

# 令癌莎膜衣錠 (Lynparza Film-coated Tablets)

## 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	Lynparza Film-coated Tablets	成分	olaparib
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	每錠 100 毫克或 150 毫克；膜衣錠		
主管機關許可適應症	<p>乳癌 (略)<sup>a</sup></p> <p>卵巢癌</p> <p>單一療法可用於：</p> <p>(1) 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2)致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人作為維持治療。</p> <p>(2) 對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療。</p>		
建議健保給付之適應症內容	<p>乳癌 (略)</p> <p>卵巢癌</p> <p>單一療法可用於：</p> <p>(1) 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2)致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人作為維持治療。</p> <p>(2) 對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療。</p>		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， (1)用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜		

<sup>a</sup> 本案藥品另已於我國取得乳癌適應症，請詳見衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢」網頁(<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>)。

	<p>癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2)致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人作為維持治療。</p> <p>I. 限用兩年。</p> <p>II. 經事前審查核准後使用，核准後每三個月須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請。</p> <p>(2) 用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療。</p> <p>I. 限具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變(germline or somatic BRCA1/2)。</p> <p>II. 含鉑藥物敏感，定義為在鉑類化學治療完成後至少六個月內無疾病進展。</p> <p>III. 經事前審查核准後使用，核准後每三個月須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請。</p>
建議療程	<p>建議劑量為 300 mg (應使用兩粒 150 mg 錠劑)<sup>b</sup>，每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量 600 mg。</p> <p>(1) 針對新診斷之晚期卵巢癌作為第一線維持治療：持續治療直到疾病惡化、或出現無法耐受毒性、或完成 2 年的治療為止</p> <p>(2) 針對復發之卵巢癌作為維持治療：持續治療，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<p><input type="checkbox"/>非突破創新新藥</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>突破創新新藥</p>
健保是否還有給付其他同成分藥品	<p><input checked="" type="checkbox"/>無同成分(複方)健保給付藥品</p> <p><input type="checkbox"/>有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付</p>

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

#### 一、參考品：

本案藥品Lynparza (olaparib) 以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，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，參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，在綜合參考ATC分類、臨床指引建議、我

<sup>b</sup> 本案藥品 Lynparza (olaparib) 100 mg 錠劑僅用於降低劑量時使用。不應將 100 mg 錠劑湊成 300 mg 劑量服用，因目前尚無資料支持此服用方式。

國許可適應症、健保給付規定、相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品現於我國無適當療效參考品<sup>c</sup>。

## 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

整體而言，加拿大 CADTH 及英國 NICE 認同提前使用 olaparib 的治療策略，因可望帶來最大效益，且在第一次復發前使用對部分病人可能有治癒的機會。此外，現階段沒有支持 PARP 抑制劑再次使用的證據。

### (一) 新診斷之晚期卵巢癌維持治療

參酌 SOLO-1 試驗，皆認為 OS 數據尚未成熟，但決策各有不同；加拿大 CADTH 認同 olaparib 對於 PFS 的改善程度兼具統計及臨床意義，且未明顯損害病人生活品質、具可處理的毒性特徵，故建議給付，惟至多使用 2 年且須透過降價改善成本效果。澳洲 PBAC 雖認同延緩復發為重要的臨床指標，但基於 OS 效益未經驗證且 ICER 過高，駁回廠商的首次申請案。而英國 NICE 建議以癌症藥物基金 (Cancer Drugs Fund) 給付 olaparib，以收集更多證據來闡明 OS 效益及成本效果預估的不確定性。

### (二) 對鉑類藥物敏感之復發性卵巢癌維持治療

主要參酌試驗 19 (不限病人 BRCA 突變狀態) 及 SOLO-2 試驗 (限具 BRCA 突變)，皆建議限縮給付於具 BRCA 突變的病人；不同之處如加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 限縮於漿液性瘤，澳洲 PBAC 限縮於生殖細胞 BRCA 突變，英國 NICE 對於接受兩線及三線以上含鉑化療病人分別以癌症藥物基金及英國國民健康服務常規給付，此係考量前者未符合生命臨終標準，需待取得 OS 數據以確認其成本效果預估值。

## 三、相對療效與安全性 (人體健康)：

關於本案目標族群使用 olaparib 作為維持治療的相對療效及安全性，本報告主要參考兩項第三期、多國多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗。

(一) SOLO-1 試驗共納入 391 位 (15% 為亞洲人)<sup>d</sup> 新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人；相關試驗設計與結果詳如內文表四及表五。

(二) SOLO-2 試驗共納入 295 位 (10% 為亞洲人) 對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2

<sup>c</sup> 目前已於我國取得許可適應症但尚未獲健保給付用於卵巢癌的 bevacizumab，及未來可能陸續於我國取得上市許可之其他 PARP 抑制劑如 niraparib、rucaparib 皆可被視為潛在的療效參考品。

<sup>d</sup> 另查有一篇研討會摘要報告按照 SOLO-1 試驗條件，另於中國收納病人之研究結果；共納入 64 位病人，經過中位數約 30 個月的追蹤，結果顯示 olaparib 與安慰劑組的 PFS 中位數分別為尚未達到及 9.3 個月 (HR= 0.46, 95% CI 0.23 至 0.97, p= 0.032)。

致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人；相關試驗設計與結果詳如內文表六及表七。

整體而言，不論是新診斷晚期卵巢癌或對含鉑藥物敏感之復發卵巢癌，針對具 BRCA 突變的病人，olaparib 作為維持治療相比安慰劑，在第三期臨床試驗中均顯示有顯著較佳的無惡化存活期（PFS），且兩組間 PFS 中位數差異在 SOLO-1 試驗中較大。然而，OS 的資料均尚未成熟。此外，體細胞 BRCA 突變或腫瘤組織型態非屬漿液性瘤的病人在兩試驗中均僅佔少數。

試驗	SOLO-1 試驗		SOLO-2 試驗 <sup>c</sup>	
	Olaparib (260 人)	安慰劑 (131 人)	Olaparib (196 人)	安慰劑 (99 人)
追蹤時間中位數	約 41 個月		約 22 個月	
PFS 中位數	尚未達到*	13.8 個月	19.1 個月	5.5 個月
HR (95% CI)	0.30 (0.23 至 0.41), $p < 0.001$		0.30 (0.22 至 0.41), $p < 0.0001$	
OS 中位數	尚未成熟 (21% 發生事件)		尚未成熟 (24% 發生事件)	
HR (95% CI)	0.95 (0.60 至 1.53), $p = 0.8903$		0.80 (0.50 至 1.31), $p = 0.4267$	

\* 針對損耗性偏差(attrition bias)進行敏感性分析，較為保守的結果顯示 olaparib 組及安慰劑組的中位數 PFS 分別為 49.9 個月及 13.8 個月，組間差異為 36.1 個月。

#### 四、醫療倫理：

本案無系統性收集之相關資訊。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告論及的病人觀點、BRCA 檢測考量及自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台接獲的病友意見供作參考：

- (一) 主要醫療科技評估組織評估報告論及的病人觀點：晚期卵巢癌預後不佳，病人存活於復發的恐懼之中；對病人及其家屬而言，延長病人至接受後續化學治療的時間非常有價值。
- (二) BRCA 檢測考量：為了找出最適合使用 olaparib 作為維持治療的卵巢癌病人，需考量生殖細胞或體細胞 BRCA 伴隨性檢測的可取得性、及時性、花費、策略、倫理、是否標準化、是否可大規模進行等問題。在檢測策略方面，需考量(1)先進行生殖細胞 BRCA 檢測，如未突變再進行體細胞 BRCA 檢測，或(2)直接進行體細胞 BRCA 檢測。在倫理方面，如病人檢測結果發現具生殖細胞 BRCA 突變，需謹慎考量是否進一步對病人之家族成員(pedigree)進行檢測並諮詢遺傳專家。

<sup>c</sup> 建議者另有檢附試驗 19 文獻資料供參考，其活性成分與本案藥品同為 olaparib，且治療定位同為維持治療用於對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌病人，惟其試驗藥品為 olaparib 膠囊劑 50 mg (每日服用 400 毫克兩次)，且不限病人 BRCA 突變狀態。

在試驗 19 針對具 BRCA 突變病人之次族群分析中，結果顯示 olaparib 組相比安慰劑組有顯著較長的 PFS 中位數 (11.2 個月 vs 4.3 個月, HR= 0.18, 95% CI 0.10 至 0.31,  $p < 0.0001$ )。經超過 5 年的追蹤，在 77% 資料成熟度下，兩組中位數 OS 分別為 34.9 個月與 30.2 個月 (HR= 0.62, 95% CI 0.41 至 0.94,  $p = 0.025$  [未低於預先設定的臨界值 0.0095])。

(三)自中央健康保險署病友意見分享平台接獲的訊息：包括 1 筆來自照顧者的主述資料及 1 筆病友團體提供的問卷調查結果，綜合整理如下：

1. 目前主要的治療方式以手術治療及化學治療為主，病友提及目前的治療方式無法讓 CA125 下降、治療完後疾病仍然會轉移且無法使腫瘤縮小。
2. 多數病友因化療所產生之副作用嚴重進而對日常生活有很大的衝擊，甚至影響生活自理能力、工作以及社交，且對於疾病復發的擔憂也使病友的情緒陷入焦慮。
3. 病友對新治療的期待包括改善副作用(如疲倦、手腳麻木僵硬及疼痛無力、掉髮、失眠、噁心嘔吐等)以及增加療效(如延緩疾病復發時間、治癒腫瘤、改善症狀)。
4. 具有本品使用經驗的病友多數認為本品療效佳、副作用少、口服使用具方便性且能提升生活品質，但本品價格昂貴，目前自費使用經濟壓力大。

## 五、成本效益：

### (一) 國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，評估本品 Lynparza<sup>®</sup> (olaparib) 相較於例行監測 (routine surveillance)，做為 BRCA1/2 基因突變、高度惡性且先前對含鉑化療有反應之新發晚期卵巢癌患者單一維持治療的成本效益。建議者建構一個評估期間為 50 年的分段存活模型，療效及效用值參數推估主要來自 SOLO-1 臨床試驗結果，成本參數推估則採本品建議價格及健保已給付之相關藥品價格等，基礎案例分析結果顯示本品相較於例行監測，其 ICER 為 114 萬元/QALY，另外，機率敏感度分析顯示若以 106 年台灣人均 GDP 2 倍作為成本效益閾值 (約 150 萬) 時，符合成本效益的機率約為 81%。

2. 本報告對於建議者經濟模型之疑義包含：

- (1) 未完全涵蓋所申請適應症範圍：僅納入新診斷之晚期卵巢癌，未納入復發卵巢癌。
- (2) 未清楚說明參數推估是否反映我國國情：相對療效與安全性參數主要來自 SOLO-1 臨床試驗結果，但建議者未說明是否具有種族特異性。
- (3) 報告撰寫陳述不完整：報告內文多次出現英國情境，但計算模型電子檔中則為台灣情境，兩者有不一致之情形。

### (二) 其他經濟評估報告

1. 加拿大 pCODR 建議給付本品單一療法作為維持治療，預估本品用於新診斷之晚期卵巢癌之 ICER 為 57,784 加幣/QALY、用於復發之卵巢癌之 ICER 為可能傾向於 42.1 萬加幣/QALY 或更高；因此建議為了使 olaparib 成本效益能改善至可接受範圍，大幅降價是必要做法。
2. 澳洲 PBAC 目前不建議給付 olaparib 膜衣錠用於新診斷之晚期卵巢癌，但建議 olaparib 膠囊劑型 (50 mg) 納入給付作為單一維持性治療，用於 BRCA1 或 BRCA2

基因突變、含鉑敏感之復發性卵巢癌患者，廠商預估本品相較於標準追蹤照護（standard follow-up care）的 ICER 值介於 45,000 澳幣至 75,000 澳幣之間，此外，廠商也提出固定還款方案，以降低整體存活期效益不確定性所帶來的財務風險。

3. 英國 NICE 建議以癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund）給付 olaparib 用於晚期新診斷之晚期卵巢癌治療，乃因認為 olaparib 的 ICER 值超出 2 至 3 萬英鎊/QALY，故不建議在 NHS 下例行使用。另外，在復發之卵巢癌部分，NICE 則建議給付用於已接受過三次或以上療程的含鉑化療者，以符合臨終條件；但針對使用過兩次含鉑化療者，NICE 則是建議以癌症藥物基金給付，以收集更多資料處理不確定性。

## 六、財務衝擊

(一) 建議者推估本品納入健保給付後，未來五年（109 至 113 年）用於新診斷之晚期卵巢癌維持治療新增人數約為第一年 41 人至第五年 48 人（累積用藥人數為第一年 41 人至第五年 73 人），用於復發之卵巢癌第二線或以上維持治療新增人數約第一年 43 人至第五年 52 人（累積用藥人數為第一年 43 人至第五年 96 人）；用於新診斷之晚期卵巢癌年度藥費約為第一年 0.95 億元至第五年 1.69 億元，用於復發之卵巢癌年度藥費約為第一年 1.01 億元至第五年 1.81 億元；扣除化療費用與處理化療不良反應事件費用後，本品對健保整體財務影響約為第一年 1.96 億元至第五年 3.43 億元。

(二) 本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但有以下疑慮：

1. 臨床使用地位設定：在新診斷晚期卵巢癌部分，建議者認為使用本品同時具有「新增關係」以及「取代關係」，但本報告認為目前並無與本品相同治療地位的健保給付藥品，本品使用於卵巢癌維持治療上屬於新增關係，且若以維持治療的觀點而言，化療並非被取代的藥品，延後化療時間不等於節省化療費用。
2. 用藥人數推估：在新發卵巢癌人數推估的部分，建議者僅納入 20 歲以上病人，忽略 19 歲以下的病人，此外，建議者並未將原發性腹膜癌病人納入考量，以及在上皮卵巢癌病人比例、復發人數及第二年停藥率等參數上有推估錯誤的情形。

(三) 本報告校正相關參數與假設，並重新以 110 年至 114 年為財務影響評估年度，預估本品納入健保用於新診斷之晚期卵巢癌維持治療新增人數約為第一年 45 人至第五年 55 人（累積用藥人數為第一年 45 人至第五年 93 人），用於復發之卵巢癌第二線或以上維持治療新增人數約第一年 75 人至第五年 89 人（累積用藥人數為第一年 75 人至第五年 142 人）；用於新診斷之晚期卵巢癌年度藥費約為第一年 1.05 億元至第五年 2.17 億元，用於復發之卵巢癌年度藥費約為第一年 1.75 億元至第五年 4.07 億元，因本品用於維持治療上之臨床地位屬於新增關係，因此新增之年度藥費即為財務影響，合計為約為第一年 2.80 億元至第五年 6.24 億元。此外，因使用本品須先進行 BRCA 基因檢測，因此整體財務影響須再將基因檢測費用納入。

(四) 建議者申請本品納入給付之適應症，除了本報告新診斷晚期卵巢癌以及復發卵巢癌之外，亦申請用於轉移性三陰性乳癌。因此，若本品用於卵巢癌與乳癌均納入健保

給付，則合計年度藥費約為第一年 3.5 億元至第五年約 7 億元，合計財務影響約為第一年 3.4 億元至第五年約 7 億元。另外，建議者另提出藥品給付協議方案，但因屬商業機密，本報告不予呈現還款後之財務影響。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品經 109 年 5 月藥品專家諮詢會議討論，建議本品僅給付用於新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌的適應症部分，因此財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 2.17 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
商品名	Lynparza	無合適的參考品
主成分/含量	olaparib 100 mg & 150 mg	-
劑型/包裝	膜衣錠；鋁箔盒裝	-
WHO/ATC 碼	L01XX46	-
主管機關許可適應症 <sup>f</sup>	卵巢癌 單一療法可用於： (1) 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人作為維持治療。 (2) 對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療。	-
健保給付條件	擬訂中	-

<sup>f</sup> 僅列載與卵巢癌相關許可適應症。

健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 300 mg(應使用兩粒 150 mg 錠劑)，每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量 600 mg。 【100 mg 錠劑僅用於降低劑量時使用。不應將 100 mg 錠劑湊成 300 mg 劑量服用，因目前尚無資料支持此服用方式】	-
療程	(1) 針對新診斷之晚期卵巢癌作為第一線維持治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 持續治療直到疾病惡化、或出現無法耐受毒性、或完成 2 年的治療為止。</li> <li>● 接受維持治療 2 年後出現完全反應(無放射影像疾病證據)的病人應停止治療。</li> <li>● 接受維持治療 2 年後仍有疾病證據，且經醫療人員判斷持續治療可能提供後續效益的病人，可接受治療超過 2 年。</li> </ul> (2) 針對復發之卵巢癌作為維持治療：持續治療，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。	-
每療程花費	擬訂中	-
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：		-

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。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

(一) 新診斷之晚期卵巢癌：

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR	於民國 108 年 12 月 5 日公告，建議給付 olaparib 用於新診斷、晚



(加拿大)	期、BRCA 突變(生殖細胞或體細胞)之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人(如同 SOLO-1 試驗)，作為維持治療，須同時符合下列條件：(1)開始使用 olaparib 之前，病人須接受含鉑化學治療至少 4 個療程 (2) olaparib 作為維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始 (3)治療應持續至發生無法接受的毒性、疾病惡化或完成 2 年的治療 (4)病人應具有良好的體能狀態。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 2 月 7 日止，查無相關報告，但有委員會決議之結果 (PBAC outcome)，不建議給付 olaparib 作為第一線維持治療用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具致病性或疑似致病性 BRCA 突變並對含鉑化療有反應的病人。
NICE (英國)	於民國 108 年 8 月 28 日公告，建議以癌症藥物基金給付 olaparib 用於晚期(FIGO 第三期與第四期)、高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變，對第一線含鉑化療有反應之成年病人，作為維持治療，須遵守藥品收載管理協議中之條件。

## (二) 對鉑類藥物敏感復發之卵巢癌：

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 106 年 9 月 20 日公告，建議給付 olaparib 膠囊劑 <sup>§</sup> 用於對先前含鉑藥物敏感且復發並具生殖細胞或體細胞 BRCA 突變(經核准的檢驗偵測)之高度惡性漿液性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在先前至少完成兩線含鉑化學治療且對最近一次含鉑化學治療療程有影像學反應(完全反應或部分反應)之成年病人(如同 SOLO-2 試驗)，作為維持治療，須同時符合下列條件：(1)成本效果須改善至可接受的程度 (2)開始使用 olaparib 之前，病人須接受含鉑化學治療至少 4 個療程 (3) olaparib 的維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始 (4)治療應持續至發生無法接受的毒性 (5)病人應具有良好的體能狀態。
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 3 月公告，建議給付 olaparib 用於治療對含鉑藥物敏感且復發之高度惡性漿液性卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，惟病人須有證據顯示具生殖細胞 BRCA1 或 BRCA2 致病性或疑似致病性突變，作為維持治療，且須同時符合下列臨床條件：(1)在先前至少完成兩線含鉑化學治療 (2)對最近一次含鉑化學治療有完全反應或部分反應。
NICE (英國)	於民國 109 年 1 月 15 日公告，建議給付 olaparib 用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹

<sup>§</sup> 本案申請藥品為 olaparib 錠劑 100 mg & 150 mg；然而，加拿大針對復發卵巢癌建議給付的藥品為 olaparib 膠囊劑 50 mg，並提及在 olaparib 錠劑於加拿大上市後，便停止使用 olaparib 膠囊劑。

	<p>膜癌，在復發後對含鉑化療有反應之病人，作為維持治療，且須同時符合下列臨床條件：(1)具 BRCA1 或 BRCA2 突變 (2)<u>已接受兩線或三線以上含鉑化學治療</u><sup>h</sup>。</p>
--	---

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

<sup>h</sup> 其中針對僅接受兩線含鉑化學治療的病人，英國 NICE 另以癌症藥物基金給付。

## 【令癌莎膜衣錠】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 109 年 08 月 10 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

卵巢癌指在卵巢（女性體內製造卵子的一對生殖腺）組織中形成的癌症，組織的細胞種類包括上皮細胞、生殖細胞與結締組織細胞，每一種細胞都可能發展成不同的腫瘤，分別為上皮卵巢癌、卵巢生殖細胞瘤與卵巢間質細胞瘤，其中以上皮卵巢癌最為常見。基於輸卵管腫瘤及原發性腹膜癌具與上皮卵巢癌相似的組織型態與臨床表現，故可視上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤及原發性腹膜癌為同一臨床體（clinical entity），有相同的分期與治療方式[1]。

上皮卵巢癌可再依細胞組織型態分為四個亞型，包括漿液性瘤（serous tumor）、子宮內膜樣瘤（endometrioid tumor）、黏液性瘤（mucinous tumor）及亮細胞瘤（clear cell tumor），其中以漿液性瘤占多數。上皮卵巢癌的病理生理學與細胞組織型態有關，例如高度惡性<sup>a</sup>漿液性瘤（high-grade serous carcinoma, HGSC）常出現抑癌基因 TP53 突變，以及 BRCA 基因突變，導致 DNA 修復缺陷；低度惡性漿液性瘤（low-grade serous carcinoma）的 TP53 基因通常為未突變的原生型，一般常見突變的基因則包括 BRAF 與 KRAS [2]。

<sup>a</sup> 惡性度指腫瘤細胞分化程度，與生長速度有關；高度惡性為低分化或未分化生長快速之腫瘤。

根據衛生福利部國民健康署（以下簡稱國健署）公告之 2016 年癌症登記年報[3]，當年度卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤發生個案數為 1,507 人，發生率與死亡率均排名女性第 7 位；組織型態分布以上皮卵巢癌的漿液性癌最為常見，占發生個案之 33.51%，其次依序為亮細胞癌（18.58%）與子宮內膜樣癌（14.2%）；非屬上皮卵巢癌的生殖細胞癌與間質細胞癌僅分別占 4.18% 與 3.58%。

上皮卵巢癌的臨床表徵以亞急性為主，也有急性症狀，亞急性表徵包括骨盆與腹部症狀如腹脹、尿急或頻尿、進食困難或容易感到飽足、骨盆或腹部疼痛；急性表徵包括肋膜積液、腸阻塞。上皮卵巢癌的危險因子包括年齡增加、不孕症、子宮內膜異位症、多囊性卵巢症候群、使用宮內節育器（intrauterine device）；部分卵巢癌易感基因已被找出，主要為 BRCA1 與 BRCA2 [4]。

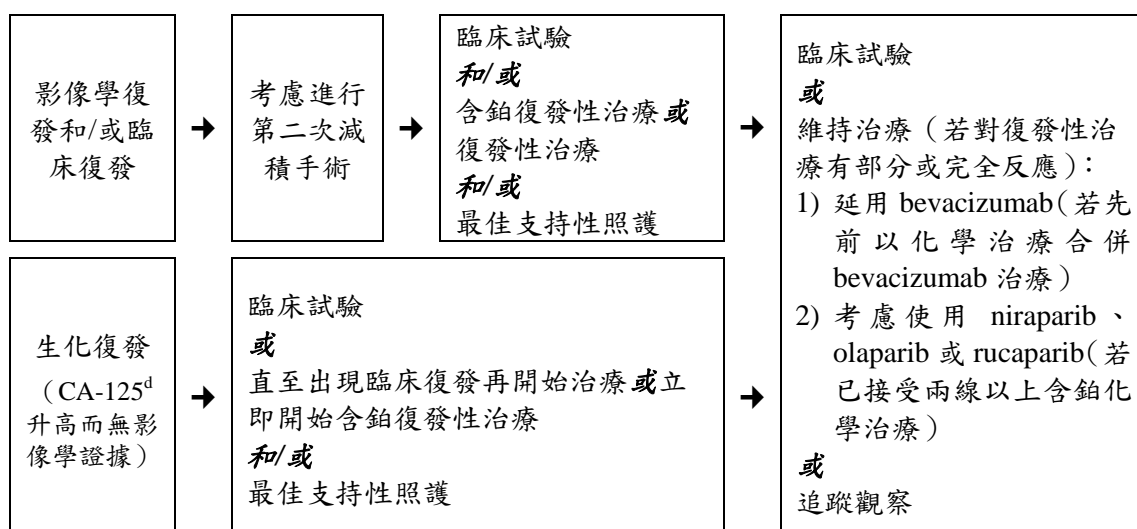
上皮卵巢癌的診斷主要透過組織學診斷（histologic diagnosis），一般會在手術切除卵巢後進行評估，然而，有部分晚期病人會經由影像導引穿刺切片取得組織或體液進行診斷。上皮卵巢癌的分期主要依據美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）與國際婦產科聯合會（the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）之 TNM 系統（tumor [腫瘤大小]、node [區域淋巴結]、metastasis [遠端轉移]）按腫瘤侵犯程度分為一至四期，第一期指癌症侷限於卵巢；第二期指癌細胞除侵犯卵巢外，延伸至骨盆腔內的其他部位（如子宮、輸卵管、膀胱、結腸、直腸等）；第三期指癌細胞除侵犯卵巢外，擴散至骨盆腔外的腹膜和/或轉移至後腹腔淋巴結；第四期指癌細胞發生遠端轉移，卵巢癌常見的轉移部位包括肝、肺、腎[5]。由於卵巢癌在早期往往沒有症狀或僅出現模糊、非特異性症狀，因此，被診斷時常已屬晚期；根據國健署公告之 2016 年癌症登記年報[3]，在 1,349 位申報的卵巢癌病人中，病理分期屬第三或第四期者占 42%（566 人）。

上皮卵巢癌的治療包括手術、化療及用於特定族群的標靶治療。手術主要包括以分期為目的之開腹手術（surgical staging 或稱 staging laparotomy）及減積手術（cytoreduction 或稱 debulking）；對於第二期以上的上皮卵巢癌病人，術後需接受輔助性含鉑化學治療（adjuvant platinum-based chemotherapy）；對於部分非理想減積手術之候選病人，可先進行術前輔助化學治療（neoadjuvant chemotherapy），再進行減積手術（interval debulking）；標靶治療如聚腺嘌呤二磷酸核糖聚合酶抑制劑（poly ADP ribose polymerase inhibitor, PARP inhibitor）可作為維持治療用於具 BRCA 基因突變且對含鉑化學治療有反應的上皮卵巢癌病人 [6]。

根據美國國家癌症資訊網（national comprehensive cancer network, NCCN）於 2019 年 11 月發布之「卵巢癌包括輸卵管腫瘤與原發性腹膜癌」治療指引[7]，針對第二至第四期上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌病人，完成減積手術

後初始的化學治療/輔助性化學治療建議使用含鉑化學治療，一般施打 6 個療程，其治療組合可依是否含有抑制血管新生的 anti-VEGF 藥品 bevacizumab 區分：不含 bevacizumab 的含鉑化學治療包括 paclitaxel 合併 cisplatin、paclitaxel 合併 carboplatin、docetaxel 合併 carboplatin、carboplatin 合併 liposomal doxorubicin；含有 bevacizumab 的含鉑化學治療為 paclitaxel 合併 carboplatin 與 bevacizumab。若病人初始治療選用不含 bevacizumab 的含鉑化學治療，達疾病完全緩解者，維持治療可為參加臨床試驗、觀察或針對有 BRCA1/2 突變的病人投予 olaparib<sup>b</sup>；達疾病部分緩解者，維持治療可為針對有 BRCA1/2 突變的病人投予 olaparib<sup>b</sup> 或將其視為持續與復發的疾病 (persistent disease or recurrence) 進行後續治療。而若病人初始治療選用含 bevacizumab 的含鉑化學治療，達疾病完全或部分緩解者，維持治療可繼續單獨使用 bevacizumab (post-remission bevacizumab 或稱 maintenance bevacizumab) 或針對有 BRCA1/2 突變的病人投予 olaparib<sup>b, c</sup>；達疾病穩定者，維持治療可繼續單獨使用 bevacizumab。

復發的上皮卵巢癌病人依其對第一線初始化學治療的反應，可被分為「對鉑類藥品敏感 (platinum-sensitive)」與「對鉑類藥品具有抗性 (platinum-resistant)」兩類，其中，「對鉑類藥品敏感」指病人在初始化學治療 6 個月後復發；「對鉑類藥品具有抗性」指病人在初始化學治療後 6 個月內復發，也包含在接受初始化學治療期間疾病惡化的病人，後者可被稱為「對鉑類藥品無效 (platinum-refractory)」。<sup>o</sup> 針對「對鉑類藥品具有抗性」的復發上皮卵巢癌病人，指引建議的處置方式包括參加臨床試驗和/或給予最佳支持性照護和/或復發性治療 (recurrence therapy)；針對「對鉑類藥品敏感」的復發上皮卵巢癌病人，指引建議的處置方式如下：



<sup>b</sup> 用於生殖細胞 BRCA 突變病人，建議等級屬 category 1 (根據高水平證據且 NCCN 有一致共識認為該治療適當)；用於體細胞 BRCA 突變病人，建議等級屬 category 2A (根據較低水平的證據且 NCCN 有一致共識認為該治療適當)。

<sup>c</sup> 支持第一線含鉑化療合併 bevacizumab 後接著使用 olaparib 作為維持治療的證據非常有限。

<sup>d</sup> 以 cancer antigen 125 (CA-125) 腫瘤標記監測上皮卵巢癌的復發，CA-125 上升 (生化復發) 至臨床復發的中位數時間為 2 至 6 個月。

值得注意的是，指引建議本案藥品 olaparib 除可用於「對鉑類藥品敏感」的復發上皮卵巢癌且在接受兩線以上含鉑化學治療後有反應（部分或完全反應）的病人作為維持治療外，也可作為復發上皮卵巢癌病人（包含對鉑類藥品敏感與對鉑類藥品具有抗性）的復發性治療選項之一，使用於具致病性<sup>e</sup>生殖細胞 BRCA 突變且已接受三線以上化學治療的病人，詳細的復發性治療選擇如附錄一。

根據歐洲腫瘤醫學會（european society for medical oncology, ESMO）於 2016 年 9 月更新的「新診斷與復發之上皮卵巢癌」診斷、治療與追蹤指引[8]，在個人化醫療（personalised medicine）段落對本案藥品 olaparib 評述如下：針對復發之高度惡性漿液性上皮卵巢癌，且具 BRCA 突變（生殖細胞或體細胞<sup>f</sup>）並對含鉑化學治療有反應的病人，建議使用 olaparib 作為維持治療。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品令癌莎膜衣錠 100 毫克、150 毫克(Lynparza<sup>®</sup> film-coated tablets 100 mg & 150 mg) 之有效成分為 olaparib，是 PARP（包括 PARP 1、PARP2 及 PARP 3）抑制劑。PARP 在細胞分裂時幫助修復細胞中（不論是正常細胞或癌細胞）受損的 DNA，因此，當 PARP 被抑制時，癌細胞中受損的 DNA 無法被修復進而導致癌細胞死亡，而如果癌細胞之 DNA 修復基因 BRCA 同時具有突變，將導致 DNA 損傷大量堆積且無法修復，此時癌細胞更容易死亡。

針對卵巢癌，本品經主管機關許可之適應症為「單一療法可用於：(一)晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2（germline or somatic BRCA1/2）致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人作為維持治療；(二)對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成人病人，作為維持治療。」。基於建議者此次申請納入全民健康保險（以下簡稱健保）給付之適應症，本案藥品之治療目標病人群為「(一)新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」以及「(二)對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」，其中，對鉑類藥物敏感定義為在鉑類化學治療完成後至少 6 個月內無疾病進展。依據建議者送審資料，本案藥品治療定位為單方使用作為目標病人群之維持治療。

<sup>e</sup> BRCA 突變有致病性、疑似致病性、不明確、可能良性、良性等五類，依序為 class 5 至 class 1。

<sup>f</sup> 生殖細胞 BRCA 檢測僅需血液檢體，體細胞 BRCA 檢測一般需有腫瘤組織檢體。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[9]，查得本案藥品 olaparib 之 ATC 分類碼為「L01XX46」，屬於抗腫瘤劑 (L01, antineoplastic agents) 中的其他抗腫瘤劑 (L01XX, other antineoplastic agents)。ATC 分類碼屬於 L01XX 者共有 55 種成分，除本案藥品外，目前已取得我國藥品許可適應症核准用於卵巢癌之成分僅有 topotecan (L01XX17)；另外，與本案藥品同屬 PARP 抑制劑者包括 niraparib (L01XX54)、rucaparib (L01XX55) 以及 talazoparib (L01XX60)，然而，前述三項藥品均尚未於我國上市。

