

維取力 200 毫克膠囊 (Victrelis 200 mg capsule)

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	Victrelis	成分	boceprevir
建議者	美商默沙東公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東公司		
含量規格劑型	200 毫克/膠囊		
主管機關許可適應症	適用於與 peginterferon alpha 及 ribavirin 併用，藉以治療先前未曾接受治療或先前曾接受治療失敗之代償性肝病成人患者(18歲[含]以上)的慢性 C 型肝炎(CHC)基因第一型感染症。 (許可證候補待查)		
建議健保給付之適應症內容	用於曾接受peginterferon alpha及ribavirin併用治療，未達持續性病毒反應(sustained virologic response; SVR)之基因型第1型(genotype 1)慢性C型肝炎感染，且合併Metavir F3以上的顯著性肝纖維化(significant fibrosis) 或代償性肝硬化(compensated cirrhosis)成人患者(18歲[含]以上)		
建議健保給付條件	■無		
建議療程	每次 4 錠(800 mg)，每天三次(共 2,400 mg)		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分(複方)健保給付藥品		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：無合適之核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

相對療效實證來自於 SPRINT-2 試驗、RESPOND-2 試驗與 P05685 試驗結果。SPRINT-2 為一個安慰劑對照第 3 期試驗，評估 boceprevir 合併 peginterferon alfa-2b, ribavirin (PEG2b/R)三合一療法，對於未曾接受過治療病患的效益。RESPOND-2 及 P05685 研究為兩個第 3 期臨床試驗，評估 boceprevir 合併 peginterferon alfa-2b, ribavirin



(PEG2b/R)之合併療法，用於過去曾接受 peginterferon alfa, ribavirin 治療者，對於 peginterferon alfa, ribavirin 的治療沒有持續性病毒學反應，但對於 interferon 顯示有反應的病患。納入受試者的基礎值時期肝臟纖維化的程度(Metavir fibrosis score)包括 F4。主要療效指標均為治療 24 週後的持續病毒反應(sustained virological response, SVR)。試驗結果顯示 boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin 三合一治療比較現行標準治療 (peginterferon, ribavirin)能顯著提高病患達成持續病毒反應比率。

1. 對於未曾接受過治療的病患(treatment-naïve patients)
 - 接受 boceprevir 加上 PEG2b/R 之反應觀察組(response-guided therapy)相較於 PEG2b/R 單獨治療組有顯著較高的持續病毒反應(63.3%比 37.7%，其相差為 25.6%，差值之 95%信賴區間為 18.6%~32.6%)。
 - 以 boceprevir 加上 PEG2b/R 治療 48 週的試驗組相較於 PEG2b/R 單獨治療 48 週的對照組，亦有顯著較高的持續病毒反應 (66.1%比 37.7%，其相差為 28.4% 差值之 95%信賴區間為 21.4% ~35.3%)。
2. 對於曾接受治療但反應不佳的病患(treatment-experienced patients)
 - 接受 boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin (PEG2a/R or PEG2b/R)的病患較接受 peginterferon alfa, ribavirin 單獨療法的病患有顯著較高的持續病毒反應。
 - 在 RESPOND-2 試驗中，持續病毒反應的比率在 response-guided 之 boceprevir 加上 PEG2b/R 組為 58.6% (與對照組 PEG2b/R 之相差為 37.4%，95% CI: 25.7% ~ 49.1%)，在 boceprevir 加上 PEG2b/R 投予 48 週組為 66.5% (與對照組 PEG2b/R 之相差為 45.2%，95% CI: 33.7% ~ 56.8%)，而對照組 PEG2b/R 投予 48 週組僅有 21.3%。
 - 在 P05685 試驗中，持續病毒反應的比率在 boceprevir 加上 PEG2a/R 組為 64.2%，在 PEG2a/R 組為 20.9% (相差為 43.3%，95% CI: 30.6% ~ 56.0%)。
3. 安全性:統合分析顯示沒有與 boceprevir 治療特別相關的不良反應。在 boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin 三合一治療組與二合一治療組發生死亡及停藥之不良反應的原因大致相同。但是三合一治療相較於二合一治療，有較高的比例發生貧血(49%比 29%；相對危險性為 1.7 倍，相對危險性之 95% 信賴區間為 1.5 倍~1.9 倍)，嗜中性白血球減少(23%比 18%；相對危險性為 1.3 倍，其 95%信賴區間為 1.0~1.6)、及味覺異常(37%比 15%；相對危險性為 2.4 倍，其 95%信賴區間為 1.9~3.0)。
- 四、 醫療倫理：查無醫療倫理相關之國內資料可供參考。
- 五、 成本效益：廠商提供一份本土的經濟評估報告，以廠商的建議價計算，先前治療失敗之慢性 C 型肝炎第一型基因型感染的成人，若在現有 peginterferon alfa, ribavirin 併用治療加上 boceprevir，ICER 值為 662,088 元/QALY。次族群成本效用



分析結果，非肝硬化(non-cirrhotic)之子族群，ICER 值為 869,608 元/QALY；肝硬化(cirrhotic)之子族群，ICER 值為 333,593 元/QALY。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題

六、 財務衝擊：廠商估計若本品納入健保，藥費支出將增加 4,700 萬元到 2.4 億元。查驗中心考量就目前我國相關流行病學資訊相當有限的情況下，財務衝擊分析的不確定性很高。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Victrelis	(無參考品)	
主成分/含量	Boceprevir/ 200 毫克		
劑型/ 裝	膠囊/每盒 336 顆		
WHO/ATC 碼	J05AE12		
主管機關許可適應症	Victrelis(boceprevir)適用於與 peginterferon alpha 及 ribavirin 併用, 藉以治療先前未曾接受治療或先前曾治療失敗之代償性肝病成人患者(18 歲 [含] 以上)的慢性 C 型肝炎 (CHC)基因第 1 型感染症		
健保給付條件	擬訂中		
健保給付價	擬訂中		
仿單建議劑量與用法	每次 4 錠(800 毫克), 每天三次(共 2,400 毫克) (許可證候補待查)		
療程	32 週(無硬化者); 44 週(肝硬化者) (許可證候補待查)		
每療程花費	擬訂中		
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：		

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
NICE (英國)	收載 Victrelis (boceprevir) 用於與 peginterferon alfa 及 ribavirin 併用，作為先前未曾接受治療或先前曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患的治療選項。 (April 2012)
CADTH/pCODR (加拿大)	當符合下列所有臨床標準及條件時，建議收載 boceprevir 與 peginterferon alpha (pegIFN α) / ribavirin (RBV) 合併治療基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患： 臨床標準： <ul style="list-style-type: none"> ■ 過去六個月內可以檢測到感染 C 型肝炎病毒 ■ 肝臟纖維化階段為 F2、F3 或 F4 條件： <ul style="list-style-type: none"> ■ 降低價格 ■ 僅治療一個療程(最多 44 週的時間) 對於所有治療中病患的停藥建議： <ul style="list-style-type: none"> ■ 治療 12 週時，HCV RNA levels \geq 100 IU/mL 或 ■ 治療 24 週時，確認有檢測到 HCV RNA (October 24, 2011)
PBAC (澳洲)	PBAC 建議收載 boceprevir 與 peginterferon alfa 及 ribavirin 合併使用於 18 歲以上，罹患代償性肝病之基因型第 1 型慢性 C 型肝炎感染，未曾接受過治療或先前曾接受治療但失敗之病患的治療。 此建議需基於廠商提出之價格於 peginterferon 與 ribavirin 合併使用之可接受的成本效益之基礎。 給付限制如下： 1. PBAC 考量 boceprevir 與 peginterferon alfa 及 ribavirin 之合併使用應區分療程限制為： <ul style="list-style-type: none"> ■ 未曾接受過治療及先前曾接受治療但失敗之病患的治療療程分別限定為 24 週及 32 週。對於先前治療 C 型肝炎完全無反應者 (null responders) 和肝硬化病人，限制其治療時間最長為 44 週。 ■ 對於先前曾接受治療但失敗之病患，在治療第 24 週時，若病患的 HCV RNA 定性檢測檢測出血漿 HCV RNA，則病患須停止一切治療。 ■ 對於未曾接受過治療病人，僅有在治療第 24 週時，HCV RNA 定性檢測未能檢測出血漿 HCV RNA，則 boceprevir 的治療才能在以治療 20 週之後持續。

- | | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 2. 接受其他 NS3/4A protease 抑制劑治療失敗後的病患不被允許轉換使用 boceprevir 治療。 3. 須在被認可的治療中心。 4. 病患病歷需有文件記錄為基因型第一型慢性 C 型肝炎感染(反覆的 anti-HCV 抗體陽性及 HCV RNA 陽性)。 5. 育齡婦女病患不能懷孕或哺乳，男女二性病患及其伴侶須使用有效的避孕方式。 <p>(July 2012)</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，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。

【維取力 200 毫克膠囊】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 103 年 4 月 2 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。唯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

C型肝炎病毒可以分成六種主要的基因型，在歐美已開發國家以及臺灣，主要是以C型肝炎病毒基因型第1或2型為主，第3型主要出現在東南亞地區或是靜脈注射藥癮患者中，第4型主要發現在中東與北非地區，第5型在南非，而第6型主要在香港與越南發現 [1, 2, 3]。台灣地區最常見的C型肝炎病毒基因型為1b型，約佔慢性C型肝炎病患的66~71%及肝癌病患的83%，其次為2a型(20%)和2b型(10%) [16]。

C型肝炎病毒與B型肝炎病毒一樣是經由體液感染，主要感染途徑係經由輸血，因輸血感染者約佔慢性C型肝炎的30~40%；其它包括共用注射針頭之毒癮者、血液透析者、接受器官捐贈者及接近病患之醫療人員均為高危險群。垂直感染或周產期傳染的比率不高，在10%以下，且和母體之高病毒濃度及生產方式有關 [4, 5, 7]。

急性C肝病毒感染後有百分之五十五到八十五的人會變成為慢性C肝病毒感染。這些慢性C肝病毒感染者中有七成的機會在10年後變成慢性C型肝炎的病患，變成慢性C型肝炎的病患中，有近兩成的人在20年後會產生肝硬化。在肝硬

化的C型肝炎病患中，每年有百分之一到四的機會產生肝細胞癌，百分之四到五的機會發生肝功能代償失調 [3,6,7]。

慢性C型肝炎的治療目標為病毒學上永久消滅病毒，希望C型肝炎病患的肝臟組織學及臨床指標能夠進步，一方面能減緩肝臟組織纖維化的進展及降低患者產生肝硬化或肝功能代償失調的危險性，同時，降低肝臟衰竭與肝細胞癌的發生風險[3, 5]。

目前治療C型肝炎的藥物包括干擾素(interferon)與抗病毒藥物 (如ribavirin) 兩大類。不同的C型肝炎病毒基因型其治療效果不一樣。研究資料顯示，C型肝炎病毒基因第1型對於長效型干擾素(peginterferon, PegIFN) 與ribavirin (RBV) 合併治療的反應率為29%-52%，基因第2或第3型對治療的反應率為79%-84% [3, 8-10]。美國肝病學會(AASLD) 治療準則建議：感染C型肝炎病毒基因第1或第4型的病患需接受48週長效型干擾素與ribavirin的合併治療，第2或3型患者的標準治療則為24週的合併治療[3,11]。與歐美國家的報告相比，黃種人對標準C型肝炎治療的效果較白種人好[3, 4, 7, 12-15]。

