

賀肝樂膜衣錠 (Zepatier tablet)

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 | Zepatier tablet | 成分 | elbasvir/grazoprevir |
| 建議者 | 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司 | | |
| 含量規格劑型 | elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg/tablet；膜衣錠 | | |
| 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 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 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 | | |
| 建議健保給付條件 | <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____ | | |
| 建議療程 | <ol style="list-style-type: none"> 基因型第 1a 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 治療，且治療前未帶有 NS5A 多形性：Zepatier 12 週 基因型第 1a 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 治療，且治療前帶有 NS5A 多形性：Zepatier + ribavirin 16 週 基因型第 1b 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 治療：Zepatier 12 週 基因型第 1a 或 1b 型：先前曾使用 PegIFN/RBV/PI 治療：Zepatier + ribavirin 12 週 基因型第 4 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 復發者：Zepatier 12 週 基因型第 4 型：先前曾使用 PegIFN/RBV 治療，治療中發生病毒學失敗：Zepatier + ribavirin 16 週 | | |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 | | |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付 | | |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量ATC分類、適應症、直接比較證據之後，建議合併daclatasvir，asunaprevir，合併ombitasvir/paritaprevir/ritonavir，dasabuvir，以及建議收載中之ledipasvir/sofosbuvir皆為可能之療效參考品。

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）：

與合併 sofosbuvir，PR¹（簡稱 SOF，PR）之直接比較試驗（C-EDGE Head-2-Head）此試驗為一多國多中心、隨機分派、開放式作業、活性藥品對照之第三期臨床試驗。針對未曾接受或先前曾接受 PR 治療失敗、併有或未併有肝硬化的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型的病人，比較本品 EBR/GZR 相較於合併使用 SOF，PR 的相對療效與安全性。研究結果顯示，若未區分基因型，整體而言 EBR/GZR 以及合併 SOF，PR 組的 SVR12 分別為 99.2%（128/129）和 90.5%（114/126）；SVR12 的估計調整差異為 8.8%（95% CI 3.6 to 15.3%；p<0.001），因此 EBR/GZR 相較於合併使用 SOF，PR 達到不劣且優效性。

依據基因型的次群組分析結果顯示，在基因型第 1a 型病人，兩組達 SVR12 反應的病人比例相當（100% [18/18] vs 100% [17/17]）。在基因型第 1b 型和第 4 型病人，EBR/GZR 相較於合併使用 SOF，PR 組，則有較高比例的病人可達到 SVR12（GT 1b：99% [104/105] vs 90% [94/104]；GT 4：100% [6/6] vs 60% [3/5]）。

間接比較

Ferreira 等人（2016）的間接比較網絡統合分析研究，納入未曾接受或先前曾接受過治療、併有或未併有肝硬化、且未有其他共病症的慢性 C 型肝炎基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型病人，比較各種慢性 C 型肝炎不含干擾素治療處方之相對安全性結果。研究結果顯示，EBR/GZR 相較於合併 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir，dasabuvir，RBV、合併 SOF，RBV 以及合併 sofosbuvir/velpatasvir，RBV，有顯著較低的任何不良事件發生率，OR 分別為 4.09（95% CI 1.17 to 14.09）、0.22（95% CI 0.07 to 0.72）和 0.19（95% CI 0.03 to 0.98）。在嚴重不良事件的發生率，則各種治療處方間皆未有顯著差異。

¹ PR：peginterferon alfa plus ribavirin



四、 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、 成本效益：

建議者並未提出國內藥物經濟學研究。廠商檢送 CADTH 的成本效用分析結果，當 ICER 閾值設為\$50,000/QALY 時，elbasvir/grazoprevir 使用於慢性 C 型肝炎基因型第 1 型及第 4 型的病人時，是具成本效益 (cost-effective) 的；在未曾接受過治療的 C 型肝炎基因型第 3 型病人，不具成本效益 (cost-effective)。廠商檢送 NICE 的經濟評估依據經濟模型模擬而得，委員會認為此模型架構與其他已評議過之 C 型肝炎疾病模型相似，用於決策分析是可以接受的，本品與其他治療選項相較之下，不論病患的病毒基因型、先前的治療史及肝硬化狀態，遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值) 皆低於 20,000 英鎊。

六、 財務衝擊：

本報告校正部分參數後重新推估，以建議者假設之本品藥費及市占率計算，納入健保後可能取代現行已給付之直接抗病毒藥物組合，第 1 至第 5 年對整體健保財務節省約為 5 千萬至 6 百萬元。本品與 ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir 之監測及其他相關醫療費用相當，但與 daclatasvir + asunaprevir 相較下可節省醫療花費。敏感度分析中，影響此財務分析最大的參數為市占率，若 daclatasvir + asunaprevir 市占率逐年更下降的情況下，財務節省金額也會減少。另外，建議者並未納入檢測基因型第 1a 型病患之 NS5A 多型性費用，若未來由健保給付，可能會增加相關醫療費用。



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 | 參考品 3 |
|-----------|---|--|--|--|
| 商品名 | Zepatier | Viekirax + Exviera | Daklinza + Sunvepra | Harvoni |
| 主成分/含量 | elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg | ombitasvir 12.5 mg/ paritaprevir 75 mg/ ritonavir 50 mg dasabuvir 250 mg | daclatasvir 30 mg、60 mg asunaprevir 100 mg | ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg |
| 劑型/包裝 | 116 膜衣錠/鋁箔盒裝 | 116 膜衣錠/鋁箔盒裝 | 116 膜衣錠、132 軟膠囊劑/鋁箔盒裝 | 116 膜衣錠/鋁箔盒裝 |
| WHO/ATC 碼 | J05A 68 | J05AX67、J05AX16 | J05AX14、J05AE15 | J05AX65 |
| 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 | Viekirax： 適用於與 Exviera、ribavirin 併用(併用方式詳參劑量與投藥方法段)，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1、4 之感染。 Exviera： 適用於與 Viekirax、ribavirin 併用(併用方式詳參劑量與投藥方法段)，以治療成人慢性 C 型肝炎基因型 1 之感染。 | 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。 Sunvepra： 1.與 daclatasvir 併用，治療先前未曾接受治療、不適合接受 | 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。 |

| | | | | |
|--------|-----|--|---|-------|
| | | | <p>interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。</p> <p>2. 與 daclatasvir 、 peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1 型感染症。</p> | |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | <p>1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。</p> <p>2.Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型成人病患，且需同時符合下列條件：</p> <p>(1)先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。</p> <p>(2)經由肝組織切片或肝臟</p> | <p>1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。</p> <p>2.Daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1b 型成人病患，且需同時符合下列條件：</p> <p>(1)先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。</p> | 建議收載中 |

| | | | | |
|-----------|-------------------------------------|--|--|------------------|
| | | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(1)基因型 1a 型且無肝硬化者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>(詳見附錄一)</p> | <p>(2)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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(詳見附錄一)</p> | |
| 健保給付價 | 擬訂中 | 療程費：249,984 | 療程費：249,984 | 擬訂中 |
| 仿單建議劑量與用法 | 每天一次隨食物或不隨食物口服一顆錠劑，對某些病患族群，Zepatier | 基因型第 1 型：建議口服劑量為兩錠 Viekirax 12.5/ 75/ 50 mg 錠劑，每日一次(早上)，以及一錠 Exviera 250 mg 錠劑，每日兩次(早上與 | Daklinza：建議劑量為 60 毫克每日一次。 Sunvepra：建議劑量為 100 毫克每日兩次。 | 建議劑量為每日一次口服一顆錠劑。 |

| | | | | |
|----|--|---|---|--|
| | 須與 ribavirin 併用。 | 晚上)。Viekirax 與 Exviera 可於特定病患族群中併用 ribavirin。 基因型第 4 型：建議口服劑量為兩錠 Viekirax 12.5/ 75/ 50 mg 錠劑，每日一次(早上)，與 ribavirin 併用。 | | |
| 療程 | <ul style="list-style-type: none"> - 基因型第 1a 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/ RBV 治療，且治療前未帶有 NS5A 多形性：Zepatier 12 週 - 基因型第 1a 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/ RBV 治療，且治療前帶有 NS5A 多形性：Zepatier + ribavirin 16 週 - 基因型第 1b 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 治療：Zepatier 12 週 - 基因型第 1a 或 1b 型：先前曾使用 PegIFN/ RBV/ PI 治療：Zepatier + ribavirin 12 週 | <ul style="list-style-type: none"> - 基因型 1b，伴隨或未伴隨代償性肝硬化：Viekirax 與 Exviera 12 週 - 基因型 1a，未伴隨肝硬化：Viekirax 與 Exviera + ribavirin 12 週 - 基因型 1a，伴隨代償性肝硬化：Viekirax 與 Exviera + ribavirin 24 週 - 基因型 4，未伴隨肝硬化：Viekirax + ribavirin 12 週 | <ul style="list-style-type: none"> - 治療基因型 1b 型，Daklinza + Sunvepra 24 週 | <ul style="list-style-type: none"> - 基因型 1，未伴隨代償性肝硬化：Harvoni 12 週 - 基因型 1，伴隨代償性肝硬化：Harvoni 24 週 - 基因型 1，伴隨失償性肝硬化：Harvoni + ribavirin 12 週 - 基因型 1 or 4，肝臟移植病人，且未伴隨肝硬化或伴隨代償性肝硬化：Harvoni + ribavirin 12 週 - 基因型 4,5 or 6，未伴隨肝硬化或伴隨代償性肝硬化：Harvoni 12 週 |

| | | | | |
|---|---|-------------|-------------|-----|
| | -基因型第4 型：未曾接受 治療或先前曾 使用 PegIFN/ RBV 復發者： Zepatier 12 週 | | | |
| | -基因型第4 型：先前曾使 用 PegIFN/ RBV 治療，治 療中發生病毒 學失敗： Zepatier + ribavirin 16 週 | | | |
| 每療程 花費 | 擬訂中 | 療程費：249,984 | 療程費：249,984 | 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： | | | | |
| <p>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。</p> | | | | |

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 105 年 5 月 19 日公告，建議收載 EBR/GZR (Zepatier [®]) 作為成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1、3 或第 4 型感染之治療用藥。須滿足下列條件：應由有治療慢性 C 型肝炎經驗的醫師開始治療，以及實惠的價格降低。 |
| PBAC (澳洲) | 於民國 105 年 7 月公告，委員會基於最低成本法，在基因型第 1 型病人以 LDV/SOF 為比較品、在基因型第 4 和 6 型病人以合併 <u>SOF, PR</u> 為比較品，建議收載 <u>elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) ± RBV</u> 作為未曾接受與先前曾接受治療之慢性 C 型肝炎基因型第 1、4 和 6 型病人的治療用藥。委員會注意到未有與主要比較品直接比較之試驗證據，因此沒有任一種治療優於他種治療之建議依據。 |
| NICE (英國) | 於民國 105 年 10 月公告，建議收載 EBR/GZR 慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型成年病人之治療用藥。但廠商需提供 EBR/GZR 的價格等同或低於 Commercial Medicines Unit 所同意的價格為前提。 |

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。

【賀肝樂膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 106 年 3 月 27 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

(一)C 型肝炎簡介

C 型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）可引起急性和慢性肝炎。急性 C 型肝炎通常是自限性的（self-limited），很少引起肝衰竭，但很常演變成慢性感染。慢性 C 型肝炎病毒感染是導致肝硬化（cirrhosis）、肝臟功能失去代償（hepatic decompensation）以及肝細胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的主要原因之一[1, 2]。根據亞太肝臟研究學會（Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL）於 2015 年發表的文獻，臺灣成人的 C 型肝炎病毒感染之盛行率為 4.4%，而南臺灣地區更高達 8.6%[3]。就 C 肝病毒感染的自然史而言，急性 C 肝病毒感染後有 70% 到 80% 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，有近兩成的人在 20 年後會產生肝硬化。在肝硬化的 C 肝患者中，每年有 1-4% 的機會產生肝細胞癌，4-5% 的機會發生肝功能代償失調[4]。

C 型肝炎病毒為 55 nm 至 80 nm 直徑大小、具脂質外套的 RNA 病毒，可以分成六種主要的基因型 (genotype)，分別為 GT1、GT2、GT3、GT4、GT5、GT6，和數種次要基因型，不同的基因型對於各種藥品治療的反應與療效會有所不同。臺灣主要的 HCV 基因型為 GT1 和 GT2，其中又以 GT1b 基因亞型居多，約占 53%；而 GT2a 基因亞型則盛行於南臺灣，GT2a 加上 GT2b 基因亞型約占 47%[3, 5]。

(二)慢性 C 型肝炎之治療

慢性 C 型肝炎治療之主要目標為根除 HCV RNA，以避免之後發生肝臟與非肝臟之相關併發症，包括壞死性的肝發炎、肝臟纖維化、肝硬化、失償性肝硬化、肝細胞癌、其他相關之非肝臟疾病甚至於死亡。臨床上以持續病毒學反應 (sustained virological response, SVR) 作為抗病毒治療的療效指標；其定義為於治療結束 12 週 (SVR12) 或 24 週 (SVR24) 後，以極敏感的分子學檢驗方法，仍無法從病人的血清中偵測到 HCV RNA ($\text{HCV RNA} \leq 15 \text{ IU/mL}$) [6]。SVR 與 99% 的機會長期追蹤後仍檢測不到 HCV RNA 相關，因此若病人能達 SVR，即視為病毒學上的 C 肝治癒[7]。

長期以來，治療 C 型肝炎的用藥主要是每週施打一次長效型干擾素 (pegylated interferon)，配合每日口服 ribavirin，於 GT1/GT4 和 GT2/GT3 的病人分別治療 48 週和 24 週。在臺灣基因型 GT1 的慢性 C 型肝炎病人，以此療法約有 75 至 80% 的病人可達 SVR；基因型 GT2 的病人，約有 85 至 95% 能達 SVR[3]。雖然此種療法已取得一定的成果，但干擾素合併 ribavirin 治療有許多的副作用，如持續發燒、咳嗽、食慾不振等，也會出現貧血、血小板、白血球降低、甲狀腺功能異常、情緒低落等，且干擾素需以注射方式給藥，副作用與給藥型式兩者皆會影響病人的治療意願。

