



## 易奇瑞/維建樂膜衣錠 (Viekirax 及 Exviera)

## 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	Viekirax 及 Exviera	成分	ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir 及 dasabuvir
建議者	瑞士商艾伯維藥品有限公司		
藥品許可證持有商	瑞士商艾伯維藥品有限公司		
含量規格劑型	Viekirax : 12.5 mg ombitasvir/ 75 mg paritaprevir/ 50 mg ritonavir 膜衣錠。 Exviera : dasabuvir 250 mg 膜衣錠。		
主管機關許可適應症	Viekirax 適用於與 Exviera、ribavirin 併用(併用方式詳參劑量與投藥方法段)，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1、4 之感染。 Exviera 適用於與 Viekirax、ribavirin 併用(併用方式詳參劑量與投藥方法段)，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 之感染。		
建議健保給付之適應症內容	Viekirax 併用 Exviera 適用於治療成人慢性 C 型肝炎感染。 針對慢性 C 型肝炎不同基因型及其亞型、病患肝功能、合併用藥及治療週數，請見“健保給付條件建議”欄。  註：C 型肝炎相關 ICD code： ICD-9-CM 070.44 Chronic hepatitis C with hepatic coma (ICD-10-CM B18.2) ICD-9-CM 070.54 Chronic hepatitis C without mention of hepatic coma (ICD-10-CM B18.2) ICD-9-CM 070.70 Unspecified viral hepatitis C (ICD-10-CM B19.20) ICD-9-CM V02.62 Hepatitis C carrier (ICD-10-CM Z22.52)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 (1) C 型肝炎基因型 1a 型，無肝硬化病人：以 Viekirax+Exviera 併用 Ribavirin 治療共 12 週。 (2) C 型肝炎基因型 1a 型，有代償性肝硬化病人：以 Viekirax+Exviera 併用 Ribavirin 治療共 24 週。 (3) C 型肝炎基因型 1b 型，無肝硬化病人：以 Viekirax+Exviera 治療共 12 週。 (4) C 型肝炎基因型 1b 型，有代償性肝硬化病人：以 Viekirax+Exviera 併用 Ribavirin 治療共 12 週。		

建議療程	一般劑量：建議口服劑量為兩錠 Viekirax 12.5/75/50 mg 錠劑，每日一次(早上)，以及一錠 Exviera 250 mg 錠劑，每日兩次(早上與晚上)。 最大劑量：兩錠 Viekirax 12.5/75/50 mg，兩錠 Exviera 250 mg (同一般劑量)。單一療程：治療 12 週。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、參考品：如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性(人體健康)：

對於基因型 GT1 CHC 不論有無治療過，PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 皆優於 pegIFN+RBV，療效指標 SVR12 均大於 90% 以上。在曾治療過的患者，PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 和 SOF+LDV 兩者療效並無明顯差異。

對於基因型 GT1 CHC 曾經治療過而有復發、或對先前治療只有部份治療反應或無反應的患者，相較於 PR 的處方，以 PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 治療可提高 SVR rate。

相對安全性方面，主要分析的不良事件為皮疹、貧血和憂鬱此三項會影響患者生活品質以及使用到醫療照護資源的不良事件發生率。相較於 PR 的治療，使用 PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 或 SOF+LDV 或 DCV+ASU 治療，均顯示可以顯著降低皮疹、貧血等不良事件的發生。但只有合併 SOF+LDV 和合併 DCV+ASU 的治療相較於 PR 治療，有較少的憂鬱事件發生。

四、醫療倫理：

因 DAA 藥品在療效、治療時間及安全性明顯優於 PR 甚多，因此在某些族群如對於 PR 有禁忌症或明顯不耐受的患者，以及 PR 治療無反應或反應不佳者，以及有肝代償不良表現者，給付與否會有倫理議題。

五、成本效益：

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 以及 Dasabuvir (以下簡稱本品) ± Ribavirin (以下簡稱 RBV) 用於治療基因型第 1 型之慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C virus, CHC) 患者之成本效果分析

(cost-effectiveness analysis)。目標族群為基因型第 1b 型之 CHCCHC 患者，分為接受過治療以及不曾接受過相關治療兩組，兩組人口學特徵相同，建議者的分析結果顯示，在基因型第 1b 型的 HCV 患者中，以本品治療與不治療的患者資料進行比較，ICER 值為每一個 QALY 獲得所需花費的成本均在國人平均 GDP 2 倍以下；若改以本品治療與以 PR 療法治療之患者資料進行比較，所得之 ICER 值，每一個 QALY 獲得所需花費成本，在沒有罹患肝硬化且沒有治療過的患者群成本為國人平均 GDP 的 2-3 倍以外，其他患者群所花費的成本均在國人平均 GDP 的 2 倍以下。

#### 六、 財務衝擊：

建議者預期本品納入健保後的第 1-5 年可能使用的患者數約為 1,600-4,400 人，推測未來 5 年年度藥費支出約在 24 億 6,200 萬-65 億 4,100 萬，另納入以本品進行治療時或併用之 Ribavirin (RBV) 醫療成本、取代 Peg-Interferon + Ribavirin (PR) 療法所節省下之該療法藥費以及該療法所引起之相關不良反應醫療成本，未來 5 年整體年度財務影響約為 22 億 6,700 萬-62 億 5,100 萬。

本報告重新定義估算目標族群，並去除就醫率的考量後，其他參數暫依建議者所提出的相關假設作為分析前提，估算若將本品納入健保給付後的未來 5 年，每年約有 6,700-10,000 人使用本品，年度藥費支出約在 100 億 8,000 萬-147 億 3,700 萬，考量其他相關成本進入財務影響分析後，各年度整體的財務影響約為 98 億 8,200 萬-144 億 4,600 萬。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Viekirax 及 Exviera	-
主成分/含量	12.5 mg ombitasvir/ 75 mg paritaprevir/ 50 mg ritonavir 及 dasabuvir 250 mg。	-
劑型/包裝	膜衣錠	-
WHO/ATC 碼	J05AX66	-
主管機關許可適應症	Viekirax 適用於與 Exviera、ribavirin 併用，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1、4 之感染。	-

	Exviera 適用於與 Viekirax、ribavirin 併用，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 之感染。	
健保給付 條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中 廠商申請價：-	-
仿單建議 劑量與用法	建議口服劑量為兩錠 Viekirax 12.5/75/50 mg 錠劑，每日一次(早上)，以及一錠 Exviera 250 mg 錠劑，每日兩次(早上與晚上)。 最大劑量：兩錠 Viekirax 12.5/75/50 mg，兩錠 Exviera 250 mg (同一般劑量)。	-
療程	單一療程：治療 12 週。	-
每療程 花費	擬訂中	-
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：		-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

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/pCODR (加拿大)	2015 年 6 月 18 日公佈評估報告，建議收載 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir 用於治療肝臟纖維化程度≥2 級之基因型第一型慢性 C 型肝炎的成人病患，包含代

	<p>償性肝硬化患者。</p> <p>CDEC 建議收載理由(療效部份):經由六項隨機分派的臨床試驗證實,以 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir 治療先前未經治療 (treatment-naïve) 或先前曾治療過 (treatment-experienced)的第一型慢性 C 型肝炎病人,不論是否合併 ribavirin,在治療後 12 週時皆可達高比例之持續病毒反應 (SVR12)。</p>
PBAC (澳洲)	<p>2015 年 7 月公佈評估報告,建議使用時須經過簡化型事先申請核可(Authority Required [STREAMLINED]) 的收載 paritaprevir 75mg, ritonavir 50mg, ombitasvir 12.5mg AND dasabuvir 250mg +/- ribavirin 200mg/600mg (Viekira PAK / Viekira PAK-RBV®),用於治療基因型第一型慢性 C 型肝炎(GT1 CHC)的成人患者,不論其先前是否有過治療經驗。</p> <p>有關事先申請授權許可的給付條件,請參閱內文表六詳述。</p>
NICE (英國)	<p>2015 年 11 月 25 日公佈科技評議指引 TA365 報告,建議收載 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 與/或未與 dasabuvir,用於治療基因型第一型或第四型慢性 C 型肝炎的成人患者。(需於廠商同意提供 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir 的價格等同或低於 Commercial Medicines Unit 所同意的價格為前提。)</p>

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；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫；

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。

## 【易奇瑞/維建樂膜衣錠】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 4 月 29 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

### 一、疾病治療現況

#### （一）背景說明

瑞士商艾伯維藥品有限公司臺灣分公司建議將「易奇瑞/維建樂膜衣錠 (Viekirax 及 Exviera; ombitasvir 12.5mg / paritaprevir 75mg / ritonavir 50mg 及 dasabuvir 250mg tablets)」納入健保給付，使用於「Viekirax 併用 Exviera (以及併用或不併用 Ribavirin) 適用於治療成人基因型第一型慢性 C 型肝炎感染。」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。

衛生福利部中央健康保險署已收載藥品適用於參加「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，計有 ribavirin、interferon alpha-2a、interferon alpha-2b、peginterferon alfa-2a、peginterferon alpha-2b 和 interferon alfacon-1。有關衛福部核可之慢性病毒性 C 型肝炎直接抗病毒藥品 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 目前有 boceprevir (Victrelis)、daclatasvir (Daklinza)、asunaprevir (Sunvepra)、sofosbuvir (Sovaldi)、daclatasvir+asunaprevir

併用、ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni)、本案藥品 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax) 及 dasabuvir (Exviera)；多項 DAAs 藥品目前正於給付建議收載過程中。

本案兩項藥品尚未收載於健保給付藥品，Viekirax 12.5mg/75mg/50mg 膜衣錠獲衛生福利部核可之藥品許可證字號為「衛部藥輸字第 026709 號」，許可之適應症為「Viekirax 適用於與 Exviera、ribavirin 併用，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1、4 之感染。」。而 Exviera 250mg 膜衣錠之藥品許可證字號為「衛部藥輸字第 026708 號」，許可適應症為「Exviera 適用於與 Viekirax、ribavirin 併用，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 之感染。」

## (二) 疾病治療現況

關於慢性 C 型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的疾病治療現況章節，詳細內容請閱讀者同時參閱查驗中心於 2016 年二月和三月分別完成的兩份直接抗病毒藥品《坦克干膜衣錠及速威干軟膠囊 (Daklinza tablet 及 Sunvepra capsule) 醫療科技評估報告》與《索華迪膜衣錠(Sovaldi film-coated tablet) 醫療科技評估報告》[1, 2]；本段落將擇重點概述。

慢性 C 型肝炎感染為一項全球性的公共衛生議題，感染慢性 C 型肝炎是導致肝硬化(cirrhosis)、肝臟功能失去代償(hepatic decompensation)以及肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要原因之一。根據亞太肝臟研究學會 APASL 於 2015 年發表的文獻，臺灣成人的 C 型肝炎病毒感染之盛行率為 4.4%，而南臺灣地區更高達 8.6% [3]。

C 型肝炎病毒基因(HCV genome)在 1989 年首次被發現，之後於 1992 年，經由一位因輸血感染 C 型肝炎的患者身上，成功的將臺灣 C 型肝炎病毒基因的核苷酸定序完成[4]。C 型肝炎病毒基因型(HCV genotype)常見有 GT1、GT2、GT3、GT4、GT5、GT6 和其它型，各型別可能又分為 a 或 b 亞型(subtype)，不同的基因型對於各種藥品治療的反應與療效會有所不同。臺灣主要的 HCV 基因型為 GT1 和 GT2，其中又以 GT1b 基因亞型為主，約占 53%；而 GT2a 基因亞型盛行於南臺灣，GT2a 加上 GT2b 基因亞型約占 47% [3-5]。

C 型肝炎病毒感染主要的風險因子為輸血、刺青、醫療處置、家人罹患 C 型肝炎病毒與注射藥物毒癮者，而需要長期維持血液透析的病人、β 型地中海型貧血患者和經常輸血之血友病人者，也是 C 型肝炎病毒感染的高風險族群 [3]。在 C 型肝炎病毒感染後的急性感染期(acute infection)患者通常是輕微無症狀的，但有少數患者會有如猛爆性肝炎、肝衰竭的嚴重症狀表現。急性感染期之後，部分患者會在六個月內於體內自行清除病毒而痊癒，但是約有 50~80% 的 C 型肝炎感

染者會逐漸演變成慢性 C 型肝炎，出現肝功能指數(ALT level)上升代表肝臟功能受損，但患者常常因無明顯臨床症狀而並不知道自己已被感染，因而肝臟逐漸演變成肝臟纖維化(hepatic fibrosis)，後續轉為肝硬化、肝衰竭或是肝癌 [6, 7]。

診斷慢性 C 型肝炎，除了臨床上具有慢性肝炎的症狀之外，並依據血清中的 anti-HCV 抗體篩檢陽性，合併後續 HCV-RNA 檢測陽性確診。若檢測出現 anti-HCV 抗體陽性而 HCV-RNA 為陰性的情形，則應於三個月後再次檢測 HCV-RNA，以確定是否達到恢復期[7]。

會影響慢性 C 型肝炎治療效果的先行因素(pretreatment factors)包括有：患者的年齡、性別、身體質量指數(body mass index, BMI)、胰島素抗性、肝臟纖維化、種族(ethnicity)以及病毒載量(viral load)等[5]。其中，在種族因素裡，慢性 C 型肝炎患者的 IL28B 基因之單核苷酸多型性(single-nucleotide polymorphism, SNPs)，經研究證實，IL28B SNP rs12979860 ‘CC’型與急性感染期患者自體的病毒清除有關[6]，而 IL28B SNP rs8099917 ‘TT’型則是對於干擾素治療反應較好的族群。在臺灣，CHC 基因型 GT1 患者中有 80~85 % 為 IL28B rs8099917 ‘TT’型，CHC 基因型 GT2 族群中則有 85~90% 為 IL28B rs8099917 ‘TT’型[3, 6]。然，相關研究顯示患者 IL28B 基因型對於慢性 C 型肝炎直接抗病毒藥品(DAAs)的治療效果，則似乎並無明顯相關[7]。

### 慢性 C 型肝炎的治療

慢性 C 型肝炎的治療，在開始治療前，必須先行評估患者肝功能指標、病毒基因型別與肝臟纖維化程度，以之做為適當的治療選擇依據。肝纖維化程度一般是以 METAVIR score 分為無或輕微程度的 F0 及 F1 級、中等程度 F2 級、嚴重纖維化程度 F3 級，和肝硬化 F4 級。慢性 C 型肝炎治療的目標，依據亞太肝臟研究學會(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) [6]、歐洲肝臟研究學會(European Association for the Study of the Liver, EASL) [7]以及美國肝臟研究學會(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)公佈的相關指引，皆以對慢性 C 型肝炎感染的‘治癒’為治療目標，意即達到清除患者體內的病毒，以避免因病毒感染造成肝臟與非肝臟之相關併發症，包括壞死性的肝發炎、肝臟纖維化、肝硬化、肝功能失去代償、肝癌、其他相關之非肝臟疾病甚至於死亡 [6-8]。

持續性病毒反應(sustained virological response, SVR) 為目前公認可被接受作為替代實際臨床效益的主要療效指標。持續性病毒反應(SVR)的定義，是指完成慢性 C 型肝炎治療療程後，於 12 週之後(SVR12) 或 24 週之後(SVR24)，患者血液中的 HCV-RNA 降低至分子學檢驗方法(sensitive molecular method)無法偵測



到的程度(即低於可偵測到的下限值)<sup>a</sup> [6-8]。

首次以干擾素合併 ribavirin 用以治療慢性 C 型肝炎的臨床試驗在臺灣執行 [4]，此後於 2004 年至 2011 年間，以干擾素(IFN、Peg-IFN) 併用 ribavirin 治療二十四週或四十八週，遂成為慢性 C 型肝炎的標準療法[5, 7]；此一療法的整體 SVR 反應率在北美、西歐的慢性 C 型肝炎病人約為 40 至 50%之間[7]，而臺灣基因型 GT1 的慢性 C 型肝炎病人以此療法的 SVR 反應率約為 75 至 80%，基因型 GT2 的 SVR 反應率則可達到 85 至 95% [3]。然以干擾素合併 ribavirin 的標準治療有許多的副作用如噁心、倦怠、貧血等，且干擾素需以注射方式給藥，副作用與給藥型式兩者皆會影響患者的治療意願。

### 直接抗病毒藥品 (DAAs)

表三、慢性 C 型肝炎直接抗病毒藥品已於國際間上市者 (至 2016 年 3 月)<sup>註</sup>

作用機轉	直接抗病毒藥品 DAAs
NS3/4A 蛋白酶抑制劑	Boceprevir、Telaprevir、Simeprevir、Asunaprevir、Paritaprevir*、Grazoprevir
NS5A 抑制劑	Ledipasvir、Daclatasvir、Ombitasvir*、Elbasvir
NS5B 聚合酶抑制劑	Sofosbuvir (nucleos(t)ide analogue inhibitor)、Dasabuvir*(non-nucleos(t)ide inhibitor)
其它	Ritonavir* (pharmacokinetic enhancer)

註：\* 為本案藥品成份

慢性 C 型肝炎直接抗病毒藥品 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 的作用機轉為直接干擾病毒的複製，最早以 boceprevir 和 telaprevir 首度在 2011 年問世。C 型肝炎病毒蛋白質包括結構蛋白(structural proteins)和非結構蛋白(non-structural proteins)，非結構蛋白又包括 P7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B，功能與病毒 RNA 的複製有關。DAAs 藥品依據其作用機轉在不同的病毒非結構蛋白而可分為：第一類是 NS3/4A 蛋白酶抑制劑(NS3/4A protease inhibitor)如 boceprevir、telaprevir、simeprevir、asunaprevir、grazoprevir 及本案藥品成份 paritaprevir；第二類是 NS5A 抑制劑(NS5A inhibitor)如 ledipasvir、daclatasvir、elbasvir 及本案藥品成份 ombitasvir；第三類是 NS5B 聚合蛋白酶抑制劑(NS5B polymerase inhibitor)如 sofosbuvir、dasabuvir；第四類如 ritonavir 屬 pharmacokinetic enhancer；如表三所示[9, 10]。

<sup>a</sup> 檢驗方法之偵測下限值，各個肝臟研究學會所發布的指引略不同：APASL 學會建議應 ≤ 50 IU/mL [6]，EASL 學會建議應 ≤ 15IU/ml [7]，而 AASLD 學會則建議該檢驗法需屬於核酸檢驗法且檢測下限值 ≤ 25IU/ml [8]。

以 DAAs 藥品治療慢性 C 型肝炎，除了個別藥品併用或未併用 ribavirin 的用藥方式之外，近來更有以不同 DAAs 併用(例如 daclatasvir 併用 asunaprevir)，或者是複方藥品(如 ledipasvir/sofosbuvir、elbasvir/grazoprevir [11]、本案藥品 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir)的治療方式，整理如表四[9, 10]；除了提供口服用藥的便利，也提高了治療慢性 C 型肝炎的 SVR 反應率。

表四、不含干擾素(IFN-free)慢性 C 型肝炎直接抗病毒藥品之併用或複方治療  
(至 2016 年 3 月)<sup>www</sup>

藥品名稱 併用或複方	Viekirax/ Exviera	Harvoni	Sunvepra + Daklinza	Daklinza + Solvadi	Olysio + Solvadi	Zepatier**
NS3/4A 蛋白酶抑制劑	Paritaprevir /ritonavir		Asunaprevir		Simeprevir	Grazoprevir
NS5A 抑制劑	Ombitasvir	Ledipasvir	Daclatasvir	Daclatasvir		Elbasvir
NS5B 聚合酶抑制劑 (nucleotide)		Sofosbuvir		Sofosbuvir	Sofosbuvir	
NS5B 聚合酶抑制劑 (non-nucleotide)	Dasabuvir					
Ribavirin	± Ribavirin	± Ribavirin	± Ribavirin	± Ribavirin	± Ribavirin	± Ribavirin

註：\*\* Zepatier 於 2016 年一月 U.S. FDA 核准上市。

## 相關臨床診療指引

由於 DAAs 藥品不斷的研發上市，各學會對於治療慢性 C 型肝炎的指引亦時有更新。其中，對於 HCV 基因型 GT1a 和 GT1b 感染患者的治療建議，茲將摘錄如後：

### I. 亞太肝臟研究學會 (APASL) [6]

公佈於 2012 年的 APASL 指引目前尚無更新版本，仍以干擾素合併 ribavirin 療法作為 HCV 基因型 GT1 的建議治療，患者使用每週一次皮下注射長效干擾素 peginterferon alfa (Peg-IFN $\alpha$ ) 合併每日口服 ribavirin (PR) 治療。建議劑量 Peg-IFN $\alpha$ -2a 為每週 180ug，而 Peg-IFN $\alpha$ -2b 則為每週每公斤體重 1.5 ug；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 以上的患者則為每日 1200 mg。對於 HCV GT1 基因型的患者建議接受長達一年的治療。APASL 同時建議，在可以取得 DAAs 藥品如 telaprevir、boceprevir 的地區，以 telaprevir 或 boceprevir 併用 Peg-IFN $\alpha$  和 ribavirin (PR)，治療 24~48 週 (先前未曾治療過的患者)或 48 週(先前有治療過的患者)的治療方式，可以大幅提升 SVR 反應率。

## II. 美國肝臟研究學會(AASLD) [8]

美國肝臟研究學會與美國感染症學會委員會(AASLD/IDSA HCV Guidance Panel) 2015年於文獻發表關於C型肝炎治療指引[12];由於DAAs藥品不斷的研發上市,在2016年三月學會公佈的更新指引中,對於慢性C型肝炎基因型第一型治療的建議摘錄如後。

### 1. 未曾治療過的HCV GT1a基因型:

- 未曾治療過的C型肝炎病毒GT1a基因型,且無肝硬化患者:建議治療選項為每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg<sup>b§</sup>(證據等級 I-A)、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg (I-A)、或 paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir 25mg + twice-daily dasabuvir 250 mg + ribavirin<sup>c</sup> (I-A)、或 simeprevir 150mg + sofosbuvir 400mg (I-A)或 daclatasvir 60mg + sofosbuvir 400 mg (I-B)治療12週。
- 未曾治療過的C型肝炎病毒GT1a基因型,且有代償性肝硬化患者:建議治療選項為每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg<sup>b§</sup> (I-A)或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg (I-A)共治療12週。
- 未曾治療過的C型肝炎病毒GT1a基因型,且無肝硬化患者之替代治療選項:每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg<sup>d\*</sup> 合併ribavirin 治療16週 (IIa-B)。
- 未曾治療過的C型肝炎病毒GT1a基因型,且有代償性肝硬化患者之替代治療選項:每日固定劑量的 paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir 25mg + twice-daily dasabuvir 250 mg + ribavirin 治療24週 (I-A)、或 simeprevir 150mg + sofosbuvir 400mg併用或未併用ribavirin 治療24週<sup>c</sup> (I-A)、或 daclatasvir 60mg + sofosbuvir 400 mg併用或未併用 ribavirin 治療24週 (IIa-B) 或 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg<sup>d\*</sup> 合併 ribavirin治療16週 (IIa-B)。

### 2. 未曾治療過的HCV GT1b基因型:

- 未曾治療過的C型肝炎病毒GT1b基因型,且無肝硬化患者:建議治療選項為每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg (I-A)、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg (I-A)、或 paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir 25mg + twice-daily dasabuvir 250 mg (I-A)、或

<sup>b§</sup> Used in whom no baseline high fold-change NS5A RAVs for elbasvir are detected.

