

泛抑癌膜衣錠 (TRUQAP)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	TRUQAP Film-Coated Tablets	成分	capivasertib																												
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司																														
藥品許可證持有商	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司																														
含量規格劑型	160 mg、200 mg；膜衣錠																														
主管機關許可適應症	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)陰性及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人。																														
建議健保給付之適應症內容	同許可適應症。																														
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，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)陰性及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人。																														
建議療程	<p>1. 一般劑量：800 mg (2 粒 200 mg 錠劑)，每日口服兩次，持續 4 天然後暫停 3 天</p> <table border="1" data-bbox="528 1332 1380 1624"> <thead> <tr> <th></th> <th>第 1 天</th> <th>第 2 天</th> <th>第 3 天</th> <th>第 4 天</th> <th>第 5 天</th> <th>第 6 天</th> <th>第 7 天</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>早上</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>不給 藥</td> <td>不給 藥</td> <td>不給 藥</td> </tr> <tr> <td>晚上</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>2 粒 200 mg</td> <td>不給 藥</td> <td>不給 藥</td> <td>不給 藥</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 此治療需與 fulvestrant 注射劑併用。fulvestrant 的建議劑量為 500 mg，分為在第 1 天、第 15 天及第 29 天給藥，之後每月一次。</p>								第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天	早上	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	不給 藥	不給 藥	不給 藥	晚上	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	不給 藥	不給 藥	不給 藥
	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天																								
早上	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	不給 藥	不給 藥	不給 藥																								
晚上	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	2 粒 200 mg	不給 藥	不給 藥	不給 藥																								
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥																														
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付																														

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品以突破創新新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，本報告參考 WHO ATC code、相對療效實證、國際臨床指引、具我國藥品許可證藥品及健保給付情形，認為本案藥品適當參考品為 everolimus。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得兩項隨機對照臨床試驗符合本案 PICOS，為 CAPItello-291 試驗與 FAKTION 試驗；以及一項系統性文獻回顧暨網絡統合分析（Pathak et al. 2025）。相對療效主要實證來自第III期隨機對照臨床試驗 CAPItello-291 試驗。

（二）相對療效

1. CAPItello-291 試驗納入 18 歲以上男性與女性，診斷為復發、惡化的無法手術局部晚期或轉移性乳癌，且 HR 陽性、HER2 陰性（IHC 0 or 1+; IHC 2+ AND ISH^a）病人。局部晚期或轉移性乳癌病人先前必須已接受過芳香環酶抑制劑（aromatase inhibitor, AI）治療；或是病人於早期階段已接受過 AI 單獨或併用其他治療作為輔助或術前輔助治療，且治療期間或治療後 12 個月內復發或惡化。
2. CAPItello-291 試驗共納入 708 位受試者，隨機分派至 capivasertib, fulvestrant 組（355 人）、合併安慰劑, fulvestrant 組（353 人）。在整體族群中有 602 名受試者有進行腫瘤基因序列檢驗結果，其中 289 名受試者（48.0%）具有 PIK3CA/AKT/PTEN 變異。而以整體受試者而言，則是有 40.8% 具有 PIK3CA/AKT/PTEN 變異，另 313 名受試者（44.2%）無此基因途徑變異（其餘為無可用檢體或檢測失敗等而無資料）。整體受試者和有 PIK3CA/AKT/PTEN 變異群體中，病人基期特徵大致平衡，年齡中位數為 58 歲（範圍 26 至 90 歲），77.3% 受試者為停經後女性，所有受試者皆為 HER2 陰性乳癌病人，其中 69.1% 曾接受過 CDK 4/6 抑制劑治療，18.2% 接受過晚期乳癌的化學治療。然而，先前在晚期乳癌時接受過內分泌治療的比例在兩組中稍有差異，capivasertib, fulvestrant 組接受過 1 線比例較安慰劑, fulvestrant 組高（80.8% vs. 71.4%）。試驗結果如後表^b。試驗結果顯示合併 capivasertib, fulvestrant 組在無惡化存活

^a IHC, immunohistochemistry，免疫組織化學染色法；ISH, in situ hybridization 原位雜交技術。

^b 本案藥品適應症為針對 PIK3CA/AKT/PTEN 變異群體，故本報告於此不呈現試驗整體受試者

(progression-free survival, PFS)方面統計上顯著優於合併安慰劑, fulvestrant 組; 整體存活方面數據則尚未成熟。

分析群體 組別	PIK3CA/AKT1/PTEN 變異	
	合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	合併安慰劑, <u>fulvestrant</u>
人數	155	134
主要療效指標		
PFS [§] 中位數, 月 (95% CI)	7.3 (5.5 to 9.0)	3.1 (2.0 to 3.7)
aHR (95% CI) *, p 值	0.50 (0.38 to 0.65) p<0.001	
次要療效指標		
OS 中位數 ^c , 月 (95% CI)	皆未到達	
ORR [§] , no. (%)	38 (28.8)	12 (9.7)
Odds ratio (95% CI) [†]	3.93 (1.93 to 8.04)	
縮寫: PFS: progression-free survival; OS: overall survival; CI: confidence interval; aHR: adjusted hazard ratio; ORR: objective response rate。		
[§] 疾病惡化判定是由試驗研究人員判定; 獨立中央判定研究結果亦相似。		
*風險比(hazard ratio)使用是否肝臟轉移、先前是否使用過 CDK 4/6 抑制劑及地理區域分層的 Cox 比例風險模型計算。		
[†] 使用羅吉斯迴歸(logistic regression)調整控制其他變數的影響, 納入的變數包含是否肝臟轉移、整體族群先前是否接受 CDK 4/6 抑制劑、PIK3CA/AKT1/PTEN 變異族群是否先前接受 CDK 4/6 抑制劑。		

3. CAPItello-291 試驗全體受試者 PFS 預定之次群體分析結果顯示, 結果均與主要分析結果一致。先前接受過、未曾接受過 CDK 4/6 抑制劑的病人, 本案藥品組合均較安慰劑藥品組合佳^d。

先前接受過 CDK 4/6 抑制劑	人數	PFS 中位數, 月, (95% CI)		未調整 HR (95% CI)
		<u>capivasertib,</u> <u>fulvestrant</u>	<u>安慰劑,</u> <u>fulvestrant</u>	
是	496	5.5 (3.9 to 6.8)	2.6 (2.0 to 3.5)	0.62 (0.51 to 0.75)
否	212	10.9 (7.4 to 13.0)	7.2 (4.8 to 7.9)	0.65 (0.47 to 0.91)
PFS: progression-free survival; CI: confidence interval; HR: adjusted hazard ratio				

4. CAPItello-291 試驗生活品質方面, 兩組在 EORTC QLQ-C30 量表及 QLQ-BR23 量表 (說明詳見內文註腳) 方面, 總分變化量相似, 差異未達臨床上具意義的 10。不過, 在腹瀉分數方面, 合併 capivasertib, fulvestrant 組明顯較差。

5. FAKTION 試驗為一項第II期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。試驗納入 18 歲以上、停經女性, 且 HR 陽性、HER2 陰性復發或惡化的無法手術局部

結果, 詳見內文。

^c 由於數據尚未成熟, 此處 hazard ratio 僅供參考, 不具統計意義: 0.69 (95%信賴區間 0.45 to 1.05); 詳見內文。

^d 先前接受過 CDK 4/6 抑制劑病人整體來說, 無惡化存活期較未接受過病人差。

晚期或轉移性乳癌；受試者必須為輔助性 AI 治療期間惡化或治療後復發，或是在轉移性乳癌治療中使用 AI 治療後惡化。此試驗受試者先前均未接受過 CDK 4/6 抑制劑治療。受試者以 1：1 隨機分派接受合併 capivasertib, fulvestrant 組與於合併安慰劑, fulvestrant 組（接受隨機分派人數分別為 69 人與 71 人）。

PIK3CA/AKT1/PTEN 變異次群體（39 人與 37 人）中，無惡化存活期中位數於兩組為 13.4 個月比 3.1 個月（調整後風險比 0.36; 95% CI：0.20 to 0.65; p = 0.0007），整體存活期中位數分別為 39.0 個月與 20.9 個月（調整後風險比 0.44; 95% CI：0.24 to 0.81; p = 0.0076）。

6. Pathak et al. 2025 此項 NMA 中，針對 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異群體比較各項 *PI3K/AKT/mTOR* 治療路徑相關藥物。結果顯示，合併 capivasertib, fulvestrant 組相較 alpelisib, fulvestrant，無惡化存活期有較佳趨勢，但未達統計上顯著差異。

（三）相對安全性

1. CAPItello-291 試驗安全性分析群體中，合併 capivasertib, fulvestrant 組發生所有不良事件比例明顯較安慰劑組高，嚴重不良事件（serious adverse events）發生比例亦較高（16.1% vs. 8.0%），且因不良事件停止治療比例亦較高（13.0% vs. 2.3%）。所有不良事件發生比例最高者為腹瀉（72.4% vs. 20.0%）、皮疹（38.0% vs. 7.1%）、噁心（34.6% vs. 15.4%）；且前二者嚴重度三級事件亦顯著較多。

不良事件， 人數（%）	合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 組 (355 人)			合併 <u>安慰劑, fulvestrant</u> 組 (350 人)		
	所有	三級	四級	所有	三級	四級
所有 AE	343 (96.6)	139 (39.2)	9 (2.5)	288 (82.3)	44 (12.6)	10 (2.9)
腹瀉	257 (72.4)	33 (9.3)	0	70 (20.0)	1 (0.3)	0
皮疹†	135 (38.0)	43 (12.1)	0	25 (7.1)	1 (0.3)	0
噁心	123 (34.6)	3 (0.8)	0	54 (15.4)	2 (0.6)	0
疲憊	74 (20.8)	2 (0.6)	0	45 (12.9)	2 (0.6)	0

AE, adverse event，不良事件。

*安全性評估族群包含至少接受過一劑 capivasertib、fulvestrant、安慰劑受試者。

†皮疹包含(rash, rash macular, maculopapular rash, rash papular, and rash pruritic)。

2. CAPItello-291 試驗高血糖的不良事件中，合併 capivasertib, fulvestrant 組發生率為 16.3%，較合併 安慰劑, fulvestrant 組（3.7%）高；高血糖事件大多數為一級或二級不良事件，通常發生於治療初期（中位數為 15 天），對於本身有高血糖風險的受試者，需要頻繁監測空腹血糖。一名受試者因 4 級高血糖停止試驗治療，其本身有肥胖的病史，後來因合併感染而死亡。

3. FAKTION 試驗方面，最常見的 3 級以上不良事件為高血壓、腹瀉與皮疹，合併 capivasertib, fulvestrant 組有一例肺炎為嚴重不良事件疑似與治療有因果關係，另有一例發生非典型肺炎引起的死亡不良事件也被研究人員認為與藥物治療

有關。在 1/2 級不良事件中，合併 capivasertib, fulvestrant 組有 27 例高血糖不良事件 (39%)，合併安慰劑, fulvestrant 組為 9 例 (13%)。

4. Pathak et al. 2025 此項 NMA 中，針對 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異群體比較各項 *PI3K/AKT/mTOR* 治療路徑相關藥物。結果顯示，合併 capivasertib, fulvestrant 組相較 alpelisib, fulvestrant，嚴重度 3 級以上不良事件發生風險有較佳趨勢，但腹瀉、皮膚毒性則有劣是傾向，惟均未達統計上顯著差異。

四、醫療倫理：查無系統性收集資訊可供參考。本報告參考主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見以彌補不足之處。加拿大 CDA-AMC 與英國 NICE 醫療科技評估組織報告中收集到病友意見如下：

- (一) 病友團體與病人專家指出轉移性乳癌對於病人生活品質產生了重大的影響，特別是 20 至 40 歲年輕的族群，面臨著生育或是家庭規劃的挑戰、人際關係的影響、身體樣貌的改變、社交與性生活、孤立感、職業中斷及財務問題，並造成病人恐懼、焦慮。
- (二) 現對於 HR 陽性、HER2 陰性乳癌的標靶治療選擇有限，預後和延長生存期效果也不佳，特別是在第一線內分泌療法失敗之後。
- (三) 病人期待獲得耐受性佳、延緩疾病惡化、改善生活品質的治療。

五、成本效益：

- (一) 建議者未提供相關本土藥物經濟學研究。
- (二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於民國 113 年 9 月建議有條件給付 capivasertib 合併 fulvestrant 用於治療 HR+、HER2-局部晚期或轉移性乳癌的女性成人病人，且有一個或多個 *PIK3CA/ AKT1/ PTEN* 變異，並接受至少一種內分泌治療後出現惡化，或在完成輔助治療 (adjuvant therapy) 後 12 個月內復發。鑑於 NMA 的限制，CDA-AMC 基礎分析僅針對 capivasertib, fulvestrant 與單獨使用內分泌治療進行比較。CDA-AMC 基礎分析結果顯示，相較於單獨使用內分泌治療，capivasertib, fulvestrant 合併治療的 ICER 值為 221,165 加幣/QALY gained。若要使 capivasertib, fulvestrant 合併治療在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下具有成本效益，至少需要 85% 的價格降幅。
2. 澳洲 PBAC 於民國 113 年 11 月公布的會議結果為不建議給付 capivasertib 用於治療 HR+/HER2 局部晚期不可切除或轉移性乳癌，且有 AKT 變異並在內分泌治療期間或之後復發或疾病惡化的病人。PBAC 認為以目前價格計算，capivasertib 的 ICER 值過高，且可能被低估，因為模型中採用過於樂觀的假設，尤其是納入 capivasertib 對 OS 的潛在效益，以及使用 fulvestrant 作為比較策略。
3. 至民國 114 年 2 月 27 日止，英國 NICE 尚未公告審議結果，目前正在審議中。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者設定未來五年 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率約為第一年 40%至第五年 61%，本報告諮詢臨床專家意見表示，若基因檢測通過健保給付，檢測率可能較建議者之設定更高，本報告認為建議者之設定可能低估財務影響而使評估結果具有不確定性。
- (二) 本報告以建議者敏感度分析設定之檢測率為第一年 50%至第五年 70%重新推估財務影響，本報告及建議者之財務影響推估結果綜整如後。

項目	建議者	查驗中心
本品治療組合使用人數	第一年 180 人至第五年 370 人	第一年 230 人至第五年 420 人
本品治療組年度藥費	第一年 1.94 億元至第五年 4.12 億元	第一年 2.47 億元至第五年 4.69 億元
藥費財務影響	第一年 1.80 億元至第五年 3.85 億元	第一年 2.29 億元至第五年 4.38 億元
總額財務影響	第一年 1.94 億元至第五年 4.09 億元	第一年 2.46 億元至第五年 4.65 億元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	TRUQAP	Afinitor
主成分/含量	capivasertib ; 160 mg、200 mg	everolimus ; 5mg
劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	錠劑/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L01EX27	L01EG02
主管機關許可適應症	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) 陰性及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人。	合併 exemestane 適用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用過 letrozole 或 anastrozole 復發或惡化之停經後晚期乳癌患者。
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 與 exemestane 併用，作為先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)之轉移性乳癌病人的治療，且使用本品無效後，不得申請 CDK4/6 抑制劑藥品。 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以3個月為限。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每3個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。 限每日最大劑量為 10mg。

健保給付價	擬訂中	544 元
仿單建議劑量與用法	800 mg (2 粒 200 mg 錠劑)，每日口服兩次，持續 4 天然後暫停 3 天	每日一次，每次 10 mg。
療程	持續治療直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。	觀察到臨床效益或在出現不能接受的毒性反應前，應持續治療。
每療程花費	擬訂中	3 萬元 (每四週)
參考品建議理由 (請打勾“✓”)		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		
具間接比較 (indirect comparison)		✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	<p>於 113 年 9 月公告，建議有條件給付 capivasertib 與 fulvestrant 併用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)陰性局部晚期或轉移性乳癌的成人病人^e，經過至少一種內分泌治療後出現疾病惡化，或在完成輔助性治療(adjvant therapy)後 12 個月內復發，且具有以下條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 歲以上成人 • 具有 HR 陽性、HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌診斷證明 • 有 <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 基因突變檢測結果 • 至少接受過一線內分泌治療的轉移性乳癌，或在完成輔助性治療後 12 個月內疾病惡化 • 病人須具備 ECOG^f或 WHO 日常體能狀態評分 0 或 1 分 • 只有合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 治療情況下能獲得給付 <p>此外，不應在以下情境使用此治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 先前治療使用 fulvestrant 後惡化 • 已接受超過兩線以上的賀爾蒙治療 • 轉移階段已經接受過一線的化學治療
PBAC(澳洲)	<p>於民國 113 年 11 月會議建議給付用於經內分泌治療後復發或惡化的不可手術之局部晚期或轉移性乳癌病人，且具有 threonine protein kinase (AKT) 路徑基因突變。</p> <p>由於尚未公布報告，詳細給付規定與理由尚未可得。</p>
NICE(英國)	至 113 年 3 月 7 日止未查獲建議報告；評議尚在進行中。

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

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

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

^e Health Canada 核可適應症限用於女性，但委員會因平等考量建議給付不限性別。

^f ECOG PS：美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, ECOG PS)分數評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。

【泛抑癌膜衣錠 160/200 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 03 月 18 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

1. 疾病簡介

當病人診斷為乳癌時，必須對賀爾蒙受體（hormone receptors, HR）與第二型人類表皮生長因子受體（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）進行檢測，這些檢測數據對於治療選擇及預後都非常重要，可以分為雌激素受體（estrogen receptor, ER）和／或黃體素受體（progesterone receptor, PR）陽性、第二型人類表皮生長因子受體過度表現（HER2 overexpression）或基因擴增（HER2 gene amplification），及雌激素受體、黃體素受體與 HER2 三者受體陰性[1]。依照上述受體表現量彙整乳癌亞型如表三[2]。

癌症期別部分，根據晚期乳癌國際共識會議制定的晚期乳癌共識指引（advanced breast cancer consensus guidelines, ABC guidelines）將無法手術的局部晚期乳癌（locally advanced breast cancer, LABC）及轉移性乳癌（metastatic breast cancer, MBC）定義為晚期乳癌。晚期轉移性乳癌目前仍是一種無法治癒的疾病，但隨著治療技術演進，目前已有第二型人類表皮生長因子受體陽性、荷爾蒙受體陽性合併 HER2 陰性的晚期乳癌病人的治療方式[3]。

表三、乳癌亞型分類表[2]

乳癌亞型(subtype)	比例	定義
管腔 A 型	60%至 70%	ER 陽性和 PR 陽性、HER2 陰性、 低 Ki-67*
管腔 B1 型		ER 陽性和／或 PR 陽性、HER2 陰性、 高 Ki-67*
管腔 B2 型 (管腔 HER2 型)	15%至 20%	ER 陽性和／或 PR 陽性、HER2 陽性
HER2 陽性型		ER 陰性和／或 PR 陰性、HER2 陽性
三陰性型	10%至 15	ER 陰性、PR 陰性、HER2 陰性

ER: estrogen receptor ; PR: progesterone receptor ; HER2: human epidermal growth factor receptor 2
*Ki-67 為細胞生長分裂速度指數，細胞分裂越快，表現量越高

根據我國國民健康署 2022 年癌症登記報告，乳癌為當年度十大癌症發生率第一位，十大癌症死亡率則位居第四[4]。參考台灣癌症登記中心公告的 2021 年長表申報 17 種癌症特定因子 (SSF) 分布統計表 HR 陽性/ HER2 陰性的病人佔所有乳癌的 61.06%，進一步以癌症期別區分，HR 陽性/ HER2 陰性佔所有第 III 期乳癌病人的 57.73%、第 IV 期乳癌病人的 56.35%[5]。

日本一項研究分析全基因體分析資料庫 (comprehensive genomic profiling, CGP) 2019 年 6 月至 2023 年 12 月共 3,776 名乳癌病人數據，歸納 100 種最常見的乳癌基因突變類型，其中 1,853 名為 ER 陽性 HER2 陰性乳癌病人，*PIK3CA* 基因突變病人共 731 名 (39.4%)，而具有 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 基因突變病人共 944 名 (50.9%) [6]。我國針對乳癌基因檢測研究中，以 116 份乳癌病人檢體進行常見的基因突變檢測，*PIK3CA* 約佔 39.7%、*AKT1* 佔 4.3%、*PTEN* 佔 3.4%[7]，*PIK3CA* 基因突變比例與日本研究結果相似。

2. 臨床治療指引

針對 HR 陽性/ HER2 陰性且接受內分泌治療後出現疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌病人，本報告參考美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指引及歐洲 European Society for Medical Oncology (ESMO) 指引[8, 9]。

美國 NCCN 於 2025 年 1 月發布 2025 年第一版乳癌治療指引，指引針對 ER 陽性和／或 PR 陽性、復發性無法手術 (局部或區域性) 或第四期 (M1 期^f) 乳癌建議全身性治療，若有器官轉移危急症狀 (visceral crisis)^g建議選擇全身性化

^f M1 期為癌細胞轉移至遠端器官或細胞組織，亦屬於 IV 期。

^g 根據第五版 ESO-ESMO 國際共識指引，針對晚期乳癌器官轉移危急症狀定義為：「透過症狀及徵兆，實驗室檢查結果評估為疾病快速惡化，界定病人處於嚴重器官功能障礙。器官轉移危急

學治療。

若尚未發生器官轉移危急症狀，第一線首選治療^h內分泌治療（endocrine therapy, ET），選項包括合併 CDK 4/6 抑制劑ⁱ、芳香環酶抑制劑（aromatase inhibitors, AI）、或合併 CDK 4/6 抑制劑, fulvestrant，如表五呈現。

經第一線治療後惡化或產生不可耐受毒性，且不是內分泌治療難治型（endocrine therapy refractory）腫瘤，第二線治療能考慮未曾使用過的內分泌治療合併或不合併標靶治療；若經 3 個連續內分泌治療後沒有得到臨床益處，或治療過程發生器官轉移危急症狀，則改以全身性化學治療。

第一線治療後復發或惡化，採取第二線治療，後續治療選擇與第一線使用的治療有關，彙整如下（其他治療建議參見表五）：

1. 若第一線並未使用 CDK 4/6 抑制劑治療病人，第二線治療可以選擇合併 fulvestrant, ribociclib (category 1^j)、合併 fulvestrant, abemaciclib (category 1) 或合併 fulvestrant, palbociclib (category 1)。
2. 若為 HER2 陰性具有 *PIK3CA*、*AKT1* 突變或 *PTEN* 變異 (alteration)，部分突變點可選擇對應的標靶藥物組合（如表四）
3. 合併 everolimus, 內分泌治療 (exemestane、fulvestrant、tamoxifen)

表四、HR 陽性、HER2 陰性乳癌標靶治療與相關生物標記檢測表

生物標記 (僅摘錄部分突變點)	FDA 核可治療藥物	NCCN 證據等級	NCCN 首選類別
<i>PIK3CA</i> 突變	合併 <u>inavolisib, palbociclib, fulvestrant</u> *	category 1	特定情境下的首選治療
<i>PIK3CA</i> 突變	合併 <u>alpelisib, fulvestrant</u> †	category 1	首選的第二線或後續治療
<i>PIK3CA</i> 、 <i>AKT1</i> 突變 或 <i>PTEN</i> 變異	合併 <u>capiwasertib, fulvestrant</u> ‡	category 1	在特定族群中首選的第二線治療或後

