



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

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Lynparza Film-coated Tablets 100 mg、150 mg	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	1. 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（略）。 2. 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）（略）。 3. 早期乳癌（略）。 4. 轉移性乳癌（略）。 5. 轉移性胰腺癌（略）。 6. 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。 7. 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌且尚未需要使用化學治療的成人病人。		
目前健保已給付之適應症內容	• 具 germline or somatic <i>BRCA 1/2</i> 致病性或疑似致病性突變之下列病人： 1. 單獨使用於卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌，接受第一線含鉑化療有治療反應後之維持治療。 2. 單獨使用於接受過新型賀爾蒙藥物治療後惡化之去勢療法無效的轉移性攝護腺癌（mCRPC）。 • 具 germline <i>BRCA 1/2</i> 致病性或疑似致病性突變之下列病人： 1. 單獨使用於曾接受前導性、術後輔助性或轉移性化療之三陰性轉移性乳癌。		
此次建議健保給付之適應症內容	併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療具 <i>BRCAm</i> 且尚未需要使用化學治療之轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（mCRPC）。		
建議健保給付條件	☒ 無 ☐ 有		
建議療程（擷取自藥品仿單）	持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性為止。		



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「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療具 *BRCAm* 且尚未需要使用化學治療之轉移性去勢療法抗性攝護腺癌 (mCRPC)」，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：本報告綜合考量我國藥品許可適應症、健保給付適應症、最新臨床指引，及臨床實證資料後，針對本案目標族群，abiraterone 和 enzalutamide 皆為合適的療效參考品。其中合併 olaparib, abiraterone 與 abiraterone 具直接比較試驗；此外，健保尚未給付的合併 niraparib/abiraterone，亦為潛在的療效參考品。

三、主要醫療科技評估組織之給付建議：(詳如表二)

加拿大 CDA-AMC 及英國 NICE 皆建議收載合併 olaparib, abiraterone，但給付族群略有不同，澳洲 PBAC 則不建議收載。

HTA 組織	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
建議與否	建議	不建議	建議
給付族群	具有 <i>BRCA1/2</i> 突變，且尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人之第一線治療。	-	未曾接受治療且無法或不願意接受化療的 mCRPC 成人病人，且未限制 <i>BRCA1/2</i> 突變狀態。

四、相對療效與安全性 (人體健康)：

1. 直接比較隨機對照試驗

針對本案目標族群「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具 *BRCA1/2* 突變的成人病人」，本報告主要是參考 1 項全球性、多國多中心、雙盲、安慰劑對照的第三期 PROpel 隨機對照試驗。該試驗主要是評估合併 olaparib, abiraterone 與合併安慰劑, abiraterone 在 mCRPC 病人第一線治療的相對療效與安全性，而針對具有 *BRCA1/2* 突變之病人族群則是來自於事後次族群分析結果。主要評估指標為研究者評估的影像學無惡化存活期 (radiographic progression-free survival, rPFS)。簡要說明 PROpel 試驗及 *BRCA1/2* 突變次族群試驗結果如後表。

試驗族群 (詳如報告內 文表六)	於 mCRPC 階段未曾接受任何化療、NHA 或其他全身治療。對於在 mCRPC 階段前接受過 NHA (abiraterone 除外)，且治療期間未發生疾病惡化者方可納入。
------------------------	---



基期特徵 (詳如報告內 文表七)	1. 針對整體族群，年齡中位數約為 70 歲，亞裔族群約僅佔 18%，僅有 1 位病人於 mCRPC 階段前皆受過 NHA 治療；2 組族群基期特徵平衡。 2. 針對 <i>BRCA1/2</i> 突變次族群，合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 組相較於合併 <u>安慰劑, abiraterone</u> 組，年齡較輕、ECOG PS 較佳，但有較劇烈的疼痛程度且 PSA 濃度較高。				
相對療效 (詳如報告內 文表八)	不論是整體族群或是 <i>BRCA1/2</i> 突變次族群，合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 組皆可延緩疾病發生惡化及延長整體存活期；但 <i>BRCA1/2</i> 突變族群則可達到較大的治療效益。				
		整體試驗族群		<i>BRCA1/2</i> 突變次族群	
		Olaparib 組 (N=399)	安慰劑組 (N=397)	Olaparib 組 (N=47)	安慰劑組 (N=38)
	追蹤時間中位數	19.3 個月	19.4 個月	19.3 個月	19.4 個月
	rPFS 中位數 (主要指標)	24.8 個月	16.6 個月	尚未到達	8.4 個月
		HR 0.66 (95%CI 0.54 至 0.81)		HR 0.23 (95%CI 0.12 至 0.43)	
	追蹤時間中位數	36.6 個月	36.5 個月	36.6 個月	36.5 個月
OS 中位數 (關鍵次要指標)	42.1 個月	34.7 個月	尚未到達	23.0 個月	
	HR 0.81 (95%CI 0.67 至 1.00)		HR 0.29 (95%CI 0.14 至 0.56)		
相對安全性 (詳如報告內 文表九)	1. 合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 組相較於合併 <u>安慰劑, abiraterone</u> 組，有較高嚴重不良事件及因不良事件終止治療的發生率；且貧血為合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 組最常見的不良事件。 2. 在長時間的追蹤時間並未觀察到新的不良事件，且安全性數據與已知的副作用一致。				
健康相關生活品質	在整體族群，FACT-P 問卷總分並無因添加 <u>olaparib</u> 而有具臨床意義的變化。				
試驗限制	<i>BRCA1/2</i> 突變次族群分析是探索性的事後分析，且樣本數少，2 組基期特徵不平衡，因此解讀和外推此結果時須謹慎。				

3. 間接比較研究結果

除了上述直接比較試驗外，本報告另尋獲 2 項統合分析研究，惟 2 項研究皆未比較不同藥品成分間的治療結果差異；另 1 項來自研討會摘要的間接比較研究則為探討 olaparib, abiraterone 和健保尚未給付之合併 niraparib/abiraterone 之相對療效及安全性，與此不多作說明。

五、醫療倫理：

本報告無系統性蒐集資料可供參考，但摘錄自加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 所蒐集之相關病友團體的意見指出：(一)罹患 mCRPC 和現行治療對病人的生理和心理健康、生活、工作和家庭皆有顯著的負面影響；(二)目前 mCRPC 對於疾病初期的有效治療需求尚未被滿足，需要可延長壽命、改善生活品質、緩解症狀、減少副作用且給藥方便的新型治療選擇。

六、成本效益：



1. 加拿大 CDA-AMC 於 113 年 2 月公告評估報告，CDA-AMC 主要調整經濟模型中病人存活期的外推分布及效用值設定後，重新分析的結果顯示合併 olaparib, abiraterone 相較於單用 abiraterone 的 ICER 值為 160,535 加幣/QALY gained；在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，僅 olaparib 降價無法具有成本效益，olaparib 及 abiraterone 皆須降價 79%才具有成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 112 年 11 月公告評估報告，廠商所估計之 ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間。委員會考量合併 olaparib, abiraterone 於 *BRCA1/2* 突變病人臨床效益具不確定性，加上經濟模型的高度不確定性以及 ICER 推估結果有被低估的可能性，因此不建議收載 olaparib。
3. 英國 NICE 於 113 年 2 月公告評估報告，廠商依據其商業協議內容，推估合併 olaparib, abiraterone 相較於 abiraterone 及 enzalutamide 之 ICER 值為 20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained，委員會認為具有成本效益，因此建議給付 olaparib。

七、財務衝擊：

1. 建議者認為本品併用 abiraterone、prednisone 或 prednisolone（以下簡稱本品治療組合）用於 mCRPC 後，針對「未使用過 NHA 者」將取代 abiraterone 併用 prednisolone、enzalutamide 及化療，針對「已使用過 NHA 者」則將取代本品單獨治療。建議者以癌登年報及相關文獻推估 mCRPC 人數，再以曾接受 NHA 比例、*BRCA1/2* 檢測成功率、*BRCA1/2* 突變率等推估目標族群人數；並參考 PROpel 試驗之 rPFS 中位數，設定病人使用本品治療組合 24 個月來計算藥費。
2. 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，然考量「未使用過 NHA 者」於一線接受 NHA 惡化後二線可單用本品，故本報告亦將此族群二線接受本品單獨治療之費用納入計算；此外，本報告調整 mCRPC 人數推估方式，並依據健保資料庫分析及相關文獻，調整先前使用過 abiraterone 之病人比例、*BRCA1/2* 突變率以及被取代藥品之用藥時間。另外，本報告考量本品擴增給付後，病人在 mCRPC 階段之前可能改為選擇其他非 abiraterone 之 NHA，故先前曾使用 abiraterone 而須排除的病人比例具不確定性，本報告對此進行敏感度分析。
3. 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	
		基礎分析	敏感度分析
先前曾使用 abiraterone 而須排除的病人比例	41%	30%	0%
本品治療組合開始使用人數	46 人至 79 人	105 人至 152 人	136 人至 196 人
本品治療組合累積使用人數	46 人至 149 人	105 人至 297 人	136 人至 382 人
本品治療組合年度藥費	1.01 億元至 3.28 億元	2.23 億元至 6.31 億元	2.89 億元至 8.12 億元
藥費財務影響	0.62 億元至 2.53 億元	0.96 億元至 3.91 億元	1.17 億元至 5.08 億元

表一、本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Lynparza film-coated tablets	Zytiga、Abiratred、Abirarat、Ateron 等	Xtandi、Anamide、Enzuta 等
主成分/含量	Olaparib/ 100、150 mg/tab	Abiraterone/ 250、500 mg/tab	Enzalutamide/ 40、80 mg/tab
劑型/包裝	膜衣錠/ 8 錠裝鋁箔非穿孔泡殼，紙盒為 56 錠。	錠劑/鋁箔盒裝，或裝於高密度聚乙烯瓶中。	膜衣錠、軟膠囊劑/PVC/鋁箔盒裝。
WHO/ATC 碼	L01XK01	L02BX03	L02BB04
主管機關許可適應症 ^a	- 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。 - 單一療法用於去勢療法無效的轉移性攝護腺癌，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治療後惡化之成人病人。	與 prednisone 或 prednisolone 併用，適用於治療下列病人： - 轉移性的去勢抗性前列腺癌（CRPC），且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療。 - 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且已接受過 docetaxel 治療。	- 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。 - 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且已接受過 docetaxel 治療者。
此次建議健保給付之適應症	併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（mCRPC），具		

^a 此表格僅列出與轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（mCRPC）相關適應症。

	germline or somatic <i>BRCA1/2</i> 致病性或疑似致病性突變之成人病人。		
健保給付條件	擬訂中	與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（mCRPC），且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀（ECOG 分數 0 或 1），未曾接受化學治療者。 完整給付條件詳見附錄一。	治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（mCRPC），且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀（ECOG 分數 0 或 1），未曾接受化學治療者。 完整給付條件詳見附錄一。
健保給付價	擬訂中	• 250 mg/tab：402 元、377 元、363 元、358 元 • 500 mg/tab：804 元、643 元	• 40 mg/tab：453 元、435 元、368 元 • 80 mg/tab：847 元
仿單建議劑量與用法	每日口服兩次 300 mg（應使用兩粒 150 mg 錠劑），每日總劑量 600 mg。	每日一次口服 1000 mg（2 顆 500 mg 或 4 顆 250 mg 錠），合併每日兩次口服 prednisone 或 prednisolone 5 mg。	每日一次口服 160 mg（4 粒 40 mg 膠囊或 4 粒 40 mg 膜衣錠或 2 粒 80 mg 膜衣錠）。
療程	持續治療直到疾病惡化、無法耐受毒性為止。	在 mCRPC 並無設定療程給付上限，藥品停用相關給付規定，如下： • 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。 • 下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上且 $PSA \geq 2\text{ng/ml}$，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。	
每療程花費	擬訂中	每日 1,611 元 ^b	每日 1,740 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			

^b 包含 abiraterone 及 prednisolone 藥費。

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)	於民國 113 年 2 月公告，建議有條件給付合併 <u>olaparib, abiraterone acetate, prednisone 或 prednisolone</u> (以下簡稱合併 <u>olaparib, abiraterone</u>) 用於具有害或疑似有害 germline 和/或 somatic <i>BRCA1/2</i> 突變，且尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人 (18 歲以上) 之第一線治療，惟廠商須再降低 olaparib 和 abiraterone 的價格。主要建議給付條件如後： 1. 開始使用 olaparib 之前，必須先確認病人具有 <i>BRCA</i> 突變。 2. 病人須未曾於 mCSPC 或 nmCRPC 階段使用過 androgen receptor pathway inhibitor (例如 enzalutamide)，或是未曾以 PARP 抑制劑治療 mCRPC。 3. 病人若曾使用 CYP-17 抑制劑 (例如 abiraterone) 治療 mCRPC，須不得超過 4 個月。 4. 合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 應可給付至病人疾病惡化或發生無法接受的副作用。 5. 與其他抗癌藥物併用時，合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 不應被給付。
PBAC (澳洲)	於民國 112 年 11 月 PBAC 會議之結論，不建議給付合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 用於具 germline 和/或 somatic <i>BRCA1/2</i> 致病性變異，且先前未曾接受過新型荷爾蒙藥物的 mCRPC 病人之第一線治療。不建議給付的主要理由如後： 1. PROpel 試驗的事後 <i>BRCA1/2</i> 次族群分析結果具有高度不確定性。<i>BRCA1/2</i> 次族群不僅樣本數少，兩治療組的基期特徵亦不平衡。 2. 合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 的臨床地位具有不確定性。目前沒有證據顯示「合併 <u>olaparib, abiraterone</u>」的療效優於「使用新型荷爾蒙藥物後接續使用 olaparib」。 3. 與安慰劑相比 olaparib 的安全性較差，因為使用 olaparib 與靜脈栓塞發生率增加相關。
NICE (英國)	於民國 113 年 2 月公告，建議給付合併 <u>olaparib, abiraterone</u>，作為未曾接受治療且無法或不願意接受化療的 mCRPC 成人病人的治療選項，惟廠商須依商業協議降價提供 olaparib。

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

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

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

【令癌莎膜衣錠 100 毫克、150 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 10 月 08 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攝護腺癌的適應症有二，分別為「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）^a且尚未需要使用化學治療的成人病人」，和「單一療法用於 mCRPC，且具 *BRCA1/2*（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治療（novel hormone agent, NHA）^b後惡化之成人病人」。目前健保已給付 olaparib 單用於具 germline 或 somatic *BRCA 1/2* 致病性或疑似致病性突變且先前接受過 NHA 治療後惡化之成人病人。

^a 去勢抗性前列腺癌（CRPC）又稱賀爾蒙抗性前列腺癌（hormone-resistant/relapsed prostate cancer, HRPc），為求內文一致，本報告將文獻和參考資料提及 HRPc 者，統稱為 CRPC。

^b 一些文獻和參考資料亦將此四種藥物（abiraterone, enzalutamide, apalutamide 或 darolutamide）稱為 novel hormone therapy（簡稱 NHT）、androgen receptor-targeted agent（簡稱 ARTA）、androgen receptor axis-targeted therapy（簡稱 ARAT）、androgen receptor pathway inhibitor（簡稱 ARPI），或 androgen receptor signaling inhibitor（簡稱 ARSI）。為求內文前後一致，本報告統稱為 NHA。

建議者本次申請擴增 olaparib 於「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療具 *BRCAm* 且尚未需要使用化學治療之轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（mCRPC）」。

查驗中心受健保署委託，就本案擴增給付族群，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

攝護腺癌（prostate cancer, PC）又稱前列腺癌，為攝護腺細胞異常增生形成的惡性腫瘤。攝護腺癌最常見的危險因子為年齡，年齡越大，罹患攝護腺癌的風險會越高，通常會在 50 歲以上發生[1]。其他可能的危險因子包含具有攝護腺癌家族史、種族^c、特定遺傳基因變異、脂肪攝取量和肥胖等[1]。其中特定遺傳基因變異包含 *HOXB13*[1]、*BRCA1/2*[2]^d，和其他 HRR 基因突變（如 *ATM*、*CHEK*）^e[4]。

全球癌症 GLOBOCAN 2022 年的統計結果顯示，當年度所有癌症的新發個案中，攝護腺癌的發生率排名第四，若僅看男性癌症則發生率僅次於肺癌，排名第二，全球新發個案數約 147 萬人，約佔所有新發癌症個案的 7%；當年度所有的癌症死亡率中，攝護腺癌亦列於第八，有近 40 萬人因此死亡[5]。以洲際間的比較而言，攝護腺癌在亞洲的新發和死亡個案數皆相對較歐美國家低[6]。我國 2021 年癌症登記報告顯示，當年度攝護腺癌新發個案為 7,481 人、死亡個案為 1,689 人，發生率位居男性十大癌症的第五，死亡率亦位居第六[7]。此外，約 63% 的新發攝護腺癌個案被診斷時的期別為第 III 期至第 IV 期[7]。

早期的攝護腺癌通常沒有特定症狀，可能會出現尿液或精液有血、排尿問題，而在轉移時期則可能會有尿失禁、勃起功能障礙、骨骼相關事件^f、疲勞和體重下降等[8]。臨床徵兆有持續的攝護腺特异性抗原（prostate-specific antigen, PSA）上升或肛門指診發現攝護腺異常，但即使有上述徵兆，攝護腺癌的確診仍須透過組

^c 例如含非裔黑人和阿什肯納茲猶太人（Ashkenazi Jewish）。因為阿什肯納茲猶太人帶有 *BRCA* 突變的風險較高，因此罹患攝護腺癌的風險較高。

^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 同源重組修復（homologous recombination repair, HRR）為一種修復受損 DNA 的路徑，另一種為酵素 PARP（poly ADP-ribose polymerase）進行鹼基剪除修復（base excision repair）修復 DNA，而 *BRCA1/2* 會參與 HRR 路徑。當癌細胞帶有 *BRCA1/2* 突變或參與 HRR 基因突變，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[3]。

^f 由於攝護腺癌主要的轉移部位為骨骼，病人可能會出現的骨骼相關事件包含骨骼疼痛、脊髓受壓迫和病理性骨折等。

織學切片證實[8]。

攝護腺癌的治療方式包含根除性攝護腺切除術、放射線治療（以下簡稱放療）、冷凍治療、高能聚焦超音波、荷爾蒙治療、放射線藥物、化學治療（以下簡稱化療）、標靶治療和免疫治療等。選擇治療時通常會考慮病人疾病特徵（例如：體能狀態、癌症期別、轉移情形、共病症等）、先前接受過的治療和病人偏好等[9]。

雄性素（androgen）是攝護腺癌生長的關鍵，而攝護腺癌的荷爾蒙治療可藉由阻止人體產生或使用雄性素達到治療目的[10]。荷爾蒙治療的分類如表三所示，其中 abiraterone、apalutamide、enzalutamide 和 darolutamide 又被稱為 NHA。

表三、攝護腺癌之全身治療[10]