慢性C肝病患接受干擾素(interferon, IFN) 治療時，根據治療前中後病毒量的變化 (virologic response)，可以將病患分成幾種不同的類型。病患在接受治療的二十四週內仍無法將血清中的C型肝炎病毒清除時稱之為「對治療無效者」(non-responder)。對治療無效的病患可以分成兩類：若病患接受治療十二週後，病毒量仍無法降低為原病毒量的百分之一時，稱為無反應者(null responder)；若病患接受治療二十四週後，雖然病毒量已降低為原病毒量的百分之一，但是血清中仍檢測得到C型肝炎病毒時，稱為部分反應者(partial responder)。若病患在治療結束時的血清已檢測不到病毒，但是在治療結束後二十四週內又再度檢測到血清中C型肝炎病毒的核糖核酸(HCV RNA)時稱為「復發者」(relapser)。若病患在治療結束時血清中已經檢測不到病毒，治療結束二十四週後的血清中仍檢測不到C肝病毒的核糖核酸時，稱之為「持續病毒學反應者」(sustained virologic responder, SVR) [3, 8, 9, 10]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「boceprevir」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，查無資料；以「C型肝炎」作為關鍵字查詢藥品許可證查詢網頁，核准上市並用於治療 C 型肝炎的藥品成份共 3 成份 27 品項[17]。許可核准適應症及健保給付情形請參下表三 [17, 18]：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類 碼/成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
J05AB04 ribavirin	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	收載。 給付規範參附錄一。
L03AB10 peginterferon alfa-2b	用於治療慢性 C 型肝炎。	凍晶乾 粉注射 劑	收載。 給付規範參附錄一。
L03AB11 peginterferon alfa-2a	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。治療慢性 C 型肝炎：單獨或合併 RIBAVIRIN 使用的珮格西施，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	收載。 給付規範參附錄一。
J05AE12 boceprevir	適用於與 peginterferon alpha 及 ribavirin 併用，藉以治療先前未曾接受治療或先前曾接受治療失敗之代償性肝病成人患者(18 歲[含]以上)的慢性 C 型肝炎(CHC)基因第一型感染症。	膠囊	建議收載中。 建議給付之適應症： 用於曾接受 peginterferon alpha 及 ribavirin 併用治療，未達持續性病毒反應 (sustained virologic response;SVR) 之基因型第 1 型 (genotype 1)慢性 C 型肝炎感染，且合併 Metavir F3 以上的顯著性肝纖維化(significant fibrosis) 或代償性肝硬化(compensated cirrhosis)成人患者(18 歲[含]以上)
J05AE11 telaprevir	我國尚未上市。	--	--

Boceprevir 之 ATC code 為 J05AE12[19]，相同類別之藥品成分（J05AE anti-infectives for systemic use/antivirals for systemic use/direct acting antivirals/protease inhibitors）除 amprenavir、fosamprenavir 及 telaprevir 三成份外，於我國均有(或曾)核准上市，但許可適應症均為治療 HIV 感染(參見附錄二) [17,18,19]。

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 等相關資料庫文獻，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
NICE（英國）	April 2012
CADTH/pCODR（加拿大）	October 24, 2011
PBAC（澳洲）	July 2012
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）September 2011
	Cochrane 至 2014 年 3 月 17 日查無 boceprevir 用於 C 型肝炎之相關系統性文獻回顧報告。
	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）NICE（英國）[20]

英國 NICE 於 2012 年 4 月發佈「Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C」評價報告(NICE technology appraisal guidance 253)，建議收載 Victrelis (boceprevir) 用於與 peginterferon alfa, ribavirin 併用，作為先前未曾接受治療或先前曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患的治療選項。

NICE 評估報告中所依據的主要療效證據來自一個安慰劑對照的 III 期臨床試驗（SPRINT-2）評估 peginterferon alfa-2b, ribavirin (PEG2b/R) 合併療法中加入 boceprevir，用於未曾接受過治療之黑人和非黑人病患；兩個 III 期臨床試驗（RESPOND-2 及 P05685），評估 peginterferon alfa-2b, ribavirin (PEG2b/R) 合併療法

中加入 boceprevir，用於過去曾接受 peginterferon alfa, ribavirin 治療，對於 peginterferon alfa, ribavirin^a 的治療沒有持續性病毒學反應(sustained virological response, SVR)，但對於 interferon 顯示有反應的病患。對於先前治療沒有反應(null responders)的病患則被排除在研究收納的群體之外(沒有反應指治療 12 週時，HCV RNA 自基線值之降低量低於 2 log₁₀)；及一個目前尚在進行中的非隨機 phase II 研究 (PROVIDE)。

試驗設計：

RESPOND-2 與 SPRINT-2 二試驗都是比較 boceprevir 加上 PEG2b/R 合併治療相較於 PEG2b/R 單獨治療的療效。P05685 試驗則是研究在 peginterferon alfa-2a, ribavirin (PEG2a/R) 治療中增添 boceprevir 的療效。RESPOND-2 與 SPRINT-2 二試驗藥物的使用劑量為 peginterferon alfa-2b (1.5 micrograms/kg subcutaneously once weekly)、ribavirin (divided daily oral dose 600–1400 mg according to body weight) 及 boceprevir (800 mg, orally three times daily) 或安慰劑。而在 P0568 研究藥物的使用劑量為 peginterferon alfa-2a (180 micrograms subcutaneously once weekly)、ribavirin (divided daily oral dose 1000–1200 mg according to body weight) 及 boceprevir (800 mg, orally three times daily) 或安慰劑。

1. SPRINT-2 試驗中，患者被隨機分配到下列三個治療組之一：

- 在對照組，病患(n = 363)接受4週的PEG2b / R 導入期後進入44週的安慰劑加 PEG2b / R 試驗療程，隨後追蹤24週。
- 在boceprevir 加上 PEG2b / R 的試驗反應觀察組，病患(n = 368)接受4週 PEG2b / R 導入期後進入24週boceprevir 加上 PEG2b / R 試驗療程，在治療第28週時，此組患者基於其第8週至第24週間的血清HCV RNA結果，被分配至下列兩組之一：
 - 對於治療於早期即產生反應者(病患的HCV RNA在第8週就偵測不到)，不再給予進一步的治療，隨後追蹤44週。
 - 對於治療於晚期才產生反應者(病患的HCV RNA在第8週偵測得到，但第24周時未能偵測得到)，持續給予安慰劑加PEG2b / R 治療20周，隨後追蹤24週。
- 第三個治療組，患者(n = 366)接受4週PEG2b / R 導入期後進入44週boceprevir 加上 PEG2b / R 試驗療程，隨後追蹤24週。

2. RESPOND-2 試驗中，患者被隨機分配到下列三個治療組之一：

- 在PEG2b/R對照組，病患(n = 80)接受4週的PEG2b / R 導入期後進入44週的安

^a peginterferon alfa, ribavirin 為 peginterferon alfa 及 ribavirin 兩單方藥物合併使用

慰劑加上 PEG2b / R 試驗療程，隨後追蹤24週。

- 在boceprevir加PEG2b / R的試驗反應觀察組，病患(n = 162)接受4週PEG2b / R 導入期後進入32週boceprevir 加上 PEG2b / R 試驗療程，在治療第36週時，此組患者基於其第8週至第12週間的血清HCV RNA結果，被分配至下列兩組之一：
 - 對於治療於早期即產生反應者(病患的HCV RNA在第8週就偵測不到)，不再給予進一步的治療，隨後追蹤36週。
 - 對於治療於晚期才產生反應者(病患的HCV RNA在第8週偵測得到，但第12週時未能偵測得到)，持續給予安慰劑加PEG2b / R治療12周，隨後追蹤24週。
- 第三個治療組，患者(n = 161)接受4週PEG2b / R 導入期後進入44週boceprevir 加上 PEG2b / R 試驗療程，隨後追蹤24週。

3. P05685試驗中，患者被隨機分配到下列二個治療組之一：

- 在對照組，患者(n=67)接受4週PEG2a/R 導入期後進入44週安慰劑加上 PEG2a/ R 試驗療程，隨後追蹤24週。
- 在試驗組，患者(n=134)接受4週PEG2a/R 導入期後進入44週boceprevir 加上 PEG2a/ R 試驗療程，隨後追蹤24週。

4. PROVIDE 試驗為一仍在進行中，多中心之第 II 期的 single-arm 追蹤研究，評估 168 位在前述 boceprevir 試驗中被分配到對照組，未達到持續病毒反應(sustained virological response)的病患，boceprevir 加上 PEG2b/R 合併治療(使用劑量如同 SPRINT-2 試驗)的療效。所有病患均接受為期 4 週的 PEG2b/ R 導入期後進入 44 週安慰劑加入 PEG2a/ R 的試驗療程，隨後追蹤 24 週。

上述四個試驗的主要療效結果均為持續病毒反應(sustained virological response)(定義為治療完成後 24 週檢測不到 HCV RNA)。在第 III 期臨床試驗中，主要的療效指標是以“full analysis set” population 做為分析報告(定義為至少接受一劑任何研究藥物的病患)；關鍵之次要療效指標則是以“modified intention-to-treat” population 分析的持續病毒反應(定義為已經接受至少一劑 boceprevir 或安慰劑的病患)。其他的次要療效指標包括病患的早期病毒反應的比例(定義為病患的在治療 12 週時偵測不到 HCV RNA)及病患在追蹤 12 週時偵測不到 HCV RNA 的比例。沒有一項試驗收集與健康有關的生活品質的數據。所有治療組的病患特性均大致類同。

試驗結果：

對於未曾接受過治療的病患(Treatment-naive patients)

製造商認為，SPRINT-2的試驗結果顯示boceprevir的治療提供了黑人和非黑人二族群可觀的臨床效益，但NICE認為將此二族群分開評估是不恰當的。若將此二族群之未曾接受過治療的病患合併評估，接受boceprevir 加上 PEG2b/R治療組相較於PEG2b/R單獨治療組有顯著較高的持續病毒反應(63.3% versus 37.7%；兩組SVR絕對值差異為25.6%，其95% 信賴區間為18.6 to 32.6, $p < 0.001$)；以boceprevir 加上 PEG2b/R治療48週的試驗組相較於PEG2b/R單獨治療48週的對照組，亦有顯著較高的持續病毒反應 (66.1% versus 37.7%；兩組SVR絕對值差異為28.4%，其95% 信賴區間為21.4 to 35.3, $p < 0.001$)。

SPRINT-2試驗中，未曾接受過治療之代償性肝硬化(compensated cirrhosis)病患的研究結果顯示PEG2b/R單獨治療組較boceprevir 加上 PEG2b/R組有顯著較高的持續病毒反應(46.2% in PEG2b/R vs. 31.3% in the response-guided boceprevir 加上 PEG2b/R arm and 41.7% in the boceprevir 加上 PEG2b/R arm)，但此結果未達到統計顯著差異。製造商回應此結果難以判讀，因為肝硬化病患人數少(總數僅53位)，有較高比例接受PEG2b/R的病患具持續病毒反應的情形與其他研究結果並不一致。

對於曾接受P/R治療但反應不佳的病患(Previously treated patients)

製造商所提供之RESPOND-2及P05685的試驗結果顯示，接受boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin(PEG2a/R or PEG2b/R)的病患較接受peginterferon alfa, ribavirin單獨療法的病患有顯著較高的持續病毒反應。在RESPOND-2試驗中，持續病毒反應的比率在response-guided boceprevir 加上 PEG2b/R組為58.6%(比起PEG2b/R對照組之SVR絕對值差異為37.4%；95% CI 25.7 to 49.1, $p < 0.001$)，在boceprevir 加上 PEG2b/R投予48週組為66.5% (比起PEG2b/R對照組之SVR絕對值差異為45.2%；95% CI 33.7 to 56.8, $p < 0.001$)，在PEG2b/R投予48週組為21.3%。而在P05685試驗中，持續病毒反應的比率在boceprevir 加上 PEG2a/R組為64.2%，在PEG2a/R組為20.9%(兩組絕對值差異為43.3%；95% CI 30.6 to 56.0, $p < 0.001$)。

