



# 坦克干膜衣錠及速威干軟膠囊 (Daklinza Tablet 30mg,60mg 及 Sunvepra Capsule 100mg)

## 醫療科技評估報告

### 「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	坦克干膜衣錠 30 毫克/60 毫克(Daklinza)、速威干軟膠囊 100 毫克(Sunvepra)	成分	Daclatasvir Asunaprevir
建議者	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
含量規格劑型	Daklinza：30mg/60mg 膜衣錠 Sunvepra：100mg 軟膠囊		
主管機關許可適應症	<p>1. Daclatasvir 與 Asunaprevir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。</p> <p>2. Daclatasvir 與 Asunaprevir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1 型感染症。</p>		
目前健保已給付之適應症內容	無		
此次建議健保給付之適應症內容	慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 治療 C 型肝炎相關 ICD code： ICD-9-CM: 070.70、070.4、070.5 ICD-10-CM: B17.1、B18.2		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，(1) 限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(2) 上述患者如有 NS5A 抗藥相關變異株(L31 或 Y93)或非代償性(decompensated)肝硬化者，則不適用此藥物		
建議療程	Daclinza 60mg 每日口服 1 次合併 Sunvepra 100mg 每日口服 2 次		

治療 24 週

## 醫療科技評估報告摘要

## 摘要說明：

一、 案由：台灣必治妥施貴寶股份有限公司建議健保新收載藥品 daclatasvir (商品名 Daklinza)與 asunaprevir (商品名 Sunvepra)用於「慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 治療：(1) 限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(2) 上述患者如有 NS5A 抗藥相關變異株(L31 或 Y93)或非代償性(decompensated)肝硬化者，則不適用此藥物」之適應症。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二

三、 相對療效與安全性(人體健康)：

相對療效實證主要文獻搜尋共採納 5 篇臨床試驗結果，一篇為 daclatasvir 合併 asunaprevir 與安慰劑相比用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之隨機分派臨床試驗 HALLMARK-DUAL[17]，一篇為於日本執行 daclatasvir 合併 asunaprevir 與 telaprevir 合併 PR 治療相比用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之隨機分派臨床試驗[18]，一為於日本執行 daclatasvir 合併 asunaprevir 用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之開放性無對照臨床試驗[30]，一為追蹤期中位數達 27 個月之日本小型研究，說明以 daclatasvir 與 asunaprevir 治療慢性 C 型肝炎患者達 SVR 之患者其肝炎與肝纖維化之相關指標改善之程度[11]。一為關於 HALLMARK-DUAL 試驗之韓國與台灣患者次族群分析之摘要[31]。

各試驗之結果摘要如下：

(1) HALLMARK-DUAL 試驗及相關分析[17, 31]

在分層分析時，達到 SVR12 的比例在不同的性別、年齡、種族、BMI 或是 IL28B 之基因型別與肝硬化狀態上都沒有顯著的差異。有肝硬化的族群達 SVR12 比例為 84%，沒有肝硬化的族群達到 SVR12 的比例則為 85%。在其他次族群分析時，採用多因子迴歸分析時僅發現 HCV RNA 量 $\geq$ 800000 IU/ml 與 NS5A 抗藥性相關之變異病毒株(L31 或 Y93 變異之型別)與較低的 SVR12 比例有關。具 NS5A-L31 變異株之受試者僅有 41%達 SVR12；具 NS5A-Y93 的受試者僅有 38%達 SVR12。

(2) 於日本執行之第三期無對照臨床試驗[30]

在有肝硬化的患者中，達 SVR24 的比例有 90.9%，而無肝硬化的患者達 SVR24 的比例有 84%。IL28B 基因型為 CC 之患者 SVR24 的比例為 84.5%，non-CC 之族群

SVR24 比例為 84.8%。服藥配合度達 95% 以上的患者有 92.7% 達到 SVR24，而服藥配合度未達 95% 的患者只有 31% 達到 SVR24 (但服藥配合度未達 95% 者其中有約一半的患者是因為治療無效而終止治療，使配合度未達 95%)。

(3) 於日本執行之第三期隨機分派對照臨床試驗，對照組為 telaprevir 使用 12 週合併 PR 治療 24 週[18]

在次族群分析時發不論針對年齡、性別、FibroTest score、HCV RNA 病毒量、IL28B 基因型作分層分析，daclatasvir 合併 asunaprevir 的組別皆有顯著較高的比例達到 SVR12，然 telaprevir 合併 PR 組中並未扣除中途停止治療者。

共有 119 位患者進入未曾治療過之 daclatasvir 合併 asunaprevir 組，最終中有 90.8% 的患者完成治療；另有 111 位進入 telaprevir 合併 PR 組，最終僅有 67.6% 的患者完成治療。中斷治療的主要原因是因為不良反應與治療無效。Daclatasvir 合併 asunaprevir 組別中有 5% 患者因不良反應停止治療，有 3.4% 因治療無效而停止治療。Telaprevir 合併 PR 的組別中有 19.8% 因不良反應停止治療，有 9% 因治療無效停止治療。

由於 telaprevir 合併 PR 組有較多人未完成治療，進一步針對治療失敗者的情形作分析。治療中病毒量突破的患者在 daclatasvir 合併 asunaprevir 組中有 3.4%，在 telaprevir 合併 PR 組有 5.4%。治療完成時未測得病毒但是後續復發者在 daclatasvir 合併 asunaprevir 組中有 8.7% (10 人/115 人，在 telaprevir 合併 PR 組中有 18.8% (16 人/85 人)。

(4) 於日本執行之長期追蹤試驗[11]

追蹤期中位數達 27 個月之日本小型研究，說明以 daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用 24 週治療慢性 C 型肝炎病毒基因型為 1b 之患者達 SVR 之患者與未達 SVR 之患者相比，其肝炎與肝纖維化之相關指標有較顯著之改善(如血中 ALT 與 AFP 下降達統計上顯著之水準；血中 albumin 與血小板數量上升達統計上顯著水準；肝纖維化相關指標如 M2BPGi、hyaluronic acid and type IV collagen 之血中濃度改善達統計上顯著之水準)。唯該研究使用之 daclatasvir 劑量為每日 60mg，asunaprevir 劑量為每日 400mg (200mg BID)，與本案申請之建議劑量不同。

在安全性部分，總結其結果，各文獻皆顯示合併 daclatasvir 與 asunaprevir 用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 之患者不論其先前治療經驗為未曾治療、受干擾素治療失敗或是無法耐受干擾素治療，產生嚴重不良反應的患者都不多，患者由於不良反應中止治療的比例也不多，基本上此療法是大多數患者可耐受與完成治療的。另於與干擾素為基礎的治療比較的文獻中，daclatasvir 合併 asunaprevir 組別患者發生第三級與第四級不良反應之比例及因不良反應停止治療的比例也較少。

四、 醫療倫理：本藥品沒有特殊倫理議題。

#### 五、 成本效益：

建議者建議者提出一分本土情境的成本效用分析，來探討 daclatasvir/asunaprevir (DCV/ASV)、相較於 pegylated interferon-alpha/ribavirin (PR)、用於治療感染基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人的成本效益評估。分析結果顯示無論在未曾接受過治療、曾接受過治療、不適合使用 interferon 治療或對 interferon 具耐受性的病人組別的遞增值成本效果比值(ICER)為負值。查驗中心認為此分析結果因部分假設、採用參數、參數來源等疑義與局限，可能在反應本土國情上具不確定性。

#### 六、 財務衝擊：

建議者認為將 daclatasvir 合併 asunaprevir 治療收載於健保後，將取代 peg-IFN/ribavirin/boceprevir (Victrelis®) 的治療組合。據此預估本品納入健保給付後的 5 年間約有 1 萬人至 1.2 萬人接受治療，根據建議者之建議價，5 年間的藥費約為 33 億元至 39 億元，扣除原情境下的藥品費用後，產生的藥費影響將為 18 億元至 24 億元；若再扣除現有藥品衍生的其他醫療費用（如處置副作用、檢驗費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約 13 至 19 億元的醫療支出。

查驗中心認為建議者所作的預算影響邏輯大致清楚而合理，但在可能病人數、市佔率、治療累積等待病人的比例、及費用等估算部分參數有高低估的可能。查驗中心依據建議者提供的財務影響模型校正部分參數，推估本品納入健保後的第一年至第五年，約較原建議者的預估人數增加 1,500 至 3,000 人，以建議者提供的建議價格計算，本品藥費約為 38 億至 46 億。在不考慮取代 boceprevir 後，預估本品每年將增加 31 億至 40 億之健保藥費支出，而整體健保支出部份每年則將增加近 26 億至 36 億。查驗中心考量就目前我國相關流行病學資訊相當有限、本品使用的便利性、干擾素的副作用等情況下，推估的治療人數不確定性甚高，進而影響財務分析的結果。



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	本案藥品	參考品
商品名	Daklinza	Sunvepra	無
主成分/含量	Daclatasvir	Asunaprevir	
劑型/包裝	60mg 膜衣錠/30mg 膜衣錠	100mg 軟膠囊	
WHO/ATC 碼	J05AX14	J05AE15	
主管機關許可適應症	<p>1. 與 asunaprevir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。</p> <p>2. 與 asunaprevir 、 peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1 型感染症。</p>	<p>1. 與 daclatasvir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。</p> <p>2. 與 daclatasvir 、 peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1 型感染症。</p>	
此次建議健保	慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 治療:(1) 限 ALT 值	慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 治療:(1) 限 ALT 值異常	

給付之適應症	異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(2) 上述患者如有 NS5A 抗藥相關變異株(L31 或 Y93) 或非代償性 (decompensated) 肝硬化者，則不適用此藥物	者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(2) 上述患者如有 NS5A 抗藥相關變異株(L31 或 Y93) 或非代償性 (decompensated) 肝硬化者，則不適用此藥物	
健保給付條件	擬訂中	擬訂中	
健保給付價	擬訂中	擬訂中	
仿單建議劑量與用法	60 毫克每日口服一次，於基因型第 1b 型之未曾治療者、曾使用 peginterferon alfa 合併 ribavirin 治療失敗者建議使用 Daklinza 加 Sunvepra 合併治療 24 週	100 毫克每日兩次。Sunvepra 應與 Daklinza 併用或與 Daklinza、peginterferon alfa 及 ribavirin 併用。於基因型第 1b 型之未曾治療者、曾使用 peginterferon alfa 合併 ribavirin 治療失敗者建議使用 Daklinza 加 Sunvepra 合併治療 24 週。腎功能不全者需調整劑量，中或重度肝功能不全者禁用	
療程	24 週	24 週	
每療程 花費			
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
CADTH(加拿大)	CADTH 於 2015 年 9 月 21 日公告建議收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 合併使用於治療先前經 peginterferon 加上 ribavirin 治療無效之慢性 C 型肝炎，病毒基因型為第 3 型患者。然目前尚未有關於 asunaprevir 之評估報告(審查暫停)。
PBAC(澳洲)	PABC 公布於 2015 年 3 月進行之會議之報告，其中建議收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型且先前未曾治療過無肝硬化之患者，與病毒基因型第 3 型之患者。但 PBAC 於同期公布之報告中並不建議收載 asunaprevir。
NICE(英國)	NICE 於 2015 年 11 月發布指引，建議收載 daclatasvir 合併不同藥物用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型、第 3 型、第 4 型的患者。其中對於病毒基因型第 1 型的患者需與 sofosbuvir 或 sofosbuvir 加上 ribavirin 併用，且僅限用於有顯著肝纖維化或肝硬化的患者。但截至 2016 年 2 月 17 日止並沒有關於 asunaprevir 的評估報告。

註：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；

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。

## 【坦克干、速威干】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 105 年 2 月 24 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，並於健保局網站公開。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

台灣必治妥施貴寶股份有限公司建議健保新收載藥品 daclatasvir (商品名 Daklinza)與 asunaprevir (商品名 Sunvepra)用於「慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 治療：(1) 限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(2) 上述患者如有 NS5A 抗藥相關變異株(L31 或 Y93)或非代償性(decompensated)肝硬化者，則不適用此藥物」之適應症。經衛生福利部中央健康保險署函文，委託醫藥品查驗中心協助提供醫療科技評估資料，俾供參考。

本案兩項藥品先前並未收載於健保給付藥品中，Daklinza 獲衛生福利部核可之藥品許可證字號為「衛部藥輸字第 026661 號」(30mg)及「衛部藥輸字第 026662 號」(60mg)，許可之適應症中關於 C 型肝炎 genotype 1b 之內容為「與 asunaprevir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感

染症」。Sunvepra 之藥品許可證字號為「衛部藥輸字第 026660 號」，許可之適應症中關於 C 型肝炎 genotype 1b 之內容為「與 daclatasvir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症」。

## 二、疾病治療現況

### <C 型肝炎病毒感染之影響與診斷>

C 型肝炎病毒為一 RNA 病毒，依其基因型不同共分為 6 型，第 1 型至 6 型，各型別對 C 型肝炎病毒之各種療法的反應也不同，各型別可能又分 a 型或 b 型。我國常見的型別主要為 1b、2a 與 2b，其中以 1b 最多[1]。病人感染 C 型肝炎病毒後之急性感染期(acute infection)通常是輕微無症狀的，但有少數患者會有嚴重症狀，如猛爆性肝炎與肝衰竭。急性感染後之患者有部分會在六個月內即使不接受治療，體內也會自行清除病毒而痊癒，但是其中大多數的人(WHO: 55%~85%，台灣疾病管制署: 70%~80%)在感染 C 型肝炎病毒後會演變成慢性 C 型肝炎病毒的感染。慢性 C 型肝炎可能有症狀，但常常無臨床症狀，因其有很大一部分有慢性 C 型肝炎病毒感染的患者並不知道自己已被感染[2, 3]。慢性 C 型肝炎病毒感染的患者根據肝纖維化不同的程度，後續轉為肝硬化或肝衰竭的風險也有所不同，根據一美國的研究(其中約有 66.5%的 C 型肝炎患者病毒基因型為第 1 型)，肝纖維化指數 F0 加上 F1、F2、F3、F4 族群 5 年後進展至肝衰竭(hepatic decompensation)的機率分別為 2.3%、3.5%、18.6%、33.6%；5 年後進展至肝癌的機率分別為 0%、1.2%、3.3%、11.7%；5 年後進展至肝衰竭或肝癌任一結果的機率分別為 2.3%、4.7%、19.6%、37.2%；5 年後之總死因死亡率分別為 6.8%、6.9%、13.7%、31.5%。我國根據一長年期追蹤的世代研究(根據 REVEAL-HCV cohort 及 Taiwan Liver Cancer Network, TLCN 之資料)，自 1991 年至 2008 年追蹤慢性 C 型肝炎病毒感染的患者，結果顯示病毒基因型 1b 的患者其終身罹患肝癌的風險較其他型別的患者來的高。病毒基因型第 1b 型患者發生肝癌的終身發生率與非基因型 1b 的患者相比分別為 29.7%與 19.2%，多因子校正後的風險比值為 1.85 (95% CI 1.06–3.22)[4]。根據此研究的另一分析，血中可測得 HCV RNA(即有 C 型肝炎病毒感染)，與無法測得 HCV RNA 的受試者的肝癌終身發生率分別為 24.77%與 3.63%。

C 型肝炎病毒感染的診斷目前的依據是血清中 anti-HCV 抗體篩檢陽性合併後續 HCV-RNA 陽性確診，但在同時感 HIV 的患者或是血液透析的患者可能出現 HCV-RNA 陽性但 anti-HCV 為陰性的情形。在治療前必須要評估患者的病毒基因型別、肝纖維化程度與肝功能指標，這會影響到患者的治療選擇。雖然有慢性 C 型肝炎病毒感染的患者可能肝功能指數是正常的(如 AST/ALT)，但目前主流的共識是除了預期壽命無法藉由治療 C 型肝炎來延長的患者之外，其餘有慢性 C

型肝炎病毒感染的患者都應該要接受 C 型肝炎病毒的治療[2, 5, 6]。有些指引建議肝纖維化指數為 F0 或 F1 的患者接受抗病毒治療的迫切程度沒那麼高，但仍需依照患者的生活型態、其他疾病狀態、及可能傳染他人的程度來決定，並需接受追蹤[7]。而對於肝纖維化指數為 F3 或 F4 或肝硬化的患者應優先治療，而對於已有肝衰竭(decompensation)的患者，則應以無干擾素的療法盡快治療[5]。

#### <C 型肝炎病毒感染之治療方式與治療目標>

過去 C 型肝炎的治療方式在直接抗病毒藥(DAA, direct antiviral agents)問世前，標準療法是以干擾素(如 interferon-alfa、peginterferon alfa 等)為基礎合併口服 ribavirin 的治療為主，然過去標準治療有許多與藥物相關的副作用，如貧血、倦怠、噁心等，再加上干擾素為基礎的治療必須以注射藥物的型式給藥，雖然台灣的醫療體系中容許患者將藥物帶回家施打，但是副作用與給藥型式仍然影響很多患者的治療意願，同時也有許多患者因為副作用的緣故中斷治療，或是由於條件的限制不合干擾素的治療資格，因此使許多很可能其實有機會被治癒的慢性 C 型肝炎患者未接受完整的治療，也無法治癒。

因醫藥進步，後續有口服劑型的 DAA 類 C 型肝炎藥物問世。DAA 藥品的作用機轉為直接干擾 C 型肝炎病毒的複製。C 型肝炎病毒進入肝細胞後，會脫去蛋白質外殼，將基因體 RNA 經轉譯後再經蛋白轉化過程為病毒蛋白質，最後再組裝病毒，將病毒釋出細胞。其中病毒蛋白質包括結構蛋白(structural proteins)和非結構蛋白(non-structural proteins)；非結構蛋白包括 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B，功能與 RNA 複製有關。目前 DAA 依作用點可分為三類，第一類是 NS3/4A 蛋白酶抑制劑(NS3/4A protease inhibitor)如 boceprevir、telaprevir、simeprevir、paritaprevir 及本案藥品 asunaprevir；第二類是 NS5B 聚合抑制劑(NS5B polymerase inhibitor)如 sofosbuvir、dasabuvir；第三類是 NS5A 抑制劑(NS5A inhibitor)如 ledipasvir、ombitasvir 及本案藥品 daclatasvir。其訴求特色為全口服、不使用干擾素的療法、減少干擾素相關的副作用等，與過去以干擾素為基礎的標準治療是相當不同的療法。台灣目前在健保給付的規範下，僅有給付以干擾素為基礎的療法，而尚未納入 DAA 類藥物。

