

令癌莎膜衣錠 100 毫克、150 毫克 (Lynparza Film-coated Tablets 100 mg, 150 mg)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

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	膜衣錠；每錠 100 毫克或 150 毫克。		
主管機關許可適應症(主要摘要與本案相關適應症)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 (略) 2. 併用 bevacizumab 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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一定義的 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)： <ul style="list-style-type: none"> • 致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或 • 基因體不穩定(genomic instability)。 3. 早期乳癌 (略) 4. 轉移性乳癌 (略) 5. 轉移性胰腺癌 (略) 6. 去勢療法無效的轉移性攝護腺癌(mCRPC) (略) 7. 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌且尚未需要使用化學治療的成人病人。 		
目前健保已給付之適應症內容 ^a	<p>具 <i>BRCA 1/2</i> 致病性或疑似致病性突變之下列病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 單獨使用於卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌，接受第一線含鉑化療有治療反應後之維持治療。 2. 單獨使用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療之三陰性轉移性乳癌。 3. 單獨使用於接受過新型賀爾蒙藥物治療後惡化之去勢療法無效的轉移性攝護腺癌(mCRPC)。 		
此次建議健保給付之適應症內容	併用 bevacizumab 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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療。且其		

^a 詳細給付規定參見附錄二。

	癌症帶有下列任一定義的 DNA 同源修復系統缺失(homologous recombination deficiency, HRD)： <ul style="list-style-type: none"> • 致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或 • 基因體不穩定(genomic instability)。
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____
建議療程	持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性或完成 2 年的治療為止 ^b 。

^b 治療 2 年後達到完全反應（無放射影像疾病證據）的病人應停止治療。若治療 2 年後仍有疾病證據，經主治醫護人員認定持續治療可能具有進一步效益的病人，可接受治療超過 2 年。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、案由：本案藥品 Lynparza (olaparib) 已獲健保給付用於治療 *BRCA* 1/2 致病性或疑似致病性突變之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌第一線後維持治療、先前已接受過化學治療之三陰性轉移性乳癌及去勢療法無效的轉移性攝護腺癌。今建議者臺灣阿斯特捷利康股份有限公司建議擴增給付範圍，需併用 bevacizumab，作為 HRD 陽性之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌第一線合併化療，bevacizumab 後之維持治療。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。值得注意的是，針對 HRD 之檢測與判定，英國 NICE 與澳洲 PBAC 皆依 Myriad 公司建議的基因體不穩定 (genomic instability, GIS) 判定分數，42 分以上判定為 HRD 陽性病人^c。
- 三、相對療效與安全性 (人體健康)：
- (一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得一項第 III 期、雙盲、隨機對照臨床試驗 PAOLA-1 符合本案之 PICOS。此試驗納入新診斷、已接受第一線治療 (含鉑藥品, taxane, bevacizumab) 後，達無疾病、完全反應或部分反應之晚期^d 卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之病人，且未限制病人 HRD 狀態。符合條件之受試者接受 2:1 隨機分派至 olaparib, bevacizumab 組 (olaparib 組) 或安慰劑, bevacizumab 組 (安慰劑組)^e。受試者特徵與全體病人療效分析結果如下表：

受試族群	試驗共納入 806 位病人進行隨機分派，兩組各有 2 位病人在接受治療前退出試驗，最終有接受 olaparib 組治療和安慰劑組治療者分別有 535 位和 267 位。 兩組年齡中位數約 60 歲、86% 屬於卵巢癌病人、超過 95% 為病理組織為漿液性、約 30% 病人為第 IV 期；共 30% 病人具有致病性的 <i>BRCA</i> 基因突變，有 48% 病人為 HRD 陽性。值得注意的是，在所有隨機分派受試者中，82% 有 HRD 檢測結果。	
分組	Olaparib 組 (n=535)	安慰劑組 (n=267)
療效指標 [†]		
無惡化存活期中位數 (月)	22.1	16.6
	風險比 0.59；95% 信賴區間 0.49 to 0.72	

^c 健保目前給付之次世代定序 (next generation sequencing, NGS) 尚未涵蓋 HRD。

^d FIGO 分期 2014 年版 III 或 IV 期。

^e olaparib 治療至疾病惡化、發生無法接受的毒性；但最長治療 2 年；bevacizumab 每三周一，每次 15 mg/kg，自與第一線化療併用起，最長治療 15 個月。

整體存活期中位數 (月)	56.6	51.6
	風險比 0.92；95%信賴區間 0.76 to 1.12	
至第二次疾病惡化 (或死亡)的時間 中位數(月)	36.5	32.6
	風險比 0.78；95%信賴區間 0.64 to 0.95	
†無惡化存活期資料擷取時間為 108 年 3 月 22 日；至第二次疾病惡化(或死亡)的時間資料擷取時間為 109 年 3 月 22 日；整體存活期資料擷取時間為 111 年 3 月 22 日。		

(二) 符合本案目標群體之次族群分析(資料擷取時間：111 年 3 月 22 日)，HRD 陽性但不具 *BRCA* 突變在兩組人數分別為 97 人與 55 人，分析結果如下：

療效指標	無惡化存活中位數(月)		整體存活中位數(月)	
分組	Olaparib 組	安慰劑組	Olaparib 組	安慰劑組
所有病人	22.9	16.6	56.6	51.6
風險比 (95%信賴區間)	0.63 (0.53 to 0.74)		0.92 (0.76 to 1.12)	
次族群分析				
HRD 陽性、具 <i>BRCA</i> 突變	46.8	17.6	75.2	57.3
風險比 (95%信賴區間)	0.41 (0.32 to 0.54)		0.62 (0.45 to 0.85)	
HRD 陽性不具 <i>BRCA</i> 突變	30.0	16.6	未達到	52.0
風險比 (95%信賴區間)	0.47 (0.32 to 0.70)		0.71 (0.45 to 1.13)	
HRD 陰性或未知	17.3	16.0	39.3	42.3
風險比 (95%信賴區間)	0.90 (0.72 to 1.13)		1.14 (0.89 to 1.48)	

符合本案目標群體的實證是來自於一項第III期 PAOLA-1 試驗之次族群分析結果。試驗結果雖顯示 olaparib 組的無惡化存活期統計上顯著較安慰劑組長，且與全體病人分析結果一致，但整體存活期僅有方向一致但並未達統計上顯著差異。整體而言，此部分實證仍會受限於未經統計假說檢定。

(三) 安全性方面，在嚴重不良事件中，olaparib 組發生最多且較安慰劑組高者為貧血(olaparib 組有 9 人，安慰劑組為 0 人)。

另一方面，Olaparib 組有 6 位病人和安慰劑組 1 位病人發生特殊不良事件，包括：骨髓發育不良症候群、急性骨髓性白血病和再生不全性貧血。

安全性指標(資料擷取時間：108 年 3 月 22 日)		
主要安全性分析結果，人數(%)	Olaparib 組	安慰劑組

	(N=535)	(N=267)
追蹤時間中位數 (月)	17.3	15.6
不良事件, 人數 (%)	531 (99)	256 (96)
嚴重不良事件, 人數 (%)	167 (31)	83 (31)
因不良事件調整治療劑量, 人數 (%)	220 (41)	20 (7)
致命性不良事件, 人數 (%)	1 (<1)	4 (1)

(四) 在生活品質方面, 兩組平均 EORTC QLQ-C30 整體健康生活品質分數與基礎期相比的變化量, 組間差異為 1.56 (95%信賴區間-0.42 to 3.55), 並未達統計上顯著差異。

四、醫療倫理：查無系統性蒐集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處, 本報告摘錄主要醫療科技評估組織收集之病友意見可供參考。

病友指出卵巢癌第III、IV期病人預後差, 且常伴隨腹水、腹脹和腹部疼痛等症狀, 疾病復發對病人及其家人造成心理、生理及實際生活上造成重大的影響。合併 olaparib, bevacizumab 之維持治療可提供病人多一種治療選擇、降低復發的心理負擔, 以及延後病人後續接受化療的時間, 幫助病人維持工作能力。

五、成本效益：建議者無針對本次給付建議提供國內藥物經濟學研究。

六、財務衝擊：

(一) 建議者推估：建議者認為本品合併 bevacizumab 若擴增給付用於晚期卵巢癌病人之維持治療, 於第三期卵巢癌病人係為新增關係, 第四期卵巢癌病人將可能取代單用 bevacizumab 之市場。推估未來五年 (115 年至 119 年) 併用 olaparib, bevacizumab 使用人數約第一年 90 人至第五年 230 人, olaparib 年度藥費約為第一年 2.15 億元至第五年 4.97 億元, 藥費財務影響約為第一年 1.79 億元至第五年 4.35 億元; 若將 HRD 伴隨式基因檢測費用納入評估, 總額財務影響約為第一年 1.92 億元至第五年 4.55 億元。

(二) 本報告重新推估：本報告認同建議者的臨床地位設定, 但部分參數有不確定性而進行調整。本報告依 olaparib 建議擴增給付規定的病人條件, 新增原發性腹膜癌病人數、高度惡性人數比例、組織型態為表皮卵巢癌之比例及成人比例等參數。另外調整以下參數, 包括：以癌症登記年報的 FIGO 期別推估晚期人數; 刪除晚期病人接受第一線治療的人數比例, 以避免與第一線併用含鉑化療, bevacizumab 之人數比例重複; 本品給付規定擴增會增加晚期病人接受第一線併用含鉑化療, bevacizumab 的比例; 因 BRCA 檢測已納入給付, 本報告設定 BRCA 原生型病人才會接受 HRD 檢測; 建議者於 HRD 陽性比例參考專家意見, 可能有不確定性, 本報告改引用 PAOLA-1 試驗之數據; 考量建議者引用研討會口頭報告作為本品續用比例, 可能有較大不確定性, 以及現行給付規定尚未制定合

併本品使用的 bavacizumab 之療程數限制，本報告改參考 PAOLA-1 試驗的無惡化存活期 (PFS) 22.1 個月推估本品與 bevacizumab 藥費。綜上，本報告重新計算未來五年 (115 年至 119 年) 本品使用人數約為第一年 120 人至第五年 400 人，本品年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 5.74 億元，藥費財務影響約為第一年 2.73 億元至第五年 8.72 億元，另考量 HRD 伴隨式檢驗費用，總額財務影響約為第一年 2.87 億元至 8.95 億元。對照建議者與本報告推估的財務影響如後表。

分析結果		建議者	本報告調整
項目			
第三期病人			
原情境藥費(A)		0 元	0 元
新情境藥費	本品使用人數(B)	50 人至 130 人	80 人至 270 人
	本品年度藥費(C)	0.75 億元至 1.98 億元	1.28 億元至 3.76 億元
	整體年度藥費(D)	1.24 億元至 2.76 億元	2.10 億元至 6.18 億元
第四期病人			
原情境藥費(E)		0.44 億元至 0.73 億元	0.51 億元至 0.83 億元
新情境藥費	本品使用人數(F)	40 人至 100 人	40 人至 140 人
	本品年度藥費(G)	0.55 億元至 1.58 億元	0.63 億元至 1.97 億元
	整體年度藥費(H)	1.00 億元至 2.31 億元	1.14 億元至 3.36 億元
其他醫療費用			
HRD 檢測費用(I)		0.13 億元至 0.20 億元	0.14 億元至 0.23 億元
合計			
本品用藥人數 (B)+(F)		90 人至 230 人	120 人至 400 人
本品年度費用 (C)+(G)		1.31 億元至 3.57 億元	1.91 億元至 5.74 億元
財務影響	藥費 (D-A)+(H-E)	1.79 億元至 4.35 億元	2.73 億元至 8.72 億元
	總額 (D-A)+(H-E)+I	1.92 億元至 4.35 億元	2.87 億元至 8.95 億元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Lynparza	Avastin
主成分/含量	olaparib 100 mg、150 mg	bevacizumab 10 mg/ ml
劑型/包裝	錠劑/鋁箔包裝	注射液劑/玻璃小瓶
WHO/ATC 碼	L01XK01	L01FG01
主管機關 許可適應症 ^f	<p>併用 bevacizumab 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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應（完全反應或部分反應）之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一定義的 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)：</p> <ul style="list-style-type: none"> 致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或 基因體不穩定 (genomic instability)。 	<p>卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
此次建議健保給付之適應症	同上。	
健保給付條件	擬訂中	<p>卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌：</p> <p>(1) Bevacizumab (限使用 Avastin) 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 bevacizumab (限使用 Avastin) 治療，作為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第一線治療。</p> <p>I. 初次申請為手術後一個月後</p>

^f 僅列出本案適應症相關內容。

		<p>起與化學治療併用 5 個療程。</p> <p>II. 第二次申請時為接續單獨使用 bevacizumab 維持性治療 9 個療程。</p> <p>III. 第三次申請時為接續單獨使用 bevacizumab 維持性治療 8 個療程。</p> <p>IV. 每人以總共給付 22 個療程為上限。若病情惡化或停藥後再復發即不得再次申請。</p>
健保給付價	擬訂中	6,450 元/瓶
仿單建議劑量與用法	Lynparza 每次 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；併用靜脈注射 bevacizuamb 15 mg/ kg，每三週一次。	靜脈輸注給予 15 毫克/公斤 (體重)，每三週一次。
療程	持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性或完成 2 年的治療為止 ⁸ 。	Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用至多六個治療週期，接著單獨使用 Avastin 治療直到疾病惡化、無法忍受的毒性產生或接受治療達 15 個月為止(取決於何者先發生)。
每療程花費	擬訂中	每三週 1 次，1 次 15mg/kg，以 19 歲以上女性平均體重 58.7kg 估算使用劑量，每次需使用 9 瓶，每坪單價 6,450 元，每人年花費約 99 萬元
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		

⁸ 治療 2 年後達到完全反應 (無放射影像疾病證據) 的病人應停止治療。若治療 2 年後仍有疾病證據，經主治醫護人員認定持續 Lynparza 治療可能具有進一步效益的病人，可接受治療超過 2 年。Bevacizumab 的建議劑量為每三週 15 毫克/公斤；bevacizumab 應持續治療 15 個月，包括併用化療期間，以及維持治療期間。

目前臨床治療指引建議的首選	✓
其他考量因素，請說明：	

註：因本案藥品為擴增給付適應症與範圍，不須核價參考品，表一所列應屬療效參考品。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 113 年 7 月 22 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於民國 112 年 10 月公告，建議給付合併 <u>olaparib, bevacizumab</u> 做為新診斷 HRD 陽性且為 BRCA 野生型 的卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人，接受過第一線含鉑化療後達完全反應或部分反應。 【建議理由】 澳洲 PBAC 參考 PAOLO-1 臨床試驗結果，認為合併 <u>olaparib, bevacizumab</u> 相較於單用 bevacizumab 能顯著改善療效，以建議的價格估算成本效益結果也在可接受範圍；此外，澳洲 PBAC 考量本次審議之時，澳洲 MSAC 已建議 HRD 檢測方式，故改變原延遲建議的決議，建議納入合併 <u>olaparib, bevacizumab</u> 做為常規治療。
NICE (英國)	於民國 113 年 1 月公告，建議合併 <u>olaparib, bevacizumab</u> 治療高度惡性的卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌，惟須符合以下條件： <ul style="list-style-type: none"> • 對第一線合併 <u>bevacizumab</u>，含鉑化療具完全反應或部分反應； • 為 FIGO 第 3 或 4 期的晚期病人； • 為 HRD 陽性病人(定義為具有 <i>BRCA1</i> 或 <i>BRCA2</i> 任一突變，或基因體不穩定[genomic instability])。 【建議理由】 主要參考的臨床試驗 PAOLO-1 結果顯示 olaparib 合併 bevacizumab 相較於單用 bevacizumab 可延長無疾病惡化的時間和存活期；此外，olaparib 合併 bevacizumab 成本效益估算結果也在英國國家健康服務 (National Health Service, 簡稱 NHS) 可接受範圍，因此建議納入常規給付。

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

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

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

【令癌莎膜衣錠 100 毫克、150 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 10 月 01 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、背景說明

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。目前健保已給付本案藥品於治療 *BRCA* 1/2 致病性或疑似致病性突變之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌第一線後維持治療、先前已接受過化學治療之三陰性轉移性乳癌及去勢療法無效的轉移性攝護腺癌。給付規定如附錄一。

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2024 年 7 月建議擴增 olaparib 給付適應症，建議「合併 bevacizumab 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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療，且其癌症帶有 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)」，HRD 定義為具有致病性或疑似致病性 *BRCA* 突變，及/或基因體不穩定 (genomic instability)。下表呈現本次建議給付適應症及建議給付範圍：

藥品許可適應症	併用 bevacizumab 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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一定義的 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)： <ul style="list-style-type: none"> • 致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或 • 基因體不穩定(genomic instability)。
建議健保給付內容	同藥品許可適應症。
建議療程	每次 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。持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性或完成 2 年的治療為止。