PROVIDE的期間之次群組分析顯示，對於先前peginterferon alfa, ribavirin治療沒有回應(null responders who had less than a 2 log₁₀ HCV RNA decline by treatment week 12 in the previous study)的病患，有38%(16/42位)在接受boceprevir 加上 PEG2b/R治療後有持續病毒反應。

RESPOND-2及P05685試驗中，曾接受過治療之代償性肝硬化病患的研究結果：RESPOND-2的試驗結果顯示boceprevir 加上 PEG2b/R合併治療組相較於PEG2b/R單獨治療組有較高的持續病毒反應率(35.3% for response-guided boceprevir 加上 PEG2b/R, $p = 0.057$; 77.3% for boceprevir 加上 PEG2b/R, $p <$

0.0001; 0% for PEG2b/R)。P05685的試驗結果顯示，boceprevir 加上 PEG2b/R合併治療組相較於PEG2b/R單獨治療組亦有較高的持續病毒反應率(50.0% versus 11.1%, $p = 0.056$)。

統合分析結果

一項針對RESPOND-2與P05685二項試驗中，兩個小的次群組中，持續病毒反應率的統合分析：對之前治療沒有反應的代償性肝硬化病患，接受boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin三合一療法48週的病患較接受peginterferon alfa, ribavirin二合一療法48週的病患有較高的持續病毒反應率(63%; 95% CI 49 to 76% vs. 5%; 95% CI 1 to 24%)。

對之前治療沒有反應的病患雖被排除於此第III期的研究，但製造商使用病患在治療第四週時對於interferon反應不良的數據(less than 1 log₁₀ decrease in HCV RNA)預估先前治療族群之持續病毒反應率。統合分析顯示boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin三合一療法較peginterferon alfa, ribavirin二合一療法對於之前治療沒有反應的病患有更高的持續病毒反應率(40%; 95% CI 28 to 54%, versus 0%)。

副作用

製造商提供了SPRINT-2、RESPOND-2及SPRINT-1(open-label, randomised phase II trial in treatment-naive patients)等三個boceprevir臨床試驗的安全性統合分析。此分析顯示沒有與boceprevir治療特別相關的不良反應。導致死亡及停藥之不良反應的原因在boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin三合一合併治療組與peginterferon alfa, ribavirin二合一合併治療組大致相同。但是接受boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin三合一合併治療的病患相較於接受peginterferon alfa, ribavirin治療的病患，有較高的比例發生貧血(49% versus 29%, relative risk 1.7; 95% CI 1.5 to 1.9)，嗜中性白血球減少(23% versus 18%; relative risk 1.3; 95% CI 1.0 to 1.6)及味覺異常(37% versus 15%; relative risk 2.4; 95% CI 1.9 to 3.0)。

試驗中對於發生貧血的病患以降低劑量(主要為ribavirin)、給予紅血球生成素及輸血等方式來治療。降低劑量的病患在boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin組相較於peginterferon alfa, ribavirin組為39%與24%。單獨使用紅血球生成素者在peginterferon alfa, ribavirin組有37%，而在boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin合併治療組有33%。合併使用紅血球生成素治療及降低ribavirin劑量者在peginterferon alfa, ribavirin組為32%，而在boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin合併治療組為46%。

來自製造商的一個事後分析顯示，病患對於治療之持續病毒反應結果並未因

處置貧血方法的不同而受到影響。製造商指出，此發現與另一研究(IDEAL)的結果一致，IDEAL研究發現ribavirin的劑量減少與peginterferon alpha, ribavirin治療中發生貧血的病人之較低的持續病毒反應不具相關性。

基於上述臨床試驗所獲之數據，英國NICE委員會對boceprevir用於基因型第1型(genotype 1)慢性C型肝炎在對於病人的臨床需求性、有無其他可用的治療方法、技術的優點與臨床定位、證據的可用性、品質、證據的不確定性及支持證據的強度、對於臨床實務之適用性及是否有任何相關的臨床次族群在有效性證據上有差別等層面的評估結論如下：

主要結論：

boceprevir合併peginterferon alpha, ribavirin，可作為先前未曾接受治療或先前曾接受治療但失敗之基因第一型慢性C型肝炎之代償性肝病成人病患的治療選項。委員會結論認為：不論是對於誘導先前未曾接受治療之病患產生持續病毒反應或對於先前曾接受治療但失敗的病患，無論基礎值時期肝臟纖維化的程度，boceprevir 加上 peginterferon alpha, ribavirin三合一療法在臨床上較peginterferon alpha, ribavirin二合一療法有效。

對於病人的臨床需求性，包括有無其他可用的治療方法

基因第一型慢性C型肝炎在英國的標準療法為peginterferon alpha, ribavirin用於先前未曾接受治療或初始接受治療的病患。雖然此治療方式的毒性大致是可以接受的，但一些病人可能對interferon很難接受。病患可能會因為長達一年的療程，雖然療效有改善，但相較於可能的副作用而卻步。但是病患也會害怕疾病的長期進展及可能傳遞給他人的後果。因此很多病患會選擇延遲治療，直到可用的新治療選項出現。

委員會承認病患面對目前可用治療方案選項的困難，也認為對於基因第一型慢性C型肝炎的處置需要進一步的治療選項。

技術的優點--此創新技術是否對健康相關效益具有重大且實質性的影響？

Boceprevir 是一個 NS3/4A 絲氨酸的蛋白酶抑制劑(NS3/4A serine protease inhibitor)。NS3/4A serine protease 為病毒複製所必需，並可以部分參與 C 型肝炎病毒逃避宿主免疫系統的能力。

委員會認為，對於沒有代償性肝硬化(compensated cirrhosis, F4)之成人基因第一型慢性 C 型肝炎病患，持續病毒反應大致可視為等同於治癒，並且在降低病毒在群體的傳播速度上有顯著的正向影響。委員會接受 boceprevir 是治療慢性

C 型肝炎之具有價值的新療法，且其作用機制也是創新的訴求。

技術的臨床定位

委員會建議 boceprevir 與 peginterferon alpha, ribavirin 合併使用，可作為先前未曾接受治療或先前曾接受治療但失敗之基因第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患的治療選項。

副作用

疲勞，貧血，噁心，頭痛及味覺障礙為 boceprevir 治療最常見的不良反應。委員會接受臨床專家的意見：與 boceprevir 加上 peginterferon alpha, ribavirin 相關的大部分不良反應在醫學上是可處理的，但在 peginterferon alpha, ribavirin 療法中加入 boceprevir 可能增加貧血率。委員會最終認為，與 boceprevir 加上 peginterferon alpha, ribavirin 的相關不良反應一般而言是可以忍受的。

證據的可用性及品質

委員會檢視製造商所提供，有關 boceprevir 加上 peginterferon alpha, ribavirin 合併治療用於成人基因第一型慢性 C 型肝炎之療效與安全性探討的隨機對照試驗，其中 3 個是完整的試驗報告，一個是正在進行中的非隨機 phase II 研究。

證據評估小組(ERG)認為這些試驗與決策問題具相關參考價值，製造商的系統性文獻回顧品質很好，雖然在一些地方仍有弱點或不確定性。委員會結論認為這些試驗已就 boceprevir 的治療提供了足以進行評估的證據。

對於臨床實務之適用性

委員會考量了治療慢性 C 型肝炎所引起的貧血在英國的常規臨床管理。雖然紅血球生成素在 boceprevir 的臨床試驗中廣泛提供給病患使用，但在英國並不經常使用，且紅血球生成素在英國未被核可用於與 HCV 相關之貧血的治療，取而代之的是 ribavirin 的劑量降低可能是適用於英國常規用以貧血的臨床作法。委員會結論認為，對於因 boceprevir 治療而發生貧血的處置，目前還沒有明確的證據顯示，ribavirin 的劑量降低不是一項可被接受的策略。

證據的不確定性

委員會指出，臨床試驗設計和 boceprevir 在英國的上市許可之間有許多歧異，對於製造商在次群組的回溯性分析也有不確定性的擔憂。但整體而言，委員會結論認為，boceprevir 的臨床試驗對於基因第一型慢性 C 型肝炎之治療提供了充分的證據。

但試驗中，病患於基礎值時肝臟纖維化的程度普遍較英國實際臨床情形為低，因此委員會認為在臨床試驗中，代償性肝硬化的病患代表性不足（在先前未曾接受治療或先前曾接受治療之病患族群均是）。但委員會也接受證據評估小組(ERG)有關臨床試驗中代償性肝硬化病患在試驗中代表性不足，以致製造商的分析結果可能具有相當不確定性的看法，證據評估小組認為製造商的分析所依據的是病患肝臟纖維化的程度，因此委員會的結論仍然認為試驗的結果分析是可靠的。

是否有任何相關的臨床次族群在有效性證據上有差別？

委員會中的臨床專家表示，IL-28B基因多型性的檢測可確認病患是否對於peginterferon alfa的治療具反應性，但歐盟對於boceprevir的評估報告中提到，有一個針對IL-28B的回顧性分析的結果具不確定。委員會認為未曾接受過治療病患的任何次族群不可能在這個時候預測誰能自boceprevir的治療中獲得特別的好處。

委員會也考量了除HCV外，還同時感染HIV的病患，使用boceprevir加上peginterferon alpha, ribavirin的可行性。雖然這些病患在關鍵樞紐試驗中無現行可用的證據，委員會結論認為，對於這些病患，沒有理由作出不同的規定。

支持證據的強度

委員會結論認為：在臨床上，不論是對於誘導先前未曾接受治療之病患或對於先前曾接受治療但失敗的病患產生持續病毒反應，以及無論基礎值時期肝臟纖維化的程度，boceprevir加上peginterferon alpha, ribavirin三合一療法較peginterferon alpha, ribavirin二合一療法有效。

平等方面的考量及社會價值判斷

雖然眾所周知，以peginterferon alpha, ribavirin治療的病毒反應在黑人病患中相對而言較差，但委員會結論認為boceprevir可提供所有患者相當大的益處，且沒有涉及平等的問題。委員會討論了在實際臨床操作中，boceprevir對於慢性C型肝炎病患的治療有效性，及對於哪些群體，例如靜脈注射毒品、濫用酒精或合併感染HIV的病患是否使用尚有受限？但委員會最終同意，此為有關執行面的問題，無法透過此份技術評價指引加以解決。

生命臨終考量

不適用此份評值報告。

對於未來研究的建議

委員會認為目前正在進行中的 boceprevir 研究及 IL-28B 基因多型性在此治療中之角色的探討研究有助於此三合一療法的敏銳性探索。相關研究數據可提供作為此案之審議考量。

(二)CADTH/pCODR (加拿大) [21]

加拿大 CADTH 於 2011 年 10 月發佈 boceprevir (Victrelis®)用於慢性 C 型肝炎之評估報告。

基於在三個 boceprevir 併用 PegIFN α /RBV 與安慰劑併用 PegIFN α /RBV 相比較的 RCT 試驗中，以 boceprevir 組合治療的病患均有具統計學顯著之更高的比例達到持續病毒反應 (SVR)；以 boceprevir 組合治療之好處，無論在未曾接受治療或曾接受 PegIFN α /RBV 治療但沒有適當反應而再復發的病患，於臨床試驗中均有觀察到。因此，CADTH 建議：

當符合下列所有臨床標準及條件時，建議收載 boceprevir 與 peginterferon alpha (pegIFN α), ribavirin (RBV) 合併治療基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患：