其次，在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[10]，針對卵巢癌以「卵巢」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、ATC 分類碼前三碼為「L01」（屬於抗腫瘤劑 antineoplastic agents），共尋獲 51 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品外，共有 10 種成分之許可適應症涵括「卵巢癌」，包括 doxorubicin (liposome)、paclitaxel、gemcitabine、topotecan、carboplatin、cisplatin、melphalan、hydroxyurea、epirubicin、bevacizumab。

接著，參考美國 NCCN 於 2019 年 11 月發布之「卵巢癌包括輸卵管腫瘤與原發性腹膜癌」治療指引，針對目標病人群(一)「新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」，如果第一線含鉑化療沒有合併 bevacizumab，則維持治療的選項僅有本案藥品 olaparib，如果第一線含鉑化療合併 bevacizumab，則維持治療的選項包括 bevacizumab 與 olaparib；針對目標病人群(二)「對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」，如果復發後的含鉑化療沒有合併 bevacizumab，則維持治療的選項包括 niraparib、olaparib 與 rucaparib，如果復發後的含鉑化療合併 bevacizumab，則維持治療的選項包括 bevacizumab、niraparib、olaparib 與 rucaparib。

綜合上述資料，其中以國外臨床治療指引建議內容[7]為主要考量，並另參考健保收載情況[11]及藥品給付規定[12]後，本報告於表三彙整與本案藥品具相近治療地位可用於「(一)新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」或「(二)對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」作為其維持治療的藥品相關資訊。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症(僅擷取卵巢癌相關內容)	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
anti-VEGF 藥品				
L01XC07 bevacizumab	<p>卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌：</p> <p>(一) Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin，可以做為第三期或第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之治療。</p> <p>(二) Avastin 與 carboplatin 及 gemcitabine 合併使用，可以做為曾接受過第一線含鉑類藥物 (platinum-based) 化學治療間隔至少 6 個月再復發 (即，對含鉑藥物具感受性)，且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 治療之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p> <p>(三) Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 Avastin 治療，可以做為對含鉑藥物具感受性之復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的治療。</p> <p>(四) Avastin 併用 paclitaxel、topotecan 或 pegylated liposomal doxorubicin 可以做為接受過含鉑類藥物 (platinum-based) 化療治療後 6 個月內再復發 (即，對含鉑藥物具抗藥性)、之前接受不超過 2 種化療療程且未曾接受過 bevacizumab 或其他血管內皮細胞生長因子 (VEGF) 抑制劑或血管內皮細胞生長因子接受器之標靶藥物 (VEGF receptor-targeted agents) 之復發性卵巢上皮細胞、輸</p>	注射劑	25 mg/mL	限用於「轉移性大腸或直腸癌」及「惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤」。



ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症(僅擷取卵巢癌相關內容)	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
	卵管或原發性腹膜癌病人的治療。			
PARP 抑制劑				
L01XX46 olaparib (本案藥品)	<p>單一療法可用於：</p> <p>(一) 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2(germline or somatic BRCA1/2)致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人作為維持治療。</p> <p>(二) 對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療。</p>	膜衣錠	100、150 mg/tab	建議收載中
L01XX54 niraparib	我國尚未上市	-	-	-
L01XX55 rucaparib	我國尚未上市	-	-	-

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/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
CADTH/pCODR (加拿大)	(一) 新診斷之晚期卵巢癌：於 2019 年 12 月 5 日公告。 (二) 復發之卵巢癌：於 2016 年 9 月 29 日（首次送件）及 2017 年 9 月 20 日（再次送件）公告。
PBAC（澳洲）	(一) 新診斷之晚期卵巢癌：至 2020 年 2 月 7 日止，查無相關報告，但有委員會決議之結果（PBAC outcome）可供參考。 (二) 復發之卵巢癌：於 2016 年 3 月、7 月、11 月及 2018 年 3 月公告。
NICE（英國）	(一) 新診斷之晚期卵巢癌：於 2019 年 8 月 28 日公告。 (二) 復發之卵巢癌：於 2020 年 1 月 15 日公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告： (一) 新診斷之晚期卵巢癌：於 2019 年 12 月 9 日公告 (二) 復發之卵巢癌：於 2016 年 11 月 7 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2020 年 1 月 14 日收訖。

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

#### （一）CADTH/pCODR（加拿大）

##### 1. 新診斷之晚期卵巢癌

加拿大腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）經專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）評議於 2019 年 12 月 5 日公告一份本案藥品用於新診斷晚期卵巢癌相關之評估報告[13]，摘要於下：

##### （1）委員會建議

建議給付 olaparib 單一療法用於新診斷、晚期、BRCA 突變（生殖細胞或體細胞）之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人（如同 SOLO-1 試驗），作為維持

治療，惟須同時符合下列限制條件：

- A. 透過降價使成本效果改善至可接受的程度。
- B. 開始使用 olaparib 之前，病人須接受含鉑化學治療至少 4 個療程 (cycles)。
- C. Olaparib 作為維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始。
- D. 治療應持續至發生無法接受的毒性、疾病惡化或完成 2 年的治療。
- E. 病人應具有良好的體能狀態。

## (2) 建議理由

- A. 委員會滿意 olaparib 相較於安慰劑作為維持治療更具淨臨床效益，基於統計學上顯著與臨床上有意義的改善無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、對生活品質沒有明顯損害、有可處理的毒性特徵。
- B. 委員會同意 olaparib 符合病人價值，由於 olaparib 為口服治療且可延緩疾病惡化、不損害生活品質、具可處理的毒性。
- C. 委員會無法確定 olaparib 相較於原本的例行性追蹤照護，在廠商提出的 olaparib 價格下是否有較佳的成本效果，基於對長期整體存活期 (overall survival, OS) 效益的幅度存有高度不確定性。

## (3) 委員會評估資料

委員會主要療效評估的證據引用自一項隨機對照試驗 SOLO-1，比較 olaparib 與安慰劑作為新診斷、晚期、BRCA 突變 (生殖細胞或體細胞) 之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 成年病人之維持治療。

委員會認為 bevacizumab 也可作為目標病人群之維持治療，但臨床指引小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 與相關醫師提及 bevacizumab 維持治療在加拿大非常少用，故同意安慰劑在此情境下為合理的參考品。

SOLO-1 試驗指出 olaparib 相較於安慰劑，在主要療效指標無惡化存活期有統計學上顯著改善 (在追蹤中位數 41 個月時，olaparib 組與安慰劑組分別有 39.2% 與 73.3% 病人發生疾病惡化或死亡，hazard ratio= 0.30, 95% CI 0.23 至 0.41,  $p < 0.001$ )，且在所有探索性的次族群分析中也都顯示 olaparib 組的 PFS 結果統計學上與臨床上優於安慰劑組。然而，委員會討論到 SOLO-1 試驗缺乏成熟的整體存活期資料 (僅有期中分析之結果)，進而考慮無惡化 (卵巢癌復發) 存活期的臨床意義，基於 SOLO-1 試驗中觀察到的 PFS 改善程度，委員會認為在此情境下，PFS 的改善具統計學上顯著與臨床意義。

SOLO-1 試驗中病人通報結果 (trial outcome index score, TOI 分數) 資料顯示 olaparib 組與安慰劑組間差異不具臨床意義，且兩組較基期分數之平均變化分別為進步 0.3 分與進步 3.3 分。根據病人通報結果，委員會同意 olaparib 相較安慰劑沒有損害病人的生活品質，且認為在病人對第一線治療有反應的情境下，使用的維持治療不影響病人生活品質相當重要。

針對 SOLO-1 試驗，委員會提出以下四點研究限制：

- A. Olaparib 組與安慰劑組病人的基期特徵不平衡，包括第一線含鉑化療的療程數、FIGO 期別與 BRCA 突變狀態，這些不平衡可能會導致結果有所偏倚。
- B. 儘管生殖細胞或體細胞 BRCA 突變的病人都能參與試驗，但幾乎所有病人都屬於生殖細胞 BRCA 突變，這將導致研究結果可能無法適用於僅有體細胞 BRCA 突變的病人；另外，大部分病人腫瘤的組織型態為漿液性瘤且主要腫瘤部位在卵巢，這將導致研究結果可能無法適用於組織型態屬子宮內膜樣瘤或主要腫瘤部位在其他地方如輸卵管或腹膜的病人。
- C. 安慰劑組相較於 olaparib 組有較多比例的病人接受後續治療，包括有更高比例的病人接受後續 PARP 抑制劑治療，因此，接受後續治療的種類與數量可能導致結果偏倚。
- D. 療效指標的主要分析使用研究者評估結果 (investigator-assessed outcomes) 可能會有偏差，然而此偏差應該非常小，由於該研究有利用盲性的獨立審查中心評估結果 (blinded independent central review, BICR) 進行敏感度分析，而該結果與研究者評估結果一致。

委員會審視 olaparib 的毒性特徵並提及其相較於安慰劑有更多的嚴重不良事件、三級以上不良事件與因不良事件退出試驗，尤其是嚴重貧血及肺炎較安慰劑更頻繁發生，且 olaparib 組有 3 位病人出現急性骨髓性白血病 (安慰劑組則無)。整體而言，委員會同意 olaparib 的毒性特徵是可處理的。

綜合上述，委員會認為 olaparib 相較安慰劑具淨臨床效益，基於有臨床意義的 PFS 改善、不損害生活品質且有可處理的毒性特徵。值得注意的是，委員會提及 olaparib 呈現能改善整體存活期的證據尚無法取得且具不確定性。

#### (4)病人觀點

病人代表團體 (Ovarian Cancer Canada) 表示對於卵巢癌，病人重視的面向包括新治療可延長存活、減少復發、改善生活品質與減少進出癌症中心次數。有使用過 olaparib 的病人認為 olaparib 可延長存活、拉長至下次復發的時間、減少進出癌症中心次數、縮小腫瘤與改善生活品質。委員會基於 SOLO-1 試驗證據與病人意見，同意 olaparib 符合病人價值。

## 2. 復發之卵巢癌

pCODR 經 pERC 評議分別於 2016 年 9 月 29 日 (首次送件) [14] 及 2017 年 9 月 20 日 (再次送件) [15] 公告共 2 份 olaparib 用於復發卵巢癌相關的評估報告。

值得注意的是，首先，2 份評估報告評估的藥品均為 olaparib「50 mg 膠囊劑」，與本案藥品 olaparib「100 mg、150 mg 膜衣錠」有所不同；其次，olaparib 50 mg 膠囊劑於首次送件未獲建議給付，主要因為證據資料的限制 (僅有來自第二期試驗的次族群分析)，使委員會對 olaparib 相較安慰劑是否具淨臨床效益的信心不足，並指出正在進行的第三期 SOLO-2 試驗結果將可作為再次送件的基礎；最後，

委員會僅針對 BRCA 突變病人進行評估，以下將重點整理再次送件的評估報告：

(1) 委員會建議

建議給付 olaparib (50 mg 膠囊劑) 單一療法用於對先前含鉑藥物敏感且復發並具生殖細胞或體細胞 BRCA 突變 (經核准的檢驗偵測) 之高度惡性漿液性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在先前至少完成兩線含鉑化學治療且對最近一次含鉑化學治療療程有影像學反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人 (如同 SOLO-2 試驗)，作為維持治療，惟須同時符合下列限制條件：

- A. 成本效果須改善至可接受的程度。
- B. 開始使用 olaparib 之前，病人最近的含鉑化學治療應至少接受 4 個療程。
- C. Olaparib 作為維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始。
- D. 適用 olaparib 的病人應屬對含鉑藥物敏感者；定義為在含鉑化學治療完成後至少 6 個月內無疾病進展。
- E. 治療應持續至發生無法接受的毒性或疾病惡化。
- F. 病人應具有良好的體能狀態。

(2) 建議理由

- A. 委員會滿意 olaparib 相較於安慰劑作為維持治療更具淨臨床效益，基於統計學上顯著與臨床上有意義地改善無惡化存活期、對生活品質沒有明顯損害、有可處理但非不重要的毒性特徵。
- B. 委員會同意 olaparib 符合病人價值，由於 olaparib 為口服治療且可延緩疾病惡化、不損害生活品質、具可處理的毒性。
- C. Olaparib 相較於最佳支持照護，在廠商提出的 olaparib 價格以及對 olaparib 長期整體存活期之效益高度不確定下，不具成本效果。

(3) 委員會評估資料

委員會主要療效評估的證據引用自兩項隨機對照試驗，試驗 19 與 SOLO-2 試驗，兩試驗均比較 olaparib 與安慰劑作為維持治療，用於對先前含鉑藥物敏感且復發之卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人。

	試驗 19	SOLO-2 試驗
期別	第二期試驗	第三期試驗
劑型 <sup>g</sup>	膠囊劑 (50 mg)	錠劑 (150 mg)
劑量	400 mg，每天兩次	300 mg，每天兩次
受試族群差異	● 未限制 BRCA 突變狀態 ● 高度惡性漿液性瘤	● 具 BRCA 突變 ● 高度惡性漿液性瘤或子宮內膜樣瘤

<sup>g</sup> 我國上市劑型僅有 olaparib「錠劑」，委員會對 olaparib 膠囊劑與錠劑之比較與評述如下：[1] 生體可用率試驗 (試驗 24) 結果顯示因溶解度改善，錠劑的生體可用率大於膠囊劑 [2] 相較於原先膠囊劑較高的使用劑量 (400 毫克，每天 2 次)，錠劑的使用劑量 (300 毫克，每天 2 次) 顯示有較好的耐受性及相似的腫瘤縮小效果 [3] 錠劑可減輕病人服藥負擔 (自每天 16 顆膠囊劑降低為每天 4 顆錠劑) [4] 僅有在錠劑無法取得時才使用膠囊劑。

委員會認為安慰劑在此情境下是合理的參考品，基於現行標準治療策略為觀察與等待（watch and wait）。

SOLO-2 試驗指出 olaparib 相較於安慰劑，在主要療效指標無惡化存活期有統計學上顯著改善（兩組中位數 PFS 分別為 19.1 與 5.5 個月，組間差異 13.6 個月）。然而，委員會討論到 SOLO-2 試驗缺乏成熟的整體存活期資料，且提及就算有足夠的追蹤時間，OS 結果可能受到受試者在試驗後所接受的治療干擾（因允許受試者在疾病惡化後使用 PARP 抑制劑作為後續治療）；不過，委員會同意維持治療的目標在於改善無惡化存活期與延長至下次化療之時間，故認為 SOLO-2 試驗改善 PFS 兼具統計學上顯著性與臨床意義。

委員會認為在 SOLO-2 試驗病人通報結果中，雖然 olaparib 相較於安慰劑沒有改善疾病相關症狀、生理功能與生活品質，但對大部分病人在超過 12 個月以上的期間並不損害病人通報結果。

針對 SOLO-2 試驗，委員會提出以下三點研究限制：

- A. 雖然 SOLO-2 試驗有預先定義次族群進行 PFS 分析，但並未有足夠檢定力偵測不同次族群間 PFS 的差異，因此，解讀次族群分析有統計學上顯著差異時要小心，基於各次族群中的病人數很少。
- B. 安慰劑組在疾病惡化後有 28.3% 的病人接受 PARP 抑制劑作為其後續治療，可能導致結果偏倚。
- C. 資料分析時，由於 OS 資料不成熟（成熟度 24%，HR= 0.8, 95% CI 0.50 至 1.31, p= 0.4267），導致實際的長期效益未知。

試驗 19 指出，在試驗共 53% 具 BRCA 突變的病人次族群中，olaparib 相較於安慰劑可延長 6.9 個月中位數 PFS（兩組中位數 PFS 分別為 11.2 與 4.3 個月），針對試驗 19，委員會提出幾點研究限制包括：

- A. 主要療效指標分析族群為意向治療族群（intention-to-treat, ITT）並不是具 BRCA 突變的次族群。
- B. 試驗根據 PFS 計算總體病人樣本數，並允許 20% 的型 I 誤差（type I error），故解讀研究結果時有 20% 的機會為偽陽性（false positive），且次族群分析具 BRCA 突變病人的 PFS、OS 等結果沒有足夠的檢定力偵測統計學上顯著差異。

委員會審視 olaparib 的毒性特徵，並提及其相較於安慰劑更頻繁出現的不良事件如噁心、疲倦、嘔吐與腹瀉，且使用 olaparib 有較高比例的病人發生貧血，然而大部分貧血屬低嚴重度。委員會指出 olaparib 的部分潛在不良事件雖然罕見，但可能是嚴重的，如發生急性骨髓性白血病、骨髓增生異常症候群及慢性骨髓單核球性白血病。整體而言，委員會認為藉由監測及適當的劑量調整，olaparib 的不良事件在臨床實務中是可被處理的。

綜合上述，委員會認為 olaparib 相較安慰劑具淨臨床效益，基於有臨床意義的 PFS 改善、不損害生活品質且有可處理的毒性特徵。值得注意的是，委員會提及 olaparib 呈現能改善整體存活期的證據尚無法取得且具不確定性。

#### (4) 病人觀點

病人代表團體表示對於卵巢癌，病人重視的面向包括有口服治療選項可幫助控制疾病相關症狀、延長存活、拉長至下次復發時間、改善生活品質與減少進出癌症中心次數。委員會認為 olaparib 在投與途徑為口服、可延緩疾病惡化及延長停用化學治療的時間等方面，是符合病人價值的，然而，無法斷定 olaparib 是否可延長存活。

## (二) PBAC (澳洲)

### 1. 新診斷之晚期卵巢癌

至 2020 年 2 月 7 日止，在澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 之公開網頁，查無本案藥品 olaparib 用於新診斷晚期卵巢癌之相關醫療科技評估報告或給付規定；不過，另有查知 PBAC 於 2019 年 11 月會議決議<sup>h</sup>不建議給付 olaparib 100 mg、150 mg 膜衣錠於此適應症的首次申請案 (first time decisions not to recommend) [16]，相關決議內容摘述如下：

#### (1) 委員會決議之結果

不建議給付 olaparib 作為第一線維持治療用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具致病性或疑似致病性 BRCA 突變並對含鉑化療有反應的病人。

#### (2) 考量要點

委員會瞭解臨床上持續對有效的卵巢癌第一線治療具需求，也考慮 olaparib 對部分病人在延緩復發方面有所幫助，並認為延緩復發是一項重要臨床結果。然而，委員會認為由於整體存活期尚未經臨床證據支持，故以過度複雜模型模擬出的成本效果具不確定性。委員會認為在廠商提出的 olaparib 價格下，遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 相當高。另外，委員會考量 olaparib 在第一線情境下的使用程度 (extent of use) 被高估，而第二線情境的使用量減少程度則被低估。

### 2. 復發之卵巢癌

PBAC 於 2016 年 3 月、7 月、11 月及 2018 年 3 月公告共 4 份評估報告。其中於 2016 年公告之 3 份評估報告均針對 olaparib 膠囊劑，PBAC 並於 2016 年 11 月建議給付 olaparib 膠囊劑；而 2018 年公告之評估報告與本案藥品同為 olaparib

<sup>h</sup> PBAC 每年有三次會議，一般於 3 月、7 月、11 月舉行，審議尚未給付藥品是否納入健保以及已給付藥品給付規定內容修改；在會議結束後約 4 個月會公告當次會議討論藥品的相關醫療科技評估報告 (公開摘要文件, public summary document)。

錠劑[17]，本報告重點整理 olaparib 錠劑之評估報告如下：

(1) 委員會建議

委員會以 olaparib 膠囊劑為比較品，基於最低成本法(cost-minimisation basis)之比較結果，建議給付 olaparib 錠劑用於治療對含鉑藥物敏感且復發之高度惡性漿液性卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，惟病人須有證據顯示具生殖細胞BRCA1 或 BRCA2 致病性或疑似致病性突變，且須同時符合下列臨床條件：

- A. 對含鉑化學治療敏感（定義：含鉑化療完成後超過 6 個月才出現疾病惡化）
- B. 在先前至少完成兩線含鉑化學治療，先前接受含鉑化學治療後出現復發，並對最近一次含鉑化學治療有完全反應或部分反應
- C. 僅能單獨使用
- D. 屬於維持治療

(2) 考量要點

- A. 委員會接受 olaparib 膠囊劑為合適的參考品。
- B. Olaparib 錠劑（2 顆 150 mg，每天 2 次）與 olaparib 膠囊劑（8 顆 50 mg，每天 2 次）因不具生體相等性，故不可互相轉換。
- C. 基於對間接比較證據的疑慮，委員會認為廠商宣稱「olaparib 錠劑的療效及安全性不劣於 olaparib 膠囊劑」未被適當證實，但同意不太可能再有進一步的比較性試驗（因 olaparib 膠囊劑計畫逐步撤出市場）。

(3) 委員會評估資料

委員會主要療效評估的證據引用三項比較 olaparib 錠劑與 olaparib 膠囊劑之研究：試驗 24 直接比較 olaparib 的兩種不同劑型；SOLO-2 臨床試驗比較 olaparib 錠劑與安慰劑用於具 BRCA 突變之女性卵巢癌患者；試驗 19 比較 olaparib 膠囊劑與安慰劑用於女性卵巢癌患者（未限制 BRCA 突變狀態）。另外，廠商有提出藉由 SOLO-2 臨床試驗與試驗 19，將安慰劑作為共同參考品進行 olaparib 錠劑與 olaparib 膠囊劑之間接比較研究。

A. 委員會對試驗 24 之評述如下：

- (a) 雖為 olaparib 錠劑與膠囊劑的直接比較試驗，但僅為第一期劑量探索試驗，且亦收納乳癌病人（約 30%）。
- (b) 關於錠劑的建議給付劑量 300 毫克（每日 2 次），於試驗 24 中係使用 1 顆 200 毫克錠劑合併 1 顆 100 毫克錠劑，而 200 毫克錠劑並未在澳洲上市，故未知在此錠劑組合下的藥品暴露量是否與使用 2 顆 150 毫克錠劑相仿。
- (c) 結果雖顯示兩組的 PFS 無統計上顯著差異（錠劑相較於膠囊劑之 HR=0.93, 95% CI 0.4 至 2.5, p=0.886），但基於受試人數僅有 18 人，須留意統計效力有限。

B. 委員會對廠商提出之間接比較研究評述如下：



- (a) 試驗 19 的統計效力有限。
- (b) SOLO-2 試驗的 OS 數據相對不成熟（成熟度 24 %）。
- (c) 試驗 19 與 SOLO-2 試驗之間缺乏可傳遞性（安慰劑組之 PFS 數據有差異）。
- (d) 綜上，雖然間接比較結果顯示兩組的 PFS、OS、TFST（time to first subsequent therapy or death，至下一線治療的時間）及安全性結果無統計上顯著差異，但仍不清楚是否可據此作出結論。

### (三) NICE（英國）

#### 1. 新診斷之晚期卵巢癌

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2019 年 8 月 28 日公告一份與本案藥品作為維持治療用於新診斷晚期卵巢癌相關之評估報告（TA598）[18]，重點整理於下：

##### (1) 委員會建議

建議以癌症藥物基金（Cancer Drug Fund）給付 olaparib 用於晚期（FIGO 第三期與第四期）、高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變，對第一線含鉑化療有反應之成年病人，作為維持治療，惟須遵守藥品收載管理協議（managed access agreement）中之條件。

##### (2) 建議理由

- A. 針對新診斷、具 BRCA 突變之晚期卵巢癌、輸卵管腫瘤、原發性腹膜癌，經第一線含鉑化學治療有反應後，目前沒有維持治療。Olaparib 現階段被建議給付於經三線以上含鉑化學治療後的病人。提前使用 olaparib 的治療策略將會是一個重要發展，由於提前使用可達到最大效益且可能有治癒疾病的潛力。
- B. 進行中的臨床試驗顯示 olaparib 可以延緩疾病惡化，但使用 olaparib 的病人是否能存活較久，則因追蹤時間不夠久，仍不得而知。就目前可取得的臨床試驗證據資料顯示，olaparib 與安慰劑間之整體存活期並無顯著差異，進而使成本效果的預估非常不確定；因此，olaparib 並不建議於英國國民健康服務（National Health Service, NHS）中常規使用。
- C. 如果 olaparib 能延長病人存活期，則將有可能具成本效果，但需有更多來自進行中試驗的證據以闡明此不確定性。綜合上述，建議 olaparib 以癌症藥物基金給付，同時收集更多資料。

##### (3) 考量要點

- A. 基於病人專家表示晚期卵巢癌預後不佳且病人存活於復發的恐懼之中，以及臨床專家表示英國的卵巢癌存活率低於其他具先進手術技術與較佳藥品可近性之已開發國家，因此，委員會認為卵巢癌病人有高度未被滿足的臨床需

求。

- B. 針對新診斷、具 BRCA 突變之晚期卵巢癌病人，目前在接受手術與含鉑化療後並沒有第一線維持治療的選項；然而，大部分病人會出現復發。現階段 PARP 抑制劑可作為維持治療用於較後線的病人，提前使用 olaparib 作為第一線維持治療預期可帶來最大效益且在第一次復發前使用對部分病人可能有治癒的機會。綜上，委員會認為在第一線含鉑化療後使用 olaparib 是治療具 BRCA 突變晚期卵巢癌的重要進展，且對病人與臨床醫師具高度價值。
- C. PARP 抑制劑並非第二線含鉑化療後常規的維持治療，olaparib 用於前述情況的評議正在進行中<sup>i</sup>，故截至目前為止，使用 olaparib 作為第二線治療後的維持治療是否會成為標準治療仍不得而知，因此，委員會考量前述情況與此次可能建議 olaparib 作為第一線治療時的維持治療，未來 PARP 抑制劑於治療路徑中的臨床定位尚在演變中，具有不確定性。
- D. 關於再次使用 PARP 抑制劑的議題<sup>j</sup>，臨床專家表示針對復發的卵巢癌，PARP 抑制劑通常會持續使用至疾病惡化或出現無法耐受的毒性；然而，olaparib 第一線維持治療的上市許可卻規定其應於 2 年後停止使用，除非有殘存的腫瘤且病人可從中受益，因此，腫瘤對 PARP 抑制劑的敏感性可能被保留至後續化療之後。臨床專家進一步表示目前沒有 PARP 抑制劑再次使用的證據，需有臨床試驗證實。綜上，委員會認為無法得知腫瘤對 PARP 抑制劑的敏感性是否能保留至後續化療之後，且目前沒有再次使用 PARP 抑制劑的證據。
- E. 委員會評估的臨床證據主要來自 SOLO-1 試驗，並認為 olaparib 展現令人印象深刻的 PFS 改善效果；OS 為次要療效指標且尚未成熟（成熟度 21%），雖有證據顯示卵巢癌病人之 PFS 可反映 OS，但委員會對 PFS 效益有多少程度會轉化為 OS 效益有所疑慮，不過，仍預期 olaparib 治療可以延長生命。
- F. SOLO-1 試驗的次要療效指標包括第二次無疾病惡化存活期（PFS-2，指從隨機分派開始至疾病第二次惡化的時間），在最近一次資料切點，olaparib 組與安慰劑組分別有 26.5%與 39.7%病人接受第二線治療後疾病出現惡化，中位數 PFS-2 在 olaparib 組尚未達到，在安慰劑組則為 41.9 個月（HR= 0.50, 95% CI 0.35 至 0.72）。委員會認為雖然 PFS-2 可以證明 olaparib 具持續治療效益，但在缺乏成熟 OS 數據下，無法明確建立 PFS-2 與 OS 間的關係。

## 2. 復發之卵巢癌

NICE 於 2020 年 1 月 15 日公告一份與本案藥品（olaparib 錠劑）作為維持治療用於復發卵巢癌相關之評估報告（TA620）[19]，重點整理於下：

<sup>i</sup> Olaparib 錠劑用於經兩線含鉑化療之復發卵巢癌病人作為維持治療的評估報告已於 2020 年 1 月 15 日公告。

<sup>j</sup> 對此議題，加拿大 pCODR 考量使用 olaparib 後疾病惡化一般採取化學治療或參加臨床試驗，並認為第一線使用 olaparib 較為合適，且現階段沒有支持 PARP 抑制劑再次使用的證據。

## (1) 委員會建議

- A. 建議給付 olaparib 用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應之病人，作為維持治療，惟須同時符合下列條件：
- (a) 具 BRCA1 或 BRCA2 突變
  - (b) 已接受三線以上含鉑化學治療
  - (c) 廠商根據商業協議（commercial arrangement）提供 olaparib
- B. 建議以癌症藥物基金給付 olaparib 用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應之病人，作為維持治療，惟須同時符合下列條件：
- (a) 具 BRCA1 或 BRCA2 突變
  - (b) 已接受兩線含鉑化學治療
  - (c) 遵守藥品收載管理協議（managed access agreement）中之條件

## (2) 建議理由

- A. 臨床試驗顯示 olaparib 相較於例行性追蹤，不論病人是否具 BRCA 突變，可延緩癌症進展的時間。然而，廠商提出商業協議提供 olaparib 用於具 BRCA 突變且經兩線以上含鉑化學治療的病人，這表示 olaparib 只有用於具 BRCA 突變之次族群才具有成本效果。
- B. 對於具 BRCA 突變並已接受三線以上含鉑化學治療的病人，olaparib 符合 NICE 的生命臨終標準（end-of-life criteria），因此在這群病人中具成本效果，故被建議於英國國民健康服務常規使用。
- C. 對於具 BRCA 突變並已接受兩線含鉑化學治療的病人，olaparib 並不符合 NICE 的生命臨終標準。基於最為相關之臨床試驗整體存活期資料尚無法取得，故成本效果預估無法確定。如 olaparib 未來之 OS 資料確認有效益，則有機會具成本效果；因此，建議以癌症藥物基金給付 olaparib 用於具 BRCA 突變並已接受兩線含鉑化學治療的病人，同時收集更多資料。

## (3) 考量要點

- A. 基於 olaparib 膠囊劑之許可適應症僅包含具 BRCA 突變之復發卵巢癌病人，且一天需服用 16 顆膠囊，olaparib 錠劑之許可適應症則為不限 BRCA 突變之復發卵巢癌病人，且一天服用 4 顆錠劑，故委員會認為 olaparib 錠劑使用範圍更廣且可改善病人生活品質，對病人及病人家屬具有價值。
- B. 委員會注意到開放性、劑量探索研究（試驗 24）顯示 olaparib 膠囊劑與錠劑在相同毫克數下，不具生體相等性；然而，在建議劑量下，它們具相似的藥物動力學、療效與耐受性特徵，另外，歐洲藥物管理局表示藥物動力學資料支持外推膠囊劑的療效結果至錠劑，因此，委員會認為錠劑與膠囊

劑具相似療效的假設是合理的。

- C. Olaparib 用於復發性卵巢癌的臨床證據來自兩項雙盲的隨機對照試驗，試驗 19（膠囊劑）與 SOLO-2 試驗（錠劑）。雖然廠商決定在商業協議中限制 olaparib 錠劑使用於具 BRCA 突變的復發卵巢癌病人，但臨床專家認為兩項試驗皆可提供資訊，然而也同意 SOLO-2 可能會較佳地反映臨床實務現況；委員會針對兩項試驗有以下結論：
- (a) 試驗 19 有成熟的 OS 數據，但其病人組成包含 BRCA 突變與 BRCA 沒有突變的病人（約各佔 50%）。
  - (b) SOLO-2 試驗的病人全為 BRCA 突變病人。
  - (c) 兩項試驗皆可外推至臨床實務中，但以 SOLO-2 試驗對於具有 BRCA 突變的病人較為相關。
- D. 試驗 19 顯示，在不具 BRCA 突變之復發卵巢癌病人的次族群分析中，olaparib 組與安慰劑組間中位數 PFS 差異 1.9 個月（HR= 0.54, 95% CI 0.34 至 0.85）；在具 BRCA 突變之復發卵巢癌病人的次族群分析中，olaparib 組與安慰劑組間中位數 PFS 差異 6.9 個月（HR= 0.18, 95% CI 0.10 至 0.31）；委員會提醒次族群分析在試驗 19 中為回溯性分析，需要留意。另外，僅納入 BRCA 突變復發卵巢癌病人的 SOLO-2 試驗顯示，olaparib 組與安慰劑組間中位數 PFS 差異 13.6 個月（HR= 0.30, 95% CI 0.22 至 0.41）。委員會結論，不論復發卵巢癌病人之 BRCA 狀態，olaparib 相較安慰劑均可改善 PFS，但一般而言，具 BRCA 突變的病人可獲較大效益。
- E. 試驗 19 與 SOLO-2 試驗顯示 olaparib 最常出現的不良事件為噁心、疲倦、嘔吐、腹瀉、貧血與腹部疼痛；試驗 19 中出現三級以上不良事件的病人比例在 olaparib 組與安慰劑組分別為 43.4%與 21.9%、SOLO-2 試驗中出現三級以上不良事件的病人比例在 olaparib 組與安慰劑組分別為 36.9%與 18.2%。臨床專家與病人專家均表示一般而言，olaparib 耐受性佳且不良事件可被處理。根據上述，委員會認為 olaparib 之不良事件特徵是可處理的。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC（蘇格蘭）