近年來 C 型肝炎治療已有重大進展，新一代直接作用抗病毒藥品 (direct-acting antiviral agent, DAA) 陸續上市，將其合併至原有療法，甚或不須搭配干擾素之全口服直接作用抗病毒藥品處方，只需服用 3 至 6 個月治癒率可達 90% 以上，成效相對顯著，提供慢性 C 型肝炎病人新的治療選擇。目前研發的 DAA 藥品，其作用機轉為針對 C 型肝炎病毒的非結構性蛋白，依據其作用標的可分為三大類：第一類是 NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (NS3/4A protease inhibitor)；第二類是 NS5A 抑制劑 (NS5A inhibitor)；第三類是 NS5B 聚合蛋白酶抑制劑抑制劑 (NS5B polymerase inhibitor)。關於已於國際間上市或開發中之慢性 C 型肝炎直接抗病毒藥品與分類請參見表三。

目前的治療策略，大多會合併不同機轉的抗病毒藥品一起治療，藉以針對

HCV 之病毒生命週期的多個步驟產生作用。本案藥品 Zepatier[®] 即為結合一種 HCV NS5A 抑制劑 elbasvir，和一種 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑 grazoprevir 處方組合之固定劑量複方。針對各種基因型之全口服慢性 C 型肝炎處方組合請參見表四。

表三 已於國際間上市或開發中之慢性 C 型肝炎直接作用抗病毒藥品與分類

| 分類 | 藥品 |
|----------------------------|--|
| NS3/4A protease inhibitors | telaprevir [§] 、boceprevir [§] 、simeprevir、vaniprevir、asunaprevir [†] 、paritaprevir [†] 、grazoprevir [†] 、danoprevir [*] 、vedroprevir (GS-9451) [*] |
| NS5A inhibitors | daclatasvir [†] 、ledipasvir [†] 、ombitasvir [†] 、elbasvir [†] 、velpatasvir、samatasvir [*] 、odallasvir [*] 、ravidasvir (PPI-668) [*] 、GSK2336805 [*] 、ruzasvir (MK-8408) [*] |
| NS5B polymerase inhibitors | |
| NPIs | sofosbuvir [†] 、mericitabine [*] |
| NNPIs | dasabuvir [†] 、tegobuvir (GS-9190) [*] 、beclabuvir [*] |

NPI, nucleot(s)ide polymerase inhibitors；NNPI, non-nucleoside polymerase inhibitors

* under development

† 已於我國上市

§ 於我國已註銷許可證

表四 EASL 臨床指引中針對全口服直接作用抗病毒藥品處方組合作為各種 HCV 基因型之治療選擇^a[6]

| 處方組合 | GN1 | GN2 | GN3 | GN4 | GN5/6 |
|---|------------|------------|------------|-----|-------|
| Sofosbuvir + ribavirin | No | Suboptimal | Suboptimal | No | No |
| Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin | Yes | No | No | Yes | Yes |
| Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin | Yes | No | No | No | No |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin | No | No | No | Yes | No |
| Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin | Yes | No | No | Yes | No |
| Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes |
| Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin | Suboptimal | No | No | Yes | No |

^a 由於 asunaprevir 並未於歐洲上市，故其相關治療組合未列於本表格內。

(三) 臨床診療指引

1. AASLD/IDSA

美國肝臟研究學會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 與美國感染症學會委員會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 於 2016 年 10 月公佈的更新指引[8]中，針對慢性 C 型肝炎基因型第 1 型和第 4 型的治療建議，以下僅摘錄與本案藥品相關之內容如後。

(1) 未曾接受治療的病人

- 未曾接受治療的基因型第 1a 型：
 - 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 1a 型，且無肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，於治療前未帶有 NS5A 抗藥性相關變異 (resistance-associated variants, RAV) 者。(I^b-A^c)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg 和 ribavirin。(I-A)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(I-B)
 - 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 1a 型，且有代償性肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，於治療前未帶有 NS5A RAV 者。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 1a 型，且無肝硬化者，替代治療選

^b Strength of the recommendation

Class I: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation, procedure, or treatment is beneficial, useful, and effective

Class II: Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness and efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment

Class IIa: Weight of evidence and/or opinion is in favor of usefulness and efficacy

Class IIb: Usefulness and efficacy are less well established by evidence and/or opinion

Class III: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure, or treatment is not useful and effective or if it in some cases may be harmful

^c Level of the evidence

Level A: Data derived from multiple randomized clinical trials, meta-analyses, or equivalent

Level B: Data derived from a single randomized trial, nonrandomized studies, or equivalent

Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care

項為：

- 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，合併 ribavirin 治療 16 週，於治療前帶有 NS5A RAV 者。(IIa-B)
- 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 1a 型，且有代償性肝硬化者，替代治療選項包括以下：
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg 和 ribavirin，治療 24 週。(I-A)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin 治療 24 週，於未帶有 Q80K 多形性者。(II-B)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin 治療 24 週。(IIa-B)
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，併用 ribavirin 治療 16 週，於治療前未帶有 NS5A RAV 者。(IIa-B)
- 未曾接受治療的基因型第 1b 型：
 - 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 1b 型，且無肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg。(I-A)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(I-B)
 - 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 1b 型，且有代償性肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 1b 型，且有代償性肝硬化者，替代治療選項包括以下：
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin 治療 24 週。(IIa-B)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin 治療 24 週。(II-B)
- 未曾接受治療的基因型第 4 型：

- 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 4 型，且無肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併 ribavirin。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。(IIa-B)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(IIa-B)
- 針對未曾接受治療的 HCV 基因型第 4 型，且有代償性肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併 ribavirin。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。(IIa-B)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(IIa-B)

(2) 先前曾接受治療的病人

■ 先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療的基因型第 1a 型

- 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1a 型，且無肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，於治療前未帶有 NS5A 抗藥性相關變異 (resistance-associated variants, RAV) 者。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg 和 ribavirin。(I-A)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(I-B)
- 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1a 型，且有代償性肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，於治療前未帶有 NS5A RAV 者。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
- 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1a 型，且無肝硬化者，替代治療選項為：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，合併 ribavirin 治療 16 週，於治療前帶有 NS5A RAV 者。(IIa-B)

- 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1a 型，且有代償性肝硬化者，替代治療選項包括以下：
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg 和 ribavirin，治療 24 週。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg，治療 24 週。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，併用 ribavirin 治療 16 週，於治療前未帶有 NS5A RAV 者。(I-B)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin 治療 24 週。(IIa-B)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin 治療 24 週，於未帶有 Q80K 多形性者。(IIa-B)

- 先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療的基因型第 1b 型
 - 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1b 型，且無肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg。(I-A)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg。(IIa-B)
 - 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1b 型，且有代償性肝硬化者，建議治療選項包括以下，治療 12 週：
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg，併用 ribavirin。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，合併每日 2 次 dasabuvir 250 mg。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg。(I-A)
 - 針對未先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1b 型，且有代償性肝硬化者，替代治療選項包括以下，治療 24 週：
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg。(I-A)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin。(IIa-B)
 - 每日合併 simeprevir 150 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin。(IIa-B)

- 先前曾合併使用 sofosbuvir 與 ribavirin，併用或未併用 Peg-IFN 治療的 HCV 基因型第 1 型，不論其次要基因型
 - 針對無肝硬化者，建議使用每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg，併用 ribavirin 治療 12 週。(IIa-B)
 - 針對有代償性肝硬化者，建議使用每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg，併用 ribavirin 治療 24 週。(IIa-B)

- 先前曾合併使用 NS3 蛋白酶抑制劑與 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 1 型，不論其次要基因型
 - 針對無肝硬化者，建議治療選項包括以下：
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg 治療 12 週。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg 治療 12 週。(I-A)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg 治療 12 週。(IIa-B)
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，合併 ribavirin 治療 12 週。針對治療前帶有 NS5A RAV 的第 1a 型病人，治療需延長至 16 週。(IIa-B)
 - 針對有代償性肝硬化者，建議治療選項包括以下：
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg，併用 ribavirin 治療 12 週。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg 治療 24 週。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg 治療 12 週。(I-A)
 - 每日合併 daclatasvir 60 mg 與 sofosbuvir 400 mg，併用或未併用 ribavirin 治療 24 週。(IIa-B)
 - 每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg，合併 ribavirin 治療 12 週。針對治療前帶有 NS5A RAV 的第 1a 型病人，治療需延長至 16 週。(IIa-B)

- 先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療的基因型第 4 型
 - 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 4 型，且無肝硬化者，建議治療選項包括以下：
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，併用 ribavirin 治療 12 週。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg 治療 12 週。(I-A)
 - 對於先前曾使用 Peg-IFN/RBV 復發者，以每日固定劑量複方

elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg 治療 12 週。對於先前使用 Peg-IFN/RBV 治療中發生病毒學失敗者，須再加上 ribavirin，並延長治療至 16 週。(IIa-B)

- 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg 治療 12 週。(IIa-B)
- 針對先前曾使用 Peg-IFN/RBV 治療失敗的 HCV 基因型第 4 型，且有代償性肝硬化者，建議治療選項包括以下：
 - 每日固定劑量複方 paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg/ ombitasvir 25 mg，併用 ribavirin 治療 12 週。(I-A)
 - 每日固定劑量複方 sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg 治療 12 週。(I-A)
 - 對於先前曾使用 Peg-IFN/RBV 復發者，以每日固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg 治療 12 週。對於先前使用 Peg-IFN/RBV 治療中發生病毒學失敗者，須再加上 ribavirin，並延長治療至 16 週。(IIa-B)
 - 每日固定劑量複方 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg，併用 ribavirin 治療 12 週。(IIa-B)

另外，AASLD/IDSA 臨床診療指引中針對本案藥品含 elbasvir/ grazoprevir 之處方組合，不建議用於下列族群病人：

- 代償不全之肝硬化 (decompensated liver cirrhosis)，中度或嚴重肝功能不全，Child Turcotte Pugh Class B 或 C。(III-C)
- 肝臟移植的病人，包括且有代償性肝硬化者。(III-C)
- 肝臟移植且具有代償不全之肝硬化者。(III-C)

2. 歐洲肝臟研究學會 EASL

歐洲肝臟研究學會 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 於 2016 年 9 月公佈的指引[6]當中，針對本案藥品 elbasvir/grazoprevir 用於慢性 C 型肝炎基因型第 1 型和第 4 型治療之相關建議如下：

- 基因型第 1 型
 - 對於感染 HCV 基因型第 1 型的病人，可以使用固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg 單一錠劑，每日給藥一次。(A1^d)

^d Evidence and recommendations have been graded according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system.

Evidence quality:

Grading A (High): Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

Grading B (Moderate): Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

Grading C (Low): Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate

- 對於未曾接受治療或先前曾接受過治療的基因型第 1b 型病人，不論是否有代償性肝硬化，應接受 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週。(A1)
 - 若未進行 NS5A 抗藥性檢測，對於未曾接受治療或先前曾接受過治療的基因型第 1a 型病人，且 HCV RNA >800,000 IU/ml，不論是否有代償性肝硬化，應接受 elbasvir/grazoprevir 併用 ribavirin (<75 kg 和 ≥75 kg 分別給予 1000 mg 或 1200 mg) 治療 16 週。對於基因型第 1a 型且 HCV RNA ≤800,000 IU/ml 的病人，不論是否有代償性肝硬化病人，應接受 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週。(B1)
 - 若有進行 NS5A 抗藥性檢測，對於未曾接受治療或先前曾接受過治療的基因型第 1a 型病人，不論是否有代償性肝硬化，若病人 HCV RNA >800,000 IU/ml，且帶有 NS5A 抗藥性相關變異 (M28A/G/T、Q30D/E/G/H/K/L/R、L31F/M/V、H58D 和/或 Y93C/H/N/S)，應接受 elbasvir/grazoprevir 併用 ribavirin (<75 kg 和 ≥75 kg 分別給予 1000 mg 或 1200 mg) 治療 16 週。對於基因型第 1a 型、不論是否有代償性肝硬化、HCV RNA ≤800,000 IU/ml 和 HCV RNA >800,000 IU/ml，若病人未帶有 NS5A 抗藥性相關變異，應接受 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週。(B1)
- 基因型第 4 型
- 對於感染 HCV 基因型第 4 型的病人，可以使用固定劑量複方 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg 單一錠劑，每日給藥一次。(A1)
 - 對於未曾接受治療的基因型第 4 型病人，不論是否有代償性肝硬化，應接受 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週。(A1)
 - 對於先前曾接受過治療的基因型第 4 型病人，且 HCV RNA >800,000 IU/ml，不論是否有代償性肝硬化，應接受 elbasvir/grazoprevir 併用 ribavirin (<75 kg 和 ≥75 kg 分別給予 1000 mg 或 1200 mg) 治療 16 週。(B2)
- 腎功能不全、血液透析
- 對於嚴重腎功能不全 (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) 或末期腎臟病接受血液透析不適合接受腎臟移植的 HCV 基因型第 1a 型感染的病人，應接受 paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir，併用 dasabuvir 治療 12 週；或接受 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週，若 haemoglobin >10 g/dl 合併 ribavirin 200 mg/day。(B1)

of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain
Recommendation:

Grading 1 (Strong): Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost

Grading 1 (Strong): Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption

- 對於嚴重腎功能不全 (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) 或末期腎臟病接受血液透析不適合接受腎臟移植的 HCV 基因型第 1b 型感染的病人，應接受 paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir，併用 dasabuvir 治療 12 週；或接受 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週。(A1)
- 對於嚴重腎功能不全 (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) 或末期腎臟病接受血液透析不適合接受腎臟移植的 HCV 基因型第 4 型感染的病人，應接受 paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir 治療 12 週，若病人 haemoglobin >10 g/dl 需合併 ribavirin 200 mg/day；或接受 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週。(B1)

3. 亞太肝臟研究學會 APASL

亞太肝臟研究學會 (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) 於 2016 年 4 月公佈的指引[9]當中，針對慢性 C 型肝炎基因型第 1 型之治療共識建議：

- 對於感染 HCV 基因型第 1 型的病人 (未曾接受治療或先前曾使用 Peg-IFN/RBV)，建議使用 ledipasvir 90 mg/ sofosbuvir 400 mg 治療 12 週。(A1)
- 對於感染 HCV 基因型第 1b 型的病人 (未曾接受治療或先前曾使用 Peg-IFN/RBV)，也可使用其他處方組合如 paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir，併用 dasabuvir 治療 12 週；或 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週。(A1)
- 對於感染 HCV 基因型第 1b 型的腎功能不全病人 (未曾接受治療或先前曾使用 Peg-IFN/RBV)，也可使用其他處方組合如 elbasvir/grazoprevir 治療 12 週；或 asunaprevir 併用 daclatasvir 治療 24 週。使用 asunaprevir 和 daclatasvir 治療前，應進行抗藥性相關變異 (RAVs) 之檢測。(A2)