症狀不僅是內臟轉移，還包含重要器官的功能受損，需要有快速有效的治療」

^h 首選 (preferred)、其他建議 (other recommended) 及在特定情況有用 (useful in certain circumstances)。首選代表該療法具有較優的療效、安全性及證據 (在適當的情況下包含可負擔性)；其他建議代表療效較低、毒性較高或證據較不成熟 (或者針對類似指標的可負擔性較低)；在特定情況有用則代表可用於特定的病人群。

ⁱ Cyclin-dependent kinase 4 and 6

^j NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證 (實證至少有，一項第三期隨機對照試驗或一項高品質穩健之統合分析)，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2A 為根據較低等級實證 (實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析)，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識 (專家小組 85% 以上)；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識 (專家小組 50% 以上但未達 85%)。

			續治療‡
<i>ESR1</i> 突變	elacestrant§	category 2A	其他推薦的後續治療
縮寫: HR: hormone receptors; HER2:human epidermal growth factor receptor 2; FDA: U.S. food and drug administration; PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; AKT1: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; PTEN: phosphatase and tensin homolog; ESR1: estrogen receptor 1			
*治療適用於內分泌治療期間疾病惡化或完成內分泌治療 12 個月內發生疾病復發情況。			
†alpelisib 於患有第一型糖尿病或未控制的第二型糖尿病病人安全性尚未確定。			
‡乳癌成人病人經過一次以上內分泌治療 (包含一種 CDK4/6 抑制劑治療) 後出現疾病惡化或復發且具有 <i>PIK3CA</i> 、 <i>AKT1</i> 突變或 <i>PTEN</i> 變異時可選擇此治療			
§經過內分泌治療疾病惡化後評估 <i>ESR1</i> 突變			

歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2023 年發表的泛亞洲版指引 (Pan-Asian adaptation) [9]，針對 HR 陽性、HER2 陰性轉移性乳癌病人治療，若病人無緊急器官衰竭 (imminent organ failure) 或器官衰竭風險，建議的治療流程如圖一所示。第二線治療選項包括 fulvestrant (視前次治療決定是否合併 CDK 4/6 抑制劑)、合併 everolimus, exemestane (建議等級 I^k, B^l) 或合併 everolimus, fulvestrant (建議等級 I, B)、若有 *PIK3CA* 突變則合併 fulvestrant, alpelisib (建議等級 I, B; MCBS 2^m; ESCAT I-Aⁿ)、若有生殖細胞 *BRCA/PALB2* 突變則選擇 PARP 抑制劑 (建議等級 I, A; MCBS 4; ESCAT I-A)。

^k ESMO 證據等級由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II 表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；III 表示為前瞻性世代研究；IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究；V 表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。

^l ESMO 建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效證據或效益不足，沒有大於風險或缺點。D 表示通常不推薦，具有中等證據反對其療效或顯示有不良事件；E 表示永不推薦，具有強烈證據反對其療效或顯示有不良事件。

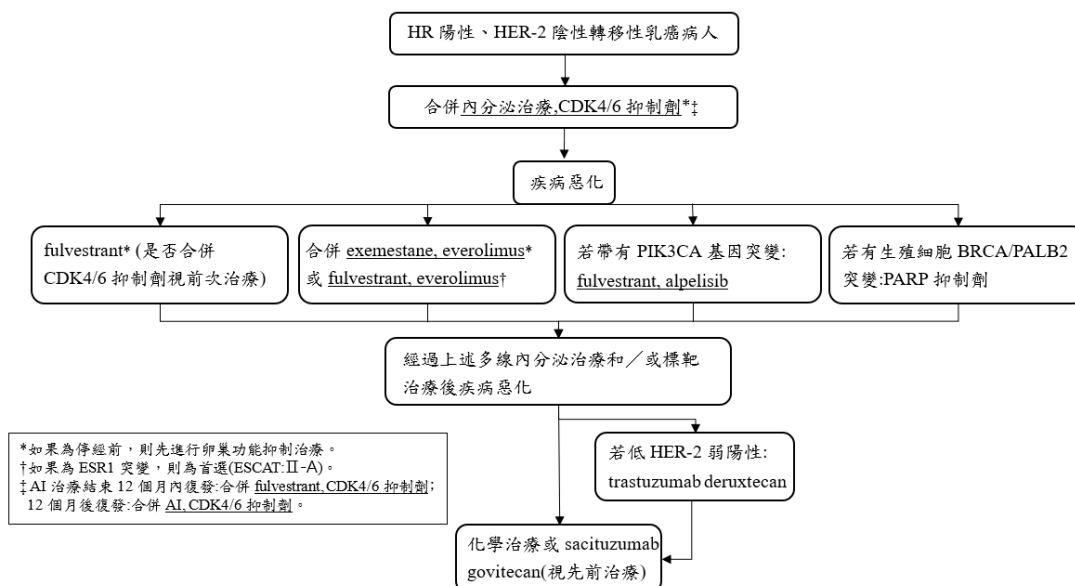
^m ESMO-MCBS V1.1 是為了凸顯能夠實質改善癌症病人存活期和/或生活品質的治療方法，且目的為將這些試驗與一些效益有限或僅具邊緣效益的試驗區分出來。MCBS 針對治癒性療法分為 A 至 C 級，對非治癒性療法分為 1 至 5 級；等級落於 A、B、4 或 5 表示此療法具有實質的臨床效益，且需要加速評估此療法的價值與成本效益。

ⁿ ESCAT 評分僅適用於基因變異與用藥，此評分由指引作者定義經 ESMO 驗證，分為分別為：I 級、II 級、III 級、IV 級、V 級、X 級；I-A 為經前瞻性隨機臨床試驗證明，對於特定腫瘤型態的藥物具臨床定義上改善存活期效果。

表五、NCCN 指引建議

全身性治療針對 ER 陽性和／或 PR 陽性、復發性無法手術(局部或區域性)或第四期(M1 期)*，HER2 陰性停經後或停經前接受卵巢切除或卵巢功能抑制治療	
第一線首選治療選項(Preferred regimens)	第二線和／或後續治療
<p>合併芳香環酶抑制劑(AI), CDK4/6 抑制劑†：</p> <p><u>AI, ribociclib</u> (category 1) ‡</p> <p><u>AI, abemaciclib</u>、<u>AI, palbociclib</u></p> <p>如果在內分泌治療期間疾病惡化，或完成內分泌治療後 12 個月內復發可以考慮合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑†：</p> <p><u>fulvestrant, ribociclib</u> (category 1) §</p> <p><u>fulvestrant, abemaciclib</u> (category 1) §</p> <p><u>fulvestrant, palbociclib</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> 若先前未使用 CDK4/6 抑制劑¶： <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>fulvestrant, ribociclib</u> (category 1)、合併 <u>fulvestrant, abemaciclib</u> (category 1) 或合併 <u>fulvestrant, palbociclib</u> (category 1) HER2 陰性, <i>PIK3CA</i>、<i>AKT1</i> 突變或 <i>PTEN</i> 變異(alteration)：參考表四、標靶治療與相關生物標記檢測表。如果使用 <i>PI3K</i> 抑制劑期間出現惡化，有限的試驗數據支持使用另一種含 <i>PI3K</i> 路徑抑制劑的治療方案。 合併 <u>everolimus, 內分泌治療</u>(<i>exemestane</i>、<i>fulvestrant</i>、<i>tamoxifen</i>) 如果使用包含 <i>everolimus</i> 的治療組合期間出現疾病惡化，目前沒有試驗數據支持使用另一種 <i>everolimus</i> 的治療組合進行治療。對於符合 BOLERO-2 試驗資格標準(在 12 個月內或在非 AI 治療出現惡化者)病人，可以考慮合併 <u>everolimus, exemestane</u>。 標靶治療：依據 <i>PIK3CA</i>、<i>AKT1</i> 突變或 <i>PTEN</i> 變異(alteration)、<i>BRCA1/2</i>、<i>PALB2</i> 的 germline 突變、<i>NTRK</i> 融合、微衛星不穩定性(MSI-H)、<i>RET</i> 融合選擇標靶藥物。
第一線治療特定情況有用	第二線治療特定情況有用
<p>適用於 HER2 陰性具有 <i>PIK3CA</i> 突變的腫瘤，在內分泌治療期間疾病惡化或在輔助內分泌治療後 12 個月內復發，參考表四、標靶治療與相關生物標記檢測表</p>	<p><i>megestrol acetate</i>、<i>estradiol</i></p> <p><i>abemaciclib</i>：適用於腫瘤轉移時，經過先前的內分泌治療和化學治療後出現惡化</p>

	<p>標靶治療：依據 <i>PIK3CA</i>、<i>AKT1</i> 突變或 <i>PTEN</i> 變異(alteration)、germline 的 <i>BRCA1/2</i>、<i>PALB2</i> 突變、<i>NTRK</i> 融合、微衛星不穩定性(MSI-H)、<i>RET</i> 融合選擇標靶藥物。</p>
<p>其他用於一線和／或後續治療建議：</p> <p>對於 HER2 陰性和 <i>ESR1</i> 突變的腫瘤，且事先接受過一至兩種內分泌治療(包括一種含有 CDK4/6 抑制劑)後出現疾病惡化：elacestrant (category 2A) 合併 <u>fulvestrant, aromatase inhibitor</u> (anastrozole, letrozole) (category 1)、fulvestrant、anastrozole、letrozole、tamoxifen、exemestane</p>	
<p>縮寫：AI:aromatase inhibitors, CDK4/6: Cyclin-dependent kinase 4 and 6, HR: hormone receptors, HER2:human epidermal growth factor receptor 2, PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; AKT1: v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; PTEN: phosphatase and tensin homolog; ESR1: estrogen receptor 1; BRCA1/2: breast cancer 1/2, early onset; PALB2: partner and localizer of BRCA2; NTRK: neurotrophic tyrosine kinase, receptor; MSI-H microsatellite instability-high; RET: ret proto-oncogene</p> <p>*建議骨質疏鬆高風險的病人(年齡>65 歲、家族病史、長期使用類固醇)進行 AI 治療前進行骨質密度評估。</p> <p>†關於 CDK4/6 抑制劑選擇存在爭議，因為這些藥物之間沒有直接比較，並起在第三期隨機試驗中，研究對象存在一些差異。</p> <p>‡在第三期隨機對照試驗中顯示出整體存活期的好處。</p> <p>§在第三期隨機對照試驗中 fulvestrant, ribociclib 及 fulvestrant, abemaciclib 顯示出一線治療對於整體存活期的好處。</p> <p>¶在第三期隨機對照試驗中，合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑(ribociclib, abemaciclib, palbociclib)顯示出二線治療對於整體存活期的好處。</p> <p> 如果在使用 palbociclib 期間出現疾病惡化，則有限的第二期試驗數據支持在二線治療中使用 ribociclib。</p> <p>首選(preferred)、其他建議(other recommended)及在特定情況有用(useful in certain circumstances)。首選代表該療法具有較優的療效、安全性及證據(在適當的情況下包含可負擔性)；其他建議代表療效較低、毒性較高或證據較不成熟(或者針對類似指標的可負擔性較低)；在特定情況有用則代表可用於特定的病人群。所有建議均為 2A，除非另有其他說明</p>	



圖一、針對 HR 陽性/HER 陰性轉移性乳癌 ESMO 建議的治療流程

我國臺灣乳房醫學會發布 2023 年賀爾蒙陽性轉移性乳癌共識[10]，在二線治療選擇部分，經內分泌治療後疾病惡化者第二線治療建議合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑 (建議等級 I, Aⁿ)、經內分泌和/或 CDK4/6 抑制劑治療後疾病惡化，若有 *PIK3CA* 突變則合併 fulvestrant, alpelisib (建議等級 I, B)，詳細內容彙整於表六。

表六、臺灣乳房醫學會賀爾蒙陽性轉移性乳癌第二線治療共識

共識內容	證據等級	建議等級
經內分泌治療後疾病惡化病人，第二線治療可使用合併 <u>fulvestrant, CDK4/6 抑制劑</u>	I	A
經內分泌治療和/或 CDK4/6 抑制劑治療後疾病惡化，若有 <i>PIK3CA</i> 突變，則合併 <u>fulvestrant, alpelisib</u> 為治療選擇之一	I	B
經內分泌治療和/或 CDK4/6 抑制劑治療後疾病惡化，合併 <u>everolimus</u> , 內分泌治療為治療選擇之一	I-II	B
HR 陽性、HER2 陰性轉移性乳癌病人經過經合併內分泌治療, CDK4/6 抑制劑治療後疾病惡化，以 CDK4/6 抑制劑合併其他內分泌治療是治療選擇之一(在經過合併內分泌治療, CDK4/6 抑制劑治療後惡化，以其他內分泌治療合併 <u>ribociclib</u> 與安慰劑相比，顯著改善無惡化存活期[11])	II	B

ⁿ 此共識指引建議等級分為 A 至 D，A 為強烈建議使用，D 為不建議使用；證據等級分為 I 至 III 級，I 級為證據來源至少一項適當設計的隨機對照試驗；II 級為至少一項良好設計臨床試驗(非隨機性試驗)或多中心、多時間序列病例對照研究或呈現顯著結果的非對照試驗；III 級為證據來源為專家意見或描述性研究。

共識內容	證據等級	建議等級
HR 陽性、HER2 陰性、 <i>ESR-1</i> 突變轉移性乳癌經過至少一線內分泌治療後惡化，可以選擇性雌激素受體向下調節劑(selective estrogen receptor down-regulator, SERD)如 elacestrant、fulvestrant 治療	I	A
經過至少一線內分泌治療後惡化，具有 <i>PIK3CA/ AKT1/ PTEN</i> 突變的轉移性乳癌，合併 <u>Capivasertib, fulvestrant</u> 治療為治療選擇之一(此治療組合於試驗中對於非 <i>AKT</i> 突變族群仍顯現出療效)	I	A
HR 陽性、HER2 陰性轉移性乳癌病人經過至少一線內分泌治療後惡化，合併 <u>tucidinostat, exemestane</u> (僅有亞洲試驗，尚未有全球性試驗)	II	A
縮寫：CDK4/6: Cyclin-dependent kinase 4 and 6, HR: hormone receptors, HER2:human epidermal growth factor receptor 2, <i>PIK3CA</i> : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; <i>AKT1</i> : v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; <i>PTEN</i> : phosphatase and tensin homolog; <i>ESR1</i> : estrogen receptor 1		

綜上，本案藥品 capivasertib 被 NCCN 指引與我國 2023 年乳癌共識建議與 fulvestrant 併用，做為 HR 陽性/HER 陰性曾接受內分泌治療後出現疾病惡化之轉移性乳癌且病人具有 *PIK3CA*、*AKT1* 突變或 *PTEN* 變異的治療選項。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 (Trugap[®] 5 mg tablet) 膜衣錠，主成分為 capivasertib 是一種對於絲胺酸/蘇胺酸激酶 *AKT* 三種同功型 (*AKT1*、*AKT2* 及 *AKT3*) 的選擇性抑制劑。*AKT* 是 *PI3K* (phosphatidylinositol 3-kinase) 訊息傳遞級聯反應的樞紐節點，調控多種細胞程序，包括細胞存活、增生、細胞週期、代謝、基因轉錄及細胞遷移。腫瘤中的 *AKT* 活化，是由於其他訊息傳遞路徑的上游活化、*AKT* 突變、*PTEN* (Phosphatase and Tensin Homolog) 功能喪失，以及 *PI3K* 催化次單元 (*PIK3CA*) 突變所造成的結果[12]。

建議者建議本案藥品 capivasertib 納入健保給付，建議之給付規定同食品藥物管理署核可適應症為「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) 陰性及具 *PIK3CA/ AKT1/ PTEN* 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人」，本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與本案藥品具有相近治療地位之藥品，說明如後：

(一) WHO ATC 分類碼[13]

本報告於世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）頁面，查詢本案申請藥品 capivasertib 之 ATC 分類碼是 L01EX27，L01EX 為其他蛋白激酶抑制劑（Other protein kinase inhibitors）ATC 分類碼前 5 碼同屬 L01EX 者共有種 26 成分，除本案藥品外，未有其他成分取得我國藥品許可證且核准適應症為乳癌。

（二）衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁，查詢條件以「晚期乳癌」、「轉移性乳癌」作為適應症（藥品）關鍵字，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，共查獲 100 筆資料，經排除 HER2 陽性、三陰性乳癌治療藥物 atezolizumab 以及化療藥品後，除本案藥品 capivasertib 外，尚有 anastrozole、exemestane、everolimus、abemaciclib、tamoxifen、letrozole、toremifene、fulvestrant、tucidinostat、palbociclib、ribociclib、alpelisib、olaparib、talazoparib、sacituzumab govitecan 成分藥品之許可適應症涵蓋晚期乳癌或轉移性乳癌。

（三）衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢及藥品給付規定[14]

經查詢健保署網頁之健保用藥品項查詢網頁以及最新公告之藥品給付規定第九節抗癌瘤藥物，目前在我國已上市用於晚期乳癌或轉移性乳癌的藥品中，已經健保收載用於「荷爾蒙受體(或雌激素受體)陽性乳癌」之品項包括 abemaciclib、anastrozole、letrozole、exemestane、toremifene、tamoxifen、ribociclib、palbociclib、everolimus 之成分藥品。

（四）與本案治療組合具有相近治療地位之藥品

參考美國國家癌症資訊網於 2025 年 1 月發布 2025 年第一版乳癌治療指引，指引針對 ER 陽性和／或 PR 陽性、復發性無法手術（局部或區域性）或第四期（M1 期）乳癌建議全身性治療[8]，第二線和／或後續治療可選擇合併 everolimus、內分泌治療（exemestane、fulvestrant、tamoxifen）（category 2A）；先前未使用 CDK4/6 抑制劑，建議合併 fulvestrant、CDK4/6 抑制劑（category 1）；經基因檢測，若生物標記 PIK3CA 突變可選擇合併 inavolisib、palbociclib、fulvestrant（category 1）或合併 alpelisib、fulvestrant（category 1）、生物標記為 PIK3CA 突變、AKT1 突變或 PTEN 變異合併 capivasertib、fulvestrant（category 1）^o、ESR1 突變則選擇 elacestrant（category 2A）。

我國乳房醫學會賀爾蒙陽性轉移性乳癌第二線治療共識[10]，經內分泌治療

^o NCCN 建議乳癌成人病人經過一次以上內分泌治療(包含一種 CDK4/6 抑制劑治療)後出現疾病惡化或復發且具有 PIK3CA、AKT1 突變或 PTEN 變異時可選擇此治療。

後疾病惡化病人，第二線治療建議合併 fulvestrant, CDK4/6 抑制劑、經內分泌治療和／或 CDK4/6 抑制劑治療後疾病惡化，合併 fulvestrant, alpelisib(若有 *PIK3CA* 突變)、合併 everolimus, 內分泌治療、合併 內分泌治療, CDK4/6 抑制劑治療後疾病惡化，可選擇合併 CDK4/6 抑制劑、其他內分泌治療、合併 capivasertib, fulvestrant 治療(具有 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 變異)、合併 tucidinostat, exemestane。

綜合考量國際治療指引建議與健保給付條件等資料，本報告彙整與建議者提出建議之目標族群，具有相近治療地位之藥品於表七。

表七、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅摘錄與本案相關之上市許可適應症及健保給付條件）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症(僅列晚期乳癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
L01EX27 capivasertib (本案藥品)	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)陰性及具 <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人。	膜衣錠	160 mg、 200 mg	建議收載中
L02BA01 tamoxifen	轉移性乳癌之治療、乳癌手術後之輔助療法。	膜衣錠	10 mg	健保已收載，未另訂給付規定。
L02BA02 toremifene	轉移性乳癌	錠劑	60 mg	詳見附錄一
L02BG03 anastrozole	治療停經後婦女晚期乳癌。其療效對於雌激素接受器陰性之病患尚未被證實，除非這些病患曾經對 tamoxifen 有陽性反應。	膜衣錠	1 mg	詳見附錄一
L02BG04 letrozole	接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療。停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。荷爾蒙接受器呈陽性及 LN metastasis positive 之乳癌病人作為 tamoxifen 輔助療法之後的延伸治療。	膜衣錠	2.5 mg	詳見附錄一
L02BG06 exemestane	具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 Tamoxifen 至少 2 年之早期侵犯性乳癌的輔助治療。已接受抗雌激素而無效之停經婦女晚期乳癌。	糖衣錠	25 mg	詳見附錄一
L01EF02	與芳香環轉化酶抑制劑併用，可做為治療荷	膜	200	詳見附錄

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症(僅列晚期乳癌相關適應症)	劑 型	單 位 含 量	健保現行 給付條件
ribociclib	爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的男性或停經前/正在停經或停經後婦女之初始內分泌治療；或是與 fulvestrant 併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的男性或停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。	衣錠	mg	—
L01EF01 palbociclib	<p>1. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之婦女或男性，palbociclib 可與芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)合併使用。</p> <p>2. 對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之病人，palbociclib 可合併 fulvestrant 用於先前曾接受過內分泌治療者。</p> <p>說明：停經前/停經前後(pre/perimenopause)婦女，接受內分泌治療應合併黃體生成素-釋放 激 素 (luteinizing hormone-releasing hormone；LHRH)致效劑。</p>	膠囊劑／膜衣錠	75 mg、 100 mg、 125 mg、	詳見附錄一
L01EF03 abemaciclib	<p>晚期乳癌： (1) 併用芳香環酶抑制劑(aromatase inhibitor)，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌之停經後婦女及男性的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。(2) 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。(3) 單獨用於治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳</p>	膜衣錠	50 mg、 100 mg、 150 mg、 200 mg	詳見附錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症(僅列晚期乳癌相關適應症)	劑 型	單 位 含 量	健保現行 給付條件
	癌的成人病人。			
L01EG02 everolimus	合併 exemestane 適用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用過 letrozole 或 anastrozole 復發或惡化之停經後晚期乳癌患者。	錠劑	5 mg	詳見附錄一
L02BA03 fulvestrant	1.治療患有雌激素受體陽性的局部晚期或轉移性乳癌之停經婦女其：先前未接受過內分泌治療，已接受輔助抗雌激素療法但疾病仍復發，或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化。 2.對於荷爾蒙受體為陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)呈陰性之局部晚期或轉移性乳癌之病人，本品可合併 palbociclib 用於先前曾接受過內分泌治療者。 3.本品併用 abemaciclib 可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。 4.本品與 ribociclib 併用，可做為治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女之初始內分泌或是以內分泌治療時疾病惡化後的治療。	注射劑	50 mg/mL	未收載
L01EM03 alpelisib	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)陰性及 <i>PIK3CA</i> 突變的局部晚期或轉移性乳癌，且曾接受內分泌治療但疾病惡化的停經後女性及男性病人。	膜衣錠	50 mg、 150 mg、 200 mg	未收載
L01XH06 tucidinostat	併用 exemestane，適用於荷爾蒙受體陽性且第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)陰性，且經內分泌治療後復發或惡化之停經後局部晚期或轉移性乳癌婦女	錠劑	5 mg	未收載

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 3 月 7 日止，評議尚在進行中。
NICE (英國)	至 2024 年 3 月 7 日止，評議尚在進行中。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告，至 2024 年 3 月 7 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 2 月收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大) [15]

於 CDA-AMC 之公開網頁，鍵入關鍵字「capiwasertib」，查獲一份本案藥品用於晚期乳癌報告，該份報告於 2024 年 9 月公告[15]。

1. 建議內容

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議有條件給付 capivasertib 與 fulvestrant 併用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) 陰性局部晚期或轉移性乳癌的成人病人^p，經過至少一種內分泌治療後出現疾病惡化，或在完成輔助性治療 (adjuvant therapy) 後 12 個月內復發，且具有以下給付條件^q：

