

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	成分	Olaparib
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	100 mg、150 mg；膜衣錠		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 單一療法可用於晚期高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌，且具遺傳性或體細胞 <i>BRCA1/2</i> (germline or somatic <i>BRCA1/2</i>) 致病性或疑似致病性突變，對第一線含鉑化療有反應（完全反應或部分反應）之成年病人作為維持治療。 單一療法可用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌，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、輸卵管癌或原發性腹膜癌，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）： <ol style="list-style-type: none"> 致病性或疑似致病性 <i>BRCA</i> 突變，及/或 基因體不穩定（genomic instability）。 適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> (germline <i>BRCA1/2</i>) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。 單一療法可用於治療曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> (germline or somatic <i>BRCA1/2</i>) 致病性或疑似致病性突變的 HER2 (-) 轉移性乳癌成人病人。針對荷爾蒙受體陽性的乳癌病人，本品應在曾經接受過荷爾蒙治療、或不適合使用荷爾蒙治療之狀況下使用。 單一療法之維持治療，可用於遺傳性 <i>BRCA</i> 突變且經第一線含鉑化療至少 16 週後疾病未惡化之轉移性胰腺癌成年病人。 單一療法用於去勢療法無效的轉移性攝護腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC），且具 <i>BRCA1/2</i>（遺傳性及/或體細胞）致病性或疑似致病性突變、先前曾接受新荷爾蒙藥物（novel hormonal agents）治療後惡化之成人病人。 		

	8. 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌：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： <ol style="list-style-type: none"> (1) 對第一線含鉑化療有治療反應後使用。 (2) 具 germline or somatic <i>BRCA 1/2</i> 致病性或疑似致病性突變。 (3) FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stage III or IV disease。 2. 三陰性乳癌：單獨使用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具 germline <i>BRCA 1/2</i> 致病性或疑似致病性突變之三陰性（荷爾蒙接受體及 HER2 受體皆為陰性）轉移性乳癌病人。 3. 去勢療法無效的轉移性攝護腺癌 (mCRPC)：用於具 germline or somatic <i>BRCA 1/2</i> 致病性或疑似致病性突變且先前接受過新荷爾蒙藥物 (novel hormonal agents) 治療後惡化之成人病人。
此次建議健保給付之適應症內容	同主管機關許可適應症：適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> (germline <i>BRCA1/2</i>) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有
建議療程 (擷取自藥品仿單)	<ul style="list-style-type: none"> • 持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性或完成 1 年的治療為止。 • 荷爾蒙受體陽性乳癌病人應依當地指引，繼續併用內分泌療法。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：本案為臺灣阿斯特捷利康股份有限公司再次提出申請，建議擴增 Lynparza® (olaparib) 納入健保給付作為「曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCA1/2* 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療」，本中心受健保署委託，協助審查建議者送件資料並執行醫療科技評估作業。

二、參考品：本報告綜合考量 WHO ATC 分類碼、最新臨床指引、我國藥品許可適應症、健保收載情況、實證資料，及臨床專家建議後，針對 HER2 陰性且 HR 陽性病人族群，合適療效參考品為 abemaciclib 併用內分泌治療，而對於不符合 abemaciclib 給付規定者，單用內分泌治療則為可能的療效參考品；另針對三陰性乳癌，觀察等待則為合適的療效參考品。

三、主要醫療科技評估組織之給付建議：(詳如表二)

不論是加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 或是英國 NICE，皆建議給付 olaparib 作為曾接

受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCA1/2* 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。

四、相對療效與安全性（人體健康）：

關於 olaparib 作為曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCA1/2* 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療的相對療效及安全性，本報告主要是參考納入「曾接受前導性化療或術後輔助性化療之非轉移原發性侵襲性乳癌病人」的 OlympiA 多國多中心、隨機、雙盲、第三期臨床試驗（如報告內文表六），主要評估指標為無侵襲性疾病存活期（invasive disease-free survival, IDFS），簡要彙整如後表。

基期特徵 （如報告內文表七）	曾接受前導性化療和術後輔助化療的受試者比例約各佔 50%；其中有約 82% 的受試者為三陰性乳癌，僅有約 18% 的病人為 HR 陽性。		
相對療效 （如報告內文表八）	1. Olaparib 相較於安慰劑，統計上可顯著降低 42% 侵襲性疾病，及 43% 遠端疾病的發生風險；此外，olaparib 亦可降低死亡風險。		
	2. 事前預訂的次族群分析結果和整體族群呈現一致的趨勢，包含 HR 陽性及三陰性乳癌，儘管在 HR 陽性次族群並無統計上顯著差異。		
		Olaparib (N=921)	安慰劑 (N=915)
	數據截止日期 2020 年 3 月 27 日（追蹤時間中位數 2.5 年）		
	侵襲性疾病的事件數 （數據成熟度 15.5%）	106	178
	發生遠端疾病的事件數 （數據成熟度 13%）	89	152
	風險比 0.58 (99.5% 信賴區間 0.41 至 0.82)		
	風險比 0.57 (99.5% CI 信賴區間 0.39 至 0.83)		
	數據截止日期 2021 年 7 月 12 日（追蹤時間中位數 3.5 年）		
死亡人數 （數據成熟度 10%）	75	109	
	風險比 0.68 (98.5% 信賴區間 0.47 至 0.97)		
相對安全性	Olaparib 的不良事件和已知的一致，並無新的安全性事件發生；最常發生的第 3 或 4 級不良事件為貧血和嗜中性白血球數目減少。		
病人通報指標	大多數的健康相關生活品質指標，並無因接受 olaparib 治療達到具臨床意義的改善。		
試驗限制	OlympiA 試驗仍在進行中，預計完成的日期為 2029 年 5 月 28 日；現有數據（包含無侵襲性疾病存活期及整體存活期）皆尚未成熟，中位數尚無法估計，結果仍具有不確定性。		

五、醫療倫理：本報告雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但摘錄來自加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 所蒐集之病友團體與臨床專家之相關意見指出：(1) 帶有 *BRCA* 突變乳癌可能較易發生於年輕病人，因此會面臨到如生育、人際關係、職涯中斷和經濟方面等的不安全感；(2) 病友團體表示需要有可以降低疾病復發風險、維持生活品質、延長存活，且副作用可控制的藥品，而 olaparib 具有經口服給藥的優勢。

六、成本效益：

(一) 加拿大 CDA-AMC 於 112 年 3 月公告評估報告，CDA-AMC 將病人依據 HR 狀態分為

TNBC 和 HER2-/HR+族群，並擷取試驗中次族群的結果分別進行獨立分析。結果顯示，針對 TNBC 族群，olaparib 相較於觀察等待 (watch and wait) 的 ICER 為 43,599 加幣/QALY gained；針對 HER2-/HR+族群，olaparib 相較於觀察等待的 ICER 為 157,407 加幣/QALY gained，此時 olaparib 須降價 67%才具有成本效益（若願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained）。若以兩族群的占比進行加權平均計算，olaparib 用於整體族群時，須降價 3%才具有成本效益。

- (二) 澳洲 PBAC 最近一次於 112 年 11 月公告評估報告，廠商依據委員會之建議調整模型設定後，推估 olaparib 相較於安慰劑的 ICER 為介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。委員會考量 BRCA 突變族群占比低且病人對於有效治療有高度需求，因此認為 olaparib 可被接受的 ICER 範圍為 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。然而，因 ICER 結果仍有不確定性，委員會認為 olaparib 須再降價方能使 ICER 介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間，故建議透過風險分攤協議改善 olaparib 的成本效益。
- (三) 英國 NICE 於 112 年 5 月公告評估報告，廠商依據委員會之建議調整經濟模型之設定，並更新其商業協議內容後，推估 olaparib 相較於例行追蹤 (routine monitoring) 的 ICER 為低於 30,000 英鎊/QALY gained，惟因商業協議為機敏資訊，故報告中未公開確切的 ICER 值。最終委員會認為 olaparib 具有成本效益，因此建議給付。

七、財務衝擊：

- (一) 建議者認為本品擴增給付於 gBRCA1/2 突變、HER2(-)且有高復發風險之早期乳癌後，用於 HER2-/HR+病人會取代 abemaciclib，用於 TNBC 病人則屬於新增關係。建議者依據癌症登記年報推估早期乳癌人數（第 I-III 期），並將病人分為 HER2-/HR+和 TNBC 兩族群，再參考市調資料及相關文獻設定高風險比例、BRCA1/2 檢測率（HER2-/HR+ 為 55-65%、TNBC 為 85-95%）、BRCA1/2 突變率等參數；藥費部分，建議者依仿單設定每日使用 600 mg、每人治療 1 年，並以本次建議支付價進行計算。另外，建議者以現行 NGS 健保支付點數，計算本品擴增後可能伴隨增加的 BRCA1/2 檢測費。
- (二) 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，經檢視建議者引用之資料後，認為各項推估參數亦多為合理；惟在早期乳癌人數部分，考量 OlympiA 試驗受試者有包含第 IIIB、IIIC 期病人，故本報告將早期乳癌之期別調整為第 I-III 期。另外，現行健保已給付 NGS 於 TNBC 早期乳癌，但尚未給付於 HER2-/HR+早期乳癌，本報告認為 BRCA1/2 檢測率有較大之不確定性，故進行敏感度分析。
- (三) 建議者與本報告推估之未來五年（115 至 119 年）財務影響結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	114 人至 142 人	123 人至 152 人
本品年度藥費	1.75 億元至 2.18 億元	1.89 億元至 2.34 億元
BRCA1/2 檢測費*	0.16 億元至 0.20 億元 (HER2-/HR+為 0.11 億至 0.13 億元； TNBC 為 0.05 億至 0.07 億元)	0.17 億元至 0.21 億元 (HER2-/HR+為 0.11 億至 0.14 億元； TNBC 為 0.06 億至 0.07 億元)

藥費財務影響	1.34 億元至 1.15 億元	1.45 億元至 1.25 億元
整體財務影響	1.50 億元至 1.35 億元	1.61 億元至 1.45 億元
敏感度分析	BRCA1/2 檢測率增加 5%： 藥費財務影響為 1.44 億元至 1.22 億元；整體財務影響為 1.61 億元至 1.43 億元	BRCA1/2 檢測率皆為 85-95%： 藥費財務影響為 1.76 億元至 1.34 億元；整體財務影響為 1.99 億元至 1.61 億元

*由於健保現已給付 BRCA1/2 檢測於早期 TNBC，因此有一部分 TNBC 族群之檢測費健保已有支出，此處呈現之費用為本品擴增後之 BRCA1/2 檢測費，並非全為健保須額外支出之費用。

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 ^a
商品名	Lynparza film-coated tablets	Verzenio film-coated tablet
主成分/含量	Olaparib/ 100 mg/tab、150 mg/tab	Abemaciclib/ 50 mg/tab、100 mg/tab、150 mg/tab、200 mg/tab
劑型/包裝	膜衣錠/ 8 錠裝鋁箔非穿孔泡殼，紙盒為 56 錠。	膜衣錠/ 28 顆鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L01XK01	L01EF03
主管機關許可適應症	適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 <i>BRCAl/2</i> (germline <i>BRCAl/2</i>) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。	併用內分泌療法 (tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，可做為荷爾蒙受體 (HR) 陽性、HER2 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療。
此次建議健保給付之適應症	適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 <i>BRCAl/2</i> (germline <i>BRCAl/2</i>) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。	
健保給付條件	擬訂中	併用內分泌療法 (tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，作為荷爾蒙受體 (HR) 陽性 (ER 或 PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助療法，須符合下列高復發風險條件之一： (1) pALN (positive axillary lymph nodes, 陽性腋下淋巴結) ≥4。 (2) pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤大小 ≥5 cm。 (3) pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級。

^a Abemaciclib 為荷爾蒙受體 (hormone receptor, HR) 陽性且類表皮生長因子受體第二型蛋白 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 陰性病人的參考品。

健保給付價	擬訂中	50 mg/tab、100 mg/tab、150 mg/tab、200 mg/tab 皆為每錠 1,030 元
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg (應使用兩粒 150 mg 錠劑)，每日口服兩次，每日總劑量 600 mg。 • 荷爾蒙受體陽性乳癌病人應依當地指引，繼續併用內分泌療法。 	150 mg，每日口服兩次。
療程	持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性或完成 1 年的治療為止。	使用不得超過 2 年。
每療程花費	擬訂中	每日 2,060 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		
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	<p>於民國 112 年 3 月公告，建議有條件給付 olaparib 用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，帶有有害或疑似有害 germline <i>BRCA1/2</i> 突變、HER2 陰性且高復發風險之早期乳癌成年病人之術後輔助治療，惟廠商須再降低價格。主要給付條件如後：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病人須符合所列之高復發風險條件。 2. 病人在開始使用 olaparib 之前須確認具有 germline <i>BRCA1/2</i> 突變。 3. 病人須完成前導性化療或術後輔助性化療，而化療須含有 anthracyclines 類藥物、taxane 類藥物，或兩者複方。 4. 病人須在最後一次治療（包括手術、化療或放療）完成後的 12 週內開始使用 olaparib。 5. 病人若發生以下其中一種狀況（以先發生者為準），則應停止給付 olaparib：疾病復發、無法接受的毒性、完成為期 1 年的治療。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 112 年 11 月公告，建議給付 olaparib 用於曾接受前導性或術後輔助性化療，確認帶有 germline <i>BRCA1/2</i> 突變、HER2 陰性之高復發風險早期乳癌成年病人的術後輔助治療。主要給付條件如後：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病人須符合所列之高復發風險條件。 2. 若病人發生以下其中一種狀況（以先發生者為準），則應停止給付 olaparib：完成為期 52 週的治療、疾病復發。 3. 病人須在完成其他治療（包含以下任一種：手術、放療或化療）後的 12 週內開始使用 olaparib。 4. Olaparib 不得與 abemaciclib 或 pembrolizumab 任一種併用。
NICE (英國)	<p>於民國 112 年 5 月 10 日公告，建議給付 olaparib 單用或併用內分泌治療，作為曾接受前導性化療或術後輔助性化療、具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> 突變、HER2 陰性，同時為高復發風險之早期乳癌成年病人的術後輔助治療，惟廠商須依商業協議降價提供 olaparib。</p>

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 09 月 16 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

本案藥品為令癌莎膜衣錠 100 毫克、150 毫克（Lynparza Film-coated Tablets 100 mg 和 150 mg），主成分為 olaparib。目前 olaparib 經主管機關核准用於乳癌的適應症有二，分別為「轉移性乳癌」和「早期乳癌的術後輔助治療」；而目前健保已給付 olaparib 單用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療，且具 germline *BRCA 1/2* 致病性或疑似致病性突變之三陰性轉移性乳癌病人。

建議者本次申請擴增 olaparib 用於「曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCA1/2*（germline *BRCA1/2*）突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療」，同主管機關許可適應症，且未另訂定給付條件。

查驗中心受健保署委託，就本案擴增於「早期乳癌成年病人術後輔助治療」，協助審查建議者送件資料及執行醫療科技評估作業，以供後續會議研議參考。

二、疾病治療現況

(一) 疾病簡介

乳癌 (breast cancer, BC) 為乳房細胞異常增生而形成的惡性腫瘤。可能的症狀包含乳房出現腫塊、乳房持續疼痛、乳房形狀或大小改變、乳房皮膚增厚或發紅、腋下腫脹等；乳頭溢出分泌物 (包括血液)、皮膚剝落、內縮或疼痛等[1]。乳癌的風險因子可分為可改變^a和無法改變^b的因子，以及生殖相關因子^c[2]。在無法改變的因子中，與特定遺傳基因變異相關者約佔所有乳癌病人的 5%至 10%。而遺傳性乳癌最常見的原因是 *BRCA1* 或 *BRCA2*^d 的遺傳突變[3]；其他基因突變也可能與遺傳性乳癌有關，但相對少見，例如：*ATM*、*PALB2*、*CHEK2*、*PTEN*[3]。

乳癌的分類方式多元，以組織型態而言大多數為腺癌。若根據癌細胞入侵程度，可區分為原位癌和侵襲癌^e；若依癌細胞起始的組織部位，則可分為乳管癌、小葉癌、混合型，以及其他特殊乳癌；乳癌亦可根據特定生物標記檢測結果分成不同分子亞型，包含雌激素受體 (estrogen receptor, ER)、黃體素受體 (progesterone receptor, PR) 和人類表皮生長因子受體第二型蛋白 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 等，而 ER 和 PR 統稱為荷爾蒙受體 (hormone receptor, HR) [4]。較常被使用的乳癌分類整理於表三。

表三、乳癌分類

類型	說明
根據癌細胞入侵程度和組織部位	
原位癌 (carcinoma in situ, 又稱非侵襲癌、第 0 期癌症，屬於癌前病變)	乳管原位癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS)：約佔整體乳癌的 20%至 25%。
	小葉原位癌 (lobular carcinoma in situ, LCIS)：相對少見。
侵襲癌 (invasive/infiltrating breast cancer, 又稱侵犯性癌、浸潤癌、第 I 至 IV 期癌症)：約佔整體乳癌的 80%	侵襲性乳管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC)：侵襲癌中超過 75%可被歸類為 IDC。
	侵襲性小葉癌 (invasive lobular carcinoma, ILC)：約佔侵襲癌的 15%
其他特殊乳癌 (可能為原位癌或侵襲癌)	舉例：發炎性乳癌 (inflammatory)、乳房 Paget 氏病 (Paget disease of breast)、乳房血管肉瘤 (angiosarcoma)、乳房葉狀肉瘤 (Phyllodes)

^a 可改變的因子 (modifiable) 多與生活型態相關，例如：停經後女性的體重和低脂飲食、使用荷爾蒙藥物、接受乳房切除手術、飲酒和吸菸、體能運動等[2]。

^b 無法改變的因子 (non-modifiable) 例如：年齡、性別、種族 (Ashkenazi Jewish 德系猶太人)、家族史、特定基因變異、具有緻密乳房組織等[2]。

^c 生殖相關因子 (reproductive) 例如：月經初潮年齡、初次懷孕年齡、有無哺乳、有無生育等。

^d *BRCA1* 或 *BRCA2* 的全名為 breast cancer susceptibility genes 1 or 2, *BRCA1/2* 突變除了可能為遺傳性，亦可能為非遺傳性的體細胞突變 (somatic)。

^e 當癌細胞已侵襲至乳管或乳小葉外的其他乳房組織時，即屬於侵襲性乳癌。

類型	說明
	tumor) 等。
根據特定生物標記檢測結果[5]	
HER2 陽性 (HR 陽性或陰性)	<ul style="list-style-type: none"> • 腫瘤細胞染色結果顯示對 HER2 蛋白或基因呈現強烈表現 (3+) *。 • 約佔整體乳癌病人的 15%至 20%。 • 約有一半的 HER2 陽性病人同時為 HR 陽性。
HER2 陰性且 HR 陽性	<ul style="list-style-type: none"> • 腫瘤細胞染色結果 $\geq 1\%$的細胞呈現 ER 或 PR 陽性。 • 約佔整體乳癌病人的 70%。
HER2 陰性且 HR 陰性 (三陰性, TNBC)	<ul style="list-style-type: none"> • 腫瘤細胞沒有達到 ER、PR 或 HER2 陽性的病理標準。 • 約佔整體乳癌病人的 15%。
<p>*檢測 HER2 的主要方法為免疫組織化學染色法 (IHC)。結果 IHC 3+表示為 HER2 陽性；IHC 0 或 1+表示為 HER2 陰性；IHC 2+為模稜兩可 (equivocal) 的結果，NCCN 指引建議必須以相同樣本進行 ISH (包含 FISH 或 CISH) 檢測，或是以新樣本進行 IHC 檢測或雙探針 (dual probe) ISH 檢測[6]。</p> <p>縮寫：HER2, human epidermal growth factor receptor 2；IHC, immunohistochemistry assay；ISH, in situ hybridization；FISH, fluorescence in situ hybridization (螢光原位雜交技術)；CISH, chromogenic in situ hybridization (顯色原位雜交)；HR, hormone receptor；TNBC, triple negative breast cancer。</p>	

根據全球癌症 GLOBOCAN 2022 年的統計結果指出，當年度所有癌症的新發個案中，女性乳癌的發生率高居第二，全球新發個案數約 230 萬人，佔所有新發癌症個案的 12%左右；當年度所有的癌症死亡率中，女性乳癌亦列於第四，有近 67 萬人因此死亡[7]。以洲際間的比較而言，女性乳癌在亞洲地區的新發個案數和死亡個案數皆最高，占比分別為 42.9%和 47.3%[8]。我國 2021 年癌症登記報告顯示，當年度女性乳癌新發個案^f為 15,448 人、死亡個案為 2,913 人，發生率為癌症之首，死亡率亦位居第四；當年度男性新發乳癌個案則為 71 人，死亡個案為 20 人[9]。此外，近八成的新發乳癌個案被診斷時的期別為第 0 期至第 II 期[9]。

