

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Lynparza

學名：olaparib

事由：

- 一、有關 Lynparza (olaparib, 以下簡稱本品) 用於去勢療法無效的轉移性攝護腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 (以下簡稱建議者) 依據民國 111 年 1 月健保藥品專家諮詢會議建議暫不擴增給付之結論, 重新檢附新事證資料、提出降價與藥品給付協議方案, 並據此更新財務影響推估資料。
- 二、爰此, 衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)再次函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)進行評估; 基於查驗中心已於民國 110 年 11 月完成一份醫療科技評估報告, 此次評估重點將著重在建議者提供之新事證資料內容, 並更新財務影響評估結果, 以供健保相關審議會議參考。
- 三、本案後經民國 112 年 4 月藥品專家諮詢會議討論, 結論為建議擴增給付範圍並建議調降本品價格, 因此本報告據以更新財務影響推估。

完成時間：民國 112 年 08 月 04 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 111 年 5 月 23 日止, 相比查驗中心於 110 年 11 月完成的醫療科技評估報告, 此次尋獲澳洲 PBAC 及英國 NICE 後續更新的評估報告, 詳如後表彙整。

<p>加拿大 CADTH</p>	<p>於民國 110 年 4 月公告, 建議給付 olaparib 做為單一治療用於遺傳性及/或體細胞具有同源重組修復基因 BRCA 或 ATM 致病性或疑似致病性突變, 且先前曾接受新型荷爾蒙藥品/雄激素受體軸標靶治療後惡化之 mCRPC 成人病人; 其他給付條件如後:</p> <p>(一) 成本效果需改善至可接受的程度。</p> <p>(二) 病人應具有良好的日常體能狀態。</p> <p>(三) 應持續接受治療至疾病惡化或發生無法接受的不良事件。</p>
<p>澳洲 PBAC</p>	<p>歷經民國 110 年 3 月及 11 月兩次會議審議, 在廠商兩度降價並簽署風險分攤協議^a後, 最終建議給付 olaparib 用於治療具有 BRCA 1/2 致病性(class 4)或疑似致病性(class 5)基因突變, 且先前曾接受新型荷爾蒙藥品治療後惡化之 mCRPC 病人; 其他給付條件如後:</p> <p>(一) 不可併用化學治療。</p> <p>(二) 先前未曾接受 olaparib 治療。</p>

^a 100% rebate on expenditure above the cap.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>(三) 病人 WHO 日常體能狀態必須 ≤ 2 分。</p> <p>(四) 若病人出現疾病進展，則須停止 olaparib 治療。</p>
<p>英國 NICE</p>	<p>截至民國 111 年 5 月 23 日止，NICE 尚未正式發布本案相關評估報告；目前僅有初步評議文件內容(appraisal consultation document)可供參考，公告日期分別為民國 110 年 4 月及 111 年 1 月。</p> <p>NICE 的初步意見為不建議給付 olaparib 用於具有 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變，且先前曾接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療後惡化之 mCRPC 成人病人。</p> <p>【主要考量】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 此病人族群現有治療選擇包含 docetaxel、cabazitaxel 及 radium-223。 • PROFOUND 試驗結果雖指出相較於再次接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療，olaparib 可延長病人疾病惡化的時間，且有較長的整體存活，但其參考性受限於對照組不被認為是有效的治療，亦非英國臨床實務中的標準治療。 • 缺乏 olaparib 與現有治療選擇的直接比較證據，故不確定 olaparib 是否為更有效的治療。儘管間接比較分析的結果顯示，對於曾接受過 docetaxel 的病人，olaparib 相較於 cabazitaxel 可延長存活時間，但此結果具有不確定性。 • Olaparib 的成本效果估計值高 NICE 可接受的範圍。

二、建議者提供之資料

建議者此次提供之新事證資料為 PROFOUND 試驗的次族群分析結果，包括針對亞洲病人族群、依不同基因變異及依曾否接受過 taxane 治療所進行的分析，其結果大致顯示亞洲族群、具 BRCA1/2 突變及曾否接受過 taxane 治療病人之治療結果與主要分析族群(cohort A)呈相同趨勢。

三、財務影響評估

1. 建議者參考本中心於 110 年 11 月完成之本案相關醫療科技評估報告，推估未來五年(民國 111 年至 115 年)本品擴增給付於轉移性攝護腺癌之使用人數約為第一年 59 人至第五年 78 人，年度藥費約為第一年 8,200 萬至第五年 1.09 億元，藥費財務影響約為第一年 8,200 萬至第五年 1.09 億元，納入伴隨式基因檢測費用後之總額財務影響約為第一年 1.01 億元至第五年 1.39 億元。另外，再考量本品擴增給付於轉移性胰腺癌，以及本品降價於卵巢及乳癌等已給付範圍之藥費支出減少，預估整體藥費財務影響約為第一年 0.65 億元至第五年 1.07 億元，整體總額財務影響合計約為第一年 1.09 億元至第五年 1.73 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 本報告參考最新公告之癌症登記年報更新病人數推估，並將評估期間調整為民國112年至116年，推估未來五年本品擴增給付於轉移性攝護腺癌之使用人數為第一年73人至第五年103人，年度藥費約為第一年1.12億元至第五年1.59億元，藥費財務影響約為第一年1.12億元至第五年1.59億元，總額財務影響約為第一年1.40億元至第五年1.97億元。若再考量本品擴增給付於轉移性胰腺癌，以及本品降價於卵巢及乳癌等已給付範圍影響後，預估整體藥費財務影響約為第一年0.95億元至第五年1.62億元，整體總額財務影響約為第一年1.50億元至第五年2.41億元。
3. 本報告另考量本品用於化療前與化療後族群的無惡化存活時間差異，將其納入敏感度分析，詳如報告內文。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國112年4月藥品專家諮詢會議建議之擴增給付範圍及價格更新財務影響推估。本報告預估未來五年(民國112年至116年)本品於攝護腺癌使用人數約81人至108人，年度藥費約1.13億元到1.51億元，本品降價於既有給付適應症範圍可減少的健保藥費支出約0.79億元，以此推估本案未來五年的財務影響約0.34億元至0.72億元。惟近年另有talazoparib給付於三陰性乳癌、niraparib給付於卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌，以致本品降價的節省具不確定性，尚需後續持續追蹤。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