給付條件	執行指引
1. 合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 治療給付於符合以下條件的 18 歲以上成人：	1. <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 基因突變檢測可利用

^p Health Canada 核可適應症限用於女性，但委員會因平等考量建議給付不限性別。

^q 建議需降價 85% 以符合 5 萬加幣之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 閾值。

1.1 具有 HR 陽性、HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌診斷證明	PCR、NGS 或桑格定序法，其中 NGS 列為首選。
1.2 有 <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 基因突變檢測結果	
1.3 至少接受過一線內分泌治療的轉移性乳癌，或在完成輔助性治療後 12 個月內疾病惡化	
1.4 良好的日常體能狀態	
2. 不應在以下情境下使用此治療：	-
2.1 先前治療使用 fulvestrant 後惡化	
2.2 已接受超過兩線以上的賀爾蒙治療	
2.3 轉移階段已經接受過一線的化學治療	
3. 若惡化或產生不可耐受毒性須停止治療	-
4. 治療應由具有經驗的醫療人員進行，並在具備足夠醫療資源及處理藥物毒性的治療機構進行	-
5. 只有合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 治療情況下能獲得給付；單獨使用或與其他治療併用皆無實證。	-
縮寫：HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HR: hormone receptor; PCR: polymerase chain reaction; NGS: next generation sequencing * ECOG PS：美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, ECOG PS)分數評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。	

2. 建議理由

專家委員會指出，依據第三期雙盲隨機對照試驗 Capitello-291 結果，對於 HR 陽性、HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌，且具有一個或多個 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 基因突變的成年病人，在疾病轉移階段至少接受一種內分泌治療後疾病惡化或完成輔助治療後 12 個月內復發者，接受合併 capivasertib, fulvestrant 治療相比合併安慰劑, fulvestrant，在第 6 個月及第 12 個月時無惡化存活期(progression-free survival, PFS)顯示出優勢，雖然整體存活期(overall survival, OS)資料尚未成熟，但委員會認為在此基因突變族群者仍具有希望。數據中呈現合併 capivasertib, fulvestrant 治療相比合併安慰劑, fulvestrant 造成更多病人出現嚴重不良事件 (adverse events, AEs)，但委員會認為 capivasertib 的不良事件對於有治療經驗的醫療人員是可以控制的。

3. 主要療效證據

Capitello-291 為一項第三期隨機對照試驗，評估合併 capivasertib, fulvestrant 相比合併安慰劑, fulvestrant 對於 HR 陽性、HER2 陰性無法手術的局部晚期或轉移性乳癌成年病人的療效與安全性；試驗受試者為 aromatase inhibitors 治療期間惡化或治療後復發的病人，其中包含單獨使用，或與 CDK4/6 抑制劑合併治療的

族群。

試驗分為所有受試者組（共 708 名）與具有一個或多個 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 基因突變組（共 289 名），以 1:1 隨機分派，根據肝臟轉移的有無、先前是否使用 CDK4/6 抑制劑、及地理位置進行分層分析。CDA-AMC 主要評估實體腫瘤反應評估標準（response evaluation criteria in solid tumours, RECIST）第 1.1 版判斷的無惡化存活期（progression-free survival, PFS），以及次要療效指標整體存活期（overall survival, OS）、安全性及健康相關生活品質量表（health related quality of life, HRQoL）。

委員會認為試驗設計適當，而在調整後的族群中發現部分偶然發生的人數不平衡，合併安慰劑, *fulvestrant* 組 ECOG 體能狀態分數為 0 者比例較高（72.4%:60.0%）、未曾接受過晚期或轉移性癌症治療的比例較高（14.9%:7.7%），接受過一線治療的比例較低（59.0%:69.0%）。為了將誤差風險降到最低，試驗採用 RECIST 第 1.1 版進行評估，並透過盲性中央獨立評估委員會（blinded independent central review, BICR）評估放射學影像作為敏感性分析依據。

BICR 所評估的無惡化存活期與研究者評估的結果相似，樣本數與統計檢定立（power）的計算是基於所有受試者組的 PFS 與 OS 以及基因突變組的 PFS，試驗設計具備足夠的檢定力呈現結果的顯著差異。事前規劃分析（pre-specified analysis）對於兩組的 PFS 與 OS 多重比較進行適當的控制，而其他分析結果為描述性分析結果。

委員會對於廠商提供合併 *capivasertib, fulvestrant* 治療的二期試驗 FAKTION 提出評論，試驗中呈現比第三期試驗 Capitello-291 更長的整體存活期追蹤時間，但須注意到這項研究有明顯的方法學研究限制，例如病人基期特徵的不平衡，以及第二期受試者只招募停經後女性病人、排除曾經接受過 CDK 4/6 抑制劑治療的病人降低試驗結果的研究結果可推論性（generalizability），委員會認為無法從這項試驗中得出明確的結論。

委員會對於廠商提供的網絡統合分析（Network Meta-Analysis, NMA）間接比較證據提出評論，委員會評論中，NMA 納入的各研究族群之間存在異質性，由於這研究限制以及間接比較證據中沒有提供安全性的結果，因此委員會無法對於合併 *capivasertib, fulvestrant*、合併 *everolimus, exemestane*、單獨使用 *exemestane*、*capecitabine* 在 HR 陽性、HER2 陰性且具有 AKT 路徑變異的局部晚期或轉移性乳癌相對療效及各種治療間的安全性做出明確的結論。

委員會認為 PFS 結果所呈現的優勢尚不確定是否能代表此治療具有生存優勢，由於數據截止時間是 OS 的期中分析，事件結果仍屬少數，因此需要更長時間的追蹤才能了解對於生存優勢的真實效果。由於基期與追蹤期的結果有缺失造

成誤差風險及不精確性，解讀健康相關生活品質量表的結果須注意其限制；委員會認為在生活品質方面無法得到明確結論。

4. 病友團體意見與倫理相關議題

透過乳癌病人的線上調查資料，轉移性乳癌對於病人生活品質產生了重大的影響，特別是 20 至 40 歲年輕的族群，面臨著生育或是家庭規劃的挑戰、人際關係的影響、身體樣貌的改變、社交與性生活、孤立感、職業中斷及財務問題。

加拿大乳癌組織（Canadian breast cancer network, CBCN）強調，目前轉移性乳癌病人的治療目標包含控制疾病的惡化、延長生命、減少癌症相關症狀及穩定生活品質，目前針對 HR 陽性、HER2 陰性乳癌的標靶治療選擇有限，預後和延長生存期也不佳。

Rethink breast cancer 組織指出，病人會了避免化療而努力，也因此造成身體與心靈的痛苦，轉移性乳癌病人期待的是新治療方法能夠相比於目前公共醫療提供的治療延長更久的壽命，並有更好的生活品質。

(二) PBAC（澳洲）[16]

於 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字「capiwasertib」，用於晚期乳癌治療相關評議正在進行中，查獲會議結論一份，但會議摘要文件尚未公開，未能獲得對於詳細實證評議論述。

澳洲廠商建議用於：「經內分泌治療後復發或惡化的不可手術之局部晚期或轉移性乳癌病人，其具有 threonine protein kinase（AKT）路徑基因突變」。經 PBAC 2024 年 11 月會議，目前初步決議報告內容，PBAC 不建議 capiwasertib 用於經內分泌治療後復發或惡化的不可手術之局部晚期或轉移性乳癌病人，其具有 threonine protein kinase（AKT）路徑基因突變。

委員會主要考量理由如下：capiwasertib 與 fulvestrant 相比在 PFS 部分顯示出中度臨床優勢，但尚未有 OS 改善的結果；此外，fulvestrant 並非最合適的比較對象，有其它更有效的治療方法應該被優先考慮。安全性部分，capiwasertib 在臨床上顯著的增加 1 至 2 級的不良事件風險，包含高血糖、皮疹與腹瀉。PBAC 認為 ICER 偏高，且經濟模型中假設可能過於樂觀（包含以 fulvestrant 作為比較品，以及 capiwasertib 之 OS），導致 ICER 低估。

(三) NICE (英國) [17]

於 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字「capiasertib」，用於晚期乳癌治療相關評議正在進行中，查獲初步建議草案一份，惟評議尚在進行中，仍需追蹤最終決議結果。

1. 建議內容草案

不建議合併 capiasertib, fulvestrant 用於 HR 陽性、HER2 陰性 (IHC^r 染色法結果 0 或 1，若為 IHC 2 陽性則透過原位雜交技術 (situ hybridisation) 確認 ISH 陰性) 的局部晚期或轉移性成人乳癌，具有一個或多個 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 基因突變，且於內分泌治療後復發或惡化。

2. 草案建議理由

委員會認為，目前針對此類型病人，常規的治療選擇包含合併 alpelisib, fulvestrant (適用於具有 *PIK3CA* 基因突變的乳癌) 與合併 exemestane, everolimus，本次評估英國廠商建議合併 capiasertib, fulvestrant 用於合併 AI, CDK4/6 治療後復發或惡化的病人，但此建議給付範圍未涵蓋核准適應症的所有病人。

合併 capiasertib, fulvestrant 的試驗中，並未對現有常規治療選擇進行直接比較，而由於不同臨床試驗病人群的差異與比較方法的問題，間接比較結果存在不確定性；經濟模型方面則是治療效果持續性也具有不確定性。綜整臨床證據與經濟模型中的不確定性，無法確定合併 capiasertib, fulvestrant 成本效益的估計值，因此委員會初步決議不建議。

3. 參考品

英國廠商提供了兩種參考品的證據，針對具有 *PIK3CA* 基因突變的合併 alpelisib, fulvestrant 以及合併 exemestane, everolimus，並表示此兩者為合併 AI, CDK4/6 治療後的標準治療，而本案藥品預計取代合併 alpelisib, fulvestrant 治療，因為大多數具有 *PIK3CA* 和 *AKT* 基因路徑突變病人會帶有 *PIK3CA* 基因突變，委員會結論，合併 alpelisib, fulvestrant (適用於具有 *PIK3CA* 基因突變的乳癌) 以及合併 exemestane, everolimus 為此次評估的參考品。

4. 相對療效證據評論

委員會評估合併 capiasertib, fulvestrant 的療效證據來自於兩項研究，包括

^r Immunohistochemistry，免疫組織化學染色法。

CAPItello-291 第三期試驗及英國廠商提供間接比較網絡統合分析 (network meta-analysis)。CAPItello-291 為一項隨機雙盲安慰劑對照的第三期試驗，比較合併 capivasertib, fulvestrant 與合併安慰劑, fulvestrant；結果顯示，合併 capivasertib, fulvestrant 的 PFS 顯著優於合併安慰劑, fulvestrant，而 OS 部分尚無足夠數據進行分析。CAPItello-291 試驗中具有 *PIK3CA* 與 *AKT* 路徑基因突變的次族群中，合併 capivasertib, fulvestrant 呈現 OS 優勢但未達到統計學上的顯著性。

間接比較網絡統合分析部分納入 10 項隨機對照試驗，包含合併 capivasertib, fulvestrant 的 CAPItello-291 及 FAKTION 試驗、合併 alpelisib, fulvestrant 的 SOLAR-1 試驗，而合併 exemestane, everolimus 的數據則來自 BOLERO-2、BOLERO-5 試驗；此分析擷取 CAPItello-291 試驗中 *PI3K* 與 *AKT* 路徑突變的次族群數據、SOLAR-1 試驗中 *PIK3CA* 突變次族群數據，但其他試驗並未針對此類基因突變進行區分。

外部專家評估小組 (external assessment group, EAG) 指出，理想狀況下間接比較應使用所有研究中 *PI3K* 與 *AKT* 路徑突變的次族群數據，但實際上無法，故間接比較結果存在不確定性；評估小組也對試驗病人基期特徵資料的異質性提出疑慮，包括 HER2 的情況、先前接受的治療以及 ECOG 的差異。合併 exemestane, everolimus 的 BOLERO-2、BOLERO-5 試驗是在採用 CDK 4/6 抑制劑之前進行的，因此 CAPItello-291 與其他試驗之間的反應率與 PFS 無法直接進行比較 (CAPItello-291 試驗納入病人包含曾接受過 CDK 4/6 抑制劑病人)。

此外，EAG 也注意到 CAPItello-291 試驗與 SOLAR-1 試驗的對照組 (單用 fulvestrant) 存在差異。CAPItello-291 試驗中對照組曾使用過 CDK 4/6 的病人佔 69%，PFS 中位數為 3.1 個月，而 SOLAR-1 試驗對照組曾使用過 CDK 4/6 的病人佔 6%，PFS 中位數為 5.7 個月，由於這個因素，如果以單用 fulvestrant 作為網絡統合分析基準，對應藥物的療效可能會被低估。綜合以上內容，委員會認為間接比較網絡統合分析結果存在高度不確定性。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

病友意見指出，診斷出晚期乳癌對於病人的生活有著重大的影響，病人會生活在恐懼、焦慮、遭受疾病引起的相關併發症並且意識到壽命有限。晚期乳癌病人期待能夠取得耐受性良好、延緩疾病惡化改善生活品質並可以獲得針對 *AKT1* 基因突變或 *PTEN* 變異的治療。病人專家認為當時在第一線內分泌療法治療失敗後，治療選擇有限，特別是針對 *AKT1* 或 *PTEN* 基因突變者。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2025 年 2 月 27 日止，以關鍵字「capivasertib」搜尋蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 公開網頁，未查獲相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	breast cancer
Intervention	capivasertib
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 27 日止，以「breast cancer」、「capivasertib」做為關鍵字進行搜尋，至臨床試驗，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告於 2025 年 2 月 27 日止，使用前述關鍵字及附錄二之檢索策略進行檢索，於 PubMed 查獲 68 筆資料；於 Embase 查獲 56 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 19 筆資料。排除重複資料後逐筆閱讀標題及摘要進行篩選，標題摘要符合的篩選條件初步納入 9 筆資料，其中 7 項與臨床試驗相關文獻資料以及 2 項系統性文獻回顧暨統合分析研究，7 項臨床試驗相關資料包含第三期樞紐試驗 CAPItello-291、CAPItello-291 的不良事件報告、CAPItello-291 的 HRQoL 報告、CAPItello-291 日本次族群報告、CAPItello-291 其他探索性指標的兩項研討會摘要、第二期臨床試驗 FAKTION [18-24]，2 筆系統性文獻回顧暨統合分析研究 (其中一項研究設計與本案建議者建議適應症略有差異摘錄於附錄四) [25, 26]。以下重點摘錄試驗之相關內容：

A. CAPItello-291 試驗[18]

a. 試驗設計 (此試驗是由 AstraZeneca 與美國國家癌症研究所資助)

研究目的	評估合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 與合併 <u>安慰劑, fulvestrant</u> 在無法手術的局部晚期或轉移性 HR 陽性 HER2 陰性乳癌病人的療效與安全性
研究設計	<ul style="list-style-type: none"> • 為一個隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心第三期臨床試驗。 • 受試者根據是否有肝臟轉移、先前是否接受過 CDK 4/6 抑制劑與地理區域分層後，進行以 1:1 比例隨機分派至合併 <u>口服 capivasertib, 注射 fulvestrant</u> 或合併 <u>安慰劑, fulvestrant</u>。
研究族群	<p>主要納入條件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 受試者須年滿 18 歲(日本受試者為年滿 20 歲)。 2. 成年女性及成年男性；女性條件為年滿 60 歲或未滿 60 歲經過先前治療至少 12 個月內無月經者，確保其雌二醇(oestradiol)及濾泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)血中濃度達到停經後女性數值，或已接受過雙側卵巢切除手術 3. 最近一次腫瘤樣本經組織學判斷為 HR 陽性、HER2 陰性(IHC 0 or 1+; IHC 2+ AND ISH -)。 4. 經放射學影像證實的復發、惡化的無法手術局部晚期或轉移性乳癌 5. 病人初次接受 AI 單獨治療或併用其他治療作為輔助或術前輔助治療，治療期間或治療後 12 個月內有復發或惡化的放射學影像證據；或先前已接受過 AI 治療具有放射學影像證據的局部晚期或轉移性乳癌。 6. 經過研究人員評估，病人必須符合接受 fulvestrant 治療條件。 7. 晚期病人先前可接受最多兩線內分泌治療及 1 線化學治療。 8. 病人 ECOG 體能狀態 0 或 1、過去 2 週沒有惡化證據或預期壽命 12 週以上 <p>主要排除條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 參加試驗前五年內患有乳癌以外的其他癌症(經過適當治療的子宮頸原位癌、非黑色素瘤皮膚癌或一期子宮內膜癌除外)。 2. 試驗開始前四週內接受較大範圍放射線治療和/或治療開始前兩週進行緩解性放射治療。 3. 脊髓壓迫或腦轉移，除非無症狀或已經治療穩定且在試驗前四週內不需要使用類固醇。 4. 間質性肺病病史、藥物引起的間質性肺病、需要類固醇治療的放射性肺炎。 5. 不符合標準的心血管檢查結果 6. 需要胰島素治療的第一型及第二型糖尿病，HbA1c \geq 8%(63.9 mmol/mol) 7. 凝血功能異常

	8. 影響口服 capivasertib 藥物吸收的腸胃道症狀
試驗介入	<ul style="list-style-type: none"> • Capivasertib 每日服用兩次，每次 400 mg，以 28 天為治療週期，每週的第一日至第四日服用，第五日至第七日為停藥日 • Fulvestrant 於第一個 28 天治療週期時第一週的第一天及第三週的第一天注射 500 mg，第二個治療週期開始於第一週的第一天注射 500 mg(每四週注射一次) • 停經前或正在停經婦女在試驗期間會接受 LHRH 致效劑。 • 治療持續至根據 RECIST v1.1 評估的疾病惡化、出現不可耐受毒性、取消同意試驗或死亡，取先發生者為止。
研究指標	<p>主要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 透過 RECIST v1.1 標準，由研究人員評估整體病人群合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 與合併<u>安慰劑, fulvestrant</u> 治療的無惡化存活期(PFS) • 透過 RECIST v1.1 標準，由研究人員評估 <i>PIK3CA/AKT/PTEN</i> 變異病人群中合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 與合併<u>安慰劑, fulvestrant</u> 治療的無惡化存活期(PFS) <p>次要療效指標摘要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 評估整體合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 與合併<u>安慰劑, fulvestrant</u> 治療的整體存活期(OS) 2. 由研究人員評估整體合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 與合併<u>安慰劑, fulvestrant</u> 於隨機分派至下一線治療後惡化或死亡的無惡化存活期(PFS2) 3. 透過 RECIST v1.1 標準，由研究人員評估至少出現一次完全緩解或部分緩解的客觀反應率(ORR) 4. 首次記錄完全或部分緩解日期到疾病惡化或無疾病惡化情況下死亡的反應持續時間(DoR) 5. 透過 RECIST v1.1 標準，在隨機分派後完全緩解或部分緩解維持 24 週以上的臨床受益率(CBR) 6. 根據不良事件(AEs)/嚴重不良事件(SAEs)、生命徵象和臨床檢查進行評估的安全性和耐受性。 7. 整體族群與 <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異次族群生化相關檢查數據 8. 評估 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-BR23 的量表分數†，包括基期與惡化期。 9. 評估 ECOG 體能狀態顯著惡化的時間 <p>探索性指標</p> <ul style="list-style-type: none"> • 具有 <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異各次族群的 PFS、OS。 • 從隨機分派後至開始接受化療或死亡的時間(time to first subsequent chemotherapy or death, TFSC)
統計分析及	<ul style="list-style-type: none"> • 對於主要療效指標 PFS 的虛無假設為：合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 與

其他資訊	<p>合併安慰劑, <u>fulvestrant</u> 治療的無惡化存活期(PFS)沒有差異。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要療效指標將在整體受試者約 77%資料成熟度(542 例疾病惡化或死亡事件)時進行分析，以及 <i>PIK3CA/AKT/PTEN</i> 變異(217 例事件)*。 • 假設兩個試驗群體的 PFS 分析中，疾病惡化或死亡事件的風險比 (hazard ratio, HR)為 0.64 • 為了達到 5%的統計學上顯著性，需要 492 個 OS 事件才能獲得 90%檢定力。 • PFS 和 OS 使用 log rank test 進行統計檢定。 • 所有統計分析結果將以雙邊 95%信賴區間及 p 值呈現，當整體族群雙側 p 值<0.035 及 <i>PIK3CA/AKT/PTEN</i> 變異次族群 p 值<0.05 時拒絕虛無假設。
<p>縮寫：HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HR: hormone receptor; RECIST: response evaluation criteria in solid tumours; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; ORR: objective response rate; DoR: duration of response; CBR: clinical benefit rate; AEs: adverse events; SAEs: serious adverse events; PFS2: the time from randomisation to second progression;</p> <p>*假設試驗族群中 40%具有 <i>PIK3CA/AKT/PTEN</i> 變異</p> <p>†EORTC QLQ-C30 是一份包含 30 個題目的問卷，五種功能面向：身體功能(費力活動、長短距離步行、日常活動)、角色功能(工作受限、休閒娛樂受限)、情緒功能(緊張、焦慮等)、認知功能(注意力及記憶力)、社會功能(家庭生活社交活動)，以及整體健康狀態(身體狀況、健康狀況)，還包括三項複合症狀指標(疲勞、噁心、嘔吐)與六項單一症狀指標(疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉)。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。EORTC QLQ-BR23 是基於 EORTC QLQ-C30 延伸 23 個適合乳癌病人的問卷，包括身體形象、性功能、性生活、與未來展望、全身治療副作用、胸部症狀、手臂症狀及落髮引起的不安。</p>	

b. 受試者基期資料

CAPitello-291 試驗於 2020 年 6 月 2 日至 2021 年 10 月 13 日之間，在 19 個國家／地區共有 708 名受試者進行隨機分派，355 名受試者分配於合併 capivasertib, fulvestrant 組、353 名受試者分配於合併安慰劑, fulvestrant 組。在整體族群中有 602 名受試者有進行腫瘤基因序列檢驗結果，其中 289 名受試者 (48.0%) 具有 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異。而以整體受試者而言，則是有 40.8% 具有 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異，313 名受試者 (44.2%) 無此基因途徑變異 (其餘為無可用檢體或檢測失敗等而無資料)。整體受試者和有 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異族群中，病人基期特徵大致平衡，年齡中位數為 58 歲 (範圍 26 至 90 歲)，77.3% 受試者為停經後女性，所有受試者皆為 HER2 陰性乳癌病人並允許接受最多二線的內分泌治療和一線化學治療，受試者中 69.1% 曾接受過 CDK 4/6 抑制劑治療，18.2% 接受過晚期乳癌的化學治療。然而，先前在晚期乳癌時接受過內分泌治療的比例在兩組中稍有差異，capivasertib, fulvestrant 組接受過 1 線比例較安慰劑, fulvestrant 組高 (80.8% vs. 71.4%)；詳細受試者基期資料於表八。

c. 相對療效結果

試驗自 2020 年 6 月 2 日開始，截至最後更新數據於 2022 年 8 月 15 日，合

併 capivasertib, fulvestrant 組追蹤時間中位數為 13.0 個月（範圍 0 至 25.0 個月），合併 capivasertib, fulvestrant 組為 12.7 個月（範圍 0 至 22.3 個月）。在此次分析時，還有 63 名受試者繼續接受合併 capivasertib, fulvestrant 治療而 43 名受試者接受合併安慰劑, fulvestrant 治療，兩組中止治療的人數分別為 292 名受試者與 307 名受試者；最主要的中止治療的原因為疾病惡化，合併 capivasertib, fulvestrant 組為 209 人（佔 58.9%），而合併安慰劑, fulvestrant 為 273 人（78.0%）。