侵襲性乳癌的分期有助於擬定治療路徑，且與評估病人預後有關。常見的分期方式係以 TNM 分期系統^g，並結合組織分化程度^h和生物標記結果進行判斷

^f 此處數據不包含女性乳房原位癌。

^g TNM 分別代表原發腫瘤大小 (primary tumor, T)、局部淋巴結受侵犯程度 (regional lymph nodes, N) 和有無遠端轉移 (distant metastasis, M)。N 可區分為臨床分期 (clinical, cN) 和病理分期 (pathologic, pN) [6]。cN 會根據診斷時的各項檢查結果判斷 (例如：疾病史、家族史、理學檢查、實驗室檢查、雙側乳房 X 光攝影、超音波檢查或電腦斷層掃描等[6, 10])，而 pN 則會根據前述檢查結果並搭配手術中對腫瘤的評估做出判斷 (若病人需要手術) [11]。

^h 組織分化程度 (histologic grade, G) 分成 G1、G2 和 G3 三種等級，G1 預後較佳，G3 預後較差。分化程度主要透過評估腫瘤細胞的三個形態特徵：形成腺管的比率 (tubule formation)、細

[6]。侵襲性乳癌的病人亦可能先接受一些手術以外的治療ⁱ再進行分期，以評估腫瘤對治療的反應[11]。「早期」乳癌的定義在不同文獻和臨床醫師的觀點可能不同，若參考美國國家癌症研究院（National Cancer Institute, NCI）的定義，早期乳癌為腫瘤未擴散出乳房或腋下淋巴結，包含原位癌、第I期、第IIA期、第IIB期及第IIIA期乳癌[12]。根據國民健康署公告之我國2017年至2021年新診斷乳癌5年期別存活率，第0期至第I期乳癌的5年存活率約100%，第II期、第III期分別約95.6%、80.5%，而第IV期約39.4%[13]。雖然早期乳癌存活率高，但國外文獻顯示仍有約兩成的病人會復發[14, 15]，因此病人接受術後輔助治療亦相當重要。

(二) 疾病治療

針對早期乳癌的處置方式，一般會依生物標記結果、停經與否、癌症分期和病人偏好等而有不同的治療路徑。早期乳癌的治療選項包含內分泌治療、前導性治療、手術、術後輔助治療和放射治療等。以下參考台灣乳房醫學會之治療共識、美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）乳癌指引[6]和歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）早期乳癌指引[10, 16]，並整理與本次建議者申請適應症相關的藥物治療建議於後。

1. 台灣乳房醫學會治療共識（2023年）

根據台灣乳房醫學會對於「ER陽性且HER2陰性的早期乳癌術後輔助性全身治療」之共識[17]，專家們建議具有遺傳性 *BRCA1/2* 變異（germline *BRCA1/2* mutation, *gBRCA1/2m*），且前導性化療（neoadjuvant chemotherapy）後「受影響的淋巴結數目為4個以上或CPS+EG分數^j為3以上」的病人，於術後全身輔助治療應考慮使用PARP抑制劑（poly ADP-ribose polymerase inhibitor），證據品質^k為I，建議強度^l為A。此外，針對具有 *gBRCA1/2m* 且同時符合olaparib和abemaciclib

胞核型態（nuclear pleomorphism）以及核分裂的數目（calibrated mitotic count）。三個特徵的數值範圍皆為1至3，並於最後加總。總分3至5為G1，6至7為G2，8至9為G3。

ⁱ 例如前導性化療、標靶藥物或放射治療等。這些治療的目標為縮小腫瘤，或是在不確定是否可手術前，先做為主要治療方式[11]。

^j CPS+EG分數可用於評估乳癌病人接受前導性化療後的預後（例如5年無遠端轉移存活率和5年特定疾病存活率），評分依據有四個部分，包含前導性化療前的臨床分期（Clinical stage）、前導性化療後的病理分期（Pathological Stage）、雌激素受體狀態（Estrogen receptor status）和癌細胞核分化等級（nuclear Grade），分數範圍為0至6，分數越高表示預後越差[18, 19]。計分項目詳見附錄一。

^k 台灣乳房醫學會將證據品質（quality of evidence）分為I、II和III，分別表示「證據來源至少有1項設計適當的隨機對照試驗」、「證據來源至少有1項設計良好的非隨機試驗；世代研究或病例對照研究使用的資料來源最好大於1個中心；多個時間序列研究；dramatic results of uncontrolled experiments」和「證據來源為該領域專家的意見、基於臨床經驗或描述性的案例研究」[17]。

^l 台灣乳房醫學會的建議強度（strength of recommendation）分為A、B、C和D，分別表示「強烈建議使用」、「中度建議使用」、「輕微建議使用」和「建議不使用」[17]。

用於術後輔助性全身治療條件的病人，目前沒有足夠證據支持何者較優。

2. NCCN 指引 (2024 年第 4 版) [6]

針對已接受過前導性全身治療^m的乳癌病人，NCCN 指引建議其術後輔助性全身治療應綜合考量病人的 HR 狀態、HER2 狀態，以及病人接受前導性全身治療後的反應或病理分期。NCCN 指引建議 HER2 陰性病人的術後輔助性全身治療整理如表四。NCCN 指引建議本案藥品 olaparib 用於以下兩個情境（證據及共識類別皆為 category 1），分別為（1）HR 陽性、HER2 陰性、前導性全身治療後的分期為「ypT1 至 T4 且 N0，或 ypN \geq 1」ⁿ，具有 gBRCA1/2m、CPS+EG 分數 3 以上，且有殘餘腫瘤的病人，建議使用 olaparib 一年且須併用內分泌治療作為輔助性治療；（2）TNBC、前導性全身治療後的分期為「ypT1 至 T4 且 N0，或 ypN \geq 1」，且具有 gBRCA1/2m 的病人，建議 olaparib 使用一年。

表四、NCCN 指引建議已接受前導性全身治療的乳癌病人之術後輔助性治療*

生物標記狀態		前導性全身治療後之分期 [†]	術後輔助性全身治療
HER2 陰性	HR 陽性	ypT0N0 或 pCR	首選：內分泌治療 [‡] (category 1)
		ypT1 至 T4 且 N0，或 ypN \geq 1	<ul style="list-style-type: none"> • 首選： <ul style="list-style-type: none"> - 若病人具有 gBRCA1/2m： <ol style="list-style-type: none"> (1) CPS+EG 分數[‡]\geq3 且有殘餘腫瘤：內分泌治療[‡]併用 olaparib (category 1) (2) 術後輔助性化療後，陽性淋巴結數目\geq4：內分泌治療[‡]併用 olaparib - 若病人具高復發風險[§]：內分泌治療[‡]併用 2 年的 abemaciclib - 若病人同時符合接受 olaparib 和 abemaciclib 的條件，最佳的使用順序仍未知。
	HR 陰性	ypT0N0 或 pCR	若病人為第II至III期的 TNBC，且前導性全身治療包含 pembrolizumab：首選為單用 pembrolizumab
		ypT1 至 T4 且 N0，或 ypN \geq 1	<ul style="list-style-type: none"> • 首選： <ul style="list-style-type: none"> - 若前導性全身治療包含 pembrolizumab：單用 pembrolizumab - 單用 capecitabine，6 至 8 個循環 - 若病人具有 gBRCA1/2m：單用 olaparib 1 年 (category 1)

^m NCCN 指引使用的詞彙為術前全身治療 (preoperative systemic therapy)，為求前後一致，本報告統一將「術前」以「前導性」稱之。

ⁿ NCCN 指引以 yp 作為 T 和 N 分期的前綴 (prefix)，表示為接受前導性治療後評估的分期。

生物標記狀態		前導性全身治療後之分期 [†]	術後輔助性全身治療
			- 對於符合多種藥物使用條件的病人，目前尚無 pembrolizumab、capecitabine 或 olaparib 使用順序或併用的實證。然而，考慮到殘留腫瘤的病人具有高復發風險，可考慮先後使用或併用。
<p>*此表格沒有備註證據與共識等級者，皆為 category 2A。Category 1 表示基於高等級的證據，NCCN 委員有一致共識認為此介入適當；category 2A 表示基於較低等級的證據，NCCN 委員有一致共識認為此介入適當；category 2B 表示基於較低等級的證據，NCCN 委員有共識認為此介入適當；category 3 表示基於任何等級的證據，NCCN 委員對於介入是否適當存有重大分歧。</p> <p>[†]NCCN 指引以 yp 作為 T 和 N 分期的前綴 (prefix)，表示為接受前導性治療後評估的分期。</p> <p>[‡]內分泌治療包含 tamoxifen、芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitors, 包含 anastrozole、letrozole 或 exemestane)、卵巢抑制或根除 (ovarian suppression or ablation)。指引建議考量病人停經與否來選擇內分泌治療，而指引建議的治療時間長度也會隨停經與否而有所差異。卵巢抑制或根除僅針對停經前病人，透過暫時或永久抑制卵巢產生雌激素，藉此降低乳癌細胞生長。卵巢抑制是使用藥物，例如 goserelin、leuprorelin；卵巢根除則是使用手術或放療。</p> <p>[§]此處的高復發風險為：(1) 經術前和/或手術確認的陽性淋巴結數目 ≥4；或 (2) 陽性淋巴結數目為 1 至 3，且經術前和/或手術確認癌細胞分化等級為 3 或腫瘤大小 ≥5 公分。</p> <p>此建議不適用於 ypTis (具殘存原位癌) 的病人。</p> <p>縮寫：HER2, human epidermal growth factor receptor 2；HR, hormone receptor；pCR, pathologic complete response 病理上具完全反應；gBRCA1/2m, germline BRCA1/2 mutation。</p>			

3. ESMO 指引 (2024 年) [10, 16]

2024 年的 ESMO 指引共有兩份，除了原版以外還有泛亞洲版本 (Pan-Asian adapted)，以下統整兩份指引的建議。ESMO 指引建議本案藥品 olaparib 用於三個情境 (證據及建議等級皆分別為 I 和 A，MCBS 皆為 A)^o，分別為 (1) HR 陽性且 HER2 陰性的病人，若檢測出 gBRCA1/2m，且前導性化療後的分期為第 III 期或高風險 non-pCR^p者 (須 CPS+EG 分數 3 以上)，建議使用一年的 olaparib 且須併用內分泌治療；(2) TNBC 病人在接受術後輔助性化療後，若具有 gBRCA1/2m，建議使用一年的 olaparib；(3) TNBC 病人在接受前導性治療後，若術後仍有殘餘腫瘤且具有 gBRCA1/2m，建議使用一年的 olaparib。對於同時符合 olaparib 和 abemaciclib 的使用條件者，不建議合併使用，但可考慮依序使用，優先使用 olaparib (證據及建議等級分別為 V 和 A)。整體而言，ESMO 指引的建議與 NCCN

^o ESMO 的證據等級由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II 表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；III 表示為前瞻性世代研究；IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究；V 表示為無對照組的研究、案例報告或專家意見。建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效或效益的證據不足，沒有大於風險或缺點；D 表示一般不推薦，具有中等證據反對其療效或具不良事件；E 表示永不推薦，具有強烈證據反對其療效或具不良事件。MCBS 全名為 ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1，用於評估新癌症治療能帶來之臨床效益大小。針對根治性的適應症，A 為最高等級，C 為最低，具 A 或 B 等級皆被認為有顯著臨床效益。

^p non-pCR 全名為 non-pathological complete response，表示非病理上完全反應。

指引相似。

4. 治療指引小結

綜合台灣乳房醫學會的治療共識、NCCN 指引和 ESMO 指引的建議，本案藥品 olaparib 皆被建議於 HER2 陰性、具 *gBRCA1/2m* 之早期乳癌術後輔助治療，且須具有特定高風險條件。由於台灣乳房醫學會的治療共識僅針對 ER 陽性且 HER2 陰性的早期乳癌，因此未有針對 TNBC 術後輔助治療的建議。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 olaparib 是一種口服的小分子標靶藥物，為具選擇性的強效 PARP 抑制劑（針對 PARP1、PARP2 和 PARP3）[20]。PARP 是一種會參與 DNA 修復的酵素，而 olaparib 會透過合成致死的機制（synthetic lethality）^q，選擇性地抑制 PARP 的活性，阻斷具 *BRCA1/2m* 腫瘤細胞之 DNA 修復路徑，進而抑制腫瘤生長[20, 22]。本案藥品與早期乳癌相關的許可適應症為「適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCA1/2* (germline *BRCA1/2*) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療」，而此次建議者申請的適應症與許可適應症相同。

本報告於世界衛生組織藥物統計方法整合中心網站 ATC/DDD Index 頁面查詢[23]，得知本案藥品 olaparib 的 ATC 代碼為 L01XK01。前五碼 L01XK 的分類為 PARP inhibitors，尚有 6 種「成分組合屬於此類，但目前於我國皆未取得早期乳癌相關之適應症。

另於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁[24]，以「早期乳癌」或「早期侵犯性乳癌」或「初期乳癌」或「術後輔助」或「術後之輔助」作為適應症之關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」進行查詢，再排除核准於 HER2 陽性者^s，查獲之成分除本案藥品外，另有 anastrozole、letrozole、exemestane、tamoxifen、leuprorelin、goserelin、triptorelin、docetaxel 和 abemaciclib，共 9 種。其中 anastrozole、letrozole 和 exemestane 同屬芳香環酶抑制劑 (aromatase inhibitors, AIs)，而 leuprorelin、goserelin 和 triptorelin

^q 合成致死的概念是指兩個非致死性的特定基因同時被抑制或具缺陷，進而導致細胞死亡的現象。修復受損 DNA 的路徑有兩種，一種為 PARP 會藉由鹼基剪除修復 (base excision repair) 的方式進行 DNA 修復，另一種為同源重組 (homologous recombination, HR) 修復，而 *BRCA1* 和 *BRCA2* 參與的即為 HR 修復路徑。當帶有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突變的癌細胞，其 PARP 活性受到抑制時，兩條修復路徑皆無法正常運作，最後導致癌細胞凋亡[21]。

^r 6 種成分組合分別為 niraparib、rucaparib、talazoparib、veliparib、pamiparib、合併 niraparib, abiraterone。

^s 分別為 trastuzumab、trastuzumab emtansine、pertuzumab、neratinib、合併 pertuzumab, trastuzumab。

則皆為性腺激素釋放素類似物（gonadotropin releasing hormone analogue, GnRH analogue）。

經查詢藥品給付規定[25, 26]及「健保用藥品項網路查詢服務」網頁[27]，得知前述 9 種藥品於健保皆有給付於早期乳癌術後輔助治療相關適應症，然而其給付規定不盡相同，詳見表五。前述 9 種藥品的給付規定與本案藥品建議者申請給付之適應症的主要差異為皆不限制 *BRCA1/2* 突變與否，其他差異包含：(1) 三種 AIs 限給付於停經後且 HR 陽性的病人；(2) tamoxifen 未另訂定給付條件；(3) 三種 GnRH analogue 限給付於停經前且 HR 強陽性的病人；(4) abemaciclib 限給付於 HR 陽性且具高復發風險的病人。

根據前述最新國內外臨床指引，針對接受過前導性或術後輔助性化療的早期乳癌病人，若為 HR 陽性且 HER2 陰性者，指引建議的術後輔助治療包含單用內分泌治療、內分泌治療併用 olaparib、內分泌治療併用 abemaciclib；若為 TNBC，指引建議的術後輔助治療包含單用 pembrolizumab、單用 capecitabine、單用 olaparib。

此外，針對目前治療現況，經諮詢臨床醫師表示 HR 陽性且 HER2 陰性的病人多數會先接受手術，術後再接受輔助性化療，術後化療結束後再開始用內分泌治療。TNBC 病人則多數會先接受前導性化療再手術，術後則繼續觀察和監測。術前和術後皆使用化療的情形雖有可能但少見，再者，此群病人並不是本案藥品樞紐試驗的納入對象。

本報告綜合參考藥品作用機轉(ATC 分類碼)、各項藥品之我國許可適應症、現行健保給付規定、最新治療指引及諮詢臨床醫師的資訊，本報告彙整與本案藥品具有相近治療地位之個別藥品於表五，各藥品的詳細給付規定如附錄二所列。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷取早期乳癌相關內容）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
標靶治療				
L01XK01 Olaparib (本案藥品)	曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具 germline <i>BRCA1/2</i> 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療。	膜衣錠	100 mg/tab、 150 mg/tab	健保已收載用於三陰性乳癌，尚未給付於早期乳癌。
L01EF03 Abemaciclib	併用內分泌療法（tamoxifen 或 AIs），可做為 HR 陽性、HER2 陰性、淋巴結陽性，高	膜衣錠	50 mg/tab、 100 mg/tab、 150 mg/tab、	健保已收載，給付適應症同許可適應症。給付條件詳見附錄二。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療。		200 mg/tab	
免疫治療				
L01FF02 Pembrolizumab	與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。	注射劑	25 mg/mL	健保已收載，尚未給付於早期乳癌。
化學治療				
L01BC06 Capecitabine	未核准用於早期乳癌。	膜衣錠	150 mg/tab、 500 mg/tab	健保已收載，尚未給付於早期乳癌。
內分泌治療藥物 (tamoxifen 和 AIs)				
L02BA01 Tamoxifen	乳癌手術後之輔助療法；對某些類型乳癌之輔助治療。	膜衣錠； 錠劑	10 mg/tab	<ul style="list-style-type: none"> • 健保已收載，未訂定給付條件。 • 若給付於停經前（或更年期前）之早期乳癌，且與 Gn-RH analogue 併用，則使用期限為 5 年。詳見附錄二 GnRH analogue 的給付條件。
L02BG03 Anastrozole	<ul style="list-style-type: none"> • 輔助治療停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期侵犯性乳癌。 • 輔助治療已使用 tamoxifen 2 至 3 年之停經後婦女且荷爾蒙接受器為陽性的早期乳癌。 	膜衣錠	1 mg/tab	健保已收載，給付於：停經後婦女罹患早期侵犯性乳癌，經外科手術切除後且雌激素接受器為陽性，且有血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群，而無法使用 tamoxifen 治療者。給付條件詳見附錄二。
L02BG04 Letrozole	<ul style="list-style-type: none"> • 荷爾蒙接受器呈陽性及 LN 轉移陽性之乳癌病人作為 tamoxifen 輔助療法之後的延伸治療。 • 停經後荷爾蒙接受器呈陽性反應的初期乳癌病人之輔助治療。 	膜衣錠	2.5 mg/tab	健保已收載，給付於：停經後且荷爾蒙接受體呈陽性之早期乳癌病人，經外科手術切除後之輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。給付條件詳見附錄二。
L02BG06 Exemestane	具有雌激素受體 (estrogen receptor, ER) 陽性之停經婦	糖衣錠	25 mg/tab	健保已收載，給付於：具有雌激素受體陽性之停經婦

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	女，使用 tamoxifen 至少 2 年之早期侵犯性乳癌的輔助治療。			女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。給付條件詳見附錄二。
促性腺激素釋放激素類似物 (GnRH analogue)				
L02AE02 Leuprorelin	停經前乳癌，作為術後輔助療法。	凍晶注射劑	3.75 mg/mL、 11.25 mg/mL	健保已收載，給付於：限依藥品許可證登載之適應症範圍內用於停經前(或更年期前)之乳癌病例。給付條件詳見附錄二。
L02AE03 Goserelin	停經前或更年期婦女之乳癌治療。	植入劑	3.6 mg/支、 10.8 mg/支	
L02AE04 Triptorelin	與 tamoxifen 或芳香環酶抑制劑併用，做為完成化療後有高復發風險且荷爾蒙受體陽性早期乳癌的停經前婦女之輔助治療。	凍晶注射劑	3.75 mg/vial	
縮寫：HER2, human epidermal growth factor receptor 2；AIs, aromatase inhibitors；HR, hormone receptor；GnRH, gonadotropin releasing hormone；LN, lymph node。				

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 Embase/PubMed/Cochrane Library 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2023 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	2023 年 11 月 PBAC 會議之結論。
NICE (英國)	於 2023 年 5 月 10 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2023 年 10 月 9 日公告。
	Embase/PubMed/Cochrane Library 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 7 月 9 日收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

於 CDA-AMC 之公開網頁輸入關鍵字 olaparib[28]，查獲一份 2023 年 3 月公告之本案適應症相關評估報告[29]，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

CDA-AMC 的專家審查委員會 (Expert Review Committee, pERC) 建議有條件給付 olaparib 用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，帶有有害 (deleterious) 或疑似有害 *gBRCAm*、HER2 陰性且高復發風險之早期乳癌成年病人的術後輔助治療。pERC 建議 olaparib 僅應給付於由具診治乳癌經驗的專科醫師處方開立時，且其價格須再降低。

pERC 建議在前述的給付族群範圍內，若病人符合以下四項條件中的一項會被視為高復發風險，應開始接受 olaparib 治療：

針對曾接受前導性化療的病人	(1) 若病人為 TNBC，則須於乳房和/或手術切除的淋巴結中發現殘留的侵襲性癌症 (即 non-pCR ^p)；或 (2) 若病人為 HR 陽性且 HER2 陰性，則須為 non-pCR ^p 且 CPS+EG 分數 ^j ≥ 3。
針對曾接受術後輔助性化療的病人	(1) 若病人為 TNBC，則須具有腋窩淋巴結陽性，或腋窩淋巴結陰性但原發性病理解腫大小 (pathological tumour, pT) ≥ 2 公分；或 (2) 若病人為 HR 陽性且 HER2 陰性，則須有 4 個以上經病理學證實的陽性淋巴結。