Lynparza Film-coated Tablets 100 mg/150 mg (令癌莎膜衣錠) 之有效成分為 olaparib (以下簡稱本品)，目前經我國衛生福利部核准適用之癌別，包含(一)晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌，(二)轉移性乳癌，(三)轉移性胰腺癌，及(四)轉移性攝護腺癌。目前健保已給付本品用於治療卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌及三陰性乳癌。

有關臺灣阿斯特捷利康股份有限公司(以下簡稱建議者)針對本品用於去勢療法無效的轉移性攝護腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)之提案，前經財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)於2021年11月18日完成醫藥科技評估報告，並經2022年1月健保藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為建議暫不擴增給付。

今建議者函文衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)提出申覆，包含重新檢附新事證資料、提出降價與藥品給付協議方案，並據此更新財務影響評估資料。爰此，健保署於2022年5月再次函請查驗中心進行評估，以供後續研議參考。

二、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)於2021年4月公告之評估報告，建議有條件給付「olaparib 做為單一治療用於去勢療法無效的轉移性前列腺癌(mCRPC)，且遺傳性及/或腫瘤細胞具有同源重組修復(homologous recombination repair, HRR)基因BRCA或ATM致病性或疑似致病性突變、先前曾接受新荷爾蒙藥物(novel hormonal agent, NHA)/雄激素受體軸標靶(androgen receptor axis-targeted, ARAT)治療後惡化之成人病人」；但成本效果(cost-effectiveness)需改善至可接受的標準，同時，接受olaparib治療的病人應具有良好的日常體能狀態(performance status)，並且應持續接受治療至疾病惡化或發生無法接受的不良事件。內容詳如查驗中心於2021年11月18日完成的評估報告[1]。

2. PBAC (澳洲)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2021 年 3 月公告的評估報告，基於 PBAC 認為儘管 olaparib 用於治療具有 BRCA1/2 基因變異的病人具有臨床治療效益，但建議者提出的比較品 (abiraterone 或 enzalutamide) 並無法反映目前澳洲的臨床實務，使得經濟評估具有高度不確定性，因此不建議給付 olaparib 用於治療去勢療法無效的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且具有 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性基因變異的病人；相關內容詳如查驗中心於 2021 年 11 月完成的評估報告。經建議者再次提交申請並兩度降價，PBAC 於 2021 年 11 月會議再次審議，建議收載 olaparib 用於治療此病人族群，但須簽署風險分攤協議^b，以降低不確定性；以下重點摘要此份評估報告更新的內容[2]。

(1) 決議理由

PBAC 建議將 olaparib 給付用於治療具有 BRCA1 及 BRCA2 致病性或疑似致病性基因變異的去勢抗性轉移性前列腺癌病人，主要是基於 PBAC 認為，根據 PROfound 的試驗結果，對於一些病人，提供 olaparib 相較於標準治療可顯著改善臨床療效。PBAC 認為，最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 及 cabazitaxel 的混合比較品 (mixed comparator) 足以反映目前澳洲臨床實務的標準治療^c，且 PROfound 試驗的對照組可以合理的作為最佳支持性療法的替代。此外，PBAC 指出，廠商再次提交的申請資料，解決了先前對於經濟模型的一些擔憂，且經兩度調降價格，使得遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 落在成本效果範圍內，儘管可獲得的整體存活效益及對於 BRCA 檢測的相關假設仍具不確定性。

(2) 給付條件

初始治療條件	續用條件
<ul style="list-style-type: none"> • 具有 BRCA1 或 BRCA2 疑似致病性(class 4) 或致病性(class 5)基因突變的 mCRPC；且 • 不可併用化學治療；且 • 在轉移性或非轉移性疾病情況下，曾接受包含新型荷爾蒙藥物治療後發生進展；且 • WHO 日常體能狀態(performance status)必須 ≤ 2 分；且 • 必須第一次接受 olaparib 治療 	<ul style="list-style-type: none"> • 病人必須曾在 mCRPC 疾病情況下，接受 PBS 給付 olaparib 治療；且 • 接受 olaparib 治療 mCRPC 疾病時不得出現疾病進展；且 • 不可併用化學治療

^b 100% rebate on expenditure above the cap.

