

艾百樂 (Maviret Film-Coated Tablets 100mg/40mg)

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	Maviret Film-Coated Tablets 100mg/40mg	成分	Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40 mg
建議者	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型 ^a	(1) 含量：glecaprevir 100mg / pibrentasvir 40mg (2) 劑型：錠劑		
主管機關許可適應症	Glecaprevir/Pibrentasvir 適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 ，建議給付療程如下： (1) 未曾接受治療之病毒基因型第 1、2、3、4、5 及 6 型病患： I. 無肝硬化者：給付 8 週。 II. 代償性肝硬化者(Child-Pugh A)：給付 12 週。 (2) 曾經接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑，但未曾接受 NS5A 抑制劑治療之無肝硬化或代償性肝硬化之病毒基因型第 1 型病患：給付 12 週。 (3) 曾經接受 NS5A 抑制劑之無肝硬化或代償性肝硬化之病毒基因型第 1 型病患：給付 16 週。 (4) 曾經接受含干擾素、pegylated interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 治療，但未曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑或 NS5A 抑制劑治療之病患： I. 無肝硬化之第 1、2、4、5 及 6 型病患：給付 8 週。 II. 代償性肝硬化(Child-Pugh A)之第 1、2、4、5 及 6 型病患：給付 12 週。 III. 無肝硬化或代償性肝硬化(Child-Pugh A)之第 3 型病患：給付 16 週。		

^a截至 2018 年 1 月 24 日止，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[1]，查無本案藥品上市許可適應症內容或仿單等資訊。本頁所有資訊源自於廠商送審資料。

HCV 基因型		療程時間	
		無肝硬化	代償性肝硬化 (Child-Pugh A)
1、2、3、4、5 或 6		8 週	12 週

未曾接受治療之患者的建議療程時間

HCV 基因型		患者曾經接受過含以下成分藥物的療法：		療程時間	
		無肝硬化	代償性肝硬化 (Child-Pugh A)	無肝硬化	代償性肝硬化 (Child-Pugh A)
1		NS5A 抑制劑 ¹ ；之前有或無接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 治療	16 週	16 週	16 週
		NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) ² ；之前未曾接受 NS5A 抑制劑治療	12 週	12 週	12 週
1、2、4、5 或 6		曾經接受含干擾素、pegylated interferon、ribavirin 和/或 sofo buvir 治療，但未曾接受 HCV NS3/4A PI 或 NS5A 抑制劑治療	8 週	12 週	12 週
3		NS5A 抑制劑治療	16 週	16 週	16 週

曾經接受治療之患者的建議療程時間

- 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 ledipasvir 及 sofosbuvir，或是 daclatasvir 併用 pegylated interferon 及 ribavirin。
- 在臨床試驗中，受試者曾經接受的療法，包含 simeprevir 及 sofosbuvir，或是 simeprevir、boceprevir 或 telaprevir 併用 pegylated interferon 及 ribavirin。
- 最終版本以衛生主管機關核發之藥品許可證所載為準。

建議療程	Maviret 的口服建議劑量為每日一次，隨餐服用三顆錠劑。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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：本報告綜合考量國際臨床指引建議、我國健保給付規定（「C 型肝炎全口服新藥健保執行計畫」）、主要臨床試驗對照品及 ATC 碼等因素，建議可能的主要療效參考品為具有直接比較試驗之「合併 sofosbuvir, ribavirin」與「ombitasvir/paritaprevir/ritonavir」；另外，健保已給付之 Daklinza/ Sunvepa、Harvoni、Zepatier 則為潛在的參考品。

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）：

(一) 與本案相關之主要第 II、III 期臨床試驗共有 15 項（如內文表六及表七整理），僅 CERTAIN 為完全在日本執行研究對象為日本人的試驗，其餘都是多國多中心的臨床試驗，研究對象為慢性 C 型肝炎成年病人。MAGELLAN 試驗則納入曾接受過直接抗病毒藥物治療的病人。

(二) CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 試驗為公開標籤、多中心之第三期臨床試驗，用以評估每日一次 glecaprevir/pibrentasvir (300/120mg)，在治療日本 C 肝病人的療效與安全性表現。兩項試驗皆由廠商支持完成。試驗之研究對象完全為亞裔族群之基因型第 1,2,3 型慢性 C 型肝炎日本病人，且包含活性對照組為我國已給付之療法「合併 sofosbuvir, ribavirin」與「ombitasvir/paritaprevir/ritonavir」。試驗結果顯示，在主要療效指標為在意圖治療族群中，本案申請藥品 glecaprevir/pibrentasvir 8 週治療組病人的持續病毒學反應，不劣於合併活性對照組 12 週病人的表現（詳如內文表八及表九整理）。

四、 醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、 成本效益：無國內藥物經濟學研究。加拿大 CDR 認為，即使廠商提交的成本效益分析有其限制和不確定性，但本品在基因型 1 和 2 型患者中因較短的治療時間具成本效益，而基因 3 型患者可能需要降價以達到成本效益。對於基因型 4,5 或 6 患者的成本效益因證據有限故沒有結論。澳洲 PBAC 對廠商提出的成本最小化經濟分析，比較品為 sofosbuvir/velpatasvir 複方，決議是在與廠商進行風險分擔下同意給付，但未涵蓋曾經接受過 NS5A 抑制劑治療的患者。英國 NICE 實證審查小組認為在以保密折扣價格下，本品和參考品比較，結果顯示本品是所有組中最具有成本效益的治療方法（ICER 值持續低於 20,000 英鎊/QALY），建議可被收載入 NHS。

六、 財務衝擊：

因目前健保 C 型肝炎全口服新藥有專款額度且單一療程給付價格固定，因此收載本品後，藥費並無影響。若本品取代現有治療，減少的費用是門診相關檢查費及副作用處理費，本報告估算本品納入給付後，對健保整體財務的影響，健保門診及檢查費用約為第一年節省 3,300 萬至第五年節省 3,600 萬，副作用處理費用約為節省第一年 1,300 萬至第五年節省 3,000 萬元，故健保整體的財務影響約為第一年節省 4,600 萬元至第五年節省 6,600 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料^b

	本案藥品	參考品 1
商品名	Maviret [®] 艾百樂	Viekirax [®] 易奇瑞/ Exviera [®] 維建樂
主成分/含量	Glecaprevir 100 mg / Pibrentasvir 40 mg	12.5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir, 50 mg ritonavir/ 250 mg dasabuvir
劑型/包裝	116 膜衣錠	116 膜衣錠/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	J05AP (Antivirals for treatment of HCV i fections)	J05AP52
主管機關許可適應症	MAVIRET 適用於治療無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 成人之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染	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。
此次建議健保給付之適應症	MAVIRET 適用於治療無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 成人之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染	
健保給付條件	擬訂中	VIEKIRAX + EXVIERA 用於治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 型之感染。
健保給付價	249,984 元/療程	249,984 元/療程
仿單建議劑量與用法	每日一次，隨餐服用三顆錠劑	每日兩錠 Viekirax，每日一次(早上)，以及一錠 Exviera，每日兩次(早上與晚上)各一錠 Exviera
療程	給付 8 週, 12 週, 16 週	給付 12 週, 24 週
每日藥費	4,464 元/天(以 8 週計算)	2,976 元/ 天 (以 12 週計算)
參考品建議理由 (請打勾"✓")		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		

^b 表一所列之參考品無特別排序

具間接比較 (indirect comparison)	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	✓
目前臨床治療指引建議的首選	✓
其他考量因素，請說明：	

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料(續)^c

	參考品 2	參考品 3
商品名	Sovaldi [®] 索華迪	Harvoni [®] 夏奉寧
主成分/含量	sofosbuvir 400 mg	ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg
劑型/包裝	116 膜衣錠/ 28 錠塑膠瓶裝 (HDPE)	116 膜衣錠/ 28 錠/瓶裝
WHO/ATC 碼	J05AP08	J05AP51
主管機關許可適應症	<ul style="list-style-type: none"> • SOVALDI 與其他藥物併用可以治療患有慢性 C 型肝炎病毒(HCV)感染症的成人患者。 • 與 pegylated interferon 及 ribavirin 併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 或 4 感染症。 • 與 ribavirin 併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 2 或 3 感染症。 	HARVONI(併用或未並用 ribavirin)適用於治療患有慢性 C 型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因型 1、4、5 或 6 感染症的患者。
此次建議健保給付之適應症		
健保給付條件	SOVALDI + RIBAVIRIN 用於治療慢性 C 型肝炎病毒基因型第 2 型	HARVONI +/- RIBAVIRIN 用於治療慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1、4、5 或 6 型
健保給付價	249,984 元/療程	249,984 元/療程
仿單建議劑量與用法	每日一次口服一顆錠劑	每日一次口服一顆錠劑
療程	給付 12 週	給付 12 週
每日藥費	2,976 元/ 天	2,976 元/ 天
參考品建議理由（請打勾“✓”）		

^c表一所列之參考品無特別排序

具直接比較試驗 (head-to-head comparison)	
具間接比較 (indirect comparison)	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	√
目前臨床治療指引建議的首選	√
其他考量因素，請說明：	

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料(續)^d

	參考品 4	參考品 5
商品名	賀肝樂 Zepatier Tablet	Daklinza 坦克干/ Sunvepa 速威干 Tablet
主成分/含量	elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg	daclatasvir 60 mg/ asunaprevir 100 mg
劑型/包裝	116 膜衣錠/ 2-1000 錠鋁箔盒裝	116 膜衣錠/ 2-1000 錠鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	J05AP54	J05AP07、 05AP06
主管機關許可適應症	Zepatier 適用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 與 sofosbuvir 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 1、2、3 型之感染。 2. 與 asunaprevir 併用，治療代償性肝病(包括肝硬化)成人慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型之感染。 3. 與 asunaprevir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療代償性肝病(包括肝硬化)成人慢性 C 型肝炎基因型第 1 型之感染。 4. 與 peginterferon 及 ribavirin 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 4 型之感染。
此次建議健保給付之適應症		
健保給付條件	用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症	DAKLINZA + SUNVEPRA 治療成人的慢性 C 型肝炎基因型 1B 型
健保給付價	249,984 元/療程	249,984 元/療程
仿單建議劑量與用法	每日一次，每次一顆。	Daklinza 建議劑量: 60 毫克每日一次。 Sunvepa 建議劑量: 100 毫克每日兩次。

^d表一所列之參考品無特別排序

療程	12 週	24 週
每日藥費	2,976 元/ 天	1,488 元/ 天
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		
具間接比較（indirect comparison）		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 107 年 1 月 26 日公告。委員會建議給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於成年慢性 C 型肝炎治療，給付範圍同上市許可適應症 ^e ，惟此建議僅在廠商同意調降價格，且其價格不得超過現行已給付藥品之最低價時始成立。 註：值得注意之處是，CADTH 委員會同意給付之範圍， <u>不包括</u> 先前曾接受過 NS3/4A 抑制劑和 NS5A 抑制劑治療的病人。
PBAC (澳洲)	於民國 106 年 7 月公告。PBAC 委員會同意在廠商進行風險分擔方案，且 glecaprevir / pibrentasvir 之給付，包含給付上限與超支返還方案，需與已給付用於 C 型肝炎治療之其他直接抗病毒藥物相同情況下給付。 註：值得注意之處是，澳洲廠商提出之給付範圍， <u>不包括</u> 先前曾接受過 NS5A 抑制劑治療的病人，所以，委員會同意給付之範圍亦未涵蓋此一族群 ^f 。
NICE (英國)	於民國 107 年 1 月 24 日公告。NICE 建議給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於成年慢性 C 型肝炎治療，給付範圍同上市許可適應症 ^g ，惟此建議僅在廠商同意將價格調降至與現行已給付藥品相同或更低時始成立。 註：值得注意之處是，NICE 委員會同意給付之範圍， <u>不包括</u> 先前曾接受過 NS3/4A 抑制劑和/或 NS5A 抑制劑治療的病人。

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，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

^e 根據會議記錄，glecaprevir-pibrentasvir (Maviret)在加拿大的上市許可適應症為“for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1,2,3,4,5, or 6 infection with or without compensated cirrhosis, including patients with HCV genotype 1 infection who were previously treated with either a regimen of NS5A inhibitor or with a NS3/4A protease inhibitor but not both classes of inhibitors.”[2]。

^f 2017 年 12 月 21 日澳洲 TGA(Therapeutic Goods Administration)核准 glecaprevir/pibrentasvir(Maviret)在澳洲上市，適應症內容為“Maviret is indicated for the treatment of adults patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1,2,3,4,5 or 6 infection with or without compensated cirrhosis. This includes patients with HCV genotype 1 infection who were previously treated with either a regimen of an NS5A inhibitor or with an NS3/4A protease inhibitor but not both classes of inhibitors.”[3]

^g 根據 NICE 評估報告(TA499)，glecaprevir-pibrentasvir (Maviret)在英國的上市許可適應症為“for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in adults。這項適應症包含基因型 1-6 型病人，具有或不具有代償性肝硬化的病人，先前未曾接受過治療的病人，先前曾經接受過干擾素或[sofosbuvir+ribavirin]治療的病人。這項適應症不包含先前曾經接受過 NS3/4A 抑制劑和/或 NS5A 抑制劑的病人[4]。

【艾百樂】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 107 年 2 月 6 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^a[1-11]

在病毒學分類中，C 型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)屬於黃病毒科之肝炎病毒屬，為單鏈核糖核酸(RNA)病毒，主要有六種不同的基因型^b(genotype 1-6)，每個基因型尚有不同亞型。

C 型肝炎是一種由 C 型肝炎病毒引起的肝臟疾病，它可以導致急性或慢性感染。急性 C 型肝炎感染通常沒有症狀，而且極罕見會造成致命性的影響，大約 15-45% 的被感染者可以在感染後六個月內，依靠自身免疫系統清除病毒而不需要接受任何治療。但是，60-80% 的被感染者將會發展成慢性 C 型肝炎，此類病人如果不妥善治療，可能會導致肝硬化、末期肝病(end-stage liver disease,

^a 針對建議者此次申請 glecaprevir/pibrentasvir (Maviret) 健保給付之適應症「慢性 C 型肝炎」，本報告使用「C 型肝炎」、「慢性 C 型肝炎」、「HCV」等關鍵字進行網頁搜尋。主要獲得世界衛生組織(World Health Organization, WHO)[2016 年版[1]]、歐洲肝臟研究學會(European Association for the Study of the Liver, EASL)[2016 年版[2]]、美國肝病研究學會(American Association for the Study of Liver Disease, AASLD)[2017 年版[3]]、亞太肝臟醫學會(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)[2016 年版[4]]、新加坡肝炎會議(Singapore Hepatitis Conference, SHC)[2017 年版[5]] 等機構發表之治療指引/治療共識。在我國，僅搜尋到台灣肝臟研究學會(TASL)在 2015 年提出 C 型肝炎治療指引的相關新聞報導。經查證，該指引屬學會內部使用，外界無法搜尋到全文。此處將重點彙整前述資料並以亞洲之治療共識為主以供參考。

^b 根據一篇 2015 年由 Murphy 等人在 *Journal of Clinical Microbiology* 期刊發表的研究顯示，在非洲剛果共和國發現慢性 C 型肝炎新的基因型-第 7 型[12]。

ESLD)、肝癌、肝外併發症(如第二型糖尿病、心血管疾病等)或需要進行肝移植。

根據世界衛生組織 2017 年 4 月公布的全球肝炎報告指出，目前全球估計有三億兩千五百萬人感染 B 型或 C 型肝炎。其中，C 型肝炎發生率最高的地區為東地中海與歐洲地區，發生率約為每十萬人 62 人；我國所屬之東南亞地區發生率則為每十萬人 15 人[6]。C 型肝炎病毒基因型存在高度地域性差別。根據幾項研究結果顯示[10, 11]，在亞洲地區，我國與日本、韓國、中國等國的基因型盛行率較為相似，皆以第 1b 型為主(約占 45-60%)，其次為第 2 型。

C 型肝炎病毒屬於血行性傳染病原(blood-borne pathogens)。可能的傳染途徑有「靜脈注射藥物成癮者與他人共用針具」、「重複使用未經消毒之醫療器械，特別是針頭或注射器」、「接受未經篩檢之血液製劑或器官移植」、「C 型肝炎感染者的性伴侶或子女」等。

C 型肝炎的潛伏期為兩週至六個月。初次感染後，將近八成的民眾不會出現任何症狀，而急性肝炎則可能表現為發燒、疲倦、食慾降低、噁心、嘔吐、腹痛、尿液深色、灰色糞便、關節疼痛、黃疸等症狀。

C 型肝炎篩檢的方法有血清學 C 肝抗體檢測(anti-HCV)與病毒(HCV RNA)濃度檢測兩種。如果 C 肝抗體檢測呈現陽性，則進行病毒濃度檢測以確認病情屬慢性感染狀態^c。基於不同基因型病毒對於藥物的反應不同，經確診為慢性 C 型肝炎感染之後，應進一步評估基因型與肝臟受損程度^d，使得後續追蹤及治療能夠達到最大效益。