其他給付條件如後，病人須完全符合：

- (1) 病人須在開始使用 olaparib 之前確認具有 *gBRCAm*。
- (2) 病人不得具有 HER2 陽性或轉移性乳癌。
- (3) 病人須完成前導性化療或術後輔助性化療，而化療須含有 anthracyclines 類藥物、taxane 類藥物，或兩者的複方^t。
- (4) 病人須在最後一次治療 (包括手術、化療或放療) 完成後的 12 週內開始使用 olaparib。
- (5) 若病人發生以下其中一種狀況 (以先發生者為準)，則應停止給付

^t Anthracyclines 類藥物舉例如下：doxorubicin、daunorubicin、epirubicin、idarubicin、mitoxantrone 等；taxane 類藥物舉例如下：paclitaxel、docetaxel、cabazitaxel 等。讀者須留意上述成分於各國核准的適應症不一定相同，亦不一定核准用於本案適應症。

olaparib：疾病復發、無法接受的毒性、完成為期 1 年的治療。

2. 主要療效證據及建議理由

pERC 參考的療效證據有兩項，主要為一項進行中、多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗 OlympiA，目的為比較 olaparib 與安慰劑於具 gBRCAm 且高復發風險的早期乳癌病人術後輔助治療之相對療效與安全性。加拿大廠商 (AstraZeneca Canada Inc.) 共提供兩組事先預定執行的期中分析結果，數據截止日期分別為 2020 年 3 月 27 日和 2021 年 7 月 12 日，追蹤時間中位數分別為 2.5 年和 3.5 年。另一項療效證據為加拿大廠商提交的間接比較結果，是針對高復發風險的早期 TNBC 病人，比較 olaparib 和 capecitabine 的相對療效。

(1) OlympiA 試驗

OlympiA 試驗的受試者為已完成局部手術治療 (definitive local treatment) 且曾接受前導性化療或術後輔助性化療，帶有有害或疑似有害的 gBRCAm、HER2 陰性且高復發風險之早期乳癌成年病人，而試驗對於高復發風險早期乳癌的定義如前述四項給付條件。OlympiA 試驗的試驗設計及結果數據已呈現於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，此處不另贅述。

OlympiA 試驗中來自加拿大的受試者共有 34 位。整體而言，兩次期中分析結果皆顯示，與安慰劑相比，olaparib 作為術後輔助治療，不論是統計上或是臨床皆可顯著延長無侵襲性疾病存活期 (invasive disease-free survival, IDFS)^u 和無遠端疾病存活期 (distant disease-free survival, DDFS)^v；且第二次期中分析結果亦顯示，olaparib 相較於安慰劑，在統計學上可顯著延長整體存活期 (overall survival, OS) 且具臨床意義。安全性結果顯示，olaparib 組發生比例較高的治療相關不良事件包含貧血、腹瀉、嗜中性白血球數下降和白血球數下降。pERC 表示試驗中大多數的治療相關不良事件皆可處理，未有新的安全性事件被發現。

總結而言，pERC 認為 OlympiA 試驗結果顯示 olaparib 可以延後疾病復發並延長病人壽命，且 olaparib 可滿足病人對於有效治療的需求，包含降低乳癌復發風險、具可處理的副作用，且更容易取得藥品 (olaparib 為口服給藥)。由於 OlympiA 試驗仍在進行中，OS、IDFS 和 DDFS 等結果尚未成熟，中位數尚無法估計，因此 olaparib 的長期療效仍不確定。此外，pERC 認為 OlympiA 試驗的健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 結果未校正多重性

^u 無侵襲性疾病存活期 (IDFS) 的定義為從隨機分派開始至首次疾病復發經過的時間。疾病復發包含發生同側侵襲性乳癌、局部區域性侵襲性乳癌、遠端轉移、對側侵襲性乳癌、第二個原發侵襲性癌症，或因任何原因死亡。

^v 無遠端疾病存活期 (DDFS) 的定義為從隨機分派開始至「證據顯示乳癌首次遠端復發」或「因任何原因死亡」經過的時間。乳癌首次遠端復發包含轉移性乳癌或新的原發性非乳癌之侵襲性癌症。

(multiplicity)，且損耗偏差風險高 (high risk of attrition bias)，因此無法就 olaparib 對 HRQoL 的影響做出結論。

(2) Olaparib 和 capecitabine 的間接比較

由於目前缺乏 olaparib 與其他加拿大已給付之術後輔助性治療^w的直接比較試驗，因此加拿大廠商透過執行系統性文獻回顧和評估文獻的同質性^x，挑選出適合納入間接比較的文獻。最終加拿大廠商納入一項 CIBOMA 試驗與 OlympiA 試驗進行間接比較。CIBOMA 試驗為一項開放式的第三期隨機對照試驗，受試者為曾接受前導性化療或術後輔助化療的 TNBC 病人，比較術後接受「capecitabine」和「觀察等待」的相對療效和安全性。CIBOMA 試驗未要求受試者須帶有 *gBRCAm*，其追蹤時間超過 7 年。兩試驗的共同比較品為安慰劑和觀察等待，比較的族群為 TNBC 病人。加拿大廠商採用的統計方法為 Bucher method^y，比較的療效指標為 3 年 IDFS 或 DFS，以及 OS。

pERC 經過評讀後提出的疑慮包含：不確定評估文獻同質性是由幾位評估者進行；雖有執行納入文獻之偏差風險 (risk of bias) 評估但未呈現結果及討論；兩試驗的病人基期特徵和研究設計有明顯差異^z，可能違反 Bucher method 的假設；未分析相對安全性，會影響利弊平衡的評斷；且未比較受試者的症狀和 HRQoL；間接比較僅評估 TNBC 的病人，僅占加拿大廠商申請給付之適應症的一部份，該結果可能無法外推至所有符合給付條件的病人。

總結而言，pERC 表示由於方法學限制和療效估計的不確定性，無法針對 olaparib 相較於 capecitabine 在 IDFS 或 OS 等療效指標的間接比較結果做出結論。

3. 參考品

針對 HR 陽性且 HER2 陰性的早期乳癌病人，於加拿大可使用的術後輔助性治療包含單用內分泌治療、內分泌治療併用 abemaciclib 等。針對 TNBC 的病人，可使用的術後輔助性治療包含單用 pembrolizumab、單用 capecitabine 等。pERC 表示由於目前缺乏 olaparib 與上述術後治療在早期乳癌的直接比較證據，目前尚不清楚 olaparib 會如何融入現行的治療模式。

4. 其他臨床或實務相關考量點

^w 係指用於 HER2 陰性、高復發風險早期乳癌的術後輔助性治療，舉例可詳見「參考品」段落。

^x 係指評估與 OlympiA 試驗的研究設計、研究族群和對照組是否一致。

^y Bucher method 的假設為納入間接比較的試驗在研究族群、研究設計、結果指標的定義和測量方式，以及治療效果修飾因子的分布 (distribution of treatment effect modifiers) 皆足夠相似。

^z 基期特徵差異的舉例：CIBOMA 試驗不曉得受試者的 *BRCA* 突變狀態。試驗設計差異的舉例：雙盲設計 vs. 開放式設計、對結果指標的定義。

- (1) pERC 指出 CPS+EG 分數並不是加拿大常用的復發風險評估工具，並表示臨床醫師或許可使用其他評估工具^{aa}來判斷病人是否具有高復發風險。
- (2) 臨床專家和臨床醫師團體皆強調根據各省指引，並非所有病人皆有資格進行 *BRCA* 檢測，因此帶有 *BRCA* 突變的病人可能因無法接受檢測而失去使用 *olaparib* 的機會。臨床專家和臨床醫師團體皆表示所有符合 *olaparib* 使用條件的病人應該都要能接受遺傳性 *BRCA* 檢測。
- (3) 臨床專家表示使用 *olaparib* 期間若有長時間的停藥，但原因與 *olaparib* 引起的副作用或疾病復發無關，應可重新開始使用 *olaparib*。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

病友意見蒐集自兩組病友團體 Rethink Breast Cancer（以下簡稱 Rethink）和 Canadian Breast Cancer Network（CBCN）。Rethink 的病友意見蒐集自各種倡議活動被分享的故事、3 位 OlympiA 試驗受試者的深入電話訪談，以及 Rethink 網路社群裡病友的回饋。CBCN 的病友意見則是來自 6 位病友的線上問卷回覆以及一項針對現有研究和灰色文獻（grey literature）的文獻回顧。

而臨床意見來自兩位具乳癌診治經驗的臨床專家，以及兩個臨床醫師團體。臨床醫師團體分別為 Ontario Health Cancer Care Ontario（OH-CCO）Breast Cancer Drug Advisory Committee（由一位醫師提供意見）以及一群來自加拿大各地的腫瘤內科醫師（由四位醫師提供意見）。

總結而言，pERC 表示病人需要有效的治療方式以降低復發風險、維持生活品質、延長壽命，並具有可處理的副作用、可負擔得起的價格，以及具可近性。

(二) PBAC（澳洲）

於澳洲藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）網頁「Medicine Status Website」輸入關鍵字 *olaparib* 查詢藥品收載進程[30]，查獲兩份本案適應症相關評估報告[31, 32]。PBAC 於 2023 年 3 月會議結論為不建議給付[31]。澳洲廠商（AstraZeneca Pty Ltd.）在處理 PBAC 提出的問題後再次提交申請，而 PBAC 於 2023 年 11 月會議結論為建議給付[32]。此處摘錄 2023 年 11 月會議結論，及兩次會議的相關重點於後。

1. 評估結論

PBAC 建議給付 *olaparib* 用於曾接受前導性或術後輔助性化療，確認帶有

^{aa} 評估報告中未提出其他評估工具的實際例子。

gBRCA1/2m^{bb}、HER2 陰性之高復發風險早期乳癌成年病人的術後輔助治療。高復發風險的臨床條件如下，三項中符合一項即可：

針對曾接受前導性化療的病人	於乳房和/或手術切除的淋巴結中發現有殘留侵襲性癌症（表示未達到病理上完全緩解） ^{cc} 。
針對曾接受術後輔助性化療的病人	(1) 若病人為 TNBC，則須具有淋巴結陽性，或原發性腫瘤大於 2 公分；或 (2) 若病人為 HR 陽性且 HER2 陰性，則須至少有 4 個陽性淋巴結。

其他給付條件如後，須完全符合：

- (1) 若病人發生以下其中一種狀況（以先發生者為準），則應停止給付 olaparib：完成為期 52 週的治療、疾病復發。
- (2) 病人須在完成其他治療（包含以下任一種：手術、放療或化療）後的 12 週內開始使用 olaparib。
- (3) Olaparib 不得與 abemaciclib 或 pembrolizumab 任一種併用。

2. 主要療效證據及建議理由

PBAC 參考的主要療效證據與 CDA-AMC 一樣為 OlympiA 試驗，但僅參考第二次期中分析的結果（數據截止日期為 2021 年 7 月 12 日，追蹤時間中位數為 3.5 年），且澳洲廠商未另提交間接比較結果。OlympiA 試驗的試驗設計及結果數據已呈現於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，此處不另贅述。

PBAC 認為 OlympiA 試驗整體的偏差風險低（low risk of bias）。PBAC 表示 OlympiA 試驗起初僅納入 TNBC 病人，試驗開始後才修改計畫書，以納入 HR 陽性且 HER2 陰性的早期乳癌病人，而此舉或許可解釋為何 TNBC 受試者占大多數（82.3%）；然而在澳洲的早期乳癌族群裡，HR 陽性且 HER2 陰性的病人約佔 56.9 至 79.6%，TNBC 約佔 12 至 24%^{dd}。

^{bb} PBAC 報告在建議給付條件提及的「a class 4 or 5 *BRCA1* or *BRCA2* gene mutation」，class 4 和 class 5 的基因變異分別對應的是 likely pathogenic（可能致病）和 pathogenic（致病）。此分類是根據 2015 年美國醫學遺傳學暨基因體學學會（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）和美國分子病理學會（Association for Molecular Pathology, AMP）的聯合共識指引，透過將變異結果歸類，進而評估該結果的臨床意義[33]。除了 class 4 和 class 5，還有 class 3（variant of uncertain significance，簡稱 VUS，意義不明確的變異）、class 2（likely benign，可能良性）和 class 1（benign，良性）。

^{cc} 此處為 PBAC 和 CDA-AMC 針對高復發風險條件建議的差異處。針對曾接受前導性化療者，PBAC 在 TNBC 和 HR 陽性且 HER2 陰性病人建議的高復發風險條件相同；而 CDA-AMC 在 HR 陽性且 HER2 陰性者，除 non-pCR 外，須加上 CPS+EG 分數 ≥ 3 。

^{dd} PBAC 的經濟評估次委員會因此指出試驗的 TNBC 比例可能不適用於估計擬於 PBS 申請給付 olaparib 的病人族群。

PBAC 認為儘管基於尚未成熟的 IDFS^{cc}和 OS 數據，澳洲廠商對於 olaparib 療效優於安慰劑的宣稱是獲得支持的，但 OlympiA 試驗仍需要更長的追蹤時間使試驗數據成熟。雖然澳洲廠商在次委員會會議前的回應（Pre-Sub-Committee Response, PSCR）表示 OlympiA 試驗的追蹤時間已經比 trastuzumab emtansine 和 abemaciclib 的試驗長^{ff}，但經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）指出 OlympiA 試驗的追蹤時間中位數與當時 trastuzumab emtansine 和 abemaciclib 試驗的追蹤時間中位數相近^{gg}。

次族群分析方面，PBAC 表示 HR 陽性且 HER2 陰性族群和 TNBC 族群在 IDFS 和 DDFS 的結果有大程度地相似^{hh}，但 OS 結果在兩族群則不大相似ⁱⁱ。不過 OlympiA 試驗在檢定 HR 狀態差異的治療效果修飾作用（treatment-effect modification）時，其結果未達統計顯著差異^{jj}。PBAC 表示有鑑於 OlympiA 試驗的 TNBC 病人較多且追蹤時間較長，TNBC 族群的結果會比 HR 陽性且 HER2 陰性族群更確定。

PBAC 認為澳洲廠商對於 olaparib 安全性不劣於安慰劑（觀察等待）的主張沒有充分的數據支持，因此澳洲廠商在重新提交的資料中宣稱 olaparib 的安全性比安慰劑差，但皆可控。PBAC 認為新的說法有證據可支持。此外，澳洲廠商重新提交的資料中包含對 olaparib 仿單的修訂草案，因為在新的安全性資料^{kk}中，有足夠的證據顯示 olaparib 與靜脈血栓栓塞之間存在因果關係。

總結而言，PBAC 指出這群病人對於術後有效治療的需求高，並認為澳洲廠商的主張合理（即與安慰劑相比，olaparib 的療效較優，安全性較差但可控）。PBAC 認為澳洲廠商在修正給付條件及相對安全性的宣稱後，已解決 PBAC 於

^{cc} 對於 IDFS 這個指標，沒有定義數值變化多少表示具有最小的臨床意義變化（minimally clinically relevant change）。

^{ff} 澳洲廠商在次委員會會議前的回應表示 OlympiA 試驗的追蹤時間為 80 個月，trastuzumab emtansine 的 KATHERINE 試驗針對 OS 的最長追蹤時間約 62 個月，abemaciclib 的 monarchE 試驗針對 OS 的最長追蹤時間小於 60 個月，所以認為 OlympiA 試驗的追蹤時間比 KATHERINE 試驗和 monarchE 試驗都長。

^{gg} ESC 表示澳洲廠商提交的 OlympiA 試驗追蹤時間中位數為 42 個月，當初評估 trastuzumab emtansine 是否建議納入時的 KATHERINE 試驗追蹤時間中位數為 41 個月，而當初評估 abemaciclib 的 monarchE 試驗時的追蹤時間中位數為 42 個月。

^{hh} Olaparib 組相較於安慰劑組發生 IDFS 事件（即發生侵襲性疾病）的風險比率（hazard ratio, HR），在 HR 陽性且 HER2 陰性族群為 0.68，在 TNBC 族群為 0.62；發生遠端疾病的 HR 方面，在 HR 陽性且 HER2 陰性族群為 0.69，在 TNBC 族群為 0.59。

ⁱⁱ HR 陽性且 HER2 陰性族群在 olaparib 組和安慰劑組均很少有死亡個案。Olaparib 組相較於安慰劑組發生死亡事件的 HR，在 HR 陽性且 HER2 陰性族群為 0.90，在 TNBC 族群為 0.64。

^{jj} PBAC 認為儘管沒有統計顯著差異，或許當數據更成熟後，可能會觀察到治療效果修飾作用的潛在模式。

^{kk} 新的安全性資料為定期的效益及風險評估報告（periodic benefit-risk evaluation report, PBRER），涵蓋約 46,818 人年的暴露時間（patient years of exposure）。

2023 年 3 月評估報告提出的部份顧慮。針對其他臨床療效方面待解決的問題^{ll}，由於澳洲廠商未修改「OlympiA 試驗療效數據未成熟」以及「試驗中 TNBC 比例與澳洲臨床情境不符」的內容，因此在這兩部份的疑慮仍存在。

3. 參考品

PBAC 認為安慰劑（觀察等待，即監測疾病有無復發）是合理的主要參考品。

4. 其他臨床或實務相關考量點

- (1) PBAC 指出澳洲醫療服務諮詢委員會（Medical Services Advisory Committee, MSAC）將於 2024 年 11 月 23 至 24 日討論用於 HER2 陰性且高復發風險的早期乳癌病人之 *gBRCAm* 檢測（決定是否符合 olaparib 其中一項使用條件）是否建議納入給付。
- (2) PBAC 指出大多數 HR 陽性的病人在併用內分泌治療和 olaparib/安慰劑後，會持續單用內分泌治療^{mmm}；然而，PBAC 認為沒有必要於給付條件強制規定這些病人必須使用內分泌治療，因為這可能會對一些不適合或不耐受內分泌治療的病人造成傷害。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

PBS 網站消費者評論（Consumer Comments facility）蒐集到的意見顯示ⁿⁿ，各方對 olaparib 納入給付的渴望並指出其效益，包含延長壽命、改善生活品質以及提升重返職場的能力。各方意見另指出若 olaparib 沒有給付，治療費用會高得負擔不起；並強調 TNBC 病人對於術後輔助治療仍有未被滿足的需求，因為目前尚無給付於該族群的標靶藥物。

澳洲腫瘤學會（MOGA）^{mm}對於 olaparib 納入給付的申請表達強烈支持，並認為依據 OlympiA 試驗的結果和 ESMO 的 MCBS 分類（等級 A）^o，此次申請應被列為「PBS 最優先納入給付之治療」的其中一項。Breast Cancer Network Australia（BCNA）另強調針對此高復發風險族群，比起觀察等待，額外的標靶治療將能帶來心理社會方面的（psycho-social）效益。

^{ll} 與經濟評估相關的待解決問題，於此不另贅述。

^{mmm} 根據指引建議和 OlympiA 試驗的作法，術後輔助的內分泌治療可以使用至少 5 年。

ⁿⁿ 2023 年 3 月的 PBAC 報告中蒐集到的意見包含 13 位個人（從前後文無法得知為病人或照顧者）及 5 個組織，然而報告中僅提及 4 個組織名稱：Medical Oncology Group of Australia (MOGA)、Pink Hope、Breast Cancer Network Australia (BCNA) 和 Rare Cancers Australia。2023 年 11 月的 PBAC 報告則蒐集到 1 位個人（無法得知為病人或照顧者）及 3 個組織（包含 MOGA、Pink Hope 和 BCNA）的意見。

(三) NICE (英國)

於 NICE 之公開網頁輸入關鍵字 olaparib[34]，查獲一份 2023 年 5 月 10 日公告之本案適應症相關評估報告[35]，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

NICE 建議給付 olaparib 單用或併用內分泌治療，作為曾接受前導性化療或術後輔助性化療、具遺傳性 *BRCAl/2* 突變、HER2 陰性，同時為高復發風險之早期乳癌成年病人的術後輔助治療，且英國廠商 (AstraZeneca) 依商業協議降價提供 olaparib 時才建議給付。

2. 主要療效證據及建議理由

NICE 參考的主要療效證據與 CDA-AMC 和 PBAC 相同，皆來自 OlympiA 試驗，而此試驗共納入 106 位英國受試者 (總受試者人數為 1,836 位)。英國廠商提供的試驗資料一樣來自兩個數據截止日期 (2020 年 3 月 27 日和 2021 年 7 月 12 日)，NICE 報告中呈現的數據為後者，即追蹤時間中位數 3.5 年的結果。OlympiA 試驗的試驗設計及結果數據已呈現於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，此處不另贅述。

OlympiA 試驗中，與安慰劑相比，olaparib 在以下 3 個結果指標均具有統計顯著較佳的比例，包含 4 年的無侵襲性疾病存活比例、4 年的無遠端疾病存活比例和 4 年的存活比例。NICE 委員會指出試驗的結果指標事件發生率較低^{oo}，但委員會同意在接受「以治癒為目的之手術及化療」的病人，結果指標事件發生率低是可預期的。

次族群分析結果方面，在 TNBC 族群，相較於安慰劑，olaparib 對 IDFS 的改善具統計顯著。HR 陽性且 HER2 陰性族群的結果與整體族群的結果趨勢一致，但 HR 陽性次族群的結果不具統計顯著差異。臨床專家表示可能是因為 HR 陽性次族群人數較少且發生的結果指標事件數也少，再加上 OlympiA 試驗在最新數據截止日期的結果 (追蹤時間中位數 3.5 年)，可能無法檢定出兩治療組在次族群裡的差異。英國廠商表示沒有證據顯示次族群之間的結果具有統計顯著差異。NICE 委員會接受了上述意見。