^c 雖然 PBAC 認為 docetaxel 亦為合適的比較品(因在接受過新型荷爾蒙藥品治療病人中，未接受過 docetaxel 治療的病人比例在未來可能會逐漸增加)，但考量缺乏 olaparib 與 docetaxel 的直接或間接比較資料，且增加 docetaxel 做為比較品對於 ICER 估計值的影響不大，故接受廠商以 BSC 及 cabazitaxel 作為混合比較品 (mixed comparator) 的作法。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(3) 臨床地位

於廠商再次提交的申請資料，提供修改後的 mCRPC 臨床治療流程，包含以新荷爾蒙藥物 (novel hormonal agent, NHA；即 enzalutamide 或 abiraterone) 或 docetaxel 作為一線治療；最佳支持性療法、NHA、cabazitaxel 或 docetaxel 作為二線治療；而接續提供最佳支持性療法或 cabazitaxel 作為三線治療。根據廠商提出的臨床治療流程，olaparib 可作為 mCRPC 一線、二線或三線的替代治療，PBAC 認為此臨床地位對於 olaparib 來說是合適的。

(4) 其他考量議題

- A. PBAC 認為廠商提出的治療限制反映了建議的治療地位，並且與澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 核准的適應症一致^d。此外，廠商提出的給付條件限制還包含，允許對於 NHA 預測具有不耐受而不適合接受 NHA 治療的病人，可接受 olaparib 治療；然而，PBAC 認為此條件是不必要，不應被列為給付條件。
- B. PBAC 指出，PROfound 試驗中 Cohort A 試驗族群，NHA 組有 67.5% 的病人接受了 olaparib 作為接續治療；對此，廠商提交採用 RPSFTM (Rank Preserving Structural Failure Time Model) 方法進行校正的分析，其結果指出針對 BRCA 1/2 次族群，透過再設限 (recensoring) 進行分析的整體存活期 HR 為 0.28 (95% CI 為 0.10 至 0.79)，而沒有再設限的 HR 則為 0.37 (95% CI 為 0.16 至 0.83)。PBAC 參考廠商於再次申請時對於轉換治療校正方法的補充資料及合理性說明，認為採用 RPSFTM 進行分析似乎是合適的。PBAC 注意到，兩種統計方法對於轉換治療進行校正 (再設限及沒有再設限)，產生了不同的 HR 估計值。此外，PBAC 注意到經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee) 的建議指出，未經校正^e及經由校正 HR 的 95% 信賴區間很大，且有相當大的重疊。因此，PBAC 認為整體存活的治療效果仍具不確定性。
- C. PBAC 認為，olaparib 療效優於混合比較品 (最佳支持性療法佔 75%，cabazitaxel 佔 25%) 的宣稱是合理的。
- D. PBAC 認為，olaparib 相較於最佳支持性療法，有較差的安全性宣稱，是合理的。而 olaparib 安全性不劣於 taxane 化學治療的宣稱也是合理的，因為

^d TGA核准之適應症為具有BRCA突變 (遺傳性細胞及/或腫瘤細胞)，且曾接受過包含NHA治療惡化的mCRPC成人病人。

^e 廠商對於 BRCA1/2 次族群接受轉換治療，採用不同分析方式的整體存活期 HR

校正方式	Olaparib vs NHA
ITT (BRCA1/2)	HR 為 0.63 (95% CI 為 0.16 至 0.83)
RPSFTM (no recensoring)*	HR 為 0.37 (95% CI 為 0.42 至 0.95)
RPSFTM (recensoring)*	HR 為 0.28 (95% CI 為 0.10 至 0.79)

*Cox 比例風險模式 (cox proportional hazard model)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

這 2 種藥品存在不同的安全性資料。

3. NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 尚無公告正式評估報告，但分別於 2021 年 3 月 5 日^f及 2022 年 1 月 5 日公告相關的評議諮詢文件 (Appraisal consultation document; ID-640)，皆不建議在上市許可範圍內，收載 olaparib 用於治療具有 BRCA 1 或 BRCA 2 突變且曾接受過 abiraterone 或 enzalutamide 治療後惡化之賀爾蒙復發型 (hormone-relapsed) 的轉移性前列腺癌成人病人[3]。以下重點摘要評議諮詢文件之相關內容。

(1) 初步決議理由 (2022 年 1 月 5 日新發布之評議諮詢文件結果)

- A. 對於 BRCA 突變陽性，且接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療後惡化之賀爾蒙復發型轉移性前列腺癌的治療選擇，包含 docetaxel、cabazitaxel 及 radium-223 dichloride。廠商最初提交的證據，限制將 olaparib 用於已經接受過 taxane (主要是 docetaxel) 治療的病人族群；此病人族群，較 olaparib 的上市許可範圍更為限縮。廠商於諮詢時的回應，提供了未接受過 taxane 治療的探索性分析。
- B. 臨床試驗證據指出，相較於再次接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療，olaparib 可延長疾病惡化的時間，且有較長的整體存活。然而，再次接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療，不被認為是有效的治療選擇，且也不是國民健康服務 (National Health Service, NHS) 的標準治療，使得證據具有不確定性。
- C. 因為缺乏直接比較證據，並無法確定 olaparib 及 docetaxel、cabazitaxel 或 radium-223 dichloride 的相對療效。儘管藉由間接比較的結果顯示，對於曾接受過 docetaxel 治療的病人，olaparib 相較於 cabazitaxel 可延長病人的存活時間，但此結果仍具有不確定性^g。
- D. Olaparib 的成本效果估計值高於 NICE 可接受的範圍。因此，初步不建議給付 olaparib。

^f 2021 年 3 月 5 日公告之評議諮詢文件，當時廠商建議給付之病人族群限縮在曾接受 docetaxel 治療過之病人族群，較 olaparib 的上市許可適應症更為限縮。

^g 廠商對於 olaparib 及 cabazitaxel 進行了間接比較，其中 cabazitaxel 之數據來自於 CARD 試驗；CARD 試驗旨在比較 cabazitaxel 合併 prednisone 相較於 enzalutamide 或 abiraterone 用於曾接受過 docetaxel 及 abiraterone 或 enzalutamide 並發生疾病進展之賀爾蒙復發轉移性前列腺癌病人。委員會指出 PROfound 及 CARD 試驗間存在差異 (包括病人基期特性 [特別是 BRCA 突變狀態]、疾病惡化的評估方式、試驗中發生惡化後接受治療的比例及態樣等)，使得 olaparib 及 cabazitaxel 之間接比較結果具不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 治療路徑