二、疾病治療現況

(一) 卵巢、輸卵管與原發性腹膜癌（以下以「卵巢癌」代稱）疾病簡介

依據 2021 年癌症登記年報，卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤為我國女性十大癌症之一，發生率及死亡率皆排名於第 7 位，2021 年初次診斷為卵巢、輸卵管及寬韌帶惡性腫瘤的病人數約佔女性生殖器官個案數的 27.7%。組織型態分三大類：生殖細胞癌(germline)、間質細胞癌(interstitial)及上皮細胞癌(epithelial)，以上皮細胞癌最多。我國卵巢癌病人分佈以漿液性腺癌（35.1%）最常見，其次依序為亮細胞癌（18.8%）與子宮內膜樣癌（15.8%）[1]。

卵巢癌的診斷分期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])按照腫瘤侵犯程度分為 I 至 IV 期，第 I 期僅侷限於單側或雙側卵巢，未擴散至其他組織；第 II 期除了卵巢侵犯，也擴散至骨盆腔內其他組織；第 III 期除了侵犯卵巢和骨盆腔其他組織，同時擴散至骨盆腔外的腹膜及/或後腹腔淋巴結轉移；第 IV 期則為遠端器官或淋巴結轉移[2, 3]。

(二) 卵巢癌臨床指引治療建議

本報告參考美國國家癌症資訊網（National comprehensive cancer network, NCCN）、歐洲腫瘤學學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）及美國臨床腫瘤醫學會（American Society of Clinical Oncology, ASCO）治療建議摘述

如下。

美國國家癌症資訊網 (NCCN) 2.2024 版^h建議第 II 至 IV 期上皮卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌病人接受含鉑化療組合，而對第一線治療有反應 (完全反應 [complete response, CR] 或部分反應 [partial response, PR]) 的後續維持治療建議，依據是否接受 bevacizumab 治療有不同治療路徑[4]：

- 第一線治療不包含 bevacizumab 的病人，無論是否具有 *BRCA* 基因突變，維持治療建議使用 niraparib (category 2A) 或 rucaparib (category 2A)，而具有 *BRCA* 突變ⁱ的病人也可使用 olaparib (category 1)；若為 *BRCA* 野生型且達 CR 者，或 *BRCA* 突變但疾病屬第 II 期者亦可考慮僅追蹤觀察而不給予維持治療 (category 2A)。
- 第一線治療包含 bevacizumab 的病人，若不具 *BRCA* 突變亦不具 HRD 陽性病人，維持治療建議單用 bevacizumab (category 2A)；不具 *BRCA* 陽性，但 HRD 陽性病人，建議 bevacizumab 單用 (category 2A)，也可以 bevacizumab 合併 olaparib (category 1) 或 niraparib (category 2A)；*BRCA* 突變陽性病人則建議單用 olaparib (category 2A)、niraparib (category 2A) 或 rucaparib (category 2A)，或使用 bevacizumab 合併 olaparib (category 1) 或 niraparib (category 2A) 治療。

歐洲腫瘤學學會 (ESMO) 2024 年指引建議晚期卵巢癌^j的標準治療為減積手術 (primary cytoreductive surgery, PCS)，不適合手術的病人則建議前導性化學療法 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 搭配期間減積手術 (interval cytoreductive surgery, ICS)。不考慮生物標記的情況下，第一線藥物治療建議 bevacizumab 合併含鉑藥品，paclitaxel 化療組合，並且以 bevacizumab 做為維持治療。高度惡性的卵巢癌並且有 *BRCA* 突變或基因體不穩定 (genomic instability, GIS) 的病人，若對含鉑化療±bevacizumab 有治療反應，後續建議接受 PARP 抑制劑^k±bevacizumab；而高度惡化的卵巢癌但不具有 *BRCA* 突變或未知基因體是否穩定的病人，建議接受含鉑化療±bevacizumab 後接續 bevacizumab 單獨治療，或接受含鉑化療後接續 niraparib 或 rucaparib 治療[5]。

^h NCCN 建議等級：

- Category 1 基於最高等級證據，NCCN 一致認為是適當的治療。
- Category 2A 基於較低等級證據，NCCN 一致認為是適當的治療。
- Category 2B 基於較低等級證據，NCCN 大致認為是適當的治療。

ⁱ 無論是生殖系 (germline) 或體細胞 (somatic) 突變。

^j 最常見 (90%以上) 的惡性卵巢癌為卵巢輸卵管癌 (tubo-ovarian carcinoma)，也稱上皮卵巢癌 (epithelial ovarian cancer)，其中最常見的是高度惡性漿細胞癌 (high-grade serous carcinoma, HGSC)；較少見的包括高度惡性內模樣癌 (high-grade endometrioid carcinoma, EC)、低度惡性漿細胞癌 (low-grade serous carcinoma, LGSC) 以及輻細胞癌 (clear-cell carcinoma, CCC)。

^k Olaparib 或 rucaparib 建議治療 2 年，niraparib 建議治療 3 年。

另外參考美國臨床腫瘤醫學會（ASCO）2022 年針對新診斷的卵巢癌治療建議，第Ⅲ或Ⅳ期高度惡性的漿液性或子宮內膜樣卵巢癌病人，若對第一線含鉑化療有完全反應或部份反應，應接續以 PARP 抑制劑¹治療；而以美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）核准之檢測工具檢測為 HRD 陽性的病人，可選用 rucaparib 或 niraparib，另外 rucaparib 和 niraparib 也可用於治療不具有 BRCA 突變且 HRD 陰性的病人[6]。

（三）HRD 檢測

DNA 同源修復系統（homologous recombination repair, HRR）是 DNA 發生雙股螺旋斷裂或 DNA 鏈間交聯（interstrand cross-linked）的修復途徑。而 HRR 的功能缺失（homologous recombination deficiency, HRD）可能和乳癌、卵巢癌、攝護腺癌或胰臟癌的發生有關；與 HRD 相關的腫瘤相較於 HRR 功能正常（homologous recombination proficient, HRP）的腫瘤，對含鉑化療以及 PARP 抑制劑（poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase, PARPi）有較高的治療敏感性[7]，國際臨床指引也依據相關實證資料提出以含鉑藥品治療 HRD 陽性病人的相關建議。

目前臨床試驗中 HRD 狀態，多以 GIS^m或 LOH 分數做為評估，但針對結果判讀尚未有共識，美國食品藥物管理局目前核准 HRD/HRR 兩種檢測工具：Myriad myChoice CDx 和 FoundationOne CDx，僅 Myriad myChoice CDx 適用 olaparib 於卵巢癌治療的伴隨式檢測[8]，而我國健保給付的基因檢測項目中，尚未包含 HRD 檢測（詳見附錄一）。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Lynparza 成分為 olaparib，是一種 PARP 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；而當癌細胞之 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。

Olaparib 經我國主管機關許可之卵巢癌相關適應症包括以下兩部分：

■ 單一療法可用於：

¹ 建議劑量及療程：olaparib（300 mg 每 12 小時一次治療 2 年）、niraparib（200 至 300 mg 每日一次治療 3 年）或 rucaparib（600 mg 每日兩次治療 2 年）。

^m 綜合評估檢測項目包括 LOH (Loss of heterozygosity)、TAI (Telomeric allelic imbalance)、LST (Large-scale state transitions)。

- 晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，且具遺傳性或體細胞 BRCA 1/2 (germline or somatic BRCA 1/2) 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)之成年病人做為維持治療。
 - 對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢、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。
- 併用 bevacizumab 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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療。且其癌症帶有下列任一定義的 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)：
- 致病性或疑似致病性 BRCA 突變，及/或
 - 基因體不穩定(genomic instability)。

目前健保已給付 olaparib 單一療法用於對第一線含鉑化療有反應、BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，做為維持治療。

建議者本次建議給付 olaparib 合併 bevacizumab 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，且對第一線含鉑化療合併 bevacizumab 有反應(完全反應或部分反應)之成年病人，做為維持治療；且癌症帶有 HRD」，建議給付範圍與許可適應症該點相同，未另建議訂定給付規定。

(一) WHO ATC 分類碼查詢[9]

本案藥品 olaparib 之 ATC 分類碼為 L01XK01，屬於 L antineoplastic and immunomodulating agents 抗腫瘤與免疫抑制劑/ L01 antineoplastic agents 抗腫瘤藥品/ L01X other antineoplastic agents 其他抗腫瘤藥品/ L01XK Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors PARP 抑制劑，ATC 前五碼同為 L01XK 的成分尚有其他 6 項，經逐一查詢，其中僅 niraparib 在我國已取得治療「卵巢癌」相關許可適應症。

(二) 我國藥品許可證查詢[10]

於衛生福利部食品藥物管理署的《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》公開網頁，以關鍵字「卵巢」、「卵巢癌」、「輸卵管」、「輸卵管癌」、「腹膜癌」搜尋「未註銷」之藥品，本案藥品以外，查得以下藥品成分。

標靶藥品	niraparib、bevacizumab
化學治療	doxorubicin hydrochloride(liposome)、paclitaxel、gemcitabine、topotecan、carboplatin、melphalan、hydroxyurea

(三) 藥品健保給付規定查詢

衛生福利部中央健康保險署《藥品給付規定》(2024年6月21日版)[11]中《第9節抗癌藥物》，以「卵巢」、「卵巢癌」、「輸卵管」、「輸卵管癌」、「腹膜癌」為關鍵字搜尋相關規定，除本案藥品，查獲治療三類癌症藥品成分包括 bevacizumab (限 Avastin)、niraparib、carboplatin、gemcitabine、paclitaxel、doxorubicin hydrochloride liposome 與 topotecan，其中 paclitaxel 限用於第一線治療，gemcitabine、doxorubicin hydrochloride liposome 與 topotecan 限用於第二線後治療，而 bevacizumab 給付於第IV期卵巢癌的第一線治療及第一線後的維持治療，olaparib 與 niraparib 則給付於第一線治療後的維持治療。相關給付規定詳如附錄一。

由上述查詢並參考國際臨床治療指引建議，目前我國用於「晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌第一線治療後維持治療」的治療藥品包括 bevacizumab、olaparib 與 niraparib；建議者本次建議限制卵巢癌病人需同時具備 HRD 陽性，而 olaparib 與 niraparib 目前僅給付用於單獨治療 BRCA 1/2 陽性病人，未包括所有 HRD 陽性病人。Bevacizumab 之維持治療則未限制用於特定基因變異，但僅限給付於 FIGO 第IV期的病人。綜合以上，本報告認為 bevacizumab 與本案具有相近治療地位的藥品 (表三)。

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 ⁿ	劑 型	單 位 含 量	健保現行給付條件 (完整條件詳見附錄一)
L01FG01 Bevacizumab (Avastin)	卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌 (Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)：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。	注射劑	25 mg/ml	Bevacizumab (限使用 Avastin) 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 bevacizumab (限使用 Avastin) 治療，作為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第一線治療。

ⁿ 僅列出本案相關內容。

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane 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
CDA-AMC（加拿大）	至 2024 年 7 月 9 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	於 2023 年 10 月公告。
NICE（英國）	於 2024 年 1 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/ PubMed/ Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 7 月收訖。

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

（一）CDA-AMC（加拿大）

本報告於 2024 年 7 月 9 日，以“olaparib”為關鍵字搜尋加拿大 CDA-AMC 公開網頁[12]，查獲 14 筆資料，經逐筆審閱，尚無與本案目標族群相關之評估。

（二）PBAC（澳洲）

本報告於 2024 年 7 月 9 日以“olaparib”為關鍵字搜尋澳洲 PBAC 公開網頁，查獲 5 筆資料，其中澳洲 PBAC 於 2023 年 7 月[13]和 2023 年 10 月[14]公告的兩份報告與本案相關。合併 olaparib, bevacizumab 於澳洲取得之卵巢癌相關許可適應症與我國相同。

- 2022 年 7 月會議中，澳洲廠商建議給付合併 olaparib, bevacizumab 用於「新診斷 HRD 陽性且為 *BRCA* 野生型 (*BRCA* wildtype) 的卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的維持治療」，並同時向澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 建議給付 HRD 檢測。澳洲 PBAC 認為由 PAOLA-1 臨床試驗結果，合併 olaparib, bevacizumab 相較於單用 bevacizumab 有較佳的無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS)，但整體存活期 (overall survival, OS) 尚未成熟，且合併 olaparib, bevacizumab

相較於單用 bevacizumab 安全性較差，因此澳洲 PBAC 認為仍需要再調整經濟模型參數，而經參數調整後遞增成本效益比值（incremental cost-effective ratio, 簡稱 ICER 值）可能大幅增加，因此也需降價以符合成本效益[13]；最終不建議給付。

2. 澳洲廠商於 2022 年 11 月更新資料，再次建議給付合併 olaparib, bevacizumab 用於「新診斷 HRD 陽性，且為 *BRCA* 野生型的卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的**維持治療**」。澳洲 PBAC 認為更新的資料說明大部分前次會議提出的疑慮，包括調整經濟模型參數、降價以及提供較成熟的試驗更新數據以支持合併 olaparib, bevacizumab 的療效，但降價後 ICER 值仍無法達到低於每 QALY \$50,000 的願付閾值，因此澳洲 PBAC 認為應再降價，此外，澳洲 PBAC 注意到 MSAC 尚未給付 HRD 檢測，因此延遲給付決定[14]。後於 2023 年 10 月公告再次審議的決議結果如下：

(1) 委員會最終決議

澳洲 PBAC 於 2023 年 10 月公告最終決議，建議給付 olaparib 合併 bevacizumab 治療「新診斷 HRD 陽性，且為 *BRCA* 野生型的高度惡性第 III/ IV 期其卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人的**維持治療**」，病人需曾接受含鉑化療並對治療完全反應或部份反應。

澳洲 PBAC 定義 HRD 陽性為以 Myriad myChoice HRD Plus 工具檢測為基因體不穩定（GIS）42 分以上，且 *BRCA1/2* 突變不屬於 Class 4 或 5^o 的疑似致病性或致病性病人。

曾接受 olaparib 處方的病人若欲續用處方，在先前接受 olaparib 治療後不應發生疾病惡化，且對的 olaparib 完全反應的治療不應超過 24 個月。

(2) 決議理由

澳洲 PBAC 參考 PAOLO-1 臨床試驗結果，認為合併 olaparib, bevacizumab 相較於單用 bevacizumab，在特定病人群中能顯著改善療效，以建議的價格估算成本效益結果也在可接受範圍；此外，澳洲 PBAC 考量於 2023 年 7 月審議時，澳洲 MSAC^p 已建議新增 HRD 檢測項目與建議給付規定方式，故改變原延遲建議的決議，建議納入合併 olaparib, bevacizumab 為常規治療。

^o *BRCA* 突變的致病性可分為 5 級：Class 1 良性，Class 2 疑似良性，Class 3 未知，Class 4 疑似致病性，Class 5 致病性。

^p 澳洲 MSAC 給付 FIGO 第 III/ IV 期高度惡性將細胞或其他高度惡性的卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人的 HRD 檢測，包括 *BRCA1/2* 狀態，以利 PARP 抑制劑藥品處方。HRD 狀態定義為 Myriad myChoice HRD 檢測工具 GIS 42 分（含）以上。

(3) 討論要點

- A. PBAC 認為廠商提出以 bevacizumab 為參考品是合適的，但標準處置「watch and wait」或安慰劑也應列為參考品，因為並非所有病人第一線治療皆有包含 bevacizumab。
- B. PBAC 參考廠商主要宣稱合併 olaparib, bevacizumab 臨床療效的第三期臨床試驗 PAOLA-1⁹ (試驗資訊詳見本報告電子資料庫相關文獻)，PBAC 注意到 PAOLA-1 試驗中合併 olaparib, bevacizumab 的整體存活期 (overall survival, OS) 與單用 bevacizumab 未達到統計上顯著差異，其他次族群分析則屬於探索指標。
- C. 澳洲廠商依試驗探索性次族群分析的無疾病惡化期結果宣稱合併 olaparib, bevacizumab 的療效，次族群包括 HRD 陽性與 *BRCA* 野生型腫瘤，統計分析未經過調整。在 HRD 陽性族群方面，澳洲 PBAC 認為上述臨床證據可以支持合併 olaparib, bevacizumab 臨床效益優於單用 bevacizumab。
- D. PBAC 留意到試驗中合併 olaparib, bevacizumab 組相較於單用 bevacizumab 組有較多病人因不良事件停藥、降低劑量或中斷治療；此外，合併 olaparib, bevacizumab 組有較高比例病人發生三級以上噁心感、疲倦、貧血和淋巴球低下等不良事件，而單用 bevacizumab 組僅有高血壓的病人比例高於合併 olaparib, bevacizumab 組，顯示合併 olaparib, bevacizumab 組安全性方面則較單用 bevacizumab 差。
- E. PBAC 認同當時 HRD 陽性且 *BRCA* 野生型病人具有高度未滿足醫療需求。
- F. 考量 olaparib 藥品使用的限制，澳洲 PBAC 有以下建議：
 - (a) 應檢測病人 HRD 狀態。
 - (b) 目前 olaparib 適用族群為 *BRCA* 突變的病人，澳洲 PBAC 認為應同時給付包括目前已給付的 *BRCA* 突變病人，以及 HRD 陽性病人，以確保前述兩種檢測的時間差造成病人無法用藥的情況。
 - (c) 建議 HRD 陽性病人和 *BRCA* 突變病人的治療應有不同的給付價格，以反映藥品在不同病人族群的療效差異。
 - (d) PBS 目前給付使用 olaparib 的 *BRCA* 突變病人族群可依循不溯既往原則 (grandfathering restriction)，不受上述條件限制，加入 bevacizumab 併用。