C 型肝炎並不一定都需要治療。某些感染者依靠其自身免疫反應即可清除病原，即使被診斷為慢性 C 型肝炎感染，亦非所有人會發展至肝臟損傷的嚴重程度。然而，當病情屬於需要接受治療的狀況時，目標是達到治癒(cure)。有幾項因素牽動是否能夠達到治癒 C 型肝炎此一目標，包括病毒株基因型以及給予的治療藥物類型等^e。

基於藥物研發的快速發展，C 型肝炎的標準治療(standard of care)變化急遽。整體而言，WHO 與各個國際治療指引皆依據病人的 C 型肝炎基因型以及肝硬化狀況，給予治療建議。基於卓越的治療成效以及較短的治療時間^f，目前建議的

^c 將近 30% 的 C 肝病毒感染者，可以藉由其本身的免疫能力清除感染原毋須治療。這些民眾雖然不再處於感染狀態，但是抗體檢測仍可呈現陽性結果，所以需要進一步進行病毒濃度檢測，以確認是否屬於慢性感染狀態。

^d 指肝臟是否已纖維化或肝硬化。

^e C 型肝炎病毒屬於 RNA 病毒，可能因為病毒重組、病毒複製缺失、適應性突變(adaptive mutations)等因素累積，使得基因呈現多變性，目前已知六種主要基因型(第 1,2,3,4,5,6 型)和 100 種以上亞型。其中，第 1 型尚可細分為第 1a 型與第 1b 型。台灣 C 肝病人主要的基因型分布為第 1b 型與第 2 型。不同基因型具有高度的地域差異，對於抗病毒藥物的感受性也不盡相同。因此，瞭解 C 型肝炎病毒基因型對於診斷和治療相當重要[9]。

^f 直接抗病毒藥物(direct-acting antiviral,DAA)類藥品通常給予 12 週，即可達到 95% 以上的 C 肝治癒率。

首選藥物為各種直接抗病毒藥物^g(direct-acting antiviral, DAA)組合。

直接抗病毒藥物生產成本低但是售價非常昂貴，並非所有病人皆能因此受益。某些低所得國家可能因為開始生產學名藥，使得此類藥品價格驟降[7]。在我國，根據健保署最新公告的「C型肝炎全口服新藥健保執行計畫[8]」，可以使用的直接抗病毒藥物如表三所示。依據表三，在台灣，目前除基因型第3型之外，其他基因型皆有直接抗病毒藥物可供選擇^h。

本案申請藥品 Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) 屬第二代直接抗病毒藥物，為C型肝炎病毒之NS3/4A蛋白酶抑制劑glecaprevir與NS5A抑制劑pibrentasvir合併使用之療法，可以治療C型肝炎病毒基因型第1型至第6型感染。值得注意之處有二，其一，根據「C型肝炎全口服新藥健保執行計畫」所設定的給付條件，目前每位病人僅能選用一種治療組合並以給付一個療程為限。但是，本案藥品的目標族群亦涵蓋曾經接受過NS3/4A蛋白酶抑制劑或NS5A抑制劑者；其二，對於同時感染B型與C型肝炎病毒的病人，接受Maviret治療可能會有再次活化B肝病毒的風險，所以，歐美國家在使用本案藥品前會先予以檢測。

表三、健保已給付之直接抗病毒藥物[8]

治療組合 ⁱ	適合基因型	治療時間	給付價格 ^j
1. viekirax + exviera + ribavirin	第1a型	無肝硬化12週	2976元
2. viekirax + exviera + ribavirin	第1a型	代償性肝硬化24週	1488元
3. zepatier ± ribavirine	第1a型	無抗藥性病毒株12週	2976元
4. zepatier + ribavirine	第1a型	有抗藥性病毒株16週	2232元
5. daklinza + sunvepra	第1b型	24週	1488元
6. viekirax + exviera	第1b型	無肝硬化或具代償性肝硬化12週	2976元
7. zepatier ± ribavirin	第1b型	12週	2976元
8. harvoni ± ribavirin	第1型	12週	2976元
9. sovaldi + ribavirin	第2型	12週	2976元
10. zepatier	第4型	12週	2976元
11. zepatier + ribavirin	第4型	12週	2976元
12. harvoni ± ribavirin	第4型	12週	2976元
13. harvoni ± ribavirin	第5型	12週	2976元
14. harvoni ± ribavirin	第6型	12週	2976元

^g 第一項直接抗病毒藥物(NS3/4A蛋白酶抑制劑類, protease inhibitors, PI) telaprevir/boceprevir, 2011年首次取得上市許可適應症, 用於治療基因型第1型之C型肝炎。由於第一代之直接抗病毒藥物只能用於基因型第1型病人, 且其抗病毒效力因若干副作用而抵銷, 2014年陸續有不同機轉之第二代抗病毒藥物上市, 如聚合酶抑制劑(polymerase inhibitor) sofosbuvir (NS5B聚合酶抑制劑)、第二代蛋白酶抑制劑 simeprevir、NS5A抑制劑 daclatasvir 與 ledipasvir 等 [13]。

^h 根據研究[10, 11]結果顯示, 在台灣, C型肝炎基因型第三型約佔所有C肝病人數的1%。

ⁱ 此處以健保給付之治療組合方式呈現, 內容涵蓋非直接抗病毒藥物, 如 ribavirin。

^j 此處之支付價格為每日藥費。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[8, 14-16]

首先，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 [14]，我們無法查詢到本案申請藥品 glecaprevir/pibrentasvir(GLE-PIB)之 ATC 碼。惟根據廠商送審資料，GLE-PIB 之 ATC 碼為 J05AX，屬於全身性抗病毒藥物(J05 antivirals for systemic use)中，直接作用類(J05A direct acting antivirals)的其他抗病毒藥物(J05AX other antivirals)。此一分類層級共有 11 項成分，但其中並無與本案藥品具相近適應症者。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面 [15]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：慢性 C 型肝炎」，共獲得 26 筆資料，包含 ribavirin、peginterferon alfa-2b、interferon alpha-2A、peginterferon alfa-2A、sofosbuvir、asunaprevir、daclatasvir、sofosbuvir/ledipasvir、dasabuvir、ritonavir/ombitasvir/paritaprevir、elbasvir/grazoprevir 等 11 種成分/組合。

綜合上述搜尋結果，將與本案藥品具相近治療地位之各項成份的相關資料列於表四。值得注意之處是，搜尋到的 11 種成分/組合皆已納入健保署「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫[8]」之給付項目中。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^k	劑型	健保現行給付條件[16] ^l
L03AB04 interferon alpha-2A (羅飛龍-A)	慢性 C 型肝炎。	注射劑	用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時:應與 Ribavirin 併用。
L03AB10 peginterferon alfa-2b (樂派能)	用於治療慢性 C 型肝炎。	注射劑	同上。
L03AB11 peginterferon alfa-2A (珮格西施)	治療慢性 C 型肝炎成人病患：珮格西施可單獨或合併其他治療 C 型肝炎藥物一起使用，適合用來治療沒有肝硬化的病人以及有代償功能的肝硬化病人之慢性 C 型肝炎。	注射劑	同上。
J05AP01 ribavirin (羅拔除、摩舒肝清、源展、瑞比達、適維肝、可珮格)	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。	膠囊劑	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。
J05AP06 asunaprevir (速威干 Sunvepra)	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	軟膠囊劑	aclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第

^k 此處僅列出與本案相關之適應症內容。

^l 此處僅摘要給付規定中之重點內容，詳細給付細則請參閱附錄一。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 ^k	劑型	健保現行給付條件[16] ^l
	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。		1b 型成人病患。
J05AP07 daclatasvir (坦克干 Daklinza)	1. 與 sofosbuvir 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 1、2、3 型之感染。 2. 與 asunaprevir 併用，治療代償性肝病(包括肝硬化)成人慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型之感染。 3. 與 asunaprevir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療代償性肝病(包括肝硬化)成人慢性 C 型肝炎基因型第 1 型之感染。 4. 與 peginterferon 及 ribavirin 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 4 型之感染。	膜衣錠	同上。
J05AP08 sofosbuvir (索華迪 Sovaldi)	1. 成人患者： (1) SOVALDI 與其他藥物併用可以治療患有慢性 C 型肝炎病毒(HCV)感染症的成人患者。 (2) 與 pegylated interferon 及 ribavirin 併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 1 或 4 感染症。 (3) 與 ribavirin 併用可治療未併有肝硬化或併有代償性肝硬化的基因型 2 或 3 感染症。 2. 兒童患者： SOVALDI 與 ribavirin 併用可治療 12 歲(含)以上或體重至少 35 公斤以上，且未併有肝硬化或併有代償性肝硬化之兒童患者的慢性 HCV 基因型 2 或 3 感染症。	膜衣錠	限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 2 型成人病患。
J05AP09 dasabuvir (易奇瑞 Exviera)	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。	膜衣錠	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型成人病患。
J05AP51 sofosbuvir/ ledipasvir (夏奉寧 Harvoni)	HARVONI(併用或未並用 ribavirin)適用於治療患有慢性 C 型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)基因型 1、4、5 或 6 感染症的患者。	膜衣錠	限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。
J05AP53 ritonavir/ ombitasvir/ paritaprevir (維建樂 Viekirax)	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。	膜衣錠	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型成人病患。
J05AP54 elbasvir/ grazoprevir (賀肝樂 Zepatier)	Zepatier 適用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症。	膜衣錠	限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型或第 4 型成人病患。
J05AX glecaprevir/ pibrentasvir (艾百樂 Maviret)	Maviret 適用於治療無肝硬化或伴隨代償性肝硬化(Child-Paugh A)成人之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染 ^m 。	錠劑	本案申請藥品。

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 Library/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)	2018 年 1 月 26 日公告。
PBAC (澳洲)	2017 年 7 月公告。
NICE (英國)	2018 年 1 月 24 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(USFDA) 審查資料。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2018 年 1 月 2 日接獲廠商完整送審資料一份。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [17]

2018 年 1 月 26 日，在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“glecaprevir”後，僅獲得一筆[17]資料，係 CADTH 委員會審議 glecaprevir/pibrentasvir 用於慢性 C 型肝炎之會議記錄。

根據記錄內容，委員會建議給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於成年慢性 C 型肝炎治療，給付範圍同上市許可適應症^o，惟此建議僅在廠商同意調降價格，且其價格不得超過現行已給付藥品之最低價時始成立。

委員會做出此項決定之理由^p：(療效部分)

1. 基於系統性文獻回顧所納入之十項臨床試驗結果，glecaprevir/pibrentasvir 療

^o 根據會議記錄，glecaprevir-pibrentasvir (Maviret)在加拿大的上市許可適應症為“for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1,2,3,4,5, or 6 infection with or without compensated cirrhosis, including patients with HCV genotype 1 infection who were previously treated with either a regimen of NS5A inhibitor or with a NS3/4A protease inhibitor but not both classes of inhibitors.”[17]。

^p 委員會評估之資料包含 CADTH 共同藥物審查部門(Common Drug Review)所進行之系統性文獻回顧分析結果、對廠商經濟分析之評值(critique)，以及病人代表提出之意見等。

- 法(8週/12週/16週)組皆有較高之持續病毒反應(SVR12)。其結果在「未曾接受過治療」、「曾接受過 interferon 或 sofosbuvir/ribavirin 療法」、「末期腎臟病」之基因型 1-6 型慢性 C 型肝炎受試者表現在 90.9~99.7%之間。針對先前曾經接受過直接抗病毒藥物之基因型第 1 型受試者，若接受 glecaprevir/pibrentasvir 12 週或 16 週治療，其 SVR12 分別為 88.6%與 91.5%。
2. 系統性文獻回顧納入之研究中，有兩篇包含本案藥品與直接抗病毒藥物 (sofosbuvir/daclatasvir 及 sofosbuvir/ribavirin)比較之研究。惟基於部分研究限制^q，無法根據試驗結果做出相對療效與安全性之結論。目前也沒有 glecaprevir/pibrentasvir 與其他已在加拿大上市之全基因型藥品^r之相對療效比較研究可以參考。
 3. Glecaprevir/pibrentasvir 與已給付之最低價直接抗病毒藥物的相對療效比較，目前仍無充足實證資料證明本案藥品表現較佳。

(二)PBAC (澳洲) [18]

2018 年 1 月 17 日，在澳洲衛生福利部 “The Pharmaceutical Benefits Scheme” 網頁之 “Public Summary Documents” 頁面，於 “Public Summary Documents by Product” 連結內搜尋 “glecaprevir” 相關報告。查獲一份[18] 2017 年 7 月份公告之 PBAC 委員會會議記錄與本案相關。

根據該份記錄，委員會同意在廠商進行風險分擔方案，且 glecaprevir/pibrentasvir 之給付，包含給付上限與超支返還方案，與已給付用於 C 型肝炎治療之其他直接抗病毒藥物相同情況下始成立。值得注意之處是，澳洲廠商此次提出之給付範圍，不包括先前曾接受過 NS5A 抑制劑治療的病人，所以，委員會同意給付之範圍亦未涵蓋此一族群^s。

基於澳洲目前已給付用於 C 型肝炎治療之直接抗病毒藥物種類與我國不盡相同，澳洲廠商提出之相對療效比較品 sofosbuvir/velpatasvir，velpatasvir 尚未於我國上市，故而，此處將略過他們的相對療效與安全性分析內容，僅重點摘要幾項委員會審議要點以供參考。

1. 委員會注意到源自醫療專業團體和病人代表團體的意見，即關於可用於 C 型肝炎全基因型治療之直接抗病毒藥物(pan-genotypic DAA)，可能會鼓勵家醫科醫師之處方行為的論述。

^q 根據報告內容，此研究限制係指該試驗非設計為或具統計效力(power)用來驗證此一次族群效益之研究。且該研究中 grazoprevir/elbasvir 之劑量非加拿大核准之劑量。

^r 如 sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa)或 sofosbuvir/ledipasvir(Harvoni)。

^s 2017 年 12 月 21 日 TGA 核准 glecaprevir/pibrentasvir(Maviret)在澳洲上市，適應症內容為“Maviret is indicated for the treatment of adults patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1,2,3,4,5 or 6 infection with or without compensated cirrhosis. This includes patients with HCV genotype 1 infection who were previously treated with either a regimen of an NS5A inhibitor or with an NS3/4A protease inhibitor but not both classes of inhibitors.”[19]

2. 針對先前曾經接受過 NS5A 抑制劑治療的病人，僅在 MAGELLAN-1 試驗有被納入。惟該試驗受試者中，94% 為基因型第 1 型的患者，故而，先前曾經接受過 NS5A 抑制劑治療的其他基因型病人的試驗結果並不明確。
3. 經濟評估次委員會(Economics Sub-Committee, ESC)注意到，大多數先前曾經接受過 NS5A 抑制劑治療病人的療效數據(SVR12)源自於體外試驗(in vitro)結果。MAGELLAN-1 試驗最初收納的 40 位受試者的基因型是否對 NS5A 具抗藥性並不明確，而治療失敗(treatment failure)與對治療產生抗藥性(treatment resistance)有著不相同的臨床意義。

(三)NICE (英國) [20]

2018 年 1 月 24 日，在 NICE 網頁鍵入關鍵字“glecaprevir”，共搜尋到兩筆資料。其中，僅一筆資料與本案相關，為 glecaprevir/pibrentasvir 用於慢性 C 型肝炎治療的評估報告 TA499[20]。

根據報告內容，NICE 建議給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於成年慢性 C 型肝炎治療，給付範圍同上市許可適應症^t，惟此建議僅在廠商同意將價格調降至與現行已給付藥品相同或更低時始成立。值得注意之處是，委員會同意給付之範圍，不包括先前曾接受過 NS3/4A 抑制劑和/或 NS5A 抑制劑治療的病人。

委員會做出此決定之理由：(療效部分)

1. 目前慢性 C 型肝炎的治療主要依據病毒基因型、肝硬化狀況以及過往治療病史。與大部分其他直接抗病毒藥物相比，glecaprevir/pibrentasvir 適用於所有基因型且治療週期較短。
2. 目前尚無任何 glecaprevir/pibrentasvir 與其他直接抗病毒藥物之直接比較研究。但是，如果將這些 NHS 已給付藥品的臨床試驗試驗組數據拿出來互相比較，結果顯示 glecaprevir/pibrentasvir 的療效與已給付藥品的表現相近。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [21]

^t 根據 TA499 評估報告，glecaprevir-pibrentasvir (Maviret) 在英國的上市許可適應症為“for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in adults. 這項適應症包含基因型 1-6 型病人，具有或不具有代償性肝硬化的病人，先前未曾接受過治療的病人，先前曾經接受過干擾素或者[sofosbuvir+ribavirin]治療的病人。這項適應症不包含先前曾經接受過 NS3/4A 抑制劑和/或 NS5A 抑制劑的病人[20]。

在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“glecaprevir”後，共獲得一筆[21]資料，即2017年11月13日公告之本案藥品給付評估會議決議，結論如下：

Glecaprevir/pibrentasvir 對於慢性 C 型肝炎所有基因型都有一個較高比例的持續病毒抑制效力。針對未曾接受過治療、沒有肝硬化之基因型第三型感染病人，glecaprevir/pibrentasvir 的表現不劣於其他直接抗病毒藥物(包含 NS5B 抑制劑與 NS5A 抑制劑)。