對於尚不適用化學治療的荷爾蒙復發型轉移性前列腺癌病人，如果之前也未接受過 abiraterone 或 enzalutamide 治療，則治療選擇包含 abiraterone 或 enzalutamide 或觀察性等待 (watchful waiting)。臨床專家證實指出，病人只會接受一次 abiraterone 或 enzalutamide 治療。因此，對於在荷爾蒙敏感性或非轉移性疾病期間接受過新型賀爾蒙製劑治療過的病人，將不會在荷爾蒙復發時再次接受這些藥物治療；此時的治療選擇大致包含以下幾種：

- Docetaxel。
- 如果在荷爾蒙敏感性階段，接受過 docetaxel 治療，可再次接受 docetaxel 治療。
- 對於曾接受過 docetaxel 治療的病人，可接受 cabazitaxel 合併 prednisone 或 prednisolone 治療。
- 對於伴隨有症狀的骨轉移且無內臟轉移之曾接受過 docetaxel 或無法接受 docetaxel 治療的病人，可接受 radium-223 dichloride 治療。

病人專家指出，荷爾蒙復發的轉移性前列腺癌影響著他們生活的各個層面，對於他們及其家人和朋友來說都很難應付。因此，他們強調需要可延長存活及維持或改善生活品質的治療選擇，因為沒有治癒的方法。此外，病人專家還提到，希望有更多治療選擇，可延遲接受化學治療 (docetaxel 及 cabazitaxel) 及其帶來的副作用；因為，這些副作用可能會使人衰弱，尤其是 docetaxel，即使停止接受治療後這些副作用仍可長達 1 年。委員會結論指出，對於賀爾蒙復發的轉移性前列腺癌病人，對於新的治療存在的醫療迫切需求 (unmet need)。

(3) 廠商將曾否接受過 taxane 治療的病人族群皆納入申請的方式是可接受的

廠商初始提交的建議為曾接受 taxane (主要是 docetaxel) 治療過之病人族群。廠商解釋說，因為臨床專家建議在 NHS 中，約有 75% 的病人在賀爾蒙敏感型時接受過 docetaxel 治療。實證資料審查團隊 (Evidence Review Group, ERG) 認同，大多數接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療的病人已接受過 docetaxel 治療，但病人比例可能少於 75%。臨床專家解釋說，olaparib 的上市許可並未限制在曾接受過 docetaxel 治療，因此，這不應該作為 NHS 實踐中接受 olaparib 的考量因素。癌症藥物基金臨床負責人解釋說，許多在疾病早期治療階段未接受 docetaxel 治療的病人，在其病程發展至荷爾蒙復發型轉移性疾病時可能也無法接受 docetaxel 治療，例如對於嚴重疾病的病人。因此，廠商初始提出的治療地位將會使得 olaparib 永遠無法用於未曾接受過 docetaxel 治療的病人。臨床專家和病人專家解釋說，希望能儘早接受 olaparib 治療。委員會意識到，若將 olaparib 限制用在曾

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

接受過 docetaxel 治療的病人，將可能會排除無法或不應該接受 docetaxel 治療但可自 olaparib 受益的病人。這些病人將可能是年齡更大，且可能有日常體能狀態（performance status）較差的疾病、共病症、周邊感覺神經病變、骨髓功能狀態不佳、認知不佳或為化學治療禁忌症。此外，委員會還指出，NICE 近期建議將 darolutamide 合併 ADT 用於治療賀爾蒙復發型的非轉移性前列腺癌病人，及將 enzalutamide 用於治療賀爾蒙敏感性的轉移性前列腺癌病人，這代表更多病人會在接受 docetaxel 治療之前，選擇接受新型的賀爾蒙療法。

(4) 若曾接受 taxane 治療，cabazitaxel、radium-223 dichloride 及再次接受 docetaxel 治療都是相關的比較品

NICE 評議的範疇將 docetaxel、cabazitaxel 及 radium-223 dichloride 皆作為比較品；而廠商則僅將 cabazitaxel 納入作為曾接受過 taxane 治療的比較品，因為缺乏 docetaxel 及 radium-223 dichloride 足夠的證據。ERG 認同，目前 docetaxel 及 radium-223 dichloride 的證據是有限的。廠商指出，近期英國稽核的結果建議，一旦 cabazitaxel 等治療選擇用盡了，通常會接受 radium-223 dichloride 作為治療路徑後期的藥品。委員會承認，radium-223 dichloride 為相關的比較品，因為對於一些病人，radium-223 dichloride 和 olaparib 具相同治療地位。但廠商強調，如果在完成計畫性的化學治療後復發的病人，NICE 指引^h並不建議再次接受 docetaxel 治療；此外，cabazitaxel 更可能會替代再次接受 docetaxel 治療，因為 docetaxel 的治療反應率可能會隨著治療時間減弱。然而委員會意識到，在 NHS 實踐中，再次接受 docetaxel 治療是會發生的。臨床專家指出，對於曾接受過 docetaxel 及 abiraterone 或 enzalutamide 治療的病人可能會再次接受 docetaxel 或 cabazitaxel 治療；而對於伴有症狀的骨轉移且無內臟轉移的病人，可能會接受 radium-223 dichloride 治療。委員會意識到，曾接受 taxane 治療的次族群病人，再次接受 docetaxel、cabazitaxel 及 radium-223 dichloride 皆可做為 olaparib 的替代治療。因此，委員會結論指出，cabazitaxel 可能為曾接受過 taxane 治療病人主要的比較品，但並非唯一的比較品。此外，更傾向有與 radium-223 dichloride 及再次接受 docetaxel 治療的探索性分析，因為這兩個藥品也為相關的比較品。