(三) NICE (英國)

本報告於 2024 年 7 月 9 日止，以 olaparib 為關鍵字搜尋英國 NICE 公開網

⁹ PAOLA-1 旨在比較合併 olaparib, bevacizumab 和合併安慰劑, bevacizumab 在 18 歲以上、新診斷、漿液性 (serous) 或子宮內膜樣 (endometrioid) 的第 IIIB/IV 期高度惡性卵巢、原發性腹膜癌 (primary peritoneal carcinoma) 或輸卵管癌 (fallopian tube cancer) 病人，並且對第一線合併含鉑藥品治療有反應後的維持治療療效與安全性。

頁，查獲 5 筆資料，其中科技評議指引 TA946[15]與本案相關，摘述如下。Olaparib, bevacizumab 於英國取得之卵巢癌相關許可適應症與我國相同。

1. 委員會決議

英國 NICE 於 2024 年 1 月公告科技評議指引 TA946，建議合併 olaparib, bevacizumab 用於「高度惡性的卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌維持治療」，惟須符合以下條件：

- 對第一線 bevacizumab 合併含鉑化療具完全反應或部分反應；
- 為 FIGO 第 3 或 4 期的晚期病人；
- 為 HRD 陽性病人（定義為具有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 任一突變，或基因體不穩定 [genomic instability]）。

2. 決議理由

主要參考的臨床試驗 PAOLO-1 結果顯示 olaparib 合併 bevacizumab 相較於單用 bevacizumab 可延長無疾病惡化的時間和存活期；此外，olaparib 合併 bevacizumab 成本效益估算結果也在國家健康服務（National Health Service, 簡稱 NHS）可接受範圍，因此建議納入常規給付。

3. 參考品

目前英國於「高度惡化的卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌維持治療」之建議為每三週給予 bevacizumab 7.5 mg/kg^r。

4. 討論要點

- (1) 病人應接受 HRD 檢測確認 HRD 狀態，英國 NICE 使用的檢測工具為 Myriad myChoice HRD plus。
- (2) 主要參考試驗 PAOLA-1，比較合併 olaparib, bevacizumab 和單用 bevacizumab 在 HRD 陽性病人的療效，試驗結果顯示合併 olaparib, bevacizumab 組的無疾病惡化存活期統計上顯著優於單用 bevacizumab 組，整體存活期及存活病人比例也是以合併 olaparib, bevacizumab 組較優。
- (3) 英國廠商強調臨床證據顯示 olaparib 合併 bevacizumab 治療可達到長期疾病緩解（long-term remission）。英國廠商由 SOLO-1 臨床試驗的 7 年長期追蹤結果，認為 olaparib 治療疾病惡化風險顯示達到停滯（plateauing effect），推測 PAOLO-1 試驗的 olaparib 合併 bevacizumab 組也可能有相似結果，預期 olaparib 有治癒晚期卵巢癌的潛能。臨床醫師認為 5 年的無疾病惡化結果，

^r 15 mg/kg 非英國國家保健體系（National Health Service）建議使用劑量。

可說明卵巢癌復發機率非常低，委員會認同臨床醫師的說明，但無法確定不會復發病人數。

- (4) 英國目前不建議再次接受 olaparib 治療 (retreatment)，經英國廠商提供終止試驗藥品後，再接受 PARP 抑制劑治療的分析，顯示後續再接受 PARP 抑制劑對於成本效益估算結果影響甚微，臨床專家和評議委員會據此同意最終認為再次接受 PARP 抑制劑治療不會影響 PAOLA-1 試驗中合併 olaparib, bevacizumab 和單用 bevacizumab 的相對臨床效益與成本效益分析結果。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

搜尋蘇格蘭 SMC 公開網頁，共查獲 16 筆資料，其中僅一份評估報告 (SMC ID: SMC2368) [16] 與本案相關，以下摘述評估考量。

A. 委員會決議

蘇格蘭 SMC 建議納入 olaparib 合併 bevacizumab 相較於單用 bevacizumab 用於高度惡性的晚期 (FIGO III、IV 期) 卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌第一線之後的維持治療。病人必須接受第一線合併含鉑化療，bevacizumab 治療後達到完全反應或部分反應，且 HRD 檢測為陽性 (*BRCA 1/2* 突變且/或基因體不穩定)。

此建議僅適用於簽訂可改善成本效果的 NHSScotland 病人可近性方案 (patient access scheme, PAS)，或是直接取得與 PAS 相當或更低的公告價格。此建議亦考量病人與臨床專業共同參與小組 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 觀點。

B. 決議考量

- (a) 參考第三期臨床試驗 PAOLA-1 分析結果，顯示 olaparib 合併 bevacizumab 相較於安慰劑合併 bevacizumab 可以顯著延長病人 PFS。
- (b) 在試驗中 HRD 病人 (英國 olaparib 合併 bevacizumab 藥品許可證適用病人族群)，olaparib, bevacizumab 相較於 安慰劑, bevacizumab 也顯著延長 PFS。SMC 認為 PFS 的效應值幅度 (magnitude) 顯示治療在 HRD 陽性病人的效益臨床上具有意義。
- (c) 整體安全性在可接受範圍，但仍缺乏長期安全性資料。

C. 實證資料限制

- (a) PAOLA-1 試驗未限制納入病人的 HRD 狀態，但 olaparib, bevacizumab 僅核准用於 HRD 陽性病人，而該試驗中符合 HRD 陽性病人約 48%，統計檢定力不足，且 HRD 陽性次族群未列於階層檢定 (hierarchy testing)。
- (b) PAOLA-1 試驗同意病人在惡化後轉換接受 PARP 抑制劑 (olaparib, bevacizumab 組後續有 5.2%，安慰劑, bevacizumab 組後續有 20%)，故整體存活期和第二次疾病復發時間的分析可能受到惡化後，治療轉換 (crossover) 或多種後續治療等干擾因子的影響，且截至評議期間數據尚未成熟。
- (c) 因 PAOLA-1 試驗缺乏單用 olaparib 組，因此無法量化 olaparib 和 bevacizumab 在治療中的個別貢獻，但是由於單用 olaparib 未核准用於 HRD 病人的維持治療，故單用 olaparib 也不適合做為 HRD 病人族群的比較治療。

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	納入條件：具 HRD、高度惡化的卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人維持治療 排除條件：未設限
Intervention	Olaparib 合併 bevacizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/ PubMed/ Embase 等文獻資料庫，

於 2024 年 7 月 22 日止，以“olaparib”、“bevacizumab”、“ovarian^s”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 7 月 22 日止，查詢電子資料庫，分別在 Cochrane Library、PubMed、Embase 查獲 120 筆、20 筆及 160 筆資料，經標題和摘要篩選，排除不符合本案 PICOS、評論性文章、重複之文獻以及已有發表文獻之研討會摘要，本報告納入評估之主要臨床試驗為第三期 PAOLA-1[17]，除了試驗主要分析結果外，另有試驗相關分析結果共 4 篇文獻[18-21]，摘述於後。

A. PAOLA-1 試驗[17]

PAOLA-1 為一項第三期、雙盲、活性藥品隨機對照試驗，旨在比較 olaparib, bevacizumab 和 安慰劑, bevacizumab 在 18 歲以上、新診斷、漿液性 (serous) 或子宮內膜樣 (endometrioid) 的高度惡性卵巢、原發性腹膜癌 (primary peritoneal carcinoma) 或輸卵管癌 (fallopian tube cancer) 病人，並且對第一線合併含鉑藥品，taxane, bevacizumab 治療有反應後的維持治療療效與安全性。病人無論是否曾接受手術，或是否具有 *BRCA* 基因突變皆符合試驗納入條件。

試驗病人依第一線治療和腫瘤 *BRCA* 突變狀態進行分層，之後以 2:1 隨機分派至介入組 olaparib, bevacizumab (簡稱 olaparib 組)，或對照組安慰劑合併 bevacizumab (簡稱安慰劑組)，治療時間自隨機分派起至發生疾病惡化或死亡，或治療至多 24 個月。試驗由 AstraZeneca 公司出資完成。試驗資訊如表四。

表四、PAOLA-1 試驗資訊

試驗設計	第三期、隨機對照、雙盲、安慰劑對照試驗	
病人條件	納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歲以上。 • 新診斷、漿液性 (serous) 或子宮內膜樣 (endometrioid) 的高度惡性卵巢、原發性腹膜癌 (primary peritoneal carcinoma) 或輸卵管癌 (fallopian tube cancer)。 • FIGO 分期 III 或 IV 期 (2014 年版)。 • 其他非黏膜上皮卵巢癌須提供致病性體細胞 <i>BRCA1</i> 或 <i>BRCA2</i> 突變結果。 • 病人須接受過第一線治療 (合併含鉑藥品, <u>taxane, bevacizumab</u>)[†] 之後已無疾病[‡]，或對第一線治療有完全

^s 基於原發性腹膜癌、輸卵管癌與卵巢上皮癌適用相同治療，本報告此處僅以 ovarian 為關鍵字進行搜尋。

[†] 至少 6 個週期，至多 9 個週期；若因非血液相關毒性而需停止治療，則至少要有 4 個週期。

[‡] 無疾病 (或對治療完全反應) 定義為減積手術 (cytoreductive surgery) 後為沒有可測量或可評

	<p>反應或部分反應。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG^v體能分數 0 或 1 分。
排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 非源自上皮 (non-epithelial origin) 的卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌 (即生殖細胞腫瘤)。 • 低度惡性的卵巢癌。 • 曾經接受 PARP 抑制劑治療。 • 具骨髓增生異常症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) 或急性淋巴性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 病史。 • 同時接受化療、其他抗腫瘤藥品 (包括賀爾蒙藥品) 或放射治療。
HRD 狀態定義 ^w	<ul style="list-style-type: none"> • HRD 陽性：腫瘤具有 <i>BRCA</i> 突變及/或基因體不穩定分數 GIS\geq42 分。 • HRD 陽性且無 <i>BRCA</i> 突變：腫瘤基因體不穩定分數 GIS\geq42 分但不具有 <i>BRCA</i> 突變。 • HRD 陰性：GIS$<$42 分且腫瘤不具有 <i>BRCA</i> 突變。
隨機分派分組	<p>隨機對照是依篩選時第一線治療結果、以及 <i>BRCA</i> 狀態進行分層，2:1 方式分到 olaparib 組與安慰劑組。試驗未事先規劃交叉治療 (crossover)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparib 組 (合併 <u>olaparib, bevacizumab</u>) • 安慰劑組 (合併<u>安慰劑, bevacizumab</u>) <p>Olaparib 每日兩次，每次 300 mg；bevacizumab 每三周一次，每次 15 mg/kg。Olaparib 治療至疾病惡化、發生無法接受的毒性；但最長治療 2 年。Bevacizumab 自與第一線化學治療併用起，最長治療 15 個月。</p>
主要療效指標	<p>試驗主持人判斷自隨機分派起的無疾病惡化存活期 (investigator-assessed progression-free survival)^x 或死亡。</p>
次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> • 至第二次疾病惡化 (或死亡) 的時間 (PFS2) • 整體存活期 (overall survival, OS) • 至第一次接受後續治療的時間 (或死亡) • EORTC QLQ-C30^y 整體健康狀態-生活品質分數改變

估的疾病，沒有放射學證據 (radiologic evidence) 顯示有卵巢癌，並且化療後 CA-125 生物標記數值正常。

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

^w HRD 檢測工具：使用 Myriad Genetic Laboratories 之 myChoice HRD Plus

^x 腫瘤反應測量是每 24 週一次 (若腫瘤抗原 [cancer antigen] 125 有升高現象，則縮短為每 12 週一次)。最長追蹤 42 個月。

^y European Organisation for Research and Treatment of Cancer 歐洲癌症研究與治療組織生活品質問卷，分數 0 至 100 分，分數越高生活品質越佳，定義差異 10 分即具最小臨床重要差異 (minimal

伴隨式檢測	HRD 檢測工具：使用 Myriad Genetic Laboratories 之 myChoice HRD Plus
安全性	不良事件（以 CTCAE 4.03 版為標準）
統計方法	<ul style="list-style-type: none"> 以有接受隨機分派之受試者（意向分析[intention-to-treat]）檢定主要療效指標。 預期兩組間疾病惡化或死亡的風險比 0.75（即 PFS 中位數安慰劑組 15.8 個月，olaparib 組 21.1 個月）時，試驗在 5% 的雙尾檢定具有超過 80% 的統計檢定力，以顯示 olaparib 組和安慰劑組之間的 PFS 具有統計上顯著差異。試驗預期在 762 病人發生疾病惡化或死亡時達到數據成熟。 次要療效指標結果：在 type 1 error 5% 下進行階層檢定（hierarchical testing），依序為 PFS、PFS2、OS。 EORTC QLQ-C30 是使用處理重複測量的混合效果模型（mixed model for repeated measures）。
CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events；EORTC QLQ-C30 European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire；HRD Homologous recombination deficiency；GIS genomic instability score；ECOG Eastern Cooperative Oncology Group。	

試驗共納入 806 位病人進行隨機分派，兩組各有 2 位病人在接受治療前退出試驗，最終有接受 olaparib 組治療和安慰劑組治療者分別有 535 位和 267 位。兩組年齡中位數約 60 歲，86% 屬於卵巢癌病人，約 30% 病人為疾病第 IV 期；共 30% 病人具有致病性的 *BRCA* 基因突變，有 48% 病人為 HRD 陽性。值得注意的是，在所有隨機分派受試者中，82% 有 HRD 檢測結果。試驗病人接受過第一線治療後，超過 50% 沒有可測量的疾病，而約有四分之一病人達到部分反應。兩組病人基期特質相似（表五）。

表五、PAOLA-1 試驗病人基期特徵

特質 [人數(%)]	Olaparib 組 n=537 (olaparib 合併 bevacizumab)	安慰劑組 n=269 (安慰劑合併 bevacizumab)
年齡中位數(歲)	61.0 (32.0 to 87.0)	60.0 (26.0 to 85.0)
ECOG 體能表現		
0	378 (70)	189 (70)
1	153 (28)	76 (28)
資料缺失	6 (1)	4 (1)
主要腫瘤位置		
卵巢	456 (85)	238 (88)

clinically important difference)。EORTC QLQ-C30 每 12 周進行一次，最長追蹤 2 年。

特質 [人數(%)]	Olaparib 組 n=537 (olaparib 合併 bevacizumab)	安慰劑組 n=269 (安慰劑合併 bevacizumab)
輸卵管	39 (7)	11 (4)
腹膜	42 (8)	20 (7)
FIGO 期別		
III	378 (70)	186 (69)
IV	159 (30)	83 (31)
病理組織型態		
漿液性	519 (97)	253 (94)
子宮內膜樣	12 (2)	8 (3)
其他 ^z	6 (1)	8 (3)
第一線化療反應		
無可測量疾病 ^u	290 (54)	141 (52)
完全反應	106 (20)	53 (20)
部分反應	141 (26)	75 (28)
正常血中 CA-125		
是	463 (86)	234 (87)
否	74 (14)	34 (13)
資料缺失	0	1 (<1)
致病 <i>BRCA</i> 突變		
是	161 (30)	80 (30)
否	376 (70)	189 (70)
腫瘤 HRD 狀態		
陽性	255 (47)	132 (49)
陰性或未知	282 (53)	137 (51)
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, the International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD, homologous recombination deficiency.		