國際間主要的肝臟相關學會公布之指引，例如美國肝臟研究學會(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)、歐洲肝臟研究學會(European Association for the Study of the Liver, EASL)或是亞太肝臟研究學會(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)，皆指出 C 型肝炎病毒感染之治療目標為「治癒」感染，意即清除患者體內之 C 型肝炎病毒，以避免 C 型肝炎病毒感染造成之肝臟與非肝臟之相關併發症，包括壞死性的肝發炎、肝纖維化、肝硬化、肝功能失去代償(decompensation)、肝癌、其他相關之非肝臟疾患、與死亡[5-7]。一般而言肝臟功能若失去代償之一定程度之患者，也會出現其他重要器官之病變，例如肝性腦病變(hepatic encephalopathy)、肝腎症候群(hepatorenal syndrome)、肝肺症候群(hepatopulmonary syndrome)等。

雖然對於慢性 C 型肝炎之療法，應以治療後 C 型肝炎病毒感染相關併發症減少之幅度作為評估療效之指標最能反映該療法的臨床效益，但在許多國家的法規單位已接受以代表病毒清除程度之相關指標作為替代指標，例如持續性病毒反應(sustained virologic response, SVR)，即為一為許多國家法規單位與學會接受之療效指標。原因是在以干擾素為基礎的慢性 C 型肝炎療法下，達到 SVR 的患者未來進展至肝衰竭或肝癌的風險顯著的較未達 SVR 的患者風險為低[8, 9]。

然截至本報告完成日為止，關於能夠證明達到 SVR 狀態可降低肝癌或肝衰竭相關疾病風險的慢性 C 型肝炎療法相關長期研究僅只限於干擾素為基礎的療法[10]。本案藥品所屬的 DAA 直接抗病毒藥物類別目前尚無可直接證明達到 SVR 能降低肝癌或肝衰竭相關疾病也之長期研究發表。唯有一追蹤期中位數達 27 個月之日本小型研究說明以 daclatasvir 與 asunaprevir 治療慢性 C 型肝炎患者達 SVR 之患者(26 人)與未達 SVR(non-SVR)之患者(共 4 人)相比，其肝炎與肝纖維化之相關指標有較顯著之改善。於治療後 27 個月時達 SVR 之患者之血中 ALT 指數與甲型胎兒蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)下降達統計上顯著之水準；血中白蛋白(albumin)與血小板數量上升達統計上顯著水準；肝纖維化相關指標如 M2BPGi·hyaluronic acid and type IV collagen 之血中濃度於達 SVR 之患者改善達統計上顯著之水準。而 non-SVR 之患者上述指標於追蹤時與治療前相比無明顯差異。唯該研究使用之 daclatasvir 劑量為每日 60mg，asunaprevir 劑量為每日 400mg (200mg BID)，與本案申請之建議劑量不同[11]。

以 SVR 作為療效指標尚需注意有少部分經治療達到 SVR 的 C 型肝炎患者在後續追蹤期間仍發生肝癌，甚至可在達到 SVR 數年之後才發生肝癌。因此，C 型肝炎患者經治療達到 SVR 並不能代表其肝臟功能惡化或進展之肝癌之可能性就此終止，僅是發生肝衰竭與肝癌之機會較未達 SVR 及未治療之患者來的低。我國於 2006 年發表的一項研究追蹤 1619 位經干擾素治療的基因型 1 型 C 型肝炎患者，追蹤期間為 12 個月至 180 個月不等(平均約 70 個月)，達 SVR 之患者之肝癌年發生率為 0.33%，未達 SVR 之患者肝癌年發生率為 2.2%。若針對其中在治療前尚無肝硬化之患者分析，則在無肝硬化之次族群中達 SVR 之患者其肝癌年發生率為 0.09%，未達 SVR 之患者肝癌年發生率為 0.85%[9]。有其他文獻回顧提及患者之肝纖維化狀態、血小板數目、甲型胎兒蛋白(AFP)指數可能與已達 SVR 之患者後續發生肝癌之機會有關，而患者達到 SVR 後之肝纖維化持續進展的狀態也與後續肝癌發生的機會有關[12]。

此外，C 型肝炎患者即使達到 SVR，仍有再復發的可能性。有一統合分析指出在 C 型肝炎再感染的低風險族群中，治療後達到 SVR 的患者，治療後五年的復發率(relapse)為 0.40% (95% CI, 0.35%–1.05%)，而再感染率(reinfection)為 0.00% (95% CI, 0.00%–0.00%)。在 C 型肝炎再感染的高風險族群中，治療後達到 SVR 的患者，若再發現患者有 C 型肝炎病毒的感染，多半是因為再感染(reinfection)而非復發(relapse)。也因此，C 型肝炎患者即便經治療後達到 SVR，也仍需持續接受追蹤其肝功能、肝臟影像學檢查，以及病毒感染是否有復發或再

感染之情形[13]。

SVR 之定義為完成療程後之 12 週後(SVR12)或 24 週後(SVR24)，患者血液中之 HCV RNA 降到測不到的程度(即低於特定檢驗方法可偵測之下限值)，而檢驗方法需屬於一分子檢驗方法。檢驗方法之偵測下限值依各個單位發布的指引略有不同，亞太肝臟研究學會建議之檢測下限值應小於或等於 50 IU/mL[7]，而歐洲肝臟研究學會建議之下限值應小於或等於 15IU/ml[5]，美國肝臟研究學會則建議該檢驗法需屬於核酸檢驗法且檢測下限值小於或等於 25IU/ml[6]。

對於 SVR 之計算方法，目前 AASLD 與 EASL 與歐美法規單位對於 SVR12 或 SVR24 皆可接受，原因是兩者之一致性可達 99%[14]，然而於臨床試驗或實際臨床運用時得到的 SVR 結果上，兩者還是有些微的差異。有研究指出可以以 SVR24 的結果推估未來將近 4 年患者血液中病毒量的狀況，在該試驗中，若患者達到 SVR24，則有 99% 的患者在未來數年血液中仍測不到 HCV RNA，但仍有很少部分的患者在結束治療後 2 年左右血液中又可測得 HCV RNA，但原因不明[15]。而亞太肝臟研究學會 APASL 於 2012 年公布的指引仍以 SVR24 作為治療目標，尚不包括 SVR12[7]。

根據各學會最新公布的指引，AASLD 與 EASL 皆建議對於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型之患者，應該優先選擇以合併特定種類直接抗病毒藥物(direct antiviral agents, DAA, 本案藥品亦屬此類別)之療法，且不再建議使用僅含 ribavirin 與干擾素類藥物，如 interferon(IFN)及長效干擾素 peginterferon (peg-IFN) 之療法，原因是與 DAA 類藥物相較，干擾素為基礎的治療有較多的副作用，SVR 也較低，另外干擾素治療必須注射藥物，病人用藥滿意度較低，較不如 DAA 類藥物以口服治療方便。然 EASL 指引仍有說明，若該地區尚無法取得特定種類之 DAA 類藥物，則合併 ribavirin 與干擾素之治療仍是可考量的療法[5, 6]。APASL 於 2012 年公布之指引中仍以干擾素為基礎之療法作為建議治療，尚無新版指引公布[7]。各學會對於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 感染之患者建議治療如下：

#### ◆美國肝臟研究學(AASLD)[6]

AASLD 對病毒基因型 1b 的患者建議療法如下：

- (1) 未曾治療過之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者：無肝硬化者每日 daclatasvir 60mg 合併 sofosbuvir 400mg 治療 12 週(證據等級 I-B)，有肝硬化者治療 24 週，也可考慮再加上 ribavirin 合併治療(證據等級 IIa-B)。
- (2) 未曾治療過之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者也可考慮使用 ledipasvir 每日 90 mg 與 sofosbuvir 每日 400 mg 合併治療 12 週(證據等級 I-A)
- (3) 未曾治療過之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者也可考慮使用 paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg)之複方藥物每日兩次加上 dasabuvir 250 mg 每日兩次合併治療 12 週(證據等級 I-A)
- (4) 未曾治療過之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者也可考慮對於無肝硬化者使用 simeprevir 每日 150 mg 合併 sofosbuvir 每日 400 mg 治療 12 週，對有肝硬

化者合併 24 週，也可再合併 ribavirin (證據等級 I-A)

以下幾種處方則不建議用於未經治療過的病毒基因型第 1 型 C 型肝炎患者：

- (1) Sofosbuvir 每日 400mg 合併 ribavirin 治療 24 週(證據強度 IIb-A)
- (2) PEG-IFN 合併 ribavirin 治療，或再合併 sofosbuvir、simeprevir、telaprevir 或 boceprevir 治療 12 週至 48 週(證據強度 IIb-A)
- (3) PEG-IFN 或 ribavirin 或 DAA 類藥物之單方治療(證據等級 III-A)

#### ◆歐洲肝臟研究學會(EASL)[5]

2015 年 EASL 對病毒基因型第 1 型的患者建議療法如下：

##### 1. 含干擾素的療法：

- (1) Peginterferon-alpha 合併 ribavirin 及 sofosbuvir 每日 400 mg 治療 12 週(證據等級 A1)
- (2) Peginterferon-alpha 合併 ribavirin 及 simeprevir 每日 150 mg 治療 12 週，接著繼續使用 PR 治療 12 週(先前未曾治療者或復發者，有肝硬化者亦同)或 36 週(對先前治療無反應者，有肝硬化者亦同)

##### 2. 不含干擾素的療法(interferon free)：

- (1) Sofosbuvir 400 mg 與 ledipasvir 90 mg 複方使用每日一次，於無肝硬化者(不論先前是否曾接受過治療)使用 12 週，有肝硬化者應於 12 週中加上 ribavirin 使用。有肝硬化者若無法接受 ribavirin 治療則 sofosbuvir 合併 ledipasvir 的複方可延長使用至 24 週。
- (2) Ombitasvir 12.5 mg 加上 paritaprevir 75 mg 與 ritonavir 50 mg 的複方每日兩次合併 dasabuvir 250 mg 每日兩次。於病毒基因型 1b 無肝硬化的患者使用 12 週，若基因型 1b 的患者有肝硬化，則應於 12 週合併 ribavirin 使用。
- (3) Sofosbuvir 400mg 合併 simeprevir 150 mg 每日一次治療 12 週，若患者有肝硬化應再加上 ribavirin，若無法使用 ribavirin 則肝硬化的患者可延長治療為 24 週。
- (4) Sofosbuvir 400mg 與 daclatasvir 60 mg 每日一次合併治療 12 週，若患者有肝硬化應再加上 ribavirin，若無法使用 ribavirin 則肝硬化的患者可延長治療為 24 週。

#### ◆亞太肝臟研究學(APASL)[7]

APASL 自 2012 後尚無新版指引公布。APASL 建議於病毒基因型第 1 型的患者使用每週一次皮下注射長效干擾素 peginterferon alfa 合併每日口服 ribavirin (PR 治療)。Peginterferon alfa-2a 建議劑量為每週 180 µg 而 peginterferon alfa-2b 則為每週每公斤體重 1.5 µg。Ribavirin 的建議劑量對於體重 75 公斤以下的患者為每日 1,000 mg，體重 75 kg 以上的患者為每日 1200 mg。而病毒基因型第 1 型的患者應接受長達 1 年的治療。

APASL 另外有提到對於先前治療無反應者，再使用 PR 治療只有 10%~15% 的慢性 C 型肝炎患者能達到 SVR，而對於病毒復發者則為 40~50% 的患者可達到 SVR。而學會認為雖然復發者再使用 PR 而不合併使用 DAA 治療仍然也可能達到 SVR，不過隨著時代進展，合併 DAA 使用的三合一治療應該作為先前對傳統 PR 治療無反應的 C 型肝炎患者的標準治療。

#### <我國治療現況>

根據亞太肝臟研究學會 APASL 於 2015 年發表的文獻，台灣之 C 型肝炎病毒感染之盛行率為 4.4% 至 8.6%，主要之 C 型肝炎病毒感染風險因子為輸血、刺青、醫療處置、家人有人感染 C 型肝炎病毒與注射藥物毒癮者。台灣 C 型肝炎病毒感染患者之病毒基因型的盛行率約 53% 為基因型 1b (genotype 1b)，其餘 47% 為基因型 2a 與 2b[1]。

過去接受干擾素相關療法之成效方面，若是以 interferon 加上 ribavirin 合併使用 24 週之療法於基因型第一型之患者持續病毒反應率(SVR)為 41% 至 53%，非基因型第一型之患者 SVR 為 87% 至 93%；若是以 peginterferon 加上 ribavirin 合併使用 48 週用於基因型第一型之患者其 SVR 為 70% 至 75%，合併使用 24 週於基因型第二型之患者其 SVR 為 85% 至 90%。若是由治療中的反應再進一步對療程作區別，則可發現針對原本病毒量不高( $\leq 400000$  IU/ml)且達到 RVR (rapid virologic response，即於治療開始 4 週後血清中 HCV RNA 病毒量即低於檢測極限)的患者，基因型第一型之患者僅需 24 週之 peginterferon 合併 ribavirin 療法即可達到 94% 至 96% 之 SVR，而達到此條件之基因型第二型患者僅需 16 週之合併治療也可達到 98% 以上之 SVR[1]。另有 2008 年文獻指出台灣基因型第一型的 C 型肝炎患者若可達到低病毒量與 RVR 的兩個條件，接受 24 週 peginterferon 合併 ribavirin 治療者其 SVR<sub>24</sub> 為 96.4% 而其復發率(relapse)為 3.6%，若是達到這兩個條件的患者延長治療為 48 週，則 SVR<sub>24</sub> 為 100%，復發率為 0%[16]。

台灣 C 型肝炎患者之 IL28B 基因型具有數種單核苷酸多型性 (single-nucleotide polymorphism, SNP)，可能與干擾素治療之療效反應有關。以 IL28B rs8099917 之 SNP 為例，於台灣 C 型肝炎病毒基因型第一型之患者中，IL28B rs8099917 之 SNP 為 TT 型者佔 80~85%，而 C 型肝炎病毒基因型第二型之族群中，IL28B rs8099917 SNP 為 TT 型者佔 85~90%，此種 IL28B rs8099917 TT 之 SNP 型別為對於干擾素治療反應較好的族群[1]。然對於 DAA 類藥物之療效方面，IL28B 之 SNP 型別則似乎影響不大。本案藥品 daclatasvir 與 asunaprevir 之樞紐試驗中，針對先前未曾接受治療之慢性 C 型肝炎患者，不論受試者之 IL28B 基因型為 IL28B CC/CT 或 TT，其 SVR 皆達 88% 以上。然而，此試驗僅有針對 IL28B rs12979860 SNP 分型之分析結果而無其他位置的 SNP[17]。另一 daclatasvir 合併 asunaprevir 用於日本慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之臨床試驗中，則發現 IL28B SNP rs8099917 或 rs12979860 上不論其 SNP 之型別為何，併用 daclatasvir 與 asunaprevir 治療之 SVR<sub>12</sub> 皆可達 86.8% 以上[18]。

### 三、疾病治療藥品於我國之收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 頁面下[19]，查詢到本案申請藥品 Daclatasvir 之 ATC 碼為 J05AX14，Asunaprevir 之 ATC 碼為 J05AE15，皆屬直接抗病毒藥物(J05A，direct acting antivirals)。Daclatasvir 為”其他抗病毒藥物”(J05AX)，Asunaprevir 為蛋白質酶抑制劑(J05AE，Protease inhibitors)成分。於 J05AX 層級下，共有 17 項不同的藥品且其中有三項 ATC code 中含兩種以上藥物成分<sup>a</sup>；於 J05AE 層級下，共有 14 項不同的藥品<sup>b</sup>。經逐一查核，除本案申請藥品外，目前已經獲得我國上市許可且未註銷者共有 lysozyme、inosine pranobex、raltegravir、maraviroc、dolutegravir、daclatasvir(本案申請藥物)、sofosbuvir、sofosbuvir/ledipasvir、ritonavir、atazanavir、tipranavir、darunavir、boceprevir、asunaprevir(本案申請藥物)等 14 項。其中僅 sofosbuvir、sofosbuvir/ledipasvir、boceprevir、本案藥品 daclatasvir 與 asunaprevir 於我國有獲得用於 C 型肝炎治療之相關適應症。

為了解我國現有 C 型肝炎相關之治療藥品，以下列關鍵字查詢 TFDA 藥品許可證資料庫：以「C 型肝炎」為關鍵字查詢並限制許可證類型為未註銷且類別為藥品許可證[20]：共得到 8 種不同成份(eltrombopag olamine、ribavirin、boceprevir、sofosbuvir、sofosbuvir/ledipasvir、interferon alpha-2a、peginterferon alfa-2b 及 peginterferon alfa-2a)、13 種不同藥名(同藥名下有不同劑型劑量)共 25 品項：Revolade film-coated tablets 25mg/50mg、Robotrol capsules 200mg、Ribarin capsules 200mg、LIV-UP capsule 200mg、Rebetol capsule 200mg、Zyverin capsules 200mg、Copegus film-coated tablets 200 mg、VICTRELIS capsule 200mg、Sovaldi film-coated tablets 400mg、Harvoni tablets、Roferon-A (solution for injection)、Peg-Intron powder for injection 50mcg/80mcg/100mcg/120mcg per vial、Pegasys pre-filled syringes 90mcg/135mcg/180mcg per 0.5 ml。其中 Revolade film-coated tablets 之適應症中與肝臟疾患相關處為可用於治療肝炎患者之血小板低下疾患，並無抗病毒功效。在關於 C 型肝炎治療之適應症部分，ribavirin 類之藥物需與 peginterferon alfa 或 interferon alfa 併用；VICTRELIS (boceprevir)需與 peginterferon alfa 及 ribavirin 併用；Sovaldi (sofosbuvir)應與 ribavirin 併用，或與 pegylated interferon 及 ribavirin 併用，仿單中並未說明其他可併用於 C 型肝炎患者治療之