荷爾蒙藥物[10]		
作用原理	類型	成分
減少睪丸產生雄性素*	雄性素去除治療（ADT，又稱去勢療法）	手術去勢：單側或雙側睪丸切除術
		藥物去勢：LHRH agonist 或 antagonist [†]
降低身體其他部位產生雄性素	雄性素合成抑制劑	Ketoconazole、abiraterone
阻止雄性素在全身作用	抗雄性素（antiandrogen），又稱雄性素受體阻斷劑（androgen receptor inhibitors or blockers）	- 類固醇抗雄性素：cyproterone acetate - 非類固醇抗雄性素： - 第一代：flutamide、bicalutamide、nilutamide - 第二代：apalutamide、enzalutamide、darolutamide
非荷爾蒙藥物		
1. 放射線藥物：鐳-223（radium-223, Ra-223）、鐳-177（lutetium-177, Lu-177） 2. 化療：docetaxel、cabazitaxel、carboplatin、mitoxantrone 3. 標靶藥物：olaparib、rucaparib 4. 免疫檢查點抑制劑：pembrolizumab 5. 癌症免疫疫苗：sipuleucel-T		
*睪丸分泌的雄性素約佔男性的 90%至 95%。 [†] LHRH agonist 中文名稱為黃體生成素釋放激素促效劑，屬於此類成分 leuporelin、goserelin、triptorelin； LHRH antagonist 中文名稱為黃體生成素釋放激素拮抗劑，例如 degarelix。 縮寫：ADT, androgen deprivation therapy；LHRH, luteinizing hormone releasing hormone。		

本案的目標族群 mCRPC 是一種即使在使用 ADT 的情況下，且血清睪固酮濃度介於去勢濃度範圍（castrate levels of serum testosterone, <50 ng/dL），仍有客觀證據顯示攝護腺癌惡化的疾病階段，可能從轉移性去勢敏感性攝護腺癌

(metastatic castration-sensitive prostate cancer, mCSPC)^g與 non-mCRPC (簡稱 nmCRPC) 惡化而來。mCRPC 病人雖然已對 ADT 具有抗性，但仍會繼續使用 ADT，以維持血清睪固酮濃度介於去勢濃度範圍。

(二) 臨床治療指引

針對本次建議者申請擴增的適應症 (具 germline 或 somatic *BRCA1/2* 致病性或疑似致病性突變的 mCRPC)，本報告參考 2024 年台灣泌尿科醫學會 (Taiwan Urological Association, TUA) 出版的泌尿科治療指引[11]、美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2024 年第 4 版的攝護腺癌指引[9]和歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2023 年更新的攝護腺癌指引[12]，並整理相關藥物治療建議於後。

1. TUA 泌尿科治療指引 (2024 年) [11]

TUA 泌尿科治療指引對於 mCRPC 全身治療表示，建議根據病人體能狀態、症狀、合併症、疾病部位和範圍、基因檢測狀況、病人偏好，以及先前於 mCSPC 接受的治療，可提供以下治療選項 (依字母順序，非建議順序)：abiraterone、cabazitaxel、docetaxel、enzalutamide、olaparib (如果有同源重組修復基因變異)、Ra-223 (強度評比：強)。

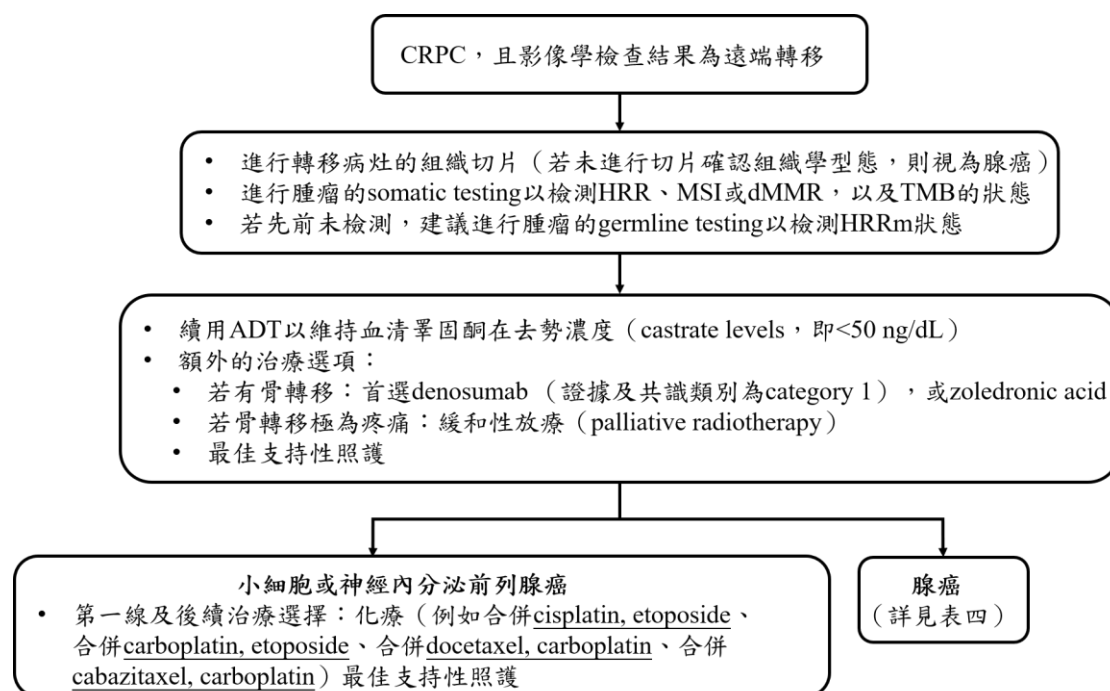
TUA 泌尿科治療指引另指出根據最新的臨床研究，針對 mCRPC 病人的第一線治療，可考慮合併 PARP 抑制劑 (poly ADP-ribose polymerase inhibitor), NHA，如合併 olaparib, abiraterone^h、合併 niraparib/abiraterone、合併 talazoparib, enzalutamide。依據不同的組合，對應不同的適應症。並表示特定基因突變的病人族群可能會獲得更顯著的益處。因此在決定使用 PARP 抑制劑治療時，建議病人與醫師討論是否進行基因突變檢測。

2. NCCN 指引 (2024 年第 4 版) [9]

NCCN 指引針對 mCRPC 的治療路徑如圖一所示，圖中無特別註記證據類別之治療，其類別皆為 2A。本案藥品組合列於腺癌之全身治療，詳見表四。

^g 去勢敏感性前列腺癌 (CSPC) 又稱賀爾蒙敏感性前列腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC)，為求內文前後一致，本報告將文獻和參考資料提及 HSPC 者，統稱為 CSPC。

^h Abiraterone 是一種 CYP17 酵素抑制劑，用於治療攝護腺癌的同時可能會導致腎上腺礦物質皮醇過剩症候群 (mineralocorticoid excess syndrome)，可能症狀例如高血壓和低血鉀。而併用 prednisone 或 prednisolone 的目的即是為了減輕這些症狀。



縮寫：MSI-H，高微衛星不穩定性（microsatellite instability-high）；dMMR，錯配修復功能缺陷（defective mismatch repair）；HRRm，同源重組修復基因變異（homologous recombination repair gene mutations）；TMB，腫瘤突變負荷量（tumor mutation burden）。

圖一、NCCN 指引建議之 mCRPC 治療路徑

針對遠端轉移（M1）之 mCRPC（腺癌）的全身治療，NCCN 指引依過去曾接受的治療而有不同的建議。過去治療的情境共分為 4 種（未曾用過 docetaxel 或 NHA；曾用過 NHA 但未曾用過 docetaxel；曾用過 docetaxel 但未曾用過 NHA；曾用過 docetaxel 和 NHA）ⁱ，其中「未曾用過 docetaxel 或 NHA」的全身治療建議整理如表四。單用 abiraterone（須合併 prednisone 或 prednisolone）、docetaxel 或 enzalutamide 皆為 NCCN 指引建議 mCRPC 第一線治療的首選，證據及共識類別為 category 1。針對本案藥品組合（即合併 olaparib, abiraterone acetate, prednisone 或 prednisolone，以下簡稱合併 olaparib, abiraterone），NCCN 指引建議用於以下情境：（1）具有致病性的 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 變異，不僅未曾用過 NHA，也未曾於 mCRPC 階段接受任何治療（證據及共識類別為 category 1）；（2）具有致病性的 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 變異，經 docetaxel 治療後惡化，但未曾接受過 NHA（證據及共識類別為 category 2A）。

表四、NCCN 指引建議遠端轉移（M1）之 mCRPC（腺癌）病人的全身治療*

未曾用過 docetaxel 或 NHA [†]	
首選	• Abiraterone（category 1） [‡]

ⁱ 針對本案藥品相關建議，若為「曾用過 NHA 但未曾用過 docetaxel」且具有 *BRCA1/2* 或其他 HRR 基因變異者，可單用 olaparib；若為「曾用過 docetaxel 和 NHA」且具有 HRR 基因變異者，可單用 olaparib。

未曾用過 docetaxel 或 NHA [†]		
治療	• Docetaxel (category 1) • Enzalutamide (category 1)	
特定情形下的治療	• 遺傳性和/或體細胞的致病性 <i>BRCA</i> 突變：合併 niraparib/abiraterone (category 1)、合併 <u>olaparib, abiraterone</u> (category 1) • MSI-H 或 dMMR：pembrolizumab(category 2B) • HRR 突變[§]：合併 <u>talazoparib, enzalutamide</u> (category 1)	• 具症狀的骨轉移：Radium-223[‡] (category 1) • 無症狀或輕微症狀、無肝臟轉移、預期壽命超過6個月、ECOG PS 為 0 或 1 者：Sipuleucel-T[¶] (category 1)
其他推薦治療	其他次要荷爾蒙治療**	

*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 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 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 有共識認為此介入適當。

[†]NHA 包含 abiraterone、enzalutamide、darolutamide、apalutamide。若 abiraterone 被用於體外放射治療（external beam radiation therapy, EBRT）之前導性治療、併用治療或術後輔助性治療的一部份，則不會被視為先前曾用過 NHA。

[‡]此證據等級僅適用於沒有內臟轉移的情況；NCCN 的專家小組認為屬於內臟轉移的器官組織有肝臟、肺臟、腎上腺、腹膜及腦部，而軟組織及/或淋巴結轉移不被認為是內臟轉移。

[§]HRR 基因包含 *BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BARD1*、*BRIPI*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*、*RAD54L*。

[¶]NCCN 的專家小組不建議 Ra-223 與 docetaxel 或其他任何全身治療（除 ADT 以外）併用，亦不應使用於有內臟轉移的病人，但建議同時併用 denosumab 或 zoledronic acid。

[¶]由於尚未有研究指出 sipuleucel-T 在內臟轉移病人的益處，因此不建議用於此族群。Sipuleucel-T 亦不建議用於組織型態為小細胞或是神經內分泌（neuroendocrine prostate cancer, NEPC）的病人。

其他次要荷爾蒙治療包含第一代抗雄性素（nilutamide、flutamide、bicalutamide）、抗雄性素藥物治療中斷（antiandrogen withdrawal）、皮質類固醇（corticosteroid，例如 hydrocortisone、prednisone、dexamethasone）、合併 **ketoconazole, hydrocortisone。這些次要荷爾蒙治尚未在隨機臨床試驗中被證實可以延長存活期。

縮寫：NHA, novel hormone agent; MSI-H, microsatellite instability-high; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HRR, homologous recombination repair。

3. ESMO 指引 (2023 年) [12]

ESMO 指引建議本案藥品組合 (合併 **olaparib, abiraterone**) 可用於尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人，且未標示病人須具有 *BRCA1/2* 變異。然而此建議

未標示證據及建議等級^j，且 ESMO-MCBS 分數^k為 2 分（僅改善無惡化存活期，但並無法改善整體存活期及生活品質）^l，表示不被 ESMO-MCBS 工作小組和 ESMO 指引委員會認為有顯著臨床效益。

4. 治療指引小結

綜合 TUA 泌尿科治療指引、NCCN 指引和 ESMO 指引的建議，本案藥品組合（合併 olaparib, abiraterone）皆被提及於 mCRPC 第一線治療使用，其中 NCCN 指引將合併 olaparib, abiraterone 列為「在具有致病性的 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 變異」的情境下的治療之一，與合併 niraparib/abiraterone 並列。TUA 泌尿科治療指引未明確指出特定基因突變是哪些，但建議在決定使用 PARP 抑制劑治療時應討論是否進行基因突變檢測。ESMO 指引則認為合併 olaparib, abiraterone 的臨床效益不顯著。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 olaparib 屬於小分子標靶藥物，是一種口服的強效 PARP 抑制劑（針對 PARP1、PARP2 和 PARP3）[13]。PARP 是一種會參與 DNA 修復的酵素，而 olaparib 選擇性地抑制 PARP 的活性，阻斷具 *BRCA1/2* 突變癌細胞之 DNA 修復路徑，進而抑制腫瘤生長[13]。本案藥品與 mCRPC 第一線治療相關的許可適應症為「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療 mCRPC 且尚未需要使用化學治療的成人病人」，而此次建議者申請的適應症為「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療具 *BRCAm* 且尚未需要使用化學治療之 mCRPC」。

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[14]，得知本案藥品 olaparib 的 ATC 代碼為 L01XK01。前五碼 L01XK 的分類為 PARP 抑制劑，尚有 6 種成分組合屬於此類，分別為 niraparib、rucaparib、

^j 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。

^k ESMO-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。針對非根治性的適應症，5 分為最高等級，1 分為最低，有 4 或 5 分的新癌症治療皆被認為有顯著臨床效益。

^l 此理由擷取自 ESMO-MCBS 詳細的評分內容 (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-365-1>)。

talazoparib、veliparib、pamiparib 及合併 niraparib/abiraterone。其中合併 niraparib/abiraterone 於我國的許可適應症為「與 prednisone 或 prednisolone 併用，用於治療具 *BRCA1/2* (遺傳性及/或體細胞) 致病性或疑似致病性突變的 mCRPC，且尚未需要使用化學治療的成年病人」，其餘 5 種皆未取得 mCRPC 相關適應症。

另於衛生福利部食品藥物管理署「西藥許可證查詢」網頁[15]，以「攝護腺癌」、「前列腺癌」、「攝護腺腫瘤」、「前列腺腫瘤」作為適應症之關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」進行查詢，再排除具骨骼轉移的併用藥物 zoledronic acid、具高度骨折風險的併用藥物 denosumab，以及顯影劑 fluciclovine，查獲之成分除本案藥品外，另有 18 種成分，包含 medroxyprogesterone (規格為 500 mg)、estrogen、cyproterone acetate、degarelix、leuprorelin (又稱 leuprolide)、goserelin、triptorelin、abiraterone、flutamide、bicalutamide、apalutamide、enzalutamide、darolutamide、合併 niraparib/abiraterone、Ra-223、estramustine、docetaxel 及 cabazitaxel。

經查詢藥品給付規定[16, 17]及健保署「健保用藥品項網路查詢服務」網頁[18]，得知前述藥品目前於健保有給付於 mCRPC 第一線治療相關適應症的成分包含 abiraterone、enzalutamide、Ra-223、estramustine 及 docetaxel。其中 abiraterone 和 enzalutamide 的給付範圍與本案藥品較相似 (詳見表五)，而 Ra-223 之給付條件為「限用於 CRPC 其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者」。須留意目前健保不論攝護腺癌病人處於轉移或非轉移的狀態，終生僅能接受一種 NHA，且僅能擇一給付，無效後不再給付其他 NHA。

根據前述最新國內外指引，針對未曾用過 NHA 且尚未需要使用化療的 mCRPC 病人，同時病人具 germline 或 somatic *BRCA1/2* 致病性或疑似致病性突變，指引建議的治療選項包含本案藥品組合 (合併 olaparib, abiraterone) 與合併 niraparib/abiraterone；若不限 germline 或 somatic *BRCA1/2* 突變，則 abiraterone 和 enzalutamide 為首選建議。

經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、現行健保給付規定及最新治療指引的資訊後，本報告彙整與本案藥品組合具有相近治療地位之個別藥品 abiraterone、enzalutamide 和合併 niraparib/abiraterone 於表五，各藥品的詳細給付規定如附錄一所列。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品 (僅擷取 mCRPC 相關適應症)

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	併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療	膜衣錠	100 mg/tab、 150 mg/tab	健保已收載用於二線以上具 germline 或

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
(本案藥品)	mCRPC 且尚未需要使用化學治療的成人病人。			somatic <i>BRCA1/2</i> 致病性或疑似致病性突變的 mCRPC，尚未給付於 mCRPC 第一線。
L01XK52 合併 niraparib/ abiraterone	與 prednisone 或 prednisolone 併用，用於治療具 <i>BRCA1/2</i> （遺傳性及/或體細胞）致病性或疑似致病性突變的 mCRPC，且尚未需要使用化學治療的成年病人。	膜衣錠	100/500 mg/tab 、 50/500 mg/tab	健保已收載用於卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌，但尚未給付於 mCRPC。
NHA				
L02BX03 Abiraterone	與 prednisone 或 prednisolone 併用，適用於治療下列病人： 1. mCRPC，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療。 2. mCRPC，且已接受過 docetaxel 治療。	錠劑	250 mg/tab、 500 mg/tab	與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（mCRPC），且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀（ECOG 分數 0 或 1），未曾接受化學治療者。 完整給付條件詳見附錄一。
L02BB04 Enzalutamide	1. mCRPC，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。 2. mCRPC，且已接受過 docetaxel 治療者。	膜衣錠、軟膠囊劑	40 mg/tab、 80 mg/tab	治療 mCRPC，且在 ADT 失敗後屬無症狀或輕度症狀（ECOG 分數 0 或 1），未曾接受化學治療者。 完整給付條件詳見附錄一。

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 2024 年 2 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2023 年 11 月 PBAC 會議之結論。
NICE（英國）	於 2024 年 2 月 7 日公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2024 年 3 月 11 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[19]，查獲一份 2024 年 2 月公告之本案適應症相關評估報告[20]，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）建議有條件給付合併 olaparib, abiraterone acetate, prednisone 或 prednisolone（以下簡稱合併 olaparib, abiraterone）用於具有害或疑似有害 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變，且尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人（18 歲以上）之第一線治療。pERC 建議 olaparib 僅應給付於由具診治攝護腺癌經驗的專科醫師處方開立時，且 olaparib 和 abiraterone 的價格須再降低。pERC 建議的給付條件如後所列，須完全符合：

- (1) 在開始使用 olaparib 之前，必須先確認病人具有 *BRCA* 突變。
- (2) 病人須未曾於 mCSPC 或 nmCRPC 階段使用過 androgen receptor pathway inhibitor（簡稱 ARPI，例如 enzalutamide），或是未曾以 PARP 抑制劑治療 mCRPC。
- (3) 病人若曾使用 CYP-17 抑制劑（例如 abiraterone）治療 mCRPC，須不得超過 4 個月^m。

^m 對於已接受 abiraterone 作為第一線治療，附加 olaparib 目前並無證據支持，但 pERC 同意臨床專家表示，對於接受 abiraterone 不超過 4 個月的病人，則可考慮附加 olaparib 作為治療選擇。

- (4) 病人的體能狀態應相對健康ⁿ。
- (5) 合併 olaparib, abiraterone 應可給付至病人疾病惡化或發生無法接受的副作用。
- (6) 與其他抗癌藥物併用時，合併 olaparib, abiraterone 不應被給付。