(a) 試驗分析結果 (表六)

試驗主要結果追蹤至 2019 年 3 月 22 日，在 474 位 (59%) 試驗病人發生疾病惡化或死亡之後進行分析，主要療效指標試驗主持人判斷的 PFS 中位數結果，olaparib 組相較於安慰劑組顯著延長(22.1 個月 vs 16.6 個月；風險比 0.59, 95%CI 0.49 to 0.72； $p < 0.001$)；由獨立遮盲審查小組判斷的 PFS 中位數結果與主要分析結果一致。次要療效指標中，發生第二次疾病惡化或死亡 (PFS2) 的病人期中分析 (至追蹤時間僅 39% 病人達到，期中分析數據詳見表六)，估計治療 18 個月時 olaparib 組和安慰劑組約 79% 和 80%，兩組之間沒有顯著差異；OS 數據尚未成

^z 包括亮細胞瘤、未分化瘤或其他。

熟。次族群分析結果，在大部分次族群顯示 olaparib 有較佳的 PFS 中位數，對第一線化療部分反應、血中 CA-125 高於正常值上限及腫瘤 HRD 狀態未知或陰性的次族群分析結果，兩組之間則未達統計顯著差異（表七）[17]。

最終分析（資料截止日期 2022 年 3 月 22 日）時 olaparib 組和安慰劑組分別追蹤 61.7 個月和 61.9 個月，兩組的 OS 中位數為 56.5 個月和 51.6 個月，風險比 0.92，顯示兩組 OS 沒有統計上顯著差異[20]。

PAOLA-1 試驗另外探討年齡 65 歲（含）的老年病人在兩組的治療結果，806 位隨機分派的病人有 292 位（36.2%）65 歲以上；病人基期特徵中，ECOG 分數 0 分、藥物治療前接受手術切除，和有 *BRCA 1/2* 突變，以及 HRD 狀態為陽性等四項特徵的比例相較 65 歲以下病人較低。試驗分析結果顯示老年病人也能達到與所有病人相似的 PFS 中位數結果（21.6 個月 vs 16.6 個月，HR 0.55，95% CI 0.41 to 0.75）；不良事件方面，在第 3 級以上不良事件發生率在老年病人與 65 歲以下病人相當（36.8% vs. 31.7%）[21]。

(b) 次族群分析：日本病人[研討會摘要][18]

PAOLA-1 試驗共隨機分派 24 位日本病人，olaparib 組 15 位，安慰劑組 9 位，兩組日本病人基期特質相似。Olaparib 組和安慰劑組追蹤時間中位數分別為 27.7 個月和 24.0 個月時，主要療效指標 PFS 中位數分別為 27.4 個月（95% CI 11.1 to 未達到）和 19.4 個月（95% CI 3.1 to 24.0），日本病人在兩組 PFS 中位數值大致與試驗所有病人的分析結果相似，約能降低 65% 疾病惡化風險，但兩組間統計結果不具顯著差異（風險比 0.34，95% CI 0.11 to 1.00）。

安全性方面，日本病人常見不良事件和所有病人相似，olaparib 組最常見的不良事件為貧血（n=5）和白血病（n=4）；olaparib 組因不良事件降低治療劑量（60% vs. 0%）或終止治療（27% vs 11%）的比例高於安慰劑組。

表六、PAOLA-1 療效指標分析結果

資料時間		PFS 主要分析與 PFS2 期中分析 2019 年 3 月 22 日[17]			PFS2 主要分析 2020 年 3 月 22 日[19]			最終分析結果 2022 年 3 月 22 日[20]		
分組		Olaparib 組	安慰劑組	兩組差異 (風險比， 95% CI)	Olaparib 組	安慰劑組	兩組差異 (風險比， 95% CI)	Olaparib 組	安慰劑組	兩組差異 (風險比， 95% CI)
追蹤時間中位數， 月(範圍)		22.7 (18.0 to 27.7)	24.0 (18.7 to 27.7)		35.5	36.5		61.7 (57.5 to 67.0)	61.9 (58.1 to 66.8)	
主要療 效指 標	試驗主持人判斷 PFS 中位數，月	22.1	16.6	0.59 (0.49 to 0.72) P<0.001	-	-	-	22.9	16.6	0.63 (0.53 to 0.74)
	獨立遮盲小組判 斷 PFS 中位數， 月	26.1	18.3	0.63 (0.51 to 0.77)	-	-	-	-	-	-
次要療 效指 標	至第二次疾病惡 化(或死亡)的時 間 中 位 數 (PFS2)，月	-	-	0.86 (0.69 to 1.09)	36.5	32.6	0.78 (0.64 to 0.95) P=0.0125	-	-	-
	整體存活期中位 數，月	未成熟	未成熟	-	-	-	-	56.6	51.6	0.92 (0.76 to 1.12) P=0.4118
CI, confidence interval; PFS2, second progression-free survival;										

表七、PAOLA-1 試驗中次族群 PFS 分析結果 (粗體表示兩組具統計顯著差異)

特質 [人數(%)]	Olaparib 組 (olaparib 合併 bevacizumab)	安慰劑組 (安慰劑合併 bevacizumab)	疾病惡化或死亡 風險比 (95% CI)
所有病人	280/537 (52)	194/269 (72)	0.59 (0.49 to 0.72)
年齡			
<65 歲	171/332 (52)	126/182 (69)	0.61 (0.49 to 0.77)
≥65 歲	109/205 (53)	68/87 (78)	0.55 (0.41 to 0.75)
ECOG 體能表現			
0	193/378 (51)	132/189 (70)	0.63 (0.50 to 0.78)
1	85/153 (56)	61/76 (80)	0.51 (0.37 to 0.71)
FIGO 期別			
III	184/378 (49)	125/186 (67)	0.64 (0.51 to 0.80)
IV	96/159 (60)	69/83 (83)	0.49 (0.36 to 0.67)
第一線化療反應			
無可測量疾病	119/290 (41)	92/141 (65)	0.53 (0.40 to 0.70)
完全反應	54/106 (51)	42/53 (79)	0.44 (0.29 to 0.66)
部分反應	107/141 (76)	60/75 (80)	0.86 (0.63 to 1.19)
正常血中 CA-125			
≤ULN	220/463 (48)	163/234 (70)	0.55 (0.45 to 0.68)
>ULN	60/74 (81)	30/34 (88)	0.72 (0.47 to 1.13)
BRCA 突變			
是	41/157 (26)	49/80 (61)	0.31 (0.20 to 0.47)
無或未知	239/380 (63)	145/189 (77)	0.71 (0.58 to 0.88)
腫瘤 HRD 狀態			
陽性	87/255 (34)	92/132 (70)	0.33 (0.25 to 0.45)
陰性或未知	193/282 (68)	102/137 (74)	0.92 (0.72 to 1.17)

CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, the International Federation of Gynecology and Obstetrics; ULN upper limit of the normal range; HRD, homologous recombination deficiency.

(c) 次族群分析：HRD 陽性病人

PAOLA-1 試驗次族群分析包括不同 HRD 狀態的病人治療結果，olaparib 組和安慰劑組分別有 255 位 (47%) 和 132 位 (49%) HRD 陽性病人；其中，有 HRD 陽性但不具 BRCA 突變分別有 97 位 (18%) 和 55 位 (20%) [17]。

最終分析次族群分析結果顯示，(資料截止日期 2022 年 3 月 22 日)，HRD 陽性病人 OS 在 olaparib 組較長，相較於安慰劑組的風險比為 0.62，統計上顯著

優於安慰劑組。更新的 PFS 數據也顯示 olaparib 組有較高比例的病人未復發 (olaparib 組 vs. 安慰劑組為 46.1% vs. 19.2%)，HRD 陽性病人相較於所有病人也有較長的整體存活期[20]。此外，olaparib 組相較於安慰劑組在 5 年追蹤時間能降低 38% 的死亡風險，但在 HRD 陰性病人中，PFS、OS 則無統計上顯著差異，OS 風險比為 1.14[20]。不具 *BRCA* 突變的 HRD 陽性病人中，olaparib 組相較於安慰劑組統計上能延長無疾病惡化時間，但整體存活期中位數尚未達到。依 HRD 狀態的病人最終 PFS 和 OS 分析結果如表八。

表八、PAOLA-1 試驗中不同 HRD 狀態病人 PFS 與 OS 最終分析結果 (粗體表示兩組具統計顯著差異)

資料時間	2019 年 3 月 22 日[17]		2022 年 3 月 22 日[20]			
療效指標，月	PFS 中位數		PFS 中位數		OS 中位數	
分組	olaparib 組	安慰劑組	olaparib 組	安慰劑組	olaparib 組	安慰劑組
所有病人	22.1	16.6	22.9	16.6	56.6	51.6
風險比 (95% CI)	0.59 (0.49 to 0.72)		0.63 (0.53 to 0.74)		0.92 (0.76 to 1.12)	
HRD 陽性、具 <i>BRCA</i> 突變	37.2	17.7	46.8	17.6	75.2	57.3
風險比 (95% CI)	0.33 (0.25 to 0.45)		0.41 (0.32 to 0.54)		0.62 (0.45 to 0.85)	
HRD 陽性不具 <i>BRCA</i> 突變	28.1	16.6	30.0	16.6	未達到	52.0
風險比 (95% CI)	0.43 (0.28 to 0.66)		0.47 (0.32 to 0.70)		0.71 (0.45 to 1.13)	
HRD 陰性或未知	16.9	16.0	17.3	16.0	39.3	42.3
風險比 (95% CI)	0.92 (0.72 to 1.17)		0.90 (0.72 to 1.13)		1.14 (0.89 to 1.48)	
CI, confidence interval; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.						

(d) 安全性分析

Olaparib 組試驗治療持續時間中位數為 17.3 個月，而安慰劑組為 15.6 個月。發生於 olaparib 組，且較安慰劑組高之最常見的不良事件疲倦、噁心感和貧血，在安慰劑組則為高血壓。兩組皆有 31% 的受試者發生嚴重不良事件，其中貧血發生率在 olaparib 組高於安慰劑組 (34 位[6%] vs 1 位[<1%])。Olaparib 組 6 位病人和安慰劑組 1 位病人發生特殊不良事件，包括：骨髓發育不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS)、急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia,

AML) 和再生不全性貧血 (aplastic anemia)。新發腫瘤發生於 7 位 olaparib 組病人及 3 位安慰劑組病人；試驗中發生的不良事件多以劑量調整處理，最常導致治療終止的不良事件為貧血 (olaparib 組 19 人[4%，安慰劑組 0 人) 和噁心感 (olaparib 組 18 人[3%，安慰劑組 1 人[<1%]) (表九) [17]。

試驗期間與終止治療後 30 天追蹤期間致命性不良事件，在 olaparib 組有 1 人 (1/535 [<1%；再生不良性貧血[aplastic anemia]與肺炎)，在安慰劑組有 4 人 (4/267 [1%；2 位心肌梗塞[myocardial infarction]，1 位腸穿孔[intestinal perforation]，1 位呼吸困難[dyspnea])。

在試驗最終的安全性分析中，新發腫瘤在 olaparib 組發生於 22 位病人(4.1%)，安慰劑組則有 8 位病人 (3.0%)；此外，肺炎分別發生於 7 位 olaparib 組病人 (1.3%) 和 2 位安慰劑組病人 (0.7%) [20]。

表九、PAOLA-1 試驗安全性分析結果 (資料擷取時間：2019 年 3 月 22 日止) [17]

主要安全性分析結果，人數 (%)	Olaparib 組 N=535	安慰劑組 N=267
追蹤時間中位數	17.3 個月	15.6 個月
不良事件，人數 (%)	531 (99)	256 (96)
嚴重不良事件，人數 (%)	167 (31)	83 (31)
因不良事件調整治療劑量，人數 (%)	220 (41)	20 (7)
因不良事件終止治療，人數 (%)	109(20)	15 (6)
致命性不良事件，人數 (%)	1 (<1)	4 (1)
常見不良事件，人數 (%)	高血壓、貧血、腸阻塞	高血壓

(e) 生活品質指標

EORTC QLQ-C30 整體健康狀態-生活品質分數改變方面兩組治療相較於基期分數皆有改善，但兩組間未達到統計上顯著差異 (平均 EORTC QLQ-C30 整體健康生活品質分數組間差異為 1.56; 95% CI -0.42 to 3.55)，亦無臨床上意義[17]。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供之療效評估實證資料包括 PAOLA-1 發表文獻 2 篇，均已於本報告經系統性文獻搜尋納入本案評估，並摘述於本報告電子資料庫相關文獻段落，本報告另納入 PAOLA-1 次族群分析結果。

五、療效評估結論

本案藥品 Lynparza 成分為 olaparib，由建議者建議「合併 bevacizumab 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，且對第，做為維持治療，且其癌症帶有 DNA 同源修復系統缺失 (homologous recombination deficiency, HRD)」。目前，健保目前已給付單獨用於 *BRCA* 致病性或疑似致病性之晚期上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌病人（此適應症之對象涵蓋高度惡性，但健保給付規定未強制要求）。因此，本次建議擴增與修訂之範圍涵蓋 HRD 陽性且 *BRCA* 亦具致病性或疑似致病性突變病人，以及 HRD 陽性但 *BRCA* 不具致病性或疑似致病性突變病人。

(一) 療效參考品

本報告查詢 WHO ATC 分類碼、食藥署藥品許可證和健保給付規定，查獲 bevacizumab、olaparib 和 niraparib 可用於第一線含鉑化療後的維持治療，但考量 olaparib 和 niraparib 單獨治療之給付規定僅限用於 *BRCA* 1/2 突變的卵巢癌，而 bevacizumab 沒有相關突變位點限制，因此本報告認為，與本案藥品具有相似臨床地位，且適宜做為療效參考品的成分為 bevacizumab，惟目前 bevacizumab 僅限用於曾接受合併 bevacizumab 與含鉑化療的第IV期卵巢癌病人後的維持治療，未包含本案建議中所有晚期卵巢癌病人（III期與IV期）。因此，針對 HRD 陽性但 *BRCA* 野生型病人之維持治療，適當之療效參考品應為 bevacizumab；對於 HRD 陽性且 *BRCA* 亦具致病性或疑似致病性突變病人之維持治療，適當之療效參考品為 olaparib 單獨治療、niraparib 單獨治療。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

截至 2024 年 7 月 22 日止，未查獲加拿大 CDA 與本案相關之評估報告，另於澳洲 PBAC 與英國 NICE 公開網頁分別查獲兩份與一份相關評估，澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆建議常規給付 olaparib 於「對第一線含鉑化療有反應的高度惡性卵巢癌病人在第一線治療後的維持治療，且病人 HRD 為陽性」。澳洲 PBAC、英國 NICE 與本次建議者建議給付之第一線合併 bevacizumab 維持治療比較差異如下表：

腫瘤突變狀態	澳洲 PBAC	英國 NICE	本次建議
HRD 狀態	建議給付於陽性：基因體不穩定，且 <i>BRCA</i> 為野生型	建議給付於陽性：基因體不穩定，或 <i>BRCA</i> 1/2 突變	建議給付於陽性：基因體不穩定，或 <i>BRCA</i> 有致病性或疑似致病性突變
<i>BRCA</i> 1/2 突變	未建議		

實證資料方面，澳洲 PBAC 和英國 NICE 同樣參考 PAOLA-1 試驗結果，認為合併 olaparib, bevacizumab 相較於合併安慰劑, bevacizumab 能延長病人 PFS，試驗中 HRD 陽性病人族群的療效指標分析結果和所有病人相似，同樣能延長無疾病惡化時間，此外，合併 olaparib, bevacizumab 依照廠商建議的價格符合成本效益，故建議納入常規治療。

在 HRD 檢測方面，澳洲 PBAC 和英國 NICE 皆是先給付 HRD 檢測給付後，方給付合併 olaparib, bevacizumab 於 HRD 陽性病人接受第一線含鉑化療後的維持治療。值得注意的是，目前國際上尚未針對 HRD 的檢測結果有判讀共識，澳洲 PBAC 和英國 NICE 目前給付依據是採納 Myriad 公司建議的 GIS 分數，若為 42 分以上則為 HRD 陽性病人。而我國健保目前雖然已針對不同癌別給付次世代定序 (next generation sequencing, NGS)，但內容尚未包含 HRD 檢測。

(三) 相對療效與安全性

經系統性文獻搜尋，本案主要證據來自一項第 III 期臨床試驗 PAOLA-1。此試驗納入已接受第一線化學治療，bevacizumab 後，達無疾病、CR 或 PR 之晚期卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之病人；並未限制 HRD 狀態。PAOLA-1 試驗主要療效指標為 PFS 中位數，結果顯示合併 olaparib, bevacizumab 統計上較合併安慰劑, bevacizumab 長；次要療效標結果第二次疾病復發 (PFS2) 的時間中位數，在 olaparib 合併 bevacizumab 統計上亦優於安慰劑合併 bevacizumab；最終整體存活期 (OS) 在兩組則沒有統計上顯著差異。

本報告認為 PAOLA-1 限制病人第一線治療應包含 bevacizumab，病人納入條件大致與本次建議之給付範圍相符。然而，PAOLA-1 試驗納入條件未限制需 HRD 陽性^{aa}，而屬於 HRD 陽性病人約佔 50%，因此本案的相對療效實來自 HRD 陽性之次族群分析。另外，此試驗介入符合本案建議治療內容，而對照組亦符合現行健保給付治療。