(5) PROfound 試驗中，病人基期時的特徵可外推至 NHS 實踐中，但對照組則無法

委員會確信，PROfound 試驗中具有 BRCA 突變且曾接受 taxane 治療之次族群的基期特徵，包含年齡、美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）日常體能狀態及前列腺特定抗原（prostate-specific antigen）濃度，皆可外推至 NHS 的病人族群。但是，進入試

^h NICE's guideline on the diagnosis and management of prostate cancer.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

驗前的一些治療方案，如同時接受過 abiraterone 及 enzalutamide 治療並無法反映 NHS 臨床實踐。此外，臨床專家解釋說，再次接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療並不具臨床治療效益，其結果可視為安慰劑。廠商承認，試驗中的對照組並不能反應 NHS 臨床實踐。因此，委員會結論指出，PROfound 試驗中病人基期特徵可以外推至 NHS 臨床實踐，除了一些在進入試驗前，接受過 abiraterone 及 enzalutamide 治療的病人。此外，對於 PROfound 試驗的對照組，委員會則是指指出，NHS 並不會再次給予 abiraterone 或 enzalutamide 治療。

- (6) Olaparib 相較於再次接受 enzalutamide 或 abiraterone 治療更具治療效果，但這樣的比較並不能反映在 NHS 臨床實踐

委員會指出，PROfound 試驗中，olaparib 與 enzalutamide 或 abiraterone 相比是具治療效果的；但應謹慎解釋此結果，因為試驗中的對照組並無法反映 NHS 臨床實踐。此外，委員會還指出，olaparib 和 cabazitaxel 或其他相關比較品進行的比較，都需要採用其他的數據來源及間接治療比較。

- (7) 在 PROfound 試驗中，曾接受 taxane 治療似乎不會影響 olaparib 的治療效果

在諮詢回應時，廠商提交出 PROfound 試驗中，未曾接受過 taxane 治療次族群的治療結果。委員會指出，由於 PROfound 試驗的納入及排除條件，可能排除了許多在 NHS 臨床實踐中不能或不應該接受 docetaxel 治療的病人；此外，臨床試驗計畫書並未預先訂定將曾接受 taxane 治療之具有 BRCA 突變的病人作為次族群分析，因此採用事後檢定分析。委員會還注意到，未曾接受 docetaxel 治療的次族群樣本數較小，且整體存活數據尚未成熟。因此委員會結論指出，這些結果具有高度不確定性；且當未曾接受 docetaxel 治療與接受 docetaxel 治療次族群進行比較時，並沒有任何正式的交互作用檢定。但委員會承認，olaparib 在 PROfound 試驗中的臨床療效，似乎並不會受到曾接受過 taxane 治療影響。

- (8) 廠商對於 PROfound 試驗中轉換治療所進行的校正方式是合適的，包含使用了再設限 (recensoring)

廠商解釋說，PROfound 試驗中，大多數病人在發生放射線學惡化後，自 abiraterone 或 enzalutamide 轉換至接受 olaparib 治療。委員會承認，轉換治療會影響整體存活期的治療效果。因為對照組中，轉換接受 olaparib 治療的病人可能會因為接受 olaparib 治療而受益，且可能會比沒有接受轉換治療的病人活更久。廠商採用了 RPSFTM 進行轉換治療的校正，因為 RPSFTM 並不會取決於時間相依共變數 (time-dependent covariate) 來預測轉換，沒有減少有效的樣本數，且未假設有沒被測量的干擾因素。ERG 認同 RPSFTM 是最合適的校正方法。廠商

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

採用了敏感度分析以探討及驗證整體病人族群中存在共同治療效果的假設，但對於具有 BRCA 突變之曾接受過 taxane 治療之次族群則未進行敏感度分析。廠商進一步解釋到，他們採用了 recensoring 來移除治療轉換校正結果中任何設限所造成的偏差 (censoring bias)。Recensoring 包含了試驗追蹤期結束之前的設限資料；這是為了避免與預後因子及治療轉換間相關的訊息設限 (informative censoring)。如果一些轉換治療的病人在試驗期間未發生死亡事件，當校正存活時間時即可能發生訊息設限。委員會查覺到，recensoring 主要的限制在於長期存活資訊的遺失。ERG 傾向考量採用有 recensoring 及沒有 recensoring 的結果，因為 2 者都可能使結果造成偏差。其中 1 種可能會高估治療效果，另 1 種則可能會低估治療效果。委員會注意到，試驗追蹤結束時，整體存活的估計來自極少數病人的數據。因此，recensoring 不會遺失大量數據，且避免訊息設限。委員會結論指出，廠商採用轉換治療的校正方式是合適的，包含使用了 recensoring。

(二)建議者提供之資料

此次建議者檢附之新實證資料包含 1 篇由 Matsubara 等人於 2022 年針對 PROfound 試驗發表的亞洲次族群分析結果[4]，及 2 篇針對 PROfound 試驗不同次族群所發表的研討會海報，包含 1 篇為針對不同基因變異及 1 篇為針對曾否接受過 taxane 治療之次族群分析結果。其中前述 2 篇研討會海報的分析結果已於查驗中心在 2021 年 11 月 18 日完成的評估報告中摘述本案相關訊息，於此不再贅述。於後重點摘要 PROfound 試驗的亞洲次族群之分析結果[4]。