<sup>a</sup> moroxydine(J05AX01)、lysozyme(J05AX02)、inosine pranobex(J05AX05)、pleconaril(J05AX06)、enfuvirtide(J05AX07)、raltegravir(J05AX08)、maraviroc(J05AX09)、maribavir(J05AX10)、elvitegravir(J05AX11)、dolutegravir(J05AX12)、umifenovir(J05AX13)、daclatasvir(J05AX14)、sofosbuvir(J05AX15)、dasabuvir(J05AX16)、sofosbuvir and ledipasvir(J05AX65)、dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir and ritonavir(J05AX66)、ombitasvir, paritaprevir and ritonavir(J05AX67)

<sup>b</sup> saquinavir(J05AE01)、indinavir(J05AE02)、ritonavir(J05AE03)、nelfinavir(J05AE04)、amprenavir(J05AE05)、fosamprenavir(J05AE07)、atazanavir(J05AE08)、tipranavir(J05AE09)、darunavir(J05AE10)、telaprevir(J05AE11)、boceprevir(J05AE12)、faldaprevir(J05AE13)、simeprevir(J05AE14)、asunaprevir(J05AE15)

藥物。本案藥品 daclatasvir 與 asunaprevir 之適應症依照建議者檢附之衛生福利部許可函中所示，daclatasvir 應與 asunaprevir 併用或與 asunaprevir、peginterferon 及 ribavirin 併用，asunaprevir 應與 daclatasvir 併用或與 daclatasvir、peginterferon 及 ribavirin 併用。

關於其健保收載狀態為，依據衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民藥品給付規定」查詢[21]，Ribavirin 類藥品有收載於健保中，可有條件用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之「慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 interferon alfacon-1 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 合併治療。Interferon alpha-2a、peginterferon alfa-2a、peginterferon alfa-2b 類藥品有收載於健保中，可有條件用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之「慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 ribavirin 併用。而 boceprevir、sofosbuvir、sofosbuvir/ledipasvir 及本案藥品 daclatasvir 及 asunaprevir 皆尚未收載於健保中。

與本案申請藥品具有相近治療地位，於我國已上市且有獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如下表。所謂「相近治療地位」，指主要與 C 型肝炎治療有關之治療指引(如 AASLD、EASL、APASL 指引)中有提及可用於本案建議者建議給付族群之藥品品項，然不一定於我國有獲得 C 型肝炎治療之適應症。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	獲健保收載之劑型	健保現行給付條件(詳見附錄一)
J05AB04 Ribavirin	1.與 Peginterferon Alfa 或 Interferon Alfa 併用治療於：(1)曾經使用 Interferon Alfa 單一療法治療後又復發的慢性 C 型肝炎。(2)首次接受治療的慢性 C 型肝炎。(3)合併感染臨床穩定 HIV 的慢性 C 型肝炎。 2.與 Peginterferon Alfa 併用治療於曾以 Interferon Alfa 併用 Ribavirin 治療無效或復發之慢性 C 型肝炎。	200mg 口服膠囊(Capsule)、200mg 膜衣錠(film-coated tablets)	1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與干擾素合併治療：限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性...(略)...且無肝功能代償不全者。(98/11/1) 2.療程依 Viral

			Kinetics 區分如下...(略)
L03AB11 Peginterferon alfa-2a	1、治療慢性 B 型肝炎：對於沒有肝硬化的病人以及有代償功能的肝硬化病人，珮格西施適合用來治療 HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性，有病毒複製和肝臟發炎證據之慢性 B 型肝炎。2、治療慢性 C 型肝炎成人病患：珮格西施可單獨或合併其他治療 C 型肝炎藥物一起使用，適合用來治療沒有肝硬化的病人以及有代償功能的肝硬化病人之慢性 C 型肝炎。	135mcg/0.5ml 注射劑與 180mcg/0.5ml 注射劑	1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者。 (1)用於慢性病毒性 B 型肝炎患者(略) (2)用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時： I .應與 Ribavirin 併用 II .限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1) III. 療程依 Viral Kinetics 區分(略)(98/11/1)
L03AB10 Peginterferon alfa-2b	用於治療慢性 C 型肝炎	50mcg/vial 、 80mcg/vial 、	1.限用於參加「全民健康保險加強

		100mcg/vial、 120mcg/vial 凍晶乾粉注射劑	慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者，且應與 ribavirin 併用。 2.限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片...(略)...且無肝功能代償不全者。(98/11/1) 3.療程依 Viral kinetics 區分(略)(98/11/1)
L03AB04 Interferon alfa-2a	卡波西氏肉瘤、多毛狀細胞白血球過多病、對活性慢性 B 型肝炎可能有效、慢性骨髓白血病、皮膚 T 細胞淋巴瘤、慢性 C 型肝炎、腎細胞癌、非何杰金氏淋巴瘤、尖頭濕疣。	注射劑	1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者。 (1)用於慢性病毒性 B 型肝炎患者(略) (2)用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時： I.應與 Ribavirin 併用 II.限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝

			<p>組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1)</p> <p>III. 療程依 Viral Kinetics 區分(略)(98/11/1)</p> <p>2.限用於下列癌瘤病患 「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)(略)</p>
J05AX14 Daclatasvir	<p>(1)與 asunaprevir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。</p> <p>(2) 與 asunaprevir 、 peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包</p>	30mg/60mg 口服膜衣錠 (tablets)	慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 之治療給付建議收載中

	括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18歲及以上)的慢性C型肝炎基因型第1型感染症。		
J05AE15 Asunaprevir	(1) 與 daclatasvir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18歲及以上)的慢性C型肝炎基因型第1b型感染症。 (2) 與 daclatasvir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18歲及以上)的慢性C型肝炎基因型第1型感染症。	100mg 軟膠囊 (capsules)	慢性C型肝炎 Genotype 1b 之治療給付建議收載中
J05AX15 Sofosbuvir	Sovaldi 與其他藥物併用可以治療成人慢性C型肝炎	400mg 口服膜衣錠 (film-coated tablets)	慢性C型肝炎之治療給付建議收載中

#### 四、療效評估報告(含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/CDEC (加拿大)	CADTH 於 2015 年 9 月 21 日公告建議收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 合併使用於治療先前經 peginterferon 加上 ribavirin 治療無效之慢性 C 型肝炎，病毒基因型為第 3 型患者。然目前尚未有關於 asunaprevir 之評估報告(審查暫停)。
PBAC	PABC 公布於 2015 年 3 月進行之會議之報告，其中建議收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型且先前未曾治療過無肝硬化之患者，與病毒基因型第 3 型之患者。但 PBAC 於同期公布之報告中並不建議收載 asunaprevir。
NICE(英國)	NICE 於 2015 年 11 月發布指引，建議收載 daclatasvir 合併不同藥物用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型、第 3 型、第 4 型的患者。其中對於病毒基因型第 1 型的患者需與 sofosbuvir 或 sofosbuvir 加上 ribavirin 併用，且僅限用於有顯著肝纖維化或肝硬化的患者。但截至 2016 年 2 月 17 日止並沒有關於 asunaprevir 的評估報告。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	

註：CDEC 為加拿大藥物專家委員會 Canadian Drug Expert Committee 的縮寫。

##### (一)CADTH/CDEC(加拿大)[22, 23]

Daclatasvir 於加拿大獲得的適應症許可為與 sofosbuvir 併用於治療慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型、第 2 型與第 3 型的患者，有些基因型可用於有肝硬化的患者，但是對於有肝衰竭的患者，療效與安全性尚未確立。在加拿大的每日建議劑量為 60mg 每日一次，共有 60mg 與 30mg 兩種劑型可取得。

CADTH 在 2015 年 9 月 21 日公布由 CDEC 作出對 daclatasvir 收載的評估報告。其中建議收載 daclatasvir 用於成人慢性 C 型肝炎基因型第 3 型無肝硬化的患者，然需與 sofosbuvir 併用，且病人先前需已接受過 pegylated-interferon 加上

ribavirin (PR treatment)之治療但無反應。此項處方需由肝臟學家與對治療慢性 C 型肝炎有經驗之醫師開立，且 daclatasvir 加上 sofosbuvira 一療程計畫的總藥費不得超過以 sofosbuvir 合併 ribavirin 作為治療計畫的總藥費。關於 asunaprevir 的評估，由於 CADTH 後來與建議者討論的結果，希望 asunaprevir 的審查時程可與 daclatasvir 一致，因此 asunaprevir 的審查暫時停止，目前尚無相關評估報告發布。

關於 daclatasvir 的建議，委員會主要是基於一項開放性無對照的臨床試驗 (ALLY-3)的結果作出建議。此試驗的次族群分析中顯示對於慢性 C 型肝炎基因型第 3 型且對先前治療無反應的患者，使用 daclatasvir 合併 sofosbuvir 合併治療 12 週，其 SVR12 可達 86% (95% CI, 74%-94%)。限制用於無肝硬化且對先前治療無反應的患者的原因是因為委員會針對建議者檢送之藥物經濟學資料再分析後，發現在無肝硬化的患者中，使用 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用治療與 sofosbuvir 與 ribavirin 併用治療 24 週相比時，前者較具有成本效果(cost-effective)。但在已有肝硬化，或是先前未曾治療過之慢性 C 型肝炎基因型第 3 型之患者族群則不較具有成本效果。但委員會聲明此評估報告並不是在主張慢性 C 型肝炎第 3 型之患者必須要以 peginterferon 加上 ribavirin 作為第一線治療。

關於藥品相關的臨床試驗評估委員會的考量是基於一針對兩開放性臨床試驗的系統性文獻回顧(ALLY-3 與 study 040)。ALLY-3 是針對慢性 C 型肝炎基因型第 3 型的患者，而 study 040 包括基因型第 1 型、第 2 型與第 3 型的患者。兩個試驗皆排除同時有 HBV 或 HIV 感染的患者、肝功能失去代償的肝衰竭患者 (decompensated)與藥癮者。採用之治療方式主要為 daclatasvir 合併 sofosbuvir，可能再併用或不併用 ribavirin。這兩個臨床試驗的主要療效指標為達到 SVR12 的比例。而 CDEC 於評估這兩個臨床試驗結果時主要考量的療效指標為 SVR12、復發情形(relapse)與 EQ-5D 的結果。

委員會認為這兩個試驗的規模都很小，也無對照組而且是開放性設計因此試驗品質因此受限，不過試驗設計的方式與目前其他 DAA 類藥物的臨床試驗設計是一致的。然而，委員會也提到目前並沒有 daclatasvir 與 sofosbuvir 合併治療與其他加拿大可取得的 DAA 類藥物直接比較療效的研究。同時，目前對於先前接受 DAA 類藥物治療失敗的病人族群相關的資料也有限。

委員會評估的摘要如下：

#### (1) 療效部分

對於使用 daclatasvir 與 sofosbuvir 合併治療但不包括 ribavirin 的療法，ALLY-3 試驗中各組條件的患者接受合併治療(無 ribavirin)之時間為 12 週，於 study 040 中則為 12 週或 24 週，各組達 SVR12 之比例如下：

SVR12 之比例	ALLY-3	Study 040
先前未經治療	C 型肝炎病毒基因型第 3 型接受 12 週治療：90%	基因型第 1 型接受 12 週治療：100% 基因型第 1 型接受 24 週治療：100%

		基因型第 2 型或第 3 型接受 24 週治療：100%
先前曾接受其他治療	C 型肝炎病毒基因型第 3 型接受 12 週治療：86%	基因型第 1 型接受 24 週治療：100%

於 ALLY-3 中，有肝硬化的患者達到 SVR12 比例較低，為 58% 至 69%，無肝硬化者則為 94% 至 97%。於 study 040 中，若再加上 ribavirin 合併治療 24 週，則於基因型第 2 型或第 3 型先前未經治療的患者，其達到 SVR12 之比例為 86%。

關於復發之情形，於 ALLY-3 中先前未經治療之病毒基因型第 3 型患者復發率為 9%，先前曾接受過其他治療者復發率為 14%，於 study 040 中則無復發案例被報告。

在生活品質的部分，ALLY-3 試驗中在治療中、治療完成時、治療完成 12 週後收集到的生活品質分數相比沒有臨床上有意義的差異。

## (2) 健康危害部分

併用 daclatasvir 與 sofosbuvir 治療時最常被報告的不良反應為頭痛(20%至 34%)、噁心(0%至 36%)與疲倦(14%至 50%)。有發生至少一項不良反應之患者比例於 ALLY-3 中接受 12 週治療的患者為 66% 至 78%；於 study 040 中接受 12 週治療者為 93%，接受 24 週治療者則為 76% 至 93%。有發生至少一項嚴重不良反應之患者比例於 ALLY-3 中接受 12 週治療的患者為 0% 至 1%；於 study 040 中接受 12 週治療者為 2%，接受 24 週治療者為 0% 至 14%。因嚴重不良反應中止治療者於 ALLY-3 中為 0%，於 study 040 接受 12 週治療者為 0%，接受 24 週治療者為 0 至 7%。

## (3) 病人團體方面

委員會也考量了 4 個病人團體的意見(Patient Input Information)。病人團體認為慢性 C 型肝炎病毒感染可能會造成肝硬化、肝癌、肝衰竭與死亡，是一種可能會致命的疾病。病人也可能會覺得很疲倦、沒胃口、噁心、腹痛、肌肉酸痛、黃疸、搔癢、睡眠問題、頭痛、循環變差，甚至有可能造成認知功能障礙。病人也必須面對 C 型肝炎病毒感染帶來的污名化可能性，並因為擔心被他人拒絕及歧視因此不敢透露自己受到感染。患者的家人與照顧者也可能因為病人的症狀與相關疾病造成經濟、心理、身體上的負擔，並可影響到家人之間的關係與對孩童的照顧。

病人團體認為由於 daclatasvir 毒性不高也較少有藥物交互作用，因此對於無法耐受干擾素治療或不合干擾素治療條件的患者來說，這是一個新的治療機會，而這類條件患者的治療需求在先前是未被滿足的(unmet patient needs)。病人團體也認為 daclatasvir 所需的療程較短、不良反應較少，也不用吃太多藥。而病人團體認為對治療有反應的患者很多，這是最重要的。

CDEC 認為病人團體由於過往干擾素為基礎的治療有許多不良反應，因此他

們會較喜歡其他不需干擾素的有效治療。CDEC 認為 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用的療法不需要用到干擾素或 ribavirin 也能用於治療病毒基因型第 3 型的無肝硬化慢性 C 型肝炎患者。

## (二)PBAC(澳洲)[15]

Daclatasvir 於澳洲取得的許可適應症為與 sofosbuvir 或與 asunaprevir 併用治療肝功能尚可代償之慢性 C 型肝炎患者，其中與 asunaprevir 併用僅限用於病毒基因型 1b 之患者，且僅限 60mg 之劑型。

PABC 公布於 2015 年 3 月進行之會議之報告，其中建議收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型且先前未曾治療過無肝硬化之患者，與病毒基因型第 3 型之患者。主要原因是基於與不治療相比(no treatment)，此療法較具有成本效果，PBAC 並未採用與其他療法如 ledipasvir 合併 sofosbuvir 或是 sofosbuvir 合併 ribavirin 等療法相互比較其成本效果的作法來評估此案。但 PBAC 對於各別疾病的療程費用都有做出建議，建議此療法用於基因型第 1 型的總療程費用應與 ledipasvir 合併 sofosbuvir 的費用相同，而用於基因型第 3 型時的總療程費用應與 sofosbuvir 合併 ribavirin 相同。

對於某些類型的 C 型肝炎患者，PBAC 認為沒有足夠的證據支持 daclatasvir 與 sofosbuvir 合併治療 12 週的療法的臨床效益。這些類型的患者包括先前接受過治療的病毒基因型第 1 型患者與有肝硬化但未經治療的病毒基因型第 1 型患者，及病毒基因型第 2 型、第 4 型、第 5 型與第 6 型的患者。

PBAC 表示他們知道新的 C 型肝炎治療可達到較高的 SVR12，他們也注意到有許多病人、醫療專業人員與組織認為不使用干擾素的新治療可能具有較好的治療可近性(availability，即此療法較容易被取得)。PBAC 認為收載新的全口服藥療法是合宜的，因為就長期觀點來看，對取得治療與提升受治療率都有幫助。這也符合一些關於 C 型肝炎的大型國家計畫的目標，包括提升基層醫療人員在治療 C 型肝炎上的角色、降低治療的副作用與簡化療法的實施方式。

PBAC 表示建議者在送審資料中對於 daclatasvir 合併 sofosbuvir 用於病毒基因型第 1 型的患者時採用的比較品是一種蛋白酶抑制劑合併 peginterferon 與 ribavirin (PR)的療法，而用於其他病毒基因型的患者時採用的比較品是 PR 療法。雖然若是對於一位希望積極治療 C 型肝炎的患者來說，這樣的比較品可能是適當的，然而就目前的狀況而言，許多患者其實是因為較難耐受或接受干擾素治療，因此選擇不治療 C 型肝炎，所以 PBAC 在先前的會議認為比較適當的比較品是“無治療”(no treatment)。然 PBAC 表示，由於 ledipasvir 合併 sofosbuvir 等含有 sofosbuvir 的療法在澳洲可能成為大多數慢性 C 型肝炎的標準療法，這類含有

sofosbuvir 的療法將是未來其他口服 C 型肝炎藥物最適當的比較品。同時，收載 daclatasvir 也只有可能在 PBS (澳洲藥品支付制度, Pharmaceutical Benefits Scheme) 收載 sofosbuvir 後才有可能完成。