PAOLA-1 試驗中的 HRD 次族群分析結果如下：

1. HRD 陽性病人同時具有 *BRCA 1/2* 突變時，olaparib 合併 bevacizumab 組的 PFS 及 OS 在統計上皆優於安慰劑合併 bevacizumab 組；
2. HRD 陰性或未知的病人在兩組治療的 PFS 及 OS 不具統計顯著差異，且中位數相似。

另外，日本病人次族群分析結果，PFS 中位數值與整體病人分析結果相似，但兩組間不具統計顯著差異。

^{aa} 試驗依檢測工具 Myriad myChoice CDx 建議，以 GIS 42 分以上為陽性病人。

在相對安全性與生活品質方面，PAOLA-1 試驗整體受試者結果顯示，olaparib 相關特殊不良事件包括骨髓發育不良症候群(MDS)、急性骨髓性白血病(AML) 和再生不全性貧血；試驗中發生的不良事件多以劑量調整處理，最常導致治療終止的不良事件為貧血和噁心感。在生活品質方面，兩組病人在整體健康狀態-生活品質分數 (EORTC QLQ-C30) 相較於基礎期皆有改善，但兩組間差比較統計上不具顯著差異。

(四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考，以下綜合澳洲 PBAC 蒐集的使用者意見以及蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中之病友意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處，摘述如下：

1. 卵巢癌第Ⅲ、Ⅳ期病人預後較差，且常伴隨腹水、腹脹和腹部疼痛等症狀，疾病復發對病人及其家人造成心理、生理及實際生活上造成重大的影響。
2. 合併 olaparib, bevacizumab 可提供病人和臨床醫師多一種治療選擇，病人和醫師可共同決定較適合的治療。
3. 合併 olaparib, bevacizumab 維持治療選擇除了能提供病人治療上的益處，也能因為持續提供治療，降低病人對於疾病復發的焦慮和憂鬱等心理負擔。
4. 合併 olaparib, bevacizumab 延遲疾病惡化能延長病人沒有腫瘤相關症狀以及不需要接受化療的時間，大部分病人可能因為化療無法繼續工作，而合併 olaparib, bevacizumab 的維持治療可以幫助病人留在職場，而對於存活率的改善也能延長病人和家人相處的時間。
5. 部分病人因治療造成龐大的經濟負擔，或因藥品昂貴而無法接受治療。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2024 年 7 月 9 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 10 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 1 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 科技評估組織於 2021 年 12 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提交 2 篇經濟評估文獻。

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

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

1. CDA-AMC (加拿大)

截至 2024 年 7 月 9 日止，加拿大 CDA 網站無相關公開評估報告資料。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2023 年 7 月[13]及 2023 年 10 月[14]公告兩份與本案相關之評估報告。最終於 2023 年 10 月公告將併用 olaparib 與 bevacizumab(以下簡稱 olaparib, bevacizumab) 於新診斷 HRD 陽性且 BRCA 原生型 (BRCA wild type, BRCAwt) 之晚期上皮卵

巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人的維持治療，納入藥品給付清單（schedule of Pharmaceutical Benefits, PBS）。審議過程簡述如後。

(1) 2022 年 7 月會議

首先，PBAC 在 2022 年 7 月的會議中不建議收載併用 olaparib 與 bevacizumab（以下簡稱 olaparib, bevacizumab），因為在 HRD 陽性病人中，雖然併用 olaparib, bevacizumab 相比單用 bevacizumab 顯示了無惡化存活期（PFS）方面的優勢，但整體存活期（OS）數據尚不成熟。此外，該合併療法的安全性相較於單用 bevacizumab 並無優勢，另外，PBAC 要求進行降價，方能使此合併療法的成本效益被接受。

廠商提交的一份成本效益及成本效用分析，研究對象為新診斷 HRD 陽性且 BRCAwt 之晚期（FIGO 第三期至第四期）高度惡性表皮卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌，並且曾併用第一線含鉑化療後有反應（完全或部分反應）的病人。介入組首先透過檢驗確認 HRD 狀態，若為 HRD(+)BRCAwt，病人將併用 olaparib, bevacizumab；若為 HRD(-)BRCAwt，病人將單用 bevacizumab；若為 BRCAm，病人將單用 olaparib。比較組則透過檢驗僅用於確認 BRCA 狀態，以單用 bevacizumab 做為主要的比較組、常規監測（如使用安慰劑）則作為補充的比較組。

採用分段式存活模型（partitioned-survival model, PSM）進行評估，依據健康狀態分為治癒、無疾病惡化期、疾病惡化期及死亡。評估期間以 20 年作為基礎分析，循環週期設定為一個月，並另外以 PAOLA-1 試驗的追蹤期間中位數 38 個月進行分析。運用 parametric cure-mixture model 及 PAOLA-1 試驗中 PFS 數據推估治癒分數；及以 Kaplan-Meier estimates 及 PAOLA-1 試驗數據推估未治癒者的 PFS 及 OS。對於治癒病人的死亡率則是基於澳洲生命表中的特定年齡死亡率。無疾病惡化效用值設定為 0.765、疾病惡化為 0.544、治癒則為 0.765，惡化後的效用值源自於四個已發表的文獻，並假設治癒病人與無疾病惡化健康狀態的效用值相同。在基礎分析中，廠商推估併用 olaparib, bevacizumab 相較比較藥品（90% 使用 bevacizumab、10% 使用安慰劑）的 ICER 值約為澳幣 45,000 元至 55,000 元/QALY 間，廠商對於主要及補充分析的 ICER 值呈現如表十。

表十、廠商對於主要及補充分析的 ICER 值

比較品	遞增生活品質調整人年（QALY）	ICER 值
100%使用 bevacizumab	0.4616	澳幣 45,000 元至 55,000 元 /QALY gained
100%使用安慰劑	0.5345	澳幣 55,000 元至 75,000 元

		<u>/QALY gained</u>
基礎分析：90% 使用 bevacizumab、10%使用安慰劑	<u>0.4689</u>	<u>澳幣 45,000 元至 55,000 元 /QALY gained</u>
80%使用 bevacizumab、20%使用安慰劑	<u>0.4762</u>	<u>澳幣 45,000 元至 55,000 元 /QALY gained</u>
70%使用 bevacizumab、30%使用安慰劑	<u>0.4835</u>	<u>澳幣 45,000 元至 55,000 元 /QALY gained</u>
50%使用 bevacizumab、50%使用安慰劑	<u>0.4980</u>	<u>澳幣 45,000 元至 55,000 元 /QALY gained</u>

PBAC 建議廠商若接受早期重新提交的路徑 (early re-entry pathway)，以解決成本效益模型中的關鍵問題，並使其納入 PBS 之收載更具經濟效益，將無需進行重新評估：

- (1) 修正經濟模型的參數，將下述參數調整成同於 2022 年 PBAC 審議 olaparib 單獨用於 BRCA 變異 (BRCA mutation, BRCAm) 所建議的經濟模型參數：
 - 併用 olaparib, bevacizumab 的治癒率不超過 25.45%。
 - 使用 loglogistic PFS 外推。然而，由於單用 bevacizumab 組的 PFS 外推之不確定性，PBAC 認為重新提交之模型應以 data cut-off 3 (DCO3)^{bb} 提供之更成熟 PFS 數據來支持，以驗證這些模型化的 PFS 曲線。
 - 疾病惡化後效用值為 0.557。
- (2) BRCA 檢測成本設定為 1,000 澳元。
- (3) 降低藥品價格，使 ICER 值得以低於 50,000 澳幣/QALY gained。
- (4) 根據修正後的 olaparib 價格和平均治療時間，重新計算財務影響。

(2) 2022 年 11 月會議

廠商根據前次會議之建議更新資料，修正後的 ICER 介於澳幣 55,000 元至 75,000 元/QALY gained，仍高於 PBAC 前次所建議的 ICER 小於澳幣 50,000 元/QALY，故要求廠商應該調降 olaparib 價格以達到成本效益。另外，PBAC 仍在等待 MSAC 對 HRD 檢測的審議結果，因此 PBAC 決議暫緩。

(3) 2023 年 10 月公告

MSAC 於 2023 年 3 月建議進行 HRD 檢測來確定病人是否適合接受 PARP

^{bb} 廠商於 2022 年第三季提交之數據，PBAC 認為此資料之 PFS 數據更為成熟。

抑制劑治療。PBAC 指出 olaparib 具有臨床優勢，雖然相較於單用 bevacizumab 並無顯著改善其安全性；此外，PBAC 認為廠商藉由價格調整以減少模型不確定性，且模型中納入了 MSAC 提供的最新數據，如 HRD 檢測和緩和醫療費用的增加，經調整後之 ICER 值位於可接受的範圍 45,000 至 55,000 澳幣/QALY。因此，PBAC 支持將本品擴增使用於 HRD(+)BRCAwt 病人，與現有 BRCAm 病人結合在維持治療的第一線清單中，但強調需要調整價格以反映不同次族群的臨床效益差異。PBAC 還支持將 olaparib 供應予 PBS 收載前已開始治療的病人，並認為從未給付階段轉換至給付階段可依循不溯及既往原則（grandfather restriction）。PBAC 考量 olaparib 和 niraparib 相關的風險分擔協議，並指出應將其範圍納入 HRD(+)BRCAwt 病人。最後，PBAC 認為本品符合「Pricing Pathway A」的條件，包含指出 olaparib 可顯著改善臨床療效，可解決病人未滿足的臨床需求，且符合公共利益。

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）於 2024 年 1 月公告一項科技評議指引 TA946（Technology Appraisal Guidance, TAG）[15]，建議在上市許可範圍內，併用 olaparib, bevacizumab 可用於晚期上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之成人病人的維持治療，並說明須符合下列條件：

- (1) 在併用 bevacizumab 及一線含鉑化療後具有完全或部分反應；
- (2) FIGO 分期為第三期或第四期；
- (3) 呈現 HRD 陽性（定義為具有 BRCA1 或 BRCA2 突變，或基因不穩定性）。

建議的理由說明如後：本次回顧「併用 olaparib, bevacizumab 治療 HRD 陽性之晚期上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌」於 NICE 科技評議指引 TA693 的證據^{cc}，並檢視管理進用協議（managed access agreement）所蒐集的新證據。新的臨床試驗證據顯示，相較於單用 bevacizumab，併用 olaparib, bevacizumab 的病人有具有較長的無惡化存活期，且其存活時間也較長；此外，併用 olaparib, bevacizumab 之成本效益界於 NHS 資源可接受的範圍之內，故建議於 NHS 常規給付。

廠商提交一個分段存活模型以比較併用 olaparib, bevacizumab 及單用 bevacizumab 之成本效益，模型中包含四種健康狀態，分別為無惡化期、第一疾病惡化期、第二疾病惡化期及死亡。由於分析結果屬商業機密，故無呈現在報告中。該模型設定已在 TA693 評估報告中被委員會所接受，此次採用成熟的

^{cc}2021 年發布的 NICE 科技評議指引 TA693，建議併用 olaparib, bevacizumab 作為維持治療係以癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund, CDF）給付。

PAOLA-1 試驗以更新數據，委員會決議此模型適用於進行決策，相關評論簡要說明如後：

- 由於全身性抗癌治療（Systemic Anti-Cancer Therapy, SACT）數據可以提供英國真實世界證據，故委員會認為模型中基礎值之年齡，可引用 SACT 年齡中位數。
- 有關 OS 外推，EAG 與廠商均採用 log-normal curve。儘管 EAG 對於廠商以（mixture cure model, MCM）進行 PFS 外推提出質疑，委員會仍認同廠商的做法；並認為接受併用 olaparib, bevacizumab 作為維持治療的病人中，存有「治癒」的現象，但仍強調其結果具有高度不確定性。
- 模型中併用安慰劑與 bevacizumab 組，以 PARP 抑制劑作為其後續治療。廠商依使用比例將 rucaparib、niraparib 及 olaparib 列為後續治療之 PARP 抑制劑。然而因 rucaparib、olaparib 係由癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund, CDF）提供，根據 NICE 醫療科技評估指引（NICE health technology evaluations manual），管理進用（managed access）藥品不建議視為現有的治療方法。因此，EAG 在基礎分析中僅以 niraparib 作為後續治療，而考量 olaparib 即將退出 CDF，EAG 將 olaparib 及其退出 CDF 的價格納入情境分析。委員會認為此作法將不利於併用 olaparib, bevacizumab 之成本效益結果，而認同 EAG 在基礎分析中以 niraparib 作為後續治療是適當的。

委員會認為廠商的模型可供決策參考，但「可被治癒的人數比例」存有高度不確定性。委員會亦指出仍有數個未被採用的效益，包含在英國臨床上 HRD 檢驗對於 BRCA 檢驗需求的影響，以及透過 HRD 檢測可幫助了解基因對於癌症影響，促使改善預後及提供最適治療管理。由於本案成本效益評估之不確定性，委員會認為其 ICER 值應低於 20,000 英鎊/QALY gained。最終委員會決議，根據其偏好的假設推估之 ICER 值，在 NICE 認為符合成本效益的範圍內。因此，對於第一線併用含鉑化療與 bevacizumab 後具有反應的 HRD 陽性晚期高度惡性之卵巢癌病人，以 olaparib, bevacizumab 作為其維持治療被推薦在 NHS 常規使用。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium SMC）於 2021 年 12 月公告相關評估報告（SMC ID：SMC2368）[16]，建議蘇格蘭 NHS（NHS Scotland）收載併用 olaparib, bevacizumab，用於第一線併用含鉑化療及 bevacizumab 後具有反應（完全或部分反應）之晚期（FIGO 第三期或第四期）高度惡性表皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌成人病人作為維持治療。此建議基於病人可近性方

案 (patient access scheme, PAS) 促使併用 olaparib, bevacizumab 具有成本效益，或 PAS 與牌價 (listing price) 是相等或更低的條件下。報告之經濟內容摘要如後：

廠商提交併用 olaparib, bevacizumab 作為第一線併用含鉑化療與 bevacizumab 之後的維持治療之成本效用分析。採用兩種比較品：第一線併用 bevacizumab 及含鉑化療之後，以單用 bevacizumab 作為維持治療、第一線含鉑化療後僅進行常規監測。模型採用分段式存活模型，分為四個健康狀態，包含：疾病無惡化期、第一疾病惡化期、第二疾病惡化期及死亡。以 NHS 觀點及 50 年終生評估期間為基礎分析，參數來源為 PAOLA-1 試驗。廠商提交之基礎及情境分析結果如表十一：

表十一、廠商提交之基礎及情境分析結果

情境分析設定		比較品	
		單用 bevacizumab 進行維持治療	常規監測
基礎分析		£19,706	£42,584
1	評估期間 35 年	£19,924	£42,969
2	parametric cure-mixture model 之 PFS 採用 Gompertz 分布	£20,753	£44,279
3	Parametric survival model 採用 Log-logistic 分布	£22,692	£48,167
4	OS 採用 Log normal 分布	£20,394	£44,215
5	納入 HRD 檢驗費用	£20,582	£43,473
6	結合情境 2 及情境 5	£21,652	£45,192
7	結合情境 2、情境 4 及情境 5	£22,289	£46,637
8	結合情境 3 及情境 5	£23,666	£49,157

SMC 委員會認為廠商模型的主要限制包含：

- 缺乏單用 olaparib 的比較證據：單用 olaparib 是目前晚期 BRCAm 病人的標準療法，但未將此療法進行比較，因此無法得出併用 olaparib, bevacizumab 治療與單用 olaparib 的成本效益結論。
- parametric cure-mixture model 可能高估長期存活率：模型中假設病人若有超過五年 PFS 則定義為「治癒」，但 PAOLA-1 試驗的數據尚不成熟，僅有 3 年 PFS 數據，缺乏併用 olaparib, bevacizumab 超過 5 年的治癒效果證據，故此假設可能高估併用 olaparib, bevacizumab 的存活率。
- 長期無惡化存活期推估的不確定性：PFS 採用 Kaplan-Meier 分布超過 36 個月後缺乏穩定性，並且因缺乏 PAOLA-1 試驗的長期數據，使其長期療效具