針對 PROfound 試驗所發表的亞洲次族群分析，共納入 101 位亞洲病人 (台灣佔 15 位病人)，其中 Cohort A 佔 59 位。BRCA 基因變異的病人佔 34 位 (包含 25 位病人接受 olaparib 治療，其餘 9 位病人接受醫師選擇的 abiraterone 或 enzalutamide)。亞洲次族群的治療持續時間中位數，olaparib 組為 8.7 個月，對照組為 4.1 個月。於具有 BRCA 基因變異的亞洲次族群中，olaparib 組相較於對照組，呈現數值上較長的影像學無惡化存活期 (radiographic progression - free survival, rPFS) 及整體存活期。此外，olaparib 在亞洲次族群的安全性及耐受性資料與先前 PROfound 全球試驗所報告的結果大致上呈現一致。值得注意的是，亞洲次族群的分析結果皆屬於探索性分析，且沒有進行統計檢定分析。上述結果彙整如後表。

(具 BRCA 變異的亞洲次族群)	Olaparib 組 (25 人)	對照組 (9 人)	HR (95% CI)
影像學無惡化存活期中位數	9.3 個月	3.5 個月	0.17 (0.06 至 0.49)
放射線學客觀反應率	50.0%	0%	-
整體存活期中位數	26.8 個月	14.3 個月	0.62 (0.24 至 1.79)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(三)療效評估結論

1. 在主要醫療科技評估組織之給付建議部分，加拿大 CADTH 已於 2021 年 4 月公告與本案相關之評估報告，建議有條件給付 olaparib 做為單一治療用於 mCRPC 病人，詳細內容已於查驗中心 2021 年 11 月 18 日評估報告中摘述。而此次重新搜尋的結果，查獲 PBAC 於 2021 年 11 月針對廠商再次提交申請所更新的評估報告，經廠商兩度調降價格並簽署風險分攤協議，PBAC 最終建議給付 olaparib 用於治療 mCRPC 病人。另一方面，截至 2022 年 5 月 23 日，英國 NICE 尚未有正式評估報告公告，但初步評估意見為不建議收載 olaparib 用於 mCRPC 病人。
2. 建議者此次再次提供檢附之新實證資料包含 1 篇針對 PROfound 試驗新發表的亞洲次族群分析結果，及 2 篇分別針對不同基因變異及曾否接受過 taxane 治療進行次族群分析所發表的研討會海報。其中針對具有 BRCA 基因變異的亞洲次族群分析結果指出，olaparib 組及對照組，rPFS 中位數分別為 9.3 個月及 3.5 個月，而整體存活期中位數則分別為 26.8 個月及 14.3 個月；安全性及耐受性資料與先前 PROfound 全球試驗所報告的結果大致上呈現一致。值得注意的是，亞洲次族群的分析結果皆屬於探索性分析，宜謹慎判讀。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構(CADTH)於 2021 年 4 月公布相關評估報告 [1]，建議有條件擴增 olaparib 單獨給付於已經使用過新荷爾蒙藥物(novel hormonal agents, NHA)治療後惡化、且由遺傳性基因檢測及/或體細胞基因檢測為 BRCA1 或 BRCA2 或 ATM 突變的轉移性前列腺癌(mCRPC)病人，CADTH 同意擴增的條件為廠商需提升給付本品的成本效益至可接受的範圍。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC) 於 2021 年 3 月發佈一份公開摘要文件 (Public Summary Document)，不建議給付 olaparib 於用過第一線或第二線醫師選擇的 NHA 藥品治療後惡化、且體細胞基因檢測為 BRCA1 或 BRCA2 突變的 mCRPC 病人。

於 2021 年 11 月 PBAC 公布本案更新之評估報告[2]，建議給付 olaparib 於用過第一線或第二線醫師選擇的 NHA 藥品治療後惡化且 BRCA1 或 BRCA2 突變的 mCRPC 病人，執行基因檢測的族群為具診斷 mCRPC 的病人，藉由檢測病人的腫瘤組織是否符合 BRCA1/2 突變的條件，而是否執行生殖細胞(Germline)的 BRCA1/2 突變檢查則是視病人的組織檢查結果而定；此次廠商提供一份新版經濟評估研究，更新內容包括模型架構同時考慮到基因檢測與藥品治療的影響，設定比較兩個情境分別為(1)假設情境，以及(2)當前情境，假設情境假設 olaparib 給付於基因檢測 BRCA1/2 突變的病人，其餘基因正常的病人接受標準治療，當前情境無須執行基因測試，所有病人接受標準治療。並有以下設定：

- (1) 標準治療假設病人選擇最佳支持性療法的比例為 75%，選擇 cabazitaxel 為 25%。
- (2) 縮短模型評估時間為 7.5 年。
- (3) 校正轉換藥品的影響。
- (4) 對照組不估算基因檢測費用。
- (5) 使用 BRCA1/2 病人數據估算治療時間。
- (6) 效用值參數依據 PROfound 試驗結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PBAC 認為廠商重新提交的經濟評估分析，改善了前次遞送經濟模型的缺失，例如：模型架構納入基因檢測與藥品治療並將基因測試是否準確納入評估、假設對照組選擇最佳支持性療法或 cabazitaxel，以及修正了治療外推時間。基礎方案分析結果顯示，兩情境差距為 0.09 個經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY)，ICER 介於 55,000 澳幣/QALY gained 到 75,000 澳幣/QALY gained 之間。

廠商在 PBAC 會議前的回應意見(pre-PBAC response)表示願意調降藥價，據此估算出的 ICER 顯示在澳洲給付 olaparib 於用過第一線或第二線醫師選擇的 NHA 藥品治療後惡化且 BRCA1 或 BRCA2 突變的 mCRPC 病人，屬於符合成本效益的治療選項，儘管在延長整體存活期以及 BRCA 檢驗的部分具有不確定性。