在整體受試者主要療效指標部分，合併 capivasertib, fulvestrant 組的無惡化存活期中位數為 7.2 個月，而合併安慰劑, fulvestrant 無惡化存活期中位數為 3.6 個月（疾病惡化或死亡的風險比為 0.60，95% CI:0.51 to 0.71, $p < 0.001$ ）；而 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 變異受試者相關數據中，合併 capivasertib, fulvestrant 組的無惡化存活期中位數為 7.3 個月，而合併安慰劑, fulvestrant 組無惡化存活期中位數為 3.1 個月（疾病惡化或死亡的風險比為 0.50，95% CI:0.38 to 0.65, $p < 0.001$ ）。兩群體之 PFS 均達計劃書定義之統計意義。經研究人員評估的主要療效指標與次要療效指標整理於表九。整體存活方面，因試驗計畫書設定為 492 個 OS 事件才能獲得 90% 檢定力，期中分析時發生事件數未達可進行期中分析所需（394 個事件），故尚未成熟。

d. 安全性結果[19]

安全性分析群體是以至少有接受一劑試驗治療群體進行分析。任何等級的不良事件（adverse events, AEs）於合併 capivasertib, fulvestrant 組發生率為 96.6%，而合併安慰劑, fulvestrant 組為 82.3%；三級以上不良事件發生率部分，合併 capivasertib, fulvestrant 組發生率為 42.8%，而合併安慰劑, fulvestrant 組為 15.7%。嚴重不良事件（serious adverse events）發生率於兩組分別為，16.1%與 8.0%，而因不良事件中止治療的比例分別為 13.0%與 2.3%。

合併 capivasertib, fulvestrant 組最常見的不良事件為腹瀉，通常於治療的第一個週期就會發生，大多數屬於一級不良事件，大多數被歸類為間歇性或短期（4 天以下），因腹瀉不良事件而降低治療劑量的受試者不到 10%；高血糖的不良事件中，合併 capivasertib, fulvestrant 組發生率為 16.3%，合併安慰劑, fulvestrant 組為 3.7%，大多數高血糖不良事件為一級或二級不良事件，通常發生於治療初期（中位數為 15 天）。對於本身有高血糖風險的受試者，需要頻繁監測空腹血糖，一名受試者因四級高血糖不良事件停止試驗治療，其本身有肥胖的病史，後來因合併感染而死亡。對於有糖尿病病史的晚期乳癌病人，最好的做法是開始治療前進行檢查，並於接受治療過程中監測血糖，以便於醫療人員控制糖尿病情況。

在合併 capivasertib, fulvestrant 組最常見的三級以上不良事件為皮疹，通常在治療第一週期發生率最高，大多數受試者透過口服抗組織胺和／或局部皮質類

固醇控制，使用全身性類固醇治療的皮疹不良事件很少，大多為可以控制的。整體族群中常見不良事件彙整於表十。

表八、受試者基期資料

試驗分組	整體族群 合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	整體族群 合併安慰劑, <u>fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異次族群 合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異族群 合併安慰劑, <u>fulvestrant</u>
受試者人數	355	353	155	134
年齡中位數(範圍)	59 (26 to 84)	58 (26 to 90)	58 (36 to 84)	60 (34 to 90)
女性 no. (%)	352 (99.2)	349 (98.9)	153 (98.7)	134 (100)
種族 no. (%)*				
白種人	201 (56.6)	206 (58.4)	75 (48.4)	76 (56.7)
亞裔	95 (26.8)	94 (26.6)	48 (31.0)	35 (26.1)
非裔	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.7)
其他	55 (15.5)	49 (13.9)	30 (83.9)	22 (16.4)
停經或停經狀態 no. (%)	287 (80.8)	260 (73.7)	130 (83.9)	105 (78.4)
ECOG 體能狀態 no. (%)†				
0	224 (63.1)	241 (68.3)	93 (60.0)	97 (72.4)
1	131 (36.9)	111 (31.4)	62 (40.0)	36 (26.9)
2	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.7)
轉移部位 no. (%)				
僅有骨轉移	51 (14.4)	52 (14.7)	25 (16.1)	16 (11.9)
肝臟轉移	156 (43.9)	150 (42.5)	70 (45.2)	53 (39.6)
內臟	237 (66.8)	241 (68.3)	103 (66.5)	98 (73.1)

試驗分組	整體族群 合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	整體族群 合併 <u>安慰劑, fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異次族群 合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異次族群 合併 <u>安慰劑, fulvestrant</u>
先前經過乳癌治療線別 no.(%) ‡				
0	37 (10.4)	52 (14.7)	12 (7.7)	20 (14.9)
1	235 (66.2)	208 (58.9)	107 (69.0)	79 (59.0)
2	73 (20.6)	77 (21.8)	31 (20.0)	29 (21.6)
3	10 (2.8)	16 (4.5)	5 (3.2)	6 (4.5)
賀爾蒙受體狀態 no.(%) §				
ER(+), PR(+)	255 (71.8)	246 (69.7)	116 (74.8)	101 (75.4)
ER(+), PR(-)	94 (26.5)	103 (29.2)	35 (22.6)	31 (23.1)
ER(+), PR 未知	5 (1.4)	4 (1.1)	4 (2.6)	2 (1.5)
內分泌治療狀態 no.(%) ¶				
原發性抗藥性	127 (35.8)	135 (38.2)	60 (38.7)	55 (41.0)
繼發性抗藥性	228 (64.2)	218 (61.8)	95 (61.3)	79 (59.0)
晚期乳癌先前內分泌療法次數 no.(%)				
0	39 (11.0)	54 (15.3)	13 (8.4)	20 (14.9)
1	287 (80.8)	252 (71.4)	131 (84.5)	96 (71.6)
2	29 (8.2)	47 (13.3)	11 (7.1)	18 (13.4)
先前經 CDK 4/6 抑制劑治療 no.(%)				
作為輔助治療	2 (0.6)	5 (1.4)	0	2 (1.5)
作為晚期乳癌治療	245 (69.0)	244 (69.1)	113 (72.9)	91 (67.9)
先前經化學治療 no.(%)				

試驗分組	整體族群 合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	整體族群 合併安慰劑, fulvestrant	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異次族群 合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 變異次族群 合併安慰劑, fulvestrant
作為輔助治療	180 (50.7)	170 (48.2)	79 (51.0)	67 (50.0)
作為晚期乳癌治療	65 (18.3)	64 (18.1)	30 (19.4)	23 (17.2)

縮寫: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor; CDK4/6: denotes cyclin-dependent kinases 4 and 6

*種族由資料登錄人員確認

†安慰劑組各有一名 ECOG 分數為 2 違反試驗設計

‡化療後的內分泌治療被紀錄為獨立的治療線別

§合併 capivasertib, fulvestrant 組有一名受試者為 ER 陰性、PR 陰性

¶內分泌治療狀態在臨床試驗設計中被定義為初級抗藥性(輔助內分泌治療後兩年內復發或在晚期乳癌第一線內分泌治療的前六個月惡化)，次級抗藥性(在輔助內分泌治療期間但在兩年後復發、在完成輔助內分泌治療後 12 個月內復發或在晚期乳癌內分泌治療的前六個月惡化)

表九、經研究人員評估的主要療效指標與關鍵次要指標（最後資料擷取時間為：2022年8月15日）

分析群體 組別	整體受試者		PIK3CA/AKT1/PTEN 變異	
	合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	合併安慰劑, <u>fulvestrant</u>	合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u>	合併安慰劑, <u>fulvestrant</u>
人數	355	353	155	134
主要療效指標				
PFS 中位數, 月 (95% CI)	7.2 (5.5 to 7.4)	3.6 (2.8 to 3.7)	7.3 (5.5 to 9.0)	3.1 (2.0 to 3.7)
aHR (95% CI) *, p 值	0.60 (0.51 to 0.71) p<0.001		0.50 (0.38 to 0.65) p<0.001	
次要療效指標				
OS 中位數, 月 (95% CI)	未到達		未到達	
Hazard ratio (95% CI)	0.74 (0.56 to 0.98)		0.69 (0.45 to 1.05)	
ORR, 人數 (%)	71 (22.9)	39 (12.2)	38 (28.8)	12 (9.7)
Odds ratio (95% CI) [†]	2.19 (1.42 to 3.36)		3.93 (1.93 to 8.04)	
DOR 中位數, 月 (95% CI)	9.8 (7.6 to 19.5)	8.4 (5.3 to 17.6)	9.4 (7.4 to 19.5)	8.6 (3.8 to 9.2)
完全緩解人數. (%)	4 (1.1)	1 (0.3)	3 (1.9)	0
部分緩解人數. (%)	68 (19.2)	38 (10.8)	35 (22.6)	12 (9.0)
臨床受益率(CBR) [‡] , 人數(%)	182 (51.3)	111 (31.4)	87 (56.1)	37 (27.6)
縮寫：PFS: progression-free survival; OS: overall survival; CI: confidence interval; aHR: adjusted hazard ratio; ORR: objective response rate; DOR: duration of response; CBR: clinical benefit rate。				
*調整後風險比(adjusted hazard ratio)使用是否肝臟轉移、先前是否使用過 CDK 4/6 抑制劑及地理區域分層的 Cox 比例風險模型計算。				
[†] 使用羅吉斯迴歸(logistic regression)調整控制其他變數的影響，納入的變數包含是否肝臟轉移、整體族群先前是否接受 CDK 4/6 抑制劑、PIK3CA/AKT1/PTEN 變異族群是否先前接受 CDK 4/6 抑制劑。				
[‡] 臨床受益率的定義為根據 RECIST v1.1 評估具有完全緩解、部分緩解及穩定狀態且維持 24 週上的病人百分比。				

表十、不良事件彙整表

不良事件，人數 (%)	安全性分析群體*									
	合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 組(355 人)					合併安慰劑, <u>fulvestrant</u> 組(350 人)				
不良事件等級	所有	一級	二級	三級	四級	所有	一級	二級	三級	四級
所有不良事件	343 (96.6)	52 (14.6)	139 (39.2)	139 (39.2)	9 (2.5)	288 (82.3)	115 (32.9)	118 (33.7)	44 (12.6)	10 (2.9)
腹瀉	257 (72.4)	164 (46.2)	60 (16.9)	33 (9.3)	0	70 (20.0)	60 (17.1)	9 (2.6)	1 (0.3)	0
皮疹†	135 (38.0)	57 (16.1)	35 (9.9)	43 (12.1)	0	25 (7.1)	19 (5.4)	5 (1.4)	1 (0.3)	0
噁心	123 (34.6)	85 (23.9)	35 (9.9)	3 (0.8)	0	54 (15.4)	42 (12.0)	10 (2.9)	2 (0.6)	0
疲憊	74 (20.8)	49 (13.8)	23 (6.5)	2 (0.6)	0	45 (12.9)	35 (10.0)	8 (2.3)	2 (0.6)	0
嘔吐	73 (20.6)	54 (15.2)	13 (3.7)	6 (1.7)	0	17 (4.9)	10 (2.9)	5 (1.4)	2 (0.6)	0
頭痛	60 (16.9)	47 (13.2)	12 (3.4)	1 (0.3)	0	43 (12.3)	33 (9.4)	8 (2.3)	2 (0.6)	0
食慾下降	59 (16.6)	37 (10.4)	21 (5.9)	1 (0.3)	0	22 (6.3)	11 (3.1)	9 (2.6)	2 (0.6)	0
高血糖	58 (16.3)	24 (6.8)	26 (7.3)	7 (2.0)	1 (0.3)	13 (3.7)	8 (2.3)	4 (1.1)	1 (0.3)	0
口腔黏膜炎	52 (14.6)	24 (6.8)	21 (5.9)	7 (2.0)	0	17 (4.9)	15 (4.3)	2 (0.6)	0	0
虛弱無力	47 (13.2)	29 (8.2)	14 (3.9)	4 (1.1)	0	36 (10.3)	31 (8.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	0
搔癢	44 (12.4)	32 (9.0)	10 (2.8)	2 (0.6)	0	23 (6.6)	19 (5.4)	4 (1.1)	0	0
貧血	37 (10.4)	15 (4.2)	15 (4.2)	7 (2.0)	0	17 (4.9)	4 (1.1)	9 (2.6)	4 (1.1)	0
泌尿道感染	36 (10.1)	8 (2.3)	23 (6.5)	5 (1.4)	0	23 (6.6)	2 (0.6)	21 (6.0)	0	0

*安全性評估族群包含至少接受過一劑 capivasertib、fulvestrant、安慰劑受試者，此圖表呈現合併 capivasertib, fulvestrant 組任何大於 10% 的不良事件。
†皮疹包含(rash, rash macular, maculopapular rash, rash papular, and rash pruritic)。

e. 生活品質量表 (health related quality of life, HRQoL) [20]

病人於治療第一週期的第一天完成 EORTC QLQ-C30 量表及 QLQ-BR23 量表，此後每四週完成一次量表直到疾病第二次惡化及中止試驗治療。而非疾病惡化而中止試驗治療的病人，會在停止試驗治療時、接受後續治療至惡化前，繼續完成這兩項量表。合併 capivasertib, fulvestrant 組於基期完成 EORTC QLQ-C30 量表的完成率為 88% (313 名受試者完成)，而於合併安慰劑, fulvestrant 組為 87% (308 名受試者完成)；EORTC QLQ-BR23 量表基期完成率於兩組分別為 86% (305 名受試者完成) 與 85% (301 名受試者完成)。整體 EORTC QLQ-C30、QLQ-BR23 量表完成率部分(overall completion rates)，合併 capivasertib, fulvestrant 組為 86%與 84%，而合併安慰劑, fulvestrant 組為 84%及 82%。

HRQoL 結果部分，於基期時兩項量表於合併 capivasertib, fulvestrant 組與於合併安慰劑, fulvestrant 組的分數都是相似的且量表完成率相近，健康狀態／生活品質 (QLQ-C30 GHS/QOL) 分數自基期計算最小平方方法差異為-2.5 與-5.6，兩組差異為 3.1，未達臨床上具意義的差異 10 分標準。須留意的是在腹瀉部分，在合併 capivasertib, fulvestrant 組顯著惡化(治療差異 18.49, 95% CI: 14.96 to 22.01)；健康狀態／生活品質 (QLQ-C30 GHS/QOL) 惡化風險以分數相對於基期減少 10 分的時間作為標準，合併 capivasertib, fulvestrant 組與合併安慰劑, fulvestrant 組中位數時間分別為 24.9 個月與 12.0 個月，風險比為 0.70 (95% CI: 0.53 to 0.92)。

f. PFS2 與 TFSC[21]

一份研討會摘要發表 CAPItello-291 試驗的次要指標：合併 capivasertib, fulvestrant 與合併安慰劑, fulvestrant 於隨機分派至下一線治療後惡化或死亡的無惡化存活期 PFS2 及探索性指標至死亡或開始接受化學治療時間 (time to first subsequent chemotherapy or death, TFSC)，於此分析時合併 capivasertib, fulvestrant 組有 238 名受試者 (67.0%)、合併安慰劑, fulvestrant 組 264 名受試者 (74.8%) 接受了後線不同癌症治療方式，其中最多的是化學治療，於兩組比例為 56.1%與 61.2%，其次內分泌治療比例為 27.6%與 30.3%，而分別有 18.9%與 25.8%受試者接受了標靶治療，詳細整體族群與 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 變異族群兩項結果於表十一。此為研討會摘要內容因此宜謹慎解讀。

表十一、PFS2 與 TFSC 於受試者結果

	整體族群 合併 <u>capivasertib,</u> <u>fulvestrant</u>	整體族群 合併 <u>安慰劑,</u> <u>fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTE</i> N 變異族群合併 <u>capivasertib,</u> <u>fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PT</i> <i>EN</i> 變異族群合併 <u>安慰劑, fulvestrant</u>
人數	355	353	155	134

	整體族群 合併 <u>capivasertib,</u> <u>fulvestrant</u>	整體族群 合併安慰劑, <u>fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTE</i> <i>N</i> 變異族群合併 <u>capivasertib,</u> <u>fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PT</i> <i>EN</i> 變異族群合併 安慰劑, <u>fulvestrant</u>
PFS2 事件數 no. (%)	176 (49.6)	207 (58.6)	79 (51.0)	87(64.9)
PFS2 中位數(月)	14.7	12.5	15.5	10.8
PFS2 HR (95% CI)	0.70 (0.57 to 0.86)		0.52 (0.38 to 0.71)	
TFSC 事件數 no. (%)	217 (61.1)	248 (70.3)	103 (66.5)	100 (74.6)
TFSC 中位數(月)	11.0	6.8	11.0	6.0
TFSC HR (95% CI)	0.63 (0.52 to 0.75)		0.56 (0.42 to 0.74)	

g. 日本次族群[22]

於 CAPitello-291 試驗全球族群 708 名受試者之中有 37 名日本受試者分配於合併 capivasertib, fulvestrant 組與 41 名於合併安慰劑, fulvestrant 組，所有日本受試者皆為女性，中位數年齡為 61 歲在疾病特徵方面與全球受試者大致相近。須較留意的部分為，日本次族群中有較高的 ECOG 體能狀態分數為 0（89.7%），相比於全球受試者（65.7%）為高，另外，日本次族群中 ER 陽性與 PR 陽性的比例較高、ER 陽性與 PR 陰性的比例較低、發生肝臟轉移的情況較少；與全球受試者相比日本次族群受試者對於晚期乳癌治療，先前接受內分泌治療及 CDK 4/6 抑制劑的比例較低。

療效數據截止於 2022 年 8 月 15 日，評估 PFS 的追蹤時間中位數於合併 capivasertib, fulvestrant 組為 16.5 個月（範圍 0 至 22.1 個月），合併安慰劑, fulvestrant 組 16.5 個月（範圍 10.8 至 22.3 個月），日本次族群的研究人員評估整體族群 PFS 中位數於兩組分別為 13.9 個月與 7.6 個月（HR 0.73, 95%CI 0.40 to 1.28）；*PIK3CA/AKT1/PTE* 變異次族群部分，合併 capivasertib, fulvestrant 組 PFS 為 13.9 個月，合併安慰劑, fulvestrant 組 9.1 個月（HR 0.65, 95%CI 0.29 to 1.39），詳細療效指標彙整於表十二。

表十二、日本次族群療效指標

	整體族群 合併 <u>capivasertib,</u> <u>fulvestrant</u>	整體族群 合併 <u>安慰劑,</u> <u>fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTE</i> <i>N</i> 變異族群合併 <u>capivasertib,</u> <u>fulvestrant</u>	<i>PIK3CA/AKT1/PTE</i> <i>N</i> 變異族群合併 <u>安</u> <u>慰劑, fulvestrant</u>
人數	37	41	19	19
PFS 中位數, 月 (95% CI)	13.9 (5.6–21.9)	7.6 (5.4–13.7)	13.9 (5.4–NC)	9.1 (3.7–14.8)
PFS, aHR (95% CI)	0.73 (0.40–1.28)		0.65 (0.29–1.39)	
OS 中位數, 月 (95% CI)	未到達		未到達	
下列指標可評估的 病人數量	34	41	18	19
ORR, 人數 (%)	10 (29.4)	9 (22.0)	5 (27.8)	3 (15.8)
Odds ratio (95% CI)	1.48 (0.52–4.21)		2.05 (0.41–10.24)	
完全緩解人數 (%)	2 (5.4)	1 (2.4)	1 (5.3)	0
部分緩解人數(%)	9 (24.3)	8 (19.5)	4 (21.1)	3 (15.8)
臨床受益率 (CBR) no. (%)	25/37 (67.6)	25/41 (61.0)	13/19 (68.4)	11/19 (57.9)
DOR 中位數, 月 (IQR)	10.2 (3.7–20.3)	21.4 (9.1–21.4)	無法計算 (10.2 to NC)	9.2 (9.1 to NC)
縮寫: PFS: progression-free survival; OS: overall survival; CI: confidence interval; aHR: adjusted hazard ratio; ORR: objective response rate; DOR: duration of response; CBR: clinical benefit rate; NC: not calculable; IQR: interquartile range。				

日本次族群安全性評估部分，整體不良事件的發生率與全球受試者一致，最常見的不良事件為腹瀉，發生率於合併 capivasertib, fulvestrant 組為 73.0%，合併 安慰劑, fulvestrant 組為 22.0%，皮疹部分合併 capivasertib, fulvestrant 組為 48.6%，合併 安慰劑, fulvestrant 組為 7.3%，口腔黏膜炎部分合併 capivasertib, fulvestrant 組為 29.7%，合併 安慰劑, fulvestrant 組為 14.6%，最常見的三級以上不良事件為皮疹，共有 9 名合併 capivasertib, fulvestrant 組受試者因為不良事件而中止治療，因不良事件中止治療的人數比例高於 CAPItello-291 試驗全球受試者，但無受試者因不良事件導致死亡。

h. 其他次族群[23]

一項研討會摘要依照 CAPItello-291 試驗所設定的探索性指標進行研究，針對「先前是否接受過 CDK 4/6 抑制劑、先前是否接受過晚期乳癌化學治療及是否有肝轉移」於 CAPItello-291 試驗整體族群 355 名合併 capivasertib, fulvestrant 組與 353 名合併 安慰劑, fulvestrant 組進行次族群探索性指標分析，結果顯示合併

capivasertib, fulvestrant 組在上述的次族群中，仍相較於合併安慰劑, fulvestrant 組有更好的無惡化存活期。其中先前接受過 CDK 4/6 抑制劑的次族群中，雖無論是否接受過 CDK 4/6 抑制劑治療，在合併 capivasertib, fulvestrant 組可觀察出較優勢無惡化存活期，但可觀察出未接受過 CDK 4/6 抑制劑治療受試者於兩組都有更長的無惡化存活期。詳細比較表於表十三，此為研討會摘要內容因此宜謹慎解讀。

表十三、其他次族群 PFS 中位數

		人數	PFS 中位數，月，(95% CI)		HR (95% CI) 未經調整
			<u>capivasertib, fulvestrant</u>	<u>安慰劑, fulvestrant</u>	
先前接受過 CDK 4/6 抑制劑	是	496	5.5 (3.9 to 6.8)	2.6 (2.0 to 3.5)	0.62 (0.51 to 0.75)
	否	212	10.9 (7.4 to 13.0)	7.2 (4.8 to 7.9)	0.65 (0.47 to 0.91)
先前接受過晚期 乳癌化學治療	是	129	3.8 (3.0 to 7.3)	2.1 (1.9 to 3.6)	0.61 (0.41 to 0.91)
	否	579	7.3 (5.6 to 8.2)	3.7 (3.4 to 5.1)	0.65 (0.54 to 0.78)
肝臟轉移	是	306	3.8 (3.5 to 5.5)	1.9 (1.8 to 1.9)	0.61 (0.48 to 0.78)
	否	402	9.2 (7.4 to 11.1)	5.5 (3.9 to 5.8)	0.62 (0.49 to 0.79)

e. CAPItello-291 試驗小結

CAPItello-291 試驗顯示出在 HR 陽性、HER2 陰性的晚期乳癌，經過芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitor, AI) 無論是否合併 CDK 4/6 抑制劑治療後惡化，合併 capivasertib, fulvestrant 治療能夠顯著改善無惡化存活期。安全性數據顯示，腹瀉與皮疹是常見的不良事件，但因不良事件而停止治療的機率相對較低。