據此，委員會同意給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於慢性 C 型肝炎治療，惟此項建議僅在廠商同意降價以改善其成本效益值後始成立。

2. 歐洲藥物管理局[22](EMA)與美國食品藥物管理局[23](USFDA)審查資料

在歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)與美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)網頁，分別鍵入關鍵字“glecaprevir”後，共獲得兩份[22, 23]公告於2017年6月及8月間的審查報告。

根據報告內容我們瞭解到，歐美地區 glecaprevir/pibrentasvir 用於慢性 C 型肝炎治療的上市許可適應症內容不盡相同。在我國，截至2018年1月25日止，食品藥物管理局(TFDA)尚未公告其核准適應症內容。惟根據廠商送審資料，我國與美國食品藥物管理局所核准者較相近，詳細內容如表五所示。

值得注意之處是，美國食品藥物管理局並未核准 glecaprevir/pibrentasvir 用於基因型第 1 型先曾經接受過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑和 NS5A 抑制劑之患者。

表五、EMA、USFDA、TFDA 核准 Maviret (glecaprevir/pibrentasvir)用於慢性 C 型肝炎的適應症[22, 23]

機構	適應症
EMA	Maviret is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults. (2017 年 7 月 28 日)
USFDA	Maviret is indicated for the treatment of patients with chronic HCV genotype (GT) 1,2,3,4,5 or 6 infection without cirrhosis and with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). Maviret is also indicated for the treatment of adult patients with HCV genotype 1 infection, who previously have been treated with a regimen containing an HCV NS5A inhibitor or an NS3/4A protease inhibitor, but not both . (2017 年 8 月 3 日)
TFDA	Maviret 適用於治療無肝硬化或伴隨代償性肝硬化(Child-Pugh A)成人之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染 ^u 。

^u 截至2018年1月26日止，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[15]，查無本案藥品上市許可適應症內容或仿單等資訊。惟根據廠商送審資料中提出之衛生福利部公文，本案申請藥品已通過審核，將於核定仿單後通知領證。

根據本中心之電子資料庫文獻搜尋結果我們瞭解到，目前與本案相關之主要第 II、III 期臨床試驗共有 15 項，即 SURVERYOR(I、II)、MAGELLAN(I、II、III)、CERTAIN(I、II)、ENDURANCE(I、II、III、IV)與 EXPEDITION(I、II、IV、V)試驗，用以證明 Maviret 的療效及安全性，如表六所示。

這些試驗中，僅 CERTAIN 為完全在日本執行研究對象為日本人的試驗，其餘都是多國多中心的臨床試驗，研究對象為慢性 C 型肝炎成年病人。MAGELLAN 試驗則納入曾接受過直接抗病毒藥物治療的病人。試驗藥物 glecaprevir/pibrentasvir 之劑量皆以 300/120mg 每日一次方式給予。主要療效指標皆為治療 12 週後的持續病毒反應(sustained virological response, SVR)表現。

歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局所審核者，為 SURVERYOR(I、II)、MAGELLAN(I)、ENDURANCE(I、II、III、IV)與 EXPEDITION(I、IV)等九項試驗，總試驗人數 2369 人。在台灣，共有六家臨床試驗中心參與 ENDURANCE I、II 及 SURVERYOR II 等三項試驗，總受試人數 79 人^v。

除上述試驗，另外尚有一些正在進行的臨床試驗亦值得後續關注。舉例來說，NCT03235349 試驗在中國及南韓兩國進行，預計納入 160 位慢性 C 型肝炎病人並於 2019 年 2 月份結束；NCT03067129 試驗則在英、美、德、加、日等全球九個國家進行，預計納入 110 位年齡在 3 至 17 歲間之慢性 C 型肝炎病童，估計在 2022 年 4 月完成試驗。

基於 C 型肝炎病毒基因型存在高度地域性差別，故而，本章節將以「EMA 與 USFDA 審查的九項試驗」與「在日本進行的 CERTAIN 試驗」兩個部分，重點摘要所有蒐集到的資訊以供參考。

^v 本章節內，台灣病人參與試驗之相關資訊皆源自廠商送審資料。

表六、主要與 Mayiret (glecaprevir/pibrentasvir)相關之臨床試驗

試驗名稱 / 期數	基因型 (GT)	受試者人數 / 納入條件	試驗方法	台灣病人參與 [†]	EMA 審查	USFDA 審查
SURVERYOR-1 (第 II 期)	GT1 或 GT4-6	N=66 沒有肝硬化。TN 或 TE-PRS	GT1 (N=34) : GLE/PIB* 8 週組 GT4-6 (N=32) : GLE/PIB* 12 週組	--	V	V
SURVERYOR-2 (第 II / III 期)	GT2-6	GT2, 3 → N=190 具肝硬化。TN 或 TE-P/R	<u>Part 1+2</u> GLE/PIB* 8 週組、12 週組	V	V	V
		GT3 → N=131 TN 且有肝硬化，或 TE-PRS 且具有或不具有肝硬化。	<u>Part 3</u> TE 且不具肝硬化或 TN 具肝硬化(N=62) : GLE/PIB* 12 週組；或 TE 具或不具肝硬化(N=69):GLE/PIB* 16 週組			
		GT2, 4, 5, 6 → N=282 不具肝硬化。TN 或 TE-PRS	<u>Part 4</u> GT2 : GLE/PIB* 8 週組(N=199)或 12 週組 (N=25) GT4,5,6 : GLE/PIB* 8 週組(N=58)			
MAGELLAN-1 (第 II / III 期)	GT1 或 GT4	N=113 23%(26 人)具肝硬化； 曾接受過 NS5A 抑制劑或 PI 抑制劑等治療。	GLE/PIB* 12 週組(N=66)或 GLE/PIB* 16 週組(N=47)	--	V	V
MAGELLAN-2 (第 III 期)	GT1-6	N=100 不具肝硬化；TE-PRS	GLE/PIB 12 週組	--	--	--
MAGELLAN-3 (第 III 期)	GT1-6	進行中(NCT02939989)，預計收納 40 位在接受 (1)GLE/PIB，(2) ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir，(3) ombitasvir/paritaprevir/r 治療時或 治療後失敗之病人。	GLE/PIB + sofosbuvir + ribavirin 12 週或 16 週	--	--	--
CERTAIN-1 (第 III 期)	GT1-6	<u>子研究 1</u> : GT1 → N=181 不具肝硬化；TN <u>子研究 2</u> : GT1 → N=38，具肝硬化，未曾接受過 DAA 治療	GLE/PIB 子研究 1 : GLE/PIB 8 週組 或 12 週組 子研究 2 : GLE/PIB 12 週組	--	--	--

試驗名稱 / 期數	基因型 (GT)	受試者人數 / 納入條件	試驗方法	台灣病人參與 ²	EMA 審查	USFDA 審查
		GT1/2→N=33，曾接受過 DAA 治療 GT1/2→N=12，重度腎功能損傷 GT3→N=12				
CERTAIN-2 (第 III 期)	GT2	GT2→N=136 不具肝硬化	GLE/PIB 8 週組 或 SOF+ribavirin 12 週	--	--	--
ENDURANCE-1 (第 III 期)	GT1	N=703 單純 C 肝病毒感染或同時感染 HIV 病毒。 不具肝硬化。TN 或 TE-PRS。	GLE/PIB 8 週組(N=351)或 GLE/PIB12 週組(N=352)	V	V	V
ENDURANCE-2 (第 III 期)	GT2	N=302；安慰劑對照； 不具肝硬化。TN 或 TE-PRS	GLE/PIB 12 週組(N=202)或 安慰劑組 12 週組(N=100)接續 12 週 GLE/PIB	V	V	V
ENDURANCE-3 (第 III 期)	GT3	N=505；活性對照； 不具肝硬化。TN	GLE/PIB 8 週組(N=157)或 12 週組(N=233) SOF 400mg + DCV 60mg QD 12 週組(N=115)	--	V	V
ENDURANCE-4 (第 III 期)	GT4-6	N=121 不具肝硬化。TN 或 TE-PRS	GLE/PIB 12 週組	--	V	V
EXPEDITION-1 (第 III 期)	GT1, 2 或 4-6	N=146 具代償性肝硬化。TN 或 TE-PRS	GLE/PIB 12 週組	--	V	V
EXPEDITION-2 (第 III 期)	GT1-6	N=153 TN 或 TE-PRS	GLE/PIB 8 週組(N=137) 或 12 週組(N=16)	--	--	--
EXPEDITION-4 (第 III 期)	GT1-6、 CKD 4-5	N=104 19%(20 人)具肝硬化。TN 或 TE-PRS	GLE/PIB 12 週組	--	V	V
EXPEDITION-5 (第 III b 期)	GT1-6	進行中(NCT03069365)，預計收納 120 位病人 TN 或 TE	GLE/PIB 8 週組、12 週組或 16 週組	--	--	--

(1) EMA 與 USFDA 審查的九項試驗[22, 23]

EMA 與 USFDA 所審核者，為 SURVERYOR(I 、 II)、MAGELLAN(I)、ENDURANCE(I 、 II 、 III 、 IV)與 EXPEDITION(I 、 IV)等九項第 II 、 III 期臨床試驗，共有 2369 位慢性 C 型肝炎病人接受至少一劑試驗藥物治療。104 位(4.4%) 重度腎功能損傷(severe renal impairment)病人被納入 EXPEDITION-4 試驗。

各項試驗分別探究 glecaprevir/pibrentasvir 用於不同基因型、不同肝功能狀態^w、不同治療史^x之慢性 C 型肝炎病人的療效及安全性表現。試驗藥物 glecaprevir/pibrentasvir 皆以 300/120mg 每日一次劑量給予，治療時間 8 週~16 週。主要療效指標為治療 12 週後的持續病毒反應(SVR 12)比例^y。

試驗結果顯示，受試者以基因型第 1 型、第 3 型與第 2 型為前三高^z。男性占 55.6%、白人占 80.2%、亞裔占 11.5%(272 人)。受試者年齡(中位數)為 54 歲(範圍 19-88 歲)，小於 65 歲者占 86.2%。先前未曾接受過治療者約占七成^{aa}。87% 受試者沒有肝硬化。受試者 IL28B 基因出現 CC 核苷酸基因配對的比例約 32%。

總結來說，不同基因型受試者達到持續病毒反應的比例在 91%~100%之間，詳細數據列於表七。台灣受試者的表現與主要試驗結果相當^{bb}。值得注意之處有二，其一，針對過往被視為較難治的基因型第三型，在經過 8 或 12 週治療後，達到持續病毒反應的比例相當顯著，分別為 97%(177/183)與 99%(258/261)，復發比例則以治療 8 週組略高(2.7% vs. 0.8%)；其二，基於 MAGELLAN-1 試驗樣本數少，使得 glecaprevir/pibrentasvir 用於曾經接受過直接抗病毒藥物治療族群的療效，存在某些不確定性。針對不同年齡、種族或性別的次族群分析皆未呈現顯著差異。重度腎功能損傷病人的試驗結果亦與主要試驗分析結果方向一致。

在藥物安全性分析部分，2369 位受試者中，包含 104 位重度腎功能受損需要洗腎的病人以及 308 位肝硬化病人。整體而言，沒有特別需要注意之處。嚴重不良事件(severe AEs)與重度不良事件(serious adverse event, SAE)發生的比例皆低^{cc}，分別為 2.9%與 2.1%。0.4%受試者因為試驗藥物退出試驗。最常見的不良事件為疲勞、頭痛、胃腸不適等。台灣受試者的表現與主要試驗一致或較低。

^w 指病人具有肝硬化、不具有肝硬化，或者屬於代償性肝硬化狀態。

^x 指病人進入各項試驗前曾經接受過治療。治療藥物可能有 interferon、pegylated interferon、ribavirin、sofosbuvir、NS5A 抑制劑、蛋白酶抑制劑等。

^y 持續病毒反應(SVR12)定義為，受試者完成 12 週治療後，其 C 肝病毒核糖核酸(RNA)量小於最低定量極限(lower limit of quantification, LLOQ) 15 或 25 IU/mL。復發的定義則為完成治療後，受試者的 C 肝病毒 RNA 量大於等於 LLOQ 值。如果受試者的 RNA 數據遺失、退出試驗或者失去隨訪(lost to follow-up)，則將視為未達持續病毒反應。

^z 在納入之 2369 位受試者中，998 位為基因型第 1 型、643 位為基因型第 3 型、466 位為基因型第 2 型、182 位為基因型第 4 型、48 位為基因型第 6 型、32 位為基因型第 5 型慢性 C 型肝炎病人。

^{aa} 曾經接受過治療者，以「含有 interferon、pegylated interferon 與 ribavirin 療法」及「含有 sofosbuvir 與 ribavirin 療法」者占最多。

^{bb} 台灣受試者的療效及安全性數據源自廠商送審資料。

^{cc} 嚴重不良事件不一定具有臨床重要性，但是，重度不良事件則具有臨床重要性，如影響器官功能或威脅生命等。

表七、EMA 與 USFDA 審查之九項臨床試驗之主要療效指標結果彙整表[23]

SVR12 比例(%) ; (n/N) (95% CI)					
基因型	過往治療史	肝硬化狀態	GLE/PIB		
			8 週	12 週	16 週
第 1 型	未曾接受過治療	沒有肝硬化	98.8 (245/248) (96.5, 99.6)		
	曾經接受過治療*	沒有肝硬化	99.3 (137/138) (96.0, 100.0)		
	未曾接受過治療	有肝硬化		97.4 (75/77) (91.0, 99.3)	
	曾經接受過治療*	有肝硬化		95.8 (23/24) (79.8, 99.3)	
	曾經接受過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療 (未用過 NS5A 抑制劑)	有肝硬化，或 沒有肝硬化		92.0 (23/25) (75.0, 97.8)	
	曾經接受過 NS5A 抑制劑治療 (未用過 NS3/4A PI 抑制劑)	有肝硬化，或 沒有肝硬化			94.1 (16/17) (73.0, 99.0)
第 2 型	未曾接受過治療	沒有肝硬化	98.8 (172/174) (95.9, 99.7)		
	曾經接受過治療*	沒有肝硬化	91.3 (21/23) (73.2, 97.6)		
	未曾接受過治療	有肝硬化		100.0 (28/28) (87.9, 100.0)	
	曾經接受過治療*	有肝硬化		100.0 (7/7) (64.6, 100.0)	
第 3 型	未曾接受過治療	沒有肝硬化	95.2 (177/186) (91.1, 97.4)		
	曾經接受過治療*	沒有肝硬化			95.5 (21/22) (78.2, 99.2)
	未曾接受過治療	有肝硬化		98.5 (64/65) (91.8, 99.7)	
	曾經接受過治療*	有肝硬化			94.1 (48/51) (84.1, 98.0)
第 4 型	未曾接受過治療	沒有肝硬化	92.3 (36/39) (79.7, 97.3)		
	曾經接受過治療*	沒有肝硬化	100.0 (7/7) (64.6, 100.0)		
	未曾接受過治療	有肝硬化		100.0 (16/16) (80.6, 100.0)	
	曾經接受過治療*	有肝硬化		100.0 (4/4)	
第 5 型	未曾接受過治療	沒有肝硬化		100.0 (22/22) (85.1, 100.0)	
	曾經接受過治療	沒有肝硬化		100.0 (6/6) (61.0, 100.0)	
	曾經或未曾 接受過治療	有肝硬化		100.0 (2/2)	
第 6 型	未曾接受過治療	沒有肝硬化		100.0 (28/28) (87.9, 100.0)	
	曾經接受過治療	沒有肝硬化		100.0 (3/3)	
	未曾接受過治療	有肝硬化		100.0 (6/6) (61.0, 100.0)	
	曾經接受過治療	有肝硬化		100.0 (1/1)	

* 曾經接受過(長效)干擾素、ribavirin 和/或 sofosbuvir 治療，但未曾接受過 HCV NS3/4A 或 NS5A 蛋白酶抑制劑者；

(2) 在日本進行的 CERTAIN 試驗[24-28]

CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 試驗為公開標籤、多中心^{dd}之第三期臨床試驗，用以評估每日一次 glecaprevir/pibrentasvir (300/120mg)，在治療日本慢性 C 型肝炎病人的療效與安全性表現。兩項試驗皆由廠商支持完成。

A. CERTAIN-1 試驗[24, 25]

(A) 試驗設計

根據病人肝硬化狀態，分為兩個子研究，所有病人都追蹤至最後一劑試驗藥物完成後的 24 週。

- a. 子研究 1：未曾接受過直接抗病毒藥物治療、基因型第 1 型之慢性 C 型肝炎病人，不具肝硬化、沒有 NS5A Y93H 基因型變異，腎絲球濾過率 $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 者，以 2:1 比例，被隨機分派^{ee}接受為期 8 週的 glecaprevir/pibrentasvir 組(A 組)治療，或者，接受為期 12 週的 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 組(B 組)治療。具有 Y93H 基因變異者，則被分派至 A 組。
- b. 子研究 2：主要納入未曾接受過直接抗病毒藥物治療、基因型第 1 型之慢性 C 型肝炎病人，具有代償性肝硬化，腎絲球濾過率 $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 者，給予 12 週的 glecaprevir / pibrentasvir 治療。除此之外，本組亦納入基因型第 1 型以外之其他基因型、具有肝硬化或腎絲球濾過率 $< 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的病人。

