

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Zejula Capsules 100 mg

學名：niraparib

事由：

1. 台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）於民國 110 年建議本案藥品 niraparib（如 Zejula）納入全民健康保險給付，建議給付適應症為晚期卵巢癌第一線維持治療。經衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）藥品專家諮詢會議討論，因同源重組缺陷（homologous recombination deficient, HRD）檢測方式仍未有定論，建議此範圍暫不納入健保給付；後於民國 112 年 1 月 1 日納入健保給付，其給付適應症範圍為「對第一線含鉑化療有治療反應且具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變的晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療」。
2. 建議者於民國 112 年 10 月再次函文健保署，建議擴增含 niraparib 成分藥品（如 Zejula）給付範圍於卵巢癌 HRD 陽性但非 BRCA 基因突變（BRCAwt）之晚期（包含 FIGO 第Ⅲ或Ⅳ期）病人。據此，健保署函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就其相對療效與財務影響提供相關評估意見，以供後續研議參考。

完成時間：民國 114 年 02 月 09 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織建議

從主要醫療科技評估組織建議當中可知，皆包含 HRD 陽性/BRCAwt 病人。需留意的是，澳洲 PBAC 與英國 NICE 建議給付之病人群體強調需為「高度惡性（high grade）」，而加拿大 CADTH 則建議用於治療「高度惡性漿液性」或「子宮內膜樣瘤」兩類亞型病人；而建議者建議給付範圍中並未設定此限制。

醫療科技評估組織	給付建議與理由
加拿大 CADTH/pCODR	於 110 年 4 月公告在廠商同意降價以改善其成本效益值的情況下，建議給付 niraparib 做為新診斷之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人，在對第一線含鉑化療達到完全或部分反應後之維持治療。 給付條件：(1) FIGO 第Ⅲ或Ⅳ期的高度惡性漿液性或子宮內膜樣瘤病人、已完成 6 至 9 個療程的第一線含鉑化療且達到完全或部分反應、和體能狀態良好；(2)給付之 niraparib 應在含鉑化療之最後一劑後的 12 週內開始使用，且持續治療直到無法

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	耐受毒性、疾病惡化或治療已達 3 年為止。
澳洲 PBAC	於 111 年 3 月建議給付 niraparib 作為具 <i>BRCAl/2</i> 致病基因變異且對第一線含鉑化療治療有完全或部分反應的高度惡性晚期上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人。此適應症簽有藥品給付協議（限量額度）。
	於 112 年 7 月建議給付 niraparib 作為新診斷、 <i>BRCAt/HRD</i> 陽性的高度惡性晚期上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療。此適應症可能簽署藥品給付協議。 【建議理由】 PBAC 認為在 <i>BRCAt/HRD</i> 陽性的病人中，niraparib 的 PFS 優於標準照護的 PFS，但 OS 資料尚不成熟。PBAC 認為在 HRD 陰性的次族群中，niraparib 的療效具不確定性，因此需要進行 HRD 檢測來決定是否給付 niraparib。PBAC 認為廠商提出的經濟模型無法可靠用於做出決定，但認為在 <i>BRCAt/HRD</i> 陽性的病人中，niraparib 可能不劣於 olaparib，因此在 niraparib 與 olaparib 相比治療成本最小化時，建議給付 niraparib。
英國 NICE	於 110 年 2 月建議在廠商履行藥品給付協議(managed access agreement)下，以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund)暫時給付 niraparib 作為對第一線含鉑化療具治療反應的晚期(FIGO 第 III 或 IV 期)高度惡性上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人之維持療法。
CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫； pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益； PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫； NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。	

二、相對療效

本報告經快速電子資料庫搜尋後，納入兩項隨機對照臨床試驗 PRIMA 與 PRIME 試驗。兩項試驗納入對象皆為 18 歲以上、新診斷、FIGO 第 III 或 IV 期之高度惡性漿液性或子宮內膜樣之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人；但 PRIMA 試驗排除手術後無可見殘留腫瘤的第三期病人，且接受所有第四期病人和無法手術的第三期病人，故受試者疾病嚴重度可能較 PRIME 試驗高。兩項試驗的兩組受試者特徵大致平衡；PRIMA 試驗之追蹤時間中位數為 13.8 個月，PRIME 試驗為 27.5 個月。本案擴增之 *BRCAt/HRD* 陽性病人群體為兩項試驗之次族群，無惡化存活期（progression-free survival）結果與全體病人一致。在整體存活方面，兩項試驗全體病人分析結果雖呈現趨勢但未能達到統計上顯著差異，亦未提供次族群分析結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

試驗	PRIMA 試驗首次分析		PRIME 試驗	
資料截止時間	108 年 5 月		110 年 9 月	
組別	Niraparib	安慰劑	Niraparib	安慰劑
HRD 狀態*				
HRD 陽性	247 人	126 人	170 人	87 人
PFS 中位數 [*] , 月	21.9	10.4	NR	11.0
HR (95% CI), P value	0.43 (0.31 to 0.59) P<0.001		0.48 (0.34 to 0.68)	
<i>BRC</i> Awt/HRD 陽性	95 人	55 人		
PFS 中位數 [*] , 月	19.6	8.2		
HR (95% CI)	0.50 (0.31 to 0.83)			
HRD, homologous recombination deficiency; <i>BRC</i> Awt, <i>BRCA</i> wild type; PFS, progression free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OS, overall survival; NR, not reached.				
* PRIMA 和 PRIME 試驗對 HRD 狀態的定義不同。PRIMA 試驗之 HRD 狀態是檢測腫瘤的 <i>BRCA</i> 致病性突變和 GIS 分數，當具 <i>BRC</i> Am 或 GIS $\geq$ 42 分時，HRD 為陽性。PRIMA 試驗之 HRD 狀態是檢測 g <i>BRCA</i> 和腫瘤之 HRD 狀態，當 g <i>BRCA</i> 致病性突變或腫瘤之 HRD 檢測陽性，則為 HRD 為陽性，但 HRD 檢測內容包含 HRD 分數(分數 $\geq$ 10 分為陽性)，但不確定是否包含腫瘤之 <i>BRCA</i> 致病性突變。				
※ 遮盲、獨立中央評估之 PFS。				

在安全性方面，兩項試驗皆顯示在全體病人中 niraparib 發生任何 3 級以上不良事件比例高於安慰劑組、與治療有關之任何不良事件也較高。PRIMA 試驗中，niraparib 組較常見的 3 級以上不良事件為血小板減少症 (39.7%)、貧血 (31.6%)、嗜中性白血球減少症 (21.3%)。

整體來說，PFS 結果雖為次族群分析，但與主要群體分析結果一致；但再考量整體存活結果尚未成熟，而安慰劑組在疾病惡化後可跨組，使長期療效仍有不確定性。

三、同源重組缺陷 (homologous recombination deficient, HRD) 檢測

HRD 屬於一種表現型 (phenotype)，用來代表細胞無法以同源重組修復 (homologous recombination repair, HRR) 途徑有效修復 DNA 損傷，檢測方法分為三類：HRR 途徑相關基因 (造成 HRR 缺陷的原因)、功能性檢測 (HRR 功能)、基因體疤痕 (genomic scarring) (HRR 缺陷造成的後果)。HRD 目前的檢測方式是使用次世代定序 (next-generation sequencing, NGS) 檢測 HRR 基因變異和基因體疤痕，來代表 HRR 是否存在缺陷。相關的檢測標的中，BRCA 檢測方法已相對成熟，non-BRCA HRR 基因之變異則仍需更多研究來探討其影響，基因體疤痕的檢測方式與陽性閾值仍缺乏共同的標準，使得市面上的 HRD 檢測工具有不同檢測方式與定義。因此 HRD

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

檢測的不確定性來自該檢測涵蓋之內容、non-BRCA HRR 基因變異對 HRR 之影響、基因體疤痕之檢測和分析方式、基因體疤痕數值之陽性閾值界定等因素。不同檢測工具之間一致程度比較參見內文表十二。澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 考量雖然不同廠牌檢測工具之間仍需要標準化與協調各工具不同閾值，但臨床試驗中顯示 HRD 可以預測 PARP 抑制劑之治療效益，且病人有未滿足需求、具有成本效益等因素，建議設立 HRD 檢測項目給付。整體來說，實務上需留意 HRD 檢測工具對於 BRCAwt 之檢測內容範圍、閾值設定、廠牌差異。

四、成本效益：

- (一) 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆同意在特殊情況下(包括商業協議、降價、比較品上市之前提、孤兒藥標準或癌症藥品基金給付模式等)建議給付本品。以上報告對於經濟評估的評論大致相似，多針對分析族群未完全符合本品送審適應症、比較策略未符合當地情境、模型中療效參數具高度不確定性等情形表達其疑慮。
- (二) 澳洲 PBAC 於 MSAC 建議給付 HRD 檢測以判斷 PARP 抑制劑的使用資格後，於同年(民國 112 年)7 月更新評估報告，建議收載 niraparib 用於治療 HRD 陽性 BRCAwt 之高度惡性(high grade)晚期上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人之維持治療，此建議主要基於廠商更新後之最低成本分析 (CMA) 結果，認為本品不劣於 olaparib (後者於同年 7 月亦建議收載)，並建議應在符合 CMA 情境的基礎下上市，整體財務影響將不會增加。

五、財務影響：

- (一) 建議者預估本品擴增適應症至 HRD 陽性及 BRCAwt 病人後，未來五年 (2024 年至 2028 年) 新增使用人數約為第一年 60 人至第五年 130 人，新增本品年度藥費為第一年約 6,300 萬元至第五年約 1.38 億元，被取代品藥費為第一年增加約 3,000 萬元至第五年約 4,800 萬元，整體財務影響為第一年約 9,300 萬元至第五年約 1.86 億元。
- (二) 本報告依據建議者提交之財務影響評估情境及其申請之擴增給付條件設定兩種情境，並調整晚期卵巢癌病人比例、晚期癌之高度惡性(high grade)腫瘤比例、使用 PARP 抑制劑病人比例及 BRCA 基因突變病人比例後估算財務影響：

【情境一】目標族群為高度惡性晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人：第一年至第五年之本品新增使用人數約 90 人至 220 人，新增本品年度藥費約 7,700 萬元至 1.85 億元，被取代品藥費約減少 170 萬元至減少 2,400 萬元，財務影響約 7,500 萬元至 1.61 億元。另針對病人接受 HRD 檢測比例進行敏感度分析。HRD 檢測比例降為 20% 至 30%，第一年至第五年之財務影響約節省 130 萬元至增加 6,600 萬元。HRD 檢測比例調高為 100% 並納入檢驗費用，第一年至第五年整體財務影響約 2.39 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至4.34億元。

【情境二】不論是否為高度惡性晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌皆納入目標族群：第一年至第五年之本品新增使用人數約110人至270人，新增本品年度藥費約1.00億元至2.31億元，被取代品藥費約減少170萬元至減少3,100萬元，財務影響約9,800萬元至2.00億元。針對病人接受HRD檢測比例進行敏感度分析結果顯示，HRD 檢測比例降為20%至30%，第一年至第五年之財務影響約370萬元至8,200萬元。HRD檢測比例調高為100%並納入檢驗費用，第一年至第五年整體財務影響約3.02億元至5.36億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告根據 113 年 6 月藥品專家諮詢會議結論之建議修定給付規定並參考建議者提供之最新送審資料更新財務評估結果，推估本品新增使用人數在未來五年約為 80 人至 200 人，新增本品年度藥費約 0.66 億元至 1.70 億元，整體財務影響約 0.66 億元至 1.50 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品「截永樂[®]膠囊 (Zejula[®] capsules 100 mg)」之主成分為 niraparib，台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2021 年建議將 niraparib 納入健保給付於「對第一線含鉑化療有治療反應且必須為同源重組缺陷（homologous recombination deficient, HRD）陽性的晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療」；衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於同年完成一份完整醫療科技評估報告和於 2022 年完成一份補充報告。本品於 2023 年 1 月 1 日納入健保給付，其給付適應症為「對第一線含鉑化療有治療反應且具 germline or somatic BRCA 1/ 2 致病性或疑似致病性突變的晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療」。

建議者於 2023 年 10 月函文健保署，建議擴增給付範圍於「HRD 陽性但非 BRCA 基因突變之晚期卵巢癌病人」，建議修訂之給付規定如表 一。據此，健保署函請查驗中心就其療效與財務衝擊提供相關評估意見，以供後續研議參考。

表 一 建議修訂給付定與原給付規定對照表

建議修訂給付規定	原給付規定
9.85.PARP 抑制劑(如 niraparib)： 1. 卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌 (niraparib)： (1) 單獨使用於具下列所有條件的病患做為維持治療，限用兩年： I. 對第一線含鉑化療有治療反應後使用。 II. 具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變；或同源重組缺陷 (Homologous Recombination Deficient, HRD)陽性，具基因體不穩定 (genomic instability) 和或具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。 III. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stage III or IV disease。 (2) 須經事前審查核准後使用： I. 每次申請之療程以 6 個月為限。	9.85.PARP 抑制劑 (如 olaparib、niraparib、talazoparib)：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1、112/11/1) 1. 卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌 (olaparib、niraparib)：(109/11/1、111/6/1、111/8/1、112/1/1) (1) 單獨使用於具下列所有條件的病患做為維持治療，限用兩年： I. 對第一線含鉑化療有治療反應後使用。 II. 具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變。(109/11/1、111/8/1) III. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stage III or IV disease。 (2) 須經事前審查核准後使用： (109/11/1、111/6/1、111/8/1) I. 每次申請之療程以 6 個月為限。 II. 初次申請時需檢附 germline or

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

II. 初次申請時需檢附 germline or somatic BRCA 1/2 突變檢測報告。 <u>申請同源重組缺陷陽性時，需檢附以 Myriad myChoice®、體外診斷醫療器材檢測(IVD)，或符合認證之 HRD 檢測報告。</u>以上檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，若為病理檢體由病理專科醫師簽發報告，若非病理檢體由相關領域專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。 i. 衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。 ii. 美國病理學會(The College of American Pathologists, CAP)實驗室認證。 iii. 財團法人全國認證基金會(Taiwan Accreditation Foundation, TAF)實驗室認證(ISO15189)。 iv. 台灣病理學會分子病理實驗室認證。 III. 再次申請必須提出客觀證據(如:影像學)證實無惡化，才可繼續使用。 (3) <u>用於具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變時，</u>olaparib 與 niraparib 僅能擇一使用，除因耐受不良，不得互換。 (4) niraparib 使用時，體重大於(含)77 公斤且基期血小板高於(含)15 萬/uL，每日最多使用 300mg；體重小於 77 公斤或基期血小板低於 15 萬/uL，每日最多使用 200mg。	somatic BRCA 1/2 突變檢測報告。BRCA 1/2 檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，若為病理檢體由病理專科醫師簽發報告，若非病理檢體由相關領域專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。(111/6/1、111/8/1) i. 衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。 ii. 美國病理學會(The College of American Pathologists, CAP)實驗室認證。 iii. 財團法人全國認證基金會(Taiwan Accreditation Foundation, TAF)實驗室認證(ISO15189)。 iv. 台灣病理學會分子病理實驗室認證。 III. 再次申請必須提出客觀證據(如:影像學)證實無惡化，才可繼續使用。 (3) olaparib 與 niraparib 僅能擇一使用，除因耐受不良，不得互換。(112/1/1) (4) niraparib 使用時，體重大於(含)77 公斤且基期血小板高於(含)15 萬/uL，每日最多使用 300mg；體重小於 77 公斤或基期血小板低於 15 萬/uL，每日最多使用 200mg。(112/1/1)
--	--

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

1. 國際診療指引

卵巢惡性腫瘤中約 90% 為上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC)，EOC 則可再區分為高度惡性 (或譯為分化不佳) 漿液性癌 (high-grade serous carcinoma, HGSC)、子宮內膜樣癌 (endometrioid carcinoma, EC)、亮細胞癌 (clear cell carcinoma, CCC)、黏液性癌 (mucinous carcinoma, MC) 及低度惡性漿液性癌 (low-grade serous carcinoma, LGSC)。新診斷的晚期 (FIGO 分期^a III 至 IV 期) EOC 的第一線治療方式為減積手術 (cytoreductive surgery) 和含鉑化療 (platinum-based chemotherapy)，後續會根據治療反應與生物標記來決定維持療法。而與晚期 EOC 用藥相關的生物標記包含 *BRCA* 基因變異、雜合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 或同源重組缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 等[1, 2]。