2. 主要療效證據及建議理由

pERC 參考的主要療效證據為一項多中心、雙盲、安慰劑對照、隨機分派的第三期臨床試驗 PROpel 之次族群分析結果（佔整體 796 位受試者中的 85 位）。PROpel 試驗之目的為比較合併 olaparib, abiraterone acetate, prednisone 或 prednisolone 與合併 安慰劑, abiraterone acetate, prednisone 或 prednisolone（以下簡稱合併 安慰劑, abiraterone）於 mCRPC 第一線治療的相對療效和安全性，而該次族群是「具有害或疑似有害 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變」者。

pERC 主要參考的是 PROpel 試驗的兩組數據，分別為事先計畫的第一次期中分析（數據截止日期 2021 年 7 月 30 日），及事先計畫的第三次期中分析（數據截止日期 2022 年 10 月 12 日）。pERC 主要是根據第一次期中分析的影像學無惡化存活期（radiographic progression-free survival, rPFS）和第三次期中分析的整體存活期（overall survival, OS）結果做出前述建議。PROpel 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，此處予以省略。

PROpel 試驗的結果顯示，相較於使用合併 安慰劑, abiraterone，「尚未需要使用化療」且「具有害或疑似有害 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變」的 mCRPC 病人於第一線使用合併 olaparib, abiraterone 可能使得 rPFS 和 OS 有統計顯著改善。儘管病人期望 mCRPC 的新治療能改善健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL），但 PROpel 試驗並未證明這一點，因為此該族群在「癌症治療功能評估－前列腺（Functional Assessment of Cancer Therapy－Prostate, FACT-P）」量表的評估結果非常不確定（very low certainty）^o。

pERC 表示儘管次族群分析結果有其限制^p，但仍認可具 *BRCA1/2* 突變次族群在接受合併 olaparib, abiraterone 後觀察到的 rPFS 和 OS 效益。pERC 指出具

ⁿ 雖然本案藥品的樞紐試驗 PROpel 僅納入美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數（Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS）0 或 1 的病人，但 CDA-AMC 認為 ECOG PS 大於 1 的病人是否使用本案藥品，可由臨床醫師自行決定。

^o 基於樣本數少、治療組之間的病人基期特徵不一致，且回報的 HRQoL 數據不足夠等原因。

^p 除了樣本數少，無法確認治療組之間的預後因子是否平衡，因為隨機分派並未以 *BRCA* 突變狀態進行分層。再者，治療組之間的病人基期特徵不一致，例如合併 olaparib, abiraterone acetate 組的年齡較輕、疼痛較劇烈、PSA 濃度較高和 ECOG PS 較佳等，不確定這些因子的差異會對結果造成何種偏差。此外，加拿大廠商未提供治療組之間的一些結果和細節，例如 HRQoL、ORR 和第三次期中分析更新的 rPFS 等。PROpel 試驗的所有次族群分析皆被認為是探索性，且未對多重比較進行校正，因此可能會增加具統計顯著差異的結果發生型一誤差（type I error，即偽陽性）的風險。

BRCA1/2 突變的次族群在接受合併 olaparib, abiraterone 後出現不良事件、嚴重不良事件和因不良事件退出試驗等的比例與合併 安慰劑, abiraterone 相似。儘管安全性證據仍具有不確定性，pERC 認為某些病人可能會更重視延緩疾病惡化而不是減少副作用，而臨床專家表示這些副作用是可控的且符合臨床預期。

總結而言，pERC 認為考量到 mCRPC 病人的預後不佳，並根據 PROpel 試驗的次族群分析和整體族群結果，合併 olaparib, abiraterone 作為第一線治療或許可滿足一些具 *BRCA1/2* 突變 mCRPC 病人的需求，包含延後疾病惡化並改善存活期。未來仍需要更長追蹤時間的結果，因為第三次期中分析的 OS 數據仍未成熟。

3. 參考品

pERC 同意單用 abiraterone 或單用 enzalutamide 是合適的比較品。因為在 PROpel 試驗與合併 olaparib, abiraterone 比較的是單用 abiraterone；此外，雖然單用 enzalutamide 目前可於 mCRPC 第一線使用，但目前沒有直接與合併 olaparib, abiraterone 比較的實證資料。

4. 其他臨床或實務相關考量點

- (1) pERC 指出在臨床實務上沒有一致的標準來判斷哪些是尚未需要使用化療的病人；然而，主治醫師一般會考量多種因素（例如：病人的疾病狀況和對治療的偏好）後做出判斷。根據臨床專家的意見，CDA-AMC 選擇了保守的定義，即在去勢敏感（castration-sensitive）或去勢抗性（castration-resistant）階段皆未曾接受過 abiraterone 或 enzalutamide 的病人。
- (2) pERC 指出加拿大各地在診斷攝護腺癌時進行基因檢測的情形各不相同。在接受 mCRPC 第一線治療之前進行基因檢測並不是參與 CDA-AMC 之轄區（jurisdiction）的標準做法。有鑑於是否可使用合併 olaparib, abiraterone 須仰賴基因檢測結果，因此可預期攝護腺癌病人進行基因檢測的人數將會增加，而這將會增加醫療照護體系的成本，並可能會影響檢測的可近性。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

總結而言，病友認為他們需要新的有效治療方式，以延長壽命、改善生活品質、緩解症狀、減少副作用、價格負擔得起且容易取得。病友和臨床醫師的意見分別摘錄如後。

(1) 病友團體意見

病友團體意見來自兩個組織 Canadian Cancer Society (CCS) 和 Canadian

Cancer Survivor Network (CCSN)。CCS 的問卷於未知起始日期至 2023 年 4 月 27 日共蒐集到的 23 位答覆者，但沒有人曾使用過 olaparib；而 CCSN 的線上問卷於 2023 年 5 月 10 日至 19 日共蒐集到 7 位答覆者，其中 1 位病人具有單用 olaparib 的經驗。

根據蒐集到的病友意見，大部分病人皆已接受多線治療，但皆未說明這些治療是在 mCRPC 階段接受，還是從初診斷攝護腺癌開始計算。mCRPC 疾病本身和可用的現行治療對病人的生理和心理健康、生活、工作和家庭都有顯著的負面影響，而經濟壓力是 mCRPC 病人接受治療的主要阻礙之一。

(2) 臨床專家及臨床醫師團體之意見

除了 CDA-AMC 諮詢的兩位臨床專家，OH-CCO GU DAC 組織⁹和具有攝護腺癌診治專業的加拿大臨床醫師們亦提供關於本案藥品的意見。

CDA-AMC 諮詢的臨床專家預期合併 olaparib, abiraterone 的出現會改變目前的臨床治療路徑。臨床專家指出尚未需要使用化療的病人可能是身體狀況不適合（例如腎功能或體能狀態太差），或是曾在 mCSPC 階段接受過 docetaxel，並表示目前於 mCRPC 第一線會接受化療的病人不會超過 10%至 15%。

整體而言，兩個醫師團體與 CDA-AMC 諮詢的臨床專家的意見一致。醫師團體表示 mCRPC 是一個無法治癒的疾病，且此階段的疾病進展快速使得病人無法接受二線以上治療。目前仍缺乏在轉移性疾病階段初期的有效治療，因此临床上需要一個新的治療方式，以延長現有治療的使用時間、延後疾病惡化和改善長期存活。兩個醫師團體皆表示合併 olaparib, abiraterone 用於第一線治療可滿足臨床需求，並使病人獲益。臨床專家和兩個醫師團體皆指出評估療效的指標應包含 rPFS、攝護腺特異性抗原（prostate-specific antigen, PSA）反應、症狀以及 HRQoL 有無改善。

(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[21]，查獲 1 份 2023 年 11 月 PBAC 會議之本案適應症相關評估報告[22]，相關重點摘錄如後。Olaparib 的收載進程另顯示針對本案適應症，預計於 2024 年 11 月的 PBAC 會議再次討論[23]。

⁹ OH-CCO GU DAC 全名為 Ontario Health Cancer Care Ontario Genitourinary Cancer Drug Advisory Committee。

1. 評估結論

PBAC 不建議給付合併 olaparib, abiraterone 用於具 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 致病性變異，且先前未曾接受過 NHA 的 mCRPC 病人之第一線治療。

2. 主要療效證據及不建議理由

PBAC 參考的主要療效證據與 CDA-AMC 相同，皆為 PROpel 試驗之 *BRCA1/2* 次族群分析結果，而主要參考的數據^r與 CDA-AMC 同為第一次期中分析（最短追蹤時間為 13 個月）的 rPFS，及第三次期中分析（隨機分派後的 48 個月）的 OS。

PBAC 認為澳洲廠商（AstraZeneca Pty Ltd.）提交的 PROpel 試驗事後次族群分析結果具有高度不確定性。因為 *BRCA1/2* 次族群不僅樣本數少、無法檢定兩治療組的療效差異，且該分析非事先計畫執行的項目，因此應謹慎解讀結果。此外，PBAC 指出 PROpel 試驗的隨機分派未納入 *BRCA1/2* 突變狀態作為分層因子，因此 *BRCA1/2* 次族群中兩治療組的基期特徵^s並不平衡，可能導致結果偏好合併 olaparib, abiraterone。儘管澳洲廠商在次委員會會議前有另提交校正潛在干擾因子的多變項分析結果，但由於 *BRCA1/2* 次族群樣本數少，校正的有效性（validity）未知，干擾因子的影響仍具有不確定。PBAC 另指出比較合併 niraparib/abiraterone 和單用 abiraterone 的試驗 MAGNITUDE 有納入 *BRCA1/2* 突變狀態作為隨機分派的分層因子，其相對療效結果與 PROpel 試驗的 *BRCA1/2* 次族群相比，合併 niraparib/abiraterone 對 rPFS 和 OS 的影響程度低許多。

再者，PBAC 表示合併 olaparib, abiraterone 的臨床地位亦具有不確定性，因為 PBS 已給付單用 olaparib 於 mCRPC 且須用於 NHA 之後，而目前沒有證據顯示「合併 olaparib, abiraterone」的療效優於「使用 NHA 後接續使用 olaparib」。PBAC 預期合併 olaparib, abiraterone 於 mCRPC 第一線治療的使用量應該不多，因為大部分 mCRPC 病人應在 mCSPC 或 nmCRPC 階段已使用過 NHA，因此不符合合併 olaparib, abiraterone 的使用條件。而安全性方面，PBAC 認為與安慰劑相比 olaparib 的安全性較差，因為使用 olaparib 與靜脈栓塞發生率增加相關。

總結而言，PBAC 認為澳洲廠商應於未來再次提交的申請資料^t中解釋合併 olaparib, abiraterone 的臨床地位，包含相較於「NHA 和 olaparib 先後使用」的效

^r 澳洲廠商（AstraZeneca Pty Ltd.）亦有提交第二次期中分析的最終 rPFS 結果（最短追蹤時間為 21 個月），但未呈現具 *BRCA1/2* 突變次族群的數據。

^s 合併 olaparib, abiraterone 組的年齡較輕、具內臟轉移的比例較低、先前接受過 docetaxel 的比例較低，以及 ECOG PS 分數為 1 的比例較低。

^t PBAC 認為澳洲廠商於經濟模型及財務衝擊亦有須解決的議題，但由於屬經濟評估的範疇，此處不另贅述。

益為何，並且須呈現臨床實證。

3. 參考品

PBAC 的經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 認為單用 enzalutamide 或單用 abiraterone 是合適的參考品。

由於單用 olaparib 與合併 olaparib, abiraterone 的治療地位不同，前者為 NHA 治療失敗後用於第二線，而後者為第一線，因此單用 olaparib 不是合適的參考品。此外，澳洲廠商基於大多數未曾接受過 NHA (NHA-naïve) 的 mCRPC 病人會於第一線直接單用 NHA，因此未將 docetaxel 列入參考品；但有鑑於越來越多病人會在較早的疾病階段開始使用 NHA，因此 docetaxel 在 mCRPC 的使用可能會增加。澳洲廠商另提出兩個臨近上市但尚未在澳洲獲准用於「具 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 致病性變異之 mCRPC」的第一線治療組合（合併 niraparib/abiraterone、合併 talazoparib, enzalutamide）。

4. 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^u，病友、醫療專業人員和組織團體皆支持合併 olaparib, abiraterone 納入 PBS，並指出合併 olaparib, abiraterone 可延後惡化、改善存活期和生活品質，且具有可處理的副作用，另表示若沒有補助合併 olaparib, abiraterone，其醫療費用令人難以負擔。澳洲腫瘤學會 (Medical Oncology Group of Australia, MOGA) 亦對此申請表達強烈支持，並認為依據 PROpel 試驗的結果和 ESMO 的 MCBS 分數 (4 分)^k，此次申請應被列為「PBS 優先納入給付之治療」的其中一項。

(三) NICE (英國)

於 NICE 之公開網頁輸入關鍵字 olaparib[24]，查獲一份 2024 年 2 月 7 日公告之本案適應症相關評估報告[25]，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

NICE 建議給付合併 olaparib, abiraterone，於許可適應症範圍內^v，作為未曾接受治療且無法或不願意接受化療的 mCRPC 成人病人的治療選項之一，但僅限

^u 評估報告中顯示蒐集到的意見分別來自包含 10 位個人 (從前後文無法得知為病人或照顧者)、2 位醫療專業人員及 17 個組織。

^v 本案藥品於英國的許可適應症為「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未使用化學治療 (chemotherapy is not clinically indicated) 的成人病人」[26]。

於英國廠商（AstraZeneca）須依商業協議降價提供 olaparib 才建議給付。

值得注意的是，NICE 與 CDA-AMC、PBAC 和查驗中心本次評估的目標族群略有不同，英國廠商申請給付以及 NICE 建議給付的適應症皆未限制病人須具有 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變。

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 一樣來自 PROpel 試驗，英國廠商提交了治療意向族群（intention-to-treat, ITT）和其他次族群^w（具 HRR 基因突變、不具 HRR 基因突變、具 *BRCA* 突變和不具 *BRCA* 突變）的分析結果，數據截止日期分別為 2021 年 7 月 30 日（第一次期中分析）、2022 年 3 月 14 日（第二次期中分析）和 2022 年 10 月 12 日（第三次期中分析）。PROpel 試驗的研究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。

相較於 ITT 族群、不具 *BRCA* 突變次族群、具 HRR 基因突變次族群和不具 HRR 基因突變次族群，合併 olaparib, abiraterone 於具 *BRCA* 突變次族群在 OS 和 PFS 的效益最大^x。外部評估小組（external assessment group, EAG）認為 PROpel 試驗觀察到的 PFS 和 OS 改善似乎很大程度上可歸因於具 *BRCA* 突變的次族群；然而英國廠商表示事後分析結果應謹慎解讀，且具 *BRCA* 突變的次族群僅占 ITT 族群的 11%，因此 ITT 族群的結果不太可能是由樣本數如此少的次族群造成，再者合併 olaparib, abiraterone 在不具 HRR 基因突變次族群也具有一些效益。NICE 諮詢的臨床專家表示不具 HRR 基因突變或不具 *BRCA* 突變的病人，存活時間通常長於具 *BRCA* 突變者，需要更長的追蹤時間才能明顯觀察到兩治療組存活時間的差異。NICE 委員會瞭解在解讀次族群分析結果時會面臨挑戰^y，並認為 ITT 族群的分析結果是最適合作為決策的實證資料。

關於合併 olaparib, abiraterone 用於第一線治療，後續單用 olaparib 的情境，由於 NICE 已建議 olaparib 單用於先前接受過治療且具 *BRCA* 突變的 mCRPC 病人，而 PROpel 試驗的對照組中有非常少的 *BRCA* 突變受試者後續有接受 olaparib。

^w HRR 基因突變與否的次族群分析為事先計畫執行的項目，具 *BRCA* 突變與否的次族群分析為事後分析，是外部評估小組要求英國廠商提供的結果。

^x 以 OS 的結果而言，具 *BRCA* 突變次族群的 hazard ratio (HR) 為 0.29，95% confidence interval (CI) 為 0.14 至 0.56；具 HRR 基因突變的 HR 為 0.66（95% CI 為 0.45 至 0.95）；ITT 族群的 HR 為 0.81（95% CI 為 0.67 至 1.00）；不具 HRR 基因突變的 HR 為 0.89（95% CI 為 0.70 至 1.14）；不具 *BRCA* 突變次族群的 HR 為 0.91（95% CI 為 0.73 至 1.13）。PFS 結果因為當時為機密資料，因此於 NICE 評估報告未呈現。

^y NICE 委員會表示在不具 *BRCA* 和其他 HRR 基因突變但使用合併 olaparib, abiraterone 的受試者中，仍可觀察到在 OS 和 PFS 的潛在效益；而具 *BRCA* 突變或其他 HRR 基因突變的次族群使用合併 olaparib, abiraterone 有較高的存活效益。

臨床專家表示真實世界僅有約 2.5% 的病人會在二線以上單用 olaparib，跟 PROpel 試驗觀察到的比例相似。NICE 委員會認為在合併 olaparib, abiraterone 之後單用 olaparib 的實證具有不確定性，但表示英國廠商提交的資料是可接受的。

總結而言，NICE 委員會認為 PROpel 試驗的證據顯示，與單用 abiraterone 相比，合併 olaparib, abiraterone 可以增加病人的存活期並延後疾病惡化的時間；再者，委員會認為合併 olaparib, abiraterone 的成本效益估計結果會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，因此建議給付合併 olaparib, abiraterone。

3. 參考品

NICE 委員會總結表示單用 abiraterone 或單用 enzalutamide 皆是合適的參考品。雖然英國廠商提出 enzalutamide 更常於臨床使用，應為主要參考品，但 EAG 和 NICE 諮詢的臨床專家皆表示兩者應該相當。臨床專家表示兩者唯一需要考量的差異是糖尿病病人可能更傾向使用 enzalutamide，因為 abiraterone 須與類固醇併用，可能會增加血糖濃度。委員會進一步指出由於 olaparib 是與 abiraterone 併用，因此更凸顯 abiraterone 作為參考品的重要性，而目前沒有合併 olaparib, abiraterone 與單用 enzalutamide 直接比較的實證資料。

4. 其他臨床或實務相關考量點

- (1) NHS England 癌症藥物基金的臨床主管（Cancer Drugs Fund clinical lead）強調於轉移性攝護腺癌使用 NHA 的病人，有 60% 皆在 mCSPC 階段，僅有 40% 是於 mCRPC 階段使用；而 40% 是由 30% 的 mCRPC 第一線使用 NHA 和 10% 的化療失敗後才使用 NHA 組成。那群未使用過 NHA 且於 mCRPC 階段未使用化療者，將是符合合併 olaparib, abiraterone 使用資格的 mCRPC 病人。
- (2) 臨床專家表示僅有 60% 的 mCRPC 病人可取得足夠的組織樣本來進行 *BRCA* 突變檢測，原因如下：(1) 因為可用於檢測的攝護腺組織樣本通常很少，且如果進行切片診斷的時間較早，要執行 *BRCA* 突變檢測時組織樣本可能已經很舊；(2) 許多轉移性攝護腺癌病人是透過 PSA 濃度較高被確診，並未進行組織切片；(3) olaparib 近期才被核准上市，因此實驗室的檢測量能有限。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