臨床標準：

- 在過去六個月內可以檢測到感染 C 型肝炎病毒 (HCV RNA)
- 肝臟纖維化階段為 F2、F3 或 F4

條件：

- 降低價格
- 僅治療一個療程(最多 44 週的時間)

相關注意事項：

1. CDEC 考慮以反應引導治療 (response-guided therapy) 的治療療程較全期治療 (boceprevir 治療 44 週) 更具成本效益比。

2. 對於所有治療中病患的停藥建議：

- 治療 12 週時，HCV RNA levels \geq 100 IU/mL 或
- 治療 24 週時，確認有檢測到 HCV RNA

3. 患者同時感染HIV和HCV的病患被排除在本次(指2011年CDR)boceprevir的隨機對照試驗的評估之外。CDEC指出，對於同時感染HIV和HCV病患使用boceprevir治療之臨床益處的試驗仍持續進行中，此族群具有unmet therapy need的臨床需求。

4. 在SPRINT-2和RESPOND-2兩個臨床試驗中，使用肝臟組織檢體進行肝纖維化分期的檢測。CDEC認為，雖然肝臟組織檢體的檢測是纖維化分期的參考標準，但越來越多非侵入性的診斷測試可替代應用於臨床實務中。

CADTH 評估報告中所依據的主要療效證據為SPRINT-2試驗、RESPOND-2試驗及編號5685試驗。與英國NICE評估boceprevir的療效證據相同，詳細的試驗設計與試驗結果已摘錄於與英國NICE評估報告章節，此處就CADTH的分析與評估作重點摘錄：

三項針對基因型第一型慢性C型肝炎病患之隨機雙盲試驗。SPRINT-2試驗收納未曾接受過治療且HCV RNA量大於10,000 IU/mL的病患(N = 1,099)，RESPOND-2試驗(N = 404)及編號5685試驗(N = 201) 收納曾接受過治療，但對於至少12週以上之PegIFN α /RBV療程沒有反應(non-responders, decrease in HCV RNA, but not to undetectable levels)或PegIFN α /RBV治療後復發(undetectable HCV RNA at the end of treatment, but detectable during follow-up)。對PegIFN α /RBV無效(null responders, < 2 log₁₀ decline in HCV RNA at week 12)的病患被排除。三個試驗中，約有60%的病患為HCV genotype 1a，此被認為較genotype 1b對於PegIFN α /RBV更難治療。少數病患在基礎值有肝硬化(SPRINT-2為5%，RESPOND-2為12%)，但在編號5685試驗中對此點沒有報告。

所有試驗均含括4週PegIFN α /RBV導入期，之後進入44週隨機分派的治療療程。SPRINT-2及RESPOND-2二試驗隨機分派病患至boceprevir (800 mg, orally three times daily)組或安慰劑組，兩組均併用PegIFN α /RBV。每個試驗都包含二個boceprevir治療組：一個boceprevir治療組以boceprevir持續治療44週，而另一組則接受反應引導治療(response-guided therapy)，亦即視病患在治療早期的病毒反應而決定是否提前終止治療(following 24 weeks and 32 weeks of boceprevir treatment in SPRINT-2 and RESPOND-2, respectively)。編號5685試驗則是隨機分派病患至併用PegIFN α /RBV之boceprevir組(800 mg three times a day)或安慰劑組，二組均治療44週，但沒有response-guided therapy組。

所有試驗在完成治療療程或因任何原因中止用藥後，均追蹤24週評估病患的持續病毒反應(SVR)。病患完成24週追蹤期的比例在RESPOND-2試驗的各試驗組是相似的(約90%)，但在SPRINT-2試驗及編號5685試驗中，則boceprevir治療組明顯較安慰劑組為高(SPRINT-2 approximately 90% versus 77%； Study 5685 85% versus 39%)。

療效指標定義：

- SVR –「持續病毒反應」定義為治療24週後偵測不到HCV RNA，是每一個試驗的主要療效指標。
- Relapse –「復發」定義為治療終點時偵測不到HCV RNA，但在追蹤終點時有偵測到HCV RNA。
- 「健康相關的生活品質」在SPRINT -2和RESPOND - 2兩個試驗中使用 European Quality of Life-5 Dimension questionnaire (EQ-5D) tool。
- 安全性評估包括所有的不良反應、嚴重不良反應、及因不良事件而退出試驗的情形。

試驗結果—療效部分

- 在三個試驗中，達到持續病毒反應的病患比例，以boceprevir治療44週組顯著高於安慰劑組，分別為66% versus 38% (for treatment-naive patients--SPRINT-2)，及66% versus 21%與64% versus 21% (for patients with a history of non-response or relapse on PegIFN α /RBV ---RESPOND-2 and Study 5685, respectively)。
- 達到持續病毒反應的比率在boceprevir response-guided 組也顯著高於安慰劑組，在未曾接受過治療的病患族群分別為63%與38% (24-week response-guided therapy in SPRINT-2)，對於PegIFN α /RBV沒有反應或復發的病患族群分別為59%與21%(32-week response-guided therapy in RESPOND-2)。
- 以 boceprevir 治療並達至持續病毒反應的病患，在 SPRINT-2 和 RESPOND-2 兩個試驗中，獲得紅血球生成素的比例均較其他病患為高。
- 生活品質的測量結果在兩個試驗的boceprevir治療和安慰劑治療組為相似。有高比例的病患在治療結束時未提供相關的數據，生活品質出現下降的程度在boceprevir治療組和安慰劑組亦為相似。
- 三個研究中沒有關於慢性C型肝炎感染之臨床重要併發症（例如肝硬化，肝移植或肝癌）數據。

試驗結果—安全性部分

- 因不良事件而退出試驗的比例在SPRINT – 2試驗的三個治療組為相似，分別是安慰劑組為12%，boceprevir治療組14 %及boceprevir治療的反應觀察組10%。而在RESPOND – 2試驗中，因不良事件而退出試驗的比例，boceprevir治療組(12%) 顯著高於安慰劑組（ 1 %），但boceprevir治療的反應觀察組（ 6 %）則未顯著高於安慰劑組。
- 貧血是 SPRINT-2 及 RESPOND-2 兩個試驗中最常見的不良事件。

boceprevir組(包括response-guided therapy)在兩個試驗中均有較安慰劑組為高的發生比例。

- 在SPRINT -2和RESPOND - 2兩個試驗中，使用紅血球生成素處置與治療相關的貧血的比例，在boceprevir治療組(包括response-guided therapy)幾乎兩倍高於安慰劑組。
- 在SPRINT-2 試驗中，boceprevir組有四位病患發生過自殺意念，RESPOND-2 試驗中有5位病患(有3位在response-guided therapy 組)，而兩試驗中，安慰劑組僅有1位病患發生過自殺意念。

其他審議考量

- 有一定比例的HCV病患會自發性的清除此感染，顯示診斷為HCV的病患數多於6個月前被診斷為HCV的病患數，因此應進一步測試，以確認HCV RNA之可被偵測的存在量。
- 慢性HCV病患的肝臟疾病有很大的比例不會發展惡化，因此HCV的治療存在有相當的潛在危害。CDEC也注意到boceprevir治療，在肝纖維化指數較低的病患其遞增成本效益比值很高。CDEC進一步提醒需注意使用此治療之利弊得失間的平衡，同時，肝纖維化指數較高的病患是治療的優先群體。
- 持續病毒反應(SVR)是所有受到評估之試驗結果的替代指標，有觀察數據支持持續病毒反應可作為評估未來肝臟相關之發病率和死亡率的替代指標。
- 紅血球生成素被使用於SPRINT-2及RESPOND-2試驗中治療貧血不良反應，但在加拿大目前的政策下，並未給付紅血球生成素用於此一治療目的。
- Boceprevir的治療費用遠超過用於其他protease抑制劑。
- 與單純僅感染HCV相較，同時感染HIV和HCV與肝臟疾病併發症的風險增加具相關性。
- 同時感染HIV和HCV的病患使用boceprevir治療之療效與安全性，在二個主要關鍵樞紐試驗中的證據很有限，相關的成本效益亦未經評估。

(三)PBAC (澳洲) [22]

澳洲PBAC於2012年7月發佈boceprevir (Victrelis®)用於慢性C型肝炎之評估報告。

PBAC 建議收載 boceprevir 與 peginterferon alfa, ribavirin 合併使用於 18 歲以上，罹患代償性肝病之基因型第 1 型慢性 C 型肝炎感染，未曾接受過治療或先前曾接受治療但失敗之病患的治療。此建議需基於廠商提出之價格於 peginterferon, ribavirin 合併使用之可接受的成本效益之基礎。

給付限制如下：

1. PBAC 考量 boceprevir 與 peginterferon alfa, ribavirin 之合併使用應區分療程限制為：

- 未曾接受過治療及先前曾接受治療但失敗之病患的治療療程分別限定為 24 週及 32 週。對於先前治療 C 型肝炎完全無反應者(null responders)和肝硬化病人，限制其治療時間最長為 44 週。
- 對於先前曾接受治療但失敗之病患，在治療第 24 週時，若病患的 HCV RNA 定性檢測檢測出血漿 HCV RNA，則病患須停止一切治療。
- 對於未曾接受過治療病人，僅有在治療第 24 週時，HCV RNA 定性檢測未能檢測出血漿 HCV RNA，則 boceprevir 的治療才能在已治療 20 週之後持續。

2. 接受其他 NS3/4A protease 抑制劑治療失敗後的病患不被允許轉換使用 boceprevir 治療。

3. 須在被認可的治療中心。

4. 病患病歷需有文件記錄為基因型第一型慢性 C 型肝炎感染(反覆的 anti-HCV 抗體陽性及 HCV RNA 陽性)。

5. 育齡婦女病患不能懷孕或哺乳，男女二性病患及其伴侶須使用有效的避孕方式。

療效參考品及其他考量

2012 年 7 月的 PBAC 委員會中經考量，認為 boceprevir 與 telaprevir 為現行使用於基因型第一型慢性 C 型肝炎之標準治療中的可互相取代藥品。boceprevir 應可被視為與 telaprevir 具互換性之治療。

PBAC 認為贊助商與政府間的風險分擔協議 (Risk Share Agreement) 須包括 boceprevir 及 telaprevir。

PBAC 評估報告中未明述所依據的主要療效證據來源。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [23-24]

蘇格蘭 SMC 於 2011 年 9 月發佈 boceprevir (Victrelis®)用於先前未曾接受治療及先前曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患之二份評估報告。

對於曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患：

基於關鍵樞紐之 III 期隨機研究(RESPOND-2)中，對於曾接受治療但失敗之慢性 C 型肝炎病患，標準療法中加入 boceprevir，可增加達到持續病毒反應(SVR)之更高的病患比例，SMC 建議 boceprevir 與 peginterferon alfa, ribavirin 併用，治療曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患。

使用劑量及療程：

對於曾接受治療但失敗之沒有肝硬化的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day)治療 32 週，之後再以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 12 週。總療程為 48 週。

對於有肝硬化(Metavir score 4)並且對 interferon 無效的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day)治療 44 週。總療程為 48 週。

如果病患於治療第 12 週或 24 週時仍可偵測到疾病，則停止此三合一用藥方案。

對於未曾接受過治療之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患：

基於關鍵樞紐之 III 期隨機研究中，對於未曾接受過治療之慢性 C 型肝炎病患，標準療法中加入 boceprevir，可增加達到持續病毒反應(SVR)之更高的病患比例，SMC 建議 boceprevir 與 peginterferon alfa, ribavirin 併用，治療未曾接受過治療之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患。

使用劑量及療程：

未曾接受治療之沒有肝硬化的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir (800 mg three times a day) 三合一合併治療：