B. 二期臨床試驗 FAKTION[24]

二期試驗為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，受試者為英國 19 間醫院 18 歲以上停經後女性病人，疾病診斷為 HR 陽性、HER2 陰性復發、惡化的無法手術局部晚期或轉移性乳癌、病人 ECOG 體能狀態 0 至 2，受試者必須為輔助性 AI 治療期間惡化或治療後復發，或是在轉移性乳癌治療中使用 AI 治療後惡化。受試者以 1:1 隨機分派接受合併 capivasertib, fulvestrant 組與於合併安慰劑, fulvestrant 組，主要療效指標為依照 RECIST v1.1 標準評估的無惡化存活期 (PFS)，次要療效指標包含整體存活期 (OS)。

試驗於 2015 年 3 月 16 日至 2018 年 3 月 6 日間，共篩選 69 名受試者分配於合併 capivasertib, fulvestrant 組與 71 名於合併安慰劑, fulvestrant 組。受試者 9 成以上皆為第 IV 期、近 7 成病人皆有轉移到臟器、半數以上受試者有接受過早期輔助性化療、但約四分之一有在轉移階段接受過化學治療，僅約 1 成病人沒有在

轉移時接受過賀爾蒙治療。所有受試者皆未接受過 CDK 4/6 抑制劑。

數據截止至 2021 年 11 月 25 日，合併 capivasertib, fulvestrant 組數據追蹤時間中位數 58.5 個月（四分位距 interquartile range, IQR：45.9 to 64.1），合併安慰劑, fulvestrant 組數據追蹤時間中位數 62.3 個月（IQR：62.1 to 70.3），主要療效指標無惡化存活期中位數於兩組為 10.3 個月與 4.8 個月（調整後風險比 0.56; 95% CI：0.38 to 0.80; $p = 0.0023$ ），次要療效指標整體存活期中位數分別為 29.3 個月與 23.4 個月（調整後風險比 0.66; 95% CI：0.45 to 0.97; $p = 0.035$ ）。在經次世代基因定序檢測（next generation sequencing, NGS）為 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 變異次族群數據中，無惡化存活期中位數於兩組為 13.4 個月比 3.1 個月（調整後風險比 0.36; 95% CI：0.20 to 0.65; $p = 0.0007$ ），整體存活期中位數分別為 39.0 個月與 20.9 個月（調整後風險比 0.44; 95% CI：0.24 to 0.81; $p = 0.0076$ ）。

安全性部分，最常見的 3 級以上不良事件為高血壓、腹瀉與皮疹，合併 capivasertib, fulvestrant 組有一例肺炎為嚴重不良事件疑似與治療有因果關係，另有一例發生非典型肺炎引起的死亡不良事件也被研究人員認為與藥物治療有關。一例死亡不良事件發生於治療結束一年後，為腦血管栓塞造成。在 1/2 級不良事件中，合併 capivasertib, fulvestrant 組有 27 例高血糖不良事件（39%），合併安慰劑, fulvestrant 組為 9 例（13%）。

綜合以上數據，二期臨床試驗 FAKTION，於 HR 陽性、HER2 陰性復發、惡化的無法手術局部晚期或轉移性乳癌病人於合併 capivasertib, fulvestrant 組治療與合併安慰劑, fulvestrant 組治療的整體存活期數據差異達到統計學上的顯著性，研究結果也顯示具有 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 變異晚期乳癌病人使用合併 capivasertib, fulvestrant 治療亦能受益。此外，須關注此試驗的研究限制，試驗招募受試者排除曾經接受過 CDK 4/6 抑制劑的病人，與現今使用 CDK 4/6 抑制劑作為晚期乳癌第一線治療，在臨床情境上有很大的不同；另外此試驗受試者基期資料部分並未記載種族／族裔相關資訊並且未納入停經前女性病人及男性病人。

C. 系統性文獻回顧暨統合分析[25, 26]

經搜尋電子資料庫，查獲兩篇系統性回顧暨統合分析文獻，一項關於 ER 陽性的轉移性乳癌經過內分泌治療與 CDK 4/6 抑制劑治療後不同治療選擇的比較，下文稱轉移性乳癌後續治療研究[25]；另一項為探討 PI3K/AKT 路徑抑制劑在癌症治療中的療效與安全性分析[26]，惟納入研究涵蓋多種血液腫瘤與實質固態瘤進行間接比較，與本案 AKT 路徑變異乳癌略有差異，故將相關內容摘錄於附錄四。

於轉移性乳癌後續治療研究彙整 14 篇研究[25]，研究中評估的藥物包含了 CDK 4/6 抑制劑 ribociclib、兩種抗體藥物複合體(antibody-drug conjugates, ADCs)

sacituzumab govitecan、trastuzumab deruxtecan、兩種選擇性雌激素受體降解劑 (selective estrogen receptor degraders, SERDs) elacestrant、amcenestrant、針對 *PI3KCA/AKT/mTOR* 治療路徑的藥物 alpelisib、taselisib、sapanisertib、capiwasertib、ipatasertib、Aurora A 抑制劑 alisertib、組織蛋白去乙酰酶抑制劑 (histone deacetylase, HDAC) entinostat、*BCL2* 抑制劑 venetoclax 以及 *IGF 1/2* 單株抗體 xentuzumab。

因本案建議者建議適應症針對 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異群體，本報告摘錄 *PI3K/AKT/mTOR* 治療路徑相關藥物比較結果。於六項相同治療路徑試驗中 capiwasertib 在無惡化存活期表現可能最佳 (與 alpelisib 相比, HR 0.77, 95% CI, 0.53 to 1.12)，但證據等級為低 (low)，雖然比 alpelisib 有較佳的療效及更高的安全性趨勢，但與各項治療間並無統計上明顯差異。capiwasertib 雖然有較高的腹瀉不良事件發生率，但口腔黏膜炎與高血糖的發生率較低。於 CAPItello-291 試驗 capiwasertib 組有 2% 受試者出現三級以上的高血糖不良事件，相比於 SOLAR-1 試驗中 alpelisib 三級以上高血糖不良事件發生率為 37%，但配對統合分析比較結果未達統計學上顯著性。

此項系統性回顧暨統合分析含有幾項研究限制，首先，進行網絡統合分析的數據來自於荷爾蒙受體 (HR) 陽性轉移性乳癌不同治療方法的臨床試驗，在研究結果上存在異質性；另外，納入的部分研究並未包含整體存活期 (OS) 的數據，所以大多針對無惡化存活期 (PFS) 進行分析；而因為健康相關生活品質量表 (HRQoL) 在各試驗中存在異質性所以並未納入研究。

(五) 建議者提供之資料

建議者以突破創新新藥提出申請，建議之給付規定為「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) 陰性及具 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人」。

建議者送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者為：附件五「療效文件」、附件十「國外給付規定及三國資料」，本報告摘錄其中包含第三期樞紐試驗 CAPItello-291、CAPItello-291 的不良事件報告、CAPItello-291 的 HRQoL 報告、日本次族群報告、兩項研討會摘要[15, 18-23]，於此不再贅述。

附件十三「療效文獻全文彩本」提供一項系統性文獻回顧與間接比較，建議者提供該研究於 International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) 進行登錄資料並且提供系統性文獻回顧執行步驟，包括 PICOS 之邏輯、搜尋之電子資料庫、詳細之搜尋策略、搜尋執行日期及篩選流程。一共收載 39 項 HR 陽性晚期乳癌的研究報告，排除 15 項與無法以網絡串聯的研究，及 2 項證據有

限試驗藥物小劑量測試研究，最終納入 22 項研究進行網絡統合分析，以 CAPItello-291 及 FAKTION 試驗的對照組 fulvestrant 為中心進行網絡統合分析，各研究受試者基期資料部分存在差異，包含種族、是否為停經後病人、轉移部位、HR、HER-2 記錄情況、先前是否接受 CDK 4/6 抑制劑這些數據將造成研究間異質性偏高。

網絡統合分析結果呈現合併 capivasertib, fulvestrant 與 AI、CDK4/6 抑制劑、其他合併 fulvestrant 治療、mTOR 抑制劑共 22 項研究相比，在 PFS 部分顯示相比於單獨使用 fulvestrant 具有優勢，而 OS 部分在 15 項研究的分析中相比於單獨使用 fulvestrant 呈現優勢，但須留意在此網絡統合分析中只有 SOLAR-1 試驗針對 AKT 治療路徑的 PIK3CA 突變提供治療相關數據，另外需留意試驗之間異質性較高的問題，而不良事件、嚴重不良事件與 HRQoL 的研究相對有限，還需要後續追蹤研究來證實相關療效指標的益處。

整體而言，建議者提供之療效相關資料完整。惟台灣有多個臨床試驗中心參與 CAPItello-291 試驗，建議書提及 PFS 相關資訊，建議者若能提供此部分次族群相關資料作為參考，將使送審資料更加完善。

四、 療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Truqap® 5 mg tablet 膜衣錠，主成分為 capivasertib。建議者建議本案藥品 capivasertib 納入健保給付，建議之給付規定為「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) 陰性及具 *PIK3CA/AKT1/P TEN* 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人」，建議者建議給付之目標病人群體範圍與主管機關許可適應症相同。

考量我國藥品許可適應症、我國藥品收載現況以及健保給付藥品與規定，可用於 HR 陽性、HER2 陰性，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌非化學治療藥品，且已獲我國健保給付之藥品有 tamoxifen、toremifene、palbociclib、ribociclib、exemestane 與 everolimus。

本報告參考國際轉移性乳癌治療指引，針對 HR 陽性、HER2 陰性，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌。NCCN 建議包含：合併 fulvestrant, ribociclib、合併 fulvestrant, abemaciclib、合併 fulvestrant, palbociclib、合併 everolimus, 內分泌治療 (exemestane、fulvestrant、tamoxifen)、合併 inavolisib, palbociclib, fulvestrant (PIK3CA 突變)、合併 alpelisib, fulvestrant

(*PIK3CA* 突變)、合併 capivasertib, fulvestrant (*PIK3CA/AKT1/PTEN*)；ESMO 建議包含：合併 fulvestrant, CDK 4/6 抑制劑、合併 alpelisib, fulvestrant (*PIK3CA* 突變)、合併 exemestane, everolimus 或 fulvestrant, everolimus。

本報告考量上述治療選項在我國之許可適應症與健保給付之情形，第一線首選為 CDK 4/6 抑制劑, AI，而第一線未接受此治療組合者為少數，故第二線僅合併 everolimus, exemestane 獲健保給付用於治療目標病人群；若第一線未接受 CDK 4/6 抑制劑, AI 者，第二線仍會優先選擇接受 CDK 4/6, AI。綜合考量國際轉移性乳癌治療指引、我國健保收載情況及藥品給付規定，本報告認為本案藥品合適的療效參考品為合併 everolimus, exemestane。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

截至 2025 年 3 月 7 日止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 公開網頁，以「capivasertib」為關鍵字進行檢索，僅於加拿大 CDAAMC 網頁搜尋到一份與本案藥品相關評估報告；澳洲 PBAC 雖已建議給付但英國 NICE 尚未獲得公開建議報告。加拿大 CDA-AMC 建議彙整如下：

給付建議	給付條件
建議有條件給付 capivasertib 與 fulvestrant 併用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) 陰性局部晚期或轉移性乳癌的成人病人，經過至少一種內分泌治療後出現疾病惡化，或在完成輔助性治療 (adjuvant therapy) 後 12 個月內復發	<ol style="list-style-type: none"> 1. 18 歲以上成人，具有 HR 陽性、HER2 陰性局部晚期或轉移性乳癌診斷證明 2. 有 <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> 基因突變檢測結果 3. 病人須具備 ECOG*或 WHO 日常體能狀態評分 0 或 1 分。 4. 治療應由具有經驗的醫療人員進行，並在具備足夠醫療資源及處理藥物毒性的治療機構進行 5. 只有合併 <u>capivasertib, fulvestrant</u> 治療情況下能獲得給付。 6. 不應在以下情境下使用此治療： <ol style="list-style-type: none"> 6.1 先前治療使用 fulvestrant 後惡化 6.2 已接受超過兩線以上的賀爾蒙治療 6.3 轉移階段已經接受過一線的化學治療

(三) 相對療效與安全性

本案藥品對於 HR 陽性、HER2 陰性，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌之療效與安全性數據主要來自隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心第三期臨床試驗 CAPItello-291 及多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照二期試驗 FAKTION。

三期臨床試驗 CAPItello-291 在 19 個國家／地區共有 708 名受試者進行隨機分派，355 名受試者分配於合併 capivasertib, fulvestrant 組、353 名受試者分配於合併安慰劑, fulvestrant 組，在整體族群中共有 289 名受試者（40.8%）具有 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異，313 名受試者（44.2%）無此基因變異。

整體族群主要療效指標部分，合併 capivasertib, fulvestrant 組的無惡化存活期中位數為 7.2 個月，而合併安慰劑, fulvestrant 無惡化存活期中位數為 3.6 個月（疾病惡化或死亡的風險比為 0.60, 95% CI:0.51 to 0.71, $p < 0.001$ ），另一項主要療效指標 *PIK3CA/AKT/PTEN* 變異次族群相關數據中，合併 capivasertib, fulvestrant 組的無惡化存活期中位數為 7.3 個月，而合併安慰劑, fulvestrant 組無惡化存活期中位數為 3.1 個月（疾病惡化或死亡的風險比為 0.50, 95% CI:0.38 to 0.65, $p < 0.001$ ）。

在安全性部分，任何等級的不良事件(adverse events, AEs)於合併 capivasertib, fulvestrant 組發生率為 96.6%，而合併安慰劑, fulvestrant 組為 82.3%；合併 capivasertib, fulvestrant 組最常見的不良事件為腹瀉，大多數屬於一級不良事件，最常見的三級以上不良事件為皮疹，大多可以控制。高血糖的不良事件中，合併 capivasertib, fulvestrant 組發生率為 16.3%

生活品質量表 (HRQoL) 結果部分，兩組差異為 3.1，未達臨床上具意義的差異 10 分標準，腹瀉為其中顯著惡化項目（治療差異 18.49, 95% CI: 14.96 to 22.01）；以健康狀態／生活品質 (GHS/QOL) 惡化風險分數相對於基期減少 10 分的時間作為標準，合併 capivasertib, fulvestrant 組與合併安慰劑, fulvestrant 組中位數時間分別為 24.9 個月與 12.0 個月，風險比為 0.70 (95% CI: 0.53 to 0.92)。

於 CAPItello-291 試驗全球族群 708 名受試者之中有 37 名日本受試者分派於合併 capivasertib, fulvestrant 組與 41 名於合併安慰劑, fulvestrant 組，*PIK3CA/AKT/PTEN* 變異次族群兩組皆為 19 名；疾病特徵與全球受試者大致相近，須較留意的部分為，日本次族群中有較高的 ECOG 體能狀態分數為 0（89.7%）、ER 陽性與 PR 陽性的比例較高、ER 陽性與 PR 陰性的比例較低、發生肝臟轉移的情況較少，與全球受試者相比日本次族群受試者對於晚期乳癌治療，先前接受內分泌治療及 CDK 4/6 抑制劑的比例較低。

日本次族群，由研究人員評估整體族群 PFS 中位數於兩組分別為 13.9 個月與 7.6 個月 (HR 0.73, 95%CI 0.40 to 1.28)；*PIK3CA/AKT/PTEN* 變異次族群部分，合併 capivasertib, fulvestrant 組 PFS 為 13.9 個月，合併安慰劑, fulvestrant 組 9.1 個月 (HR 0.65, 95%CI 0.29 to 1.39)。日本次族群安全性評估部分，整體不良事件的發生率與全球受試者一致。

先前接受過 CDK 4/6 抑制劑的次族群數據發表於一項研討會資料，資料呈

現合併 capivasertib, fulvestrant 組與合併安慰劑, fulvestrant 組在無惡化存活期分別為 5.5 個月與 2.6 個月 (HR : 0.62, 95% CI 0.51 to 0.75)，而未曾接受 CDK 4/6 抑制劑的次族群無惡化存活期分別為 10.9 個月與 7.2 個月 (HR : 0.65, 95% CI 0.47 to 0.91)，可觀察出未接受過 CDK 4/6 抑制劑治療受試者於兩組都有更長的無惡化存活期。

二期臨床試驗 FAKTION，篩選 69 名未接受過 CDK 4/6 抑制劑受試者分配於合併 capivasertib, fulvestrant 組與 71 名於合併安慰劑, fulvestrant 組。主要療效指標無惡化存活期中位數於兩組為 10.3 個月與 4.8 個月(調整後風險比 0.56; 95% CI : 0.38 to 0.80; p = 0.0023)，次要療效指標整體存活期中位數分別為 29.3 個月與 23.4 個月 (調整後風險比 0.66; 95% CI : 0.45 to 0.97; p = 0.035)。

在經次世代基因定序檢測 (next generation sequencing, NGS) 為 *PIK3CA/AKT1/PTEN* 變異次族群數據中，無惡化存活期中位數於兩組為 13.4 個月比 3.1 個月 (調整後風險比 0.36; 95% CI : 0.20 to 0.65; p = 0.0007)，整體存活期中位數分別為 39.0 個月與 20.9 個月 (調整後風險比 0.44; 95% CI : 0.24 to 0.81; p = 0.0076)。安全性部分，與三期試驗 CAPitello-291 不良事件種類相近。

(四) 醫療倫理

加拿大 CDA-AMC 公告之醫療科技評估報告中針對轉移性乳癌治療相關的病友議題進行討論，病友相關組織提及：

- 轉移性乳癌對於病人生活品質產生了重大的影響，特別是 20 至 40 歲年輕的族群，面臨著生育或是家庭規劃的挑戰、人際關係的影響、身體樣貌的改變、社交與性生活、孤立感、職業中斷及財務問題。
- 現轉移性乳癌病人的治療目標包含控制疾病的惡化、延長生命、減少癌症相關症狀及穩定生活品質，目前針對 HR 陽性、HER2 陰性乳癌的標靶治療選擇有限，預後和延長生存期也不佳。
- 病人會了避免化療而努力，也因此造成身體與心靈的痛苦，轉移性乳癌病人期待的是新治療方法能夠相比於目前公共醫療提供的治療延長更久的壽命，並有更好的生活品質。

英國 NICE 建議草案中所募集的病友意見指出，被診斷出晚期乳癌對於病人的生活有著重大的影響，病人會生活在恐懼、焦慮、遭受疾病引起的相關併發症並且意識到壽命有限；當時在第一線內分泌療法後可用治療是有限的。晚期乳癌病人期待能夠取得耐受性良好、延緩疾病惡化改善生活品質並可以獲得針對 *AKT1* 基因突變或 *PTEN* 變異的治療。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 11 月公告會議結果。
NICE (英國)	至 2025 年 2 月 27 日止，尚未公告審議結果，目前正在審議中。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2025 年 2 月 27 日止，並未於 SMC 網頁查詢到相關評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 1 篇成本效益研究。

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

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

1. CDA-AMC (加拿大) [15]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada's Drug Agency, CDA-AMC)於 2024 年 9 月建議有條件給付 capivasertib 合併 fulvestrant 用於治療 HR+、HER2-局部晚期或轉移性乳癌成人病人，且有一個或多個 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異，並接受至少一種內分泌治療後出現惡化，或在完成輔助治療 (adjuvant therapy) 後 12 個月內復發，並需符合以下條件：

(1) 起始治療條件 (initiation)：

適用於符合以下所有條件的 18 歲以上成人病人：

- i. 已確診為 HR+、HER2-局部晚期或轉移性乳癌。
- ii. 有 PIK3CA/ AKT1/ PTEN 基因突變。
- iii. 至少接受過一線內分泌治療，或在輔助內分泌治療期間或完成後 12 個月內惡化。
- iv. 具有良好的身體功能狀態。
- v. 不應用於曾在 fulvestrant 治療後惡化、接受超過兩線內分泌治療，或接受超過一線化療的病人。

(2) 停用條件 (discontinuation)：

應在以下任何情況發生時停用，以先發生者為準：

- i. 疾病惡化。
- ii. 無法接受的毒性。

(3) 處方條件 (prescribing)：

- i. 應由具備 HR+、HER2-乳癌治療經驗的醫療專業人員在具備充足醫療資源和人員的治療中心內進行給藥，以管理毒性。
- ii. capivasertib 應合併 fulvestrant 使用。

(4) 其他條件：

- i. capivasertib 需降低價格。capivasertib, fulvestrant 相較於單獨使用內分泌治療的遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為 221,165 加幣/經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) gained。capivasertib 的價格需降低 85% 才能將 ICER 降至 50,000 加幣/QALY gained。由於間接證據存在不確定性，無法確定 capivasertib, fulvestrant 相較於化療及 everolimus, exemestane 的成本效益。因此，為確保與相關比較策略的成本效益，可能需要更大幅度的價格調降。
- ii. 須評估採用 capivasertib, fulvestrant 的可行性。
- iii. 需評估進行 PIK3CA/ AKT1/ PTEN 突變檢測的組織可行性。

在經濟評估部分，廠商提交一份成本效用分析，設定目標族群為 HR+、HER2-局部晚期或轉移性乳癌的女性成人病人，且有一個或多個 PIK3CA/ AKT1/ PTEN 變異，並接受至少一種內分泌治療後出現惡化，或在完成輔助治療後 12 個月內復發。介入策略為 capivasertib, fulvestrant，比較策略為化療 (capecitabine, paclitaxel)、單獨使用內分泌治療 (包含 anastrozole, exemestane, fulvestrant, letrozole, tamoxifen) 以及 everolimus, exemestane。研究採用分割存活模型 (partitioned survival model, PSM)，分析期間設定為終生 (20 年)，並採加拿大公共經費健康照護付費者 (Canadian publicly funded health care payer) 觀點。模型中的參數來自 CAPItello-291 臨床試驗。

CDA-AMC 認為廠商所提交之成本效用評估有以下幾項限制：

- (1) 合併 capivasertib, fulvestrant 相較於單獨使用內分泌治療對整體存活期

- (overall survival, OS) 的長期影響仍不確定。廠商在模型中假設比例風險不變，認為合併 capivasertib, fulvestrant 對死亡風險的影響將無限期持續，即使在疾病惡化及治療停止後仍有效。然而 CDA-AMC 諮詢的臨床專家指出，其對整體存活期的影響可能會隨時間減弱，最大效益主要發生在治療期間。
- (2) 由於網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 的方法學限制，合併 capivasertib, fulvestrant 與化療及 everolimus, exemestane 之間的相對療效尚不明確。因此，合併 capivasertib, fulvestrant 與這些比較策略的成本效益仍未知。加拿大 CDA-AMC 的基礎分析主要比較合併 capivasertib, fulvestrant 與單獨使用內分泌治療。
 - (3) 廠商模型僅納入下一線的後續治療，低估後續治療的成本，使得對後續治療成本的評估不可靠。
 - (4) 發現模型中存在一項錯誤，導致檢測成本被低估。

CDA-AMC 在基礎分析中針對相關限制進行調整，包括修正檢測成本、使用不同的假設外推 capivasertib, fulvestrant 的 PFS 及 OS，並移除後續治療成本。鑑於 NMA 的限制，CDA-AMC 基礎分析僅針對 capivasertib, fulvestrant 與單獨使用內分泌治療進行比較。CDA-AMC 基礎分析結果顯示，相較於單獨使用內分泌治療，capivasertib, fulvestrant 的 ICER 為 221,165 加幣/QALY gained。若要使 capivasertib, fulvestrant 在願付閾值 (willingness-to-pay threshold) 為 50,000 加幣/QALY gained 下具有成本效益，至少需要 85% 的價格降幅。