總結而言，NICE 委員會認為在 OlympiA 試驗中，相較於安慰劑，olaparib 在

^{oo} 此處的結果指標事件是指癌症復發或死亡，而癌症復發的定義詳見註腳 t 和 u 對於 IDFS 和 DDFS 的說明。經過 4 年，在 olaparib 組仍有 82.7% 存活且未癌症復發，而在安慰劑組則有 75.4%。

前導性化療或術後輔助性化療之後可降低癌症復發或惡化的機會，並延長病人的壽命，是一種有效的治療藥物。並且，委員會認為 olaparib 的成本效果 (cost-effectiveness) 估計結果可落在英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 資源可接受的範圍內，因此建議給付 olaparib。

3. 參考品

針對具 *BRCAl/2* 突變和 HER2 陰性的高復發風險早期乳癌，委員會指出現有的標準治療是「前導性化療後接著手術和監測」或「手術後接著術後輔助性化療」。最常見的化療組合是 anthracycline 類藥物和 taxane 類藥物的複方，再加上一種 platinum 類藥物。HR 陽性且 HER2 陰性的族群也可能在術後接受內分泌治療。NICE 委員會指出 olaparib 將會在前導性化療或術後輔助性化療之後使用，以下列其中一種形式：(1) 單用於早期 TNBC，或；(2) 併用內分泌治療於 HR 陽性且 HER2 陰性的早期乳癌。有鑑於 olaparib 會添加在現有治療的基礎上使用，因此委員會同意「定期監測癌症是否復發」是合適的參考品。

4. 其他臨床或實務相關考量點

NICE 委員會關於 OlympiA 試驗結果於英國病人外推性的討論，摘錄如下：臨床專家表示在臨床實務上，相較於 TNBC，較高比例的乳癌病人是 HR 陽性且 HER2 陰性，而兩群病人在 OlympiA 試驗的比例反映出 *BRCAl/2* 突變的盛行率在 HR 陽性且 HER2 陰性的族群較低，且此族群較晚開始納入試驗^{PP}。NICE 委員會同意 OlympiA 試驗對高復發風險的條件定義適當，因此總結 OlympiA 試驗的結果可以外推至 NHS 內將會使用 olaparib 的病人。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

病友表示具 *BRCAl/2* 突變和 HER2 陰性的高復發風險早期乳癌的預後差，其中 TNBC 這個亞型的病人預後更差。因為 olaparib 被證明可以延長壽命，很多病友很感激能有 olaparib 作為額外的治療選擇，對他們的心理健康也帶來正面影響。病友除了會擔心疾病復發，亦會擔心他們的親人是否會因為帶有 *BRCAl/2* 突變而增加罹癌風險。一位使用過 olaparib 的病友強調其口服治療的便利性，且只需偶爾回診追蹤即可。病友表示 olaparib 的副作用是可處理的，雖然用藥期間確實會感到身體疲勞，但他們能繼續日常活動並維持好的生活品質。

總結而言，NICE 委員會認為帶有 *BRCAl/2* 突變和 HER2 陰性之高復發風險早期乳癌病人的治療需求尚未被滿足，並表示 olaparib 將會是一個受歡迎的術後

^{PP} OlympiA 試驗起初僅納入 TNBC 病人，試驗開始後才修改計畫書，以納入 HR 陽性且 HER2 陰性的早期乳癌病人[36]。

輔助治療選項，因為它可以改善此群病人的預後。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 SMC 之公開網頁輸入關鍵字“olaparib”[37]，查獲一份 2023 年 10 月 9 日公告之本案適應症相關評估報告[38]，相關重點摘錄如後。

A. 評估結論

SMC 建議給付 olaparib 於 NHSScotland 使用，給付適應症如下：以單用或併用內分泌治療的方式，作為曾接受前導性或術後輔助性化療、具遺傳性 *BRCA1/2* 突變、HER2 陰性，同時為高復發風險之早期乳癌成年病人的術後輔助治療。上述建議僅適用於蘇格蘭廠商 (AstraZeneca UK Ltd.) 以經核准的 NHSScotland 病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 提供 olaparib，或是以相等或更低的 PAS 或定價提供應藥品。

B. 主要療效證據及建議理由

SMC 參考的主要療效證據與 CDA-AMC、PBAC 和 NICE 相同，OlympiA 試驗的資料一樣來自兩個數據截止日期。OlympiA 試驗的試驗設計及結果數據呈現於「電子資料庫相關文獻」章節。

SMC 表示根據 OlympiA 試驗的結果，olaparib 的效益被認為具有臨床相關性，單用 olaparib 或 olaparib 併用內分泌治療的好處已被證明，且事先定義的次族群分析結果顯示 olaparib 在所有次族群皆有一致的效益。

C. 參考品

由於在蘇格蘭廠商申請給付的病人族群在完成前導性或術後輔助性化療後會定期追蹤，因此「觀察等待」是合適的參考品。針對 TNBC 族群且前導性化療後未達病理上完全反應者，capecitabine⁹⁹或許是另一個參考品。隨著 abemaciclib 和 pembrolizumab 近期被建議給付於早期乳癌的特定病人 (評估報告編號分別為 SMC2494 和 SMC2538)，此癌症領域的臨床路徑可能正發生變化。

⁹⁹ 須留意在蘇格蘭和我國，此用法皆為藥品仿單標示外使用 (off-label use)。

D. 其他臨床或實務相關考量點

Olaparib 的給付可能會增加遺傳性 *BRCA1/2* 的檢測量。此外，SMC 對於 olaparib 臨床療效不確定性的討論如下：

- (a) 截至 2021 年 7 月(第二次期中分析)，數據成熟度為 10%，因此 olaparib 的長期存活效果仍有不確定性。再者，由於可預期病人在術後輔助治療階段的結果指標事件發生率低，且未來的數據可能會被後續抗癌治療的療效干擾 (confounded)。
- (b) 蘇格蘭各地對於 CPS+EG 評分系統的使用標準可能存在差異。
- (c) Capecitabine 於術後輔助治療與 olaparib 缺乏直接或間接比較的療效證據。
- (d) OlympiA 試驗中 HR 陽性病人的比例低於蘇格蘭的臨床實際情形，因為這群病人直到隨機分派後的 16 個月才被納入試驗^{PP}。對於此次族群，OlympiA 試驗並無足夠檢定力檢測次族群間的差異，因此結果應謹慎解讀。

E. 病友團體意見或倫理相關議題

病人與臨床專業共同參與小組 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 表示，具遺傳性 *BRCA1/2* 突變的乳癌是一種罕見癌症，病人被診斷時一般較年輕，許多人可能同時有工作和孩童需要扶養。具 *BRCA1/2* 突變的早期乳癌比其他類型的早期乳癌有更高的復發風險，病友及其家屬表示對此非常擔憂。目前於蘇格蘭尚無核准用於具 *BRCA1/2* 突變早期乳癌的藥物，因此未被滿足的治療需求高。Olaparib 降低復發風險的療效，或許可以改善病友及其家屬的心理健康，且大部分使用 olaparib 的病友可返回工作崗位、繼續肩負家庭責任，並且在治療期間有良好的日常生活功能。病友和臨床醫師對於 olaparib 用於術後輔助治療申請納入給付表示歡迎，並認為口服給藥很方便。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Embase、PubMed 和 Cochrane Library 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	曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 <i>BRCAl/2</i> 突變、HER2 陰性且為高復發風險之早期乳癌成年病人
Intervention	Olaparib 作為術後輔助治療
Comparator	未設限
Outcome	相對療效、健康相關生活品質與相對安全性
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性文獻回顧 (systematic review, SR)、統合分析 (meta-analysis, MA)

依照上述之 PICOS，透過 Embase、PubMed 和 Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2024 年 8 月 27 日止，以「breast cancer」結合「olaparib」和「adjuvant therapy」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 8 月 27 日止，使用前述關鍵字及附錄三之檢索策略進行療效文獻搜索，於 Embase 查獲 128 筆資料，於 PubMed 查獲 67 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 63 筆資料。排除重複 61 筆資料後，共得到 197 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 182 筆與 PICOS 不符的資料後，初步納入 15 筆資料，全數皆為 RCT 類。

初步納入的 15 筆 RCT 類文獻皆來自第 III 期樞紐試驗 OlympiA，經排除 4 筆試驗登錄資料、3 筆未報告試驗結果的資料後，最終納入 8 筆 RCT 類文獻，分別為 4 筆期刊文獻[36, 39-41]和 4 筆研討會摘要[42-45]。OlympiA 試驗的重點摘述於後，期刊文獻未呈現的結果或更新之數據，才會以研討會摘要的內容補充，須留意研討會摘要與期刊文獻的證據等級存在差異。

A. OlympiA 試驗設計

OlympiA 試驗目的為評估 olaparib 作為術後輔助治療是否能為「曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCAl/2* 突變、HER2 陰性且為高復發風險之早期乳癌病人」帶來益處。該試驗設計和方法摘錄於表六。OlympiA 試驗的贊助者為 NCI 和 AstraZeneca，於美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 的編號為 NCT02032823，目前試驗仍在進行中，預計完成的日期為 2029 年 5 月 28 日[46]。

表六、OlympiA 試驗簡介

試驗設計	全球性、多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗	
試驗族群*	主	• 18 歲以上的女性或男性成人。

<p>要 納 入 條 件</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG PS 為 0 或 1。 • 具致病或可能致病^{bb}的遺傳性 <i>BRCA1</i> 或 <i>BRCA2</i> 變異。 • 經組織學證實具有下列表型 (phenotype) 之一的非轉移原發性侵襲性乳腺癌：(1) TNBC 或；(2) ER 和/或 PR 陽性且 HER2 陰性之乳癌。 • 完成至少 6 個週期的前導性化療或術後輔助性化療，且化療處方須含有 anthracyclines 類藥物、taxane 類藥物，或兩者的複方^t；亦允許含鉑化療。接受前導性化療者，在手術結束後不允許接受術後輔助性化療。 • 針對曾接受前導性化療且接續進行手術的病人： <ul style="list-style-type: none"> (1) 若病人為 TNBC，則須在乳房和/或切除淋巴結中發現殘餘的侵襲性乳癌 (即 non-pCR)。 (2) 若病人為 HR 陽性且 HER2 陰性，則須為 non-pCR 且 CPS+EG 分數^j≥3。 • 針對曾接受手術且接續術後輔助性化療的病人： <ul style="list-style-type: none"> (1) 若病人為 TNBC，則須具有腋窩淋巴結陽性 (≥pN1)，或腋窩淋巴結陰性 (pN0) 且原發性病理解剖腫瘤大小 ≥2 公分 (≥pT2)；或 (2) 若病人為 HR 陽性且 HER2 陰性，則須有 4 個以上經病理學證實的陽性淋巴結。 • 在隨機分派前 28 內具有足夠的器官和骨髓功能[†]，且過去 28 天內未輸血。 • 所有治療 (手術、化療或放療) 須在隨機分派前的 2 至 12 週內完成。 				
<p>主 要 排 除 條 件</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 同時併用強效或中效 CYP3A 抑制劑，或併用強效或中效 CYP3A 誘導劑。 • 靜止心電圖在 24 小時內檢測致 2 個以上時間點的 QTc > 470 msec，或是家族史有長 QT 症候群。 • 隨機分派前：(1) 3 週內接受全身化療；或 (2) 2 週內接受術後輔助放療。 • 曾接受異體骨髓移植。 • 進入試驗前的 120 天內曾輸過全血 (可能會干擾 <i>BRCA</i> 基因檢測結果)。 				
<p>試驗用藥</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 介入組：每日口服兩次的 olaparib 300 mg，持續 1 年。 • 對照組：每日口服兩次的安慰劑，持續 1 年。 • 根據各國當地指引，允許 HR 陽性的病人除試驗用藥外，併用術後輔助性雙磷酸鹽和術後輔助性內分泌治療。 				
<p>停藥標準</p>	<p>完成 52 週的治療、疾病復發，或發生無法接受的毒性，以先發生者為準。</p>				
<p>隨機分派</p>	<p>兩組受試者的比例為 1：1，分層因子為 (1) HR 陽性 vs. TNBC；(2) 接受前導性化療 vs. 術後輔助化療；(3) 曾接受含鉑化療 vs. 未曾接受含鉑化療。</p>				
<p>試驗指標 (未列探索性指標)</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 1682 459 1733"> <p>主要指標</p> </td> <td data-bbox="459 1682 1481 1733"> <p>ITT 族群的無侵襲性疾病存活期 (IDFS)^u</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1733 459 2024"> <p>次要指標</p> </td> <td data-bbox="459 1733 1481 2024"> <ul style="list-style-type: none"> • 無遠端疾病存活期 (DDFS)^v • OS • 新侵襲性原發乳癌發生率和/或新上皮性卵巢癌發生率 • 病人通報結果 (PROs)：以兩種問卷 FACIT-Fatigue[‡]和 EORTC QLQ-C30[§]評估。主要 PRO 為第 6 個月和第 12 個月的 FACIT-Fatigue 分數。次要 PRO 為未用藥期間 (即第 18 個月和第 24 個月) 的 FACIT-Fatigue </td> </tr> </table>	<p>主要指標</p>	<p>ITT 族群的無侵襲性疾病存活期 (IDFS)^u</p>	<p>次要指標</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 無遠端疾病存活期 (DDFS)^v • OS • 新侵襲性原發乳癌發生率和/或新上皮性卵巢癌發生率 • 病人通報結果 (PROs)：以兩種問卷 FACIT-Fatigue[‡]和 EORTC QLQ-C30[§]評估。主要 PRO 為第 6 個月和第 12 個月的 FACIT-Fatigue 分數。次要 PRO 為未用藥期間 (即第 18 個月和第 24 個月) 的 FACIT-Fatigue
<p>主要指標</p>	<p>ITT 族群的無侵襲性疾病存活期 (IDFS)^u</p>				
<p>次要指標</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 無遠端疾病存活期 (DDFS)^v • OS • 新侵襲性原發乳癌發生率和/或新上皮性卵巢癌發生率 • 病人通報結果 (PROs)：以兩種問卷 FACIT-Fatigue[‡]和 EORTC QLQ-C30[§]評估。主要 PRO 為第 6 個月和第 12 個月的 FACIT-Fatigue 分數。次要 PRO 為未用藥期間 (即第 18 個月和第 24 個月) 的 FACIT-Fatigue 				

		<p>分數、EORTC QLQ-C30 量表中的整體健康和功能分數，以及 EORTC QLQ-C30 量表中的胃腸症狀（噁心嘔吐和腹瀉）分數。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性
統計分析 ¹		<ul style="list-style-type: none"> • 所有進入隨機分派的受試者（ITT 族群）皆會納入療效分析。 • 分層的 Cox 比例風險模型估計兩組在各指標的風險比率（HR）和信賴區間（CI）。 • 以 Kaplan-Meier 方法進行存活分析，並以分層的 log-rank test 檢定兩組的存活期。 • 第一次期中分析：對 IDFS、DDFS 和 OS 使用分層多重檢定策略（hierarchical multiple testing）¹。三個指標達顯著差異的 <i>p</i> 值邊界分別為 <0.005、<0.005 和 <0.01，表示 IDFS 和 DDFS 的信賴區間會顯示 99.5%，而 OS 的信賴區間則顯示為 99%。 • 第二次期中分析：OS 設定的達顯著差異 <i>p</i> 值邊界為 <0.015，因此信賴區間會顯示 98.5%。此階段更新的 IDFS 和 DDFS 僅為描述性統計，會採用 95% CI。 • 事先預計執行的次族群分析用於評估潛在的預後因子對於治療效果的一致性。 • PRO 的兩種問卷從基期開始，每 6 個月填寫一次，直到第 24 個月，並以重複測量的混合效果模型（MMRM）進行分析。主要 PRO 的雙尾 <i>p</i> 值 <0.05 被認為是具有顯著差異，所有次要 PRO 都是描述性統計。
<p>*此處僅呈現部分，完整的納入及排除條件詳見試驗計畫書或附錄[36]。 [†]例如血紅素濃度 ≥10.0 g/dL、絕對嗜中性白血球數（absolute neutrophil count, ANC）≥1.5 x 10⁹/L、血小板計數 ≥100 x 10⁹/L、總膽紅素濃度小於正常值上限、ALT 和 AST 小於等於正常值上限的 2.5 倍、鹼性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）小於等於正常值上限的 2.5 倍、血清或血漿肌酸酐小於等於正常值上限的 1.5 倍。 [‡]FACIT-Fatigue 為慢性疾病治療的功能評估量表—疲倦，共有 13 個項目，用於測量病人自評的疲倦程度，以及疲倦對日常活動和功能的影響。每個回答的分數範圍從 0（not at all）至 4（very much），分數越高表示病人回報的疲倦程度越高[36]。若 FACIT-Fatigue 總分差異達 3 分以上，會被認為是具有臨床意義的差異[41]。 [§]EORTC QLQ-C30 為核心生活品質問卷，共有 30 個問題，包含症狀、功能和整體健康等面向。每個面向的分數範圍為 0 至 100 分。在功能和整體健康得分越高，分別表示功能越佳和健康狀態越好；而症狀面向的得分越高則表示症狀越嚴重[36]。若 EORTC QLQ-C30 分數差異為 5 至 10 分，會被認為是具輕度臨床意義的差異；若差異為 10 至 20 分，則會被認為是具中度臨床意義的差異[41]。 ¹OlympiA 試驗事先計畫進行 4 次分析：在前 900 位進入隨機分派的受試者中觀察到 165 個 IDFS 事件（即發生侵襲性疾病）時，會引發 ITT 族群的第 1 次期中分析；當 ITT 族群中觀察到 330 個 IDFS 事件時，會引發第 2 次期中分析；當第一位進入隨機分派的受試者追蹤時間達 10 年時，會引發第 3 次期中分析；當第一位進入隨機分派的受試者追蹤時間達 15 年時，會引發第 4 次期中分析[39]。 [¶]分層多重檢定策略表示 IDFS 達統計顯著差異，才會檢定 DDFS，以此類推。 縮寫：ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status；BRCA, breast cancer susceptibility gene；TNBC, triple negative breast cancer；ER, estrogen receptor；PR, progesterone receptor；non-pCR, non-pathological complete response；HR, hormone receptor；HIV, human immunodeficiency virus；IDFS, invasive disease-free survival；DDFS, distant disease-free survival；OS, overall survival；PROs, patient-reported outcomes；FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue；EORTC QLQ-C30, European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire；ITT, intention-to-treat；HR, hazard ratio；CI, confidence interval；MMRM, mixed model for repeated-measures。</p>		

B. OlympiA 試驗結果

試驗納入受試者的期間為 2014 年 6 月至 2019 年 5 月。受試者分別來自 23 個國家，包含亞洲、歐洲、北美洲、南美洲及南非，最終共有 1,836 位進入隨機分派（1,830 位女性和 6 位男性），olaparib 組 921 位，安慰劑組 915 位。在兩組有實際接受試驗用藥者，分別為 911 位及 904 位。

整體而言，兩組受試者的基期特徵平衡，如表七所示。受試者的年齡中位數為 43 歲，66.7% 為白人，亞洲人約 28.9%，停經前女性約占 61.5%，ECOG PS 為 0 的比例為 88.7%。曾接受前導性化療和術後輔助化療的受試者比例各半，82% 的受試者為 TNBC[36, 39]。臨床分期ⁱⁱ 為 IIA 的受試者約佔 36%，IIB 期有 21%，IIIA 期有 13%[47]。

表七、OlympiA 試驗的受試者基期特徵（僅摘錄部分）

基期特徵	Olaparib 組 (N=921)	安慰劑組 (N=915)	整體受試者 (N=1,836)
年齡中位數（四分位距），年	42（36 至 49）	43（36 至 50）	43（36 至 50）
女性，人數（%）	919（99.8）	911（99.6）	1,830（99.7）
gBRCA1/2m，人數（%）			
<i>BRCA1</i>	657（71.3）	670（73.2）	1,327（72.3）
<i>BRCA2</i>	261（28.3）	239（26.1）	500（27.2）
<i>BRCA1</i> 和 <i>BRCA2</i>	2（0.2）	5（0.5）	7（0.4）
遺漏值	1（0.1）	1（0.1）	2（0.1）
曾接受前導性化療或術後輔助化療，人數（%）			
術後輔助化療	461（50.1）	455（49.7）	916（49.9）
前導性化療	460（49.9）	460（50.3）	920（50.1）
曾接受的化療處方，人數（%）			
同時含有 anthracycline 類藥物和 taxane 類藥物	871（94.6）	849（92.8）	1,720（93.7）
含有 anthracycline 類藥物，沒有 taxane 類藥物	7（0.8）	13（1.4）	20（1.1）
含有 taxane 類藥物，沒有 anthracycline 類藥物	43（4.7）	52（5.7）	95（5.2）
化療處方內容未回報	0	1（0.1）	1（0.1）
前導性化療或術後輔助化療是否含鉑類藥物，人數（%）			
否	674（73.2）	676（73.9）	1,350（73.5）
是	247（26.8）	239（26.1）	486（26.5）
HR 狀態，人數（%）			
HR 陽性且 HER2 陰性	168（18.2）	157（17.2）	325（17.7）
TNBC	751（81.5）	758（82.8）	1,509（82.2）
HR 陽性受試者併用的內分泌治療，使用人數/HR 陽性人數（%）	146/168（86.9）	142/157（90.4）	288/325（88.6）
女性更年期狀態，人數/女性人數（%）			