##### A. 新診斷之晚期卵巢癌

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2019 年 12 月 9 日公告一份評估報告（SMC2209）[20]，建議收載 olaparib 作為維持治療用於晚期（FIGO 第三期與第四期）高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變（生殖細胞和/或體細胞），對第一線含鉑化療有反應（完全反應

或部分反應)之成年病人，上述建議唯有符合蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)核准的病人用藥可近性方案(patient access scheme, PAS)以達成本效果，或提供更低的牌價(list price)，方能生效。

委員會提及，針對第三期卵巢癌，在對含鉑化學治療有反應後，現行的處置方式為主動監測(active surveillance)，因此，安慰劑為合適的參考品；然而，針對第四期卵巢癌，可能會使用含鉑化學治療合併 bevacizumab，接著單獨使用 bevacizumab 直到疾病惡化或最多 15 個月。

委員會參酌的療效證據主要是根據一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗 SOLO-1，相關結果如下：

- (a) 主要療效指標 PFS 結果顯示，在追蹤中位數 41 個月時，olaparib 組與安慰劑組分別有 102 人(40%)與 96 人(73%)發生疾病惡化或死亡，olaparib 組之中位數 PFS 尚未達到，安慰劑組之中位數 PFS 為 13.8 個月(HR= 0.30 95% CI 0.23 至 0.41,  $p < 0.001$ )；次要療效指標 PFS2 (指從隨機分派至第二次疾病惡化或死亡的時間)與 OS 結果並不成熟，在追蹤中位數於 olaparib 組與安慰劑組分別為 41 個月與 38 個月時，期中分析顯示 olaparib 組與安慰劑組分別有 69 人與 52 人發生第二次疾病惡化或死亡，olaparib 組之中位數 PFS2 尚未達到，安慰劑組之中位數 PFS2 為 41.9 個月(HR= 0.50 95% CI 0.35 至 0.72,  $p < 0.001$ )；
- (b) 兩組分別有 55 人(21%)與 27 人(21%)死亡，中位數 OS 均尚未達到(HR= 0.95 95% CI 0.60 至 1.53)。
- (c) SOLO-1 試驗透過「癌症治療功能性分析—卵巢癌 (functional assessment of cancer therapy-ovarian cancer, FACT-O)」問卷計算試驗結果分數 (trial outcome index score, TOI score) 作為探索性指標，以評估卵巢癌病人健康相關生活品質，結果顯示 olaparib 相比安慰劑，TOI 分數有不具臨床意義的稍微較低 (組間差異-3.00, 95% CI -4.78 至-1.22)，可能減少病人生活品質。
- (d) Olaparib 最常發生的不良事件依序為噁心、疲倦、嘔吐、貧血與腹瀉，且大部分不良事件的嚴重程度屬於輕微或中度。

委員會針對 SOLO-1 試驗的評述如下：

- (a) PFS2 分析的資料尚不成熟，可能過度呈現對第一線治療反應持續時間短 (由於對含鉑藥物敏感度不佳) 的病人，且判斷 PFS2 的疾病惡化時，除影像學外也可以用 CA-125，會導致結果受到影響。
- (b) OS 資料並不成熟，且病人接受的後續治療可能會影響最終 OS 分析時的解讀，olaparib 組與安慰劑組病人的後續治療中分別有 7.7%(20/260)與 37%(49/131) 包含 PARP 抑制劑，且分別有 5.5%與 34%使用 olaparib。
- (c) 健康相關生活品質分析有許多限制造成結果解釋上的不確定，olaparib 相較於安慰劑，發生 3 級以上貧血的機率高約 20%，可能影響病人生活品質；然而，

- olaparib 可延緩使用下一線化療的時間，可能可以維持病人的生活品質更久。
- (d) 體細胞 BRCA 突變或腫瘤組織型態非漿液性瘤的病人在 SOLO-1 試驗中僅佔少數 ( $\leq 5\%$ )，因此，受限於樣本數小，olaparib 在這群病人的治療效果不明確。然而，歐洲藥物管理局認為 olaparib 對於體細胞與生殖細胞 BRCA 突變，以及腫瘤組織型態屬漿液性瘤與非漿液性瘤之病人，均有相似的治療效果。
- (e) 由於 SOLO-1 試驗排除 ECOG 體能狀態 2 分以上的病人、診斷為早期卵巢癌的病人以及接受超過一次減積手術的病人，導致試驗結果可能無法應用於上述病人群。

病人與臨床專業共同參與 (patient and clinician engagement, PACE) 提供之意見：

- (a) 卵巢癌第一線治療是病人唯一治癒的機會，因此，有迫切未被滿足的需求以取得有效的維持治療，可增加病人達到治癒或延緩復發的機會，且具方便性、不負面影響生活品質。
- (b) Olaparib 維持治療可以顯著減少病人及其家屬在使用第一線化療後的不安，給予他們長期緩解甚至治癒的希望。
- (c) 由於具 BRCA 突變之病人一般較為年輕且多有工作與家庭責任，故使用 olaparib 延長卵巢癌至下次復發的時間可使其維繫家庭與投入工作。
- (d) Olaparib 作為維持治療使用於第一線的情況相較使用於第二線的情況，能延長更多的 PFS，且復發的卵巢癌病人可能會較少對含鉑化療有反應，導致符合第二線情況可使用 olaparib 的病人較第一線情況少。綜上，針對晚期卵巢癌病人，第一線治療後使用 olaparib 能使藥物帶來的效益最大化。

## B. 復發之卵巢癌

SMC 於 2016 年 11 月 7 日公告一份 olaparib 用於復發卵巢癌相關之評估報告 (SMC1047/15) [21]，值得注意的是，該份評估報告所評估的藥品為 olaparib「50 mg 膠囊劑」，與本案藥品 olaparib「100 mg、150 mg 膜衣錠」不同。委員會建議給付 olaparib (50 mg 膠囊劑) 單一療法用於對先前含鉑藥物敏感且復發並具生殖細胞或體細胞 BRCA 突變之高度惡性漿液性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人，作為維持治療。委員會考慮到病人用藥可近性方案 (PAS) 可以改善 olaparib 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或較牌價更低的價格。

委員會提及，蘇格蘭國民健康服務 (NHS Scotland) 目前針對復發之卵巢癌在化療後的處置為觀察與等待 (主動監測)，因此，認為安慰劑為合適的參考品。

委員會參酌的療效證據主要是根據一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第二期臨床試驗 (試驗 19)，在對含鉑藥物敏感且復發之高度惡性漿液性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，已接受至少兩線含鉑化療 (於最近一線含鉑化療中

接受至少 4 次療程)且對最近一線化療有反應的病人中，使用 olaparib 作為維持治療相比安慰劑，中位數 PFS 顯著較長 (8.4 個月 vs. 4.8 個月, HR= 0.35, 95% CI 0.25 至 0.49,  $p < 0.001$ )；進一步以回溯性的方式針對具 BRCA 突變病人進行次族群分析，結果顯示 olaparib 相較於安慰劑顯著增加 PFS、至第一次後續治療的時間 (time to first subsequent therapy, TFST) 與至第二次後續治療的時間 (time to second subsequent therapy, TSST)，其中，兩組中位數 PFS 分別為 11.2 與 4.3 個月 (HR= 0.18, 95% CI 0.10 至 0.31,  $p < 0.0001$ )；以 2012 年 11 月作為資料切點的分析結果顯示 olaparib 組與安慰劑組之中位數 OS 分別為 34.9 與 31.9 個月 (HR= 0.73, 95% CI 0.45 至 1.17,  $p = 0.19$ )；以 2015 年 9 月作為資料切點的分析結果顯示 olaparib 組與安慰劑組之中位數 OS 分別為 34.9 與 30.2 個月 (HR= 0.62, 95% CI 0.41 至 0.94,  $p = 0.025$ )。

委員會針對試驗 19 的評述如下：

- (a) 試驗 19 的主要療效指標為 PFS，在具 BRCA 突變之次族群中，olaparib 相較於安慰劑統計學上顯著且有臨床意義的增加中位數 PFS 共 6.9 個月。
- (b) 試驗 19 未前瞻性、單獨納入具 BRCA 突變的病人，然而，在具 BRCA 突變的次族群中，olaparib 組與安慰劑組於基期的特徵是平衡的，值得注意的是，對次族群結果的分析採回溯性的方式進行。
- (c) 儘管基於生物學原理，可以預期 olaparib 之療效在生殖細胞 BRCA 突變與體細胞突變病人相似，但試驗中體細胞 BRCA 突變病人的療效數據相當有限。
- (d) OS 資料尚不成熟，且在具 BRCA 突變的次族群中，約有四分之一的安慰劑組病人於後續治療使用 PARP 抑制劑，干擾兩組 OS 之比較；雖然廠商有進行探索性的事後分析試圖校正轉換組別治療(crossover)的現象，並指出 olaparib 相比安慰劑帶來之實際 OS 效益較試驗中觀察到的大，但委員會認為此項分析有諸多限制。
- (e) 試驗無法具統計檢定力的偵測兩組間在生活品質評估上的顯著差異。

病人與臨床專業共同參與 (patient and clinician engagement, PACE) 論及，對病人及其家屬而言，任何程度的延長病人至接受後續化學治療的時間皆非常有價值，由於這段時間病人的症狀受到良好控制，一般具有較佳的生活品質與功能，且可能可以增強病人在復發時，應付化學治療的能力。

## 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：

A. 適應症：新診斷之晚期卵巢癌

<b>Population</b>	新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人
<b>Intervention</b>	olaparib 錠劑 (單獨使用作為維持治療)
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	臨床療效或安全性結果指標，如 PFS、OS、至後續治療的時間、健康相關生活品質、不良事件等
<b>Study design</b>	系統性文獻回顧或統合分析、隨機對照試驗

B. 適應症：復發之卵巢癌

<b>Population</b>	對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人
<b>Intervention</b>	olaparib 錠劑 (單獨使用作為維持治療)
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	臨床療效或安全性結果指標，如 PFS、OS、至後續治療的時間、健康相關生活品質、不良事件等
<b>Study design</b>	系統性文獻回顧或統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 2 月 15 日，以「olaparib」與「ovarian」作為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，於 Cochrane Library 尋獲一筆 Cochrane review[22]，惟該篇回顧性研究旨在探討 PARP 抑制劑用於上皮卵巢癌之利益與風險，其中，



PARP 抑制劑包含 olaparib 與 veliparib，使用方式包括單獨使用作為維持治療以及合併化學治療作為治療性使用，與本案評估範疇不符，故未納入本報告中；於 PubMed 與 Embase 分別尋獲 36 筆與 22 筆資料，經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 4 篇研究，其中 1 篇病人族群為新診斷之晚期卵巢癌（SOLO-1 試驗），2 篇病人族群為復發之卵巢癌（SOLO-2 試驗及其健康相關生活品質結果分析），另外 1 篇為 olaparib 作為維持治療用於對含鉑藥物敏感卵巢癌病人之統合分析；本報告額外納入 1 篇於 Embase 搜尋過程中尋獲之會議摘要，為比照 SOLO-1 試驗條件在中國收案的結果。

以下將依各適應症，重點摘要納入之研究，並將 SOLO-1 試驗設計摘要整理如表四、研究結果整理如表五；將 SOLO-2 試驗設計摘要整理如表六、研究結果整理如表七。

## A. 新診斷之晚期卵巢癌

### (a) Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (SOLO-1 試驗) [23]

#### I. 目的

評估將 PARP 抑制劑 olaparib 用於新診斷晚期卵巢癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 突變，對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）病人之療效。

#### II. 病人族群與特性

共 391 人在完成含鉑化療後進行隨機分派，olaparib 組與安慰劑組分別有 260 人與 131 人；大部分病人在含鉑化療後出現反應屬於完全反應（olaparib 組與安慰劑組均為 82%）、腫瘤組織型態屬於漿液性瘤（olaparib 組與安慰劑組分別為 95%與 99%）、屬於生殖細胞 BRCA 突變（391 人中僅有 2 位屬體細胞 BRCA 突變）。Olaparib 組與安慰劑組之中位數追蹤時間分別為 40.7 個月與 41.2 個月，值得注意的是，當試驗介入（trial intervention）停止後，olaparib 組與安慰劑組分別有 11%（10/91）與 35.1%（33/94）的病人於第一次後續治療使用 PARP 抑制劑。

#### III. 主要療效指標結果

於追蹤第 3 年時，olaparib 組與安慰劑組分別有 60%與 27%的病人經研究人員評估<sup>k</sup>沒有出現疾病惡化或死亡（HR= 0.30, 95% CI 0.23 至 0.41, p< 0.001）；

<sup>k</sup> 於追蹤第 3 年時，olaparib 組與安慰劑組分別有 69%與 35%的病人經盲性獨立中心審查（blinded independent central review, BICR）評估沒有出現疾病惡化或死亡（HR= 0.28, 95% CI 0.20 至

從化療結束後，安慰劑組經 41.2 個月的中位數追蹤時間，中位數 PFS 為 13.8 個月；olaparib 組經 40.7 個月的中位數追蹤時間，其中位數 PFS 尚未達到<sup>1</sup>。在次族群分析中，亦呈現一致的結果。

#### IV. 次要療效指標

針對第二次無惡化存活期 (second progression-free survival, PFS2)，於追蹤第 3 年時，olaparib 組與安慰劑組分別有 75% 與 60% 的病人沒有出現第二次疾病惡化或死亡 (HR= 0.50, 95% CI 0.35 至 0.72,  $p < 0.001$ )，中位數 PFS2 在 olaparib 組及安慰劑組分別為尚未達到及 41.9 個月。

整體存活期 (成熟度 21%) 的期中分析顯示，於追蹤第 3 年，olaparib 組與安慰劑組分別有 84% 與 80% 的病人尚未死亡 (HR= 0.95, 95% CI 0.60 至 1.53)。

至第一次後續治療或死亡時間 (time to the first subsequent therapy or death) 的中位數在 olaparib 組與安慰劑組分別為 51.8 個月與 15.1 個月 (HR= 0.30, 95% CI 0.22 至 0.40)；另外，於追蹤第 3 年時，olaparib 組與安慰劑組分別有 74% 與 56% 的病人沒有使用第二次後續治療或死亡 (HR= 0.45, 95% CI 0.32 至 0.63)，至第二次後續治療或死亡時間的中位數在安慰劑組為 40.7 個月。

透過「癌症治療功能性分析—卵巢癌 (FACT-O)」問卷計算試驗結果分數 (TOI score)<sup>m</sup> 評估卵巢癌病人健康相關生活品質之結果顯示，olaparib 組與安慰劑組在 2 年後相較於基期之 TOI 分數分別增加 0.3 分與 3.3 分，組間差異 -3.0 (95% CI -4.78 至 -1.22)。

#### V. 安全性結果

Olaparib 組最常發生的不良事件依序為噁心、疲倦、嘔吐、貧血、腹瀉、便秘，且嚴重程度多屬第一級或第二級；最常發生的嚴重不良事件為貧血 (發生於 7% olaparib 組病人，安慰劑組沒有人發生嚴重貧血)。處理不良事件一般採取減低劑量或暫停用藥 (dose reduction or dose interruption)，而不是停止治療 (dose discontinuation)。另外，olaparib 組有 3 位病人 (1%) 發生急性骨髓性白血病 (安慰劑組沒有人出現)，然而，3 位病人均是在結束 olaparib 治療超

0.39)。

<sup>1</sup> 針對損耗性偏差 (attrition bias) 進行敏感性分析，較為保守的結果顯示 olaparib 組及安慰劑組的中位數 PFS 分別為 49.9 個月及 13.8 個月，故預期 olaparib 相較安慰劑作為維持治療可延長無惡化存活期 36.1 個月 (3 年) 以上。

<sup>m</sup> FACT-O 從生理、社會/家庭、情緒、功能健康等 4 個面向以及與卵巢癌特定症狀相關的額外考量評估卵巢癌病人健康相關生活品質；TOI 分數取 FACT-O 之生理、功能以及與卵巢癌特定症狀相關的額外考量進行 0 至 100 評分，分數越高表示健康相關生活品質越好。

過 30 天後發生。

## VI. 結論

針對新診斷晚期卵巢癌且具 BRCA 突變的病人，使用 olaparib 作為維持治療相較於安慰劑減少 70% 發生疾病惡化或死亡的風險。

### (b) Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort (按照 SOLO-1 試驗條件於中國執行之結果) [24]

#### I. 目的

SOLO-1 試驗評估 PARP 抑制劑 olaparib 作為維持治療用於新診斷晚期卵巢癌且具 BRCA 突變病人的療效與安全性，此研究按照 SOLO-1 試驗條件，於中國另外收納病人，評估 olaparib 用於中國病人的療效與安全性。

#### II. 主要療效指標結果

64 位病人 (olaparib 組 44 人，安慰劑組 20 人) 經中位數約 30 個月的追蹤，由研究人員評估之中位數 PFS 在 olaparib 組尚未達到，在安慰劑組則為 9.3 個月，兩組發生疾病惡化或死亡的比例分別為 41% (18/44) 與 65% (13/20)，風險比 HR 為 0.46 (95% CI 0.23 至 0.97,  $p=0.032$ )；另外，由盲性獨立中心審查 (BICR) 評估之中位數 PFS 在 olaparib 組尚未達到，在安慰劑組則為 9.3 個月，兩組發生疾病惡化或死亡的比例分別為 30% (13/44) 與 60% (12/20)，風險比 HR 為 0.39 (95% CI 0.17 至 0.86,  $p=0.0168$ )。

#### III. 安全性結果

Olaparib 組最常發生的不良事件為噁心 (63.6%)、貧血 (56.8%) 以及嘔吐 (40.9%)，嚴重程度第三級以上的不良事件發生於 56.8% 的 olaparib 組病人、30% 的安慰劑組病人，且最常見的三級以上不良事件為貧血。Olaparib 劑量減少、劑量暫停與停止治療分別發生於 56.8%、27.3% 與 6.8% 的 olaparib 組病人，安慰劑組病人則分別為 30.0%、10% 與 0%。

#### IV. 結論

針對新診斷晚期卵巢癌且具 BRCA 突變的中國病人，使用 olaparib 作為維持治療相較於安慰劑減少 54% 發生疾病惡化或死亡的風險。Olaparib 於中國病人的安全性結果與已知的資料一致。

## B. 復發之卵巢癌

(a) Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SOLO-2 試驗) [25]

### I. 目的

由於 olaparib 膠囊劑已於先前第二期臨床試驗中被證實作為維持治療用於對含鉑藥物敏感且復發之高度惡性漿液性卵巢癌病人，不論其 BRCA 狀態，具有療效；另外，生體可用率研究顯示錠劑 olaparib 300 mg 一天兩次的劑量相當或高於病人使用膠囊劑 olaparib 400 mg 一天兩次的劑量，基於上述，此試驗探討 olaparib 錠劑用於具 BRCA1/2 突變、對含鉑藥物敏感（疾病惡化發生於最後一劑含鉑化療後 6 個月以上）且復發的卵巢癌病人之療效與安全性。

### II. 病人族群與特性

共 295 人在先前接受至少兩線含鉑化療後，於最後一劑化療完成的 8 周內進行隨機分派，olaparib 組與安慰劑組分別有 196 人與 99 人，大部分病人腫瘤組織型態屬於漿液性癌（olaparib 組與安慰劑組分別為 93% 與 87%）、屬於生殖細胞 BRCA 突變（295 人中沒有人屬體細胞 BRCA 突變）；另外，先前接受兩線含鉑化療的病人在 olaparib 組與安慰劑組分別占 56% 與 63%、接受三線含鉑化療的病人則分別占 31% 與 20%。Olaparib 組與安慰劑組在追蹤無惡化存活期時的中位數追蹤時間分別為 22.1 個月與 22.2 個月。

### III. 主要療效指標結果

Olaparib 組相比安慰劑組，有統計上顯著較長的經研究人員評估<sup>n</sup>中位數 PFS，兩組分別為 19.1 個月與 5.5 個月（HR= 0.30, 95% CI 0.22 至 0.41, p< 0.0001）；在第 12 個月時，兩組沒有發生疾病惡化或死亡的比例分別為 65% 與 21%，在第 24 個月時，兩組沒有發生疾病惡化或死亡的比例分別為 43% 與 15%。

### IV. 次要療效指標結果

至第一次後續治療時間的中位數在 olaparib 組與安慰劑組分別為 27.9 個月與 7.1 個月；至第二次惡化或死亡時間（PFS2）的中位數在 olaparib 組尚未達到，在安慰劑組為 18.4 個月；至第二次後續治療時間的中位數在 olaparib 組尚

<sup>n</sup> Olaparib 組相比安慰劑組，於敏感性分析中顯示有顯著較長的經盲性獨立中心審查（BICR）評估中位數 PFS，兩組分別為 30.2 個月與 5.5 個月。

未達到，在安慰劑組為 18.2 個月。

不成熟的整體存活期資料（資料成熟度僅 24%）顯示，olaparib 組與安慰劑組分別有 23% 與 27% 病人死亡，組間沒有統計上顯著差異（HR= 0.80, 95% CI 0.50 至 1.31, p= 0.43）。

透過 FACT-O 問卷計算 TOI 分數評估病人健康相關生活品質之結果顯示，olaparib 組與安慰劑組在經 12 個月後相較於基期，TOI 分數之平均改變相似，分別減少 2.9 分與 2.87 分，組間差異 -0.03（95% CI -2.19 至 2.13, p= 0.98）。

## V. 安全性結果

最常發生的第一至第二級不良事件在兩組中為噁心、疲倦、虛弱、嘔吐、腹部疼痛與腹瀉；第三至第五級不良事件在兩組中發生率均低，於 olaparib 組中，最常見的第三級以上不良事件為貧血，且有 18% 的病人接受輸血（安慰劑組僅 1% 的病人接受輸血）。另外，第三級以上的嗜中性球低下與血小板減少在兩組發生率相似（分別約 5% 與 1%）。

## VI. 結論

Olaparib 錠劑作為維持治療，用於對含鉑藥物敏感且復發並具 BRCA 突變之卵巢癌病人，相較於安慰劑顯著改善無惡化存活期，且不損害生活品質。

- (b) Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial（SOLO-2 試驗健康相關生活品質結果分析）[26]

### I. 目的

基於在 SOLO-2 試驗中觀察到 olaparib 作為維持治療相較於安慰劑可顯著延長無惡化存活期，而常見不良事件為低嚴重度且可自癒的疲倦、噁心、嘔吐，故假設 olaparib 維持治療不會負面影響健康相關生活品質，且延長 PFS 可以帶來更多病人中心的好處（patient-centred benefits），此研究欲驗證此假設。

### II. 療效指標結果

在第 12 個月時，TOI 分數相較於基期的校正後平均變化在 olaparib 組與安慰劑組分別為 -2.90 與 -2.87，組間差異 -0.03（95% CI -2.19 至 2.13, p= 0.98）。

Olaparib 組相比安慰劑組，有較長的生活品質校正無惡化存活期（quality-adjusted progression-free survival, QAPFS）<sup>o</sup>，兩組 QAPFS 平均值分別為 13.96 及 7.28 個月，組間差異 6.68 個月（95% CI 4.98 至 8.54）；olaparib 組亦有較長的無毒性相關顯著症狀期（time without significant symptoms of toxicity, TWiST）<sup>p</sup>，兩組 TWiST 平均值分別為 15.03 及 7.70 個月，組間差異為 7.33 個月（95% CI 4.70 至 8.96）。

### III. 結論

Olaparib 維持治療相較於安慰劑未顯著損害病人健康相關生活品質；且儘管 olaparib 有較多不良事件，但仍帶來具臨床意義的病人中心好處，包括更長的 QAPFS 與 TWiST。

#### (c) Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: a meta-analysis on randomized controlled trials [27]

##### I. 目的

透過統合分析已發表之隨機對照試驗，評估 olaparib 作為維持治療用於對含鉑藥物敏感、且具 BRCA 突變復發卵巢癌病人之療效與安全性。

##### II. 納入研究之特性（僅摘要 olaparib 相比安慰劑）

統合分析在比較 olaparib 與安慰劑作為維持治療的部分，納入試驗 19 的 BRCA 突變病人群（共 136 人，74 人為 olaparib 組、62 人為安慰劑組）以及 SOLO-2 試驗中的所有病人群（共 294 人，195 人為 olaparib 組、99 人為安慰劑組），其中，試驗 19 使用的 olaparib 為膠囊劑（400 mg 一天兩次），而 SOLO-2 試驗使用的 olaparib 為錠劑（300 mg 一天兩次）。

##### III. 療效指標結果

Olaparib 相較於安慰劑顯著延長 PFS（HR= 0.23, 95% CI 0.17 至 0.31,  $p < 0.00001$ ）；也顯著延長 OS（HR= 0.69, 95% CI 0.51 至 0.95,  $p = 0.02$ ）。

##### IV. 安全性結果

<sup>o</sup> 透過 EQ-5D-5L 計算病人效用值分數，套用至 olaparib 組與安慰劑組 PFS 的 Kaplan-Meier 曲線，比較兩組曲線下面積。

<sup>p</sup> 從隨機分派後至計畫書定義的疾病惡化之前，沒有毒性相關臨床顯著症狀（發生不良事件通用術語標準 CTCAE 第二級以上噁心、嘔吐、疲倦）的時間。

Olaparib 相比安慰劑有較高貧血風險(嚴重程度第一級或第二級:RR= 4.47, 95% CI 2.21 至 9.05,  $p < 0.0001$ ; 嚴重程度第三級或第四級:RR= 7.82, 95% CI 2.41 至 25.39,  $p = 0.0006$ ), 以及較高風險發生嚴重程度屬於第一級至第二級之疲倦、嘔吐、腹瀉、噁心。

## V. 結論

統合分析顯示 olaparib 維持治療用於對含鉑藥物敏感、且具 BRCA 突變復發卵巢癌病人是有效且良好耐受的。

表四 SOLO-1 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	SOLO-1 (2018)
試驗編號	NCT01844986
研究設計	第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、安慰劑對照
試驗地點	177 個試驗中心; 15 個國家 (亞洲地區包含中國、南韓、日本, 未包含台灣)
病人族群 (主要納入條件)	年齡 18 歲以上、新診斷、組織學確認為晚期(FIGO 分期第三或四期)、高度惡性漿液性或子宮內膜樣性、具生殖細胞或體細胞 BRCA 致病性或疑似致病性突變之卵巢癌、輸尿管腫瘤或原發性腹膜癌; 且已接受第一線含鉑化學治療(不合併 bevacizumab)並出現完全反應(沒有影像學證據顯示有腫瘤且 CA-125 正常)或部分反應(腫瘤體積減少 $\geq 30\%$ , 或沒有影像學證據顯示有腫瘤但 CA-125 超過正常範圍上限)
納入病人數	391 人 (82% 為白種人, 15% 為亞洲人)
試驗治療組 (n=260, 平均 53.6 歲)	口服 olaparib 錠劑 300 mg 一天兩次, 持續使用 2 年或到研究人員評估客觀的影像學顯示疾病惡化; 於使用 2 年時, 若沒有證據顯示有腫瘤, 則應停藥, 但若有證據顯示仍有殘存腫瘤(部分反應或疾病穩定), 則允許繼續使用。
對照組 (n=131, 平均 53.4 歲)	口服安慰劑一天兩次, 持續使用 2 年或到研究人員評估客觀的影像學顯示疾病惡化; 於使用 2 年時, 若沒有證據顯示有腫瘤, 則應停藥, 但若有證據顯示仍有殘存腫瘤(部分反應或疾病穩定), 則允許繼續使用。
主要療效指標	由研究人員評估的無惡化存活期(PFS)
次要療效指標	第二次無惡化存活期(PFS2)、整體存活期(OS)、至第一次後續治療或死亡的時間(TFST)、至第二次後續治療或死亡的時間(TSST)、至停用試驗藥物或死亡的時間(TDT)、至由 RECIST 1.1 或 CA-125 顯示惡化或死亡的時間、最佳整體療效反應(BOR)、健康相關生活品質(HRQoL)
縮寫: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; CA-125, cancer antigen 125; PFS, progression free survival; PFS2, time from randomisation to second progression or death; OS, overall survival; TFST, time from randomization to the first subsequent therapy or death; TSST, time from randomization to the second subsequent therapy or death; TDT, time to study discontinuation or death; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; BOR, best overall response; HRQoL, health-related quality of life	



表五 SOLO-1 試驗結果整理

	SOLO-1 試驗	
	Olaparib (n= 260)	安慰劑 (n= 131)
<b>主要療效指標結果</b>		
<b>PFS (由研究人員以 RECIST 評估為惡化或死亡)</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	13.8 (11.1 至 18.2)
HR (95% CI)	0.30 (0.23 至 0.41)	
p 值	< 0.0001	
第一年無惡化比例 (%)	88%	51%
第二年無惡化比例 (%)	74%	35%
第三年無惡化比例 (%)	60%	27%
第四年無惡化比例 (%)	53%	11%
<b>次要療效指標結果</b>		
<b>PFS2 (由研究人員以影像學、CA-125 或惡化症狀評估為惡化或死亡)</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	41.9 (36.5 至 47.9)
HR (95% CI)	0.50 (0.35 至 0.72)	
p 值	0.0002	
<b>OS (分析時間點與 PFS 相同, 391 位受試者中僅 82 人死亡, 成熟度 21%)</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	尚未達到
HR (95% CI)	0.95 (0.60 至 1.53)	
p 值	0.8903	
<b>TFST (從隨機分派至使用第一次後續癌症治療*或死亡的時間)</b>		
中位數, 月(95% CI)	51.8 (44.3 至 尚未達到)	15.1 (12.7 至 20.5)
HR (95% CI)	0.30 (0.22 至 0.40)	
p 值	< 0.0001	
<b>TSST (從隨機分派至使用第二次後續癌症治療*或死亡的時間)</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	40.7 (32.9 至 47.7)
HR (95% CI)	0.45 (0.32 至 0.63)	
p 值	< 0.0001	
<b>TDT (從隨機分派至停用試驗藥物或死亡的時間)</b>		
中位數, 月(95% CI)	24.6 (24.0 至 24.8)	13.8 (11.2 至 16.4)
HR (95% CI)	0.63 (0.51 至 0.79)	
p 值	< 0.0001	
<b>至由 RECIST 1.1 或 CA-125 顯示惡化或死亡的時間</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	12.0 (10.8 至 16.6)
HR (95% CI)	0.30 (0.23 至 0.40)	
p 值	< 0.0001	