在分子檢測的部分，根據美國國家癌症資訊網 (national comprehensive cancer network, NCCN) 於 2023 年 6 月發布之診療指引，建議在前期診斷時，當不具遺傳性 *BRCA* 突變 (germline *BRCA* mutation, g*BRCA*m) 時，體細胞 (somatic) 檢測的選擇應最少能辨認出與治療效益資訊有關的分子變異，包含 *BRCA1/2*、LOH 或 HRD。當病人無 *BRCA*m 時，HRD 狀態有可能提供 PARP 抑制劑^b 治療效益大小 (magnitude of benefit) 的資訊[1]。歐洲腫瘤醫學會 (European society for medical oncology, ESMO) 於 2023 年發布之診療指引，指出高度惡性卵巢癌 (high-grade ovarian cancer) 應進行遺傳性和/或體細胞 *BRCA1/2* 基因突變的檢測，而晚期高度惡性癌症 (advanced high-grade cancer) 則建議進行 HRD 檢測[2]。於 2022 年發表的第一線卵巢癌的 *BRCA* 和 HRD 檢測之歐洲專家共識中，有 88% 的專家同意 EOC 應進行同源重組修復缺陷 (homologous recombination repair deficiency, HRR deficiency) 腫瘤檢測，尤其是高度惡性非黏液性疾病 (high-grade non-mucinous disease) [3]。晚期 EOC 可根據 *BRCA* 基因和 HRD 檢測結果分為 *BRCA* 突變 (*BRCA* mutation, *BRCA*m)、*BRCA* 野生型 (*BRCA* wild-type, *BRCA*wt) 且 HRD 陽性、*BRCA*wt 且 HRD 陰性。

在維持治療的部分，NCCN 與 ESMO 對第一線含鉑化療有治療反應的晚期 EOC 病人的維持治療建議整理於表二。針對第一線使用含鉑化療 (無合併使用 bevacizumab) 治療後達完全或部分反應的晚期 EOC 病人，NCCN 建議 *BRCA*wt

^a FIGO 分期系統為國際婦產科聯合會 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 定義之 EOC 分期方式，按腫瘤侵犯程度分為 I 至 IV 期。

^b PARP 抑制劑全名為 poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

或未知的病人可以使用的維持治療藥品為 niraparib 或 rucaparib[1]^c；ESMO 建議 *BRCA*wt 且 HRD 陽性的病人可以使用 niraparib 進行維持治療，*BRCA*wt 且 HRD 陰性的病人亦可以使用 niraparib 進行維持治療[2]。

表 二 國際指引對含鉑化療有治療反應之新診斷晚期 EOC 之維持治療建議[1, 2]

生物標記	NCCN (FIGO 第 II 至 IV 期) [§]	ESMO (FIGO 第 III 至 IV 期) ^{**}
<i>BRCA</i> m	Olaparib (category 1)或 Niraparib (category 1)或 Rucaparib 或 第 II 期疾病可考慮觀察	Olaparib (2 年)[1, A]或 Niraparib (3 年) [1, A]或 <u>Olaparib, bevacizumab</u> (2 年) [1, A] [*]
<i>BRCA</i> wt/ HRD 陽性	觀察(若為完全反應)或 Niraparib 或 Rucaparib 或	Niraparib (3 年) [1, A]或 <u>Olaparib, bevacizumab</u> (2 年) [1, A] [*]
<i>BRCA</i> wt/ HRD 陰性	臨床試驗和/或最佳支持性照護 和/或復發療法	Bevacizumab [1, A] [*] 或 Niraparib (3 年) [1, B]
[§] 若沒有特別標示，NCCN 之建議等級皆為 category 2A，category 1 代表證據等級高且 NCCN 一致認為介入方式合適，category 2A 代表證據等級較低且 NCCN 一致認為介入方式合適。 ^{**} ESMO 證據等級由高到低分為 I 至 V 級，I 代表證據來自至少 1 項方法學品質良好的大型隨機對照試驗，或針對品質良好且無異質性的試驗進行之統合分析；建議等級分為 A 至 E 級，A 代表強烈的證據顯示療效具實質臨床效益，強烈建議，B 代表強烈或中等的證據說明療效的臨床效益有限，一般性建議。 [*] 第一線治療使用含鉑化療， <u>bevacizumab</u> 的病人的維持治療選項。		

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

參考查驗中心過去的醫療科技評估報告，並於 2023 年 11 月 24 日和 12 月 1 日於加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC、英國 NICE^d公開網站以“niraparib”作為關鍵字查詢後，搜得與新診斷晚期 EOC 有關的評估報告，依序分別為 1 項評估報告[4]、3 項評估報告[5-7]、1 項評估報告[8]。

(1) 主要醫療科技評估組織之給付建議整理

其中 CADTH 與 NICE 之評估報告內容已摘述於過去的報告中，本報告僅摘錄給付建議與理由於表 三；其中，NICE 之評估報告沒有提到 HRD 或 *BRCA* 狀

^c 有治療有合併使用 bevacizumab 者，維持治療建議持續使用 bevacizumab。

^d CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

態之次族群結果，CADTH 在評估報告中提到有關是否限制 HRD 或 *BRCA* 狀態之 3 項考量。其一是 CADTH 委員會同意臨床指導小組的觀點，HRD 陽性或 *BRCAm* 病人的臨床效益比 HRD 陰性或 *BRCAw*t 的病人更大，但由於 HRD 陰性或 *BRCAw*t 病人也是整體受試者的一部份，沒有統計學上的理由排除他們。其二是委員會的建議是基於 PRIMA 試驗的現有證據，臨床醫師在與病人討論 niraparib 維持治療的風險與效益時，可以使用自己的判斷與臨床經驗。其三是委員會在與臨床指導小組討論後認為，卵巢癌的治療決策不應以 HRD 狀態來區分。因為考慮到 Myriad myChoice HRD 檢測的專有性質，該性質使得不清楚其他非 *BRCA* 基因對預測 niraparib 治療反應的作用；此外也很難驗證其他 HRD 檢測的任意的 HRD 分數，因此加拿大的中心缺乏標準化的可用檢測，且在加拿大實務中的獲取和使用有限[4, 8]。

PBAC 針對新診斷晚期 EOC 共進行 3 次評估，第 1 次評估結果為於 2021 年 7 月不建議給付於新診斷晚期 EOC 病人[5]、第 2 次評估結果為於 2022 年 3 月建議給付於 *BRCAl/2* 致病性變異次族群，但不建議給付於不具 *BRCAl/2* 致病性變異次族群[6]、第 3 次評估則在 2023 年 3 月會議暫緩做出建議，待 HRD 檢測之給付評估結果，並最終於 2023 年 7 月建議給付於 *BRCAw*t/HRD 陽性次族群[7]，其中因健保已給付 *BRCAm* 次族群，故僅第 3 次評估報告與本報告之擴增給付範圍有關。主要醫療科技評估組織之給付建議與理由整理於表 三，並於後摘錄 PBAC 針對 *BRCAw*t/HRD 陽性次族群之評估報告內容。

表 三 主要醫療科技評估組織之給付建議[4, 6-8]

醫療科技評估組織	給付建議與理由
加 拿 大 CADTH/cCODR	於 2021 年 4 月公告在廠商同意降價以改善其成本效益值的情況下，建議給付 niraparib 做為新診斷之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人，在對第一線含鉑化療達到完全或部分反應後之維持治療。^o 【建議理由】 基於臨床實證顯示 niraparib 作為維持療法相較於安慰劑，無論 <i>BRCA</i> 突變狀態為何，皆可具臨床意義且顯著改善無惡化存活期(progression free survival, PFS)，具有可管理但並非不明顯之毒性特性，且沒有明顯損害生活品質，故委員會對於 niraparib 之淨臨床效益(net clinical benefit)感到滿意。
澳洲 PBAC	於 2022 年 3 月建議給付 niraparib 作為具 <i>BRCAl/2</i> 致病基因變

^o 給付條件：(1) FIGO 第三或IV期的高度惡性漿液性或子宮內膜樣癌病人、已完成 6 至 9 個週期的第一線含鉑化療且達到完全或部分反應、和體能狀態良好；(2)給付之 niraparib 應在含鉑化療之最後一劑後的 12 週內開始使用，且持續治療直到無法耐受毒性、疾病惡化或治療已達 3 年為止。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	異且對第一線含鉑化療治療有完全或部分反應的高度惡性晚期上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人。此適應症簽有藥品給付協議（限量額度）。 【建議理由】 PBAC 認為當 niraparib 的治療成本降低至與 olaparib 相同時，niraparib 的成本效益可接受。 同時，PBAC 不建議給付 niraparib 作為不具 <i>BRCAl/2</i> 致病性變異且對第一線含鉑化療治療有完全或部分反應的病人之維持治療。 【不建議理由】 PBAC 認為不具 <i>BRCAl/2</i> 致病性變異次族群以 niraparib 治療的 PFS 效益較小（與安慰劑組相差 3.5 個月），且可能不會帶來整體存活期(overall survival, OS)的效益。PBAC 認為此次族群的部分病人，以 niraparib 治療可能沒有臨床效益，且與無積極治療相比，niraparib 具額外的毒性。 於 2023 年 7 月建議給付 niraparib 作為新診斷、<i>BRCAt/HRD</i> 陽性的高度惡性晚期上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療。此適應症可能簽署藥品給付協議。 【建議理由】 PBAC 認為在 <i>BRCAt/HRD</i> 陽性的病人中，niraparib 的 PFS 優於標準照護的 PFS，但 OS 資料尚不成熟。PBAC 認為在 HRD 陰性的次族群中，niraparib 的療效具不確定性，因此需要進行 HRD 檢測來決定是否給付 niraparib。PBAC 認為廠商提出的經濟模型無法可靠用於做出決定，但認為在 <i>BRCAt/HRD</i> 陽性的病人中，niraparib 可能不劣於 olaparib，因此在 niraparib 與 olaparib 相比治療成本最小化時，建議給付 niraparib。
英國 NICE	於 2021 年 2 月建議在廠商履行藥品給付協議(managed access agreement)下，以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund)暫時給付 niraparib 作為對第一線含鉑化療具治療反應的晚期(FIGO 第 III 或 IV 期)高度惡性上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人之維持療法。 【建議理由】 PRIMA 試驗結果顯示，niraparib 可以延緩疾病惡化，但因追蹤時間不足，而無法確定是否可延長病人的整體存活時間。這些不確定性導致成本效果分析有非常高的不確定性，PRIMA 試驗的長期追蹤結果可以幫助解決不確定性，因此以癌症藥品基金暫時給付。

(2) 澳洲 PBAC 針對 *BRCAt* 且 HRD 陽性次族群之評估報告[7]

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- A. 給付建議：2023 年 3 月會議結論為暫緩做出建議，並在澳洲 MSAC^f於 2023 年 3 月建議給付 HRD 檢測後，PBAC 於 2023 年 7 月建議給付 niraparib，做為新診斷、*BRCAt*/HRD 陽性的晚期上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療，詳細給付條件如下：
- a. 高度惡性、第III或IV期的上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌。
 - b. 對第一線含鉑化療治療為完全反應或部分反應。
 - c. HRD 狀態陽性，定義為下列之一：
 - I. *BRCA1* 或 *BRCA2* 陽性(致病性或可能致病性的遺傳性基因變異[class 4 或 5]和/或具強烈或潛在臨床意義的體細胞基因變異[I、II級])、
 - II. 經驗證的檢測方式顯示基因體不穩定的證據高於 HRD 陽性閾值(該檢測方式需經 Myriad myChoice HRD 檢測驗證，其 HRD 陽性定義為 genomic instability score ≥ 42)。
 - d. 病人之前不曾接受給付此藥物之治療。
 - e. 病人必須是首次接受此類別藥品治療，或因為不耐受另一同類藥品或有禁忌症，而改以此藥品治療。
 - f. 繼續治療條件：病人必須接受此藥品給付用於第一線維持治療，且病人沒有發生疾病惡化，且具完全反應的病人的總治療時間不得超過 36 個月。
- B. 建議理由：
- a. PBAC 認為在 *BRCAt* 且 HRD 陽性的次族群中，niraparib 可能不劣於 olaparib，與之前建議給付 *BRCAm* 的情境相似，因此在與 olaparib 相比治療成本最小化的基礎上，建議給付 niraparib。且 MSAC 已於 2023 年 3 月建議建立 HRD 檢測，以判斷 PARP 抑制劑的使用資格。
 - b. 在 HRD 陰性次族群中，niraparib 比上安慰劑具統計顯著效益，但 PBAC 認為這些病人的治療可能在臨床上不適合，因為 PFS 效益較小、具不確定性、且可能無法轉化為 OS 的效益。PBAC 認為要求 HRD 檢測來決定給付 niraparib 的資格是合適的，因為可以辨認出較能從治療中獲益的病人。
- C. 臨床證據
- a. 主要參考的臨床證據為 PRIMA 隨機對照試驗 (niraparib vs. 安慰劑)、PAOLA-1 隨機對照試驗 (olaparib, bevacizumab vs. 安慰劑, bevacizumab)、PRIMA 試驗和 PAOLA-1 試驗進行之間接比較；廠商雖有提供 PRIME 隨機對照試驗 (niraparib vs. 安慰劑) 作為送審資料，但 PBAC 認為 PRIME 試

^f MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 醫療服務諮詢委員會的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

驗中 HRD 檢測方式不同，且病人主要為中國人，與澳洲情境不同，而僅能作為補充證據。

- b. 根據 PRIMA 試驗，PBAC 認為在 *BRC*Awt/HRD 陽性次族群中，niraparib 的 PFS 優於標準照護（standard medical management），但 OS 資料未成熟。
- c. *BRC*Awt/HRD 陽性次族群的 PFS 效益高於 HRD 陰性次族群（HR 0.5 vs. HR 0.68），且 *BRC*Awt/HRD 陽性次族群的 PFS 中位數的差距也較 HRD 陰性次族群高（11.4 個月 vs. 2.7 個月）。
- d. PBAC 認為 niraparib 的安全性劣於安慰劑，接受 niraparib 治療的 *BRC*Awt/HRD 陽性次族群的任何不良事件、3 級以上不良事件、嚴重不良試驗的發生率較高。
- e. PBAC 指出，在 *BRC*Awt/HRD 陽性次族群中，可用於評估 niraparib 和 olaparib 的臨床療效和安全性的比較性證據有限，因為試驗中 olaparib 是與 bevacizumab 合併使用。
- f. 根據無錨定並排比較（unanchored side-by-side comparison）和族群校正間接比較研究（population adjusted indirect comparison）^g，PBAC 認為，儘管比較有所侷限，目前的證據支持 niraparib 的療效和安全性不劣於 olaparib。

D. 其他考量

- a. Niraparib 和 olaparib 給付用於 *BRC*Am 次族群之維持治療，皆簽有藥品給付協議（risk sharing arrangements）^h，此適應症也可能簽署藥品給付協議。
- b. PBAC 偏好合併 *BRC*Am 和 *BRC*Awt/HRD 陽性的第一線維持治療限制，但若提出一種便於處方者理解的方式，也可能接受分別的限制。
- c. *BRC*Am 次族群和 *BRC*Awt/HRD 陽性次族群的藥品療效不同，故 2 個適應症的建議價格不同，當要合併限制時，需要將價格加權。

3. 相對療效證據：電子資料庫相關文獻

(1) 電子資料庫搜尋策略與結果

本報告用於搜尋 Cochrane Library/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、療效測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

^g 納入了 *BRC*A 突變病人；不同試驗之對照組織指標結果有明顯差異，顯示預後因子與修飾因子並可能難以完全校正。

^h 參考 2022 年 3 月 PBAC 評估報告，此處之藥品給付協議應為限量額度（caps）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Population	新診斷為晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌、對第一線含鉑化療有治療反應的病人，並須有 <i>BRC A</i> 基因變異和 HRD 狀態的次族群結果。
Intervention	niraparib
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 11 月 22 日止，以“niraparib”和“卵巢癌”做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