(B) 排除標準

排除 B 型肝炎表面抗原陽性、HIV 抗體篩檢陽性、目前或進入試驗前屬肝功能代償不全(Child-Pugh B or C classification)，或者具有腹水、肝性腦病變(hepatic encephalopathy)等失代償性肝臟疾病病史，非 C 型肝炎病毒感染導致之肝臟疾病等患者。

(C) 療效指標

持續病毒學反應(SVR12)以 C 肝病毒核糖核酸量小於最低定量極限(lower limit of quantification, LLOQ) 15 IU/mL 為評估標準。

^{dd} CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 兩項試驗分別在日本 62 個與 56 個臨床試驗中心進行。

^{ee} 隨機分派係依據病人進入試驗前，是否曾經接受過干擾素治療，以及 C 肝病毒 RNA 量(小於或大於 600 萬 IU/ml)進行分派。

針對不具肝硬化的病人，主要療效指標為 glecaprevir/pibrentasvir 8 週治療組病人的持續病毒學反應，不劣於 ombitasvir / paritaprevir / ritonavir 12 週治療組病人的表現。以排除具有 NS5A Y93H 基因型變異病人之意圖治療族群(intention-to-treat, ITT-PS)為分析範圍。

針對具有代償性肝硬化的病人，主要療效指標為意圖治療族群(ITT)中，達到持續病毒學反應的比例。

另外，療效指標亦以校正後之意圖治療族群(modified ITT, mITT)進行分析，即排除病毒學失敗^{ff}(virologic failure)以外原因，導致病人未達到持續病毒學反應族群。

(D) 試驗結果

a. 療效部分

在子研究 1 中，共納入 181 位不具肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療、基因型屬第 1 型的慢性 C 型肝炎病人。其中，包含 129 位 A 組受試者以及 52 位 B 組受試者。

66% 為女性，49% 年齡小於 65 歲，兩組年齡中位數分別為 64 歲和 67 歲，近三成先前曾經接受過 interferon/pegylated interferon±ribavirin 治療。在 A 組中，有 18% (23 人) 屬 NS5A Y93H 基因型變異者，3% (4 人) 為 1a 基因型感染，在 B 組則沒有任何 NS5A Y93H 基因型變異者。兩組受試者基礎之 HCV RNA 量(平均值)分別為(6.1±0.8) log₁₀ 與(6.2±0.6) log₁₀ IU/ml。

試驗結果顯示，glecaprevir/pibrentasvir 8 週治療組(A 組)病人的持續病毒學反應，不劣於 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 週治療組(B 組)病人的表現^{ss}。在 A 組，99.1% (105/106) ITT-PS 族群病人達到持續病毒學反應標準，而且，基於沒有病毒學失敗病人，使得 mITT 族群達到持續病毒學反應的比例為 100%。唯一一位未達到持續病毒學反應的病人，係在治療第 4 週後失聯。

A 組中具有 NS5A Y93H 基因型變異者，100% 達到持續病毒學反應，使得整組達標率為 99.2%。B 組治療 12 週後的持續病毒學反應達標率則為 100%(52/52)。

^{ff} 病毒學失敗係指病人血液之病毒量無法持續維持測不到的程度，或者，在治療一段時間後，血液中之病毒量仍無法達到測不到的程度。

^{ss} A、B 兩組 SVR12 差異的 95% 信賴區間下界(-0.9%；95%CI -2.8%, 0.9%)，超過預先設定的閾值-10%。

在子研究 2 中，共納入 38 位具有肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療、基因型屬第 1 型的慢性 C 型肝炎病人。55% 為女性，32% 先前曾經接受過治療，年齡中位數為 73 歲。16% (6/38) 屬 NS5A Y93H 基因型變異者。受試者基礎之 HCV RNA 量(平均值)為(6.0±0.8) \log_{10} 。

試驗結果顯示，所有受試者(38 位，100%)皆達到持續病毒學反應標準。

另外，子研究 2 亦納入三類較難治的次族群病人，分別是(a) 33 位先前曾接受過直接抗病毒藥物治療之基因型第 1 或第 2 型的慢性 C 型肝炎病人(其中 4 位具肝硬化)；(b) 12 位重度腎功能損傷之基因型第 1 或第 2 型的慢性 C 型肝炎病人(其中 2 位具肝硬化)；(c) 12 位基因型第 3 型的慢性 C 型肝炎病人(其中 2 位具肝硬化)^{hh}。這些受試者達到持續病毒學反應的比例分別為 31/33(93.9%)、12/12(100.0)、10/12(83.3%)。

b. 藥物安全性部分

在子研究 1，因為治療出現的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)比例，分別為 A 組 57%、B 組 67%。兩組分別有 23% 與 27% 受試者，至少經驗一次與試驗藥物相關之不良事件。A 組受試者出現較嚴重不良事件的比例具統計顯著較 B 組為低($p=0.023$)。

在子研究 2，66% 受試者出現 TEAEs，18% 受試者至少經驗一次與試驗藥物相關之不良事件。

Glecaprevir/pibrentasvir 治療組受試者，無論是否具有肝硬化，皆未出現嚴重程度之 TEAEs。但是，ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 組受試者，有 3 位(6%)出現嚴重程度之 TEAEs。經過評估，其中兩位受試者之嚴重 TEAEs 與試驗藥物無關，一位與試驗藥物相關，並導致該病患在試驗第 59 天退出試驗。

子研究 2 納入三類較難治的次族群病人(57 人)中，僅出現一項與試驗藥物無關之嚴重不良事件ⁱⁱ。

B. CERTAIN-2 試驗[26]

^{hh} 重度腎臟損傷病人與基因型第 3 型病人皆未曾接受過治療或僅接受過 interferon 治療。不具肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療、基因型第 1 或 2 型之重度腎臟損傷病人，都給予 8 週之 glecaprevir / pibrentasvir 治療，其他病人則接受 12 週之 glecaprevir / pibrentasvir 治療。

ⁱⁱ 該事件發生在一位長期進行間歇性透析的病人。

(A) 試驗設計

不具有肝硬化的基因型第 2 型慢性 C 型肝炎病人，以 2:1 的比例，被隨機分派接受為期 8 週的 glecaprevir/pibrentasvir 治療(A 組)，或者，接受為期 12 週的 sofosbuvir (400mg 每日一次) + ribavirin (600-1000mg[按照公斤體重]每日兩次)治療(B 組)。

(B) 納入/排除標準

主要納入年齡大於等於 18 歲、不具肝硬化、基因型屬第 2 型之慢性 C 型肝炎病人；如果病人具有代償性肝硬化，則被歸入 CERTAIN-1 試驗之子研究 2 中。

病人需未曾接受過直接抗病毒藥物治療，先前未曾接受過任何治療，或者曾接受過 interferon/pegylated interferon±ribavirin 治療。C 型肝炎病毒抗體陽性，進入試驗時 C 型肝炎病毒 RNA 量大於 1000IU/ml，且僅為第 2 型 C 型肝炎病毒感染患者。

試驗排除 B 型肝炎表面抗原陽性、HIV 抗體篩檢陽性、腎絲球濾過率 $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的病人(CERTAIN-1 試驗子研究 2)、肌酸酐清除率(CrCl) $\leq 50\text{mL}/\text{min}$ (CERTAIN-2 試驗)、目前或進入試驗前屬肝功能代償不全(Child-Pugh B or C classification)，或者具有腹水、肝性腦病變(hepatic encephalopathy)等失代償性肝臟疾病病史等患者。

(C) 療效指標

持續病毒學反應(SVR12)以 C 肝病毒核糖核酸量小於最低定量極限(lower limit of quantification, LLOQ) 15 IU/mL 為評估標準。

針對不具肝硬化的病人，主要療效指標為在意圖治療族群中，glecaprevir/pibrentasvir 8 週治療組病人的持續病毒學反應，不劣於合併 sofosbuvir, ribavirin 12 週治療組病人的表現。

針對具有代償性肝硬化的病人，主要療效指標為意圖治療族群中，達到持續病毒學反應的比例。

另外，療效指標亦以校正後之意圖治療族群(mITT)進行分析，即排除病毒學失敗以外原因，導致病人未達到持續病毒學反應族群。

(D) 試驗結果

CERTAIN-2 試驗最終納入 136 位不具肝硬化、基因型第 2 型之慢性 C 型肝炎受試者。其中，90 位被隨機分派至 A 組，46 位至 B 組。受試者年齡中位數為 57 歲，約 55% 為女性、17% 接受過 interferon/pegylated interferon±ribavirin 治療。兩組受試者基礎之 HCV RNA 量(平均值)分別為(6.0±0.8) log₁₀ 與(6.1±0.8) log₁₀IU/mL。

共有 18 位具代償性肝硬化、基因型第 2 型之慢性 C 型肝炎病人被納入 CERTAIN-1 試驗子研究 2。這些病人年齡中位數為 70 歲，61% 為女性，39% 接受過 interferon/pegylated interferon±ribavirin 治療。受試者基礎之 HCV RNA 量(平均值)為(5.3±1.0) log₁₀ IU/mL。

a. 療效部分

在 A 組中，共有 97.8%(88/90)接受 glecaprevir/pibrentasvir 治療的受試者，達到持續病毒學反應(SVR12)標準^{jj}。而且，基於沒有病毒學失敗病人，使得 mITT 族群達到持續病毒學反應的比例為 100%。

在 B 組中，共有 93.5%(43/46)接受合併 sofosbuvir, ribavirin 治療的受試者，達到持續病毒學反應標準。因為有兩位受試者在治療 12 週後出現復發，使得 mITT 族群達到持續病毒學反應的比例為 95.6%^{kk}。

總結來說，CERTAIN-2 試驗 glecaprevir/pibrentasvir 8 週治療組(A 組)病人的持續病毒學反應，不劣於合併 sofosbuvir, ribavirin 12 週治療組(B 組)病人的表現^{ll}。

被納入 CERTAIN-1 試驗子研究 2 的 18 位具代償性肝硬化、基因型第 2 型之慢性 C 型肝炎病人，100%(18/18)達到持續病毒學反應標準。

b. 藥物安全性部分

CERTAIN-2 試驗結果

因為治療出現的不良事件(TEAEs)比例，分別為 A 組 48%、B 組 76%。兩組與試驗藥物相關之不良事件發生率分別為 18% 及 50%。A 組受試者出現不良事件的比例具統計顯著較 B 組為低(所有不良事件，p=0.002；與試驗藥物相關之不良事件 p<0.001)。A 組沒有不良事件發生率大於 10% 者，但是，B 組有貧血(35%)及血膽紅素(15%)

^{jj} 其中一位未達到持續病毒學反應的受試者，係在試驗第 4 週失聯。另外一位則是因為嚴重程度二級之不良事件(噁心、嘔吐)在治療 18 天後停止接受治療。

^{kk} 另外一位未達到持續病毒學反應的受試者，係因嚴重程度一級之不良事件(全身倦怠)而停止接受試驗藥物。

^{ll} A、B 兩組 SVR12 差異的 95% 信賴區間下界(4.3%；95% CI -3.5%, 12.1%)，超過預先設定的閾值-10%。

增加等兩項不良事件之發生頻率大於 10%。

發生在 A 組的兩項(2%)嚴重不良事件，經過評估皆與試驗藥物無關。發生在 B 組的兩項(4%)嚴重不良事件，經過評估，其中一項與試驗藥物相關。

在 A 組有一位(1%)受試者因位噁心/嘔吐等不良事件終止接受試驗藥物，在 B 組有一位(2%)受試者在治療 12 天後，因為全身倦怠之不良事件而退出試驗。經過評估，這些不良事件皆與試驗藥物相關，而兩位受試者皆未達到持續病毒學反應標準。

CERTAIN-1 試驗子研究 2

67%基因型第 2 型之慢性 C 型肝炎受試者曾經歷不良事件，其中，39%所經歷者經評估與試驗藥物相關。沒有嚴重不良事件發生。一位(6%)受試者出現與試驗藥物相關之不良事件^{mm}，在試驗第 14 天停止試驗藥物，至試驗第 29 天不良事件症狀解除，受試者亦達到持續病毒學反應(SVR12)標準。

C. CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 試驗之合併分析[27]

Krishnana 等人於 2017 年 11 月在 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 期刊發表的研究，主要呈現 CERTAIN-1 試驗與 CERTAIN-2 兩項試驗在療效與抗藥性兩個面向的合併分析結果。

在療效部分，依據受試者先前是否接受過直接抗病毒藥物治療，分別呈現兩項試驗的合併分析結果，如表八、表九所示ⁿⁿ。總結來說，有以下四點結論：

- (A) 針對不具肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療之基因型第 1、2 型受試者，包含 10 位重度腎功能損傷受試者，沒有出現任何病毒學失敗案例，達到持續病毒學反應(SVR12)的比例分別為 99.2%及 97.9%^{oo}。
- (B) 針對具代償性肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療之基因型第 1 型(38 人)及第 2 型(20 人)受試者，包含兩位 2b 基因亞型之重度腎功能損傷受試者，達到持續病毒學反應的比例皆為 100%。

^{mm} 不良事件為藥物疹(drug eruption)。

ⁿⁿ 這兩項試驗沒有收納到基因型第 4、5、6 型之 C 型肝炎病人。

^{oo} 基因型第 1 型受試者 SVR12 比例為 99.2%(131/132)，一位未達標受試者係失聯。基因型第 2 型受試者 SVR12 比例為 97.9%(95/97)，一位未達標受試者係提早終止接受試驗藥物，另一位則是失聯。

(C) 基因型第 3 型受試者達到持續病毒學反應的比例為 83.3%^{PP}。

(D) CERTAIN-1 試驗納入 33 位基因第 1、2 型，曾接受過至少一次直接抗病毒藥物治療失敗的受試者，他們達到持續病毒學反應的比例為 93.9%(31/33)。

表八、CERTAIN-1 & 2 試驗中未曾接受過 DAA 類藥物治療者之合併分析結果[27]

C 型肝炎 病毒 基因亞型	沒有肝硬化者				有代償性肝硬化者	
	8 週		12 週		12 週	12 週
	未曾接受過 治療 ^a	曾接受過 含干擾素治療 ^{bb}	未曾接受過 治療	曾接受過 含干擾素治療 [‡]	未曾接受過 治療	曾接受過 含干擾素治療 [‡]
SVR12 % (n/N)						
1a	100(3/3)	100(1/1)	X		---	---
1b	100(93/93)	97.1(34/35) ^c			100(26/26)	100(12/12)
2a	96.5(55/57) ^c	100(11/11)			100(4/4)	100(6/6)
2b	100(21/21)	100(6/6)			100(9/9) ^d	100(1/1)
2*	100(2/2)	---			---	---
3a	X		100(3/3)	100(3/3)	100(1/1)	---
3b			100(1/1)	50.0(1/2)	100(1/1)	---
3k			(0/1)	---	---	---

X：此類基因亞型被排除在試驗納入標準之外；‡：曾經接受過含干擾素治療，但未曾接受過直接抗病毒類(DAA)藥物治療；

*無法確認基因亞型者；a：此欄位之數據包含 2 位 1b、1 位 2a、2 位 2b、2 位不確定亞型之基因型第 2 型受試者，他/她們雖皆為重度腎功能損傷患者，亦達到持續病毒學反應標準；b：此欄位之數據包含 1 位 1b、2 位 2a 基因亞型受試者為重度腎功能損傷患者，亦達到持續病毒學反應標準；c：此部分未達持續病毒學反應的受試者係提前中斷試驗之失聯受試者；d：此部分數據包含 2 位為重度腎功能損傷患者亦達到持續病毒學反應標準。

表九、CERTAIN-1 & 2 試驗中曾經接受過 DAA 類藥物治療者之合併分析結果[27]

C 型肝炎 病毒 基因亞型	曾接受過 DAA 類藥物治療 不具肝硬化者			曾接受過 DAA 類藥物治療 具代償性肝硬化者
	曾接受過 PI 治療 未曾接受過 NS5A 抑制劑 治療	曾接受過 PI 與 NS5A 抑制劑治療	曾接受過 NS5B 抑制劑治療	曾接受過 PI 與 NS5A 抑制劑治療
	SVR12 % (n/N)			
1b	100(2/2)	96.2(25/26)	---	75.0(3/4)
2a	---	---	100(1/1)	---

PI：蛋白酶抑制劑

D. 關於抗藥性與生活品質評估的分析[27, 28]

a. 抗藥性分析[27]

^{PP} 基因型第 3 型受試者達到持續病毒學反應的比例為 83.3%(10/12)。兩位未達標受試者係治療後出現復發狀況。

Krishnana 等人在 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 期刊發表的研究，針對抗藥性的分析結果顯示，無論是否曾經接受過直接抗病毒藥物治療，受試者進入試驗時的基因多型性狀態，並未影響 glecaprevir/pibrentasvir 的治療結果。

b. 生活品質評估[28]

Kumada 等人在 2017 年 10 月份美國肝病研究學會(AASLD)年會發表的摘要，呈現 CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 兩項試驗受試者的生活品質評估結果。