<sup>c</sup> Weight-based ribavirin (RBV)

<sup>d\*</sup> Who have baseline high fold-change NS5A RAVs for elbasvir.

<sup>e</sup> In whom no Q80K polymorphism is detected.

- simeprevir 150mg + sofosbuvir 400mg (I-A) 或 daclatasvir 60mg + sofosbuvir 400 mg (I-B)，共治療 12 週。
- 未曾治療過的 C 型肝炎病毒 GT1b 基因型，且有代償性肝硬化患者：建議治療選項為每日固定劑量的 grazoprevir 100mg/elbasvir 50mg (I-A)、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg (I-A) 或 paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir 25mg + twice-daily dasabuvir 250 mg (I-A) 治療 12 週。
  - 未曾治療過的 C 型肝炎病毒 GT1b 基因型，且有代償性肝硬化患者之替代治療選項：simeprevir 150mg + sofosbuvir 400mg 併用或未併用 ribavirin 治療 24 週(I-A) 或 daclatasvir 60mg + sofosbuvir 400 mg 併用或未併用 ribavirin 治療 24 週 (IIa-B)。
3. 對於未曾治療過的 C 型肝炎病毒 GT1 基因型患者，AASLD 不建議使用下列處方：
- 每日 Sofosbuvir 400mg 合併 ribavirin 治療 24 週(證據強度 IIb-A)。
  - Peg-IFN/ribavirin 併用治療，或再合併 sofosbuvir、simeprevir、telaprevir 或 boceprevir 治療 12 週至 48 週(IIb-A)。
  - 單獨使用 Peg-IFN、ribavirin 或 DAA 藥品的單方治療(III-A)。
4. 曾經以 Peg-IFN/RBV 治療過的 HCV GT1a 基因型：
- 曾經治療過的 C 型肝炎病毒 GT1a 基因型，且無肝硬化患者：建議治療選項為每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg<sup>b§</sup>(證據等級 I-A)、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg (I-A)、或 paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir 25mg + twice-daily dasabuvir 250 mg + ribavirin (I-A)、或 simeprevir 150mg + sofosbuvir 400mg (I-A) 或 daclatasvir 60mg + sofosbuvir 400 mg (IIa-B) 共治療 12 週。
  - 曾經治療過的 C 型肝炎病毒 GT1a 基因型，且有代償性肝硬化患者：建議治療選項為每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg<sup>b§</sup> 治療 12 週(I-A)、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg 治療 24 週(I-A) 或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg 併用 ribavirin 治療 12 週(I-A)。
5. 曾經以 Peg-IFN/RBV 治療過的 HCV GT1b 基因型：
- 經治療過的 C 型肝炎病毒 GT1b 基因型，且無肝硬化患者：建議治療選項為每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg (I-A)、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg (I-A)、或 paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir 25mg + twice-daily dasabuvir 250 mg (I-A)、或

simeprevir 150mg + sofosbuvir 400mg (I-A) 或 daclatasvir 60mg + sofosbuvir 400 mg (IIa-B)，共治療 12 週。

- 曾經治療過的 C 型肝炎病毒 GT1b 基因型，且有代償性肝硬化患者：建議治療選項為每日固定劑量的 elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg 治療 12 週 (I-A)、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg 併用 ribavirin 治療 12 週 (I-A) 、或 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg 治療 24 週(I-A) 或 paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir 25mg+每日 2 次 dasabuvir 250 mg 治療 12 週 (I-A)。

### III. 歐洲肝臟研究學會 (EASL) [7]

EASL 在 2015 年文獻公佈指引當中，對 HCV GT1 基因型患者建議療法共有六種選項，其中兩項為包含干擾素的治療，四項為不含干擾素(IFN-free)的處方：

#### 1. 含干擾素的療法：

- 每週一次 Peginterferon-alpha (Peg-IFN  $\alpha$ ) 合併每日 ribavirin 及每日 sofosbuvir 400 mg 治療 12 週 (證據等級 A1)。
- 每週一次 Peg-IFN  $\alpha$  合併每日 ribavirin (PR) 及每日 simeprevir 150 mg 治療 12 週(證據等級 A1)，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)，或繼續使用 PR 治療 36 週(對先前治療有部分反應或無反應者，有肝硬化者亦同)。

#### 2. 不含干擾素 (interferon-free) 的療法：

- 每日一次 sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg 複方，使用於無肝硬化者(不論先前是否曾接受過治療)治療 12 週 (A1);有肝硬化者應於 12 週治療當中加上 ribavirin 使用(A1)。有肝硬化者若無法接受 ribavirin 治療則 sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg 複方應治療 24 週 (B1)。
- 每日一次兩錠 Ombitasvir 12.5 mg/paritaprevir 75 mg/ritonavir 50 mg 複方併用每日兩次 dasabuvir 250 mg (A1)，於 GT1b 基因型且無肝硬化的患者使用 12 週 (A1)；若 GT1b 基因型的患者有肝硬化，則應於 12 週治療當中合併 ribavirin 使用 (A1)；而在 GT1a 基因型且無肝硬化的患者，應併用 ribavirin 治療 12 週 (A1)；若 GT1a 基因型患者有肝硬化，則應併用 ribavirin 治療 24 週 (A1)。
- 每日一次 sofosbuvir 400mg 併用 simeprevir 150 mg 治療 12 週 (A1)；若患者有肝硬化患者，應再併用 ribavirin 治療 12 週 (B1)；肝硬化患者若無法使用 ribavirin，則 sofosbuvir 400mg 併用 simeprevir 150 mg 宜延長治療為 24 週 (B1)。
- 每日一次 sofosbuvir 400mg 併用 daclatasvir 60 mg 治療 12 週 (A1)；若

患者有肝硬化應再加上 ribavirin 治療 12 週 (B1)；若肝硬化的患者無法使用 ribavirin 則可延長治療為 24 週 (B1)。

### 3. 特殊族群治療慢性 C 型肝炎與 DAAs 藥品的使用[7]

#### ■ 併同 B 型肝炎感染患者

慢性 C 型肝炎患者併同 B 型肝炎感染者(HBV coinfection)，建議依循治療單獨感染 HCV 相同原則與相同處方之方式進行治療(B1)。若 HBV 感染病毒複製達明顯程度，則應一併治療 B 型肝炎感染(B1)。

#### ■ 接受血液透析的患者

接受血液透析(hemodialysis)的病人，尤其是適合接受腎臟移植的患者，應考量給予抗病毒藥品治療(B1)。此類病人應接受不含干擾素(IFN-free)的治療，若可行，也應接受不含 ribavirin 的處方治療；血液透析的病人若無肝硬化情況時宜治療 12 週，若出現肝硬化時則需治療 24 週(B1)。慢性 C 型肝炎直接抗病毒藥品中，simeprevir、daclatasvir、和 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 複方併用 dasabuvir 藥品，乃是經由肝臟代謝，故可使用於嚴重的腎臟疾病人者(A1)。對於接受透析的病人，使用 DAAs 藥品時的劑量調整方式則尚無定論(B1)。

### DAAs 藥品之抗藥性與治療後續追蹤

C 型肝炎病毒由於病毒本身的快速複製速度(每日  $10^{12}$  virions)與缺乏 RNA 聚合酶的管控機制(proof-reading mechanism)，因此具有高度的基因變異性(genetic variability)，與病毒非結構性蛋白 NS3/4A、NS5A 異質性(heterogeneity)和胺基酸的多型性(polymorphisms)；這些變異可能造成了對個別 DAAs 藥品治療的抗藥性，而成為與抗藥性相關聯的變異(resistance-associated variants, RAVs)；相關研究指出，患者開始治療前的基礎期 RAVs (例如 baseline NS5A RAVs<sup>f</sup>)，可能與 DAAs 藥品對 C 型肝炎病毒治療失敗(virologic treatment failure)以及 SVR12 反應率降低具有關聯性[9, 13]。

故而慢性 C 型肝炎患者在治療期間和治療後應對於 HCV-RNA 以 real-time PCR 分析方法進行監測。經過治療後的慢性 C 型肝炎患者即使已達到持續性病毒反應，仍有可能再復發(relapse)，或是高風險族群再次受到感染(reinfection)；因此，慢性 C 型肝炎患者經治療後即使已達到 SVR，仍宜定期接受肝功能、HCV-RNA 和肝臟影像學的檢查[7, 14]。

<sup>f</sup> Baseline NS5A RAVs 已漸成為 SVR12 的一項重要的 negative predictor，尤其是對於 CHC 基因型 GT1a 患者而言[9]。

## 二、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 [15]，查詢到本案申請藥品 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir 之 ATC 碼為 J05AX66<sup>g</sup>，屬直接抗病毒藥品(J05A direct acting antivirals)。於 J05AX (other antivirals，其它類抗病毒藥品) 層級共有 17 項不同的藥品<sup>h</sup>，且其中有三項 ATC code (J05AX65, J05AX66, J05AX67) 中含兩種以上藥品成分；經逐一查核，目前已經獲得我國上市許可，用於 C 型肝炎治療之相關適應症且未註銷者共有 daclatasvir (Daklinza)、sofosbuvir (Sovaldi)、ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) 與本案藥品 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax) 及 dasabuvir (Exviera)。此外，於 J05AE (protease inhibitors，蛋白酶抑制劑) 層級共有 14 項不同的藥品<sup>i</sup>，經逐一查核，已經獲得我國上市許可用於 C 型肝炎治療之相關適應症且未註銷者，為 boceprevir (Victrelis) 和 asunaprevir (Sunvepra)。

為了解我國現有 C 型肝炎相關之治療藥品，以 'C 型肝炎' 為關鍵字查詢 TFDA 藥品許可證資料庫，並限制許可證類型為未註銷[16]共得到 32 品項藥品(含相同藥名之不同劑型劑量)：Revolade<sup>j</sup> film-coated tablets 25mg/50mg、Robatrol capsules 200mg、Ribarin capsules 200mg、LIV-UP capsule 200mg、Rebetol capsule 200mg、Zyverin capsules 200mg、Copegus film-coated tablets 200 mg、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 以及 Victrelis capsule 200mg、Sovaldi film-coated tablets 400mg、Sunvepra capsule 100mg、Daklinza tablet 30mg/60mg、Harvoni tablets、Exviera film-boated tablets 250mg、Viekirax 12.5mg/75mg/50mg film-coated tablets。其中，在 C 型肝炎治療之適應症部分，ribavirin 藥品需與 peginterferon alfa 或 interferon alfa 併用；boceprevir (Victrelis) 需與 peginterferon alfa 及 ribavirin 併用；sofosbuvir (Sovaldi) 應與 ribavirin 併用，或與 pegylated interferon

<sup>g</sup> dasabuvir 單獨有一 ATC code 為 J05AX16；ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 之 ATC code 為 J05AX67；dasabuvir and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 之 ATC code 則為 J05AX66。

<sup>h</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>i</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)。

<sup>j</sup> Revolade film-coated tablets 之適應症為可用於治療肝炎患者之血小板低下疾患，並無抗 C 型肝炎病毒療效作用。

及 ribavirin 併用。

關於慢性 C 型肝炎治療藥品於健保收載狀態，依據衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定」查詢 [17]，目前已收載藥品適用於參加「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，計有 ribavirin、interferon alpha-2a、interferon alpha-2b、peginterferon alfa-2a、peginterferon alpha-2b 和 interferon alfacon-1。

與本案申請藥品具有相近治療地位之藥品，於我國取得許可上市與健保收載狀態，其相關給付規定內容整理如表五。同時，相關臨床診療指引如 AASLD、EASL、APASL 指引中，提及可用於本案建議者建議給付族群之‘具有相近治療地位’藥品品項（然不一定於我國取得 C 型肝炎治療之適應症）亦一併整理於表五裡。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

W2

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保收載 劑型	健保現行給付條件 (詳見附錄一)
含 Peg-IFN、IFN 藥品處方			
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 型肝炎成人病人：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



ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保收載 劑型	健保現行給付條件 (詳見附錄一)
L03AB10 Peginterferon alfa-2b	用於治療慢性 C 型肝炎	50mcg/vial、 80mcg/vial、 100mcg/vial 、120mcg/vial 凍晶乾粉注 射劑	<p>病人及類血友病人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>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。</p> <p>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)</p> <p>3.療程依 Viral kinetics 區分(略)(98/11/1)</p>
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	<p>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。</p> <p>(1)用於慢性病毒性 B 型肝炎患者(略)</p> <p>(2)用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時:</p> <p>I .應與 Ribavirin 併用</p> <p>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(血友病人及類血友病人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.限用於下列癌瘤病人「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon</p>

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保收載 劑型	健保現行給付條件 (詳見附錄一)
alpha-2b (如 Intron A)(略)			
NS3/4A 蛋白酶/ NS5A/ NS5B 聚合酶抑制劑(NS3/4A protease inhibitor/NS5A inhibitor/NS5B polymerase inhibitor)			
J05AX66 Dasabuvir and Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Viekirax 與 Exviera、ribavirin 併用(併用方式詳參劑量與投藥方法段),以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 之感染。	250mg and 12.5mg/75 mg/50 mg 膜 衣錠	本案藥品; 慢性 C 型肝炎 Genotype 1a、1b 治療之給付建議收載中。
J05AX67 Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir	Viekirax 適用於與 Exviera、ribavirin 併用(併用方式詳參仿單劑量與投藥方法段),以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1、4 之感染。	12.5 mg/75 mg/50 mg 膜 衣錠	—
J05AX65 Ledipasvir/ Sofosbuvir	適用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型 1 感染症。	ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400mg 膜衣 錠	慢性 C 型肝炎基因型 1 治療之 給付建議收載中。
Elbasvir /Grazoprevir (尚無 ATC)	尚未取得我國許可適應症。	—	—
NS5B 聚合酶抑制劑 (NS5B polymerase inhibitor)			
J05AX15 Sofosbuvir	Sovaldi 與其他藥物併用可以治療成人慢性 C 型肝炎	400mg 膜衣 錠	慢性 C 型肝炎治療之給付建議 收載中。
J05AX16 Dasabuvir	Exviera 適用於與 Viekirax、ribavirin 併用(併用方式詳參仿單劑量與投藥方法段),以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 之感染。	250mg 膜衣 錠	—
NS5A 抑制劑(NS5A inhibitor)			
J05AX14 Daclatasvir	(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。(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	30mg/60mg 膜衣錠	慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 治 療之給付建議收載中。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保收載 劑型	健保現行給付條件 (詳見附錄一)
	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。		
<b>NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (NS3/4A protease inhibitor)</b>			
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	慢性 C 型肝炎 Genotype 1b 之治療給付建議收載中。
J05AE12 Boceprevir	Victrelis (boceprevir) 適用於與 peginterferon alfa 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、部分反應及復發)之代償性肝病(包含肝硬化)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。	200mg 膠囊劑	健保署共同擬訂會議已建議收載給付。
J05AE11 Telaprevir	尚未取得我國許可適應症。	—	—
J05AE14 Simeprevir	尚未取得我國許可適應症。	—	—

### 三、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；視需要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/pCODR (加拿大)	<p>2015 年 6 月 18 日公佈評估報告，建議收載 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir 用於治療肝臟纖維化程度<math>\geq 2</math> 級之基因型第一型慢性 C 型肝炎的成人病人，包含代償性肝硬化患者。</p> <p>CDEC 建議收載理由(療效部份)：經由六項隨機分派的臨床試驗證實，以 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir 治療先前未經治療或先前曾治療過的第一型慢性 C 型肝炎病人，不論是否合併 Ribavirin，在治療後 12 週時皆可達高比例之持續病毒反應(SVR12)。</p>
PBAC (澳洲)	<p>2015 年 7 月公佈評估報告，建議使用時須經過簡化型事先申請核可(Authority Required [STREAMLINED]) 的收載 paritaprevir 75mg, ritonavir 50mg, ombitasvir 12.5mg AND dasabuvir 250mg +/- Ribavirin 200mg/600mg (Viekira PAK / Viekira PAK-RBV<sup>®</sup>)，用於治療基因型第一型慢性 C 型肝炎(GT1 CHC)的成人患者，不論其先前是否有過治療經驗。</p> <p>有關事先申請授權許可的給付條件，請參閱內文表六詳述。</p>
NICE (英國)	<p>2015 年 11 月 25 日公佈科技評議指引 TA365 報告，建議收載 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 與 / 或未與 dasabuvir，用於治療基因型第一型或第四型慢性 C 型肝炎的成人患者。</p> <p>(需於廠商同意提供 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir 的價格等同或低於 Commercial Medicines Unit 所同意的價格為前提。)</p>
其他實證資料	<p>SMC (蘇格蘭) 於 2015 年 6 月 8 日公佈評估報告，建議收載 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax) 與 dasabuvir (Exviera) <math>\pm</math> ribavirin 使用於治療基因型第一型慢性 C 型肝炎患者；ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</p>

	(Viekirax) 與 ribavirin 併用於治療治療基因型第四型慢性 C 型肝炎患者。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

### (一) CADTH/CDEC (加拿大) [18]

CADTH 於 2015 年 6 月公佈「Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 及 Dasabuvir Indication : Chronic Hepatitis C virus Genotype 1 Infection in Adults」評估報告，建議收載 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir (OBV/PTV/RTV and DSV; 3D)，用於治療肝臟纖維化程度(liver fibrosis stage)  $\geq 2$  級之基因型第一型慢性 C 型肝炎的成人病人，包含代償性肝硬化患者。CDEC<sup>k</sup> 委員會同時建議，此項處方需由對治療慢性 C 型肝炎(CHC)有經驗之醫師開立，且 OBV/PTV/RTV and DSV 療程計畫的總藥費不應超過其它不含干擾素(interferon-free)的 CHC 處方治療計畫的總藥費。

CDEC 建議收載 OBV/PTV/RTV and DSV (3D) 在療效部份主要理由是：經由六項隨機分派的臨床試驗 (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, PEARL II, PEARL III, PEARL IV and TURQUOISE II) 證實，以 OBV/PTV/RTV and DSV 治療先前未經治療(treatment-naïve)或先前曾治療過(treatment-experienced)的第一型慢性 C 型肝炎病人，不論是否合併 ribavirin，在治療後 12 週時皆可達高比例之持續病毒反應(SVR12)。同時，藥物經濟評估結果認為以 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir 治療相較於 Ledipasvir/Sofosbuvir 治療，所獲得之生活品質調整生命年 (quality adjusted life year, QALY)於兩者相當。

#### 臨床效益：臨床試驗及結果

委員會對於 OBV/PTV/RTV and DSV 的建議，主要是基於經系統性文獻回顧之後納入六項第三期隨機分派臨床試驗的結果 (詳細內容請參見後文第(四)其他實證資料-2.電子資料庫相關文獻之章節)。

六項第三期 RCTs 試驗分別為：三項治療先前未經過治療的 C 型肝炎病人之雙盲試驗 (SAPPHIRE I, PEARL III and PEARL IV)，兩項治療先前經過治療失敗 C 型肝炎病人的試驗(雙盲試驗 SAPPHIRE II 與開放作業試驗 PEARL II)，以及一項包括先前未經過治療患者和具有治療經驗且有肝硬化(cirrhosis)的 C 型肝炎

<sup>k</sup> The Canadian Drug Expert Committee

病人的開放作業試驗(TURQUOISE II)。其中有三項試驗(PEARL II, PEARL III and PEARL IV)比較使用 OBV/PTV/RTV and DSV 併用 RBV (ribavirin)治療相較於 OBV/PTV/RTV and DSV (3D)治療 12 週的結果,兩項(SAPPHIRE I, SAPPHIRE II)為試驗藥品 3D+RBV 相較於安慰劑治療 12 週的結果,以及一項(TURQUOISE II)比較 3D+RBV 治療 12 週與治療 24 週的結果。除 TURQUOISE II 試驗之外,在篩檢時納入的病人均無肝硬化病史。在試驗當中病人的納入與排除條件均相似,而罹患嚴重共病症、B 型肝炎或 HIV 感染者均排除於試驗之外。主要的療效指標為達到 SVR12 的患者比例。