病友表示當腫瘤對荷爾蒙治療產生抗藥性時，症狀會更明顯，且病況會變得更具侵襲性。病友及其家屬對於 mCRPC 沒有根治性治療感到沮喪，並表示 mCRPC 需要新的治療方式以改善病友的生活品質及壽命，而合併 olaparib, abiraterone 可作為現階段另一個治療選擇以及另一個延長存活的機會。病友及其照顧者另表示給藥方便性也是在選擇治療時的關鍵因素，而口服劑型可以方便病

人在家服藥。總結而言，NICE 委員會認為 mCRPC 病人對於有效且給藥方便的治療之需求尚未被滿足。

(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[27]，查獲一份 2024 年 3 月 11 日公告之本案適應症相關評估報告[28]，相關重點摘錄如後。

A. 評估結論

SMC 建議給付合併 olaparib, abiraterone 於 NHSScotland 使用，給付適應症如下：治療尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人。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) 提供合併 olaparib, abiraterone，或是以相等或更低的 PAS 或定價提供應藥品。

值得注意的是，SMC 與 NICE 評估的目標族群相同，但與 CDA-AMC、PBAC 和查驗中心本次評估的目標族群略有不同，SMC 評估及建議給付的適應症未限制病人須具有 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變。

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 同為 PROpel 試驗，而評估報告中引用的結果來自第一次期中分析（數據截止日期 2021 年 7 月 30 日），及第三次期中分析（數據截止日期 2022 年 10 月 12 日），與 CDA-AMC 和 PBAC 相同。PROpel 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。

SMC 指出根據 PROpel 試驗的第一次期中分析結果，針對先前未接受過全身治療的 mCRPC 病人，相較於單用 abiraterone，合併 olaparib, abiraterone 可以顯著改善病人的 rPFS 中位數（增加 8.2 個月，被認為具有臨床意義），而此時間點的 OS 數據尚未成熟。第三次期中分析的結果則顯示，雖然合併 olaparib, abiraterone 組比安慰劑組的 OS 中位數多出 7.4 個月，但未達統計顯著差異^z。儘

^z SMC 表示第三次期中分析的 OS 結果可能受到後續抗癌治療的干擾 (confounded)，合併 olaparib, abiraterone 組有 45% 接受後續抗癌治療，安慰劑組則有 54%。

管合併 olaparib, abiraterone 組不良事件的發生率較高，但兩治療組的 HRQoL 結果相似，顯示對生活品質不具有害影響。

雖然使用合併 olaparib, abiraterone 在 rPFS 和 OS 的效益有一致的趨勢，但此效益在不具 HRR 基因或 *BRCA* 突變的次族群很低；然而 PROpel 試驗未事先計畫對次族群分析進行統計檢定，因此對於次族群分析的結果須謹慎解讀。此外，雖然蘇格蘭廠商提交的一項探索性網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）^{aa} 文獻指出合併 olaparib, abiraterone 和 enzalutamide 的療效相當，但此結果是基於一些假設，並且須留意納入比較的試驗具有異質性。

C. 參考品

SMC 諮詢的臨床專家認為針對此次申請，abiraterone（須併用 prednisone 或 prednisolone）或 enzalutamide 皆是合適的參考品。這兩個藥物在 NHSScotland 皆已給付於 ADT 治療失敗後但尚未需要使用化療，且不具症狀或症狀輕微的 mCRPC 病人，以及較早期的攝護腺癌。目前沒有直接比較的隨機對照試驗比較合併 olaparib, abiraterone 和 enzalutamide。

D. 其他臨床或實務相關考量點

- (a) 由於 abiraterone 和 enzalutamide 皆已給付於 mCSPC 或 nmCRPC 階段，會於 mCRPC 階段符合合併 olaparib, abiraterone 使用資格的病人應該會減少。目前沒有證據支持 abiraterone 或 enzalutamide 治療失敗後再使用合併 olaparib, abiraterone 的效益。

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，目前 mCRPC 仍缺乏能控制疾病惡化、改善存活，且又不會對生活品質有不良影響的治療。PACE 認為若合併 olaparib, abiraterone 納入給付，將為 mCRPC 病人提供另一種治療選擇，可減輕病友及其家人的負擔和精神困擾，並且讓病友能維持日常生活功能。PACE 表示 olaparib 的給藥方式對病人而言很方便，但為了監測病況和處理副作用可能會需要增加回診次數。PACE 強調應讓最有機會獲得效益的病人（即具 *BRCA* 突變者）獲得治療，並盡量減少不太可能受益的病人使用，以免發生不必要的副作用。

SMC 諮詢的臨床專家認為合併 olaparib, abiraterone 是一項新的治療進展，

^{aa} 此 NMA 是比較合併 olaparib, abiraterone、abiraterone 和 enzalutamide 在 mCRPC 病人的 PFS 和 OS。然而三個藥品於臨床試驗的對照組不完全相同（安慰劑，或合併 安慰劑, abiraterone），可能會影響 NMA 的結果。

可以改善 rPFS。臨床專家認為合併 olaparib, abiraterone 的治療對象是未曾接受過 NHA 的病人，並指出具有相關疾病基因變異的病人能獲益最多。

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	尚未需要使用化學治療，且具 germline 或 somatic <i>BRCA1/2</i> 致病性或疑似致病性突變之 mCRPC 成人病人（即接受第一線治療的病人）
Intervention	合併 <u>olaparib, abiraterone acetate, prednisone 或 prednisolone</u>
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 PICOS，透過 Embase、PubMed 和 Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 16 日止，以「metastatic castration resistant prostate cancer」結合「olaparib」和「abiraterone acetate」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 9 月 16 日使用前述關鍵字及附錄二之檢索策略進行療效文獻搜索，於 Embase 查獲 163 筆資料，於 PubMed 查獲 66 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 103 筆資料，總共 332 筆資料。排除重複 116 筆資料後，共得到 216 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 207 筆與 PICOS 不符的資料後，初步納入 9 筆資料，分別為 5 筆 RCT 類文獻[29-33]，及 4 筆 SR 或 MA 類文獻[34-37]。

初步納入的 5 筆 RCT 類文獻皆來自第Ⅲ期樞紐試驗 PROpel，其中「具 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變」次族群的相對療效結果來自於最終 OS 分

析的資料[29, 30]，相對安全性的結果則是來自整體族群（包含第一次期中分析和最終 OS 分析）[29-33]。

初步納入的 4 筆 SR 或 MA 類文獻包含有 PARP 抑制劑併用 NHA 於 mCRPC 第一線治療的 SR 或 MA（皆有呈現具 *BRCA1/2* 突變次族群）[34-36]，以及 PARP 抑制劑併用 NHA 於 mCRPC 之血液相關副作用的 SR 或 MA [37]。經全文篩選後，考量 Maiorano 等人的研究係比較 PARP 抑制劑與非 PARP 抑制劑兩大類治療之血液相關副作用，並將所有 PARP 抑制劑單用或併用 NHA 的試驗統合在一起，文獻的異質性高，且未就本案藥品治療組合於「具 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變」次族群之血液相關副作用提供參考資訊，因此予以排除[37]。SR 或 MA 類文獻最終共納入 3 篇探討相對療效的研究。

基於本案藥品及目標族群主要實證資料來自 PROpel 試驗中「具 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變」次族群的結果，以下區分「PROpel 試驗」和「SR 或 MA 類文獻」兩個段落，並摘錄與本案相關的重點於後。PROpel 試驗的期刊文獻未呈現或未更新之結果，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. PROpel 試驗

(a) PROpel 試驗設計[29, 31]

PROpel 的試驗目的為評估合併 olaparib, abiraterone 與合併安慰劑, abiraterone 在 mCRPC 病人第一線治療的相對療效與安全性。試驗設計和方法摘錄於表六，須留意研究者事先未計劃進行具 germline 或 somatic *BRCA1/2* 突變的次族群分析。PROpel 試驗的贊助者為 AstraZeneca 和 Merck Sharp & Dohme，於美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 的編號為 NCT03732820。

表六、PROpel 試驗簡介

試驗設計	全球性、多國多中心、雙盲、安慰劑對照、隨機分派的第三期臨床試驗	
試驗族群*	主要 納入 條件	• 18 歲以上，且經組織學或細胞學證實罹患攝護腺癌。 • 預期壽命為 6 個月以上。 • ECOG PS 為 0 或 1。 • 轉移狀態定義為至少有一處經骨骼掃描、CT 或 MRI 的轉移病灶紀錄。 • 正在接受 ADT（雙側睪丸切除術或 GRHA），且過去 28 天的血清睪固酮濃度 <50 ng/dL (<2.0 nmol/L)。病人進入試驗當下接受的 ADT，會持續在試驗進行時使用。 • 於 mCRPC 階段未曾接受任何化療、NHA 或其他全身治療。 - 允許在 mCRPC 階段前接受過 NHA（abiraterone 除外），但前提是治療期間沒有疾病惡化，且在隨機分派前須停止治療至少 12 個月。

		- 允許在隨機分派前接受第一代抗雄性素（即 flutamide、bicalutamide、nilutamide），但病人進入試驗後必須有 4 週的洗除期間（washout period）。 - 允許在局部攝護腺癌接受術前或術後輔助治療，以及 mCSPC 階段接受 docetaxel；但在接受 docetaxel 期間或之後不得有疾病惡化或治療失敗的情形。 • 接受 ADT 期間發生疾病惡化，其定義為以下情境至少發生一項： - PSA 濃度惡化：PSA 濃度至少上升為兩倍，且兩次檢測間隔 1 週以上 - 軟組織惡化：以 RECIST 1.1 criteria 中的定義 - 骨骼惡化：在骨骼掃描中至少發現兩個新病灶（PCWG-3 criteria） • 在隨機分派前的 28 天內具有正常的器官和骨髓功能[†]，且未輸血。
	主要排除條件	• 具有活動性感染或其他疾病，使得病人無法併用 prednisone 或 prednisolone。 • 具有任何必須每天使用超過 10 mg prednisone 或 prednisolone 的慢性疾病。 • 具有腦轉移。
試驗用藥	介入組（以下簡稱 olaparib 組）：olaparib 300 mg 每天兩次、abiraterone 1,000 mg 每天一次，以及 prednisone 或 prednisolone 5 mg 每天兩次。	
	對照組（以下簡稱安慰劑組）：安慰劑每天兩次、abiraterone 1,000 mg 每天一次，以及 prednisone 或 prednisolone 5 mg 每天兩次。	
隨機分派	兩組受試者的比例為 1：1，分層因子為腫瘤遠端轉移部位（骨骼 vs.內臟 vs.其他）和曾於 mCSPC 階段接受 docetaxel（是 vs.否）	
終止治療標準	研究者評估客觀影像學證據顯示疾病惡化、發生無法接受的毒性或受試者退出試驗。	
試驗指標（未列全部）	• 主要指標：rPFS；定義為隨機分派後至研究者依據 RECIST 1.1 版（軟組織）及 PCWG-3 標準（骨骼）判定發生疾病惡化，或發生全因性死亡的時間；以 blinded independent central review（BICR）評估的 rPFS 作為敏感度分析。 • 關鍵次要指標：OS • 其他次要指標，舉例如下：time to first subsequent therapy or death（TFST）、time to second progression or death（PFS2）、HRQoL[‡]等。 • 安全性	
統計分析	• 所有進入隨機分派的受試者（ITT 族群）皆會納入療效分析。 • 使用多重檢定以控制整體的 one-sided type 1 error rate 為 2.5%。主要和關鍵次要指標採階層檢定（hierarchical testing），即當出現第一個指標未達統計顯著差異時，接續的指標就不會進行正式統計檢定。 • 針對 time-to-event 指標，以分層的 log-rank test 檢定計算 two-sided P values，並以分層的 Cox 比例風險模型估計各指標的風險比率（HR）和 95%信賴區間（CI），再以 Kaplan-Meier 方法計算中位數。 • 預計會有 3 個數據截止日期，分別會分析： - rPFS 的期中分析（主要分析）和 OS 的第一次期中分析 - rPFS 的最終分析和 OS 的第二次期中分析	

	- OS 的最終分析（預計是第一位受試者隨機分派後經過約 48 個月） • 預計的次族群分析，舉例如下：轉移部位、是否曾於 mCSPC 階段接受 docetaxel、HRRm 狀態、ECOG PS、年齡、地理區域、人種、基期的 PSA 濃度
*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[31]。 †例如血紅素濃度 ≥ 10.0 g/dL、絕對嗜中性白血球數（absolute neutrophil count, ANC）$\geq 1.5 \times 10^9/L$、血小板計數 $\geq 100 \times 10^9/L$、總膽紅素濃度小於等於正常值上限的 1.5 倍、ALT 和 AST 小於等於正常值上限的 2.5 倍（若病人具有肝臟轉移，則可以為小於等於正常值上限的 5 倍）、血清鉀離子濃度 ≥ 3.5 mmol/L、血清白蛋白濃度 ≥ 3.0 g/dL、Creatinine clearance（CrCl）≥ 51 mL/min 等。 ‡受試者的 HRQoL 是以 Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer（FACT-P）問卷進行評估，分數範圍從 0 至 156 分，分數越高表示 HRQoL 越好。每次回診訪視的 FACT-P 問卷總分，會以 mixed model repeated measures（MMRM）的方式進行統計分析。 縮寫：CT, computed tomography；MRI, magnetic resonance imaging；ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；GRHA, gonadotropin-releasing hormone analogue；ADT, androgen deprivation therapy；mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer；NHA, novel hormone agent；mCSPC, metastatic castration-sensitive prostate cancer；rPFS, radiographic progression free survival；RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours；PCWG3, Prostate Cancer Working Group；OS, overall survival；HRQoL, health-related quality of life；ITT, intension-to-treat；HR, hazard ratio；CI, confidence interval；HRRm, homologous recombination repair gene mutation；PSA, prostate-specific antigen。	

(b) PROpel 試驗結果

試驗納入受試者的期間為 2018 年 10 月至 2020 年 3 月[29]。受試者分別來自 17 個國家，包含亞洲、歐洲、北美洲及南美洲，最終共有 796 位進入隨機分派（即 ITT 族群），olaparib 組為 399 位，安慰劑組為 397 位；而具 *BRCA1/2* 突變的受試者在兩組分別為 47 和 38 位，約占 ITT 族群的 11%。整體而言，ITT 族群的兩組受試者基期特徵平衡，但 *BRCA1/2* 突變次族群的基期特徵在期刊文獻中並未呈現。經參考 CDA-AMC 針對本案藥品的完整評估報告[38]，可以發現 olaparib 組年齡較輕、ECOG PS 較佳、於 mCSPC 階段用過 docetaxel 的比例較低和基期的疼痛較劇烈等，兩組基期特徵較不平衡，如表七所示。

表七、PROpel 試驗的受試者基期特徵（僅部分）

基期特徵	ITT 族群[29, 31]		<i>BRCA1/2</i> 突變次族群[38]	
	Olaparib 組 (N=399)	安慰劑組 (N=397)	Olaparib 組 (N=47)	安慰劑組 (N=38)
年齡中位數（範圍）	69.0 (43 至 91)	70.0 (46 至 88)	67.0 (43 至 83)	70.0 (46 至 85)
種族，人數（%）				
亞裔	66 (17)	72 (18)	not reported	
白人	282 (71)	275 (69)		

基期特徵	ITT 族群[29, 31]		BRCA1/2 突變次族群[38]	
	Olaparib 組 (N=399)	安慰劑組 (N=397)	Olaparib 組 (N=47)	安慰劑組 (N=38)
黑人或非裔美洲人	14 (4)	11 (3)		
Gleason score，人數 (%)				
≥8	265 (66)	258 (65)	34 (72)	25 (66)
Missing	13 (3)	5 (1)	3 (6)	1 (3)
ECOG PS 為 0，人數(%)	286 (72)	272 (69)	36 (77)	20 (53)
疼痛分數*，人數 (%) [38]				
<4	284 (71)	310 (78)	31 (66)	26 (68)
≥4	85 (21)	64 (16)	15 (32)	10 (26)
Missing	30 (8)	23 (6)	1 (2)	2 (5)
血清 PSA 濃度(mcg/L)， 中位數 (四分位距)	17.90 (6.09 至 67.00)	16.81 (6.26 至 53.30)	29.0 (not reported)	22.5 (not reported)
曾於 mCSPC 階段接受 docetaxel，人數 (%)	90 (23)	89 (22)	8 (17)	10 (26)
mCRPC 前曾接受 NHA， 人數 (%)	1 (0.3)	0	not reported	not reported
遠端轉移部位，人數 (%)				
僅骨骼	not reported		25 (53)	20 (53)
內臟			5 (11)	8 (21)
其他			17 (36)	10 (26)

*疼痛分數是由受試者於 7 天的 baseline period 中至少填寫一次 Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) 問卷項目 3 (worst pain in 24 hours) 的分數，範圍從 0 至 10 分 (相應為無痛至最糟疼痛)，最後計算每位受試者的平均分數。

縮寫：ITT, intension-to-treat；ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；PSA, prostate-specific antigen；mCSPC, metastatic castration-sensitive prostate cancer。

I. 臨床療效評估

PROpel 試驗的三個數據截止日期分別為 2021 年 7 月 30 日 (rPFS 的期中分析和 OS 的第一次期中分析)、2022 年 3 月 14 日 (rPFS 的最終分析和 OS 的第二次期中分析) 和 2022 年 10 月 12 日 (OS 的最終分析)。以 ITT 族群而言, olaparib 組和安慰劑組在 rPFS 期中分析的追蹤時間中位數分別為 19.3 個月和 19.4 個月[31], 而兩組在 OS 最終分析的追蹤時間中位數則分別為 36.6 個月和 36.5 個月[29]; 然而, 在查獲的文獻資料中, 兩個結果指標在 BRCA1/2 突變次族群的追蹤時間中位數皆未呈現。

BRCA1/2 突變次族群的 rPFS 和 OS 結果分別來自 2021 年 7 月 30 日和 2022

年 10 月 12 日[29]，其相對療效結果摘錄如表八，ITT 族群和非 *BRCA1/2* 突變次族群的數值亦一併呈現於表格。

在 *BRCA1/2* 突變次族群的研究者評估 rPFS 結果，olaparib 組相對於安慰劑組的 HR 為 0.23 (95% CI 為 0.12 至 0.43)，olaparib 組的 rPFS 中位數尚無法估計，安慰劑組的 rPFS 中位數則為 8.4 個月。而 OS 方面，olaparib 組相對於安慰劑組的 HR 為 0.29 (95% CI 為 0.14 至 0.56)，olaparib 組的 OS 中位數尚無法估計，安慰劑組的 OS 中位數則為 23.0 個月。

在 HRQoL 方面，數據截止日期為 2022 年 10 月 12 日的結果顯示，在 ITT 族群，FACT-P 問卷總分皆未因添加 olaparib 而有具臨床意義的變化（與基期分數的差異為 10 分以上），兩組的最小平方平均變化的分數相近（-5.84 vs. -5.30，兩組差異為-0.54）。