其他關於慢性 C 型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 之疾病治療介紹，詳細內容請參閱財團法人醫藥品查驗中心《坦克干膜衣錠及速威干軟膠囊 (Daklinza Tablet 30mg,60mg 及 Sunvepra Capsule 100mg) 醫療科技評估報告》[10]與《易奇瑞/維建樂膜衣錠 (Viekirax 及 Exviera) 醫療科技評估報告》[11]內文。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

賀肝樂[®]膜衣錠 (Zepatier[®] tablet) 之有效成分為 elbasvir 與 grazoprevir 的口服固定劑量複方劑型。Zepatier[®] 結合了兩種作用機制不同且抗藥性概況無重疊現象的直接作用性抗病毒劑，藉以針對 HCV 之病毒生命週期的多個步驟產生作用。Elbasvir 是一種 HCV NS5A 抑制劑，NS5A 乃是病毒 RNA 複製及病毒顆粒

組裝所必需的蛋白質；grazoprevir 是一種 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑，此蛋白酶乃是帶有多蛋白基因編碼之 HCV 進行蛋白溶解性裂解（形成成熟形式的 NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及 NS5B 蛋白）所必需的酵素，也是病毒複製所必需的酵素[12]。本品於 2016 年 12 月 9 日經主管機關許可之適應症為「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」[13]。

Zepatier® 的 ATC 分類碼為 J05AX68，屬 antiinfectives for systemic use/antivirals for systemic use/ direct acting antivirals/ other antivirals 類別[14]，ATC 分類同屬 J05AX，且已獲得我國上市許可用於 C 型肝炎基因型第 1 型或第 4 型之治療者，包括 daclatasvir、sofosbuvir、dasabuvir、sofosbuvir/ ledipasvir 及 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir。

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁下，以「C 型肝炎」作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷，除本案藥品 elbasvir/ grazoprevir 外，其中與本案申請藥品具類似許可適應症可用於「C 型肝炎基因型第 1 型或第 4 型感染症」之治療者，共有 10 種藥品共 13 種成分，包括注射劑型之 peginterferon alfa-2a、peginterferon alfa-2b 和 interferon alfa-2a，以及口服劑型之 ribavirin、asunaprevir、daclatasvir、sofosbuvir、dasabuvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 和 ledipasvir/sofosbuvir。

依據健保現行給付條件，peginterferon alfa 或 interferon alfa 需與 ribavirin 併用於治療慢性 C 型肝炎；daclatasvir 應與 asunaprevir 併用於治療慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染；ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 應與 dasabuvir 合併使用於治療慢性 C 型肝炎基因型第 1 型感染。針對 C 型肝炎全口服新藥之給付，目前僅開放給付病毒基因型為第 1 型之治療。截至 2017 年 2 月，ledipasvir/sofosbuvir 仍建議收載中，其許可適應症可用於基因型 1、4、5 或 6 感染症的患者。

綜合上述資料，本案藥品 elbasvir/grazoprevir 為全口服直接作用抗病毒藥品處方組合之固定劑量複方單一錠劑，與本案申請藥品具有相近治療地位，屬全口服直接作用抗病毒藥品處方組合，且可用於「C 型肝炎基因型第 1 型或第 4 型感染症」之治療者，包括已收載中之合併 daclatasvir 與 asunaprevir，合併 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir 與 dasabuvir，以及建議收載中之 ledipasvir/ sofosbuvir。

彙整與本案藥品相近用於慢性 C 型肝炎治療藥品之 ATC 分類碼、我國許可適應症、健保藥品給付規定等資訊如表五，以供參考。

表五 與本案藥品具有相近用於慢性 C 型肝炎治療之藥品

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位 含量 | 健保現行給付條件 |
|----------------|---------|----|----------|----------|
|----------------|---------|----|----------|----------|

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位 含量 | 健保現行給付條件 |
|-------------------------------------|--|---------------------|---|---|
| 含 Peg-IFN、IFN 藥品處方 | | | | |
| J05AB04 ribavirin | <p>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。</p> <p>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。</p> | 130 膠囊劑； 116 膜衣錠 | 200 mg/cap； 200 mg/tab | <p>1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 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。</p> <p>2.療程依 Viral Kinetics 區分如下： (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。</p> |
| L03AB11 peginterferon alfa-2a | <p>1.治療慢性 B 型肝炎：對於沒有肝硬化的病人以及有代償功能的肝硬化病人，珮格西施適合用來治療 HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性，有病毒複製和肝臟發炎證據之慢性 B 型肝炎。</p> <p>2.治療慢性 C 型肝炎成人病患：珮格西施可單獨或合併其他治療 C 型肝炎藥物一起使用，適合用來治療沒有肝硬化的</p> | 270 注射劑 | 90 mcg/ 0.5 ml、 135 mcg/ 0.5 ml、 180 mcg/ 0.5 ml | <p>1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」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 (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。 III.療程依 Viral Kinetics 區分如下：</p> |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位 含量 | 健保現行給付條件 |
|-------------------------------------|--|---------------------|---|---|
| | 病人以及有代償功能的肝硬化病人之慢性 C 型肝炎。 | | | <p>a、有 RVR 者，給付治療不超過 24 週。</p> <p>b、無 RVR，但有 EVR 者，給付治療 48 週。</p> <p>c、到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。</p> <p>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。</p> <p>※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。</p> |
| L03AB10 peginterferon alfa-2b | 用於治療慢性 C 型肝炎 | 245 凍 晶乾燥 注射劑 | 50 mcg/ vial、 80 mcg/ vial、 100 mcg/ vial、 120 mcg/ vial | <p>1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及慢性 C 型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 C 型肝炎患者，且應與 ribavirin 併用。</p> <p>2.限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片（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。</p> <p>3.療程依 Viral kinetics 區分如下： (1)有 RVR 者，給付治療不超過 24 週。 (2)無 RVR，但有 EVR 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。</p> |
| L03AB04 interferon alfa-2a | 卡波西氏肉瘤、多毛狀細胞白血球過多病、對活性慢性 B 型肝炎可能有效、慢性骨髓白血病、皮膚 T 細胞淋巴瘤、慢性 C 型肝炎、腎細胞癌、非何杰金氏淋巴瘤、尖頭濕疣。 | 270 注 射劑 | 3M IU/ 0.5 ml | 同 Peginterferon alfa-2a |
| NS3/4A protease inhibitors | | | | |
| J05AE15 | 1.與 daclatasvir 併用，治 | 132 軟 | 100 mg/ | 1.限用於參加「全民健康保險加強慢性 B |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位 含量 | 健保現行給付條件 |
|---------------------------------------|---|---------|------------------|--|
| asunaprevir (Sunvepra®) | <p>療先前未曾接受治療、不適合接受 interferon 或 ribavirin 治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1b 型感染症。</p> <p>2. 與 daclatasvir、peginterferon 及 ribavirin 併用，治療先前未曾接受治療或先前曾以 interferon 及 ribavirin 治療失敗(包括對先前治療無反應、部份反應及復發)之代償性肝病(包括肝硬化)成人患者(18 歲及以上)的慢性 C 型肝炎基因型第 1 型感染症。</p> | 膠囊劑 | cap | <p>型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。</p> <p>2. Daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1b 型成人病患，且需同時符合下列條件：</p> <p>(1) 先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。</p> <p>(2) 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(詳見附錄一)</p> |
| J05AE12 boceprevir (Victrelis®) | 已註銷許可證 | 130 膠囊劑 | 200 mg/ cap | 健保未收載 |
| J05AE11 telaprevir (Telavic®) | 已註銷許可證 | 110 錠劑 | 250 mg/ tab | 健保未收載 |
| J05AE14 simeprevir | 我國尚未上市 | | | |
| NS5A inhibitors | | | | |
| J05AX14 daclatasvir | 1. 與 sofosbuvir 併用，治療成人慢性 C 型肝炎基 | 116 膜衣錠 | 30 mg/ tab、60 | 同 asunaprevir，與 asunaprevir 合併使用於 C 型肝炎基因型第 1b 型成人病患 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位 含量 | 健保現行給付條件 |
|-------------------------------------|---|---------|----------------|--|
| (Daklinza®) | 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。 | | mg/ tab | (詳見附錄一) |
| NS5B polymerase inhibitors | | | | |
| J05AX15 sofosbuvir (Sovaldi®) | Sovaldi 與其他藥物併用可以治療成人慢性 C 型肝炎 | 116 膜衣錠 | 400 mg/ tab | 建議收載中 |
| J05AX16 dasabuvir (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。 | 116 膜衣錠 | 250 mg/ tab | 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 為陽性之病毒基因型第 1 型成人病患，且需同時符合下列條件： (1) 先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。 (2) 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。 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位 含量 | 健保現行給付條件 |
|---|---|-------------|--------------------------|---|
| | | | | <p>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。</p> <p>(1)基因型 1a 型且無肝硬化者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>(詳見附錄一)</p> |
| NS3/4A protease inhibitors plus NS5A inhibitors | | | | |
| J05AX68 elbasvir/ grazoprevir (Zepatier®) 本案藥品 | 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 | 116 膜 衣錠 | 50 mg/ 100 mg | 建議收載中 |
| J05AX67 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir (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。 | 116 膜 衣錠 | 12.5mg/ 75mg/ 50mg | 同 dasabuvir，與 dasabuvir 合併使用於 C 型肝炎基因型第 1 型成人病患 (詳見附錄一) |
| NS5A inhibitors plus NS5B polymerase inhibitors | | | | |
| J05AX65 ledipasvir/ sofosbuvir (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。 | 116 膜 衣錠 | 90 mg/ 400 mg | 建議收載中 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位 含量 | 健保現行給付條件 |
|--|---------|----|----------|----------|
| 尚未編列 ATC velpatasvir/ sofosbuvir (Epclusa®) | 我國尚未上市 | | | |

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|-------------------------------|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 於 2016 年 5 月 19 日公告。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2016 年 7 月公告。 |
| NICE (英國) | 於 2016 年 10 月 26 日公告。 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 |
| | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | |

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 之公開網頁尋獲一份於 2016 年 5 月 19 日公告之評估報告[15]與本案相關，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

1. CADTH 建議

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載 elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) 作為成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1、3 或第 4 型感染之治療用藥，須滿足下列情況：

- 應由有治療慢性 C 型肝炎經驗的醫師開始治療。
- 實惠的價格降低。

2. 建議理由（療效部分）

- 根據七項試驗（兩項隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗—C-EDGE TN（treatment-naïve）和 C-SURFER，兩項比較 EBR/GZR 與歷史性對照—C-EDGE TE（treatment-experienced）和 C-EDGE Coinfection，三項非對照、開放性試驗—C-WORTHY、C-SALVAGE 和 C-SCAPE）的結果顯示，EBR/GZR 使用於未曾接受治療和曾接受過治療的基因型第 1 型或第 4 型感染病人，都能有高比例的病人可達到 SVR12 反應。此外，對於有合併感染 HIV 之未曾接受治療的基因型第 1 型或第 4 型感染病人，也有高比例的 SVR12 反應。對於有慢性腎臟疾病（chronic kidney disease, CKD）之未曾接受治療和曾接受過治療的基因型第 1 型病人，使用 EBR/GZR 治療與高比例的 SVR12 相關。
- 一項開放性第二期臨床試驗 C-SWIFT 結果顯示，EBR/GZR 合併 sofosbuvir (SOF) 治療於未曾接受治療且併有或未併有肝硬化的基因型第 3 型病人，能達到高比例的 SVR12（併有肝硬化 83%；95% CI 51.6%~97.9%；未併有肝硬化 100%；95% CI 76.8%~100%）。

註：

- 委員會注意到某些病人若帶有 NS5A 抗藥性相關變異（RAV），可能導致藥品療效降低或需要較長的治療期。有關抗藥性檢測的可及性和成本的影響仍有待確定。
- 對於所有慢性 C 型肝炎感染的病人，不論其 fibrosis score 多少都應考慮進行治療。考量到治療所有的病人對健康系統的可持續性將造成的影響，應優先治療較為嚴重的病人。
- EBR/GZR 使用於 CKD 的病人是安全和有效的。

委員會注意到，目前可獲得的實證資料仍有以下缺口：

- 缺乏比較 EBR/GZR 與其他未含干擾素之 DAA 藥品處方之直接或間接比較證據。
- 依據抗藥性檢測的結果，來決定適當治療選擇和治療期長短的相關性與實用性，以個體化每個慢性 C 型肝炎病人的治療，還需要進一步的研究來確定。

3. 實證資料

CDEC 決策參酌的主要證據包括由共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)進行的系統性文獻回顧(針對 EBR/GZR 的隨機分派研究和樞紐試驗)、一項針對廠商提供之藥物經濟評估的評析(critique)(請參見本報告五之(二)小節),以及病人代表團體提出的意見。

(1) 病人代表團體意見:以下內容源自五個病人代表團體提出的意見

- 慢性 C 型肝炎感染是一項嚴重可能危及生命的疾病,可能導致肝纖維化、肝硬化、癌症、肝衰竭、甚至死亡。病人可能歷經疲勞、全身虛弱、腹部、肌肉或關節疼痛,瘙癢、循環不良、便秘、噁心、食慾不振、頭痛、睡眠障礙和黃疸的症狀。在某些病人中還可能會影響到認知功能。
- 病人必須面對與慢性 C 型肝炎感染相關的污名,並且由於害怕受到歧視或排斥,而通常不願意公開其 HCV 狀態。
- 由於感染的症狀可能導致病人完全依賴,而無法在經濟上、身體上、心理上或感情上對家庭作出貢獻,病人的親屬將面臨很大的負擔。
- 期待 EBR/GZR 能解決 HCV 病人未被滿足的需求,例如治療無效或復發的病人,有禁忌症或不能耐受干擾素治療者,有合併感染 HIV、腎功能不全、有代償性肝硬化,以及被多種 HCV 基因型感染的病人。病人也對以 EBR/GZR 來治癒有很高的期望。一旦能治癒 C 型肝炎,病人期望他們的肝纖維化或肝硬化將能逆轉,並降低演變成末期肝臟疾病的風險。
- 病人強調,不論他們的疾病狀態如何,他們希望能儘早接受治療。EBR/GZR 的可及性和可負擔性是 HCV 病人非常關心的問題。
- 病人看到 EBR/GZR 的優勢包括治療期較短、副作用較少、藥丸負擔較小,以及對病人最重要的是有高反應率。