依據前述搜尋策略分別於 Cochrane Library、PubMed 和 Embase 文獻資料庫搜尋得 503 筆資料，經逐筆檢視標題和摘要後，排除與 PICOS 明顯不符、研究計劃書和研討會摘要等資料，初步納入 14 筆資料。再經全文審視後，排除 1 筆網絡統合分析的可行性研究、3 筆沒有區分新診斷或復發病人的網絡統合分析研究、1 筆沒有單獨分析 niraparib 療效或安全性的統合分析研究，最終納入 9 筆資料，其中 7 筆資料屬於 PRIMA 隨機對照試驗[9-15]、1 筆為 PRIME 隨機對照試驗[16]、1 筆為加拿大 Ontario 省之醫療科技評估報告[17]。以下依據納入之文獻，並輔以主要醫療科技評估組織之評估報告，針對隨機對照試驗內容進行摘述。考慮到本案情境為建議修訂之給付範圍為「對第一線含鉑化療有治療反應且具 *BRC A*m 或 HRD 陽性的晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療」，而健保已給付 *BRC A*m 之病人，尚未給付之族群為 *BRC A*wt/HRD 陽性之病人，故試驗摘錄內容聚焦於 *BRC A* 突變和 HRD 狀態的相關內容。

(2) 隨機對照試驗之設計

共有 2 項 niraparib 與安慰劑相比之隨機對照試驗，分別為由 GlaxoSmithKline 公司資助且主要在歐洲及北美洲進行之 PRIMA 試驗，和由上海 Zai Lab 公司和中國重大新藥創製專項共同資助且在中國進行之 PRIME 試驗。PRIMA 試驗已於過去之醫療科技評估報告中介紹，本報告將主要針對 PRIMA 和 PRIME 試驗進行對照，並更新 PRIMA 試驗的臨時 (ad hoc) 安排之分析結果，以提供 2 項試驗的整體資訊和 HRD 相關的次族群結果。PRIMA 和 PRIME 試驗之試驗設計摘錄於表 四，2 項試驗的設計在收納之受試者 (PRIMA 試驗有針對手術結果設定條件)、HRD 檢測方式與標準、療效指標、次族群分析上有些許不同[9, 16]。

表 四 PRIMA 和 PRIME 隨機對照試驗之試驗設計[9, 13, 16]

	PRIMA 試驗	PRIME 試驗
--	----------	----------

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	PRIMA 試驗	PRIME 試驗
試驗設計	第III期、雙盲、隨機對照試驗(於歐洲、北美洲、俄國、以色列進行)	第III期、多中心、雙盲、隨機對照試驗(於中國進行)
目的	探討 niraparib 維持治療用於對含鉑化療有治療反應且復發風險高之新診斷晚期卵巢癌病人的療效與安全性。	評估個人化起始劑量的 niraparib 用於新診斷晚期卵巢癌成年病人的療效與安全性。
病人群	18 歲以上、新診斷、FIGO 第 III 或 IV 期、高度惡性漿液性或子宮內膜樣之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌之病人。 - 納入初次減積手術後有可見殘留腫瘤的第III期病人、無法手術的第III期病人、任何第IV期病人。 - 病人皆總共接受 6 至 9 個週期的第一線含鉑化療，其中術後需有 2 個週期，且由研究員判斷治療具完全或部分反應。 - 病人的 CA-125 須在正常範圍內，或在 1 線治療期間降低 90%且穩定至少 7 天。 - 排除黏液性或亮細胞亞型腫瘤的病人。 病人腫瘤以 Myriad myChoice 檢測 HRD 狀態，HRD 陽性標準為 <i>BRCAm</i> 和/或基因體不穩定分數 (genomic instability score = LOH + TAI + LST) ≥ 42。	18 歲以上、新診斷、FIGO 第 III 或 IV 期、高度惡性漿液性或子宮內膜樣之卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌之病人。 - 病人須接受過減積手術。 - 病人皆接受 6 至 9 個週期的第一線含鉑化療，且由研究員判斷治療具完全或部分反應。 - 病人的 CA-125 須在正常範圍內，或在 1 線治療期間降低 90%且穩定至少 7 天。 - 排除黏液性或亮細胞亞型腫瘤的病人(除具 <i>gBRCAm</i> 者外)。 病人以血液檢測是否具有 <i>gBRCAm</i>，而腫瘤以 BGI HRD 檢測 HRD 狀態，HRD 陽性標準為 HRD 分數(LOH + TAI + LST) ≥ 10(和/或 <i>BRCAm</i>^s)。
隨機分派	在接受最後 1 劑含鉑化療的 12 周內以 2 比 1 隨機分派至 niraparib 組或安慰劑組，並以含鉑化療的治療反應(完全 vs. 部分反應)、術前輔助化療(有 vs. 無)、腫瘤 HRD 狀態(陽性 vs. 陰性或無法判斷)進行分層。	以 2 比 1 隨機分派至 niraparib 組或安慰劑組，分層條件為： <i>gBRCA</i> (有 vs. 無)、腫瘤 HRD 狀態(陽性 vs. 陰性或未知)、輔助化療(有 vs. 無)、含鉑化療的治療反應(完全 vs. 部分反應)進行分層。
治療組	每天口服 1 次 300 或 200 mg 之 niraparib，每次週期為 28 天，直到	每天口服 1 次 200 或 300 mg 之 niraparib，每次週期為 28 天，直到

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	PRIMA 試驗	PRIME 試驗
	滿 36 個月、疾病惡化或無法耐受毒性。	滿 36 個月或疾病惡化、死亡、無法耐受毒性、退出試驗、失去追蹤。
對 照 組	每天口服 1 次安慰劑，每次週期為 28 天，直到滿 36 個月、疾病惡化、死亡為止。	每天口服 1 次安慰劑，每次週期為 28 天，直到滿 36 個月或疾病惡化、死亡、無法耐受毒性、退出試驗、失去追蹤。
主 要 指 標	- HRD 陽性病人之遮盲、獨立中央評估之 PFS - 所有受試者之遮盲、獨立中央評估之 PFS	所有受試者之遮盲、獨立中央評估之 PFS
次 要 指 標	關鍵次要：OS 其他次要：至下一線治療時間、至下一線治療後惡化或死亡時間(PFS 2)、藥物動力學分析、病人自述結果(FOSI 等量表)、安全性	至下一線治療時間、OS、HRD 次族群分析結果、安全性
統 計 分 析	試驗的單尾型一錯誤率設定為 0.025，並以 stratified log-rank test 檢定意向治療(intent-to-treat)族群的 PFS 或 OS 結果。試驗以階層方式控制整體的型一錯誤率，先進行 HRD 陽性病人的 PFS 檢定，檢定通過後，再進行整體病人的 PFS 檢定，OS 檢定也依照相似的原則。	試驗的雙尾型一錯誤率設定為 0.05，並以 stratified log-rank test 檢定意向治療族群的 PFS。試驗以階層方式控制整體的型一錯誤率，先進行 PFS 檢定，檢定通過後，再進行至下一線治療時間的檢定。
CA-125, cancer antigen 125; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRD, homologous-recombination deficiency; LOH, loss of heterozygosity; TAI, telomeric allelic imbalance; large-scale state transitions; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; FOSI, Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index。 [§] 不確定 PRIME 試驗進行腫瘤 <i>BRCA</i> 基因檢測之方式，文獻之補充資料和試驗計畫書中皆沒有明確解釋。文獻之補充資料提到 BGI HRD 檢測有 genomic instability analysis，沒有特別提到體細胞 <i>BRCA</i>；而當 HRD 檢測無法產生 HRD 分數時，腫瘤的 HRD 狀態為未知；當檢測產生 HRD 分數時，HRD 分數 ≥ 10 和/或有體細胞 <i>BRCAm</i> 則為 HRD 陽性，HRD 分數 < 10 和無體細胞 <i>BRCAm</i> 則為 HRD 陰性。但試驗計畫書中提到「<i>gBRCA</i> 和 HRD 檢測皆由 BGI (華大基因) 進行，<i>gBRCA</i> 檢測結果判定依照已建立之標準，HRD 檢測結果的陽性或陰性的判定則依照 BGI 的 HRD 評分系統(HRD scoring system)」，沒有更清楚解釋 HRD 檢測和判斷的內容。		

(3) 整體族群之療效結果[9, 13, 16]

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

在整體受試者基礎特性上，PRIMA 試驗在年齡、體能狀態、FIGO 分期、組織病理型態、接受術前輔助治療、癌症抗原 125 (cancer antigen 125, CA125) 數值、含鉑化療的週期數上，niraparib 組比上安慰劑組皆為平衡。PRIME 試驗在年齡、體能狀態、FIGO 分期、組織病理型態、接受術前輔助治療、CA125 數值上，niraparib 組比上安慰劑組也大致平衡。但 PRIMA 和 PRIME 試驗納入受試者的條件不完全相同，PRIMA 試驗排除手術後無可見殘留腫瘤的第 III 期病人且接受所有第 IV 期病人和無法手術的第 III 期病人，故疾病嚴重度可能較 PRIME 試驗高。此外，PRIMA 和 PRIME 試驗皆限制病人的組織病理型態亞型（高度惡性漿液性或子宮內膜樣瘤）和 CA-125 的數值，因此試驗結果外推至本案適應症（HRD 陽性卵巢癌）可能具不確定性。

在主要療效指標的部分，PRIMA 和 PRIME 試驗設定的主要療效指標分析有些許不同，PRIMA 試驗先分析 HRD 陽性族群之 PFS，再進行整體族群的分析；PRIME 試驗的主要療效指標僅有整體族群的 PFS 分析，故本報告於此統一對照 2 試驗之整體族群之療效結果，其餘次族群結果於後續一併介紹。PRIMA 和 PRIME 試驗之整體族群療效結果摘錄於表 五，PRIMA 試驗之追蹤時間中位數為 13.8 個月，PRIME 試驗為 27.5 個月，2 項試驗 niraparib 組之 PFS 皆顯著優於安慰劑組，OS 結果皆尚未成熟，在健康相關生活品質指標上，PRIMA 試驗的結果顯示 niraparib 組和安慰劑組相似[9, 16]。

表 五 PRIMA 和 PRIME 隨機對照試驗之整體族群療效結果[7, 9, 16]

試驗	PRIMA 試驗首次分析 [†]		PRIME 試驗	
資料截止時間	2019 年 5 月		2021 年 9 月	
追蹤時間	13.8 個月		27.5 個月	
組別(人數)	Niraparib (487)	安慰劑 (246)	Niraparib (255)	安慰劑 (129)
PFS 中位數 [*] , 月(95% CI)	13.8 (11.5 to 14.9)	8.2 (7.3 to 8.5)	24.8 (19.2 to NE)	8.3 (7.3 to 11.1)
HR (95% CI), P value	0.62 (0.50 to 0.76) P < 0.001		0.45 (0.34 to 0.60) P < 0.001	
OS 中位數, 月 (95% CI)	30.3 (30.3 to NE)	NR (25.0 to NE)	NR (NE to NE)	NR (NE to NE)
HR (95% CI)	0.70 (0.44 to 1.11).		0.63 (0.38 to 1.03)	
PFS, progression free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OS, overall survival; NE, not estimable; NR, not reached.				
[*] 遮盲、獨立、中央評估之 PFS。				
[†] PRIME 試驗 PFS 為期末分析，而 OS 為期中分析。				

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PRIMA 試驗尚在進行中，預計於 2024 年完成，除了首次分析結果外，並於 2023 年發表了 ad hoc 分析的研究員評估之 PFS 結果，ad hoc 分析整體族群的 PFS 結果與首次分析相似（表 六），OS 資料仍尚未成熟。

表 六 PRIMA 試驗整體受試者的研究員評估之 PFS 結果[13]

	PRIMA 試驗首次分析		PRIMA 試驗 ad hoc 分析	
資料截止時間	2019 年 5 月		2021 年 11 月	
追蹤時間	13.8 個月		約 3.5 年	
組別(人數)	Niraparib (487)	安慰劑 (246)	Niraparib (487)	安慰劑 (246)
PFS 中位數, 月	13.8	8.2	13.8	8.2
HR (95% CI)	0.63 (0.51 to 0.76)		0.66 (0.56 to 0.79)	
PFS, progression free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.				

(4) 次族群療效結果[6, 7, 9, 16]

在次族群結果的部分主要摘錄與 HRD 狀態相關之次族群分析結果(表 七)，但次族群分析無進行交互作用檢定，而無法確定 niraparib 與 HRD 狀態是否存在交互作用。且次族群結果受限於試驗設計方式、HRD 定義方式、次族群人數較少、不具統計效力等因素，且當次族群分類之因子非隨機分派時分層的因子時，該次族群分析結果可能存在選擇性偏差 (selection bias)，使得不確定性較高。

PRIMA 和 PRIME 試驗的 HRD 次族群分析結果有些許不同。PRIMA 試驗中，HRD 陽性次族群之 PFS 風險比 (hazard ratio, HR) 在字面上優於 HRD 陰性次族群；在 PRIME 試驗則相反，為 HRD 陰性次族群的 HR 在字面上優於 HRD 陽性次族群，而與一般對 PARP 抑制劑的認知不同，其可能原因包含 HRD 檢測和定義方式不同、次族群分析之檢定力不足和不確定性較高等。

在 PRIMA 試驗中，腫瘤 *BRCAm* 次族群的 niraparib 組比上安慰劑組的 PFS 之 HR 為 0.40，PFS 中位數字面上相差約 11.2 個月；腫瘤 *BRCAm*/HRD 陽性次族群的 niraparib 組比上安慰劑組的 PFS 之 HR 為 0.50，PFS 中位數字面上相差約 11.4 個月；腫瘤 HRD 陰性次族群的 niraparib 組比上安慰劑組的 PFS 之 HR 為 0.68，PFS 中位數字面上相差約 2.7 個月。

表 七 PRIMA 和 PRIME 試驗之次族群 PFS 結果[6, 9, 16]

試驗	PRIMA 試驗首次分析		PRIME 試驗	
組別	Niraparib	安慰劑	Niraparib	安慰劑
HRD 狀態*				
HRD 陽性	247 人	126 人	170 人	87 人

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

試驗	PRIMA 試驗首次分析		PRIME 試驗	
組別	Niraparib	安慰劑	Niraparib	安慰劑
PFS 中位數 [*] , 月	21.9	10.4	NR	11.0
HR (95% CI), P value	0.43 (0.31 to 0.59) P<0.001		0.48 (0.34 to 0.68)	
<i>BRC</i> Am	152 人	71 人		
PFS 中位數 [*] , 月	22.1	10.9		
HR (95% CI),	0.40 (0.27 to 0.62)			
<i>BRC</i> Awt/ <i>HRD</i> 陽性	95 人	55 人		
PFS 中位數 [*] , 月	19.6	8.2		
HR (95% CI)	0.50 (0.31 to 0.83)			
<i>BRC</i> Awt/無論 <i>HRD</i> 狀態	310 人	163 人		
PFS 中位數 [*] , 月	10.9	7.4		
HR (95% CI),	0.69 (0.54 to 0.88)			
<i>HRD</i> 陰性	169 人	80 人	60 人	25 人
PFS 中位數 [*] , 月	8.1	5.4	16.6	5.5
HR (95% CI)	0.68 (0.49 to 0.94)		0.41 (0.22 to 0.75)	
<i>HRD</i> 不確定	71 人	40 人	25 人	17 人
PFS 中位數 [*] , 月	11.0	8.3	13.8	5.4
HR (95% CI)	0.85 (0.51 to 1.43)		0.36 (0.15 to 0.86)	
<i>gBRCA</i> 狀態				
<i>gBRCA</i> m			85 人	40 人
PFS 中位數 [*] , 月			NR	10.8
HR (95% CI),			0.40 (0.23 to 0.68)	
<i>gBRCA</i> wt			170 人	89 人
PFS 中位數 [*] , 月			19.3	8.3
HR (95% CI)			0.48 (0.34 to 0.67)	
HRD, homologous recombination deficiency; <i>BRC</i> Am, <i>BRCA</i> mutation; <i>BRC</i> Awt, <i>BRCA</i> wild type; <i>gBRCA</i> , germline <i>BRCA</i> ; PFS, progression free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OS, overall survival; NE, not estimable; NR, not reached.				
* PRIMA 和 PRIME 試驗對 <i>HRD</i> 狀態的定義不同。PRIMA 試驗之 <i>HRD</i> 狀態是檢測腫瘤的 <i>BRCA</i> 致病性突變和 GIS 分數，當具 <i>BRC</i> Am 或 GIS≥42 分時， <i>HRD</i> 為陽性。PRIMA 試驗之 <i>HRD</i> 狀態是檢測 <i>gBRCA</i> 和腫瘤之 <i>HRD</i> 狀態，當 <i>gBRCA</i> 致病性突變或腫瘤之 <i>HRD</i> 檢測陽性，則為 <i>HRD</i> 為陽性，但 <i>HRD</i> 檢測內容包含 <i>HRD</i> 分數(分數≥10 分為陽性)，但不確定是否包含腫瘤之 <i>BRCA</i> 致病性突變。				
* 遮盲、獨立中央評估之 PFS。				