所有被隨機分派、至少接受過一次試驗藥物治療，而且至少有一次療效評估數據之受試者被納入分析。分析工具包括 EQ-5D 健康效用指數(health utility index, HUI)、視覺類比量表(visual analogue scale, VAS)、疲勞嚴重程度量表(fatigue severity scale, FSS)等。分析依 glecaprevir/pibrentasvir 的治療時間長短區分為 8 週組或 12 週組，主要比較受試者進入試驗時與治療 12 週後的生活品質變化。

試驗結果顯示，受試者進入試驗時的生活品質評估分數高(mean EQ-5D HUI > 0.9)。Glecaprevir/pibrentasvir 治療對於受試者生活品質造成正向的影響。治療結束後，8 週組與 12 週組受試者的生活品質狀況，皆與基礎值有具統計顯著差異(HUI 8 週組：0.0185, p=0.017；HUI 12 週組：0.0254, p=0.047)，且持續維持在高生活品質狀態。這樣的結果依據受試者肝硬化狀態、年齡、腎功能狀態等基礎值校正後，仍舊維持相同趨勢。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：慢性 C 型肝炎成年病人 排除條件：無
-------------------	-----------------------------

Intervention	glecaprevir / pibrentasvir
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	未設限

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 1 月 2 日，以 (glecaprevir) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“glecaprevir”，共得到 18 筆資料，包含 17 篇臨床試驗文獻(trials)與一篇科技評估報告(technology assessments)。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，僅納入一篇[28]探討日本病人生活品質評估的研討會摘要進一步彙整。所排除者，包含早期預警報告(Horizon Scanning)、藥物動力學研究與若干樞紐試驗⁹⁹。

B. PubMed

在 Pubmed 網頁，鍵入關鍵字“glecaprevir”，共得到 33 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入四篇[24, 26, 27, 29]文獻進一步彙整。所排除者，包含與 Cochrane Library 搜尋結果重複者、藥物動力學研究與若干樞紐試驗等。

C. EMBASE

在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“glecaprevir”，共得到 118 筆資料。其中，以英文發表、研究對象為人類者有 113 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入兩篇[25, 30]文獻進一步彙整。所排除者，包含與 Cochrane Library 及 PubMed 搜尋結果重複者、抗病毒藥物研究、新一代全基因型藥物(pangenotypic regimens)發展、藥物動力學研究與若干樞紐試驗等。

(3) 搜尋總結

針對「glecaprevir/pibrentasvir 用於慢性 C 型肝炎治療」此一研究主題，我們

⁹⁹ 搜尋到的樞紐試驗有 EXPEDITION-1、MAGELLAN-1、ENDURANCE-1、ENDURANCE-2、ENDURANCE-4、SURVEYOR-2 等。基於本報告已於第四章節呈現本案之相關樞紐試驗結果，此處將略過這些研究以免重複。

在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“glecaprevir”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之文獻，共獲得 164 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入六篇文獻及一篇研討會摘要進一步彙整。

這七篇研究包含兩篇系統性文獻回顧與五篇臨床試驗研究。其中，兩篇系統性文獻回顧之重點內容摘要於附錄表二，五篇臨床試驗研究為在日本執行的 CERTAIN-1 及 CERTAIN-2 試驗數據，已在本報告第(四)章節「其他實證資料」段落，與 EMA、USFDA 所審查的臨床試驗結果合併呈現。這些文獻中，與 CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 試驗相關的五篇研究由廠商支持完成。兩篇系統性文獻回顧中，有一篇[29]由廠商支持完成。

基於此次系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及囿限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

總結摘要

發表於 2016-2017 年間的兩篇系統性文獻回顧類文獻，皆針對慢性 C 型肝炎基因型第 3 型病人的治療進行分析。臨床試驗的結果顯示，[合併 [sofosbuvir, daclatasvir](#)]、[合併 [grazoprevir, elbasvir, sofosbuvir](#)]、[合併 [ombitasvir, paritaprevir / ribavirin, sofosbuvir](#)]、[合併 [glecaprevir, pibrentasvir](#)]等療法皆有良好的療效表現(SVR12 \geq 90)。觀察性研究的數據雖然沒有臨床試驗的數據亮眼，但是基本上與其結果方向一致^{TT}。

發表於 2017 年的四篇臨床試驗文獻與一篇研討會摘要，主要呈現在日本執行之 CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 試驗結果。總結來說，有以下六點結論^{SS}。

- A. 針對不具肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療之基因型第 1、2 型受試者，包含 10 位重度腎功能損傷受試者，沒有出現任何病毒學失敗案例，達到持續病毒學反應(SVR12)的比例分別為 99.2%及 97.9%。
- B. 針對具代償性肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療之基因型第 1 型(38 人)及第 2 型(20 人)受試者，包含 2 位 2b 基因亞型之重度腎功能損傷受試者，達到持續病毒學反應的比例皆為 100%。
- C. 基因型第 3 型受試者達到持續病毒學反應的比例為 83.3%。
- D. CERTAIN-1 試驗納入 33 位基因第 1、2 型，曾接受過至少一次直接抗病毒藥物治療失敗的受試者，他們達到持續病毒學反應的比例為 93.9%(31/33)。
- E. 針對抗藥性的分析結果顯示，無論是否曾經接受過直接抗病毒藥物治療，受試者進入試驗時的基因多型性狀態並未影響

^{TT} 各種療法的臨床試驗與觀察性研究數據如附錄表三所示。

^{SS} 兩項試驗之合併分析結果如表八、九所示。

glecaprevir/pibrentasvir 的治療結果。

- F. 受試者進入試驗時的生活品質評估分數高。glecaprevir/pibrentasvir 治療對於受試者生活品質造成正向的影響。而且，這樣的結果根據受試者肝硬化狀態、年齡、腎功能狀態等基礎值校正後，仍舊維持相同的趨勢。

(五)建議者提供之資料

廠商此次提出之送審資料，內容包含「送件公文」、「Maviret 健保給付申請資料摘要」、「Maviret 給付建議書(A1 表單)」、「TFDA 核准函」、「藥品中文仿單」、「主成分專利資訊」、「Maviret 相關文獻資訊」、「療效參考品相關文獻」、「參考國藥價」、「國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料」、「財務影響估算資料」及「PIC/S GMP 證明」等共 12 項。

其中，與療效評估較相關者，包含「Maviret 健保給付申請資料摘要」、「Maviret 給付建議書(A1 表單)」、「TFDA 核准函」、「藥品中文仿單」、「Maviret 相關文獻資訊」、「療效參考品相關文獻」、「國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料」等七個章節。

這些資料值得注意之處有以下兩個部分：

1. 適應症與給付規範

在送審資料中，我們發現不同章節有不同之適應症與建議給付條文。

在適應症內容部分，「Maviret 健保給付申請資料摘要」章節陳述「衛生署核准之適應症：MAVIRET 適用於治療無肝硬化或伴隨代償性肝硬化(Child-Pugh A)成人之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染」，而在「Maviret 給付建議書(A1 表單)」章節，則陳述「Glecaprevir/Pibrentasvir 適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒基因型 1、2、3、4、5 或 6 之感染」。

在建議者提出之給付條件部分，「Maviret 健保給付申請資料摘要」章節中，針對「曾經接受治療」基因型第 1 型患者的建議療程，涵蓋了曾經接受過 NS5A 抑制劑治療和/或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑的病人^{tt}。而在「TFDA 核准函」章節中，建議者提出用法用量之資訊，則未涵蓋曾經接受過 NS5A 抑制

^{tt} 廠商送審資料原文「患者曾經接受過含以下成分藥物療法：NS5A 抑制劑；之前有或無接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 治療」。

劑治療和 NS3/4A 蛋白酶抑制劑的病人^{uu}。

2. 相對療效與安全性

針對此次建議給付範圍的相對療效實證資料，建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，或者，對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明。我們無法清楚瞭解被納入的研究，是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持相關論述。

在「Maviret 相關文獻資訊」章節，建議者共提出九篇研究摘要，並以表格方式呈現各研究個別試驗組之結果以供比較。這九篇研究包含八項臨床試驗，若將之與 USFDA 及 EMA 所審查之九項臨床試驗相比，送審資料沒有提供 SURVERYOR I 試驗與 MAGELLAN I 試驗，多提出一項 MAGELLAN II 試驗。然而建議者並未針對這個情況在相關章節給予適當說明。我們並不清楚這八項臨床試驗是符合本案藥品在台灣申請上市許可之送審資料，抑或是建議者為支持其自訂之給付條件論述而做出的篩選結果。

另一方面，在「療效參考品相關文獻」章節，建議者針對其所提出之參考品，以表格方式分別呈現本案藥品與不同療法間之試驗結果以供比較。其中，值得進一步討論之處是本案藥品與各項參考品之相關數據篩選定義。我們建議以系統性文獻回顧方式進行各項藥品之相關試驗數據蒐集，並清楚說明篩選標準。如果本案藥品與各項參考品之比較僅選擇各項藥品之“單一試驗結果”呈現，且未給予任何篩選說明，可能無法被視為穩健(robust)的論述基礎，用以支持 Maviret 的表現。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品 glecaprevir/pibrentasvir 的目標族群，包含先前未曾接受過治療之基因型第 1-6 型慢性 C 型肝炎病人，以及先前曾經接受過治療之基因型第 1-6 型慢性 C 型肝炎病人兩大類。如果進一步依據病人先前曾經接受過的療法，又可將之細分為三類：(1)曾接受過 interferon、pegylated interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 者；(2)曾經接受過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑者；(3)曾經接受過 NS5A 抑制劑者。依照病人是否具有肝硬化、是否接受過治療，以及先前接受的療法為何，各有不同的 glecaprevir/pibrentasvir 療程。

^{uu} 廠商送審資料原文「患者曾經接受過含以下成分藥物療法：NS5A 抑制劑；未曾接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (PI) 治療」。

基於本案藥品截至 2018 年 1 月 26 日止，我國食品藥物管理署(TFDA)尚未正式公告其適應症與仿單內容^{vv}，而歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局公告之仿單，針對先前曾經接受過治療的病人，在使用本案藥品時建議的內容不盡相同。

美國食品藥物管理局額外准許曾經接受過 NS5A 抑制劑或 NS3/4A 蛋白酶抑制劑之基因型第 1 型病人得以使用本案藥品。然本案建議者於送審資料中所呈現之建議給付條件，似乎超越美國食品藥物管理局所建議者，進一步增加「患者曾接受過 NS5A 抑制劑；之前有或無接受 NS3/4A 蛋白酶抑制劑治療」之族群^{ww}。

於此情況下，本中心僅能依據目前健保署最新公布之「C 型肝炎全口服新藥健保執行計畫[8]」條文中，「每位病人僅能選用一種治療組合並以給付一個療程為限」之限制條文，提出本案藥品之療效參考品。

根據「C 型肝炎全口服新藥健保執行計畫」內容，目前已給付之慢性 C 型肝炎直接抗病毒藥物共有 7 種^{xx}藥物組合，可用於基因型第 1,2,4,5,6 型病人治療。基於本案申請藥品屬全基因型之直接抗病毒藥物，相關之療效參考品如下：

(1) 基因型第 3 型

因國內目前尚未給付可用於基因型第 3 型之直接抗病毒藥物，所以沒有合適的療效參考品。但是，根據系統性文獻回顧之搜尋結果，本案藥品與[合併 sofosbuvir,daclatasvir]、[合併 grazoprevir,elbasvir,sofosbuvir]、[合併 ombitasvir,paritaprevir / ribavirin,sofosbuvir]等療法之療效表現相近^{yy}。

(2) 基因型第 1,2,4,5,6 型

目前國內已給付之直接抗病毒藥物療法中，與本案藥品具有相同作用機轉者為「Zepatier±ribavirine」與「合併 Daklinza,Sunvepra」兩種療法，惟並無相關直接/間接比較實證資料可以參考。

根據目前可以獲得之實證資料，僅 CERTAIN 試驗之研究對象完全為亞裔族群之基因型第 1,2,3 型慢性 C 型肝炎日本病人，且包含活性對照組為我

^{vv} 目前唯一可以獲得的資訊，為廠商送審資料中衛生福利部之函文影本，內容陳述 Maviret 適應症為「Glecaprevir/Pibrentasvir 適用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒(HCV)基因型 1、2、3、4、5、或 6 之感染」。仿單仍在核定中。

^{ww} 詳見廠商送審資料之「Maviret 健保給付申請資料摘要」章節之 1/7 頁，第 3 點「建議給付規範」之第 2 張表格。

^{xx} 七種藥物組合為「合併 viekirax,exviera,ribavirin」、「zepatier±ribavirin」、「合併 daklinza,sunvepra」、「合併 viekirax,exviera」、「harvoni±ribavirin」、「合併 sovaldi,ribavirin」、「zepatier」。

^{yy} 療效表現相近之結論非源自直接比較或間接比較分析結果，係將不同療法各自之臨床試驗數據交互評比之結果。

國已給付之療法「合併 Sovaldi, ribavirin」與「Viekirax」。試驗結果顯示，本案藥品表現不劣於活性對照組。

綜上，本組建議選擇「合併 Sovaldi[®], ribavirin」與「Viekirax[®]」為主要之療效參考品。值得注意之處是，CERTAIN 試驗中亦納入 33 位曾經接受過一次直接抗病毒藥物之基因型第 1,2 型病人，他/她們達到持續病毒學反應(SVR12)的比例為 93.9%(31/33)。而參加 ENDURANCE I、II 及 SURVERYOR II 試驗的 79 位台灣受試者，皆為未曾接受過直接抗病毒藥物治療之病人。

2. 相對療效與相對安全性

根據本中心之電子資料庫文獻搜尋結果我們瞭解到，目前與本案相關之主要第 II、III 期臨床試驗共有 15 項，即 SURVERYOR(I、II)、MAGELLAN(I、II、III)、CERTAIN(I、II)、ENDURANCE(I、II、III、IV)與 EXPEDITION(I、II、IV、V)試驗，用以證明 Maviret 的療效及安全性。這些試驗中，僅 CERTAIN 為完全在日本執行研究對象為日本人的試驗，其餘都是多國多中心的臨床試驗，研究對象為慢性 C 型肝炎成年病人。MAGELLAN 試驗則納入曾接受過直接抗病毒藥物治療的病人。

歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局所審核者，為 SURVERYOR(I、II)、MAGELLAN(I)、ENDURANCE(I、II、III、IV)與 EXPEDITION(I、IV)等九項試驗，總試驗人數 2369 人。在台灣，共有六家臨床試驗中心參與 ENDURANCE I、II 及 SURVERYOR II 等三項試驗，總受試人數 79 人^{zz}。

基於 C 型肝炎病毒基因型存在高度地域性差別，故而，本章節將以「EMA 與 USFDA 審查的九項試驗」與「在日本進行的 CERTAIN 試驗」兩個部分，重點摘要所有蒐集到的資訊以供參考。

(1) EMA 與 USFDA 審查的九項試驗

EMA 與 USFDA 所審核者，為 SURVERYOR(I、II)、MAGELLAN(I)、ENDURANCE(I、II、III、IV)與 EXPEDITION(I、IV)等九項第 II、III 期臨床試驗，共有 2369 位慢性 C 型肝炎病人接受至少一劑試驗藥物治療。104 位(4.4%)重度腎功能損傷(severe renal impairment)病人被納入 EXPEDITION-4 試驗。

各項試驗分別探究 glecaprevir/pibrentasvir 用於不同基因型、不同肝功能狀態、不同治療史之慢性 C 型肝炎病人的療效及安全性表現。試驗藥物 glecaprevir/pibrentasvir 皆以 300/120mg 每日一次劑量給予，治療時間 8 週~16 週。主要療效指標為治療 12 週後的持續病毒反應(SVR 12)比例。

^{zz} 本章節內，台灣病人參與試驗之相關資訊皆源自廠商送審資料。

試驗結果顯示，受試者以基因型第 1 型、第 3 型與第 2 型為前三高。男性占 55.6%、白人占 80.2%、亞裔占 11.5%(272 人)。受試者年齡(中位數)為 54 歲(範圍 19-88 歲)，小於 65 歲者占 86.2%。先前未曾接受過治療者約占七成。87% 受試者沒有肝硬化。受試者 IL28B 基因出現 CC 核苷酸基因配對的比例約 32%。

總結來說，不同基因型受試者達到持續病毒反應的比例在 91%~100% 之間，詳細數據列於表七。台灣受試者的表現與主要試驗結果相當。值得注意之處有二，其一，針對過往被視為較難治的基因型第三型，在經過 8 或 12 週治療後，達到持續病毒反應的比例相當顯著，分別為 97%(177/183)與 99%(258/261)，復發比例則以治療 8 週組略高(2.7% vs. 0.8%)；其二，基於 MAGELLAN-1 試驗樣本數少，使得 glecaprevir/pibrentasvir 用於曾經接受過直接抗病毒藥物治療族群的療效，存在某些不確定性。針對不同年齡、種族或性別的次族群分析皆未呈現顯著差異。重度腎功能損傷病人的試驗結果亦與主要試驗分析結果方向一致。