試驗的結果：

- (1) 所有 OBV/PTV/RTV and DSV 治療組達到 SVR12 的患者比例,在統計上均顯示優於歷史對照組(historical control rates);各項試驗達到 SVR12 的患者比例依序為：

SAPPHIRE I 試驗在 3D+RBV (12 週)治療組的 SVR12 為 96.2%, historical control rate 為 70%。PEARL III 試驗在 3D+RBV (12 週)治療組的 SVR12 為 99.5%,而在 3D 未併用 RBV (12 週)治療組為 99%, historical control rate 為 73%。PEARL IV 試驗在 3D+RBV (12 週)治療組的 SVR12 為 97%,而在 3D 未併用 RBV (12 週)治療組的為 90.2%, historical control rate 為 65%。SAPPHIRE II 試驗在 3D+RBV (12 週)治療組的 SVR12 為 96.3%, historical control rate 為 60%。PEARL II 試驗在 3D+RBV (12 週)治療組的 SVR12 為 96.6%,在 3D 未併用 RBV(12 週)治療組的為 100%, historical control rate 為 64%。TURQUOISE II 試驗在 3D+RBV (12 週)治療組的 SVR12 為 91.8%,在 3D+RBV (24 週)治療組的為 95.9%, historical control rate 為 43%。

- (2) 有復發(relapse)的病人比率：

SAPPHIRE I 試驗 3D+RBV (12 週)治療組有 1.5%; PEARL III 試驗 3D 併用或未併用 RBV(12 週)治療組均為 0%; PEARL IV 試驗中 3D+RBV (12 週)治療組有 1%,而在 3D 未併用 RBV(12 週)組為 5.2%; SAPPHIRE II 試驗的 3D+RBV (12 週)治療組有 2.4%; PEARL II 試驗在 3D 併用或未併用 RBV(12 週)治療均為 0%; 而 TURQUOISE II 試驗在 3D+RBV (12 週)治療組有 5.9%,在 3D+RBV (24 週)治療組則為 0.6%。

- (3) 生活品質與量表變化

各項試驗治療組彼此間的 SF-36、EQ-5D 和 HCV-PRO 量表<sup>1</sup>的變化並未具有

<sup>1</sup> Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36); EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) Questionnaire; Hepatitis C Virus Patient-Reported Outcomes Instrument (HCV-PRO)

統計顯著差異。治療前後在生活品質分數相比較並沒有臨床上有意義的差異。

#### (4) 安全性和耐受性

在 OBV/PTV/RTV and DSV 治療組最常見的不良反應為疲倦(21.4%至 46.5%)、頭痛(23.0%至 36.4%)、搔癢(5.3%至 19.2%)、噁心(4.3%至 23.7%)、腹瀉(4.3%至 16.9%)、失眠(3.3%至 18.0%)、乏力(1%至 15.8%)、皮疹(1%至 14.5%)、和貧血 (0.5%至 11%)。至少發生一項不良反應的患者比例為 67% (未併用 RBV) 至 92%(併用 RBV)之間。至少發生一項嚴重不良反應的患者比例為 0.5% (未併用 RBV)至 6.3%(併用 RBV)之間。

因嚴重不良反應而中止治療者比例在 SAPPHIRE I 試驗為 0.6% (併用 RBV) 和 0.6% (安慰劑), PEARL III 為 0% (併用 RBV)和 0% (未併用 RBV), PEARL IV 為 0% (併用 RBV)和 1% (未併用 RBV), SAPPHIRE II 試驗中有 1% (併用 RBV) 和 0% (安慰劑)、PEARL II 有 2.2 % (併用 RBV)和 0% (未併用 RBV), 與 TURQUOISE II 的 1.9% (併用 RBV 治療 12 週)和 2.3% (併用 RBV 治療 24 週)。

#### 病人團體的意見

委員會同時也考量來自於四個病人團體的意見(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。病人會因罹患疾病而感覺疲倦、噁心、腹痛、肌肉酸痛、黃疸、搔癢、頭痛、認知功能障礙等。同時，病人也會擔心因為 C 型肝炎病毒感染被他人拒絕及歧視。而家屬與照顧者也可能因此造成經濟、心理、身體上的負擔，影響到家人之間的關係與對孩童的照顧。

OBV/PTV/RTV 及 DSV 處方提供慢性 C 型肝炎病毒感染病人一項不具有干擾素的治療選擇，可避免干擾素為基礎的治療方式造成許多不良反應。對於無法耐受干擾素治療或不適合干擾素治療條件的患者來說，這類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 OBV/PTV/RTV 及 DSV 治療所需的療程較短、不良反應較少，不需服用太多藥物，且可以達到較高的治療反應率。病人團體同時認為，病人不需要在使用過一種治療(包含干擾素)方式失敗之後才能開始接受 interferon-free 的治療方式。

## (二)PBAC (澳洲) [19]

PBAC 於 2015 年 7 月公佈評估報告，建議使用時須經過簡化型事先申請核可 (Section 85 Authority Required [STREAMLINED] )的收載 Paritaprevir 75mg, Ritonavir 50mg, Ombitasvir 12.5mg AND Dasabuvir 250mg +/- Ribavirin

200mg/600mg (Viekira PAK / Viekira PAK-RBV<sup>®</sup>)，用於治療基因型第一型慢性 C 型肝炎(GT1 CHC)的成人患者，不論其先前是否有過治療經驗。PBAC 的收載建議是基於本品於療效和安全性上不劣於複方藥品 Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF)的結果。

澳洲 PBS 已收載給付用於治療基因型第一型的慢性 C 型肝炎(GT1 CHC)的 DAAs 藥品有 Boceprevir、Telaprevir 和 Simeprevir，屬於 NS3/4A protease 抑制劑，治療時需和 Peginterferon 與 Ribavirin (PR)併用。此外，Sofosbuvir (SOF)併用 PR、Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF)複方、Daclatasvir 併用 Sofosbuvir (DCV+SOF)的處方組合也已在 2015 年 3 月 PBAC 會議中獲得建議收載用於治療基因型第一型的慢性 C 型肝炎。

表六、PBAC 經事先申請審核許可的給付條件

www

HCV 基因型 與肝臟疾病	治療處方 治療期間	符合給付的條件 (criteria)	
基因型 1b 型 無肝硬化者	Viekira PAK 12 週	臨床	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人必須有代償性疾病；</li> <li>■ 病人必須無肝硬化；</li> <li>■ 治療以 12 週為上限。</li> </ul>
		病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人需年滿 (含) 18 歲以上；</li> </ul>
		治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 需在合格認可的治療中心接受治療；</li> <li>■ 具有基因 1b 型 HCV 感染的證據(重複檢測之抗體 anti-HCV 陽性與 HCV RNA 陽性)須詳載於病人病歷上。</li> </ul>
基因型 1a 型 無肝硬化， 基因型 1a 和 1b 型具肝硬化者(排除 1a 型對先前治療 無效的患者)	Viekira PAK -RBV 12 週	臨床	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人必須有代償性疾病；</li> <li>■ 基因型 1a 型具有代償性肝硬化患者，必須未曾接受過治療，或者是接受過治療而只有部分反應或復發的 GT1 CHC；</li> <li>■ 基因型 1b 型病人必須有代償性肝硬化；</li> <li>■ 治療以 12 週為上限；</li> <li>■ 須合併 Ribavirin 治療。</li> </ul>
		病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人需年滿 (含) 18 歲以上；</li> <li>■ 病人必須未懷孕或哺乳；</li> <li>■ 男性病患女友必須未懷孕，且共同以有效的方法避孕。</li> </ul>
		治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 需在合格認可的治療中心接受治療；</li> <li>■ 具有基因 1a/1b 型 HCV 感染的證據(重複檢測之抗體 anti-HCV 陽性與 HCV RNA 陽性)須詳載於病人病歷上。</li> </ul>
基因型 1a 型 具肝硬化者， 且對先前治療 無效	Viekira PAK -RBV 24 週	臨床	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人必須有代償性疾病；</li> <li>■ 病人必須有肝硬化；</li> <li>■ 病人必須接受過先前的 GT1 CHC 治療而無效者；</li> <li>■ 治療以 24 週為上限。</li> </ul>
		病人	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人需年滿 (含) 18 歲以上；</li> <li>■ 病人必須未懷孕或哺乳；</li> <li>■ 男性病患女友必須未懷孕，且共同以有效的方法避孕。</li> </ul>
		治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 需在合格認可的治療中心接受治療；</li> <li>■ 具有基因 1a 型 HCV 感染的證據(重複檢測之抗體 anti-HCV 陽性與 HCV RNA 陽性)須詳載於病人病歷上。</li> </ul>



### 臨床效益：相對療效與相對安全性

針對 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 療效比較的參考品，廠商提交多項治療組合<sup>m</sup>；而 PBAC 認為，由於許多慢性 C 型肝炎的患者因等待不具干擾素(IFN-free)的治療方式而並未接受過治療，因此 PBAC 可以接受以‘無治療 (no treatment)’做為合適參考品；然若考量到以口服、不具干擾素的 GT1 CHC 複方藥品 LDV/SOF 也已在 2015 年 3 月獲得建議收載，且 IFN-free 處方將會成為慢性 C 型肝炎的標準治療方式，因此 PBAC 認為‘LDV/SOF’會是最合適的療效參考品。

比較 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 相較於‘no treatment’的實證資料主要來自數項以安慰劑對照(placebo-controlled)的臨床試驗<sup>n</sup>。而比較 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 相較於‘LDV/SOF’實證資料，主要依據為數項研究裡單一試驗組之間未經校正的比較結果。由於 LDV/SOF 的相關試驗 (ION-1, ION-2 and ION-3 trials) 缺少活性對照組或安慰劑對照組，無法與其它治療方式進行校正的間接療效比較，因此 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 與 LDV/SOF 相比較，其偏誤的風險(risk of bias)較高而有不確定性。而有雙盲、安慰劑對照試驗的 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 與 no treatment 相比較，其偏誤的風險則相對降低。

經集合相關的試驗，依據基因型(GT1a, GT1b)、肝硬化狀態、以及先前有無治療經驗分析 SVR12 結果顯示，使用 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 治療於各個族群的 SVR 比率都高過於 95%，僅在下列兩次族群例外：(1)未經治療過的基因型 GT1a 且有肝硬化的 CHC 病人，Turquoise II 試驗顯示 Arm A 次族群(治療 12 週)的 SVR 率為 92.2%；(2)具有治療經驗但無反應者，基因型 GT1a 且有肝硬化的 CHC 病人，Turquoise II 試驗顯示 Arm B 次族群(治療 24 週)的 SVR 率為 92.9%。另一方面，在相似的試驗病人族群當中，以 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 治療和觀察到 LDV/SOF 的 SVR 比率則兩者相當，如表七；然，由於前述關於偏誤風險存在的理由，故無法比較 Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 和 LDV/SOF 彼此間的相對療效差異。

<sup>m</sup> 包括：no treatment, LDV/SOF, telaprevir+PR, simeprevir+PR, SOF+PR, DCV+SOF and daclatasvir+asunaprevir

<sup>n</sup> 包括 MALACHITE I, MALACHITE II, PEARL II, PEARL III, PEARL IV, SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, TURQUOISE II 試驗。

表七、Viekira PAK±RBV 和 LDV/SOF 之 pooled SVR12 研究結果整理

	Viekira PAK±RBV pooled SVR % (95% CI)	LDV/SOF Pooled SVR% (95% CI)
未經治療過者		
基因型 GT1a+GT1b 無肝硬化者	97.9% (94.8, 99.8) [n/N = 761/783; 63% GT1a]	98% (94, 99.9) [n/N = 768/792]
基因型 GT1a+GT1b 有肝硬化者	94.2% (87.1, 97.5) [n/N = 81/86; 74% GT1a]	96.9% (90.6, 100) [n/N = 63/65]
具有治療經驗者		
基因型 GT1a+GT1b 無肝硬化者	99.2% (94.9, 100) [n/N = 276/283; 68% GT1a]	97.4% (93.1, 99.8) [n/N = 169/174]
基因型 GT1a+GT1b 有肝硬化者	95.8% (90.6, 99.2) [n/N = 109/114; 60% GT1a]	95.6% (74.5, 100) [n/N = 41/44 ]

註：本表為摘錄資訊，詳請參見 PBAC 原始評估報告。

而在集合的相關試驗裡，Viekira PAK / Viekira PAK-RBV 和 LDV/SOF 的安全性資訊分析結果如表八所示，因不良反應事件導致退出試驗治療的患者在兩組均不常見，比例分別為 0.8% 和 0.6%；任何嚴重不良反應事件的發生率在兩組相當，分別為 2.3% 和 3.1%。

表八、Viekira PAK±RBV 試驗和 LDV/SOF 試驗之不良反應事件整理

	Viekira PAK±RBV n (%)	LDV/SOF n (%)
	pooled N=2,397	pooled N=1,080
任何不良反應事件	1966 (82%)	806 (74.6%)
任何嚴重不良反應事件	55 (2.3%)	34 (3.1%)
因不良反應事件導致退出試驗治療	19 (0.8%)	6 (0.6%)
死亡事件	5 (0.2%)	0 (0%)

## (三)NICE (英國) [20]

NICE 於 2015 年 11 月公佈科技評議指引 TA365 報告 (Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir with or without Dasabuvir for Treating Chronic Hepatitis C, NICE technology appraisal guidance 365)，建議收載 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 與/或未與 Dasabuvir 用於治療基因型第一型或第四型慢性 C 型肝炎的成人患者。(需於廠商同意提供 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir 的價格等同或低於 Commercial Medicines Unit 所同意的價格為前提。)

表九、NICE之給付建議

HCV 基因型 與肝臟疾病	治療處方	併用藥品	治療 期間	NICE 建議 未曾或曾治療過
基因型 1a 型 無肝硬化	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir	Ribavirin	12 週	建議使用
基因型 1a 型 代償性肝硬化	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir	Ribavirin	24 週	建議使用
基因型 1b 型 無肝硬化	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir	無	12 週	建議使用
基因型 1b 型 代償性肝硬化	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir with Dasabuvir	Ribavirin	12 週	建議使用
基因型 4 型 無肝硬化	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir	Ribavirin	12 週	建議使用
基因型 4 型 代償性肝硬化	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir	Ribavirin	24 週	建議使用

臨床效益：臨床試驗及結果

主要療效實證依據來自於七項隨機分派臨床試驗(randomized controlled trial, RCT) 的結果，即 SAPPHERE I、SAPPHERE II、TURQUOISE II、PEARL II、PEARL III、PEARL IV，以及 PEARL I<sup>o</sup> 研究報告。療效證據相關之隨機分派臨床試驗，詳細內容請參見後文第(四)其他實證資料-2.電子資料庫相關文獻之章節。各項臨床試驗的主要療效指標均為達到 SVR12 的患者比例；NICE 之研究分析結果整理如表十所示。

<sup>o</sup> PEARL I 試驗為第二期臨床試驗，治療 CHC 基因型第四型患者的研究。

表十、相關之臨床試驗結果整理

目標族群	治療藥品期間	臨床試驗	試驗組 vs. 對照組	SVR12 % (95% CI) [n/N]	SVR12 歷史對照組 (telaprevir, 95% CI)
C型肝炎病毒基因型GT1b, 無肝硬化者	3D; 12 週	PEARL II	GT1b, 3D vs. 3D+RBV	100% (95.9-100%) [91/91]	69% (62-75%)
		PEARL III	GT1b, 3D vs. 3D+RBV	100% (98.2-100%) [209/209]	80% (75-84%)
基因型GT1b, 代償性肝硬化者	3D + RBV; 12 週	TURQUOISE II	GT1b, 3D+RBV 12週 vs. 24週	98.5% (95.7-100%) [67/68]	47% (41-54%)
基因型GT1a, 無肝硬化者	3D + RBV; 12 週	SAPPHIRE I	GT1a, 3D+RBV vs. placebo	95.7% (93.4-97.9%) [308/322]	72% (68-75%)
		SAPPHIRE II	GT1a, 3D+RBV vs. placebo	96% (93.0-98.9%) [166/173]	59% (53-65%)
		PEARL IV	GT1a, 3D+RBV vs. 3D	97% (93.7-100%) [97/100]	72% (68-75%)
基因型GT1a, 代償性肝硬化者	3D + RBV; 24 週	TURQUOISE II	GT1a, 3D+RBV 24週 vs. 12週	95% (91.2-98.9%) [115/121]	47% (41-54%)
基因型GT4, 無肝硬化者	2D + RBV; 12 週	PEARL I (naïve, N)	GT4, 2D+RBV (N) vs. 2D (N)	100% (91.6-100%) [42/42]	—
		PEARL I (experienced, E)	GT4, 2D+RBV (N) vs. 2D+RBV (E)	100% (92.7-100%) [49/49]	—

GT: 基因型 genotype; RBV: ribavirin;

3D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir.; 2D, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

歷史對照組(historical control)為 telaprevir 的臨床試驗資料，來自 Illuminate、Advance 及 Realize trials 試驗。

### 委員會重點考量

- 委員會經由臨床專家意見知悉對於慢性 C 型肝炎的治療，需依據 C 型肝炎基因型、肝臟疾病程度、是否曾經治療過以及病人的共病狀態，來決定治療的方式。臨床專家表示，有些病人不願意接受 peginterferon alfa+ ribavirin 的治療是因為含干擾素(interferon-based)的處方會產生疲倦、類流感症狀等嚴重的不良反應，因此不含干擾素(interferon-free)的治療藥品如 3D

(ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir) 和 2D (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)，將可以提供病人具有價值的治療選擇。

- 由於 NICE 先後曾發佈以 simeprevir 和 sofosbuvir 治療慢性 C 型肝炎的科技評估指引，因此委員會認為可以 sofosbuvir 和 simeprevir 做為比較參考品；而對於無法使用 interferon-based 治療的患者，委員會認為最佳支持照護(best supportive care)亦可做為適當的參考品。
- 委員會知悉，對於基因型第一型慢性 C 型肝炎治療的研究，多採以歷史對照組(historical controls)做為比較而使研究的嚴謹度稍嫌薄弱(weakness)；然而委員會瞭解到，這些研究設計曾獲得歐盟醫藥評審局(EMA)接受以 telaprevir 做為歷史對照組且皆足以顯現其療效，故，委員會認為這些研究結果可證實以 3D 藥品治療基因型第一型慢性 C 型肝炎是具有效益的。
- 委員會檢視廠商提供的藥品安全性資料，並聽從臨床專家意見，知悉 3D 和 2D 相較於含有干擾素的治療，有比較少的不良反應產生，且其安全性與耐受性均較佳。
- 委員會討論關於 3D 和 2D 藥品 (併用或未併用 ribavirin)之相對療效分析的策略。委員會獲知廠商並未執行 mixed treatment comparison 的原因為大多數 3D 和 2D 的療效數據來自試驗當中的單一試驗組；委員會認為廠商對於 3D 和 2D 藥品治療 GT1 和 GT4 基因型的相對療效評估方式與證據尚不夠穩健，因而對實際上的治療效益具有不確定性。
- 委員會討論3D和2D是否可被視為具有創新性(innovation)的新藥品，以及廠商提供的藥物經濟分析模型是否涵蓋所有生活品質相關的數據。委員會同意，相較於傳統治療，3D與2D治療方式提供口服劑型、縮短治療時間與無須使用干擾素的治療方式，對於病人本身與C肝治療而言都是極重要的進展，委員會因此認可3D與2D對於C肝治療而言是具有價值的新治療方案。
- 由於 NICE 建議 3D 和 2D 藥品給付使用於核可適應症中所有的病人族群，因此委員會認為無需討論關於公平原則(equality)的議題。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [21]

SMC在2015年6月8日公佈科技評估報告(SMC No. 1051/15)，建議收載 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) 與 Dasabuvir (Exviera®) ± Ribavirin 使用於治療基因型第一型慢性 C 型肝炎成人患者；以及 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax)與Ribavirin併用於治療治療基因型第四型慢性C型肝炎成人患者。

表十一、SMC之給付建議

HCV 基因型 與肝臟疾病	治療 期間	治療處方組合
基因型 1b 型 無肝硬化	12 週	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Dasabuvir
基因型 1b 型 代償性肝硬化	12 週	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Dasabuvir and Ribavirin
基因型 1a 型 無肝硬化	12 週	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Dasabuvir and Ribavirin
基因型 1a 型 代償性肝硬化	24 週	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Dasabuvir and Ribavirin
基因型 4 型 無肝硬化	12 週	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin
基因型 4 型 代償性肝硬化	24 週	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin

SMC的建議係基於六項第三期隨機分派臨床試驗的結果(即SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, TURQUOISE II, PEARL II, PEARL III and PEARL IV)，顯示在基因型第一型的慢性C型肝炎患者，以Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax) 與 Dasabuvir (Exviera) ± Ribavirin治療，可以達到SVR12的患者比例≥ 96%的效益。

在蘇格蘭地區，用於治療慢性 C 型肝炎患者的其它不具干擾素 (peginterferon-free) 的藥品尚有 Sofosbuvir、Simeprevir、Daclatasvir 或 Ledipasvir/Sofosbuvir，但是以 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin 的治療方式和這些相關的參考品之間，並沒有直接比較的相對療效和安全性資料；由於相關臨床試驗缺少對照組的原故，廠商因此並無執行間接比較的療效分析。