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

PRIMA 試驗的 ad hoc 分析（資料截止日期為 2021 年 11 月）也提供研究員評估之 PFS 的次族群結果，表 八整理首次分析和 ad hoc 分析之結果。此次族群分析也同樣受限於探索性、臨時（ad hoc）或事後（post hoc）分析的限制、由研究員評估之 PFS、追蹤時間不同、次族群人數較少、不具統計效力等因素，使得不確定性較高，且當次族群分類之因子非隨機分派時分層的因子時，該次族群分析結果可能存在選擇性偏差。

2 次的次族群分析結果大致相似，僅 PFS 中位數變化較大。在 ad hoc 分析的 *BRCAm* 次族群中，niraparib 組的研究員評估 PFS 中位數為 31.5 個月，然而首次分析結果僅為 24.2 個月，但 niraparib 組比上安慰劑組的 HR 結果相似。

雖然研究員評估之 PFS 與獨立評估之 PFS 相比在 ITT 結果上相似（表 五、表 六），在次族群結果上則看似有些許不同（表 七、表 八），但這些結果皆受限於事後分析和次族群分析帶來的不確定性，須謹慎解讀。2 種評估 PFS 方式的差異主要出現在 *BRCAtwt/HRD* 陽性次族群與 *HRD* 陰性次族群的 HR 上，獨立評估之 PFS 可以觀察到 *BRCAtwt/HRD* 陽性次族群的 HR 在字面上優於 *HRD* 陰性次族群，研究員評估之 PFS 則為兩者相似。以 ad hoc 分析之 niraparib 組比上安慰劑組呈現的 HR 數值來說，*BRCAtwt/HRD* 陽性次族群與 *HRD* 陰性次族群的 HR 相似，但以 niraparib 組比上安慰劑組在 PFS 中位數的差距來說，*BRCAtwt/HRD* 陽性次族群在字面上約相差 9 個月，*HRD* 陰性次族群則在字面上僅相差約 3 個月。

PBAC 評估報告提到 *BRCAtwt/HRD* 陽性次族群中，niraparib 的 PFS 優於安慰劑，但因為證據來自探索性次族群分析，且 OS 資料尚未成熟，使得次族群的效益大小（magnitude of benefit）具不確定性；也提到 *HRD* 陰性次族群和 *BRCAtwt/HRD* 陽性次族群的研究員評估之 PFS 的 HR 相似，但 *HRD* 陰性次族群的 niraparib 組比上安慰劑組的 PFS 中位數差異低於（substantially lower）*BRCAtwt/HRD* 陽性次族群[7]。

表 八 PRIMA 試驗 2 次分析的研究員評估之 PFS 的次族群結果[7, 13]

	PRIMA 試驗首次分析		PRIMA 試驗 ad hoc 分析	
資料截止時間	2019 年 5 月		2021 年 11 月	
組別	Niraparib	安慰劑	Niraparib	安慰劑
<i>BRCAm</i>	152 人	71 人	152 人	71 人
PFS 中位數, 月	24.2	11.5	31.5	11.5
HR (95% CI)	0.40 (0.27 to 0.60)		0.45 (0.32 to 0.64)	
<i>BRCAtwt/HRD</i> 陽性	95 人	55 人	95 人	55 人
PFS 中位數, 月	16.6	10.4	19.4	10.4

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	PRIMA 試驗首次分析		PRIMA 試驗 ad hoc 分析	
資料截止時間	2019 年 5 月		2021 年 11 月	
HR (95% CI)	0.60 (0.37 to 0.95)		0.66 (0.44 to 1.00)	
HRD 陰性	169 人	80 人	169 人	80 人
PFS 中位數, 月	8.3	5.4	8.4	5.4
HR (95% CI)	0.63 (0.46 to 0.87)		0.65 (0.49 to 0.87)	
HRD 不確定	71 人	40 人	71 人	40 人
PFS 中位數, 月	11.0	8.3		
HR (95% CI)	0.95 (0.57 to 1.59)		0.98 (0.62 to 1.54)	
HRD, homologous recombination deficiency; <i>BRCA</i> m, <i>BRCA</i> mutation; <i>BRCA</i> wt, <i>BRCA</i> wild type; PFS, progression free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.				

(5) 安全性結果[13, 16]

從 PRIMA 試驗 ad hoc 分析和 PRIME 試驗可以觀察到，在 3 級以上不良事件、治療相關 3 級以上不良事件、嚴重不良試驗、治療相關嚴重不良事件、因不良事件劑量中斷、劑量降低或劑量終止上，niraparib 組的比例在字面上皆高於安慰劑組（表 九）。PRIMA 試驗中，niraparib 組較常見的 3 級以上不良事件為血小板減少症（39.7%）、貧血（31.6%）、嗜中性白血球減少症（21.3%）；niraparib 組和安慰劑組發生骨髓增生異常症候群（myelodysplastic syndromes）或急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia）的比例相同[13, 16]。

表 九 PRIMA 和 PRIME 試驗之安全性結果[13, 16]

	PRIMA 試驗 ad hoc 分析		PRIME 試驗	
組別 (人數)	Niraparib (484)	安慰劑 (244)	Niraparib (255)	安慰劑 (129)
任何不良事件, %	99.0	93.9	99.2	93.8
3 級以上不良事件, %	72.9	23.0	54.5	17.8
任何治療相關不良事件, %	96.5	71.7	97.6	86.0
治療相關 3 級以上不良事件, %	66.3	8.6	49.0	7.0
嚴重不良事件, %	38.4	16.0	18.8	8.5
治療相關嚴重不良事件, %	26.7	3.3	14.9	3.9
因不良事件劑量中斷, %	80.4	20.9	62.7	19.4
因不良事件劑量降低, %	71.7	9.4	40.4	6.2
因不良事件劑量終止, %	13.8	2.9	6.7	5.4
死亡, %	1.0	0.8	0.4	0

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

4. HRD 檢測

(1) HRD 簡介

正常細胞的 DNA 會因為細胞內代謝、複製、暴露到基因毒性物質而受損，這些 DNA 損傷會進一步導致突變，因此需要有複雜的修復途徑網絡來維持基因完整性，而同源重組修復 (homologous recombination repair, HRR) 就是關鍵的修復途徑。HRR 需要多種蛋白質參與，包含 BRCA1、BRCA2、MRN 複合蛋白、CtIP、MRE11、RAD51、ATM、H2AX、PALB2、RPA、RAD52 和 Fanconi 貧血途徑蛋白。當細胞的 HRR 缺乏功能時，例如 *BRCA1* 或 *BRCA2* 缺陷時，會利用其它容易出錯的修復途徑，可能導致額外的 DNA 重複或缺失，從而造成染色體不穩定。而目前高度惡性漿液性卵巢癌中，約有一半存在 HRR 途徑缺陷，而 *BRCA1* 或 *BRCA2* 致病性變異就是造成 HRR 缺陷的原因之一，目前約有 12 至 15% 和 5 至 7% 的病人分別是 *BRCA1* 或 *BRCA2* 的致病性變異[3, 18]。

HRD 屬於一種表現型 (phenotype)，用來代表細胞無法以 HRR 途徑有效修復 DNA 損傷，檢測方法分為三類：HRR 途徑相關基因 (造成 HRR 缺陷的原因)、功能性檢測 (HRR 功能)、基因體疤痕 (genomic scarring) (HRR 缺陷造成的後果)。理想檢測 HRD 的方式為測量 HRR 的量能 (capacity)，但臨床上並不使用 HRR 的功能性檢測，而是檢測與 HRR 缺陷和 HRD 表現型相關的基因型 (genotype)。本報告參考相關文獻[3, 18]與 3 份澳洲 MSAC 的 HRD 檢測之醫療科技評估報告[19-21]，列出可能的 HRD 檢測標的與臨床效度 (clinical validity) 於表十。*BRCA* 致病性變異 (*BRCAm*) 和 HRD 狀態作為腫瘤生物標記的其一重要用途之一是作為治療的預測因子，目前 *BRCAm* 和基因體疤痕皆有證據說明，其與含鉑化療或 PARP 抑制劑的治療反應有關，但在 non-*BRCA* HRR 基因變異的部分，則缺乏相關實證來說明其臨床效度和效用 (utility) [3, 18, 22]。

表十 HRD 檢測之基因標的[3, 18-21]

基因類別	檢測內容	臨床效度
HRR 相關基因 (HRD 之成因)	<i>BRCA1</i> 、 <i>BRCA2</i>	良好
	non- <i>BRCA</i> HRR 基因 (如 <i>RAD51</i> 、 <i>RAD51C</i> 、 <i>RAD51D</i> 、 <i>PALB2</i> 、 <i>BARD1</i> 、 <i>ATM</i> 、 <i>ATR</i> 、 <i>BRIP1</i> 、 <i>CDK12</i> 、 <i>BLM</i> 、 <i>CHEK1/2</i> 等)	邊緣 (marginal)
基因體疤痕、染色體不穩定、基因特徵 (HRD 之後果)	LOH、TAI、LST、Genomic Instability Score (GIS，為 LOH + TAI + LST)、Genomic Integrity Index (GII)、Genomic Scar Score (GSS)	LOH 和 GIS 為良好
HRR, homologous recombination repair; HRD, homologous recombination deficiency; LOH, loss of		

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

基因類別	檢測內容	臨床效度
heterozygosity; TAI, telomeric allelic imbalance; large-scale state transitions.		

(2) 現行 HRD 檢測與定義方式

HRD 是一種複雜的生物標記，目前的檢測方式是使用次世代定序 (next-generation sequencing, NGS) 檢測 HRR 基因變異和基因體疤痕，來代表 HRR 是否存在缺陷。相關的檢測標的中，*BRCA* 檢測方法已相對成熟，non-*BRCA* HRR 基因之變異則仍需更多研究來探討其影響，基因體疤痕的檢測方式與陽性閾值仍缺乏共同的標準，使得市面上的 HRD 檢測工具有不同檢測方式與定義。因此 HRD 檢測的不確定性來自該檢測涵蓋之內容(*BRCA*、non-*BRCA* HRR 基因、LOH、TAI、LST 等)、non-*BRCA* HRR 基因變異對 HRR 之影響、基因體疤痕之檢測和分析方式 (GIS vs. LOH vs. GII 等)、基因體疤痕數值之陽性閾值界定等因素。以下分別介紹目前可能的 HRD 檢測工具和基因體疤痕閾值之定義。

A. HRD 檢測工具

搜尋美國食品藥物管理局之 Clinical Laboratory Improvement Amendments 資料庫[23]，查得包含基因體疤痕之 HRD 伴隨式診斷工具 (CDx) 包含 Myriad myChoice CDx、FoundationOne CDx (包含 LOH 檢測，但不在許可適應症內)、FoundationFocus CDx BRCA LOH。

參考澳洲 MSAC 評估報告內容[21]，並於 Google 搜尋引擎網站進行搜尋相關內容整理於表 十一。其中台灣可能可以取得的檢測工具品牌或檢測單位，包括台大基因醫學部之 NGS 檢測 (無說明使用之檢測工具)[24]、Myriad myChoice CDx (台灣窗口送至國外檢測)[25]、FoundationOne CDx (羅氏基準醫學送至國外檢測)[26]、SOPHiA Genetics SA GII 之檢測 (慧智基因)[27, 28]、ACTHRD (行動基因)[29]、Illumina TruSight Oncology 500 HRD 研究用檢測 (均泰生物科技股份有限公司代理經銷)[30]、AmoyDx HRD Focus Panel (弘晉有限公司代理經銷)[31]。上述檢測工具品牌於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢網站》，皆未能查到許可證資訊。

表 十一 MSAC 評估報告中之 HRD 檢測[25, 26, 28, 29, 32-35]

HRD 檢測	檢測內容	HRD 陽性判讀標準
Myriad myChoice CDx	- <i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i> - GIS(範圍為 0 至 100 分)：分析 54,000 個 SNPs 的 LOH、TAI 和 LST，再進行加總	1. <i>BRCA1/2</i> 致病性變異或 GIS ≥ 42 2. <i>BRCA1/2</i> 致病性變異或 GIS ≥ 33

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

HRD 檢測	檢測內容	HRD 陽性判讀標準
FoundationOne CDx	324 個癌症基因、MSI、TMB (包含 <i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i>) - LOH	<i>BRCA1/2</i> 致病性變異或 LOH ≥ 16
SOPHiA DDM™ HRD Solution	28 個 HRR 基因(包含 <i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i>) - GII：進行低深度全基因組定序 (low-pass whole genome sequencing)，以深度學習的方式計算基因組完整性指數(GII)	<i>BRCA1/2</i> 致病性變異或 GII > 0
ACTHRD	24 個 HRR 基因(包含 <i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i>) - LOH：分析 9,000 個 SNPs 的 LOH	<i>BRCA1/2</i> 致病性變異或 LOH 陽性(沒有說明判斷標準)
AmoyDx HRD Focus Panel	<i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i> - GSS：分析 24,000 個 SNPs 以計算 GSS	<i>BRCA1/2</i> 致病性變異或 GSS ≥ 50
Illumina TruSight Oncology 500 HRD (research use only)	- 共 523 個基因的 DNA 和 RNA 變異，加上 MSI、TMB、HRD；檢測包含 <i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i>、non-<i>BRCA</i> HRR 基因和 GIS - GIS(範圍為 0 至 100 分)：為 LOH、TAI 和 LST 的總和，演算法由 Myriad Genetics 提供支持	產品文件中無說明陽性標準 文獻中使用： <i>BRCA1/2</i> 致病性變異或 GIS ≥ 42
GII, genomic integrity index; GIS, genomic instability score; GSS, genomic scar score; HRD, homologous recombination deficiency; HRR, homologous recombination repair; LOH, loss of heterozygosity; LST, large-scale state transitions; MSI, microsatellite instability; SNPs, single nucleotide polymorphisms; TAI, telomeric allelic imbalance; TMB, tumor mutation burden.		