ⁱⁱ 此美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）臨床分期數據參考自歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）審查報告[47]。

基期特徵	Olaparib 組 (N=921)	安慰劑組 (N=915)	整體受試者 (N=1,836)
停經前	572/919 (62.2)	553/911 (60.7)	1,125/1,830 (61.5)
停經後	347/919 (37.8)	358/911 (39.3)	705/1,830 (38.5)
乳癌手術類型，人數 (%)			
乳房切除術	698 (75.8)	673 (73.6)	1,371 (74.7)
乳房保留手術	223 (24.2)	240 (26.2)	463 (25.2)
遺漏值	0	2 (0.2)	2 (0.1)
種族，人數 (%)			
白人	626 (68.0)	599 (65.5)	1,225 (66.7)
黑人或非裔美洲人	19 (2.1)	29 (3.2)	48 (2.6)
亞裔	259 (28.1)	272 (29.7)	531 (28.9)
其他	17 (1.8)	15 (1.6)	32 (1.7)
臨床 AJCC 分期，人數 (%) [47]			
IA	103 (11.2)	85 (9.3)	188 (10.2)
IB	0	0	0
IIA	329 (35.7)	334 (36.5)	663 (36.1)
IIB	190 (20.6)	195 (21.3)	385 (21.0)
IIIA	128 (13.9)	111 (12.1)	239 (13.0)
IIIB	28 (3.0)	30 (3.3)	58 (3.2)
IIIC	42 (4.6)	56 (6.1)	98 (5.3)
IV	0	0	0
遺漏值	101 (11.0)	104 (11.4)	205 (11.2)
縮寫：gBRCA1/2m, germline BRCA1/2 mutation；HR, hormone receptor；HER2, human epidermal growth factor receptor 2；TNBC, triple negative breast cancer；AJCC, American Joint Committee on Cancer。			

(a) 臨床療效評估

OlympiA 試驗目前仍在進行中，IDFS 和 OS 等數據仍未成熟，不過已有兩個數據截止日期的分析結果，分別為預定的第一次期中分析(2020年3月27日)，以及預定的第二次期中分析(2021年7月12日)，兩個時間點的追蹤時間中位數分別為 2.5 年和 3.5 年^{ss}。詳細療效結果摘錄如表八。

根據第一次期中分析追蹤時間中位數 2.5 年的結果，相較於安慰劑組，olaparib 組對於主要指標 IDFS 和次要指標 DDFS 皆統計上顯著改善。Olaparib 組發生侵襲性疾病的風險顯著降低 42%，發生遠端疾病的風險亦顯著降低 43%；然

^{ss} CDA-AMC 的評估報告中提到第一次期中分析時的 OS 數據成熟度為 7.9%，第二次期中分析時的 OS 數據成熟度為 10.0%；而第一次期中分析時的 IDFS 數據成熟度為 15.5%[29]。

而，此時間點的 OS 結果在兩組沒有顯著差異。

根據第二次期中分析追蹤時間中位數 3.5 年的結果，與安慰劑組相比，olaparib 組發生死亡事件的風險顯著減少 32%，4 年的存活比例高出 3.4%。Olaparib 組發生侵襲性疾病的風險顯著降低 37%，而 DDFS 結果與 IDFS 的結果一致，olaparib 組發生遠端疾病的風險降低 39%。

表八、OlympiA 試驗的療效指標

	第一次期中分析		第二次期中分析	
數據截止日期	2020 年 3 月 27 日		2021 年 7 月 12 日	
組別	Olaparib 組 (N=921)	安慰劑組 (N=915)	Olaparib 組 (N=921)	安慰劑組 (N=915)
追蹤時間中位數， 年（四分位距）	2.5 (1.5 至 3.5)		3.5 (2.5 至 4.5)	
主要指標：研究者評估的 IDFS				
發生侵襲性疾病的 事件數，個數	106	178	134	207
HR	0.58 (99.5% CI : 0.41 至 0.82) ; <i>p</i> <0.001		0.63 (95% CI : 0.50 至 0.78)	
估計的 3 年 IDFS 比例，%	85.9	77.1	86.1	77.3
	差異：8.8 (95% CI : 4.5 至 13.0)		差異：8.8 (95% CI : 5.0 至 12.6)	
估計的 4 年 IDFS 比例，%	不適用		82.7	75.4
			差異：7.3 (95% CI : 3.0 至 11.5)	
次要指標：研究者評估的 DDFS				
發生遠端疾病的 事件數，個數	89	152	107	172
HR	0.57 (99.5% CI : 0.39 至 0.83) ; <i>p</i> <0.001		0.61 (95% CI : 0.48 至 0.77)	
估計的 3 年 DDFS 比例，%	87.5	80.4	88.0	81.0
	差異：7.1 (95% CI : 3.0 至 11.1)		差異：7.0 (95% CI : 3.5 至 10.6)	
估計的 4 年 DDFS 比例，%	不適用		86.5	79.1
			差異：7.4 (95% CI : 3.6 至 11.3)	
次要指標：OS				
死亡人數，個數	59	86	75	109
HR	0.68 (99% CI : 0.44 至 1.05) ; <i>p</i> =0.02		0.68 (98.5% CI : 0.47 至 0.97) ; <i>p</i> =0.009*	
估計的 3 年存活 比例，%	92.0	88.3	92.8	89.1
	差異：3.7 (95% CI : 0.3 至 7.1)		差異：3.8 (95% CI : 0.9 至 6.6)	

	第一次期中分析	第二次期中分析	
估計的 4 年存活比例，%	不適用	89.8	86.4
		差異：3.4 (95% CI：0.1 至 6.8)	
*由於 IDFS 和 DDFS 在第一次期中分析已達到 olaparib 相對於安慰劑較優的預定閾值，因此第二次期中分析僅檢定 OS。			
縮寫：IDFS, invasive disease-free survival；HR, hazard ratio；CI, confidence interval；DDFS, distant disease-free survival；OS, overall survival。			

次族群分析方面，在未校正多重性的情況下，雖然有些次族群在 4 年 IDFS 比例、4 年 DDFS 比例和 4 年存活比例的點估計值和 95% CI 數值皆可觀察到差異ⁱⁱ，但整體趨勢與 ITT 族群一致，異質性檢定結果亦顯示所有次族群之間均未達統計顯著差異[39]。

PRO 結果的數據截止日期為 2021 年 7 月 12 日ⁱⁱⁱ，納入隨機分派的 1,836 位受試者中，有 1,538 位的問卷結果納入分析。分析時會將受試者先區分成先前接受前導性化療組或術後輔助化療組（前導性 746 位；術後輔助 792 位），再區分成 olaparib 組或安慰劑組（前者的 olaparib 組 385 位和安慰劑組 361 位；後者的 olaparib 組 385 位和安慰劑組 407 位）。基期特徵差異較明顯的是前導性化療組，其中 olaparib 組的年輕受試者較多。不論是前導性化療組或術後輔助化療組，olaparib 組和安慰劑組之間在第 6 個月和第 12 個月（即使用試驗用藥期間）的 FACIT-Fatigue 分數有統計顯著差異，但皆未具臨床意義，第 18 個月和第 24 個月兩組的分數差異亦無具臨床意義^{iv}。Olaparib 組在第 6 個月和第 12 個月的噁心嘔吐分數皆高於安慰劑組（具輕度臨床意義），顯示症狀較嚴重，不過在第 18 個月和第 24 個月兩組已無具臨床意義的差異。其餘 PROs 如整體健康分數和功能分數，於任何時間點，在兩組皆無具臨床意義的差異[41]。

日本次族群的數據截止日期與全球族群相同，共有 140 位日本入納入隨機分派（olaparib 組 64 位和安慰劑組 76 位）。日本次族群在第一次期中分析的追蹤時間中位數 2.9 年。結果顯示 olaparib 組相較於安慰劑組在主要指標 IDFS 的 HR 為 0.5 (95% CI：0.18 至 1.24)，而 DDFS 的 HR 為 0.41 (95% CI：0.11 至 1.16)。在第二次期中分析的 OS 結果，olaparib 組和安慰劑組分別有 3 位和 6 位受試者死亡（HR 為 0.62；95% CI：0.13 至 2.36）。日本次族群中未觀察到新的安全性事件。目前日本次族群的分析結果無法檢定出兩組病人的療效差異，不過觀察到的

ⁱⁱ 例如「HR 陽性且 HER2 陰性 vs. TNBC」兩次族群中的「HR 陽性且 HER2 陰性」，以及「曾接受含鉑化療 vs. 未曾接受含鉑化療」兩次族群中的「曾接受含鉑化療」在 3 個結果指標的 95% CI 皆跨過 1.00。「接受前導性化療 vs. 接受術後輔助化療」兩次族群中的「接受術後輔助化療」在 4 年存活比例的 95% CI 跨過 1.00。

ⁱⁱⁱ PBAC 評估報告提及 olaparib 組和安慰劑組的生活品質問卷回收率（compliance rate）相似，起初幾乎 100%，24 個月後皆降至 70%。

^{iv} 若 FACIT-Fatigue 總分差異達 3 分以上，會被認為是具有臨床意義的差異。

趨勢與全球族群一致。

(b) 安全性評估

至少接受過一次試驗用藥的受試者在 olaparib 組為 911 位，安慰劑組為 904 位。根據第二次期中分析的安全性結果，olaparib 組整體暴露於試驗用藥的時間（total exposure）中位數為 364 天，安慰劑組為 365 天。第二次期中分析的不良事件結果摘錄於表九。

根據第一次期中分析的結果，olaparib 組發生嚴重不良事件比例約為 8.7%，安慰劑組約為 8.4%。Olaparib 組發生第 3 或第 4 級不良事件的比例約為 24.3%，安慰劑組約為 11.3%。Olaparib 組和安慰劑組因不良事件導致試驗用藥永久停用的比例分別為 9.9%和 4.2%。整體而言，第一次和第二次期中分析的安全性結果相似。

在第一次期中分析時，olaparib 組有 1 位受試者因不良事件死亡（心臟驟停），安慰劑組則有 2 位受試者因不良事件死亡（分別為急性骨髓性白血病和卵巢癌）。綜合第一次和第二次期中分析的結果，任何等級且發生率在任一組大於 20% 的不良事件包含噁心、疲勞、貧血和嘔吐，且 olaparib 組的發生率皆較高。第 3 或第 4 級且在任一組發生率大於 5% 的不良事件為貧血。整體而言，安全性數據與已知的副作用一致，沒有發現新的不良事件。

表九、OlympiA 試驗第二次期中分析的不良事件結果

數據截止時間	2021 年 7 月 12 日	
	Olaparib 組 (N=911)	安慰劑組 (N=904)
組別		
整體暴露於試驗用藥的時間（total exposure）中位數，天（範圍）	364（1 至 492）	365（2 至 414）
實際暴露於試驗用藥的時間（actual exposure）中位數*，天（範圍）	350（1 至 420）	359（2 至 404）
不良事件，人數（%）		
任何	836（91.8）	758（83.8）
嚴重	79（8.7）	78（8.6）
第 3 或第 4 級	223（24.5）	102（11.3）
第 4 級	17（1.9）	4（0.4）
導致研究藥物中斷	286（31.4）	99（11.0）
導致研究藥物劑量調降	213（23.4）	33（3.7）
導致研究藥物永久停用	98（10.8）	42（4.6）
導致死亡	1（0.1）	2（0.2）
任何等級的不良事件（僅列發生率在任一組大於 10% 者），人數（%）		

噁心	520 (57.1)	213 (23.6)
疲勞	367 (40.3)	248 (27.4)
貧血	215 (23.6)	35 (3.9)
嘔吐	206 (22.6)	74 (8.2)
頭痛	180 (19.8)	152 (16.8)
腹瀉	160 (17.6)	124 (13.7)
嗜中性白血球數目減少	147 (16.1)	59 (6.5)
白血球數目減少	144 (15.8)	52 (5.8)
食慾降低	119 (13.1)	53 (5.9)
味覺障礙	107 (11.7)	38 (4.2)
頭暈	104 (11.4)	66 (7.3)
關節痛	89 (9.8)	115 (12.7)
第3或第4級的不良事件 (僅列發生率在任一組大於1%者)		
貧血	79 (8.7)	3 (0.3)
嗜中性白血球數目減少	45 (4.9)	7 (0.8)
白血球數目減少	27 (3.0)	3 (0.3)
疲勞	16 (1.8)	6 (0.7)
特別關注的不良事件		
骨髓造血細胞分化不良症候群或急性骨髓性白血病	2 (0.2)	3 (0.3)
肺發炎 (pneumonitis)	9 (1.0)	12 (1.3)
新的原發性惡性腫瘤	21 (2.3)	36 (4.0)
*此處的定義為「預期暴露時間」扣除「劑量中斷的時間加總」。預期暴露時間為整體暴露時間，定義為「接受最後一次劑量的日期」減去「接受第一個劑量的日期」再加1。		

(五) 建議者提供之資料

建議者共提供一份紙本正式送審資料及一份電子正式送審資料，內含申請資料摘要、藥物納入全民健保給付建議書、藥品許可證、中英文仿單、主成分專利資訊、伴隨特定診療項目資料、療效評估文獻、參考國藥價、國外給付規定、經濟效益評估文獻、財務影響資料及病人意見分享品項認識產品。其中的「療效評估文獻」與評估本案藥品的療效及安全性較為相關。

療效評估文獻的內容包含兩篇本案藥品樞紐試驗 OlympiA 的完整期刊文獻（第一次和第二次期中分析結果）[36,39]，相關重點均已摘錄於前述「電子資料庫相關文獻」，於此不再贅述。

總結而言，建議者提供之相對療效資料為 OlympiA 試驗兩個數據截止日期

的結果，日期分別為 2020 年 3 月 27 日和 2021 年 7 月 12 日，但未提供亞洲次族群或 PROs 的結果或給予說明。另外，建議者提供之「藥物納入全民健保給付建議書」呈現本案藥品於樞紐試驗有納入我國病人共 12 位，具有國內臨床使用經驗。倘若未來能提供國內病人使用本案藥品的相關數據與說明，將使送審資料更具有我國病人之代表性，並更進一步提升實證資料的穩健性。

此外，建議者於公文中未針對「高復發風險條件」提供給付規定修訂草案，然而本案藥品樞紐試驗 OlympiA 的納入條件對於高復發風險有明確的定義，因此建議於給付規定草案參考 OlympiA 試驗之高復發風險定義，並明訂相關條件，以作為本案目標族群的必要判斷標準之一。另外，針對乳癌的 *BRCA1/2* 基因檢測，目前僅支付於 TNBC，不包含 HR 陽性且 HER2 陰性的病人，因此建議應一併修訂此部分的醫療服務支付標準內容（次世代基因定序的章節）[48]。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品為 Lynparza Film-coated Tablets 100 mg 和 150 mg，主成分為 olaparib。主管機關許可適應症為「適用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCA1/2* (germline *BRCA1/2*) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人術後輔助治療」。建議者申請給付的適應症與主管機關許可適應症相同，未另提供給付條件草案。

針對本案目標族群（具 germline *BRCA1/2* 突變、HER2 陰性且有高復發風險之早期乳癌術後輔助治療），經查詢我國藥品許可適應症現況，可用於 HER2 陰性早期乳癌術後輔助治療的藥品包含 anastrozole、letrozole、exemestane、tamoxifen、leuprorelin、goserelin、triptorelin、docetaxel 和 abemaciclib。上述藥品經查詢我國健保藥品收載情形，9 種藥品皆為健保已收載用於早期乳癌術後輔助治療之給付品項，皆不限制 *BRCA1/2* 突變與否，但給付條件各有不同：(1) 三種 AI 限給付於停經後且 HR 陽性的病人；(2) tamoxifen 未另訂定給付條件；(3) 三種 GnRH analogue 限給付於停經前且 HR 強陽性的病人；(4) abemaciclib 限給付於 HR 陽性且具高復發風險的病人；(5) docetaxel 則會依是否有淋巴轉移及是否為 TNBC，併用不同化療藥。

另參考最新國內外治療指引，與本案藥品組合具相近治療地位（即接受過前導性或術後輔助性化療的早期乳癌之術後輔助治療）且健保已收載者，在 HR 陽性病人可使用的治療包含單用內分泌治療，或內分泌治療併用 abemaciclib，且兩者皆不限制 *BRCA1/2* 突變與否；在 TNBC 病人方面，指引建議之治療（單用 pembrolizumab 或 capecitabine）目前皆尚未納入健保給付。依據系統性文獻回顧

結果，olaparib 與前述 9 種藥品皆未具有直接比較試驗的實證資料。

綜合上述所有資訊及參考臨床醫師的建議，本報告認為針對本案目標族群中的 HR 陽性族群，單用內分泌治療、內分泌治療併用 abemaciclib 皆為可能的療效參考品；若為 TNBC 族群，「觀察等待」為可能的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 8 月 23 日為止，本報告查獲之醫療科技評估報告於加拿大 CDA-AMC 為 1 份、澳洲 PBAC 為 2 份^{xx}、英國 NICE 為 1 份以及蘇格蘭 SMC 為 1 份，以下統整評估報告中針對本案藥品的給付建議：

國際主要 HTA 組織 評估報告	公告日期	評估結論	給付條件
加拿大 CDA-AMC	2023 年 3 月	<ul style="list-style-type: none"> 建議有條件給付 olaparib 用於曾接受前導性化療或術後輔助性化療，帶有有害或疑似有害 gBRCAm、HER2 陰性且高復發風險之早期乳癌成年病人之術後輔助治療。 Olaparib 的價格須再降低。 	<ul style="list-style-type: none"> Olaparib 僅應給付於由具診治乳癌經驗的專科醫師處方開立。 病人須符合所列之高復發風險條件。 病人在開始使用 olaparib 之前須確認具有 gBRCAm。 病人不得具有 HER2 陽性或轉移性乳癌。 病人須完成前導性化療或術後輔助性化療，而化療須含有 anthracyclines 類藥物、taxane 類藥物，或兩者複方。 病人須在最後一次治療（包括手術、化療或放療）完成後的 12 週內開始使用 olaparib。 病人若發生以下其中一種狀況（以先發生者為準），則應停止給付 olaparib：疾病復發、無法接受的毒性、完成為期 1 年的治療。
澳洲 PBAC	2023 年 11 月	建議給付 olaparib 用於曾接受前導性或術後輔助性化療，確認帶有	<ul style="list-style-type: none"> 病人須符合所列之高復發風險條件。 若病人發生以下其中一種狀況

^{xx} 兩份 PBAC 評估報告的公告日期為 2023 年 3 月和 2023 年 11 月，本報告摘錄 2023 年 11 月評估報告之結論。

國際主要 HTA 組織 評估報告	公告日期	評估結論	給付條件
		gBRCA1/2m、HER2 陰性之高復發風險早期乳癌成年病人的術後輔助治療。	(以先發生者為準), 則應停止給付 olaparib: 完成為期 52 週的治療、疾病復發。 <ul style="list-style-type: none"> • 病人須在完成其他治療 (包含以下任一種: 手術、放療或化療) 後的 12 週內開始使用 olaparib。 • Olaparib 不得與 abemaciclib 或 pembrolizumab 任一併用。
英國 NICE	2023 年 5 月 10 日	<ul style="list-style-type: none"> • 建議給付 olaparib 單用或併用內分泌治療, 作為曾接受前導性化療或術後輔助性化療、具遺傳性 BRCA1/2 突變、HER2 陰性, 同時為高復發風險之早期乳癌成年病人的術後輔助治療。 • 廠商須依商業協議降價提供 olaparib 時才建議給付。 	
蘇格蘭 SMC	2023 年 10 月 9 日	<ul style="list-style-type: none"> • 建議給付 olaparib 以單用或併用內分泌治療的方式, 作為曾接受前導性或術後輔助性化療、具遺傳性 BRCA1/2 突變、HER2 陰性, 同時為高復發風險之早期乳癌成年病人的術後輔助治療。 • 廠商須依病人用藥可近性方案提供 olaparib 才建議給付。 	

CDA-AMC 和 PBAC 在「曾接受前導性化療者」建議給付的高復發風險條件有差異: PBAC 建議在 TNBC 和 HR 陽性且 HER2 陰性使用相同條件 (即 non-pCR); 然而 CDA-AMC 建議在 HR 陽性且 HER2 陰性者除了 non-pCR 亦須搭配 CPS+EG 分數 ≥ 3 。NICE 和 SMC 的評估報告皆未另說明給付的高復發風險條件。

(三) 臨床療效與安全性

針對本案目標族群, 於 3 個電子資料庫的文獻搜尋過程中, 查獲一項本案藥品之第三期直接比較試驗 OlympiA。

根據 OlympiA 試驗的最新分析結果 (第二次期中分析), 與安慰劑相比, 本案藥品 olaparib 可顯著減少死亡事件的風險約 32%, 4 年的存活比例高出 3.4%, 而第一次期中分析的結果也顯示使用 olaparib 可以顯著延後侵襲性疾病和遠端疾病發生。次族群分析的結果趨勢與 ITT 族群一致。大多數 PROs 並沒有因為使用 olaparib 而有具臨床意義的變化。