SOLO-1 試驗		
	Olaparib (n= 260)	安慰劑 (n= 131)
<b>ORR (從隨機分派至開始使用後續癌症治療或疾病惡化前量測病人反應)<sup>†</sup></b>		
<b>BOR<sup>‡</sup> (CR+PR), n (%)</b>	23 (8.8)	6 (4.6)
Complete response	15 (5.8)	3 (2.3)
Partial response	8 (3.1)	3 (2.3)
<b>Non-response, n (%)</b>	44 (16.9)	27 (20.6)
Stable disease ≥ 12 週	26 (10.0)	13 (9.9)
Progressive disease	9 (3.5)	12 (9.2)
無法評估	9 (3.5)	2 (1.5)
<b>HRQoL</b>		
TOI 分數改變 (根據 FACT-O 問卷計算 TOI 分數)		
經 2 年分數之平均變化 (95% CI)	0.30 (-0.72 至 1.32)	3.30 (1.84 至 4.76)
組間差異 (95% CI)	-3.00 <sup>‡</sup> (-4.78 至 -1.22)	
p 值	0.0010	
<b>安全性結果, n (%)</b>		
不良事件 (任何等級)	256 (98.5%)	120 (92.3%)
三級以上不良事件	102 (39.2%)	24 (18.5%)
嚴重不良事件	54 (20.8%)	16 (12.3%)
因不良事件退出試驗	30 (11.5%)	3 (2.3%)
致死性不良事件 <sup>¶</sup>	0 (0%)	0 (0%)
<p>* Olaparib 組與安慰劑組分別有 91 人與 94 人接受後續癌症治療，其中，兩組分別有 20 人(7.7%)與 49 人(37.4%)於後續治療中使用 PARP 抑制劑，且於第一次後續治療即使用 PARP 抑制劑的病人在兩組分別有 10 人(3.8%)與 33 人(25.2%)。</p> <p>† 針對於基期時有證據顯示仍具腫瘤者進行評估(olaparib 組與安慰劑組分別有 54 人與 26 人)。</p> <p>‡ 從隨機分派至出現反應時間的中位數在 olaparib 組與安慰劑組分別為 10.8 個月與 5.4 個月；中位數反應持續時間(duration of response, DOR)在兩組則分別為 28.2 個月與 8.6 個月。</p> <p>‡ 組間差異在 10 分以內不具臨床意義。</p> <p>¶ 在使用試驗藥物期間或結束試驗藥物 30 天內，沒有不良事件伴隨死亡結果；然而，在結束試驗藥物 30 天後有 4 人因不良事件死亡，全發生於 olaparib 組，其中 2 人出現急性骨髓性白血病導致死亡(與 olaparib 相關)，1 人出現敗血性休克(與 olaparib 相關)，1 人自殺(與 olaparib 不相關)。</p> <p>縮寫：PFS, progression free survival; PFS2, time from randomisation to second progression; OS, overall survival; TFST, time from randomization to the first subsequent therapy or death; TSST, time from randomization to the second subsequent therapy or death; TDT, time to study discontinuation or death; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; CA-125, cancer antigen 125; ORR, overall response rate; BOR, best overall response; HRQoL, health-related quality of life; FACT-O, functional assessment of cancer therapy-ovarian cancer; TOI, trial outcome index score</p>		

表六 SOLO-2 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	SOLO-2 (2017)
試驗編號	NCT01874353
研究設計	第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、安慰劑對照
試驗地點	123 個試驗中心；16 個國家 (亞洲地區包含南韓與日本，未包含台灣)
病人族群* (主要納入條件)	年齡 18 歲以上、對含鉑藥物敏感(疾病惡化發生於最後一劑含鉑化療後 6 個月以上)、組織學確認為復發、高度惡性漿液性或子宮內膜樣性、具生殖細胞或體細胞 BRCA 致病性或疑似致病性突變之卵巢癌、輸尿管腫瘤或原發性腹膜癌；且已接受至少兩線含鉑化學治療並對最近一次化療有完全反應或部分反應 (根據 RECIST 或 CA-125)
納入病人數	295 人 (89% 為白種人, 10% 為亞洲人)
試驗治療組 (n=196, 平均 57 歲)	口服 olaparib 錠劑 300 mg 一天兩次, 持續使用至研究人員評估客觀的影像學顯示疾病惡化或至研究人員認為病人將不再受益於 olaparib。
對照組 (n=99, 平均 57 歲)	口服安慰劑一天兩次, 持續使用至研究人員評估客觀的影像學顯示疾病惡化或至研究人員認為病人將不再受益於安慰劑。
主要療效指標	由研究人員評估的無惡化存活期(PFS)
次要療效指標	第二次無惡化存活期(PFS2)、整體存活期(OS)、至第一次後續治療或死亡的時間(TFST)、至第二次後續治療或死亡的時間(TSST)、至停用試驗藥物的時間(TDT)、整體反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、健康相關生活品質(HRQoL)
<p>* 病人可在倒數第二次含鉑化療完成後使用 bevacizumab 作為維持治療，但最近一次含鉑化療完成後則不可使用 bevacizumab 作為維持治療。</p> <p>縮寫：RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; CA-125, cancer antigen 125; PFS, progression free survival; PFS2, time from randomisation to second progression; OS, overall survival; TFST, time from randomization to the first subsequent therapy or death; TSST, time from randomization to the second subsequent therapy or death; TDT, time to study discontinuation or death; ORR, overall response rate; DOR, duration of response; HRQoL, health-related quality of life</p>	

表七 SOLO-2 試驗結果整理

SOLO-2 試驗		
	Olaparib (n= 196)	安慰劑 (n= 99)
<b>主要療效指標結果</b>		
<b>PFS (由研究人員以 RECIST 評估為惡化或死亡)</b>		
中位數, 月(95% CI)	19.1 (16.3 至 25.7)	5.5 (5.2 至 5.8)
HR (95% CI)	0.30 (0.22 至 0.41)	
p 值	< 0.0001	
第一年無惡化比例 (%)	65%	21%
第二年無惡化比例 (%)	43%	15%
<b>次要療效指標結果</b>		
<b>PFS2 (由研究人員以影像學、CA-125 或惡化症狀評估為惡化或死亡)</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	18.4 (15.4 至 22.8)
HR (95% CI)	0.50 (0.34 至 0.72)	
p 值	0.0002	
<b>OS (分析時間點與 PFS 相同, 295 位受試者中僅 72 人死亡, 成熟度 24%)</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	尚未達到
HR (95% CI)	0.80 (0.50 至 1.31)	
p 值	0.4267	
<b>TFST (從隨機分派至使用第一次後續癌症治療*或死亡的時間)</b>		
中位數, 月(95% CI)	27.9 (22.6 至 尚未達到)	7.1 (6.3 至 8.3)
HR (95% CI)	0.28 (0.21 至 0.38)	
p 值	< 0.0001	
<b>TSST (從隨機分派至使用第二次後續癌症治療*或死亡的時間)</b>		
中位數, 月(95% CI)	尚未達到	18.2 (15.0 至 20.5)
HR (95% CI)	0.37 (0.26 至 0.53)	
p 值	< 0.0001	
<b>TDT (從隨機分派至停用試驗藥物或死亡的時間)</b>		
中位數, 月(95% CI)	19.4 (14.9 至 26.9)	5.6 (5.0 至 7.0)
HR (95% CI)	0.31 (0.23 至 0.42)	
p 值	< 0.0001	
<b>ORR (從隨機分派至開始使用後續癌症治療或疾病惡化前量測病人反應)</b>		
CR+PR, n (%)	17+21, 38 (19.4)	5+4, 9 (9.1)
<b>DOR</b>		
中位數, 月 (範圍)	13.6 (0 至 30.0)	5.6 (2.8 至 24.7)
<b>HRQoL</b>		
TOI 分數改變 (根據 FACT-O 問卷計算 TOI 分數)		

	SOLO-2 試驗	
	Olaparib (n= 196)	安慰劑 (n= 99)
經 1 年分數之平均變化 (95% CI)	-2.90 (-4.13 至 -1.67)	-2.87 (-4.64 至 -1.10)
組間差異 (95% CI)	-0.03 (-2.19 至 2.13)	
p 值	0.98	
<b>安全性結果, n (%)</b>		
不良事件 (任何等級)	191 (97.9%)	120 (94.9%)
三級以上不良事件	71 (36.4%)	18 (18.2%)
嚴重不良事件	35 (17.9%)	8 (8.1%)
因不良事件退出試驗	21 (11%)	2 (2%)
致死性不良事件 <sup>¶</sup>	0 (0%)	0 (0%)
<p>* Olaparib 組與安慰劑組疾病惡化的病人群中, 分別有 89 人(89/106, 84%)與 77 人(77/80, 96.3%) 接受後續癌症治療, 其中, 兩組分別有 6 人(6.7%)與 28 人(36.4%)於後續治療中使用 PARP 抑制劑。</p> <p>¶ 使用試驗藥物期間或結束試驗藥物 30 天內, 沒有不良事件伴隨死亡結果; 然而, 在結束試驗藥物 30 天後有 2 人因不良事件死亡, 其中 1 人為 olaparib 組病人發生急性骨髓性白血病後死亡(與 olaparib 相關), 另 1 人為安慰劑組發生急性骨髓性白血病後死亡(與試驗藥物不相關)。</p> <p>縮寫: PFS, progression free survival; PFS2, time from randomisation to second progression; OS, overall survival; TFST, time from randomization to the first subsequent therapy or death; TSST, time from randomization to the second subsequent therapy or death; TDT, time to study discontinuation or death; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; CA-125, cancer antigen 125; ORR, overall response rate; BOR, best overall response; HRQoL, health-related quality of life; FACT-O, functional assessment of cancer therapy-ovarian cancer; TOI, trial outcome index score</p>		

## (五) 建議者提供之資料

本案為台灣阿斯特捷利康股份有限公司之 Lynparza<sup>®</sup> (olaparib) 令癌莎膜衣錠 100 毫克及 150 毫克申請案，建議者於其藥物納入健保給付建議書中自評本案藥品屬「突破創新新藥」。針對卵巢癌，建議健保給付之適應症為單一療法作為維持治療用於「新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」以及「對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」，其中，對鉑類藥物敏感定義為在鉑類化學治療完成後至少 6 個月內無疾病進展。

在送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者，包括附件四之「建議收載藥品相關文件」，內容為納入文獻之中文摘要與英文全文，以及附件十三之「療效文獻全文影本」，內容為納入文獻之中文摘要、卵巢癌治療現況之探討以及對本案藥品 olaparib 的闡述，惟建議者並未描述其系統性文獻回顧執行步驟，且未對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

建議者納入的文獻包括本案藥品 olaparib 膜衣錠作為維持治療用於新診斷晚期卵巢癌的試驗 SOLO-1、用於對先前鉑類藥物敏感且復發卵巢癌的試驗 SOLO-2，前述試驗均已整理於報告內文，在此不再贅述。

另外，建議者檢附未於台灣上市、生體可用率較差、服藥負擔較大的 olaparib 膠囊劑 50 mg 用於復發卵巢癌的第二期臨床試驗(試驗 19)，其活性成分與本案藥品同為 olaparib，且治療定位同為維持治療用於對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌病人，惟不限病人 BRCA 突變狀態，與此次建議者建議健保給付 olaparib 限於具 BRCA 突變之病人有所差異，故以下將摘述試驗 19 及其後續更新分析中具 BRCA 突變病人之次族群分析結果。相關文獻共有下列 3 篇：

1. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer [28]
2. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial [29]
3. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial [30]

### (1) 目的

針對對鉑類藥物敏感且復發之高度惡性漿液性卵巢癌，並對最近一次含鉑化療有反應的病人，使用每顆 50 mg 的 olaparib 膠囊劑（400 mg 一天兩次，即一天 16 顆）作為維持治療的療效與安全性，並探究「具 BRCA 突變病人更有機會受益於 olaparib」的假設。

### (2) 病人族群與特性

共 265 位經兩線以上含鉑化療後，對最近一次含鉑化療有反應的病人進行隨機分派，olaparib 組 136 人，安慰劑組 129 人，回溯性分析病人的 BRCA 突變狀態，結果顯示兩組分別有 74 人（56%）與 62 人（50%）具致病性或疑似致病性的生殖細胞 BRCA 突變。

### (3) 療效指標結果

在主要療效指標部分，針對具 BRCA 突變的復發卵巢癌病人族群，olaparib 組相比安慰劑組有顯著較長的中位數 PFS（11.2 個月 vs 4.3 個月，HR= 0.18, 95% CI 0.10 至 0.31,  $p < 0.0001$ ）。

在次要療效指標部分，針對具 BRCA 突變的復發卵巢癌病人族群，olaparib 相比安慰劑有較佳的整體存活期但未達統計學顯著差異；經超過 5 年的追蹤，在 77% 資料成熟度下，兩組中位數 OS 分別為 34.9 個月與 30.2 個月（HR= 0.62, 95% CI 0.41 至 0.94,  $p = 0.025$  [未低於預先設定的臨界值 0.0095]）<sup>9</sup>。

### (4) 安全性結果

常見的三級以上不良事件包括疲倦（olaparib 組相比安慰劑組，8% vs 3%）與貧血（olaparib 組相比安慰劑組，6% vs 1%）；對於使用試驗藥品兩年以上的病人，olaparib 組（32 人）常出現的不良事件包括噁心、疲倦、嘔吐、貧血，且多出現於使用藥品的前兩年。

### (5) 結論

Olaparib 作為維持治療相較於安慰劑用於對鉑類藥物敏感、具 BRCA 突變且復發之高度惡性漿液性卵巢癌，並對最近一次含鉑化療有反應的病人，可延長無惡化存活期，並有整體存活期數值上較安慰劑長的證據支持其延長 PFS 之結果。

<sup>9</sup> 在未具 BRCA 突變的病人族群，olaparib 組與安慰劑組中位數 OS 分別為 24.5 個月與 26.6 個月（HR= 0.83, 95% CI 0.55 至 1.24,  $p = 0.37$ ）。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

針對卵巢癌，本案申請藥品 Lynparza® (olaparib) 令癌莎膜衣錠 100 毫克及 150 毫克目前於我國主管機關取得的許可適應症包括新診斷之晚期卵巢癌與對鉑類藥物敏感之復發卵巢癌，內容分別為「單一療法可用於：晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 (germline or somatic BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人作為維持治療」、「單一療法可用於：對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療」；本次建議健保給付的適應症為在主管機關許可適應症下，限制 olaparib 用於新診斷之晚期卵巢癌時，最多使用 2 年或至疾病惡化；限制 olaparib 用於對鉑類藥物敏感之復發卵巢癌時，病人須具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，使用至疾病惡化；此外，限制若疾病惡化即不得再次申請。

根據上述，本案藥品之目標病人群包括「新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人」以及「對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人」，其中，對鉑類藥物敏感定義為在鉑類化學治療完成後至少 6 個月內無疾病進展。

目前在我國經主管機關核准可作為維持治療使用於新診斷晚期卵巢癌與對鉑類藥物敏感復發卵巢癌的藥品，除本案藥品 olaparib 外，僅有 Avastin® (bevacizumab)；然而，bevacizumab 的卵巢癌相關適應症<sup>†</sup>目前尚未被健保給付。

本報告進一步參考美國 NCCN 卵巢癌治療指引，針對「新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人」，如果第一線含鉑化療沒有合併 bevacizumab，則維持治療的選項僅有本案藥品 olaparib，如果第一線含鉑化療合併 bevacizumab，則維持治療的選項包括 bevacizumab 與 olaparib；針對「對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或

<sup>†</sup> 詳如表三，包括在與 carboplatin 及 gemcitabine 合併使用後，或在與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用後，單獨使用 bevacizumab 作為維持治療。



疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人」，如果復發後的含鉑化療沒有合併 bevacizumab，則維持治療的選項包括 niraparib、olaparib 與 rucaparib，如果復發後的含鉑化療合併 bevacizumab，則維持治療的選項包括 bevacizumab、niraparib、olaparib 與 rucaparib。

綜合考量我國許可適應症、健保給付規定、國際臨床指引，本報告認為本案藥品現於我國無適當療效參考品；不過，目前已於我國取得許可適應症但尚未獲健保給付用於卵巢癌的 bevacizumab，及未來可能陸續於我國取得上市許可之其他 PARP 抑制劑如 niraparib、rucaparib 皆可被視為潛在的療效參考品。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

### 1. 新診斷之晚期卵巢癌

(1) 加拿大 CADTH 於 2019 年 12 月 5 日公告的評估報告，建議在限定的條件下給付 olaparib 單一療法用於新診斷、晚期、BRCA 突變（生殖細胞或體細胞）之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人（如同 SOLO-1 試驗），作為維持治療，須同時符合下列條件：

- A. 透過降價使成本效果改善至可接受的程度。
- B. 開始使用 olaparib 之前，病人須接受含鉑化學治療至少 4 個療程(cycles)。
- C. Olaparib 作為維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始。
- D. 治療應持續至發生無法接受的毒性、疾病惡化或完成 2 年的治療。
- E. 病人應具有良好的體能狀態。

(2) 澳洲 PBAC 於 2019 年 11 月公告之會議決議結果，不建議給付 olaparib 於此適應症的首次申請案（first time decisions not to recommend），委員會考量 A. 由於 olaparib 的整體存活期尚未經臨床證據支持，過度複雜模型模擬出的成本效果具不確定性 B. 依照廠商提出的 olaparib 價格，ICER 值偏高 C. olaparib 在第一線情境下的使用程度被高估，第二線情境的使用量減少程度被低估等三項因素後，不建議給付 olaparib 作為第一線維持治療用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具致病性或疑似致病性 BRCA 突變並對含鉑化療有反應的病人。

(3) 英國 NICE 於 2019 年 8 月 28 日公告的評估報告，建議在限定的條件下以癌症藥物基金（Cancer Drug Fund）給付 olaparib 用於晚期（FIGO 第三期與第四期）、高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變，對第一線含鉑化療有反應之成年病人，作為維持治療，須遵守藥品收載管理協議（managed access agreement）中之條件。

- (4) 蘇格蘭 SMC 於 2019 年 12 月 9 日公告的評估報告，建議在限定的條件下給付 olaparib 作為維持治療用於晚期 (FIGO 第三期與第四期) 高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變(生殖細胞和/或體細胞)，對第一線含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人，須符合蘇格蘭國民健康服務 (NHS Scotland) 核准的病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 以達成本效果，或提供更低的牌價 (list price)，方能生效。

本報告將本案藥品 olaparib 100 mg、150 mg 膜衣錠作為維持治療用於新診斷晚期卵巢癌在主要醫療科技評估組織之建議與此次建議者建議健保給付之適應症內容彙整於表八。

## 2. 復發之卵巢癌

- (1) 加拿大 CADTH 於 2017 年 9 月 20 日針對 olaparib 再次送件公告之評估報告，建議在限定的條件下給付 olaparib 50 mg 膠囊劑單一療法用於對先前含鉑藥物敏感且復發並具生殖細胞或體細胞 BRCA 突變 (經核准的檢驗偵測) 之高度惡性漿液性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在先前至少完成兩線含鉑化學治療且對最近一次含鉑化學治療療程有影像學反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人 (如同 SOLO-2 試驗)，作為維持治療，須同時符合下列條件：

- A. 成本效果須改善至可接受的程度。
- B. 開始使用 olaparib 之前，病人最近的含鉑化學治療應至少接受 4 個療程。
- C. Olaparib 作為維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始。
- D. 適用 olaparib 的病人應屬對含鉑藥物敏感者；定義為在含鉑化學治療完成後至少 6 個月內無疾病進展。
- E. 治療應持續至發生無法接受的毒性或疾病惡化。
- F. 病人應具有良好的體能狀態。

- (2) 澳洲 PBAC 於 2018 年 3 月公告之評估報告，委員會以 olaparib 膠囊劑 (已於 2016 年 11 月建議給付) 為比較品，基於最低成本法之比較結果，建議給付 olaparib 錠劑用於治療對含鉑藥物敏感且復發之高度惡性漿液性卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，惟病人須有證據顯示具生殖細胞 BRCA1 或 BRCA2 致病性或疑似致病性突變，且須同時符合下列臨床條件：

- A. 對含鉑化學治療敏感 (定義:含鉑化療完成後超過 6 個月才出現疾病惡化)
- B. 在先前至少完成兩線含鉑化學治療，先前接受含鉑化學治療後出現復發，並對最近一次含鉑化學治療有完全反應或部分反應
- C. 僅能單獨使用

## D. 屬於維持治療

- (3) 英國 NICE 於 2020 年 1 月 15 日公告之評估報告，建議在限定的條件下給付 olaparib 用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應之病人，作為維持治療，須同時符合下列條件：

- A. 具 BRCA1 或 BRCA2 突變
- B. 已接受三線以上含鉑化學治療
- C. 廠商根據商業協議（commercial arrangement）提供 olaparib

也建議在限定的條件下以癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund）給付 olaparib 用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應之病人，作為維持治療，須同時符合下列條件：

- A. 具 BRCA1 或 BRCA2 突變
- B. 已接受兩線含鉑化學治療
- C. 遵守藥品收載管理協議（managed access agreement）中之條件

- (4) 蘇格蘭 SMC 於 2016 年 11 月 7 日公告之評估報告，建議在限定的條件下給付 olaparib **50 mg 膠囊劑**單一療法用於對先前含鉑藥物敏感且復發並具生殖細胞或體細胞 BRCA 突變之高度惡性漿液性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人，作為維持治療。委員會考慮到病人用藥可近性方案（PAS）可以改善 olaparib 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或較牌價更低的價格。

本報告將 olaparib 50 mg 膠囊劑或 olaparib 100 mg、150 mg 膜衣錠作為維持治療用於復發卵巢癌在主要醫療科技評估組織之建議與此次建議者建議健保給付之適應症內容彙整於表九。

表八 Olaparib 用於新診斷晚期卵巢癌在主要醫療科技評估組織之給付建議與建議者建議健保給付之適應症內容比較

	加拿大 CADTH	澳洲 PBAC	英國 NICE	蘇格蘭 SMC	建議者建議
給付 決議	限定條件下建議給付	不建議給付	建議在限定條件下以癌症藥物 基金 (Cancer Drug Fund) 給付	限定條件下建議給付	
建議 給付 之內 容與 條件	用於新診斷、晚期、BRCA 突變(生殖細胞或體細胞)之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人(如同 SOLO-1 試驗)，作為維持治療，須同時符合下列條件：(1) 開始使用 olaparib 之前，病人須接受含鉑化學治療至少 4 個療程 (2) olaparib 作為維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始 (3) <u>治療應持續至發生無法接受的毒性、疾病惡化或完成 2 年的治療</u> (4)病人應具有良好的體能狀態。		用於晚期(FIGO 第三期與第四期)、高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變，對第一線含鉑化療有反應之成年病人，作為維持治療，須遵守藥品收載管理協議中之條件。	用於晚期(FIGO 第三期與第四期)高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變(生殖細胞和/或體細胞)，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，作為維持治療，須符合蘇格蘭國民健康服務核准的病人用藥可近性方案以達成本效果，或提供更低的牌價。	用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，作為維持治療，須符合下列條件： (1) <u>限用兩年</u> (2)經事前審查核准後使用，核准後每三個月須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請。

表九 Olaparib 用於復發卵巢癌在主要醫療科技評估組織之給付建議與建議者建議健保給付之適應症內容比較

	加拿大 CADTH	澳洲 PBAC	英國 NICE	蘇格蘭 SMC	建議者建議
評估品項	<u>olaparib 膠囊劑</u>	olaparib 錠劑	olaparib 錠劑	<u>olaparib 膠囊劑</u>	olaparib 錠劑
給付決議	限定條件下建議給付	建議給付	限定條件下建議給付	限定條件下建議給付	
建議給付之內容與條件	用於對先前含鉑藥物敏感且復發並具生殖細胞或體細胞 BRCA 突變(經核准的檢驗偵測)之高度惡性 <u>漿液性</u> 上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌， <u>在先前至少完成兩線含鉑化學治療且對最近一次含鉑化學治療療程有影像學反應(完全反應或部分反應)之成年病人(如同 SOLO-2 試驗)</u> ，作為維持治療，須同時符合下列條件：(1)開始使用 olaparib 之前，病人須接受含鉑化學治療至少 4 個療程(2) olaparib 作為維持治療應在最後一劑含鉑化學治療施打後 8 週內開始(3)治療應持續至發生無法接受的毒性(4)病人應具有良好的體能狀態。	用於治療對含鉑藥物敏感且復發之高度惡性 <u>漿液性</u> 卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，惟病人須有證據顯示具 <u>生殖細胞 BRCA1 或 BRCA2 致病性或疑似致病性突變</u> ，作為維持治療，且須同時符合下列臨床條件：(1) <u>在先前至少完成兩線含鉑化學治療</u> (2)對最近一次含鉑化學治療有完全反應或部分反應。	用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應之病人，作為維持治療，且須同時符合下列臨床條件：(1)具 BRCA1 或 BRCA2 突變 (2) <u>已接受兩線或三線以上含鉑化學治療</u> 。	用於對先前含鉑藥物敏感且復發並具生殖細胞或體細胞 BRCA 突變之高度惡性 <u>漿液性</u> 上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，作為維持治療，須提供用藥可近性方案，或更低的牌價。	用於對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，作為維持治療，須符合下列條件：(1)限具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變 (2)經事前審查核准後使用，核准後每三個月須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請。

### (三) 相對療效與安全性

整體而言，不論是新診斷晚期卵巢癌或對含鉑藥物敏感之復發卵巢癌，針對具 BRCA 突變的病人，olaparib 作為維持治療相比安慰劑，在第三期臨床試驗中均顯示有顯著較佳的無惡化存活期 (PFS)；然而，整體存活期的資料 (OS) 均尚未成熟。值得注意的是，在新診斷晚期卵巢癌的臨床試驗中，olaparib 組與安慰劑組間中位數 PFS 差異較在對含鉑藥物敏感復發卵巢癌的臨床試驗大 (SOLO-1 試驗約 36 個月 vs SOLO-2 試驗 13.6 個月)。另外，對晚期卵巢癌或復發卵巢癌病人來說，在化療完成後，處置方式由原本觀察與等待改為使用藥品作為維持治療時，健康相關生活品質的變化對病人而言相當重要，而臨床試驗結果顯示 olaparib 相較於安慰劑對病人健康相關生活品質的影響未達具臨床意義的程度。在安全性部分，olaparib 常見的不良事件包括噁心、疲倦、嘔吐、貧血、腹瀉，嚴重程度多屬第一級或第二級，並可透過減低劑量或暫停用藥處理，不過，有少部分病人在使用 olaparib 後出現急性骨髓性白血病。

#### 1. 新診斷之晚期卵巢癌

針對新診斷之晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人使用 olaparib 作為維持治療的有效性，主要來自一項第三期、隨機分派、雙盲、多國多中心、安慰劑對照之 SOLO-1 試驗。

SOLO-1 試驗結果顯示，olaparib 相較於安慰劑作為維持治療，經中位數 41 個月的追蹤，有顯著較低的疾病惡化風險 (HR= 0.30, 95% CI 0.23 至 0.41,  $p < 0.001$ )，中位數 PFS 分別為尚未達到與 13.8 個月 (針對損耗性偏差進行敏感性分析，較為保守的結果顯示，olaparib 組與安慰劑組的中位數 PFS 分別為 49.9 個月與 13.8 個月，組間差異 36.1 個月)，另外，於第三年時兩組無疾病惡化的比例分別為 60% 與 27%。

雖然安慰劑組病人在疾病惡化後可依研究人員判斷選用 PARP 抑制劑，但在第二次無惡化存活期 (PFS2) 方面，於追蹤第 3 年時，olaparib 組相比安慰劑組仍有較高比例的病人沒有出現第二次疾病惡化或死亡 (75% vs 60%, HR= 0.50, 95% CI 0.35 至 0.72,  $p < 0.001$ )。

尚不成熟的整體存活期資料 (成熟度 21%) 分析顯示，於追蹤第 3 年，olaparib 組與安慰劑組分別有 84% 與 80% 的病人未死亡 (HR= 0.95, 95% CI 0.60 至 1.53)。

透過「癌症治療功能性分析—卵巢癌 (FACT-O)」問卷計算試驗結果分數 (TOI score) 評估卵巢癌病人健康相關生活品質之結果顯示，olaparib 組與安慰劑組在 2 年後相較於基期之 TOI 分數分別增加 0.3 分與 3.3 分，組間差異為 -3.0 (95% CI

-4.78 至 -1.22)，然而，組間差異 10 分以內不具臨床意義。

Olaparib 組最常發生的不良事件依序為噁心、疲倦、嘔吐、貧血、腹瀉、便秘，且嚴重程度多屬第一級或第二級；最常發的嚴重不良事件為貧血。另外，olaparib 組有 3 位病人（1%）發生急性骨髓性白血病（安慰劑組則無）。

## 2. 對鉑類藥物敏感且復發之卵巢癌

針對對先前鉑類藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人使用 olaparib 作為維持治療的有效性，主要來自一項第三期、隨機分派、雙盲、多國多中心、安慰劑對照之 SOLO-2 試驗。

SOLO-2 試驗結果顯示，olaparib 相比安慰劑作為維持治療，兩組中位數 PFS 分別為 19.1 個月與 5.5 個月（HR= 0.30, 95% CI 0.22 至 0.41,  $p < 0.0001$ ）；在第 12 個月時，兩組沒有發生疾病惡化或死亡的比例分別為 65% 與 21%、在第 24 個月時，兩組沒有發生疾病惡化或死亡的比例分別為 43% 與 15%。

雖然安慰劑組病人在疾病惡化後可依研究人員判斷選用 PARP 抑制劑，但第二次無惡化存活期（PFS2）的中位數在 olaparib 組尚未達到，在安慰劑組則為 18.4 個月（HR= 0.50, 95% CI 0.34 至 0.72,  $p < 0.0002$ ）。

不成熟的整體存活期資料（成熟度 24%）分析顯示，olaparib 組與安慰劑組分別有 23% 與 27% 病人死亡，組間沒有顯著差異（HR= 0.80, 95% CI 0.50 至 1.31,  $p = 0.43$ ）。

在健康相關生活品質部分，於第 12 個月時，TOI 分數相較於基期的校正後平均變化在 olaparib 組與安慰劑組分別為 -2.90 與 -2.87，組間差異為 -0.03（95% CI -2.19 至 2.13,  $p = 0.98$ ）。Olaparib 組相比安慰劑組，有較長的生活品質校正無惡化存活期（quality-adjusted progression-free survival, QAPFS），兩組 QAPFS 平均值分別為 13.96 及 7.28 個月，組間差異 6.68 個月（95% CI 4.98 至 8.54）；以及較長的無毒性相關顯著症狀期（time without significant symptoms of toxicity, TWiST），兩組 TWiST 平均值分別為 15.03 及 7.70 個月，組間差異 7.33 個月（95% CI 4.70 至 8.96）。

Olaparib 組最常發生的第一至第二級不良事件為噁心、疲倦、虛弱、嘔吐、腹部疼痛與腹瀉；第三至第五級不良事件發生率低，於 olaparib 組中，最常見的第三級以上不良事件為貧血，且有 18% 的病人接受輸血（安慰劑組僅 1% 的病人接受輸血）。另外，olaparib 組與安慰劑組各有 4 人（2% vs 4%）發生急性骨髓性

白血病、骨髓造血不良症候群或慢性骨髓性白血病等血液學不良事件。

#### (四) 醫療倫理

本案雖無系統系收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大 CADTH 評估報告中的病人觀點，其認為 olaparib 可延長存活、拉長至下次復發的時間、減少進出癌症中心次數、縮小腫瘤與改善生活品質；也呈現 SMC 病人與臨床醫師參與觀點，認為 olaparib 對病人及其家屬而言，延長病人至接受後續化學治療的時間非常有價值，由於這段時間病人的症狀受到良好控制，一般具有較佳的生活品質與功能，且可能可以增強病人在復發時，應付化學治療的能力；以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

為了找出最適合使用 olaparib 作為維持治療的卵巢癌病人，需考量生殖細胞或體細胞 BRCA 伴隨性檢測 (germline or somatic BRCA testing) 的可取得性、及時性、花費、策略、倫理、是否標準化、是否可大規模進行等問題。在 BRCA 檢測花費方面，除檢測費用本身外，尚需考量可能進行檢測的人數以及由誰負擔檢測費用。在 BRCA 檢測策略方面，根據 Chao 等人的研究[31]，台灣卵巢癌病人具 BRCA 突變的比例約占 12.1% (12/99)，全發生於腫瘤組織型態為漿液性瘤的病人；且具 BRCA 突變的病人中有 33% (4/12) 病人僅有體細胞 BRCA 突變但不具生殖細胞 BRCA 突變。因此，雖然生殖細胞檢測僅需血液檢體，但由於無法偵測具體細胞 BRCA 突變的病人，故需考量的 BRCA 檢測策略包括：(1) 先進行生殖細胞 BRCA 檢測，如未突變再進行體細胞 BRCA 檢測；(2) 直接進行體細胞 BRCA 檢測。在 BRCA 檢測倫理方面，如病人檢測結果發現具生殖細胞 BRCA 突變，是否需進一步對病人之家族成員 (pedigree) 進行檢測需謹慎考量並諮詢遺傳專家。



## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

#### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，評估本品 Lynparza® (olaparib) 相較於例行監測 (routine surveillance)，做為 BRCA1/2 基因突變、高度惡性且先前對含鉑化療有反應之新發晚期卵巢癌患者單一維持治療的成本效益。模型設定重要資訊如下表所示：

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	BRCA1/2 基因突變、高度惡性且先前對含鉑化療有反應之新發晚期卵巢癌患者
介入策略	以本品進行維持治療
比較策略	例行監測
模型架構	採用分段存活模型 (partitioned survival model)，健康狀態分為無疾病惡化、疾病惡化以及死亡三種狀態
經濟評估方式	成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)、成本效用分析 (cost-utility analysis)
經濟評估指標	遞增成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、淨貨幣效益 (net monetary benefit, NMB)
評估期間	50 年
週期長度	1 個月
折現	成本與效果均折現 3%
敏感度分析	決定性敏感度分析、情境敏感度分析、機率性敏感度分析

在臨床療效參數部分，建議者主要參考 SOLO-1 臨床試驗結果[23]，包含整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 以及第三級以上不良反應事件等試驗數據。在經濟模型中，建議者運用 SOLO-1 臨床試驗追蹤病患 48 個月之 PFS 以及 OS 曲線，再以參數化模型 (parametric model) 將 OS 曲線模擬至 360 個月。藥物安全性資料為不良反應事件在 SOLO-1 臨床試驗中的發生率，用以計算因不良反應事件造成之總花費與負效用 (disutility)。在效用參數部分，建議者藉由 SOLO-1 臨床試驗執行期間經由

EQ-5D-5L 問卷收集健康相關生活品質數據，之後再轉換為 EQ-5D-3L 計算健康效用。其中，關於不良反應事件如貧血、嗜中性白血球低下、腹瀉等導致的負效用值，則依照其他健康效用相關研究進行假設[32, 33]。

關於成本參數，主要包含藥物費用、醫療服務費用以及不良反應處理費用。在藥物費用計算中，本品療程藥費依仿單劑量與建議價格計算（藥品給付協議後價格），其他藥物費用則依根據臨床專家諮詢以及參考健保署公告價格計算。此模型假設例行監測不包含任何藥物費用，並假設使用本品與例行監測皆不含給藥費用（administration cost）。醫療服務費用則參考健保署公告支付點值，並假設 1 點為 1 元計算。不良反應處理費用根據臨床專家建議，納入主要不良反應處置方式與醫療利用的相關費用。由於目前 BRCA 基因檢測尚未納入健保給付，在基礎案例分析中未考慮 BRCA 檢測費用。

基礎案例分析結果顯示，在 BRCA1/2 基因突變、高度惡性且先前對含鉑化療有反應之新發晚期卵巢癌患者中，使用本品進行維持治療相較於例行監測，其 ICER 值為平均每增加一經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）預估會增加約 114 萬元之健保醫療費用，而 NMB 約為 278 萬元。

敏感度分析結果顯示，在決定性敏感度分析部分，以效果的折舊率、超額死亡率（校正全死因死亡率參數）以及 OS 的加速因子（外推模型參數）最具影響力；在情境敏感度分析部分，若將納入 BRCA 基因檢測費用納入成本計算，ICER 將提高為每 QALY 遞增 115 萬元；在機率敏感度分析部分，建議者進行 1000 次模擬，若以 2017 年台灣人均 GDP 2 倍作為成本效益閾值（約 150 萬）時，符合成本效益的機率約為 81%；若以人均 GDP 3 倍作為成本效益閾值（約 225 萬）時，符合成本效益的機率約為 98%。

## 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的本土經濟評估報告，本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整，且提供可供驗證之電子檔以利相關參數評估，模型中所採用的假設與參數多有詳細說明且提供文獻來源，有助於瞭解本品在我國情境下的成本效益。惟該份報告仍有部分疑義與限制，可能使分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受限情形。本報告相關評論彙整如下：

- (1) 本品在卵巢癌維持治療申請兩個健保適應症，包含新診斷之晚期卵巢癌（第一線）以及復發卵巢癌（第二線後）之維持治療，然而建議者提出之本土經濟學研究報告之目標族群只包含前者，雖並未完全涵蓋所申請適應症內容，但本報告認為尚在可接受範圍。
- (2) 建議者報告內文多次出現英國情境（例如採用 UK population mortality、假設後續 PARP 抑制劑治療使用 niraparib 反映英國臨床現況），但計算模型電子檔

- 中則為台灣情境之結果，兩者應保持一致，使報告內容邏輯清楚且陳述完整。
- (3) 關於研究者與贊助者關係之揭露，建議者並未於報告本文或摘要中說明。建議者在報告本文中提到此本土經濟學研究已由健康經濟顧問進行台灣本土情境適配 (local adaptation)，但未說明研究者身分與所屬機構，亦未清楚敘明兩者關係及公開揭露經費來源。
- (4) 建議者引用之相對療效與安全性參數主要來自 SOLO-1 臨床試驗結果，然而並未說明相關參數是否具有種族特異性，以及是否符合本土國情；然而，經本報告搜尋後另有一個 SOLO-1 China Cohort[24]，相對療效與安全性與 SOLO-1 相似，本報告認為本品相對療效與安全性應無種族特異性疑慮，因此反映我國情境應在可接受範圍。

綜合上述，建議者提出之本土藥物經濟學研究雖有部分限制，但研究主題與研究設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國情境下使用本品進行維持治療相較於例行監測，在 BRCA1/2 基因突變、高度惡性且先前對含鉑化療有反應之新發晚期卵巢癌患者（第一線治療）中的成本效益。

## (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	1. 新診斷之晚期卵巢癌：於 2019 年 12 月 5 日公告。 2. 復發之卵巢癌：於 2016 年 9 月 29 日（首次送件）及 2017 年 9 月 20 日（再次送件）公告。
PBAC (澳洲)	1. 新診斷之晚期卵巢癌：至 2020 年 2 月 7 日止，查無相關報告，但有委員會決議之結果 (PBAC outcome)。 2. 復發之卵巢癌：於 2016 年 3 月、7 月、11 月及 2018 年 3 月公告。
NICE (英國)	1. 新診斷之晚期卵巢癌：於 2019 年 8 月 28 日公告。 2. 復發之卵巢癌：於 2020 年 1 月 15 日公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 1. 新診斷之晚期卵巢癌：於 2019 年 12 月 9 日公告。 2. 復發之卵巢癌：於 2016 年 11 月 7 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料	建議者提供的成本效益研究共有 3 篇。
----------	---------------------

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

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

## 1. CADTH/pCODR (加拿大)

### (1) 新診斷之晚期卵巢癌[13]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 經專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 評議於 2019 年 12 月 5 日公告一份本品用於新診斷晚期卵巢癌相關之評估報告，建議給付本品單一療法作為維持治療，用於新診斷、晚期、BRCA 突變 (生殖細胞或體細胞) 之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且對第一線含鉑化療有反應之成年病人；給付主要條件為透過降價使本品成本效益改善至可接受程度。報告中關於本品的經濟評估重點如下：

廠商提交比較本品與例行監測之經濟模型，用於分析在晚期、BRCA 突變之卵巢癌病人且對第一線含鉑化療有反應者之成本效益與成本效用。此模型由 pCODR 經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 進行評估。pERC 指出由此模型演算得出生命年以及 QALY 增加的結果，大部份來自試驗後外推時期 (post-trial extrapolated period)，由於 SOLO-1 臨床試驗的 OS 數據不夠成熟，關於本品長期臨床療效估計值 (long-term clinical effect estimates) 具有高度不確定性。廠商對本品 ICER 的最佳估計值約為 21,517 加幣/QALY，而 EGP 重新分析後 ICER 最佳估計值約為 57,784 加幣/QALY，敏感度分析則介於 15,721 加幣至 648,080 加幣/QALY 之間。pERC 認為除非有更可靠證據支持本品對於病人 OS 的長期遞增效益，否則必須透過降價來處理本品在成本效益上的不確定性。

### (2) 復發之卵巢癌[14, 15]

pCODR 分別於 2016 年 9 月 29 日以及 2017 年 9 月 20 日公布 pERC 建議報告，並於 2017 年 9 月報告建議收載本品 (膠囊劑型，50 mg/cap)。在成本效益改善至可接受範圍的條件下，pERC 建議給付 Lynparza® (olaparib) 做為單一維持性治療藥物，用於含鉑敏感、復發性且 BRAC 基因型突變之高度惡性上皮性卵巢、輸卵管、原發性內膜癌之成人患者，且先前至少已完成兩次含鉑化學治療且對最近一次含鉑化療藥物在放射學上具有反應 (完全或部分反應)。報告中關於本品的經濟評估重點如下：

廠商提交的經濟模型包含成本效果分析與成本效用分析，由 EGP 進行評估。在模型中的基礎參數中，成本部分包含藥物費用、追蹤費用、不良事件治療費用、

後續治療以及臨終照護。pERC 指出影響總成本最顯著的因子是藥物成本。在經濟模型分析中考慮的主要臨床療效參數來自 Study 19 以及 SOLO-2 兩個臨床試驗。pERC 指出整體存活期數據來自人數相對較少的病人群，且委員會認為整體存活期數據中的不確定性對於 ICER 值有最大的影響。其他的不確定性在於臨床效應估計數值，納入了 Study 19 中病情惡化後 PARP 抑制劑的後續使用，可能會干擾整體存活期數據。然而，EGP 無法評估因病情惡化後 PARP 抑制劑後續使用的干擾效應對於 ICER 影響為何。

pERC 審慎評估 olaparib 相較於最佳支持療法 (best supportive care, BSC) 的成本效益。廠商提交之 ICER 最佳估計值為每 QALY 遞增成本為 24.3 萬加幣。EGP 對於此 ICER 的最佳估計值則介於每 QALY 約 19.5 萬加幣至 42.1 萬加幣之間。pERC 指出此 ICER 的高度不確定性在於 olaparib 與 BSC 相比之臨床療效估計受限於目前臨床試驗可獲得的證據；雖然廠商提交之 ICER 最佳估計值落在 EGP 估計的範圍內，但考量了臨床上較合理的評估期間為 5 至 7 年、較合理的健康效用值、以及目前缺乏超過 78 個月的整體存活期證據等條件下，pERC 認為此 ICER 可能傾向於 EGP 估計範圍的上界或甚至更高。pERC 指出在目前提交的建議價格下，olaparib 並不具成本效益。整體而言，pERC 建議為了使 olaparib 成本效益能改善至可接受範圍，大幅降價是必要做法。

## 2. PBAC (澳洲)

### (1) 新診斷之晚期卵巢癌[16]

至 2020 年 2 月 7 日止，在澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 之公開網頁，查無本案藥品 olaparib 用於新診斷晚期卵巢癌之相關醫療科技評估報告或給付規定，然而，PBAC 於 2019 年 11 月會議決議將 olaparib 100 mg、150 mg 膜衣錠列為「第一次決定不建議給付」(first time decisions not to recommend) 品項。

### (2) 復發之卵巢癌[17, 34]

PBAC 於 2016 年 3 月、7 月、11 月及 2018 年 3 月公告共 4 份評估報告，2016 年公告之 3 份評估報告均為 olaparib 膠囊劑，其中，PBAC 已於 2016 年 11 月建議給付 olaparib 膠囊劑[34]。根據 AstraZeneca Pty Ltd 提交的第三次報告，澳洲 PBAC 於 2016 年 7 月建議將本品之膠囊劑型 (50 mg) 納入給付作為單一維持性治療，用於 BRCA1 或 BRCA2 基因突變、含鉑敏感之復發性卵巢癌患者，且對於最近一次含鉑化療 (例如 carboplatin 或 cisplatin) 具有反應者 (完全反應或部分反應)。而本品錠劑也於 2018 年 3 月建議收載，適應症與膠囊劑型相同。報告中關於本品的經濟評估重點如下：

AstraZeneca Pty Ltd 修訂了 PBAC 對於前兩次提交報告的意見後，將經濟模型的評估期間從 10 年下修為 7.5 年，並且降低藥品價格，本品相較於標準追蹤照護（standard follow-up care）的 ICER 值介於 45,000 澳幣至 75,000 澳幣之間。在財務影響部分，AstraZeneca Pty Ltd 限縮使用族群為生殖細胞 BRCA 基因突變（只有 class 4 與 class 5），突變盛行率採用 Study 19 的結果（45.7%），預估給付後至第五年的使用病人數在 10,000 人以下，對於政府的財務影響在給付後前五年約為 6,000 萬至 1 億澳幣之間。PBAC 也同意 AstraZeneca Pty Ltd 提出的風險分攤協議，若任一年藥費超過上限額，AstraZeneca Pty Ltd 將固定比例還款給政府，以降低整體存活期效益不確定性所帶來的財務風險。

AstraZeneca Pty Ltd 提交關於比較錠劑與膠囊的最小成本分析[17]，根據臨床試驗的相關數據，本品錠劑的維持劑量為每日 568.2 mg（根據試驗 SOLO-2 中 95% 劑量強度），而膠囊則為每日 681.6 mg（根據試驗 Study 19 中 85% 劑量強度）。PBAC 表示若依照上述的等效劑量，建議者提出錠劑價格所帶來年度藥費將高於膠囊公告價格與等效價格計算之年度藥費。但 PBAC 同意 AstraZeneca Pty Ltd 提出的風險分攤協議從膠囊劑型延伸至包含錠劑在內，同意藥費超過協定費用上限將以固定比例還款。

### 3. NICE（英國）

#### (1) 新診斷之晚期卵巢癌[18]

英國 NICE 於 2019 年 8 月 28 日公告一份與本案藥品作為維持治療用於新診斷晚期卵巢癌相關之評估報告(TA598)，建議以癌症藥物基金(Cancer Drugs Fund)給付 olaparib 用於晚期（FIGO 第三期與第四期）、高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變，對第一線含鉑化療有反應之成年病人，作為維持治療，惟須遵守藥品收載管理協議（managed access agreement）中之條件。報告中關於本品的經濟評估重點如下：

廠商提交一份經濟模型比較本品與例行監測的成本效益，以 3 個健康狀態（無惡化存活、疾病惡化以及死亡）分段存活模型進行分析。NICE 實證審查團隊（Evidence Review Groups, ERG）認為此模型過度簡化治療路徑，因為卵巢癌可能會有多次復發。廠商提交更新後的分段存活模型包含 4 健康狀態，其中新增 PFS-2 健康狀態使用來自 SOLO-1 臨床試驗的數據[23]。委員會認為此經濟模型的主要驅動因子為整體存活期，而不論使用哪一種方法，例如是否考量本品第一線治療後惡化使用第二線 PARP 抑制劑，由於臨床實證不夠成熟以及治療路徑過於複雜，均為經濟模型評估長期效果的限制因素。在廠商基礎案例分析中，本品相較於例行治療的 ICER 值為 17,480 英鎊/QALY，然而委員會認為此 ICER 值具有高度不確定性，主要理由包含：OS 引用 SOLO-1 現有資料可能高估使用本品

的存活效益；對含鉑化療達完全反應的比例在 SOLO-1 試驗中高達 82%，然而臨床專家估計大約只有 70%，由於具有完全反應患者長期效益較佳，因此在 NHS 中實際使用的效果可能比臨床試驗差；第二線含鉑化療後的 PARP 抑制劑使用具有不確定性。由於這些不確定性，委員會認為 ICER 值可能遠高於目前廠商的估計值，且不認為 ICER 可落於 NHS 成本效益正常範圍（約 20,000 至 30,000 英鎊/QALY），因此不建議本品在 NHS 下例行使用。然而，考量本品對晚期卵巢癌第一線含鉑化療有反應者為創新療法，建議本品以癌症藥物基金給付，同時收集更多資料以處理主要不確定性。

## (2) 復發之卵巢癌[19]

英國於 2020 年 1 月 15 日公告一份與本品作為維持治療用於復發卵巢癌相關之評估報告 (TA620)，主要建議有兩大點：(1) 建議給付本品作為復發性、含鉑敏感之卵巢、輸卵管或內膜癌之成人患者，且具 BRCA1 或 BRCA2 基因突變、對於含鉑化療有反應者之維持治療選項，並限於患者已接受過三次或以上療程的含鉑化療，且廠商須根據商業協議提供藥物；(2) 建議以癌症藥物基金給付本品作為復發性、含鉑敏感之卵巢、輸卵管或內膜癌之成人患者，且具 BRCA1 或 BRCA2 基因突變、對於含鉑化療有反應者之維持治療選項，並限於患者已接受過二次療程的含鉑化療，且符合藥品給付協議。報告中關於本品的經濟評估重點如下：

針對一般族群，廠商提交一份經濟模型比較本品與例行監測的成本效益，以 3 個健康狀態（無惡化存活、疾病惡化以及死亡）分段存活模型進行分析，評估期間設為 30 年；ERG 認為模型架構恰當但評估期間應以 50 年為佳。而在 BRCA 突變族群中，廠商改變模型為平均值為主的架構（means-based structure），並引用 SOLO-2 臨床試驗數據。模型中 OS 透過假設平均 PFS 增加與平均 OS 增加的比值為 1:2 進行估計，該比例是由 Study 19 中 OS 與 PFS 的數據進行推導，並直接套用至 SOLO-2 的 PFS 結果。ERG 認為假設 PFS 和 OS 比例為 1:2 對於經濟模型將造成過度高估本品存活效益，且並未與臨床試驗結果相符。在 BRCA 突變族群中，ERG 建議仍以分段存活模型進行分析較恰當，但廠商並未修改模型架構。委員會認為 ERG 以分段存活模型重新分析的結果才具有決策意義，在 BRCA 基因突變且使用過兩次含鉑化療者，ICER 值為 47,935 英鎊/QALY；在 BRCA 基因突變且使用過三次以上含鉑化療者，ICER 值為 34,064 英鎊/QALY。兩者均遠高於 NHS 認為具有成本效益的正常範圍。委員會認為除非應用臨終條件（end-of-life criteria），ERG 估計的 ICER 值不會落入可接受範圍。委員會最後接受本品使用於 BRCA 基因突變且使用過三次以上含鉑化療者的測族群中，適合應用使用臨終條件。而 BRCA 基因突變且使用過兩次含鉑化療者，委員會評估建議本品以癌症藥物基金給付，同時收集更多資料以處理主要不確定性，因為如果 OS 數據較成熟時且與廠商的模型估計接近，本品在使用過兩次含鉑化療者的



ICER 值可能落在 20,000 至 30,000 英鎊之間。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

##### A. 新診斷之晚期卵巢癌[20]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2019 年 12 月 9 日公告一份評估報告 (SMC2209)，建議收載 olaparib 作為維持治療用於晚期 (FIGO 第三期與第四期) 高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變 (生殖細胞和/或體細胞)，對第一線含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人，上述建議唯有符合蘇格蘭健保局 (NHS Scotland) 核准的病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 以符合成本效益。報告中關於本品的經濟評估重點如下：

廠商提交一份成本效用分析，關於本品單一維持治療使用於晚期 (FIGO 第三期與第四期) 高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具 BRCA 突變 (生殖細胞和/或體細胞)，對第一線含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成年病人。對照組為例行監測，包含病人追蹤、觀察或一般症狀或支持療法。SMC 專家確認這些患者目前並無積極性的維持治療。本品與例行監測的成本效用以 3 健康狀態 (無惡化存活、疾病惡化以及死亡) 分段存活模型進行分析，評估期間在基礎案例中設定為 50 年，在敏感度分析中縮減至 30 至 40 年。本品的臨床效益證據來自 SOLO-1 臨床試驗，並以試驗前 24 個月 KM 數據外推 24 個月之後數據至模型定義之終生。生活品質數據採用 SOLO-1 臨床試驗使用 EQ-5D-5L 收集的數據，並映射轉換至 EQ-5D-3L 作為基礎案例分析，並以 EQ-5D-5L 作為敏感度分析。成本包含藥物費用、給藥費用、健康狀態資源使用、不良事件處理費用以及臨床安寧緩和費用；BRCA 檢測成本則包含在情境敏感度分析中。在 PAS 之下，建議者在基礎案例分析中對本品 ICER 估計值約為 22,748 英鎊/QALY。委員會認為 SOLO-1 的 OS 數據不夠成熟，因為不論哪一組 OS 中位數都還無法分析。在 SOLO-1 中本品 PFS 顯著延長代表可能具有 OS 效益，然而此效益強度仍有不確定性。敏感度分析結果也顯示在 PFS 和 OS 之間關係若假設較為不樂觀時 (例如 PFS:OS 比例為 1:0.5)，對於 ICER 結果影響很大。雖 ICER 值可能偏高，委員會考慮本品可能效益並認為本品符合目前缺乏有效治療的條件，因此將本品認定為類孤兒藥，SMC 可接受經濟分析中較大的不確定性。

##### B. 復發之卵巢癌[21]

蘇格蘭 SMC 於 2016 年 10 月 7 日針對本品發布一份評估報告，建議將本品 (膠囊劑型，50 mg/cap) 納入給付，作為單一維持性治療用於含鉑敏感、復發



性、具 BRCA1 或 BRCA2 基因突變（生殖細胞且/或體源性）之高度惡性上皮性卵巢、輸卵管、原發性內膜癌之成人患者，且對含鉑化療具有反應者（完全反應或部分反應）。AstraZeneca UK 提交一份成本效用分析報告，以 4 狀態類馬可夫模型架構（4 state semi-Markov structure），比較本品作為維持性治療與「觀察等候（watch and wait）」方式用於含鉑敏感、復發性、具 BRCA 基因突變之高度惡性上皮性卵巢癌的成本效益，評估期間為 15 年。在使用複雜型 PAS 的藥費價格下，使用本品作為維持性治療與觀察等候策略相比，ICER 值為 41,505 英鎊/QALY。除了基礎參數分析的 ICER 值偏高之外，報告指出此分析有一些不確定性與缺點，例如試驗 Study 19 整體存活期數據之最終分析結果尚無法取得，對於經濟模型中以外推方式預估的整體存活期具有不確定性。再者，基礎參數分析中假設基因型檢測已普遍實行因此未納入考慮；敏感度分析中顯示，若將生殖細胞檢測或體源性檢測成本納入考慮，依 PAS 價格計算之 ICER 值分別會增加至 42,209 英鎊/QALY 與 43,020 英鎊/QALY。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：BRCA 1/2 mutation, platinum-sensitive, high-grade serous ovarian cancer 排除條件：不設限
<b>Intervention</b>	olaparib (Lynparza®) as maintenance therapy
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 3 月 3 日，以 ovarian cancer、olaparib 及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

### A. 新診斷之晚期卵巢癌

本報告並未尋獲關於本品用於新發卵巢癌之經濟評估研究論文。

### B. 復發之卵巢癌

共有 3 篇關於本品用於復發卵巢癌之經濟評估研究，其中 2 篇研究執行成本效益評估 (cost-effectiveness analysis) [35, 36]，另 1 篇研究則進行財務影響分析 (budget impact analysis) [37]。

Secord 等人 (2013) 以社會觀點進行評估，針對治療復發性、含鉑敏感之高度惡性卵巢癌病人，建構一修飾馬可夫設計 (modified Markov design) 之決策模型，以比較三種治療策略之成本效益[35]。這三種策略分別為：(1) 單純觀察；(2) 全面以 olaparib 進行維持性治療直到疾病惡化；(3) 先進行 BRCA 1/2 基因突變檢測，依檢測結果僅針對帶有突變基因型者以 olaparib 進行維持性治療直到疾病惡化。該研究之 ICER 定義為每挽救一無惡化生命年 (progression-free year of life saved, PF-LYS) 所需之遞增成本。研究結果顯示，與單純觀察策略相比，以 BRCA 1/2 基因突變檢測引導 olaparib 治療策略之 ICER 約為 19 萬美金，而全面以 olaparib 治療策略與 BRCA 1/2 基因突變檢測引導策略相比之 ICER 約為 23 萬美金。該研究結論指出，無論是否進行 BRCA 1/2 基因突變檢測，對復發性、含鉑敏感之高度惡性卵巢癌病人以 olaparib 進行維持性治療並不具成本效益。然而，若與單獨以 olaparib 全面進行維持性治療策略相較下，以 BRCA 1/2 基因突變檢測引導治療選擇仍是優選策略 (preferred strategy)。

Simth 等人 (2015) 以第三方給付人觀點，針對含鉑敏感、復發性卵巢癌患者，評估以 olaparib 進行維持性治療之成本效益[36]。該研究以兩個獨立的決策分析模型比較觀察策略與 olaparib 維持性治療策略之成本效益，其中之一為針對生殖細胞 BRCA 1/2 基因突變患者，另一則針對 BRCA 1/2 基因野生型患者。ICER 定義為每 PF-LYS 之遞增成本。在生殖細胞 BRCA 1/2 基因突變患者中，以 olaparib 進行維持性治療相較於觀察策略之 ICER 為每 PF-LYS 增加約 26 萬美金；在 BRCA 1/2 基因野生型患者中，以 olaparib 進行維持性治療相較於觀察策略之 ICER 則提高為 60 萬美金。該研究結論指出，生殖細胞 BRCA 1/2 基因突變患者以 olaparib 進行維持性治療不具成本效益，除非 olaparib 的每月藥費 (30 天使用量) 能夠降低至 2,500 美金，否則在生殖細胞 BRCA 1/2 基因突變患者中以 olaparib 進行維持性治療之 ICER 值無法低於 5 萬美金；而 BRCA 1/2 基因野生型患者以 olaparib 進行維持性治療也不具成本效益。

Delgado-Ortega 等人 (2017) 以西班牙國民健康服務 (National Health System,

NHS) 觀點，評估收載 olaparib 用於治療 BRCA 基因突變陽性、含鉑敏感之復發性且高度惡性卵巢癌病人的財務影響[37]。評估期間為 5 年，治療方案包含至第四線，符合適應病人數根據西班牙流行病學資料估計，包含盛行與新發病人。此財務影響分析僅考慮直接成本，包含治療藥物費用、化療施打費用、處理不良事件費用以及基因檢測費用，財務影響分析模型的穩健性 (robustness) 則透過單因子敏感度分析來確認。研究結果顯示，評估收載 olaparib 為西班牙 NHS 帶來的財務影響約為第一年 160 萬歐元至第五年 540 萬歐元。該研究結論指出，對於 BRCA 基因突變陽性、含鉑敏感之復發性且高度惡性卵巢癌病人，使用 olaparib 進行維持性治療能延長無惡化存活期、並且能延後下一線化療的使用。相較於 2016 年西班牙癌症藥物總費用支出為 19 億歐元，收載 olaparib 作為 BRCA 基因突變陽性、含鉑敏感、復發性且高度惡性卵巢癌之維持性治療，對於西班牙 NHS 的財務影響應是合理而適度的。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供的成本效益研究共有 3 篇，其中 2 篇已納入本報告透過電子資料庫所蒐尋的文章中[35, 36]，另一篇則為 BRCA 基因檢測的成本效益評估，並非本品相較於對照治療的成本效益，因此本報告不另外論述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2016 年台灣癌症登記年報顯示，卵巢癌（含輸卵管及寬韌帶之惡性腫瘤）新發人數為 1,507 人，其中組織型態屬於上皮性卵巢癌者接近九成[3]。不論就發生率或死亡率而言，卵巢癌均名列於女性前十大癌症；以首次療程而言，手術治療者最多（87.5%），其次則為化學治療（74.6%）[3]。以健保醫療醫用而言，2015 年門診及住院就醫患者診斷為「卵巢及其他子宮附屬器官之惡性腫瘤」者，人數合計 12,826 人，年度醫療費用總計約為 6.2 億元[38]。

### (二) 核價參考品之建議

本品於 WHO ATC/DDD Index 2020 編碼[9]為 L01XX46，屬於「L01：Antineoplastic Agents」的「L01XX：Other antineoplastic agents」類，ATC 分類碼屬於 L01XX 者共有 55 種成分，其中健保已給付用於卵巢癌之成分僅有 topotecan（L01XX17）一項，然而臨床地位與本品不同；另外，與本案藥品同屬 PARP 抑制劑者包括 niraparib（L01XX54）、rucaparib（L01XX55）以及 talazoparib（L01XX60），然而，上述三項藥品均尚未於我國上市。因此，本報告認為目前沒有合適的核價參考品。

### (三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後（2020 至 2024 年）用於新診斷之晚期卵巢癌維持治療人數約為第一年 41 人至第五年 48 人（累積使用人數為第一年 41 人至第五年 73 人），用於復發之卵巢癌第二線或以上維持治療人數約第一年 43 人至第五年 52 人（累積使用人數為第一年 43 人至第五年 96 人）；用於新診斷之晚期卵巢癌年度藥費約為第一年 0.95 億元至第五年 1.69 億元，用於復發之卵巢癌年度藥費約為第一年 1.01 億元至第五年 1.81 億元；扣除化療費用與處理化療不良反應事件費用後，本品對健保財務影響在新診斷之晚期卵巢癌第一線維持治療約為第一年 0.95 億元至第五年 1.65 億元，用於復發之卵巢癌第二線或以上約為第一年 1.01 億元至第五年 1.78 億元，兩者合計約為第一年 1.96 億元至第五年 3.43 億元。建議者提出藥品給付協議方案，本報告未呈現該方案結果以保護建議者機密資料。建議者採用的主要假設與理由分列如下：

#### 1. 本品臨床使用定位

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：建議者申請健保給付適應症為「單一療法用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對於第一線含鉑化療有反應之成年病人，作為維持治療」。據此，建議者假設本品在臨床地位上同時具有「新增關係」以及「取代關係」，其中新增關係假設本品預期將用於第一線化療後之維持治療，取代關係則假設本品預期將取代後線化療之市場。
- (2) 復發之卵巢癌：建議者申請健保給付適應症為「單一療法可用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮性卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成人病人，作為維持治療；限具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變」。同前適應症，建議者假設本品在臨床地位上同時具有「新增關係」以及「取代關係」，理由同上。

## 2. 符合適應症病人數

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：建議者以 2011 年至 2016 年癌症登記年報中，新診斷 20 歲以上卵巢癌人數為推估基礎，以此六年人數計算複合成長率為 4.4%，並外推至 2020 年至 2024 年間可能的新發卵巢癌成人病人數。本品適應症為晚期高度惡性上皮卵巢癌，因此新發卵巢癌人數需要再乘表皮性卵巢癌比例、高度惡性比例以及晚期佔比，依據癌登年報與相關研究推估，表皮性卵巢癌約佔 75.5%[39]、高度惡性比例約 59.9%[39]、晚期卵巢癌約佔 52.4%[3]。此外，其他參數包含對第一線含鉑化療有反應的比例約 80%[40]、BRCA1/2 基因在台灣卵巢癌患者中突變率為 17%[31]、BRCA1/2 基因檢測普及率建議者預估約為 80%，最後估算出卵巢癌第一線病人數約為第一年 41 人至第五年 48 人。
- (2) 復發之卵巢癌：新發高度惡性表皮性卵巢癌成人病人數，建議者估算方式與第一線相同。另建議者依照 2014 至 2016 年卵巢癌各期別占比之平均值，預估第一期至第四期的病人占比約為 43.2%、8.6%、30.5%及 14.0%，並假設病人接受第一線化療的比例皆為 95%，第一期至第四期患者接受化療後的復發率約為 10%、30%、90%及 95%，而診斷後第二年的復發人數為前一年度的新發病人數乘以復發率。除此之外，建議者以前一年度復發病人數乘以卵巢癌第三年存活率，再合併當年度復發人數，計算出高度惡性、上皮性卵巢癌且接受過化療後復發的累積病人數。建議者依市場調查結果假設復發後第二次化療意願約 75%、含鉑化療仍有反應的病患比例為 80%、根據文獻 BRCA1/2 基因在台灣卵巢癌患者中突變率為 17%[31]、BRCA1/2 基因檢測普及率建議者預估約為 80%，最後估算出卵巢癌復發後病人數約為第一年 43 人至第五年 52 人。