表八、PROpel 試驗在的相對療效結果（rPFS、OS、TFST 和 PFS2）*

	事件數/受試者人數（%）		中位數，月（95% CI）		HR （95% CI）
	Olaparib 組	安慰劑組	Olaparib 組	安慰劑組	
主要指標：研究者評估的 rPFS（數據截止日期：2021 年 7 月 30 日）[29, 31]					
ITT 族群 [†]	168/399 （42.1）	226/397 （56.9）	24.8（20.5 至 27.6）	16.6（13.9 至 19.2） [†]	0.66（0.54 至 0.81）； <i>p</i> <0.001
<i>BRCA1/2</i> 突變	14/47 （29.8）	28/38 （73.7）	not reached	8.4（5.5 至 14.8）	0.23 （0.12 至 0.43）
非 <i>BRCA1/2</i> 突變	148/343 （43.1）	194/350 （55.4）	24.1（19.4 至 27.6）	19.0（15.0 至 19.5）	0.76 （0.61 至 0.94）
關鍵次要指標：OS（數據截止日期：2022 年 10 月 12 日）[29] [‡]					
ITT 族群	176/399 （44）	205/397 （52）	42.1（38.4 至 not reached）	34.7（31.0 至 39.3）	0.81 （0.67 至 1.00）
<i>BRCA1/2</i> 突變	13/47 （28）	25/38 （66）	not reached	23.0（17.7 至 34.2）	0.29 （0.14 至 0.56）
非 <i>BRCA1/2</i> 突變	158/343 （46）	176/350 （50）	39.6（35.9 至 not reached）	38.0（32.2 至 43.7）	0.91 （0.73 至 1.13）
其他次要指標：TFST（數據截止日期：2022 年 10 月 12 日）[29]					
ITT 族群	255/399 （64）	285/397 （72）	24.6（21.1 至 28.5）	19.4（17.0 至 21.1）	0.76 （0.64 至 0.90）
<i>BRCA1/2</i> 突變	24/47 （51.1）	30/38 （78.9）	37.4 （未呈現）	14.8 （未呈現）	0.35 （0.21 至 0.61）
非 <i>BRCA1/2</i> 突變	224/343 （65.3）	250/350 （71.4）	24.0 （未呈現）	19.9 （未呈現）	0.84 （0.70 至 1.01）

	事件數/受試者人數（%）		中位數，月（95% CI）		HR （95% CI）
	Olaparib 組	安慰劑組	Olaparib 組	安慰劑組	
其他次要指標：PFS2（數據截止日期：2022 年 10 月 12 日）[29]					
ITT 族群	103/399 （26）	126/397 （32）	not reached	not reached	0.76 （0.59 至 0.99）
<i>BRCA1/2</i> 突變	9/47 （19.1）	15/38 （39.5）	not reached	23.0 （未呈現）	0.31 （0.13 至 0.69）
非 <i>BRCA1/2</i> 突變	92/343 （26.8）	108/350 （30.9）	not reached	not reached	0.86 （0.65 至 1.14）

*由於 rPFS 在第一次期中分析已達到 olaparib 組相對於安慰劑組較優的預定閾值，因此 PROpel 試驗有接續檢定 OS。此表格為如實引用參考文獻的結果，因此有些數據呈現至整數位，有些則呈現至小數點後一位。

†ITT 族群在此數據截止日期亦有分析由盲性中央獨立評估委員會 (blinded independent central review, BICR) 評估的 rPFS，以作為敏感度分析，olaparib 組的中位數為 27.6 個月 (95% CI：19.6 至 not reached)，安慰劑組的中位數為 16.4 個月 (95% CI：13.8 至 19.1)，HR 為 0.61 (95% CI：0.49 至 0.74)，與研究者評估的 rPFS 結果趨勢一致[29]。

‡此數據截止日期亦有分析 ITT 族群的 rPFS 作為描述性統計，olaparib 組的中位數為 25.0 個月，安慰劑組為 16.5 個月，HR 為 0.68 (95% CI：0.57 至 0.81)，與 rPFS 期中分析的結果趨勢一致[29]。

縮寫：rPFS, radiographic progression-free survival；OS, overall survival；TFST, time to first subsequent therapy or death；PFS2, time to second progression or death；CI, confidence interval；HR, hazard ratio；ITT, intention-to-treat；BRCA1/2, breast cancer susceptibility genes 1 or 2。

II. 安全性評估

至少接受過一次試驗用藥者在 olaparib 組和安慰劑組分別為 398 位及 396 位 (即 safety analysis set) [31]。以數據截止日期為 2021 年 7 月 30 日的安全性分析結果而言，olaparib 組整體暴露於 olaparib 的時間中位數為 17.5 個月 (total duration of exposure)，整體暴露於 abiraterone 的時間中位數為 18.2 個月；安慰劑組整體暴露於安慰劑和 abiraterone 的時間中位數則皆為 15.7 個月[31]。在數據截止日期為 2022 年 10 月 12 日時，olaparib 組的 olaparib 和 abiraterone 整體暴露時間中位數分別延長至 18.5 個月和 20.1 個月，安慰劑組的安慰劑和 abiraterone 整體暴露時間中位數則皆不變 (15.7 個月) [29]。治療相關不良事件的結果摘錄於表九。

根據數據截止日期 2021 年 7 月 30 日的安全性分析結果，olaparib 組發生嚴重不良事件比例約為 33.9%，安慰劑組約為 27.0%。Olaparib 組和安慰劑組因不良事件導致 olaparib 或安慰劑永久停用的比例分別為 13.8%和 7.8%。Olaparib 組和安慰劑組因不良事件導致死亡的比例分別為 4.0%和 4.3%。

在個別不良事件方面，根據數據截止日期 2021 年 7 月 30 日的安全性分析結果，任何等級且發生比例在任一組 ≥15%的不良事件包含貧血、疲勞或無力、胃

腸相關副作用（噁心、腹瀉、便秘）、特定部位疼痛（背部疼痛、關節痛）和高血壓。除了便秘、背部疼痛、關節痛和高血壓在兩組的比例相似（比例差異小於5%）之外，其餘不良事件皆是 olaparib 組的比例較高。第3或第4級且在任一組發生比例 $\geq 5\%$ 的不良事件為貧血、疲勞或無力、高血壓、嗜中性白血球低下、靜脈栓塞和血栓事件。除了高血壓是在安慰劑組達5%以上，其餘皆是 olaparib 組的比例 $\geq 5\%$ ；其中貧血為 olaparib 組最常發生的3級以上不良事件，約有15%的受試者發生。

總結而言，更長的追蹤時間並未觀察到新的不良事件，且 PROpel 試驗的安全性數據與已知的副作用一致[29, 31-33]。多數常見不良事件會在開始試驗用藥的兩個月內發生，且受試者可透過降低試驗用藥劑量或接受標準醫療處置獲得緩解[33]。BRCA1/2 突變次族群發生各不良事件指標的比例亦與 ITT 族群相似，但須留意 BRCA1/2 突變次族群人數較少，且兩組基期特徵不平衡的問題。

表九、PROpel 試驗的治療相關不良事件結果

數據截止時間	2021 年 7 月 30 日		2022 年 10 月 12 日			
組別	ITT 族群		ITT 族群		BRCA1/2 突變*	
	Olaparib 組 (N=398)	安慰劑組 (N=396)	Olaparib 組 (N=398)	安慰劑組 (N=396)	Olaparib 組 (N=47)	安慰劑組 (N=38)
治療期間出現的不良事件，人數 (%)						
任何	387 (97.2)	376 (94.9)	389 (98)	380 (96)	47 (100)	34 (89.5)
嚴重	135 (33.9)	107 (27.0)	161 (40)	126 (32)	14 (29.8)	12 (31.6)
導致 olaparib 或安慰劑永久停用 [†]	55 (13.8)	31 (7.8)	69 (17)	34 (9)	6 (12.8)	4 (10.5)
導致 abiraterone 永久停用 [†]	34 (8.5)	35 (8.8)	45 (11)	37 (9)	3 (6.4)	4 (10.5)
導致死亡	16 (4.0)	17 (4.3)	26 (7)	20 (5)	1 (2.1)	2 (5.3)
任何等級不良事件（僅列任一安全性分析時在 ITT 族群任一組的比例 $\geq 15\%$ 者），人數 (%)						
貧血	183 (46.0)	65 (16.4)	198 (50)	70 (18)	47 (100)	34 (89.5)
疲勞或無力	148 (37.2)	112 (28.3)	154 (39)	120 (30)	19 (40.4)	5 (13.2)
噁心	112 (28.1)	50 (12.6)	122 (31)	57 (14)	19 (40.4)	7 (18.4)
腹瀉	69 (17.3)	37 (9.3)	82 (21)	42 (11)	not reported	
便秘	69 (17.3)	55 (13.9)	74 (19)	59 (15)	not reported	
背部疼痛	68 (17.1)	73 (18.4)	86 (22)	79 (20)	13 (27.7)	8 (21.1)
食慾降低	58 (14.6)	23 (5.8)	66 (17)	31 (8)	not reported	
嘔吐	52 (13.1)	36 (9.1)	62 (16)	37 (9)	not reported	

數據截止時間	2021 年 7 月 30 日		2022 年 10 月 12 日			
組別	ITT 族群		ITT 族群		BRCA1/2 突變*	
	Olaparib 組 (N=398)	安慰劑組 (N=396)	Olaparib 組 (N=398)	安慰劑組 (N=396)	Olaparib 組 (N=47)	安慰劑組 (N=38)
關節痛	51 (12.8)	70 (17.7)	58 (15)	77 (19)	11 (23.4)	7 (18.4)
高血壓	50 (12.6)	65 (16.4)	61 (15)	74 (19)	not reported	

*BRCA1/2 突變次族群的數據參考自 CDA-AMC 針對本案藥品的完整評估報告[38]。

†文獻的原文為 discontinuation，文獻另有呈現因治療相關不良事件導致試驗用藥中斷（interruption）的比例。

縮寫：ITT, intention-to-treat；BRCA1/2, breast cancer susceptibility genes 1 or 2。

B. SR 或 MA 類文獻

納入的 3 筆 SR 或 MA 類文獻分別為 Messina 等人的 SR 和 MA[34]、Sayyid 等人的 SR 和 MA[35]，以及 Shore 等人的間接比較研討會摘要[36]。

(a) Messina 等人和 Sayyid 等人的 SR 及 MA[34, 35]

Messina 等人和 Sayyid 等人的研究皆是探討「PARP 抑制劑併用 NHA」相較於「安慰劑併用 NHA」在 mCRPC 第一線治療的相對療效（rPFS 和 OS）與安全性，且納入的文獻皆為 PROpel 試驗、MAGNITUDE 試驗（合併 niraparib/abiraterone vs. 合併安慰劑, abiraterone）和 TALAPRO-2 試驗（合併 talazoparib, enzalutamide vs. 合併安慰劑, enzalutamide）。MAGNITUDE 試驗僅納入具有 HRR 基因突變的受試者，PROpel 試驗和 TALAPRO-2 試驗則是不限制受試者的 HRR 基因突變狀態。

Messina 等人和 Sayyid 等人評估三個試驗偏差風險的工具皆是 Cochrane Risk-of-Bias tool 2。Sayyid 等人認為三個試驗在五個面向的偏差風險皆為低，Messina 等人認為三個試驗在「遺漏結果數據（missing outcome data）」面向都具有一些疑慮（some concerns），其餘四個面向也皆是低偏差風險。

關於 BRCA1/2 突變次族群併用 NHA 和 PARP 抑制劑對於 rPFS 的效益，Messina 等人將 PROpel 試驗和 MAGNITUDE 試驗進行統合分析，發現相較於 NHA 併用安慰劑，NHA 併用 PARP 抑制劑統計上可以顯著改善 rPFS^{bb}，但須留意兩個試驗的異質性高（ $I^2=79\%$ ），解讀結果時須謹慎。Sayyid 等人的研究進行 BRCA1/2 突變次族群的 rPFS 結果統合分析時，合併了 PROpel、MAGNITUDE 和 TALAPRO-2 試驗的 BICR 評估數據，不是研究者評估的 rPFS。根據隨機式模型

^{bb} TALAPRO-2 試驗未進行具 BRCA1/2 突變的次族群分析，因此 Messina 等人未將其納入 rPFS 的統合分析。統計方式若選用隨機式模型（random-effects model），則 HR 為 0.36，95% CI 為 0.16 至 0.82；若選用固定式模型（fixed-effects model），則 HR 為 0.43，95% CI 為 0.31 至 0.59。

(random-effects model) 的分析結果，NHA 併用 PARP 抑制劑可以降低 68% 的影像學證實惡化的風險 (HR 0.32; 95% CI 0.17 至 0.61; $p < 0.001$; $I^2 = 69\%$)。

Messina 等人未針對 *BRCA1/2* 突變次族群的 OS 結果進行統合分析。由於 TALAPRO-2 試驗未呈現 *BRCA1/2* 突變次族群的 OS 結果，Sayyid 等人僅針對 PROpel 試驗和 MAGNITUDE 試驗進行統合分析。結果顯示 NHA 併用 PARP 抑制劑有降低死亡風險的趨勢^{cc}。

安全性方面，Messina 等人和 Sayyid 等人的研究皆顯示，在 ITT 族群，NHA 併用 PARP 抑制劑有較高的風險會發生等級 3 以上的不良事件，特別是貧血，但須留意試驗之間的異質性高。

Sayyid 等人表示，由於 *BRCA1/2* 突變次族群的人數少，未來仍需要人數更多且追蹤時間更長的結果以進行統合分析。再者，當時一些試驗的 OS 數據尚未成熟，仍需要有更新的數據。最後，由於數據皆來自納入標準嚴格的臨床試驗，須留意統合分析的結果在真實世界病人的適用性和外推性。

(b) Shore 等人的 SR 及間接比較 (研討會摘要)

針對具 *BRCA1/2* 突變的 mCRPC 病人，Shore 等人以 Bayesian 間接比較 (indirect treatment comparison, ITC) 的方式評估合併 olaparib, abiraterone、合併 niraparib/abiraterone 和合併 talazoparib, enzalutamide 的相對療效 (研究者評估的 rPFS、BICR 評估的 rPFS、OS，估計三個結果指標的 HR)。不良事件方面則是以 ITT 族群的結果計算風險差異 (risk differences)。

作者共納入 39 項研究，其中包含三個治療組合各自與安慰劑對照的研究。在 anchored ITC 比較合併 olaparib, abiraterone 和合併 niraparib/abiraterone，共同的比較組為合併安慰劑, abiraterone。該結果顯示合併 olaparib, abiraterone 可顯著改善 rPFS 和 OS，且發生不良事件的風險也較低。合併 talazoparib, enzalutamide 則是因為比較組不同而被排除在此 anchored ITC，目前的證據無法將其與另外兩治療組合進行具穩健結果的間接比較。

儘管有上述結論，須留意研討會摘要與期刊文獻的證據等級存在差異，且此篇摘要的作者群當中包含來自 olaparib 研發廠商 (AstraZeneca) 的成員。

^{cc} 若使用 MAGNITUDE 試驗 OS 的 HR 以 inverse probability of censoring weighting (IPCW) 計算，會具統計顯著差異 (HR 為 0.42; 95% CI 為 0.23 至 0.76; $p = 0.01$; $I^2 = 48\%$); 但若以 overall stratified 的方式計算 OS 的 HR，則不具統計顯著差異 (HR 為 0.53; 95% CI 為 0.18 至 1.56; $p = 0.25$; $I^2 = 85\%$)。

(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、三國 HTA 組織資料、經濟效益評估文獻、財務影響分析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 PROpel 的完整期刊文獻結果[29, 31]，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來自 PROpel 試驗，其中 *BRCA1/2* 突變次族群的 rPFS 和 OS 結果，分別來自兩個數據截止日期，2021 年 7 月 30 日和 2022 年 10 月 12 日。須留意兩治療組在 *BRCA1/2* 突變次族群的基期特徵不平衡且人數少，再者無法確定亞洲病人於該次族群的結果。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，建議者申請健保給付之適應症內容為「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療具 *BRCAm* 且尚未需要使用化學治療之轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（mCRPC）」。本案藥品的樞紐試驗 PROpel 是針對 mCRPC 成人病人的第一線治療，納入的 *BRCA1/2* 突變包含 germline 和 somatic 突變，且 ECOG PS 須為 0 或 1，因此本報告建議調整給付規定草案敘述，舉例如下：併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（mCRPC）且尚未需要使用化學治療，並具 germline or somatic *BRCA1/2* 致病性或疑似致病性突變之成人病人。

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「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療 mCRPC 且尚未需要使用化學治療的成人病人」。建議者申請給付的適應症為「併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療具 *BRCAm* 且尚未需要使用化學治療之轉移性去勢療法抗性攝護腺癌（mCRPC）」。

針對本案目標族群，經查詢我國藥品許可適應症現況，可用於攝護腺癌的藥

品除本案藥品外，包含 medroxyprogesterone、estrogen、cypoterone acetate、degarelix、leuprorelin、goserelin、triptorelin、abiraterone、flutamide、bicalutamide、apalutamide、enzalutamide、darolutamide、合併 niraparib/abiraterone、Ra-223、estramustine、docetaxel、cabazitaxel。上述藥品經查詢我國健保藥品收載情形，abiraterone、enzalutamide、Ra-223、estramustine、docetaxel 皆為健保已收載用於 mCRPC 第一線之給付品項。

另參考最新國內外治療指引，與本案藥品組合具相同治療地位（即未曾用過 NHA 且尚未需要使用化療、同時具 *BRCA1/2* 突變之 mCRPC 成人病人）之藥品組合尚有合併 niraparib/abiraterone，惟健保尚未收載；若不限 *BRCA1/2* 突變與否，則 abiraterone 和 enzalutamide 為首選建議。依據系統性文獻回顧結果，本案藥品組合（合併 olaparib, abiraterone）與 abiraterone 具有直接比較試驗。

綜合上述所有資訊，本報告認為針對本案目標族群，abiraterone 和 enzalutamide 皆為可能的療效參考品，其中以具有直接比較試驗的 abiraterone 最為合適。此外，健保尚未給付的合併 niraparib/abiraterone，亦為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 9 月 12 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 1 份、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/不建議理由
加拿大 CDA-AMC	2024 年 2 月	- 建議有條件給付合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 用於具有害或疑似有害 germline 和/或 somatic <i>BRCA1/2</i> 突變，且尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人（18 歲以上）之第一線治療。 - 廠商須再降低 olaparib 和 abiraterone 的價格。	- 開始使用 <u>olaparib</u> 之前，必須先確認病人具有 <i>BRCA</i> 突變。 - 病人須未曾於 mCSPC 或 nmCRPC 階段使用過 androgen receptor pathway inhibitor（例如 enzalutamide），或是未曾以 PARP 抑制劑治療 mCRPC。 - 病人若曾使用 CYP-17 抑制劑（例如 abiraterone）治療 mCRPC，須不得超過 4 個月。 - 合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 應可給付至病人疾病惡化或發生無法接

國際主要 HTA 組織 評估報告	公告日期	評估結論	給付條件/不建議理由
			受的副作用。 5. 與其他抗癌藥物併用時，合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 不應被給付。
澳洲 PBAC	2023 年 11 月 PBAC 會議	不建議給付合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 用於具 germline 和 / 或 somatic <i>BRCA1/2</i> 致病性變異，且先前未曾接受過新型荷爾蒙藥物的 mCRPC 病人之第一線治療。	不建議給付的主要理由如後： 1. PROpel 試驗的事後 <i>BRCA1/2</i> 次族群分析結果具有高度不確定性。 <i>BRCA1/2</i> 次族群不僅樣本數少，兩治療組的基期特徵亦不平衡。 2. 合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 的臨床地位具有不確定性。目前沒有證據顯示「合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 」的療效優於「使用新型荷爾蒙藥物後接續使用 olaparib」。 3. 與安慰劑相比 olaparib 的安全性較差，因為使用 olaparib 與靜脈栓塞發生率增加相關。
英國 NICE	2024 年 2 月	- 建議給付合併 <u>olaparib, abiraterone</u>，作為未曾接受治療且無法或不願意接受化療的 mCRPC 成人病人的治療選項之一。 - 廠商須依商業協議降價提供 olaparib 時才建議給付。	
蘇格蘭 SMC	2024 年 3 月	- 建議給付合併 <u>olaparib, abiraterone</u> 於 NHSScotland 使用，給付適應症如下：治療尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人。 - 廠商須以病人用藥可近性方案提供合併 <u>olaparib, abiraterone</u>，才建議給付。	