不確定性。

- 整體存活期的不確定性：由於數據不成熟，且 OS 與 PFS 分布進行相同的設定，致使 OS 推估具不確定性。情境 4 採用最適合的 OS 分布方法，然卻與實際觀察結果不一致。
- 缺乏與常規監測的比較證據：目前在蘇格蘭，第三期卵巢癌病人的標準治療是在一線含鉑化療後進行常規監測，但目前缺乏與常規監測的比較證據，建議者假設常規監測的治療效果與單用 bevacizumab 是相同的，此保守假設可能高估常規監測的 QALY。
- HRD 檢驗成本無納入基礎分析：由於接受 HRD 檢測在蘇格蘭並非標準做法，接受併用 olaparib, bevacizumab 治療將使檢驗成本增加。然而對於 HRD 檢驗成本的估算是是否可反應實際之檢驗成本，具有相當大的不確定性。另外，由於蘇格蘭使用輔助性化學治療高於標準情況，將使實際執行 HRD 檢驗存在限制。

SMC 委員會認為在面對高成本效益比值的治療時，可使用 SMC 決策修正（SMC decision modifiers）條件，委員會考量到使用 olaparib 之效益，並同意 olaparib 為孤兒等效藥品（orphan equivalent medicine），因此 SMC 可以接受在經濟評估下的不確定性，故建議蘇格蘭 NHS（NHS Scotland）收載併用 olaparib, bevacizumab，用於在接受併用一線含鉑化療及 bevacizumab 後具有反應（完全或部分反應）之晚期高度惡性表皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌成人病人作為維持治療。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：ovarian cancer 排除條件：不設限
Intervention	olaparib (Lynparza)

Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 20 日，以相關的關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 進行搜尋，經去除重複，並逐筆標題與摘要篩選過後，以近五年該國家最新發表之不同主題文獻為條件，找尋到 3 篇文獻，為本報告所探討之主題相關文獻，內容摘要如後。考量各國給付制度與醫療成本不同，文獻結果需謹慎解讀並僅供參考，

Cedillo S 等人於 2023 年發表研究[22]，以西班牙國家健康系統觀點評估，相較於單用 bevacizumab，併用 olaparib, bevacizumab 於 HRD 陽性晚期卵巢癌病人作為維持治療的成本效益。以分段式存活模型依健康狀態分為無疾病惡化、第一疾病惡化、第二疾病惡化及死亡，循環週期設定為一個月，長期存活則定義為 60 個月，折現率設定為 3%。Weibull 分布被選定為外推無惡化存活期最準確的模型，第二疾病惡化及整體存活期的外推則採用 parametric survival model。整體存活期之死亡率資料源自校正後西班牙女性死亡率，並採用健康狀態及不良事件之效用值。相較於單用 bevacizumab，併用 olaparib, bevacizumab QALY 分別可增加 2.39 及 2.77，增加成本為 58,295.31 歐元，ICER 值為 24,371 歐元/QALY。機率性敏感度分析顯示，相較於單用 bevacizumab，併用 olaparib, bevacizumab 分別有 49.5%及 90.3%的機率會低於 25,000 歐元/QALY gained 及 60,000 歐元/QALY 之願付閾值，而使此合併療法具有成本效益。

Zhu Y 等人於 2024 年發表研究[23]，以美國健康照護體系觀點評估，相較於單用 bevacizumab，併用 olaparib, bevacizumab 於晚期卵巢癌病人中各個次族群的成本效益分析，其中次族群包含晚期卵巢癌病人整體、BRCAm 族群、HRD(+) 族群、或 HRD(+)BRCAwt 族群。採用狀態轉移馬可夫模型 (state-transitioned Markov model) 進行評估，評估期間為 20 年。結果顯示，併用 olaparib, bevacizumab 相較於單用 bevacizumab 的 ICER 值，在整體晚期卵巢癌病人為 487,428 美元/QALY gained(374,758 美元/QALY gained)、BRCAm 族群為 249,579 美元/QALY gained(198,739 美元/QALY gained)、HRD(+)族群為 258,859 美元/QALY(198,739 美元/QALY)、HRD(+)BRCAwt 族群為 270,736 美元/QALY(206,640 美元/QALY

gained)，高於願付閾值 150,000 美元/QALY gained。據敏感度分析顯示，無惡化存活期與 olaparib 成本為主要的影響因素。在目前的成本之下，無論其基因檢驗狀態，併用 olaparib, bevacizumab 於晚期卵巢癌病人來說並非具有成本效益的治療方法。

Penn CA 等人於 2020 年發表研究[24]，以美國健康照護體系觀點評估，比較單用 olaparib、單用 bevacizumab、單用 niraparib 以及併用 olaparib, bevacizumab 於晚期卵巢癌病人中各個次族群的成本效益分析，其中次族群包含 BRCAm 族群、HRD(+)BRCAwt 族群、HRD(-)族群。若以願付閾值為 100,000 美元/QALY gained，所有藥品均不具成本效益，BRCAm 族群中以 olaparib 最具成本效益(ICER 值為 186,777 美元/QALY gained)，而 olaparib 需從 17,000 美元降至 9,000 美元，方能被認為具成本效益。併用 olaparib, bevacizumab 在 HRD(+)BRCAwt 族群最具成本效益 (ICER 值為 629,347 美元/QALY gained)，而單用 bevacizumab 於 HRD(-)族群最具成本效益 (ICER 值為 555,865 美元/QALY gained)。而 niraparib 價格即使設定為 0 美元/月，用於 HRD(-)病人之維持治療也不具成本效益。按照目前成本，無論基因檢驗結果為何上述藥品用於原發性卵巢癌之維持治療均不具有成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 2 篇經濟評估研究，已於本報告之電子資料庫搜尋文獻章節進行摘要，故不再贅述。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2021 年台灣癌症登記年報 [1]顯示，卵巢癌（含輸卵管及寬韌帶之惡性腫瘤）新發人數為 1,793 人，其中組織型態屬於上皮性卵巢癌者接近九成。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，當年度粗發生率為 15.20（每 10 萬人口）、粗死亡率為 5.90（每 10 萬人口）；治療方式以首次療程而言，手術治療者最多（88.23%），其次則為化學治療（78.14%）。

在醫療財務負擔方面，根據衛生福利部統計處公告之全民健康保險醫療統計年報[4]，其他女性生殖器官之惡性腫瘤（ICD-10-CM: C51-C52, C56-C58）於 2022 年門診、住院及急診申報之醫療費用約 138 萬點，惟此費用除卵巢、輸卵管及寬韌帶癌之外，上包含陰道、外陰部、其他未詳細說明之女性生殖器官及胎盤惡性腫瘤之費用。

(二) 財務影響

1. 建議者之財務影響推估

建議者針對 Lynparza（以下簡稱本品）建議擴增給付於「HRD 陽性族群的晚期高度惡性卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人」之維持治療，並提出財務影響評估。預估未來五年（2026 年至 2030 年）併用 olaparib, bevacizumab 使用人數約為第一年 90 人至第五年 230 人，本品年度藥費約為第一年 1.31 億元至第五年 3.57 億元，藥費財務影響約為第一年 1.79 億元至第五年 4.35 億元；建議者進一步將伴隨式基因檢測費用納入評估，推估總額財務影響約為第一年 1.92 億元至第五年 4.55 億元。建議者估算方式簡述如後：

(1) 臨床地位

建議者根據健保藥品給付規定[11]，用於「HRD 陽性族群的晚期高度惡性卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人」之維持治療，針對第三期卵巢癌目前尚未有相近臨床地位的藥品納入健保給付；而第四期卵巢癌若第一線接受併用 bevacizumab 與含鉑化療（以下簡稱 bevacizumab, 含鉑化療），接著可單用 bevacizumab 作為維持治療。因此，建議者設定擴增給付本品作為維持治療，用於第三期卵巢癌病人係為新增關係；用於第四期卵巢癌病人將可能取代單用 bevacizumab 之市場，係為取代關係。

(2) 目標族群

建議者將目標族群設定為「HRD 陽性之晚期卵巢癌病人」，經第一線含鉑類化療後具有完全或部分反應，並依照其癌症期別分為第三期卵巢癌及第四期卵巢癌之病人族群，推估未來五年（2026 年至 2030 年）分別約為第一年 50 人至第五年 80 人；及第一年 50 人至第五年 70 人，參數設定說明如後：

A、**新診斷之晚期卵巢癌**：參考 2017 年至 2021 年癌症登記年報[26]卵巢癌病人數，以複合成長率（4.4%）進行推估。其中卵巢癌病人之晚期比例，建議者依據 2021 年癌症登記年報中整併期別第三期、第四期病人占第一至四期病人之比例，分別為 32.2% 及 18.7%。推估未來五年新診斷之晚期卵巢癌病人，第三期病人約為 660 人至 790 人、第四期病人約為 370 人至 460 人。

B、**第一線治療比例**：根據 2021 年癌症登記年報，新診斷第三期、第四期卵巢癌病人中扣除「緩和治療、未有首次治療紀錄、及其他治療」後的比例分別為 97.5%、90.5%。

C、**接受 bevacizumab, 含鉑化療 治療，且具完全或部分反應之比例**：

- 第三期卵巢癌病人：建議者參考專家意見，約有 50% 病人以含鉑化療合

併 bevacizumab 作為第一線治療；且以 2021 癌登年報進行驗證，與「新診斷第三期卵巢癌中「標靶治療」後的比例（49%）相近。

- 第四期卵巢癌病人：建議者表示參考第 65 次藥品共擬會議第 3 案之醫療科技評估報告引用參數，設定一線含鉑化療中合併使用 bevacizumab 的比例設定為 87%。然本報告檢視建議者所指之 Avastin 醫療科技評估報告[27]設定之比例應為 89%，本報告後續將進行調整。
- 根據建議者執行之市場調查報告，調查共 30 位臨床醫師之意見，設定不論其癌症期別接受 bevacizumab，含鉑化療有反應（完全反應或部分反應） 比例為 91%。

D、**接受維持治療比例**：根據上述調查報告之專家意見，後續接受維持治療比例，建議者設定為 80%。

E、**接受伴隨式診斷檢驗為 HRD 陽性之比例**：建議者參考專家意見，及由建議者與台灣癌症基金會共同執行之 2023 卵巢癌病友自費能力調查研究報告，假設未來五年 HRD 檢測比例為 55%至 75%（換算第三期接受 HRD 檢測人數為第一年 130 人至第五年 210、第四期接受 HRD 檢測人數為第一年 120 人至第五年 200 人）、檢測結果為陽性之比例為 37.5%。

(3) 原情境藥費

健保現行給付單用 bevacizumab 作為第四期卵巢癌病人（無論基因型態）的維持治療。因此，建議者假設 HRD(+)第四期卵巢癌病人單用 bevacizumab 於原情境之市占率為 100%，使用人數為 50 人至 70 人。根據給付規定單用 bevacizumab 作為維持治療之限制，為最多使用 17 個療程，參考其仿單用法及健保支付價格，估算人年藥費約為 99 萬元，推估未來五年原情境藥費約為 0.44 億元至 0.73 億元。

(4) 新情境藥費

建議者認為擴增給付範圍後，新情境藥費包含併用 olaparib, bevacizumab 藥費及單用 bevacizumab 藥費，推估未來五年新情境藥費約為 2.23 億元至 5.08 億元，推估過程說明如後：

A、併用 olaparib, bevacizumab 藥費

建議者根據專家意見及市場調查資料，考量 HRD(+)第三期卵巢癌目前尚無健保給付之藥品，因此假設併用 olaparib, bevacizumab 未來五年市占率為 100%；而 HRD(+)第四期卵巢癌族群，將會取代原情境中單用 bevacizumab 的部分市場，

假設併用 olaparib, bevacizumab 之市占率為 80%至 85%。另參考 2023 年歐洲內科腫瘤學會亞洲年會 (ESMO Gynaecological Cancers Congress) 之口頭報告呈現資料[28]，顯示併用 olaparib, bevacizumab 次年續用的人數比例為 67%。建議者推估之本品使用人數如表十二，合計每年併用 olaparib, bevacizumab 的人數於 HRD(+)第三期病人約為 50 人至 130 人、HRD(+)第四期病人約為 40 人至 100 人。

表十二、建議者推估新情境中併用 olaparib, bevacizumab 人數

項目	人數 (第一年至第五年)
HRD(+)第三期卵巢癌族群	
併用 <u>olaparib, bevacizumab</u> 總人數	50 人至 130 人
首年人數	50 人至 80 人
次年續用人數	0 人至 50 人
HRD(+)第四期卵巢癌族群	
併用 <u>olaparib, bevacizumab</u> 總人數	40 人至 100 人
首年人數	40 人至 60 人
次年續用人數	0 人至 40 人

擴增給付範圍後的併用 olaparib, bevacizumab 之藥費，建議者係根據仿單用法及健保支付價進行估算。Olaparib (併用 bevacizumab 於卵巢癌) 的建議劑量為 300 mg (2 錠 150 mg 錠劑)，每日口服兩次總劑量為 600 mg。依據建議者降價後健保支付價，估算每人年藥費約為 154 萬元。Bevacizumab (與 Lynparza 併用) 的建議劑量為每三週 15 mg/kg。建議者參考國健署調查資料[29]顯示 19 歲以上女性平均體重 58.7kg，據以估算每次藥品用量，bevacizumab 每瓶劑量為 100 mg，以開瓶後不共用估算每次需要 9 瓶。以一年 52 週計算共可接受 17 次療程，及健保支付價 6,450 元/瓶，估計每人年藥費約為 99 萬元。

Olaparib 年度藥費，建議者係依據上述併用 olaparib, bevacizumab 總人數 (首年+次年續用人數) 及 olaparib 年藥費進行估算；而 bevacizumab 年度藥費則僅以上述併用 olaparib, bevacizumab 首年使用人數及 bevacizumab 年藥費進行估算。推測係由於 bevacizumab 相關健保給付規定 (詳見附錄二) 中，維持性治療療程限制為 17 個療程，推算為一年之療程藥費之緣故。然現行 bevacizumab 相關健保給付規定，尚未規範併用本品與 bevacizumab 之給付條件，本報告後續將進行調整。建議者推估未來五年本品年度藥費約為 1.31 億元至 3.57 億元，合計併用 olaparib, bevacizumab 之藥費約為 2.14 億元至 4.97 億元。對於擴增給付範圍後，併用 olaparib, bevacizumab 之藥費呈現如表十三：

表十三、建議者對於擴增給付範圍後，併用 olaparib, bevacizumab 之藥費推估

項目	年度藥費 (第一年至第五年)
HRD(+)第三期卵巢癌族群	

項目	年度藥費（第一年至第五年）
本品年度藥費	0.75 億元至 1.98 億元
bevacizumab 年度藥費	0.48 億元至 0.78 億元
HRD(+)第四期卵巢癌族群	
本品年度藥費	0.55 億元至 1.58 億元
bevacizumab 年度藥費	0.36 億元至 0.62 億元
合計本品年度藥費	1.31 億元至 3.57 億元
合計 bevacizumab 年度藥費	0.84 億元至 1.40 億元

B、單用 bevacizumab 藥費

建議者假設於 HRD(+)第四期卵巢癌族群中，併用 olaparib, bevacizumab 將會取代原情境中單用 bevacizumab 的部分市場。依據新情境中併用 olaparib, bevacizumab 市占率之設定，單用 bevacizumab 於新情境的市占率為 20%至 15%，使用人數將約為 9 人至 11 人。根據 bevacizumab 人年藥費，推估單用 bevacizumab 藥費約為 0.09 億元至 0.11 億元。

(5) 其他醫療費用

建議者考量 HRD 檢驗可能納入健保給付，故納入 HRD 檢驗費用以評估財務影響。建議者設定每次 HRD 檢驗費用為 50,000 元，引用上述接受 HRD 檢驗人數第三期約為 130 人至 210 人、第四期約為 120 人至 200 人，合計後推估未來五年 HRD 檢驗費用約為 0.13 億元至 0.20 億元。

(6) 財務影響

綜上所述，建議者預估本品擴增給付用於「HRD 陽性族群的晚期卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人」之維持治療，原情境藥費約為 0.44 億元至 0.73 億元、新情境藥費約為 2.23 億元至 5.08 億元，藥費財務影響為 1.79 億元至 4.35 億元；若考量伴隨式檢驗費用，其他醫療費用約為 0.13 億元至 0.20 億元，總額財務影響為 1.92 億元至 4.55 億元。

(7) 敏感度分析

建議者以 olaparib 次年續用 的人數比例進行敏感度分析，設定為 72%，本品年度藥費約為 1.31 億元至 3.67 億元，藥費財務影響約為 1.79 億元至 4.45 億元，總額財務影響約為 1.92 億元至 4.66 億元。

2. 查驗中心評論與財務影響推估

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，且多有詳細說明推估過程。然建議者在目標族群中未估算「原發性腹膜癌」病人，而卵巢癌病人中則缺少高度惡性、表皮卵巢癌及成人比例之估計，本報告另針對第一線治療人數比例、FIGO 期別判定、第一線併用含鉑化療、bevacizumab 之比例、伴隨式診斷檢驗 BRCA 與 HRD 檢測順序、HRD 陽性比例、bevacizumab 用藥時間、本品使用量推估方式等參數進行調整。另外，目前 HRD 檢驗費用尚未納入健保給付，本報告在基礎分析暫不納入財務影響評估，於敏感度分析中納入評估。