#### 病人團體的意見

共有四個病人團體提供意見，他們認為慢性 C 型肝炎病毒造成肝臟發炎、肝功能受損、肝衰竭，是一種可能會導致失能的嚴重疾病，同時患者的家人與照顧者也可能因為照護而造成經濟、心理、身體上的負擔，影響到家人、親子之間的關係。慢性 C 型肝炎是可以被治癒的疾病，但是病人對於不同藥品治療的效果和耐受性具有差異性，而以干擾素治療常常具有較為嚴重的不良反應，且並非所有病人都可以耐受干擾素的治療。Viekirax + Exviera 併用治療，可提供慢性 C 型肝炎病毒感染病人一項不需要干擾素的治療選擇，避免干擾素治療方式造成的

許多不良反應，且治療所需的療程較短、不良反應較少，不需服用太多藥物，而可以達到較高的治療反應率。

## 2. 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>	基因型第一型(GT1a, GT1b)之慢性 C 型肝炎患者
<b>Intervention</b>	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir and Dasabuvir 併用或未併用 Ribavirin
<b>Comparator</b>	其它C型肝炎治療方式，例如： <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 以干擾素為基礎合併ribavirin的治療(PR)</li> <li>■ 其他DAAs類藥物</li> <li>■ 安慰劑 (placebo)</li> </ul>
<b>Outcome</b>	持續性病毒反應 SVR
<b>Study design</b>	Randomized controlled trials, Systemic review and/or meta-analysis, Health technology assessment report

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 30 至 31 日，以 ‘Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir’、‘ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir’、‘ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir’、‘ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333’、‘HCV’ 與 ‘hepatitis C virus’ 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請參見附錄二。

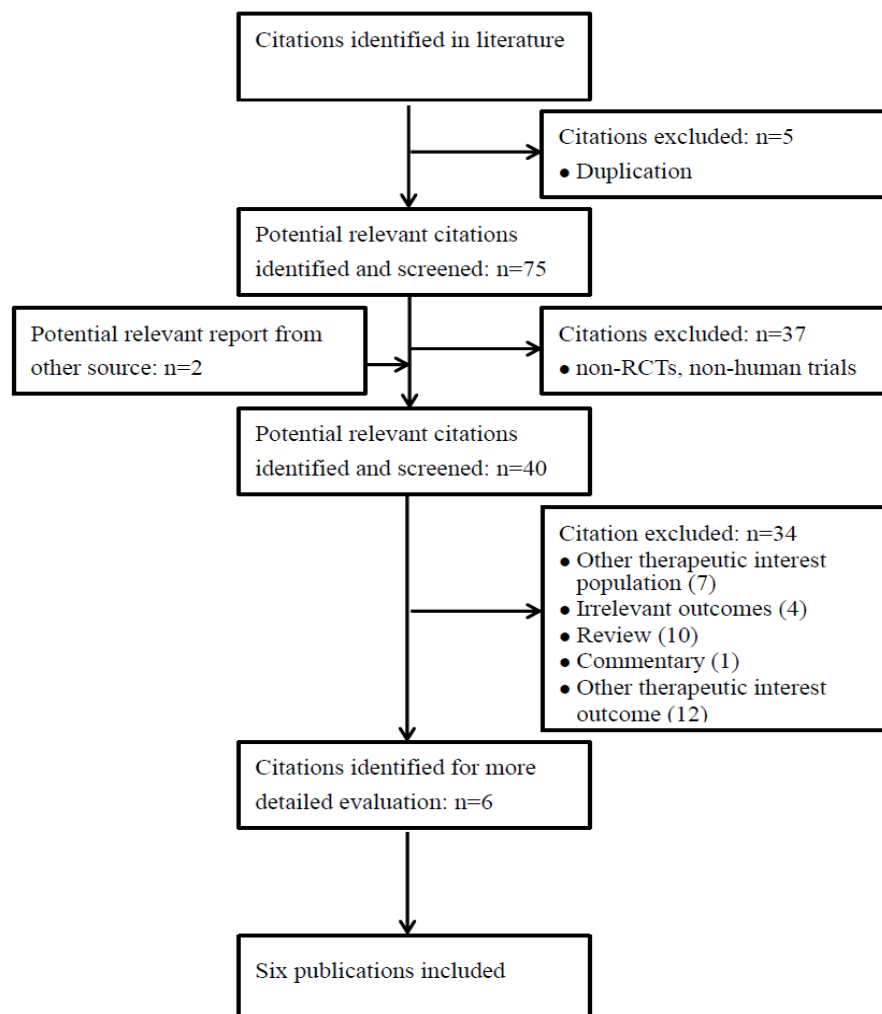
### (2) 搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫經鍵入關鍵字‘Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir’、‘ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir’、‘ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir’、‘ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333’、‘HCV’ 與 ‘hepatitis C virus’進行搜尋，共獲得44篇研究文獻，將filter設定為“human”相關試驗後獲得26篇研究文獻；在Embase 電子資料庫經以上述關鍵字進行搜尋，並將filter設定為 ‘human’、‘randomized controlled trial’後共獲得22篇研究文獻，設定為 ‘human’、‘systemic review’後共獲得4篇文獻；在



Cochrane Library 電子資料庫以'ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus dasabuvir'和'randomized controlled trial'進行搜尋，結果獲得10篇臨床試驗文獻，並未查獲與本案藥品相關之Cochrane review或technology assessment 報告；搜尋結果請參見附錄二。

上述PubMed/Embase/Cochrane 資料庫查獲的80篇研究文獻由研究人員逐筆文獻標題及摘要閱讀，文獻的篩選流程如圖一；經排除重複、非屬 'human'、非 '隨機分派試驗'以及不符合研究主題性質者之後，共獲得五篇相關文獻發表之六項試驗結果，分別為試驗SAPPHIRE I [22]、SAPPHIRE II [23]、PEARL IV [24]、TURQUOISE II [25]，PEARL II [26] 與 PEARL III [24] 研究結果；此外，並查獲兩份CADTH於2016年一月發表關於慢性C型肝炎治療藥品的評估報告[27, 28]，其中一篇為藥品相對療效之系統性文獻回顧與網絡統合分析(network meta-analysis)報告[27]。五篇經納入分析的臨床試驗文獻皆依據SIGN50 checklist 嚴謹評估研究的品質[29]。



圖一、文獻篩選流程圖



## I. 隨機分派對照臨床試驗及試驗設計 [22-26]

經文獻回顧納入分析之臨床試驗整理如表十二所示。其中，SAPPHIRE I和SAPPHIRE II納入的患者為慢性C型肝炎基因型GT1 (GT1a+GT1b)且無肝硬化的病人[22, 23]；TURQUOISE II 納入的患者為HCV GT1而有代償性肝硬化的病人[25]；PEARL IV的患者為基因型GT1a 之無肝硬化病人[24]；而在PEARL II和PEARL III的參與患者則為基因型GT1b之無肝硬化病人[24, 26]。

表十二、臨床試驗及試驗設計 [22-26]

作者年代 臨床試驗	試驗設計 治療藥品 治療期間	納入總 病人數	試驗治療組 (N) (或次族群, n)	對照組 (N)	病人納入條件 肝硬化與否 曾治療與否
Feld 2014 SAPPHIRE I	DB, placebo 3D+RBV 12週	631	GT1a, 3D+RBV (n/N=322/473)	Placebo (N=158)	HCV GT1a+GT1b 無肝硬化 T-naïve
Zeuzem 2014 SAPPHIRE II	DB, Placebo 3D+RBV 12週	394	GT1a, 3D+RBV (n/N=173/297)	Placebo (N=97)	HCV GT1a+GT1b 無肝硬化 T-experienced
Ferenci 2014 PEARL IV	DB, RCT 3D+RBV 12週	305	3D+RBV (N=100)	3D (N=205)	HCV GT1a 無肝硬化 T-naïve
Poordad 2014 TURQUOISE II	OL, RCT 3D+RBV 24週	380	GT1a, 3D+RBV24週 (n/N=121/172)	3D+RBV12週 (n/N=140/208)	HCV GT1a+GT1b 代償性肝硬化 T-naïve and T-experienced
Andreone 2014 PEARL II	OL, RCT 3D 12週	179	3D (N=91)	3D+RBV (N=88)	HCV GT1b 無肝硬化 T-experienced
Ferenci 2014 PEARL III	DB, RCT 3D 12週	419	3D (N=209)	3D+RBV (N=210)	HCV GT1b 無肝硬化 T-naïve
Poordad 2014 TURQUOISE II	OL,RCT 3D+RBV 12週	380	GT1b, 3D+RBV12週 (n/N=68/208)	3D+RBV24週 (n/N=51/172)	HCV GT1a+GT1b 代償性肝硬化 T-naïve and T-experienced

DB: double-blinded; OL: open-label; RCT: randomized controlled trial; T: treatment  
GT: genotype; HCV: hepatitis C virus; RBV: ribavirin  
3D: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir

SAPPHIRE I 研究為一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，納入先前無治療經驗且無肝硬化之基因型第一型C型肝炎患者，依3:1的比例隨機分派進入治療組(A組，N=473)或安慰劑組(B組，N=158)。A組接受12週的ABT-450/ritonavir-Ombitasvir (每日一次的劑量為150mg/100mg/25mg) 與 dasabuvir (250mg 每日兩次)併用 ribavirin (每日1000mg於體重<75公斤患者，1200mg 於體重≥75公斤患者)，B組接受安慰劑(matching placebos)的治療；為期12週的雙盲試驗結束之後，B組再接受12週活性試驗藥品的治療。隨機分派並依據HCV基因亞型(GT1a 或 non-GT1a)與IL28B基因型(CC或non-CC型)分層分派。主要療效指標為治療結束後十二週之後的持續病毒反應 (sustained virologic response, SVR12)，並與先前的歷史對照組(telaprevir+PR)之反應率進行比較 [22]。

SAPPHIRE II 研究是多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，納入無肝硬化、但先前曾經以Peg-IFN+ribavirin (PR)治療過之基因型第一型C型肝炎患者，依3:1的比例隨機分派進入治療組(N=297)或安慰劑組(N=97)。治療組接受12週的ABT-450/ritonavir-Ombitasvir 與 dasabuvir (3D)併用 ribavirin，另一組接受安慰劑的治療；為期12週的雙盲試驗結束之後，安慰劑組再接受12週活性試驗藥品的治療。隨機分派並依據先前對PR治療的反應(relapse, partial response, 或 null response) 與 HCV基因亞型 (GT1a 或 non-GT1a)分層分派。主要療效指標為SVR12，並與先前的歷史對照組(telaprevir+PR)之反應率進行比較 [23]。

PEARL IV 研究為隨機分派、雙盲的臨床試驗，納入先前未曾治療且無肝硬化之基因型GT1a C型肝炎患者，依據IL28B基因型(CC或non-CC型)分層分派並依1:2的比例進入治療組接受12週的3D+ribavirin治療(N=100)，或至對照組接受12週的3D藥品治療(N=205)。主要療效指標為SVR12 [24]。

PEARL II 研究為隨機分派、open-label 的臨床試驗，納入先前以Peg-IFN+ribavirin (PR)治療失敗且無肝硬化之基因型GT1b C型肝炎患者，依據先前對PR治療的反應(relapse, partial response, 或 null response)分層分派，並依1:1的比例進入Group 1組接受12週的3D+ribavirin治療，或Group 2接受12週的3D藥品治療。主要療效指標為SVR12，並與先前的telaprevir+PR歷史對照組之反應率進行比較 [26]。

PEARL III 研究為隨機分派、雙盲的臨床試驗，納入先前未曾治療且無肝硬化之基因型GT1b C型肝炎患者，同樣的依據IL28B基因型(CC或non-CC型)分層分派並依1:1的比例進入試驗組接受12週的3D治療(N=209)，或至對照組接受12週的3D+ribavirin藥品治療(N=210)；ribavirin是以雙盲方式給藥，而3D藥品則是以open-label方式給予兩組患者。主要療效指標為SVR12 [24]。

TURQUOISE II 研究為隨機分派、open-label的臨床試驗，對於先前未曾治療或曾經治療過、有Child-Pugh class A 肝硬化之基因型GT1 (GT1a+GT1b) 病人，依據1:1比例，給予3D+ribavirin治療共12週 (N=208) 或是24週 (N=172)。先前未曾治療過患者的隨機分派是依據HCV基因亞型(GT1a 或 GT1b) 與IL28B 基因型(CC或non-CC型)分層分派；而先前曾經治療過患者的隨機分派則是依據HCV基因亞型和先前對PR治療的反應(relapse, partial response, 或 null response)分層分派。主要療效指標為SVR12，並與先前telaprevir+PR治療之估計的反應率進行比較 [25]。

#### ■ 主要療效指標

上述所有隨機分派試驗的主要療效指標，皆為治療結束之後十二週後的持續病毒反應SVR12的比例，持續病毒反應定義為HCV-RNA的檢測須小於 25 IU/mL；其它主要的療效預後還包括病毒治療失敗(virologic failure)<sup>P</sup>以及治療後的復發(virologic relapse)<sup>Q</sup>比例。同時，所有試驗的SVR12皆與以telaprevir+PR治療之歷史對照組的SVR(range 47%~80%)進行不劣性的比較。

#### ■ 研究的品質評議

相關研究的品質方面，所有納入分析的隨機分派試驗皆達到多數SIGN50 checklist [29]對於研究品質的評估要點，亦即，具有適當定義的研究議題、皆以隨機分派方式進行分組試驗（除了PEARL II 和TURQUOISE II 例外為open-label試驗，但因主要療效指標為HCV-RNA病毒載量的檢測，故較不會受到是否盲性作業的影響）、有恰當的allocation concealment方法、試驗組和對照組患者的基礎期特質相似、具體定義主要療效指標與預後觀察結果、低的dropped-out比例、以及試驗結果依據intention-to-treat analysis的原則進行分析；惟因所有試驗皆將治療組的SVR12療效結果與歷史對照組(telaprevir+PR)進行比較，但無法確知historical control 納入患者特質是否與本案藥品試驗目標族群相似，故在此相對療效比較部份具有不確定性；綜上，相關研究的品質均可接受。

## II. 隨機分派對照臨床試驗之結果整理 [22-26]

以ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (OBV/PTV/RTV and DSV;

<sup>P</sup> 相關試驗當中，將病毒治療失敗(virologic failure) 定義為 during treatment if patient had a confirmed HCV-RNA level of 25 IU per milliliter or more after the HCV-RNA level had been lower than 25 IU per milliliter during treatment, if they had a confirmed increase in the HCV-RNA level of more than 1 log<sub>10</sub> IU per milliliter above the nadir observed during treatment, or if all the HCV-RNA values during the treatment with the study drug administered for at least 6 weeks were 25 IU per milliliter or more. [22]

<sup>Q</sup> 相關試驗當中，將治療後的復發 (virologic relapse) 定義為 confirmed HCV-RNA level of 25 IU per milliliter or more between the final treatment visit and 12 weeks after receipt of the last dose of study drug among patients who completed treatment (duration of treatment, ≥77 days), who had an HCV-RNA level that was lower than 25 IU per milliliter at the final treatment visit during the double-blind period, and who had HCV-RNA data available after treatment. [22]

3D) ± ribavirin 使用於治療慢性C型肝炎患者的相關臨床試驗，主要療效指標 SVR12的結果整理如表十三、表十四。

### 療效結果

- 依據HCV基因型(GT1a或GT1b)、患者有/無肝硬化狀態、以及患者先前有/無治療經驗分析，結果顯示在所有治療組當中，使用3D ± ribavirin 治療慢性C型肝炎病人的療效指標 SVR12 均大於90%以上。
- 以ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (3D) ± ribavirin治療的結果：慢性C型肝炎病毒基因型GT1a且無肝硬化患者，不論先前是否曾經接受治療，以3D+ribavirin的SVR12可達到95.3%至97%之間。對於基因型GT1b且無肝硬化患者，不論先前是否曾經接受治療，以3D治療結果顯示並不劣於3D+ribavirin的治療，SVR12可達99.0%至100%。然而，在基因型GT1a且伴隨肝硬化患者，不論先前是否曾經接受治療，以3D + ribavirin治療12週的SVR僅達到88.6%，療效需在治療24週時效果較佳可達94.2%；而基因型GT1b且伴隨肝硬化患者，不論先前是否曾經接受治療，以3D+ribavirin治療12週的SVR已可達到98.5%。
- 以ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (3D) ± ribavirin治療的主要療效指標SVR12與歷史對照組相比較，結果顯示在所有試驗裡皆不劣於(並優於)歷史對照組；然而須注意以歷史對照組做為比較自有其侷限之處。
- 僅有非常少數的病人有發生治療當中的病毒治療失敗(virologic failure)或治療後復發(relapse)的事件，如表十四所示。所有相關試驗中，病毒治療失敗比例在0%至1.7%之間，而有復發的病人比例則位於0.6%至5.9%之間。

### 安全性

- 安全性方面，使用 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir 治療慢性 C 型肝炎，在相關臨床試驗裡最常見的不良反應為頭痛(23.0%至 36.4%)、疲倦(21.4%至 46.5%)和噁心(4.3%至 23.7%)，其他如乏力(1% 至 15.8%)、失眠(3.3%至 18.0%)、腹瀉(4.3%至 16.9%)等。至少發生一項不良反應的患者比例為 67% (未併用 RBV)至 92%(併用 RBV)之間。因嚴重不良反應而中止治療者比例很低，約為 0%至 2.3%，相關資料一併彙整於表十四之中。

表十三、相關臨床試驗主要療效指標SVR12整理 [22-26]

WJ

作者年代 臨床試驗	目標治療族群	SVR12 3D+RBV % (95% CI)	SVR12 3D % (95% CI)	SVR12 歷史對照組 (telaprevir, %)
HCV GT1a				
Feld 2014 SAPPHIRE I	無肝硬化 treatment-naïve	95.3% (93.0~97.6%)	—	72%
Zeuzem 2014 SAPPHIRE II	無肝硬化 treatment-experienced	96.0% (93.0~98.9%)	—	59%
Ferenci 2014 PEARL IV	無肝硬化 treatment-naïve	97% (93.7~100%)	90.2% <sup>#</sup> (86.2 ~94.3%)	72%
HCV GT1a				
Poordad 2014 TURQUOISE II	代償性肝硬化 treatment-naïve and experienced	94.2% ** (91.2~98.9%)	—	47%
HCV GT1b				
Andreone 2014 PEARL II	無肝硬化 treatment-experienced	96.6% <sup>#</sup> (92.8~100%)	100% (95.9~100%)	69%
Ferenci 2014 PEARL III	無肝硬化 treatment-Nnaïve	99.5% <sup>#</sup> (98.6~100%)	99.0% (97.7~100%)	80%
HCV GT1b				
Poordad 2014 TURQUOISE II	代償性肝硬化 treatment-naïve and experienced	98.5%* (95.7-100%)	—	47%

\*\*治療24週；\*治療12週；#為對照組； RBV: ribavirin;  
3D: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir

表十四、隨機分派臨床試驗之研究結果整理 [22-26]

目標治療族群	基因型GT1a, 無肝硬化者						GT1a, GT1b 代償性肝硬化者		基因型GT1b 無肝硬化者			
治療藥品	3D + RBV						3D + RBV		3D			
治療期間	12 週						24 週, 12週		12 週			
臨床試驗	SAPPHIRE I		SAPPHIRE II		PEARL IV		TURQUOISE II		PEARL II		PEARL III	
試驗設計	DB, placebo, TN		DB, placebo, TE		DB, RCT, TN		OL, RCT, TN&TE		OL, RCT, TE		DB, RCT, TN	
納入患者基因型	GT1a, GT1b		GT1a, GT1b		GT1a		GT1a, GT1b		GT1b		GT1b	
試驗組vs.對照組	3D+RBV (N=473)	Placebo (N=158)	3D+RBV (N=297)	Placebo (N=97)	3D+RBV (N=100)	3D (N=205)	3D+RBV24週 (N=172)	3D+RBV12週 (N=208)	3D (N=91)	3D+RBV (N=88)	3D (N=209)	3D+RBV (N=210)
療效結果 Efficacy End Points												
SVR12 GT1 (1a+1b)	96.2%	—	96.3%	—	—	—	95.9%	91.8%	—	—	—	—
SVR12 GT1a	95.3%	—	96.0%	—	97.0%	90.2%	94.2%	88.6%	—	—	—	—
SVR12 GT1b	98.0%	—	96.7%	—	—	—	100%	98.5%	100%	96.6%	99.0%	99.5%
SVR12 依據先前治療反應												
Relapse	—	—	95.3%	—	—	—	100%	96.6%	100%	100%	—	—
Partial response	—	—	100%	—	—	—	100%	94.4%	100%	96.0%	—	—
Null response	—	—	95.2%	—	—	—	95.2%	86.7%	100%	93.5%	—	—
No prior treatment	—	—	—	—	—	—	94.6%	94.2%	—	—	—	—
病毒治療失敗	0.2%	—	0 %	—	1.0%	2.9%	1.7%	0.5%	0%	0%	0%	0.5%
治療後復發	1.5%	—	2.4%	—	1.0%	5.2%	0.6%	5.9%	0%	0%	0%	0%
不良事件 Adverse Events												
任何不良事件AE	87.5%	73.4%	91.2%	82.5%	92.0%	82.4%	90.7%	91.8%	77.9%	79.1%	67.0%	80.0%
Headache	33.0%	26.6%	36.4%	35.1%	25.0%	28.3%	30.8%	27.9%	23.2%	24.2%	23.4%	24.3%
Fatigue	34.7%	28.5%	33.3%	22.7%	46.0%	35.1%	46.5%	32.7%	15.8%	31.9%	23.0%	21.4%
Nausea	23.7%	13.3%	20.2%	17.5%	21.0%	13.7%	20.3%	17.8%	6.3%	20.9%	4.3%	11.0%
因不良事件終止治療	0.6%	0.6%	1.3%	0 %	—	—	2.3%	1.9%	0%	2.2%	—	—