安全性方面, olaparib 組發生第 3 或第 4 級不良事件的比例約為 24.5%, 安

慰劑組約為 11.3%。Olaparib 組和安慰劑組因不良事件導致研究藥物永久停用的比例分別為 10.8%和 4.6%。任何等級且發生率在任一組大於 20%的不良事件包含噁心、疲勞、貧血和嘔吐，且 olaparib 組的發生率皆較高。第 3 或第 4 級且在任一組發生率大於 1%的不良事件，亦是 olaparib 組的發生率較高。整體而言，安全性數據與已知的副作用一致，沒有發現新的不良事件。

總結而言，OlympiA 試驗的結果顯示，相較於安慰劑，olaparib 作為術後輔助治療用於 germline *BRCA1/2* 突變、HER2 陰性且有高復發風險之早期乳癌病人可顯著減少癌症復發和死亡的風險，並且有可處理的副作用。目前 OlympiA 試驗仍在持續追蹤當中，上述相對療效結果尚有不確定性，未來會有更長期且成熟的 OS 數據，但須留意此項結果可能會受到後續治療藥品的影響。

(四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考，本報告已於內文摘要加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 所蒐集之相關病友團體與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題之不足。各醫療科技評估組織蒐集之相關意見統整如後：

病友團體表示 *BRCAm* 乳癌較可能於年輕病人被檢出，而這群病人會面臨一些年齡議題，例如生育、於懷孕期間被診斷出癌症、照顧孩童、人際關係、身體外觀、職涯中斷和經濟方面的不安全感等。病友團體表示病人需要有效的治療方式以降低乳癌復發風險、維持生活品質、延長壽命，並具有可處理的副作用、可負擔得起的價格，且更容易取得藥品。病友團體和臨床專家皆表示 olaparib 可以滿足病人的治療需求，因為 OlympiA 試驗顯示 olaparib 可以延後疾病復發和延長病人壽命，且具有可耐受的副作用，且口服的給藥途徑具有優勢。

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 PubMed 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC(加拿大)	於 2023 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 3 月及 11 月公告共 2 份相關評估報告。
NICE (英國)	於 2023 年 5 月公告。
SMC (蘇格蘭)	於 2023 年 10 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	提供 2 篇成本效益分析文獻。

1. CDA-AMC (加拿大) [29]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2023 年 3 月公告相關評估報告，有條件地建議給付 olaparib 用於「曾接受前導性化療或術後輔助性化療，帶有有害 (deleterious) 或疑似有害 gBRCAm、HER2 陰性且高復發風險之早期乳癌成年病人之術後輔助治療」，惟須滿足特定條件^{yy}。

^{yy} 包含(1)高復發風險條件 (與 OlympiA 試驗相同，如下表)、(2)確認具有 gBRCAm、(3)不得具有 HER2 陽性或轉移性乳癌、(4)須完成前導性化療或術後輔助性化療 (須含有 anthracyclines 類藥物、taxane 類藥物，或兩者的複方)、(5)須在最後一次治療 (包括手術、化療或放療) 完成後的 12 週內開始使用 olaparib、(6)若發生疾病復發、無法接受的毒性或完成 1 年治療 (以先發生者為準) 則停止給付 olaparib、(7)調降 olaparib 價格。

族群	HER2-/HR+	TNBC
接受前導性化療者	non-pCR 且 CPS+EG 分數≥3	non-pCR
接受術後輔助性化療者	有 4 個以上經病理學證實的陽性淋巴結	≥pN1，或 pN0 且 ≥pT2

委員會建議的理由為，依據 OlympiA 試驗中 olaparib 相較於安慰劑能顯著改善無侵襲性疾病存活期 (invasive disease-free survival, IDFS)、整體存活期 (overall survival, OS) 以及無遠端疾病存活期 (distant disease-free survival, DDFS)，並且認為 olaparib 能夠滿足病人的相關需求，包含降低復發風險、改善存活期、提升藥物可近性^{zz}以及具有可處理的不良反應。然而，根據廠商建議的價格，當考量整體族群^{aaa}時，olaparib 相較於觀察等待 (watch and wait, WaW) 並不具有成本效益^{bbb}，olaparib 須降價 3% 才具有成本效益。因此，委員會以調降 olaparib 價格作為有條件建議給付的條件之一。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商使用半馬可夫模型 (semi-Markov model)，包含 IDFS、非轉移性乳癌、早發性轉移性乳癌、晚發性轉移性乳癌以及死亡五個健康狀態，以加拿大醫療付費者觀點，評估 olaparib 用於「曾接受前導性化療或術後輔助性化療，帶有有害 (deleterious) 或疑似有害 gBRCAm、HER2 陰性且高復發風險之早期乳癌成年病人之術後輔助治療」的成本效益，比較策略為 WaW^{ccc}，評估期間設定為終生 (57 年)。療效資料主要來自 OlympiA 試驗中 ITT 族群的結果，各健康狀態效用值以及不良事件的負效用值 (disutility) 為參考相關已發表文獻，並依據 OlympiA 試驗中不良事件的持續時間校正負效用值。廠商於基礎分析中，以整體族群進行分析，結果顯示 olaparib 相較於 WaW 之 ICER 為 45,237 加幣/QALY gained；另在情境分析中，依據 HR 狀態分為 HER2-/HR+ 以及 TNBC 族群，結果顯示在 HER2-/HR+ 族群，olaparib 相較於 WaW 的 ICER 值為 58,528 加幣/QALY gained；而針對 TNBC 族群，相較於不同比較策略的 ICER 結果分別為 44,826 加幣/QALY gained (WaW)、90,325 加幣/QALY gained (capecitabine, 風險比為 0.82^{ddd})、30,630 加幣/QALY gained (capecitabine, 風險比為 1.12^{eee})。

委員會就廠商的經濟分析提出以下限制：(1) 由於 OlympiA 試驗數據尚未成熟，導致 olaparib 對於長期 IDFS 和 OS 具不確定性；(2) 廠商在基礎分析中直接採用 OlympiA 試驗 ITT 族群結果進行整體族群的分析並不合適；(3) 在 TNBC 族群部分，廠商提交一份 olaparib 與 capecitabine 的間接比較資料^{fff}，但兩者的試驗顯示病人基本特性、疾病特性^{ggg}、試驗設計皆有差異，導致 olaparib 與 capecitabine 的相對療效具有高度不確定性；(4) 廠商所建立的模型假設病人

^{zz} 由於 olaparib 為口服藥品。

^{aaa} 以 OlympiA 試驗中兩組群的占比 (TNBC 82.3%、HER2-/HR+ 17.7%) 計算，因此委員會表示 olaparib 須降價的比例將視臨床上兩族群的占比而異。

^{bbb} 願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained。

^{ccc} HER2-/HR+ 族群在介入策略及比較策略中也可同時接受內分泌治療 (endocrine therapy)。

^{ddd} 採用 CIBOMA 試驗中整體族群的結果，風險比 (hazard ratio) 為 0.82。

^{eee} 採用 CIBOMA 試驗中高風險次族群的結果，風險比 (hazard ratio) 為 1.12。

^{fff} 以 OlympiA 試驗 (olaparib) 及 CIBOMA 試驗 (capecitabine) 結果進行間接比較。

^{ggg} CIBOMA 試驗無法得知病人是否有 BRCA 突變。

皆不會轉移回前面的健康狀態，但臨床專家認為非轉移性乳癌係以治癒為目的，在治癒的情況下應可視為無疾病的狀態，故委員會認為廠商的假設無法準確反映非轉移性乳癌的疾病路徑；(5) 廠商所設定的後線治療無法反應加拿大的臨床現況，例如 TNBC 病人在非轉移性狀態時可以使用 paclitaxel，但廠商未將其納入考量。

委員會將目標族群分為 TNBC 以及 HER2-/HR+族群分別進行獨立的分析，並皆以 WaW 作為比較策略，療效資料取自 OlympiA 試驗中各次族群（而非 ITT 族群）的結果，並依據兩族群特性分別調整其模型中相關假設。調整後重新分析的結果，在 TNBC 族群為 43,599 加幣/QALY gained；在 HER2-/HR+乳癌族群為 157,407 加幣/QALY gained，在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，HER2-/HR+族群部分 olaparib 須降價 67%才具有成本效益。而若考量整體族群^{hhh}時，olaparib 則須降價 3%才具有成本效益。然而，委員會表示，由於 OlympiA 試驗中 HER2-/HR+族群人數較少，故此族群之分析結果具有不確定性；此外，由於近期亦有其他藥品被建議納入給付，如 TNBC 族群的 pembrolizumab 以及 HER2-/HR+族群的 abemaciclib，olaparib 相較於此些藥品的成本效益尚無法得知。

2. PBAC（澳洲）[31, 32]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2023 年 3 月及 11 月公告共發布 2 份公開摘要文件（Public Summary Document），最終建議收載 olaparib 用於「曾接受前導性或術後輔助性化療，確認帶有 *gBRCA1/2m*、HER2 陰性之高復發風險ⁱⁱⁱ早期乳癌成年病人的術後輔助治療」，惟須透過風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）改善 olaparib 的成本效益。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商最初提交一份比較 olaparib 與無治療於「曾接受前導性或術後輔助性化療，確認帶有 *gBRCA1/2m*、HER2 陰性之高復發風險早期乳癌成年病人的術後輔助治療」的成本效用分析，使用半馬可夫模型（semi-Markov model），模型包括五種健康狀態（IDFS、非轉移性復發、早發性轉移性復發、晚發性轉移性復發及死亡），評估期間為 40 年。療效參數主要來自 OlympiA 試驗中 ITT 族群的結果，

^{hhh} 以 OlympiA 試驗中兩組群的占比（TNBC 82.3%、HER2-/HR+ 17.7%）計算，因此委員會表示 olaparib 須降價的比例將視臨床上兩族群的占比而異。

ⁱⁱⁱ 高復發風險條件：與 OlympiA 試驗不同，如下表。

族群	HER2-/HR+	TNBC
接受前導性化療者	non-pCR	non-pCR
接受術後輔助性化療者	有 4 個以上經病理學證實的陽性淋巴結	≥pN1，或 pN0 且 ≥pT2

並進行外推；各健康狀態效用值部分，IDFS 狀態為依據 OlympiA 試驗問卷轉換為 EQ-5D 結果，早發性及晚發性轉移性復發狀態為依據 OlympiAD 試驗轉換為 EQ-5D 結果，非轉移性復發狀態則假設為 IDFS 及早發性轉移性復發狀態的中間值。廠商所估計之 ICER 值介於 45,000 至 55,000 澳幣/QALY gained 之間。

委員會表示廠商所估計之 ICER 值高於可接受程度且有許多不確定性，並提出以下限制：(1) 由於 OlympiA 試驗的 OS 數據尚未成熟，導致外推期間的效益具有高度不確定性；(2) 廠商以 OlympiA 試驗追蹤時間中位數（42 個月）作為實際採用試驗 KM 數據的截點，委員會考量此時間點仍有 41% 病人處於觀察期間，且依據 IDFS 曲線顯示此時間點下兩組的差異（8.3%）高於 60 個月時的差異（5.4%），因此委員會認為以 42 個月作為截點可能高估 olaparib 在外推期間的效益以及其不確定性；(3) 考量外推時間較長會增加分析的不確定性，委員會建議應將評估期間由 40 年縮短為 30 年；(4) 考量相較於安慰劑，olaparib 具有較高比例的不良事件發生率，委員會認為廠商未於 olaparib 組設定負效用值（disutility）並不合理；(5) 由於 *BRCA* 突變病人有較高機率罹患卵巢癌及其他癌症，故背景死亡率應較一般人為高；(6) 於早發性轉移性復發狀態的死亡風險在兩組應設定為不同。對此，委員會要求廠商依據上述限制及其他由經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）所提出較為細節之建議進行調整，並且調整後之 ICER 值須為約 35,000 澳幣/QALY gained 才符合成本效益。

後續，廠商依據委員會之建議進行部分調整，包含 (1) 將截點由 42 個月調整為 48 個月；(2) 針對 olaparib 組設定負效用值；(3) 調整背景死亡率；(4) 將兩組的早發性轉移性復發狀態死亡風險設定為不同等。廠商調整後所估計之 ICER 值介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。

委員會表示廠商已針對大部分建議進行調整，且認為 *BRCA* 突變族群僅占乳癌病人中一小部分，加上此群病人對於有效的治療具有高度的需求，因此調高其可接受的 ICER 值範圍為 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。然而，須留意的是，委員會提及由於廠商仍將評估期間設定為 40 年，對於分析結果具有不確定性，故對於廠商之分析結果，認為實際上 olaparib 須進一步降價方能使 ICER 值介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。因此，委員會最終建議 olaparib，但須透過風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）改善其成本效益。

3. NICE（英國）[35]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2023 年 5 月發布一份科技評議指引（Technology Appraisal Guidance），建議給付 olaparib（單用或與內分泌治療併用ⁱⁱⁱ）用於「曾接受前導

ⁱⁱⁱ 於 TNBC 族群為單用，於 HER2-/HR+ 乳癌族群為併用內分泌治療。

性化療或術後輔助性化療、具遺傳性 *BRCAl/2* 突變、HER2 陰性，同時為高復發風險^{kkk}之早期乳癌成年病人的術後輔助治療」，惟廠商須依商業協議提供 olaparib。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商最初提交一份採半馬可夫模型 (semi-Markov model) 之成本效用分析，建立之模型包括五種健康狀態 (無疾病、非轉移性乳癌、早發性轉移性乳癌、晚發性轉移性乳癌及死亡)，比較策略為例行追蹤 (routine monitoring)。療效資料主要來自 OlympiA 試驗，並依據臨床專家意見及已發表文獻選擇長期復發風險及存活效益的外推方式；各健康狀態效用值部分，無疾病狀態為依據 OlympiA 試驗問卷結果轉換為 EQ-5D-3L，並假設非轉移狀態與之相同，轉移狀態部分則為參考相關文獻進行假設。廠商的 ICER 分析結果^{lll}高於 NICE 認為具成本效益的範圍 (20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained)。

委員會就廠商的經濟分析提出以下看法：(1) 有關 olaparib 在兩個次族群 (TNBC 和 HR+/HER2-) 的治療效果，廠商依據試驗表示並沒有證據顯示兩族群間具有統計上的異質性，而委員會參考臨床專家意見同意廠商之論述；(2) 有關長期復發風險及存活效益的外推，雖然廠商及外部評估小組 (external assessment group, EAG) 對於外推方式持有不同看法，但委員會表示由於 OlympiA 試驗追蹤時間不足，導致無法充分決定何種外推方式較合適，且此部分對於分析結果影響有限；(3) EAG 表示由於 OlympiA 試驗的問卷完成率較低，且對於轉換成 EQ-5D-3L 的方式具有疑慮，故認為廠商的效用值假設具有偏差，因此 EAG 改為參考其他文獻進行假設，並依據 OlympiA 試驗進行年齡的校正，而委員會同意此方式較為合適。

最終，廠商依據上述委員會之建議進行調整，並更新其商業協議內容後，分析之 ICER 結果低於 30,000 英鎊/QALY gained，委員會認為 olaparib 用於此族群具有成本效益，因此建議給付 olaparib。

4. SMC (蘇格蘭) [38]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2023 年 9 月公布一份報告，建議給付 olaparib (單用或與內分泌治療併用^{mmm}) 用於「曾接受前導性或術後輔助性化療、具遺傳性 *BRCAl/2* 突變、HER2 陰性，同時為高復發風險之早期乳癌成年病人的術後輔助治療」。此項建議是基於廠商能提供病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，或是在 PAS 價格與牌價為相同或

^{kkk} 高復發風險定義：與 OlympiA 試驗相同。

^{lll} 廠商價格為機敏資訊，故 NICE 未公開確切的 ICER 值。

^{mmm} 於 TNBC 族群為單用，於 HER2-/HR+乳癌族群為併用內分泌治療。

更低的條件下所建議。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed 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：曾接受前導性化療或術後輔助性化療， 且具 germline <i>BRCA1/2</i> 突變併 HER2 陰 性之高復發風險早期乳癌成年病人 排除條件：未設限
Intervention	olaparib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis; cost-benefit analysis; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost studies

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2024 年 8 月 13 日止，以“early breast cancer”、“olaparib”及“cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

本報告依據上述關鍵字共查獲 6 篇文獻，其中 4 篇與本次搜尋主題並無關聯，故最終納入 2 篇文獻[51, 52]，相關內容摘要如後。

- Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Olaparib Versus Watch and Wait in the Treatment of Germline *BRCA1/2*-Mutated, High-Risk, HER2-Negative Early Breast Cancer in Sweden[51]

作者	Maria Polyzoi 等人
國家	瑞典

研究族群	曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> (germline <i>BRCA1/2</i>) 突變併 HER2 陰性之高復發風險早期乳癌病人
介入策略	olaparib
比較策略	watch and wait (WaW)
評估觀點	瑞典健康照護觀點
模型建立	semi-Markov state transition model 包含 IDFS、非轉移性乳癌、早發性轉移性乳癌、晚發性轉移性乳癌以及死亡五個健康狀態
分析期間	終生
療效參數	主要參考 OlympiA 臨床試驗
成本參數	治療、不良事件處理及其他醫療費用參考瑞典公開資料
效用參數	IDFS 狀態為依據 OlympiA 試驗問卷結果轉換為 EQ-5D-3L，並假設非轉移狀態與之相同，轉移狀態部分則參考相關文獻進行假設
分析結果	<u>TNBC 族群：</u> olaparib 相較於 WaW 可增加 1.25 QALYs，且增加 465,928 瑞典克朗，ICER 值為 371,522 瑞典克朗/QALY gained。 <u>HER2-/HR+ 族群：</u> olaparib 相較於 WaW 可增加 1.08 QALYs，且增加 495,464 瑞典克朗，ICER 值為 458,975 瑞典克朗/QALY gained。 <u>整體族群（依據 OlympiA 試驗中兩族群比例加權）：</u> olaparib 相較於 WaW 可增加 1.22 QALYs，且增加 471,156 瑞典克朗，ICER 值為 385,183 瑞典克朗/QALY gained。 整體結果低於瑞典的願付閾值 1,000,000 瑞典克朗/QALY。

● Cost-Effectiveness of Adjuvant Olaparib for Patients With Breast Cancer and Germline *BRCA1/2* Mutations[52]

作者	Christina M. Zettler 等人
國家	美國
研究族群	曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 <i>BRCA1/2</i> (germline <i>BRCA1/2</i>) 突變併 HER2 陰性之高復發風險早期乳癌病人
介入策略	olaparib
比較策略	no olaparib
評估觀點	美國健康照護觀點
模型建立	Markov state-transition model 包含無復發、轉移性復發、因乳癌死亡、因其他原因死亡四個健康

	狀態
分析期間	終生
療效參數	主要參考 OlympiA 臨床試驗
成本參數	olaparib 費用、定期回診費用、轉移性復發照護費用參考已發表文獻，乳癌定期監測檢查費用參考 Medicare 醫師收費表
效用參數	參考已發表文獻
分析結果	olaparib 相較於 no olaparib 可增加 1.20 QALYs，且增加 133,133 美金，ICER 值約為 111,000 美金/QALY gained，低於願付閾值 150,000 美金/QALY gained。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 2 篇 olaparib 成本效益分析文獻[51, 52]，與前述 PubMed 電子資料庫所蒐尋到的文獻相同，故不再重述。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記年報[9]，女性乳癌發生個案數為 15,448 人，年齡中位數為 57 歲，年齡標準化發生率為每十萬人口 82.51 人，於十大癌症中排名第 1 位；而男性乳癌發生個案數為 71 人，年齡中位數為 66 歲，年齡標準化發生率為每十萬人口 0.36 人。死亡率部分，女性乳癌的死亡年齡中位數為 63 歲，年齡標準化死亡率為每十萬人口 13.77 人，於十大癌症中排名第 4 位；而男性乳癌的死亡年齡中位數為 80 歲，年齡標準化死亡率為每十萬人口 0.09 人。

另外，癌症登記長表統計結果顯示[9]，在 17,359 位女性乳癌新發個案中，第 I-III 期人數總計為 13,212 人，其中 HR(+)/HER2(-)人數為 8,641 人^{nmn}，約占 65.4%，而 HR(-)/HER2(-)（三陰性）人數則為 1,465 人，約占 11.1%。

在健保支出部分，根據 2023 年各類癌症健保前十大醫療支出統計[53]，乳癌（ICD-10-CM 為 C50）之總醫療費用在癌症健保醫療支出中排名第 2 位，約為 200 億點，五年平均成長率為 7.23%，其中藥品花費約為 91 億點，每人平均藥費則約為 5 萬點。

^{nmn} 包含 ER(+) PR(+)/HER2(-)以及 ER(+) or PR(+)/HER2(-)。

(二) 財務影響

1. 建議者之推估

建議者建議含 olaparib 成分藥品 Lynparza[®] (以下簡稱本品) 擴增給付範圍用於「曾接受前導性化療或術後輔助性化療，且具遺傳性 *BRCAl/2* (germline *BRCAl/2*) 突變併 HER2 陰性而有高復發風險之早期乳癌成年病人的輔助治療」，以及調整本品健保支付價；並據此預估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數為 114 人至 142 人，本品年度藥費為 1.75 億元至 2.18 億元，扣除取代藥費後，藥費財務影響為第一年 1.34 億元至第五年 1.15 億元。有關建議者之推估方式摘要如後：