故本報告預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 120 人至第五年 400 人，本品年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 5.74 億元，藥費財務影響約為第一年 2.73 億元至第五年 8.72 億元；考量伴隨式基因檢測尚未納入健保給付，於基礎分析暫不納入伴隨式基因檢測費用，總額財務影響同為第一年 2.73 億元至第五年 8.72 億元。本報告針對建議者財務影響假設及估算評論如後：

(1) 臨床地位

依據建議者此次提出的建議給付擴增範圍，適用的族群之基因型態包含 HRD(+)BRCAm 及 HRD(+)BRCAwt。本報告檢視晚期卵巢癌之相關健保給付規定，並假設健保給付「合併 olaparib, bevacizumab 用於 HRD 陽性族群的晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌之成人病人，作為第一線 bevacizumab 合併含鉑化療之後的維持治療」之情境下，彙整不同基因型態可選擇的治療方式如表十四。

由表十四，第三期與第四期 HRD(+)BRCAm 族群在接受第一線治療之後，可選擇單用 PARP 抑制劑（如 olaparib 或 niraparib）、單用 bevacizumab 或併用 olaparib, bevacizumab 等三種策略作為維持治療，但 bevacizumab 需要至醫院以靜脈輸注方式使用，考量用藥方便性，本報告認為 HRD(+)BRCAm 病人會優先選擇單用口服 PARP 抑制劑，故本次擴增給付應不會影響 HRD(+)BRCAm 族群之用藥。而在 HRD(+)BRCAwt 族群的維持治療，健保目前尚無給付臨床地位相近之藥品用於第三期病人，而第四期病人可選擇單用 bevacizumab 或併用 olaparib, bevacizumab。因此，針對 HRD(+)BRCAwt 族群，本報告認同建議者臨床地位的設定，在第三期卵巢癌族群為新增關係；在第四期卵巢癌族群將取代部分單用 bevacizumab 之市場，設為取代關係。

表十四、不同基因型態之晚期卵巢癌病人可接受之治療方式

基因型態	第一線治療	維持治療
1. 第三期		
HRD(+)BRCAm	含鉑化療	單用 <u>olaparib</u> 、單用 <u>niraparib</u>

基因型態	第一線治療	維持治療
	併用 <u>含鉑化療, bevacizumab^{dd}</u>	<u>併用 olaparib, bevacizumab</u>
HRD(+) <u>BRCAwt</u>	含鉑化療	尚未有相近臨床地位的藥品
	併用 <u>含鉑化療, bevacizumab</u>	<u>併用 olaparib, bevacizumab</u>
2. 第四期		
HRD(+) <u>BRCAm</u>	含鉑化療	單用 olaparib、單用 niraparib
	併用 <u>含鉑化療, bevacizumab</u>	單用 bevacizumab <u>併用 olaparib, bevacizumab</u>
HRD(+) <u>BRCAwt</u>	併用 <u>含鉑化療, bevacizumab</u>	單用 bevacizumab
		<u>併用 olaparib, bevacizumab</u>

(2) 目標族群

目標族群部分，建議者僅考慮到卵巢癌病人，恐忽略「原發性腹膜癌」病人。另外檢視建議者建議之擴增給付規定，對應其目標族群推估方式，本報告認為尚缺少對於「高度惡性、表皮卵巢癌及成人比例」之估計。在接受第一線治療人數之估算部分，建議者同時納入「接受第一線治療」、及「接受 bevacizumab, 含鉑化療治療」之比例，因此二項目皆同屬於第一線治療，建議者以相乘比例進行推估，恐怕會重複估算而造成低估。有關伴隨式診斷檢驗的部分，因健保署於 2024 年 5 月將卵巢癌病人接受 BRCA 檢驗納入健保給付，本報告假設將會影響病人對於檢驗方式的選擇而進行調整。

本報告將目標族群設定為經檢驗為 HRD 陽性之「晚期高度惡性表皮卵巢癌」及「原發性腹膜癌」成人病人，經第一線含鉑類化療後具有完全或部分反應之病人。依照癌症期別分為第三期卵巢癌及第四期卵巢癌之病人族群，推估未來五年（2026 年至 2030 年）分別約為第一年 80 人至第五年 140 人；及第一年 50 人至第五年 80 人，對於參數之評論與調整說明如後：

A、**新診斷之晚期高度惡性表皮卵巢癌成人病人**：參考 2017 年至 2021 年癌症登記年報卵巢癌病人數據，扣除當年 0 歲至 19 歲病人數，以複合成長率（4.5%）進行推估，未來五年新診斷卵巢癌成人病人數約為 2,050 人至 2,450 人。而後再依癌症登記年報及癌症登記檔分析資料分別設定表皮卵巢癌比例為 91%、高度惡性^{ee}比例為 59.9%、以 FIGO 期別第三期、第四期卵巢癌比例分別為 30%及 13%，推估未來五年新診斷之晚期高惡性表皮卵巢癌病人，第

^{dd} 第三期卵巢癌病人若於維持治療接受併用 olaparib, bevacizumab，需於第一線含鉑化療加上自費 bevacizumab，因健保尚未給付 bevacizumab 使用於第三期卵巢癌病人之第一線治療。

^{ee} 高度惡性比例係以 2020 年癌症登記檔中晚期（FIGO III 或 IV）表皮卵巢癌病人中病理分級/分化欄位中屬分化不良、未分化、Grade 3 以上及 High grade 之病人比例。

三期病人約為 430 人至 510 人、第四期病人約為 190 人至 220 人。

- B、**原發性腹膜癌病人**：本報告根據 2020 年 Lynparza 醫療科技評估報告[30]，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，以上述卵巢癌病人數，推估未來五年原發性腹膜癌人數約為 210 人至 250 人。
- C、**第一線接受 bevacizumab，含鉑化療治療，且具完全或部分反應之比例**：考量目前健保僅給付 bevacizumab 用於第四期卵巢癌病人與一線含鉑化療併用及後續維持治療，故第三期卵巢癌病人於第一線使用含鉑化療合併 bevacizumab 的人數比例會較第四期低。然而，在擴增給付範圍後，使用本品之條件需於一線併用含鉑化療及 bevacizumab 且具反應方能使用本品，預期併用含鉑化療，bevacizumab 治療比例將會增加，故本報告參考 2023 年 Avastin 醫療科技評估報告[27]，將第三期及第四期卵巢癌病人於第一線併用含鉑化療，bevacizumab 治療比例設定一致為 89%。而接受治療後有反應之比例則參考文獻設定為 80%[31]。
- D、**接受維持治療比例**：本報告檢視臨床試驗結果[17]，針對卵巢癌之維持治療具有臨床效益，且 PARP 抑制劑（如 olaparib、niraparib）已給付用於 BRCA 變異且對第一線含鉑化療有反應之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌者的維持治療，本報告認為接受維持治療比例可能更高，故暫不將此參數納入計算。
- E、**接受伴隨式診斷檢驗為 HRD 陽性之比例**：健保署於 2024 年 5 月將卵巢癌病人接受 BRCA 檢驗納入健保給付，故本報告認為卵巢癌病人應會先接受 BRCA 檢驗，檢驗結果為 BRCA 突變（BRCAm）之病人，目前健保給付藥品可單用 PARP 抑制劑（如 olaparib 或 niraparib），且考量用藥方便性，本報告認為 BRCAm 病人會優先選擇單用 PARP 抑制劑。故假設接受 BRCA 檢驗結果為 BRCAwt 的病人才會進一步接受 HRD 檢驗。本報告參考 PAOLA-1 試驗中 BRCAm 比例 30%，設定 BRCAwt 比例為 70%（1-30%）。BRCAwt 族群中接受 HRD 檢驗之比例，參考建議者設定為 55%至 75%；HRD 檢驗結果為陽性之比例，改參考 PAOLA-1 試驗設定為 48%。

(3) 原情境藥費

原情境中 HRD(+)BRCAwt 晚期卵巢癌病人之維持治療，健保僅給付第四期卵巢癌單用 bevacizumab，故建議者對於 bevacizumab 市占率及其人年藥費估算應屬合理。本報告據以推估未來五年 HRD(+)BRCAwt 第四期病人單用 bevacizumab 人數約為 50 人至 80 人，原情境藥費約為 0.51 億元至 0.83 億元。

(4) 新情境藥費

本報告估算擴增給付範圍後，新情境藥費包含併用 olaparib, bevacizumab 藥

費及單用 bevacizumab 藥費，推估未來五年新情境藥費約為 3.24 億元至 9.54 億元，推估過程說明如後：

A、併用 olaparib, bevacizumab 藥費

本報告認為建議者設定本品擴增給付規定後，在 HRD(+)BRCAwt 第三期卵巢癌族群全數併用 olaparib, bevacizumab，而在 HRD(+)BRCAwt 第四期卵巢癌族群將取代原情境中單用 bevacizumab 的部分市場，應屬合理，故本品市占率引用建議者之假設。

另外，建議者引用研討會口頭報告資料，以本品次年續用的人數比例 67% 推估每年本品用藥人數；本報告考量續用人數比例的引用資料非屬已發表之文獻，具有其不確定性，本報告改參考 PAOLA-1 試驗[17]無惡化存活期 (PFS) 22.1 個月，設定所有病人都會使用本品至次年度。本報告重新推估本品使用人數如表十五，合計首年及次年續用併用 olaparib, bevacizumab 的人數，HRD(+)BRCAwt 第三期病人約為 80 人至 270 人、HRD(+)BRCAwt 第四期病人約為 40 人至 140 人。

表十五、本報告推估新情境中併用 olaparib, bevacizumab 使用人數

項目	人數 (第一年至第五年)
HRD(+)BRCAwt 第三期卵巢癌族群	
併用 <u>olaparib, bevacizumab</u> 總人數	80 人至 270 人
首年人數	80 人至 140 人
次年續用人數	0 人至 130 人
HRD(+)BRCAwt 第四期卵巢癌族群	
併用 <u>olaparib, bevacizumab</u> 總人數	40 人至 140 人
首年人數	40 人至 70 人
次年續用人數	0 人至 70 人

建議者參考仿單用法及健保支付價(本品以建議者本次調降後健保支付價)，估算本品及 bevacizumab 之人年藥費應屬合理。然而，建議者以現行給付規定中限制單用 bevacizumab 維持性治療共 17 個療程(用藥時間約 1 年)⁸⁸推估 bevacizumab 年度藥費，本報告認為具有疑慮；對照 olaparib, bevacizumab 於 PAOLA-1 試驗的 PFS 長達 22.1 個月，且考量 bevacizumab 現行健保給付規定(詳見附錄二)尚未規範併用本品與 bevacizumab 之給付條件，本報告認為本品與 bevacizumab 使用時間應一致。對此，本報告為符合本品臨床試驗之使用情境，設定在本品及 bevacizumab 均擴增給付範圍前提之下，進行財務影響推估。

⁸⁸ Bevacizumab(併用 olaparib)施打頻率為每三週 1 次；現行給付單用 bevacizumab 維持治療共 17 次療程，換算用藥時間約 51 週(17*3)，約一年。

故引用上述併用 olaparib, bevacizumab 使用人數及建議者估算之併用 olaparib, bevacizumab 人年藥費；另外，本報告參考 PAOLA-1 試驗[17]併用 olaparib, bevacizumab 組之 PFS 22.1 個月作為用藥時間，推估未來五年併用 olaparib, bevacizumab 藥費約為 3.14 億元至 9.41 億元，其中本品年度藥費約為 1.91 億元至 5.74 億元，如表十六。

表十六、本報告對於擴增給付範圍後，併用 olaparib, bevacizumab 之藥費推估

項目	年度藥費（第一年至第五年）
HRD(+)BRCAwt 第三期卵巢癌族群	
本品年度藥費	1.28 億元至 3.76 億元
bevacizumab 年度藥費	0.82 億元至 2.42 億元
HRD(+)BRCAwt 第四期卵巢癌族群	
本品年度藥費	0.63 億元至 1.97 億元
bevacizumab 年度藥費	0.41 億元至 1.26 億元
合計本品年度藥費	1.91 億元至 5.74 億元
合計 bevacizumab 年度藥費	1.23 億元至 3.68 億元

B、單用 bevacizumab 藥費

本報告認為建議者對於新情境中單用 bevacizumab 市占率及人年藥費應屬合理，具以推估未來五年 HRD(+)BRCAwt 第四期卵巢癌病人單用 bevacizumab 人數約為 10 人至 15 人，單用 bevacizumab 年度藥費約為 0.10 億元至 0.12 億元。

(5) 其他醫療費用

目前 HRD 檢驗費用尚未納入健保給付，本報告在基礎分析暫不納入財務影響評估，於敏感度分析中納入評估。

(6) 財務影響

綜上所述，本報告預估本品擴增給付用於「HRD 陽性族群的晚期卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人」之維持治療，藥費財務影響為 2.73 億元至 8.72 億元；由於目前 HRD 檢驗費用尚未納入健保給付，基礎分析中暫不納入其成本，故總額財務影響同為 2.73 億元至 8.72 億元。建議者與本報告財務影響推估結果比較詳如表十七。

(7) 敏感度分析

參考表十四列出不同基因型態之晚期卵巢癌病人的維持治療選項，相較於 BRCAwt 第四期卵巢癌病人可選擇單用 bevacizumab 或併用 olaparib, bevacizumab，

目前健保並無給付特定藥品作為 BRCAwt 第三期卵巢癌病人的維持治療；對此，本報告推測本品擴增給付後，會增加 BRCAwt 第三期卵巢癌病人接受 HRD 檢測之意願，故本報告假設 BRCAwt 第三期卵巢癌病人族群之 HRD 檢驗比例較高，以 75%至 95%進行敏感度分析，本品年度藥費增加為 2.38 億元至 6.74 億元，藥費財務影響增加為第一年 3.50 億元至第五年 10.36 億元。

另考量本品擴增給付範圍後之伴隨式檢驗費用，依建議者設定檢測費為每次 50,000 元，推估納入 HRD 檢驗費的財務影響。本品年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 5.74 億元，其他醫療費用約為第一年 0.14 億元至第五年 0.23 億元，藥費財務影響約為第一年 2.73 億元至第五年 8.72 億元，總額財務影響約為第一年 2.87 億元至第五年 8.95 億元。

表十七、建議者與本報告財務影響推估結果

分析結果		建議者	本報告調整		
			基礎分析	敏感度分析	
項目				調整三期之 HRD 檢驗比例	納入 HRD 檢測費
第三期病人					
原情境藥費(A)		0 元	0 元	0 元	0 元
新情境藥費	本品使用人數 (B)	50 人至 130 人	80 人至 270 人	110 人至 340 人	80 人至 270 人
	本品年度藥費 (C)	0.75 億元至 1.98 億元	1.28 億元至 3.76 億元	1.75 億元至 4.77 億元	1.28 億元至 3.76 億元
	整體年度藥費 (D)	1.24 億元至 2.76 億元	2.10 億元至 6.18 億元	2.87 億元至 7.83 億元	2.10 億元至 6.18 億元
第四期病人					
原情境藥費(E)		0.44 億元至 0.73 億元	0.51 億元至 0.83 億元	0.51 億元至 0.83 億元	0.51 億元至 0.83 億元
新情境藥費	本品使用人數 (F)	40 人至 100 人	40 人至 140 人	40 人至 140 人	40 人至 140 人
	本品年度藥費 (G)	0.55 億元至 1.58 億元	0.63 億元至 1.97 億元	0.63 億元至 1.97 億元	0.63 億元至 1.97 億元
	整體年度藥費 (H)	1.00 億元至 2.31 億元	1.14 億元至 3.36 億元	1.14 億元至 3.36 億元	1.14 億元至 3.36 億元
其他醫療費用					
HRD 檢測費用(I)		0.13 億元至 0.20 億元	-	-	0.14 億元至 0.23 億元
合計					
本品用藥人數 (B)+(F)		90 人至 230 人	120 人至 400 人	160 人至 480 人	120 人至 400 人
本品年度費用 (C)+(G)		1.31 億元至 3.57 億元	1.91 億元至 5.74 億元	2.38 億元至 6.74 億元	1.91 億元至 5.74 億元
財務影響	藥費 (D-A)+(H-E)	1.79 億元至 4.35 億元	2.73 億元至 8.72 億元	3.50 億元至 10.36 億元	2.73 億元至 8.72 億元
	總額	1.92 億元至	2.73 億元至	3.50 億元至	2.87 億元至

(D-A)+(H-E)+I	4.35 億元	8.72 億元	10.36 億元	8.95 億元
---------------	---------	---------	----------	---------