3. NICE (英國)

目前 NICE 尚未公告正式評估報告，但其 2020 年 1 月公布的評議諮詢文件 (Appraisal consultation document; ID-640) [3]初步意見為不建議給付 olaparib 用於具有 BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變，且先前曾接受 abiraterone 或 enzalutamide 治療後惡化之 mCRPC 成人病人。其在成本效益評估相關資料顯示，先前有接受過 taxane 治療的病人，依照廠商的建議價，olaparib 並不具成本效益；而針對先前未接受過 taxane 治療的病人，則成本效益推估具有不確定性，但推測 olaparib 不具成本效益。

(二) 疾病負擔

依據癌症登記年報[5]，於 2019 年攝護腺(前列腺)惡性腫瘤發生個案數共 7,115 人，年齡中位數為 72 歲，列在男性十大癌發生率症的第 5 位；2018 年死亡個案共 1,538 人，列在男性十大癌症死亡率的第 7 位，死亡年齡中位數為 82 歲。

(三) 財務影響

建議者本次提出之財務影響分析架構同前次送審資料。有關本品擴增給付用於轉移性胰腺癌之財務影響推估細節，查驗中心於 2021 年 11 月提供之醫療科技評估報告已有詳述，因此本次不再贅述相關內容。另外，建議者本次主要提出新建議給付價格以及藥品給付協議方案，但考量藥品給付協議方案屬商業機密，故本報告僅呈現還款前之財務影響。

1. 建議者推估財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者預估未來五年(2022年至2026年)本品擴增給付於攝護腺癌之使用人數為第一年59人至第五年78人,年度藥費約為第一年8,200萬元至第五年1.09億元,整體財務影響約為第一年1.01億元至第五年1.39億元。採用假設與理由分列,如後:

- (1) 臨床使用地位:建議者估計本品擴增給付攝護腺癌,屬新增關係。
- (2) 目標族群推估:本次建議者沿用相同架構,但參考前次醫療科技評估報告指出應考量盛行個案之意見,逕引用該評估報告推估之2022年目標人數59人,預估未來五年目標人數約為第一年59人至第五年78人。
- (3) 使用人數推估:建議者假設本品使用率為100%,預估未來五年本品使用人數約為第一年59人至第五年78人。
- (4) 本品年度藥費推估:建議者以本次建議調降之健保支付價,並參考前次醫療科技評估報告一件,以PBAC評估報告中PROfound試驗Cohort A之BRCA 1/2的次族群數據之本品用藥時間為290.2天以及配合率(compliance)約91.51%,據此,預估評估未來五年本品年度藥費約為第一年8,200萬至第五年1.09億元。
- (5) 其他醫療費用:建議者假設伴隨式基因檢測費用約每次25,000元,評估本案新增其他醫療費用約為第一年1,920萬元至第五年3,030萬元。
- (6) 財務影響:建議者推估本品藥費財務影響約為第一年8,200萬至第五年1.09億元,總額財務影響約為第一年1.01億元至第五年1.39億元。

建議者另推算擴增給付於「轉移性胰腺癌」之藥費財務影響約為第一年0.20億元至第五年0.35億元,總額財務影響約為第一年0.45億元至第五年0.71億元。以此推算若本品同時擴增給付於「轉移性胰腺癌」及「轉移性攝護腺癌」,藥費財務影響合計約為第一年1.02億元至第五年1.43億元,總額財務影響合計約為第一年1.46億元至第五年2.10億元。

建議者另考量因應降價於已給付適應症範圍「卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌」以及「三陰性乳癌」帶來之藥費支出減少,依據健保署提供本品給付第一年(2020年11月至2021年10月)申報金額為基礎,並假設未來五年維持相同藥費支出,以此計算已給付適應症因應降價造成額外藥費支出減少約為每年0.37億元,預估擴增給付於「轉移性胰腺癌」及「轉移性攝護腺癌」之藥費財務影響合計約為第一年0.65億元至第五年1.07億元,總額財務影響合計約為第一年1.09億元至第五年1.73億元。相關分析結果彙整如表1。

表 1、建議者預估未來五年財務影響

適應症	項目	2022年至2026年 新建議價計算

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

轉移性胰腺癌	藥費財務影響(A1)	0.20億元至0.35億元
	總額財務影響(A2)	0.45億元至0.71億元
轉移性攝護腺癌	藥費財務影響(B1)	0.82億元至1.09億元
	總額財務影響(B2)	1.01億元至1.39億元
卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌	因降價之藥費支出減少(C)	0.37億元至0.37億元
擴增適應症之藥費財務影響(D=A1+B1-C)		0.65億元至1.07億元
擴增適應症之總額財務影響(E=A2+B2-C)		1.09億元至1.73億元

2. 本報告推估財務影響

本報告以最新之癌症登記報告數據更新病人數推估，並將評估期間調整為2023年至2027年，且將本品用於化療前族群與化療後族群的無惡化存活時間差異納入敏感度分析。更新之結果簡述如後：