在療效方面的考量, PBAC 認為雖然建議者檢送之資料中相關臨床試驗皆是小規模且無對照組之臨床試驗, 因此其臨床上與其他療法相比之相對效益 (SVR12) 具有不確定性, 但在目前 DAA 類藥物開發過程中通常都採用無對照組之試驗設計的情形下, 這可能已是能取得的最適當資料了。PBAC 評估 daclatasvir 所採用的臨床試驗資料主要是基於一無對照組的試驗 Study 4040 的結果。此試驗評估 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用於慢性 C 型肝炎基因型第 1 型、第 2 型與第 3 型的患者。申請者有檢送 ALLY-1、ALLY-2 與 ALLY-3 試驗的部分內容, 但是委員會認為其中的資料不夠充足, 因此在評估時未予採用。

與 sofosbuvir 併用 ribavirin 或併用 ledipasvir 的療法可達到的 SVR12 程度相比, PBAC 認為 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用 12 週的療法在相對療效上不劣於 (non-inferiority) ledipasvir 併用 sofosbuvir 用於未經治療的無肝硬化慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型的患者, 或是不劣於 sofosbuvir 與 ribavirin 併用 24 週於病毒基因型第 3 型的患者, 且療效優於”無治療”。而 daclatasvir 併用 sofosbuvir 的療法與其他兩類療法相比在上述兩種族群使用的安全性也是相當的。然而, daclatasvir 併用 sofosbuvir 療法在安全性上是劣於”無治療”的。

此外, PBAC 留意到建議者檢送之資料中有關於 daclatasvir 併用 sofosbuvir 與 telaprevir 併用 PR 治療相比之間接比較療效資料(matching adjusted indirect comparison), 然而, 由於在比較時, 僅在對照組中有肝硬化患者的資料, 在實驗組則無, 因此 daclatasvir 與 sofosbuvir 在此情形下達到 SVR 的相對療效可能被高估, 同時, 其相對療效也無法確定, 因為在此間接比較的設計下, 尚有可交換性(exchangeability)的假設有待釐清。不過委員會認同此分析中說明在安全性方面, 與 PR 治療相比, daclatasvir 併用 sofosbuvir 的安全性較好。

PBAC 於同期公布之報告中建議”不收載”asunaprevir。主要原因是因為 asunaprevir 併用 daclatasvir 用於病毒基因型 1b 的 C 型肝炎患者在療效上與 ledipasvir 併用 sofosbuvir 的療法, 或是 daclatasvir 併用 sofosbuvir 的療法相比, 並未達到不劣性(not non-inferior), 且在安全性上 daclatasvir 合併 asunaprevir 的組合也並未較好。在評估上, 主要是採用開放性無對照的臨床試驗 Study 7026 與一部分在安全性評估方面具有雙盲隨機分派對照試驗設計的 Study 7028 的結果, 兩個試驗主要皆收納病毒基因型 1b 的患者。

### (三)NICE(英國)[24]

NICE 於 2015 年 11 月發布指引，建議收載 daclatasvir 合併不同藥物用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型、第 3 型、第 4 型的患者。其中對於病毒基因型第 1 型的患者需與 sofosbuvir 或 sofosbuvir 加上 ribavirin 併用，且僅限用於有顯著肝纖維化或肝硬化的患者。但截至 2016 年 2 月 17 日止並沒有關於 asunaprevir 的評估報告。

關於 daclatasvir 用於病毒基因型第 1 型患者的指引內容，NICE 建議若用於病毒基因型第 1 型無肝硬化的患者，daclatasvir 可與 sofosbuvir 併用 12 週治療，但僅建議用於已有顯著肝纖維化的患者，但不論先前是先前未曾治療者、對先前治療反應不佳或是無法耐受干擾素治療者皆可使用。若是用於已有肝硬化之患者，則 daclatasvir 可與 sofosbuvir 併用 24 週，可考慮再加上 ribavirin，但僅限用於先前無法耐受干擾素治療或不合干擾素治療條件的患者，且患者的肝功能需尚可代償。Daclatasvir 的建議劑量皆為每日一次 60mg。

NICE 指引評估的臨床資料來源主要是基於與臨床試驗 AI444-040 與 ALLY-3 試驗相關的送件資料。在試驗的品質方面，委會認為雖然這兩個試驗都沒有對照組，不過在慢性 C 型肝炎相關研究發展快速的情形下，採取這樣的試驗設計是可被理解的。在研究結果涵蓋的族群部分，委員會認為雖然在檢送資料中針對先前已經治療的肝硬化患者與無法耐受干擾素治療的患者的資料不多，但是檢送資料中對於有顯著肝纖維化的患者有許多討論。大至上委員會認為這些臨床試驗的品質是良好的，只是在某些次族群患者的臨床證據強度較弱。

針對 daclatasvir 的療效部分，委員會認為雖然在建議者檢送的比較資料中顯示含有 daclatasvir 的療法比其他療法達到較高的 SVR 比例，但是由於各試驗中各療法應用的族群特性有差異，而且在比較不同療法時建議者未採用一正式的比較方式，因此雖然 SVR 的比例在 daclatasvir 的療法方面數字上看起來較高，但是到底比其他療法好多少具有不確定性，也無法得到相對療效的明確結論。

委員會也考慮了病人與臨床專家的意見。專家們認為臨床上若能較方便的取得整體療程較短藥物，例如 daclatasvir，則較能鼓勵 C 型肝炎的患者接受治療。對於一些以往因所在情境，如監獄、毒癮者、移民等較難接受治療者，也可能可以提升治療的可近性。委員會認為慢性 C 型肝炎對患者的生活的確產生顯著的影響，因此若有治療可以提供很高的 SVR 程度、有助於減少 C 型肝炎病毒的傳播與協助去除 C 型肝炎相關的汙名化，則此治療應受重視。

委員會從臨床專家的意見了解到目前在英國，對於病毒基因型第 1 型的患者，boceprevir 合併 PR 治療、telaprevir 合併 PR 治療、與 PR 治療皆是常用的療法，但由於 PR 相關的治療可能會有一些嚴重的副作用例如疲倦、神經心理症狀或糖尿病等，影響病人治療意願，因此有些慢性 C 型肝炎的患者不願意治療。

患者若不接受治療，將來會面臨疾病進展至肝硬化等狀況的風險。因此委員會認為有其他治療選擇，特別是不含干擾素的治療(例如 daclatasvir 合併 sofosbuvir 的療法)可能是一有價值的治療選擇。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群(population)、治療方法(intervention)、療效對照品(comparator)、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：

<b>Population</b>	慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者
<b>Intervention</b>	Daclatasvir 合併 Asunaprevir (排除再合併其他藥物之療法)
<b>Comparator</b>	安慰劑(placebo)、以干擾素為基礎合併 ribavirin 的治療(PR)、其他 DAA 類藥物、或無對照組
<b>Outcome</b>	SVR、肝衰竭或肝癌發生情形
<b>Study design</b>	Randomized controlled trial、phase 3 以上之臨床試驗、systematic review AND/OR meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 1 月 20 日，以”daclatasvir”、”asunaprevir”、”hepatitis C”、”1b”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

##### (2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，合併” daclatasvir”及”asunaprevir”搜尋共得到 126 篇文獻，合併”hepatitis C 及”genotype 1b”搜尋共得到 2755 篇文獻，再將前兩項結果取交集後得到 41 篇文獻，進一步從中篩選其中為 randomized controlled trial、phase 3 trial、systemic review、meta-analysis 相關之文獻。於 Embase 資料庫中搜尋主題為慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 使用

daclatasvir 與 asunaprevir 之文獻，限縮文獻類型為 cochrane review、systematic review、randomized controlled trial、controlled clinical meta analysis 共找到 15 篇文獻。再對以上兩資料庫之搜尋結果經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除合併主要試驗療法為 daclatasvir 合併 asunaprevir 及其他試驗藥物之三合一或四合一療法之文獻，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後共納入 3 篇文獻。又因一研討會摘要之目標族群為台灣患者，具族群特異性之參考價值，將其納入；再因搜尋 daclatasvir 合併 asunaprevir 使用於慢性 C 型肝炎患者後續發生肝炎相關併發症、肝衰竭相關指標或肝癌相關指標之文獻納入 1 篇文獻，最終一共納入 5 篇文獻。

另於 Cochrane Library 中搜尋是否有針對使用過 daclatasvir 合併 asunaprevir 患者之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，找到兩篇 Technology Assessments，但皆無法取得全文。關於 daclatasvir 合併 asunaprevir 與其他藥品之間接比較分析，雖有找到兩篇文章，但皆無法取得全文，或以摘要短文的型式發表，因此在此不納入評估[25-27]。有一網絡統合分析文獻雖有納入 daclatasvir，但其療法為 daclatasvir 合併 sofosbuvir 的療法而非合併 asunaprevir，因此在此不納入評估[28]。並未找到 daclatasvir 合併 asunaprevir 之療法與 PR 治療直接進行比較之對照試驗相關文獻。

以下為最終納入之 5 篇文獻之內容：

(1) All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study[17] (HALLMARK-DUAL 試驗)

此文獻之內容為發表一多國多中心雙盲隨機分派之第三期臨床試驗 (Hallmark-DUAL study)，使用 daclatasvir 與 asunaprevir 於下列三群慢性 C 型肝炎基因型 1b 之患者：(1)未曾接受治療；(2)先前對 peginterferon- $\alpha$  及 ribavirin(P/R) 之合併治療無反應/僅有部分反應者；(3)對 P/R 治療不耐受/不合 P/R 治療資格之患者。受試者之納入條件為 18 歲以上 C 型肝炎病毒基因型 1b 感染之患者，HCV RNA 之數量在 10000 IU/ml 以上。根據患者先前的治療情形分配到上述的三群之一。對 P/R 治療不耐受或不合治療資格的患者包括因為憂鬱、貧血、低中性球、顯著肝纖維化或肝硬化(纖維化指數為 F3 或 F4)且血小板數量不足而無法接受 P/R 治療之患者。明顯肝功能無法代償之患者，例如有食道靜脈瘤、腹水或其他肝功能失去代償之患者則不被納入試驗。試驗設計將未曾接受治療的患者皆依 2:1 的比例隨機分派至實驗組接受 daclatasvir 60mg 每日一次及 asunaprevir 100mg 每日兩次之合併治療 24 週，或是對照組接受安慰劑治療 12 週。對照組於治療結束後 12 週之後(Week 24)會再進入另一項 daclatasvir 與 asunaprevir 的試驗。而對先前干擾素治療無反應者或無法耐受者則共接受 24 週之治療，對照組則沒有納入先前已接受過治療但無反應或無法耐受的這類患者。所有接受 daclatasvir 與

asunaprevir 的患者皆追蹤至治療完成後 24 週。此試驗也有收入台灣的患者。

此試驗的主要療效指標是未曾接受治療者與先前治療無反應者之 SVR 12 (定義為 HCV RNA < 25 IU/ml, 可能測的到 HCV RNA 或可能測不到)。無法耐受干擾素治療者之 SVR12、依照 IL28B rs12979860 基因型別分析的 SVR12 與治療過程中第 1、2、4、6、8、12 週, 完成治療時與治療完成後 24 週無法測得 HCV RNA 的患者比例等則為次要療效指標。一些描述治療結果上的定義如下: 病毒學上的再突破(virological breakthrough)定義為自 HCV RNA 的最低量後又測得病毒量的上升且病毒量大於最低量的 10 倍或是病毒量曾小於 25 IU/ml 但稍後又測得大於 25 IU/ml 的值; 治療無效之定義為治療第 8 週時 CV RNA 的量仍大於 25 IU/ml; 治療後的復發則定義為當治療結束時無法測得 HCV RNA 然而之後又可測得 HCV RNA 的量大於 25 IU/ml。試驗中除了測量療效指標之外也監測安全性指標, 例如治療中第 3 級或第 4 級以上實驗室檢查異常的情形、貧血、皮膚疹與不良事件及退出試驗等事件發生的情形。

未曾接受治療的實驗組一共有 205 人, 其對照組有 102 人。兩組受試者的性別、種族(亞洲人比例分別為 25%與 32%)、年齡(平均年齡分別為 55 歲與 54 歲)、HCV RNA 量( $\geq 800000$  IU/ml 之比例分別為 74%與 75%)與肝硬化比例(兩組皆為 16%)基本上相似。先前對治療無反應一組有 205 人、無法耐受治療一組有 235 人。這兩組的平均年齡(平均為 58 歲及 60 歲)、HCV RNA 量 $\geq 800000$  IU/ml 的比例(分別為 87%與 80%)及肝硬化的比例(分別為 31%及 47%)高於前述兩組。在 IL28B rs12979860 基因型別的分析上, 對干擾素治療較有反應的 CC 型別在未曾治療/對干擾素治療無反應/無法耐受干擾素治療三組實驗組之比例分別為 37%、14%與 35%。對干擾素治療無反應的實驗組其中有 58%是完全無反應者, 41%為部分反應者。無法耐受治療之實驗組其無法耐受之原因則有 30%是因為憂鬱、37%是因為貧血或中性球過低、33%是因為肝硬化及肝纖維化合併血小板低下。

最終分析結果時, 未曾治療之實驗組達 SVR12 之比例為 90% (95% CI, 85%-94%); 對干擾素治療無反應組達 SVR12 之比例為 82% (95% CI, 77%-87%); 無法耐受干擾素治療組達 SVR12 之比例為 82% (95% CI, 77%-87%)。在治療第 4 週時未曾治療組有 83%的受試者血中測不到 HCV RNA, 在先前無反應組與無法耐受治療組之比例則分別為 73%及 68%。在三組受試者中, 各有 3%、4%與 6%的患者在結束治療後有復發的情形, 即在結束療程時測不到 HCV RNA 但稍後又測得 HCV RNA 的量大於 25 IU/ml。

在分層分析時, 達到 SVR12 的比例在不同的性別、年齡、種族、BMI 或是 IL28B 之基因型別與肝硬化狀態上都沒有顯著的差異。有肝硬化的族群達 SVR12 比例為 84%, 沒有肝硬化的族群達到 SVR12 的比例則為 85%。在其他次族群分析時, 採用多因子迴歸分析時僅發現 HCV RNA 量 $\geq 800000$  IU/ml 與 NS5A 抗藥

性相關之變異病毒株(L31 或 Y93 變異之型別)與較低的 SVR12 比例有關。具 NS5A-L31 變異株之受試者僅有 41% 達 SVR12; 具 NS5A-Y93 的受試者僅有 38% 達 SVR12。

在安全性上，發生嚴重不良事件的患者於未曾治療的組別中有 6%，對先前 PR 治療無反應者有 5%，無法耐受干擾素治療者有 7%。試驗主持人認為共有 4 個嚴重不良事件與 daclatasvir 合併 asunaprevir 的治療有關，分別是於無法耐受 PR 治療組與對 PR 治療無反應組有兩例心房顫動案例，於未曾治療組有兩例肝功能相關指數異常之嚴重不良事件，但其中有一例是發生於患有 Gilbert's syndrome 的患者。此外，因不良事件造成中止治療者在未曾治療的組別中有 3%，對先前 PR 治療無反應者有 1%，無法耐受干擾素治療者有 1%，主都是因為 AST 或 ALT 上升導致試驗治療中止，但無人死亡，在中止治療後 AST/ALT 指數也會改善。第 3 級或第 4 級以上之實驗室檢查數據異常不常見，在使用 daclatasvir 合併 asunaprevir 之實驗組或使用安慰劑組的組別中一共僅有  $\leq 2\%$  的受試者發生 AST 或 ALT 上升至第 3 或第 4 級不良事件程度的情形。

## (2) Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection[29]

此研究為於日本進行的第三期開放性臨床試驗，共收納 222 名慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 之患者。全部的群體中約有 34.7% 為男性，HCV RNA  $\geq 800000$  IU/mL 者佔 85.1%，總共有 9.9% 的患者有肝硬化。受試者中 135 名無法耐受或不符合接受干擾素治療資格，另外 87 名為對先前以干擾素為基礎之治療無反應者，而對干擾素治療無反應者有 81.6% 的患者 IL28B 之基因型為 non-CC 基因型。兩類別受試者中患者 HCV RNA  $\geq 800000$  IU/mL 分別為 80.7% 與 92%，有肝硬化的患者比例分別為 8.1% 與 12.6%。試驗的治療方式為 daclatasvir 60mg 每日一次與 asunaprevir 100mg 每日兩次治療 24 週，主要療效指標為 SVR24。

在治療過程中，有 75.2% 的患者在治療第 4 週時血中已測不到 HCV RNA，而有 91% 的患者在第 12 週測不到血中 HCV RNA。本次試驗於無法耐受干擾素治療的族群與對先前治療無反應的族群中各有 17 人(15.3%)治療失敗。其中有部分患者是在治療結束時測不到 HCV RNA 但後來又再測得的(復發，relapse)。在全部完成治療時測不到 HCV RNA 的患者族群中，原本無法耐受干擾素治療的患者群中有 8.5% 後來產生病毒復發的情形，而在先前對干擾素治療無反應的患者群中則有 7.9% 復發。共有 9 位對 daclatasvir 合併 asunaprevir 治療失敗且先前對干擾素治療無反應的患者在試驗治療第 8 週被判定治療失敗時，在接下來的 24 週再接受額外的 PR 合併治療，即後續合併 daclatasvir 與 asunaprevir 及 PR 治療 24 週。這些患者有 1 位後來達到 SVR24，2 位始終可測得 HCV RNA，其他 6 位後續曾測不到 HCV RNA 但後來仍復發。

在治療失敗的患者中，有 29 位後來有測得 daclatasvir 或 asunaprevir 抗藥性相關的基因變異(NS5A-L31M/V-Y93H 或 NS3-D168)。其中有 22 人是治療開始前就有此抗藥性基因型變異的。但並不是所有具有病毒抗藥性基因變異性的患者都沒有達到 SVR。整體族群中有 37 人有 NS5A-L31M/V 或 Y93H 的變異，其中有 15 人達到 SVR，而有 2 人有 NS3-D168E 的變異，有 1 人達到 SVR。