(2) 臨床試驗

系統性文獻回顧共納入 8 項試驗分別為:2 項隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗(C-EDGE TN [N = 421]和 C-SURFER [N = 237]);三項隨機分派、平行分組、開放性試驗(C-EDGE TE [N = 420]、C-SWIFT [N = 143] 和 C-WORTHY [N = 573]);3 項非隨機分派、開放性試驗(C-EDGE Coinfection [N = 218]、C-SALVAGE [N = 79] 和 C-SCAPE [N = 98])。其中有 4 項試驗(C-EDGE TN、C-SURFER、C-EDGE Coinfection 和 C-SCAPE)評估以 EBR/GZR 單獨治療 12 週的結果;一項試驗(C-WORTHY)評估 EBR/GZR 單獨治療 8 週或 12 週的結果;一項試驗(C-SALVAGE)評估 EBR/GZR 合併 RBV 治療 12 週的結果;一項試驗(C-EDGE TE)評估以 EBR/GZR 治療 12 週或 EBR/GZR 合併 RBV 治療 16 週的結果;一項試驗(C-SWIFT)評估 EBR/GZR 合併 SOF 治療 12 週的結果。

這些試驗中有納入慢性 C 型肝炎基因型第 1、4 或 6 型的成年病人 (C-EDGE TN、C-EDGE Coinfection、C-EDGE TE)、基因型第 1 型 (C-SURFER、C-SALVAGE)、基因型第 1 或 3 型 (C-SWIFT、C-WORTHY)、或基因型第 2、4、5 或 6 型的病人 (C-SCAPE)。其中有四項試驗納入未曾接受治療的病人 (C-EDGE TN、C-EDGE Coinfection、C-SWIFT 和 C-SCAPE)；二項試驗納入先前曾接受治療的病人 (C-EDGE TE 和 C-SALVAGE)；二項試驗納入未曾接受與先前曾接受治療的病人 (C-SURFER 和 C-WORTHY)。在 C-EDGE TE 試驗，病人為對先前 PR (peginterferon alfa plus ribavirin) 治療無反應、部份反應或復發者；而 C-SALVAGE 試驗則為對先前 PR + DAA 治療無反應、病毒量突破或復發者。在 C-SURFER 試驗中的病人為對先前 INF 或 PR 治療失敗，治療無反應、部份反應或復發者。C-EDGE Coinfection 試驗納入的病人為合併感染 HIV 者；而 C-SURFER 試驗為有慢性腎臟病的病人。所有的試驗都排除肝功能代償不全、合併感染 HBV、惡性腫瘤、器官移植 (除 C-SURFER 試驗有納入曾接受腎臟移植者)、或近期濫用藥物的病人。C-EDGE TN、C-SURFER、C-SWIFT、C-SALVAGE 和 C-SCAPE 試驗有排除合併感染 HIV 的病人。只有 C-SCAPE 試驗有排除肝硬化的病人；其餘所有試驗皆納入併有或未併有肝硬化的病人。

試驗結果：

A. 療效

- C-EDGE TN 試驗在未曾接受治療的基因型第 1、4 或 6 型病人，以 EBR/GZR 治療 12 週的 SVR12 反應率為 95% (95% CI 92~97%)。95% 信賴區間的下限值 (92%) 超過歷史對照的反應率 73%。
- C-EDGE Coinfection 試驗在未曾接受治療的基因型第 1、4 或 6 型且合併感染 HIV 的病人，以 EBR/GZR 治療 12 週的 SVR12 反應率為 95% (95% CI 91~98%)。95% 信賴區間的下限值 (91%) 超過歷史對照的反應率 70%。
- C-SURFER 試驗在未曾接受與先前曾接受治療的基因型第 1 型且有慢性腎臟病的病人，以 EBR/GZR 治療 12 週的 SVR12 反應率為 94% (95% CI 89~98%)。95% 信賴區間的下限值 (95%) 超過對照組的反應率 45%。
- C-EDGE TE 試驗在先前曾接受治療的基因型第 1、4 或 6 型病人，以 EBR/GZR 治療 12 週和 EBR/GZR + RBV 治療 16 週的 SVR12 反應率分別為 92% (95% CI 86~97%) 和 97% (95% CI 92~99%)。95% 信賴區間的下限值 (86% 和 92%) 超過歷史對照的反應率 58%。
- 整體而言，對於基因型第 1 型的病人以 EBR/GZR 治療 12 週能達 SVR12 反應率約 90%~100%，並且不論病人先前是否曾接受過治療、基因亞

型、合併有慢性腎臟病或肝硬化，都能有相似的反應率。

- 對於未曾接受治療的基因型第 1 型且合併感染 HIV 的病人，以 EBR/GZR 治療 12 週也能達 SVR12 反應率約 87%~96% (C-EDGE Coinfection 和 C-WORTHY)。
- 對於未曾接受治療的基因型第 1b 型且 METAVIR fibrosis score F0~F2 的病人，以 EBR/GZR 治療 8 週能達 SVR12 反應率 97% (C-WORTHY)。
- 先前曾接受 PR 治療的病人以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週，在基因型第 1a 型的病人 SVR 為 95%，在基因型第 1b 型的病人 SVR 為 100% (C-EDGE TE)。
- 先前曾接受 DAA 治療的病人以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週，在基因型第 1a 型病人的反應率為 96%，基因型第 1b 型病人的反應率為 98% (C-SALVAGE)。
- 對於未曾接受治療的基因型第 4 型病人，以 EBR/GZR 治療 12 週的 SVR12 反應率約 90%~100% (C-SCAPE：90%；C-EDGE TN：100%；C-EDGE Coinfection：96.4%)，而 SVR 反應率為 78% (C-EDGE TE：77.8%)。
- 對於先前曾接受治療的基因型第 4 型病人，以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週能達 SVR 反應率 100% (C-EDGE TE：100%)。
- 只有 C-SWIFT 試驗有納入基因型第 3 型的病人。對於未曾接受治療的基因型第 3 型病人，以 EBR/GZR + SOF 治療 12 週，在未併有肝硬化者的反應率為 100%，併有肝硬化者的反應率為 83%。
- 在所有納入的試驗當中很少有復發的案例發生，復發的案例與帶有 NS5A 多形性相關。在 C-EDGE TN 試驗，10 例發生病毒學失敗的基因型 1a 型病人當中，有 9 例 (90%) 在失敗時檢測到 NS5A RAVs。在發生病毒學失敗的基因型 1b 型病人中，也檢測到 NS5A 抗藥性相關變異。同樣的在 C-EDGE Coinfection 試驗，4 位復發的病人中，發現有 2 位有 NS3 和 3 位有 NS5A RAVs。此外，基因型 1a 的病人若出現特定的 NS5A RAVs，與 EBR 體外抗病毒活性降低超過五倍相關。這可能可以解釋在這些病人中所觀察到的療效降低。
- 在生活品質部分，各項試驗治療組和安慰劑組在 SF-36、EQ VAS scores 和 CLDQ-HCV 量表的變化並沒有顯著的差異。EBR/GZR 合併使用 RBV 相較於單獨使用 EBR/GZR 有較差的生活品質、fatigue levels、工作生產率和日常活動能力。以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週後，治療前後相比有相似或較佳的生活品質分數。

B. 安全性

- 至少發生一次不良事件的病人比例分別如下：

- 以 EBR/GZR 治療 12 週：53.3%~91.7%
 - 以 EBR/GZR 治療 8 週：54.8%
 - 以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週：79.7%
 - 以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週：89.6%
 - 以 EBR/GZR + SOF 治療 12 週：21.4%~33.3%
 - 安慰劑：68.6~84.1%
- 至少發生一次嚴重不良事件的病人比例分別如下：
- 以 EBR/GZR 治療 12 週：0%~3.8%
 - 以 EBR/GZR 治療 8 週：0%
 - 以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週：5.1%
 - 以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週：3.8%
 - 慢性腎臟病的病人以 EBR/GZR 治療 12 週：0%~14.4%
 - 以 EBR/GZR + SOF 治療 12 週：0%~8.3%
 - 安慰劑：C-EDGE TN 為 2.9%，慢性腎臟病的病人為 16.8%
- 因不良事件而導致停藥的病人比例分別如下：
- 以 EBR/GZR 治療 12 週：0%~1%
 - 以 EBR/GZR 治療 8 週：0%
 - 以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週：1.3%
 - 以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週：4.7%
 - 慢性腎臟病的病人以 EBR/GZR 治療 12 週：0%
 - 以 EBR/GZR + SOF 治療 12 週：0%
 - 安慰劑：C-EDGE 試驗中未曾接受治療者為 1%，慢性腎臟病的病人為 4.4%

(二)PBAC (澳洲)

於澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 之公開網頁尋獲一份於 2016 年 7 月公告之評估報告[16]與本案相關。PBAC 針對廠商提出以事前申請的方式，收載 EBR/GZR 適應症用於慢性 C 型肝炎基因型第 1、4 或第 6 型感染，以及未曾接受治療之基因型第 3 型病人之治療。以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

1. 比較品

針對個別病人族群，廠商提出的比較品如下：

- 未曾接受治療的基因型第 1 型、且未併有肝硬化的病人，以 LDV/SOF 8 週作為主要比較品。
- 未曾接受治療的基因型第 1 型、且併有肝硬化的病人，和曾接受治療的基因型第 1 型的病人，以 LDV/SOF 12 週作為主要比較品。
- 未曾接受治療的基因型第 3 型病人，以 SOF 24 週+RBV 24 週作為主要比較品。
- 未曾接受治療的基因型第 4 和 6 型病人，以 SOF 12 週+PR 12 週作為主要比較品。
- 曾接受治療的基因型第 4 和 6 型病人(包括復發和治療中發生病毒學失敗者)，以無治療 (no treatment) 作為主要比較品。

PBAC 委員會認為針對基因型第 1 和 3 型病人的主要比較品是合適的，惟對於曾接受治療的基因型第 1 型、且併有肝硬化的病人，比較品應為 LDV/SOF 治療 24 週而非治療 12 週。另外，由於截至報告發表當時，對於基因型第 4 和 6 型的病人，澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 尚未有建議收載不含干擾素之治療處方，因此委員會接受以無治療作為合適的比較品。但考量到這些基因型的病人數量較少，委員會認為對於這些未曾接受與先前曾接受治療的病人，以 SOF 12 週+PR 12 週作為療效與經濟的比較是合理的。

2. 實證資料

截至報告發表當時尚未有比較含有 EBR/GZR 治療處方相較於他種慢性 C 型肝炎活性對照治療之直接比較證據。比較 EBR/GZR ± RBV 相較於 LDV/SOF 與 SOF+ RBV 的實證資料，主要基於個別單組試驗之間未經校正的間接比較結果。委員會參酌的主要證據包括六項 EBR/GZR ± RBV 相關的臨床試驗 (C-EDGE TN、C-EDGE TE、C-WORTHY、C-SWIFT、C-SCAPE 和 C-SALVAGE)、四項 LDV/SOF 試驗 (ION-1、ION-2、ION-3 和 LONESTAR)、一項 SOF + RBV 試驗 (VALENCE)、二項 SOF + PR 試驗 (Wehmeyer 2015 和 NEUTRINO)。由於各試驗間在病人特性、研究方法以及研究品質上都有諸多差異，且試驗間缺乏共同參考組，無法校正病人的基期風險。因此未經校正的間接比較結果其偏誤風險 (risk of bias) 高且具有不確定性。而 EBR/GZR 與無治療比較，其偏誤風險則相對較低。

將各族群病人研究結果合併，以進行間接比較。針對基因型第 1 型病人比較 EBR/GZR±RBV 與 LDV/SOF 於 SVR12 之結果請參見表六。基因型第 4 或 6 型病人比較 EBR/GZR±RBV 與 SOF+PR 或無治療於 SVR12 之結果請參見表七。結果顯示，使用 EBR/GZR±RBV 於所有基因型第 1 型的次群組

病人中，都能一致的達到很高的 SVR12 反應率，並顯示不劣於 LDV/SOF 治療的結果。針對基因型第 4 或 6 型病人比較的結果，由於病人數較少，其信賴區間過寬顯示統計學上檢定力不足，因此其間接比較結果之可靠性較低。在安全性部分，EBR/GZR 合併使用 RBV 相較於單獨使用 EBR/GZR 或 LDV/SOF，有較高的不良事件發生率。使用 RBV 的不良事件主要為皮疹和貧血相關事件。關於含 EBR/GZR 或 SOF 治療處方之不良事件請參見表八。

基於前述試驗的結果，委員會認為廠商於送審資料中的宣稱合理，在基因型第 1、4 和 6 型病人以 EBR/GZR 治療有不劣的相對療效與安全性，雖然委員會有注意到基因型第 4 和 6 型的病人數很少。但對於基因型第 3 型的病人，委員會認為並無充足的數據支持其相對療效之不劣性。

3. 委員會建議與理由

- 委員會基於最低成本法（cost-minimisation basis）在基因型第 1 型病人以 LDV/SOF 為比較品、在基因型第 4 和 6 型病人以 SOF+PR 為比較品，建議收載 EBR/GZR ± RBV 作為未曾接受與先前曾接受治療之慢性 C 型肝炎基因型第 1、4 和 6 型病人的治療用藥。
- 委員會不建議收載 EBR/GZR 用於未曾接受治療的基因型第 3 型病人，因考量未有足夠證據支持使用於該病人族群。
- 委員會認為對於基因型第 4 和 6 型的病人，未含干擾素的治療處方有高度的臨床需求，並建議能允許 EBR/GZR 使用於這些病人族群。
- 委員會注意到未有與主要比較品直接比較之試驗證據，因此沒有任一種治療優於他種治療之建議依據。

表六 基因型第 1 型病人比較 EBR/GZR±RBV 與 LDV/SOF 於 SVR12 之未經校正的間接比較結果

| | <u>EBR/GZR±RBV</u> n/N (k=no. of studies) % [95% CI] | <u>LDV/SOF</u> n/N (k=no. of studies) % [95% CI] |
|----------------|--|--|
| 未曾接受治療 | | |
| 未併有肝硬化 | EBR/GZR8 or EBR/GZR12 278/293 (k=2) 95.1% [92.2%, 97.3%] | LDV/SOF8 221/235 (k=2) 94.8% [91.3%, 97.6%] |
| 併有肝硬化 | EBR/GZR12 94/97 (k=2) 97.1% [92.3%, 99.8%] | LDV/SOF12 32/34 (k=1) 94.1% [80.3%, 99.3%] |
| 先前曾接受治療 | | |
| 未併有肝硬化 | EBR/GZR12 or EBR/GZR16+RBV16 | LDV/SOF12 |

| | | |
|-------|--|--|
| | 57/60 (k=1) 95.0% [86.1%, 99.0%] | 83/87 (k=1) 95.4% [88.6%, 98.7%] |
| 併有肝硬化 | <u>EBR/GZR12 or EBR/GZR16+RBV16</u> 29/29 (k=1) 100% [88.1%, 100%] | LDV/SOF12 19/22 (k=1) 86.4% [65.1%, 97.1%] |