值得注意的是，查驗中心本次評估的目標族群與 CDA-AMC、PBAC 相同，但和 NICE 及 SMC 評估的族群範圍略有不同。NICE 與 SMC 評估及建議給付的適應症未限制病人須具有 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變，是針對整體尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人。

(三) 臨床療效與安全性

針對本案目標族群，於三個電子資料庫的文獻搜尋過程中，查獲一項本案藥品之第 III 期直接比較試驗 PROpel。

根據 PROpel 試驗最新發表的結果，在 *BRCA1/2* 突變次族群的事後分析，本

案藥品組合（合併 olaparib, abiraterone）可顯著減少死亡事件的風險約 71%（HR 為 0.29；95% CI 為 0.14 至 0.56），但 OS 中位數尚無法估計。而 rPFS 期中分析的結果也顯示 *BRCA1/2* 突變次族群使用合併 olaparib, abiraterone 可以顯著延後疾病惡化（HR 為 0.23；95% CI 為 0.12 至 0.43），而同樣地，rPFS 中位數尚無法估計。

安全性方面，以 ITT 族群而言，合併 olaparib, abiraterone 發生嚴重不良事件比例約為 33.9%，合併安慰劑, abiraterone 約為 27.0%。合併 olaparib, abiraterone 和合併安慰劑, abiraterone 因不良事件導致試驗用藥永久停用的比例分別為 13.8%和 7.8%。合併 olaparib, abiraterone 相較於合併安慰劑, abiraterone，有更高貧血的不良事件發生。

總結而言，PROpel 試驗的結果顯示，相較於 abiraterone，合併 olaparib, abiraterone 在具 *BRCA1/2* 突變且尚未須要化療之 mCRPC 病人的治療有較佳的療效，可延長整體存活時間並延後疾病惡化的時間，並具有可處理的不良事件。須特別留意的是，*BRCA1/2* 突變次族群分析是探索性的事後分析，樣本數少，且 CDA-AMC 評估報告顯示該群受試者的基期特徵在兩組較不平衡等因素，可能會增加結果發生型一誤差（即偽陽性）的風險，解讀和外推此結果時須謹慎。

（四） 醫療倫理

由於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 mCRPC 疾病本身和可用的現行治療對病人的生理和心理健、生活、工作和家庭都有顯著的負面影響，而經濟壓力是 mCRPC 病人接受治療的主要阻礙之一。由於目前 mCRPC 病人對於疾病初期有效治療之需求尚未被滿足，病友團體表示他們需要新的有效治療方式，以延長壽命、改善生活品質、緩解症狀、減少副作用、價格負擔得起、容易取得且給藥方便。病友團體和臨床專家皆表示合併 olaparib, abiraterone 可作為現階段 mCRPC 病人的另一個治療選擇以及另一個延長存活的機會。

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 2024 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 2 月公告。
SMC (蘇格蘭)	於 2024 年 3 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關資料

1. CDA-AMC (加拿大) [20]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2024 年 2 月公告相關評估報告，有條件地建議給付 olaparib 與 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 併用於「具有害或疑似有害 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 突變，且尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人之第一線治療」，惟須滿足特定條件^{dd}。

委員會建議的理由為，依據 PROpel 試驗中具 *BRCA1/2* 突變的次族群分析顯示合併 olaparib, abiraterone, prednisone 或 prednisolone (以下簡稱合併 olaparib,

^{dd} 包含(1)使用前須先確認病人具有 *BRCA* 突變、(2)病人須未曾於 mCSPC 或 nmCRPC 階段使用過 ARPI (如 enzalutamide)，或是未曾以 PARP 抑制劑治療 mCRPC、(3)病人若曾使用 CYP-17 抑制劑 (如 abiraterone) 治療 mCRPC，須不得超過 4 個月、(4)病人的體能狀態應相對健康、(5)可給付至病人疾病惡化或發生無法接受的副作用、(6)須由具診治攝護腺癌經驗的專科醫師處方開立、(7)不可與其他抗癌藥物併用、(8)調降 olaparib 及 abiraterone 價格。

abiraterone) 相較於合併安慰劑, abiraterone, prednisone 或 prednisolone (以下簡稱 abiraterone) 能延長臨床上重要的影像學無惡化存活期 (radiographic progression-free survival, rPFS) 及整體存活期 (overall survival, OS), 並且認為 olaparib 能夠滿足病人希望可延長存活期的需求。然而, 根據廠商建議的 olaparib 價格以及 abiraterone 的公開價格, 合併 olaparib, abiraterone 相較於 abiraterone 並不具有成本效益^{ee}, olaparib 及 abiraterone 皆須降價 79% 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：

廠商使用分段存活模型 (partitioned survival model), 以加拿大醫療付費者觀點, 評估合併 olaparib, abiraterone 用於「具 *BRCA1/2* 突變、未使用過 NHA 且尚未需要使用化療之 mCRPC 成人病人的第一線治療」的成本效益, 比較策略包含 abiraterone 以及 enzalutamide, 評估期間設定為 20 年。療效資料來自 PROpel 試驗以及一篇真實世界研究, 各健康狀態效用值為依據 PROpel 試驗之 EQ-5D-5L 問卷結果, 不良事件的負效用值 (disutility) 則為參考 PROpel 試驗及 PREVAIL 試驗 (針對 enzalutamide 部分)。廠商的分析結果顯示合併 olaparib, abiraterone 相較於 abiraterone 之 ICER 值為 100,929 加幣/QALY gained, 而 enzalutamide 則不具有優勢 (extendedly dominated)^{ff}。

委員會就廠商的經濟分析提出以下限制：(1) 廠商的分析族群 (有限制未使用過 NHA) 範圍小於其所申請的給付範圍 (未限制是否使用過 NHA), 因此無法從其分析結果了解先前已使用過 NHA 病人的成本效益；(2) 由於「尚未需要使用化療」為依據臨床上醫師之判斷, 無一致之標準, 因此對於可能接受 olaparib 治療族群之成本效益具有不確定性；(3) 由於廠商於外推合併 olaparib, abiraterone 組之長期 OS 時, 所採用的分布方法假設外推期間的死亡風險維持穩定, 臨床專家認為此假設並不合理；(4) 廠商於外推合併 olaparib, abiraterone 組之治療停止時間 (time to treatment discontinuation, TTD) 時, 所採用的分布方法缺乏表面效度 (face validity), 且使得合併 olaparib, abiraterone 組中有部分病人於治療停止後仍有 rPFS 之效益；(5) 廠商所假設之無惡化期效用值比加拿大一般男性之結果還高, 此假設亦缺乏表面效度；(6) 廠商於計算藥費時額外考量劑量強度, 此部分可能會低估真實世界臨床上之治療藥費。

委員會主要調整合併 olaparib, abiraterone 組長期 OS 以及 TTD 的外推分布方法、參考相關文獻調整效用值, 並將所有治療藥品的劑量強度提高為 100% 後, 重新推估之結果顯示合併 olaparib, abiraterone 相較於 abiraterone 之 ICER 值為

^{ee} 願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained。

^{ff} 由於「enzalutamide 相較於 abiraterone 之 ICER 值」比「合併 olaparib, abiraterone 相較於 abiraterone 之 ICER 值」高, 因此 enzalutamide 在三者中為 extendedly dominated。

160,535 加幣/QALY gained; 在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，僅 olaparib 降價無法具有成本效益，olaparib 及 abiraterone 皆須降價 79% 才具有成本效益。

2. PBAC (澳洲) [22]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2023 年 11 月公告一份公開摘要文件 (Public Summary Document)，最終不建議收載 olaparib 與 abiraterone 併用於「具 germline 和/或 somatic *BRCA1/2* 致病性變異，且先前未曾接受過 NHA 的 mCRPC 病人之第一線治療」。

委員會不建議的理由為，考量本治療組合之臨床證據來自於樣本數小的次族群結果，具不確定性，且其 ICER 值有低估之疑慮並具高度不確定性，再加上目前 mCRPC 病人在使用 NHA 後可單用 olaparib，而尚無證據顯示「olaparib 合併 abiraterone」優於「先 NHA 後再單用 olaparib」，因此 olaparib 併用 abiraterone 與之臨床地位尚無法確認。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商提交一份比較 olaparib 與 NHA 的成本效用分析，使用分段存活模型 (partitioned survival model)，模型包括三種健康狀態 (無惡化、惡化及死亡)，評估期間為 15 年。療效參數主要來自 PROpel 試驗中 *BRCA1/2* 突變族群的結果，並進行外推；各健康狀態效用值為依據 PROpel 試驗中 ITT 族群之 EQ-5D-5L 問卷結果，並轉換為 EQ-5D-3L。廠商所估計之 ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間。

委員會就廠商的經濟分析提出以下限制：(1) 由於 *BRCA1/2* 突變病人預後較差，廠商將評估期間設定為 15 年過長，且與 PBAC 過去針對相關前列腺癌藥品之建議不一致；(2) 廠商的外推方式導致 15 年時合併 olaparib, abiraterone 組仍有 20% 病人存活，此結果於臨床上並不合理；(3) 廠商所假設的效用值與過去相關前列腺癌藥品之假設相比較高。

最終，考量合併 olaparib, abiraterone 於 *BRCA1/2* 突變病人臨床效益之不確定性，加上經濟模型的高度不確定性以及結果 ICER 值有被低估的可能性，PBAC 不建議收載 olaparib。此外，PBAC 表示未來廠商若重新提交申請時，須說明合併 olaparib, abiraterone 的臨床地位，如相對於「先使用 NHA 後再單用 olaparib」的益處，並提供相關臨床證據，且亦須針對上述與經濟模型相關的問題提出說明。

3. NICE (英國) [25]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care

Excellence, NICE) 於 2024 年 2 月發布一份科技評議指引 (Technology Appraisal Guidance)，建議給付 olaparib 與 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 併用於「未曾接受治療且無法或不願意接受化療的 mCRPC 成人病人」，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：

廠商提交一份採分段存活模型 (partitioned survival model) 之成本效用分析，建立之模型包括三種健康狀態 (無惡化、惡化及死亡)，比較策略包含合併 abiraterone, prednisone 或 prednisolone (以下簡稱 abiraterone) 以及 enzalutamide。療效資料於合併 olaparib, abiraterone 組及 abiraterone 組來自 PROpel 試驗，並依據網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 及專家意見假設 enzalutamide 組之療效與 abiraterone 組相同，再依據臨床專家意見及相關檢定方法分別選擇各治療組之長期 OS 外推方式；各健康狀態效用值為依據 PROpel 試驗之 EQ-5D-5L 問卷結果，不良事件的負效用值 (disutility) 則為參考 PROpel 試驗及 PREVAIL 試驗 (針對 enzalutamide 部分)。廠商的 ICER 分析結果為 20,000 至 30,000 英鎊 /QALY gained⁸⁸。

委員會就廠商的經濟分析進行以下討論：

- (1) 由於 olaparib 亦被給付用於 *BRCA* 突變 mCRPC 病人之後線治療，但參考 PROpel 試驗，abiraterone 組且具 *BRCA* 突變之病人中接受 olaparib 做為後線治療之人數甚少，因此外部評估小組 (external assessment group, EAG) 認為廠商採用 PROpel 試驗之 OS 數據可能低估 abiraterone 組的存活效益。對此，廠商及臨床專家表示實際臨床上接受 olaparib 後線治療之病人數並不多，故認為實際情形與 PROpel 試驗應不致太大差異。因此，委員會表示此部分雖具有不確定性，但認為廠商之假設在可接受範圍。
- (2) 有關 enzalutamide 組與 abiraterone 組之療效，EAG 表示廠商進行之 NMA 未考量不同試驗間的異質性，故另外進行較為廣泛的 NMA，其結果顯示 enzalutamide 之 OS 優於 abiraterone。對此，廠商表示 EAG 所進行之 NMA 納入證據等級較低之非隨機研究，而臨床專家則認為 enzalutamide 與 abiraterone 療效相當為合理。因此，委員會參考廠商及 EAG 之分析結果，並依據專家意見認同廠商之假設。
- (3) 對於廠商所選擇之長期 OS 外推方式，EAG 認為有其他更具統計上擬合之分布，然臨床專家表示廠商之外推方式與其臨床經驗較為接近。因此，委員會參考不同外推方式之結果，並依據專家意見表示廠商之外推方式最為合適。

最終，委員會表示雖然廠商之分析仍具有不確定性，但相關假設大致合宜，

⁸⁸ 廠商價格為機敏資訊，故 NICE 未公開確切的 ICER 值。

且依據其 ICER 分析結果 (20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained)，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）[28]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2024 年 3 月公布一份報告，建議給付 olaparib 與 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 併用於「尚未需要使用化療的 mCRPC 成人病人」。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：具 <i>BRCA1/2</i> 突變，且尚未需要使用化療之 mCRPC 成人病人 排除條件：未設限
Intervention	olaparib 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone
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 27 日止，以“prostate cancer”、“olaparib”及“cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Pubmed 資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與

設定之 PICOS 不一致之文獻後，無符合本次建議者申請情境之相關成本效益分析研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

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[7]，攝護腺(前列腺)惡性腫瘤發生個案數共 7,481 人，年齡中位數為 72 歲，年齡標準化發生率為每十萬人口 35.31 人，於男性十大癌症中排名第 5 位。在有期別資訊的 6,794 位個案數中，整併期別為第 IV 期的共有 2,280 位，約佔 33.6%，而針對第 IV 期個案之治療方式，主要以內分泌治療 (60.7%) 及放療合併內分泌治療 (25.3%) 為主。死亡率部分，2021 年死亡個案數為 1,689 人，死亡年齡中位數為 82 歲，年齡標準化死亡率為每十萬人口 7.42 人，於男性十大癌症中排名第 6 位。

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[39]，攝護腺癌 (ICD-10-CM 為 C61) 之總醫療費用在癌症健保醫療支出中排名第 6 位，約為 93 億點，五年平均成長率為 11.12%，其中藥品花費約為 46 億點，每人平均藥費則約為 7 萬點。

(二) 財務影響

1. 建議者之推估

建議者建議擴增 olaparib (以下簡稱本品) 與 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone 併用 (以下簡稱本品治療組合) 於「具 *BRCA1/2* 突變，且尚未需要使用化療之 mCRPC 成人病人」，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) 本品治療組合開始使用人數為 46 人至 79 人，當年合計使用人數為 46 人至 149 人，年度藥費為 1.01 億元至 3.28 億元 (其中本品為 0.71 億元至 2.29 億元)，藥費財務影響為第一年 0.62 億元至第五年 2.53 億元。有關建議者之推估方式摘要如後：

(1) 臨床地位

建議者表示現有健保給付的 mCRPC 一線治療包含合併 abiraterone、prednisolone、enzalutamide 以及化學治療，而具 *BRCA1/2* 突變且先前接受過 NHA 治療惡化之成人病人則可單獨使用本品。因此，建議者將目標族群依據 mCRPC 階段前是否使用過 NHA 進行區分，並預期本品治療組合於「未使用過 NHA 者」將部份取代合併 abiraterone、prednisolone、enzalutamide 以及化學治療，而於「已使用過 NHA 者」則將部份取代本品單獨治療。

(2) 目標族群人數

建議者先參考癌症登記報告及相關文獻[40]推估未來五年 mCRPC 人數，再依據病人於 mCRPC 階段前是否使用過 NHA，分別推估目標族群人數：

A. mCRPC 人數

建議者依據 2017 年至 2021 年癌症登記報告中攝護腺癌人數為基礎，以複合成長率外推未來五年人數，再參考癌症報告假設其中第 I-III 期比例 67.33%、第 IV 期比例 32.67%，分別推估未來五年初診斷為非轉移性 (nmPC) 及轉移性攝護腺癌 (mPC) 人數。

接續，建議者參考相關文獻[40]，nmCSPC 病人之 5 年無 CRPC 存活期 (CRPC free survival, CFS) 為 90.6%、10 年 CFS 為 83.4%，故假設上述所推估之 nmPC 病人於 5 年後有 9.4%、10 年後有另外 7.2% 會進展至 mCRPC；再參考一篇尚未發表之國內真實世界研究及臨床專家意見，初診斷 mCSPC 病人於 4.125 年後有 33% 進展至 mCRPC，故假設上述所推估之 mPC 病人於 5 年後有 33% 進展至 mCRPC。據此，建議者推估未來五年 mCRPC 人數為第一年 1,540 人至第五年 1,981 人。

B. mCRPC 階段前已使用過 NHA 且 *BRCA1/2* 突變人數

建議者依據專家意見，假設在 mCRPC 階段前使用過 NHA 的病人比例為 66.7%，並參考 PROpel 試驗之受試者納入條件（排除先前使用過 abiraterone 之病人）假設其中 41% 所使用的 NHA 為 abiraterone 而將其排除。接著，建議者假設 *BRCA1/2* 檢測率為 100%，再參考 PROfound 試驗之相關研討會海報，mCRPC 病人接受基因檢測並檢測成功之比例為 69%，並考量未來檢測技術、品質及檢測成功率會逐年提升，故假設 *BRCA1/2* 檢測成功率為第一年 69% 至第五年 85%；最後依據 PROpel 試驗之相關研討會海報，假設 *BRCA1/2* 突變比例為 8.42%，推估先前使用過 NHA 且 *BRCA1/2* 突變人數為第一年 35 人至第五年 56 人。

C. mCRPC 階段前未使用過 NHA 且 *BRCA1/2* 突變人數

建議者依據專家意見，假設在 mCRPC 階段前未使用過 NHA 的病人比例為 33.3%，接著假設 *BRCAl/2* 檢測率為 100%，再同樣參考 PROfound 試驗及 PROpel 試驗之相關研討會海報，假設 *BRCAl/2* 檢測成功率為第一年 69% 至第五年 85%，以及 *BRCAl/2* 突變比例 8.42%，據此推估先前未使用過 NHA 且 *BRCAl/2* 突變人數為第一年 30 人至第五年 47 人。

綜上，建議者推估目標族群人數總計為第一年 65 人至第五年 103 人。

(3) 本品治療組合使用人數

建議者依據目前市場及內部假設，假設本品治療組合於「已使用過 NHA 者」之市佔率為第一年 85% 至第五年 90%，於「未使用過 NHA 者」之市佔率為第一年 56.6% 至第五年 61.7%；據此推估開始使用本品治療組合之總人數為第一年 46 人至第五年 79 人，而由於治療時間超過一年，若跨年度計算用藥人數，則累計用藥人數為第一年 46 人至第五年 149 人。