在無法耐受或不符合接受干擾素治療資格的患者中，最終達 SVR24 者佔 87.4%；對先前以干擾素為基礎之治療無反應之患者中，最終達 SVR24 者佔 80.5%。在有肝硬化的患者中，達 SVR24 的比例有 90.9%，而無肝硬化的患者達 SVR24 的比例有 84%。IL28B 基因型為 CC 之患者 SVR24 的比例為 84.5%，non-CC 之族群 SVR24 比例為 84.8%。服藥配合度達 95% 以上的患者有 92.7% 達到 SVR24，而服藥配合度未達 95% 的患者只有 31% 達到 SVR24 (但服藥配合度未達 95% 者其中有約一半的患者是因為治療無效而終止治療，使配合度未達 95%)。

本次試驗於無法耐受干擾素治療的族群與對先前治療無反應的族群中各有 14 人(12.6%)退出試驗，主要因為不良反應或對治療無反應，其中有 10 人是因為 AST/ALT 升高而終止治療，有 1 人是因為重症肌無力而終止。最常見的不良事件為鼻咽炎、AST/ALT 升高、頭痛、腹瀉與發燒，整體而言嚴重不良反應率為 5.9%，無人於治療期間中死亡。因 AST/ALT 上升中止治療的患者中有 8 人後來仍達到 SVR。有第 3 級或第 4 級以上 AST/ALT 上升的患者中，肝功能指數上升的中位時間是治療第 10 週(4~23 週不等)，大多數在中止治療後 2.5 週肝功能數值會回復。而相對於肝功能指數上升的不良反應，一些患者在開始治療後 AST/ALT 的數值反而下降，那些原本在治療前肝功能指數不正常的患者，在治療的第 2 週至第 4 週開始，肝功能指數會明顯改善。

### (3) Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients[18]

本文獻為一於日本執行的第三期臨床試驗，其中包含一隨機分派開放性臨床試驗，比較 daclatasvir 併用 asunaprevir 之療法與 telaprevir 併用 PR 療法用於未曾接受治療之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之療效；還包括另一開放性無對照之試驗組別，評估 daclatasvir 與 asunaprevir 用於先前接受過 PR 治療但復發之病毒基因型 1b 患者之療效。復發之定義為先前在完成 PR 治療時無法測得 HCV RNA 但在完成治療的後續 24 週追蹤期間又可測得 HCV RNA。

試驗所使用的藥物劑量為 daclatasvir 60mg 每日一次合併 asunaprevir 100mg 每日兩次使用 24 週(未曾治療與復發者皆為 24 週)。另一組則使用 telaprevir 750mg 每日三次持續 12 週且合併 PR 治療 24 週，PR 治療所使用之干擾素為 peginterferon alfa-2b。患者接受追蹤至治療結束後 24 週。患者若在治療過程中第

8 週(daclatasvir 與 asunaprevir 組別)或第 12 週(telaprevir 合併 PR 組別)仍可測得 HCV RNA，或是 HCV RNA 在治療過程中曾下降但後來又顯著增加(病毒量突破，virologic breakthrough)，則會被視為治療失敗而停止治療。

隨機分派組別的受試者在接受隨機分派時會在使兩治療組別中 IL28B (rs9088817)的基因型為 TT 之患者數量盡量平均的考量下進行。兩治療組別 (daclatasvir+asunaprevir 或是 telaprevir+PR)以 1:1 的比例分派。試驗的主要療效指標是未曾接受治療者達到 SVR12 之比例，並予分析 daclatasvir 合併 asunaprevir 的組別是否與另一組相比可達不劣性(non-inferiority)，其 non-inferiority margin 為-15%。復發者之 SVR12 比例則為一次要指標。其他次要療效指標包括各組達 SVR24 之比例與 HCV RNA 於治療過程中之變動情形。

共有 119 位患者進入未曾治療過之 daclatasvir 合併 asunaprevir 組，最終中有 90.8%的患者完成治療；另有 111 位進入 telaprevir 合併 PR 組，最終僅有 67.6%的患者完成治療。中斷治療的主要原因是因為不良反應與治療無效。Daclatasvir 合併 asunaprevir 組別中有 5%患者因不良反應停止治療，有 3.4%因治療無效而停止治療。Telaprevir 合併 PR 的組別中有 19.8%因不良反應停止治療，有 9%因治療無效停止治療。

在未曾治療的患者群中，daclatasvir 合併 asunaprevir 組患者的特性與 telaprevir 合併 PR 治療組相比，其平均年齡、IL28B rs12979860 之 CC 型別與 rs8099917 之 TT 型別的比例皆相當接近。HCV RNA 數量 $\geq$ 800000 之患者以 daclatasvir 合併 asunaprevir 組別略多(94.1% vs. 88.3%)。代表肝纖維化程度之 FibroTest score 則在 daclatasvir 合併 asunaprevir 相較於 telaprevir 合併 PR 組有較多的 F0 及 F1 患者與較少的 F3 及 F4 患者(F0 39.5% vs. 28.8%; F1 21.0% vs. 18.0%; F3 12.6% vs. 19.8%; F4 5.0% vs. 11.7%)，但此試驗基本上排除有肝硬化的患者。在復發的患者群中，共有 22 人被納入試驗，有 1 人後來因不良反應停止治療。患者中全部皆為 HCV RNA $\geq$ 800000 的患者，FibroTest score F0 與 F1 的患者共佔 63.6%。

最終未曾治療的患者中，daclatasvir 合併 asunaprevir 的組別有 89.1%達到 SVR12，telaprevir 合併 PR 的組別則有 62.2%，以上比例的母群體中並未扣除未完成治療之患者。復發接受 daclatasvir 合併 asunaprevir 的第三組試驗組則有 95.5%的患者達到 SVR12。在次族群分析時發不論針對年齡、性別、FibroTest score、HCV RNA 病毒量、IL28B 基因型作分層分析，daclatasvir 合併 asunaprevir 的組別皆有顯著較高的比例達到 SVR12，然 telaprevir 合併 PR 組中並未扣除中途停止治療者。

由於 telaprevir 合併 PR 組有較多人未完成治療，進一步針對治療失敗者的情形作分析。治療中病毒量突破的患者在 daclatasvir 合併 asunaprevir 組中有 3.4%，

在 telaprevir 合併 PR 組有 5.4%。治療完成時未測得病毒但是後續復發者在 daclatasvir 合併 asunaprevir 組中有 8.7% (10 人/115 人，在 telaprevir 合併 PR 組中有 18.8% (16 人/85 人)。治療中病毒量未下降到一定值而被判定為治療失敗者在 daclatasvir 合併 asunaprevir 組為 0 人，在 telaprevir 合併 PR 組則有 3.6%。針對先前治療後復發再接受 daclatasvir 合併 asunaprevir 治療的患者中，22 人中有 1 人在治療後復發。

針對 daclatasvir 合併 asunaprevir 組別分析藥物抗藥性病毒株的影響時，具有 NS5A-L31 或 Y93 或 NS3-D168 的患者達到 SVR12 的比例顯著較低。

在安全性的比較方面，daclatasvir 合併 asunaprevir 組與 telaprevir 合併 PR 組相比，常見不良事件發生率(89.1% vs. 100%)、第 3 級或第 4 級以上不良事件發生率(16% vs. 73%)與因不良事件停止任一治療藥物者(5% vs. 62.2%)皆以 daclatasvir 合併 asunaprevir 組顯著較少。但在嚴重不良反應的發生情形方面兩組接近，分別為 4.2% 及 5.4%。Daclatasvir 合併 asunaprevir 組別中因不良反應停止治療者多數是因 ALT 上升達正常值上限之 10 倍以上停止治療，但停止治療後 ALT 數值皆有下降。Telaprevir 合併 PR 組因不良反應停止治療者多數是由於腎功能指標變差、皮膚紅疹與貧血停止治療。Daclatasvir 合併 asunaprevir 組最常見的第 3 級與第 4 級以上不良事件為 AST/ALT 上升，數值開始上升的天數中位數為 64 天(ALT)至 67.5 天(AST)左右，而停止治療後數值下降達一個不良事件等級的所需天數中位數約為 25 天(ALT)至 42 天(AST)。Telaprevir 合併 PR 治療最常見的第 3 級與第 4 級以上不良反應為貧血、中性球不足與淋巴球不足。兩個治療組別發生的不良反應類型顯著不同，整體而言 daclatasvir 合併 asunaprevir 組發生的不良反應主要皆為輕微至中度等級，而 telaprevir 合併 PR 組的不良反應主要為中度至嚴重等級。

(4) Daclatasvir and asunaprevir treatment improves liver function parameters and reduces liver fibrosis markers in chronic hepatitis C patients[11]

此研究為一追蹤期中位數達 27 個月之日本小型研究，說明以 daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用 24 週治療慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 之患者達 SVR 之患者(26 人)與未達 SVR(non-SVR)之患者(共 4 人)相比，其肝炎與肝纖維化之相關指標有較顯著之改善。於治療後 27 個月時達 SVR 之患者之血中 ALT 指數與甲型胎兒蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)下降達統計上顯著之水準；血中白蛋白(albumin)與血小板數量上升達統計上顯著水準；肝纖維化相關指標如 M2BPGi、hyaluronic acid and type IV collagen 之血中濃度於達 SVR 之患者改善達統計上顯著之水準。而 non-SVR 之患則上述指標於追蹤時與治療前相比無明顯差異。唯該研究使用之 daclatasvir 劑量為每日 60mg，asunaprevir 劑量為每日 400mg (200mg BID)，與本案申請之建議劑量不同。

(5) All oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients in Korea and Taiwan with HCV genotype 1B infection[30]

此文獻為一發表於 2015 年 APASL 於土耳其召開之第 24 屆會議內容合輯的研究摘要，但僅能找到文獻摘要而無全文。主要是針對一第三期臨床試驗 (AI447028，即 HALLMARK-DUAL 試驗) 之韓國與台灣次族群的分析結果。包括未經治療的慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 的患者、對干擾素治療無反應之病毒基因型 1b 患者，與無法耐受干擾素治療的病毒基因型 1b 患者。未經治療者以隨機分派的方式以 2:1 的比例分配至接受 daclatasvir 60mg 每日 1 次合併 asunaprevir 100mg 每日兩次治療 12 週的實驗組(韓國有 21 人，台灣有 25 人)或使用安慰劑治療 12 週的對照組(韓國有 13 人，台灣有 14 人)，12 週後安慰劑組會進入另一臨床試驗。對干擾素治療無反應之病毒基因型 1b 患者(韓國有 21 人，台灣有 22 人)，與無法耐受干擾素治療的病毒基因型 1b 患者(韓國有 23 人，台灣有 24 人)則皆接受 daclatasvir 合併 asunaprevir 治療 24 週。主要療效指標為 SVR12。

韓國與台灣受試者整體有 45% 為男性、34 有肝硬化而有 31% 的患者 IL28B 的基因型為 non-CC 型別。接受 daclatasvir 合併 asunaprevir 合併治療的患者達 SVR12 的比例在未經治療組、干擾素治療失敗組與無法耐受干擾素組在韓國受試者中分別為 95%、86% 與 70%，在台灣受試者中分別為 88%、77% 與 92%。嚴重不良事件在韓國受試者中有 8% 發生，在台灣受試者中也有 8% 發生，無人死亡。在台灣受試者中有 2 人因不良事件中止治療，在韓國受試者中則無人有此情形。第 3 級及第 4 級不良事件的發生率不高，僅有 2 台灣受試者發生第 3 級或第 4 級之 ALT 上升，韓國受試者則無此情形。

(五)建議者提供之資料

查驗中心在 2015 年 12 月 24 日收到本案建議者《藥物納入全民健康保險給付建議書—以收載藥品擴增適應症》資料，其中，主要為藥品 daclatasvir 與 asunaprevir 之仿單及相關療效與安全性之分析。而療效與安全性分析之臨床試驗資料主要是依據 HALLMARK-DUAL 試驗之已發表文獻與台灣受試者的分析(建議者提供之台灣受試者分析資料同前列分析韓國與台灣受試者之引用文獻 [30])，其相關重點已整理於報告內文在此段落不再贅述。

建議者於資料中另有提供一關於比較 daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用與干擾素為基礎的療法之統合分析文獻，然其中干擾素為基礎的治療其患者達到 SVR 的比例與台灣過去報告干擾素療法成效之資料內容有所差異，又其中也採用多篇受試者為西方人種之文獻報告。

## 五、療效評估結論

### (一)療效參考品建議

針對本案申請藥品 Daklinza(daclatasvir)合併 Sunvepra(asunaprevir)之目標病人群「慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 且肝功能尚可代償」之患者，綜合考量國際最新相關臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、與健保署給付規定，查驗中心認為目前於我國並無同屬相同臨床治療地位之療效參考品。

目前我國健保收載用於治療此類患者的藥品為干擾素為基礎合併 ribavirin 的療法，與本案藥品所屬全口服無干擾素之 DAA 類藥品機轉與用藥方式皆相當不同，又考量過去選擇不接受治療之患者有一部分是因為干擾素治療的副作用與用藥方式因此選擇不治療，因此本案藥品未來可能治療的族群將有一部分與過去可完成干擾素治療的患者族群是不重疊的。因此查驗中心認為目前於我國已收載之藥品中並無屬於相同臨床治療地位之療效參考品。

參酌各大學會指引、各國 HTA 組織的評估意見，與目前申請我國健保收載給付之 C 型肝炎 DAA 類藥物情形，查驗中心認為在未來之 DAA 類藥物申請給付收載之案件中，其他含有 DAA 類藥物的療法應為較適合之療效與核價參考品，或可對於國內現有 DAA 類藥物之收載做一通盤考量。

### (二)臨床治療地位

本案藥品可以以較短的療程與較方便的服藥方式降低病毒量，同時與干擾素為基礎的治療相比，副作用可能較少，因此於公共衛生觀點上對於降低 C 型肝炎病毒的傳播機會可能會有幫助，另也可能增加患者治療意願。然此藥物機轉與干擾素不同，DAA 類藥物亦有抗藥性的問題，也有病毒復發之可能性。又因目前 C 型肝炎治療能減少肝硬化與肝癌的相關報告都是使用以干擾素為基礎的療法，尚無 DAA 類藥物的類似文獻發表，且即使是達到 SVR，過去文獻顯示患者後續發生肝癌的風險也仍未完全消失，是故對於使用本案藥品未來可能減少肝硬化、肝衰竭、其他器官之肝衰竭相關併發症、肝癌發生的情形還有待更多其他研究發表才能提供客觀數據，

### (三)相對療效及安全性

相對療效實證主要文獻搜尋共採納 5 篇臨床試驗結果，一篇為 daclatasvir 合併 asunaprevir 與安慰劑相比用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之隨機分派臨床試驗 HALLMARK-DUAL[17]，一篇為於日本執行 daclatasvir 合併 asunaprevir 與 telaprevir 合併 PR 治療相比用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之隨機分派

臨床試驗[18]，一為於日本執行 daclatasvir 合併 asunaprevir 用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 患者之開放性無對照臨床試驗[29]，一為追蹤期中位數達 27 個月之日本小型研究，說明以 daclatasvir 與 asunaprevir 治療慢性 C 型肝炎患者達 SVR 之患者其肝炎與肝纖維化之相關指標改善之程度[11]。一為關於 HALLMARK-DUAL 試驗之韓國與台灣患者次族群分析之摘要[30]。

在安全性部分，總結其結果，各文獻皆顯示合併 daclatasvir 與 asunaprevir 用於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1b 之患者不論其先前治療經驗為未曾治療、受干擾素治療失敗或是無法耐受干擾素治療，產生嚴重不良反應的患者都不多，患者由於不良反應中止治療的比例也不多，基本上此療法是大多數患者可耐受與完成治療的。另於與干擾素為基礎的治療比較的文獻中，daclatasvir 合併 asunaprevir 組別患者發生第三級與第四級不良反應之比例及因不良反應停止治療的比例也較少。

在療效部分，各試驗中所使用的療程與達到 SVR 之比例摘要如下：

(1) HALLMARK-DUAL 試驗及相關分析[17, 30]

病毒基因型 1b 之慢性 C 型肝炎患者達 SVR 之比例	未曾接受治療	受干擾素治療失敗	無法耐受干擾素治療
Daclatasvir+Asunaprevir 療程 24 週	90% (SVR12) (台灣 88%)	82% (SVR12) (台灣 77%)	82% (SVR12) (台灣 92%)

在分層分析時，達到 SVR12 的比例在不同的性別、年齡、種族、BMI 或是 IL28B 之基因型別與肝硬化狀態上都沒有顯著的差異。有肝硬化的族群達 SVR12 比例為 84%，沒有肝硬化的族群達到 SVR12 的比例則為 85%。在其他次族群分析時，採用多因子迴歸分析時僅發現 HCV RNA 量  $\geq 800000$  IU/ml 與 NS5A 抗藥性相關之變異病毒株(L31 或 Y93 變異之型別)與較低的 SVR12 比例有關。具 NS5A-L31 變異株之受試者僅有 41% 達 SVR12；具 NS5A-Y93 的受試者僅有 38% 達 SVR12。

(2) 於日本執行之第三期無對照臨床試驗[29]

病毒基因型 1b 之慢性 C 型肝炎患者達 SVR 之比例	未曾接受治療	受干擾素治療失敗	無法耐受干擾素治療
Daclatasvir+Asunaprevir 療程 24 週		80.5% (SVR24)	87.4% (SVR24)

在有肝硬化的患者中，達 SVR24 的比例有 90.9%，而無肝硬化的患者達 SVR24 的比例有 84%。IL28B 基因型為 CC 之患者 SVR24 的比例為 84.5%，non-CC 之族群 SVR24 比例為 84.8%。服藥配合度達 95% 以上的患者有 92.7% 達到 SVR24，而服藥配合度未達 95% 的患者只有 31% 達到 SVR24 (但服藥配合度未達 95% 者其中有約一半的患者是因為治療無效而終止治療，使配合度未達 95%)。