表七 基因型第4或6型病人比較 EBR/GZR±RBV 與 SOF+PR 或無治療於 SVR12 之未經校正的間接比較結果

| | <u>EBR/GZR±RBV</u> n/N (k=no. of studies) % [95%CI] | <u>SOF+PR or no treatment</u> n/N (k=no. of studies) % [95%CI] |
|----------------|--|--|
| 未曾接受治療 | | |
| 未併有肝硬化 | <u>EBR/GZR12</u> 36/40 (k=2) 90.4% [78.4%, 98.4%] | <u>SOF12+PR12</u> 44/45 (k=2) 98.6% [91.4%, 100%] |
| 併有肝硬化 | <u>EBR/GZR12</u> 2/2 (k=1) 100% [15.8%, 100%] | No treatment 0% |
| 先前曾接受治療 | | |
| 未併有肝硬化 | <u>EBR/GZR12 or EBR/GZR16+RBV16</u> 1/1 (k=1) 100% [2.5%, 100%] | No treatment 0% |
| 併有肝硬化 | <u>EBR/GZR12 or EBR/GZR16+RBV16</u> 6/6 (k=1) 100% [54.1%, 100%] | |

表八 含 EBR/GZR 或 SOF 治療處方之不良事件

| | AEs, n (%) | | | | | |
|----------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| | GRZ/EBR | <u>GRZ/EBR</u> <u>+RBV</u> | <u>GRZ/EBR</u> <u>+SOF</u> | LDV/SOF | SOF+RBV | SOF+PR |
| Duration of treatment | 8 or 12 weeks | 12 or 16 weeks | 12 weeks | 8 or 12 weeks | 24 weeks | 12 weeks |
| N | 543 | 185 | 26 | 577 | 250 | 327 |
| Overall | | | | | | |
| Any AEs | 376 (69.2%) | 158 (85.4%) | 6 (23.1%) | 403 (69.8%) | 229 (91.6%) | 310 (94.8%) |
| Serious AEs | 15 (2.8%) | 8 (4.3%) | 0 (0%) | 6 (1.0%) | 10 (4.0%) | 4 (1.2%) |
| Discontinuation due to AEs | 5 (0.9%) | 6 (3.2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0.4%) | 5 (1.5%) |
| AEs of interest | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-----------|------------|----------|-----------|------------|------------|
| Anaemia | 2 (0.4%) | 23 (12.4%) | 2 (7.7%) | 2 (0.3%) | 15 (6.0%) | 68 (20.8%) |
| Neutropenia | 2 (0.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.2) | 1 (0.4%) | 54 (16.5%) |
| Rash | 11 (2.0%) | 11 (5.9%) | 0 (0%) | 21 (3.9%) | NA | 59 (18.0%) |
| Pruritus | 10 (1.8%) | 14 (7.6%) | 0 (0%) | 13 (3.0%) | 67 (26.8%) | 54 (16.5%) |
| Hepatic events with clinical interest | 6 (1.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | NA | NA | NA |

(三)NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2016 年 10 月 26 日公告一份單一科技評議指引 (technology appraisal guidance) TA413 (Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C) [17]，建議收載 elbasvir/grazoprevir 作為慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型成年病人之治療用藥 (請參見表九)。廠商需提供 elbasvir/grazoprevir 的價格等同或低於 Commercial Medicines Unit 所同意的價格為前提。以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

表九 Elbasvir/grazoprevir 用於治療慢性 C 型肝炎成年病人之 NICE 給付建議

| HCV 基因型 | 治療處方與療程 |
|---------|---|
| 1a | EBR/GZR 治療 12 週 若病人基期 HCV RNA >800,000 IU/ml，或帶有 NS5A 多形性導致 elbasvir 活性降低 5 倍以上者，考慮以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週 |
| 1b | EBR/GZR 治療 12 週 |
| 4 | EBR/GZR 治療 12 週 若病人基期 HCV RNA >800,000 IU/ml，考慮以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週 |

在療效證據的部分，委員會參酌的證據，主要是來自八項臨床試驗，其中僅四項試驗具有對照組 (3 個為安慰劑對照、1 個為 sofosbuvir + Peg-IFN + RBV 的活性對照)。實證資料審閱小組 (Evidence Review Group, ERG) 認為這些試驗發生偏誤的風險偏低。臨床試驗結果顯示，使用 EBR/GZR 治療有很高的比例能達 SVR12 反應，不論其基因型、肝硬化程度或是否曾接受過治療；大多數試驗中能達 67% (僅在某些基因型第 4 型的試驗) 至 90%，甚至某些能達 100%。委員會也注意到在基因型第 1a 型的病人中，EBR/GZR 與 sofosbuvir + Peg-IFN + RBV 有相當的 SVR 反應；而在基因型第 1b 的病人，EBR/GZR 相較於 sofosbuvir + Peg-IFN + RBV 有較高的反應率。因臨床試驗結果顯示有很高的 SVR 反應率且

這些試驗的偏誤風險很低，委員會結論認為 EBR/GZR 用於治療 HCV 基因型第 1 或 4 型是有效的。

另外，廠商有提交一份網絡統合分析作為 EBR/GZR 的相對療效與安全性證據，其中包含了 12 種病人族群的分析（基因型第 1a、1b 和 4 型、再根據先前是否曾接受過治療以及肝硬化狀態分成不同族群）。委員會注意到由於缺乏以 Peg-IFN + RBV 作為對照的試驗數據，網絡統合分析有很重大的研究限制。此外，因為基因型第 4 型病人的證據有限，廠商以第 1 型的病人數據做為代理。儘管有上述研究限制，最終委員會結論，網絡統合分析結果顯示 EBR/GZR 與他種 DAA 治療處方具有相似的療效。

(四)其他實證資料

A. 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, SMC) 於 2017 年 1 月 16 日公告的評估報告[18]，基於 elbasvir/grazoprevir 相較於含有 NS5B 抑制劑、干擾素和 ribavirin 的治療處方能顯著增加 SVR，建議收載 elbasvir/grazoprevir 作為慢性 C 型肝炎基因型第 1a、1b 或 4 型成年病人之治療用藥。委員會考慮到病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 可以改善 elbasvir/grazoprevir 的成本效果，此項建議是基於能持續提供病人可近性方案的情況下而建議的。以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

一項第三期臨床試驗結果顯示，以 EBR/GZR 治療的 SVR12 顯著優於 sofosbuvir + Peg-IFN + RBV。在數項安慰劑對照及非對照之第二期和第三期臨床試驗也顯示，以 EBR/GZR 治療能達很高的 SVR12 反應率。病人於基期時是否帶有 NS5A 抗藥性相關變異，以及高病毒量 (HCV RNA >800,000 IU/ml) 是影響病毒抑制效果很重要的因素。特別是對於基因型第 1a 型的病人相較於第 1b 型的病人，更容易受到此因素影響。

報告中引用 EBR/GZR 之試驗證據，大多主要納入未曾接受治療的病人，僅 C-EDGE-TE 和 C-SALVAGE 試驗為針對先前曾接受治療的病人。所有的試驗皆排除合併感染 HBV 的病人，因此也限制本案藥品於該族群病人的應用，特別是安全性相關數據。

截至目前尚未有直接比較 EBR/GZR 相較於他種 DAA 治療處方的實證證據。因此廠商執行了一項間接比較網絡統合分析。然而，間接比較有諸多限制，包括在基因型第 1a、1b 和 4 型的分析皆使用混合基因型群體的相同試驗數據，

併有肝硬化的基因型第 4 型病人數很少，且試驗間之研究設計、先前曾接受治療、和病人特性皆有差異。但委員會注意到，近期 DAA 治療處方在基因型第 1a 型已能達 97%~100% 的療效，文獻回顧也顯示數種治療處方皆能達 90% 以上，因此可被視為有相同療效。

B. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|--------------|--|
| Population | 慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型成年病人 |
| Intervention | elbasvir/grazoprevir 併用或未併用 ribavirin，並以我國主管機關許可之建議療法與療程劑量治療 |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 臨床療效或安全性結果指標 |
| Study design | 系統性文獻回顧或統合分析、隨機分派對照試驗、非隨機分派試驗 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 3 月 15 日，以 elbasvir、grazoprevir 和 hepatitis C 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。文獻篩選僅納入至少有一組試驗治療組別為使用我國主管機關許可之 Zepatier[®] 建議劑量療法與療程之系統性文獻回顧或統合分析、隨機分派對照試驗或非隨機分派試驗類文獻。賀肝樂[®] 膜衣錠 (Zepatier[®] tablet) 用於治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症之仿單許可之建議療法與療程請參見表十。

表十 賀肝樂[®] 膜衣錠 (Zepatier[®] tablet) 用於治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症之仿單許可之建議療法與療程

| 病人族群 | 治療藥物 | 療程 |
|---|-----------------------|------|
| 基因型第 1a 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 治療*，且治療前未帶有 NS5A 多形性 [†] | Zepatier | 12 週 |
| 基因型第 1a 型：未曾接受治療或先前曾使用 | <u>Zepatier + RBV</u> | 16 週 |

| | | |
|--|-----------------------|------|
| PegIFN/RBV 治療 [*] ，且治療前帶有 NS5A 多形性 [†] | | |
| 基因型第 1b 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 治療 [*] | Zepatier | 12 週 |
| 基因型第 1a 或 1b 型：先前曾使用 PegIFN/RBV/PI 治療 [¶] | <u>Zepatier + RBV</u> | 12 週 |
| 基因型第 4 型：未曾接受治療或先前曾使用 PegIFN/RBV 復發者 | Zepatier | 12 週 |
| 基因型第 4 型：先前曾使用 PegIFN/RBV 治療 [*] ，治療中發生病毒學失敗 [#] | <u>Zepatier + RBV</u> | 16 週 |

^{*} 先前曾使用 peginterferon alfa (PegIFN)，ribavirin (RBV) 治療失敗的病人。

[†] 發生於胺基酸位置 28、30、31 或 93 的 NS5A 抗藥性相關多形性。

[¶] 先前曾使用 PegIFN + RBV + HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor: boceprevir、simeprevir 或 telaprevir) 治療失敗的病人。

[#] 治療中病毒學失敗是指對先前治療無反應、部分反映、病毒學突破 (virologic breakthrough) 或反彈或不耐受的病人。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對成人慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症病人，以 EBR/GZR 併用或未併用 ribavirin，並且符合我國主管機關許可之建議療法與療程劑量治療之臨床療效或安全性證據，共尋獲一項間接比較網絡統合分析 (network meta-analyses, NMA)，以及十項臨床試驗。

以下將依據是否有活性對照組 (active control)，分別針對相對療效與安全性和有效性證據，個別摘要經電子資料庫尋獲之證據結果：

A. EBR/GZR 比較他種 C 型肝炎治療藥品之相對療效與安全性

針對慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染成人病人，比較 EBR/GZR ± RBV 與他種 C 型肝炎治療藥品之相對療效與安全性，共尋獲 1 項直接比較之隨機分派對照試驗 C-EDGE Head-2-Head (H2H) [19]，以及 1 項間接比較之網絡統合分析 Ferreira et al. 2016[20]。

a. 直接比較證據

C-EDGE Head-2-Head[19] 為一多國多中心、隨機分派、開放式作業、活性藥品對照之第三期臨床試驗，於 9 個國家的 32 個臨床試驗中心進行，但其中並未包含亞洲國家。該試驗之目的旨在比較 EBR/GZR 相較於 sofosbuvir (SOF) 合併使用 pegylated interferon 和 ribavirin (PR) 於治療慢性 C 型肝炎。

炎基因型第 1、4 或 6 型感染症病人的相對療效與安全性。

試驗總共納入 257 位未曾接受或先前曾接受 PR 治療失敗、併有或未併有肝硬化的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型的病人，隨機分派至接受每日一次 EBR 50mg/GZR 100mg (n=129) 或每日一次 sofosbuvir 400mg 合併使用 PR (n=128) 治療 12 週。主要療效指標為達到 SVR12 反應的病人比例。

結果試驗納入的受試者大多數為非肝硬化 (83.1%)、未曾接受治療 (74.9%) 以及基因型第 1b 型 (82.0%) 的病人。研究結果顯示，若未區分基因型，整體而言 EBR/GZR 以及 SOF+PR 組的 SVR12 分別為 99.2% (128/129) 和 90.5% (114/126); SVR12 的估計調整差異為 8.8% (95% CI 3.6 to 15.3%; $p < 0.001$)。由於單邊單組樣本檢定 (one-sided one-sample exact test) 的下限值大於 -10% 且大於 0，因此 EBR/GZR 相較於 SOF+PR 達到不劣且優效性。依據基因型的次群組分析結果顯示，在基因型第 1a 型病人，EBR/GZR 以及 SOF+PR 組達 SVR12 反應的病人比例相當 (100% [18/18] vs 100% [17/17]); 在基因型第 1b 型和第 4 型病人，EBR/GZR 相較於 SOF+PR 組，則有較高比例的病人可達到 SVR12 (GT 1b: 99% [104/105] vs 90% [94/104]; GT 4: 100% [6/6] vs 60% [3/5])。關於 C-EDGE Head-2-Head 試驗的試驗設計摘要與結果請參見表十四。

在安全性部分，整體而言 EBR/GZR 相較於 SOF+PR 組，發生一級安全性事件 (包括發生嚴重藥品相關不良事件 (serious DRAE)、因 DRAE 而停藥、neutrophil count $< 0.75 \times 10^9/L$ 、haemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$) 的頻率較低 (0.8% vs 27.8%; 組間差異 27.0% [95% CI -35.5% to -19.6%, $p < 0.001$])。發生二級安全性事件 (包括發生至少一次 AE、DRAE、SAE) 的比例，EBR/GZR 也較 SOF+PR 為低。

b. 間接比較證據

Ferreira 等人 (2016) [20] 的間接比較網絡統合分析研究，旨在評估各種用於慢性 C 型肝炎不含干擾素之治療處方之相對安全性結果。該研究的病人族群包括未曾接受或先前曾接受過治療、併有或未併有肝硬化、且未有其他共病症的慢性 C 型肝炎基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型病人。共納入 51 項比較第二代 DAA 類藥品與他種不含干擾素治療處方或安慰劑的隨機分派對照試驗 (n=13,089)。並以隨機效應之 Bayesian methods 進行二項網絡統合分析，分別比較各種不含干擾素治療處方在不良事件 (比較 13 種治療處方) 和嚴重不良事件 (比較 10 種治療處方) 的發生率。