B. 基因體疤痕閾值

目前臨床試驗中使用的基因體疤痕檢測方式為 GIS 和 LOH，本報告主要探討 PRIMA 試驗使用之 GIS，GIS 在不同臨床試驗使用的閾值有 42 和 33 分[18]，也有其他文獻提出以 38 分或 63 分作為切點[36, 37]。這些閾值都是藉由分析 *BRCAm* 腫瘤的 GIS 分數分布狀態來決定，並以此閾值來探討與病人預後或治療結果的關聯性。

Telli et al. 綜合不同研究共 497 位乳癌和 561 位卵巢癌之案例，其中 268 位

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

具 *BRCAm* (78 位乳癌和 190 位卵巢癌)，790 位則無[38]。具 *BRCAm* 的 HRD 分數 (LOH + TAI + LST) 範圍為 11 至 96 分，中位數為 64 分，第 5 百分位為 42 分。不具 *BRCA* 致病性變異的 HRD 分數範圍為 0 至 89 分，中位數為 22 分。Telli et al. 為使 HRD 分數之閾值能達到 *BRCAm* 的 95% 敏感度，而取 42 分作為陽性閾值，並觀察到在三陰性乳癌病人中，HRD 陽性 (*BRCAm*/HRD 分數 42 分以上) 與輔助性含鉑化療治療反應具有關聯性[38]。Stornach et al. 則探索以 33 分 (第 1 百分位) 作為陽性閾值與含鉑化療治療反應之關聯性，並觀察到在卵巢癌病人中，無論以 33 分或 42 分作為陽性閾值，HRD 陽性皆 PFS 和 OS 之改善有關。Takaya et al. 分析 *BRCAm* 的高度惡性漿液性卵巢癌病人的 HRD 分數分布情形，並提出 HRD 分數的陽性閾值為 63 分，和提到乳癌與卵巢癌 HRD 分數的分布情形不同[36]。Wen et al. 則綜合分析不同腫瘤的 *BRCAm* 與 HRD 分數間的分布情形，並觀察到 *BRCAm* 腫瘤的 HRD 分數的第 5 百分位為 38 分[37]。由此可知 HRD 分數 (GI) 的陽性閾值尚缺乏統一的標準，且會受到定義方式 (百分位數或其他方法)、族群 (腫瘤類型或 *BRCAm*) 等的影響。MSAC 的 No. 1658 評估報告中，評論者提到由 *BRCAm* 病人定義出的陽性閾值可能不適合 *BRCAw* 病人[19]。

MSAC 的 No. 1726 評估報告提到，澳洲專家對 HRD 分數閾值的意見為：i) 沒有統一接受的 HRD 標準測試方式和閾值、ii) HRD 閾值並非依賴是否存在 *BRCAm*，而應反映是否有明顯的基因體疤痕、iii) 以二元化的方式區分連續性的 HRD 分數是一個令人困惑的問題、iv) 臨床試驗和驗證研究使用的閾值應最少讓最可能受益的族群接受治療，但同時承認部分病人可能會錯過治療、v) Friends of Cancer Research (簡稱 Friends) 組織的 HRD 協調計畫 (HRD Harmonization Project) 結果可能可以幫助澳洲 HRD 檢測認證選擇檢測工具[21]。

(3) HRD 檢測之一致性

本報告參考 MSAC 之評估報告[19-21]、建議者提供之文獻[33]和 Friends 發表之 HRD 協調計畫第二階段的學術海報[39, 40]，整理目前 HRD 檢測之一致性研究如表 十二。MSAC 評估報告的評估次委員會提到一致性研究主要來自研討會摘要，因此證據品質可能較低。而 Friends 發表的第二階段初步結果沒有公開檢測工具名稱，且不同檢測工具的測試內容差異較大，檢測陽性率的分布情形也較廣，最終研究結果將於 2024 年發表。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表 十二 HRD 檢測之一致性研究[20, 21, 33, 35, 39-44]

作者/年分	Myriad myChoice 之 HRD 陽性定義	比較之 HRD 檢 測	比較檢測之陽性定義	陽性比例 一致性	陰性比例 一致性	整體比例 一致性	MyChoice 之 HRD 陽性率	比較檢測之 HRD 陽性率
Myriad myChoice 與其他廠牌之 HRD 檢測之比較(包含 <i>BRCAm</i> 和基因體疤痕)								
Weichert 2022 (摘要) myChoice® Plus	<i>BRCAm</i>	Illumina RUO TruSight	<i>BRCAm</i>	92.9%	98.6%	96.9%	25.5%	27.6%
	GIS ≥ 42		GIS ≥ 42	95.1%	97.1%	96.1%	-	-
	HRD (<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 42)	Oncology 500	<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 42	95.2%	96.8%	96.0%	49.2%	51.2%
Li 2022 (海報) myChoice® CDx	HRD (<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 42)	ACTHRD test	HRD (<i>BRCAm</i> / LOH) (無說明 LOH 陽性閾值)	100%	90.91%	97.1%	24/36 (66.7%)	25/35 (71.4%)
MSAC No 1658.1 評估報 告 2023 myChoice® CDx	GIS ≥ 42	SOPHiA	GII > 0	85%	87%	86%	59/114 (51.8%)	57/114 (50%)
	HRD (<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 42)	Genetics HRD solution	HRD (<i>BRCAm</i> / GII > 0)	92%	87%	90%	64/119 (53.8%)	66/119 (55.5%)
Loverix 2022 myChoice® Plus RUO (MSAC No 1726 報告)	<i>BRCAm</i>	Leuven HRD test	<i>BRCAm</i>	95%	99.6%	98%	32.3%	31.4%
	GIS ≥ 42		GIS (LOH + TAI + LST) ≥ 56	88%	86%	87%	19.4%	22.9%
	HRD (<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 42)		HRD (<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 56)	94%	86%	91%	51.7%	54.3%
Fumagalli, 2022 myChoice® CDx	HRD (<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 42)	Amoy Dx Focus Panel (In house)	HRD (<i>BRCAm</i> / GSS > 50)	29/29 (100%)	36/45 (80%)	87.8%	29/74 (39.2%)	38/74 (51.4%)
Scaranti 2022 (摘要) myChoice® CDx	HRD (<i>BRCAm</i> / GIS ≥ 42)	HRD One test	<i>BRCAm</i> / HRD-One GSS ≥ 2.0	NR	NR	94.74%	NR	NR
Myriad MyChoice 與其他廠牌之 HRD 檢測之部分比較(沒有完整包含 <i>BRCAm</i>)								

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者/年分	Myriad myChoice 之 HRD	比較之 HRD 檢	比較檢測之陽性定義	陽性比例	陰性比例	整體比例	MyChoice 之	比較檢測之
Myriad myChoice 檢測	陽性定義	測		一致性	一致性	一致性	HRD 陽性率	HRD 陽性率
Buisson 2022 (摘要) myChoice® CDx	HRD (沒有說明內容)	SOPHiA Genetics SA GII	GII (廠商建議閾值)	91.7%	95.5%	93.5%	51.8%	49.6%
Weichert 2021 [§] (摘要) myChoice® CDx	GI	Foundation One CDx	LOH (廠商建議閾值)	67.6%	85.7%	77.0%	NR	NR
		AmoyDx HRD	GI (廠商建議閾值)	92.0%	52.1%	72.4%	NR	NR
		Focus	GI (廠商建議閾值)	88.0%	75.0%	81.6%	NR	NR
Friends 之 HRD 協調計畫的第二階段初步結果								
作者/年分	測試方式/ 測試單位數量	陽性比例一致性 中位數(IQR)	陰性比例一致性 中位數(IQR)	HRD 陽性率 中位數(範圍)	初步結論			
Stires 2023 (摘要)	基因數據檢體(348 個)/ 11 間檢測開發單位	74% (51 to 89%)	81% (64 to 92%)	49% (9 to 67%)	2 種檢體的 HRD 陽性率中位數與其他研究相似。 不同檢測間的 HRD 狀態一致性不同(variable)，未來的研究應考慮 HRD 分數中「原因」與「後果」因子的作用。 <i>BRCAm</i> 的檢體的陽性比例一致性中位數較 <i>BRCAt</i> 的檢體高，但陰性比例一致性則較低。			
	病人檢體(90 個)/ 13 間檢測開發單位	81% (69 to 91%)	74% (61 to 89%)	53% (23 to 74%)				
<i>BRCAm</i> , <i>BRCA</i> mutation; GI, genomic instability; GII, genomic integrity index; GIS, genomic instability score; GSS, genomic scar score ; HRD, homologous recombination deficiency; HRR, homologous recombination repair; IQR, interquartile range; LOH, loss of heterozygosity; LST, large-scale state transitions; MSAC, Medical Services Advisory Committee; NGS, next generation sequencing; NR = not reported; RUO = research use only; TAI, telomeric allelic imbalance.								
[§] 檢測之檢體來自非遺傳性 <i>BRACm</i> 且對含鉑化療敏感的高度惡性漿液性或子宮內膜樣卵巢癌病人。								

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(4) 國際主要醫療科技評估組織評估報告之建議與考量

本報告重新在加拿大 CADTH、澳洲 MSAC 與英國 NICE 醫療科技評估機構，以關鍵字「homologous recombination deficiency」搜尋 HRD 檢測相關評估報告，並於 CADTH 無搜得相關檢測資訊，MSAC 搜得 3 份評估報告[19-21]，NICE 無搜得 HRD 檢測之評估報告，但有一項評估報告建議給付 olaparib, bevacizumab 用於 HRD 陽性晚期高度惡性 EOC 病人。

A. 澳洲 MSAC[19-21]

MSAC 經 2 次會議後，最終於 2023 年 3 月支持建立新項目，以檢測腫瘤組織的基因體不穩定 (genomic instability, GI)，以確定 HRD 狀態 (包含 *BRCA1/2* 狀態)，來決定晚期高度惡性 EOC 病人使用 PARP 抑制劑的治療資格，並提到使用的檢測工具需已與 Myriad myChoice HRD 檢測驗證 (比較的 GI 閾值為 ≥ 42 分)。

MSAC 原先於 2022 年 7 月在考慮安全性、臨床有效性、成本效果和總成本相關的證據強度後，不支持建立新項目，以檢測卵巢腫瘤組織的 GI 與確定 HRD 狀態來定義 olaparib, bevacizumab 的使用資格。MSAC 建議需要更多資訊來說明如何有信心地將卵巢腫瘤組織定義為 HRD 陽性。目前無法僅參考 1 項檢測方法、分數演算方式和閾值，來得到令人滿意的 HRD 狀態的定義ⁱ。

MSAC 於 2023 年 3 月審議 HRD 檢測分別用於決定 niraparib 和 olaparib, bevacizumab 使用資格的 2 項案件，並支持建立 HRD 檢測項目 (包含 *BRCA* 和 GI)。建議之考量如下：

- a. MSAC 認為 HRD 和 GI 作為生物標記可以預測 PARP 抑制劑的治療效益，但仍存在上次評估報告提到之疑慮，尤其是仍需要標準化和協調不同檢測方式的閾值。
- b. 考慮到此族群具有重要的未滿足臨床需求^j，MSAC 認為關鍵試驗中定義的

ⁱ MSAC 要求當廠商重新提交申請時，需要提供 i) 可以有信心應用於臨床實務的 HRD 定義、ii) 定義和理想地協調不同檢測工具的 HRD 陽性閾值的基礎，該閾值可有信心將 PARP 抑制劑用於卵巢癌療效，區分具有臨床意義的差異、iii) 證明不同 HRD 陽性閾值的定義會如何影響區分療效變異能力的基礎、iv) 偏好的 HRD 結果報告方式，並說明潛在基因變異 (non-*BRCA* 基因) 的結果是否包含在報告中，以及在結果不一致時 (如 *BRCAt* 但 HRD 陽性時) 如何解讀、v) 建議費用的理由，以及偵測費用與演算費用的個別理由、vi) 具一致性且澳洲可得的檢測選項。

^j No. 1658.1 評估報告提到，評論者認為再次送件的資料沒有解決 MSAC 關心的 HRD 定義問題，然而廠商再次送件資料中的專家意見說明了，為什麼協調 HRD 定義是不切實際、不符合國際指引和會延遲病人獲得治療。廠商諮詢的專家認為，目前的 HRD 檢測並不理想，但為目前最好的方法，且此檢測會隨著時間進步。另一位專家指出，HRD 檢測對 HRD 陽性/*BRCAt* 的病人有明顯的好處，可以讓他們接受 PARP 抑制劑治療，而檢測方法不完美並不會阻止他們從治

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

GI (Myriad myChoice HRD 檢測使用的閾值：42 分) 可以預測 niraparib 的療效。

- c. MSAC 認為 niraparib 和 HRD 檢測的相依性 (codependency) 不強，因為無論 GI 陽性或陰性的族群，使用 niraparib 皆能改善 PFS，但缺乏改善 OS 的證據。
- d. MSAC 支持給付 HRD 檢測，該檢測之 GI 須與 Myriad myChoice HRD 檢測驗證，且比較的 GI 陽性閾值定義為 Myriad myChoice HRD 檢測的 ≥ 42 分。
- e. MSAC 認為與現行標準照護相比，HRD 檢測及其後續針對 GI 陽性病人的 niraparib 療法可以產生較好的臨床療效。
- f. MSAC 建議當 HRD 檢測獲得更廣泛使用時，需要再次對 HRD 檢測項目進行審查。
- g. MSAC 表示 HRD 檢測具有成本效益，和財務成本為中等且可接受。
- h. MSAC 指出在實施 HRD 檢測項目前，需要符合 HRD 檢測之認證條件。

B. 英國 NICE[45]

NICE 於 2021 年 4 月建議以癌症藥品基金暫時給付 olaparib, bevacizumab 用於對含鉑化療, bevacizumab 第一線治療具治療反應且 HRD 陽性的晚期高度惡性之上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人。在 HRD 檢測的部分提到，當時國民醫療服務體系 (National Healthcare Service, NHS) 未常規進行 HRD 檢測，和當時唯一經驗證的檢測為 Myriad myChoice，且需要將檢體送至美國檢測。臨床專家支持實施 HRD 檢測，因為 HRD 可能是治療決策和預後的重要因素，並認為可能具實施的可行性。臨床專家指出 HRD 和體細胞 BRCA 檢測應同時進行，以便讓組織切片一致，以提高有足夠的檢體用於檢測的可能性。臨床專家認為在建立 NHS 特定途徑前，使用美國的 Myriad myChoice 是合理的臨時選項。最終，委員會認為可以在 NHS 中開發和實施常規的 HRD 檢測。

5. 廠商提供資料

建議者針對本次建議修訂給付規定之送件資料中，在療效證據部分共提供 1 項 NCCN 診療指引、1 項 PRIMA 試驗追蹤 3.5 年之結果、1 項 PRIME 試驗、1 項 HRD 檢測比對研究、1 項 HRD 相關之回溯性世代研究、並提及 Friends 之 HRD 協調計畫的初步結果。建議者未說明提供之 niraparib 臨床證據、HRD 檢測比對研究、HRD 狀態作為 PARP 抑制劑療效預測因子之研究，是否為經由系統性文獻搜尋來取得相關資料，故不確定建議者針對上述議題提供之證據的完整性。建議者提供之文獻，除 1 項 HRD 相關之回溯性世代研究外，其餘資訊已於本報告

療中獲益。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中提及，於此不再贅述。

HRD 相關之回溯性世代研究則為探討中國卵巢癌病人的 PARP 抑制劑療效與 HRD 狀態之關聯性，結果顯示 HRD 狀態與 PFS 之間存在顯著關聯性，然而研究僅 12% 的病人的 PARP 抑制劑是作為第一線維持治療，僅 30% 為使用本案藥品 niraparib，也不確定不同 HRD 狀態使用 PARP 抑制劑之種類和基礎臨床特徵之差異，且沒有單獨提供 niraparib 之結果，除較不符合本案之治療情境外，研究提供的資訊不完整，使得結果解讀具侷限性。[46]

6. 療效評估結論

建議者建議修訂之給付規定主要為，將 Zejula®（主要成分 niraparib）擴增至「對第一線含鉑化療有反應且具同源重組缺陷（HRD）陽性的晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人之維持治療」，故為除現行給付之 *BRCA* 致病性或疑似致病性變異（*BRCAm*）的病人外，增加給付 *BRCA* 基因野生型且 HRD 陽性（*BRCAwt*/HRD 陽性）的病人。故本報告主要針對 *BRCAwt*/HRD 陽性病人和 HRD 檢測更新和補充相關資訊。

- (1) 目前 NCCN 與 ESMO 診療指引針對第一線含鉑化療具治療反應且 *BRCAwt*/HRD 陽性的晚期上皮性卵巢癌（EOC）病人的建議維持治療藥品皆包含 niraparib。其中 ESMO 指引有依照 HRD 狀態來決定維持治療藥品，並建議晚期高度惡性卵巢癌進行 HRD 檢測；NCCN 指引則說明當病人為 *BRCAwt* 時，HRD 狀態可能提供 PARP 抑制劑治療效益程度的資訊。
- (2) 在主要醫療科技評估組織的部分，加拿大 CADTH 和英國 NICE 於 2021 年 4 月和 2 月分別建議給付 niraparib 作為對第一線含鉑化療具治療反應的晚期（FIGO 第 III 或 IV 期）高度惡性之上皮性卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌成年病人之維持療法；且皆沒有以生物標記（*BRCAm* 或 HRD 陽性）作為給付條件。澳洲 PBAC 則於 2022 年 3 月建議給付 niraparib 於 *BRCAm* 次族群病人，並於 2023 年 7 月建議給付於 *BRCAwt*/HRD 陽性次族群之病人。
 - A. PBAC 對給付適應症設限的主要因為，PBAC 認為在 *BRCAm* 和 *BRCAwt*/HRD 陽性次族群中，niraparib 可能不劣於 olaparib。且在 HRD 陰性次族群中，雖然 niraparib 比上安慰劑具統計顯著效益，但 PFS 的效益較小、具不確定性、且可能無法轉化為 OS 的效益，因此 PBAC 認為此次族群之治療可能在臨床上不適合，並認為要求 HRD 檢測來決定 niraparib 的使用資格是合適的，因為可以辨認出較能從治療中獲益的病人。
 - B. 國際主要醫療科技評估組織之建議給付之目標病人皆提及「高度惡性」或「高度惡性漿液性或子宮內膜樣」之卵巢癌，然我國健保之給付適應