## 3. 本品使用人數

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：由於目前健保尚未給付 PARP 抑制劑相關藥品，且在台灣僅本品取得卵巢癌適應症，因此假設本品市佔率為 100%，預估本品納入給付後新增使用人數約為第一年 41 人至第五年 48 人。另本品使用期間以 2 年為限，建議者引用 SOLO-1 試驗停藥率（47.7%）預估第二年使用人數約為第一年人數之 52.3%，推算累積使用人數約為第一年 41 人至第五年 73 人。
- (2) 復發之卵巢癌：建議者假設市佔率為 100%，理由同前述，本品納入給付後新增使用人數約為第一年 43 人至第五年 52 人。依建議給付規定，本品可使用至疾病惡化，建議者依據 SOLO-2 試驗停藥率（11%）預估第二年使用人數約為第一年人數之 89%，推算累積使用人數約為第一年 43 人至第五年 96 人。

#### 4. 本品年度藥費

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：依照仿單劑量每人每日服用本品 4 錠，以每療程 28 日計算，一年合計使用 13 個療程，依建議者提供之建議價，推估本品納入給付後年度藥費約為第一年 9,470 萬元至第五年 1 億 6,910 萬元。
- (2) 復發之卵巢癌：依照仿單劑量每人每日服用本品 4 錠，以每療程 28 日計算，以 SOLO2 本品治療組無惡化存活期為 19.1 個月作為治療時間，假設治療首年用滿 12 個月、次年則使用剩餘 7.1 個月，依建議者提供之建議價，推估本品納入給付後年度藥費約為第一年 1 億 110 萬元至第五年 1 億 8,090 萬元。

#### 5. 被取代藥品年度藥費

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：建議者假設使用本品將延後下一線化療時間，以化療一個療程六次施打 paclitaxel 以及 carboplatin 的藥品費用、施打費用、六次化療住院費用、處理不良反應之費用等合計作為因使用本品而節省的化療相關醫療費用，預估在本品納入給付後之可節省之醫療費用約為第二年 170 萬元至第五年 380 萬元。
- (2) 復發之卵巢癌：建議者假設使用本品將延後下一線化療時間，因使用本品而節省的化療相關醫療費用相關參數假設如第一線，預估在本品納入給付後之可節省之醫療費用約為第二年 300 萬元至第五年 350 萬元。

#### 6. 財務影響

建議者將本品年度藥費扣除可節省之醫療費用後，預估本品納入給付後對健保的財務影響，用於卵巢癌第一線約為第一年 9,470 萬元至第五年 1 億 6,530 元，用於卵巢癌二線後約為第一年 1 億 110 萬元至第五年 1 億 7,750 萬元。兩者合計，約為第一年 1.96 億元至第五年 2.72 億元。

本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但對於本品臨床使用地位設定不恰當，且相關參數引用有誤，對於財務影響預估具有不確定性。本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

## 1. 本品臨床使用定位

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：由於目前並無與本品相同治療地位的健保給付藥品，本品使用於卵巢癌維持治療上屬於新增關係，且若以維持治療的觀點而言，化療並非被取代的藥品，延後化療時間不等於節省化療費用，因此本報告認為假設本品為新增關係應屬合理，但取代關係則不恰當。
- (2) 復發之卵巢癌：同上，本報告認為僅具有新增關係較為合理。

## 2. 符合適應症病人數

建議者以 2011 年至 2016 年癌症登記年報中，20 歲以上新發卵巢癌患者人數為基礎，預估未來新發卵巢癌之成人病人數，可能會略為低估實際成人病人數。以 2016 年癌症登記年報為例[3]，0~19 歲患者人數為 23 人，其中 15~19 歲患者為 18 人，合計約八成。建議者將全年齡新發人數扣除 0~19 歲人數，排除部分可能符合治療的人數。關於上皮卵巢癌佔比，建議者從文獻中推導的比例有誤，文獻並未直接提出 75.5% 的比例，而是建議者以文獻研究中確診為上皮卵巢癌 20 歲以上病人數，除以全年齡新發卵巢癌的病人數，其中分母人數包含無法分析以及缺乏病理確認的案例數，兩者相除將造成上皮卵巢癌比例低估[39]；此外，建議者前次送件使用的比例為 87.3%。經諮詢臨床專家建議並參考 2016 年癌症登記年報[3]，組織型態屬於上皮卵巢癌約佔 88.7%，本報告將以該比例進行校正。除此之外，適應症中提到的癌症為「表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌」，然而由於癌症登記年報中並無原發性腹膜癌的病人數統計，經諮詢臨床醫師表示卵巢癌與原發性腹膜癌人數大約為 10:1，因此符合適應症的病人數可能要再增加 10% 較接近實際臨床觀察。關於高度惡性病人佔比，建議者依據台灣文獻假設為 59.9%[39]，本報告根據不同資料來源（諮詢臨床醫師與文獻搜尋），發現此比例介於 30% 至 70% 之間[41]，將進一步於敏感度分析中呈現。在 BRCA1/2 基因突變盛行率部分，建議者所引用的 17% 為生殖細胞 BRCA1/2 基因突變在漿液性腺癌佔比[31]，然而本品適應症分別有晚期卵巢癌或復發性卵巢癌，本報告建議以文獻中 FIGO 第三期與第四期的 BRCA1/2 基因突變比例 15.8%（生殖細胞或體細胞）作為基礎案例參數，另以 BRCA1/2 基因突變比例介於 12%（不分期別）至 20%（臨床專家推估）之間進行敏感度分析。建議者假設 BRCA1/2 基因檢測普及率為 80%，本報告認為該假設在合理範圍，但將另以檢測普及率達 100% 進行情境敏感度分析。

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：在晚期卵巢癌病人數推估部分，建議者使用 2016 年

癌症登記年報中表十六之三第三期與第四期的人數佔比，然而此表為同時具有臨床分期或病理分期患者，總人數較實際總確認人數低[3]。本報告經查詢後發現表十六之二較能反映實際癌症期別分布，以整併期別而言，第三期約佔 31.3%，第四期約佔 16.8%，兩者合計則為晚期患者佔比(約 48.1%)。經本報告校正相關參數與假設重新估算後，本品納入給付後五年(2021 至 2025 年)符合適應症人數約為第一年 45 人至第五年 55 人。

- (2) 復發之卵巢癌：對於依照不同期別估算病人復發率，本報告認為建議者的估算架構在可接受範圍。然而，在累積病人數的估算部分，建議者提出用前一年度卵巢癌復發病人數乘以第三年存活率(台灣癌症登記中心卵巢癌第三年存活率 70%)，作為當年度的累積病人族群的一部分，有高度不確定性。其一為存活率並未說明是否為復發卵巢癌族群，另外關於累積病人較合適的做法，應採用逐年階梯式累加的方式計算，例如 2020 年的總病人數應包含 2019 年接受化療後復發(化療後第一年復發率)、2018 年接受化療後復發(化療後第二年復發率)、2017 年接受化療後復發(化療後第三年復發率)等累積計算，由於財務影響估算以五年為評估期間，因此逐年累積病人計算應納入考量；因此，本報告參考歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)指引中提出接受手術並第一線化療後約有 70% 患者會在三年內復發[42]，並假設化療後第一年復發比例為 30%、第二年為 20%、第三年為 20%，以逐年階梯式累加方式重新進行估算。經諮詢臨床醫師，本品在復發性卵巢癌應可適用於第二線化療後之任一線，如第三線化療後、第四線化療後等情境。根據臨床試驗 SOLO2 顯示[25]，符合適應症的病人中，先前僅接受過兩次化療的病人佔 56%、三次化療佔 31%、四次以上化療佔 13%，此不同化療線別之病人分布與臨床醫師觀察相近。然而，建議者在財務影響分析過程中並未清楚呈現是否包含第三線化療以上的情境。若計算中僅考慮之前接受過兩次化療的首次復發人數，對於未來臨床實際使用的人數，可能會嚴重低估。經本報告校正相關參數與假設重新估算後，本品納入給付後符合適應症人數約為第一年 75 人至第五年 89 人。

### 3. 本品使用人數

由於其他 PARP 抑制劑目前尚未取得許可證也未納入健保給付，因此建議者假設本品市佔率為 100% 在可接受範圍。

- (1) 新診斷之晚期卵巢癌：由於本品使用期間以 2 年為限，建議者引用 SOLO-1 試驗治療中止率換算為下一年度持續治療比例(約 52.3%)以估算累積使用病人數，然而因為停藥率計算並非為一年內停藥，本報告認為此作法有疑慮。SOLO-1 試驗顯示第二年仍使用本品者佔第一年使用人數之 73.1%[23]，本報告建議使用該比例較為恰當。經本報告校正相關參數重新估算後，本品納入給付後新發使用人數約為第一年 45 人至第五年 55 人，累積使用人數約為第一年 45 人至第五年 93 人。



(2) 復發之卵巢癌：由於本品使用至疾病惡化，SOLO-2 顯示無惡化存活期中位數為 19.1 個月，建議者引用 SOLO2 試驗治療中止率換算為下一年度持續治療比例(約 89%)以估算累積使用病人數，本報告認為此作法有疑慮。SOLO2 試驗顯示第二年仍使用本品者佔第一年使用人數之 62.1%[25]，本報告建議使用該比例較為恰當。經本報告校正相關參數重新估算後，本品納入給付後新發使用人數約為第一年 75 人至第五年 89 人，累積使用人數約為第一年 75 人至第五年 142 人。

#### 4. 本品年度藥費

建議者依照仿單劑量以及建議價估算，每人每日口服 4 錠 150 mg 本品錠劑，並以 28 天為一療程換算一年需服用 13 療程。由於本品為每日服用，每人年度藥費建議可直接以 365 天本品藥費進行推算，使用 13 療程可能略為低估。

(1) 新診斷之晚期卵巢癌：本品使用期間以 2 年為限，本報告以治療次年人數為治療首年人數 73.1%重新計算，預估本品納入給付後年度藥費約為第一年 1.05 億元至第五年 2.17 億元。

(2) 復發之卵巢癌：本品使用期間以 SOLO2 無惡化存活期中位數 19.1 個月進行預估[25]，假設治療首年使用 12 個月，治療次年使用 7.1 個月，且以治療次年人數為治療首年人數 62.1%重新計算，預估本品納入給付後年度藥費約為第一年 1.75 元至第五年 4.07 億元。

#### 5. 被取代藥品年度藥費

在前述臨床地位評論中，本報告認為本品在治療地位上僅有新增關係並無取代關係，因此在本案中不需考慮被取代藥品之年度藥費。此外，若參考建議者計算化療費用延後與相關醫療費用節省，總金額僅佔本品年度藥費約 2%，影響甚微可忽略不計。

#### 6. 財務影響

由於本品臨床地位屬於新增關係，年度藥費即財務影響。經本報告校正相關參數重新估算，本品納入給付後對於健保的財務影響，用於新診斷之晚期卵巢癌約為第一年 1.05 億元至第五年 2.17 億元，用於復發之卵巢癌約為第一年 1.75 元至第五年 4.07 億元，兩者合計約為第一年 2.80 億元至第五年 6.24 億元。建議者提出藥品給付協議方案，本報告未呈現該方案結果以保護建議者機密資料。

#### 7. 敏感度分析

本報告將卵巢癌高度惡性佔比(30%至 70%)、BRCA1/2 基因突變率進行單因子敏感度分析(12%至 26%)，並提高 BRCA 基因檢測普及率(100%)進行敏感度分析，結果呈現如附錄四。綜合情境敏感度與單因子敏感度分析之結果，本

品納入給付後對健保財務影響約為第一年 1.40 億元至 4.16 億元，至第五年 3.48 億元至 7.97 億元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，評估本品相較於例行監測，做為 BRCA1/2 基因突變、高度惡性且先前對含鉑化療有反應之新發晚期卵巢癌患者單一維持治療的成本效益。研究結果顯示，使用本品進行維持治療相較於例行監測之 ICER 值約為 114 萬元。本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整，且提供可供驗證之電子檔以利相關參數評估，模型中所採用的假設與參數多有詳細說明，惟有部分疑義與限制，可能使分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受限情形，但整體而言，該份報告之資訊參考程度尚稱充分。
2. 目前英國 NICE、加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 均已就本品發表報告，其中僅有澳洲 PBAC 對於本品用於新診斷晚期卵巢癌不建議給付。主要 HTA 組織建議給付本品之適應症，包含 BRCA 基因突變之新診斷晚期卵巢癌及復發卵巢癌兩大部分，然而由於臨床試驗 SOLO-1 或 SOLO-2 的數據尚未成熟，本品在 OS 效益上具有不確定性，因此主要 HTA 組織均表示使用本品相較於對照策略並不具成本效益，除非本品藥費能夠降價使 ICER 改善至可接受範圍。
3. 在財務影響分析方面，建議者推估本品納入健保給付後（2020 至 2024 年）用於新診斷之晚期卵巢癌維持治療人數約為第一年 41 人至第五年 48 人（累積使用人數為第一年 41 人至第五年 73 人），用於復發之卵巢癌第二線或以上維持治療人數約第一年 43 人至第五年 52 人（累積使用人數為第一年 43 人至第五年 96 人）；用於新診斷之晚期卵巢癌年度藥費約為第一年 0.95 億元至第五年 1.69 億元，用於復發之卵巢癌年度藥費約為第一年 1.01 億元至第五年 1.81 億元；扣除化療費用與處理化療不良反應事件費用後，本品對健保財務影響在新診斷之晚期卵巢癌第一線維持治療約為第一年 0.95 億元至第五年 1.65 億元，用於復發之卵巢癌第二線或以上約為第一年 1.01 億元至第五年 1.78 億元，兩者合計約為第一年 1.96 億元至第五年 3.43 億元。建議者提出藥品給付協議方案，本報告未呈現該方案結果以保護建議者機密資料。本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，但對於本品臨床使用地位設定不恰當，且相關參數引用有誤，對於財務影響預估具有不確定性。
4. 本報告校正相關參數與假設，並以重新 2021 至 2025 為財務影響評估年度，預估本品納入健保的財務影響：本品用於新診斷之晚期卵巢癌維持治療人數約為第一年 45 人至第五年 55 人（累積使用人數為第一年 45 人至第五年 93 人），用於復發之卵巢癌第二線或以上維持治療人數約第一年 75 人至第五年 89 人（累積使用人數為第一年 75 人至第五年 142 人）；用於新診斷之晚期卵巢癌年度藥費約為第一年 1.05 億元至第五年 2.17 億元，用於復發之卵

巢癌年度藥費約為第一年 1.75 億元至第五年 4.07 億元；由於本品在維持治療上之臨床地位屬於新增關係，本品年度藥費即為財務影響，兩者合計約為第一年 2.80 億元至第五年 6.24 億元。為顧及建議者機密資料，本報告未呈現考慮藥品給付協議方案後的結果。

5. 本報告將卵巢癌高度惡性佔比、BRCA1/2 基因突變率進行單因子敏感度分析，並提高 BRCA 基因檢測普及率進行敏感度分析，分析結果顯示，本品納入給付後對健保財務影響約為第一年 1.40 億元至 4.16 億元，至第五年 3.48 億元至 7.97 億元。
6. 建議者申請本品納入給付之適應症，除了本報告新診斷晚期卵巢癌以及復發卵巢癌之外，亦申請用於轉移性三陰性乳癌。若本品用於新診斷之晚期卵巢癌維持治療、復發之卵巢癌第二線或以上維持治療與乳癌均納入健保給付，則年度藥費約為第一年 3.46 億元至第五年約 7.02 億元，財務影響約為第一年 3.41 億元至第五年約 6.96 億元。

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品經 2020 年 5 月藥品專家諮詢會議討論，建議暫不納入給付本案藥品用於「先前對含鉑化療敏感(完成療程後至少 6 個月內無疾病惡化)且復發後對含鉑化療有治療反應，且具生殖細胞或體細胞 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變之高度惡性上皮卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人，作為維持治療」；僅建議本品給付於「晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具生殖細胞或體細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人作為維持治療」，財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 2.17 億元。

## 參考資料

1. Lee-May C. Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum>. Accessed Feb 14th, 2020.
2. Crum CP. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Pathogenesis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-pathogenesis>. Accessed Feb 14th, 2020.
3. 105 年癌症登記年報 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Accessed Feb 14th, 2020.
4. Lee-may C. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-clinical-features-and-diagnosis>. Accessed Feb 14th, 2020.
5. Salani R. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Surgical staging. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-surgical-staging>. Accessed Feb 14th, 2020.
6. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2012; 119: S118-S129.
7. Epithelial Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer). National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#ovarian](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#ovarian). Published Nov 26, 2019. Accessed Feb 14th, 2020.
8. Ledermann JA. eUpdate - Ovarian Cancer Treatment Recommendations. <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>. Published Sep 21st, 2016. Accessed Feb 14th, 2020.
9. ATC/DDD Index 2020. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed Feb 14th, 2020.
10. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed Feb 14th, 2020.

11. 健保用藥品項查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 .  
<https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed Feb 14th, 2020.
12. 藥品給付規定 . 衛生福利部中央健康保險署 .  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed Feb 14th 2020.
13. Lynparza for Newly Diagnosed Ovarian Cancer - Details. pan-Canadian Oncology Drug Review.  
<https://www.cadth.ca/lynparza-newly-diagnosed-ovarian-cancer-details>.  
Published Dec 5th, 2019. Accessed Feb 15th, 2020.
14. Lynparza for Ovarian Cancer (2nd line) - Details. pan-Canadian Oncology Drug Review. <https://www.cadth.ca/lynparza-ovarian-cancer-2nd-line-details>.  
Published Sep 29th, 2016. Accessed Feb 15th, 2020.
15. Lynparza for Ovarian Cancer (Resubmission) - Details. pan-Canadian Oncology Drug Review.  
<https://www.cadth.ca/lynparza-ovarian-cancer-resubmission-details>. Published Sep 20th, 2017. Accessed Feb 15th, 2020.
16. Recommendations made by the PBAC - November 2019 - First time decisions not to recommend. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2019.docx.pdf>.  
Published Dec 20, 2019. Accessed Feb 15th, 2020.
17. Olaparib: Tablet 150 mg, Tablet 100 mg; Lynparza™ - March 2018. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/olaparib-psd-march-2018.pdf>. Published March 2018. Accessed Feb 15th, 2020.
18. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598>. Published August 28th, 2019. Accessed, Feb 15th, 2020.
19. Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620>. Published Jan 15th, 2020. Accessed Feb 15th, 2020.
20. olaparib 100mg and 150mg film-coated tablets (Lynparza®). Scottish Medicines Consortium.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-full>

- [-smc2209/](#). Published Dec 9th, 2019. Accessed Feb 15th, 2020.
21. olaparib, 50mg, hard capsules (Lynparza®) Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-resubmission-104715/>. Published Nov 7th, 2016. Accessed Feb 15th, 2020.
  22. Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (5).
  23. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(26): 2495-2505.
  24. Wu L, Zhu J, Yin R, et al. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort. *Annals of Oncology* 2019; 30: ix79.
  25. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1274-1284.
  26. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19(8): 1126-1134.
  27. Ma J, Deng H, Li J, et al. Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: A meta-analysis on randomized controlled trials. *Cancer Management and Research* 2019; 11: 3061-3078.
  28. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 366(15): 1382-1392.
  29. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852-861.
  30. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised,

- placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1579-1589.
31. Chao A, Chang TC, Lapke N, et al. Prevalence and clinical significance of BRCA1/2 germline and somatic mutations in Taiwanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7(51): 85529-85541.
  32. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(5): 1091-1096
  33. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6(84).
  34. Olaparib: Capsule 50 mg; Lynparza™ - November 2016. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/olaparib-psd-november-2016.pdf>. Published November 2016. Accessed Feb 15th, 2020.
  35. Secord AA, Barnett JC, Ledermann JA, Peterson BL, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost-effectiveness of BRCA1 and BRCA2 mutation testing to target PARP inhibitor use in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2013; 23(5): 8460852.
  36. Smith HJ, Walters Haygood CL, Arend RC, Leath CA, Straughn JM. PARP inhibitor maintenance therapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A cost-effectiveness analysis. *Gynecologic oncology* 2015; 139(1): 59-62.
  37. Delgado-Ortega L, Rubió JG, Del Carmen Garcías De España M, Carcedo D, Puentes LC, De Alarcón CM. Economic impact of olaparib on maintenance treatment of patients with BRC A-mutation positive, platinum-sensitive relapsing high-grade serous epithelial ovarian cancer in Spain. *Farmacia Hospitalaria* 2018; 42(3): 95-102.
  38. 衛生福利統計專區. 全民健康保險醫療統計. 衛生福利部統計處. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1918-113.html> Accessed Mar 3rd, 2020.
  39. Chang LC, Huang CF, Lai MS, Shen LJ, Wu FL, Cheng WF. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLoS One* 2018; 13(3): e0194993.
  40. Kristensen GB, Vergote I, Stuart G, et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(Suppl 2): 172-177.
  41. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins,



- genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Archiv* 2012; 460(3): 237-249.
42. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi24-32.

## 附錄

附錄一 美國 NCCN 指引對持續或復發之上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌建議可接受的復發性治療選項（依對含鉑化療反應區分）

對含鉑藥物敏感疾病之復發性治療		
偏好選項	其他建議選項	在特定情況下可用的選項
<p><b>細胞毒性治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>carboplatin, gemcitabine</u> 合併治療加或不加上 bevacizumab<sup>*</sup></li> <li>• <u>carboplatin, liposomal doxorubicin</u> 合併治療加或不加上 bevacizumab</li> <li>• <u>carboplatin, paclitaxel</u> 合併治療加或不加上 bevacizumab<sup>*</sup></li> <li>• <u>cisplatin, gemcitabine</u> 合併治療</li> </ul> <p><b>標靶治療(單獨使用)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bevacizumab</li> <li>• niraparib<sup>†</sup></li> <li>• olaparib<sup>‡</sup></li> <li>• rucaparib<sup>§</sup></li> </ul>	<p><b>細胞毒性治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>carboplatin, docetaxel</u> 合併治療</li> <li>• <u>carboplatin, paclitaxel (每週)</u> 合併治療</li> <li>• capecitabine • ifosfamide • irinotecan</li> <li>• carboplatin • melphalan • oxaliplatin</li> <li>• cisplatin • cyclophosphamide</li> <li>• doxorubicin • paclitaxel • pemetrexed</li> <li>• 白蛋白結合型 paclitaxel • vinorelbine</li> </ul> <p><b>標靶治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>niraparib, bevacizumab</u> 合併治療</li> <li>• pazopanib</li> </ul> <p><b>荷爾蒙治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 芳香環酶抑制劑 (anastrozole, exemestane, letrozole)</li> <li>• leuprolide • megestrol • tamoxifen</li> </ul>	<p><b>細胞毒性治療</b></p> <p>針對黏液性瘤：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>5-FU, leucovorin, oxaliplatin</u> 合併治療加或不加上 bevacizumab</li> <li>• <u>capecitabine, oxaliplatin</u> 合併治療加或不加上 bevacizumab</li> <li>• <u>carboplatin, 白蛋白結合型 paclitaxel</u> 合併治療（用於對紫杉醇 taxane 類藥品過敏的病人）</li> <li>• <u>carboplatin, paclitaxel</u> 合併治療（用於年齡超過 70 歲的病人）</li> <li>• <u>irinotecan, cisplatin</u> 合併治療（用於亮細胞瘤）</li> </ul> <p><b>標靶治療(單獨使用)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• entrectinib 或 larotrectinib (用於 NTRK 基因融合陽性之腫瘤)</li> <li>• trametinib (用於低度惡性漿液性瘤)</li> </ul> <p><b>荷爾蒙治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fulvestrant (用於低度惡性漿液性瘤)</li> </ul> <p><b>免疫療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab (用於 MSI-high 或 dMMR 固態腫瘤病人)</li> </ul>

縮寫：NRTK= neurotrophic receptor tyrosine kinase; MSI= microsatellite instability; dMMR= mismatch repair-deficient

\* 若病人對加上 bevacizumab 的化療組合有反應，可持續使用 bevacizumab 作為維持治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

† 針對經三線以上化學治療且腫瘤具同源重組缺陷(定義包括 1.致病性或懷疑致病性 BRCA 突變,或 2.基因不穩定)之病人，對最近一次含鉑化療反應超過 6 個月後惡化，可使用 niraparib。

‡ 針對致病性生殖細胞 BRCA 突變之晚期卵巢癌病人，經三線以上化學治療後，可治療性使用 olaparib。

§ 針對致病性生殖細胞和/或體細胞 BRCA 突變之晚期卵巢癌病人，經兩線以上化學治療後，可治療性使用 rucaparib。

對含鉑藥物具有抗性疾病之復發性治療		
偏好選項	其他建議選項	在特定情況下可用的選項
<b>細胞毒性治療</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>cyclophosphamide (口服), bevacizumab</u> 合併治療</li> <li>• docetaxel</li> <li>• etoposide</li> <li>• gemcitabine</li> <li>• liposomal doxorubicin</li> <li>• <u>liposomol doxorubicin, bevacizumab</u> 合併治療</li> <li>• paclitaxel (每週)</li> <li>• <u>paclitaxel (每週), bevacizumab</u> 合併治療</li> <li>• topotecan</li> <li>• <u>topotecan, bevacizumab</u> 合併治療</li> </ul> <b>標靶治療(單獨使用)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bevacizumab</li> <li>• niraparib<sup>*</sup></li> <li>• olaparib<sup>†</sup></li> <li>• rucaparib<sup>‡</sup></li> </ul>	<b>細胞毒性治療</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• capecitabine           • oxaliplatin</li> <li>• cyclophosphamide   • paclitaxel</li> <li>• doxorubicin   • 白蛋白結合型 paclitaxel</li> <li>• ifosfamide   • pemetrexed</li> <li>• irinotecan   • melphalan   • vinorelbine</li> <li>• <u>sorafenib, topotecan</u> 合併治療</li> </ul> <b>標靶治療</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib</li> </ul> <b>荷爾蒙治療</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 芳香環酶抑制劑 (anastrozole, exemestane, letrozole)</li> <li>• leuprolide   • megestrol   • tamoxifen</li> </ul>	<b>免疫療法</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab (用於 MSI-high 或 dMMR 固態腫瘤病人)</li> </ul> <b>荷爾蒙治療</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fulvestrant (用於低度惡性漿液性瘤)</li> </ul> <b>標靶治療(單獨使用)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• entrectinib 或 larotrectinib (用於 NTRK 基因融合陽性之腫瘤)</li> <li>• trametinib (用於低度惡性漿液性瘤)</li> </ul>

縮寫：NRTK= neurotrophic receptor tyrosine kinase; MSI= microsatellite instability; dMMR= mismatch repair-deficient

\* 針對經三線以上化學治療且腫瘤具同源重組缺陷(定義包括 1.致病性或懷疑致病性 BRCA 突變,或 2.基因不穩定)之病人，對最近一次含鉑化療反應超過 6 個月後惡化，可使用 niraparib。

† 針對致病性生殖細胞 BRCA 突變之晚期卵巢癌病人，經三線以上化學治療後，可治療性使用 olaparib。

‡ 針對致病性生殖細胞和/或體細胞 BRCA 突變之晚期卵巢癌病人，經兩線以上化學治療後，可治療性使用 rucaparib。

## 附錄二 療效評估文獻回顧搜尋策略

## 1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/2/15	"olaparib" (Title Abstract Keyword)	1
納入篇數：0			

## 2. PubMed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/2/15	"olaparib"[Supplementary Concept] OR "olaparib"[All Fields]	1,258
#2	2020/2/15	"Ovarian Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/therapy"[Mesh]	34,897
#3	2020/2/15	#1 AND #2 AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab])	36
納入篇數：3			

## 3. Embase

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2020/2/15	'ovary cancer'/exp	117,227
#2	2020/2/15	olaparib:ab,ti	2,469
#3	2020/2/15	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim	104
#4	2020/2/15	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [article]/lim	22
納入篇數：3 (其中 2 篇與 Pubmed 搜尋結果重複)			

## 附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2020/3/3	1	"ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR "ovarian cancer"[All Fields]	97,736
		2	BRCA[All Fields] AND ("mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields])	3,261
		3	"olaparib"[Supplementary Concept] OR "olaparib"[All Fields]	1,271
		4	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost" [All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	848,733
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	7
Cochrane Library	2020/3/3	1	(ovarian cancer) and (BRCA mutation) and (olaparib) and cost	3
Embase	2020/3/3	1	ovarian cancer	164,122
			BRCA mutation	7,768
		2	olaparib	4,761
		3	cost	883,012
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	25
CRD	2020/3/3	1	(ovarian cancer) AND (olaparib) AND (cost) IN HTA	0
INAHTA	2020/3/3	1	(ovarian cancer) and (olaparib) and cost	0

附錄四 Olaparib 納入給付後對健保財務影響（新發/復發卵巢癌）敏感度分析

	評估年度				
	2021	2022	2023	2024	2025
Base Case	2.80	5.41	5.68	6.00	6.24
高度惡性佔比					
30%	1.40	2.75	2.86	2.97	3.16
70%	3.22	6.24	6.60	7.00	7.33
BRCA1/2 突變率					
12%	2.08	4.08	4.31	4.56	4.79
20%	3.48	6.80	7.17	7.58	7.97
BRCA 檢測率					
100%	3.48	6.73	7.07	7.44	7.85
年度最小值	1.40	2.75	2.86	2.97	3.16
年度最大值	3.48	6.80	7.17	7.58	7.97

單位：億元



## 令癌莎膜衣錠 (Lynparza)

### 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	Lynparza Film-coated Tablets	成分	Olaparib
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	100 mg、150 mg/膜衣錠		
主管機關許可適應症	<p>卵巢癌 (略)<sup>a</sup></p> <p>乳癌 單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞 BRCA 1/2 (germline BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變的 HER2 (-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。</p>		
建議健保給付之適應症內容	<p>卵巢癌 (略)</p> <p>乳癌 單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞 BRCA1/2 (germline BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變的轉移性乳癌成人病人。限 ER (-)、PR (-) 和 HER2 (-) 三陰性乳癌。</p>		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>經事前審查核准後使用，核准後每三個月須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請。</u>		
建議療程	<p>建議劑量為 300 mg (應使用兩粒 150 mg 錠劑)，每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量 600 mg。</p> <p>持續治療，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。</p>		
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		

<sup>a</sup> 本案藥品另已於我國取得卵巢癌適應症，請詳見衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢」網頁(<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>)。

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

#### 一、參考品：<sup>b</sup>

本案藥品 Lynparza (Olaparib) 以第一類新藥進行收載之申請，並限縮建議給付於三陰性乳癌 (TNBC) 病人，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，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，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，在綜合參考 ATC 分類、臨床指引建議、我國許可適應症、健保給付規定、相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品的療效參考品可為有直接比較試驗<sup>c</sup> (OlympiAD) 的 capecitabine、vinorelbine 及 eribulin；而臨床指引對於具有 BRCA 突變之 TNBC 病人建議使用的鉑類化療 (如 cisplatin) 亦可為潛在療效參考品，惟缺乏相對療效比較資料。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二 (尚無相關資料可供參考)。

#### 三、相對療效與安全性 (人體健康)：

本報告共納入 1 項開放式作業 (open-label)、第三期隨機對照試驗 (OlympiAD)，其旨在比較 olaparib 單一藥品治療 (300 毫克，每天兩次) 與 capecitabine、vinorelbine 或 eribulin 等單一化療，用於 HER2 陰性且具生殖細胞 (germline) BRCA 1/2 突變的轉移性乳癌病人之療效及安全性；其中 TNBC 病人和荷爾蒙受體陽性<sup>d</sup> 各佔 50%。受試者先前皆已接受過 anthracycline (除非有禁忌症) 和 taxane 作為 (前導性) 輔助化療或轉移性化療，且先前接受過的轉移性化療不超過 2 次 (即接受過 0 至 2 次)<sup>e</sup>。