(4) 原情境年度藥費

針對「已使用過 NHA 者」，建議者假設原情境中所有病人皆單用本品，並依據本品仿單用法用量（每日口服兩次，每日總劑量 600 mg），以及本次建議調整之健保支付價，估算每人每月藥費約為 12.8 萬元；並參考 PROfound 試驗 rPFS 假設用藥時間為 7.4 個月[41]。

針對「未使用過 NHA 者」，建議者假設原情境中病人使用合併 abiraterone, prednisolone（33.3%）、enzalutamide（46.7）以及化療（20%）^{hh}，並依據各藥品之健保支付價、仿單用法用量，估算每人每月藥費於合併 abiraterone, prednisolone 約為 5.5 萬元、enzalutamide 約 5.6 萬元以及化療約 2.6 萬元。再依據 PROpel 試驗[31]中所有病人之 rPFS 中位數，假設合併 abiraterone, prednisolone 之用藥時間為 16.6 個月，以及參考相關文獻[42]假設 enzalutamide 之用藥時間為 20 個月、化療之用藥時間為 6.3 個月。

據此，建議者推估原情境年度藥費總計為第一年 0.50 億元至第五年 0.92 億元。

(5) 新情境年度藥費

於本品治療組合部分，建議者依據仿單用法用量、本次建議調整之本品健保支付價以及 abiraterone 及 prednisolone 現行健保支付價，估算每人每月藥費約為 18.3 萬元；並參考 PROpel 試驗中所有病人之 rPFS 中位數（24.8 個月）假設用

^{hh} 合併 docetaxel, prednisone 或 prednisolone。

藥時間 24 個月，據此推估本品治療組合年度藥費為第一年 1.01 億元至第五年 3.28 億元。

而於新情境仍使用現有治療的病人，包含「已使用過 NHA 者」接受本品單獨治療，以及「未使用過 NHA 者」接受合併 abiraterone、prednisolone、enzalutamide 以及化療之費用，建議者依循前述之藥費計算方式，估計年度藥費為第一年 0.12 億元至第五年 0.18 億元。

綜上，建議者推估新情境年度藥費總計為第一年 1.13 億元至第五年 3.45 億元。

(6) 其他醫療費用

建議者表示病人確診 mCRPC 後須接受 *BRCA1/2* 檢測以確認是否符合給付規範，故檢測費用屬於新增花費，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 0.11 億元至第五年 0.14 億元。

(7) 財務影響

綜合上述，建議者推估本案未來五年（2026 年至 2030 年）之藥費財務影響約為第一年 0.62 億元至第五年 2.53 億元。

(8) 敏感度分析

A. *BRCA1/2* 檢測成功率

建議者假設 *BRCA1/2* 檢測成功率於第一年至第五年皆為 69%，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> 檢測成功率	69%至 85%	每年 69%
本品治療組合開始使用人數	46 人至 79 人	46 人至 63 人
本品治療組合累積使用人數	46 人至 149 人	46 人至 123 人
本品治療組合年度藥費	1.01 億元至 3.28 億元	1.01 億元至 2.70 億元
藥費財務影響	0.62 億元至 2.53 億元	0.62 億元至 2.10 億元

B. 「未使用過 NHA 者」之本品治療組合市佔率

建議者將「未使用過NHA者」之本品治療組合市佔率調高5%為第一年61.6%至第五年66.7%，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
本品治療組合市佔率	已使用過 NHA：85%至 90% 未使用過 NHA：56.6%至 61.7%	已使用過 NHA：85%至 90% 未使用過 NHA：61.6%至 66.7%
本品治療組合開始使用人數	46 人至 79 人	49 人至 82 人
本品治療組合累積使用人數	46 人至 149 人	49 人至 154 人
本品治療組合年度藥費	1.01 億元至 3.28 億元	1.08 億元至 3.39 億元
藥費財務影響	0.62 億元至 2.53 億元	0.68 億元至 2.62 億元

2. 本報告之評論與推估

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。

(1) 臨床地位

針對「於 mCRPC 階段前未使用過 NHA 者」，其在 mCRPC 階段的第一線治療包含 NHA 類藥品 (abiraterone 及 enzalutamide) 及化療，而若為具有 *BRCA1/2* 突變者，在第一線使用 NHA 惡化後，可單獨使用本品。據此，本報告認為在本品擴增後，原先使用一線 NHA 並在惡化後使用本品者，可能將本品提前使用，改為於一線即使用本品治療組合，因此本品治療組合將部份取代一線 NHA 加上二線 olaparib 的使用。此外，考量本品治療組合之建議給付適應症包含「尚未需要使用化學治療」之條件，因此化療並非本次目標族群之治療選項。

針對「於 mCRPC 階段前已使用過 NHA 者」，其在 mCRPC 階段若具有 *BRCA1/2* 突變則可單獨使用本品，若本品擴增後，病人將可選擇使用本品治療組合。然而，依據健保給付規定，無論攝護腺癌病人處於轉移或非轉移狀態，終身僅能接受一種 NHA 藥品，若病人於 mCRPC 階段前已使用過其他非 abiraterone 之 NHA，則在此階段病人無法再使用本品治療組合 (含 abiraterone)；但若依據 PROpel 試驗之受試者納入條件，其排除先前使用過 abiraterone 之病人，且一般情況下並不會再次使用先前已使用過且惡化的藥品，故若病人於 mCRPC 階段前已使用過 abiraterone，基本上在此階段不會再使用含有 abiraterone 之本品治療組合。基於上述考量，本報告暫先假設本品治療組合擴增時，會跳脫「終身僅能接

受一種 NHA 藥品」之給付限制，假設曾使用過 NHA 者亦可接受本品治療組合，而本品治療組合會取代本品之單獨使用。

綜上，本報告認為本品治療組合擴增後，於「未使用過 NHA 者」將部份取代一線 NHA(合併 abiraterone, prednisolone 及 enzalutamide)加上二線單用本品，而於「已使用過 NHA 者」則將部份取代本品單獨治療。

(2) 目標族群人數

建議者依據癌症登記報告及相關文獻[40]推估未來五年 mCRPC 人數，再參考臨床專家意見及相關試驗研討會海報，假設 mCRPC 階段前是否使用過 NHA 之比例、BRCA1/2 檢測成功率、BRCA1/2 突變率後，分別推估目標族群人數。

A. mCRPC 人數

有關 mCRPC 人數之推估方式，考量攝護腺癌之存活期較長，且參考歷年癌登年報，2021 年之攝護腺癌發生個案數相較於 2016 年已成長約 40%，因此若以癌登報告之新發病人數為基礎，再代入復發或進展至 mCRPC 之比例進行推估，具有較高的不確定性，且復發或進展至 mCRPC 之比例會受到追蹤時間的影響，若拉長追蹤時間可能會有較高的復發比例，因此亦具有不確定性。

基於上述考量，本報告依據攝護腺癌之自然病史，參考相關研究[43]顯示 mPC 病人之死因別存活期 (cancer-specific mortality free survival) 約為 3 年，且研究假設大部分攝護腺癌相關死亡個案為 CRPC 病人；另參考國內相關研究[44]中 mPC 病人平均存活期約為 38.4 個月，兩者結果相近。因此，本報告改以歷年攝護腺癌死亡人數回推的方式，保守推估 mCRPC 人數，假設各年度攝護腺癌死亡人數約略與 3 年前之 mCRPC 人數相當。

據此，本報告以 2015 年至 2023 年癌登年報及死因統計年報中攝護腺癌死亡人數為基礎，以線性回歸方式外推未來 2029 年至 2033 年死亡人數，再將其回推 3 年做為 2026 年至 2030 年 mCRPC 人數，約為 2,337 人至 2,652 人。

B. mCRPC 階段前已使用過 NHA 且 BRCA1/2 突變人數

有關 mCRPC 階段前已使用過 NHA 之比例，本報告參考健保給付規定，可於 mCRPC 階段前使用 NHA 之情況為高風險的 nmCRPC 及 mCSPC，然考量攝護腺癌的疾病進展，皆有可能進展至該階段（如低風險的 nmCRPC 進展為高風險的 nmCRPC）而使用 NHA，故此比例難以從相關文獻或資料取得，且建議者諮詢 3 位臨床專家之意見，應可將國內臨床現況納入考量，故本報告暫先沿用建議者之假設為 66.7%。

針對建議者參考 PROpel 試驗之受試者納入條件而排除 41% 先前使用過 abiraterone 之病人，本報告依據 2021 年至 2023 年健保資料庫分析，在 mCRPC 階段前使用 NHA 的病人數中，abiraterone 之佔比約為 50% 至 30%；考量此比例有逐年下降的趨勢，且考量若本品擴增後，mCRPC 階段前欲使用 NHA 的病人可能改為使用其他非 abiraterone 之 NHA，故此比例具不確定性，因此，本報告於基礎分析中依健保資料庫分析結果假設為 30%，並另外進行敏感度分析。

有關 *BRCA1/2* 檢測率，考量 NGS 檢測於今年才開始給付，臨床上仍須配合實驗室認證及相關流程，本報告認為應較難在短期內達到 100% 之檢測率，故調降比例為第一年 80% 至第五年 95%。在檢測成功率部分，本報告參考建議者所採用之 PROfound 試驗相關研討會海報數據，發現其為以組織檢體進行之檢測；但依據支付標準「30301B 實體腫瘤次世代基因定序—*BRCA1/2* 基因檢測」之給付規定，germline *BRCA1/2* 檢測可使用血液檢體，故本報告認為檢測成功率可能提高，並參考先前 Lynparza 於攝護腺癌後線的評估報告，假設為 90% 進行推估。

在 *BRCA1/2* 突變比例部分，建議者所採用之 PROpel 試驗研討會海報數據 8.42%，為受試者中僅有 *BRCA1* 突變及僅有 *BRCA2* 突變之比例，並未考量同時有 *BRCA1/2* 及其他基因突變ⁱⁱ之病人，故本報告參考 PROpel 試驗文獻[29]中的受試者基期特徵結果，調整 *BRCA1/2* 突變比例為 10.68%。據此，本報告推估先前使用過 NHA 且 *BRCA1/2* 突變人數為第一年 84 人至第五年 113 人。

C. mCRPC 階段前未使用過 NHA 且 *BRCA1/2* 突變人數

如前述，本報告調整建議者之 *BRCA1/2* 檢測率、檢測成功率以及 *BRCA1/2* 突變比例假設後，推估先前未使用過 NHA 且 *BRCA1/2* 突變人數為第一年 60 人至第五年 81 人。

綜上，本報告推估目標族群人數總計為第一年 144 人至第五年 194 人。

(3) 本品治療組合使用人數

建議者假設本品治療組合於「已使用過 NHA 者」之市佔率為第一年 85% 至第五年 90%，於「未使用過 NHA 者」為第一年 56.6% 至第五年 61.7%。本報告考量「未使用過 NHA 者」若於一線使用 NHA 則尚可於二線單獨使用本品，故本品治療組合用於此族群之市佔率應會低於用於「已使用過 NHA 者」之市佔率，建議者之假設屬可接受範圍。

因此，本報告沿用建議者之假設，推估開始使用本品治療組合之總人數為第

ⁱⁱ PROpel 試驗中受試者進行 HRR 基因檢測，故除了 *BRCA1*、*BRCA2* 外，亦包含其他基因如 *ATM*、*CDK12*、*CHEK2* 等。

一年 105 人至第五年 152 人，而累計用藥人數為第一年 105 人至第五年 297 人。

(4) 原情境年度藥費

針對「已使用過 NHA 者」，原情境藥費主要為單用本品之藥費。由於此處計算的是擴增給付前的原情境藥費，故本報告以本品之現行健保支付價計算單用 olaparib 之藥費，每人每月約為 14.5 萬元；另針對用藥時間部分，本報告參考 PROfound 試驗[41]中 Cohort A *BRCA1/2* 族群之 rPFS 中位數，調整為 9.8 個月。

針對「未使用過 NHA 者」，原情境藥費包含一線 NHA 藥費及二線單用本品之藥費。本報告依據健保資料庫分析假設一線 NHA 藥品 abiraterone 及 enzalutamide 之使用比例（40%及 60%），並更新 abiraterone 及 enzalutamide 之健保支付價後，估算每人每月藥費於合併 abiraterone, prednisolone 約為 4.9 萬元、enzalutamide 約為 5.3 萬元。用藥時間部分，考量建議者之假設未考量 *BRCA* 突變族群，本報告參考 PROpel 試驗[31]中 *BRCA* 突變病人之 rPFS 中位數，將合併 abiraterone, prednisolone 之用藥時間調整為 8.4 個月，另由於未尋獲 enzalutamide 用於 *BRCA* 突變族群之相關數據，本報告依據專家意見假設 enzalutamide 之用藥時間與 abiraterone 相同為 8.4 個月。另外，本報告依據 NHA 之用藥時間，假設使用一線 NHA 者會於下一年度單獨使用本品，並依循上述方式計算藥費。

綜上，本報告推估原情境年度藥費為第一年 2.28 億元至第五年 3.06 億元。

(5) 新情境年度藥費

於本品治療組合部分，本報告依建議者本次建議調整之本品支付價，並更新 abiraterone 之健保支付價後，估算每人每月藥費約為 17.7 萬元；用藥時間部分，建議者採用 PROpel 試驗中所有病人之 rPFS 中位數（24.8 個月）假設用藥時間為 24 個月，考量試驗中 *BRCA* 突變族群之 rPFS 中位數尚未達到，故本報告同建議者假設使用 24 個月，據此推估本品治療組合年度藥費為第一年 2.23 億元至第五年 6.31 億元。

而新情境仍使用現有治療的病人，包含「已使用過 NHA 者」接受本品單獨治療，以及「未使用過 NHA 者」一線接受合併 abiraterone, prednisolone 或 enzalutamide、二線接受本品單獨治療之費用，本報告依循前述原情境部分之藥費計算方式，但在本品價格部分採用本次建議調整之健保支付價，據此估計年度藥費為第一年 1.00 億元至第五年 0.66 億元。

綜上，本報告推估新情境年度藥費總計為第一年 3.24 億元至第五年 6.97 億元。

(6) 其他醫療費用

雖然使用本品治療組合前須先進行 *BRCA1/2* 檢測，然依據支付標準「30301B 實體腫瘤次世代基因定序—*BRCA1/2* 基因檢測」之給付規定，目前健保已給付 *BRCA1/2* 之 NGS 檢測於 mCRPC 病人；且考量本次目標族群，於本品擴增給付前皆可能因欲單獨使用本品（「已使用過 NHA 者」於一線使用，「未使用過 NHA 者」於二線使用）而進行 *BRCA1/2* 檢測，故應不會因為本次擴增而增加額外的檢測費用。因此，本報告未計算 *BRCA1/2* 檢測費用。

(7) 財務影響

綜合上述，本報告推估本案未來五年（2026 年至 2030 年）之藥費財務影響約為第一年 0.96 億元至第五年 3.91 億元。

(8) 敏感度分析

A. 「已使用過 NHA 者」中為使用 abiraterone 之比例

本報告依據健保資料庫分析，發現 abiraterone 使用比例有逐年下降的趨勢，且考量若本品擴增後，mCRPC 階段前欲使用 NHA 的病人可能改為使用其他非 abiraterone 之 NHA。因此，考量此比例具不確定性，本報告以 100% 病人皆使用其他 NHA 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
使用 abiraterone 比例	30%	0%
本品治療組合開始使用人數	105 人至 152 人	136 人至 196 人
本品治療組合累積使用人數	105 人至 297 人	136 人至 382 人
本品治療組合年度藥費	2.23 億元至 6.31 億元	2.89 億元至 8.12 億元
藥費財務影響	0.96 億元至 3.91 億元	1.17 億元至 5.08 億元

B. 「未使用過 NHA 者」之本品治療組合市佔率

本報告同建議者將「未使用過 NHA 者」之本品治療組合市佔率調高 5% 為第一年 61.6% 至第五年 66.7%，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
本品治療組合市佔率	已使用過 NHA：85%至 90% 未使用過 NHA：56.6%至 61.7%	已使用過 NHA：85%至 90% 未使用過 NHA：61.6%至 66.7%
本品治療組合開始使用人數	105 人至 152 人	108 人至 156 人
本品治療組合累積使用人數	105 人至 297 人	108 人至 305 人
本品治療組合年度藥費	2.23 億元至 6.31 億元	2.30 億元至 6.48 億元
藥費財務影響	0.96 億元至 3.91 億元	1.01 億元至 4.01 億元

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織評估報告

除了澳洲 PBAC 不建議收載 olaparib 外，加拿大 CDA-AMC、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 2024 年 2 月公告評估報告，CDA-AMC 調整相關假設和參數後，重新分析的結果顯示合併 olaparib, abiraterone 相較於 abiraterone 的 ICER 值為 160,535 加幣/QALY gained；在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，僅 olaparib 降價無法具有成本效益，olaparib 及 abiraterone 皆須降價 79%才具有成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 2023 年 11 月公告評估報告，廠商所估計之 ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間。委員會考量合併 olaparib, abiraterone 於 *BRCA1/2* 突變病人臨床效益具不確定性，加上經濟模型的高度不確定性以及結果 ICER 值被低估的可能性，因此不建議收載 olaparib。
3. 英國 NICE 於 2024 年 2 月公告評估報告，廠商依據其商業協議內容，推估合併 olaparib, abiraterone 相較於 abiraterone 及 enzalutamide 之 ICER 值為 20,000 至 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. 建議者認為本品治療組合擴增後，於「未使用過 NHA 者」將取代合併 abiraterone, prednisolone、enzalutamide 以及化學治療，於「已使用過 NHA

者」則將取代單用本品；並預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合開始使用人數為 46 人至 79 人，當年合計使用人數為 46 人至 149 人，年度藥費為 1.01 億元至 3.28 億元（其中本品為 0.71 億元至 2.29 億元），藥費財務影響為第一年 0.62 億元至第五年 2.53 億元。

2. 本報告認為「未使用過 NHA 者」於一線 NHA 後亦可單用本品，故本品治療組合擴增後，於「未使用過 NHA 者」將部份取代一線 NHA（合併 abiraterone, prednisolone 及 enzalutamide）加上二線單用本品。此外，本報告調整 mCRPC 人數推估方式，並依據健保資料庫分析及相關文獻調整部分參數（先前使用過 abiraterone 比例、*BRCAl/2* 突變比例、各被取代藥品之用藥時間）後，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合開始使用人數為 105 人至 152 人，當年合計使用人數為 105 人至 297 人，年度藥費為 2.23 億元至 6.31 億元（其中本品為 1.61 億元至 4.57 億元），藥費財務影響為第一年 0.96 億元至第五年 3.91 億元。

參考資料

1. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *International Journal of Urology* 2018; 25(6): 524-531.
2. Prostate Cancer Risk Factors. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Published 2023. Accessed September 22, 2024.
3. Iglehart JD, Silver Daniel P. Synthetic Lethality — A New Direction in Cancer-Drug Development. *New England Journal of Medicine*; 361(2): 189-191.
4. Scott RJ, Mehta A, Macedo GS, Borisov PS, Kanesvaran R, El Metnawy W. Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions. (1949-2553 (Electronic)).
5. 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.
6. 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 September 22, 2024.
7. 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 September 22, 2024.
8. Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging.html>. Published 2023. Accessed September 22, 2024.
9. NCCN Guidelines® — Prostate Cancer (Version 4.2024 — May 17, 2024). National Comprehensive Cancer Network®. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Published 2024. Accessed September 22, 2024.
10. Hormone Therapy for Prostate Cancer (Reviewed: February 22, 2021). National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/prostate/prostate-hormone-therapy-fact-sheet#what-types-of-hormone-therapy-are-used-for-prostate-cancer>. Published 2021. Accessed September 22, 2024.
11. TUA 泌尿科治療指引. 台灣泌尿科醫學會 (Taiwan Urological Association).