GT: genotype; RBV: ribavirin; 3D: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir; DB:double-blinded; OL: open-label ; TN: treatment-naïve; TE: treatment-experienced

### III. 慢性C型肝炎DAA類治療藥品之相對療效 [27]

加拿大CADTH在2016年一月所發表關於慢性C型肝炎(CHC)治療藥品的一份評估報告當中，針對 IFN-free DAA 藥品治療CHC的相對療效，進行系統性文獻回顧與網絡統合分析(network meta-analysis; NMA)的研究報告[27]。

研究的重點係納入未曾治療過(treatment-naïve)或先前曾經治療過(treatment-experienced)而有復發、部份治療反應或無反應(relapse、partial response or null response)之HCV基因型GT1~GT6的CHC患者，以DAA藥品治療的相對療效與安全性的分析。研究的治療藥品與處方組合，計有：

- Peg-IFNalpha + ribavirin (PR)
- Boceprevir + PR
- Telaprevir + PR
- Simeprevir + PR
- Sofosbuvir + PR
- Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (PAR/RIT/OMB) and dasabuvir (DAS), ± Ribavirin (RBV)
- Daclatasvir + asunaprevir (DCV+ASU), ± PR
- Sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ± Ribavirin
- Sofosbuvir + ribavirin
- Simeprevir +sofosbuvir, ± Ribavirin
- Daclatasvir + sofosbuvir

本研究文獻回顧中共納入來自63篇文獻裡的67項研究結果，其中與基因型GT1 CHC研究相關的文獻共有61篇。茲將報告中與我國慢性C型肝炎治療現況之情境相近者，摘要如後。

相對療效：請參見表十五

以 random effects NMA model 進行分析，相較於 Peg-IFN+ribavirin 48 週 (PR48) 的治療，使用 paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin 治療 12 週 (PAR/RIT/OMB12+DAS12 [Viekirax+Exviera] ± RBV12) 或 daclatasvir+asunaprevir 治療 24 週(DCV24+ASU24)或 sofosbuvir+ledipasvir 12 週 (SOF12+LDV12 [Harvoni]) 的治療結果，發現在基因型第一型之慢性 C 型肝炎患者以上述治療方式相較於 PR48 的治療皆可顯著改善 SVR，相對療效效益的 relative risk 整理如表十五所示。

- 對於基因型GT1 CHC未曾治療過的患者：paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +dasabuvir ± ribavirin (PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV)、sofosbuvir+ledipasvir (SOF+LDV)、以及daclatasvir+asunaprevir (DCV+ASU) 的處方治療，皆優於

以Peg-IFN+ribavirin (PR) 的治療。

- 對於基因型 GT1 CHC 曾經治療過的患者： PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV、SOF+LDV、以及 DCV+ASU 的處方，皆優於以 PR 的治療方式。療效在 PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 和 SOF+LDV 兩者間，並無明顯差異。
- 對於基因型 GT1 CHC 曾經治療過而有復發、對先前治療只有部份治療反應或無反應的患者：相較於 PR 的處方，以 PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 治療可提高 SVR rate。而 SOF+LDV 與 DCV+ASU 處方相較於 PR，亦可提高 SVR rate。

### 相對安全性

相對安全性方面，主要分析的不良事件為皮疹、貧血和憂鬱此三項會影響患者生活品質以及使用到醫療照護資源的不良事件發生率。相較於 PR 的治療，使用 PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 或 SOF+LDV 或 DCV+ASU 治療，均顯示可以顯著降低皮疹、貧血等不良事件的發生。

- 對於所有基因型 CHC 未曾治療過的患者：相較於 PR 的治療，以合併使用 PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 或合併 SOF+LDV 或合併 DCV+ASU 治療的處方，皆可以顯著降低皮疹、貧血的不良事件發生率；但只有合併 SOF+LDV 和合併 DCV+ASU 的治療相較於 PR 治療，有較少的憂鬱事件發生。
- 對於所有基因型 CHC 曾經治療過的患者：相較於 PR 的治療，以合併 PAR/RIT/OMB + DAS ± RBV 或合併 SOF+LDV 或合併 DCV+ASU 治療的處方，皆能顯著降低皮疹、貧血事件的發生率；但對於憂鬱事件發生率的資料則有限。



表十五、Viekirax+Exviera 或 DCV+ASU 或 Harvoni 相較於 PR48 治療，SVR 的 relative risk 結果整理 [27]

W.S

Compared with PR48 Population	PAR/RIT/OMB 12 + DAS 12 + RBV 12 (Viekirax+Exviera+RBV)	PAR/RIT/OMB 12 + DAS 12 (Viekirax+Exviera)	DCV 24+ASU 24	DCV 24+ASU 24+PR 24	SOF 12+LDV 12 (Harvoni)
Relative risk, RR (95% CrI), reference PR 48 week					
基因型 GT1, TN	1.85 (1.68 - 2.05)	1.86 (1.55 - 2.07)	1.65 (1.44 - 1.86)	—	1.86 (1.69 - 2.05)
基因型 GT1a, TN	2.47 (1.87 - 3.13)	—	—	—	2.48 (1.96 - 3.12)
基因型 GT1b, TN	—	1.86 (1.43 - 2.33)	1.76 (1.48 - 2.13)	—	1.89 (1.58 - 2.34)
基因型 GT1, TN, 有肝硬化者	—	—	2.25 (1.66 - 2.96)	—	2.41 (1.89 - 3.09)
基因型 GT1, TN, 無肝硬化者	1.94 (1.75 - 2.18)	1.93 (1.34 - 2.21)	1.82 (1.64 - 2.03)	—	1.98 (1.78 - 2.23)
基因型 GT1, TE	3.75 (3.35 - 4.20)	3.67 (2.31 - 4.17)	3.07 (2.50 - 3.59)	3.53 (3.03 - 4.01)	3.69 (3.28 - 4.14)
基因型 GT1a, TE	3.72 (2.97- 4.62)	—	—	3.18 (1.85 - 4.12)	3.56 (2.79 - 4.46)
基因型 GT1b, TE	—	4.22 (3.43 - 5.14)	3.43 (2.66 - 4.34)	4.40 (3.71 - 5.32)	3.30 (2.02 - 4.38)
基因型 GT1, TE, 有肝硬化者	—	—	5.06 (3.12 - 7.65)	5.35 (3.73 - 7.80)	4.31 (2.45 - 6.85)
基因型 GT1, TE, 無肝硬化者	3.82 (3.35 - 4.39)	3.75 (3.20 - 4.33)	3.07 (2.42 - 3.69)	3.37 (2.56 - 3.97)	3.56 (2.99 - 4.15)
基因型 GT1, TE, Prior-relapse	3.08 (2.46 - 3.77)	3.13 (2.43 - 3.83)	—	—	2.91 (1.99 - 3.71)
基因型 GT1, TE, 有肝硬化者, Prior-relapse	—	—	—	—	—
基因型 GT1, TE, 無肝硬化者, Prior-relapse	2.56 (2.09 - 3.04)	2.61 (2.16 - 3.09)	—	—	—
基因型 GT1, TE, Prior patial response	7.19 (4.05 - 11.41)	6.52 (2.35 - 10.53)	5.43 (2.59 - 8.80)	6.17 (1.72 - 9.90)	—
基因型 GT1, TE, 有肝硬化者, Prior patial response	—	—	—	—	—

Compared with PR48 Population	PAR/RIT/OMB 12 + DAS 12 + RBV 12 (Viekirax+Exviera+RBV)	PAR/RIT/OMB 12 + DAS 12 (Viekirax+Exviera)	DCV 24+ASU 24	DCV 24+ASU 24+PR 24	SOF 12+LDV 12 (Harvoni)
Relative risk, RR (95% CrI), reference PR 48 week					
基因型 GT1, TE, 無肝硬化者 Prior patial response	5.54 (1.67 - 10.14)	5.54 (2.54 - 10.25)	—	—	4.16 (1.12 - 6.57)
基因型 GT1, TE, Prior null response	4.51 (1.33 - 7.00)	4.33 (1.09 - 6.86)	3.67 (1.32 - 5.78)	4.16 (1.12 - 6.57)	—
基因型 GT1a, TE Prior null response	5.51 (1.70 - 18.80)	—	—	—	—
基因型 GT1b, TE Prior null response	—	—	4.29 (0.80 - 25.79)	—	—
基因型 GT1, TE, 有肝硬化者 Prior null response	—	—	—	—	—
基因型 GT1, TE, 無肝硬化者 Prior null response	7.39 (1.01 - 18.58)	8.00 (1.26 - 21.07)	2.10 (0.18 - 7.77)	6.58 (0.63 - 18.80)	—

CrI: credible interval; TN: treatment-naïve; TE: treatment-experienced; PR: pegylated interferon plus ribavirin; PR48: 以PR治療48週；TN: treatment-naïve; TE: treatment-experienced; RBV: ribavirin; PAR/RIT/OMB: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir; DAS: dasabuvir ; DCV; daclatasvir ; ASU: asunaprevir ; SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir.

w.g

## (五) 建議者提供之資料

查驗中心在 2016 年 3 月收到本案廠商之《藥物納入全民健康保險給付建議書》彙整資料，其中主要為本案藥品 ombitasvir 12.5mg/ paritaprevir 75mg/ ritonavir 50mg 及 dasabuvir 250mg tablets (Viekirax 及 Exviera)的仿單及相關療效與安全性分析之英文參考文獻，以及廠商對於 Viekirax and Exviera 與 daclatasvir+asunaprevir 的臨床試驗整理資料。有關本案藥品的療效與安全性分析報告，以及本案藥品、daclatasvir+asunaprevir 和 sofosbuvir/ledipasvir 相較於 Peg-IFN+ribavirin 治療的相對療效分析，相關參考文獻重點已整理於報告內文，在此段落不再贅述。

## 四、療效評估結論

### (一) 臨床治療地位與參考品

本案申請藥品 Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) 及 Exviera (Dasabuvir)，併用或不併用 Ribavirin，使用於「治療成人基因型第一型慢性 C 型肝炎(CHC)感染」之目標治療族群，屬於口服、無干擾素、合併有三種作用機轉(NS3/4A 蛋白酶抑制劑/NS5A 抑制劑/NS5B 聚合酶抑制劑)的 DAA 類藥品；然，目前我國健保收載給付使用於治療 CHC 的藥品，均為具有 Peg-IFN、IFN 藥品的處方(PR regimen)；綜合考量我國對於慢性 C 型肝炎治療現況、C 型肝炎治療藥品於我國核可適應症、健保署藥品給付規定、本案藥品相關臨床試驗以及國際最新臨床指引建議，查驗中心認為目前於我國已收載藥品中，並無相同臨床治療地位之療效參考品。

### (二) 相對療效與安全性

相對療效與安全性實證資料，係經文獻回顧後納入分析之六項臨床試驗結果(參見表十二~表十四)，以及一份對於不含干擾素治療之DAA藥品的系統性文獻回顧與網絡統合分析的研究報告(參見表十五)。

#### 1. 隨機分派對照臨床試驗之結果[22-26]

文獻回顧納入分析共有六項臨床試驗，其中，SAPPHIRE I和SAPPHIRE II 納入的患者為慢性C型肝炎基因型GT1(GT1a+GT1b)且無肝硬化的病人；TURQUOISE II 納入的患者為HCV GT1而有代償性肝硬化的病人；PEARL IV 的患者為基因型GT1a 之無肝硬化病人；而在PEARL II和PEARL III的參與患者則

為基因型GT1b之無肝硬化病人。

所有隨機分派試驗的主要療效指標皆為治療結束後十二週之後的持續病毒反應 SVR12 的比例，持續病毒反應定義為 HCV-RNA 的檢測須小於 25 IU/mL；其它主要的療效預後還包括病毒治療失敗(virologic failure)以及治療後的復發(virologic relapse)比例。同時，所有試驗的 SVR12 皆與以 telaprevir+PR 治療之歷史對照組的 SVR(range 47%~80%)進行不劣性的比較。

■ 療效結果：參見表十三、表十四

依據HCV基因型(GT1a或GT1b)、患者有/無肝硬化狀態、以及患者先前有/無治療經驗分析，結果顯示在所有治療組當中，使用 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (3D) ± ribavirin 治療慢性C型肝炎病人的療效指標 SVR12 均大於90%以上。主要療效指標SVR12與歷史對照組相比較，結果顯示在所有試驗裡皆不劣於(並優於)歷史對照組(然而須注意以歷史對照組做為比較自有其侷限之處)。僅有非常少數的病人有發生治療當中的病毒治療失敗(virologic failure)或治療後復發(relapse)的事件。所有相關試驗中，病毒治療失敗比例在0%至1.7%之間，而有復發的病人比例則位於0.6%至5.9%之間。

■ 安全性：參見表十四

使用3D± ribavirin治療慢性C型肝炎，在相關臨床試驗裡最常見的不良反應為頭痛(23.0%至36.4%)、疲倦(21.4%至46.5%)和噁心(4.3%至23.7%)，其他如乏力(1%至15.8%)、失眠(3.3%至18.0%)、腹瀉(4.3%至16.9%)等。至少發生一項不良反應的比例為67%(未併用RBV)至92%(併用RBV)之間。因嚴重不良反應而中止治療者比例很低，約為0%至2.3%。

## 2. DAA 類治療藥品之相對療效 [27]

一份由加拿大CADTH在2016年初公佈，對於不含干擾素治療CHC的DAA藥品之系統性文獻回顧與網絡統合分析研究報告。研究的重點係納入未曾治療過或先前曾經治療過而有復發、部份治療反應或無反應之HCV基因型GT1~GT6的CHC患者，以DAA藥品治療的相對療效與安全性的分析。研究之文獻回顧中共納入來自63篇文獻裡的67項研究結果，其中與基因型GT1 CHC研究相關的文獻共有61篇，部份摘要如後。

■ 相對療效：參見表十五

以 random effects NMA model 進行分析，相較於 Peg-IFN+ribavirin 48 週 (PR48) 的治療，使用 paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin 治療 12 週 (PAR/RIT/OMB12+DAS12 [Viekirax+Exviera] ± RBV12) 或 daclatasvir+asunaprevir 治療 24 週 (DCV24+ASU24) 或 sofosbuvir+ledipasvir 12

週 (SOF12+LDV12 [Harvoni]) 的治療結果，發現在未曾治療過或曾經治療過的基因型第一型之慢性 C 型肝炎患者以上述治療方式皆優於以 Peg-IFN+ribavirin (PR 48) 的治療，可顯著改善 SVR。對於基因型 GT1 CHC 曾經治療過而有復發、對先前治療只有部份反應或無反應的患者，相較於 PR 治療，以 paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin 治療方式可提高 SVR rate。

#### ■ 相對安全性

相對安全性方面，主要分析的不良事件為皮疹、貧血和憂鬱此三項會影響患者生活品質以及使用到醫療照護資源的不良事件發生率。對於所有基因型之慢性 C 型肝炎患者的安全性資料分析結果發現，相較於 PR 的治療，使用 paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir ± ribavirin 或 sofosbuvir+ledipasvir 或 daclatasvir+asunaprevir 治療，均顯示可以顯著降低皮疹、貧血等不良事件的發生。但只有 SOF+LDV 和 DCV+ASU 的治療相較於 PR 治療，在未曾治療過的 CHC 患者有較少的憂鬱事件發生；對於曾經治療過患者之憂鬱事件發生率的資料則有限。

### (三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 於 2015 年 6 月 18 日公佈評估報告，建議收載 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir 用於治療肝臟纖維化程度 $\geq 2$  級之基因型第一型慢性 C 型肝炎的成人病人，包含代償性肝硬化患者。CDEC 建議收載理由(療效部份)：經由六項隨機分派的臨床試驗證實，以 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir 治療先前未經治療或先前曾治療過的第一型慢性 C 型肝炎病人，不論是否合併 Ribavirin，在治療後 12 週時皆可達高比例之持續病毒反應(SVR12)。
2. 澳洲 PBAC 在 2015 年 7 月公佈評估報告，建議使用時須經過簡化型事先申請核可(Authority Required [STREAMLINED]) 的收載 paritaprevir 75mg, ritonavir 50mg, ombitasvir 12.5mg AND dasabuvir 250mg +/- ribavirin 200mg/600mg (Viekira PAK / Viekira PAK-RBV<sup>®</sup>)，用於治療基因型第一型慢性 C 型肝炎(GT1 CHC)的成人患者，不論其先前是否有過治療經驗。有關事先申請授權許可的給付條件，請參閱內文表六詳述。
3. 英國 NICE 在 2015 年 11 月 25 日公佈科技評議指引 TA365 報告，建議收載 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 與/或未與 dasabuvir，用於治療基因型第一型或第四型慢性 C 型肝炎的成人患者。(需於廠商同意提供 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir 的價格等同或低於 Commercial Medicines Unit 所同意的價格為前提。)
4. 蘇格蘭 SMC 於於 2015 年 6 月 8 日公佈評估報告，建議收載

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax) 與 dasabuvir (Exviera) ± ribavirin 使用於治療基因型第一型慢性 C 型肝炎患者；ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax) 與 ribavirin 併用於治療治療基因型第四型慢性 C 型肝炎患者。

#### (四) 醫療倫理

相關醫療科技評估組織的報告中提及病人團體所提供的意見，他們認為慢性 C 型肝炎病毒造成肝臟發炎、肝功能受損、肝衰竭，是一種可能會導致失能的嚴重疾病，同時患者的家人與照顧者也可能因為照護而造成經濟、心理、身體上的負擔，影響到家人、親子之間的關係。慢性 C 型肝炎是可以被治癒的疾病，但是病人對於不同藥品治療的效果和耐受性具有差異性，而以干擾素治療常常具有較為嚴重的不良反應，並非所有病人都可以耐受干擾素的治療。Viekirax + Exviera 併用治療，可提供慢性 C 型肝炎病毒感染病人一項不需要干擾素的治療選擇，避免干擾素治療方式造成的許多不良反應，且治療所需的療程較短、不良反應較少，不需服用太多藥物，而可以達到較高的治療反應率。

## 五、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

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 以及 Dasabuvir（以下簡稱本品）± Ribavirin（以下簡稱 RBV）用於治療基因型第 1 型之慢性 C 型肝炎（Chronic hepatitis C virus, CHC）患者之成本效果分析（cost-effectiveness analysis）。本研究中建議者的介入策略為每日早上使用 2 錠 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 合併每日早晚各使用 1 錠 Dasabuvir，建議的療程為 12 週。比較策略有二，分別為以 pegylated interferon-alpha + ribavirin（以下簡稱 PR）進行治療，建議療程為 48 週以及不接受相關治療（no treatment, NT）。本分析模型是以疾病自然史為基礎所建立的馬可夫模型，模型中設定輕、中度肝纖維化、代償性肝硬化、非代償性肝硬化、肝癌、肝臟移植等 6 個疾病進展狀態、自輕、中度肝纖維化以及代償性肝硬化達到持續病毒反應（sustained virologic response, SVR）等 3 個康復狀態以及在任一健康狀態上都可能發生死亡的死亡狀態。模型以一年為循環週期，採衛生福利部中央健康保險署（簡稱健保署）觀點，評估期間為終生，並分別對效果及成本進行折現，折現率設定為 3%。報告中主要療效指標為生活品質校正年（quality adjusted life year, QALY），成本效益分析指標為遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）。由於我國並沒有定義每個 QALY 獲得之願付價格閾值（willingness-to-pay per QALY threshold），故建議者根據 WHO 的指引，假設台灣人均 GDP 的 2-3 倍作為閾值的參考。另建議者也針對治療成本、HCV 再感染率、健康效用值、疾病狀態的轉移機率（transition probability）等參數進行機率性以及確定性的單因子及多因子敏感度分析，檢視相關參數對於分析結果的影響。

研究起點之目標族群為基因型第 1b 型之 CHC 患者，在分析中拆成過去曾經接受過 CHC 相關治療以及不曾接受過相關治療兩組，兩組人口學特徵相同，平均年齡為 53 歲，男性佔各組比例的 55%，分組中肝纖維化嚴重程度的分佈比例為較輕微（肝纖維化程度 0-1）= 43%、中度（肝纖維化程度 2-3）= 45% 以及代償性肝硬化（肝纖維化程度 4）= 12%，上述相關資料來源為台灣本土的臨床追蹤研究。另療效相關資料蒐集，如：SVR、QALY、肝病治療結果以及不良作用發生率等，在本品的部分是引用自國際間以本品進行臨床試驗時取得的資料為主，比較品的資料則以台灣本土資料以及台灣已發表的文獻為主。模型中各健康狀態轉換所採用的轉移機率，大部分亦是引用自台灣本土已發表之文獻。成本估

算方面，本品藥價以當前 10 國藥價的中位數進行假設，比較品的治療、本品治療中產生的不良事件以及各肝病狀態所需之醫療成本，則是參採台灣健保現行之給付價格進行設定，另監測成本在本分析中假設為沒有花費。上述各參數資料蒐集均以台灣本土的資料為主，但若沒有相關文獻可供參考，建議者則另外參採國際間現有文獻，將所需數據資料納入分析。