(3) 於日本執行之第三期隨機分派對照臨床試驗，對照組為 telaprevir 使用 12 週合併 PR 治療 24 週[18]

病毒基因型 1b 之慢性 C 型肝炎患者達 SVR 之比例	未曾接受治療	受干擾素治療後復發者
Daclatasvir+Asunaprevir 療程 24 週	89.1% (SVR12)	95.5% (SVR12)
telaprevir 使用 12 週合併 PR 治療 24 週	62.2% (SVR12, intention to treat analysis)	

在次族群分析時發不論針對年齡、性別、FibroTest score、HCV RNA 病毒量、IL28B 基因型作分層分析，daclatasvir 合併 asunaprevir 的組別皆有顯著較高的比例達到 SVR12，然 telaprevir 合併 PR 組中並未扣除中途停止治療者。

關於因不良反應停止治療者，daclatasvir 合併 asunaprevir 組最終中有 90.8% 的患者完成治療；telaprevir 合併 PR 組最終僅有 67.6% 的患者完成治療。中斷治療的主要原因是因為不良反應與治療無效。Daclatasvir 合併 asunaprevir 組別中有 5% 患者因不良反應停止治療，有 3.4% 因治療無效而停止治療。Telaprevir 合併 PR 的組別中有 19.8% 因不良反應停止治療，有 9% 因治療無效停止治療。

由於 telaprevir 合併 PR 組有較多人未完成治療，進一步針對治療失敗者的情形作分析。治療中病毒量突破的患者在 daclatasvir 合併 asunaprevir 組中有 3.4%，在 telaprevir 合併 PR 組有 5.4%。治療完成時未測得病毒但是後續復發者在 daclatasvir 合併 asunaprevir 組中有 8.7% (10 人/115 人，在 telaprevir 合併 PR 組中有 18.8% (16 人/85 人)。

(4) 於日本執行之長期追蹤試驗[11]

追蹤期中位數達 27 個月之日本小型研究，說明以 daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用 24 週治療慢性 C 型肝炎病毒基因型為 1b 之患者達 SVR 之患者與未達 SVR 之患者相比，其肝炎與肝纖維化之相關指標有較顯著之改善(如血中 ALT 與

AFP 下降達統計上顯著之水準；血中 albumin 與血小板數量上升達統計上顯著水準；肝纖維化相關指標如 M2BPGi、hyaluronic acid and type IV collagen 之血中濃度改善達統計上顯著之水準)。唯該研究使用之 daclatasvir 劑量為每日 60mg，asunaprevir 劑量為每日 400mg (200mg BID)，與本案申請之建議劑量不同。

#### (四)主要醫療科技評估組織之建議

##### 1. CADTH/CDEC(加拿大)

CADTH 於 2015 年 9 月 21 日公告建議收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 合併使用於治療先前經 peginterferon 加上 ribavirin 治療無效之慢性 C 型肝炎，病毒基因型為第 3 型患者。然目前尚未有關於 asunaprevir 之評估報告(審查暫停)。

##### 2. PBAC(澳洲)

PABC 公布於 2015 年 3 月進行之會議之報告，其中建議收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型且先前未曾治療過無肝硬化之患者，與病毒基因型第 3 型之患者。但 PBAC 於同期公布之報告中並不建議收載 asunaprevir。主要原因是因為 asunaprevir 併用 daclatasvir 用於病毒基因型 1b 的 C 型肝炎患者在療效上與 ledipasvir 併用 sofosbuvir 的療法，或是 daclatasvir 併用 sofosbuvir 的療法相比，並未達到不劣性(not non-inferior)，且在安全性上 daclatasvir 合併 asunaprevir 的組合也並未較好。

BAC 在先前的會議認為 daclatasvir 比較適當的比較品是”無治療”(no treatment)。然 PBAC 表示，由於 ledipasvir 合併 sofosbuvir 等含有 sofosbuvir 的療法在澳洲可能成為大多數慢性 C 型肝炎的標準療法，這類含有 sofosbuvir 的療法將是未來其他口服 C 型肝炎藥物最適當的比較品。同時，收載 daclatasvir 也只有可能在 PBS (澳洲藥品支付制度，Pharmaceutical Benefits Scheme)收載 sofosbuvir 後才有可能完成。

##### 3. NICE(英國)

NICE 於 2015 年 11 月發布指引，建議收載 daclatasvir 合併不同藥物用於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型、第 3 型、第 4 型的患者。其中對於病毒基因型第 1 型的患者需與 sofosbuvir 或 sofosbuvir 加上 ribavirin 併用，且僅限用於有顯著肝纖維化或肝硬化的患者。但截至 2016 年 2 月 17 日止並沒有關於 asunaprevir 的評估報告。

## 六、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

#### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一分本土情境的成本效用分析，來探討 daclatasvir /asunaprevir (DCV/ASV)、相較於 pegylated interferon-alpha/ribavirin (PR)、用於治療感染基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人的成本效益評估。建議者對 daclatasvir /asunaprevir 建議的療程為 24 週，daclatasvir 的用法為每日一次，一次一粒，asunaprevir 的用法為每日兩次，一次一粒。比較品為慢性 C 型肝炎的標準療法每週施打一次 pegylated interferon-alpha 合併每日 ribavirin 900mg，治療 48 週或 72 週。建議者建構決策模型來進行成本效用分析，模型主要分為兩部分：決策樹的部分用來模擬治療期間情境；馬可夫決策模型則用來模擬疾病的自然發生歷程，架構出 7 個健康狀態：持續病毒學反應、慢性肝炎、代償性肝硬化、代償不全肝硬化、肝癌、肝臟移植、和死亡。模型以一年為循環週期，採付費者觀點，並以終身為主要分析的評估期間，3.5%作為效果及成本的折現率。主要療效評估指標為生活品質校正年 (quality adjusted life year, QALY)，成本效益分析指標則以遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)為主，並以一倍臺灣人均 GDP 做為願付價格閾值時的淨效益作為輔助指標。建議者提供的情境分析以考量臨床數據、效用、轉移機率、各疾病狀態的醫療成本等因素的不確定性。建議者也應用單因子敏感度分析，檢視相關參數對於分析結果的影響。

基礎分析目標族群平均年齡為 53.9 歲，男性佔 41.3%的比例，參考的文獻是以高雄、屏東地區為主的地區盛行率研究；而 79.28%為慢性 C 型肝炎病人，29.72%為帶償性肝硬化病人則參考 2002 年發表以亞洲地區為主的文獻。慢性 C 型肝炎相關的各疾病狀態間的疾病轉移機率主要來自於日本的文獻，只有代償不全到肝臟移植和肝臟移植到死亡狀態的轉移機率來自一篇國外探討治療慢性 C 型肝炎成本效果分析模型的文獻回顧。健康生活品質校正權數取用於一篇以臺灣為主的成本效用分析文獻，但該文獻的效用是引用自國外文獻。成本主要包括藥費、治療監測費用、藥物副作用治療費用、和併發症治療費用等相關照護費用，皆取自本土既有統計資料或以本土為情境的文獻。藥物費用主要根據建議者和 C 型肝炎治療指引所訂定的標準療程的週數計算。治療期間的監測費用主要來自於衛生福利部以及專家意見。藥物不良反應的花費則只計算 pegylated interferon-alpha/Ribavirin 的不良反應花費但只做敏感度分析，不納入基礎分析或情境分析。C 型肝炎相關的各疾病狀態的治療費用主要以參考本土的文獻再乘上消費者物價指數。臨床療效的參數及安全性差異參數則根據建議者所進行的配對

調整間接比較(matching-adjusted indirect comparison) 和網絡統合分析 (network meta-analysis) 所得的數據為主，納入分析的指標包括各治療達到 SVR 狀態的比例、因副作用而中斷治療的比例、因藥物治療所造成的效用降低。

建議者的分析結果顯示，daclatasvir /asunaprevir 合併治療相較於 pegylated interferon-alpha/ribavirin 目前標準治療在未曾接受過治療、曾接受過治療、不適合使用 interferon 治療或對 interferon 具耐受性的病人組別的遞增值成本效果比值 (ICER) 為負值。依據建議者的情境分析結果，只有當代償性肝硬化、代償不全肝硬化、和肝癌狀態的疾病治療費用改變，在未曾受過治療和不適合干擾素治療的族群 ICER 值才會為正值。建議者的單因子敏感度分析結果顯示，主要影響分析結果的因子為評估期間、各疾病狀態的治療費用、和各疾病轉換機率(transition rate)。

## 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計大致合宜，研究架構嚴謹，對於方法、結果與限制皆有完整呈現，模型所採用的假設與參數之來源及推算過程多有清楚說明，惟有以下幾點疑義或限制可能使分析結果反應在本地國情上有較多不確定性或資訊受侷限情形。

- (1) 在比較策略方面並未包含所有相關的比較品。在未曾接受治療的病人是使用 48 週，在曾經接受過治療的病人為 48-72 週，但依據健保的藥品給付規範 [21]，有快速病毒學反應者，給付治療不超過 24 週。在不適合或不耐受性 Interferon 治療的組別，建議者假設為 no treatment，在療效和藥物治療成本皆假設為零，查驗中心認為此假設不能反映真實情境。不適合或不耐受性 Interferon 治療病人仍可能接受監測、支持性的療法、或必要時接受治療。
- (2) 建議者的模型基礎分析假設病人達 SVR 後，病程不會再繼續進展到肝臟代償不全或肝癌的狀態。查驗中心認為雖然比率會降低，但不能排除達 SVR 後的疾病進程；此模型也未考量肝癌的病人接受肝臟移植的可能性。
- (3) 藥品的相對療效具有不確定性，建議者引用國外研究且該數據可能有種族差異性的疑慮，但未對該數據是否能適切反應國內情境提出合理說明。此外，介入組的 SVR 為治療結束後的 12 週監測但在比較組的數據不一致，有些 SVR 數據為治療結束後的 24 週監測。
- (4) 其他部分參數如不良事件、疾病轉移機率、和效用值等相關參數引用自國外文獻但未針對國外研究結果是否能適切反應我國情境進行說明討論。
- (5) 報告中部份文獻未完整提供出處或無法連結到參考的文獻，例如自然死亡率、各疾病狀態的費用、和副作用的治療費用等，使其合理性之驗證較為困難。

## (二)其他經濟評估報告

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；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	Daclatasvir 於 2015 年 9 月公告。 Asunaprevir 至 2015 年 12 月 29 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	Daclatasvir 於 2015 年 3 月公告。 Asunaprevir 於 2015 年 3 月公告。
NICE (英國)	Daclatasvir 於 2015 年 11 月公告。 Asunaprevir 至 2015 年 12 月 29 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) Daclatasvir 於 2014 年 11 月公告。 Asunaprevir 至 2015 年 12 月 29 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	Estimating the long-term clinical and economic outcomes of daclatasvir plus asunaprevir in difficult-to-treat Japanese patients chronically infected with Hepatitis C genotype 1b [31]

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

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

### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [23]

於 2015 年 12 月底於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 公開網頁進行搜尋，僅得到加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2015 年 9 月公布針對 daclatasvir 之 CDEC 專家審查會議最終建議報告，尚無完成之 asunaprevir 相關經濟評估報告。

針對 daclatasvir，CDEC 建議有條件地收載 daclatasvir 與 sofosbuvir 併用於治療基因型第 3 型的慢性 C 型肝炎病人。由於 CDEC 的建議和衛生福利部核准的與 asunaprevir 併用於基因型第 1b 型 (genotype 1b) 的慢性 C 型肝炎病人不一致，故未針對建議報告內容詳述。

## 2. PBAC (澳洲) [32, 33]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefit Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2015 年 3 月公布 daclatasvir 和 asunaprevir 的公開摘要文件, 並於 2015 年 11 月 PBAC 會議再針對 daclatasvir 更新後的臨床數據, 更新建議收載 daclatasvir 併用 sofosbuvir 治療基因型第 1 型和第 3 型的慢性 C 型肝炎病人; PBAC 不建議收載 asunaprevir 併用 daclatasvir 於基因型 1b 的慢性 C 型肝炎病人。

由於 daclatasvir, PBAC 的建議並用條件和衛生福利部核准的適應症不一致, 故未針對 daclatasvir 的建議報告內容詳述。

關於 asunaprevir, 廠商對 PBAC 提交一個以馬可夫決策模型為基礎, 以進行經濟效益評估分析。該模型比較 daclatasvir /asunaprevir (DCV/ASV)、telaprevir/peginterferon/ribavirin、和不治療在基因型 1b 的慢性 C 型肝炎病人的成本效益分析, 循環週期以年為單位, 評估期間為終身, 模型依據疾病進程劃分為 16 個健康狀態並且以肝臟纖維化的嚴重程度(自無纖維化[F0]至代償性肝硬化[F4])分組。廠商以 QALYs 為此模型主要的指標, 假設情境為病人進入模型的年紀為 51 歲, 未曾接受過治療且無肝硬化, 評估期間為 49 年, 折現率為 5%。依據廠商的敏感度分析, 此模型主要的影響因子為達到 SVR 狀態所增加的效用值, 其次為評估期間和轉移率(transition probability)。廠商之基礎分析結果顯示遞增成本效果比值為每增加一個 QALY 所需的花費為澳幣 \$ 15,000~\$ 45,000。若調整參數縮短評估期間至 30 年、達 SVR 狀態時不會增加效用值、採用 National Institute of Health and Care Excellence (NICE) 的轉移率(transition probability), 其 ICER 值會增加 3 倍至澳幣 \$ 45,000~\$ 75,000。

經濟評估次委員會 (Economic Sub-Committee, 以下簡稱 ESC) 修正肝纖維化 F4 狀態的效用值、盛行率、SVR 比率、降低達 SVR 狀態所增加的效用值、和縮短所評估的期間, 所得的 ICER 值為每 QALY 澳幣 \$ 15,000~\$ 45,000。除此之外, ESC 建議目標族群應該同時考量基因型第 1 型和基因型第 3 型的 C 型肝炎病人才能反應澳洲的情境; 當假設所有病人都有肝硬化, ICER 值會降低, ESC 認為肝硬化和無肝硬化的病人應分開計算 ICER 值以提供決策者更多資訊。

整體而言, PBAC 接受 ESC 修正後的基礎分析的結果, 認為廠商提出的模型傾向於 DCV/ASV, 若以較保守的參數或情境分析, ICER 值會增加, 並不符合 PBAC 認可的治療慢性 C 型肝炎的成本效益。PBAC 認為 DCV/ASV 在相對療效上沒有不劣於 ledipasvir/sofosbuvir 或 daclatasvir/sofosbuvir 的證據且依據廠商所提供的數據無法證實 DCV/ASV 比 ledipasvir/sofosbuvir 或 daclatasvir/sofosbuvir 有最低成本效益。因此, PBAC 不建議收載 asunaprevir 於治療基因型 1b 的慢性

C 型肝炎病人。

### 3. NICE (英國) [24]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 在 2015 年 11 月發布 daclatasvir 用於治療慢性 C 型肝炎的科技評估指引 (technology appraisal guidance 364), 在 NICE 的指引中皆建議 daclatasvir 合併 sofosbuvir 治療, 和衛生福利部核准的適應症和 asunaprevir 併用不一致, 故未加以詳述。

針對 asunaprevir, 於 2015 年 12 月 29 日搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁, 並未查獲相關經濟評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [34]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2014 年 11 月發布的第 1002/14 號建議, 建議有條件收載 daclatasvir, 須與其他治療慢性 C 型肝炎藥物併用於有顯著性肝纖維化 (Metavir 分數 F3-F4) 或代償性肝硬化的病人。建議者所提供的成本效用分析皆為 daclatasvir 與 sofosbuvir/ribavirin、peginterferon alpha/ribavirin 併用, 和衛生福利部核准的適應症和 asunaprevir 併用不一致, 故未加以詳述。

針對 asunaprevir, 於 2015 年 12 月 29 日搜尋蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網頁, 尚無相關經濟評估報告可供參考。

### 5. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：Patients with chronic hepatitis C
-------------------	--

	排除條件：無
Intervention	依照衛生福利部核准的適應症 Daclatasvir 合併 asunaprevir 治療或 Daclatasvir 合併 asunaprevir、peginterferon、和 ribavirin 治療
Comparator	無設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 1 月 5 日，以 (daclatasvir AND asunaprevir) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋並經標題閱讀後，查獲三則[31, 35, 36]與本品相關之經濟評估研究，其中兩篇來自相同模型之日本情境研究[31, 35]，另一篇則為智利情境研究[36]。這三篇皆為建議者贊助之經濟評估研究。

在建議者贊助之日本情境研究中[31]，2014 年發表的是依據以發表的肝炎健康經濟學模型(MONARCH model)來模擬比較 daclatasvir 合併 asunaprevir 療法 (DCV/ASV)、telaprevir(TVR)、peginterferon、和 ribavirin (TVR/PR) 合併療法、peginterferon 和 ribavirin (PR)合併療法 和不治療之基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人的效用值和可能降低的醫療費用。此模型以馬可夫模型來模擬 C 型肝炎疾病的自然發生歷程 (natural history)和併發症，分為六個狀態：慢性 C 型肝炎、代償性肝硬化、代償不全肝硬化、肝癌、持續病毒抑制反應 (SVR)、和死亡;每個循環長度訂為一年，評估期為終身。目標族群為無法耐受或不適合以干擾素為主的治療或對以干擾素為主的治療無反應的病人，病人會以慢性肝炎或代償性肝硬化的狀態進入模型。關於模型中的參數，轉移機率以以日本為情境的已發表文獻為依據、健康效用值則以文獻為參考依據；死亡率則參考日本地區的簡易生命表；介入組的療效參數來自第三期的臨床試驗而比較組的療效參數則為全球統合分

