i）、單純骨轉移比例為 43.51%（後線 CDK4/6i）。考量健保給付規定於 2021 年 10 月起修訂 CDK4/6i 使用條件須符合「骨轉移不可為唯一轉移部位」，並經查建議者引用文獻[1]，本報告認為建議者設定單純骨轉移病人會於疾病惡化後再使用 CDK4/6i 之假設為合理，並沿用建議者設定。

CDK4/6i 治療後惡化部分，建議者依據 MONALEESA-2 試驗設定第一線治療病人在治療後二年、治療後三年、治療後四年分別有 50%、70%、80% 惡化，依據 MONALEESA-3 試驗設定後線病人在治療後一年、治療後二年、治療後三年分別有 50%、70%、80% 惡化。根據 Hortobagyi 等人於 2018 年的研究，MONALEESA-2 為針對第一線使用 ribociclib, letrozole 之第三期臨床試驗，追蹤時間中位數為 26.4 個月[6]；而根據 Slamon 等人於 2020 年的研究，MONALEESA-3 為合併 ribociclib, fulvestrant 之第三期臨床試驗，追蹤時間中位數為 39.4 個月，且接受第二線 CDK4/6i 之無惡化存活比例與建議者設定大致相符[7]。本報告考量 MONALEESA-2 試驗追蹤時間較短，另參考一篇針對合併 palbociclib, letrozole 之臨床試驗（PALOMA-2），該試驗有較長之追蹤時間（中位數為 38 個月），因此本報告依 PALOMA-2 試驗之亞洲族群無惡化存活比例，估計接受第一線 CDK4/6i 治療後累計惡化比例第一年至第四年分別為 20%、50%、60%及 65%[8]，後線 CDK4/6i 惡化比例則沿用建議者假設。

(3) PIK3CA 突變病人數：建議者設定檢測率為 60%至 90%，本報告認為過去臨

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

床上應不會特別針對 PIK3CA 突變進行檢測，但本品為首個針對 PIK3CA 突變的藥品，本品給付後之實際檢測情形較難確定，故本報告暫沿用建議者設定，並針對檢測率執行敏感度分析。建議者設定突變率為 34.6%，本報告查獲兩篇國內研究及一篇文獻回顧，Chao 等人於 2023 年發表一篇針對台灣病人之回溯性研究指出約有 42% 之 HR+/HER2- 乳癌病人為 PIK3CA 突變[9]，另一篇國內研究顯示乳癌病人具 PIK3CA 突變之比例約為 38%[10]，一篇彙整各國 PIK3CA 突變率的文獻回顧研究則顯示針對 HR+/HER2- 病人 PIK3CA 突變約為 28% 至 47%[11]，本報告認為 PIK3CA 突變率具不確定性，但建議者之設定尚在可接受範圍內，故沿用建議者之設定，並根據 Chao 等人之研究對 PIK3CA 突變率（42%）進行敏感度分析。

綜上，本報告將 2019 年 CDK4/6i 使用人數納入估計，並調整 CDK4/6i 惡化比例後，推估未來五年目標族群病人數約為第一年 522 人至第五年 333 人。

3. 本品使用人數推估

建議者假設若病人檢測出具有 PIK3CA 突變，則 100% 會接受本品治療。本報告參考臨床治療指引[5]，經檢測具 PIK3CA 突變者治療首選為本品治療，故認為建議者之假設為合理。本報告沿用建議者設定，推估未來五年本品使用人數約為第一年 522 人至第五年 333 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據本品建議給付價格、仿單建議用法用量[12]，並且根據查驗中心建議參考 BYLieve 試驗之 PFS（7.3 個月）作為本品治療時間，對此本報告認為合理；惟建議者估計本品年度藥費之公式為「(前一年本品使用人數×50%+當年本品使用人數×50%)×藥費×使用時間」，本報告認為此估計方式於第一年僅估計本品使用人數 50% 之藥費，使第一年藥費有低估疑慮，故本報告調整推估方式為「當年度本品使用人數×藥費×使用時間」，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.94 億元至第五年 1.88 億元。