納入分析的治療處方包括：ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir ± dasabuvir^e ± RBV、ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir 錯誤！尚未定義書籍。 + placebo、asunaprevir + daclatasvir、elbasvir/grazoprevir ± RBV、ledipasvir/ sofosbuvir + placebo、sofosbuvir + RBV、sofosbuvir/ velpatasvir^f ± RBV、以及 placebo。

研究結果顯示，elbasvir/grazoprevir 相較於 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + RBV、sofosbuvir + RBV 以及 sofosbuvir/ velpatasvir + RBV，有顯著較低的任何不良事件發生率，OR 分別為 4.09 (95% CI 1.17 to 14.09)、0.22 (95% CI 0.07 to 0.72) 和 0.19 (95% CI 0.03 to 0.98)。在嚴重不良事件的發生率，則各種治療處方間皆未有顯著差異。關於 Ferreira 等人 (2016) 針對慢性 C 型肝炎病人比較 elbasvir/grazoprevir ± RBV 相較於他種不含干擾素 DAA 治療處方於發生任何不良事件和嚴重不良事件之間接比較網路統合分析結果請參見表十一與表十二。

^e Ferreira 等人 (2016) 所發表之期刊文獻原文為 daclatasvir，但本報告依據該研究之引用文獻，以及參閱 daclatasvir 和 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 之 FDA、EMA 核准適應症，本報告認為此處應為 dasabuvir，而非該文獻誤植之 daclatasvir。

^f Velpatasvir 於我國尚未許可上市。

表十一 Ferreira 等人 (2016) [20] 針對慢性 C 型肝炎病人比較 elbasvir/grazoprevir ± RBV 相較於他種不含干擾素 DAA 治療處方於發生任何不良事件之間接比較網路統合分析結果

| ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + RBV | ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + RBV | ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + placebo | ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir | ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir | asunaprevir+ daclatasvir | | | | | | | | |
|---|--|---|--|---|-----------------------------|--------------------------------------|--|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|--|
| 4.09 (1.17, 14.09) | 6.34 (0.96, 41.20) | 1.89 (0.44, 7.68) | 2.06 (0.49, 9.04) | 2.89 (0.71, 12.11) | 3.91 (0.94, 16.72) | vs EBR/GZR vs EBR/GZR vs | 0.83 (0.39, 1.90) | 0.37 (0.08, 1.80) | 0.22 (0.07, 0.72) | 0.19 (0.03, 0.98) | 0.45 (0.13, 1.53) | 0.59 (0.21, 1.68) | |
| 3.36 (0.81, 15.62) | 5.28 (0.70, 41.21) | 1.57 (0.32, 8.29) | 1.70 (0.35, 9.80) | 2.39 (0.51, 12.64) | 3.24 (0.67, 17.18) | 0.83 (0.39, 1.90) | vs EBR/GZR + RBV vs EBR/GZR + RBV vs | 0.45 (0.07, 2.50) | 0.27 (0.06, 1.04) | 0.23 (0.03, 1.39) | 0.55 (0.12, 2.17) | 0.72 (0.18, 2.49) | |
| | | | | | | | | | | | | | ledipasvir/ sofosbuvir + placebo |
| | | | | | | | | | | | | | sofosbuvir + RBV |
| | | | | | | | | | | | | | sofosbuvir/ velpatasvir + RBV |
| | | | | | | | | | | | | | sofosbuvir/ velpatasvir |
| | | | | | | | | | | | | | placebo |

結果顯示為 OR (95% CI)。粗體字表示為結果達統計上顯著差異。

表十二 Ferreira 等人 (2016) [20] 針對慢性 C 型肝炎病人比較 elbasvir/grazoprevir ± RBV 相較於他種不含干擾素 DAA 治療處方於發生嚴重不良事件之間接比較網路統合分析結果

| ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + RBV | ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + RBV | ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + placebo | ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir | asunaprevir+ daclatasvir | | | | | |
|---|---|---|--|-----------------------------|--------------------------------|--|--|-----------------------|-----------------------|
| 10.93 (0.65, 629.99) | 11.66 (0.23, 929.08) | 5.82 (0.18, 365.40) | 10.25 (0.42, 878.74) | 13.20 (0.56, 624.87) | vs EBR/GZR EBR/GZR vs | 1.01 (0.10, 8.15) | 0.07 (0.00, 1.73) | 0.46 (0.05, 4.65) | 0.77 (0.12, 5.26) |
| 11.77 (0.30, 774.50) | 12.28 (0.13, 1244.65) | 6.31 (0.10, 449.48) | 10.86 (0.21, 1074.13) | 14.72 (0.23, 1088.76) | 1.01 (0.10, 8.15) | vs EBR/GZR + RBV EBR/GZR + RBV vs | 0.07 (0.00, 3.79) | 0.42 (0.03, 13.41) | 0.70 (0.06, 16.18) |
| | | | | | | | ledipasvir/ sofosbuvir + placebo | sofosbuvir + RBV | placebo |

結果顯示為 OR (95% CI)。

B. EBR/GZR 用於 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型治療之臨床療效

針對慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染成人病人，使用符合我國主管機關許可之 EBR/GZR 建議療法與療程劑量治療之有效性，共尋獲九項臨床試驗，分別為：C-EDGE TN[21]、C-EDGE TE[22]、Kumada 等人研究[23]、C-SALVAGE[24, 25]、C-WORTHY[26, 27]、C-EDGE CO-INFECTION[28]、C-SURFER[29]、C-EDGE CO-STAR[30]、C-EDGE IBLD[31]。

九項試驗皆未有活性對照組 (active control)，其中有五項試驗為隨機分派、安慰劑對照之第三期臨床試驗 (C-EDGE TN、Kumada 等人研究、C-SURFER、C-EDGE CO-STAR 和 C-EDGE IBLD)；二項試驗為隨機分派、平行分組之第二和三期臨床試驗 (C-EDGE TE 和 C-WORTHY)；二項試驗為非隨機分派、無對照組之第二和三期單組試驗 (C-SALVAGE 和 C-EDGE CO-INFECTION)。

在病人族群部分，有五項試驗納入慢性 C 型肝炎基因型第 1、4 或 6 型的成年病人 (C-EDGE TN、C-EDGE TE、C-EDGE CO-INFECTION、C-EDGE CO-STAR 和 C-EDGE IBLD)；三項試驗納入基因型第 1 型病人 (Kumada 等人研究、C-SALVAGE 和 C-SURFER)；一項試驗納入基因型第 1 或 3 型病人 (C-WORTHY)。

依據病人是否曾接受過治療，其中有三項試驗納入未曾接受治療的病人 (C-EDGE TN、C-EDGE CO-INFECTION 和 C-EDGE CO-STAR)；二項試驗納入先前曾接受治療的病人 (C-EDGE TE 和 C-SALVAGE)；四項試驗納入未曾接受與先前曾接受治療的病人 (Kumada 等人研究、C-WORTHY、C-SURFER、C-EDGE IBLD)。在 C-EDGE TE 試驗，病人為對先前 PR 治療失敗者 (包括治療無反應、部份反應或復發者)；C-WORTHY 試驗為病人對先前 PR 治療無反應者；C-SALVAGE 試驗則為對先前 PR + PI (boceprevir、telaprevir 或 simeprevir 其中一種) 治療失敗；Kumada 等人研究為病人對先前含 interferon 治療處方治療失敗者；C-SURFER 和 C-EDGE IBLD 試驗為病人對先前 INF 或 PR 治療失敗者。所有試驗皆納入併有或未併有肝硬化的病人。

關於特殊病人族群，C-EDGE CO-INFECTION 試驗納入的病人為合併感染 HIV 者；C-SURFER 試驗為有慢性腎臟病第四或第五期，併有或未併有接受血液透析的病人；C-EDGE CO-STAR 試驗為針對須接受鴉片類受體致效劑 (opioid-agonist therapy, OAT) 如 methadone、buprenorphine 或 buprenorphine - naloxone 幫助戒癮的注射毒品者 (persons who inject drugs, PWID)；而 C-EDGE IBLD 試驗為針對合併有遺傳性出血性疾病 (inherited blood disorders, IBLD)，如鐮刀狀紅血球貧血 (sickle cell anemia)、地中海型貧血 (thalassemia)、A 或 B 型血友病 (hemophilia) 或 von Willebrand 氏病 (von Willebrand disease, vWD) 的

病人。

在人種部分，Kumada 等人研究為於日本進行的多中心研究，主要以日本病人為研究對象；而其餘皆為多國多中心研究，有納入亞洲人種者有 C-EDGE TN、C-EDGE TE、C-SURFER、C-EDGE IBLD、C-EDGE CO-STAR、C-EDGE CO-INFECTION 試驗，亞洲人種約佔 3%~16%，其中 C-EDGE TN、C-EDGE TE 和 C-EDGE CO-STAR 有試驗中心於我國。

上述所有試驗的主要療效指標皆為治療結束之後 12 週後，達持續病毒學反應 (sustained virological response, SVR) 的病人比例。持續病毒學反應定義為停止治療 12 週後的 HCV RNA 低於定量下限 (HCV RNA \leq 15 IU/mL)。

臨床療效結果：

- 整體而言，根據 9 項試驗結果顯示，EBR/GZR 使用於未曾接受與先前曾接受過治療的基因型第 1 型或第 4 型感染病人，都能有高比例的病人可達到 SVR12 反應。
- 對於未帶有 NS5A 抗藥性相關變異的基因型第 1a 型病人與基因型第 1b 型的病人，不論病人先前是否曾接受過 PR 治療、併有或未併有肝硬化，以 EBR/GZR 治療 12 週皆能達 SVR12 反應率 90% 以上。
- 在感染基因型第 1a 型的受試者中，不論病人先前的治療史或是否併有肝硬化，治療前帶有 NS5A 抗藥性相關變異會導致 EBR/GZR 治療 12 週的療效降低。雖然資料有限，但於 C-EDGE TE 試驗中，6 位治療前帶有 NS5A 抗藥性相關變異的基因型第 1a 型病人，以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週皆能達 SVR12 反應。
- 對於先前曾接受 pegIFN+RBV 合併 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors: boceprevir、telaprevir 或 simeprevir) 治療失敗、併有或未併有肝硬化的基因型第 1 型病人，C-SALVAGE 試驗結果顯示，以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週整體能達 SVR12 反應率 96.2% (76/79)。
- 對於未曾接受治療的基因型第 4 型病人，以 EBR/GZR 治療 12 週的 SVR12 反應率約 90%~100% (C-EDGE TN: 100%; C-EDGE CO-INFECTION: 96.4%; C-EDGE CO-STAR: 91.7%)。
- 對於先前曾接受治療的基因型第 4 型病人，C-EDGE TE 試驗結果顯示，以 EBR/GZR 治療 12 週的 SVR12 反應率為 87.5% (7/8)，以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週能達 SVR12 反應率 100% (8/8)。
- 對於有合併感染 HIV 之未曾接受過治療的病人，以 EBR/GZR 治療 12 週在基因型第 1 型病人的 SVR12 約 87%~95% (C-EDGE CO-INFECTION: 95%; C-WORTHY: 87%)，基因型第 4 型病人的 SVR12 為 96.4% (C-EDGE CO-INFECTION)。

- 對於有慢性腎臟病第四或第五期、併有或未併有血液透析之未曾接受與先前曾接受過治療的基因型第 1 型病人，C-SURFER 試驗結果顯示，以 EBR/GZR 治療 12 週的 SVR12 為 99.1%。
- 對於須接受鴉片類受體致效劑幫助戒癮的注射毒品者（PWID），C-EDGE CO-STAR 試驗結果顯示，以 EBR/GZR 治療 12 週在未曾接受過治療的基因型第 1a、1b 和 4 型病人的 SVR12 分別為 93.5%、93.3%和 91.7%。
- 對於合併有遺傳性出血性疾病（IBLD）之未曾接受與先前曾接受過治療的病人，C-EDGE IBLD 試驗結果顯示，以 EBR/GZR 治療 12 週在基因型第 1a、1b 和 4 型病人的 SVR12 分別為 91.5%、95.7%和 91.7%。

安全性結果：

- 在安全性部分，最常見的不良事件為疲倦、頭痛和噁心。
- 至少發生一次嚴重不良事件的病人比例，以 EBR/GZR 治療 12 週為 0~7%，以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週為 5.1%，以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週為 3.8%。
- 因不良事件而導致停藥的病人比例，以 EBR/GZR 治療 12 週為 0~1.3%，以 EBR/GZR + RBV 治療 12 週為 1.3%，以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週為 4.7%。
- 慢性腎臟病第四或第五期以 EBR/GZR 治療 12 週，發生嚴重不良事件與因不良事件而導致停藥的病人比例，分別為 14.4%和 0%。

針對本案藥品適應症病人族群之相關臨床試驗及各病人族群的 SVR12 結果請參見表十三。關於各項臨床試驗之試驗設計摘要與 SVR12 結果詳請參見表十四至表十六。對於不同 HCV 基因型受試者治療前帶有或未帶有 NS5A 抗藥性相關變異與其 SVR12 反應率請參見表十七。