2. PBAC (澳洲) [16]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2024 年 11 月公布的會議結果為不建議給付 capivasertib 用於治療 HR+/HER2 局部晚期不可切除或轉移性乳癌，且有 AKT 變異並在內分泌治療期間或之後復發或疾病惡化的病人。

PBAC 認為相較於 fulvestrant，capivasertib 在 PFS 方面具有中等程度的臨床效益，但尚未顯示出對 OS 的改善。此外 PBAC 指出在臨床實務中，此臨床效益可能會進一步降低，因為對許多病人而言，fulvestrant 並非最合適的比較策略，其他更有效的治療方案更被偏好。並且 PBAC 注意到 capivasertib 的安全性較差，與之相關的 1-2 級臨床顯著不良事件 (包括高血糖、皮疹和腹瀉) 風險增加。PBAC 認為以目前價格計算，capivasertib 的 ICER 值過高，且可能被低估，因為模型中採用過於樂觀的假設，尤其是納入 capivasertib 對 OS 的潛在效益，以及使用 fulvestrant 作為比較策略。

3. NICE (英國) [17]

至 2025 年 2 月 27 日止，英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute

for Health and Care Excellence, NICE) 尚未提出最終建議。而 NICE 於 2024 年 1 月公告之評議諮詢文件(draft guidance consultation), 不建議給付合併 capivasertib, fulvestrant 用於治療 HR+、HER2- (免疫組織化學 (immunohistochemistry, IHC) 0 或 IHC1 陽性, 或 IHC2 陽性或原位雜交 (in situ hybridization, ISH) 1 陰性) 局部晚期或轉移性乳癌, 且有一個或多個 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異, 並接受內分泌治療後出現復發或惡化的成人病人。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2025 年 2 月 27 日止, 未於 SMC 網頁查詢到相關評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Breast cancer
Intervention	Capivasertib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies

依照上述之 PICOS, 透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫, 於 2025 年 2 月 6 日止, 以“breast cancer”、“capivasertib”等做為關鍵字進行搜尋, 搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed 及 Embase 搜尋到相關文獻，經閱讀標題及摘要後，納入 3 篇文獻，相關經濟評估文獻之內容摘要如下：

Lang 等人[27]於 2025 年發表以美國醫療保健付費者觀點，以分割存活模型進行之成本效用分析。目標族群為 HR 陽性晚期乳癌的病人。介入策略為 capivasertib, fulvestrant 合併治療，比較策略為單獨使用 fulvestrant。有關 OS、PFS 數據來自 CAPitello-291 試驗。基礎分析結果顯示 capivasertib, fulvestrant 合併治療，相較於單獨使用 fulvestrant，遞增成本效用比值（incremental cost utility ratio, ICUR）為 709,647 美元/QALY gained。單因子敏感度分析（one-way sensitivity analysis, OWSA）顯示結果對 OS 的風險比及 capivasertib 的成本敏感，機率性敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis, PSA）顯示 capivasertib, fulvestrant 在美國具有成本效益的機率為 0%。研究結果顯示以美國醫療保健付費者觀點及目前的價格，capivasertib, fulvestrant 合併治療相較於單獨使用 fulvestrant 不太可能是一種具有成本效益的選擇，研究另外以中國觀點進行分析也發現此治療方案缺乏成本效益。

Nguyen 等人[28]於 2025 年發表以美國付費者觀點，運用馬可夫模型進行之成本效益分析。目標族群為 HR+、HER2-晚期乳癌，且有 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異，並接受內分泌治療的病人。研究比較三種治療策略的成本效益，分別為(1)所有病人接受 capivasertib, fulvestrant 治療、(2)僅停經後女性接受 capivasertib, fulvestrant 治療、(3)單獨使用 fulvestrant。分析期間為終生，且對成本及效果進行 3%之折現。分析結果顯示相較於單獨使用 fulvestrant，所有病人將 fulvestrant 加上 capivasertib 之 ICER 值為 280,854 美元/QALY gained，僅為停經後女性加上 capivasertib 與為所有病人加上 capivasertib 相比增量 QALY 更低但單位 QALY 成本更高。敏感度分析及情境分析都顯示結果非常穩健。研究結果顯示以目前的價格，在願付閾值為 100,000 美元/QALY gained 下，capivasertib, fulvestrant 作為二線治療與單獨使用 fulvestrant 相比並不具有成本效益。capivasertib 的價格需要降低近 70%（至每療程 7,000 美元）才具有成本效益。

Liang 等人[29]於 2024 年發表以美國付費者觀點，運用分割存活模型進行之成本效益分析。目標族群為 HR+、HER2-晚期/轉移性乳癌，且在內分泌治療期間或之後疾病惡化的病人。介入策略為 capivasertib, fulvestrant，比較策略為單獨使用 fulvestrant。模型包括無惡化、惡化、死亡三個健康狀態。分析期間為 5 年，且對成本及效果進行 3%之折現。OS、PFS 數據來自 FAKTION 試驗，效用值、負效用值及成本數據來自已發表文獻及美國聯邦醫療保險和補助服務中心（Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS）。分析結果顯示相較於單獨使用 fulvestrant，capivasertib, fulvestrant 之 ICER 值為 152,678 美元/QALY gained，capivasertib 每月費用(5,141 美元)對 ICER 值影響最顯著。在願付閾值為 150,000 美元/QALY gained 下，capivasertib, fulvestrant 具成本效益的機率為 41%，要達到

90%的成本效益機率，capiwasertib 每月費用需降至 4,576 美元（為目前價格的 89%）。研究結果顯示 capiwasertib, fulvestrant 相較於單獨使用 fulvestrant，若願付閾值為 150,000 美元/QALY gained、capiwasertib 每月費用為 5,141 美元，則並不具成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇成本效益研究，已納入本報告前述段落彙整，故不再重複描述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據 2022 年癌症登記報告，女性乳癌部分，新發人數有 17,366 人，發生年齡中位數為 57 歲，粗發生率為每十萬人口 147.6 人，為女性發生率最高之癌症，死因為乳癌者有 2,834 人，粗死亡率為每十萬人口 24.09 人，死亡率高居第二；男性乳癌部分，新發人數為 74 人，發生年齡中位數為 65 歲，粗發生率為每十萬人口 0.64 人，死因為乳癌者有 16 人，粗死亡率為每十萬人口 0.14 人[4]。

乳癌治療會依癌症分期、HR 及 HER2 型態而有所差異。參考 2022 年癌症特定因子 (SSF) 分布統計表，第一期病人占比約為整體第 I 期至第 IV 期病人的 38%，第 II 期至第 IV 期占比分別約為 39%、13% 以及 9%；HR 及 HER2 型態部分，HR 陽性且 HER2 陰性於所有病人的占比約為 61%[5]。

(二) 核價參考品之建議

本案建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如後說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為「L01EX27」[13]，屬「L01E：PROTEIN KINASE INHIBITORS」的「L01EX：Other protein kinase inhibitors」類，目前未有同屬此分類且具相近適應症的藥品成分。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材許可證查詢網頁，以本品適應症及建議給付條件為基準，設定「PIK3CA、晚期乳癌、轉移性乳癌、

未註銷」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的成分包括 alpelisib，目前未納入健保給付。另經查詢健保藥品給付規定，everolimus, exemestane 亦獲健保給付用於治療本案目標族群。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、許可適應症以及健保給付規定，認為本品可能的核價參考品為 everolimus。

(三) 財務影響

● 建議者推估

建議者預估若 capivasertib 與 fulvestrant 併用（以下簡稱本品治療組合）納入健保給付於治療患有 HR+、HER2-及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人，未來五年（2027 年至 2031 年）本品治療組合使用人數約為第一年 180 人至第五年 370 人，本品治療組年度藥費約為第一年 1.94 億元至第五年 4.12 億元，扣除被取代藥費後，對健保整體之藥費財務影響約為第一年 1.80 億元至第五年 3.85 億元，若考量其他醫療費用，總額財務影響約為第一年 1.94 億元至第五年 4.09 億元。建議者之推估過程說明如後。

1. 臨床地位設定

建議者依醫師臨床意見，第一線治療以 CDK4/6 抑制劑為主，不符合治療條件者才單用荷爾蒙治療，且第一線接受化療者，後續治療以化療類為主，故建議者以第一線接受 CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人為主要目標族群，並認為本品治療組合在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人及第一線接受單用荷爾蒙治療的病人有不同的臨床地位，分別詳述如下：

在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人族群中，現有治療選擇主要包括健保給付之 everolimus, exemestane 及化療，以及未納入健保給付之 PI3K 抑制劑、重新使用 CDK4/6 抑制劑等。本品治療組合若納入健保給付，將於第二線或第三線取代 everolimus, exemestane，臨床地位為取代關係；並將延緩使用化療，臨床地位為新增關係；此外原使用未納入健保給付藥品之病人，本品治療組合臨床地位為新增關係。

在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，現有治療選擇主要包括健保給付之 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療、everolimus, exemestane 及化療。本品治療組合若納入健保給付，將於第二線取代 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療，於第三線取代 everolimus, exemestane，臨床地位為取代關係；並將延緩使用化療，臨床

地位為新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者依 2017 年至 2022 年癌症登記報告乳癌發生人數，以線性迴歸推估未來五年人數，並參考癌症登記報告、已發表文獻等資料[30, 31]，推估未來五年晚期乳癌發生人數，再依 2021 年癌症特定因子 (SSF) 分布統計表推估其中 56% 為 HR+、HER2-之病人。此外，建議者根據 2024 年對國內 50 位醫學中心及區域醫院主治醫師級別以上的醫師進行之質性與量性訪問結果，設定第一線治療接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療者約占 80%，接受單用荷爾蒙治療者約占 12%，接受化療者約占 8%，並且如臨床地位段落所述，以第一線接受 CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人為目標族群。

而在接受第二線治療人數部分，建議者認為目前健保給付 CDK4/6 抑制劑上限為兩年，因此參考 ribociclib 及 palbociclib 臨床試驗 24 個月的 OS，再依醫令數量推估其加權平均值，據此設定約 87%至 90%病人存活，並參考專家意見假設其中 90%病人接受第二線治療。另外，根據訪問醫師之市場調查結果，若次世代基因定序檢測(NGS)通過健保給付，且醫師所在醫院皆可進行檢測，會建議 NGS 檢測的醫師對於 HR+、HER2-晚期乳癌病人進行檢測的比例約為 61%，再根據建議者市場推估，設定未來五年 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率約為第一年 40%至第五年 61%。並依 Capitello-291 試驗設定 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例約為 41%[18]。在接受第三線治療人數部分，建議者參考 ribociclib 臨床試驗及已發表文獻[32]，設定約 85%至 95%病人存活，並參考專家意見假設其中 90%病人接受第三線治療。

綜上所述，推估未來五年目標族群人數約為第一年 500 人至第五年 870 人。其中，第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年目標族群人數約為第一年 430 人至第五年 750 人；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年目標族群人數約為第一年 70 人至第五年 120 人。

3. 本品治療組合使用人數推估

建議者依臨床專家意見及市場推估，設定於一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，第二線治療之本品治療組合市佔率約為第一年 63%至第五年 76%。第三線治療部分，建議者設定本品治療組合主要將用於第二線未接受本品治療組合或化療治療的病人（約佔 10%至 20%），於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39%至第五年 48%，推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 160 人至第五年 340 人。

此外，在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，建議者設定第二線治療之本品

治療組合市佔率約為第一年 11%至第五年 22%。第三線治療部分，建議者設定本品治療組合主要將用於第二線未接受本品治療組合或化療治療的病人(約佔 64%至 72%)，於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39%至第五年 48%，推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 10 人至第五年 30 人。綜上所述，推估未來五年本品治療組合使用人數合計約為第一年 180 人至第五年 370 人。

4. 本品治療組年度藥費推估

建議者依本品治療組合仿單建議用法用量、capivasertib 建議支付價 (fulvestrant 為自費藥品故不納入推估)，及根據本品治療組合之 CAPItello-291 試驗，使用過 CDK4/6 抑制劑之病人 PFS 中位數為 5.5 個月，未使用過 CDK4/6 抑制劑之病人 PFS 中位數為 10.9 個月，分別推估第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，第二線使用本品治療組合每人年藥費，第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，第二線使用本品治療組合每人年藥費；及第三線使用本品治療組合每人年藥費。綜合上述，推估未來五年本品治療組年度藥費約為第一年 1.94 億元至第五年 4.12 億元，其中第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年本品治療組年度藥費約為第一年 1.76 億元至第五年 3.61 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年本品治療組年度藥費約為第一年 0.18 億元至第五年 0.5 億元。

5. 被取代藥費推估

建議者設定在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合將於第二線或第三線完全取代 everolimus, exemestane，everolimus, exemestane 於第二線及第三線之市佔率皆為 30%。

此外，建議者設定在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合將於第二線取代 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療之部分市場，CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療於第二線之市佔率約為 80%，本品治療組合將取代其中 10%至 20%；本品治療組合並將於第三線完全取代 everolimus, exemestane，everolimus, exemestane 於第三線之市佔率為 30%。

建議者依 CDK4/6 抑制劑 (ribociclib、palbociclib) 仿單建議用法用量、藥品給付規定、健保支付價、臨床試驗 PFS 中位數[33, 34]，及 letrozole 仿單建議用法用量、健保支付價，依 ribociclib、palbociclib 醫令比例計算 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療之加權平均每人年藥費約為 66 萬元。

此外，建議者依 everolimus (Afinitor[®])、exemestane 之仿單建議用法用量、藥品給付規定、健保支付價，及真實世界研究中 everolimus, exemestane 於先前使用過 CDK4/6 抑制劑的病入之 PFS 中位數為 3.8 個月[35]，推估 everolimus,

exemestane 每人年藥費約為 13 萬元。

綜上所述，推估未來五年被取代藥費約為第一年 0.14 億元至第五年 0.26 億元。其中，第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年被取代藥費約為第一年 0.11 億元至第五年 0.18 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年被取代藥費約為第一年 0.03 億元至第五年 0.08 億元。

6. 其他醫療費用推估

由於現行健保未給付 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因檢測用於晚期荷爾蒙陽性乳癌治療，建議者參考實體腫瘤次世代基因定序-小套組(≤100 個基因)之支付點數(診療項目代碼：30302B)，以 2 萬元估計每人檢測費用，推估未來五年其他醫療費用約為第一年 0.14 億元至第五年 0.24 億元。其中第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年其他醫療費用約為第一年 0.12 億元至第五年 0.21 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年其他醫療費用約為第一年 0.02 億元至第五年 0.03 億元。

7. 財務影響推估

建議者預估本品治療組合納入健保給付於治療患有 HR+、HER2-及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人，未來五年(2027 年至 2031 年)對健保之藥費財務影響約為第一年 1.8 億元至第五年 3.85 億元。其中一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年藥費財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 3.44 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年藥費財務影響約為第一年 0.15 億元至第五年 0.42 億元。

若考量 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因檢測費用，本品治療組合納入健保給付後未來五年(2027 年至 2031 年)對健保之總額財務影響約為第一年 1.94 億元至第五年 4.09 億元。其中，第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年總額財務影響約為第一年 1.77 億元至第五年 3.64 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年總額財務影響約為第一年 0.17 億元至第五年 0.45 億元。

8. 敏感度分析

調整因子	藥費財務影響 (2027 年至 2031 年)	總額財務影響 (2027 年至 2031 年)
PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率		
50%至 70%	第一年 2.29 億元至	第一年 2.47 億元至

	第五年 4.39 億元	第五年 4.67 億元
第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療後，第二線使用 <u>everolimus, exemestane</u> 治療的市佔率		
25%	第一年 1.80 億元至 第五年 3.85 億元	第一年 1.93 億元至 第五年 4.09 億元
35%	第一年 1.84 億元至 第五年 3.85 億元	第一年 1.98 億元至 第五年 4.09 億元
第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療後，第二線自費藥物中使用本品治療組合治療的市佔率		
50%至 70%	第一年 1.71 億元至 第五年 3.71 億元	第一年 1.85 億元至 第五年 3.95 億元
70%至 90%	第一年 1.90 億元至 第五年 4.01 億元	第一年 2.04 億元至 第五年 4.25 億元

● 查驗中心之評論與校正

1. 臨床地位設定

建議者以第一線接受 CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人為主要目標族群，本報告參考專家意見認為第一線接受化療，後線接受本品治療組合治療之可能性較小，故建議者之設定尚屬合理。此外，建議者認為在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療及一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合皆可能取代 everolimus, exemestane，本報告經檢視健保藥品給付規定，everolimus 與 exemestane 併用作為先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效之 HR+、HER2-轉移性乳癌病人之治療，臨床地位與本品治療組合相近，故認為建議者之設定應屬合理。另外，建議者認為在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合可能於第二線取代 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療，本報告參考專家意見，認為若第一線未接受 CDK4/6 抑制劑治療，第二線治療可能優先使用 CDK4/6 抑制劑，因此本品治療組合取代 CDK4/6 抑制劑之可能性較低。而目前接受未納入健保給付之 PI3K 抑制劑、重新使用 CDK4/6 抑制劑等及化療之病人，建議者認為本品治療組合臨床地位為新增關係，本報告參考臨床專家意見及建議者提供 2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，認為目前接受相關治療方式之病人於本品治療組合納入給付後皆可能使用本品治療組合，建議者之設定尚屬合理。

2. 目標族群人數推估

建議者參考癌登年報、已發表文獻、癌症特定因子 (SSF) 分布統計表、2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，推估 HR+、HER2-晚期乳癌且第一線接受

CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人數。本報告經檢視建議者引用之資料來源，及另以健保資料庫分析 2020 年至 2024 年每年新增使用 CDK4/6 抑制劑（ribociclib 或 palbociclib）之乳癌病人數並推估未來五年人數，認為建議者估計之第一線目標族群人數尚在合理範圍。

在第二線及第三線治療人數部分，建議者參考 ribociclib 及 palbociclib 臨床試驗、已發表文獻、專家意見，設定存活且接受治療的病人，本報告另以過去年度 HR+、HER2-晚期乳癌且接受 CDK4/6 抑制劑治療病人數及 ribociclib 臨床試驗 PFS 模擬推估惡化且接受下一線治療病人數，結果略低於建議者推估之人數，惟考量此差異尚在可接受範圍，且為對財務影響之保守推估，故依建議者之設定。

此外，建議者參考專家意見及內部市場推估，設定未來五年 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率約為第一年 40%至第五年 61%，本報告諮詢臨床專家意見表示，若基因檢測通過健保給付，檢測率可能較建議者之設定更高。本報告另參考建議者提供 2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，顯示檢測率約為 61%，因此改以建議者敏感度分析設定之檢測率為第一年 50%至第五年 70%進行推估，考量此參數具有不確定性且對財務影響較大，將於後續進行敏感度分析。

另外，建議者依 Capitello-291 試驗設定 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例約為 41%[18]，本報告經檢視建議者引用之資料，認為相關設定應屬合理。惟本報告另查詢到一篇日本研究顯示 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例約為 51%[6]，故將於後續進行敏感度分析。

綜上所述，推估未來五年目標族群人數約為第一年 620 人至第五年 1,000 人。其中，第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年目標族群人數約為第一年 530 人至第五年 860 人；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年目標族群人數約為第一年 90 人至第五年 140 人。

3. 本品治療組合使用人數推估

建議者依臨床專家意見及市場推估，設定於第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，第二線治療之本品治療組合市佔率約為第一年 63%至第五年 76%。第三線治療部分，建議者設定本品治療組合主要將用於第二線未接受本品治療組合或化療治療的病人（約佔 10%至 20%），於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39%至第五年 48%。此外，在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，建議者設定第二線治療之本品治療組合市佔率約為第一年 11%至第五年 22%。第三線治療部分，建議者設定本品治療組合主要將用於第二線未接受本品治療組合或化療治療的病人（約佔 64%至 72%），於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39%至第五年 48%。本報告參考專家意見，並經檢視建議者引用之 2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，以及建議者針對相關參數設定之說明，認

為尚屬合理，故依建議者設定之本品治療組合市佔率進行推估。

綜上所述，推估未來五年本品治療組合使用人數合計約為第一年 230 人至第五年 420 人。其中第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 210 人至第五年 390 人；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 20 人至第五年 40 人。

4. 本品治療組合年度藥費推估

建議者依本品治療組合仿單建議用法用量、capiivasertib 建議支付價（fulvestrant 為自費藥品故不納入推估），及根據本品治療組合 CAPItello-291 試驗，使用過 CDK4/6 抑制劑之病人 PFS 中位數為 5.5 個月，未使用過 CDK4/6 抑制劑之病人 PFS 中位數為 10.9 個月，推估第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，第二線使用本品治療組合每人年藥費，第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，第二線使用本品治療組合每人年藥費及第三線使用本品治療組合每人年藥費。

本報告依建議者設定，推估未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 2.47 億元至第五年 4.69 億元。其中，第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 2.23 億元至第五年 4.15 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 0.23 億元至第五年 0.54 億元。

5. 被取代藥費推估

建議者預期本品治療組合將完全取代 everolimus, exemestane 於 HR+、HER2- 及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人之市場，本報告認為本品治療組合是否將完全取代 everolimus, exemestane 具有不確定性，惟考量目前健保尚未給付其他針對 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異之治療藥品，且經評估建議者之設定為對財務影響之保守推估，故參考建議者之設定。

此外，建議者設定在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合將於第二線取代 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療之部分市場，如臨床地位段落所述，本報告參考專家意見認為本品治療組合取代 CDK4/6 抑制劑之可能性較低，經檢視建議者設定 CDK4/6 抑制劑被本品治療組合取代之人數極少，故認為相關設定尚在合理範圍。

建議者依 CDK4/6 抑制劑（ribociclib、palbociclib）仿單建議用法用量、藥品給付規定、健保支付價、臨床試驗 PFS 中位數，及 letrozole 仿單建議用法用量、

健保支付價，依 ribociclib、palbociclib 醫令比例計算 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療之加權平均每人年藥費。本報告經檢視臨床試驗資料，建議者將 ribociclib 之 PFS 中位數由 14.6 個月誤植為 9.1 個月[33]，此外建議者引用之臨床試驗中，ribociclib、palbociclib 併用藥品皆為 fulvestrant，考量本品治療組合年度藥費計算亦未納入 fulvestrant，故本報告僅將 CDK4/6 抑制劑之費用列入被取代藥費之推估。本報告依前述調整，並依健保資料庫分析 2024 年新增使用 ribociclib 及 palbociclib 之乳癌病人數比例，重新推估 CDK4/6 抑制劑之加權平均每人年藥費約為 80 萬元。而在 everolimus, exemestane 藥費部分，本報告經檢視建議者之設定應屬合理，故參考建議者推估 everolimus, exemestane 每人年藥費約為 13 萬元。

綜上，本報告推估未來五年被取代藥費約為第一年 0.18 億元至第五年 0.32 億元。其中第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年被取代藥費約為第一年 0.14 億元至第五年 0.21 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年被取代藥費約為第一年 0.04 億元至第五年 0.11 億元。

6. 其他醫療費用推估

建議者參考實體腫瘤次世代基因定序-小套組(≤100 個基因)之支付點數 (診療項目代碼：30302B)，以 2 萬元估計每人檢測費用，本報告諮詢臨床專家意見表示相關設定應屬合理，依建議者之設定推估未來五年其他醫療費用約為第一年 0.17 億元至第五年 0.28 億元。其中第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年其他醫療費用約為第一年 0.15 億元至第五年 0.24 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年其他醫療費用約為第一年 0.02 億元至第五年 0.04 億元。