析中日本次族群的數據；成本只計算直接醫療成本，疾病治療相關費用則來參考臨床指引及詢問專家意見。成本及效果皆以 2% 為年折現率進行折現。研究成果顯示以 DCV/ASV 治療在對干擾素無反應或部分反應的慢性 C 型肝炎病人相較於 TVR/PR 可以增加 0.96 和 0.77 個 QALYs，而在無法耐受或不適合干擾素的病人相較於不治療則可以增加 2.61 個 QALYs。相同地，在代償性肝硬化的病人則分別增加 1.11、0.9 和 3.05 個 QALYs。

相同的研究團隊在 2015 年又發表另一篇以日本為情境的經濟評估分析 [35]；在 2015 年發表的研究是比較 DCV/ASV、simeprevir/PR (SMV/PR), telaprevir/PR (TVR/PR) 和不治療的成本效用分析。治療族群為對先前干擾素治療反應不良或不是以干擾素治療的基因型 1b 的慢性 C 型肝炎病人。由於只能取得摘要，故只針對研究結果簡單描述。其結果為在所有的研究情境中，DCV/ASV 比其他比較品符合成本效益，能增加 QALYs、減少成本。在慢性 C 型肝炎的病人，QALYs 可以增加 0.749~2.609；在代償性肝硬化的病人則可增加 0.847~3.043。

另外一篇建議者贊助之以智利情境比較 DCV/ASV 和 Protease inhibitors/PR 的治療 [36]。模型的目標族群為感染基因型 1b 的 C 型肝炎病毒的病人且未曾接受過治療；評估觀點為智利公共衛生照護部門。

模型包含兩部分；第一部分以決策樹來代表治療的期間和第二部分以馬可夫決策模型(MONARCH model)來模擬疾病 C 型肝炎疾病的自然發生歷程 (natural history)和併發症。在治療期間每個循環長度訂為一週；疾病自然發生歷程的循環長度訂為一年，評估期間為 46 年。病人會依據 METAVIR 的分數 (F0-F4) 分類，分布情形參考智利 C 型肝炎病毒流行病學的數據。治療期間考量每個抗病毒治療的副作用、治療中斷、治療費用、監測費用、和健康狀態相關的生活品質。在治療過後，病人會移轉至和疾病自然發生歷程相關的 11 個健康狀態。

關於模型中的參數，轉移率參考 C 型肝炎成本效益的文獻回顧並經由臨床專家的確認。由於缺少直接比較分析，療效的參數則利用網絡統合分析取得病人經治療後達 SVR 的比例。生活品質的參數則使用 EQ-5D，針對 28 位處於不同疾病狀態的病人做問卷。成本只考慮直接醫療成本，沒有包括在醫療衛生系統內的治療之成本參考智利國家藥品供應中心的 2014 年平均價格，不同疾病自然發生歷程的狀態相關治療費用則參考智利衛生部制訂的治療 C 型肝炎指引計算，療效與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。

研究成果顯示基準值分析 DCV/ASV 相較於 PR 的治療遞增成本效果比值 (ICER) 為美金 \$ 6,375 元/QALY。依照智利經濟評估指引所訂定的 1 倍人均國內生產總值為閾值，DCV/ASV 的治療可視為符合成本效益。單因子及機率性敏感度分析被使用於驗證模型中各主要參數的變異以及不確定性。單因子分析的結果

顯示最大的影響因子為折現率；機率性敏感度分析則顯示大部分的結果落於成本效益平面圖的東北區塊，當總治療費用於美金 \$38,710 元時，得到 DCV/ASV 為符合成本效益的結果之機率為 91.6%。整體而言，DCV/ASV 可視為符合成本效益的治療。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者提供數十則經濟效益評估文獻但只有一則[31]為直接探討 DCV/ASV 之成本效益相關文獻，該篇已於前節討論過，在此不再贅述（詳情見電子資料庫搜尋結果）。

## 七、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

依據疾病管制署 102 年傳染病統計暨監視年報[37]，急性 C 型肝炎確定病例共 10 例(每十萬人口確定病例發生率 0.04)，較 101 年 34 例確定病例(每十萬人口確定病例發生率 0.05)減少。其中男女性比為 1.0:1.0，各為 5 例；年齡別以大於或等於 65 歲 5 例為多，其次依序為 40-64 歲 4 例，以及 25-39 歲 1 例。若依地區別，居住地區為桃園縣及雲林縣各 2 例，以及臺北市、宜蘭縣、苗栗縣、嘉義市、高雄市及臺東縣各 1 例，其餘縣市無確定病例。每十萬人口確定病例發生率以臺東縣 0.44 居冠，嘉義市 0.37 居次，雲林縣 0.28 為第三位。

整理民國 94 年至民國 102 年傳染病統計暨監視年報，有關急性肝炎每年確定病例數以及發生率如下表。

年度	94	95	96	97	98	99	100	101	102
確定病例數	172	154	153	124	131	41	34	34	10
男	116	114	99	87	93	22	19	24	5
女	56	40	54	37	38	19	15	10	5
每 10 萬人口發生率	0.75	0.67	0.67	0.54	0.54	0.18	0.15	0.15	0.05

根據余等人於 2015 年所發表的研究[38]，台灣的 anti-HCV 血清陽性盛行率約 3.28%，約有 75 萬人 C 型肝炎抗體呈現陽性，余等人[38]推估 HCV viremia 的人口數約為 55 萬人。在台灣 anti-HCV 血清陽性盛行率呈現出地域上的差異，中、南部高於北部，其中隨年齡增長 anti-HCV 血清陽性之盛行率也越高[39, 40]。衛生福利部國民健康署公布 103 年 1~9 月整合性預防保健服務 B、C 型肝炎篩檢

資料，在 51,639 篩檢人數中 C 型肝炎陽性率為 6% [41]。

根據衛生福利部公布的 103 年死因分析[42]，慢性肝病及肝硬化為國人十大死因的第九位，死亡率為每十萬人口 21.2 人，其中男性死亡年齡中位數為 54 歲，女性死亡年齡中位數為 73 歲。分析年 70 歲以下十大死因生命年數損失，慢性肝病及肝硬化僅次於事故傷害，平均生命損失為 18.2 年；惡性腫瘤中肝癌所造成平均生命損失為 12.4 年[42]。

依據健保署的統計資料[43]，累積至 2014 年第一季止，參加全民健康保險加強型慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫的 C 型肝炎總人數為 70,468 人，其中包含 3,956 人為 C 肝復發病人。2013 年 B、C 肝的藥費約為 36.6 億點。

## (二)核價參考品之建議

建議者擬申請本案藥品(daclatasvir 和 asunaprevir)為突破創新新藥，若新藥經擬訂會議審議為突破創新新藥，則不需要核價參考品；若新藥經審議為非突破創新新藥，查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，選擇核價參考品之考量如下：

Daclatasvir 在 WHO ATC/DDD Index 2016[19]編碼為 J05AX14，屬「J05A：DIRECT ACTING ANTIVIRALS」的「J05AX Other antivirals」類，此分類中共有 17 個品項，但其中同樣用於治療 C 型肝炎的藥物目前並未納入健保給付；Asunaprevir 在 WHO ATC/DDD Index 2016[19]編碼為 J05AE15，屬「J05A：DIRECT ACTING ANTIVIRALS」的「J05AE Protease inhibitors」類，此分類中共有 14 個品項，但未有品項同時符合治療 C 型肝炎且納入健保給付。

另於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[20]查詢，以適應症為 C 型肝炎查詢，所包含藥物為 ribavirin、interferon alpha-2A、peginterferon alpha-2A、peginterferon alpha-2B、boceprevir、sofosbuvir，然而健保僅有給付 ribavirin、interferon alpha-2A、peginterferon alpha-2A、peginterferon alpha-2B。同屬口服直接抗病毒藥物 (Direct-acting anti-viral) 的 boceprevir、sofosbuvir，尚未獲得健保給付。因此查驗中心認為無核價參考品供參考。

## (三)財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，若將 daclatasvir 合併 asunaprevir 治療收載於健保後，將取代 peg-IFN/ribavirin/boceprevir (VICTRELIS®) 的治療組合。建議者預估本品納入健保給付後的 5 年間約有 1 萬人至 1.2 萬人接受治療，根據建議者

之建議價，5年間的藥費約為33億元至39億元，扣除原情境下的藥品費用後，產生的藥費影響將為18億元至24億元；若再扣除現有藥品衍生的其他醫療費用（如處置副作用、檢驗費等），則預估本品納入健保給付後將為健保帶來約13至19億元的醫療支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 治療地位：建議者認為將 daclatasvir 和 asunaprevir 收載於健保後，將取代 peginterferon (pegIFN)/ribavirin/boceprevir 的治療。
2. 原情境
  - (1) 治療人數為每年新確診的基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人數加上復發人數，約為 6,700~6,800 人
    - A. 每年新確診的基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人數：建議者依據國內一份回溯性、長期追蹤的世代研究，分析 2003 年至 2012 年的健保資料庫中的慢性 C 型肝炎的確診病例並推估每一年的新確診慢性 C 型肝炎病例。以 0.2% 人口成長率，預估本品納入健保後第一年至第五年間每一年慢性 C 型肝炎的新確診病例，依國內文獻乘上慢性 C 型肝炎基因型 1b 的盛行率 54.6% [44] 計算，得到每年新確診的基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人數後，再依建議者推估的接受 pegIFN 治療的比例加上前一年治療復發的人數作為原情境下每一年的治療人數，約為 5,400~5,500 人。
    - B. 復發人數：前一年度接受 pegIFN 治療的總人數乘上未達 SVR 的比例，約為 1,400 人。
  - (2) 治療成本費用包括藥品費用、門診和住院期間其他藥物費用、門診和住院期間的非藥物費用、每年定期監測的費用、沒有使用 pegIFN 治療病人之第一年且當次有 HCV 診斷之門住診費用，每年約為 23 億。
    - A. 藥品費用為 pegIFN/ribavirin/boceprevir，約為每年 14 億。
    - B. 其他藥品費用為治療期間共病的藥品或處理副作用藥品的費用，每年約為 2 億。
    - C. 非藥品的醫療費用為檢驗、檢查及處置花費、或監測、處理副作用的花費，每年約 5 億。
    - D. 使用干擾素每年的定期監測費用每年約為 0.9 億。
    - E. 沒有接受干擾素治療的病人的藥品和非藥品醫療費用每年約為 0.7 億。
3. 新情境
  - (1) 治療人數：每年新確診的基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人數加上部分累積等待治療的人數，再排除死亡人數和不符合健保規範的病人數，預估本品納入健保給付後的 5 年間每年約有 10,000~12,000 人。
    - A. 每年新確診的基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人數，約為 10,000~11,000 人。
    - B. 累積等待治療人數包含未曾接受治療和治療後復發的病人，自 2010 年累積至 2016 年約有 4 萬人。本品納入健保後的 5 年內，每年會依不同

比例治療累積等待治療的人（第一年為 23%之後逐年下降至第五年為 16%），約為每年 4,400~6,600 人。

- C. 排除不符合健保規範（例如：ALT 正常、代償不全肝硬化、NS5A 抗藥相關變異株），約為 7,400~8,700 人。
- (2) 市場佔有率：建議者假設本品納入健保後第一年至第五年的市佔率為 90%~100%。
- (3) 治療成本
- A. 藥品費用第一年為部分使用 pegIFN/ribavirin/boceprevir 治療和部分使用本品的治療，約為 36 億；第二年之後每年藥品治療費用約為 33 億~39 億。
- B. 第一年的其他治療成本包括使用 pegIFN/ribavirin/boceprevir 治療時的其他藥物費用、使用 pegIFN/ribavirin/boceprevir 的非藥品的醫療費用、每年定期監測的費用、使用 pegIFN/Ribavirin/Boceprevir 治療的非藥品治療費用和使用 daclatasvir/asunaprevir 病人的一般門診診察費。
- C. 第二年之後的其他治療成本只包括每年定期監測的費用和一般門診診察費，每年約為 3 億。
4. 敏感度分析
- (1) 原情境治療週數延長至 48 週，對健保的整體財務影響會降到約 8 億。
- (2) 累積等待治療的時間，財務影響也會降至約 7 億。若同時改變兩參數，財務影響會轉變成節省 3 億左右。

查驗中心針對建議者前述假設的詳細評論如下：

1. 治療地位：建議者的藥品的治療地位和假設的原情境藥品的合理性具疑慮。依據建議者的給付規範建議，不能排除基因型 1b 的病人也可能使用 daclatasvir/asunaprevir/pegIFN/ribavirin 的組合，若以後者的組合治療，那本品將屬於合併治療的關係。關於比較品，boceprevir 目前尚未納入健保給付，且 pegIFN/ribavirin/boceprevir 的給付條件和 daclatasvir/asunaprevir 的治療族群不完全一致。
2. 原情境
- (1) 治療人數：依健保署歷年 B、C 型肝炎治療試辦計畫之新收案概況，建議者所推估的未來每一年接受 pegIFN 治療的基因型第一型病人數應屬合理。但建議者以未達 SVR 的比例乘上前一年有接受 pegIFN 治療的基因型第一型病人數推估復發人數的計算方法具疑慮且參考健保署提供的資料，此估算方法可能會高估未來每一年的復發人數。
- (2) 治療成本：
- A. peginterferon/ribavirin/boceprevir 的治療限使用於先前曾接受過 peginterferon 及 ribavirin 治療之病患，若將每個組別的病人都加上 boceprevir 的費用會造成原情境治療費用的高估。

- B. 建議者引用的文獻的研究族群包括有肝昏迷診斷的病人，其其他藥物費用(包含病人共病的藥品或是治療副作用的藥品費用)、非藥品的醫療費用皆可能會造成原情境治療成本的高估。
- C. 在原情境中，所使用的文獻中非藥品的醫療費用已包括檢驗、檢查、處置、或監測處理治療副作用的費用，若再考量定期的監測費用，可能會有監測費用重複計算的疑慮。

### 3. 新情境

- (1) 治療人數：建議者估算的新情境病人數具高度不確定性。
    - A. 依余等人[38]預估的 C 型肝炎病毒血症的人口約為 55 萬人和建議者提供的健保資料庫分析，未確診的人數高於已確診的人數，因此若新的口服藥物如果納入健保後，由於藥品使用的便利性、副作用等因素，可能會造成未來每年確診的病人數具不確定性。
    - B. 潛在累積等待治療的人數具有不確定性。有文獻[45]提到約有 70%慢性病毒感染的病人在 10 年後變成慢性 C 型肝炎的患者；約有近 20%的人在 20 年後會發展成肝硬化[45, 46]。因此建議者所推估的 7 年內累積等待治療人數可能會低估治療人數。每年依比例所治療的累積等待治療人數也具不確定性。
    - C. 2010 年以前建議者的治療人數有高估，若將 2010 年以前的等待治療人數也納入計算會造成低估累積等待治療的人數。
    - D. 在新情境下，2017 年之前接受過治療但沒有反應或具不耐受性的病人皆應考慮接受新治療的可能性。
    - E. 但和原情境相同，至 2016 年止的每一年復發的人數有高估的可能。
    - F. 排除不符合健保規範的人數具不確定性。建議者未提供使用參數的參考文獻且計算過程可能具疑慮。2010 至 2016 年累積等待治療病人中包含復發的病人，復發的病人若再乘上排除不符合健保規範的參數，可能會低估累積等待治療的人數。
    - G. 提供的每年按比例治療至 2010 年起累積至 2016 年的未接受 pegIFN 治療的 GT1 病人，因為為建議者的預估無法驗證是否合理。
  - (2) 市場佔有率：雖然建議者未說明如何推估市佔率或提供佐證資料，但若此藥品被納入健保給付，將會是第一個口服直接抗病毒藥物被給付在未曾接受過治療或不適合接受 interferon 和 ribavirin 治療的病人，因此，查驗中心認為所推估市佔率應屬合理。
  - (3) 治療成本：新情境中的門診診察費具重複計算的疑慮。
- ### 4. 查驗中心依建議者提供的財務影響模型進一步對以下參數進行校正
- (1) 治療地位：本品納入健保後會取代 pegIFN/ribavirin。對於基因型 1b 的病人也可能使用 daclatasvir/asunaprevir/pegIFN/ribavirin 組合，由於目前沒有證據支持此合併療法，暫不納入考慮。
  - (2) 原情境

- A. 原情境復發人數：以當年度完成治療的病人數和帶有高病毒量治療 24 週的病人達 RVR 後復發的比例 23.5% [16] 推估病人數。調整過後，5 年間每年的治療人數約為 6,000~6,100 人。
- B. 治療成本：在不採用 boceprevir 的費用後，5 年間每年的干擾素藥費支出約為 7 億。其他藥品、定期監測費用和非藥品的醫療費用約為 7.5 億。
- (3) 新情境
- A. 治療人數：累積等待治療的病人數將之前對干擾素治療無反應或不耐受性的病人納入計算。排除不符合健保給付規範的病人數以建議者提供的數據重新調整計算方式，復發、對干擾素治療無反應或不耐受性的病人不納入排除不符合健保規範的人數計算。調整過後，5 年間每年的治療人數約為 12,000~14,000 人。
- B. 治療成本：調整本品納入健保給付後的門診診察費計算方式。本品納入健保給付後的第一年至第五年的藥費支出約為 38 億至 46 億。其他藥品、定期監測費用和非藥品的醫療費用約為 3 億至 4.6 億。

整體而言，查驗中心認為建議者的財務影響分析架構清楚，所採用之參數亦多有提出文獻全文，有助於驗證工作之進行。惟有些許參數和計算方式具有不確定性，在針對前述因素加以校正後，本品納入健保給付的 5 年間每年的治療人數約為 12,000~14,000 人，本品藥費約為 38 億至 46 億。在不考慮取代 boceprevir 後，預估本品每年將增加 31 億至 40 億之健保藥費支出；若再將本品對其他衍生的醫療費用(如副作用治療費用、定期監測費用等)的影響扣除，整體健保醫療支出的影響約為 26 億~36 億元。查驗中心認為建議者可能低估本品納入健保後的財務影響，但此部分的估計值因目前我國慢性 C 型肝炎復發患者的流行病學研究相當有限的情況下，不易預估在口服的抗 C 肝病毒藥物納入健保給付後的治療的人數而有較高的不確定性。