表十三 針對本案藥品適應症病人族群之相關臨床試驗及各病人族群的 SVR12 結果

| 本案藥品適應症病人族群與療法療程 | | 臨床試驗涵蓋之病人族群與其 SVR12 結果 | | | | | | | | | |
|---|------------------|------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|------------------|---------------------|--|-------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 病人族群 | 療法療程 | C-EDGE E H2H | C-EDGE TN | C-EDGE TE | Kumada et al. | C-SALVAGE | C-WORTHY | C-EDGE CO- INFECTION (HCV/HIV-1) | C-SURFER (CKD) | C-EDGE CO-STAR (PWID) | C-EDGE IBLD (IBLD) |
| GT 1a, TN, without NS5A RAV | EBR/GZR 12 週 | 100% (16/16) | 99% (133/135) | — | 100% (3/3) | — | NR (B3, B5, B13) | 98.5% (128/130) | NR | NR | 97.6% (42/43) |
| GT 1a, TE (prior PR), without NS5A RAV | EBR/GZR 12 週 | | — | 98% (49/50) | | — | NR (B9) | — | NR | — | |
| GT 1a, TN, with NS5A RAV | EBR/GZR+RBV 16 週 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| GT 1a, TE (prior PR), with NS5A RAV | EBR/GZR+RBV 16 週 | — | — | 100% (6/6) | — | — | — | — | — | — | — |
| GT 1b, TN | EBR/GZR 12 週 | 99% (104/105) | 98.5% (129/131) | — | 96.4% (215/223) | — | NR (A3, B5 B13) | 95.5% (42/45) | 98.2% (54/55) | 93.3% (28/30) | 95.7% (44/46) |
| GT 1b, TE (prior PR) | EBR/GZR 12 週 | | — | 100% (34/34) | | — | NR (B9) | — | | — | |
| GT 1a/1b, TE (prior pegIFN/RBV/PI) | EBR/GZR+RBV 12 週 | — | — | — | — | 96.2% (76/79) | — | — | — | — | — |
| GT 4, TN | EBR/GZR 12 週 | NR | 100% (18/18) | — | — | — | — | 96.4% (27/28) | — | 91.7% (11/12) | NR |
| GT 4, TE (prior PR relapse) | EBR/GZR 12 週 | NR | — | NR | — | — | — | — | — | — | NR |
| GT 4, TE (prior PR virological failure) | EBR/GZR+RBV 16 週 | — | — | NR | — | — | — | — | — | — | — |

CKD, chronic kidney disease ; EBR/GZR, elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg ; GT, genotype ; IBLD, inherited blood disorders ; NR, not reported ; PR, peginterferon alfa plus ribavirin ; PWID, persons who inject drugs ; RAV, resistance-associated variants ; RBV, ribavirin ; SVR, sustained virological response ; TE, treatment experienced ; TN, treatment naïve

EBR/GZR 表示為使用標準劑量之 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。本表格僅納入我國主管機關許可之建議療法與療程劑量相關之試驗結果。

表十四 臨床試驗之試驗設計摘要與結果－1

| 試驗(發表年份) | C-EDGE H2H (2016)[19] | C-EDGE TN (2015)[21] | C-EDGE TE (2017)[22] | Kumada et al. (2017)[23] |
|----------|--|--|---|--|
| 試驗編號 | NCT02358044 | NCT02105467 | NCT02105701 | NCT02203149 |
| 研究設計 | Phase III, randomized, open label, active control | Phase III, randomized, double blind and open-label, placebo control | Phase III, randomized, open-label, parallel group | Phase II/III [†] , randomized, double blind and open-label, placebo control |
| 試驗地點 | 32 個試驗中心 9 個國家: Czech Republic, Denmark, Hungary, Lithuania, Norway, Poland, Romania, Spain, and Turkey | 60 個試驗中心 10 個國家: Australia, Czech Republic, France, Germany, Israel, Puerto Rico, South Korea, Sweden, Taiwan (5.9%), and the USA | 65 個試驗中心 15 個國家: Australia, Canada, Denmark, Finland, France, Israel, Korea, Malaysia, Netherlands, New Zealand, Poland, Puerto Rico, Spain, Taiwan, and the USA | 50 個試驗中心 1 個國家: Japan |
| 病人族群 | GT 1a (13.7%), 1b (82%), 4 (4.3%), 6 TN/TE (prior PR failures) ± cirrhosis | GT 1a (50%), 1b (41%), 4 (6%), 6 (3%) TN ± cirrhosis | GT 1a (54%), 1b (35%), 4 (9%), 6 (1%) TE (prior PR failures) ± cirrhosis ± HIV-1 coinfection | GT 1a (2%), 1b (98%) TN/TE (prior IFN-based therapy) ± cirrhosis |
| 病人數目 | 255 | 421 | 420 | 336 |
| 試驗治療組 | EBR/GZR 12 週 (n=129) | EBR/GZR 12 週 (n=316) | EBR/GZR 12 週 (n=105) EBR/GZR + RBV 16 週 (n=106) 其他治療組別(與本案不相關) [§] | EBR/GZR 12 週 in NC (noncirrhotic) (n=227) C (cirrhotic) (n=35) |
| 對照組 | SOF+PR 12 週 (n=126) | Placebo 12 週 (n=105) [*] | No control arm | Placebo 12 週 in NC patient (n=74) [*] |
| 主要療效指標 | SVR12 | SVR12 | SVR12 | SVR12 |
| 亞洲人種 | — | 16% | 13% | 100% |

| 試驗(發表年份) | C-EDGE H2H (2016)[19] | | C-EDGE TN (2015)[21] | C-EDGE TE (2017)[22] | | Kumada et al. (2017)[23] | |
|-------------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------|
| 療效指標 SVR12 結果 | | | | | | | |
| Regimen | EBR/GZR 12 週 | SOF+PR 12 週 | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR + RBV 16 週 | EBR/GZR 12 週 | |
| | | | | | | noncirrhotic | cirrhotic |
| Overall SVR | 99.2% (128/129) | 90.5% (114/126) | 94.6% (299/316) | 92.4% (97/105) | 98.1% (104/106) | 96.5% (219/227) | 97.1% (34/35) |
| SVR in Asian | — | — | 94.4% (51/54) | NR | NR | 96.5% (219/227) | 97.1% (34/35) |
| SVR by genotype | | | | | | | |
| GT 1a | 100% (18/18) | 100% (17/17) | 91.7% (144/157) | 91.7% (55/60) | 100% (55/55) | 100% (4/4) | NR |
| GT 1b | 99% (104/105) | 90.4% (94/104) | 98.5% (129/131) | 100% (34/34) | 100% (37/37) | 96.4% (215/223) | NR |
| GT 4 | 100% (6/6) | 60% (3/5) | 100% (18/18) | 87.5% (7/8) | 100% (8/8) | — | — |
| Prior treatment history | | | | | | | |
| naïve | 99% (99/100) | 95.6% (87/91) | 94.6% (299/316) | — | — | 97% (144/149) | NR |
| Null response | 100% (11/11) | 50% (7/14) | — |] 91% (61/67) |] 100% (62/62) |] 93% (25/27) | NR |
| Partial response | 100% (6/6) | 87.5% (7/8) | — | | | | NR |
| relapse | 100% (12/12) | 100% (13/13) | — | 100% (35/35) | 100% (39/39) | 100% (40/40) | NR |
| SVR by cirrhosis status | | | | | | | |
| No | 99% (106/107) | 93% (98/105) | 93.9% (231/246) | 94.1% (64/68) | 95.7% (66/69) | 96.5% (219/227) | — |
| Yes | 100% (22/22) | 76.1% (16/21) | 97.1% (68/70) | 89.2% (33/37) | 100% (37/37) | — | 97.1% (34/35) |
| Baseline HCV RNA | | | | | | | |
| ≤800,000 IU/ml | 100% (39/39) | 100% (45/45) | 100% (94/94) | NR | NR | 98% (49/50) | NR |
| >800,000 IU/ml | 98.9% (89/90) | 85.2% (69/81) | 92.3% (202/222) | NR | NR | 96% (140/177) | NR |
| HCV/HIV-1 coinfectd | — | — | — | 100% (6/6) | 100% (4/4) | — | — |

| 試驗(發表年份) | C-EDGE H2H (2016)[19] | | C-EDGE TN (2015)[21] | C-EDGE TE (2017)[22] | Kumada et al. (2017)[23] | | |
|------------------------|-----------------------|-------------|----------------------|----------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| 安全性結果 | | | | | | | |
| Regimen | EBR/GZR 12 週 | SOF+PR 12 週 | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR + RBV 16 週 | EBR/GZR 12 週 | |
| | | | | | | noncirrhotic | noncirrhotic |
| Discontinued due to AE | 0% | 0.7% | 1% | 1% | 4.7% | 1.3% | 0% |
| Any AE | 51.9% | 92.9% | 68% | NR | NR | 64.8% | 80% |
| Drug-related AEs | 24.8% | 90.5% | NR | 39% | 76.4% | 25.6% | 37.1% |
| Serious AEs | 0.8% | 4.0% | 3% | 3.8% | 3.8% | 4.8% | 0% |

AE, adverse event ; C and NC, cirrhotic and noncirrhotic ; EBR/GZR, elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg ; GT, genotype ; IFN, interferon ; NR, not reported ; PR, peginterferon alfa plus ribavirin ; RBV, ribavirin ; SOF, sofosbuvir ; SVR, sustained virological response ; TE, treatment experienced ; TN, treatment naïve
本表格僅納入我國主管機關許可之建議療法與療程劑量相關之試驗結果。

EBR/GZR 表示為使用標準劑量之 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。

*延遲治療組 (deferred-treatment group, DTG) : placebo followed by active treatment。相較於立即治療組 (immediate-treatment group, ITG) 為隨機分派後立即接受 EBR/GZR 治療；延遲治療組為接受安慰劑治療 12 週之後終止治療，然後開放性接受 EBR/GZR 治療。

§其他與本案藥品許可適應症與劑量用法不相關之試驗治療組。C EDGE TE 試驗使用 EBR/GZR 合併 RBV 治療 12 週或未合併 RBV 治療 16 週的治療結果並未列出，因為該用法並未包括於仿單許可適應症用法範圍內。

†該試驗包含 2 個部分，第一部分為 phase II 之劑量探索試驗，評估 EBR 50 mg 合併 GZR 50 或 100 mg 之治療效果。第二部分為 phase III 之隨機分派安慰劑對照試驗，探討以 EBR 50 mg/GZR 100 mg 治療之療效與安全性。此處僅列出 phase III 試驗部分之結果。

表十五 臨床試驗之試驗設計摘要與結果—2

| 試驗(發表年份) | C-SALVAGE (2016)[24, 25] | C-WORTHY (2015)[26, 27] | C-EDGE CO-INFECTION (2015)[28] |
|----------|--|---|--|
| 試驗編號 | NCT02105454 | NCT01717326 | NCT02105662 |
| 研究設計 | Phase II, single arm, open-label | Phase II, randomized, double blind and open-label, parallel group | Phase III, non-randomised, single arm, open-label |
| 試驗地點 | 多中心 4 個國家: Austria, Israel, Spain and the USA | 75 個試驗中心 12 個國家: USA, Australia, Canada, Denmark, France, Hungary, Israel, New Zealand, Puerto Rico, Spain, Sweden, and Turkey | 37 個試驗中心 9 個國家: USA, Australia, Canada, Denmark, France, Germany, Israel, Spain, and the UK |
| 病人族群 | GT 1a (38%), 1b (62%) TE (prior PR+PI failures*) ± cirrhosis | GT 1a, 1b, 3 TN/TE (prior PR null responders) ± cirrhosis ± HIV-1 coinfection | GT 1a (66%), 1b (20%), 4 (13%), 6 (1%) TN± cirrhosis HIV-1 coinfection |
| 病人數目 | 79 | 573 | 218 |
| 試驗治療組 | EBR/GZR + RBV 12 週 (n=79) | EBR/GZR 12 週 in A3: TN NC GT1b (n=13) B3: TN NC GT1a (n=31) B5: TN C GT1 (n=29) B9: TE GT1 (n=33) B13: HIV TN NC GT1 (n=30) 其他治療組別(與本案不相關) [§] | EBR/GZR 12 週 (n=218) |
| 對照組 | No control arm | No control arm | No control arm |
| 主要療效指標 | SVR12 | SVR12 | SVR12 |
| 亞洲人種 | — | <1% | 3% |
| 試驗(發表年份) | C-SALVAGE (2016) | C-WORTHY (2015) | C-EDGE CO-INFECTION (2015) |

| 試験(発表年份) | C-SALVAGE (2016)[24, 25] | C-WORTHY (2015)[26, 27] | | | | C-EDGE CO-INFECTION (2015)[28] |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------|--------------------------------|
| 療效指標 SVR12 結果 | | | | | | |
| Regimen | EBR/GZR + RBV 12 週 | EBR/GZR 12 週 | | | | EBR/GZR 12 週 |
| | | A3,B3 | B13 | B5 | B9 | |
| Overall SVR | 96.2% (76/79) | 98% (43/44) | 87% (26/30) | 97% (28/29) | 91% (30/33) | 96.3% (210/218) |
| SVR in Asian | — | — | — | — | — | 100% (6/6) |
| SVR by genotype | | | | | | |
| GT 1a | 93.3% (28/30) | 96.8% (30/31) | NR | NR | NR | 94.4% (136/144) |
| GT 1b | 98% (48/49) | 100% (12/12) | NR | NR | NR | 95.5% (42/44) |
| GT 4 | — | — | — | — | — | 96.4% (27/28) |
| Prior treatment history | | | | | | |
| naïve | — | NR | NR | 97% (28/29) | — | 96.3% (210/218) |
| Null response | } 95.5% (63/66) | — | — | — | 91% (30/33) | — |
| Partial response | | — | — | — | — | — |
| relapse | | — | — | — | — | — |
| SVR by cirrhosis status | | | | | | |
| No | 97.8% (44/45) | 98% (43/44) | 87% (26/30) | — | 89.5% (17/19) | 95.6% (175/183) |
| Yes | 94.1% (32/34) | — | — | 97% (28/29) | 92.9% (13/14) | 100% (35/35) |
| Baseline HCV RNA | | | | | | |
| ≤800,000 IU/ml | 93.1% (27/29) | NR | NR | NR | NR | 97.8% (89/91) |
| >800,000 IU/ml | 98% (49/50) | NR | NR | NR | NR | 95.3% (121/127) |
| HCV/HIV-1 coinfectd | — | — | 87% (26/30) | — | — | 96.3% (210/218) |

| 試驗(發表年份) | C-SALVAGE (2016)[24, 25] | C-WORTHY (2015)[26, 27] | | | | C-EDGE CO-INFECTION (2015)[28] |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|-----|-----|-----|--------------------------------|
| 安全性結果 | | | | | | |
| Regimen | EBR/GZR + RBV 12 週 | EBR/GZR 12 週 | | | | EBR/GZR 12 週 |
| | | A3,B3 | B13 | B5 | B9 | |
| Discontinued due to AE | 1.3% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Any AE | 79.7% | 88% | 50% | 59% | 76% | 74% |
| Drug-related AEs | 57% | 56% | 30% | 38% | 55% | 34% |
| Serious AEs | 5.1% | 0% | 3% | 7% | 3% | 1% |