在藥物安全性分析部分，2369 位受試者中，包含 104 位重度腎功能受損需要洗腎的病人以及 308 位肝硬化病人。整體而言，沒有特別需要注意之處。嚴重不良事件(severe AEs)與重度不良事件(serious adverse event, SAE)發生的比例皆低，分別為 2.9%與 2.1%。0.4% 受試者因為試驗藥物退出試驗。最常見的不良事件為疲勞、頭痛、胃腸不適等。台灣受試者的表現與主要試驗一致或較低。

(2) 在日本進行的 CERTAIN 試驗

CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 試驗為公開標籤、多中心之第三期臨床試驗，用以評估每日一次 glecaprevir/pibrentasvir (300/120mg)，在治療日本 C 肝病人的療效與安全性表現。兩項試驗皆由廠商支持完成。

CERTAIN-1 試驗分為兩個子研究。子研究 1 納入未曾接受過直接抗病毒藥物治療、基因型第 1 型之慢性 C 型肝炎病人，不具肝硬化、沒有 NS5A Y93H 基因型變異，腎絲球濾過率 $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 者，以 2:1 比例，被隨機分派接受為期 8 週的 glecaprevir/pibrentasvir 組(A 組)治療，或者，接受為期 12 週的 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 組(B 組)治療。具有 Y93H 基因變異者，則被分派至 A 組。子研究 2 則納入未曾接受過直接抗病毒藥物治療、基因型第 1 型之慢性 C 型肝炎病人，具有代償性肝硬化，腎絲球濾過率 $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 者，給予 12 週的 glecaprevir / pibrentasvir 治療。除此之外，亦納入基因型第 1 型以外之其他基因型、具有肝硬化或腎絲球濾過率 $< 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的病人。針對不具肝硬化的病人，主要療效指標為 glecaprevir/pibrentasvir 8 週治療組病人的持續病毒學反應，不劣於 ombitasvir / paritaprevir / ritonavir 12 週治療組病人的表現，並以排除具有 NS5A Y93H 基因型變異病人之意圖治療族群(intention-to-treat, ITT-PS)為分析範圍。對具有代償性肝硬化的病人，主要療效指標則為意圖治療族群(ITT)

中，達到持續病毒學反應的比例。

CERTAIN-2 試驗主要納入不具有肝硬化的基因型第 2 型慢性 C 型肝炎病人，以 2:1 的比例，被隨機分派接受為期 8 週的 glecaprevir/pibrentasvir 治療(A 組)，或者，接受為期 12 週的 sofosbuvir (400mg 每日一次) + ribavirin (600-1000mg[按照公斤體重]每日兩次)治療(B 組)。針對不具肝硬化的病人，主要療效指標為在意圖治療族群中，glecaprevir/pibrentasvir 8 週治療組病人的持續病毒學反應，不劣於合併 sofosbuvir,ribavirin 12 週治療組病人的表現。對具有代償性肝硬化的病人，主要療效指標為意圖治療族群中，達到持續病毒學反應的比例。

總結來說，兩項試驗之合併分析可以獲得以下六點結論^{aaa}。

- A. 針對不具肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療之基因型第 1、2 型受試者，包含 10 位重度腎功能損傷受試者，沒有出現任何病毒學失敗案例，達到持續病毒學反應(SVR12)的比例分別為 99.2%及 97.9%。
- B. 針對具代償性肝硬化、未曾接受過直接抗病毒藥物治療之基因型第 1 型(38 人)及第 2 型(20 人)受試者，包含 2 位 2b 基因亞型之重度腎功能損傷受試者，達到持續病毒學反應的比例皆為 100%。
- C. 基因型第 3 型受試者達到持續病毒學反應的比例為 83.3%。
- D. CERTAIN-1 試驗納入 33 位基因第 1、2 型，曾接受過至少一次直接抗病毒藥物治療失敗的受試者，他們達到持續病毒學反應的比例為 93.9%(31/33)。
- E. 針對抗藥性的分析結果顯示，無論是否曾經接受過直接抗病毒藥物治療，受試者進入試驗時的基因多型性狀態並未影響 glecaprevir/pibrentasvir 的治療結果。
- F. 受試者進入試驗時的生活品質評估分數高。glecaprevir/pibrentasvir 治療對於受試者生活品質造成正向的影響。而且，這樣的結果根據受試者肝硬化狀態、年齡、腎功能狀態等基礎值校正後，仍舊維持相同的趨勢。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大

於民國 107 年 1 月 26 日公告。委員會建議給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於成年慢性 C 型肝炎治療，給付範圍同上市許可適應症^{bbb}，惟此建議僅在廠商同意調降價格，且其價格不得超過現行已給付藥品之最低

^{aaa} 兩項試驗之合併分析結果如表八、九所示。

^{bbb} 根據會議記錄，glecaprevir-pibrentasvir (Maviret)在加拿大的上市許可適應症為“for the treatment of adult patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1,2,3,4,5, or 6 infection with or without compensated cirrhosis, including patients with HCV genotype 1 infection who were previously treated with either a regimen of NS5A inhibitor or with a NS3/4A protease inhibitor but not both classes of inhibitors.”[17]。

價時始成立。值得注意之處是，CADTH 委員會同意給付之範圍，不包括先前曾接受過 NS3/4A 抑制劑和 NS5A 抑制劑治療的基因型第 1 型病人。

(2) 澳洲

於 2017 年 7 月公告。PBAC 委員會同意在廠商進行風險分擔方案，且 glecaprevir / pibrentasvir 之給付，包含給付上限與超支返還方案，需與已給付用於 C 型肝炎治療之其他直接抗病毒藥物相同情況下始給付。值得注意之處是，廠商此次提出之給付範圍，不包括先前曾接受過 NS5A 抑制劑治療的病人，所以，委員會同意給付之範圍亦未涵蓋此一族群^{ccc}。

(3) 英國

於 2018 年 1 月 24 日公告。NICE 建議給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於成年慢性 C 型肝炎治療，給付範圍同上市許可適應症^{ddd}，惟此建議僅在廠商同意將價格調降至與現行已給付藥品相同或更低時始成立。值得注意之處是，委員會同意給付之範圍，不包括先前曾接受過 NS3/4A 抑制劑和/或 NS5A 抑制劑治療的病人。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

針對「glecaprevir/pibrentasvir 用於慢性 C 型肝炎治療」此一研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“glecaprevir”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之文獻，共獲得 164 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入六篇文獻及一篇研討會摘要進一步彙整。基於此次系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及囿限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

^{ccc} 2017 年 12 月 21 日 TGA 核准 glecaprevir/pibrentasvir(Maviret)在澳洲上市，適應症內容為“Maviret in indicated for the treatment of adults patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1,2,3,4,5 or 6 infection with or without compensated cirrhosis. This includes patients with HCV genotype 1 infection who were previously treated with either a regimen of an NS5A inhibitor or with an NS3/4A protease inhibitor but not both classes of inhibitors.”[19]

^{ddd} 在英國，glecaprevir-pibrentasvir (Maviret)的上市許可適應症為“for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in adults。這項適應症包含基因型 1-6 型病人，具有或不具有代償性肝硬化的病人，先前未曾接受過治療的病人，先前曾經接受過干擾素或者[sofosbuvir+ribavirin]治療的病人。這項適應症不包含先前曾經接受過 NS3/4A 抑制劑和/或 NS5A 抑制劑的病人[20]。

總結摘要

發表於 2016-2017 年間的兩篇系統性文獻回顧，皆針對慢性 C 型肝炎基因型第 3 型病人的治療進行分析。臨床試驗的結果顯示，[合併 sofosbuvir,daclatasvir]、[合併 grazoprevir,elbasvir,sofosbuvir]、[合併 ombitasvir,paritaprevir / ribavirin,sofosbuvir]、[合併 glecaprevir,pibrentasvir] 等療法皆有良好的療效表現(SVR12 \geq 90)。觀察性研究的數據雖然沒有臨床試驗數據亮眼，但是基本上與其方向一致^{eee}。

發表於 2017 年的四篇臨床試驗文獻與一篇研討會摘要，主要呈現在日本執行之 CERTAIN-1 與 CERTAIN-2 試驗結果。總結已於「相對療效與安全性」章節呈現，此處不再贅述。

^{eee} 各種療法的臨床試驗與觀察性研究數據如附錄表三所示。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2018 年 1 月 26 日公告。
PBAC (澳洲)	2017 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2018 年 1 月 24 日公告[TA499]。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)於 2017 年 11 月 13 日公告一份相關醫療 科技評估報告。
電子資料庫	CRD/ INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 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。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [19]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2018 年 1 月 26 日的相關評估報告中建議 Maviret® (glecaprevir/pibrentasvir) 用於成年慢性 C 型肝炎治療基因型 1-6 型，包含基因型 1 型曾接受過 NS5A 抑制劑或 NS3/4 蛋白酶抑制劑治療者。惟廠商同意調降價格或其價格不得超過現行已給付之直接作用抗病毒藥品 (direct-acting antiviral agent, DAA) 時方能給付。

此次申請，廠商原本所提的價格為 \$797.62 美元/天 (3 錠)，爾後於審核期間

自行降價 10% 至 714.29 美元/天。

該廠商所執行的成本效益分析其參考品為已給付的 sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/ledipasvir、glecaprevir/elbasvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir，和 sofosbuvir/ribavirin。由於沒有和參考品相關的間接比較試驗，只有單組比較的試驗，故模型中使用的療效參數來自非可比較的試驗。廠商使用具有 13 個的健康狀態馬可夫模型模型結構允許患者能在肝硬化（F0-F3）或代償性肝硬化（F4）的狀態下進入模型。在基礎值分析（base-case analyses）使用兩種方法，其一為組合分析法（portfolio approach）來反映 HCV 的泛基因型族群，另一種為分段分析法（segmented approach），將個別病患族群納入，像是基因型 1 型、非肝硬化和未曾接受治療患者等次族群。結果指出在組合分析法中，glecaprevir/pibrentasvir 比起參考品具優勢，而分段分析中，未曾接受治療的非肝硬化患者，使用 glecaprevir/pibrentasvir 才具有成本效益。未曾接受治療的肝硬化患者的效益則為區間，和 sofosbuvir/velpatasvir 相比，用於基因型 2, 4, 6 時不具優勢，用於基因型 1, 3 時具優勢。

針對廠商所提出之藥物經濟評估，共同藥物審查部門（Common Drug Review, CDR）提醒該內容具有以下幾項限制：

- (1) 廠商所提交的組合分析應該是無效的，由於 glecaprevir/pibrentasvir 所核准的適應症是根據各基因型是否接受過治療和是否肝硬化，因此重點應該是在分段分析的結果。
- (2) glecaprevir/pibrentasvir 的臨床證據上有 2 點具不確定性：
 - 療效參數來自非比較性試驗。
 - 次族群中 100%SVR 率的樣本數很小且具有不確定性，這些估計值未被適當的解釋。
- (3) 先前接受過 NS3/4A 蛋白酶抑制劑或 NS5A 抑制劑治療的基因型 1 型患者的療效參數是來自沒有經設計或足夠效力的臨床試驗。同一分析中的 GZR / EBR 療效也是來自未經核可劑量的研究。

CDR 最後認為，即使存在以上限制和不確定性，但結果顯示在 glecaprevir/pibrentasvir 在基因型 1 型患者和無論是否接受過治療沒有肝硬化的基因型 2 型患者中，基於較短的治療時間更具成本效益。而基因 3 型患者可能需要高達 12% 的降價以達到成本效益。由於提交的數據有限，因此對於基因型 4, 5 或 6 患者的成本效益沒有結論。

2. PBAC（澳洲）[20]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2017 年 7 月的評估報告中建議給付 Maviret[®]（glecaprevir-pibrentasvir）於治療成人慢性 C 型肝炎病毒（HCV）感染。

廠商以成本最小化分析和等價劑量（equi-effective doses）進行經濟分析，比較品為 sofosbuvir/velpatasvir 複方。委員會針對廠商所執行的分析進行以下評論要點：

- (1) PBAC 接受諮詢委員(PSCR)所建議，假設 glecaprevir/pibrentasvir 用於曾經接受 NS5A 抑制劑治療患者的成本效益和目前已給付的 DAA 是相似的論點。
- (2) 經濟評估次委員會(Economics Sub-Committee, ESC) 也注意到曾經接受過 NS5A 抑制劑治療的患者的成本效益尚未被驗證。

glecaprevir/pibrentasvir 在每病患療程的治療價格部分，廠商預計其成本當於 sofosbuvir/velpatasvir 治療 12 周的價格，故提出此價。最後 PBAC 決議在與廠商進行風險分擔下同意給付，但未涵蓋曾經接受過 NS5A 抑制劑治療的患者。

3. NICE（英國）[3]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）在 Maviret[®]（glecaprevir-pibrentasvir）的相關評估報告中，建議惟有廠商同意提供相較商業藥品保險部門（commercial medicines unit）相同或較低的價格下，方能給付 glecaprevir/pibrentasvir 用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒（HCV）感染，但不包括先前曾接受過 NS3/4A 抑制劑和/或 NS5A 抑制劑治療的患者。

該報告認為此申請包含所有族群的成本效益分析結果是低於 NICE 可以接受的閾值內，因此建議給付。給付價格為 12,993.66 英鎊/包。8 週療程的價格為 25987.32 英鎊，12 週為 38,980.98 英鎊，16 週為 51,974.64 英鎊。該廠商已同意達成全國性的降價協議。

廠商的模型假設疾病的自然史包括分為無肝硬化（細分為纖維化嚴重程度）和代償性肝硬化，和其他 NICE 的 C 型肝炎評估報告相似，經實證審查小組（Evidence Review Groups, ERG）過評估後，委員認為該模型的結構是可以接受的。

廠商使用單組間接比較（naive indirect comparison）進行

glecaprevir/pibrentasvir 和相關參考品的比較。由於缺乏 glecaprevir/pibrentasvir 和參考品可比較的試驗數據，且傳統的間接治療比較是不可行的，因此廠商模型的持續性病毒反應 (sustained virological response, SVR) 比率是來自隨機對照試驗。該廠商過去在 NICE 的 sofosbuvir/velpatasvir 評估報告中也使用相同的參考品 SVR 率。此直接作用抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的 SVR 率在試驗中和 glecaprevir/pibrentasvir 相似。證據審查小組認為此方法會面臨結果與觀察性研究相關的偏差風險，造成廠商模型在估計療效上對結果產生不確定性。

廠商在成本效益模型的基礎值分析 (base-case analyses) 所使用的效用值數據來自使用 EQ-5D 臨床試驗，平均 SVR 增量效用值小於先前 NICE 的 C 肝評估報告所用研究數據。在實證審查小組評估此效用值的影響後，指出此方式對結果是沒有影響的。因此委員會接受廠商的基礎情況 (base-case) 效用值估計，但強調未來 C 肝評估報告，如果該效用值來自臨床試驗，則不再被考慮接受。

最後，委員會認為在以保密折扣價格下，glecaprevir/pibrentasvir 和參考品比較，結果顯示 glecaprevir/pibrentasvir 是所有組中最具有成本效益的治療方法 (每獲得一個 QALY 的 ICER 值持續低於 20,000 英鎊)，建議可被收載入 NHS 下使用。雖然委員指出廠商在未接受過治療的基因第 4 型無肝硬化患者的敏感度分析模型結果具有不確定性，但委員也意識到此次族群分析結果是因為樣本數少所致。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [21]

蘇格蘭藥物委員會 (The Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2017 年 11 月 13 日發布評估報告，建議 Maviret[®] (glecaprevir/pibrentasvir) 可用於治療成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染，但不包含曾經接受過 NS5A 抑制劑治療的患者。SMC 考慮到本品具成本效益，對於病人藥品可近性方案 (Patient Access Schemes, PAS) 是有幫助的，因此該份建議是基於蘇格蘭全民健保 (National Health Service, NHS) 的病人藥品可近性方案持續可用下，或在相同或更低給付價格下而給的建議。

廠商以成本效用分析方法，針對 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1 至 6 型患者，進行 glecaprevir/pibrentasvir 和參考品的比較。納入分析的患者依先前治療，須符合曾接受干擾素治療及肝硬化狀態的條件。

執行終生馬可夫轉移模型 (lifetime Markov state transition model)，該模型分成兩階段，第一階段為治療初期，分為纖維化嚴重度和持續性病毒反應 (sustained

virological response, SVR)。接著病人即進入第二階段，也就是治療後期，以模擬自然疾病進展和獲得病患的長期結果，該階段包括 SVR、代償性肝硬化及失代償性肝硬化、肝細胞癌、肝移植和死亡等健康狀態。驅動模型的關鍵療效變項為 SVR，當病患達到 SVR 開始進入肝硬化階段時，仍有發展至失代償性肝硬化和肝細胞癌狀態的風險。此模型結構將非肝硬化病患分為輕度和重度的次族群。比較品參數的部分來自單組間接比較 (naive indirect comparison)，而模型中的健康狀態轉換的轉換率及所有狀態的效用值，來自其他已發表文獻，並與其他醫療科技評估大致相符。各健康狀態成本主要來自公開資料，也與其他經濟模型中使用的健康狀態成本相似。