- 對於在治療第 8 及第 24 週測不到 HCV-RNA 之病患，以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day) 三合一治療 24 週；總療程為 28 週。
- 對於在治療第 8 週還測得到 HCV-RNA 但第 24 週時測不到 HCV-RNA 之病患，以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day)三合一治療 32 週，接著以 peginterferon alfa, ribavirin 二合一治療 12 週；總療程為 48 週。
- 對於有肝硬化(Metavir fibrosis score 4)的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day)治療 44 週。總療程為 48 週。

如果病患於治療第 12 週或 24 週時仍可偵測到疾病，則停止此三合一用藥方案。

相關審查考量

- 關鍵樞紐研究中納入最難以治療的基因型第 1 型的病患，在標準療法中加入 boceprevir 可顯著提升病患達到 SVR 的比例(between 37% and 45%);病患達到 SVR 的比例增加有助於減少 HCV 傳播及發生併發症的風險。
- 歐洲藥品管理局於 2011 年 1 月公布之慢性 C 型肝炎治療藥品的臨床評估草案，現行的照護準則是 peginterferon 及 ribavirin 合併治療 48 週。對於代償性肝病、肝移植前後、同時感染 HIV 和 HCV，無法耐受 pegylated interferon and/or ribavirin 等特殊病患群體，新的治療方法有其重要性。
- 同時感染 HIV 和 HCV 的病患在關鍵樞紐研究被排除，以致試驗結果可能影響臨床適用性。目前有臨床研究針對此病患族群正在進行中。藥物濫用的病患也被排除在關鍵樞紐研究之外，因此在這些病患群體的療效與安全性尚不清楚。
- 每天隨餐口服大量膠囊（每次 4 錠，每天三次），再加上現行每週皮下注射 peginterferon alpha 及每天高達 7 錠 ribavirin 膠囊的治療方案，可能會影響病人堅持治療的意願。
- 貧血的發病率增加，可能導致對紅血球生成素及/或輸血的需求而增加治療的總成本。而紅血球生成素目前未獲准用於因 HCV 治療引發之貧血。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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：Hepatitis C 排除條件：未設限
Intervention	boceprevir
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Systematic Review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane 文獻資料庫，以 boceprevir 做為關鍵字進行搜尋，於 2014 年 3 月 17 日查無 boceprevir 用於 C 型肝炎之相關系統性文獻回顧報告。。

(五)建議者提供之資料

本案廠商共提供 14 篇參考文獻，除申請藥品之疾病現況、流行病學資料、藥品機轉綜論及成本效益計算相關文獻外，療效相關之臨床試驗文獻共有五篇，除各國作為主要評估依據之 SPRINT-2 試驗[25]、RESPOND-2 試驗[26]及目前仍在進行中，探討同時感染 HIV 和 HCV 的病患使用 boceprevir 治療之療效的期中報告 [27]外，另提供了一篇探討先前曾接受治療(治療無效、復發，或無治療反應病患)之亞洲人種(南韓、印度、台灣)病患使用 boceprevir 之治療效果的期中分析報告[28]，及一篇探討標準治療(peginterferon alfa, ribavirin) 48 週與 24 週對於病患治癒率(SVR 比例)之差別的臨床文獻 [29]。

有關先前曾接受治療(治療無效、復發，或無治療反應病患)之亞洲人種(南韓、印度、台灣)病患使用 boceprevir 之治療效果的期中分析[28]：試驗設計為隨機、雙盲、對照試驗，主要療效指標為觀察治療第八週時病患血液內無法偵測到病毒 RNA (< 50 IU/mL) 之比率。期中分析結果：治療至第八週後病患血中無法偵測到病毒之比率，在 boceprevir 組中明顯高於現有治療(peginterferon alfa, ribavirin)組 (74% versus 45%, p<0.001)。在第八週達成早期病毒反應(early

virological response，指血液中已偵測不到病毒): boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin 組為 62.9% (39/62); 標準治療組(peginterferon alfa, ribavirin)為 41.38% (12/29) (95%CI: -0.13~41.86; p=0.051)，廠商結論認為 boceprevir 加上 peginterferon alfa, ribavirin 能顯著提高病患達成早期病毒反應比率。

探討標準治療(peginterferon alfa, ribavirin) 48 週與 24 週對於病患治癒率 (SVR 比例)差別之研究[29]為開放設計之對照試驗，試驗結果：peginterferon alfa, ribavirin 治療 48 週之 SVR 比率較治療 24 週明顯提升;且 peginterferon alfa, ribavirin 治療 48 週的復發率較治療 24 週為低。但本篇研究未納入 boceprevir。

探討同時感染 HIV 和 HCV 的病患使用 boceprevir 治療之療效的期中報告 [27] 為第二期隨機、雙盲對照試驗，期中分析結果：使用 BOC/PR 病患達成 SVR 比率為 63% (40/64)，顯著高於 PR 組(29%, 10/34) (difference 33.1%, 95% CI 13.7-52.5, p=0.0008)。

四、療效評估結論

1. 參考品：

本案 boceprevir 之關鍵樞紐試驗 SPRINT-2 及 RESPOND-2 均為與安慰劑比較，加入現有標準治療(peginterferon 加上 ribavirin)之試驗。查無 boceprevir 與其他相同臨床定位藥品之直接比較研究。於我國核准上市之與 boceprevir 相同 ATC 類別之藥品成分，許可適應症均在於治療 HIV 感染，與本案 boceprevir 治療慢性 C 型肝炎之臨床訴求不同。

PBAC 雖建議 boceprevir 與 telaprevir 可被視為與 telaprevir 具互相取代之現行治療基因型第一型慢性 C 型肝炎之可用藥品。但 telaprevir 未於我國上市許可。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

NICE (英國) (April 2012)	收載 Victrelis (boceprevir) 用於與 peginterferon alfa 及 ribavirin 併用，作為先前未曾接受治療或先前曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患的治療選項。
CADTH/pCODR (加拿大) (October 24, 2011)	當符合下列所有臨床標準及條件時，建議收載 boceprevir 與 peginterferon alpha (pegIFN α) / ribavirin (RBV) 合併治療基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患： 臨床標準： ■ 過去六個月內可以檢測到感染 C 型肝炎病毒 (HCV RNA)

- 肝臟纖維化階段為F2、F3或F4

條件：

- 降低價格
- 僅治療一個療程(最多44 週的時間)

對於所有治療中病患的停藥建議：

- 治療12週時，HCV RNA levels \geq 100 IU/mL 或
- 治療24週時，確認有檢測到HCV RNA

PBAC (澳洲)
(July 2012)

PBAC 建議收載 boceprevir 與 peginterferon alfa 及 ribavirin 合併使用於 18 歲以上，罹患代償性肝病之基因型第 1 型慢性 C 型肝炎感染，未曾接受過治療或先前曾接受治療但失敗之病患的治療。

此建議需基於廠商提出之價格於 peginterferon 與 ribavirin 合併使用之可接受的成本效益之基礎。

給付限制如下：

1. PBAC 考量 boceprevir 與 peginterferon alfa 及 ribavirin 之合併使用應區分療程限制為：

- 未曾接受過治療及先前曾接受治療但失敗之病患的治療療程分別限定為 24 週及 32 週。對於先前治療 C 型肝炎完全無反應者(null responders) 和肝硬化病人，限制其治療時間最長為 44 週。
- 在對於先前曾接受治療但失敗之病患，治療第 24 週時，若病患的 HCV RNA 定性檢測檢出血漿 HCV RNA，則病患須停止一切治療。
- 對於未曾接受過治療病人，僅有在治療第 24 週時，HCV RNA 定性檢測未能檢出血漿 HCV RNA，則 boceprevir 的治療才能在已治療 20 週之後持續。

2. 接受其他 NS3/4A protease 抑制劑治療失敗後的病患不被允許轉換使用 boceprevir 治療。

3. 須在被認可的治療中心。

4. 病患病歷需有文件記錄為基因型第一型慢性 C 型肝炎感染(反覆的 anti-HCV 抗體陽性及 HCV RNA 陽性)。

5. 育齡婦女病患不能懷孕或哺乳，男女二性病患及其伴侶須使用有效的避孕方式。

SMC(蘇格蘭)
(Sep. 2011)

收載 boceprevir 與 peginterferon alfa, ribavirin 併用，治療未曾接受過治療或曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患。但限制使用療程：

1. 對於曾接受治療但失敗之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患：

-
- 對於曾接受治療但失敗之沒有肝硬化的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day)治療 32 週，之後再以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 12 週。總療程為 48 週。
 - 對於有肝硬化(Metavir score 4)並且對 interferon 無效的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day)治療 44 週。總療程為 48 週。
- 若病患於治療第 12 週或 24 週時仍可偵測到疾病，則停止此三合一用藥方案。

2. 對於未曾接受過治療之基因型第一型慢性 C 型肝炎之代償性肝病成人病患：

未曾接受治療之沒有肝硬化的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir (800 mg three times a day) 三合一合併治療：

- 對於在治療第 8 及第 24 週測不到 HCV-RNA 之病患，以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day) 三合一治療 24 週，總療程為 28 週。
- 對於在治療第 8 週還測得到 HCV-RNA 但第 24 週時測不到 HCV-RNA 之病患，以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day) 三合一治療 32 週，接著以 peginterferon alfa, ribavirin 二合一治療 12 週；總療程為 48 週。
- 對於有肝硬化(Metavir fibrosis score 4)的病患，建議以 peginterferon alfa, ribavirin 治療 4 週，隨後以 peginterferon alfa, ribavirin 及 boceprevir(800 mg three times a day)治療 44 週。總療程為 48 週。

若病患於治療第 12 週或 24 週時仍可偵測到疾病，則停止此三合一用藥方案。

3. 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效與安全性之參考依據有 SPRINT-2 試驗、RESPOND-2 試驗、P05685 試驗及目前仍在進行中，探討同時感染 HIV 和 HCV 的病患使用 boceprevir 治療之療效的期中報告與探討先前曾接受治療(治療無效、復

發，或無治療反應病患)之亞洲人種(南韓、印度、台灣)病患使用 boceprevir 之治療效果的期中分析報告。試驗設計請參內文說明，試驗結果：boceprevir 加上 peginterferon 加上 ribavirin 較現行標準治療(peginterferon 加上 ribavirin)能顯著提高病患達成病毒反應率。疲勞，貧血，噁心，頭痛及味覺障礙為 boceprevir 治療最常見的不良反應。

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(廠商)提供之經濟評估報告，採用健保署觀點，執行成本效用分析(cost-utility analysis)，以經健康生活品質校正人年(quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs)為療效指標。比較 boceprevir 併用 peginterferon alpha, ribavirin，與現行僅使用 peginterferon alpha, ribavirin 兩方案，用於曾接受治療、未達持續性病毒反應(sustained virologic response, SVR)的基因型第 1 型、慢性 C 型肝炎病人之成本效益。

此份報告採用馬可夫模型，前 72 週循環週期以週為單位，其後則以年為循環單位，模型模擬病人終生的健康結果與醫療成本，結果與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。模型考慮慢性 C 型肝炎病人後續發生肝硬化、肝癌、肝臟移植等影響終生健康結果的事件風險；慢性 C 型肝炎疾病進展各狀態之轉移機率(transition probability)來自於國外文獻；肝病相關死亡率，來自全民健保資料庫分析結果。

模型應用的比較療效證據，主要依據直接比較的臨床試驗 (RESPOND-2)，比較 boceprevir 併用 peginterferon alpha, ribavirin，與僅使用 peginterferon alpha, ribavirin 兩方案之治療效果。