(1) 臨床地位

建議者表示本品為現有術後輔助治療療程完成後再使用一年的輔助治療，並表示本品依據 HR 狀態不同，於 HER2-/HR+ 及 HER2-/HR- (以下稱為 TNBC) 族群分別有不同之臨床地位。HER2-/HR+ 族群部分，由於目前已給付 abemaciclib 合併內分泌療法作為 HER2-/HR+ 高風險早期乳癌病人於化學輔助治療後之輔助療法，因此建議者認為本品擴增後可取代 abemaciclib 在 *BRCAl/2* 突變病人中的使用。而 TNBC 族群部分，建議者認為本品臨床地位為新增關係，用於現有術後輔助治療療程完成後的輔助治療。

(2) 目標族群人數

建議者依據 2017 年至 2021 年癌症登記報告中乳癌人數為基礎，以擬推估年度往前五年的數據，搭配線性回歸方式，外推未來五年乳癌人數，再參考 2020 年癌登報告及相關文獻[54] 假設乳癌中第 I-III A 期之比例為 71%⁰⁰⁰，推估未來五年早期 (第 I-III A 期) 乳癌人數約為第一年 13,900 人至第五年 14,900 人。接續，建議者分別推估 HER2-/HR+ 以及 TNBC 族群人數，分述如後：

HER2-/HR+ 族群部分，建議者首先依據 2021 年癌登報告長表資料假設 HER2-/HR+ 比例 (66%)，再參考市調資料假設高復發風險比例 (21%)^{PPP}；接著依據臨床專家意見以及市場狀況，考量此族群有其他治療選擇 (如 abemaciclib)，不一定會進行 *BRCAl/2* 檢測，故假設檢測率會低於 TNBC 族群，為第一年 55% 至第五年 65%，藉此推估 *BRCAl/2* 檢測人數為第一年 1,059 人至第五年 1,342 人。

⁰⁰⁰ 依據 2020 年癌登報告中乳癌各期別之比例，並參考相關文獻[54] 假設第 III 期中第 III A 期之比例為 57%，藉此推估乳癌中第 I-III A 期之比例為 71%。

^{PPP} 將高復發風險定義設定與試驗相同：曾接受前導性化療者為「non-pCR 且 CPS+EG score \geq 3」，曾接受術後輔助性化療者為「有 4 個以上經病理學證實的陽性淋巴結」。

接續，建議者參考相關文獻[55]假設 HER2-/HR+族群之 germline *BRCAl/2* 突變率為 5.4%，並依據市調資料假設接受前導性治療或術後輔助治療之比例為 97%，據此推估 HER2-/HR+目標族群人數為第一年 55 人至第五年 70 人。

TNBC 族群部分，建議者同樣依據 2021 年癌登報告長表資料以及市調資料假設 TNBC 比例（11%）以及高復發風險比例（45%）⁹⁹⁹；接著依據臨床專家意見以及市場狀況，考量此族群無其他治療選擇，故假設檢測率較高，為第一年 80% 至第五年 90%，藉此推估 *BRCAl/2* 檢測人數為第一年 549 人至第五年 662 人。接續，參考相關文獻[55]假設 TNBC 族群之 germline *BRCAl/2* 突變率為 11.2%，並同樣依據市調資料假設接受前導性治療或術後輔助治療之比例為 97%，據此推估 TNBC 目標族群人數為第一年 59 人至第五年 72 人。

綜上，建議者推估目標族群人數總計為第一年 114 人至第五年 142 人。

(3) 本品使用人數

建議者考量進行 *BRCAl/2* 檢測者即為須評估是否有合適標靶治療之病人，故認為若檢測結果為陽性之病人，在本品擴增後皆會接受本品治療。因此，建議者假設本品於 HER2-/HR+及 TNBC 目標族群中之市佔率皆為 100%，據此推估本品使用人數為第一年 114 人至第五年 142 人。

(4) 本品年度藥費

建議者依據本品仿單用法用量（每日口服兩次，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 1 年治療為止），並假設病人皆完成 1 年治療，再依據本次建議調整之健保支付價，估算本品每人（1 年）藥費約為 154 萬元，而本品年度藥費為第一年 1.75 億元至第五年 2.18 億元。

(5) 被取代的年度藥費

如前所述，建議者認為本品擴增後於 TNBC 目標族群的臨床地位為新增關係，故未計算取代藥費；而於 HER2-/HR+目標族群則可取代 abemaciclib，故依據 2023 年 12 月藥品共同擬訂會議資料[56]中 abemaciclib 藥費計算方式（每日口服兩顆，參考 monarchE 試驗治療中位數 23.7 個月，假設一個療程為 28 天，推估第 1 年為 13 個療程、第 2 年為 12.7 個療程）以及 abemaciclib 現行健保支付價，估算每人 abemaciclib 藥費約為第 1 年 75 萬元、第 2 年 73 萬元。因此，依據前述所推估之 HER2-/HR+族群使用人數，建議者推估被取代的年度藥費約為

⁹⁹⁹ 將高復發風險定義設定與試驗相同：曾接受前導性化療者為「non-pCR」，曾接受術後輔助性化療者為「 \geq pN1，或 pN0 且 \geq pT2」。

第一年 0.41 億元至第五年 1.03 億元。

(6) 其他醫療費用

建議者表示由於現行健保僅給付 *BRCA1/2* 檢測於三陰性轉移性乳癌，故在早期乳癌中之檢測屬新增花費，因此參考支付標準「30301B 實體腫瘤次世代基因定序—*BRCA1/2* 基因檢測」，假設檢測費用為 10,000 元，並依據前述所推估之檢測人數，估計 *BRCA1/2* 檢測費用為第一年 0.16 億元至第五年 0.20 億元。

(7) 財務影響

綜合上述，建議者推估本品擴增後於未來五年（2026 年至 2030 年）之藥費財務影響約為第一年 1.34 億元至第五年 1.15 億元。若考量 *BRCA1/2* 檢測費用之計算，整體財務影響約為第一年 1.50 億元至第五年 1.35 億元。

(8) 敏感度分析

建議者另外調高 *BRCA1/2* 檢測率進行敏感度分析，分析結果如後表所示：

項目	基礎分析	敏感度分析
<i>BRCA1/2</i> 檢測率	HER2-/HR+：55%至 65% TNBC：80%至 90%	HER2-/HR+：60%至 70% TNBC：85%至 95%
本品使用人數	114 人至 142 人	123 人至 152 人
本品年度藥費	1.75 億元至 2.18 億元	1.89 億元至 2.34 億元
取代藥費	0.41 億元至 1.03 億元	0.45 億元至 1.12 億元
藥費財務影響	1.34 億元至 1.15 億元	1.44 億元至 1.22 億元
<i>BRCA1/2</i> 檢測費	0.16 億元至 0.20 億元	0.17 億元至 0.21 億元
整體財務影響	1.50 億元至 1.35 億元	1.61 億元至 1.43 億元

2. 本報告之評論與推估

由於建議者未提供建議的健保給付條件，故針對高復發風險之定義，本報告假設與 OlympiA 試驗相同（如後表），據此進行人數及財務影響的推估。另外，建議者將評估期間設定為 2026 年至 2030 年，但未提供相關說明，本報告考量案件審議時程，且為使雙方推估結果能夠進行對照，故本報告同建議者將評估期間設定為 2026 年至 2030 年進行推估。

族群	HER2-/HR+	TNBC
接受前導性	在乳房和/或切除淋巴結中發	在乳房和/或切除淋巴結中發

化療者	現殘餘的侵襲性乳癌 (non-pCR) 且 CPS+EG 分數 \geq 3	現殘餘的侵襲性乳癌 (non-pCR)
接受術後輔助性化療者	有 4 個以上經病理學證實的陽性淋巴結	有腋窩淋巴結陽性 (\geq Pn1), 或腋窩淋巴結陰性 (Pn0) 且原發性病理腫瘤大小 \geq 2 公分 (\geq Pt2)

(1) 臨床地位

本報告所諮詢之臨床專家表示，目前臨床上 HER2-/HR+族群大部分為在手術後進行化學輔助治療、接著再進行內分泌治療，而部分符合給付規範者則可以 abemaciclib 加上內分泌治療。依據現行健保給付規定，abemaciclib 之高復發風險條件^{III}與本品不完全相同，然考量本品之條件（有 4 個以上經病理學證實的陽性淋巴結）已包含於 abemaciclib 之條件內，且 abemaciclib 未限制於 *BRCAl/2* 突變病人，故符合本品 HER2-/HR+族群條件者亦可使用 abemaciclib。TNBC 族群則大部分為進行前導性化療後再進行手術，接著則持續觀察，部分病人會自費使用 capecitabine 治療殘餘腫瘤；若本品擴增後，病人可以本品作為術後輔助治療。

綜上，本報告認為本品擴增後，於 HER2-/HR+族群之臨床地位為取代 abemaciclib，而於 TNBC 族群則為新增關係。

(2) 目標族群人數

建議者將早期乳癌之期別設定為第 I-III A 期，並依據癌登報告及相關文獻 [54] 推估早期乳癌中 HER2-/HR+ 及 TNBC 族群人數，再參考市調資料、臨床專家意見及相關文獻 [55] 假設兩族群之高復發風險比例、*BRCAl/2* 檢測率、germline *BRCAl/2* 突變率及接受前導性治療或術後輔助治療之比例後，分別推估 HER2-/HR+ 以及 TNBC 目標族群人數。

有關未來五年乳癌人數之外推方式，建議者以該年度往前五年的數據來推估，本報告發現其結果相較於其他外推方法略有低估，惟考量對整體結果影響不致太大，故未予以調整。另外，考量早期乳癌的定義在不同文獻中具有差異，且臨床上亦沒有一致的共識^{SSS}，本報告參考 OlympiA 試驗之受試者期別，除了第 I-III A 期外，亦包含第 IIIB、IIIC 期之病人，故本報告將早期乳癌之期別設定為第 I-III 期進行人數推估。

^{III}須符合下列高復發風險條件之一：

- (1) pALN (positive axillary lymph nodes 陽性腋下淋巴結) \geq 4。
- (2) pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤大小 \geq 5 cm。
- (3) pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級。

^{SSS} 專家表示臨床上主要以兩種方式區分：(1) 沒有全身性擴散或轉移。(2) 手術可切除。

針對建議者依據市調資料假設兩族群之高復發風險比例及接受前導性治療或術後輔助治療之比例，考量此部分參數無法透過相關文獻直接取得，且本報告經檢視建議者所提供之市調資料，了解其為諮詢我國不同地區 40 位臨床醫師之結果，應已綜合許多醫師於臨床上所觀察到之現況，故本報告暫先沿用建議者之假設；惟考量此部分具不確定性，本報告將另外進行敏感度分析。

有關 *BRCAl/2* 檢測率，建議者表示由於 HER2-/HR+ 族群有其他治療選擇(如 abemaciclib)，不一定會進行 *BRCAl/2* 檢測，故假設檢測率會較低(第一年 55% 至第五年 65%)。本報告考量此些病人具有高復發風險，且目前尚未有其他針對 germline *BRCAl/2* 突變之藥品給付於此族群，若本品擴增後，可能誘發較高之檢測率；惟考量此部分具有不確定性，本報告於基礎分析中沿用建議者之假設，並另外進行敏感度分析。而於 germline *BRCAl/2* 突變率部分，本報告參考多篇台灣及中國相關文獻[55, 57-60]，TNBC 的突變率約為 7% 至 23%，HER2-/HR+ 則約為 5% 至 11%，惟其中部分文獻為納入具有較高風險(如有家族史)之族群；本報告另諮詢臨床專家表示臨床上所觀察到之比例約為 TNBC 10%、HER2-/HR+ 5%，與建議者之假設相近，故本報告沿用建議者之假設。

綜上，本報告調整早期乳癌之期別為第 I-III 期，並沿用建議者之其他假設後，推估 HER2-/HR+ 族群人數為第一年 59 人至第五年 74 人，TNBC 族群人數為第一年 64 人至第五年 78 人，總計為第一年 123 人至第五年 152 人。

(3) 本品使用人數

建議者假設本品於 HER2-/HR+ 及 TNBC 目標族群中之市佔率皆為 100%，本報告考量目前尚未有其他針對 germline *BRCAl/2* 突變之藥品給付於此族群，故認為建議者之假設應屬合理，並沿用其假設，據此推估本品使用人數為第一年 123 人至第五年 152 人。

(4) 本品年度藥費

本報告採用與建議者相同推估方式，估算本品每人(1 年)藥費約 154 萬元，本品年度藥費為第一年 1.89 億元至第五年 2.34 億元。

(5) 被取代的年度藥費

本報告同建議者針對 HER2-/HR+ 目標族群計算 abemaciclib 之取代藥費，並同樣以治療時間 23.7 個月，估算 abemaciclib 每人藥費約第 1 年 75 萬元、第 2 年 73 萬元，被取代的年度藥費約為第一年 0.44 億元至第五年 1.09 億元。

(6) 其他醫療費用

依據支付標準「30301B 實體腫瘤次世代基因定序—*BRCAl/2* 基因檢測」之給付規定，目前於乳癌部分之給付範圍包含(1)局部晚期或轉移性三陰性乳癌ⁱⁱⁱ以及(2)早期三陰性乳癌ⁱⁱⁱⁱ。由於本品擴增給付會衍生 *BRCAl/2* 檢測費用，故本報告以檢測費用 10,000 元，以及前述所推估之檢測人數，估計 HER2-/HR+ 族群之檢測費用為第一年 0.11 億元至第五年 0.14 億元，TNBC 族群則為第一年 0.06 億元至第五年 0.07 億元。惟目前健保已給付 *BRCAl/2* 檢測於早期 TNBC，因此部分的 TNBC 族群檢測費用健保已有支出，此處所計算之費用並非全為新增費用，實際上之新增費用會較上述低。

(7) 財務影響

綜合上述，本報告推估本品擴增後於未來五年（2026 年至 2030 年）之藥費財務影響約為第一年 1.45 億元至第五年 1.25 億元。若考量 *BRCAl/2* 檢測費用之計算，整體財務影響約為第一年 1.61 億元至第五年 1.45 億元。

(8) 敏感度分析

A. 高復發風險比例及接受前導性化療或術後輔助性化療之比例

考量建議者依據市調資料假設之高復發風險比例及接受前導性治療或術後輔助治療比例具不確定性，本報告另參考臨床專家意見，嘗試分析 2018 年至 2021 年癌登資料以取得相關參數，並調整人數推估方式。

在 HER2-/HR+ 早期乳癌病人中，本報告參考專家意見，將有 4 個以上陽性淋巴結者視為高復發風險病人（約為 10%），並假設此部分病人皆接受術後輔助化療；再假設術後輔助化療與接受前導性化療之相對比例為 9:1，且接受前導性化療者中符合高復發風險比例（non-pCR 且 CPS+EG 分數 \geq 3）約為 95%^{vvv}。

在 TNBC 族群部分，本報告依據專家意見分析 TNBC 早期乳癌病人中相對來說較為嚴重之病人比例（約 72%）^{www}，並假設其皆會接受前導性化療，而其中符合高復發風險比例（non-pCR）約為 66%；另外，專家表示 TNBC 病人有接受術後輔助化療並符合高復發風險的人數甚少，故建議可暫先忽略不計。

後續本報告以同樣之 *BRCAl/2* 檢測率及突變率，推估 HER2-/HR+ 目標族群

ⁱⁱⁱ 檢測時機為曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療者，或無法接受化療者。

ⁱⁱⁱⁱ 須符合下列任一檢測時機：

1. 未接受前導性化療若腫瘤大於二公分或者具腋下淋巴結轉移者。
2. 接受前導性化療後未完全病理緩解者。

^{vvv} 專家表示目前臨床上較少使用 CPS+EG 分數量表，因此符合 CPS+EG 分數 \geq 3 之比例較無法確定，故此處暫以符合 non-pCR 之比例進行假設。

^{www} 排除沒有陽性淋巴結且腫瘤大小 \leq 公分之病人比例（約 28%）。

人數為第一年 32 人至第五年 41 人，TNBC 族群為第一年 70 人至第五年 85 人，總計為第一年 102 人至第五年 126 人，推估結果如後表所示：

項目	基礎分析 (依據建議者之假設)	敏感度分析 (依據專家建議之推估方式)
本品使用人數	123 人至 152 人	102 人至 126 人
本品年度藥費	1.89 億元至 2.34 億元	1.57 億元至 1.94 億元
取代藥費	0.44 億元至 1.09 億元	0.24 億元至 0.60 億元
藥費財務影響	1.45 億元至 1.25 億元	1.33 億元至 1.34 億元
整體財務影響	1.61 億元至 1.45 億元	1.45 億元至 1.49 億元

B. *BRCA1/2* 檢測率

考量 *BRCA1/2* 檢測率具不確定性，本報告假設當健保皆給付兩個族群之檢測時，由於目前尚未有其他針對 *BRCA1/2* 突變之藥品給付於 HER2-/HR+ 族群，可能誘發較高之檢測率，因此參考建議者之假設，另外以 85% 至 95% 做為高推估進行敏感度分析，分析結果如後表所示：

項目	基礎分析	敏感度分析
<i>BRCA1/2</i> 檢測率	HER2-/HR+：55%至 65% TNBC：80%至 90%	HER2-/HR+：85%至 95% TNBC：85%至 95%
本品使用人數	123 人至 152 人	159 人至 191 人
本品年度藥費	1.89 億元至 2.34 億元	2.44 億元至 2.94 億元
取代藥費	0.44 億元至 1.09 億元	0.68 億元至 1.60 億元
藥費財務影響	1.45 億元至 1.25 億元	1.76 億元至 1.34 億元
<i>BRCA1/2</i> 檢測費	HER2-/HR+： 0.11 億元至 0.14 億元 TNBC： 0.06 億元至 0.07 億元	HER2-/HR+： 0.17 億元至 0.20 億元 TNBC： 0.06 億元至 0.07 億元
整體財務影響	1.61 億元至 1.45 億元	1.99 億元至 1.61 億元

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織評估報告

加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆建議在改善成本效益或提供藥品折扣下收載 olaparib，成本效益評估相關重點整理如下：

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2023 年 3 月公告評估報告，CDA-AMC 分別針對 TNBC 以及 HER2-/HR+族群進行獨立分析，分析結果顯示在 TNBC 族群，olaparib 相較於觀察等待的 ICER 值為 43,599 加幣/QALY gained，在 HER2-/HR+乳癌族群則為 157,407 加幣/QALY gained；當願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained，HER2-/HR+族群部分 olaparib 須降價 67%才具有成本效益，而若考量整體族群時，olaparib 則須降價 3%才具有成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 2023 年 3 月及 11 月公告 2 份評估報告，廠商依據委員會建議調整後之分析結果顯示 olaparib 相較於無治療之 ICER 值介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間。委員會考量 *BRCA* 突變族群較小且有高度治療需求，故認為廠商之 ICER 值在可接受範圍內；然而，考量分析結果具不確定性，故認為 olaparib 須進一步降價方能使 ICER 值介於 35,000 至 45,000 澳幣/QALY gained 之間，因此建議透過風險分攤協議改善其成本效益。
3. 英國 NICE 於 2023 年 5 月公告評估報告，廠商依據委員會之建議進行調整，並更新其商業協議內容後，推估 olaparib 相較於例行追蹤之 ICER 值低於 30,000 英鎊/QALY gained，委員會認為具有成本效益，因此建議給付 olaparib。

(二) 財務影響

1. 建議者將早期乳癌之期別設定為第 I-III A 期，並預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數為 114 人至 142 人，本品年度藥費為 1.75 億元至 2.18 億元，扣除取代藥費後，藥費財務影響為第一年 1.34 億元至第五年 1.15 億元。
2. 本報告主要依據 OlympiA 試驗之受試者期別，將早期乳癌之期別調整為第 I-III 期，並預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數為 123 人至 152 人，本品年度藥費為 1.89 億元至 2.34 億元，扣除取代藥費後，藥費財務影響為第一年 1.45 億元至第五年 1.25 億元。另外，考量部分參數（如高復發風險比例、接受前導性化療或術後輔助性化療比例）具不確定性，本報告另參考臨床專家意見調整目標族群人數之推估方式，進行敏感度分析。

參考資料

1. Symptoms of Breast Cancer (last revised: February 21, 2024). U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). <https://www.cdc.gov/breast-cancer/symptoms/index.html>. Published 2024. Accessed July 16, 2024.
2. Chlebowski RT. Factors that modify breast cancer risk in women. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women>. Published 2024. Accessed July 25, 2024.
3. Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change (last revised: December 16, 2021). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>. Published 2024. Accessed July 16, 2024.
4. Types of Breast Cancer (last revised: November 19, 2021). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>. Published 2024. Accessed July 16, 2024.
5. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* 2019; 321(3): 288-300.
6. NCCN Guidelines® – Breast Cancer (Version 4.2024 – July 3, 2024). National Comprehensive Cancer Network®. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2024. Accessed July 17, 2024.
7. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2024; 74(3): 229-263.
8. Cancer Today (Data version: Globocan 2022 version 1.1). World Health Organization – International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0. Accessed July 29, 2024.
9. 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/Detail.aspx?nodeid=269&pid=17639>. Published 2023. Accessed July 29, 2024.
10. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2024; 35(2): 159-182.
11. Cancer Staging (Last Revised: February 18, 2022). American Cancer Society.