廠商申請 glecaprevir/pibrentasvir 納入病人藥品可近性方案 (PAS)，經病人藥品可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估認為可接受後，由蘇格蘭全民健保 (NHSScotland) 實施。廠商提供 glecaprevir/pibrentasvir 的價格折扣，新藥管理委員會 (New Drugs Committee, NDC) 會在決策時，以此作為 PAS 中的比較價格。從遞增分析的結果可見，第 1 型和第 4 型患者使用 glecaprevir/pibrentasvir 和 glecaprevir/elbasvir 比較，具絕對優勢 (dominant)。

委員會認為此分析具有以下幾點不確定性：

- 此分析使用所有基因型的單組間接比較，由於 SVR 的任何變化對於結果是非常敏感的，故在比較新方案相對於現有方案上，相對療效具有不確定性。在許多小組下，其結果收益相當小且不確定，因此增量成本可能被視為是成本最小分析 (cost-minimization analysis, CMA) 的結果。
- 基因第 4,5 和 6 型的分析數據來自小樣本族群，由於蘇格蘭和歐洲這些基因型的盛行率低，這也是所有基因第 4-6 型申請案件中共有的問題。
- 基因第 2 型病患以長效干擾素 (pegylated interferon) 合併雷巴威林 (ribavirin) 治療的療效來自合併許多研究結果。然而，C 型肝炎的國家指引中指出，以長效干擾素合併雷巴威林治療可達到 90% 以上的持續病毒反應 (SVR)，增加遞增成本效果比值 (ICERs)。

除了上述提及之不確定性外，顯示本品仍具有經濟效益。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法

說明如下：

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

Population	納入條件：chronic hepatitis C virus
Intervention	glecaprevir-pibrentasvir
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 12 月 15 日，以 (關鍵字) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表四。

(2) 搜尋結果

經前述搜尋策略於文獻資料庫進行搜尋，僅在 Embase 查獲一篇研討會報告，相關內容摘要如下：

Saab 的研究[31]以馬可夫模型進行成本效用分析，比較 C 型肝炎病毒(HCV) 基因型 1 至 6 型患者中以 glecaprevir/pibrentasvir 和其他標準治療策略下的成本效益、經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY)、持續性病毒反應 (sustained virological response, SVR) 和致死率等結果。

研究者建立一個兩階段馬可夫模型，第一階段為肝纖維化程度，分成 5 種狀態 (F0, F1, F2, F3, F4)；第二階段為嚴重度，以是否達到 SVR 做定義，未達到 SVR 者假設會與未接受治療病患有相同的肝病進展風險。循環週期為一年，評估期間為終身。若病患肝纖維化程度為 F0-F3 且達到 SVR，則被假設為治癒或未進展至晚期肝病期，而代償性肝硬化的病患會被假設即使達到 SVR 後仍有發展肝細胞癌的風險。模型中的第 1 型患者的轉換率參數來自先前已發表的成本效果研究，而其他基因 2-6 型則是以第 1 型加權所估計。

治療的參考比較品，治療策略一：第 1,4 型為 sofosbuvir/ledipasvir，第 2, 3, 5, 6 型為 sofosbuvir/velpatasvir。治療策略二：第 1,4 型為 grazoprevir/elbasvir，第 2, 3, 5, 6 型為 sofosbuvir/velpatasvir。

研究結果顯示：在所有基因型中，以 glecaprevir/pibrentasvir 治療比起策略一和策略二，有較高的 SVR 率（98.6% vs 96.0% vs 96.1%），且在增加終身 QALY 上屬於絕對優勢（dominant）（18.2 vs 18.1 vs 18.1），在終身花費的部分也比較少（\$34,703 vs \$80,169 vs 67,832）。而在願付價格閾值曲線下，屬最符合成本效益的治療選項。因此研究者認為，glecaprevir/pibrentasvir 具有絕對成本效益優勢，並可被考慮做為所有基因型 C 型肝炎病毒感染的治療。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

六、疾病負擔與財務影響

（一）疾病負擔

根據疾管署資料顯示，感染 C 型肝炎病毒後，約 70%-80% 會演變成慢性肝炎，慢性 C 型肝炎患者，約 5-20% 於 20-30 年間可能演變為肝硬化，約 1-5% 死於慢性肝炎的併發症（肝硬化與肝癌）[32]。在台灣的肝癌病患中，約三成有 C 型肝炎病毒感染[33]。根據衛福部公告之 2016 年國人死因統計結果，惡性腫瘤（癌症）續居十大死因之首，其中十大癌症依照死亡率排名，肝癌居主要癌症死因第二，其死亡率為每十萬人口 35.5 人，其中大約有 90% 是慢性肝炎的後遺症。而慢性肝病及肝硬化則在十大死因排名居第十，死亡率為每十萬人口 20.1 人[34]。

病管制署就全國 15 歲以上人口研究調查顯示，國人 C 型肝炎的盛行率為 3.87%，但過去調查顯示臺灣 C 型肝炎盛行率有區域差異，個案多集中在中南部沿海地區。C 型肝炎病毒的基因型分布以 1b 型最多，約占 50-70%，其次為 2a，約占 30%[32]。

（二）財務影響

依據本案建議者所提供財務影響分析，預估若 Maviret[®]

(glecaprevir/pibrentasvir) 納入健保給付，用於「成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1, 2, 3, 4, 5, 6 之感染」，預估 2018 年至 2022 年將有 6264 位至 13,000 位符合其給付條件並接受本品治療。以目前健保給付 C 型肝炎全口服用藥計畫的療程支付價格計算，本品年度藥費約 16 億至 32 億元。由於本品將取代現有健保給付市場之藥品，因此預估本次提案對未來五年健保之財務影響，第一年節省 2,800 萬至第五年節省 5,700 萬元的支出。

建議者提出本品納入健保給付用於成人慢性 C 肝基因型 1-6 型的財務影響分析所採用的主要假設及理由臚列如下：

1. 臨床使用地位：建議者建議本品用於無肝硬化或伴隨代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 成人之慢性 C 型肝炎病毒基因型 1-6 型感染。而在此條件族群下，健保給付市場已有 Viekirax/Exviera、Daklinza/Sunvepa、Sovaldi、Harvoni、Zepatier 等藥品，給付於 1, 2, 4, 5, 6 型的患者，預期本品將取代部分現行藥品給付市場，屬取代關係。
2. 病人數推估：以健保目前編列於 C 型肝炎全口服新藥之專款額度，以第一階段條件的 8,000 人和第二階段開放的 9,000 人，全年共計 17,000 人。
3. 使用人數推估：建議者將健保年度使用直接作用抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA) 的使用人數依各病毒基因型族群的本土流行病學分布後分 1, 2, 4, 6 和其他型[35]。假設本品給付後，根據建議者自行預估的 DAA 市占率，第 1 型使用 DAA 中，本品市占率從第一年 20% 上升至第五年 60%，逐年取代 Viekirax/Exviera、Daklinza/Sunvepa、Zepatier 和 Harvoni。使用 DAA 者中的第 2、4 及 6 型，本品市占率皆為第一年 40%，第二至五年為 90%，分別取代 Sovaldi、Harvoni、Zepatier。而其他基因型(含第 3 型和混合型)者，尚未給付使用 DAA，因此收載本品後市占率為 100%。據此預估 2018 至 2022 年使用本品人數為第一年 6,264 位至第五年 13,000 位。
4. 本品年度藥品費用：由於目前台灣健保給付 DAA 是依據療程給付，單一療程給付價為 249,984 元。建議者根據本品使用人數推估，用於 C 型肝炎全基因型的未來五年年度藥費，約為 16 億至 32 億元間。
5. 被取代藥品年度費用：目前在健保 C 型肝炎全口服新藥的專款額度下，單一療程給付價格固定，因此在收載本品前、後的藥費部分沒有影響，因此建議者並無特別呈現被取代藥品年度藥費的部分。
6. 整體本品醫療費用的節省：在整體醫療費用節省的部分，建議者就本品在「門診相關檢查、檢查費」及「副作用處理費」上，預估可能節省醫療費用。以 DAA 病毒基因型檢測費為 2,450 元/次、各門診診察費 260 元/次、藥事服務費 75 元/次和各 DAA 副作用處理費用等進行估算。隨患者是否肝硬化有不同療程時間所產生的回診次數、病毒量檢查次數的差異也包含在估算中。而副作用發生率來自建議者自行的臨床試驗數據，相關費用是根據 2011 年至 2013 年健保資料庫分析結果。因此，健保在收載本品後，預估未來五年於「門診

相關檢查、檢查費」節省第一年 1,700 萬至第五年 3,500 萬，於「副作用處理費」節省第一年 1,100 萬至 2,200 萬元。

7. 財務影響：建議者預估本品納入健保後將可逐步取代現有治療組合，以新情境為收載本品用於「成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1, 2, 3, 4, 5, 6 之感染」推估其未來五年整體健保支出約為 43 億 3,400 萬元至 43 億 500 萬元，扣除原情境下健保支出為 43 億 6,200 萬元後，故得出整體財務影響約為第一年節省 2,700 萬元至第五年節省 5,700 萬元，平均每位病患約可節省 4,400 元的健保支出。

本報告認為建議者財務影響分析之架構清楚、操作型定義明確，然而在許多參數上即使提供參考資料來源，仍具有不確定性。本報告針對建議者所執行的財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位：就建議者所提出的，將用於「成人慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 基因型 1, 2, 3, 4, 5, 6 之感染」的本品納入健保給付，本報告認為在此條件族群下，部分已有健保給付藥品，對財務影響為取代關係實屬合理。
2. 病人數推估：10 月份衛生福利部全民健康保險會決議將 2018 年 C 肝新藥預算增加到 42.7 億元，預計人數約為 1 萬 7 千人。故此部分建議者以健保目前編列專款額度下所開放的人數進行推估是合理的。然而，本報告是基於在假設未來給付人數不變的狀況下所做的推估。
3. 使用人數推估：建議者在此部分考慮各病毒基因型族群，將不同病毒基因型族群視為獨立市場，再根據本土流行病學分布及健保已給付的 DAA 市場進行估算。目前健保已給付 Viekirax/Exviera 和 Daklinza/Sunvepa，且在 2017 年 6 月新增 Zepatier，可使用於第 1 型和第 4 型患者。另在 2018 年 1 月起給付 Sovaldi 和 Harvoni，用於治療第 2、5、6 型患者。若本品給付通過後，將新增第 3 型及其他型患者納入給付範圍。建議者依本土流行病學參數分布做市場分類，但第三型僅包含 3a (可分 3a, 3b, 3k 型)，除了可能低估外，此分類也可能不符現行健保給付市場而具有不確定性。然該文獻國際期刊多次引用 [36, 37]，且在第 3 型的相關研究資料缺乏的情況下，採用此篇文獻是目前最好的選擇。在 DAA 市占率的部分，由於不確定性高，本報告難以估計。若採建議者所提的分類架構與市占率估算下，預估 2018 至 2022 年使用本品人數為第一年 6,264 位至第五年 13,000 位。
4. 本品年度藥品費用：依目前健保給付 DAA 的單一療程給付價 249,984 元以及本品使用人數，據此推估用於 C 型肝炎全基因型的未來五年年度藥費，約為 16 億至 32 億元。
5. 被取代藥品年度費用：目前健保 C 型肝炎全口服新藥專款額度下的單一療程給付價格固定，因此收載本品前、後的藥費的並無影響。
6. 整體本品醫療費用的節省：建議者就本品在門診相關檢查費及副作用處理費用，預估可能節省的醫療費用。由於使用全口服新藥治療初期每 2 至 4 週需要

回診，之後每4週回診，因此本報告的醫療費用部分除了病毒基因型檢測、門診診察、藥事服務和副作用處理費外，亦包含「病毒量檢查費」，以每療程病毒量檢查費8,800元計算。回診次數、病毒量檢查次數係根據「健保署C型肝炎全口服藥給付執行結果報告」的數據進行估算。另外，建議者在計算副作用處理費的部分，財務衝擊表有誤植情形，在經本報告校正後，預估未來五年於「門診相關費用」第一年節省3,300萬至第五年節省3,600萬，於「副作用處理費」節省第一年節省1,300萬至第五年節省3,000萬元。

7. 財務影響：若本品納入健保後，估計於未來五年整體健保支出約為44億6,600萬元至44億4,600萬元。本品可能將逐步取代現有治療，並可能減少門診相關檢查費及副作用處理費用，對於健保整體的財務影響約為第一年節省4,600萬元至第五年節省6,600萬元
8. 本案在健保專款額度下，藥費並無造成財務影響，但仍具有不確定性，在此提出以下注意事項：
 - (1) 儘管根據目前台灣在第1型與第4型的治癒率超過9成，但藥品對於不同種基因型態的治癒率不盡相同。曾接受過治療的患者（experienced patient）之建議療程時間依基因型態不同，此部分會導致門診醫療費用估計上的不確定性，目前給付並未規範患者治療失敗後的藥物轉換使用。值得一提的是，第3型患者若曾接受過含干擾素、pegylated interferon、ribavirin 和/或 sofosbuvir 治療，使用本品的建議療程為16週。第3型並非先前健保給付對象，因此在臨床實務上可能曾接受其他藥品治療，然而本報告因資料限制，並未能將第3型患者獨立出來做醫療費用的估算。然而，第3型患者根據目前流行病學來看，僅約占C肝患者的3%[38]，對於財務影響不大。
 - (2) 在USFDA的Maviret®仿單中所標示的警語「HCV和HBV具共同感染風險」。正在接受或已經完成DAA治療，且未接受HBV治療的HCV/HBV共同感染患者，其HBV可再活化。因此建議在治療之前，需檢測患者是否目前或先前已有HBV感染，並且在治療期間以及治療後持續監控肝炎復發或HBV再活化的情形。美國肝病研究學會（AASLD）指南建議高危群檢測B型肝炎表面抗原（HBsAg）。根據過去文獻，台灣的HCV和HBV共同感染比例大約為10%[39]。此部分的費用由於目前「C型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」的藥物使用條件為：須參加「全民健康保險加強慢性B型及C型肝炎治療計畫」，故本報告並不另外估算檢測費用的部分。

七、經濟評估結論

本案在回顧加拿大、澳洲、英國和蘇格蘭等醫療科技組織相關報告後，皆指出以 Maviret[®] 治療成人泛基因型的 C 型肝炎具有成本效益優勢，建議納入給付，然而給付條件不盡相同，對於是否涵蓋「曾接受過 NS5A 抑制劑或 NS3/4 蛋白酶抑制劑治療者」的給付條件，各國自有不同規範。

在搜尋電子資料庫的相關文獻後，僅在 Embase 查獲一篇研討會報告，該成本效用分析研究顯示，Maviret[®]（glecaprevir-pibrentasvir）具有成本效益優勢，可被考慮做為所有基因型 C 型肝炎病毒感染的治療選項。

在財務影響方面，本報告認為建議者提供的財務影響分析架構大致合理，惟以流行病學基因型分類的市場和本品取代現有藥品的取代率具有不確定性。因目前健保 C 型肝炎全口服新藥有專款額度且單一療程給付價格固定，因此收載本品後，藥費並無影響。本報告重新估算本品納入給付後，對健保整體財務的影響，健保門診及檢查費用約為第一年節省 3,300 萬至第五年節省 3,600 萬，副作用處理費用約為節省第一年 1,300 萬至第五年節省 3,000 萬元，故健保整體的財務影響約為第一年節省 4,600 萬元至第五年節省 6,600 萬元。

參考資料

1. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Dec. 25th, 2017.
2. Prescription medicines: registration of new chemical entities in Australia. Therapeutic Goods Administration - Australian Government Department of Health.
<https://www.tga.gov.au/prescription-medicines-registration-new-chemical-entities-australia>. Published 2018. Accessed Jan. 24th, 2018.
3. Glecaprevir-pibrentasvir for treating chronic hepatitis C [TA499]. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta499/resources/glecaprevirpibrentasvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-pdf-82605095353285>. Published 2018. Accessed Jan. 24th, 2018.
4. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. World Health Organization.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1. Published 2016. Accessed Dec. 27th, 2017.
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. European Association for the Study of the Liver.
<http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>. Published 2016. Accessed Dec. 25th, 2017.
6. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C. The American Association for the Study of Liver Disease and the infectious Diseases Society of America Present.
https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_f.pdf. Published 2017. Accessed Dec. 25th, 2017.
7. Masao Omata¹, Tatsuo Kanda, Lai Wei, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int* 2016; 10: 702-726.
8. Seng Gee Lim, Alessio Aghemo, Pei-Jer Chen, et al. Management of hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region: an update. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 52-62.
9. WHO Global Hepatitis Report 2017. World Health Organization.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>. Published 2017. Accessed Dec. 25th, 2017.
10. Hepatitis C. World Health Organization.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Published 2017.

Accessed Dec. 28th, 2017.