- <https://online.fliphtml5.com/ejpn/ivfj/#p=1>. Published 2024. Accessed September 22, 2024.
12. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of Oncology* 2023; 34(6): 557-563.
 13. 令癌莎膜衣錠 100 毫克、150 毫克 (版本日期: 2024-08-12). 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%AC027446%E8%99%9F. Published 2023. Accessed September 22, 2024.
 14. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed September 22, 2024.
 15. 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 September 22, 2024.
 16. 第九節 抗腫瘤藥物 (2024-08-28 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 September 22, 2024.
 17. 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 September 22, 2024.
 18. 健保用藥品項網路查詢服務 (資料更新時間: 2024-08-28). 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Published 2024. Accessed September 22, 2024.
 19. Search | CDA-AMC. Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). <https://www.cadth.ca/search>. Accessed September 6, 2024.
 20. CADTH Reimbursement Recommendation - Olaparib (Lynparza). Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0319REC-Lynparza.pdf>. Published 2024. Accessed September 6, 2024.
 21. 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 September 10, 2024.

22. 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-prostate-cancer-psd-nov-2023.pdf>. Published 2023. Accessed September 10, 2024.
23. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) meeting agenda — November 2024 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/agenda/pdf/2024/PBAC-meeting-agenda-November-2024-v4.pdf>. Published 2024. Accessed September 10, 2024.
24. Guidance, NICE advice and quality standards. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/published>. Accessed September 11, 2024.
25. Olaparib with abiraterone for untreated hormone-relapsed metastatic prostate cancer [TA951]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta951/resources/olaparib-with-abiraterone-for-untreated-hormonerelapsed-metastatic-prostate-cancer-pdf-82615723963333>. Published 2024. Accessed September 11, 2024.
26. Summary of Product Characteristics (SPC) — LYNPARZA 150MG FILM-COATED TABLETS. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/2a9c40892d2189548fb396400f66196e0eac0aa0>. Accessed September 11, 2024.
27. Medicines advice. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed September 12, 2024.
28. Medicines advice - olaparib film-coated tablets (Lynparza®) [SMC2617]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/8172/olaparib-lynparza-final-feb-2024-amended-070324-for-website.pdf>. Published 2024. Accessed September 12, 2024.
29. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2023; 24(10): 1094-1108.
30. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Final overall survival

- (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(6): LBA16.
31. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1(9): EVIDoa2200043.
 32. Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ, et al. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Further results from the phase III PROpel trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
 33. Saad F, Armstrong AJ, Oya M, et al. Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial. *European Urology Oncology* 2024.
 34. Messina C, Giunta EF, Signori A, et al. Combining PARP Inhibitors and Androgen Receptor Signalling Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: A Quantitative Synthesis and Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2024; 7(2): 179-188.
 35. Sayyid RK, Klaassen Z, Berlin A, et al. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor combinations in first-line metastatic castrate-resistant prostate cancer setting: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* 2023; 132(6): 619-630.
 36. Shore ND, Williams J, Clouthier DL, et al. A systematic literature review and indirect treatment comparison of PARP inhibitors in combination with next-generation hormonal agents in BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2024; 42(16).
 37. Maiorano BA, De Giorgi U, Verzoni E, et al. Hematological Toxicity of PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer Patients with Mutations of BRCA or HRR Genes: A Systematic Review and Safety Meta-analysis. *Targeted Oncology* 2024; 19(1): 1-11.
 38. CADTH Reimbursement Review - Olaparib (Lynparza) ; Therapeutic area: Metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0319-Lynparza-PC-Combined-Report.pdf>. Published 2024. Accessed September 18, 2024.
 39. 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.

40. Iwamoto H, Izumi K, Nakagawa R, et al. Serum CCL2 Is a Prognostic Biomarker for Non-Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Biomedicines* 2022; 10(10).
41. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2091-2102.
42. Ferretti S, Mercinelli C, Marandino L, Litterio G, Marchioni M, Schips L. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Insights on Current Therapy and Promising Experimental Drugs. *Res Rep Urol* 2023; 15: 243-259.
43. Bandini M, Pompe RS, Marchioni M, et al. Improved cancer-specific free survival and overall free survival in contemporary metastatic prostate cancer patients: a population-based study. *Int Urol Nephrol* 2018; 50(1): 71-78.
44. Chen CH, Tzai TS, Huang SP, et al. Clinical outcome of Taiwanese men with metastatic prostate cancer compared with other ethnic groups. *Urology* 2008; 72(6): 1287-1292.

附錄

附錄一、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，其中合併 niraparib, abiraterone 健保尚未給付於 mCRPC，因此不列於後。本案參考的「第九節抗腫瘤藥物」給付規定版本為 2024 年 8 月 28 日公告之版本。

【Abiraterone】

9.49. Abiraterone (如 Zytiga)：

1. 與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性 (ECOG 分數須 ≤ 1)。高風險需符合下列三項條件中至少兩項：
 - (1) 葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 ；
 - (2) 骨骼掃描出現三個(含)以上病灶且至少其中一處以上為非脊柱及非骨盆腔轉移；
 - (3) 出現內臟轉移。
2. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (mCRPC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀 (ECOG 分數 0 或 1)，未曾接受化學治療者：
 - (1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 (CRPC)，且葛里森分數 (Gleason score) ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone。
 - (2) 申請時需另檢附：
 - I. 用藥紀錄 (證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀)。
 - II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。
3. 與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤ 2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。
4. 前述 1、2、3 項須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (1) 申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。
 - (2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。
 - (3) 下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上且 PSA ≥ 2 ng/ml，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。
 - (4) 用於治療新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (mCSPC) 的成年男性，總療程以 36 個月為上限(惟 Ateron 總療程以 24 個月為上限)。

- (5) 去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。
5. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品 (abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide) 且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。
6. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

【Enzalutamide】

9.54. Enzalutamide (如 Xtandi)：

1. 治療高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌 (high risk nmCRPC) 的成年男性。
- (1) 須經事前審查核准後使用。
 - (2) 初次申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄，系列 PSA 和睪固酮數據，三個月內影像報告證明無遠端轉移。
 - (3) ECOG 分數須 ≤ 1 。
 - (4) PSA doubling time ≤ 10 個月，PSA 倍增之時間，應依線性回歸模型計算，且其參數取得需基於下列原則：
 - I. 至少三個連續 PSA 測量值，且各測量值皆 ≥ 0.2 ng/mL (最高的 PSA 值必須 > 1.0 ng/mL)。
 - II. 包含先前 ADT 治療期間的測量值，且最少一測量值為最近 3 個月內測得之 PSA 數值。
 - III. 第一個和最後一個 PSA 測量值間隔需 ≥ 8 週，但 ≤ 12 個月。
 - (5) 每 3 個月需再次申請，申請之療程以 3 個月為限。再次申請時，有 PSA progression 者，需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥；無 PSA progression 者，則每 6 個月需檢附影像學報告，若影像學報告證實轉移，則需停藥。

註：

PSA progression 定義為：PSA 下降達最低值 (nadir) 後，出現 PSA 值上升較 nadir $\geq 25\%$ ，且 PSA ≥ 2 ng/mL，並於至少 3 週後，再次抽血確認 PSA 值有上升趨勢。

2. 治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌（mCSPC），且與雄性素去除療法併用，總療程以 36 個月為上限。高風險需符合下列三項條件中至少兩項（限 Xtandi）：
 - (1) 葛里森分數（Gleason score） ≥ 8 ；
 - (2) 骨骼掃描出現三個(含)以上病灶且至少其中一處以上為非脊柱及非骨盆腔轉移；
 - (3) 出現內臟轉移。
3. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（mCRPC），且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀（ECOG 分數 0 或 1），未曾接受化學治療者：
 - (1) 若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌（CRPC），且葛里森分數（Gleason score） ≥ 8 時，不得於使用化學治療前使用 enzalutamide。
 - (2) 申請時需另檢附：
 - I. 用藥紀錄（證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀）。
 - II. 三個月內影像報告證明無臟器轉移。
4. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌（ECOG 分數須 ≤ 2 ）且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。
5. 前述 2、3、4 項須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。
 - (1) 申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。
 - (2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。
 - (3) 下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上且 PSA ≥ 2 ng/ml，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。
6. 去勢抗性前列腺癌（CRPC）病患若於化學治療前先使用過 enzalutamide，當化學治療失敗後不得再申請使用 enzalutamide。
7. 不論病人處於轉移或非轉移的狀態下，終生僅能接受一種治療前列腺癌的新型荷爾蒙藥品（abiraterone、apalutamide、darolutamide 和 enzalutamide）且僅能擇一給付，無效後不再給付其他新型荷爾蒙藥品，且除非出現嚴重不耐受反應導致必須永久停止治療的情況，不得互換。
8. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。

附錄二、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024 年 9 月 16 日止)		
#1	("androgen-independent metastatic prostate cancer" OR "androgen-insensitive metastatic prostate cancer" OR "castrate-resistant metastatic prostate cancer" OR "castration-refractory metastatic prostate cancer" OR "castration-resistant metastatic prostate cancer" OR "hormone-refractory metastatic prostate cancer" OR "hormone-refractory metastatic prostatic cancer" OR "hormone-resistant metastatic prostate cancer" OR "hormone-resistant metastatic prostatic cancer" OR "metastatic androgen-independent prostate cancer" OR "metastatic castrate-refractory prostate cancer" OR "metastatic castrate-resistant prostate cancer" OR "metastatic castration-refractory prostate cancer" OR "metastatic castration-resistant prostatic cancer" OR "metastatic hormone-refractory prostate cancer" OR "metastatic hormone-resistant prostate cancer" OR "metastatic castration-resistant prostate cancer" OR "metastatic castration resistant prostate cancer" OR ("metastatic" AND ("Castration-Resistant Prostatic Neoplasm" OR "Prostatic Neoplasms, Castration Resistant" OR "Androgen-Independent Prostatic Neoplasms" OR "Androgen Independent Prostatic Neoplasms" OR "Castration-Resistant Prostatic Neoplasms" OR "Castration Resistant Prostatic Neoplasms" OR "Prostatic Cancer, Castration-Resistant" OR "Prostatic Cancer, Castration Resistant" OR "Androgen-Insensitive Prostatic Cancer" OR "Androgen Insensitive Prostatic Cancer" OR "Androgen-Resistant Prostatic Cancer" OR "Androgen Resistant Prostatic Cancer" OR "Castration-Resistant Prostatic Cancer" OR "Castration Resistant Prostatic Cancer" OR "Hormone Refractory Prostatic Cancer" OR "Androgen-Independent Prostatic Cancer" OR "Androgen Independent Prostatic Cancer" OR "Androgen-Independent Prostatic Cancers" OR "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"))):ti,ab,kw,de	12,159
#2	"metastatic castration resistant prostate cancer"/exp	4,325
#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	12,046
#4	"olaparib"/exp	11,578
#5	("cb 7630" OR "cb7630" OR "cb-7630" OR "jnj 212082" OR "jnj212082" OR "jnj-212082" OR "yonsa" OR "zytiga" OR "abiraterone acetate" OR "abiraterone"):ti,ab,kw,de	11,571
#6	"abiraterone acetate"/exp	4,021

搜尋	關鍵字	篇數
#7	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6)	412
#8	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in Embase (2023 revision)」搜尋隨機分派試驗，詳見附錄三。	5,957,596
#9	#7 AND #8	129
#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 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 psyclit: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)))	865,639
#11	#7 AND #10	39
#12	#9 OR #11	163
PubMed (搜尋日期：2024 年 9 月 16 日止)		
#1	"androgen-independent metastatic prostate cancer"[tw] OR "androgen-insensitive metastatic prostate cancer"[tw] OR "castrate-resistant metastatic prostate cancer"[tw] OR "castration-refractory metastatic prostate cancer"[tw] OR "castration-resistant metastatic prostate cancer"[tw] OR "hormone-refractory metastatic prostate cancer"[tw] OR "hormone-refractory metastatic prostatic cancer"[tw] OR "hormone-resistant metastatic prostate cancer"[tw] OR "hormone-resistant metastatic prostatic cancer"[tw] OR "metastatic androgen-independent prostate cancer"[tw] OR "metastatic castrate-refractory prostate cancer"[tw] OR "metastatic castrate-resistant prostate cancer"[tw] OR "metastatic castration-refractory prostate cancer"[tw] OR "metastatic castration-resistant prostatic cancer"[tw] OR "metastatic hormone-refractory prostate cancer"[tw] OR "metastatic hormone-resistant prostate cancer"[tw] OR "metastatic castration-resistant prostate cancer"[tw] OR "metastatic castration resistant prostate cancer"[tw] OR ("metastatic"[tw] AND ("Castration-Resistant Prostatic Neoplasm"[tw] OR "Prostatic Neoplasms, Castration Resistant"[tw] OR "Androgen-Independent Prostatic Neoplasms"[tw] OR "Androgen Independent Prostatic Neoplasms"[tw] OR "Castration-Resistant Prostatic Neoplasms"[tw] OR "Castration Resistant Prostatic Neoplasms"[tw] OR	6,816

搜尋	關鍵字	篇數
	"Prostatic Cancer, Castration-Resistant"[tw] OR "Prostatic Cancer, Castration Resistant"[tw] OR "Androgen-Insensitive Prostatic Cancer"[tw] OR "Androgen Insensitive Prostatic Cancer"[tw] OR "Androgen-Resistant Prostatic Cancer"[tw] OR "Androgen Resistant Prostatic Cancer"[tw] OR "Castration-Resistant Prostatic Cancer"[tw] OR "Castration Resistant Prostatic Cancer"[tw] OR "Hormone Refractory Prostatic Cancer"[tw] OR "Androgen-Independent Prostatic Cancer"[tw] OR "Androgen Independent Prostatic Cancer"[tw] OR "Androgen-Independent Prostatic Cancers"[tw] OR "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[tw]))	
#2	"Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[mh]	7,224
#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] OR "olaparib"[tw]	3,264
#4	"olaparib"[Supplementary Concept]	1,448
#5	"cb 7630"[tw] OR "cb7630"[tw] OR "cb-7630"[tw] OR "jnj 212082"[tw] OR "jnj212082"[tw] OR "jnj-212082"[tw] OR "yonsa"[tw] OR "zytiga"[tw] OR "abiraterone acetate"[tw] OR "abiraterone"[tw]	3,490
#6	"abiraterone acetate"[mh]	743
#7	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6)	83
#8	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in PubMed」搜尋隨機對照試驗，詳見附錄三	5,389,727
#9	#7 AND #8	65
#10	((("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])))	614,938
#11	#7 AND #10	7
#12	#9 OR #11	66

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 9 月 16 日止)		
#1	("androgen-independent metastatic prostate cancer" OR "androgen-insensitive metastatic prostate cancer" OR "castrate-resistant metastatic prostate cancer" OR "castration-refractory metastatic prostate cancer" OR "castration-resistant metastatic prostate cancer" OR "hormone-refractory metastatic prostate cancer" OR "hormone-refractory metastatic prostatic cancer" OR "hormone-resistant metastatic prostate cancer" OR "hormone-resistant metastatic prostatic cancer" OR "metastatic androgen-independent prostate cancer" OR "metastatic castrate-refractory prostate cancer" OR "metastatic castrate-resistant prostate cancer" OR "metastatic castration-refractory prostate cancer" OR "metastatic castration-resistant prostatic cancer" OR "metastatic hormone-refractory prostate cancer" OR "metastatic hormone-resistant prostate cancer" OR "metastatic castration-resistant prostate cancer" OR "metastatic castration resistant prostate cancer" OR ("metastatic" AND ("Castration-Resistant Prostatic Neoplasm" OR "Prostatic Neoplasms, Castration Resistant" OR "Androgen-Independent Prostatic Neoplasms" OR "Androgen Independent Prostatic Neoplasms" OR "Castration-Resistant Prostatic Neoplasms" OR "Castration Resistant Prostatic Neoplasms" OR "Prostatic Cancer, Castration-Resistant" OR "Prostatic Cancer, Castration Resistant" OR "Androgen-Insensitive Prostatic Cancer" OR "Androgen Insensitive Prostatic Cancer" OR "Androgen-Resistant Prostatic Cancer" OR "Androgen Resistant Prostatic Cancer" OR "Castration-Resistant Prostatic Cancer" OR "Castration Resistant Prostatic Cancer" OR "Hormone Refractory Prostatic Cancer" OR "Androgen-Independent Prostatic Cancer" OR "Androgen Independent Prostatic Cancer" OR "Androgen-Independent Prostatic Cancers" OR "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"))):ti,ab,kw	2,094
#2	[mh "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"]	696
#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	1,021
#4	("cb 7630" OR "cb7630" OR "cb-7630" OR "jnj 212082" OR "jnj212082" OR "jnj-212082" OR "yonsa" OR "zytiga" OR "abiraterone acetate" OR "abiraterone"):ti,ab,kw	1,275
#5	[mh "abiraterone acetate"]	248
#6	(#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5)	103

附錄三、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)

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024 年 9 月 16 日止)		
#1	'randomized controlled trial'/exp	843,175
#2	'controlled clinical trial'/de	443,774
#3	random*:ti,ab,tt	2,108,466
#4	'randomization'/de	99,647
#5	'intermethod comparison'/de	309,915
#6	placebo:ti,ab,tt	382,585
#7	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	655,748
#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)	2,981,717
#9	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	117,790
#10	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	287,840
#11	'double blind procedure'/de	223,171
#12	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	34,125
#13	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	130,238
#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	485,691
#15	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	520,820
#16	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	490,650
#17	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	293,427
#18	'human experiment'/de	671,332
#19	trial:ti,tt	440,413
#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	6,759,656
#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)	3,445
#22	'cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/exp OR	405,553

搜尋	關鍵字	篇數
	'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)	
#23	'case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	22,697
#24	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	295,961
#25	nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt	19,712
#26	'random field*':ti,ab,tt	3,066
#27	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,679
#28	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,214,189
#29	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	54,293
#30	'update review':ab	147
#31	(databases NEAR/5 searched):ab	75,530
#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	1,269,760
#33	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,671,717
#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	4,612,175
#35	#20 NOT #34	5,957,596
PubMed (搜尋日期：2024 年 9 月 16 日止)		
#1	randomized controlled trial [pt]	622,731
#2	controlled clinical trial [pt]	713,421
#3	randomized [tiab]	722,681
#4	placebo [tiab]	258,934
#5	drug therapy [sh]	2,733,450
#6	randomly [tiab]	442,596
#7	trial [tiab]	839,963
#8	groups [tiab]	2,766,086
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	6,150,201
#10	animals [mh] NOT humans [mh]	5,257,886
#11	#9 NOT #10	5,389,727

附錄四、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	prostate cancer	183,761	
#2	olaparib	3,136	
#3	cost	880,924	
#4	#1 AND #2 AND #3	14	0