- <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html>. Accessed July 29, 2024.
12. NCI Dictionary of Cancer Terms — early-stage breast cancer. National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. Accessed July 31, 2024.
 13. 定期乳房 X 光攝影 有效守護您的健康 早發現早治療 乳癌存活率近 100%. 衛生福利部國民健康署 .
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4809&pid=17827>.
Published 2024. Accessed July 31, 2024.
 14. Sopik V, Nofech-Mozes S, Sun P, Narod SA. The relationship between local recurrence and death in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2016; 155(1): 175-185.
 15. Geurts YM, Witteveen A, Bretveld R, et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017; 165(3): 709-720.
 16. Park KH, Loibl S, Sohn J, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with early breast cancer. *ESMO Open* 2024; 9(5): 102974.
 17. 2023 Systemic Adjuvant Therapy for ER-Positive/HER2-Negative Early Breast Cancer Consensus. 台灣乳房醫學會 .
https://www.bcst.org.tw/bcst_Web/UploadFile/files/2023%20HR%20Positive%20EBC%E5%85%B1%E8%AD%98_Final.pdf. Published 2023. Accessed July 17, 2024.
 18. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Combined Use of Clinical and Pathologic Staging Variables to Define Outcomes for Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(2): 246-252.
 19. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, et al. Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(15): 1956-1962.
 20. 令癌莎膜衣錠 100 毫克、150 毫克 (版本日期: 2023-05-05). 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 .
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC027445%E8%99%9F.
Published 2023. Accessed July 22, 2024.
 21. Iglehart JD, Silver Daniel P. Synthetic Lethality — A New Direction in

- Cancer-Drug Development. *New England Journal of Medicine*; 361(2): 189-191.
22. 張金堅, 張亞衡, 郭文宏. 癌症治療的新思維－合成致死 (Synthetic Lethality). *臺灣醫界* 2017; 60(10): 8-12.
 23. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed July 22, 2024.
 24. 西藥許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed July 22, 2024.
 25. 第九節 抗腫瘤藥物 (2024-05-28 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-55685-99c675b771ab4b2789c891bc8db447ce-1.pdf>. Published 2024. Accessed July 22, 2024.
 26. 第五節 激素及影響內分泌機轉藥物 (2024-05-28 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-42511-66ac909b574f4f5c9c1c96042873cab4-1.pdf>. Published 2024. Accessed July 22, 2024.
 27. 健保用藥品項網路查詢服務 (資料更新時間: 2024-06-28). 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Published 2024. Accessed July 22, 2024.
 28. Search | CDA-AMC. Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). <https://www.cadth.ca/search>. Accessed August 5, 2024.
 29. CADTH Reimbursement Recommendation - Olaparib (Lynparza). Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299%20Lynparza%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation.pdf>. Published 2023. Accessed August 5, 2024.
 30. Medicine Status Website. Australian Government Department of Health and Aged Care — The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed August 7, 2024.
 31. Public Summary Document - Olaparib (Lynpraza®) - March 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care—The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/olaparib-psd-03-2023.pdf>. Published 2023. Accessed August 7, 2024.
 32. Public Summary Document - Olaparib (Lynpraza®) - November 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care—The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).

- <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/olaparib-breast-cancer-psd-nov-2023.pdf>. Published 2023. Accessed August 7, 2024.
33. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* 2015; 17(5): 405-424.
 34. Guidance, NICE advice and quality standards. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/published>. Accessed August 22, 2024.
 35. Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy [TA886]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta886/resources/olaparib-for-adjuvant-treatment-of-brca-mutationpositive-her2negative-highrisk-early-breast-cancer-after-chemotherapy-pdf-82613736977605>. Published 2023. Accessed August 22, 2024.
 36. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- Or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(25): 2394-2405.
 37. Medicines advice. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed August 23, 2024.
 38. Medicines advice - olaparib film-coated tablets (Lynparza®) [SMC2518]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/7876/olaparib-lynparza-final-sept-2023-amended-210923-for-website.pdf>. Published 2023. Accessed August 23, 2024.
 39. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology* 2022; 33(12): 1250-1268.
 40. Yamauchi H, Toi M, Takayama S, et al. Adjuvant olaparib in the subset of patients from Japan with BRCA1- or BRCA2-mutated high-risk early breast cancer from the phase 3 OlympiA trial. *Breast Cancer* 2023; 30(4): 596-605.
 41. Ganz PA, Bandos H, Španić T, et al. Patient-Reported Outcomes in OlympiA: A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Olaparib in g BRCA1/2 Mutations and High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2024;

- 42(11): 1288-1300.
42. Adjuvant Olaparib Improves Disease-Free Survival in Early, High-Risk, BRCA-Mutated, HER2- Breast Cancer. *Oncologist* 2021; 26 Suppl 3(Suppl 3): S3-s4.
 43. Tutt A, Garber JE, Kaufman B, et al. Olympi A: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (Neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(18 SUPPL).
 44. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, et al. VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Annals of Oncology* 2022; 33(5): 566-568.
 45. Ganz PA, Bandos H, Spanic T, et al. Quality of life results from OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer. *Cancer Research* 2022; 82(4 SUPPL).
 46. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA). National Library of Medicine — ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032823?term=OlympiA&intr=olaparib&rank=1>. Accessed August 29, 2024.
 47. European Public Assessment Report — Lynparza (Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0051/G). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0051-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2022. Accessed August 30, 2024.
 48. 醫療服務支付標準 第二章 第一節 第二十五項 次世代基因定序. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-69964-7ec3041734cb428b922563a52f86f155-1.pdf>. Published 2024. Accessed September 4, 2024.
 49. Avau BA-OX, Van Remoortel H, De Buck E. Translation and validation of PubMed and Embase search filters for identification of systematic reviews, intervention studies, and observational studies in the field of first aid. (1558-9439 (Electronic)).
 50. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4

(updated August 2023). Cochrane.
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04#section-4-4-7>.

Published 2023. Accessed September 4, 2024.

51. Polyzoï M, Ekman M, Reithmeier A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Olaparib Versus Watch and Wait in the Treatment of Germline BRCA1/2-Mutated, High-Risk, HER2-Negative Early Breast Cancer in Sweden. *Pharmacoecon Open* 2024; 8(2): 277-289.
52. Zettler CM, De Silva DL, Blinder VS, Robson ME, Elkin EB. Cost-Effectiveness of Adjuvant Olaparib for Patients With Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations. *JAMA Netw Open* 2024; 7(1): e2350067.
53. 112 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計(113.03.25 新增). 衛生福利部中央健康保險署 .
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-67404-08217ec352a940be8d92eeacec4ae087-1.pdf>. Published 2024. Accessed August 14, 2024.
54. Wong RX, Wong FY, Lim J, Lian WX, Yap YS. Validation of the AJCC 8th prognostic system for breast cancer in an Asian healthcare setting. *Breast* 2018; 40: 38-44.
55. Sun J, Meng H, Yao L, et al. Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in a Large Series of Unselected Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2017; 23(20): 6113-6119.
56. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 65 次會議紀錄 - 附錄 . 衛生福利部中央健康保險署 .
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-66089-3017acb066b549968989378dfd877142-1.pdf>. Published 2024. Accessed August 26, 2024.
57. Lin PH, Tien YW, Cheng WF, et al. Diverse genetic spectrum among patients who met the criteria of hereditary breast, ovarian and pancreatic cancer syndrome. *J Gynecol Oncol* 2023; 34(5): e66.
58. Cheng HF, Tsai YF, Liu CY, et al. Prevalence of BRCA1, BRCA2, and PALB2 genomic alterations among 924 Taiwanese breast cancer assays with tumor-only targeted sequencing: extended data analysis from the VGH-TAYLOR study. *Breast Cancer Res* 2023; 25(1): 152.
59. Hung F-H, Wang YA, Jian J-W, et al. Evaluating BRCA mutation risk predictive models in a Chinese cohort in Taiwan. *Scientific Reports* 2019; 9(1): 10229.
60. Wang YA, Jian JW, Hung CF, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 315.

附錄

附錄一、CPS+EG 評分量表

CPS+EG 評分項目		分數
前導性化療前的臨床分期 (Clinical stage)	I T1N0、T0N1mi、T1N1mi	0
	IIA T0N1、T1N1、T2N0	0
	IIB T2N1、T3N0	1
	IIIA T0-2 且 N2	1
	IIIB T4 且 N0-N2	2
	IIIC 任何 T 且 N3	2
前導性化療後的病理分期 (Pathological stage)	0 T0/is 且 N0	0
	I T1N0、T0N1mi、T1N1mi	0
	IIA T0N1、T1N1、T2N0	1
	IIB T2N1、T3N0	1
	IIIA T0-2 且 N2	1
	IIIB T4 且 N0-N2	1
IIIC 任何 T 且 N3	2	
雌激素受體狀態 (Estrogen receptor status)	ER 陽性	0
	ER 陰性	1
癌細胞核分化等級 (nuclear grade)	1 或 2	0
	3	1
縮寫：ER, estrogen receptor。		

附錄二、與本案藥品治療地位相近之藥品的健保給付規定

與本案藥品具有相近治療地位之藥品如表五所列，其中 pembrolizumab、capecitabine 健保已收載但尚未給付於早期乳癌，因此不列於後。本案參考的給付規定：「第五節激素及影響內分泌機轉藥物」為 2024 年 5 月 28 日公告之版本，而「第九節抗腫瘤藥物」為 2024 年 8 月 28 日公告之版本。

【Abemaciclib】

9.107. Abemaciclib (如 Verzenio)：

1. 併用內分泌療法 (tamoxifen 或芳香環酶抑制劑)，作為荷爾蒙受體 (HR) 陽性 (ER 或 PR>30%)、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性、淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌成年女性病人的輔助療法，須符合下列高復發風險條件之一：
 - (1) pALN (positive axillary lymph nodes, 陽性腋下淋巴結) ≥ 4 。
 - (2) pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤大小 ≥ 5 cm。
 - (3) pALN (陽性腋下淋巴結) 為 1-3 且腫瘤細胞分化第 3 級。
2. 使用前，須接受標準之化學及放射輔助治療方可申請使用。使用中，若疾病惡化須停止使用且不得再使用其他 CDK4/6 抑制劑。
3. 使用前，僅能接受最多 12 週的內分泌治療，且應於手術切除後 16 個月內接受本品治療。
4. 須經事前審查核准後使用，每 24 週須再次申請並檢附療效評估資料，若疾病有惡化情形須停止使用。
5. 每日至多使用 2 錠，使用不得超過 2 年。

【Anastrozole、Letrozole、Exemestane】

9.1. Aromatase Inhibitors

9.1.1. Exemestane：

1. 限停經後或卵巢切除後，且女性荷爾蒙受體 (estrogen receptor) 陽性之晚期乳癌病患，經使用 tamoxifen 無效後，方可使用。
2. 具有雌激素受體陽性之停經婦女，使用 tamoxifen 至少兩年之高危險早期侵犯性乳癌的輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：
 - (1) 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告 (應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象)。
 - (2) 本案藥品使用不得超過三年。

9.1.2. Anastrozole：

1. 停經後雌激素接受器為陽性或不清楚之局部晚期或轉移性乳癌第一線治

療。

2. 停經後婦女晚期乳癌，雌激素接受器為陰性，但曾對 tamoxifen 有陽性反應者。
3. 停經後婦女罹患早期侵犯性乳癌，經外科手術切除後且雌激素接受器為陽性，且有血栓栓塞症或子宮內膜異常增生的高危險群，而無法使用 tamoxifen 治療者。

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

- (1) 有腦血管梗塞病史者。
- (2) 有靜脈血栓栓塞症病史者。
- (3) 有子宮異常出血病史，且「經陰道超音波檢查」判定為子宮內膜異常增生的高危險群。

9.1.3. Letrozole：

1. 接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療、停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。
2. 停經後且荷爾蒙接受體呈陽性，有淋巴結轉移之乳癌病人，作為 tamoxifen 治療五年後的延伸治療，且不得與其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：
 - (1) 手術後大於等於 11 年且無復發者不得使用。
 - (2) 每日最大劑量 2.5 mg，使用不得超過四年。
3. 停經後且荷爾蒙接受體呈陽性之早期乳癌病人，經外科手術切除後之輔助治療，且不得與 tamoxifen 或其他 aromatase inhibitor 併用。使用時需同時符合下列規定：
 - (1) 每日最大劑量 2.5mg，使用不得超過五年；
 - (2) 若由 tamoxifen 轉換使用本品，則使用期限合計不得超過 5 年。
4. 病歷上應詳細記載手術資料、病理報告（應包含 ER、PR 之檢測結果且無復發現象）及用藥紀錄（如 tamoxifen 使用五年證明）。

【Leuprorelin、Goserelin、Triptorelin】

1.5.1. Gn-RH analogue（如 Buserelin；Goserelin；Leuprorelin；Triptorelin；Nafarelin（acetate）等製劑）：

1. 本類藥品限依藥品許可證登載之適應症範圍內用於前列腺癌、中樞性早熟、子宮內膜異位症及停經前（或更年期前）之乳癌病例。
2. 本類製劑用於中樞性早熟、乳癌及子宮內膜異位症病例需經事前審查核准後依下列規範使用：
 - (1) 中樞性早熟（略）
 - (2) 停經前（或更年期前）之嚴重乳癌（略）
 - (3) 停經前（或更年期前）之早期乳癌，且須完全符合以下六點：

- I. 與 tamoxifen 合併使用，作為手術後取代化學治療之輔助療法。
 - II. 荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR 為 2+或 3+。
 - III. Her-2 Fish 檢測為陰性或 IHC 為 1+。
 - IV. 淋巴結轉移數目須 ≤ 3 個。
 - V. 使用期限：leuprorelin、goserelin 或 triptorelin 使用 3 年，tamoxifen 使用 5 年。
 - VI. 須事前審查，並於申請時說明無法接受化學治療之原因。
- (4) 本品使用於子宮內膜異位症之規定（略）

附錄三、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024年8月27日止)		
#1	("Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Cancer, Breast" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Breast Carcinoma" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Breast Neoplasms" OR "breast malignancies" OR "breast malignancy" OR "malignant breast neoplasm" OR "malignant breast tumor" OR "malignant neoplasm of the breast" OR "malignant tumor of the breast" OR "mammary gland cancer" OR "mammary gland malignancy" OR "mammary malignancies" OR "mammary malignancy" OR "Breast Cancer"):ti,ab,kw,de	779,726
#2	"breast cancer"/exp	619,419
#3	("AZD 2281" OR "AZD-2281" OR "AZD2281" OR "Lynparza" OR "ku-0059436" OR "ku 0059436" OR "ku 59436" OR "ku0059436" OR "ku59436" OR "olaparib"):ti,ab,kw,de	11,991
#4	"olaparib"/exp	11,525
#5	("adjuvant" OR "adjuvant effect" OR "adjuvant treatment" OR "adjuvant therapy"):ti,ab,kw,de	384,419
#6	"adjuvant therapy"/exp	210,318
#7	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6)	530
#8	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in Embase (2023 revision)」搜尋隨機分派試驗，詳見附錄四。	5,940,804
#9	#7 AND #8	100
#10*	('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic	861,355

搜尋	關鍵字	篇數
	NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	
#11	#7 AND #10	32
#12	#9 OR #11	128
PubMed (搜尋日期：2024年8月27日止)		
#1	"Breast Neoplasm"[tw] OR "Neoplasm, Breast"[tw] OR "Neoplasms, Breast"[tw] OR "Breast Tumors"[tw] OR "Breast Tumor"[tw] OR "Tumor, Breast"[tw] OR "Cancer, Breast"[tw] OR "Cancer of Breast"[tw] OR "Cancer of the Breast"[tw] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[tw] OR "Breast Malignant Neoplasm"[tw] OR "Breast Malignant Neoplasms"[tw] OR "Malignant Tumor of Breast"[tw] OR "Breast Malignant Tumor"[tw] OR "Breast Malignant Tumors"[tw] OR "Mammary Cancer"[tw] OR "Cancer, Mammary"[tw] OR "Cancers, Mammary"[tw] OR "Mammary Cancers"[tw] OR "Breast Carcinoma"[tw] OR "Carcinoma, Breast"[tw] OR "Carcinomas, Breast"[tw] OR "Human Mammary Carcinomas"[tw] OR "Human Mammary Carcinoma"[tw] OR "Breast Neoplasms"[tw] OR "breast malignancies"[tw] OR "breast malignancy"[tw] OR "malignant breast neoplasm"[tw] OR "malignant breast tumor"[tw] OR "malignant neoplasm of the breast"[tw] OR "malignant tumor of the breast"[tw] OR "mammary gland cancer"[tw] OR "mammary gland malignancy"[tw] OR "mammary malignancies"[tw] OR "mammary malignancy"[tw] OR "Breast Cancer"[tw]	477,611
#2	"Breast Neoplasms"[mh]	357,463
#3	"AZD 2281"[tw] OR "AZD-2281"[tw] OR "AZD2281"[tw] OR "Lynparza"[tw] OR "ku-0059436"[tw] OR "ku 0059436"[tw] OR "ku 59436"[tw] OR "ku0059436"[tw] OR "ku59436"[tw]	3,236

搜尋	關鍵字	篇數
	OR "olaparib"[tw]	
#4	"olaparib"[Supplementary Concept]	1,434
#5	"adjuvant"[tw] OR "adjuvant effect"[tw] OR "adjuvant treatment"[tw] OR "adjuvant therapy"[tw]	217,365
#6	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5	84
#7	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in PubMed」搜尋隨機對照試驗，詳見附錄四	5,372,397
#8	#7 AND #8	67
#9*	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	611,121
#10	#7 AND #10	2
#11	#9 OR #11	67
Cochrane Library (搜尋日期：2024年8月27日止)		
#1	("Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Cancer, Breast" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Breast Carcinoma"	46,797

搜尋	關鍵字	篇數
	OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Breast Neoplasms" OR "breast malignancies" OR "breast malignancy" OR "malignant breast neoplasm" OR "malignant breast tumor" OR "malignant neoplasm of the breast" OR "malignant tumor of the breast" OR "mammary gland cancer" OR "mammary gland malignancy" OR "mammary malignancies" OR "mammary malignancy" OR "Breast Cancer"):ti,ab,kw	
#2	[mh "Breast Neoplasms"]	20,356
#3	("AZD 2281" OR "AZD-2281" OR "AZD2281" OR "Lynparza" OR "ku-0059436" OR "ku 0059436" OR "ku 59436" OR "ku0059436" OR "ku59436" OR "olaparib"):ti,ab,kw	1,010
#4	("adjuvant" OR "adjuvant effect" OR "adjuvant treatment" OR "adjuvant therapy"):ti,ab,kw	41,112
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	63
*Embase 和 PubMed 的 SR 和 MA 檢索策略參考自 Avau 等人的研究[49]。		

附錄四、Cochrane 識別隨機分派試驗之高度敏感檢索策略 (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials) [50]

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024年8月27日止)		
#1	'randomized controlled trial'/exp	839,910
#2	'controlled clinical trial'/de	443,653
#3	random*:ti,ab,tt	2,101,236
#4	'randomization'/de	99,555
#5	'intermethod comparison'/de	309,617
#6	placebo:ti,ab,tt	381,702
#7	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	654,274
#8	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,971,131
#9	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	117,409
#10	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	287,148
#11	'double blind procedure'/de	222,420
#12	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	34,017
#13	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	129,945
#14	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	484,212
#15	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	519,154
#16	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	488,938
#17	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	292,971
#18	'human experiment'/de	670,042
#19	trial:ti,tt	438,636
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	6,739,712
#21	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,430

搜尋	關鍵字	篇數
#22	'cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	402,802
#23	'case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	22,619
#24	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	293,967
#25	nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt	19,659
#26	'random field*':ti,ab,tt	3,059
#27	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,675
#28	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,208,669
#29	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	54,020
#30	'update review':ab	146
#31	(databases NEAR/5 searched):ab	75,085
#32	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,267,566
#33	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,666,724
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4,597,136
#35	#20 NOT #34	5,940,804
PubMed* (搜尋日期：2024年8月27日)		
#1	randomized controlled trial [pt]	621,171
#2	controlled clinical trial [pt]	711,845
#3	randomized [tiab]	719,732
#4	placebo [tiab]	258,266
#5	drug therapy [sh]	2,726,649
#6	randomly [tiab]	441,198
#7	trial [tiab]	836,428
#8	groups [tiab]	2,756,408

搜尋	關鍵字	篇數
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	6,131,259
#10	animals [mh] NOT humans [mh]	5,251,466
#11	#9 NOT #10	5,372,397

附錄五、經濟評估文獻搜尋策略

#	關鍵字 (搜尋日期：2024 年 8 月 13 日止)	篇數	篩選後篇數
#1	early breast cancer	55,183	
#2	olaparib	3,116	
#3	cost	878,741	
#4	#1 AND #2 AND #3	6	2