



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)^a</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		

^a 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：^b

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^c (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^d 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)^e。

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)	7.0 個月	13.2 個月	19.3 個月	59.9% (9%)
單一化療 (97 人)	4.2 個月	9.3 個月	17.1 個月	28.8% (1.5%)

^b 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。

^c 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。

^d 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。

^e 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)	0.58 (0.43, 0.80)	0.57 (0.40, 0.83)	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 ^f	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。

^f 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 ^g	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 	<ol style="list-style-type: none"> 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。 	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 ² ，然後停藥 7 天。	建議劑量為 1.4 mg/m ² ，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 ² 。

^g 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)^a；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)^b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^c，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

^a 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。

^b 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。

^c 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"> ● PARP 抑制劑：olaparib、talazoparib ● 鉑類化療：carboplatin、cisplatin
	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)^d。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)^e，而 PARP 抑制劑^f(olaparib 或 talazoparib)則為一個合理的治療選擇(證據等級 I；建議等級 B)^g。

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

^d 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。

^e 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。

^f 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。

^g 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 ^h	劑型	單位含量	健保現行給付條件 ⁱ
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。

^h 若為適應症包含乳癌之藥品，則僅列與乳癌相關之適應症。

ⁱ 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 ^h	劑型	單位含 量	健保現行給付條件 ⁱ
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^k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。

^k 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¹。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^m。

試驗的主要療效指標(primary endpoint)為無惡化存活期(progression-free survival, PFS)ⁿ。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)，

¹ Olaparib 300 mg，一天 2 次。Capecitabine 每日口服 2500 mg/m²，等分為 2 次服用，共 14 天；eribulin mesylate 以靜脈輸注給予 1.4 mg/m²，於第 1 天和第 8 天給藥；vinorelbine 以靜脈輸注給予 30 mg/m²，於第 1 天和第 8 天給藥；3 種化療藥皆以 21 天為一週期。

^m 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。

ⁿ 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]

	Olaparib 組 (N= 205)	標準治療組 (N= 97)
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 ^o ，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

^o 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; $p < 0.001$)^P，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)

^P 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 ^q (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)^f。若進一步探

^q 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]。

^f 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^s，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

^s 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：

Population	納入條件：breast cancer 排除條件：無
Intervention	olaparib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	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[†]，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。

[†] 化學治療包含：(1) 接受口服 capecitabine 2500 mg/m² 14 天(以 21 天為一周期) 或 (2) 接受靜脈注射 eribulin 1.4 mg/m² (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/m² (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^u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^v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。

^u PARP(poly ADP- ribose polymerase)抑制劑(PARP inhibitor)

^v 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^w。
- (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

^w 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. 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. 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

Cochrane Library			
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
PubMed			
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
Embase			
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