7. 財務影響推估

本報告預估本品治療組合納入健保給付於治療患有 HR+、HER2- 及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人，未來五年 (2027 年至 2031 年) 對健保之藥費財務影響約為第一年 2.29 億元至第五年 4.38 億元。其中，第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年藥費財務影響約為第一年 2.09 億元至第五年 3.95 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年藥費財務影響約為第一年 0.2 億元至第五年 0.43 億元。

若考量 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因檢測費用，本品治療組合納入健保給付後未來五年 (2027 年至 2031 年) 對健保之總額財務影響約為第一年 2.46 億元至第五年 4.65 億元。其中，第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，未來五年總額財務影響約為第一年 2.24 億元至第五年 4.18 億元；第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，未來五年總額財務影響約為第一年 0.22 億元至第五年 0.47 億

元。

8. 敏感度分析

調整因子	藥費財務影響 (2027 年至 2031 年)	總額財務影響 (2027 年至 2031 年)
PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率		
61%至 90%	第一年 2.75 億元至 第五年 5.66 億元	第一年 2.96 億元至 第五年 6.01 億元
PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例		
51%	第一年 2.82 億元至 第五年 5.49 億元	第一年 2.99 億元至 第五年 5.76 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2024 年 9 月建議有條件給付 capivasertib 合併 fulvestrant 用於治療 HR+、HER2-局部晚期或轉移性乳癌的女性成人病人，且有一個或多個 PIK3CA/ AKT1/ PTEN 變異，並接受至少一種內分泌治療後出現惡化，或在完成輔助治療（adjuvant therapy）後 12 個月內復發。鑑於 NMA 的限制，CDA-AMC 基礎分析僅針對 capivasertib, fulvestrant 與單獨使用內分泌治療進行比較。CDA-AMC 基礎分析結果顯示，相較於單獨使用內分泌治療，capivasertib, fulvestrant 合併治療的 ICER 值為 221,165 加幣/QALY gained。若要使 capivasertib, fulvestrant 合併治療在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下具有成本效益，至少需要 85%的價格降幅。
2. 澳洲 PBAC 於 2024 年 11 月公布的會議結果為不建議給付 capivasertib 用於治療 HR+/HER2 局部晚期不可切除或轉移性乳癌，且有 AKT 變異並在內分泌治療期間或之後復發或疾病惡化的病人。PBAC 認為以目前價格計算，capivasertib 的 ICER 過高，且可能被低估，因為模型中採用過於樂觀的假設，尤其是納入 capivasertib 對 OS 的潛在效益，以及使用 fulvestrant 作為比較策略。
3. 至 2025 年 2 月 27 日止，英國 NICE 尚未公告審議結果，現正在審議中。

(二) 財務影響

1. 建議者預估若本品治療組合納入健保給付於治療患有 HR+、HER2-及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人，未來五年（2027 年至 2031 年）本品

治療組合使用人數約為第一年 180 人至第五年 370 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 1.94 億元至第五年 4.12 億元，扣除取代藥費後，對健保整體之藥費財務影響約為第一年 1.80 億元至第五年 3.85 億元，若考量其他醫療費用，總額財務影響約為第一年 1.94 億元至第五年 4.09 億元。

2. 建議者設定未來五年 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率約為第一年 40%至第五年 61%，本報告諮詢臨床專家意見表示，若基因檢測通過健保給付，檢測率可能較建議者之設定更高，本報告認為建議者之設定可能低估財務影響而使評估結果具有不確定性。
3. 本報告以建議者敏感度分析設定之檢測率為第一年 50%至第五年 70%重新推估財務影響。預估未來五年（2027 年至 2031 年）本品治療組合使用人數約為第一年 230 人至第五年 420 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 2.47 億元至第五年 4.69 億元，扣除取代藥費後，對健保整體之藥費財務影響約為第一年 2.29 億元至第五年 4.38 億元，若考量其他醫療費用，總額財務影響約為第一年 2.46 億元至第五年 4.65 億元。

參考資料

1. Bonnie N Joe M, PhD. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=12. Published 2024. Accessed 27 February, 2025.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast* 2024; 76.
4. 111 年癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=18683>. Published 2024. Accessed 27 February, 2025.
5. 長表特定因子 (SSF) 分布統計 . 臺灣癌症登記中心 . https://twcr.tw/wp-content/uploads/2025/02/Y111_SSF.pdf. Published 2024. Accessed February, 2025.
6. Morita M, Tsunashima R, Yoshinami T, et al. A 5-year review of genomic medicine in breast cancer: insights from C-CAT data on 3776 Japanese patients. *Breast Cancer* 2025; 32(2): 314-328.
7. Chen S-H, Tse K-P, Lu Y-J, et al. Comprehensive genomic profiling and therapeutic implications for Taiwanese patients with treatment-naïve breast cancer. *Cancer Medicine* 2024; 13(12): e7384.
8. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Breast Cancer Version 1.2025. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Published 2025. Accessed 27 February, 2025.
9. Im SA, Gennari A, Park YH, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO Open* 2023; 8(3): 101541.
10. 2023 HR-positive metastatic breast cancer. 台灣乳房醫學會 . https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/Content_List_Page.aspx?pid=2&uid=49&id=11411. Published 2023. Accessed 27 February, 2025.
11. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, et al. Randomized Phase II Trial of

- Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(24): 4004-4013.
12. 泛抑癌膜衣錠 200 毫克. 衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028820%E8%99%9F. Published 2024. Accessed 27 February, 2025.
 13. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed 27 February, 2025.
 14. 最新版藥品給付規定內容(分章節). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2025. Accessed 27 February, 2025.
 15. capivasertib. Canada's Drug Agency(CDA-AMC). <https://www.cda-amc.ca/capivasertib>. Published 2024. Accessed 27 February, 2025.
 16. CAPIVASERTIB. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1231.html>. Published 2025. Accessed 27 February, 2025.
 17. Capivasertib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after endocrine treatment [ID6370]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11513/documents>. Published 2025. Accessed 27 February, 2025.
 18. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(22): 2058-2070.
 19. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: characterization, time course, and management of frequent adverse events from the phase III CAPItello-291 study. *ESMO Open* 2024; 9(9): 103697.
 20. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(9): 1231-1244.
 21. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, et al. 183MO Capivasertib and fulvestrant

- (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. *ESMO Open* 2024; 9.
22. Tokunaga E, Iwata H, Itoh M, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer: analysis of the subgroup of patients from Japan in the phase 3 CAPItello-291 trial. *Breast Cancer* 2025; 32(1): 132-143.
 23. M. Oliveira HSR, S.J. Howell, F. Dalenc, J. Cortes. 187O - Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): subgroup analyses from the Phase 3 CAPItello-291 trial. ESMO OncologyPRO <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-2023/capivasertib-and-fulvestrant-for-patients-pts-with-aromatase-inhibitor-ai-resistant-hr-her2-advanced-breast-cancer-abc-subgroup-analyses-from-the-phase-3-capitello-291-trial>. Published 2023. Accessed 27 February, 2025.
 24. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2022; 23(7): 851-864.
 25. Pathak N, Mittal A, Kumar S, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis on Treating Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer After CDK4/6 Inhibitors. *Curr Oncol* 2025; 32(1):53.
 26. Zhang Y, Xu X, Yang K, et al. The efficacy and safety of PI3K and AKT inhibitors for patients with cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2024; 983: 176952.
 27. Lang Y, Chai Q, Lin Y, Wu B, Liu X. Adding capivasertib to fulvestrant in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol* 2024; 15: 1495082.
 28. Nguyen TTH, Mital S. Cost-Effectiveness of Capivasertib as a Second-Line Therapy for Advanced Breast Cancer. *Pharmacoeconomics* 2025; 43(3):351-361.
 29. Liang X, Tan CJ, Yu B, Malone DC. HTA17 Cost-Effectiveness Analysis of Capivasertib Plus Fulvestrant in Hormone Receptor (HR)-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2-) Negative Advanced Breast Cancer: A US Payer Perspective. In: *Value in Health*, 27(6); 2024:S247.

30. Wong RX, Wong FY, Lim J, Lian WX, Yap YS. Validation of the AJCC 8th prognostic system for breast cancer in an Asian healthcare setting. *Breast* 2018; 40: 38-44.
31. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J Clin Oncol* 2024; 42(9): 987-993.
32. Martin JM, Handorf EA, Montero AJ, Goldstein LJ. Systemic Therapies Following Progression on First-line CDK4/6-inhibitor Treatment: Analysis of Real-world Data. *Oncologist* 2022; 27(6): 441-446.
33. 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.
34. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10): 1165-1175.
35. Mo H, Renna CE, Moore HCF, et al. Real-World Outcomes of Everolimus and Exemestane for the Treatment of Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Patients Previously Treated With CDK4/6 Inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(2): 143-148.

附錄

附錄一、健保完整給付規定

第 9 節 抗癌藥物 Antineoplastics drugs

9.1. Aromatase Inhibitors

9.1.1. Exemestane(如 Aromasin Sugar Coated Tablets)：(88/11/1、90/10/1、99/6/1、105/8/1)

1. 限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體(estrogen receptor)陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifen 無效後，方可使用。

2. 具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(105/8/1)

(1) 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告(應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象)。

(2) 本案藥品使用不得超過三年。

9.1.2. Anastrozole(如 Arimidex)：(88/6/1、92/3/1、93/6/1)

1. 停經後雌激素接受器為陽性或不清楚之局部晚期或轉移性乳癌第一線治療。(92/3/1)

2. 停經後婦女晚期乳癌，雌激素接受器為陰性，但曾對 tamoxifen 有陽性反應者。(92/3/1)

3. 停經後婦女罹患早期侵犯性乳癌，經外科手術切除後且雌激素接受器為陽性，且有血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群，而無法使用 tamoxifen 治療者。(93/6/1)

備註：療程期間以不超過五年為原則。血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群需符合下列情形之一：

(1) 有腦血管梗塞病史者。

(2) 有靜脈血栓栓塞症病史者。

(3)有子宮異常出血病史，且「經陰道超音波檢查」判定為子宮內膜異常增生的高危險群。

9.1.3.Letrozole：(88/11/1、90/10/1、92/3/1、97/11/1、98/11/1、99/9/1、102/8/1)

1.接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療、停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。

2.停經後且荷爾蒙接受體呈陽性，有淋巴結轉移之乳癌病人，作為 tamoxifen 治療五年後的延伸治療，且不得與其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(97/11/1)

(1)手術後大於等於 11 年且無復發者不得使用。

(2)每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過四年。

3.停經後且荷爾蒙接受體呈陽性之早期乳癌病人，經外科手術切除後之輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：(98/11/1、99/9/1、102/8/1)

(1)每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過五年；

(2)若由 tamoxifen 轉換使用本品，則使用期限合計不得超過 5 年。

4.病歷上應詳細記載手術資料、病理報告(應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象)及用藥紀錄(如 tamoxifen 使用五年證明)。

9.8.Toremifene(如 Fareston)：(88/6/1)

限用於停經後，且女性荷爾蒙接受體(estrogen receptor)為陽性之轉移性乳癌病患。

9.36.Everolimus：(100/2/1、102/1/1)附表九之九

9.36.1.Everolimus 5mg 及 10mg(如 Afinitor 5mg 及 10mg):(100/2/1、102/1/1、104/9/1、104/12/1、106/3/1、108/10/1、109/4/1)

1.治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。

2.使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(102/1/1)

(1)無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，其分化程度為良好或中度，或 WHO

2010 年分類為 G1、G2 者。

(2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者(RECIST 定義為疾病惡化者)。

(3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。

(4)除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，本品與 sunitinib 不得轉換使用。

3. 使用於無法切除、局部晚期或轉移之胃腸道或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(108/10/1)

(1)腫瘤分化程度為良好者。

(2)為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者(RECIST 定義為疾病惡化者)。

(3)不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。

4.與 exemestane 併用，作為先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)之轉移性乳癌病人的治療，且使用本品無效後，不得申請 CDK4/6 抑制劑藥品(104/9/1、109/4/1)

5.除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每 3 個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。(104/12/1、108/10/1)

6. 限每日最大劑量為 10mg。(108/10/1)

9.36.2.Everolimus 2.5mg 及 5mg(如 Votubia)：(102/1/1、106/4/1、111/2/1)

1.治療患有結節性硬化症(tuberous sclerosis)之腦室管膜下巨細胞星狀瘤(SEGA: subependymal giant cell astrocytoma)：

(1)限併有水腦症狀或其他顯著神經學症狀，且經神經外科專科醫師評估不適合接受或無法以外科切除手術的患者使用。

(2)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，申請時需檢送影

像檢查資料。

(3)申請續用時，除需檢送治療前後之影像資料，且再經神經外科專科醫師評估，其仍不適合接受或無法以外科切除手術者，始得續用。

(4)用藥後，若病情無法持續改善或疾病已惡化，則不予同意使用。

2.結節性硬化症併有腎血管肌脂肪瘤之成年病患，且需符合以下條件(106/4/1、111/2/1)：

(1)限18歲以上病人，其腎血管肌脂肪瘤最長直徑已達4cm(含)以上且仍有持續進展之證據，且曾有發生臨床上有意義之出血或確認病灶有血管瘤(aneurysm)直徑 ≥ 5 mm者，病灶不只一處，且經腎臟或泌尿專科醫師評估無法以外科手術或動脈栓塞治療，或經動脈栓塞治療或外科手術後無效或復發者(111/2/1)。

(2)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以6個月為限，申請時需檢送影像檢查(CT或MRI)資料。

(3)使用後需每24週評估一次，申請續用時，除檢送治療前之影像資料，需檢送治療後(第24週、48週、72週…等)之影像檢查資料，若腫瘤總體積較治療前降低30%(含)以上，且無新增直徑1公分以上的腫瘤或grade2(含)以上腫瘤出血併發症，始得申請續用。(註：腫瘤出血併發症分級(grading)定義依 Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE), version4.0.)

(4)限每日最大劑量為10mg。

9.72.CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib ; palbociclib) : (108/10/1、108/12/1、109/4/1、109/10/1、110/5/1、110/10/1、113/1/1、113/3/1)

1. 用於停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，須完全符合以下條件：(109/10/1、110/5/1、110/10/1、113/1/1)

(1)荷爾蒙接受體為：ER 或 PR $> 30\%$ 。(109/10/1、113/1/1)

(2)HER2 檢測為陰性。

(3)經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)且無中樞神經系統(CNS)轉移。(110/10/1)

(4)骨轉移不可為唯一轉移部位。(110/10/1)

(5)病患目前未接受卵巢功能抑制治療 (包含 GnRH analogue 等) 且滿足下列條件之一：(110/5/1)

I. 年齡滿 55 歲。

II. 曾接受雙側卵巢切除術。

III. FSH 及 estradiol 血液檢測值在停經後數值範圍內。

2. 用於停經前/正在停經乳癌婦女發生遠端轉移後之全身性藥物治療，須與芳香環轉化酶抑制劑及 GnRH analogue 併用。(113/1/1)

(1) 荷爾蒙接受體為：ER 或 PR >30%。

(2) HER2 檢測為陰性。

(3) 經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 且無中樞神經系統(CNS)轉移。

(4) 骨轉移不可為唯一轉移部位。

3. 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，若疾病惡化即必須停止使用，且後續不得再申請使用本類藥品。(110/10/1)

4. 使用限制：

(1) ribociclib 每日最多處方 3 粒。

(2) palbociclib 每日最多處方 1 粒。

(3) 本類藥品僅得擇一使用，唯有在耐受不良時方可轉換使用，使用總療程合併計算，以每人終生給付 24 個月為上限。

5. 110 年 9 月 30 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程 (即終生 24 個月) 或總療程期間疾病惡化為止，且後續不得再申請使用本類藥品。(110/10/1、113/1/1)

6. 若先前使用 everolimus 無效後，不得再申請本類藥品。(109/4/1)

7. 若先前於早期乳癌使用 abemaciclib 無效後，不得再申請本類藥品。(113/3/1)

9.107. Abemaciclib (如 Verzenio)：(113/3/1、113/6/1)

1.併用內分泌療法(tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，作為荷爾蒙受體(HR)陽性(ER 或 PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助療法，須符合下列高復發風險條件之一(113/3/1、113/6/1)：

(1)pALN (positive axillary lymph nodes，陽性腋下淋巴結)≥4。

(2)pALN (陽性腋下淋巴結)為 1-3 且腫瘤大小≥5 cm。

(3)pALN (陽性腋下淋巴結)為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級。

2.使用前，須接受標準之化學及放射輔助治療方可申請使用。使用中，若疾病惡化須停止使用且不得再使用其他 CDK4/6 抑制劑。

3.使用前，僅能接受最多 12 週的內分泌治療，且應於手術切除後 16 個月內接受本品治療。

4.須經事前審查核准後使用，每 24 週須再次申請並檢附療效評估資料，若疾病有惡化情形須停止使用。

5.每日至多使用 2 錠，使用不得超過 2 年。

附錄二、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed(搜尋日期：2025 年 2 月 27 日止)		
#1	"Breast Neoplasms"[Mesh]	364,710
#2	"capivasertib"[Supplementary Concept] OR "capivasertib"[All Fields]	204
#3	#1 AND #2	68
EMBASE(搜尋日期：2025 年 2 月 27 日止)		
#1	'breast cancer'/exp	636,671
#2	'capivasertib'/exp	1,021
#3	#1 AND #2	453
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	56
Cochrane Library(搜尋日期：2025 年 2 月 27 日止)		
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20,476
#2	capivasertib	77
#3	#1 AND #2	19

附錄三、經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2025/2/6	1	Breast cancer	540,441
		2	Capivasertib	203
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	714,596
		4	#1 AND #2 AND #3	2
Cochrane Library	2025/2/6	1	Breast cancer	49,762
		2	Capivasertib	79
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	47,258
		4	#1 AND #2 AND #3	1
Embase	2025/2/6	1	Breast cancer	862,154
		2	Capivasertib	1,042
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	440,366
		4	#1 AND #2 AND #3	8
CRD	2025/2/6	1	Capivasertib	0
INAHTA	2025/2/6	1	Breast cancer	827
		2	Capivasertib	1
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	2,230
		4	#1 AND #2 AND #3	0

附錄四、探討 PI3K/AKT 路徑抑制劑在癌症治療中的療效與安全性分析

PI3K/AKT 抑制劑研究療效部分[26]，共納入 34 篇文獻，6,710 名癌症病人，在療效成對統合分析（pairwise meta-analysis）結果中，所有納入分析 PI3K/AKT 抑制劑研究都比非 PI3K/AKT 路徑治療的無惡化存活期（PFS）呈現統計學上的顯著優勢，可推論 PI3K/AKT 路徑抑制劑能改善病人的存活率。大多數次族群存在著顯著的差異，與存活分析的結果相似；統合分析結果顯示各臨床試驗之間存在異質性，可能是由於不同癌症類型、腫瘤突變病人以及接受不同藥物治療的因素。出版偏差很小，GRADE 等級中等至高。詳細療效成對統合分析結果於下表。

PI3K/AKT 路徑抑制劑療效成對統合分析結果（PFS）表

比較 PI3K 抑制劑與非 PI3K 治療的療效次族群分析							
療效指標	次族群	研究數量	OR/HR(95%CI)	異質性 (P, I ²)	統合回歸分析(P)	出版偏差	GRADE 等級
PFS	整體	12	0.374(0.332, 0.415)*	0.000, 73.4%†		0.060,-	中等
	實質固態瘤	2	0.693(0.538, 0.848)*	0.300, 7.0%	0.573	0.317,-	中等
	Alpelisib	2	0.693(0.538, 0.848)*	0.300, 7.0%	0.642	0.317,-	中等
	Duvelisib	3	0.508(0.396, 0.621)*	0.392, 0.0%		0.602, 0.883	中等
	Idelalisib	6	0.302(0.253, 0.350)*	0.457, 0.0%		0.126, 0.091	高
比較 AKT 抑制劑與非 AKT 治療的療效次族群分析							
療效指標	次族群	研究數量	OR/HR(95%CI)	異質性 (P, I ²)	統合回歸分析(P)	出版偏差	GRADE 等級
PFS	整體	19	0.663(0.556, 0.770)*	0.000, 85.3%†		0.317, 0.160	中等
	HR 陽性乳癌	6	0.569(0.497, 0.641)*	0.385, 5.0%	0.015‡	0.573, 0.689	高
	Capivasertib	10	0.590(0.450, 0.729)*	0.000, 75.2%†	0.106	0.209, 0.506	中等
	Idelalisib	9	0.780(0.678, 0.883)*	0.329, 12.6%		0.677, 0.641	高
縮寫: HR: hazard ratio; HR+: hormone receptor positive; OR: odds risk ; PFS: progression-free survival; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; I ² : heterogeneity							
*統計學上顯著差異							
†顯著異質性，當 I ² 值在 50% 以上時被視為中度至高度異質性							
‡各研究間存在顯著異質性							

此研究進行網絡統合分析，探討不同癌症最適合的標靶藥物，所以沒有將不同癌症種類與抑制劑進行分類，而是將癌症分為實質固態瘤（solid tumor）與血液惡性疾病（hematological cancer），在網絡統合分析的結果中，根據 SUCRA¹ 排序表所呈現，alpelisib 與 capivasertib 排名較高，因此可以推論 PI3K/AKT 抑制劑

¹ SUCRA(surface under the cumulative ranking curve)，用於網絡統合分析中評估不同介入措施的優劣順序。它計算了每種治療排名第一的機率，以直觀的方法呈現不同治療的療效，SUCRA 數值越高，表示該項治療被排名第一的可能性越大。

對於 HR 陽性乳癌與基因變異腫瘤的療效明顯，又以 AKT 抑制劑 Capiwasertib 為最佳。詳細 SUCRA 排序表如下表。

實質固態瘤療效網絡統合分析 SUCRA 排序表

SUCRA	介入治療	客觀反應率	整體存活期風險比	無惡化存活期風險比
1	非 PI3K/AKT 治療	18.5	10.6	7.9
2	Alpelisib	62.6	34.3	59.2
3	Capiwasertib	81.8	69.9	87.7
4	Ipatasertib	49.4	69.6	87.5
5	所有種類腫瘤	59.5	92.0	85.1
6	具有基因變異腫瘤	62.3	34.4	58.9
7	無基因變異腫瘤	19.0	69.7	20.7
8	HR 陽性乳癌	62.7	34.3	59.5
9	三陰性乳癌	40.3	95.8	41.6
10	攝護腺癌	72.7	39.4	19.2
11	頭頸癌	58.4	-	-
12	胃和胃食道連接部腺癌	13.8	-	22.7

在安全性部分，利用網路統合分析比較整體不良事件、腹瀉、皮疹、高血糖與肺炎，以 SUCRA 排序表所呈現，alpelisib 在安全性部分較 capivasertib 差，而 Capiwasertib 在三級以上皮疹不良事件有較差的分數。詳細安全性網路統合分析 SUCRA 排序表如下表，在此部分網路統合分析並未形成閉環，分析結果可能會有不精確的情況。