成本部分，除了 boceprevir 依照廠商建議給付價格外，其餘醫療費用來自全民健保資料庫分析結果，包括 C 型肝炎治療藥物費用、貧血治療費用、實驗室檢測費用(含全血球計數 CBC、HCV RNA 檢測、甲狀腺功能檢測)、以及慢性 C 型肝炎相關疾病狀態(肝纖維化程度 F0~F3、代償性肝硬化 F4、失償性肝硬化、肝細胞癌、肝移植)之第一年及後續年度之醫療費用。

成本效用分析結果，慢性 C 型肝炎第一型基因型感染的復發病人，若在現有 peginterferon alpha, ribavirin 併用治療加上 boceprevir 後，預期平均每位接受治療的病人其終生醫療花費將從新台幣 858,580 元增加為新台幣 1,639,502 元，而其品質校正生活年(QALY)從 15.28 增加至 16.46，遞增成本效益比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)為 662,088 元/QALY。

次族群成本效用分析結果如下：

- 非肝硬化(non-cirrhotic)之子族群，在使用現有 peginterferon alpha, ribavirin 併用治療加上 boceprevir 後，預期平均終生醫療花費將從新台幣 841,186 元增加為新台幣 1,564,258 元，QALY 由 15.87 增加至 16.70，ICER 值為 869,608 元/QALY。
- 肝硬化(cirrhotic)之子族群，在使用現有 peginterferon alpha, ribavirin 併用治療加上 boceprevir 後，醫療花費將從新台幣 974,299 元增加為新台幣 2,140,107 元，QALY 從 11.34 增加至 14.84，ICER 值為 333,593 元/QALY。

此份報告結論認為，若在使用現有治療加上 boceprevir，用於曾接受治療的基因型第 1 型慢性 C 型肝炎復發病人，符合成本效益的機會相當高。

2. 查驗中心評論

此份報告的研究主題與研究設計大致合宜，且廠商針對慢性 C 型肝炎病人，進行全民健保資料庫分析，作為模型所採用的成本與肝病相關死亡率參數；另一方面，廠商提供於我國執行的臨床試驗數據，可解除療效參數引用國外試驗可能存有種族差異之疑慮，有助於反映 boceprevir 給付於我國之成效。不過該報告仍有部分研究限制，查驗中心尊重廠商商業機密另函予本案建議者提出意見。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH、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 (加拿大)	於 2011 年 10 月、2013 年 6 月公告兩份評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2011 年 7 月、2012 年 7 月公告兩份評估報告。
NICE (英國)	於 2012 年 4 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2011 年 9 月公告。
建議者提供之資料	八則國外之成本效用分析文獻。

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) [21]

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2011 年 10 月、2013 年 6 月公告兩份評議報告。建議有條件地收載 boceprevir 用於基因型第 1 型(genotype 1)慢性 C 型肝炎、代償性肝臟疾病的病人，且須與 peginterferon alpha, ribavirin 併用。2013 年報告的經濟評估相關內容，大致與 2011 年報告相同，相關摘要如下：

廠商分就兩個族群：(1)未接受治療之慢性 C 型肝炎病人、以及(2)曾經接受治療之慢性 C 型肝炎病人，以 boceprevir,peginterferon alpha, ribavirin(三種單方藥物合併使用)，比上單獨使用 peginterferon alpha, ribavirin(兩種單方藥物合併使用)，進行成本效果分析研究 (cost-utility analysis)。未曾接受治療病人療效數據來自 SPRINT-2 試驗，曾治療病人療效數據來自 RESPOND-2 試驗，副作用部分(例如貧血)亦來自 SPRINT-2 以及 RESPOND-2 試驗結果。病人終身可能面臨的併發症包括代償性肝硬化、肝細胞癌、肝臟移植、死亡，這些併發症的累積發生率，使用已發表的文獻予以估算；模型假設若病人達到持續性病毒反應(SVR)，則可視為治癒，病情不會繼續惡化；模型所納入各健康階段的效用值，係源自一個加拿大的研究結果；處理慢性 C 型肝炎與相關併發症的成本，根據一篇 CADTH 於 2007 年發表之慢性 C 型肝炎感染醫療科技評估報告。廠商的報告結果呈現若病人以 boceprevir,peginterferon alpha, ribavirin 比上單獨使用 peginterferon alpha, ribavirin，於未曾接受治療的病人族群每增加一個 QALY 需多花費 36,712 加幣、於接受過治療的病人族群每增加一個 QALY 需多花費 32,143 加幣。

CDR 注意到廠商遞送的報告當中，存有數項研究上的限制，包括廠商針對效用值、轉移機率、SRV 治癒率以及治療時間所做的假設，可能導致分析結果有利於 boceprevir。CDR 調整相關參數重新進行經濟評估，結果若病人肝臟纖維程度較輕微，每增加一個 QALY 可能需多花費 100,000 加幣。

Boceprevir 每次療程之藥物費用約 25,200-46,200 加幣(24-44 週)；若同時估算 peginterferon alpha、ribavirin 和 erythropoietin 的藥費支出，每次療程藥物費用約 36,837-66,148 加幣；使用 peginterferon alpha, ribavirin 費用介於 9,026 -19,948 加幣，peginterferon 單一治療費用為 19,000 加幣，干擾素單一治療費用介於 5,041-9,147 加幣。綜合而言，以使用 boceprevir, peginterferon alpha, ribavirin 的藥費支出最高。

最後，CDEC 認為若廠商能提出一個較低的價格，且限制單一療程的條件下，方能建議收載 boceprevir 用於過去 6 個月曾偵測到 C 型肝炎 RNA，且肝臟纖維化程度為 F2-F4 的病人。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以

下簡稱 PBAC) 先後發布的兩則公開摘要文件，首先於 2011 年 7 月建議不收載 boceprevir 用於代償性肝臟疾病與未接受過治療或治療失敗^a之 C 型肝炎患者。

其後於 2012 年 7 月公布的評估報告[22]，建議在事前審查的條件下收載 boceprevir 於藥品補助計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, STREAMLINED authority required 快速授權)，收載 boceprevir 用於未接受治療或先前治療不超過一次之代償性肝臟疾病、C 型肝炎患者。

相較於 2011 年的報告，廠商在 2012 年調降 boceprevir 價格，每位病人使用 boceprevir 30 週的費用介於 15,000 澳幣-45,000 澳幣之間。

經濟評估部分，廠商於 2012 年所提送經濟評估模型，評估時程為 50 年；若之前病人未曾接受過任何治療，其分析結果顯示，ICER 值介於 15,000 澳幣-45,000 澳幣/QALY 之間；若病人先前曾接受治療，ICER 值介於 15,000 澳幣-45,000 澳幣/QALY 之間。PBAC 認為此經濟評估模型具不確定性，但在缺乏新數據的情況下，PBAC 無法重新執行經濟評估，僅就評估時程部分，考量評估時間為 50 年可能太長，改以評估時間為 30 年重新分析，而其結果 ICER 仍介於相同範圍。

預估使用人數部分，PBAC 認為 boceprevir 或是另一個新的 C 肝治療藥物 telaprevir，合併 peginterferon alpha, ribavirin，可能取代目前 peginterferon alpha, ribavirin 的使用量。PBAC 注意到 peginterferon alpha, ribavirin 的每年使用人數不到 10,000 人，且近年來有下降的趨勢，可能原因為病人等待新一代藥物上市，以及病人參與臨床試驗，而減少了使用人數。PBAC 同意臨床專家的意見，預估藥品給付後，實際使用人數應接近 1-2 年前的使用人數。

PBAC 認為政府應同時要求 boceprevir 以及 telaprevir 之廠商提供風險分攤協議(risk share agreement, RSA)，並建議要求廠商若實際銷售超出 PBAC 預估值，應將超出金額提供 100% 的還款。

最後，PBAC 認為 peginterferon alpha, ribavirin 加上 boceprevir 相較於只使用 peginterferon alpha, ribavirin，若以廠商 2012 年之申請價格評估，具可接受之成本效益，因此建議收載 boceprevir。

3. NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 在 2012 年 4 月發布的科技評估報告(technology appraisal guidance 253) [20]，建議收載 boceprevir，需與 peginterferon alpha, ribavirin 併用，於基因型第 1 型(genotype 1)之慢性 C 型肝炎、代償性肝臟疾病的

^a治療失敗為經 inerferon alfa 或 peginterferon alfa 治療後失敗的病人

成年病人，且限用於符合下列任一條件之病人群：(1) 未曾接受治療、(2) 先前治療失敗之病人。經濟評估相關內容摘要如下：

廠商提交一份經濟評估分析，評估 boceprevir 與 peginterferon alpha, ribavirin 併用，於基因型第 1 型(genotype 1)之慢性 C 型肝炎、代償性肝臟疾病的成年病人，包括未曾接受治療病人以及先前治療失敗病人。廠商聲明模型納入之病人族群與本藥品於英國所獲得的許可適應症一致，並且考量到 boceprevir 於英國臨床可能使用的病人族群(包括年齡、性別、種族與肝纖維化程度)。以英格蘭及威爾斯之國家健康服務(National Health Service, NHS)、個人與社會服務(Personal and Social Service) 觀點切入，分析時間為終生。

此分析以馬可夫模型，納入 SPRINT-2、RESPOND-2 與 P05685 這三個英國查驗登記相關的臨床試驗的療效與副作用數據，以進行成本效益分析。

模型架構係依據已發表的健康經濟學模型，曾應用於 NICE technology appraisal guidance 200；起初 72 週(包括治療期 48 週以及追蹤期 24 週)訂循環週期為每週，其後循環週期則是以年為單位。若病人在追蹤時間內停止用藥或是偵測到 HCV RNA，則回到慢性 HCV 的健康狀態。

模型依據疾病狀態與治療反應的不同，經濟評估模型劃分成 16 個健康狀態。並且慢性 C 型肝炎感染以 METAVIR 評分系統將肝臟纖維化的嚴重程度(自無纖維化[F0]至代償性肝硬化[F4])。另外模型假設若病人達到持續性病毒反應(SVR)，病情不會繼續惡化；若病人患有代償性肝硬化、肝癌或接受肝臟移植，死亡率可能上升。

在未曾接受治療的病人群，基礎方案分析結果，全部病人(即 METAVIR 分數介於 F0-4)，相較於只使用 peginterferon alpha, ribavirin, boceprevir, peginterferon alpha, ribavirin 的 ICER 值為 11,601 英鎊/QALY (效果增加 0.91 QALYs，成本增加 10,570 英鎊)；若病人未有肝硬化(即 METAVIR 分數介於 F0-3)，ICER 值為 10,565 英鎊/QALY；若病人具代償性肝硬化(即 METAVIR 分數為 F4)，ICER 值為 246,958 英鎊/QALY。

在曾接受治療的病人族群，基礎方案分析結果，全部病人(METAVIR 分數 F0 - 4)，相較於只使用 peginterferon alpha, ribavirin, boceprevir, peginterferon alpha, ribavirin 的 ICER 值為 2,909 英鎊/QALY(效果增加 2.00 QALYs，成本增加 5,478 英鎊)；若病人未有肝硬化(METAVIR 分數 F0 - 3)，ICER 值為 3,327 英鎊/QALY；若病人具代償性肝硬化(METAVIR 分數 F4)，ICER 值為 817 英鎊/QALY；若病人對先前治療無反應，ICER 值為 4,817 英鎊/QALY。

機率性敏感度分析結果呈現，在未曾接受治療的病人群，ICER 值落在

20,000 英鎊/QALY 或 30,000 英鎊/QALY 以下的機率各為 92.5% 與 99%。在曾接受治療的病人族群中，若病人未有肝硬化(METAVIR 分數 F0 至 F3)，ICER 值落在 20,000 英鎊/QALY 以下的機率為 100%；若病人有代償性肝硬化(METAVIR 分數 F4)，ICER 值落在 30,000 英鎊/QALY 以下的機率為 100%；若病人對先前治療無反應，ICER 值落在 20,000 英鎊/QALY 以下的機率為 99%。