11. 106 年度 C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=A4EFF6CD1C4891CA&topn=3FC7D09599D25979. Published 2017. Accessed Dec. 26th, 2017.
12. 謝佩真 郭, 卓文春, 廖永樑, 林靖南,. C 型肝炎病毒基因分型及其臨床重要性. *內科學誌* 2009; 20: 309-319.
13. Arnolfo Petruzzello, Samantha Marigliano, Giovanna Loquercio, Anna Cozzolino, Carmela Cacciapuoti. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(34): 7824-7840.
14. Collaborators TPOH. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015 : a modelling study *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161-176.
15. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol* 2015; 53(3): 967-972.
16. Christoph R Werner, Julia M Schwarz, Daniel P Egetemeyr, et al. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(35): 8050-8059.
17. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2018. Accessed Dec. 26th, 2017.
18. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-106 年版. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2017. Accessed Dec. 26th, 2017.
19. Common Drug Review - Glecaprevir / Pibrentasvir (Maviret). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0523_Maviret_complete-Jan-25-18.pdf. Published 2018. Accessed Jan. 26th, 2018.
20. Public Summary Documents - Maviret. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/glecaprevir-with-pibrentasvir-psd-july-2017.pdf>. Published 2017. Accessed Jan. 17th, 2018.
21. SMC Advice - glecaprevir/pibrentasvir (Maviret). Scottish Medicines Consortium.

- https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1278_17_glecaprevir_pibrentasvir_Maviret/glecaprevir_pibrentasvir_Maviret. Published 2017. Accessed Dec. 25th, 2017.
22. EMA Assessment Report - glecaprevir / pibrentasvir. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004430/WC500233679.pdf. Published 2017. Accessed Dec. 25th, 2017.
 23. Clinical Review(s) - glecaprevir/pibrentasvir. Center for Drug Evaluation and Research.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209394Orig1s000MedR.pdf. Published 2017. Accessed Dec. 28th, 2017.
 24. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2017.
 25. Kumada H., Watanabe T., Suzuki F., et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *Journal of Gastroenterology* 2017; 2017: 1-10.
 26. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017.
 27. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, et al. Integrated Resistance Analysis of CERTAIN-1 and CERTAIN-2 Studies in HCV Infected Patients Receiving Glecaprevir and Pibrentasvir in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2017.
 28. Kumada H, Chayama K, Mehta D, Pinsky B. Impact of hepatitis C treatment with glecaprevir + pibrentasvir on patient's health related quality of life: results from phase 3 certain trials. *Hepatology Conference: 68th annual meeting of the american association for the study of liver diseases, AASLD 2017 United states* 2017; 66(Supplement 1): 639A-640A.
 29. Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 722.
 30. Gimeno-Ballester V., Buti M., San Miguel R., Riveiro M., Esteban R. Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review. *Journal of Viral Hepatitis* 2017; 24(11): 904-916.
 31. saab S. Pan-genotypic hepatitis C treatment with glecaprevir/pibrentasvir

- achieves greatest improvements in quality-adjusted life-years and lifetime risk reductions in liver-related morbidity and mortality vs standards of care: a cost-utility analysis. AASLD LiverLearning. Published 2017. Accessed Jan 08, 2018.
32. 衛生福利部疾病管制署. 急性病毒性 C 型肝炎. Published 2017. Accessed Jan 08, 2018.
 33. 蔡毓洲, 蔡青陽. 慢性 C 型肝炎治療之新進展. *內科學誌* 2016; 27(1): 13-18.
 34. 衛生福利部統計處. 105 年死因統計. Published 2017. Accessed Jan 08, 2018.
 35. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2011; 31 Suppl 2: 61-80.
 36. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World journal of gastroenterology* 2016; 22(34): 7824-7840.
 37. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology* 2014; 61(1 Suppl): S45-57.
 38. Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, et al. Integrated Resistance Analysis of CERTAIN-1 and CERTAIN-2 Studies in HCV Infected Patients Receiving Glecaprevir and Pibrentasvir in Japan. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2017.
 39. Yeh ML, Hsieh MY, Huang CI, et al. Personalized Therapy of Chronic Hepatitis C and B Dually Infected Patients With Pegylated Interferon Plus Ribavirin: A Randomized Study. *Medicine* 2015; 94(42): e1837.

附錄

附錄一 全民健康保險給付規定[19] - 第 10 節抗微生物製劑 (C 型肝炎用藥)

10.7. 抗病毒劑 Antiviral drugs (98/11/1)

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

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 interferon-alfa 2a 或 interferon-alfa 2b 或 interferon alfacon-1 或 peginterferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2a 合併治療：

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

2. 療程依 Viral Kinetics 區分如下: (98/11/1)

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

10.7.5. Daclatasvir (如 Daklinza) 及 **asunaprevir** (如 Sunvepra) (106/1/24、106/5/15) :

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。

2. Daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1b 型成人病患，且需符合下列條件：
(106/5/15)

經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實等同 METAVIR system 纖維化大

於或等於 F3 之定義為：

I .肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) $\geq 1.81\text{m/sec}$ 。

II .Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。

3.使用前應檢測血液病毒非結構性蛋白 5A 處(NS5A)不具抗藥性病毒株者方可使用。

4.每人給付療程 24 週，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值(即下降未達 100 倍)者，應停止治療，給付不超過 6 週。

5.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物(direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

10.7.6. Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (如 Viekirax) 及 dasabuvir (如 Exviera) (106/1/24、106/5/15)：

1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。

2.Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型成人病患，且需符合下列條件：(106/5/15)

經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4)證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

I .肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) $\geq 1.81\text{m/sec}$ 。

II .Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值(即下降未達 100 倍)者，應停止治療，給付

不超過 6 週。

- (1)基因型 1a 型且無肝硬化者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。
 - (2)基因型 1a 型且具代償性肝硬化(Child-Pugh score A)者，需合併 ribavirin 治療，給付 24 週。
 - (3)基因型 1b 型且無肝硬化者或具代償性肝硬化(Child-Pugh score A)者，給付 12 週。
- 4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物(direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

10.7.7. Elbasvir/grazoprevir (如 Zepatier) (106/8/1)：

- 1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。
- 2.限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型或第 4 型成人病患，且需符合下列條件：

經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4)證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

- I .肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) $\geq 1.81\text{m/sec}$ 。
- II .Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值(即下降未達 100 倍)者，應停止治療，給付不超過 6 週。

- (1)基因型第 1a 型且治療前未帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株：

I .給付 12 週。

II .若為先前使用 interferon/ ribavirin/蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。

(2)基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 抗藥性相關多形性病毒株，需合併 ribavirin 治療，給付 16 週。

(3)基因型第 1b 型：

I.給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin/蛋白酶抑制劑合併治療失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。

(4)基因型第 4 型：

I.給付 12 週。

II.若為先前使用 interferon/ ribavirin 合併治療中發生病毒學失敗者，需合併 ribavirin 治療，給付 16 週。

4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物(direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

10.7.8. Sofosbuvir/ledipasvir (如 Harvoni) (107/1/1)：

1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。

2.限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患，且需符合下列條件之一：

(1)經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4)證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

I.肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) $\geq 9.5\text{Kpa}$ 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) $\geq 1.81\text{m/sec}$ 。

II. Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。

(2)基因型第 1 型或第 4 型之肝臟移植者。

3.給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值(即下降未達 100 倍)者，應停止治療，給付不超過 6 週。

(1)給付 12 週。

(2)下列情況需合併 ribavirin 治療，給付 12 週：

I.若為先前使用 interferon、ribavirin 且合併或未合併蛋白酶抑制劑治療失敗，且具代償性肝硬化(Child-Pugh score A)者。

II.肝功能代償不全(Child-Pugh score B 或 C)者。

III.無肝功能代償不全之基因型第 1 型或第 4 型肝臟移植者。

4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物(direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

10.7.9. Sofosbuvir (如 Sovaldi) (107/1/1)：

1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。

2.限使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 2 型成人病患，且需符合下列條件：

經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4)證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

I.肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) ≥ 9.5 Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) ≥ 1.81 m/sec。

II.Fibrosis-4 (FIB-4) ≥ 3.25 ，計算公式為 $[\text{Age}(\text{years}) \times \text{AST}(\text{U/L})] / [\text{Platelet count}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{U/L})}]$ 。

3.需合併 ribavirin 治療，每人給付療程 12 週，醫師每次開藥以 4 週為限。服藥後需定期監測病毒量，使用 4 週後病毒量未能下降超過二個對數值(即下降未達 100 倍)者，應停止治療，給付不超過 6 週。

4.限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物(direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。

附錄表一、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2018	20180102	#1 “glecaprevir”	18
PubMed 1950-2018	20180102	"ABT-493"[Supplementary Concept] OR "ABT-493"[All Fields] OR "glecaprevir"[All Fields]	33
Embase 1950-2018	20180102	#1 "glecaprevir"	118

附錄表二、電子資料庫文獻搜尋結果(依據發表年代先後順序排列)

作者 / 年代	研究主題	研究方法	研究結果	結論
系統性文獻回顧類				
Hosnieh Fathi 等人 2017 [29]	Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection” a large-scale systematic review	在 PubMed、Medline In-Progress、Embase 等電子資料庫搜尋，以英文發表於 2011 年 2 月至 2016 年 5 月間之研究。 P ：年齡 18 歲以上，具有慢性 C 型肝炎基因型第 3 型感染的病人。 I ：任何抗 C 型肝炎病毒藥物 C ：未設限 Q ：SVR4(試驗第 4 週之持續病毒反應比例)、SVR12、SVR24 等。 S ：過去五年發表之臨床試驗與觀察性研究，以及 2015 年 4 月至 2016 年 5 月間之研討會/醫學年會發表的相關研究等。	自 2186 篇文獻以及 65 篇灰色文獻中，篩選出 202 篇研究。詳細數據依照臨床試驗和觀察性研究分別呈現在附錄表三。 總結來說，臨床試驗的彙整結果顯示，[sofosbuvir + daclatasvir]、[glecaprevir + elbasvir + sofosbuvir]、[ombitasvir + paritaprevir/ribavirin + sofosbuvir]、[glecaprevir + pibrentasvir]等療法，在治療基因型第 3 型慢性 C 型肝炎病人皆有良好的療效表現 (SVR12≥90)。觀察性研究的分析結果，雖然並無臨床試驗的數據亮眼，但是基本上與其結果方向一致。	依據 SVR12 指標的分析結果，較新型的 DAAs 類藥物其療效表現較舊型為佳。Ribavirin 合併新型 DAAs 時(如 GLE+PIB、DCV+SOF)，對於改善 SVR12 的效益不若合併舊型 DAAs 時的效益。總結分析結果，DAA 類藥品應替換傳統 Peg-IFN 之療法，用於慢性 C 型肝炎基因型第 3 型病人的治療。
Vicente Gimeno-Ballester 等人 2016 [30]	Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3	在 PubMed、Medline、Embase 等電子資料庫搜尋，在 2016 年 5 月前以英文、西班牙文、法文、德文發表之研究。 P ：年齡 18 歲以上，具有慢性 C 型肝炎基因型第 3 型感染的病人。 I ：sofosbuvir、daclatasvir、ledipasvir、velpatasvir 等單方或合併療法。 C ：除干擾素外之抗 C 肝病毒藥物 Q ：SVR12(試驗第 12 週之持續病毒反應比例)。 S ：臨床試驗與觀察性研究，以及研討會/醫學年會發表的相關研究等。	電子資料庫中符合預先設定 PICOS 的文獻共有 323 篇。經過篩選共有 28 篇研究被納入進一步分析，包含 18 篇臨床試驗、3 篇觀察性研究、3 篇研究對象為失代償性肝硬化患者、4 篇研究為 HIV-HCV 合併感染病人，總病人數達 4068 位。 總結來說，針對有肝硬化的病人 [sofosbuvir + velpatasvir]12 週療法或 [sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin]12 週療法的治療成效，較 [sofosbuvir + ribavirin]24 週療法為佳。對於肝硬化失代償的病人，[sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin]12 週療法可以達到 85% 之持續病毒反應比例。	治療慢性 C 型肝炎基因型第 3 型的藥物發展迅速，在近期這類病人或許將不再被視為難治的族群。

附錄表三、治療慢性 C 型肝炎基因型第 3 型感染之系統性文獻回顧[29]

療法 ^a	SVR12 % [95%CI]			
	有肝硬化	沒有肝硬化	曾接受過治療	未曾接受過治療
含 daclatasvir+sofosbuvir 療法				
DCV+SOF+RBV				
臨床試驗	87.3[74.1,96.9] n=42	95.5[76.0,100.0] n=16	---	100.0[68.3,100.0] n=5
觀察性研究	77.3[70.9,83.2] n=186	83.3[41.4,100.0] n=6	74.4[66.7,81.6] n=139	100.0[86.1,100.0]n=12
DCV+SOF				
臨床試驗	62.5[44.9,78.6] n=32	97.4[93.2,99.8] n=136	90.8[79.6,98.4] n=55	91.7[87.9,94.9] n=328
觀察性研究	85.4[79.7,90.3] n=215	98.1[92.2,100.0] n=54	81.1[65.3,93.5] n=35	90.5[73.4,99.8] n=21
含 grazoprevir 療法				
GZR+EBR+SOF+RBV				
臨床試驗	---	---	---	---
觀察性研究	---	---	---	---
GZR+EBR+SOF				
臨床試驗	90.9[65.0,100.0] n=11	96.6[85.8,100.0] n=29	---	95.0[85.5,99.9] n=40
觀察性研究	---	---	---	---
含 ledipasvir 療法				
LDV+SOF+RBV				
臨床試驗	79.1[68.3,88.3] n=67	93.2[87.0,97.7] n=98	82.0[70.0,91.6] n=50	91.3[87.3,94.7] n=246
觀察性研究	64.9[52.0,76.8] n=57	---	70.9[54.0, 86.0] n=63	---
LDV+SOF				
臨床試驗	---	---	---	64.0[44.0,81.9] n=25
觀察性研究	40.0[1.8, 86.2] n=5	---	28.6[1.0, 68.2] n=7	---
含 ombitasvir 療法				
OBV+PTV/r+RBV				
臨床試驗	---	50.0[18.9,81.1] n=10	---	50.0[18.9,81.1] n=10
觀察性研究	---	---	---	---
OBV+PTV/r				
臨床試驗	---	9.1[0.0,35.0] n=11	---	9.1[0.0,35.0] n=11
觀察性研究	---	---	---	---
OBV+PTV/r+SOF+RBV				
臨床試驗	---	90.9[65.0,100.0] n=11	---	---
觀察性研究	---	---	---	---

^a 此處僅呈現我國已給付品項。DCV：daclatasvir；EBR：elbasvir；GLE：glecaprevir；GZR：grazoprevir；LDV：ledipasvir；OBV：ombitasvir；Peg-IFN：pegylated interferon；PIB：pibrentasvir；PTV：paritaprevir；RBV：ribavirin；r：ritonavir；SOF：sofosbuvir；

療法 ^a	SVR12 % [95%CI]			
	有肝硬化	沒有肝硬化	曾接受過治療	未曾接受過治療
OBV+PTV/r+SOF				
臨床試驗	---	100.0[81.7,100.0] n=9	---	---
觀察性研究	---	---	---	---
含 pibrentasvir 療法				
PIB+GLE+RBV				
臨床試驗	100.0[93.0,100.0]n=24	---	---	100.0[93.0,100.0]n=24
觀察性研究	---	---	---	---
PIB+GLE				
臨床試驗	100.0[93.0,100.0]n=24	94.6[88.5,98.7] n=89	66.7[5.9,100.0] n=3	98.0[92.9,100.0] n=80
觀察性研究	---	---	---	---
含 sofosbuvir 療法				
SOF+RBV				
臨床試驗	70.1[65.9,74.0] n=540	82.8[80.4,85.2]n=1039	77.2[73.0,81.2] n=430	81.1[79.0,83.1]n=1453
觀察性研究	49.3[40.8,57.7] n=144	81.9[74.7, 88.2] n=138	60.5[50.2,70.4] n=105	74.3[66.4,81.5] n=144
SOF				
臨床試驗	---	---	---	---
觀察性研究	---	---	---	---
含 pegylated interferon 療法				
Peg-IFN+RBV				
臨床試驗	43.6[35.1,52.4] n=140	75.4[69.3,81.2] n=256	---	69.1[67.4,70.9]n=2928
觀察性研究	63.9[60.0,67.7] n=713	77.8[74.8,80.7] n=845	49.4[43.1,55.7] n=257	63.3[62.6,64.1] n=16031
Peg-IFN				
臨床試驗	---	---	---	---
觀察性研究	---	---	---	---
Peg-IFN+SOF+RBV				
臨床試驗	94.3[90.0,97.7] n=201	94.0[87.4,98.7] n=119	70.9[63.7,77.7] n=170	99.1[94.8,100.0]n=133
觀察性研究	100.0[30.3,100.0]n=2	---	---	---
Peg-IFN+SOF				
臨床試驗	---	---	---	---
觀察性研究	---	---	---	---

附錄表四、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
Pubmed	2017.12.14	#1 glecaprevir-pibrentasvir #2 chronic hepatitis C virus #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis	0	0
EMBASE	2017.12.14	#1 glecaprevir-pibrentasvir #2 chronic hepatitis C virus #3 cost	1	1
Cochrane Library	2017.12.14	glecaprevir-pibrentasvir AND economic evaluation	0	0
CRD	2017.12.15	glecaprevir-pibrentasvir	1	0
INAHTA	2017.12.15	glecaprevir-pibrentasvir	0	0