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

症範圍無提及此條件。

- C. CADTH 之建議給付條件提到「niraparib 應在含鉑化療之最後一劑後的 12 周內開始使用」，然建議者建議之給付規定無限制此條件。
- (3) 在臨床證據的部分，共有 2 項隨機對照試驗 PRIMA（主要於歐美進行）和 PRIME（於中國進行），旨在探討 niraparib 相較於安慰劑用於對第一線含鉑化療治療有反應的新診斷晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療的療效與安全性。
- A. 2 項試驗結果皆顯示在所有受試者中，niraparib 比上安慰劑可統計顯著改善獨立中央評估之無惡化存活期（PFS），但整體存活期（OS）資料皆未成熟，且發生 3 級以上、嚴重等不良事件的比例在字面上較高。
- B. 關於本案擴增之 *BRCAt/HRD* 陽性次族群病人，則僅有 PRIMA 試驗具有較清楚之 HRD 檢測與定義方式，和相應的次族群分析結果，而 PRIME 試驗未公開發表 *BRCAt/HRD* 陽性次族群之結果。PRIMA 試驗之 *BRCAt/HRD* 陽性次族群結果顯示 niraparib 比上安慰劑可能改善 PFS（PFS 中位數為 19.6 個月 vs. 8.2 個月，HR 為 0.50，95% CI 為 0.31 至 0.83），在追蹤 3.5 年的 ad hoc 分析中，研究員評估之 PFS 也呈現相似的結果（PFS 中位數為 19.4 個月 vs. 10.4 個月，HR 為 0.66，95% CI 為 0.44 至 1.00）。
- C. 上述次族群結果受限於試驗設計方式、探索性和臨時分析之性質、次族群人數較少、不具統計效力等因素，使得不確定性較高，且當次族群分類之因子非隨機分派時分層的因子時，該次族群分析結果可能存在選擇性偏差。
- (4) 在 HRD 檢測的部分，僅有澳洲 MSAC 有發布 HRD 檢測之評估報告，MSAC 於 2023 年 3 月支持建立 HRD 檢測項目，以檢測腫瘤組織的基因體不穩定（GI），來確定 HRD 狀態（包含 *BRCA* 狀態），進而決定晚期高度惡性卵巢癌病人使用 PARP 抑制劑治療之資格，並提到使用的檢測工具需已與 Myriad myChoice HRD 檢測驗證（比較的 GI 閾值為 ≥ 42 分）。
- A. MSAC 主要的考量是認為 HRD 和 GI 作為生物標記可預測 PARP 抑制劑的治療效益，但此檢測仍存在部分疑慮，尤其是仍需要標準化和協調不同檢測方式的閾值。考慮 *BRCAt/HRD* 陽性族群具有重要的未滿足需求，MSAC 認為目前試驗使用的 GI 陽性標準（ ≥ 42 分）可預測 niraparib 之療效。
- B. MSAC 表示 HRD 檢測具有成本效益，和財務成本可接受。
- C. MSAC 指出在新項目實施前，需要符合 HRD 檢測之認證條件，並建議當 HRD 檢測使用得更廣泛時，需要再次針對此項目進行審查。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 其他經濟評估報告

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議整理

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；加拿大 CADTH、英國 NICE、及蘇格蘭 SMC 皆同意在特殊情況下(包括商業協議、降價、孤兒藥標準或癌症藥品基金給付模式等)，建議給付本品。上述評估報告對於經濟評估的評論大致相似，多針對分析族群未完全符合本品送審適應症、比較策略未符合當地情境，以及模型中療效參數有高度不確定性等情形表達其疑慮，評估報告內容已摘述於過去的報告中，本報告僅摘錄成本效益評估與給付建議，詳細內容不再贅述（詳如表十三）。澳洲 PBAC 則在 2023 年 3 月會議暫緩做出建議，以等待 HRD 檢測之給付評估結果出爐，最終於 2023 年 7 月建議給付於 HRD 陽性且 BRCAwt 次族群。

表 十三 主要醫療科技評估組織之經濟評估結果

醫療科技評估組織	成本效益評估與給付建議
加 拿 大 CADTH/pCODR[4]	於 2021 年 4 月公告。 在廠商願意降價以改善其成本效益值的情況下，建議給付 niraparib 用於「新診斷之卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌成年病人，在第一線含鉑化療達到完全或部分反應後之維持治療」。 廠商建立一個 partitioned survival model，分析期間為 20 年，模型參數主要來自 PRIMA 臨床試驗 ITT 分析結果或次族群(BRCAm)的 OS、PFS 與 EQ-5D-5L 等資料。CADTH 認為因研究方法的限制，無法取得整體族群的療效結果，因此僅對廠商提交之模型重新調整部分參數後進行情境分析。情境分析 1 比較 PRIMA 臨床試驗 ITT¹¹與主動監視(active surveillance)，經調整後結果為 Niraparib 增加 103,869 加幣，增加 0.81 個 QALYs，ICER 值為加幣 128,557 元/QALY gained。情境分析 2 比較 BRCA 變異病人與主動監視及使用 olaparib，經調整後認為 Niraparib 較 olaparib 成本高，但效益較低(dominated)。CADTH 認為未納入 olaparib 會導致低估情境分析 1 的 ICER。雖然 niraparib 相較於主動監視，需降價 60%才可

¹¹ ITT 即為意圖治療族群(intention-to treat)之英文簡稱。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	能達到願付價格(WTPe=加幣 50,000 元/QALY gained)，但若考量當下的所有治療組合，CADTH 認為 niraparib 需降價的比例應更高。
英國 NICE[8]	於 2021 年 2 月公告。 委員會同意在廠商履行藥品給付協議(managed access agreement)的前提下，以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund, CDF)模式給付 niraparib 用於「對第一線含鉑化療有完全或部分反應的新診斷晚期（FIGO 第III-IV期）上皮卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌病人之維持治療」。 在經濟評估部分，廠商提交一份比較 niraparib 與常規監視(routine surveillance)的成本效用分析，基於商業機密協議，報告中並無呈現分析結果。委員會認為 PRIMA 臨床試驗的分析結果尚不成熟，整體存活期將會是模型中最大的不確定性因素，然因 PRIMA 臨床試驗正在進行，未來的資料應可減少療效的不確定性，考量廠商提供商業協議下的價格，niraparib 仍有可能符合成本效益的機會，故同意在廠商履行藥品給付協議的前提下，以癌症藥品基金模式給付。
蘇格蘭 SMC[47]	於 2021 年 5 月公告。 在符合 NHS 蘇格蘭之病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PSA)或調降價格後符合成本效益的情況下，建議給付 niraparib 用於「對第一線含鉑化療有完全或部分反應的新診斷晚期上皮卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌之維持治療」。 廠商提交一份比較 niraparib 與常規監視(routine surveillance)的成本效用分析。基礎分析的族群為 PRIMA 臨床試驗 ITT，以及第三期 NVRD(無觀察到殘留癌細胞)之病人。廠商亦提交另一份關於 niraparib 與 olaparib 用於 BRCAm 族群的最低成本分析法(cost-minimization analysis, CMA)。分析結果顯示，在 PSA 方案的情境下，基礎分析的 ICER 為 7,199 英鎊/QALY gained；而在最低成本分析法的分析結果，niraparib 相較於 olaparib 可減少 5,506 英鎊。委員會對於模型分析結果的疑慮，包括無疾病惡化存活期與整體存活期之外推的不確定性、效用值需依年齡作校正等。委員會最後認為，因 niraparib 符合孤兒藥標準，故可接受經濟評估具有較高的不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. PBAC（澳洲）[7]

澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)於 2023 年 7 月會議之決議結果。建議收載 niraparib 用於新診斷同源重組缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)陽性且為 BRCA 原生型(BRCA wild type, BRCAwt)之高度惡性(high grade)晚期上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發型腹膜癌病人之維持治療。針對卵巢癌中符合 HRD 陽性且 BRCAwt 之族群，依據本品與 olaparib 比較之最低成本分析結果，PBAC 認為本品不劣於 olaparib。

PBAC 於 2023 年 3 月的會議中，暫緩做出收載本品的決定，以等待澳洲醫療服務諮詢委員會（Medical Services Advisory Committee, MSAC）對於 HRD 檢驗之決議結果。MSAC 在 2023 年 3 月會議中，建議給付 HRD 檢測，以判斷 PARP 抑制劑的使用資格，並且明列 Myriad MyChoice® HRD 檢驗以基因體不穩定評分（genomic instability score, gis） ≥ 42 分判斷為 HRD 陽性。2023 年 7 月，廠商藉由修訂限制條件、更新最低成本分析（Cost-Minimization Analysis, CMA）及重新計算財務評估，解決了前次會議中提出之問題；根據 CMA 分析結果，本品可能不劣於 olaparib；因此 PBAC 認為需符合 olaparib 亦取得收載之前提（olaparib 於 2023 年 7 月 PBAC 會議中亦獲建議收載於擬議族群）本品方得以列入。

(1) 成本效用分析

廠商提交一份成本效用分析（Cost-utility analysis, CUA），對象為新診斷晚期高度惡性上皮卵巢癌（high grade epithelial ovarian cancer, HGOEC）之病人，比較進行 niraparib 與標準醫療處置（standard medical management, SMM），評估結果包含生命年（life years, LYs）及生活品質校正生命年（life years and quality adjusted life-years），評估期間為 20 年。採用分割存活分析（partitioned survival analysis），將健康狀態分為疾病無惡化期-治癒（progression-free ‘cured’）、疾病無惡化期-未治癒（progression-free ‘not-cured’）、疾病惡化期（progressed disease）及死亡四種狀態，處於疾病無惡化期-治癒狀態的病人不會死於卵巢癌。

該模型主要基於臨床試驗 PRIMA 次族群分析結果，由於 PRIMA 試驗的 OS 資料尚不成熟，故 niraparib 組的 OS 採用 SOLO-1 試驗中 BRCAm 族群以 olaparib 治療的數據，SMM 組則採用 PRIMA 試驗的 OS 數據。廠商提出的模型中，介入組所有病人皆接受 HRD 檢測，對照組病人僅接受 BRCA 基因檢測，並使用階梯式的經濟評估方式，模型中基本分析的情境是以 HRD 檢測決定 BRCA1/2 的突變情形，並以下列情形進行情境分析：(1) 未執行診斷檢驗。(2) 執行免費且完美的檢驗，即假設所有病人均正確分類及治療且無須任何檢測費用，顯然不符合實際狀況。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

廠商於2023年3月提交的資料中，基礎分析的ICER值介於55,000至<75,000 澳幣/QALY gained 之間。在次委員會會議前的廠商回應中，調整了基礎分析，包括接受建議及根據olaparib早期再進入標準進行修改，並提出降低本品之核准價格，使ICER值降為45,000至55,000 澳幣/QALY gained 之間，以符合低於閾值50,000 澳幣/QALY gained 之要求。

PBAC指出調整後的CUA仍有未解決的問題，包含OS的外推結果具不確定性、HRD陽性BRCAwt族群的效用值來源不恰當、不良事件負面效益的省略、觀察期間、HRD陰性病人效益之設定，以及olaparib試驗追蹤時間中位數較長，皆導致模型具有不確定性。PBAC指出CUA係基於PRIMA試驗結果，在使用HRD陽性且BRCAwt之族群中，使用本品之無惡化存活期（progression free survival, PFS）優於接受標準醫療處置（standard medical management, SMM），然而其整體存活（overall survival, OS）數據尚不成熟，故PBAC指出成本效用分析（Cost-utility analysis, CUA）的可信度不足以決策是否收載本品。

(2) 最低成本分析

廠商亦提交一份最低成本分析(Cost minimisation analysis, CMA)，比較niraparib與olaparib用於治療HRD陽性且BRCAwt病人，參數設定及來源詳如表十四。

表 十四 CMA 相關參數設計及來源

參數	數值	來源
Olaparib		
核准價格	澳幣 6,469.5 元	市價
服藥遵從度	96%	PAOLA-1 試驗
用藥期間	15.66 個月	PAOLA-1 試驗治療中斷時間 (time to treatment discontinuation)
其他醫療費用： niraparib 與 olaparib 之監 視費用差異 ¹²	澳幣 399.52 元	如註解說明
Niraparib		
平均劑量	162.1mg/日	PRIMA 試驗個別起始劑量
用藥期間	16.87 個月	PRIMA 試驗治療中斷時間至

¹² 監視費用：Niraparib病人在治療的第一個月每週需進行全套血液檢查（complete blood counts, CBC），在接下來的11個月中每個月進行一次；血壓監測（blood pressure, BP monitoring）則是在開始的12個月中每個月執行一次。Olaparib病人則於開始的12個月間每個月進行一次CBC。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

		13.6 個月，外推至 72 個月。有 5% 完全反應者在 3 年期間內停止治療。
--	--	---

針對廠商提交之分析資料，PBAC 於 2023 年 3 月會議提出評論如下：

A、PBAC 指出，niraparib 等效劑量與 BRCAm 族群接受的劑量不同，以及治療時間較短（HRD 陽性且 BRCAwt 族群 niraparib 為 16.87 個月與 olaparib 為 15.66 個月；BRCAmut 族群則為 25.0 個月與 20.9 個月），將導致 niraparib 相對價格較高。PBAC 建議採用與 BRCAm 相同的相對治療時間（即 18.7 個月（ $25.0/20.9 \times 15.66$ ）與 15.66 個月）。

B、PBAC 指出在 2022 年 3 月時即建議，比較 niraparib 與 olaparib（BRCAm）之 CMA 應納入住院費用（血小板減少症及貧血）及監測費用（全套血液檢查及血壓監測）進行分析；PBAC 指出本次 CMA 納入監測費用是合適的，另考量到與 niraparib 比較 olaparib 及 bevacizumab 合併用藥將可能提高其毒性負擔，然而本次 CMA 尚未納入安全成本的考量。

廠商於 2023 年 7 月提交更新的財務評估及 CMA，調整等效劑量與 BRCAm 族群一致，住院費用中納入不良事件（血小板減少症及貧血）及監測（全套血液檢查及血壓監測）費用。PBAC 指出 niraparib 應在符合 CMA 情境的基礎下上市，故其整體財務影響將不會增加，而因 CMA 住院費用的調整，將使 PBS/RPBS 成本些微降低。PBAC 認為調整後的 CMA 是合理的，並解決了前次會議中提出之問題。

(二) 建議者之財務影響推估

建議者建議若健保署同意擴增本品用於治療 HRD 陽性 BRACwt 的晚期卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌，經第一線含鉑類化療後具有完全或部分反應之病人做為維持治療，將降低本品健保支付價，並預估未來五年（2024 年至 2028 年）本品新增使用人數約為第一年 60 人至第五年 130 人，其中擴增給付範圍(BRCAwt 族群)部分新增使用人數約為第一 50 人至第五年 110 人，目前已給付之 BRCAm 族群之新增使用人數約為第一年 10 人至第五年 30 人。若僅考慮本品藥費，財務影響約為第一年 6,300 萬元至第五年 1.38 億元；若同時考慮被取代品增加之藥費，財務影響約為第一年 9,300 萬元至第五年 1.86 億元。以下詳述計算過程及邏輯：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 臨床地位

建議者認為目前健保無給付藥品可用於「HRD 陽性 BRACwt 族群的晚期卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人」之維持治療，故針對本品擴增用於 HRD 陽性 BRACwt 族群設定為新增關係；對於目前已給付之 BRCAm 族群，則假設因本品降價可能增加市佔率故為取代關係。

2. 目標族群

建議者設定目標族群為「晚期高度惡性表皮卵巢癌」及「原發性腹膜癌」病人，經第一線含鉑類化療後具有完全或部分反應之病人族群（參數設定詳如表十五），約為第一年 280 人至第五年 340 人。