共納入 302 位受試者，31% 為亞洲人。此試驗達到其主要療效指標，olaparib 相較於單一化療顯著改善無惡化存活期 (延長 2.8 個月，HR: 0.58)；且在所有預先定義的次族群中呈現一致的結果，包括 TNBC 次族群 (延長 2.7 個月，HR: 0.43)；詳如內文表六。然而，兩組的整體存活期未有統計上顯著差異 (ITT HR: 0.90; TNBC 次族群 HR: 0.93)，其中是否接受過轉移性治療的分析結果值得注意 (未接受過 HR: 0.51；接受過 HR > 1)；詳如內文表七。在安全性方面，olaparib 組相較於單一化療組，較少發生三級以上不良事件 (37% vs. 51%)，且較少因藥品毒性而停止治療 (5% vs. 8%)。

意圖治療族群	PFS 中位數	PFS2 中位數	OS 中位數	ORR (CR)
Olaparib (205 人)	<b>7.0 個月</b>	<b>13.2 個月</b>	19.3 個月	59.9% (9%)
單一化療 (97 人)	<b>4.2 個月</b>	<b>9.3 個月</b>	17.1 個月	28.8% (1.5%)

<sup>b</sup> 另值得注意的是，我國已有另一項 PARP 抑制劑「talazoparib」獲准相似適應症。

<sup>c</sup> OlympiAD 試驗納入的受試者為 HER2 陰性，且具生殖細胞 BRCA 1/2 突變的轉移性乳癌病人，因此受試者包括荷爾蒙受體陽性及三陰性乳癌的病人。

<sup>d</sup> 若為荷爾蒙受體陽性，除非不適用，否則先前須至少接受過 1 次內分泌治療並發生疾病惡化。

<sup>e</sup> 受試者可接受過鉑類藥品作為 (前導性) 輔助或轉移性治療，惟須尚未對鉑類藥品產生抗性。



HR (95% CI)	<b>0.58 (0.43, 0.80)</b>	<b>0.57 (0.40, 0.83)</b>	0.90 (0.66, 1.23)	---
三陰性乳癌 (150 人)	5.6 vs 2.9 個月 0.43 (0.29, 0.63)	9.9 vs. 8.3 個月 0.69 (0.44, 1.10)	17.4 vs 14.9 個月 0.93 (0.62, 1.43)	54.7% vs 21.2%
荷爾蒙受體陽性 (152 人)	8.3 vs 5.1 個月 0.82 (0.55, 1.26)	0.54 (0.33, 0.89)	0.86 (0.55, 1.36)	65.4% vs 36.4%

#### 四、醫療倫理：無系統性蒐集之相關資訊可供參考。

本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中接獲的 1 筆由病友團體提供的問卷調查結果，包括 17 份乳癌病友與 27 份主要照顧者的回覆意見：

- (一) 乳癌病友描述疾病主要造成體力不支、身體虛弱、工作及生活品質受影響，在目前治療之下，病友主要擔心疾病復發、轉移及產生抗藥性；而主要照顧者表達在照顧生病的家人時，身心皆承受的莫大的壓力，有些甚至須辭掉工作專職照顧，導致沒有社交生活，情緒也會受病友病況影響。
- (二) 病友對新治療的期待包括改善副作用及增加療效。
- (三) 有照顧者轉達其家人使用本品的經驗，其表示本品帶來希望且讓病情穩定控制。

#### 五、成本效益：

- (一) 主要醫療科技評估組織尚未有 olaparib 用於乳癌治療之相關經濟評估報告。
- (二) 一篇日本健康照護付費者觀點的成本效益研究指出，olaparib 組相對於標準化學治療組增加了 0.037 QALY，增加的成本為 536,152 日圓，ICER 值約為每增加一個 QALY 需花費 14,677,259 日圓/QALY（相當於 131,047 美金/QALY），且若願付價格設定為 1,200 萬日圓，olaparib 單一療法搭配 BRCA1/2 變異檢測僅有 2% 的機率符合成本效益。

#### 六、財務衝擊

- (一) 建議者預估本品納入健保給付後，用於轉移性乳癌治療人數約為第一年 20 人至第五年 30 人，年度藥費約為第一年約為 2,300 萬元至第五年約 2,800 萬元，財務影響同新增之年度藥費。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮如下：
  1. 用藥人數推估：建議者僅納入轉移性乳癌新發個案，未納入第一至第三期復發為轉移乳癌的病人，因此病人數可能低估。此外，在 BRCA1/2 檢測部分，建議者假設僅約有 80% 的病人會進行檢測，本報告認為納入健保給付後，檢測率可能會更高；另外，目前 BRCA1/2 突變比例推估尚具有不確定性。
  2. 用藥時間推估：建議者以臨床試驗之治療時間中位數推估用藥時間，但考量其所提出之建議給付規定設定每三個月進行評估，與臨床試驗並不相同，因此本報告認為健保給付條件下的病人用藥時間應會較長。

3. 其它藥費之節省：建議者認為本品屬於新增之治療線別，因此無計算取代藥費；然而，因臨床試驗分析結果顯示使用本品的整體的存活時間並無統計上顯著延長，因此本報告認為使用本品可能會縮短後線化療藥物的使用時間。

(三) 本報告重新將復發病人納入，預估未來五年新發及復發之轉移乳癌病人使用本品的人數約為第一年 50 人至第五年 60 人，並以臨床試驗之無惡化存活時間估算本品療程藥費，預估本品年度藥費約為第一年 6,600 萬元至第五年 7,800 萬元，在扣除後線化療費用的支出減少，整體財務影響約為第一年 6,100 萬元至第五年 7,200 萬元。此外，在敏感度分析部分，若同時提高基因檢測率及 BRCA1/2 突變比例，財務影響將提高為第一年 1.5 億元至第五年 1.8 億元。

(四) 因使用本品須先進行 BRCA 基因檢測，因此整體財務影響須再將基因檢測費用納入。

(五) 本次本品申請的給付適應症除了本報告評估的轉移性三陰性乳癌外，亦含卵巢癌，倘若 2 適應症皆納入給付，預估整體年度藥費約為第一年 3.5 億元至第五年 7 億元，財務影響約為第一年 3.4 億元至第五年 7 億元。另外，建議者有提供藥品給付協議方案，但因屬商業機密，本報告未呈現還款後之財務影響結果。

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	參考品 2	參考品 3
商品名	令癌莎 Lynparza	截瘤達 Xeloda (以研發廠牌為例)	賀樂維 Halaven	溫諾平 Navelbine (以研發廠牌為例)
主成分/ 含量	Olaparib / 100、 150 mg	Capecitabine / 500 mg	Eribulin / 0.5 mg/mL	Vinorelbine / 10 mg/mL
劑型/包 裝	膜衣錠/鋁箔非 穿孔泡殼	膜衣錠/瓶裝、鋁 箔盒裝	注射劑/小瓶裝	注射劑/小瓶裝
WHO / ATC 碼	L01XX46	L01BC06	L01XX41	L01CA04
主管機關 許可適應 症 <sup>f</sup>	單一療法可用於 治療曾接受前導 性、術後輔助性 或轉移性化療， 且具生殖細胞	與 docetaxel 併用 於治療對 anthracycline 化 學治療無效之局 部晚期或轉移性	用於治療轉移性 乳癌患者且曾接 受過至少兩種針 對轉移性乳癌之 化學治療。先前	轉移性乳癌。

<sup>f</sup> 此處僅擷取與本案相關適應症。

	BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變的 HER2 (-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。	乳癌病患。亦可單獨用於對紫杉醇 (taxane) 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。	之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。	
健保給付條件 <sup>g</sup>	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。</li> <li>2. 單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。</li> <li>2. 每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估記錄，無疾病惡化方可繼續使用。</li> </ol>	限用於晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。
健保給付價	擬訂中	99 元/錠	11,480 元/支	1 mL 裝: 1,221 元 5 mL 裝: 6,384 元
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 300 mg (應使用兩粒 150 mg 錠劑)，每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量 600 mg。	建議起始劑量為連續 14 天每天投予 2 次 1250 mg/m <sup>2</sup> ，然後停藥 7 天。	建議劑量為 1.4 mg/m <sup>2</sup> ，於第 1 天和第 8 天以靜脈注射 2 至 5 分鐘給藥。	作為單一化學療法時，每週給藥 25 to 30 mg/m <sup>2</sup> 。

<sup>g</sup> 此處僅擷取與本案相關健保給付條件。

療程	持續治療，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。	一個療程為 21 天。	一個療程為 21 天。	持續治療，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。
每療程花費	擬訂中	11,088 元/療程	68,880 元/療程	4,884 元/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：				

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。

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
CADTH/pCODR （加拿大）	至民國 109 年 2 月 21 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至民國 109 年 2 月 21 日止查無資料。
NICE（英國）	至民國 109 年 2 月 21 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

## 【令癌莎膜衣錠】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 109 年 08 月 10 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

乳癌(breast cancer)為女性最常被診斷的惡性腫瘤，亦是造成女性癌症相關死亡的主因。據估計，2018 年全球有近 2,100,000 的新發女性乳癌個案，並發生 627,000 例死亡，其中復發(recurrence)和轉移(metastasis)為造成死亡的主要原因。當乳癌腫瘤的免疫組織化學(immunohistochemical)表現為雌激素受體(estrogen receptor, ER)陰性、黃體素受體(progesterone receptor, PR)陰性和人類表皮生長因子受體 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)陰性時，即為三陰性乳癌(triple-negative breast cancer, TNBC)，約佔總體乳癌的 15%至 20%[1-3]。

一般而言，相較於荷爾蒙受體陽性或是 HER2 陽性的乳癌，三陰性乳癌較年輕發病、具有較高的轉移可能性、較高的復發率及較低的存活率[3]；近半數的早期三陰性乳癌病人(stage I~III)會經歷癌症復發[1]。三陰性乳癌在腫瘤形態(morphology)、突變表現型(mutation phenotype)及細胞訊號傳遞路徑等皆具有異質性。目前根據基因本體(gene ontology)和表現(expression)已可至少歸類出 6 種以上的三陰性乳癌亞型，主要包括類基底細胞型-1 (basal-like 1, BL1)、類基底細胞型-2 (basal-like 2, BL2)、免疫調節型(immune modulator, IM)、間質型

(mesenchymal)、類間質幹細胞型(mesenchymal stem-like, MSL)和管腔雄激素受體型(luminal androgen receptor, LAR)等[4]，而大部分的三陰性乳癌臨床表現型皆屬類基底細胞亞型[5]。

當乳癌細胞具有 BRCA1 或 BRCA2 基因突變時，會使去氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)雙股斷裂(double-strand break, DSB)的同源重組(homologous recombination)修復機制產生缺陷，以致需仰賴替代機制進行修復，造成基因體的不穩定。因此，能夠造成 DSB 的藥品即會導致永久的 DNA 損傷，進而誘導癌細胞的細胞週期停滯(cell cycle arrest)和細胞凋亡(apoptosis)；這類藥品主要包括烷化劑(例如鉑類化療[platinum])和多聚 ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制劑(例如 olaparib)[3]。三陰性乳癌約有 14%~20% 的病人具有生殖細胞(germline) BRCA 1/2 基因突變，對這類藥品具有敏感性[6]。

以下重點摘要美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)於 2020 年發表的第二版乳癌臨床指引，和歐洲腫瘤醫學學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)於 2018 年發表的晚期乳癌國際共識指引中，對於本案目標族群「轉移性(stage IV)三陰性乳癌」的治療建議：

#### (一) NCCN 於 2020 年發表的第二版乳癌臨床指引[7]

根據臨床指引，轉移性或復發的三陰性乳癌主要以全身性治療(systemic therapy)直至疾病惡化或病人無法耐受藥品毒性，並接續下一線的全身性治療。大部分的病人皆可能接受多線的全身性治療以減輕晚期乳癌的負擔。受偏好的全身性治療選項以蒽環類(anthracycline)、紫杉醇類(taxane)、抗代謝劑(anti-metabolite)和微管抑制劑(microtubule inhibitor)等化學治療為主(category 2A)<sup>a</sup>；若病人具有生殖細胞(germline) BRCA1/2 突變，則可以鉑類化療 (category 2A)或是以 PARP 抑制劑(category 1)<sup>b</sup>作為治療選項；若病人具有 PD-L1 (Programmed cell death 1-ligand 1, 細胞程式死亡-配體 1)表現<sup>c</sup>，建議可合併 atezolizumab, albumin-bound paclitaxel (category 2A)。NCCN 指引所建議之轉移性三陰性乳癌全身性治療藥品詳如表三。

表三 美國 NCCN 指引對於復發或轉移性三陰性乳癌的全身性治療建議[7]

受偏好的治療	蒽環類：doxorubicin、liposomal doxorubicin
	紫杉醇類：paclitaxel
	抗代謝劑：capecitabine、gemcitabine
	微管抑制劑：vinorelbine、eribulin

<sup>a</sup> 基於較低的證據等級，NCCN 具有一致的共識認為此介入治療為適當的。

<sup>b</sup> 基於高證據等級，NCCN 具有一致的共識認為此介入治療為適當的。

<sup>c</sup> PD-L1 陽性定義為有 > 1% 腫瘤浸潤免疫細胞(tumor-infiltrating immune cell)具有 PD-L1 表現。

	若具有生殖細胞(germline) BRCA1/2 突變： <ul style="list-style-type: none"> <li>● PARP 抑制劑：olaparib、talazoparib</li> <li>● 鉑類化療：carboplatin、cisplatin</li> </ul>
	若為 PD-L1 陽性：合併 <u>atezolizumab, albumin-bound paclitaxel</u>
其他建議治療*	Cyclophosphamide、docetaxel、albumin-bound paclitaxel、epirubicin、ixabepilone
特定情況使用*	AC (合併 <u>doxorubicin, cyclophosphamide</u> )、EC (合併 <u>epirubicin, cyclophosphamide</u> )、CMF (合併 <u>cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil</u> )、合併 <u>docetaxel, capecitabine</u> 、GT (合併 <u>gemcitabine, paclitaxel</u> )、合併 <u>gemcitabine, carboplatin</u> 、合併 <u>paclitaxel, bevacizumab</u> 、carboplatin 合併 paclitaxel 或 albumin-bound paclitaxel

\* 偏好以單一化療 (sequential monotherapy) 進行接續治療，而將組合化學治療保留給具有高度腫瘤負擔、疾病進展快速、器官功能明顯惡化 (visceral crisis) 的病人。

## (二) ESMO 於 2018 年發表的晚期乳癌國際共識指引[8]

ESMO 臨床指引定義的晚期乳癌包括局部晚期乳癌(locally advanced breast cancer, LABC)和轉移性乳癌(metastatic breast cancer, MBC)。根據指引建議，對於非 BRCA 突變的晚期三陰性乳癌，沒有任何的臨床數據支持特定的化學治療建議，因此所有能夠用於 HER2 陰性的化療選項皆可用於晚期三陰性乳癌(證據等級 I；建議等級 A)<sup>d</sup>。在不考慮 BRCA 突變狀態的情況下，三陰性乳癌病人若先前曾以 anthracycline 類藥品(合併或不合併 taxane 類藥品)作為輔助(adjutant)化療或前導性輔助(neoadjuvant)化療，則 carboplatin 相較於 docetaxel 具有相當的療效及較低的毒性，因此可做為重要的治療選項(證據等級 I；建議等級 A)。

若病人為 BRCA 突變的三陰性乳癌，且先前曾以 anthracycline 類藥品(合併或不合併 taxane 類藥品)作為輔助化療及/或用於轉移性疾病階段，則鉑類化療為較受偏好的治療選項(證據等級 II；建議等級 A)<sup>e</sup>，而 PARP 抑制劑<sup>f</sup>(olaparib 或 talazoparib)則為一個合理的治療選擇(證據等級 I；建議等級 B)<sup>g</sup>。

整體而言，根據 ESMO 臨床指引的治療路徑，若病人被診斷為晚期三陰性

<sup>d</sup> 證據等級 I：證據來自至少一項設計良好的大型隨機對照試驗(低潛在偏差)，或納入無異質性且良好執行隨機對照試驗的統合分析研究；建議等級 A：強烈建議(strongly recommended)；具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益。

<sup>e</sup> 證據等級 II：證據來自小型隨機對照試驗或可能具有偏差的大型隨機對照試驗，或納入此類試驗或具有異質性試驗的統合分析研究。

<sup>f</sup> 此指引發表時，此類藥品之整體存活期(overall survival, OS)與標準單一化療相比無顯著差異。此外，尚未知 PARP 抑制劑與鉑類藥品相比的結果，亦未知其用於對鉑類藥品具有抗性的腫瘤之療效。

<sup>g</sup> 建議等級 B：一般建議(generally recommended)；中至強度的療效證據但臨床效益有限。

乳癌，則建議以單一化療進行接續治療(sequential single-agent chemotherapy)。若病人先前並未接受過 anthracycline 類或 taxane 類的藥品治療，建議可用 anthracycline 或 taxane 類化療。若病人先前使用過 anthracycline 類及/或 taxane 類的藥品治療，對於 BRCA 基因型為野生型(wild type)者，建議使用 vinorelbine、eribulin、capecitabine 或 carboplatin；對於具有 BRCA 突變者，同樣建議使用前述藥品，並以鉑類化療為較受偏好的治療選項，另尚可選用 PARP 抑制劑。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Olaparib 為一口服 PARP 抑制劑，衛生福利部核可之乳癌適應症為「單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞 BRCA1/2 (germline BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變的 HER2 (-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用」。建議者申請之給付適應症則限三陰性乳癌。

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)網站中的檢索資料，olaparib 的解剖化學治療分類代碼(Anatomical Therapeutic Chemical Code, ATC code)為 L01XX46，屬於其他抗腫瘤藥(other antineoplastic agents)類別。分類階層為 L01XX 的藥品，包含本案藥品在內共有 55 種，包括 amsacrine、asparaginase、altretamine、hydroxycarbamide、lonidamine、pentostatin、masoprocol、estramustine、tretinoin、mitoguazone、topotecan、tiazofurine、irinotecan、alitretinoin、mitotane、pegaspargase、bexarotene、arsenic trioxide、denileukin diftitox、bortezomib、celecoxib、anagrelide、oblimersen、sitimagene ceradenovec、vorinostat、romidepsin、omacetaxine mepesuccinate、eribulin、panobinostat、vismodegib、aflibercept、carfilzomib、idelalisib、sonidegib、belinostat、ixazomib、talimogene laherparepvec、venetoclax、vosaroxin、niraparib、rucaparib、etirinotecan pegol、plitidepsin、epacadostat、enasidenib、talazoparib、copanlisib、ivosidenib、glasdegib、entinostat、alpelisib、selinexor、tagraxofusp、belotecan 與本案藥品 olaparib。其中除了本案藥品外，於我國獲准適應症可用於轉移性乳癌的藥品包括 talazoparib 和 eribulin [9]。

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁中，以「乳癌」、「乳腺癌」、「乳房癌」、「癌症」、「惡性腫瘤」、「腫瘤」等關鍵字於適應症欄位，將註銷狀態設定為「未註銷」進行檢索，並綜合參考 NCCN 及 ESMO 臨床指引，以及比對各藥品許可適應症與健保給付規定後，本報告認為於我國目前可用於轉移性三陰性乳癌的藥品主要包括 doxorubicin、liposomal doxorubicin、epirubicin、paclitaxel、docetaxel、capecitabine、gemcitabine、vinorelbine、eribulin、carboplatin、cisplatin、cyclophosphamide、5-fluorouracil、methotrexate。



參考臨床指引，三陰性乳癌病人若先前未用過 anthracycline 類或 taxane 類化療，可能會優先選擇這類化療作為全身性治療，因此本報告認為接續在後使用的全身性治療藥品，包括鉑類化療(cisplatin、carboplatin)、抗代謝劑(capecitabine、gemcitabine)、微管抑制劑(vinorelbine、eribulin)等藥品的治療地位與本案藥品較為相近[7, 8, 10, 11]；相關藥品資料彙整如表四。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[9-11]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 <sup>h</sup>	劑型	單位含量	健保現行給付條件 <sup>i</sup>
L01BC05 Gemcitabine	與 paclitaxel 併用，可用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者。	注射劑	38、40 mg/mL	Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者。
		凍晶注射劑	200 mg、1 g	
L01BC06 Capecitabine	與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌患者。亦可單獨用於對紫杉醇(taxane)及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌患者。	膜衣錠	150、500 mg	1. Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌患者。 2. 單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌患者。
L01CA04 Vinorelbine	轉移性乳癌。	注射劑	10 mg/mL	限用於晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌患者。本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。
		軟膠囊劑	20、30 mg	
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘤劑。	注射劑	0.5、1 mg/mL	健保已給付，未另訂給付規範及條件。
L01XA02 Carboplatin	卵巢癌。	注射劑	10 mg/mL	1. 卵巢癌患者。 2. 腎功能不佳(CCr< 60)或曾做單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。
		注射液劑	10 mg/mL	
		注射液	10 mg/mL	
L01XX41 Eribulin	用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。	注射劑	0.5 mg/mL	1. 用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。 2. 每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估記錄，無疾病惡化方可繼續使用。

<sup>h</sup> 若為適應症包含乳癌之藥品，則僅列與乳癌相關之適應症。

<sup>i</sup> 若為給付條件較多之藥品，則此處僅列與乳癌相關之健保給付條件。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 <sup>h</sup>	劑型	單位含量	健保現行給付條件 <sup>i</sup>
L01XX46 Olaparib (本案藥品)	單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞 BRCA1/2 (germline BRCA1/2) 致病性或疑似致病性突變的 HER2(-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。	膜衣錠	100、 150 mg	建議收載中。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2020 年 1 月 14 日收到建議者提出的送審資料。

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

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2020 年 2 月 21 日止，於加拿大 CADTH 的加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)頁面中，以「olaparib」為關鍵字

進行檢索，共獲得 3 筆申請適應症為卵巢癌(ovarian cancer)、輸卵管癌(fallopian tube cancer)和原發性腹膜癌(primary peritoneal cancer)的資料，無與本案乳癌適應症相關之評估報告。

## (二) PBAC (澳洲)

截至 2020 年 2 月 21 日止，於澳洲 PBAC 的公開摘要文件(Public Summary Documents)頁面中，以「olaparib」為關鍵字進行檢索，共獲得 4 筆資料，申請之適應症為卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌，無與本案乳癌適應症相關之評估報告。

## (三) NICE (英國)

截至 2020 年 2 月 21 日止，於英國 NICE 的科技評價指引(technology appraisal guidance)頁面中，以「olaparib」為關鍵字進行檢索，共獲得 2 筆資料，申請之適應症為卵巢癌、輸卵管癌和原發性腹膜癌，無與本案乳癌適應症相關之評估報告。

## (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 2020 年 2 月 21 日止，於蘇格蘭 SMC 的網頁中，以「olaparib」為關鍵字進行檢索，共搜尋到 2 筆評估報告資料，申請之適應症為上皮卵巢癌(epithelial ovarian cancer)、輸卵管癌和原發性腹膜癌，無與本案乳癌適應症相關之評估報告。

### 2. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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	具生殖細胞 BRCA 1/2 突變的轉移性三陰性乳癌病人，且先前曾接受過化學治療
Intervention	Olaparib
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧/統合分析研究、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 2 月 11 日，以「olaparib」和「breast cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

## (2) 搜尋結果

2020 年 2 月 11 日以前述關鍵字進行檢索，分別於 Cochrane Library 得到 54 筆資料；PubMed 得到 7 筆資料；Embase 得到 20 筆資料。排除掉重複之文獻後共得到 70 筆資料。經過逐筆文獻標題及摘要閱讀後，排除與 PICOS 不符的文獻、與多數未於我國核准用於三陰性乳癌之標靶藥品<sup>k</sup>比較之網絡統合分析研究(network meta-analysis)、研討會摘要、登錄於臨床試驗相關平台之資訊、第一期或第二期臨床試驗文獻後，最後納入 1 項隨機對照試驗(randomized controlled trial)之 2 篇文獻進行相對療效及相對安全性探討。

此項納入的隨機對照試驗(OlympiAD 試驗)為本案藥品取得乳癌適應症之樞紐試驗，納入的受試者為 HER2 陰性，且具生殖細胞 BRCA 1/2 突變的轉移性乳癌病人，因此受試者包括荷爾蒙受體陽性及三陰性乳癌的病人。由於本案建議者申請之給付適應症限用於三陰性乳癌，以下將重點摘錄整體試驗相關內容(HER2 陰性的轉移性乳癌)，及三陰性乳癌次族群分析結果[12, 13]。

### A. 試驗設計

OlympiAD 試驗為一多中心、開放式作業(open-label)、第三期隨機對照試驗，目的為比較 olaparib 單一藥品治療與標準治療(standard therapy)，用於 HER2 陰性且具生殖細胞 BRCA 1/2 突變的轉移性乳癌病人，其相對療效及相對安全性。

<sup>k</sup> 其中僅 bevacizumab 於我國取得之許可適應症「與 paclitaxel 合併使用，可以做為 HER2 (-) 轉移性乳癌病人的第一線治療」涵蓋三陰性乳癌治療，惟此適應症尚未獲健保給付，且臨床地位與本案藥品不盡相符。

受試者的納入條件為滿 18 歲 HER2 陰性的轉移性乳癌病人，可為荷爾蒙受體陽性(ER 陽性、PR 陽性或兩者皆為陽性)或三陰性乳癌病人。病人須確診為生殖細胞 BRCA1/2 致病性(deleterious)或疑似致病性(suspected deleterious)突變，先前不能接受多於 2 次的轉移性化學治療，且須接受過 anthracycline (除非有禁忌症)和 taxane 作為前導性輔助化療、輔助化療或轉移性化療。若病人為荷爾蒙受體陽性，除非受試者因疾病而不適合使用內分泌治療，否則先前須至少接受過一次內分泌治療(endocrine therapy)作為輔助治療或轉移性治療並且於治療期間發生疾病惡化。另外，受試者允許於先前以鉑類化療作為前導性輔助治療或輔助治療，但最後一次投藥距離進入試驗的時間須至少間隔 12 個月；若先前是以鉑類化療做為轉移性治療，則於治療期間疾病需不能惡化。

隨機分派依照先前是否接受轉移性化學治療、荷爾蒙受體狀態、以及先前是否接受過含鉑化療進行分層(stratified)，並以 2：1 的比例隨機分派至 olaparib 組或標準治療組，其中標準治療組依照醫師選擇，可選用 capecitabine、eribulin mesylate 或 vinorelbine 進行治療<sup>1</sup>。兩治療組別皆持續治療至疾病惡化或出現無法接受的毒性為止，此試驗不允許轉換組別(crossover)至 olaparib 組<sup>m</sup>。

試驗的主要療效指標(primary endpoint)為無惡化存活期(progression-free survival, PFS)<sup>n</sup>。次要指標(secondary endpoint)包括安全性結果、整體存活期(overall survival, OS)、自隨機分派後發生第一次疾病惡化至發生第二次疾病惡化或死亡時間(time to second progression or death, PFS2)[由研究者評估]、客觀腫瘤反應率(objective response rate, ORR)和健康相關生活品質評估(health-related quality of life, HRQoL)。

## B. 受試者基期資料(baseline characteristic)

試驗共有 302 名受試者進行隨機分派，其中 205 名受試者分派至 olaparib 組，97 名受試者分派至標準治療組。標準治療組共有 91 名受試者有接受化學治療，其中有 41 名(45%)使用 capecitabine，34 名(37%)使用 eribulin，16 名(18%)使用 vinorelbine。整體而言，兩組間的人口學資料及基期資料良好平衡。詳細的受試者基期資料如表五整理。

截至分析主要療效指標的臨床數據擷取(data cut-off)時間(2016 年 12 月 9 日)，

<sup>1</sup> Olaparib 300 mg，一天 2 次。Capecitabine 每日口服 2500 mg/m<sup>2</sup>，等分為 2 次服用，共 14 天；eribulin mesylate 以靜脈輸注給予 1.4 mg/m<sup>2</sup>，於第 1 天和第 8 天給藥；vinorelbine 以靜脈輸注給予 30 mg/m<sup>2</sup>，於第 1 天和第 8 天給藥；3 種化療藥皆以 21 天為一週期。

<sup>m</sup> 然而，受試者仍可能在離開試驗後使用 PARP 抑制劑。於整體存活期最終分析時(2017 年 9 月 25 日)，olaparib 組及標準治療組分別有 1.1% 及 8.2% 後續使用 PARP 抑制劑，分別有 43.0% 及 45.4% 後續使用鉑類化療。

<sup>n</sup> 以「盲性中央獨立評估委員會(blinded independent central review, BICR)」評估，分析採意圖治療(intention-to-treat)分析。

仍有 36 名病人繼續使用 olaparib，及 3 人持續接受標準治療。Olaparib 組的追蹤時間中位數為 14.5 個月(範圍：2.1 至 29.5 個月)；標準治療組的追蹤時間中位數為 14.1 個月(範圍 0 至 28.2 個月)。

表五 受試者基期資料[12]

	<b>Olaparib 組 (N= 205)</b>	<b>標準治療組 (N= 97)</b>
年齡(歲)		
中位數	44	45
範圍	22 to 76	24 to 68
男性比例，n (%)	5 (2.4)	2 (2.1)
種族或民族，n (%)		
白人	134 (65.4)	63 (64.9)
亞洲人	66 (32.2)	28 (28.9)
其他	5 (2.4)	6 (6.2)
ECOG 日常體能狀態評估 <sup>o</sup> ，n (%)		
0 分	148 (72.2)	62 (63.9)
1 分	57 (27.8)	35 (36.1)
BRCA 突變型態，n (%)		
BRCA1	117 (57.1)	51 (52.6)
BRCA2	84 (41.0)	46 (47.4)
BRCA1 和 BRCA2	4 (2.0)	0
荷爾蒙受體狀態，n (%)		
荷爾蒙受體陽性	103 (50.2)	49 (50.5)
三陰性	102 (49.8)	48 (49.5)
新發轉移性乳癌，n (%)	26 (12.7)	12 (12.4)
先前以化療治療過轉移性乳癌，n (%)	146 (71.2)	69 (71.1)
先前以含鉑化療治療過乳癌，n (%)	60 (29.3)	26 (26.8)
≥ 2 個轉移部位，n (%)	159 (77.6)	72 (74.2)
轉移部位，n (%)		
僅有骨頭	16 (7.8)	6 (6.2)
其他	189 (92.2)	91 (93.8)
腫瘤大小可測量(measurable disease)，n (%)	167 (81.5)	66 (68.0)

### C. 相對療效結果

<sup>o</sup> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 日常體能狀態評估共分為 0 至 5 分，0 分代表無症狀，1 分代表輕微症狀。

## (a) 無惡化存活期(PFS)

主要療效指標之分析時間點為當 302 名受試者中的 234 名受試者(77.5%)發生疾病惡化或死亡時。根據試驗結果，olaparib 組與標準治療組的 PFS 中位數分別為 7.0 個月與 4.2 個月(HR: 0.58; 95% CI: 0.43 to 0.80;  $p < 0.001$ )<sup>P</sup>，顯示具生殖細胞 BRCA1/2 突變的 HER2 陰性轉移性乳癌病人，使用 olaparib 相較於使用單一化療，具有統計顯著較佳的 PFS。在第 12 個月時，olaparib 組和標準治療組分別有 25.9%和 15.0%病人尚未發生疾病惡化或死亡。

若進一步探討荷爾蒙受體狀態的次族群分析結果，荷爾蒙受體陽性受試者的 PFS 於 olaparib 組與標準治療組間並無統計顯著差異(8.3 個月 vs. 5.1 個月；HR: 0.82；95% CI: 0.55 to 1.26)；但三陰性乳癌的病人使用 olaparib 的 PFS 則顯著優於使用單一化療的組別(5.6 個月 vs. 2.9 個月；HR: 0.43；95% CI: 0.29 to 0.63)。詳細的 PFS 次族群分析結果如表六整理。

表六 無惡化存活期次族群分析結果[12]