安全性網絡統合分析 SUCRA 排序表

SUCRA	介入治療	整體不良事件		腹瀉		皮疹		高血糖		肺炎	
		整體	三級 以上	整體	三級 以上	整體	三級 以上	整體	三級 以上	整體	三級 以上
1	非 PI3K/AKT 治療	99.2	100	99.8	99.8	91.6	84.2	95.7	89.4	85.9	96.0
2	Alpelisib	9.4	40.3	38.6	33.9	6.5	24.5	7.3	9.7	23.1	34.3
3	Copanlisib	79.0	42.6	52.0	-	63.8	-	28.0	18.0	59.7	56.0
4	Duvelisib	57.1	10.4	29.0	54.0	78.5	83.7	50.0	-	10.7	15.5
5	Idelalisib	51.0	39.7	75.0	51.2	45.5	52.1	58.8	70.7	42.2	56.8
6	Capivasertib	16.6	43.4	46.8	54.0	12.7	13.8	39.6	42.1	-	-
7	Ipatasertib	37.6	73.6	8.8	10.7	51.4	41.7	70.6	70.1	78.4	41.4

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：TRUQAP Film-Coated Tablets 160 mg, TRUQAP Film-Coated Tablets 200 mg

學名：Capivasertib

事由：

1. 有關臺灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Capivasertib 成分藥品 TRUQAP（以下簡稱本品）納入健保給付用於治療局部晚期或轉移性乳癌成人病人一案，前經民國 114 年 5 月健保藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議本案藥品納入給付，並建議參考核價參考品 Piqray 之給付規定。
2. 建議者於民國 114 年 7 月函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出申覆，依新本品建議支付價、建議給付範圍更新財務影響評估。爰財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）再次進行財務影響評估，以供後續研議參考。
3. 本案經民國 114 年 11 月藥品專家諮詢會議討論並建議納入給付，本報告依會議建議之給付規定及本品新建議支付價更新財務影響推估結果，並一併綜整《新藥及新材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 115 年 04 月 08 日

評估結論

一、病友意見

本報告參考自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新材材病友意見分享平台》摘錄所收集到之我國病友意見，以供參考。至民國 114 年 11 月 30 日為止，共收到 2 筆來自癌症希望基金會（來自 1 位病友和 1 位照顧者之問卷資料）與台灣癌症基金會（來自 1 位病友之訪談資料），共納入 2 位病友和 1 位照顧者之回應資料。

收集到的意見中有 1 位病人與 1 位照顧者代填的意見，表示病友有本品使用經驗。由於 2 位剛開始使用，故均尚不清楚對於腫瘤的效果。由照護者代填的意見認為治療尚可控制疾病。其中 1 位病友過去曾為早期乳癌，接受手術與術後輔助治療；後復發且為轉移，接受 ribociclib 治療後再次惡化，再合併 fulvestrant 治療；再次惡化後使用本品。該病友服用本品約 2 週，劑量為每日 2 次、每次 2 顆。另 1 位由照顧者代填的意見，說明病友也剛開始以本品治療。2 位病友發生的副作用包括明顯疲倦、嗜睡與紅疹、惡心和暈眩。1 位病友表示需使用抗組織胺緩解，且另有肝指數偏高的情況。此外，病友認為藥物費用高昂，本品每月約需 25 萬元，但保險給付僅約 6 萬元，需自費近 20 萬元，造成極大經濟壓力。

病友表示在轉移性乳癌時，使用的藥物治療包含化學治療、標靶治療、GnRH 類似物，如捷癌寧（Verzenio[®]，abemaciclib）、復乳納（Femara[®]，letrozole）、擊癌

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

利 (Kisqali[®], ribociclib)、法洛德 (Faslodex[®], fulvestrant)、或本品併用法洛德等治療。其中 1 位病人自早期乳癌起經歷手術、輔助性化學治療；後復發為轉移性乳癌，歷次接受 ribociclib、惡化後合併 fulvestrant、再次惡化後改以本品合併 fulvestrant 治療。1 位病人說明已接受許多治療與使用過非常多藥物，認為目前治療尚可控制疾病，出現的副作用包含腹瀉、疲憊等，擔心復發轉移。

在生活品質方面，病友提及癌症造成身體虛弱無力，生活無法自理，也影響其日常活動，認為體力狀態「非常不好」，注意力與社交狀態屬普通，工作能力受影響，但目前尚能維持日常功能，但日常事務常受疾病影響。另外，因為腹瀉、虛弱無力、情緒低落嚴重影響日常生活，或身體疼痛導致無法行走，無法出外工作，而使生活品質大受影響。病友心理方面的影響則包含焦慮、沮喪。治療也造成極大經濟壓力和負擔。照顧者的工作、健康、情緒也受到影響。

病友希望新藥可以改善腹瀉及憂鬱、可控制疾病。

二、財務影響

- (一) 建議者預估本品治療組合納入健保給付於治療患有 HR+、HER2- 及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾接受 CDK4/6 抑制劑治療但疾病惡化的停經後轉移性乳癌病人，未來五年（民國 116 年至民國 120 年）本品治療組合使用人數約為第一年 420 人至第五年 360 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 4.14 億元至第五年 3.58 億元，藥費財務影響約為第一年 3.83 億元至第五年 3.39 億元，總額財務影響約為第一年 4.13 億元至第五年 3.60 億元。
- (二) 本報告經校正後，預估未來五年（民國 116 年至民國 120 年）本品治療組合使用人數約為第一年 420 人至第五年 360 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 4.14 億元至第五年 3.58 億元，藥費財務影響約為第一年 3.83 億元至第五年 3.39 億元，總額財務影響約為第一年 4.13 億元至第五年 3.60 億元。
- (三) 本報告將 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率及 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例進行敏感度分析，推估結果如後表。

調整因子	藥費財務影響	總額財務影響
PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率		
61%至 90%	第一年 4.68 億元至 第五年 4.36 億元	第一年 5.05 億元至 第五年 4.63 億元
PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例		
51%	第一年 4.13 億元至 第五年 3.65 億元	第一年 4.42 億元至 第五年 3.86 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財務影響

本報告依民國 114 年 11 月藥品專家諮詢會議建議之給付規定及本品新建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數約為第一年 233 人至第五年 286 人，本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 2.26 億元，本品治療組年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 2.35 億元，扣除被取代藥品年度藥費為第一年 0.68 億元至第五年 0.99 億元後，推估藥費財務影響約為第一年 1.23 億元至第五年 1.36 億元；再納入實體腫瘤次世代基因定序增加之其他醫療費用約為第一年 0.30 億元至第五年 0.21 億元，推估總額財務影響約為第一年 1.53 億元至第五年 1.57 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品 TRUQAP 主成分為 Capivasertib (以下簡稱本品)，目前經主管機關許可之適應症為「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)陰性及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾經接受內分泌治療，但疾病復發或惡化之局部晚期或轉移性乳癌成人病人」。

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 (以下簡稱建議者) 已於 2025 年 1 月建議將本品納入健保給付於治療局部晚期或轉移性乳癌成人病人。案經財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 於 2025 年 3 月完成醫療科技評估報告後，於 2025 年 5 月衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 藥品專家諮詢會議提案討論並建議納入給付。

針對 2025 年 5 月藥品專家諮詢會議結論所做之初核意見，建議者於 2025 年 7 月函文健保署提出申覆，提出更新之財務影響評估，以及建議給付規定如下表所示。爰查驗中心再次進行財務影響評估，以供後續研議參考。

建議者本次建議給付規定	藥品專家諮詢會議給付規定
<p>9.○.Capivasertib (如 TRUQAP)：(○/○/1)</p> <p>1.與 fulvestrant 併用於曾接受 CDK4/6 抑制劑治療但疾病惡化的停經後轉移性乳癌病人，且須完全符合下列條件：</p> <p>(1)荷爾蒙受體為陽性(ER 或 PR>30%)。</p> <p>(2)第二型人類表皮生長因子受體 (HER2)陰性。</p> <p>(3)具 PIK3CA/AKT1/PTEN <u>任一變異</u>。</p> <p>2.需經事前審查核准使用：</p> <p>(1)初次申請需檢附 PIK3CA/AKT1/PTEN <u>任一變異</u>檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。</p> <p>(2)核准後每 12 週需檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即必須停止使用。</p> <p>3.本藥品併用 fulvestrant 與 alpelisib 併</p>	<p>9.○.Capivasertib (如 TRUQAP)：(○/○/1)</p> <p>1.與 fulvestrant 併用於曾接受 CDK4/6 抑制劑治療但疾病惡化的停經後轉移性乳癌病人，且須完全符合下列條件：</p> <p>(1)荷爾蒙受體為陽性(ER 或 PR>30%)。</p> <p>(2)第二型人類表皮生長因子受體 (HER2)陰性。</p> <p>(3)具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一基因突變。</p> <p>2.需經事前審查核准使用：</p> <p>(1)初次申請需檢附 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一基因突變檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。</p> <p>(2)核准後每 12 週需檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即必須停止使用。</p> <p>3.本藥品併用 fulvestrant 與 alpelisib 併</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者本次建議給付規定	藥品專家諮詢會議給付規定
用 fulvestrant 用於 PIK3CA 基因突變病人時，僅得擇一給付。	用 fulvestrant 用於 PIK3CA 基因突變病人時，僅得擇一給付。

註：底線部份為建議修訂之給付規定。

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

建議者預估若 capivasertib 與 fulvestrant 併用（以下簡稱本品治療組合）納入健保給付於治療患有 HR+、HER2-及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾接受 CDK4/6 抑制劑治療但疾病惡化的停經後轉移性乳癌病人，未來五年（2027 年至 2031 年）本品治療組合使用人數約為第一年 420 人至第五年 360 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 4.14 億元至第五年 3.58 億元，扣除被取代藥費後，對健保之藥費財務影響約為第一年 3.83 億元至第五年 3.39 億元，若考量其他醫療費用，總額財務影響約為第一年 4.13 億元至第五年 3.60 億元。建議者之推估過程說明如後。

1. 臨床地位設定

建議者依醫師臨床意見，第一線治療以 CDK4/6 抑制劑為主，不符合治療條件者才單用荷爾蒙治療，且第一線接受化療者，後續治療以化療類為主，故建議者以第一線接受 CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人為主要目標族群，並認為本品治療組合在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人及第一線接受單用荷爾蒙治療的病人有不同的臨床地位，分別詳述如下：

在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人族群中，現有治療選擇主要包括健保給付之 everolimus, exemestane 及化療，以及未納入健保給付之重新使用 CDK4/6 抑制劑等。本品治療組合若納入健保給付，將於第二線或第三線取代 everolimus, exemestane，臨床地位為取代關係；並將延緩使用化療，臨床地位為新增關係；此外原使用未納入健保給付藥品之病人，本品治療組合臨床地位為新增關係。

在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，現有治療選擇主要包括健保給付之 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療、everolimus, exemestane 及化療。本品治療組合若納入健保給付，將用於第二線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，並於第三線取代 everolimus, exemestane，臨床地位為取代關係，以及將延緩使用化療，臨床地位為新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者依 2017 年至 2022 年癌症登記報告乳癌發生人數，以線性迴歸推估未來五年人數，並參考癌症登記報告、已發表文獻等資料[1, 2]，推估未來五年轉移性乳癌發生人數，再依 2021 年癌症特定因子 (SSF) 分布統計表推估其中 56%

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為 HR+、HER2-之病人，再參考品 Piqray 醫療科技評估報告，估算納入給付後三年內累積使用人數相較於新增使用人數比例，以此推估部分曾用過 CDK4/6 抑制劑者將於給付後三年內陸續接受基因變異檢測人數。此外，建議者根據 2024 年對國內 50 位醫學中心及區域醫院主治醫師級別以上的醫師進行之質性與量性訪問結果，設定第一線治療接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療者約占 80%，接受單用荷爾蒙治療者約占 12%，接受化療者約占 8%，並且如臨床地位段落所述，以第一線接受 CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人為目標族群。

在接受第二線治療人數部分，建議者認為目前健保給付 CDK4/6 抑制劑上限為兩年，因此參考 ribociclib 及 palbociclib 臨床試驗 24 個月的整體存活期，再依醫令數量推估其加權平均值，據此設定約 90% 病人存活，並參考專家意見假設其中 90% 病人接受第二線治療。再依據查驗中心前次報告設定未來五年 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率約為第一年 50% 至第五年 70%，並參考 CAPItello-291 試驗之探索性分析結果，設定 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例約為 47%[3]。在接受第三線治療人數部分，建議者參考 ribociclib 臨床試驗及已發表文獻[4]，設定約 85% 至 95% 病人存活，並參考專家意見假設其中 90% 病人接受第三線治療。綜上所述，推估未來五年目標族群人數約為第一年 1,250 人至第五年 880 人。

3. 本品治療組合使用人數推估

建議者依臨床專家意見及市場調查結果，並考量 Piqray 已於 114 年 4 月通過藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議，預期其給付生效時程將早於本品，故設定於一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，第二線治療之本品治療組合市佔率調降為約第一年 57% 至第五年 76%。第三線治療部分，建議者設定本品治療組合主要將用於第二線未接受本品治療組合或化療治療的病人（約佔 10% 至 26%），於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39% 至第五年 48%。

此外，在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，建議者設定本品治療組合將用於第二線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人（約佔 80%），於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39% 至第五年 48%。綜上所述，推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 420 人至第五年 360 人。

4. 本品治療組年度藥費推估

建議者依本品治療組合仿單建議用法用量、capiasertib 新建議支付價（fulvestrant 為自費藥品故不納入推估），及根據本品治療組合之 CAPItello-291 試驗，使用過 CDK4/6 抑制劑之病人無惡化存活期（PFS）中位數為 5.5 個月，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 4.14 億元至第五年 3.58 億元。

5. 被取代藥費推估

建議者設定在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合將於第二線或第三線完全取代 everolimus, exemestane，everolimus, exemestane 於第二線及第三線之市佔率皆為 30%。此外，建議者設定在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合將用於第二線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，並於第三線完全取代 everolimus, exemestane，everolimus, exemestane 於第三線之市佔率為 30%。

建議者依 everolimus (Afinitor[®])、exemestane 之仿單建議用法用量、藥品給付規定、健保支付價，及真實世界研究中 everolimus, exemestane 於先前使用過 CDK4/6 抑制劑的病人之 PFS 中位數為 3.8 個月[5]，推估 everolimus, exemestane 每人年藥費約為 13 萬元，未來五年被取代藥費約為第一年 0.31 億元至第五年 0.20 億元。

6. 其他醫療費用推估

建議者參考實體腫瘤次世代基因定序-小套組(≤100 個基因)之支付點數(診療項目代碼：30302B)，以 2 萬元估計每人檢測費用，推估未來五年其他醫療費用約為第一年 0.30 億元至第五年 0.21 億元。

7. 財務影響推估

建議者預估本品治療組合納入健保給付於治療患有 HR+、HER2- 及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾接受 CDK4/6 抑制劑治療但疾病惡化的停經後轉移性乳癌病人，未來五年(2027 年至 2031 年)對健保之藥費財務影響約為第一年 3.83 億元至第五年 3.39 億元，若考量 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因檢測費用，未來五年對健保之總額財務影響約為第一年 4.13 億元至第五年 3.60 億元。

(二) 查驗中心之評論與校正

1. 臨床地位設定

建議者以第一線接受 CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人為主要目標族群，本報告參考專家意見認為第一線接受化療，後線接受本品治療組合治療之可能性較小，故建議者之設定尚屬合理。此外，建議者認為在第一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合可能取代 everolimus,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

exemestane，本報告經檢視健保藥品給付規定，everolimus, exemestane 作為先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效之 HR+、HER2-轉移性乳癌病人之治療，臨床地位與本品治療組合相近，故認為建議者之設定應屬合理，而目前接受未納入健保給付之重新使用 CDK4/6 抑制劑、化療等之病人，建議者認為本品治療組合臨床地位為新增關係，本報告參考臨床專家意見及建議者提供 2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，認為目前接受相關治療方式之病人於本品治療組合納入給付後皆可能使用本品治療組合，建議者之設定尚屬合理。另外，建議者認為在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人族群中，本品治療組合將用於第二線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，並於第三線取代 everolimus, exemestane，臨床地位為取代關係，以及將延緩使用化療，臨床地位為新增關係。同前所述，本報告經參考本品建議給付規定為「曾接受 CDK4/6 抑制劑治療」、everolimus, exemestane 藥品給付規定、臨床專家意見及建議者提供 2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，認為建議者之設定尚屬合理。

2. 目標族群人數推估

建議者參考癌登年報、已發表文獻、癌症特定因子(SSF)分布統計表、Piqray 醫療科技評估報告、2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，推估 HR+、HER2-轉移性乳癌且第一線接受 CDK4/6 抑制劑或單用荷爾蒙治療的病人數。本報告經檢視建議者引用之資料來源，及另以健保資料庫分析 2020 年至 2024 年每年新增使用 CDK4/6 抑制劑 (ribociclib 或 palbociclib) 之乳癌病人數並推估未來五年人數，認為建議者估計之第一線目標族群人數尚在合理範圍。在第二線及第三線治療人數部分，建議者參考 ribociclib 及 palbociclib 臨床試驗、已發表文獻、專家意見，設定存活且接受治療的病人，本報告另以過去年度 HR+、HER2-轉移性乳癌且接受 CDK4/6 抑制劑治療病人數及 ribociclib 臨床試驗 PFS 模擬推估惡化且接受下一線治療病人數，認為建議者估計之第二線及第三線目標族群人數尚在合理範圍，故依建議者之設定。

此外，建議者依查驗中心前次報告設定未來五年 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率約為第一年 50%至第五年 70%，並參考 CAPitello-291 試驗之探索性分析結果，設定 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例約為 47%[3]。本報告經檢視建議者引用之資料，認為相關設定應屬合理，故參考建議者之設定推估未來五年目標族群人數約為第一年 1,250 人至第五年 880 人。惟考量 PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率具有不確定性且對財務影響較大，以及本報告另查詢到一篇日本研究顯示 PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例約為 51%[6]，將於後續針對此兩項參數進行敏感度分析。

3. 本品治療組合使用人數推估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者依臨床專家意見及市場調查結果，並考量 Piqray 已於 114 年 4 月通過藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議，預期其給付生效時程將早於本品，設定於一線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人，第二線治療之本品治療組合市佔率調降為約第一年 57% 至第五年 76%。第三線治療部分，建議者設定本品治療組合主要將用於第二線未接受本品治療組合或化療治療的病人（約佔 10% 至 26%），於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39% 至第五年 48%。此外，在第一線接受單用荷爾蒙治療的病人，建議者設定本品治療組合將用於第二線接受 CDK4/6 抑制劑合併荷爾蒙治療的病人（約佔 80%），於此族群中本品治療組合市佔率約為第一年 39% 至第五年 48%。本報告參考專家意見，並經檢視建議者引用之 2024 年對國內 50 位醫師進行之訪問結果，以及建議者針對相關參數設定之說明，認為尚屬合理，故依建議者設定之本品治療組合市佔率進行推估。綜上所述，推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 420 人至第五年 360 人。

4. 本品治療組年度藥費推估

建議者依本品治療組合仿單建議用法用量、capiwasertib 新建議支付價（fulvestrant 為自費藥品故不納入推估），及根據本品治療組合之 CAPItello-291 試驗，使用過 CDK4/6 抑制劑之病人 PFS 中位數為 5.5 個月推估，本報告依建議者設定，推估未來五年本品治療組年度藥費約為第一年 4.14 億元至第五年 3.58 億元。

5. 被取代藥費推估

建議者預期本品治療組合將完全取代 everolimus, exemestane，本報告認為本品治療組合是否將完全取代 everolimus, exemestane 具有不確定性，惟經評估建議者之設定為對財務影響之保守推估，故參考建議者之設定。

建議者依 everolimus (Afinitor[®])、exemestane 之仿單建議用法用量、藥品給付規定、健保支付價，及真實世界研究中 everolimus, exemestane 於先前使用過 CDK4/6 抑制劑的病人之 PFS 中位數為 3.8 個月[5]，推估 everolimus, exemestane 每人年藥費約為 13 萬元，本報告經檢視建議者之設定應屬合理，故參考建議者之設定，依 everolimus (Afinitor[®])、exemestane 現行健保支付價推估未來五年被取代藥費約為第一年 0.31 億元至第五年 0.20 億元。

6. 其他醫療費用推估

建議者參考實體腫瘤次世代基因定序-小套組(≤100 個基因)之支付點數（診療項目代碼：30302B），以 2 萬元估計每人檢測費用，本報告諮詢臨床專家意見

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表示相關設定應屬合理，依建議者之設定推估未來五年其他醫療費用約為第一年 0.30 億元至第五年 0.21 億元。

7. 財務影響推估

本報告預估本品治療組合納入健保給付於治療患有 HR+、HER2- 及具 PIK3CA/AKT1/PTEN 任一變異，且曾接受 CDK4/6 抑制劑治療但疾病惡化的停經後轉移性乳癌病人，未來五年（2027 年至 2031 年）對健保之藥費財務影響約為第一年 3.83 億元至第五年 3.39 億元，若考量 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因檢測費用，未來五年對健保之總額財務影響約為第一年 4.13 億元至第五年 3.60 億元。

8. 敏感度分析

調整因子	藥費財務影響 (2027 年至 2031 年)	總額財務影響 (2027 年至 2031 年)
PIK3CA/AKT1/PTEN 檢測率		
61%至 90%	第一年 4.68 億元至 第五年 4.36 億元	第一年 5.05 億元至 第五年 4.63 億元
PIK3CA/AKT1/PTEN 變異比例		
51%	第一年 4.13 億元至 第五年 3.65 億元	第一年 4.42 億元至 第五年 3.86 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響

本報告依 2025 年 11 月健保署藥品專家諮詢會議建議之給付規定及本品新建議支付價更新財務影響，推估未來五年（2027 年至 2031 年）本品使用人數約為第一年 233 人至第五年 286 人，本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 2.26 億元，本品治療組年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 2.35 億元，扣除被取代藥品年度藥費為第一年 0.68 億元至第五年 0.99 億元後，推估藥費財務影響約為第一年 1.23 億元至第五年 1.36 億元；再納入實體腫瘤次世代基因定序增加之其他醫療費用約為第一年 0.30 億元至第五年 0.21 億元，推估總額財務影響約為第一年 1.53 億元至第五年 1.57 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

參考資料

1. Wong RX, Wong FY, Lim J, Lian WX, Yap YS. Validation of the AJCC 8th prognostic system for breast cancer in an Asian healthcare setting. *Breast* 2018; 40: 38–44.
2. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J Clin Oncol* 2024; 42(9): 987–993.
3. Jhaveri K, Rugo HS, Cortes J, et al. Abstract P2-03-19: Capivasertib-fulvestrant for patients w/HR-pos/HER2-negative advanced breast cancer who had relapsed or progressed during or after aromatase inhibitor treatment: exploratory analysis of PTEN deficiency by IHC from phase III CAPitello-291 trial. *Clinical Cancer Research* 2025; 31(12_Supplement): P2–03–19–P02–03–19.
4. Martin JM, Handorf EA, Montero AJ, Goldstein LJ. Systemic Therapies Following Progression on First-line CDK4/6-inhibitor Treatment: Analysis of Real-world Data. *Oncologist* 2022; 27(6): 441–446.
5. Mo H, Renna CE, Moore HCF, et al. Real-World Outcomes of Everolimus and Exemestane for the Treatment of Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Patients Previously Treated With CDK4/6 Inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(2): 143–148.
6. Morita M, Tsunashima R, Yoshinami T, et al. A 5-year review of genomic medicine in breast cancer: insights from C-CAT data on 3776 Japanese patients. *Breast Cancer* 2025; 32(2): 314–328.