## 八、經濟評估結論

1. 建議者建議者提出一分本土情境的成本效用分析，來探討 daclatasvir/asunaprevir (DCV/ASV)、相較於 pegylated interferon-alpha/ribavirin (PR)、用於治療感染基因型 1b 慢性 C 型肝炎病人的成本效益評估。分析結果顯示無論在未曾接受過治療、曾接受過治療、不適合使用 interferon 治療或對 interferon 具耐受性的病人組別的遞增值成本效果比值(ICER)為負值。查驗中心認為此分析結果因部分假設、採用參數、參數來源等疑義與局限，可能在反應本土國情上具不確定性。
2. 針對 daclatasvir，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 所查獲本品相關經濟評估報告皆和衛生福利部核准的適應症及建議者建議健保給付條件不一致。

3. 針對 asunaprevir，僅於澳洲 PBAC 查獲本品相關經濟評估報告。PBAC 認為 DCV/ASV 不符合 PBAC 認可的治療慢性 C 型肝炎的成本效益且依據廠商所提供的數據無法證實 DCV/ASV 比 ledipasvir/sofosbuvir 或 daclatasvir/sofosbuvir 有最低成本效益。因此，PBAC 不建議收載 asunaprevir 於治療基因型 1b 的慢性 C 型肝炎病人。
4. 查驗中心認為建議者所作的預算影響邏輯大致清楚而合理，但在可能病人數、市佔率、治療累積等待病人的比例、及費用等估算部分參數有高低估的可能。查驗中心依據建議者提供的財務影響模型校正部分參數，推估本品納入健保後的第一年至第五年，約較原建議者的預估人數增加 1,500 至 3,000 人，以建議者提供的建議價格計算，本品藥費約為 38 億至 46 億。在不考慮取代 boceprevir 後，預估本品每年將增加 31 億至 40 億之健保藥費支出，而整體健保支出部份每年則將增加近 26 億至 36 億。查驗中心考量就目前我國相關流行病學資訊相當有限、本品使用的便利性、干擾素的副作用等情況下，推估的治療人數不確定性甚高，進而影響財務分析的結果。

## 參考資料

1. Omata M, Kanda T, Yokosuka O, et al. Features of hepatitis C virus infection, current therapies and ongoing clinical trials in ten Asian Pacific countries. *Hepatology international* 2015; 9(4): 486-507.
2. Hepatitis C factsheet. World Health Organization.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Accessed 2016/2/1.
3. 急性病毒性 C 型肝炎(專業人士版). 衛生福利部疾病管制署.  
[http://www.cdc.gov.tw/professional/Hepatitis\\_C\\_Acute](http://www.cdc.gov.tw/professional/Hepatitis_C_Acute). Accessed 2016/2/1.
4. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2014; 135(5): 1119-1126.
5. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver (EASL).  
<http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. Accessed 2016/1/25.
6. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD-IDSA.  
[http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance\\_January\\_2016\\_c7.pdf](http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_January_2016_c7.pdf). Accessed 2016/1/25.
7. Omata M, Kanda T, Yu ML, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatology international* 2012; 6(2): 409-435.
8. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61(5): 730-740.
9. Yu ML, Lin SM, Chuang WL, et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antiviral therapy* 2006; 11(8): 985-994.
10. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC infectious diseases* 2015; 15: 19.
11. Miyaki E, Imamura M, Hiraga N, et al. Daclatasvir and asunaprevir treatment improves liver function parameters and reduces liver fibrosis markers in chronic hepatitis C patients. *Hepatology research : the official journal of the*

- Japan Society of Hepatology* 2015.
12. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. *International journal of molecular sciences* 2015; 16(8): 19698-19712.
  13. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016.
  14. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2010; 51(4): 1122-1126.
  15. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139(5): 1593-1601.
  16. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2008; 47(6): 1884-1893.
  17. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet (London, England)* 2014; 384(9954): 1597-1605.
  18. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2016; 31(1): 14-22.
  19. ATC/DDD Index 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed 2016/1/25.
  20. 藥物、醫療器材、含化妝品許可證查詢作業。衛生福利部食品藥物管理署。 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed 2016/2/15
  21. 藥品給付規定內容(最新版)。衛生福利部中央健康保險署。 [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=849&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919). Accessed 2016/2/15
  22. Request for Advice regarding CDEC Recommendation for Daklinza. CADTH. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/Request-for-Advice-regarding-CDEC-Recommendation-for-Daklinza.pdf>. Accessed 2016/2/15.
  23. CDEC final recommendation--Daklinza. CADTH. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0417\\_cdr\\_complete\\_Daklinza\\_Sept-23-15\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0417_cdr_complete_Daklinza_Sept-23-15_e.pdf). Accessed 2016/2/15.

24. NICE technology appraisal guidance: Daclatasvir for treating chronic hepatitis C. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta364>. Accessed 2016/1/8.
25. Signorovitch J, Betts K, Song Y, et al. Comparative efficacy and tolerability of combination treatment with daclatasvir and asunaprevir versus peginterferon alpha ribavirin based regimens for patients infected with genotype 1B hepatitis C virus. *Hepatology International* 2015; 9(1): S246.
26. Signorovitch JE, Betts KA, Song Y, et al. Comparative efficacy and safety of daclatasvir/asunaprevir versus IFN-based regimens in genotype 1b hepatitis C virus infection. *Journal of comparative effectiveness research* 2015; 4(6): 593-605.
27. Swallow E, Kelley C, Ristovska L, et al. Daclatasvir +Asunaprevir Versus Sofosbuvir/Ledipasvir for The Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 In Japanese Patients: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015; 18(7): A576.
28. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10(12): e0145953.
29. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2014; 59(6): 2083-2091.
30. Kao JH, Peng CY, Chang TT, et al. All oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients in Korea and Taiwan with HCV genotype 1B infection. *Hepatology international* 2015; 9(1 suppl. 1): S74-s75. DOI: 10.1007/s12072-015-9609-1. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/699/CN-01073699/frame.html>  
[http://download.springer.com/static/pdf/357/art%253A10.1007%252Fs12072-015-9609-1.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs12072-015-9609-1&token2=exp=1453709399~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F357%2Fart%25253A10.1007%25252Fs12072-015-9609-1.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs12072-015-9609-1\\*~hmac=45602faf830a0a55c542ae2adb656125683ac109d6b086fe206abc0c89d5ff80](http://download.springer.com/static/pdf/357/art%253A10.1007%252Fs12072-015-9609-1.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs12072-015-9609-1&token2=exp=1453709399~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F357%2Fart%25253A10.1007%25252Fs12072-015-9609-1.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs12072-015-9609-1*~hmac=45602faf830a0a55c542ae2adb656125683ac109d6b086fe206abc0c89d5ff80).
31. McEwan P, Ward T, Webster S, et al. Estimating the long-term clinical and economic outcomes of daclatasvir plus asunaprevir in difficult-to-treat

Japanese patients chronically infected with Hepatitis C genotype 1b (Provisional abstract). *Value in Health Regional Issues* 2014; 3(1): 136-145. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cleed/articles/NHSEED-22014024500/frame.html>.

32. Daclatasvir; 60mg or 30mg, tablets; Daklinza® . In: Committee tPBA, ed.; 2015.
33. Asunaprevir; 100 mg capsule 56; Sunvepra® . In: Department of Health AG, ed.; 2015.
34. daclatasvir 30mg and 60mg film-coated tablets (Daklinza® ) SMC No. (1002/14). In: Consortium SM, ed.: NHS Scotland; 2014.
35. McEwan P, Ward T, Webster S, et al. Estimating the cost-effectiveness of daclatasvir plus asunaprevir in difficult to treat Japanese patients chronically infected with hepatitis C genotype 1b. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2015.
36. Vargas CL, Espinoza MA, Giglio A, Soza A. Cost Effectiveness of Daclatasvir/Asunaprevir Versus Peginterferon/Ribavirin and Protease Inhibitors for the Treatment of Hepatitis c Genotype 1b Naive Patients in Chile. *PloS one* 2015; 10(11): e0141660.
37. 衛生福利部疾病管制署. 傳染病統計暨監視年報-102年. In: 衛生福利部疾病管制署; 2014.
38. Yu M-L, Yeh M-L, Tsai P-C, et al. Huge gap between clinical efficacy and community effectiveness in the treatment of chronic hepatitis C: a nationwide survey in Taiwan. *Medicine* 2015; 94(13).
39. Yang J-F, Lin C-I, Huang J-F, et al. Viral hepatitis infections in southern Taiwan: a multicenter community-based study. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2010; 26(9): 461-469.
40. Chen C-H, Yang P-M, Huang G-T, Lee H-S, Sung J-L, Sheu J-C. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *Journal of the Formosan Medical Association* 2007; 106(2): 148-155.
41. 衛生福利部國民健康署. 103年1~9月整合性預防保健服務B、C型肝炎篩檢資料. 衛生福利部國民健康署. <http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/HealthTopic/TopicArticle.aspx?No=201305130001&parentid=200712250011>. Published 2014. Accessed February 15, 2016.
42. 衛生福利部統計處. 民國103年死因統計結果分析. 衛生福利部統計處. [http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=)

- [5488](#). Published 2015. Accessed February 15, 2016.
43. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險加強慢性 B、C 型肝炎治療試辦計畫--累計收案數及申報藥費點數統計. 衛生福利部中央健康保險署. [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=20&menu\\_id=836&WD\\_ID=836&webdata\\_id=3264](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=20&menu_id=836&WD_ID=836&webdata_id=3264). Published 2014. Accessed February 15, 2016.
  44. Lee M-H, Yang H-I, Jen C-L, et al. Community and personal risk factors for hepatitis C virus infection: a survey of 23 820 residents in Taiwan in 1991–2. *Gut* 2010; gut. 2010.220889.
  45. 劉俊人, 許景盛, 高嘉宏. 慢性 C 型肝炎治療的新進展: 從干擾素到直接抗病毒藥物. *內科學誌* 2012; 23(6): 383-391.
  46. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2008; 48(2): 418-431.

## 附錄

### 附錄一 健保署藥品給付規定 (105 年版)

10.7.2. Ribavirin 膠囊劑(如 Robotrol、Rebetol)(93/2/1、93/7/1、93/8/1、95/11/1、98/11/1、100/4/1)：

1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 interferon alfacon-1 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 合併治療：限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。

(98/11/1)

2.療程依 Viral Kinetics 區分如下:(98/11/1)

- (1)有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者，給付治療不超過 24 週。
- (2)無 RVR，但有 EVR (early virologic response)者，給付治療 48 週。
- (3)到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。
- (4)第一次治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，給付不超過 48 週。

8.2.6.短效干擾素、長效干擾素：

8.2.6.1. Interferon alpha-2a (如 Roferon-A)及 interferon alpha-2b(如 Intron A)(92/10/1); peginterferon alfa-2a(如 Pegasys)(92/11/1-C 肝、94/11/1-B 肝、96/10/1、98/11/1、99/5/1-B 肝、100/6/1-B 肝、102/2/1)：

1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者。

(1)用於慢性病毒性 B 型肝炎患者

(略)

(2)用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時:

I.應與 Ribavirin 併用

II.限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1)

III.療程依 Viral Kinetics 區分如下: (98/11/1)

- a、有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者，給付治療不超過 24 週。
- b、無 RVR，但有 EVR (early virologic response)者，給付治療 48 週。
- c、到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。

d、第一次藥物治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，不超過 48 週。

※復發的定義：

治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後血中病毒又再次偵測到。(98/11/1)

2.限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a(如 Roferon-A)及 interferon alpha-2b(如 Intron A)」(93/4/1、97/8/1):

(1)Chronic myelogenous leukemia

(2)Multiple myeloma

(3)Hairy cell leukemia

(4)T 細胞淋巴瘤病例(限 a-2A、2B type) (87/4/1)。

(5)卡波西氏肉瘤(Kaposi' s sarcoma)病例使用(87/4/1)。

(6)小於七十歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin's lymphoma)，且具有高腫瘤負荷(high tumor burden)之病患。(89/1/1) (「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH > 350 IU/L；或腫塊大於十公分以上。)

(7)限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type)(89/1/1)

(8)kasabach-Merritt 症候群。(93/4/1)

(9)用於一般療法無法治療的 Lymphangioma。(93/4/1、97/8/1)

8.2.6.2.Peginterferon alpha-2b(如 Peg-Intron)(92/10/1、94/10/1)；interferon alfacon-1(如 Infergen)(93/7/1、94/10/1、98/11/1)

1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者，且應與 ribavirin 併用。

2.限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片(血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片)，以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1)

3.療程依 Viral kinetics 區分如下:(98/11/1)

(1)有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者，給付治療不超過 24 週。

(2)無 RVR，但有 EVR (early virologic response)者，給付治療 48 週。

(3)到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。

(4)第一次治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，給付不超過 48 週。

## 附錄二 療效評估文獻搜尋策略 (Literature search via PubMed/Cochrane Library)

## 1. PubMed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2016/1/20	("asunaprevir"[Supplementary Concept] OR "asunaprevir"[All Fields]) AND ("BMS-790052"[Supplementary Concept] OR "BMS-790052"[All Fields] OR "daclatasvir"[All Fields])	126
#2	2015/1/20	("hepatitis c"[MeSH Terms] OR "hepatitis c"[All Fields] OR "hepacivirus"[MeSH Terms] OR "hepacivirus"[All Fields]) AND ("genotype"[MeSH Terms] OR "genotype"[All Fields]) AND 1b[All Fields]	2755
#3	2015/1/20	Search #1 AND #2	41

## 2. Embase 電子文獻資料庫過程與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2015/1/20	'daclatasvir'/exp OR daclatasvir AND ('asunaprevir'/exp OR asunaprevir) AND ('hepatitis'/exp OR hepatitis) AND c AND 1b	95
#2	2015/1/20	'daclatasvir'/exp OR daclatasvir AND ('asunaprevir'/exp OR asunaprevir) AND ('hepatitis'/exp OR hepatitis) AND c AND 1b AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim)	15

## 3. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2015/1/20	'imatinib AND sunitinib in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	0
#2	2015/1/20	'imatinib AND sunitinib in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'	2

## 附錄三、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2015.12.31	#1 (daclatasvir) #2 (asunaprevir) #3 (((((((((cost-effectiveness) OR "cost effectiveness") OR cost-utility) OR "cost utility") OR cost-minimization) OR "cost minimization") OR cost-benefit) OR "cost benefit") OR cost) OR costs #4 (#1 AND #2 AND #3)	9
Cochrane library	2015.12.31	daclatasvir:ti,ab,kw and asunaprevir in Economic Evaluations	1
INAHTA	2015.12.31	daclatasvir OR daklinza ; asunaprevir OR sunvepra	0
CRD	2015.12.31	(daclatasvir AND asunaprevir) (CRD assessed economic evaluation (bibliographic), CRD assessed economic evaluation (full abstract), HTA in progress, HTA published)	4
Embase	2015.12.31	(daclatasvir AND asunaprevir) AND ("cost effectiveness" OR "cost benefit" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "economic evaluation")	26

## 附錄四、查驗中心基礎分析結果

基礎分析					
年度	2017	2018	2019	2020	2021
原情境治療人數	6,000	6,000	6,000	6,000	6,000
原情境藥費支出	7 億	7 億	7 億	7 億	7 億
其他藥品、定期監測費用和非藥品的醫療費用	7.5 億				
新情境治療人數	13,800	14,000	12,800	11,900	11,600
新情境藥費支出	42 億	46 億	42 億	39 億	38 億
其他藥品、定期監測費用和非藥品的醫療費用	5 億	3 億	3 億	3 億	3 億
藥費影響	36 億	40 億	35 億	32 億	31 億
整體財務影響	33 億	36 億	31 億	28 億	26 億

## 附錄五、情境敏感度分析結果

情境一、將原情境的平均干擾素使用週數以 37 週 <sup>a</sup> 計算					
年度	2017	2018	2019	2020	2021
原情境藥費支出	11 億				
新情境藥費支出	43 億	46 億	42 億	39 億	38 億
藥費影響	32 億	35 億	31 億	28 億	27 億
情境二、累積等待治療的人數由前 7 年調整為前 3 年					
年度	2017	2018	2019	2020	2021
新情境治療人數	10,000	10,000	10,000	9,000	9,000
新情境藥費支出	29 億	32 億	30 億	29 億	28 億
藥費影響	23 億	25 億	23 億	22 億	22 億
情境三、累積等待治療的人數由前 7 年調整為前 10 年					
年度	2017	2018	2019	2020	2021
新情境治療人數	17,000	17,000	16,000	14,000	14,000
新情境藥費支出	53 億	58 億	52 億	47 億	46 億
藥費影響	46 億	51 億	45 億	40 億	39 億
情境四、新情境下每年確診病例增加 1%					
年度	2017	2018	2019	2020	2021
新情境治療人數	13,800	14,200	12,900	11,900	11,700
新情境藥費支出	42 億	47 億	42 億	40 億	38 億
藥費影響	36 億	40 億	36 億	32 億	31 億
情境五、新情境下每年確診病例增加 5%					
年度	2017	2018	2019	2020	2021
新情境治療人數	14,100	14,400	13,100	12,200	11,900
新情境藥費支出	43 億	47 億	43 億	40 億	39 億
藥費影響	37 億	41 億	36 億	33 億	32 億
情境六、治療累積等待治療病人的比例 60%、20%、10%、5%、5%					
年度	2017	2018	2019	2020	2021
每年治療累積等待治療病人的比例	60%	20%	10%	5%	5%
新情境治療人數(約)	25,600	12,800	9,600	8,000	8,000
新情境藥費支出	79 億	42 億	32 億	26 億	26 億
藥費影響	72 億	35 億	25 億	20 億	20 億

<sup>a</sup>依余等人研究所得 RVR 比例[16]和健保給付規範[21]推估干擾素平均使用週數