5. 其他醫療費用

建議者將 PIK3CA 伴隨式診斷之檢測費納入估計，並且假設 PIK3CA 檢測費約為 10,000 元/次。由於 PIK3CA 伴隨式診斷尚未納入健保給付，因此本報告參照建議者設定之價格，推估未來五年伴隨式診斷檢測費約為第一年 1,510 萬元至第五年 960 萬元。

6. 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告預估本品納入給付後，若不考量伴隨式診斷檢測費，2024 年至 2028 年的藥費財務影響約為第一年 2.94 億元至第五年 1.88 億元；若 PIK3CA 伴隨式診斷檢測費納入健保給付，則未來五年整體財務影響約為第一年 3.09 億元至第五年 1.97 億元。

7. 敏感度分析

(1) PIK3CA 檢測率

考量難以估計將本品納入給付後 PIK3CA 檢測之臨床實踐情形，故將 PIK3CA 檢測率分別調整為 50%至 80%（低推估）、70%至 95%（高推估）進行敏感度分析，結果整理如後表：

項目	基礎分析	低推估	高推估
PIK3CA 檢測率	第一年 60%至 第五年 90%	第一年 50%至 第五年 80%	第一年 70%至 第五年 95%
本品使用人數	第一年 522 人至 第五年 333 人	第一年 435 人至 第五年 296 人	第一年 609 人至 第五年 352 人
藥費財務影響	第一年 2.94 億元至 第五年 1.88 億元	第一年 2.45 億元至 第五年 1.67 億元	第一年 3.43 億元至 第五年 1.98 億元
整體財務影響	第一年 3.09 億元至 第五年 1.97 億元	第一年 2.58 億元至 第五年 1.75 億元	第一年 3.61 億元至 第五年 2.08 億元

(2) PIK3CA 突變率

本報告所查獲之國內研究顯示，HR+/HER2-病人具 PIK3CA 突變比例約為 42%[9]，故據此進行敏感度分析。推估未來五年本品使用人數約為第一年 634 人至第五年 404 人，藥費財務影響約為第一年 3.57 億元至第五年 2.28 億元，整體財務影響約為 3.72 億元至第五年 2.38 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，建議將本品納入給付並提出建議核價方式。本報告依本品建議核價，並調整推估年度為 2025 年至 2029 年後，重新推估財務影響。預計未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數約為第一年 564 人至第五年 334 人，本品年度藥費約為第一年 2.51 億元至第五年 1.48 億元。整體財務影響部分，則須另外考量併用藥品 fulvestrant，以及未來可能納入給付的 PIK3CA 檢測費。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Huang JF, Shen J, Li X, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med* 2020; 8(7): 482.
2. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(4): 489-498.
3. 乳癌診療指引 . 臺北癌症中心 .
<https://www.cancertapei.tw/wp-content/uploads/2022/03/05%E4%B9%B3%E7%99%8C-%E4%B8%AD.pdf>. Published 2022. Accessed March 30, 2023.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer (Version 4.2023). National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2023. Accessed April 6th, 2023.
5. 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.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(7): 1541-1547.
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 514-524.
8. Im SA, Mukai H, Park IH, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1-19.
9. Chao TC, Tsai YF, Liu CY, et al. Prevalence of PIK3CA mutations in Taiwanese patients with breast cancer: a retrospective next-generation sequencing database analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1192946.
10. Huang CC, Tsai YF, Liu CY, et al. Comprehensive molecular profiling of Taiwanese breast cancers revealed potential therapeutic targets: prevalence of actionable mutations among 380 targeted sequencing analyses. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 199.
11. Chang DY, Ma WL, Lu YS. Role of Alpelisib in the Treatment of

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

PIK3CA-Mutated Breast Cancer: Patient Selection and Clinical Perspectives.
Ther Clin Risk Manag 2021; 17: 193-207.

12. 愛克利膜衣錠 50 毫克、150 毫克、200 毫克. Accessed March 30, 2023.