表 十五 建議者設定之目標族群參數

項目	數據
新診斷之高度惡性表皮卵巢癌	參考 2015 年至 2020 年症登記年報[48]卵巢癌病人數據、扣除 2015 年至 2020 年 0 歲至 19 歲平均病人數，再依文獻設定表皮卵巢癌比例為 90%、高度惡性 ¹³ 比例為 59.9%、晚期（FIGO III-IV期）卵巢癌比例為 43.7%，計算新診斷之晚期高惡性表皮卵巢癌為第一年約 380 人至第五年約 460 人。
原發性腹膜癌	參考 2020 年 Lynparza (olaparib) 醫療科技評估報告[49]之「卵巢癌與原發性腹膜癌人數大約為 10:1」，計算未來五年病人數約第一年 160 人至第五年 200 人。
第一線含鉑類化療比例	參考 2020 年癌症登記年報[48]，93%病人會在診斷後接受第一線含鉑治療。
完全或部分反應比例	參考已發表文獻[50]，80%病人可以達到完全或部分反應。
使用 PARP 抑制劑比例	經諮詢多位臨床醫師表示，上述病人約 70%後續接受 PARP 抑制劑作為維持治療。

3. 本品使用人數

建議者預估本品擴增給付並降價後，本品新增使用人數在第一年約 60 人至第五年 130 人。

¹³ 高度惡性係指組織分化程度為 grade 3 或 high-grade 者。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(1). HRD 陽性 BRCAwt 族群

建議者預估本品擴增給付於 HRD 陽性 BRCAwt 族群後，依據基因檢測的使用比例、基因突變比例；以及擴增給付族群（HRD 陽性且 BRCA 原生型）只能選用本品，故未來五年本品市佔率均設定為 100%，估算在此族群中本品新增使用人數約為第一年 50 人至第五年 110 人（相關參數來源詳如表十六）。

表 十六 建議者設定之 HRD 陽性 BRCAwt 族群各基因檢測及其基因突變比例

項目	數據
(1)接受 BRCA 檢測比例	建議者假設 50%病人接受 BRCA 檢測。
● BRCAwt 比例	參考 Lynparza (olaparib) 醫療科技評估報告[49]中之 BRCA 1/2 基因突變高推估比例為 20%，故假設 BRCAwt 比例為 80%。
(2)接受 HRD 檢測比例	建議者假設 50%病人接受 HRD 檢測。
● HRD 陽性比例	根據文獻[51]指出亞洲族群 HRD 陽性比例為 68.7%，其中 BRCAmut 佔 52.2%、BRCAwt 佔 47.8%
● HRD 陽性中 BRCAwt 比例	

(2). BRCAm 族群

本品目前已給付於 BRCAm 族群之病人，由於建議者假設新情境中半數接受 HRD 檢測病人之 BRCAm 比例（ $68.7\% \times 52.2\% = 35.9\%$ ），較原情境中接受 BRCA 檢測之 BRCAm 比例（20%）高，使得新情境 BRCAm 人數逐年增加（相關參數來源詳如表十七）；此外建議者假設 BRCAm 族群病人未來五年本品市佔率自原情境的 40%至 41.5%略增加至新情境的 40.5%至 44.8%，使得新情境使用本品人數增加，據此推估本品新增使用人數為約第一年 10 人至第五年 30 人。

表 十七 建議者設定之 BRCAmut 族群各基因檢測及其基因突變比例

項目	數據
原情境	
(1)接受 BRCA 檢測比例	建議者假設 100%病人接受 BRCA 檢測。
● BRCAm 比例	參考 Lynparza (olaparib) 醫療科技評估報告[49]中之 BRCA 1/2 基因突變高推估比例為 20%。
新情境	
(1)接受 BRCA 檢測比例	建議者假設 50%病人接受 BRCA 檢測。
● BRCAm 比例	參考 Lynparza (olaparib) 醫療科技評估報告[49]中之 BRCA 1/2 基因突變高推估比例為 20%。
(2)接受 HRD 檢測比例	建議者假設 50%病人接受 HRD 檢測。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

● HRD 陽性比例	根據文獻[51]指出亞洲族群 HRD 陽性比例為 68.7%，其中 BRCAmut 佔 52.2%、BRCAwt 佔 47.8%
• HRD 陽性中 BRCAm 比例	

4. 本品年度藥費

BRCAwt 族群及 BRCAm 族群新增之本品年度藥費在第一年約 6,300 萬元至第五年約 1.38 億元。

(1). HRD 陽性 BRCAwt 族群

建議者參考仿單以每人每日劑量 200 mg，推算本品降價後每人年藥費約 140 萬元；治療時間參考 PRIMA 試驗中 HRD 陽性且 BRCAwt 族群之無惡化存活期 19.4 個月進行計算，推估本品年度藥費為第一年 6,400 萬元至第五年約 1.22 億元。

(2). BRCAm 族群

用法用量參考仿單，以每人每日劑量 200 mg 估算，使用時間則參考給付規定以 2 年計算，合計新增使用人數增加之藥費及因降價節省之藥費後，新增本品年度藥費為第一年約節省 110 萬元至第五年增加約 1,500 萬元。

5. 被取代品藥費

新情境 BRCAm 族群中每年約 9 至 12 人新增使用被取代品 Lynparza。用法用量參考仿單，價格依據健保給付價格，使用時間則參考給付規定以 2 年計算，新增之年度藥費在第一年約 3,000 萬元至第五年約 4,800 萬元。

6. 財務影響

建議者預估本品擴增適應症至 HRD 陽性及 BRCAwt 病人後，此族群之財務影響約為第一年 6,400 萬元至第五年約 1.22 億元，若同時考量 BRCAm 族群部分新增之藥費，財務影響約為第一年 6,300 萬元至第五年約 1.38 億元，若再將被取代品 Lynparza 新增之藥費納入考量則財務影響約為第一年 9,300 萬元至第五年 1.86 億元。

(三) 本報告之財務影響推估

本報告認為建議者設定之高度惡性參數具有高度不確定性，因而設定兩種情境分別進行財務影響評估：【情境一】在目標族群的設定中高度惡性與卵巢癌晚

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

期（FIGO III 或 IV）比例可能有高度相關性，建議者假設兩參數間無相關性而以參數相乘方式計算目標族群人數故有低估之虞，本報告依據 2020 年癌症登記檔分析結果中晚期上皮卵巢癌病人之高度惡性比例(grade≥3 或 high grade)進行推估；【情境二】考量本品適應症及健保給付規定均無「高度惡性」之限制，故於此情境中暫不將此參數納入計算。

有關 BRCAm 比例，建議者係分別以不同檢測工具進行設定，致新情境中 BRCAm 人數逐年增加，然本次係擴增給付 HRD 陽性 BRCAwt 族群，應不致增加 BRCAm 族群人數，故本報告調整為以本品臨床試驗數據估算 BRCAm 人數。此外，由於新情境之 BRCAm 族群人數增加，且建議者假設此族群在擴增給付後因本品降價使得本品市佔率增加，故新情境中此族群使用本品與被取代品人數皆增加，雖擴增給付後因本品降價抵銷部分藥費，但新情境下 BRCAm 族群使用本品藥費自第二年起仍呈現增加趨勢，被取代品藥費亦逐年增加，然建議者之財務影響評估中未考量減少之部分，故本報告亦進行校正。其他調整的參數包含晚期卵巢癌比例、使用 PARP 抑制劑比例、基因檢測項目比例（HRD 檢測比例）等，另考量基因檢測納入給付的可能性，亦針對病人接受 HRD 檢測比例進行敏感度分析。

1. 臨床地位

本報告檢視健保給付規定，對於建議者假設「HRD 陽性 BRCAwt 族群的晚期卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人」接受維持治療者，本品臨床地位為新增關係，已給付之 BRCAm 族群假設為取代關係，本報告認為應屬合理。

2. 目標族群

本報告沿用建議者設定之參數如表皮卵巢癌比例、原發性腹膜癌比例、接受含鉑化療及具有治療反應比例，另針對具有不確定性之參數進行調整，估計未來五年目標族群人數【情境一】約為第一年 550 人至第五年 620 人；【情境二】約為第一年 680 人至第五年 770 人（調整之參數及來源詳如表十八）。

表 十八 本報告調整之目標族群參數及來源

項目	數據
新診斷之表皮卵巢癌人數	- 參考 2017 年至 2021 年癌症登記年報[48]卵巢癌病人數據、扣除當年 0 歲至 19 歲平均病人數，以複合成長率進行推估。 - 晚期（第III-IV期）卵巢癌比例，以 2017 年至 2021 年癌症登記年報[48]中平均晚期卵巢癌比

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	例調整為 48%。 • 本報告認為建議者設定之晚期（FIGO III 或 IV）比例與高度惡性比例具有高度相關性，若以不同參數來源分別進行推估，將具有高度不確定性，另考量本品適應症及相關給付規定，故設定兩種情境分別進行財務影響評估： ➢ 情境一：依據 2020 年癌症登記檔晚期表皮卵巢癌之高度惡性¹⁴比例約 76.5%，估計新診斷之晚期高度惡性之表皮卵巢癌為第一年約 570 人至第五年約 640 人。 ➢ 情境二：考量本品適應症及健保給付規定均無高度惡性之限制，故於此情境中暫不將此參數納入計算，估計新診斷之晚期表皮卵巢癌為第一年約 740 人至第五年約 840 人。
使用 PARP 抑制劑比例	建議者雖經諮詢多位專家及參考過去相關醫療科技評估報告假設 70%病人使用 PARP 抑制劑進行維持治療，但本報告考量目前 PARP 抑制劑（包含本品及 olaparib）為口服劑型有其服藥方便性之優勢，且目前實務上有「Care BRCA 基因檢測補助計劃」及「Care HRD 基因檢測補助計劃」，此外，臨床試驗中本品相較於安慰劑組有較長之無疾病惡化存活期（21.9 個月 vs.10.4 個月）。在考量實務有補助基因檢測計畫及本品之臨床效益後，本報告認為符合給付條件可能使用 PARP 抑制劑病人比例可能更高，若依建議者之假設可能低估人數，故暫不將此參數納入計算。

3. 本品使用人數

本報告沿用建議者假設，僅調整 BRCAm 比例，預估本品擴增給付並降價後，新增使用人數【情境一】約為第一年 90 人至第五年 220 人；【情境二】約為第一年 110 人至第五年 270 人。

(1). HRD 陽性 BRCAwt 族群

¹⁴高度惡性比例係以 2020 年癌症登記檔中晚期（FIGO III 或 IV）表皮卵巢癌病人中病理分級 / 分化欄位中屬分化不良、未分化、Grade 3 以上及 High grade 之病人比例（以病理分級 / 分化欄位進行判別）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

有關 BRCAm 比例，建議者係分別以不同檢測工具進行設定，使得 HRD 檢測陽性且 BRCAm 比例 (35.9%) 高於 BRCA 檢測之 BRCAm 比例 (20%) 不少，導致新情境中 BRCAm 人數逐年增加 (每年增加約 20 餘人)，然本次係擴增給付 HRD 陽性 BRCAwt 族群，應不致增加 BRCAm 族群人數。故本報告不分檢測工具，參考本品臨床試驗 (PRIMA) 調整 BRCAm 比例為 33%，即 BRCAwt 比例為 67%，其餘參數依建議者假設，據此估算此族群中本品新增使用人數，【情境一】約為第一年 90 人至第五年 200 人；【情境二】約為第一年 110 人至第五年 250 人。惟使用不同工具進行基因檢測之比例具有不確定性，故後續將進行敏感度分析。

(2). BRCAm 族群

調整 BRCAm 比例為 33% 並沿用建議者假設之其他參數，預估 BRCAm 族群之本品新增使用人數【情境一】為第一年 1 人至第五年 14 人；【情境二】為第一年 1 人至第五年 18 人。本品年度藥費

根據本品仿單資訊及相關文獻，檢視建議者對於本品每人年藥費及治療時間之設定，應屬合理。依據上述本品新增使用人數，推估新增之本品年度藥費【情境一】約為第一年 7,700 萬元至第五年 1.85 億元，其中 HRD 陽性 BRCAwt 族群在第一年約 1.27 億元至第五年 2.28 億元，BRCAm 族群在第一年約節省 5,000 萬元至第五年約節省 4,300 萬元；【情境二】約為第一年 1.0 億元至第五年 2.31 億元，其中 HRD 陽性 BRCAwt 族群在第一年約 1.56 億元至第五年 2.83 億元，BRCAm 族群在第一年約節省 5,700 萬元至第五年約節省 00 萬元。

5. 被取代品藥費

由於「HRD 陽性 BRCAwt 族群的晚期卵巢癌、輸卵管或原發性腹膜癌病人」接受維持治療者中，BRCAm 族群可使用之健保給付藥品僅有本品及 Lynparza，故扣除建議者假設之本品市佔率即為被取代品 Lynparza 之市佔率。而建議者設定 BRCAm 族群在擴增給付後本品市佔率將微幅上升，將使得被取代品 Lynparza 使用人數減少使得藥費減少，故本報告將被取代品藥費納入分析。新情境下 BRCAm 族群中 Lynparza 使用人數在【情境一】為第一年減少 1 人至第五年減少 14 人；藥費約為第一年減少 170 萬元至第五年減少 2,400 萬元；【情境二】第一年減少 1 人至第五年減少 18 人；藥費約為第一年減少 170 萬元至第五年減少 3,100 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

6. 財務影響

本報告預估本品擴增適應症至 HRD 陽性及 BRCAwt 病人後之財務影響，係以擴增給付規定後新增本品年度藥費及被取代品藥費進行計算，推估財務影響【情境一】約為第一年增加 7,500 萬元至第五年增加 1.61 億元；【情境二】約為第一年增加 9,800 萬元至第五年增加 2.00 億元（詳如表二十）。

表 二十 本報告之財務影響推估

項目	情境一：高度惡性晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌 (第一年至第五年)	情境二：晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌 (第一年至第五年)
目標族群	約 550 人至 620 人	約 680 人至 770 人
新增本品使用人數	約 90 人至 220 人	約 110 人至 270 人
新增本品年度藥費	約 7,700 萬元至 1.85 億元	1.0 億元至 2.3 億元
被取代品藥費	約減少 170 萬元至 減少 2,400 萬元	約減少 170 萬元至 減少 3,100 萬元
財務影響	約增加 7,500 萬元至 增加 1.61 億元	約增加 9,800 萬元至 增加 2.00 億元

7. 敏感度分析

- (1) 調低 HRD 陽性及 BRCAwt 病人選擇 HRD 檢測比例為第一年 20%至第五年 30%：建議者設定 HRD 陽性且 BRCAwt 病人於 HRD 檢測比例每年約各 50%，本報告認為此假設具有高度的不確定性。主要基於目前 BRCA 檢測自費價格明顯低於 HRD 檢測，且諮詢臨床專家認為目前 HRD 檢測尚未標準化，可能選擇 BRCA 檢測的比例較高，因此假設病人會選擇 HRD 檢測的比例由原本各年的 50%，調降為第一年 20%至第五年 30%。
- (2) 調高 HRD 陽性及 BRCAwt 病人選擇 HRD 檢測比例為 100%，並納入 HRD 檢驗費用：考量到基因檢測納入給付的可能性，而擴增給付後 HRD 檢測為必要之給付條件，故分析 HRD 檢測納入給付之情境，將 HRD 陽性及 BRCAwt 病人選擇 HRD 檢測比例設定為 100%，並在其他醫療費用部分納入 HRD 檢驗費用。

建議者與本報告之評估結果整理如表二十一：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表 二十一 建議者與本報告之財務影響推估及敏感度分析