次族群	發生事件病人數/總病人數 (%)		HR (95% CI)
	Olaparib 組	標準治療組	
全部受試者	163/205 (79.5)	71/97 (73.2)	0.58 (0.43 to 0.80)
是否接受過轉移性化療			
是	119/146 (81.5)	51/69 (73.9)	0.65 (0.47 to 0.91)
否	44/59 (74.6)	20/28 (71.4)	0.56 (0.34 to 0.98)
荷爾蒙受體狀態			
荷爾蒙受體陽性	82/103 (79.6)	31/49 (63.3)	0.82 (0.55 to 1.26)
三陰性	81/102 (79.4)	40/48 (83.3)	0.43 (0.29 to 0.63)
是否接受過含鉑化療			
是	50/60 (83.3)	21/26 (80.8)	0.67 (0.41 to 1.14)
否	113/145 (77.9)	50/71 (70.4)	0.60 (0.43 to 0.84)
腫瘤是否可測量			
是	139/165 (84.2)	56/72 (77.8)	0.58 (0.43 to 0.80)
否	24/40 (60.0)	15/25 (60.0)	0.57 (0.30 to 1.12)
隨機分派時是否疾病惡化			
是	127/159 (79.9)	53/73 (72.6)	0.60 (0.43 to 0.83)
否	36/46 (78.3)	18/24 (75.0)	0.72 (0.41 to 1.30)
BRCA 突變型態			
BRCA1	94/114 (82.5)	41/50 (82.0)	0.54 (0.37 to 0.79)
BRCA2	64/84 (76.2)	30/45 (66.7)	0.68 (0.45 to 1.07)

<sup>P</sup> 風險比值(hazard ratio, HR)；信賴區間(confidence interval, CI)。

次族群	發生事件病人數/總病人數 (%)		HR (95% CI)
	Olaparib 組	標準治療組	
年齡			
< 65 歲	154/194 (79.4)	67/93 (72.0)	0.66 (0.49 to 0.88)
≥ 65 歲	9/11 (81.8)	4/4 (100.0)	未計算
地區			
亞洲	46/59 (78.0)	21/28 (75.0)	0.57 (0.34 to 0.97)
歐洲	77/97 (79.4)	34/45 <sup>q</sup> (75.6)	0.71 (0.48 to 1.08)
北美洲和南美洲	40/49 (81.6)	16/24 (66.7)	0.39 (0.22 to 0.73)
種族			
白人	109/134 (81.3)	47/63 (74.6)	0.67 (0.48 to 0.95)
其他	54/71 (76.1)	24/34 (70.6)	0.51 (0.32 to 0.85)

## (b) 二次惡化存活期(PFS2)

於主要療效指標之分析時間點，試驗中共有 157 名受試者(52.0%)於第一次疾病惡化後發生第二次惡化或死亡。Olaparib 組與標準治療組的 PFS2 分別為 13.2 個月和 9.3 個月(HR: 0.57; 95% CI: 0.40 to 0.83; p= 0.003)，顯示具生殖細胞 BRCA1/2 突變的 HER2 陰性轉移性乳癌病人，使用 olaparib 相較於使用單一化療，具有統計顯著較佳的 PFS2。

若進一步探討荷爾蒙受體狀態的次族群分析結果，三陰性乳癌病人使用 olaparib 相較於使用單一化療，並無統計顯著較佳的 PFS2 (9.9 個月 vs. 8.3 個月；HR: 0.69；95% CI: 0.44 to 1.10)。

## (c) 整體存活期(OS)

在 OS 方面，於主要療效指標分析的時間點(2016 年 12 月 9 日)，olaparib 組與標準治療組分別有 94 名(45.9%)和 46 名(47.4%)受試者死亡。Olaparib 組的 OS 中位數為 19.3 個月，標準治療組的 OS 中位數為 19.6 個月，兩治療組別並無統計顯著差異(HR: 0.90; 95% CI: 0.63 to 1.29; p= 0.57)。

於整體存活期最終分析時(2017 年 9 月 25 日)，共有 192 名(64%)受試者死亡。其中 olaparib 組有 130 名(63.4%)死亡，OS 中位數為 19.3 個月；標準治療組有 62 名(63.9%)死亡，OS 中位數為 17.1 個月。上述結果顯示具生殖細胞 BRCA1/2 突變的 HER2 陰性轉移性乳癌病人，使用 olaparib 與相較於使用單一化療，整體存活結果並無統計顯著差異(HR: 0.90; 95% CI: 0.66 to 1.23; p= 0.513)<sup>f</sup>。若進一步探

<sup>q</sup> 因參考文獻所列病人數與百分比有出入，故此處另參考歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的藥品審查報告更正數據[14]。

<sup>f</sup> Olaparib 組與標準治療組對設限(censored)病人的追蹤時間中位數分別為 25.3 和 26.3 個月。



討荷爾蒙受體狀態的次族群分析結果，三陰性乳癌病人使用 olaparib 或單一化療，OS 結果亦無統計顯著差異(17.4 個月 vs. 14.9 個月；HR: 0.93; 95% CI: 0.62 to 1.43)。詳細的最終 OS 次族群分析結果如表七整理。

表七 最終整體存活期分析之次族群分析結果[13]

次族群	發生事件病人數/總病人數 (%)		HR (95% CI)
	Olaparib 組	標準治療組	
全部受試者	132/205 (63)	62/97 (64)	0.90 (0.66 to 1.23)
是否接受過轉移性化療			
是	100/146 (69)	41/69 (59)	1.13 (0.79 to 1.64)
否	30/59 (51)	21/28 (75)	0.51 (0.29 to 0.90)
荷爾蒙受體狀態			
荷爾蒙受體陽性	58/103 (56)	29/49 (59)	0.86 (0.55 to 1.36)
三陰性	72/102 (71)	33/48 (69)	0.93 (0.62 to 1.43)
是否接受過含鉑化療			
是	42/60 (70)	19/26 (73)	0.83 (0.49 to 1.45)
否	88/145 (61)	43/71 (61)	0.91 (0.64 to 1.33)
腫瘤是否可測量			
是	112/165 (68)	50/72 (69)	0.85 (0.61 to 1.19)
否	18/40 (45)	12/25 (48)	0.90 (0.44 to 1.91)
隨機分派時是否疾病惡化			
是	102/159 (64)	48/73 (66)	0.85 (0.61 to 1.20)
否	28/46 (61)	14/24 (58)	1.08 (0.58 to 2.11)
BRCA 突變型態			
BRCA1	78/114 (68)	37/50 (74)	0.83 (0.57 to 1.25)
BRCA2	47/84 (56)	25/45 (56)	0.90 (0.56 to 1.48)
年齡			
< 65 歲	126/194 (65)	59/93 (63)	0.95 (0.70 to 1.31)
≥ 65 歲	4/11 (36)	3/4 (75)	未計算
地區			
亞洲	33/59 (56)	16/28 (57)	0.96 (0.54 to 1.79)
歐洲	63/97 (65)	29/45 (64)	0.97 (0.63 to 1.53)
北美洲和南美洲	34/49 (69)	17/24 (71)	0.66 (0.38 to 1.21)
種族			
白人	89/134 (66)	41/63 (65)	0.90 (0.63 to 1.32)
其他	41/71 (58)	21/34 (62)	0.89 (0.53 to 1.53)

(d) 腫瘤客觀反應率(ORR)

於主要療效指標分析的時間點，olaparib 組的 ORR 為 59.9% (95% CI: 52.0 to 67.4)；標準治療組的 ORR 為 28.8% (95% CI: 18.3 to 41.3)。兩組分別有 9%和 1.5%的受試者達完全反應(complete response)。

根據三陰性乳癌的次族群分析結果，olaparib 組和標準治療組的 ORR 分別為 54.7%和 21.2%。詳細的次族群分析結果如表八整理。

表八 客觀腫瘤反應率次族群分析結果[12]

N (%)	Olaparib 組 (N= 167)	標準治療組 (N= 66)
先前是否接受過轉移性化療		
是	68 (58.1)	17 (34.7)
否	32 (64.0)	2 (11.8)
荷爾蒙受體狀態		
荷爾蒙受體陽性	53 (65.4)	12 (36.4)
三陰性	47 (54.7)	7 (21.2)
先前是否接受過含鉑化療		
是	23 (46.0)	4 (26.7)
否	77 (65.8)	15 (29.4)

#### (e) 病人生活品質

病人生活品質評估所採量表為歐洲癌症治療與研究組織 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)所發展的 30 項目生活品質問卷(30-item Quality of Life Questionnaire, QLQ-C30)，分數越高(0 至 100 分)代表生活品質愈佳。

Olaparib 組與標準治療組的平均基期分數(± SD)分別為 63.2 ± 21.0 分和 63.3 ± 21.2 分；校正後的平均改善分數(± SE)分別為 3.9 ± 1.2 和 -3.6 ± 2.2<sup>s</sup>，兩組的差值為 7.5 分(95% CI: 2.5 to 12.4; p= 0.004)，具統計顯著差異，顯示具生殖細胞 BRCA1/2 突變的 HER2 陰性轉移性乳癌病人，使用 olaparib 與相較於使用單一化療，具有小幅較佳的健康相關生活品質改善；惟解讀時需留意開放式作業可能帶來的偏差。

#### D. 相對安全性結果

於主要療效指標分析的時間點，olaparib 組和標準治療組的治療持續時間 (treatment duration)分別為 8.2 個月(範圍：0.5 至 28.7 個月)和 3.4 個月(範圍：0.7

<sup>s</sup> Standard deviation (SD)：標準差；standard error (SE)：標準誤差。

至 23.0 個月)。表九所列為任一治療組別發生率至少 15%的不良事件(adverse events)，其中 olaparib 組相對發生較多的不良事件為貧血、噁心、嘔吐、疲勞、頭痛和咳嗽；標準治療組相對發生較多的不良事件為嗜中性球低下(neutropenia)、肢端紅腫症(palmar-plantar erythrodysesthesia)以及肝臟功能酵素(liver-function enzyme)濃度上升。

表九 不良事件摘要[12]

N (%)	Olaparib 組 (N= 205)		標準治療組 (N= 91)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
任何不良事件	199 (97.1)	75 (36.6)	88 (96.7)	46 (50.5)
貧血	82 (40.0)	33 (16.1)	24 (26.4)	4 (4.4)
嗜中性球低下	56 (27.3)	19 (9.3)	45 (49.5)	24 (26.4)
白血球數下降	33 (16.1)	7 (3.4)	19 (20.9)	9 (9.9)
噁心	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)
嘔吐	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)
腹瀉	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0
食慾下降	33 (16.1)	0	11 (12.1)	0
疲勞	59 (28.8)	6 (2.9)	21 (23.1)	1 (1.1)
頭痛	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)
發熱	29 (14.1)	0	16 (17.6)	0
咳嗽	35 (17.1)	0	6 (6.6)	0
ALT 濃度增加	23 (11.2)	3 (1.5)	16 (17.6)	1 (1.1)
AST 濃度增加	19 (9.3)	5 (2.4)	15 (16.5)	0
肢端紅腫症	1 (0.5)	0	19 (20.9)	2 (2.2)
因不良事件而降低劑量	52 (25.4)	NA	28 (30.8)	NA
因不良事件而治療中斷或延後	72 (35.1)	NA	25 (27.5)	NA
因不良事件而停止治療	10 (4.9)	NA	7 (7.7)	NA

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; NA: not applicable

#### E. 小結

在相對療效方面，針對具生殖細胞 BRCA1/2 突變的「三陰性轉移性乳癌」病人，使用 olaparib 相較於單一化療，具有統計顯著較佳的 PFS，其中 PFS 中位數較單一化療多 2.7 個月，且惡化或死亡風險降低 57%，但 OS 則無統計顯著差異。在安全性方面，olaparib 組相較於單一化療，3 級以上不良事件發生率分別為 36.6%和和 50.5%；因藥品毒性而停止治療的比率則分別為 4.9%和 7.7%。

## (五) 建議者提供之資料

建議者自評 Lynparza (olaparib) 為突破創新新藥，並提供藥物納入全民健康保險給付建議書一份及附件 14 項，並於送審資料第 11 節執行系統性文獻回顧。整體而言，建議者提供的相對療效相關資料完整。

## 四、療效評估結論

### 1. 療效參考品

根據臨床指引並綜合參考我國健保給付規定，三陰性乳癌的治療以單一化療為主，首選為 anthracycline 類(doxorubicin、epirubicin)和 taxane 類(paclitaxel、docetaxel)藥品，而接續的全身性治療藥品包括 cisplatin、carboplatin、capecitabine、gemcitabine、vinorelbine、eribulin 與本案藥品 olaparib 皆為二線治療。另外依據樞紐試驗(OlympiAD 試驗)，本品與 capecitabine、vinorelbine 和 eribulin 具有直接比較，因此建議 capecitabine、vinorelbine 和 eribulin 為合適的療效參考品。而臨床指引對於具有 BRCA 突變之 TNBC 病人建議使用的鉑類化療(如 cisplatin)亦可為潛在療效參考品。

### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2020 年 2 月 21 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 網頁，以「olaparib」為關鍵字進行檢索，未查詢到與本案申請適應症相關之評估報告。

### 3. 相對療效與相對安全性

2020 年 2 月 11 日以「olaparib」為關鍵字進行檢索，分別於 Cochrane Library 得到 54 筆資料；PubMed 得到 7 筆資料；Embase 得到 20 筆資料。經過逐筆文獻標題和摘要閱讀後，最後納入 OlympiAD 試驗之 2 篇文獻進行探討。

OlympiAD 試驗為一多中心、開放式作業(open-label)、第三期隨機對照試驗，目的為比較 olaparib 單一藥品治療與 capecitabine、eribulin 或 vinorelbine 等單一化療，用於 HER2 陰性且具生殖細胞 BRCA1/2 突變的轉移性乳癌病人，其相對療效及相對安全性。其中受試者包含荷爾蒙受體陽性和三陰性乳癌的病人，先前皆未接受多於 2 次的轉移性化療。

根據 OlympiAD 試驗的三陰性乳癌次族群分析結果，於第一次的主要療效分析時(臨床數據擷取時間：2016 年 12 月 9 日)，三陰性乳癌病人使用 olaparib 和

單一化療的 PFS 分別為 5.6 個月和 2.9 個月(HR: 0.43; 95% CI: 0.29 to 0.63)，兩組具統計顯著差異。根據最終存活分析(臨床數據擷取時間：2017 年 9 月 25 日)，三陰性乳癌病人使用 olaparib 和單一化療的 OS 分別為 17.4 個月和 14.9 個月(HR: 0.93; 95% CI: 0.62 to 1.43)，兩組不具統計顯著差異。總結而言，針對生殖細胞 BRCA1/2 突變的三陰性轉移性乳癌病人，使用 olaparib 相較於單一化療，具有顯著較佳的 PFS，OS 則無統計顯著差異。

在安全性方面，olaparib 組相較於單一化療組，3 級以上不良事件發生率分別 36.6%和 50.5%；因藥品毒性而停止治療的比率分別為 4.9%和 7.7%。Olaparib 治療組別常見的不良事件主要為貧血、噁心、嘔吐、疲勞、頭痛和咳嗽。

#### 4. 醫療倫理

目前無系統性蒐集之相關資訊可供參考。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本適應症之給付建議提出國內藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2020 年 2 月 21 日止查無資料。
電子資料庫	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關成本效益研究資料。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

於 2020 年 2 月 21 日以關鍵字 olaparib 或 Lynparza 搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH) 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 公開網頁，並未有 olaparib 用於乳癌之相關經濟評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲)

於 2020 年 2 月 21 日以關鍵字 olaparib 或 Lynparza 搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網頁，並未有 olaparib 用於乳癌之相關經濟評估報告。

### 3. NICE (英國)

於 2020 年 2 月 21 日以關鍵字 olaparib 或 Lynparza 搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，並未有 olaparib 用於乳癌之相關經濟評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

於 2020 年 2 月 21 日以關鍵字 olaparib 或 Lynparza 搜尋蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁，並未有 olaparib 用於乳癌之相關經濟評估報告。

### 5. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：breast cancer 排除條件：無
<b>Intervention</b>	olaparib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 2 月 3 日，以 olaparib、breast cancer 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

#### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，共查獲 1 篇有關 olaparib 用於乳癌之相關經濟評估研究，文章主要內容摘要如後：

Saito 等人於 2019 年發表之研究[15]，其研究主要目的是針對 BRCA1/2 變異之轉移性乳癌患者的成本效益評估。此研究以日本健康照護付費者觀點，評估期間為 5 年，以決策樹結合馬可夫模型進行分析。研究以使用 olaparib 單一療法且帶有 BRCA1/2 基因型變異作為實驗組；對照策略則為標準化學治療組<sup>†</sup>，該組病人含經 BRCA1/2 基因型檢測無變異或未經基因檢測之病人。馬可夫模型包含無惡化存活期以及疾病惡化兩種狀態，狀態間轉換的機率來自於臨床試驗 OlympiAD，效用參數則參考其它已發表文獻。此分析模型僅納入直接醫療花費，包含 olaparib 藥費、化療藥費以及 BRCA1/2 檢測費用。分析結果顯示，olaparib 組相對於標準化學治療組增加了 0.037 QALY，增加的成本為 536,152 日圓，其 ICER 值約為每增加一個 QALY 需花費 14,677,259 日圓/QALY（相當於 131,047 美金/QALY）。倘若願付價格 (willingness to pay) 設定為 1,200 萬日圓，則 olaparib 單一療法搭配 BRCA1/2 變異檢測僅有 2% 的機率符合成本效益；倘若願付價格為 4,000 萬日圓，則有 85% 的機率符合成本效益。因此，研究認為 olaparib 單一療法搭配 BRCA1/2 變異檢測用於治療轉移性乳癌的病人相對於標準化學治療並不符合成本效益。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其它關於本品用於乳癌之相關成本效益研究資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據國健署公布的 2016 年癌症登記報告[16]，台灣癌症發生率以女性乳癌位居國內十大癌症之首，粗發生率及年齡標準化發生率分別為每十萬人口 107.20 人及 72.99 人，其中第四期轉移性乳癌佔乳癌發生人數約 6.90%。另依據衛生福利部中央健康保險署公告之全民健保惡性腫瘤醫療支出「排名前十大癌別之醫療費用支出統計表」[17]，2018 年乳癌之就醫人數為 134,294 人，藥費約為 67.3 億元，醫療費用約為 143.6 億元，占整體癌症醫療費用的 13.7%，為僅次於氣管、支氣管和肺癌的高醫療費用支出癌症。

<sup>†</sup> 化學治療包含：(1) 接受口服 capecitabine 2500 mg/m<sup>2</sup> 14 天(以 21 天為一周期) 或 (2) 接受靜脈注射 eribulin 1.4 mg/m<sup>2</sup> (以 21 天為一周期，於第 1 天和第 8 天施打) 或 (3) 接受靜脈注射 vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> (以 21 天為一周期，於第 1 天和第 8 天施打)。



## (二) 核價參考品之建議

建議者申請將本品以第一類新藥進行收載，倘若經審議認定本品屬第一類新藥，則本品不需要核價參考品；然若本品經審議不屬於第一類新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量說明如下：

本品在 WHO ATC/DDD Index 2020[9]編碼為 L01XX46，屬「L01XX：Other antineoplastic agents」類。而同屬 L01XX，且經查詢衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證」網頁[10]以及健保用藥品項查詢[18]，目前於我國已獲給付且同屬治療乳癌的品項為 eribulin (L01XX41)，然而此成分之藥理作用與本品不同。基於以上考量，本報告認為目前沒有合適的核價參考品。

## (三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，依建議之健保給付之適應症，預估本品納入健保給付用於乳癌治療之使用人數約為第一年 20 人至第五年 30 人，本品年度藥費約為第一年約為 2,300 萬元至第五年約 2,800 萬元，建議者假設本品之臨床地位屬於新增關係，因此年度藥費即為財務影響。建議者提供藥品給付協議方案，因該方案屬廠商機密，本報告因此不呈現該給付協議之財務影響結果。有關建議者分析的財務影響相關假設說明如後：

1. 臨床地位：建議者認為對於「單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具生殖細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變的 ER(-) & PR(-) & HER(-) 三陰性轉移性乳癌成人病人」之族群，本品屬於新增的臨床地位。
2. 目標族群
  - (1) 建議者以 2012 年至 2016 年癌症登記年報[16]的女性乳癌粗發生率為推估基礎，以五年發生率算複合成長率為 4.35%，推估 2020 年至 2024 年的乳癌發生率，並乘上國發會推估 2020 年至 2024 年女性人口數，作為女性乳癌每年新增病人數。上述每年新增病人數，再以 2012 年至 2016 年癌症年報中，第四期佔全體乳癌患者之比例約 6.5%，以及文獻[19, 20]假設三陰性乳癌佔整體癌症的比例約 20%，推估轉移性三陰性乳癌女性成人病人數。
  - (2) 因使用本品病人需具生殖細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變，建議者自行假設約有 80% 的病人會進行 BRCA 基因檢測，並且根據文獻[21]假設約有 14.6% 的病人具有生殖細胞 BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變。

3. 本品使用人數：建議者假設本品納入給付用於三陰性乳癌後，因目前無其它 PARP<sup>u</sup>抑制劑納入給付用於乳癌，上述目標族群皆會使用本品。推估本品納入給付用於三陰性乳癌後，使用本品的人數約為第一年 20 人至第五年 30 人。
4. 本品年度藥費：建議者以臨床試驗中三陰性乳癌整體用藥時間中位數為 5.6 個月估算療程藥費。以本品建議價格，每天服用 4 顆，每月使用 28 天，使用 5.6 個月估算，預估本品納入給付後的年度藥費約為第一年 2,300 萬元至第五年約 2,800 萬元。
5. 財務影響：綜合上述，預估本品納入給付用於三陰性乳癌後，使用的人數約為第一年 20 人至第五年 30 人，本品的年度藥費約為第一年 2,300 萬元至第五年 2,800 萬元。因建議者假設本品之臨床地位屬於新增關係，因此年度藥費即為財務影響。

本報告認為建議者預估本品用於轉移性三陰性乳癌的財務影響於人數方面有低估的疑慮。本報告針對建議者財務影響評估之相關評論陳述如下：

1. 臨床地位：根據建議者所提之給付規定，本報告經諮詢臨床專家，認為本品倘若納入給付，會使轉移性三陰性乳癌新增一線治療選擇，因此本品屬於新增的臨床地位，建議者假設屬合理。
2. 目標族群：
  - (1) 本報告認為建議者估算人數未包含復發轉移性乳癌病人數。建議者估算方式僅納入每年新發乳癌個案中屬轉移性乳癌之人數，此估算方式會忽略考量部分個案為更早年度已診斷為早期乳癌，而近年才發生復發轉移的乳癌病人，因此會有低估人數的疑慮。本報告為估算復發轉移性乳癌病人數，另外參考文獻[22]，顯示約有近 10% 的病人於五年內復發且為遠端轉移，因此假設每年約有 2% 的病人會從早期乳癌<sup>v</sup>復發成轉移性乳癌。
  - (2) 本品未限制使用性別，然而考量男性乳癌每年的發生率極低，本報告認為建議者僅估算女性轉移性乳癌尚屬合理。
  - (3) 有關三陰性乳癌之比例，本報告經文獻搜尋[20]以及專家諮詢，顯示比例介於 15-20%，因專家表示三陰性乳癌轉移的比例較高，因此本報告同建議者採用 20% 計算。
  - (4) 有關 BRCA1/2 基因檢測率，本報告認為倘若本品納入給付，因為病人須經基因檢測才能使用本品，檢測率可能會較高。另有關 BRCA1/2 突變比例，本報告經文獻搜尋結果顯示介於 10-30% 不等[23-26]。因 BRCA1/2 基因檢測率及 BRCA1/2 突變比例參數皆具有不確定性，因此本報告以敏感度分析呈現其可能的結果。

<sup>u</sup> PARP(poly ADP- ribose polymerase)抑制劑(PARP inhibitor)

<sup>v</sup> 包含第一期至第三期乳癌。

- (5) 綜合上述，本報告預估本品納入給付後，本品的目標族群約為第一年 50 人至第五年 60 人。
3. 本品使用人數：本報告認為建議者假設屬合理，因此本品的使用人數同目標族群，預估約為第一年 50 人至第五年 60 人。
4. 本品年度藥費：本報告認為建議者估算之療程藥費有低估的疑慮。考量建議者所擬定之給付規定，本報告參考臨床試驗文獻[12]以使用本品的無惡化存活時間估算本品的療程藥費。以本品建議價格，每天服用 4 顆，每月使用 30 天，使用 7 個月估算，預估本品納入給付後的年度藥費約為第一年 6,600 萬元至第五年 7,800 萬元。
5. 其它醫療費用
- (1) 本品屬於新增之治療線別，因此無須計算取代藥費。然而，根據該臨床試驗[12]的存活分析顯示，本品的使用於整體的存活時間並無顯著延長。本報告考量此一情境，認為本品納入給付仍可取代目前使用化療之費用，因此計算可能的其它醫療費用節省。
- (2) 因本品僅需「曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療」上述任一化療即可使用，因此可能取代的化療品項包含轉移性乳癌的一線及二線以上用藥<sup>w</sup>。
- (3) 本報告以健保資料庫分析轉移性乳癌使用各化療藥品之市佔比例，並以該化療現行給付價格和仿單建議使用量，以及臨床試驗中整體對照組約使用 4.2 個月化療，估算可能的節省費用。預估本品納入給付後，可能取代的化療費用約為第一年 500 萬元至第五年 600 萬元。
- (4) 使用本品須先進行 BRCA 基因檢測，然而目前此檢測尚未通過給付，因此其它醫療費用未將此納入考量。
6. 財務影響：綜合上述，本品倘若納入給付後，預估本品用於治療轉移性三陰性乳癌的部分，使用本品的人數約為第一年 50 人至第五年 60 人，年度藥費約為第一年 6,600 萬元至第五年 7,800 萬元，考量可取代的化療費用後，預估本品的財務影響約為第一年 6,100 萬元至第五年 7,200 萬元。本案建議者提供給付協議方案，因該方案屬廠商機密，本報告未呈現該給付協議之財務影響結果。
7. 敏感度分析：
- (1) BRCA1/2 基因檢測率：倘若將基因檢測率調整為 100%，則使用本品的人數約為第一年 60 人至第五年 70 人，財務影響則約為第一年 7,600 萬元至第五年 9,100 萬元。
- (2) BRCA1/2 突變比例：倘若依據文獻[24]調整 BRCA1/2 突變的比例為 28.5%，則使用本品的人數約為第一年 100 人至第五年 110 人，財務影響則約為第一

<sup>w</sup> 轉移性乳癌的一線以及二線以上用藥包含：doxorubicin、epirubicin、paclitaxel、docetaxel、gemcitabine、vinorelbine、capecitabine、eribulin、carboplatin、cisplatin。

年 1.2 億元至第五年 1.4 億元。

- (3) 倘若上述 BRCA1/2 基因檢測率以及 BRCA1/2 突變比例皆調整至最大值，則使用本品的人數約為第一年 120 人至第五年 140 人，財務影響則約為第一年 1.5 億元至第五年 1.8 億元。

## 七、經濟評估結論

1. 本報告經搜尋各國家醫療科技評估組織有關本品用於轉移性三陰性乳癌的收載建議，直至 2020 年 2 月 21 日為止，未有相關收載建議報告。
2. 有關本品用於轉移性三陰性乳癌的財務影響估算，本報告認為建議者預估人數過低，忽略考量部分從早期乳癌復發成轉移性乳癌之人數。經本報告調整計算後，預估本品年度藥費約為第一年 6,600 萬元至第五年 7,800 萬元，考量可取代的化療費用後，預估本品的財務影響約為第一年 6,100 萬元至第五年 7,200 萬元。
3. 本品申請的給付適應症除了本報告的轉移性三陰性乳癌，亦申請用於卵巢癌。倘若兩適應症皆納入給付，則本品的年度藥費約為第一年 3.5 億元至第五年 7 億元，財務影響約為第一年 3.4 億元至第五年 7 億元。此外，使用本品須先進行 BRCA 基因檢測率，然而目前此檢測尚未通過給付，因此財務影響未將此納入考量。
4. 本案建議者提供藥品給付協議方案，因該方案屬廠商機密，本報告未呈現該給付協議之財務影響結果。

## 參考資料

1. Lee KL, Kuo YC, Ho YS, Huang YH. Triple-Negative Breast Cancer: Current Understanding and Future Therapeutic Breakthrough Targeting Cancer Stemness. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(9).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018; 68(6): 394-424.
3. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer discovery* 2019; 9(2): 176-198.
4. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation* 2011; 121(7): 2750-2767.
5. Anders CK, Carey LA. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer. UpToDate. Published 2020. Accessed February 12, 2020.
6. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Critical reviews in oncology/hematology* 2020; 145: 102855.
7. Gradisher WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer, Version 2. 2020 - February 05, 2020. National Comprehensive Cancer Network. Published 2020. Accessed February 10, 2020.
8. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(8): 1634-1657.
9. ATC/DDD Index 2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XX&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX&showdescription=no). Published 2020. Accessed February 10, 2020.
10. 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2020. Accessed February 13, 2020.
11. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-109 年版. 衛生福利部中央健康保險署. Published 2020. Accessed February 13, 2020.
12. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in

- Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine* 2017; 377(6): 523-533.
13. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(4): 558-566.
  14. Lynparza-H-C-3726-II-0020: EPAR - Assessment Report - Variation. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza#product-information-section>. Published 2019. Accessed February 20, 2020.
  15. Saito S, Nakazawa K, Nagahashi M, Ishikawa T, Akazawa K. Cost-effectiveness of BRCA1/2 mutation profiling to target olaparib use in patients with metastatic breast cancer. *Personalized medicine* 2019; 16(6): 439-448.
  16. 衛生福利部國民健康署 . 癌症登記報告 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/TopicList.aspx?nodeid=269>. Accessed Mar.1, 2020.
  17. 衛生福利部中央健康保險署. 107 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D). Published 2018. Accessed Mar.1, 2020.
  18. 衛生福利部中央健康保險署 . 健保用藥品項查詢 . <http://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed Mar.1, 2020.
  19. Yao-Lung K, Dar-Ren C, Tsai-Wang C. Clinicopathological features of triple-negative breast cancer in Taiwanese women. *International journal of clinical oncology* 2011; 16(5): 500-505.
  20. Lin C, Chien SY, Kuo SJ, et al. A 10-year follow-up of triple-negative breast cancer patients in Taiwan. *Japanese journal of clinical oncology* 2012; 42(3): 161-167.
  21. Robertson L, Hanson H, Seal S, et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *British journal of cancer* 2012; 106(6): 1234-1238.
  22. van Roozendaal LM, Smit LHM, Duijsens G, et al. Risk of regional recurrence in triple-negative breast cancer patients: a Dutch cohort study. *Breast cancer research and treatment* 2016; 156(3): 465-472.
  23. Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer.

- Breast cancer research and treatment* 2015; 150(1): 71-80.
24. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Annals of surgical oncology* 2013; 20(10): 3254-3258.
  25. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011; 17(5): 1082-1089.
  26. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast cancer research and treatment* 2014; 145(3): 707-714.

## 附錄

## 附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

<b>Cochrane Library</b>			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/2/11	#1	Olaparib	396
	#2	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12,708
	#3	"triple-negative breast cancer"	1,033
	#4	#1 and (#2 or #3)	54
<b>PubMed</b>			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/2/11	#1	"olaparib"[Supplementary Concept] OR "olaparib"[All Fields]	1,256
	#2	"breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]	401,555
	#3	#1 AND #2	398
	#4	#3 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	7
<b>Embase</b>			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/2/11	#1	olaparib'/exp OR olaparib	4,722
	#2	breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	550,287
	#3	#1 AND #2	1,760
	#4	#3 AND [article]/lim	599
	#5	#4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	20



## 附錄二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		篇數	篩選後篇數	
Pubmed	2020.2.3	#1	(breast) OR "Breast Neoplasms"[Mesh]	500256	0
		#2	(Lynparza) OR Olaparib	1248	
		#3	((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis))) OR economic evaluation	279600	
		#1 AND #2 AND #3		1	
EMBASE	2020.2.3	#1	'breast tumor'/exp OR 'breast tumor'	541792	1
		#2	'olaparib'/exp OR olaparib	4675	
		#3	'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'	303272	
		#1 AND #2 AND #3		22	
Cochrane Library	2020.2.3	Search all text: (Olaparib) AND (cost) AND (breast cancer)		4	0