建議者的分析結果顯示，在基因型第 1b 型的 HCV 患者中，以本品治療與 NT 的患者資料進行比較，經分析後所呈現之 ICER 值，每一個 QALY 獲得所需花費的成本均在國人平均 GDP 的 2 倍以下；若改以本品治療與以 PR 療法治療之患者資料進行比較，經分析後所得之 ICER 值，每一個 QALY 獲得所需花費成本，除了過去沒有罹患肝硬化且沒有 CHC 治療經驗的患者群成本為國人平均 GDP 的 2-3 倍以外，其他患者群所花費的成本均在國人平均 GDP 的 2 倍以下。上述的所有分析結果皆經過機率性以及確定性的單因子及多因子敏感度分析，皆顯示結果在各種參數的變化中依舊穩健。在願付價格閾值設定在國人平均 GDP 的 2-3 倍的前提下，以本品進行治療基因型第 1 型 HCV 患者，相較於以 PR 療法進行治療或 NT，是達到成本效果的。

## 2. 本報告評論

本報告認為建議者所提出的本土經濟評估研究，其研究主題與研究設計大致合宜，架構亦嚴謹，在相關資料的蒐集、研究分析以及結果的詮釋皆清楚呈現，惟有些許部分的資訊未提供，以及研究上相關之限制，使得分析結果在本土情境上的應用產生了不確定性。

- (1) 該研究中設定本品是用於治療基因型第 1 型之 CHC 患者，但在最初目標族群的選擇上，建議者僅挑選基因型第 1b 型 CHC 患者進入分析，缺少了基因型第 1a 型 CHC 患者，且並未提出相關說明，雖然以台灣來說，基因型第 1 型之 CHC 患者中基因型第 1b 型的患者比例確實較高，但若因此選擇僅以基因型第 1b 型的患者進行分析，在結果回推時可能無法代表整個基因型第 1 型之 CHC 患者群，在後續成本效果的分析上亦可能因此產生偏差。
- (2) 建議者於模型中假設患者經治療達到 SVR 後，除了曾有代償性肝硬化疾病史的患者仍有機會有進一步的肝臟疾病進展之外，其他患者達到 SVR 狀態後就不會有後續的疾病進展。本報告認為除了曾有代償性肝硬化之患者在其痊癒後仍有可能在後續有相關肝病進展外，其他具有肝臟疾病史之患者，如：中度肝纖維化患者，雖機率較小，但臨床上在其痊癒後亦有可能產生後續的疾病進展，因此在模型中不應該完全排除這些患者後續疾病發展的可能。
- (3) 研究中相關參數資料數據引用的部份，雖建議者有提及是在本土相關資料無法提供之下才以國外的數據資料代替，如：肝癌到肝臟移植的轉移機率，肝



臟移植後到因肝臟相關疾病死亡之健康效用值等，但卻沒有進一步的說明研究間是否存在種族差異，故本報告對此分析內之參數能否完全反映本土情境存有些許疑慮。

- (4) 在藥費成本的估算上，國內進行 PR 療法的 CHC 患者，若具快速病毒學反應，其給付治療不超過 24 週，此部份建議者於模型中並未考慮。
- (5) 某些參數是經過運算後取得，如：腎臟移植的健康效用值參數、從肝纖維化或肝硬化康復後所需後續花費等，但報告中未述相關運算說明及理由，致使本報告對於相關參數的使用及正確性有所存疑。
- (6) 研究中部份文獻建議者未能檢附，使得本報告在相關參數之驗證上，如：目標族群的人口學特徵比例，有所困難。

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2015 年 6 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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

### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [18]

加拿大藥物共同委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2015 年 6 月公佈 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 以及 Dasabuvir (以下簡稱本品) 最終收載給付建議報告，報告中提及由於本品在治療基因型第 1 型的慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C virus, CHC) 成人病患 (包含罹患代償性肝硬化) 上，有較佳的臨床指標以及成本效益，因此建議收載給付，CDEC 針對本品所陳述之相關

給付原因、給付條件、經濟評估評論以及相關意見摘要重點如下：

(1) 給付原因：

- 在六個臨床試驗（SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, PEARL II, PEARL III, PEARL IV, and TURQUOISE II）中，對於從未接受過 CHC 相關治療或曾接受過傳統治療但失敗的基因型第 1 型 CHC 的患者，使用本品輔以 ribavirin (RBV) 或單純以本品進行治療，在觀察至 12 週時皆可達成極高比率的持續病毒反應（sustained virologic response, SVR12）。
- 在藥物經濟學的評估上，本品在治療基因型第 1 型 CHC 患者後所獲得之生活品質校正年（quality-adjusted life years, QALYs）與以 ledipasvir/sofosbuvir（LDV/SOF）進行治療的效果相當。此外，本品與現行其他競爭療法相較，以本品治療所產生的遞增成果效用比值（incremental cost-utility ratio, ICUR）是較能夠在可接受的閾值之內。然而決策者需要先考慮當本品決議納入收載給付時，新的治療方案對於藥物計畫以及健康照護系統的可持續性。
- 由於建議者的藥物經濟評估模型上之限制，CDEC 無法得知不同的肝纖維化階段，特別是針對沒有肝纖維化或是早期肝纖維化的患者（例如：肝纖維化程度 0-1）之經濟評估的效果。

(2) 給付規定：

- 臨床標準：

治療肝纖維化程度 $\geq 2$ 之基因型第 1 型慢性 C 型肝炎患者（包含罹患代償性肝硬化）。

- 相關規範：

- A. 本品的使用需經對於 CHC 患者之疾病管理有經驗的醫師診斷始可進行治療。
- B. 本品在藥物計畫上的花費不應超出原本藥物計畫上用於治療 CHC 患者之其他 interferon-free 治療方案。

(3) 經濟評估：

建議者提供本品與 LDV/SOF、sofosbuvir + pegylated interferon 及 RBV (SOF + PR)、telaprevir + PR、boceprevir + PR 以及 simeprevir + PR (SIM + PR) 在治療基因型第 1 型 CHC 患者的成本效用分析。此分析的評估期間為終生（約為 70 年）並以公共付費者的觀點（public-payer perspective）進行分析。此模型以輕度到中

度的肺纖維化、代償性肝纖維化、非代償性肝纖維化、肝癌、肝臟移植以及死亡等十個不同的健康狀態進行構築。本模型亦有考慮患者再次感染的可能，並假設再次感染的患者不會再接受本品重複的治療。在進行患者追蹤資料的蒐集時，將患者群設定在平均年紀為 52 歲，並不論是否罹患肝硬化皆納入分析。另於分析時分成兩個不同的族群進行分析，一群為沒有接受過 CHC 相關治療的病人群(由輕度肝纖維化病人 (62.6%)、中度肝纖維化病人 (24.4%) 以及代償性肝硬化病人 (11%) 組成，此群病人中有 66.4% 為基因型第 1a 型的 CHC 患者)，另一群為曾接受過相關治療的病人群(由輕度肝纖維化病人 (47.3%)、中度肝纖維化病人 (23.3%) 以及代償性肝硬化病人 (29.4%) 組成，此群病人中有 66.4% 為基因型第 1a 型的 CHC 患者)。在曾接受過相關治療患者群的部份，建議者進一步依患者先前接受治療的反應分為沒有反應者、部份有反應者以及再復發者。

模型中疾病自然史各階段的轉換機率引用自己發表的文獻。療效效果的資料(例如：SVR 率)以及特定不良事件的發生率(例如：貧血、皮疹、憂鬱症、嗜中性白血球低下以及血小板低下)的資料則是引用自在 pivotal trials 主動監測患者群時所蒐集的資料(使用 naive indirect comparison)。在 CHC 患者各健康狀態的效用值以及和每一個治療方式有關的效用值遞減資料部份，皆是以已發表的文獻作為基礎進行蒐集。醫療成本及健康照護的花費則是參考加拿大當地之制度與給付模式作為資料來源。本模型中暫不考慮 RBV 的花費，假設 RBV 的花費為 \$0。

建議者指出本品對於 CHC 患者的治療是為一個單一的主導地位 (either dominant) (例如：較少的花費但有較高的效果)，高度的成本效果，相較於其他 QALY 獲得較少的治療，本品除可增加 QALY 的獲得，亦可大大減少昂貴的醫療花費。

共同藥物審查小組 (Common Drug Review, CDR) 指出建議者的經濟分析有下列幾點限制：

- 效果估計的部份數據是引用自獨立非比較性試驗 (separate non-comparative trials) 以及潛在非比較性試驗 (potentially non-comparable trials)。
- 疾病自然史的模型是引用自 1997 年的文獻資料為基礎進行建立，且是為相對較少數的文獻，而現今有更多更穩健的文獻可供參考使用。
- 有關 SOF + PR 的治療相關效用值遞減 (treatment-related utility decrement) 可能被高估。
- 因貧血產生的醫療成本可能被高估，這樣子的高估對於本品較為有利，因本品治療後產生貧血的發生率較低。
- 在試驗中所蒐集的效用資料並沒有被用於參數基礎值分析 (base-case analysis)。

- 在比較以 interferon-free 方案治療以及以 PR 方案治療兩群患者的 HCV 再感染率上目前仍是未知且未被適當的了解。

CDR 針對 SOF + PR 使用了不同的治療相關效用值遞減以及較低的貧血所產生之醫療成本，重新進行分析，結果顯示與建議者的分析結果在統計上並無顯著差異，故重新分析的結果仍無法說明解釋上述的所有限制，在本品與其他治療方案上成本效果分析的比較，仍有極大的不確定性。在本品與 LDV/SOF 的成本效果分析比較上有顯著的變異，主要是因為兩種治療方案之間的 QALY 值相差較小，且藥價上的差異對於結果具有敏感性。建議者的藥物經濟分析並未提供在以本品治療的所有不同患者群中，可能有意願尋求 interferon-free 方案治療患者之可能的成本效果分析上足夠穩健的證據。

在建議者所提交本品每日治療所需花費的基準下，以本品進行 12 週的治療所需的花費相較於以 SIM + PR 進行 24-28 週治療(\$46,002-55,502)以及以 LDV/SOF 進行 8 週的治療(\$44,667)來的昂貴，但相較於以 SOF + PR 進行 12 週的治療(\$59,750)、LDV/SOF 進行 12 週的治療(\$67,000)或 SOF + RBV 進行 24 週的治療(\$116,090-117,308)來的便宜。對於先前以 PR 方案治療無效的基因型第 1a 型且患有肝硬化的患者，以本品進行 24 週的治療所需的費用，除了以 SOF + RBV 進行 24 週的治療較本品昂貴之外(\$134,000)，其他所有治療方案皆較本品治療所需花費低。上述比較品的價格皆是以加拿大已收載給付的價格進行分析，且分析本身並不反應產品上市協議 (product listing agreements)。

## 2. PBAC (澳洲) [19]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2015 年 7 月公告有關 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 以及 Dasabuvir (以下簡稱本品) 之收載給付報告，報告中提及本品用以治療基因型第 1 型慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C virus, CHC) 成人病患之效果並不劣於已於 2015 年 3 月所收載 Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF)，又建議者願意針對本品的給付進行風險分攤協商 (risk-sharing arrangement)，基於上述理由，因此建議收載。

### (1) 經濟評估

建議者提供本品與蛋白酶抑制劑+PR 以及不接受相關治療等兩種比較品在治療基因型第 1 型 CHC 患者的成本效用分析。此經濟模型是以馬可夫狀態轉移模型 (Markov state-transition model) 為基礎進行架構，共有 13 個描述終身疾病進程的健康狀態。模型中的評估期間為終生 (30 年，為 PBAC 所建議)，並考量兩種不同的時間區段做為週期長度：一種是進行初次治療後的第 1 年 (每四週做為一個週期循環)，另一種是後續進行 29 年每年一次的週期循環。在轉移機率的設定上則參採已發表的文獻，主要的健康效用值指標為生活品質校正年

(quality-adjusted life years, QALYs) 以及生命年 (Life years, LYs)，並分別對成本以及結果做 5% 的折現。

建議者的分析結果基於商業機密未於報告中公開。

PBAC 針對建議者所提出的經濟評估模型題出以下幾點看法：

- 在本模型中 CHC 成年患者早期疾病進程的轉移機率，在肝纖維化程度從 F0 或 F1-F2、F2-F3 以及 F3-F4 的部份，由於建議者所引用的文獻數據年代過於久遠，並不符合目前在診斷技術以及治療手段都已進步許多的現況，這樣子的機率運用可能會造成疾病進程的高估，會加速模型中疾病的發展。相較於過往 PBAC 審閱相關研究的經驗，此部份的轉移機率設定的過高，造成經濟評估的結果對本品有利。
- 在成本的估算上引用自一篇建議者所委託進行的研究，主要是蒐集代償性肝硬化、非代償性肝硬化以及肝臟移植的相關成本花費。PBAC 認為此份資料無法代表澳洲當地在治療慢性 C 型肝炎各個疾病階段的所需花費，且有成本高估的狀況發生，造成經濟評估的結果對本品有利。
- 建議者有針對幾個重要變項，如：轉移機率，進行敏感度分析。其結果僅於文中敘述在過去未曾接受過治療且具肝硬化患者群的敏感度分析中，以未接受相關治療的患者為對照組，其 ICER 值自每獲得一個 QALY 需花費 \$15,000-45,000 上升到 \$45,000-\$75,000，其餘之比較結果並未詳述說明。
- 整體來說，建議者所提交的經濟模型對於本品的申請給付是較有利的設定，在建議者所使用的數據以及情境皆較為保守的狀況之下，本品最後所呈現的 ICER 值皆已超過 PBAC 在針對慢性 C 型肝炎的治療上能夠接受之成本效益的閾值。

## (2) 財務管理

PBAC 指出在現行所有相關針對慢性 C 型肝炎的口服直接抗病毒藥物 (direct antiviral agents, DAA) 藥品皆需付出極高的機會成本，可能會壓縮未來其他具有成本效益潛力藥品在 PBAC 的給付空間，有鑑於此，根據 PBAC 2015 年 3 月的會議決議，PBAC 建議新申請給付之 DAA 藥品其成本效益的閾值設定在 ICER 值為每獲得一個 QALY 的花費需低於 \$15,000。

建議者於所提交的文件中敘明由於患者在藥物服用時的順從率具有不確定性，因此願意與政府當局進行風險分擔協商，此外亦願意提出特別折扣方案。PBAC 對此回應建議者除了提出藥費的上限之外，其風險分擔的金額應以藥物使用次委員 (Drug Utilization Sub-Committee, DUSC) 會所估算的金額做為上限，並為確保預算金額，應預先設定一個 100% 的還款方案。

## 3. NICE (英國) [20]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 在 2015 年 6 月發布 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir (以下簡稱本品) 用於治療慢性 C 型肝炎的科技評估指引 (technology appraisal guidance 365), 指引中建議以本品進行基因型第 1、4 型慢性 C 型肝炎之治療, 並納入收載給付。由於建議者此次提出的申請是針對基因型第 1 型慢性 C 型肝炎患者之治療為主, 故後續討論僅提供與本申請案相關的陳述, 該指引此次收載給付建議以及相關背景資訊如下表所示:

NICE以本品進行基因型第1型CHC治療之配方組合、治療期間, ICER值及建議給付狀況彙整表					
HCV基因型及 肝臟疾病階段	治療處方 組合	治療 時間	ICER值 (依基因型、治療史及有無 肝硬化分類)		建議
			未曾治療	曾治療失敗	
基因型1a, 無肝硬化	本品及 ribavirin	12 週	BC: £12,949 S1: £17,833 S2: £17,028	BC: £9,589 S1: £13,613 S2: £17,047	建議使用
基因型1a, 代償性肝硬化	本品及 ribavirin	24 週	BC: £75,360 S1: £92,828 S2: £65,696	BC: £26,516 S1: £33,332 S2: £23,296	建議使用
基因型1b, 無肝硬化	本品	12 週	BC: £13,515 S1: £18,538 S2: £17,431	BC: £7,401 S1: £10,480 S2: £13,831	建議使用
基因型1b, 代償性肝硬化	本品及 ribavirin	12 週	BC: £5,924 S1: £7,316 S2: £4,837	BC: £3,087 S1: £3,861 S2: £2,477	建議使用

註： BC: Base case, S1: Scenario 1, S2: Scenario 2

建議者所提出之經濟評估模型及其相關資訊整理如下：

建議者遞交一份馬可夫機率轉換模型去估計對於罹患基因型第 1 型 CHC 患

者使用本品的成本效果分析。模型本身分為輕度的肝纖維化 (METAVIR 纖維化程度為 F0-F1)、中度的肝纖維化 (METAVIR 纖維化程度為 F2-F3)、代償性肝硬化 (METAVIR 纖維化程度為 F4)、非代償性肝硬化、肝癌、肝臟移植等六個健康狀態去模擬肝病的進行，另以已達 SVR 但分別具有輕度肝纖維化疾病史、中度肝纖維化疾病史、代償性肝硬化疾病史等 3 個健康狀態模擬從 HCV 中痊癒(對於患者達到 SVR 即認定為痊癒)，另設定從各階段都可能發生之死亡狀態。本模型的評估期間設定為終身 (70 年)，以每年作為一個週期，並採用半週期校正。成本以及健康效果的年度折現率訂為 3.5%。以英國國民健康服務署 (National Health Service, NHS) 或是個人社會服務 (personal social services) 的評估觀點進行成本上的考量分析。建議者的介入策略為本品 ± RBV，設定的比較品為 PR, sofosbuvir+PR (SOF+PR)，simeprevir+PR (SIM+PR)，telaprevir + PR 以及 boceprevir + PR。

模型中目標族群的基本人口學特徵如年紀、體重、性別以及疾病的嚴重程度，是以接受過臨床審核並曾經在倫敦教學醫院進行過肝臟臨床治療的 CHC 患者為基礎所建立的。整體而言，約有 70% 的患者為男性。在研究起點上，先前有無接受過 CHC 治療的患者之平均年齡分別為 40 及 45 歲，分析時依患者所感染之 HCV 基因型、患者過去的治療史以及是否罹患肝硬化進行分組。

建議者設定患者在輕度、中度肝纖維化以及代償性肝硬化等疾病狀態，會被納入模型中進行分析。患者將在進入模型中的第一年進行治療，若患者經治療後達到 SVR，患者將會依其原先進入模型的健康狀態進入到所屬康復的健康狀態。一旦進入任一康復狀態，疾病就被假定為不會有任何進一步的發展。然而，在評估期間中，HCV 的感染風險是一個常數，故是有可能重複感染的。而未達到 SVR 的患者則可能持續停留在原本的健康狀態，亦可能移動到下一個模型中所模擬的肝病狀態 (例如：從輕度肝纖維化轉移至中度肝纖維化再轉移至代償性肝硬化，取決於患者先前一個健康狀態以及纖維化進展率 (rate of fibrosis progression))。患者若發展至代償性肝硬化，疾病可發展成非代償性肝硬化或是肝癌；若發展至非代償性肝硬化，疾病可發展成肝癌或是進行肝臟移植；若已發展至肝癌，則只能進行肝臟移植。在模型中，患者的死亡風險存在於評估期間的任何期間，但是患有非代償性肝硬化、肝癌以及接受肝臟移植的患者則額外增加了一個因肝病致死的風險。

模型中健康效用值資料的取得是採英國輕度 C 型肝炎試驗 (UK mild hepatitis C trial) 中以 EQ-5D 問卷蒐集，並再透過 UK general population tariff 進行加權。但建議者認為由於健康效用值的資料蒐集是在患者瞭解自身是否達到 SVR 之前，因此可能造成效用值的低估，故建議者除參數基礎分析 (base case analysis) 外，另外針對健康效用值進行兩個不同假設的情境分析，在第 1 種情境中，建議者從研究最初所蒐集的合併 EQ-5D 值 (pooled EQ-5D values) 和在試驗中 12 週

後達成 SVR 患者的 EQ-5D 值之差值去估計患者達成 SVR 可得到多少的效用值。在第 2 種情境中，建議者試著使用從試驗中估計的數值帶入不同的健康狀態中去進行模型的分析。

模型中模擬本品以及比較品在治療期間從疾病狀態至康復狀態的轉換機率，是以臨床試驗中所取得之 SVR12 為基礎進行估計。另建議者從各臨床試驗中取得的 SVR 並未經任何的統計校正，只要有一個以上的試驗具可用的 SVR，建議者就會直接將各個 SVR 進行合併。而模型中各肝病階段的轉換機率則是取自己發表的文獻。

建議者在模型中納入健康狀態成本及治療成本作為成本的估算基礎。健康狀態成本和疾病進程管理以及在治療停止後監控患者是否達成 SVR 有關；其他醫療相關治療成本則包括藥物採購成本以及藥物使用期間在分別監控不良反應以及藥物效果反應之相關成本花費。在健康狀態成本上的資料是引用已發表之文獻，上述成本的現值透過個人與社會服務研究單位（Personal and Social Services Research Unit）所提出的工資和價格通膨指數進行折現。