ERG (evidence review group) 認為廠商提供之經濟分析與模型架構大致可以接受。惟臨床試驗納入代償性肝硬化病人數過少，不足以提供可信賴的療效數據，可能無法反映英國臨床治療情境。ERG 調整病人肝纖維化的嚴重程度分布，主要依據 NICE technology appraisal guidance 200，納入較多的代償性肝硬化病人數進行分析。在未曾接受治療的病人族群，ERG 分析結果 ICER 為 11,552 英鎊/QALY，接近廠商結果 ICER 值為 11,601 英鎊/QALY；在曾接受治療的病人族群，ERG 分析結果 ICER 值降至 1,300 英鎊/QALY，而廠商基礎方案分析結果 ICER 為 2,909 英鎊/QALY。

評議委員會認為在未曾接受治療的病人群，基礎方案分析結果 ICER 值為 11,601 英鎊/QALY；在曾接受治療的病人族群，基礎方案分析結果 ICER 值為 2,909 英鎊/QALY。敏感度分析結果呈現，ICER 於 20,000 英鎊/QALY 以下的證據力很穩健，因此委員會認為 boceprevir 給付於 NHS 為符合成本效益的治療選項。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC) 於 2011 年 9 月發布的第 722/11 號建議[23-24]，建議收載 boceprevir(需與 peginterferon alpha, ribavirin 併用)，於先前治療失敗、代償性肝臟疾病的基因型第一型慢性 C 型肝炎成年病人。

廠商提交一則成本效用分析，評估 boceprevir 在與 peginterferon alpha, ribavirin 合併使用的情形下，相較於僅使用 peginterferon alpha, ribavirin，用於慢性 C 型肝炎(先前治療失敗、代償性肝臟疾病、基因型第一型)成年病人的成本效益。分就三個次族群進行：(1) 在基礎期 METAVIR 分數介於 F0 - F3(非肝硬化的病人群)；(2) 在基礎期 METAVIR 分數為 F4(肝硬化的病人群)；(3)對先前治療無反應者。在非肝硬化的病人族群，以 boceprevir 加上 peginterferon alpha, ribavirin 治療 32 週後，接下來 12 週僅以 peginterferon alpha, ribavirin 治療；在肝硬化與對先前治療無反應的病人族群，以 boceprevir 加上 peginterferon alpha, ribavirin 治療 44 週。

該分析使用馬可夫模型 (Markov model) 以模擬病人長期的健康結果，分析時間為終生。模型架構分為兩部分，第一部分為決策樹模型，模擬期間包括治療期與追蹤觀察期；第二部分為馬可夫模型，採用疾病自然病程資料，以預估若病人未達到 SVR 的疾病進程。治療期的比較療效證據來自樞紐試驗，馬可夫模型的轉移機率，來自數項以發表的文獻。

效用值參數來自一則 NICE 科技評估報告，以 EQ-5D 評估使用抗病毒藥物病人的生活品質。模型假設使用 boceprevir 加上 peginterferon alpha, ribavirin 治療的效用值，與使用 peginterferon alpha, ribavirin 治療的效用值一致。然而，使用 boceprevir 治療病人發生貧血副作用的機率較高，可能降低病人的生活品質。另一項與 NICE 模型不同之處，為假設不論病人基礎期的疾病嚴重程度，於病人達到 SVR 之後，效用值皆相同。成本參數部分包括初期檢測費、治療相關監測費用以及不同健康狀態下的費用支出。廠商提送經濟評估結果如下表：

病人族群	成本增加	效用值增加	ICER
無肝硬化病人 (F0-F3)	£14,787	1.923	£7,690 /QALY
肝硬化病人(F4)	£7,460	5.46	£1,368 /QALY
對先前治療無反應者	£18,515	2.3	£8,042 /QALY

SMC 認為廠商分析有以下限制：NICE 的經濟評估模型中，在病人達到 SVR 之後的效用值會隨著基礎期的疾病嚴重程度不同而改變，然而此研究中假設，不論病人基礎期的疾病嚴重程度為何，在病人達到 SVR 之後的效用值皆為 0.82。另一方面，使用 boceprevir 的病人族群達到 SVR 的比例較高，若不針對基礎期的疾病嚴重程度進行效用值的調整，可能高估部分使用 boceprevir 的重症病人之效用值。若採用與 NICE 報告相同之效用值參數重新估算，則經濟分析結果為無肝硬化病人(F0-F3)之 ICER：8,778 英鎊/QALY、肝硬化病人(F4)之 ICER：2,437 英鎊/QALY、先前治療無反應病人之 ICER：9,273 英鎊/QALY。

最後，SMC 同意收載 boceprevir 於蘇格蘭 NHS。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者（廠商）提供一則國內藥物經濟學研究（詳請參見前文(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究），及八則國外之成本效用分析文獻。查驗中心考量本案參考資料相當豐富，又國外研究結果在國內的適用性有限，故在此不予詳述。

六、疾病負擔與財務影響

1. 疾病負擔

依據 101 年傳染病統計暨監視年報[30]，急性 C 型肝炎於 101 年共有 34 例確定病例（每十萬人口確定病例發生率 0.15），與 100 年 34 例確定病例（每十萬人口確定病例發生率 0.15）相同。其中男性 24 例（70.6%），女性 10 例（29.4%），男女性比為 2.4：1.0；年齡別以大於或等於 65 歲 12 例為多；地區別居住地區以新北市 8 例為多，其次依序為高雄市 7 例，臺北市及花蓮縣各 3 例，苗栗縣、臺中市及屏東縣各 2 例，以及基隆市、桃園縣、新竹市、彰化縣、雲林縣、嘉義市及臺南市各 1 例，其餘縣市無確定病例。每十萬人口確定病例發生率以花蓮縣 0.89 居冠，嘉義市 0.37 居次，苗栗縣 0.36 為第三位。

整理民國 94 年至民國 101 年傳染病統計暨監視年報，有關急性 C 型肝炎每年確定病例數以及發生率如下表。

表四、民國 94 年至民國 101 年急性 C 型肝炎每年確定病例數以及發生率

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

根據肝病防治學術基金會的研究，台灣的 C 肝病毒盛行率約 4.4%，帶原者約 42 萬人[31]。衛生福利部國民健康署公布 102 年 1~12 月整合性預防保健服務 B、C 型肝炎篩檢資料，其中 C 型肝炎陽性率為 2.9%[32]。在台灣 HCV 之盛行率呈現出地域上的差異，在中、南部地區明顯高於北部。其中隨年齡增長而 HCV 之盛行率也越高[31]。

根據衛生福利部公布的 101 年死因分析，慢性肝病及肝硬化為國人十大死因的第九位，占總死亡人數的 3.2%，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[33]。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 18.7 年；惡性腫瘤中肝癌所造成平均生命損失為 13.1 年[33]。

2. 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 編碼為 J05AE12[19]，屬「J05A：DIRECT ACTING ANTIVIRALS」的「J05AE Protease inhibitors」類，此分類中共有 12 個品項，ATC 編碼前五碼相同的藥物中，未有同樣用於治療 C 型肝炎之藥品。查詢我國衛生福利部藥物許可證網頁[17]，適應症為治療 C 型肝炎之藥物包括了 ribavirin、interferon alpha-2B、interferon alpha-2A、peginterferon alpha-2a、peginterferon alpha-2b。

然而，樞紐試驗雖為直接比較(head-to-head comparison)之臨床對照試驗，但為比較 boceprevir, peginterferon alpha, ribavirin，與僅使用 peginterferon alpha, ribavirin 兩方案之相對療效。若本品納入健保給付，較可能搭配現有藥物 peginterferon alpha, ribavirin 作為合併治療，因此現有 C 肝治療藥物不適合做為本品之核價參考品，查驗中心認為無適當的核價參考品。

3. 財務影響

廠商依據慢性 B、C 型肝炎治療試辦計畫之 C 肝復發者累計收案概況，以推估 C 型肝炎復發病人數，並按照本建議案所申請之給付條件^b，進一步估算本藥物潛在使用族群人數，預估若 boceprevir 納入健保給付後，年度藥物費用可能介於四千七百萬元到兩億四千萬元之間，查驗中心將其估算方式整理如下：

1. 依據慢性 B、C 型肝炎治療試辦計畫 C 肝復發者累計收案概況，推估 C 肝復發累積病人數約數千人（詳細數字在此不摘錄）。
2. 廠商建議給付條件，限制給付於「第一基因型」以及「Metavir F3 以上」，預估符合給付限制人數約千人。
 - 「第一基因型」係參考已發表文獻，台灣 C 型肝炎病人基因型以第一型與第二型最多，其中約有 53% 為第一型，第二型病人使用現有藥物的治療效果明顯優於第一型，因此廠商推估復發病人中基因型為第一型者較高約有 73%。
 - 「Metavir F3 以上」則是引用 RESPOND-2 試驗受試者的肝纖維化嚴重程度分佈。
3. 接著，由於 boceprevir 需與干擾素合併使用，扣除可能不耐受干擾素的病人，可能使用 boceprevir 的病人數約 900 人。
4. 最後，廠商考量未來幾年，於我國將有數個同類型產品問市，因此推估納入健保給付五年內，本品市佔率不會太高，預計每年使用人數將低於 200 人。
5. 估算 boceprevir 納入健保後，第一年到第五年的年度藥費約為四千七百萬元

^b 廠商建議給付條件：Victrelis(boceprevir)適用於曾接受 peginterferon alpha 及 ribavirin 併用治療，未達持續性病毒反應(sustained virologic response；SVR)之基因型第 1 型(genotype 1)慢性 C 型肝炎感染，且合併 Metavir F3 以上的顯著性肝纖維化(significant fibrosis)或代償性肝硬化(compensated cirrhosis)成人患者(18 歲〔含〕以上)

至兩億四千萬元。

查驗中心就廠商提供之預算衝擊，提出以下意見：

1. 廠商提供了預算衝擊之運算過程，整體分析架構清楚，所採用之參數亦多有提出文獻全文，有助於驗證工作之進行。
2. 然而，就廠商建議的給付條件，查驗中心認為有兩處尚待釐清，分別為：
 - 是否排除對先前治療無反應者(null responder)。
 - 是否限制病人第一次治療週數。

查驗中心考量對於現行治療藥品無反應的病人，健保未給付再次治療的藥物；另外一方面，健保給付規定亦限制病人的第一次治療週數需僅 24 週，方能獲得給付治療 C 型肝炎復發。因此查驗中心認為若上述兩點未清楚排除於本品的給付條件之外，可能額外增加治療 C 肝復發的病人數，且為同時增加 boceprevir、peginterferon alpha、ribavirin 三種藥物的費用支出。

3. 查驗中心認同廠商預估台灣慢性 C 型肝炎病人的基因型應以第一型為主，然而尋獲其他文獻，指出台灣 C 型肝炎病人的第一型的比例可能高於廠商所引用文獻，以致廠商所預估復發病人的基因型分布具不確定性。
4. 另外，肝纖維化 F3 以上所佔比例具不確定性，廠商係依據 RESPOND-2 假設 F3 以上的病人約佔 20%，以推估本品於我國可能使用的病人數，查驗中心考量臨床試驗受試者的疾病嚴重度分佈不一定與實際使用病人族群相同，另一方面，RESPOND-2 試驗所納入的受試者大部分為高加索人，能否用於代表我國病人的疾病嚴重程度，恐有疑慮。
5. 且廠商市占率之預估，仰賴競爭藥品是否進入市場，因此不確定性甚高，並可能低估人數與財務影響。