項目	建議者：高度惡性晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌(第一年至第五年)	CDE 情境一：高度惡性晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌(第一年至第五年)			CDE 情境二：晚期卵巢、輸卵管或原發性腹膜癌(第一年至第五年)		
		基礎分析	敏感度分析 1	敏感度分析 2	基礎分析	敏感度分析 1	敏感度分析 2
參數設定： <u>HRD 陽性</u> <u>且 BRCAwt</u> <u>病人</u>	HRD 檢測比例為 50%	HRD 檢測比例為 50%	HRD 檢測比例為 20%至 30%	HRD 檢測比例為 100%，且納入 HRD 檢驗費用	HRD 檢測比例為 50%	HRD 檢測比例為 20%至 30%	HRD 檢測比例為 100%，且納入 HRD 檢驗費用
本品年度藥費(A)	增加 6,300 萬元至 1.38 億元	增加 7,700 萬元至 1.85 億元	增加 40 萬元至 9,000 萬元	增加 2.02 億元至 4.14 億元	增加 1.00 億元至 2.31 億元	增加 540 萬元至 1.1 億元	增加 2.56 億元至 5.13 億元
被取代品藥費(B)	增加 3,000 萬元至 4,800 萬元	減少 170 萬元至 2,400 萬元	減少 170 萬元至 2,400 萬元	減少 170 萬元至 2,400 萬元	減少 170 萬元至 3,100 萬元	減少 170 萬元至 3,100 萬元	減少 170 萬元至 3,100 萬元
其他醫療費用(C)	-	-	-	增加 3,900 萬元至 4,400 萬元	-	-	增加 4,800 萬元至 5,400 萬元
財務影響(D=A+B+C)	增加 9,300 萬元至 1.86 億元	增加 7,500 萬元至 1.61 億元	節省 130 萬元至增加 6,600 萬元	增加 2.39 億元至 4.34 億元	增加 9,800 萬元至 2.00 億元	增加 370 萬元至 8,200 萬元	增加 3.02 億元至 5.36 億元

註：建議者假設 BRCA 基因檢測之 BRCAm 比例 20%、HRD 陽性且 BRCAm 比例 35.9%；本報告假設病人之 BRCAm 比例為 33%

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 6 月藥品專家諮詢會議討論，另建議者於本案醫療科技評估報告完成後函覆健保署並更新財務影響評估資料。本報告根據藥品專家諮詢會議結論之建議給付條件並參考建議者調整之財務影響更新財務評估結果，推估本品新增使用人數在第一年至第五年約為 80 人至 200 人（BRCAwt/HRD 陽性族群約為 80 人至 190 人、BRCAm 族群約為 0 人至 10 人），新增本品年度藥費約 0.66 億元至 1.70 億元（BRCAwt/HRD 陽性族群約為 1.11 億元至 2.12 億元、BRCAm 族群則約減少 0.45 億元至減少 0.41 億元），被取代品藥費約減少 0 元至減少 0.21 億元，第一年至第五年整體財務影響約 0.66 億元至 1.50 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆同意在特殊情況下(包括商業協議、降價、比較品上市之前提、孤兒藥標準或癌症藥品基金給付模式等)建議給付本品。以上報告對於經濟評估的評論大致相似，多對於分析族群未完全符合本品送審適應症、比較策略未符合當地情境，以及模型中療效參數有高度不確定性等具有疑慮。

澳洲醫療服務諮詢委員會(MSAC)於 2023 年 3 月做出「給付 HRD 檢測，以判斷 PARP 抑制劑的使用資格」之建議後，澳洲 PBAC 亦於同年 7 月更新評估報告，建議收載 niraparib 用於治療 HRD 陽性 BRCAwt 之高度惡性(high grade)晚期上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人之維持治療，並明列 Myriad MyChoice® HRD 檢驗以基因體不穩定評分 (genomic instability score, gis) ≥ 42 分判斷為 HRD 陽性。PBAC 之建議主要基於廠商更新後之財務評估及 niraparib 與 olaparib 比較之最低成本分析 (CMA) 結果，認為本品不劣於 olaparib(後者於同年 7 月會議中亦建議收載)，此外，建議本品應在符合 CMA 情境的基礎下上市，整體財務影響將不會增加，且因 CMA 中住院費用的調整，將使 PBS/RPBS 成本些微降低。

(二) 財務影響

1. 建議者預估本品擴增適應症至 HRD 陽性及 BRCAwt 病人後，未來五年(2024 年至 2028 年)新增使用人數約為第一年 60 人至第五年 130 人，新增本品年度藥費約為第一年 6,300 萬元至第五年約 1.38 億元，被取代品藥費約為第一年增加約 3,000 萬元至第五年約 4,800 萬元，若同時考慮本品與被取代品藥費，整體財務影響約為第一年 9,300 萬元至第五年 1.86 億元。
2. 本報告考量建議者財務影響估算情境與建議之給付範圍不一致，故設定兩種情境並調整晚期卵巢癌比例、晚期癌之高度惡性腫瘤比例、使用 PARP 抑制劑比例及 BRCAm 比例後重新估算財務影響之結果如下：

【情境一】高度惡性晚期癌：目標族群為高度惡性(high grade)之晚期癌病人。預估本品擴增適應症至 HRD 陽性及 BRCAwt 病人後，本品新增使用人數約為第一年 90 人至第五年 220 人，新增本品年度藥費為第一年 7,700 萬元至第五年 1.85 億元，被取代品藥費約為第一年減少 170 萬元至第五年減少 2,400 萬元，財務影響約為第一年增加 7,500 萬元至第五年增加 1.61 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

敏感度分析結果顯示，調低 HRD 檢測比例為第一年 20%至第五年 30%，財務影響為第一年節省 130 萬元至第五年增加 6,600 萬元；調高 HRD 檢測比例至 100%並納入 HRD 檢驗費用後，整體財務影響為第一年增加 2.39 億元至第五年增加 4.34 億元。

【情境二】晚期癌：不論是否為高度惡性之晚期癌皆納入目標族群。本品新增使用人數約為第一年 110 人至第五年 270 人，新增本品年度藥費為第一年 1.00 億元至第五年 2.31 億元，被取代品藥費約為第一年減少 170 萬元至第五年減少 3,100 萬元，財務影響約為第一年增加 9,800 萬元至第五年增加 2.00 億元。

敏感度分析結果顯示，調低 HRD 檢測比例為第一年 20%至第五年 30%，財務影響為第一年增加 370 萬元至第五年增加 8,200 萬元；調高 HRD 檢測比例至 100%並納入 HRD 檢驗費用後，整體財務影響為第一年增加 3.02 億元至第五年增加 5.36 億元。

3. 本報告根據 2024 年 6 月藥品專家諮詢會議結論之建議給付條件並參考建議者調整後之財務影響更新財務評估結果，推估未來五年本品新增使用人數約為 80 人至 200 人，新增本品年度藥費約 0.66 億元至 1.70 億元，整體財務影響約 0.66 億元至 1.50 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer - Version 2.2023 National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Published 2023. Accessed November 23, 2023.
2. Gonzalez-Martin A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(10): 833-848.
3. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Ray-Coquard I, et al. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 276-287.
4. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION - Niraparib (Zejula) [PC0224]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10224NiraparibO_C_fnRec_pERC%20Chair%20Approved_Post29Apr2021_final.pdf. Published 2021. Accessed November 23, 2023.
5. Public Summary Document - Niraparib (Zejula®) - July 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/niraparib-psd-july-2021.pdf>. Published 2021. Accessed November 23, 2023.
6. Public Summary Document - Niraparib (Zejula®) - March 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/niraparib-psd-march-2022.pdf>. Published 2022. Accessed November 23, 2023.
7. Public Summary Document - Niraparib (Zejula®) - March 2023 - July 2023 PBAC meetings. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/niraparib-psd-march-2023-july-2023.pdf>. Published 2023. Accessed December 1, 2023.
8. Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- [TA673]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta673>. Published 2021. Accessed November 23, 2023.
9. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25): 2391-2402.
 10. Barretina-Ginesta MP, Monk BJ, Han S, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-line ovarian cancer in the PRIMA trial. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 17588359221126149.
 11. Chase DM, Marin MR, Backes F, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced ovarian cancer patients - Pooled analysis from the PRIMA trial. *Gynecol Oncol* 2022; 166(3): 494-502.
 12. O'Cearbhaill RE, Perez-Fidalgo JA, Monk BJ, et al. Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: A post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Gynecol Oncol* 2022; 166(1): 36-43.
 13. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023; 189: 112908.
 14. Herzog TJ, Wahab SA, Mirza MR, et al. Optimizing disease progression assessment using blinded central independent review and comparing it with investigator assessment in the PRIMA/ENGOT-ov26/GOG-3012 trial: challenges and solutions. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(11): 1733-1742.
 15. Mirza MR, Gonzalez-Martin A, Graybill WS, et al. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer* 2023; 129(12): 1846-1855.
 16. Li N, Zhu J, Yin R, et al. Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9(9): 1230-1237.
 17. Ontario H. Homologous Recombination Deficiency Testing to Inform Patient Decisions About Niraparib Maintenance Therapy for High-Grade Serous or Endometrioid Epithelial Ovarian Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2023; 23(5): 1-188.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

18. Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(12): 1606-1622.
19. Medical Services Advisory Committee Public Summary Document - Application No. 1658 - Testing of tumour tissue to determine a positive homologous recombination deficiency (HRD) status in women newly diagnosed with advanced (FIGO stage III-IV) high grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer for access to PBS olaparib. Australian Government Department of Health and Aged Care. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1658-public>. Published 2022. Accessed November 23, 2023.
20. Medical Services Advisory Committee Public Summary Document - Application No. 1658.1 - Testing of tumour tissue to determine a positive homologous recombination deficiency status in women newly diagnosed with advanced (FIGO stage III-IV) high grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer for access to PBS olaparib. Australian Government Department of Health and Aged Care. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1658.1-public>. Published 2023. Accessed November 23, 2023.
21. Medical Services Advisory Committee Public Summary Document - Application No. 1726 - Testing of tumour tissue to determine a positive homologous recombination deficiency status in women newly diagnosed with advanced (FIGO stage III-IV) high grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, for access to PBS niraparib. Australian Government Department of Health and Aged Care. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1726-public>. Published 2023. Accessed November 23, 2023.
22. Stewart MD, Merino Vega D, Arend RC, et al. Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays. *Oncologist* 2022; 27(3): 167-174.
23. CLIA - Clinical Laboratory Improvement Amendments Database. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfClia/search.cfm>. Published 2019. Accessed November 23, 2023.
24. 臺大醫院基因醫學部 - 臨床檢驗項目. 國立臺灣大學醫學院附設醫院. <https://www.ntuh.gov.tw/gene/Fpage.action?muid=788&fid=598>. Published 2023. Accessed November 23, 2023.
25. Myriad myChoice HRD 台灣網站 . Myriad Genetics.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.mychoicetw.com/>. Published 2020. Accessed November 23, 2023.
26. FoundationOne ® CDx 產品介紹 . 羅氏基準醫學 .
https://www.foundationmedicine.com.tw/product_cdx.html. Published 2023.
Accessed December 6, 2023.
 27. 國際媒體焦點：慧智基因與 SOPHiA GENETICS 合作研發 HRD 檢測. 慧智基因 . <https://www.sofivagenomics.com.tw/zh-tw/News/1/470>. Published 2022. Accessed November 23, 2023.
 28. 「慧智 HRD 檢測」衛教資訊 . 慧智基因 .
<https://www.sofivagenomics.com.tw/zh-tw/Product/3/5/item/97>. Accessed November 23, 2023.
 29. ACTHRD™ 帕癌檢®+ 癌症基因檢測 . 行動基因 .
https://www.actgenomics.com/professional_product.php?id=5. Published 2022.
Accessed November 23, 2023.
 30. 【illumina】TruSight Oncology 500. 均泰生物科技股份有限公司 .
<https://www.gtbiotech.com.tw/product/prodetail/21>. Accessed November 23, 2023
 31. 弘晉有限公司 - PRODUCT LIST - AmoyDx. 弘晉有限公司 .
<https://www.hongjing.com.tw/page/product/list.aspx?num=2145>. Accessed November 23, 2023.
 32. FoundationOne®CDx. FOUNDATION MEDICINE, INC.
<https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx>. Published 2023.
Accessed December 7, 2023.
 33. Fumagalli C, Betella I, Ranghiero A, et al. In-house testing for homologous recombination repair deficiency (HRD) testing in ovarian carcinoma: a feasibility study comparing AmoyDx HRD Focus panel with Myriad myChoiceCDx assay. *Pathologica* 2022; 114(4): 288-294.
 34. illumina TruSight™ Oncology 500 HRD data sheet. Illumina, Inc.
<https://www.illumina.com/content/dam/illumina/gcs/assembled-assets/marketing-literature/tso500-hrd-data-sheet-m-gl-00748/tso500-hrd-data-sheet-m-gl-00748.pdf>. Published 2023. Accessed December 6, 2023.
 35. Weichert W, Qiu P, Lunceford J, et al. Assessing homologous recombination deficiency (HRD) in ovarian cancer: Optimizing concordance of the regulatory-approved companion diagnostic and a next-generation sequencing (NGS) assay kit. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16_suppl): e17571-e17571.
 36. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M, Matsumura N. Homologous

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep* 2020; 10(1): 2757.
37. Wen H, Feng Z, Ma Y, et al. Homologous recombination deficiency in diverse cancer types and its correlation with platinum chemotherapy efficiency in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 550.
 38. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(15): 3764-3773.
 39. Stires H, Zhang Z, McShane L, et al. Assessing Variability Across HRD Assays: Findings from the Friends' HRD Harmonization Project. Friends of Cancer Research. <https://friendsofcancerresearch.org/wp-content/uploads/AMP-Poster-FINAL.pdf>. Published 2022. Accessed December 11, 2023.
 40. Stires H, Li M-C, McShane LM, et al. An Analysis of 13 Independently Performed Assays to Measure Homologous Recombination Deficiency Using 90 Freshly Extracted High Grade Serous Ovarian Tumors: Findings from the Friends of Cancer Research HRD Harmonization Project. Friends of Cancer Research. https://friendsofcancerresearch.org/wp-content/uploads/20221002-AACR-Ov-Ca-Poster_FINAL.pdf. Published 2023. Accessed.
 41. Li C-F, Chen S-J, Tan KT, Tse K-P, Wang W-F. Performance and clinical utility of homologous recombination deficiency (HRD) determined by genome-wide loss of heterozygosity (LOH). *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16_suppl): e15025-e15025.
 42. Scaranti M, Yamamoto GL, Sousa RG, Paniza ACJ, Milanezi F, Scapulatempo-Neto C. Distribution of homologous recombination deficiency (HRD) and BRCA mutations (m) detected by HRD-One test among Brazilian patients (pts) with newly diagnosed advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16_suppl): e17600-e17600.
 43. Buisson A, Saintigny P, Pujade-Lauraine E, et al. A deep learning solution for detection of homologous recombination deficiency in ovarian cancer using low pass whole-genome sequencing: Evaluation of the analytical performance. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16_suppl): e17599-e17599.
 44. Weichert W, Lukashchuk N, Yarunin A, et al. 216 An evaluation of the performance of molecular assays to identify homologous recombination

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- deficiency-positive tumours in ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31(Suppl 3): A366-A366.
45. Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer [TA693]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/resources/olaparib-plus-bevacizumab-for-maintenance-treatment-of-advanced-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal-cancer-pdf-82609438840261>. Published 2021. Accessed December 11, 2023.
 46. Ni J, Guo W, Zhao Q, et al. Homologous Recombination Deficiency Associated With Response to Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer Patients: The First Real-World Evidence From China. *Front Oncol* 2021; 11: 746571.
 47. Consortium, S. M. (2021). "niraparib (Zejula®) is accepted for use within NHSScotland.".from <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/niraparib-zejula-full-smc2338/>.
 48. 衛生福利部國民健康署．癌症登記報告．
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed December 11, 2023.
 49. 財團法人醫藥品查驗中心．令癌莎膜衣錠 (Lynparza Film-coated Tablets) 醫療科技評估報告．
https://www3.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2020%E5%B9%B4/175_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%8804_Lynparza.pdf. Published 2020. Accessed December 12, 2023.
 50. Kristensen GB, Vergote I, Stuart G, et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 Suppl 2: 172-177.
 51. Ni J, Guo W, Zhao Q, et al. Homologous Recombination Deficiency Associated With Response to Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer Patients: The First Real-World Evidence From China. *Front Oncol* 2021; 11: 746571.
 52. Chao A, Chang TC, Lapke N, et al. Prevalence and clinical significance of BRCA1/2 germline and somatic mutations in Taiwanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7(51): 85529-85541.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期 2023 年 11 月 22 日止)		
#1	(niraparib OR zejula) AND ovarian Filters applied: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	43
Embase (搜尋日期 2023 年 11 月 22 日止)		
#1	niraparib OR zejula	2994
#2	'ovary cancer'	154779
#3	#1 AND #2	1615
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	256
Cochrane Library (搜尋日期 2023 年 11 月 22 日止)		
#1	niraparib OR zejula	275
#2	"ovarian cancer"	6549
#3	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	3002
#4	#2 OR #3	7209
#5	#1 AND #4	204