建議者所分別進行之參數基礎值分析以及以另外兩個健康效用值進行假設之情境分析所產生的 ICER 值，請參考前頁之彙整表。

NICE 針對建議者所提出的經濟評估模型相關評論如下：

- 委員會認為建議者所提出的經濟模型架構合理，且用於模型中的證據來源皆合宜。
- 由於原本的模型是針對可以以干擾素進行治療的前提下建構的，故委員會擔心本模型無法完全代表無法以干擾素進行治療的 CHC 患者群。
- 相較於由外部資源進行健康效用值的資料蒐集，委員會仍期待能夠從臨床試驗中進行，卻也理解建議者所陳述由臨床試驗進行資料蒐集時可能造成之結果上的低估。最後委員會認為最貼近實際狀況的假設及其結果應落在參數基礎分析以及第一種情境分析之間。
- 委員會根據上述考量所提出之修正後的結果，在基因型第 1b 型的患者部份，以本品進行 12 週的療程，並以合同定價（contract prices）進行第一種情境以及參數基礎值分析時，不論患者的治療史以及不論是否罹患肝硬化的存在，每一個 QALY 獲得的花費均低於£20,000；而在基因型第 1a 型的患者部份，以本品針對未罹患肝硬化的患者進行 12 週的療程以及針對罹患肝硬化的患者進行 24 週的療程，並以合同定價進行第一種情境以及參數基礎值分析時，不論患者的治療史，每一個 QALY 獲得的花費亦均低於£20,000。委員會裁定以本品進行基因型第 1 型的 CHC 患者治療，以 NHS 的觀點來說是符合經濟效益的。



- 委員會認為相較於以往的治療，本品是為口服劑型，除可縮短治療時間，亦無需再使用干擾素，對於 CHC 患者的疾病管理以及對於臨床治療都是一個很大的發展及突破。此外，本品除可協助患者達成肝纖維化病程的回復，對於整體社會來說，亦會帶來良性的影響（例如：降低 HCV 的傳染、改善營利能力 (earning capacity)，這些正向影響都無法從 QALY 中去進行反映的，若將這些因子皆考量進去，其 ICER 值可能降的更低。
- 委員會認為影響本品成本效果分析的主要因子為本品的藥價以及患者達成 SVR 後的健康效用值大小。

## 1. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭) [21]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2015 年 5 月發布第 1051/15 號建議報告，報告中建議 NHS Board 以及 Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) 將 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 以及 Dasabuvir (以下簡稱本品) 收載給付，用以治療基因型第 1、4 型之慢性 C 型肝炎患者，由於建議者此次提出的申請是針對基因型第 1 型慢性 C 型肝炎患者之治療為主，故後續討論僅提供與本申請案相關的陳述，其相關給付規定、建議者所提交之經濟評估以及 SMC 審議之評論陳述如下：

- 給付規定：

本品 ± ribavirin 用以治療基因型第 1 型慢性 C 型肝炎之成年患者。

- 經濟評估：

建議者提出本品與 SOF+PR、telaprevir +PR、boceprevir+ PR、沒有接受任何治療或僅接受 PR 治療在治療基因型第 1 型 CHC 患者評估其間為終身的成本效用分析。該模型採用馬可夫模型架構，模型中納入了 SVR、輕度及中度肝纖維化、代償性肝硬化、非代償性肝硬化、肝癌、肝臟移植以及死亡等狀態。在其他類似的 CHC 模型中，達到 SVR 狀態即代表痊癒。在分析的起點上，假設患者群為 40 歲以上未曾接受過 CHC 治療以及 45 歲以上曾接受過相關治療兩群，並分別假定這兩個族群罹患肝硬化的比例為 10% 以及 32%。

在療效資料蒐集部份，分析中本品的 SVR 是引用自本報告先前所討論的療效部份之臨床試驗；比較品的 SVR 則是根據患者最初的治療選擇，從各別比較品所發表的現有文獻進行蒐集。另由於缺乏本品與其他比較品直接比較的證據，因此在本分析中本品與比較品之 SVR 的比較是為一種間接比較 (naïve indirect comparison)。患者在模型中健康狀態的改變是根據各所屬狀態設定的轉移機率

進行轉換，該機率是引用自己發表的文獻。

在效用值資料蒐集部份則是取自英國一篇已發表的 HTA 研究，該研究使用 EQ-5D 問卷去評估 CHC 患者群的效用值，並與先前的 CHC 模型研究類似，當 CHC 患者達到 SVR 的狀態時，將會有 0.05 個生活品質 (quality of life) 獲得。治療時所產生之負向效用值 (Disutilities) 也被使用在模型中，本品的負向效用值的估計是取自主要研究 (Key study) 中以 EQ-5D 所評估的資料，而在比較品中則是取自於各自己發表的文獻。

在健康狀態成本估算部份主要估計自己發表的文獻，本品藥費的估算是直接引用自主要研究中的使用資料。不良事件以及患者健康狀態的持續監測 (包括已達 SVR 之患者) 皆納入在本分析中。

本品與其比較品進行成本效果遞增分析之結果如下：

基因型第1型，未曾接受過HCV治療，且可以干擾素治療的患者			
比較方案	遞增成本	遞增健康生活品質校正生命年 (QALYs)	遞增成本效果比值 (ICER)
本品 v.s. PR (根據dominance principles 排除其他治療方案)	£20,752	1.5	£13,864
基因型第1型，曾接受過HCV治療，且可以干擾素治療的患者			
本品 v.s. PR (根據dominance principles 排除其他治療方案)	£21,754	2.12	£10,258
基因型第1型，未曾接受過HCV治療，且不可以干擾素治療的患者			
本品 v.s.未接受治療	£23,837	2.51	£9,498
基因型第1型，曾接受過HCV治療，且不可以干擾素治療的患者			
本品 v.s.未接受治療	£27,637	2.38	£11,597

將上述這些 ICER 值進行單因子以及以情境為基礎之敏感度分析。在單因子敏感度分析中，結果顯示對於呈現輕度或中度肝纖維化患者來說，分析中達到 SVR 所相應獲得的健康效用值的假設對於結果的影響很大。例如，若假定降低原有效用值的 20% 進行分析，則在基因型第 1 型，未曾接受過治療且可以干擾素治療的 CHC 患者群與以 telaprevir + PR、boceprevir + PR 或單獨以 PR 治療的患者群比較中，其 ICER 值將會提高到每一個 QALY 獲得需花費 £25,000 - £30,000。然而值得注意的是在參數基礎值中達到 SVR 所相應獲得的健康效用值的假設在 CHC 的模型中是一個常見且廣為接受的參數。在兩兩成對比較中，在

治療基因型第 1 型、未曾接受過 CHC 治療且可以干擾素治療的患者中，本品相較於 SOF + PR 方案更加便宜且更有效果。

在情境敏感度分析中檢驗了在假定本品的 SVR 調降 10% 對於結果的影響。上述假設之各組合分析結果之 ICER 值仍幾乎維持在低於£20,000。然而對於基因型第 1 型，未接受過 CHC 治療且可以干擾素治療的患者，SOF+PR 的選擇成為在兩兩比較分析中最具主宰力的組合。SOF+PR 與單以 PR 治療比較所產生的 ICER 值上升到£17,000。

SMC 針對建議者所提出的經濟評估模型的評論如下：

- 由於最近對於 CHC 患者有很多新的治療方式，也因此本分析中最大的弱勢就是缺乏一個與其他相關療法的正式間接比較。
- 情境敏感度分析中假設降低 10% 的 SVR，結果顯示 ICER 值可因此更加穩健，然而建議者則針對上述的分析提出在現實中 SVR 不太可能有此幅度的下降。
- 進一步的問題是由於現行對於 CHC 治療方式發展速度快且多樣，也因此造成了本分析選擇比較品上的滯礙。

儘管存在上述的這些問題，但 SMC 認為經濟評估的分析大致已確切被完成。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：adult patients with genotype 1 chronic HCV 排除條件：無
<b>Intervention</b>	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®) with dasabuvir (Exviera®), ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir

Comparator	-
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/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 4 月 15 日，以 Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir, Viekirax with dasabuvir 以及 ABT-450/r - Ombitasvir and Dasabuvir 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (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 5 篇與本品相關之經濟評估研究，其中 3 篇因查無摘要或全文，故未在此說明其內容；另外 2 篇為廠商贊助之美國情境下的成本效益分析，但僅查詢到摘要，茲將上述兩篇摘要摘錄如下：

Saab S et al.的研究是以美國為情境[30]，評估期間為終生，慢性 C 型肝炎的疾病自然史作為馬可夫模型架構之基礎，美國付費者之觀點，進行基因型第 1 型的 CHC 患者以本品 ± RBV 以及 sofosbuvir + ledipasvir (SOF/LDV), sofosbuvir + simeprevir (SOF+SMV), simeprevir + pegylated interferon/ribavirin (SMV+PR), 及 no treatment (NT)之成本效果研究。轉換機率、健康效用值以及成本資料引用自己發表之文獻。目標結果包括代償性肝硬化、非代償性肝硬化、肝癌以及與肝臟疾病相關之死亡等疾病狀態發生率、總成本、生命年以及健康生活品質校正生命年 (QALY) 等指標。成本以及 QALY 則會進一步用以計算成本效果遞增比值。結果顯示在基因型第 1 型的 CHC 的患者中，以本品 + RBV 以及 SOF 等相關治療方案在長期的治療效能上有類似的結果；另外本品擁有現行所有相關治療中終生各肝臟疾病進展的最低風險：代償性肝硬化 30.2%、非代償性肝硬化 5.0%、肝癌 6.8% 以及與肝臟疾病相關之死亡 9.2%。此外，本品 ± RBV 在各治療方案之成本最低，但卻能帶來最高的 QALY 獲得，達到極佳的成本效果，是為治療基因型第 1 型 CHC 患者之各治療方案中最具主宰力的選擇。然而由於放入模型中的相關數據資料來自於不同的臨床試驗及來源，故具有相當程度的異質性，因此會使得結果可能具有不確定性，因此本研究亦對此進行了機率敏感性分析，在不同主要參數範圍變動的狀態下，本研究所分析之結果仍具穩健性。

Saab S et al.發表的另一篇研究是以美國為情境[31]，評估期間為終生，採用二階段馬可夫模型架構（two-phase Markov model），目標族群為肝臟移植後再次復發之基因型第 1 型 CHC 患者。患者被給予以本品+ RBV 進行 24 週的治療、以 PR 進行 48 週的治療以及不接受相關治療（no treatment, NT）等三種選擇。在患者選擇完其治療方案後就持續被監測其後續疾病發展狀態直至死亡。在結果的測量分析上納入了肝病發病率及死亡率的終生風險、治療花費、非治療的醫療費用以及健康生活品質校正生命年（QALY）。結果顯示，相較於 PR 及 NT，以本品 + RBV 進行 24 週治療的患者擁有統計上顯著較低的肝病發病率及死亡率的終生風險。此外，以本品 + RBV 進行治療可得到較高的 QALY 獲得（本品 + RBV 為 11.3，NT 為 8.25）以及較低的折現總成本（本品 + RBV 為\$423,585，NT 為\$724,757）。故研究者認為對於肝臟移植後再次復發之基因型第 1 型 CHC 患者，在現階段有限的治療選項及大量未被滿足的醫療需求的狀況下，以本品+ RBV 的治療是具有成本效果的。

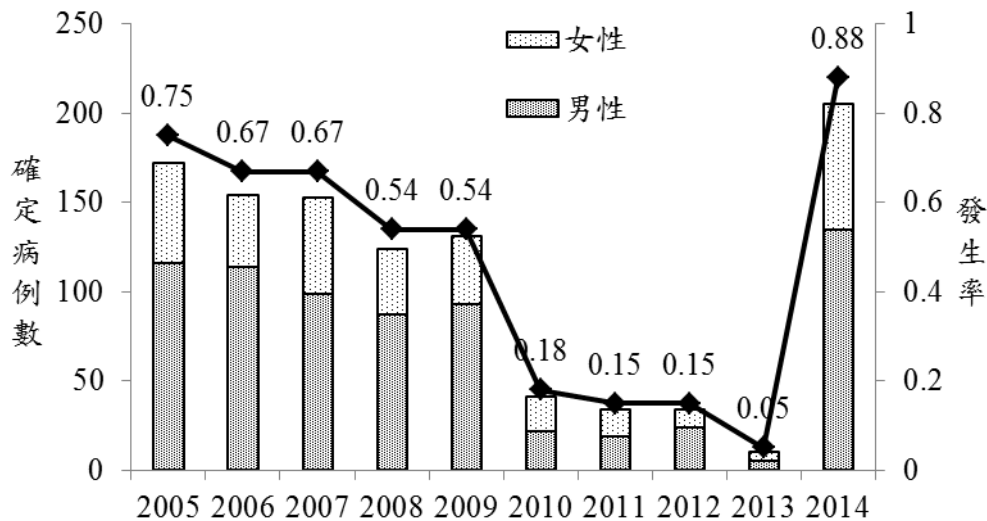
### 3. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供藥物經濟學相關研究。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

依據衛生福利部最新的衛生福利公務統計顯示[32]，2014 年急性 C 型肝炎確定病例共 205 例（每十萬人口確定病例發生率 0.88），較 2013 年 10 例增加（每十萬人口確定病例發生率 0.04），其中男女性比為 1.9:1.0，相關病例數與發生率參見圖一。以年齡別來看，40-64 歲確定病例數為最多（91 例），其次為 25-39 歲（57 例），65 歲（47 例）以及 15-24 歲（10 例）；每十萬人口確定病例發生率以 65 歲 1.71 為最高、其次為 40-64 歲 1.05 以及 25-39 歲 1.02。若以地區別來看，除連江縣無確定病例外，其餘各縣市皆有確定病例；每十萬人口確定病例發生率以基隆市 4.55 為最高，澎湖縣 3.96 以及花蓮縣 3.00。



圖一、2005-2014 年急性病毒性 C 型肝炎確定病例數與發生率

根據余等人 2015 年所發表的研究指出[33]，台灣的 anti-HCV 血清陽性盛行率為 3.28%，約有 75 萬人 C 型肝炎抗體呈現陽性，該研究推估 HCV viremia 的人口數約為 55 萬人。另外，隨著年齡增加、anti-HCV 血清陽性之盛行率也越高，若以地區來看，台灣中、南部地區之盛行率高於北部。依據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 型肝炎篩檢陽性率為 6%[34]。

根據衛生福利部公布的 103 年死因分析[35]，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。依據健保署的統計資料[36]，累積至 2014 年第一季度止，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」之 C 型肝炎總人數為 70,468 人，其中包含 3,956 人為 C 型肝炎復發病人。2013 年 B、C 型肝炎治療藥費總額約為 36.6 億點。

## (二)核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下面說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 J05AX15[15]，屬「J05A: DIRECT ACTING ANTIVIRALS」的「J05AX Other antivirals」類，同屬「J05AX Other

antivirals」類尚有其他 17 種成分，然均未給付於「治療 C 型肝炎」，因此，以 ATC 碼觀點來看，無合適之參考藥品。

查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[16]，許可適應症包含「C 型肝炎」的藥品除本品外有 ribavirin、interferon alpha-2A、peginterferon alpha-2A、peginterferon alpha-2B、boceprevir、sofosbuvir、ledipasvir、daclatasvir、以及 asunaprevir。上述藥品與本品具相當臨床地位，同屬「口服直接抗病毒藥物」之 boceprevir、sofosbuvir、ledipasvir、daclatasvir、dasabuvir、ombitasvir、paritaprevir、ritonavir，均尚未納入給付，因此本報告認為無核價參考品供參考。

### (三)財務影響

依據本案建議者所提供的財務影響分析，若依其建議給付條件收載，本品的目標族群是為罹患基因型第 1 型慢性 C 型肝炎（CHC）之患者，在考量該群患者的就醫率、使用直接抗病毒藥物（direct antiviral agents, DAA）之比例以及本品市佔率後，預期本品納入健保後的第 1-5 年可能使用的患者數約為 1,600-4,400 人，推測未來 5 年年度藥費支出約在 24 億 6,200 萬-65 億 4,100 萬，另納入以本品進行治療時或併用之 Ribavirin(RBV)醫療成本、取代 Peg-Interferon + Ribavirin（PR）療法所節省下之該療法藥費以及該療法所引起之相關不良反應醫療成本，未來 5 年整體年度財務影響約為 22 億 6,700 萬-62 億 5,100 萬。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品收載於健保給付後，將
  - (1) 做為以 PR 療法治療無效或目前無其他積極治療方法的基因型第 1 型 CHC 患者之新增治療方式。
  - (2) 取代 PR 療法在基因型第 1 型 CHC 患者的治療。
2. 病人數推估：建議者進行健保資料庫的分析，分析年度為 2012、2013 年兩年，以急性及慢性 C 型肝炎相關之 ICD 9 code 執行分析，並引用本土 CHC 各基因型的比例資料，推估本品納入健保未來五年基因型第 1 型 CHC 患者數約為 8 萬 2,000-10 萬 700 人。
3. 使用人數推估：建議者引用探討本土 CHC 就醫率（包含就醫方便性及就醫意願）之文獻，估算該群患者可能實際就醫之人數。另建議者考量因本品與其他相關 DAA 藥品藥費單價較高，且藥物開始於國內使用初期，可能亦僅限於醫學中心，又必須經專科醫師處方才可得使用，故儘管患者有治療意願，實際使用到本品或是其他相關 DAA 藥品的機會並不高，故建議者假設

本品納入健保未來五年的 DAA 使用比率約在 50%-70%之間，整體 DAA 治療率假設為 90%。最後建議者再考量與本品臨床地位相同之其他 DAA 藥品各自可能的市佔率後，預期本品未來五年的市佔率約在 20%-30%之間，因此最終預估使用本品的人數約為 1,600-4,400 人。

4. 本品年度藥費：依據現行本品 10 國定價之中位數作為建議價格，預估本品納入健保 5 年內，在治療基因型第 1 型 CHC 患者的年度藥費支出約為 24 億 6,200 萬-65 億 4,100 萬。
5. 併用 RBV 的年度藥費：在基因型第 1 型的 CHC 患者中，有分為 1a 及 1b 兩種亞型，建議者依其不同基因亞型及有無肝硬化分為四組，根據仿單的治療指引，四組中除了基因型第 1b 型無肝硬化之 CHC 患者不需併用 RBV 外，其他各組在使用本品時都需與 RBV 併用 12 週或 24 週。建議者透過本土 CHC 相關文獻及專家意見，估計出上述各組之人數並計算本品納入健保給付後未來 5 年所需之藥費約為 171 萬-460 萬。
6. 被取代藥品之年度藥費：建議者透過健保資料庫的分析，取得上述年度使用 PR 療法的患者數後，以兩年中接受 PR 療法人數最多的那年作為人數上限，並假設在所有條件不變的狀況下，未來各年度接受 PR 療法的人數最多即為上述設定之人數。建議者進一步計算整體 CHC 患者中有進行 PR 療法患者的比例，並假設該比例與本品進行給付後所能取代的患者數比例一致，藉此計算可節省之藥費，推估本品納入健保後取代原應以 PR 療法進行之藥費，未來 5 年所節省的藥費約為 1 億 8,500 萬-2 億 7,800 萬。
7. 被取代藥品所引起相關不良反應的醫療費用節省：建議者根據健保資料庫分析，計算接受 PR 療法產生之相關不良反應治療可能的總成本後，與上述以本品進行治療後所取代原先應以 PR 療法治療的人數相乘，得到本品納入健保後未來 5 年，與 PR 療法相關不良反應之醫療費用可節省 1,100 萬-1,800 萬。
8. 財務影響：依據上述所估算之本品年度藥費、或併用 RBV 年度藥費、被取代藥品之年度藥費以及被取代藥品所引起相關不良反應的醫療費用後，推估本品納入健保未來 5 年內的財務影響約為 22 億 6,700 萬-62 億 5,100 萬。

本報告對建議者財務影響分析所作的評論：

1. 建議者所作的財務影響分析架構尚屬合宜，但因未說明相關假設及計算過程，故較難以直接理解，又因部份數據的定義及使用有誤，致使後續數據上的分析及說明無法加以應用，造成驗證上的滯礙。
2. 病人數推估：
  - 建議者在進行目標病人數的健保資料庫分析時，將急性與慢性 C 型肝炎相



關之 ICD 9 code 皆納入分析，但本品所對應之適應症僅限 CHC 患者，因此建議者在此部份的估算有誤，因而造成人數上的高估。

- 建議者透過健保資料庫的分析，取出 2012 及 2013 年兩年的資料後，直接以 2013 年患者數資料作為 2017 年的患者數資料，而未作相關患者數成長估計，此部份不甚合理。
- 另建議者以上述兩年患者數資料計算成長率，並作為後續患者群的數量成長基準。此部份由於僅採兩年的資料，故較無法完整了解患者群的成長趨勢。因此本報告重新進行健保資料庫的分析，取用 2009-2013 年該患者群的資料，透過線性回歸分析，對於本品納入健保後未來 5 年的患者數量進行校正估計。

經本報告重新進行健保資料庫分析，並引用本土 CHC 相關文獻比例，最後估算本品納入健保後未來 5 年基因型第 1 型 CHC 患者人數約為 67,000-83,000 人。