查驗中心了解，就目前我國慢性 C 型肝炎復發患者的流行病學研究相當有限的情況下，預估本品可能造成健保的財務衝擊確實有困難度。在不考慮其他藥品可能進入市場、且假設給付規定不能使用於先前治療無反應者亦不能使用於第一次治療超過 24 週的前提下，查驗中心進行敏感度分析。方法如下：

1. 依據健保署提供資料，近年來 C 肝每年復發新發生病人數逐年下降，至 102 年新發生病人數約有 800 位，預估本品納入健保給付後，慢性 C 型肝炎每年復發人數應不會超過 800 位。
2. 推估 C 肝復發病人中，基因型為第一型的比例可能介於 73-85%。

3. 查驗中心參考廠商申請資料提供的台灣與韓國共同執行之查驗登記試驗資料(P07063)，單獨肝硬化(F4)的病人數已佔 22.7%，若同時估算 F3 與 F4 的病人數，所佔比例應高於 22.7%；且過去曾有研究報告統計，慢性 C 型肝炎病人，其中纖維化分數 F3 以上的病人數約佔全部 C 肝病人的 50.5%[34]；因此，查驗中心預估 F3 以上的病人比例可能介於 30%-50%。
4. 若就上述兩點進行敏感度分析，情境分析結果如附錄表 1，每年使用人數可能介於 175-340 人，年度藥費可能達 1.90 億-3.69 億元。

七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH 委員會認為廠商所遞送的經濟評估，存有不確定性，因此建議須在廠商能提出一個較低的價格，且限制使用單一療程的條件下，方能收載 boceprevir。
2. 澳洲 PBAC 認為若以廠商 2012 年之申請價格，經濟評估結果 ICER 值介於 15,000 澳幣-45,000 澳幣/QALY 之間為可接受的，因此建議收載 boceprevir。
3. 英國 NICE 認為在曾接受治療的病人族群，分析結果 ICER 值為 2,909 英鎊/QALY。敏感度分析結果指出 ICER 於 20,000 英鎊/QALY 以下的可能性很高，因此委員會認為 boceprevir 給付於 NHS 為符合成本效益的治療選項。
4. 廠商提供一份本土的經濟評估報告，先前治療失敗之慢性 C 型肝炎第一型基因型感染的成人，若在現有 peginterferon alpha, ribavirin 併用治療加上 boceprevir，ICER 值為 662,088 元/QALY。次族群成本效用分析結果，非肝硬化(non-cirrhotic)之子族群，ICER 值為 869,608 元/QALY；肝硬化(cirrhotic)之子族群，ICER 值為 333,593 元/QALY。查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與廠商建議給付規定大抵相近，足以回應政策制定者所關切的決策問題。
5. 在財務影響部分，廠商估計若本品納入健保，藥費支出將增加 4,700 萬元到 2.4 億元，查驗中心考量就目前我國相關流行病學資訊相當有限的情況下，財務分析的不確定性很高。

參考資料

1. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:336-45.
2. Kao, J. H., P. J. Chen, et al. (1995). "Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease." *J Clin Gastroenterol* **21**(3): 233-237.
3. 劉俊人, 高嘉宏, 許景盛. 慢性 C 型肝炎治療的新進展: 從干擾素到直接抗病毒藥物. *內科學誌*. 2012 : 23 : 383-391
4. 急性病毒性 C 型肝炎_衛生福利部疾病管制署
<http://www.cdc.gov.tw/diseaseinfo.aspx?treeid=8d54c504e820735b&nowtreeid=dec84a2f0c6fac5b&tid=d47d6c4244e0e715> (Accessed on March 07, 2014)
5. 高嘉宏. 慢性 C 型肝炎治療準則
6. Lauer, G. M. and B. D. Walker (2001). "Hepatitis C virus infection." *N Engl J Med* 345(1): 41-52.
7. 曾岱宗, 高嘉宏. 慢性 C 型肝炎. 台大醫院基因醫學部.
http://www.ntuh.gov.tw/gene/cdisease/second_level_pages/b_common_diseases/cd0009.htm (Accessed on March 07, 2014)
8. Masao Omata, Tatsuo Kanda, Ming-Lung Yu, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012;6:409-35.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
10. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
11. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 598-604.
12. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-312.
13. Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:1884-893.
14. Liu CH, Liu CJ, Lin CL, et al. Pegylated interferonalpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:1260-9.
15. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses.

- Gastroenterology 2009; 136: 496-504.
16. 高嘉宏. 台灣地區之 C 型肝炎
<http://www.cdc.fcu.edu.tw/alupublication/html/103fm/103fm57.htm> (Accessed on March 07, 2014)
 17. 藥物許可證暨相關資料查詢作業網頁. 行政院衛生福利部食品藥物管理署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(dsxxi255g1grajigoqq0pz45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(dsxxi255g1grajigoqq0pz45))/H0001.aspx).
 (Accessed on March 07, 2014)
 18. 藥品給付規定：第 2 節 心臟血管及腎臟藥物. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. (Accessed on March 07, 2014)
 19. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2013. (Accessed on March 07, 2014)
 20. NICE_TA253 Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C
<http://guidance.nice.org.uk/TA253/Guidance/pdf/English> (Accessed on March 17, 2014)
 21. CDEC final recommendation--boceprevir(Victrelis – Merck Canada Inc.) for Hepatitis C, Chronic <http://www.cadth.ca/en/search?q=boceprevir> (Accessed on March 17, 2014)
 22. Boceprevir, capsule, 200 mg, Victrelis®
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/boceprevir> (Accessed on March 17, 2014)
 23. boceprevir (Victrelis) Treatment Naive Patients SMC No. (723/11)
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/723_11_boceprevir_Victrelis/boceprevir_Victrelis_Naive
 24. boceprevir 200mg capsule (Victrelis®) Treatment experienced patients SMC No. (722/11)
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/722_11_boceprevir_Victrelis/boceprevir_Victrelis_Experienced
 25. Poordad, F., McCone, J. Jr., Bacon, B.R., etc. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364:1195-1206.
 26. Bacon, B.R., Gordon, S. C., Lawitz., E., etc. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364:1207-1217.
 27. Sulkowski, M., pol, 5., Mallolas, J., Fainboim, H., Cooper, C., Slim, J., Rivero, A., etc. P05411 study *investigators*. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in

- patients with HIV: a randomized, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2013, 13:597-605
28. Safety and Efficacy of Boceprevir in Combination with Peginterferon plus Ribavirin for Treatment of Asia Pacific Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon plus Ribavirin. Interim Results Report (18 April 2013)
 29. Yu, M.L., Dai, C.V. Huang, J. F., Chiu, C. F., Yang, Y.H., etc. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology.* 2008, 47:1884-1893.
 30. 101 年 傳 染 病 統 計 暨 監 視 年 報 .
<http://www.cdc.gov.tw/infectionreport.aspx?treeid=56ca56252a0fa705&nowtreeid=ca20fc0dab36f820>. Accessed 14-March, 2014.
 31. Chen CH, Yang PM, Huang GT, et al. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2007; 106(2): 148-155.
 32. 衛生福利部 國民健康署 102 年 1-12 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>. Accessed 20-March, 2014.
 33. 101 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=2747. Accessed 14-March, 2014.
 34. 賴明陽、高嘉宏. 行政院衛生署疾病管制局九十五年度科技研究發展計畫「全民健康保險加強慢性B 型及C 型肝炎治療試辦計畫」之總療效及成本效益評估.

附錄一

全民健保 C 型肝炎藥物給付規定

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 ≥ 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 $\geq 2,000 \text{ IU/mL}$ 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，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)

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

(1)Chronic myelogenous leukemia

(2)Multiple myeloma

(3)Hairy cell leukemia

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

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

(6)小於七十歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin's lymphoma)，且具有高腫瘤負荷(high tumor burden)之病患。(89/1/1)

(「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH > 350 IU/L；或腫塊大於十公分以上。)

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

(8)kasabach-Merritt 症候群。(93/4/1)

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

8.2.6.2. Peginterferon alpha-2b (如 Peg-Intron) (92/10/1、94/10/1)；interferon alfacon-1 (如 Infragen) (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。

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。

10.7.3. Lamivudine 100mg(如 Zeffix)；entecavir 0.5mg (如 Baraclude)；telbivudine 600mg (如 Sebivo)；tenofovir 300mg (如 Viread)：(92/10/1、93/2/1、93/8/1、94/10/1、95/10/1、95/11/1、97/8/1、98/11/1、99/5/1、99/7/1、100/6/1、102/2/1)

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 型肝炎患者：

1. HBsAg (+) 且已發生肝代償不全者；(98/11/1)

- (1) 以 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg 或 telbivudine 600mg 或 tenofovir

300mg 治療，療程 12~36 個月；(98/11/1、100/6/1、102/2/1)

(2)HBeAg 陽性病患若治療療程 36 個月內有 e 抗原轉陰者，則可再給付最多 12 個月治療。(98/11/1)

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

附錄二

ATC 分類碼	成分名	我國許可適應症
J05AE01	saquinavir	治療 HIV 感染。(許可證已註銷)
J05AE02	indinavir	治療成人之 HIV-1 感染
J05AE03	ritonavir	和核甘類似物合用或單獨使用來治療人類免疫缺乏病毒(HIV)的感染。
J05AE04	nelfinavir	與抗反轉錄病毒的核甘類似物合併使用以治療受 HIV-1 感染的成人及兒童患者。(許可證已註銷)
J05AE05	amprenavir	X
J05AE07	fosamprenavir	X
J05AE08	atazanavir	與其他抗反轉錄病毒劑併用,適用於治療第一型人類免疫缺乏病毒感染。
J05AE09	tipranavir	與低劑量 ritonavir 合用,適用於曾經接受三種主要類別的抗病毒藥物治療(highly treatment- experienced)失敗,或對多種蛋白酶抑制劑產生抗藥性之愛滋病毒感染成人。
J05AE10	darunavir	與 100 毫克 ritonavir 及其他反轉錄病毒藥物併用,適用於曾經接受三種主要類別的抗病毒藥物治療,血漿中仍可偵測到病毒複製,或對一個以上的蛋白酶抑制劑產生抗藥性之人類免疫缺乏病毒(HIV- 1)感染成人患者。
J05AE11	telaprevir	X
J05AE12	boceprevir	本案藥品。 建議健保給付之適應症： 用於曾接受 peginterferon alpha 及 ribavirin 併用治療,未達持續性病毒反應(sustained virologic response;SVR)之基因型第 1 型(genotype 1)慢性 C 型肝炎感染,且合併 Metavir F3 以上的顯著性肝纖維化(significant fibrosis)或代償性肝硬化(compensated cirrhosis)成人患者(18 歲[含]以上)(許可證候補待查)

附錄表 1、情境敏感度分析結果

情境一、復發病人基因為第 1 型比例:73%、F3 以上的比例:30%					
年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
使用人數	175	175	175	175	175
藥物費用	1.90 億	1.90 億	1.90 億	1.90 億	1.90 億
情境二、復發病人基因為第 1 型比例:73%、F3 以上的比例:50%					
年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
使用人數	292	292	292	292	292
藥物費用	3.20 億	3.20 億	3.20 億	3.20 億	3.20 億
情境三、復發病人基因為第 1 型比例:85%、F3 以上的比例:30%					
年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
使用人數	204	204	204	204	204
藥物費用	2.21 億	2.21 億	2.21 億	2.21 億	2.21 億
情境四、復發病人基因為第 1 型比例:85%、F3 以上的比例:50%					
年度	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
使用人數	340	340	340	340	340
藥物費用	3.69 億	3.69 億	3.69 億	3.69 億	3.69 億