- (1) 臨床地位：本報告本案屬新增關係應屬合理。
- (2) 目標族群推估：本報告參考最新發表癌症登記報告書，推估曾接受過 NHA 治療後惡化的 mCRPC 病人數在 2023 年約 1,400 人至 2027 年約 1,600 人。另外，本報告參考文獻晚期攝護腺癌經遺傳性具 BRCA1 突變率約 0.3% 至 1.0% 之間、BRCA 2 約 3.3% 至 6.0% 之間[4]，了解 BRCA1/2 突變比例具不確定性，且缺乏本土數據，考慮到 PROfound 試驗收案資料評估腫瘤組織檢測的成功率為 69%、BRCA1/2 突變率合計 9.7%，綜上，本報告假設晚期攝護腺癌的 BRCA 1/2 突變率為 7%；假設檢驗率約 70% 至 80%，據此預估 BRCA 1/2 突變、接受過 NHA 治療後惡化的 mCRPC 病人數約為第一年 80 人至第五年 110 人。
- (3) 使用人數推估：本報告另依據 2021 年 11 月 PBAC 新公開摘要文件[2]，假設本品市佔率 95%，推估本品使用人數約為第一年 73 人至第五年 103 人。
- (4) 本品年度藥費推估：本品使用時間依據 Cohort A 之 BRCA 1/2 突變病人的無惡化存活時間約 9.8 個月，以及本次調降的健保支付價，預估新增給付攝護腺癌的年度藥費約為第一年 1.12 億元至第五年 1.59 億元。
- (5) 其他醫療費用：對於建議者將基因檢測費用納入估算，本報告暫依建議者設定之檢測價格，推估伴隨式基因檢測之費用約為第一年 2,800 萬元至第五年 3,900 萬元。
- (6) 財務影響：本品擴增給付攝護腺癌的藥費財務影響約為第一年 1.12 億元至第五年 1.59 億元，整體財務影響約為第一年 1.40 億元至第五年 1.97 億元。

針對轉移性胰腺癌，另預估新增年度藥費約為第一年 0.41 億元至第五年 0.71

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

億元，扣除取代藥費後之藥費財務影響約為第一年0.28億元至第五年0.49億元，納入伴隨式檢測新增費用的總額財務影響約為第一年0.56億元至第五年0.90億元。因此，若olaparib同時擴增給付於「轉移性胰腺癌」及「轉移性攝護腺癌」，藥費財務影響合計約為第一年1.40億元至第五年2.07億元，總額財務影響合計約為第一年1.96億元至第五年2.87億元。

另外，針對本品降價於已給付適應症帶來之藥費支出減少，本報告推估藥費支出減少每年約0.46億元，據此，預估本品擴增給付於「轉移性胰腺癌」及「轉移性攝護腺癌」之整體藥費財務影響合計約為第一年0.95億元至第五年1.62億元，整體總額財務影響約為第一年1.50億元至第五年2.41億元，結果詳如表2。

表 2、本報告預估未來五年財務影響

適應症	項目	2023 年至 2027 年 新建議價計算
轉移性胰腺癌	藥費財務影響(A1)	0.28億元至0.49億元
	總額財務影響(A2)	0.56億元至0.90億元
轉移性攝護腺癌	藥費財務影響(B1)	1.12億元至1.59億元
	總額財務影響(B2)	1.40億元至1.97億元
卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌	因降價之藥費支出減少(C)	0.46億元至0.46億元
擴增適應症之藥費財務影響(D=A1+B1-C)		0.95億元至1.62億元
擴增適應症之總額財務影響(E=A2+B2-C)		1.50億元至2.41億元

- (7) 敏感度分析結果：本報告參考2021年11月PBAC新公開摘要文件[2]，考慮到本品用在先前未接受taxane類藥物的BRCA1/2 突變族群無惡化存活中位數較長，因健保已經放寬給付NHA於尚未接受化療的特定病人族群，若使用化療再接續NHA的病人比例約10%，其用藥天數以13.6個月計算，則給付攝護腺癌的本品藥費約為第一年1.36億元至第五年2.11億元，整體財務影響約為第一年1.64億元至第五年2.50億元；合併考慮攝護腺癌與胰腺癌的藥費增長，以及卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌受本次支付價調降爾而使藥費支出減少，本報告預估本案擴增適應症之藥費財務影響為第一年1.18億元至第五年2.14億元，總額財務影響為第一年1.74億元至第五年2.94億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經2023年4月藥品專家諮詢會議討論，結論為建議擴增給付範圍並建議調降本品價格；因此，本報告進行財務影響推估更新。本報告依初核價格，並更新癌登報告至2020年版本，且假設擴增給付首年為2024年，預估未來五年本品攝護腺癌使用人數約81人至108人，本品攝護腺癌年度藥費約1.13億元到1.51億元；另外，在本品價格調降部分，以2022年本品申報量約28.6萬錠，推估降價可使得健保藥費支出每年省下0.79億元，故若將現有給付範圍的節省效益納入估算，本案未來五年的財務影響約0.34億元至0.72億元。惟近年另有talazoparib給付於三陰性乳癌、niraparib給付於卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌，以致財務可能節省的評估具不確定性，尚需後續持續追蹤。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Canadian Drug Expert Committee Recommendation -Olaparib (Lynparza) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/olaparib-lynparza-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>. Accessed June 9, 2022.
2. Olaparib: Tablet 100 mg, Tablet 150 mg; Lynparza®. Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/olaparib-tablet-100-mg-tablet-150-mg-lynparza>. Accessed May 23, 2022.
3. Appraisal consultation document-Olaparib for previously treated, hormone-relapsed metastatic prostate cancer with homologous recombination repair gene mutations [ID1640]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10584/documents>. Accessed May 23, 2022.
4. Matsubara N, Nishimura K, Kawakami S, et al. Olaparib in patients with mCRPC with homologous recombination repair gene alterations: PROfound Asian subset analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2022; 52(5): 441-448.
5. 108 年 癌 症 登 記 報 告 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=14913>. Accessed June 6, 2022.
6. Shore N, Oliver L, Shui I, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *Journal of Urology* 2021; 205(4): 977-986.