八、經濟評估結論

- (一) 截至 2024 年 7 月 9 日止，加拿大 CDA 網站無相關公開評估報告資料。
- (二) PBAC 於 2023 年 10 月公告，將併用 olaparib, bevacizumab 於新診斷 HRD 陽性 BRCAwt 之晚期上皮卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人的維持治療，納入藥品給付清單。在此之前 PBAC 在 2022 年 11 月的會議上決議暫緩，等待 MSAC 對 HRD 檢測的審議結果。MSAC 於 2023 年 3 月建議進行 HRD 檢測來確定病人是否適合接受 PARP 抑制劑治療。而後藉由價格調整以減少模型不確定性，PBAC 認為相關問題已得到解決，因此做出建議收載之決定。
- (三) NICE 於 2024 年 1 月公告，建議在上市許可範圍內，併用 olaparib, bevacizumab 可用於晚期上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之成人病人的維持治療。
- (四) 另外，在其他國際 HTA 組織部分，蘇格蘭 SMC 於 2021 年 12 月公告，基於病人可近性方案 (PAS) 可使併用 olaparib, bevacizumab 具成本效益，或 PAS 與牌價是相等或更低的條件下，建議收載併用 olaparib, bevacizumab 於接受併用一線含鉑化療及 bevacizumab 後具有反應 (完全或部分反應) 之晚期高度惡性表皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌成人病人作為維持治療。
- (五) 財務影響
1. 依據建議者所提供之財務影響分析，預估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品 (併用 olaparib, bevacizumab) 使用人數約為第一年 90 人至第五年 230 人，本品年度藥費約為第一年 1.31 億元至第五年 3.57 億元，藥費財務影響約為第一年 1.79 億元至第五年 4.35 億元；建議者進一步將伴隨式基因檢測費用納入評估，推估總額財務影響約為第一年 1.92 億元至第五年 4.55 億元。
 2. 建議者以 olaparib 次年續用的人數比例進行敏感度分析，設定為 72% (基礎分析為 67%)，本品年度藥費約為 1.31 億元至至 3.67 億元，藥費財務影響約為 1.79 億元至 4.45 億元，總額財務影響約為 1.92 億元至 4.66 億元。
 3. 本報告主要針對目標族群相關參數進行調整，包含納入原發性腹膜癌病人、高度惡性、表皮卵巢癌及成人比例估計，並針對晚期病人接受第一線治療比例、FIGO 期別判定、第一線接受併用含鉑化療, bevacizumab 之比例、伴隨式診斷檢驗 BRCA 與 HRD 檢測順序、HRD 陽性比例、本品與 bevacizumab 藥

費計算等參數進行調整。預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 120 人至第五年 400 人，本品年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 5.74 億元，藥費財務影響約為第一年 2.73 億元至第五年 8.72 億元；考量伴隨式基因檢測尚未納入健保，總額財務影響同為第一年 2.73 億元至第五年 8.72 億元。

4. 本報告考量健保現行無給付特定藥品作為 BRCAwt 第三期卵巢癌病人的維持治療，故假設 BRCAwt 第三期卵巢癌病人族群之 HRD 檢驗比例較高，設定為 75%至 95%進行敏感度分析，本品年度藥費約為第一年 2.38 億元至第五年 6.74 億元，藥費財務影響約為第一年 3.50 億元至第五年 10.36 億元。另考量 HRD 伴隨式檢驗費用，本品年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 5.74 億元，其他醫療費用約為第一年 0.14 億元至第五年 0.23 億元，藥費財務影響約為第一年 2.73 億元至第五年 8.72 億元，總額財務影響約為第一年 2.87 億元至 8.95 億元。

參考資料

1. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2023. Accessed July 15, 2024.
2. American Joint Committee on Cancer. Ovary, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago, IL: *American College of Surgeons*; 2017. 689-698. Accessed July 15, 2024.
3. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol* 2015; 26(2): 87-89.
4. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2024. National Comprehensive Cancer Network. Published 2024. Accessed July 9, 2024.
5. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease☆. *Annals of Oncology* 2024; 35(3): 248-266.
6. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC, Panel ftPIitMoOCGE. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(33): 3878-3881.
7. Stewart MD, Merino Vega D, Arend RC, et al. Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays. *The Oncologist* 2022; 27(3): 167-174.
8. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). US FDA. <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>. Published 2024. Accessed Aug 20, 2024.
9. WHO ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed July 15, 2024.
10. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2024. Accessed July 15, 2024.
11. 藥品給付規定 (1130621 版). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/lp-2466-1.html>. Published 2024. Accessed July 15,

- 2024.
12. Canada's Drug Agency. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/>. Published 2024. Accessed July 9, 2024.
 13. Public Summary Document –olaparib(Lynparza®) - July 2022 PBAC Meeting. Australia Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Olaparib-Lynparza-PSD-july-2022>. Published 2022. Accessed July 9, 2024.
 14. Public Summary Document –olaparib(Lynparza®) - November 2022 - July 2023 PBAC meetings. Australia Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/olaparib-lynparza-PSD-November-2022>. Published 2023. Accessed July 9, 2024.
 15. Olaparib with bevacizumab for maintenance treatment of advanced high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk/guidance/ta946. Published 2024. Accessed July 15, 2024.
 16. Medicines advice -olaparib 100mg and 150mg film-coated tablets (Lynparza®)[SMC ID: SMC2368]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-full-smc2368/>. Published 2021. Accessed July 15, 2024.
 17. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25): 2416-2428.
 18. Fujiwara K, Fujiwara H, Yoshida H, et al. Olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Japan subset from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *J Gynecol Oncol* 2021; 32(5): e82.
 19. González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer* 2022; 174: 221-231.
 20. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023; 34(8): 681-692.
 21. Sabatier R, Rousseau F, Joly F, et al. Efficacy and safety of maintenance olaparib and bevacizumab in ovarian cancer patients aged ≥ 65 years from the

- PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *European Journal of Cancer* 2023; 181: 42-52.
22. Cedillo S, Garí C, Aceituno S, et al. Cost-effectiveness of olaparib plus bevacizumab versus bevacizumab monotherapy in the maintenance of patients with homologous recombination deficiency-positive advanced ovarian cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2023: ijgc-2023-004786.
 23. Zhu Y, Yang Q, Liu K, Cao H, Zhu H. Olaparib plus bevacizumab as a first-line maintenance treatment for patients with advanced ovarian cancer by molecular status: an updated PAOLA-1 based cost-effectiveness analysis. *J Gynecol Oncol* 2024; 35(1): e2.
 24. Penn CA, Wong MS, Walsh CS. Cost-effectiveness of Maintenance Therapy Based on Molecular Classification Following Treatment of Primary Epithelial Ovarian Cancer in the United States. *JAMA Netw Open* 2020; 3(12): e2028620.
 25. 衛生福利部統計處 . 全民健康保險醫療統計 . <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed Sep 20, 2024.
 26. 衛生福利部國民健康署 . 癌症登記報告 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed Sep 20, 2024.
 27. 財團法人醫藥品查驗中心. 癌思停注射劑(Avastin ® Injection) 醫療科技評估報告 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-57168-3eae81bf25d2442393f8bb77acae9fff1-1.pdf>. Accessed Sep 20, 2024.
 28. 2022 EC. LBA29 - Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2022/final-overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-paola-1-engot-ov25-trial-evaluating-maintenance-olaparib-ola-plus-bevacizumab-bev-in-pat>. Published 2022. Accessed Sep 20, 2024.
 29. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查(106 – 109 年). https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf. Accessed Sep 20, 2024.
 30. 財團法人醫藥品查驗中心. 令癌莎膜衣錠(LynparzaFilm-coated Tablets) 醫療科技評估報告 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-11623-50d70b3bef964ee5b5ac835ab8fb1c00-1.pdf>. Published 2020. Accessed Sep 20, 2024.
 31. 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.

附錄

附錄一、次世代基因定序支付標準 ^a<https://www.nhi.gov.tw/ch/np-3636-1.html>

● 次世代基因定序 Next Generation Sequencing (30301B-30305B)

編號	診療項目	基層院所	地區醫院	區域醫院	醫學中心	支付點數
	實體腫瘤次世代基因定序 Solid tumor next generation sequencing, NGS					
30301B	—BRCA1/2 基因檢測 BRCA testing (germline or somatic)		v	v	v	10000
30302B	—小套組(≤100 個基因) Small panel(≤100 genes)		v	v	v	20000
30303B	—大套組(>100 個基因) Large panel(>100 genes)		v	v	v	30000
	註： 1.適應症：如附表 2.2.1。 2.支付規範： (1)醫院資格須符合下列各項條件： A.限區域級以上醫院或主管機關公告通過「癌症診療品質認證醫院」者。 B.須院內設立或跨院聯合組成分子腫瘤委員會(Molecular Tumor Board, MTB)。 C.限主管機關核定之實驗室開發檢測施行計畫表列醫療機構(檢測項目類別為「抗腫瘤藥物之伴隨檢測」及「癌症篩檢、診斷、治療及預後之基因檢測」)。 (2)核發檢測報告人員及報告簽署醫師：依「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」之規定辦理。 (3)除Germline BRCA1/2 基因檢測使用血液檢體外，其他檢測限使用已確診之腫瘤病理組織，且檢測項目須包含附表 2.2.1 所列該癌別必須檢測之位點及變異別，始予給付。 (4)每人各癌別限 30301B、30302B或 30303B擇一申報且終生給付一次。 (5)執行本項之醫事服務機構應報經保險人核定，如有異動，仍應重行報請核定。 (6)檢測結果須於申報後一個月內依指定格式上傳至保險人，未上傳者本項不予支付。					

^a 資料來源：健保署次世代基因定序檢測(NGS)專區 (<https://www.nhi.gov.tw/ch/np-3636-1.html>)

編號	診療項目	基層院所	地區醫院	區域醫院	醫學中心	支付點數
	血液腫瘤次世代基因定序 Hematologic malignancies next generation sequencing, NGS					
30304B	—小套組(≤100 個基因) Small panel(≤100 genes)		v	v	v	20000
30305B	—大套組(>100 個基因) Large panel(>100 genes)		v	v	v	30000
	註： 1.適應症：如附表 2.2.2。 2.支付規範： (1)醫院資格符合下列各項條件： A.區域級以上醫院或主管機關公告通過「癌症診療品質認證醫院」者。 B.須院內設立或跨院聯合組成分子腫瘤委員會(Molecular Tumor Board, MTB)。 C.限主管機關核定之實驗室開發檢測施行計畫表列醫療機構(檢測項目類別為「抗腫瘤藥物之伴隨檢測」及「癌症篩檢、診斷、治療及預後之基因檢測」)。 (2)核發檢測報告人員及報告簽署醫師：依「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」之規定辦理。 (3)限使用已確診之血液腫瘤檢測，且檢測項目須包含附表 2.2.2 所列各該癌別檢測位點及變異別，始予給付。 (4)每人各癌別限 30304B或 30305B擇一申報且終生給付一次。 (5)執行本項之醫事服務機構應報經保險人核定，如有異動，仍應重行報請核定。 (6)檢測結果須於申報後一個月內依指定格式上傳至保險人，未上傳者本項不予支付。					

● 實體腫瘤次世代基因定序(30301B-30303B)給付癌別列表

癌別	適應症 (符合下列任一條件)	應先執行之檢測項目	必須包含之檢測基因及變異別	NGS檢測 (符合左列條件者，得申報下列任一NGS檢測)
卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌 Ovarian Cancer, fallopian tube cancer and primary	晚期(FIGO Stage III or IV)且對第一線含鉑化療有治療反應者。	無。	Germline或somatic BRCA1、BRCA2(全外顯子分析)。	•BRCA1/2基因檢測

癌別	適應症 (符合下列任一 條件)	應先執 行之檢 測項目	必須包含之檢 測基因及變異 別	NGS檢測 (符合左列條件 者，得申報下列 任一NGS檢測)
peritoneal cancer				

附錄二、本案相關給付規定（2024年6月21日版）

9.37.Bevacizumab(如 Avastin)：(100/6/1、101/05/1、106/4/1、108/3/1、109/6/1、112/8/1、113/3/1、113/6/1)

1.轉移性大腸或直腸癌：(略)

2.惡性神經膠質瘤(WHO 第4級)-神經膠母細胞瘤：(略)

3.卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌：(109/6/1、113/3/1)

(1)Bevacizumab(限使用 Avastin)與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 bevacizumab(限使用 Avastin)治療，作為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第一線治療。(113/3/1)

I.初次申請為手術後一個月後起與化學治療併用5個療程。

II.第二次申請時為接續單獨使用 bevacizumab 維持性治療9個療程。

III.第三次申請時為接續單獨使用 bevacizumab 維持性治療8個療程。

IV.每人以總共給付22個療程為上限。若病情惡化或停藥後再復發即不得再次申請。

(2)Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，作為曾接受過第一線含鉑類藥物(Platinum-based)化學治療間隔6-12個月內再復發之治療。接著單獨使用 bevacizumab 治療，作為含鉑藥物具感受性之治療。

I.若前曾申請 bevacizumab 使用於卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌作為第一線治療者不可再次使用。(113/3/1)

II.初次申請為5個療程，後續每次申請為5個療程，總申請療程以15個療程為上限。(113/3/1)

(3)須經事前審查核准後使用，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

(4)FIGO Stage IV disease 具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變者，若已經申請 olaparib、niraparib 用於第一線化學治療後維持性治療時不得另外申請 bevacizumab 併用，除因 olaparib、niraparib 耐受性不良，在維持性治療可再換成 bevacizumab(限使用 Avastin)單獨使用，總申請療程以17個療程為上限。(113/3/1)

4.持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌：(略)

5.晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(限使用 Avastin)：(略)

6.與 atezolizumab 併用適用於未曾使用過全身性治療用藥之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌，患者需符合 atezolizumab 之藥品給付規定。(112/8/1)

9.85.PARP 抑制劑(如 olaparib、niraparib、talazoparib)：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、

112/1/1、112/11/1、113/3/1、113/6/1)

1. 卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌(olaparib、niraparib)：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1、113/3/1、113/6/1)

(1) 單獨使用於具下列所有條件的病患做為維持治療，限用兩年：

I. 對第一線含鉑化療有治療反應後使用。

II. 具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。

(109/11/1、111/8/1)

III. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)

Stage III or IV disease。

(2) 須經事前審查核准後使用：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、113/6/1)

I. 每次申請之療程以 6 個月為限。

II. 初次申請時需檢附 germline or somatic BRCA 1/2 突變檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、111/8/1、113/6/1)

III. 再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

(3) olaparib 與 niraparib 僅能擇一使用，除因耐受不良，不得互換。

(112/1/1)

(4) niraparib 使用時(略)

(5) FIGO Stage IV disease 具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變者，若已經申請 olaparib、niraparib 用於第一線化學治療後維持性治療時不得另外申請 bevacizumab 併用，除因 olaparib、niraparib 耐受性不良，在維持性治療可再換成 bevacizumab(限使用 Avastin)單獨使用，總申請療程以 17 個療程為上限。(113/3/1)

2. 三陰性乳癌(olaparib、talazoparib) (略)

3. 去勢療法無效的轉移性攝護腺癌 (mCRPC) (olaparib) (略)

附錄二、相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024/7/22 止)		
#1	olaparib	3,192
#2	bevacizumab	24,250
#3	ovarian	244,157
#4	#1 AND #2 AND #3	158
#5	#4, Filter : randomized clinical trial, meta-analysis, systematic review	20
EMBASE (搜尋日期：2024/7/22 止)		
#1	'olaparib'/exp OR olaparib	11,828
#2	bevacizumab	81,276
#3	ovarian	305,446
#4	#1 AND #2 AND #3	1,026
#5	#4, Study type : randomized clinical trial, meta-analysis, systematic review	160
Cochrane Library (搜尋日期：2024/7/22 止)		
#1	olaparib	1,011
#2	bevacizumab	7,993
#3	ovarian	19,584
#4	#1 AND #2 AND #3	123
#5	#4, Filter : Cochrane review, trial	120

附錄三、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期：2024/9/20 止)	篇數
PubMed	1	ovarian cancer	145,266
	3	olaparib OR Lynparza	3,270
	4	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	594,991
	5	#1 AND #2 AND #3	55
Embase	1	advanced ovarian cancer	27,071
	2	olaparib OR Lynparza	12,114
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	366,523
	4	#1 AND #2 AND #3	10
Cochrane Library	1	ovarian cancer	69
	2	olaparib OR Lynparza	1,015
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	1,552
	4	#1 AND #2 AND #3	27
INAHTA	1	ovarian cancer	171
	2	olaparib OR Lynparza	35
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	2,171
	4	#1 AND #2 AND #3	0
CRD	1	ovarian cancer	375
	2	olaparib OR Lynparza	6
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	10,554
	4	#1 AND #2 AND #3	0