3. 使用人數推估：本報告認為建議者的病人數估計的數據來源為健保資料庫，由於健保資料庫的患者皆為已就醫的患者，故應不用考量患者就醫率（包含就醫方便性及就醫意願）的問題；建議者所考量的其他參數如 DAA 相關藥品使用比率、治癒率、本品市佔率等在假設上應屬合理，故暫依據建議者上述相關之參數前提，估計未來 5 年本品可能的使用人數約為 6,700-10,000 人。
4. 本品年度藥費：依據建議者以十國藥價中位數之前提假設，估計本品納入健保後未來 5 年，在治療基因型第 1 型 CHC 患者的年度藥費支出約在 100 億 7,700 萬-147 億 3,700 萬。
5. 併用 RBV 的年度藥費：此部份除建議者所呈現之數據因未檢附相關計算過程，造成本報告無法進行數據上的驗證外，大致上建議者的假設應屬合理。故本報告依建議者所設定的參數進行重新估算，估計本品納入健保後的未來 5 年，併用 RBV 的年度藥費約在 145 萬-389 萬。
6. 被取代藥品之年度藥費：建議者在此部份除有數值誤植以及相關假設說明不甚清楚的狀況發生，致使本報告無法直接明白建議者的邏輯外，其他相關假設本報告認為應屬合理。故依建議者所設定的參數重新進行估算，估計本品納入健保後的未來 5 年，PR 療法被本品取代後，可節省 1 億 8,500 萬-2 億 7,800 萬。
7. 被取代藥品所引起相關不良反應的醫療費用節省：建議者在此部份的計算未考慮相關不良反應的發生率，直接假設每位患者皆會發生所有的不良反應，因此可能造成醫療費用高估的狀況。此外，建議者所分析之干擾素治療相關不良反應的選擇原因並未加以說明，故可能忽略其他重要的不良反應。由於建議者未提供上述不良反應估算相關細節資料，又因這部份的醫療費用節省對於整體財務影響分析的影響較小，故本報告於此部份的估計仍暫依建議者的假設前提進行預估，經重新估算，預期本品納入健保後未來 5 年，因 PR

療法被本品取代後，因 PR 療法所造成相關不良反應的醫療費用部份可節省 1,100 萬-1,800 萬。

8. 財務影響：依據上述所估算之本品年度藥費、或併用 RBV 年度藥費、被取代藥品之年度藥費以及被取代藥品所引起相關不良反應的醫療費用後，推估本品納入健保未來 5 年內的財務影響約為 98 億 8,200 萬-144 億 4,600 萬。

綜合而言，本報告認為財務影響分析架構尚屬合宜，但因在目標族群上的定義與數據的使用上有誤，以及在計算或併用 RBV 藥費、被取代藥費以及被取代藥品所引起相關不良反應的醫療費用時，相關假設及計算過程之相關說明不足，造成驗證上的困難，亦增添相關數據結果的不確定性。本報告重新定義估算目標族群，並去除就醫率的考量後，其他參數暫依建議者所提出的相關假設作為分析前提，估算若將本品納入健保給付後的未來 5 年，每年約有 6,700-10,000 人使用本品，年度藥費支出約在 100 億 8,000 萬-147 億 3,700 萬，考量本品可能或併用 RBV 進行治療、可取代現有之 PR 療法及降低患者因接受 PR 療法而產生的不良反應，在納入上述相關成本進入財務影響分析後，各年度整體的財務影響約為 98 億 8,200 萬-144 億 4,600 萬。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討本品相較於 PR 以及未接受其他相關治療在治療基因型第 1 型之慢性 C 型肝炎之成本效果評估。分析結果顯示，以本品治療與未接受其他相關治療的患者資料進行比較，每一個 QALY 獲得所需花費的成本均在國人平均 GDP 的 2 倍以下；若改以本品治療與以 PR 療法治療之患者資料進行比較，每一個 QALY 獲得所需花費成本，除了過去沒有罹患肝硬化且沒有 CHC 治療經驗的患者群成本為國人平均 GDP 的 2-3 倍以外，其他患者群所花費的成本均在國人平均 GDP 的 2 倍以下。本報告認為該研究在最初目標族群的設定上無法完全呼應本品所對應之適應症，且有些許部分的資訊未提供，以及研究上相關之限制，使得分析結果在本土情境上的應用產生了不確定性。
2. 加拿大、澳洲及英國 HTA 組織，除澳洲外，皆曾對本品用於進行基因型第 1 型慢性 C 型肝炎的治療提出相關評估，且皆同意本品在各自境內進行相關給付，相關收載給付情況簡要說明如下：
  - (1) CDEC 於 2015 年 6 月公佈本品最終收載給付建議報告，報告中提及由於本品在治療基因型第 1 型的慢性 C 型肝炎成人病患（包含罹患代償性肝硬化）上，有較佳的臨床指標以及成本效益，因此建議收載給付。
  - (2) NICE 在 2015 年 6 月發布本品用於治療慢性 C 型肝炎的科技評估指引（technology appraisal guidance 365），指引中指出以本品進行基因型第 1、4

型慢性 C 型肝炎之治療，有較佳的臨床指標，且以 NHS 的觀點符合成本效益，建議納入收載給付。

3. SMC 於 2015 年 5 月發布第 1051/15 號建議報告，報告中提及以本品進行基因型第 1、4 型慢性 C 型肝炎之治療，在臨床上擁有較佳的表現，且符合成本效益，建議 NHS Board 以及 Area Drug and Therapeutic Committees 將本品收載給付。
4. 綜合而言，本報告認為財務影響分析架構尚屬合宜，但因建議者在目標族群上的定義與數據的使用上有誤，以及在計算併用 RBV 的藥費、被取代藥費以及被取代藥品所引起相關不良反應的醫療費用時，相關假設及計算過程之說明不足，造成驗證上的困難，亦增添相關數據結果的不確定性。本報告重新定義估算目標族群，並去除就醫率的考量後，其他參數暫依建議者所提出的相關假設作為分析前提，估算若將本品納入健保給付後的未來 5 年，每年約有 6,700-10,000 人使用本品，年度藥費支出約在 100 億 8,000 萬-147 億 3,700 萬，考量其他相關成本進入財務影響分析後，各年度整體的財務影響約為 98 億 8,200 萬-144 億 4,600 萬。

## 參考資料

1. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 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 (完成日期 2016.2.24).
2. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 索華迪 400 毫克膜衣錠 (Sovaldi 400mg film-coated tablet) 醫療科技評估報告 (完成日期 2016.3.22).
3. 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.
4. Chen DS. Fighting against viral hepatitis: lessons from Taiwan. *Hepatology* 2011; 54: 381-392.
5. Kao JH. Hepatitis C virus infection in Taiwan: Past, present, and future. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2016; 115(2): 65-66.
6. 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.
7. **EASL** Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology* 2015; 63(1): 199-236.
8. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. March 2016 version.  
[http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance\\_March\\_2016\\_c1.pdf](http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_March_2016_c1.pdf)
9. Holmes JA, Thompson AJ. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *Hepatic medicine : evidence and research* 2015; 7: 51-70.
10. Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies. *Gut* 2015; 64(11): 1824-1833.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation Research: Review Documents: Elbasvir/ Grazoprevir.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> (accessed 2016/4/18).
12. Hepatitis C guidance: **AASLD-IDS**A recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62(3): 932-954.

13. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology* 2016; 64(2): 486-504.
14. 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; 62(6): 683-694.
15. Organization. WH. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (accessed 2016/4/1).
16. 行政院衛生福利部食品藥物管理署(TFDA). 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證資料庫 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx> (accessed 2016/4/1).
17. 行政院衛生福利部中央健康保險署(NHIA). 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-105 年版  
[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 2016/4/1).
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): CEDC Final Recommendation: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir (Holkira Pak).  
<https://www.cadth.ca/ombitasvirparitaprevirritonavir-and-dasabuvir-4> (accessed 2016/3/17).
19. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), Department of Health, Australian Government. PBAC Public Summary Document: Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir with or without ribavirin (Viekira PAK / Viekira PAK-RBV).  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/paritaprevir-ritonavir-ombitasvir-dasabuvir-ribavirin-psd-july-2015> (accessed 2016/3/17).
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Ombitasvir–paritaprevir–ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis, NICE TA365. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta365> (accessed 2016/3/17).
21. Scottish Medicines Consortium (SMC): Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir (Viekirax) and dasabuvir (Exviera).  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1051\\_15\\_ombitasvir\\_paritaprevir\\_ritonavir\\_Viekirax\\_and\\_dasabuvir\\_Exviera/ombitasvir\\_paritaprevir\\_ritonavir\\_Viekirax\\_and\\_dasabuvir\\_Exviera](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1051_15_ombitasvir_paritaprevir_ritonavir_Viekirax_and_dasabuvir_Exviera/ombitasvir_paritaprevir_ritonavir_Viekirax_and_dasabuvir_Exviera) (accessed 2016/3/17).
22. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal*

- of medicine* 2014; 370(17): 1594-1603.
23. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine* 2014; 370(17): 1604-1614.
  24. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine* 2014; 370(21): 1983-1992.
  25. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2014; 370(21): 1973-1982.
  26. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 359-365.e351.
  27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review. Drugs for Chronic Hepatitis C Infection: Clinical Review. Published: January 5, 2016.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008\\_Clinical\\_Report-en.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008_Clinical_Report-en.pdf) (accessed 2016/4/18).
  28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review. Drugs for Chronic Hepatitis C Infection: Cost-Effectiveness Analysis. Published: January 5, 2016.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008\\_Cost-Effectiveness\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0008_Cost-Effectiveness_Report.pdf) (accessed 2016/4/18).
  29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50. Methodology: RCT checklist. <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
  30. Saab S, Parisé H, Virabhak S, et al. Cost-effectiveness of currently recommended direct-acting antiviral treatments in patients infected with genotypes 1 or 4 hepatitis C virus in the United States. *Journal of Medical Economics* 2016; (just-accepted): 1-42.
  31. Saab S, Gonzalez YS, Huber C, Wang A, Juday T. Cost-effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir+ Ribavirin for US Post-Liver Transplant Recurrent Genotype 1 HCV. *Liver International* 2015.
  32. 衛生福利部統計處。衛生福利公務統計。  
[http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=1603](http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1603). Published 2014. Accessed, 2016.
  33. Yu ML, Yeh ML, Tsai PC, 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): e690.
34. 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.  
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/HealthTopic/TopicArticle.aspx?No=201305130001&parentid=200712250011>. Published 2014. Accessed, 2016.
  35. 衛生福利部統計處. 民國 103 年死因統計結果分析.  
[http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=5488](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5488). Published 2014. Accessed, 2015.
  36. 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.  
[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, 2016.

## 附錄

附錄一「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定(105年版)

10.7.2. Ribavirin 膠囊劑(如 Robatrol、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

I.HBsAg(+) 超過六個月及 HBeAg(+) 超過三個月，且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上 ( $ALT \geq 5X$ )，且無肝功能代償不全者。療程為 6 個月。(98/11/1)

註：肝代償不全條件為 prothrombin time 延長  $\geq 3$  秒或 bilirubin  $\geq 2.0\text{mg/dL}$ ，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。

II.HBsAg(+) 超過六個月及 HBeAg(+) 超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ( $2X \leq ALT < 5X$ )，且血清 HBV DNA  $\geq 20,000 \text{ IU/mL}$  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)證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療，療程為 6 個月。



(98/11/1)

- III. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (-) 超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上 (每次間隔三個月) 大於或等於正常值上限二倍以上 ( $ALT \geq 2X$ )，且血清 HBV DNA  $\geq 2,000$  IU/mL 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) 證實 HBcAg 陽性，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全之患者。療程為 12 個月。

(98/11/1)

- IV. 符合上述 I、II、III 條件納入試辦計畫且經完成治療後停藥者：經一年觀察期，復發且符合上述 I、II、III 條件者，無肝代償不全者，可使用 Interferon alpha-2a、interferon alpha-2b、peginterferon alfa-2a 再治療一次 (一個療程) 或 lamivudine 100mg 或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療 12~36 個月。若有肝代償不全者則應儘速使用 lamivudine 100mg 或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療，療程為 12~36 個月。(98/11/1、99/5/1、100/6/1、102/2/1)
- V. 符合 10.7.3 之 3 至 5 項條件納入試辦計畫經完成治療後停藥者：經觀察 3 至 6 個月，復發且符合上述 I、II、III 條件且無肝代償不全者，可使用 interferon alpha-2a、interferon alpha-2b 或 peginterferon alfa-2a 再治療一次 (一個療程)，或 lamivudine 100mg 或 entecavir 0.5mg 或 telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療 12~36 個月，若有肝代償不全者，則應儘速使用 lamivudine 100mg 或 entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg 或 tenofovir 300mg 治療，療程為 12~36 個月。(98/11/1、100/6/1、102/2/1)

(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)

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文獻資料庫搜尋策略與結果 (31 March, 2016)

No.	Query	Results
#1	Search <b>ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir</b> ("ABT-450"[Supplementary Concept] OR "ABT-450"[All Fields] OR "abt 450"[All Fields]) AND ("ritonavir"[MeSH Terms] OR "ritonavir"[All Fields]) AND ("ABT-267"[Supplementary Concept] OR "ABT-267"[All Fields] OR "ombitasvir"[All Fields]) AND ("ABT-333"[Supplementary Concept] OR "ABT-333"[All Fields] OR "dasabuvir"[All Fields])	29
#2	Search <b>Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir</b> Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir[All Fields] AND ("ABT-333"[Supplementary Concept] OR "ABT-333"[All Fields] OR "dasabuvir"[All Fields])	20
#3	Search <b>ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir</b> ABT-450/r-Ombitasvir[All Fields] AND ("ABT-333"[Supplementary Concept] OR "ABT-333"[All Fields] OR "dasabuvir"[All Fields])	5
#4	Search <b>ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333</b> ABT-450/ritonavir[All Fields] AND ("ABT-267"[Supplementary Concept] OR "ABT-267"[All Fields] OR "abt 267"[All Fields]) AND ("ABT-333"[Supplementary Concept] OR "ABT-333"[All Fields] OR "abt 333"[All Fields])	1
#5	Search <b>HCV OR hepatitis C virus</b> HCV[All Fields] OR ("hepacivirus"[MeSH Terms] OR "hepacivirus"[All Fields] OR "hepatitis c virus"[All Fields])	58456
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4	48
#7	#5 AND #6	44
#8	#5 AND #6 AND "humans"[MeSH Terms]	26
#9	#8 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	7
#10	Search <b>interferon OR peginterferon AND ribavirin</b> ("interferons"[MeSH Terms] OR "interferons"[All Fields] OR "interferon"[All Fields]) OR peginterferon[All Fields] AND ("ribavirin"[MeSH Terms] OR "ribavirin"[All Fields])	10529
#11	#5 AND #6 AND #10	26
#12	#11 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	7

## 2. Embase文獻資料庫搜尋策略與結果 (30 March, 2016)

No.	Query	Results
#1	'ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus dasabuvir'/exp OR 'ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus dasabuvir'	85
#2	search AND 'abt 450' AND ritonavir AND ombitasvir AND dasabuvir	4
#3	'abt 450' AND 'r-ombitasvir' AND dasabuvir	43
#4	'abt-450' AND ritonavir AND 'abt-267' AND 'abt-333'	88
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	196
#6	HCV OR 'hepatitis C virus'	91005
#7	#5 AND #6	184
#8	#7 AND 'human'/de	178
#9	#7 AND 'human'/de AND 'randomized controlled trial (topic)'/de	22
#10	#7 AND 'human'/de AND 'systematic review'/de	4

## 3. Cochrane Library文獻資料庫搜尋策略與結果 (31 March, 2016)

No.	Query	Results
#1	ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus dasabuvir:ti, ab, kw (word vaiations have been searched)	12
#2	#1 and 'randomized controlled trial' :ti, ab, kw	10
#3	#1 and 'hepatitis C virus' and 'randomized controlled trial' :ti, ab, kw	5

- There are 12 results from 936869 records for your search on 'ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus dasabuvir in Title, Abstract, Keywords in Trials'
- There are 10 results from 936869 records for your search on #2 - #1 and 'randomized controlled trial' in Trials in the strategy currently being edited
- There are 0 results from 9320 records for your search on 'ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus dasabuvir in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'
- There are 0 results from 15854 records for your search on 'ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir plus dasabuvir in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'

## 附錄三 經濟評估文獻搜尋策略

(Literature search via PubMed/Cochrane Library/CRD)

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2016.4.15	1	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir[All Fields] AND dasabuvir[All Fields]	23
		2	Viekirax[All Fields] AND ("ABT-333"[Supplementary Concept] OR "ABT-333"[All Fields] OR "dasabuvir"[All Fields])	2
		3	ABT-450/r-Ombitasvir[All Fields] AND ("ABT-333"[Supplementary Concept] OR "ABT-333"[All Fields] OR "dasabuvir"[All Fields])	5
		4	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	662,773
		5	1#AND#4	5
		6	2#AND#4	1
		7	3#AND#4	0
Cochrane Library	2016.4.15	1	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir (Economic evaluations)	0
		2	Viekirax with dasabuvir (Economic evaluations)	0
		3	ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir (Economic evaluations)	0
CRD	2016.4.15	1	((Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with dasabuvir )) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS)) IN NHSEED	0
		2	((Viekirax with Exviera)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication	0

		record:ZDT) IN NHSEED, HTA	
	3	((ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	0
	4	((cost)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	19,264

# 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：Viekirax 及 Exviera

學名：ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir

事由：瑞士商艾伯維藥品有限公司臺灣分公司建議將「易奇瑞/維建樂膜衣錠 (Viekirax 及 Exviera; ombitasvir 12.5mg / paritaprevir 75mg / ritonavir 50mg 及 dasabuvir 250mg tablets)」納入健保給付，使用於「Viekirax 併用 Exviera (以及併用或不併用 Ribavirin)適用於治療成人基因型第一型慢性 C 型肝炎感染。」之適應症，經衛生福利部中央健康保險署 2016 年三月函文，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。今，建議者復於 2016 年四月之 20160428HCV-AL 號文，提出調降藥價及更新五年預算分析報告，查驗中心再協助提供更新之醫療科技評估資料。

完成時間：民國 105 年 5 月 9 日

---

### 評估結論

建議者預計本品納入健保後未來5年，每年會有18,000-25,000名基因型第1型的慢性C型肝炎(Chronic hepatitis C virus, CHC)患者會進行CHC的相關治療，在每年本品市佔率設定在35-40%之狀況下，預期每年使用本品治療的患者數為8,000-8,750人，以每人每個療程健保需給付389,946元的定價進行推算，未來五年本品年度藥費的支出約為28億800萬-34億1,300萬。

本報告對建議者財務影響分析所作的評論：

建議者重新提交的財務影響分析報告中，未說明目標患者數重新估計的資料來源以及其推估的方式，因此在此部份的估計具有不確定性。

本報告在更新建議者此次重新設定的本品市佔率以及健保申請價之後，其他的參數資料暫依據先前已完成的醫療科技評估報告，再次進行財務影響分析，分析結果估計本品納入健保後的未來五年，每年使用本品治療的患者數約在9,000-14,000人，各年度的藥費支出約為35億2,400萬-52億8,600萬元，各年度的整體財務影響約為31億4,100萬-49億800萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

瑞士商艾伯維藥品有限公司臺灣分公司建議將「易奇瑞/維建樂膜衣錠 (Viekirax 及 Exviera; ombitasvir 12.5mg / paritaprevir 75mg / ritonavir 50mg 及 dasabuvir 250mg tablets)」納入健保給付，使用於「Viekirax 併用 Exviera (以及併用或不併用 Ribavirin)適用於治療成人基因型第一型慢性 C 型肝炎感染。」之適應症，經衛生福利部中央健康保險署 2016 年三月函文，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。今，建議者復於 2016 年四月之 20160428HCV-AL 號文，提出調降藥價及更新五年預算分析報告，查驗中心再協助提供更新之醫療科技評估資料。

### 二、療效評估

有關本藥品臨床療效與安全性評估部份，請參見已完成的醫療科技評估報告。



# 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

關於建議者調降 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 及 dasabuvir(以下簡稱本品)之申請健保給付價後重新提出的財務影響分析，摘要如下：

建議者預計本品納入健保後未來 5 年，每年會有 18,000-25,000 名基因型第 1 型的慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C virus, CHC) 患者會進行 CHC 的相關治療，在每年本品市佔率設定在 35 - 40% 之狀況下，預期每年使用本品治療的患者數為 8,000 - 8,750 人，以每人每個療程健保需給付 389,946 元的定價進行推算，未來五年本品年度藥費的支出約為 28 億 800 萬 - 34 億 1,300 萬。

本報告對建議者財務影響分析所作的評論：

1. 患者數估計：建議者重新提出的基因型第 1 型 CHC 患者數估計與前一份財務影響分析中所使用的數據不同，且建議者並未說明此次的患者數估計所使用的資料來源及推估的方式為何，因此本報告對於建議者在此部份的估計無從驗證，且認為具有不確定性。
2. 本品市佔率：本報告認為在建議者將健保申請價調降後，對於本品在市場上的競爭力可獲得一定幅度的提升。因此，在考量其他具相同臨床地位競爭藥品市場分布後，建議者適度提高本品市佔率的比例，本報告認為是合理的。
3. 財務影響：本報告在更新此次建議者重新設定之本品市佔率及健保申請價之後，其他相關參數皆依據先前已完成的醫療科技評估報告相關數據資料，重新估算本品納入健保後的未來五年，每年使用本品治療的患者數約在 9,000 - 14,000 人，各年度的藥費支出約為 35 億 2,400 萬 - 52 億 8,600 萬，若再考量本品合併 Ribavirin 的花費、pegylated interferon-alpha + ribavirin(以下簡稱 PR) 被本品取代後節省的花費以及 PR 療法被本品取代後節省之治療不良反應之花費，各年度的整體財務影響約為 31 億 4,100 萬 - 49 億 800 萬。

整體而言，建議者重新提交的財務影響分析報告中，未說明目標患者數重新估計的資料來源以及其推估的方式，因此在此部份的估計具有不確定性。本報告在更新建議者此次重新設定的本品市佔率以及健保申請價之後，其他的參數資料暫依據先前已完成的醫療科技評估報告，再次進行財務影響分析，分析結果估計本品納入健保後的未來五年，每年使用本品治療的患者數約在 9,000 - 14,000 人，各年度的藥費支出約為 35 億 2,400 萬 - 52 億 8,600 萬元，各年度的整體財務影響約為 31 億 4,100 萬 - 49 億 800 萬元。