AE, adverse event ; C and NC, cirrhotic and noncirrhotic ; EBR/GZR, elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg ; GT, genotype ; NR, not reported ; PI, protease inhibitors ; PR, peginterferon alfa plus ribavirin ; RBV, ribavirin ; SVR, sustained virological response ; TE, treatment experienced ; TN, treatment naïve
本表格僅納入我國主管機關許可之建議療法與療程劑量相關之試驗結果。

EBR/GZR 表示為使用標準劑量之 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。

* 先前曾使用 pegIFN+RBV 合併 HCV NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors) boceprevir、telaprevir 或 simeprevir 其中一種，治療大於四週後仍未獲得 SVR 的病人。

§ 其他與本案藥品許可適應症與劑量用法不相關之試驗治療組。C-WORTHY 試驗針對不同病人族群大致分為四個部分 Part A~ Part D，Part A 為未曾接受治療且未併有肝硬化的基因型第 1 型病人，以 EBR 20 or 50 mg/ GZR 100 mg 治療 12 週；Part B 為未曾接受與先前對於 PR 治療無反應，併有或未併有肝硬化或合併感染 HIV 的基因型第 1 型病人，以 EBR 50 mg/ GZR 100 mg ± RBV 治療 8~18 週；Part C 為未曾接受治療且未併有肝硬化的基因型第 1b 型病人，以 EBR 50 mg/ GZR 100 mg ± RBV 治療 8 週；Part D 為未曾接受治療且未併有肝硬化的基因型第 3 型病人，以 EBR 50 mg/ GZR 100 mg + RBV 治療 12 或 18 週。各部分再分別依不同療法療程和病人族群細分試驗治療組為 A1~A3、B1~B13、C1~C2、D1~D2。此處僅列出其中符合我國許可適應症用法之 A3、B3、B5、B9 和 B13 組之試驗結果。

表十六 臨床試驗之試驗設計摘要與結果—3

| 試驗(發表年份) | C-SURFER (2015)[29] | C-EDGE CO-STAR (2016)[30] | C-EDGE IBLD (2017)[31] |
|----------|--|--|---|
| 試驗編號 | NCT02092350 | NCT02105688 | NCT02252016 |
| 研究設計 | Phase III, randomized, double blind and open-label, placebo control | Phase III, randomized, double blind and open-label, placebo control | Phase III, randomized, double blind and open-label, placebo control |
| 試驗地點 | 68 個試驗中心 12 個國家: USA, Argentina, Australia, Canada, Estonia, France, Israel, South Korea, Lithuania, Netherlands, Spain, and Sweden | 55 個試驗中心 14 個國家: USA, UK, Spain, Australia, Canada, France, Romania, Taiwan, Germany, Norway, Puerto Rico, New Zealand, Netherlands, Israel | 31 個試驗中心 10 個國家: Australia, Canada, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Thailand, UK, US |
| 病人族群 | GT 1a (52%), 1b (46%) TN/TE (prior IFN or PEG-IFN± RBV) ± cirrhosis CKD stage 4 (18.7%) ~ 5 (81.3%) ± hemodialysis (76.2%) | GT 1a (76%), 1b (15%), 4 (6%), 6 (3%) TN± cirrhosis PWID [§] ± HIV-1 coinfection (7%) | GT 1a (41%), 1b (46%), 4 (11%), 6 (1%) TN/TE (prior IFN or PEG-IFN± RBV) ± cirrhosis IBLD [†] ± HIV-1 coinfection |
| 病人數目 | 224 | 301 | 159 |
| 試驗治療組 | EBR/GZR 12 週 (n=111) | EBR/GZR 12 週 (n=201) | EBR/GZR 12 週 (n=107) |
| 對照組 | Placebo 12 週 (n=113) [*] | Placebo 12 週 (n=100) [*] | Placebo 12 週 (n=52) [*] |
| 主要療效指標 | SVR12 | SVR12 | SVR12 |
| 亞洲人種 | 6% | 5.3% | 5.6% |

| 試驗(發表年份) | C-SURFER (2015) | C-EDGE CO-STAR (2016) | C-EDGE IBLD (2017) |
|-------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|
| 療效指標 SVR12 結果 | | | |
| Regimen | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR 12 週 |
| Overall SVR | 99.1% (115/116) | 91.5% (184/201) | 93.5% (100/107) |
| SVR in Asian | 100% (5/5) | 33.3% (3/9) | 83.3% (5/6) |
| SVR by genotype | | | |
| GT 1a | 100% (61/61) | 93.5% (144/154) | 91.5% (43/47) |
| GT 1b | 98.2% (54/55) | 93.3% (28/30) | 95.7% (44/46) |
| GT 4 | — | 91.7% (11/12) | 91.7% (11/12) |
| Prior treatment history | | | |
| naïve | 100% (96/96) | 91.5% (184/201) | 86.8% (46/53) |
| Null response |] 95% (19/20) | — |] 100% (54/54) |
| Partial response | | — | |
| relapse | | — | |
| SVR by cirrhosis status | | | |
| No | 99.1% (109/110) | 91.3% (147/161) | 91.4% (74/81) |
| Yes | 100% (6/6) | 92.5% (37/40) | 100% (26/26) |
| Baseline HCV RNA | | | |
| ≤800,000 IU/ml | 100% (50/50) | 92% (81/88) [¶] | 100% (39/39) |
| >800,000 IU/ml | 98.5% (65/66) | 91.2% (103/113) [¶] | 89.7% (61/68) |
| HCV/HIV-1 coinfectd | — | NR | 83.3% (5/6) |

| 試驗(發表年份) | C-SURFER (2015) | C-EDGE CO-STAR (2016) | C-EDGE IBLD (2017) |
|--------------------------|--|---|---|
| Other special population | CKD <ul style="list-style-type: none"> ○ on dialysis: 98.9% (86/87) ○ no dialysis: 100% (29/29) ○ stage 4: 100% (22/22) ○ stage 5: 98.9% (93/34) | Opiate substitution therapy <ul style="list-style-type: none"> ○ 91.5% (184/201) | IBLD <ul style="list-style-type: none"> ○ sickle cell anemia: 94.7% (18/19) ○ β - thalassemia: 97.6% (40/41) ○ hemophilia A/B or vWD: 89.4% (42/47) |
| 安全性結果 | | | |
| Regimen | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR 12 週 | EBR/GZR 12 週 |
| Discontinued due to AE | 0% | 0.5% | 0% |
| Any AE | 75.7% | 82.6% | 72% |
| Drug-related AEs | 34.2% | 41.3% | 33.6% |
| Serious AEs | 14.4% | 3.5% | 2.8% |

AE, adverse event ; CKD, chronic kidney disease ; EBR/GZR, elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg ; GT, genotype ; IBLD, inherited blood disorders ; IFN, interferon ; NR, not reported ; PR, peginterferon alfa plus ribavirin ; PWID, persons who inject drugs ; RBV, ribavirin ; SVR, sustained virological response ; TE, treatment experienced ; TN, treatment naïve ; vWD, von Willebrand disease

本表格僅納入我國主管機關許可之建議療法與療程劑量相關之試驗結果。

EBR/GZR 表示為使用標準劑量之 elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg。

* 延遲治療組 (deferred-treatment group, DTG) : placebo followed by active treatment。相較於立即治療組 (immediate-treatment group, ITG) 為隨機分派後立即接受 EBR/GZR 治療；延遲治療組為接受安慰劑治療 12 週之後終止治療，然後開放性接受 EBR/GZR 治療。

§ 須接受鴉片類受體致效劑 (opioid-agonist therapy, OAT) 如 methadone、buprenorphine 或 buprenorphine–naloxone 幫助戒癮的注射毒品者 (persons who inject drugs, PWID)。

† 遺傳性出血性疾病 (inherited blood disorders, IBLD) 的病人，如鐮刀狀紅血球貧血 (sickle cell anemia)、地中海型貧血 (thalassemia)、A 或 B 型血友病 (hemophilia) 或 von Willebrand 氏病 (von Willebrand disease, vWD)。

[¶]該試驗未發表 baseline HCV RNA ≤ 800,000 IU/ml 與 > 800,000 IU/ml 之分析結果，此處分別為 baseline HCV RNA ≤ 2,000,000 IU/ml 與 > 2,000,000 IU/ml 之結果。

表十七 不同 HCV 基因型受試者基期帶有 NS5A 抗藥性相關變異比例與其 SVR12 反應率

| 試驗 | 療法療程 | NS5A RAVs detected at baseline (%) | | | SVR12 with detectable RAVs | | | SVR12 without detectable RAVs | | |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------|-----------|----------------------------|---------------|------------|-------------------------------|-----------------|------------|
| | | GT 1a | GT 1b | GT 4 | GT 1a | GT 1b | GT 4 | GT 1a | GT 1b | GT 4 |
| C-EDGE H2H[19] | EBR/GZR 12 週 | 11% (2/18) | 12% (12/102) | 20% (1/5) | 100% (2/2) | 100% (12/12) | 100% (1/1) | 100% (16/16) | 100% (90/90) | 100% (4/4) |
| C-EDGE TN[21] | EBR/GZR 12 週 | 12% (19/154) | 14% (18/130) | NR | 58% (11/19) | 94% (17/18) | NR | 99% (133/135) | 100% (112/112) | NR |
| | EBR/GZR 12 週 | 17% (10/60) | 12% (4/34) | 13% (1/8) | 60% (6/10) | 100% (4/4) | 100% (1/1) | 98% (49/50) | 100% (30/30) | 86% (6/7) |
| C-EDGE TE[22] | EBR/GZR + RBV 16 週 | 11% (6/55) | 24% (9/37) | 13% (1/8) | 100% (6/6) | 100% (9/9) | 100% (1/1) | 100% (49/49) | 100% (28/28) | 100% (7/7) |
| Kumada et al.[23] | EBR/GZR 12 週 | 40% (2/5) | 17.7%(56/316) | — | 100% (2/2) | 92.9% (52/56) | — | 100% (3/3) | 98.8% (257/260) | — |
| C-SALVAGE[24, 25] | EBR/GZR + RBV 12 週 | 10.1% (8/79) | | — | 75% (6/8) | | — | 98.6% (70/71) | | — |
| C-EDGE CO-INFECTION[28] | EBR/GZR 12 週 | 7% (10/140) | 12% (5/43) | NR | 80% (8/10) | 100% (5/5) | NR | 98% (164/168) | | NR |
| C-SURFER[29] | EBR/GZR 12 週 | 14.8% (17/115) | | — | 94.1% (16/17) | | — | 100% (98/98) | | — |
| C-EDGE CO-STAR[30] | EBR/GZR 12 週 | 2% (3/150) | 10.3% (3/29) | NR | 83.3% (5/6) | | 100% (3/3) | 97.7% (169/173) | | NR |
| C-EDGE IBLD[31] | EBR/GZR 12 週 | 8.5% (4/47) | NR | NR | 25% (1/4) | NR | NR | 97.6% (42/43) | NR | NR |

EBR/GZR, elbasvir 50 mg/ grazoprevir 100 mg ; NR, not reported ; RAV, resistance-associated variants ; RBV, ribavirin ; SVR, sustained virological response

(五)建議者提供之資料

本案為美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司之賀肝樂[®]膜衣錠 (Zepatier[®] tablet) 申請案，建議者以「突破創新新藥」提出收載及核價之申請，建議健保給付之適應症同主管機關許可適應症為「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」。

關於本品之新藥臨床使用定位，建議者提出賀肝樂[®]膜衣錠 (Zepatier[®] tablet) 之臨床使用定位為取代關係，預期將取代 Viekirax[®] (ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir)+ Exviera[®] (dasabuvir) 與 Daklinza[®] (daclatasvir)+ Sunvepra[®] (asunaprevir) 之市場。

在證明突破創新新藥之療效顯著性的實證資料，建議者有以系統性文獻回顧的方法學進行文獻搜尋，並詳述其系統性文獻回顧之執行步驟摘要。建議者共納入 15 篇相關文獻之 10 項試驗結果，分別為：C-EDGE H2H、C-EDGE TN、C-EDGE TE、C-SALVAGE、C-WORTHY、C-EDGE CO-INFECTION、C-SURFER、C-EDGE CO-STAR、C-SCAPE 和 Kawada 等人研究。惟大多數試驗未有與主要對照品的直接比較證據，建議者僅對結果做資料陳述，並未進行間接比較分析以估計本案藥品與主要對照品之間的相對療效大小。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品賀肝樂[®]膜衣錠 (Zepatier[®] tablet) 為全口服直接作用抗病毒藥品處方組合之固定劑量複方單一錠劑，此次建議健保給付之適應症為「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」。針對本案申請藥品之目標病人群，與本案申請藥品具有相近治療地位，屬全口服直接作用抗病毒藥品處方組合，且可用於 C 型肝炎基因型第 1 型或第 4 型感染症之治療者，包括已收載中之合併 daclatasvir 與 asunaprevir，合併 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir 與 dasabuvir，以及建議收載中之 ledipasvir/ sofosbuvir。本報告認為上述藥品皆可為本案適應症之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- 加拿大 CADTH 於 2016 年 5 月 19 日公告的報告，建議收載 EBR/GZR (Zepatier[®]) 作為成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1、3 或第 4 型感染之治療用

藥。須滿足下列條件：應由有治療慢性 C 型肝炎經驗的醫師開始治療，以及實惠的價格降低。委員會注意到，目前可獲得的實證缺口包括：缺乏比較 EBR/GZR 與其他未含干擾素之 DAA 藥品處方之直接或間接比較證據；以及針對抗藥性檢測結果來個體化病人治療，還需進一步研究。

- 澳洲 PBAC 於 2016 年 7 月公告的報告，委員會基於最低成本法，在基因型第 1 型病人以 LDV/SOF 為比較品、在基因型第 4 和 6 型病人以 SOF+PR 為比較品，建議收載 EBR/GZR ± RBV 作為未曾接受與先前曾接受治療之慢性 C 型肝炎基因型第 1、4 和 6 型病人的治療用藥。委員會注意到未有與主要比較品直接比較之試驗證據，因此沒有任一種治療優於他種治療之建議依據。
- 英國 NICE 於 2016 年 10 月 26 日公告的報告，建議收載 EBR/GZR 慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型成年病人之治療用藥。但廠商需提供 EBR/GZR 的價格等同或低於 Commercial Medicines Unit 所同意的價格為前提。關於 NICE 之給付建議如下表：

| HCV 基因型 治療處方與療程 | |
|-----------------|---|
| 1a | EBR/GZR 治療 12 週 若病人基期 HCV RNA >800,000 IU/ml，或帶有 NS5A 多形性導致 elbasvir 活性降低 5 倍以上者，考慮以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週 |
| 1b | EBR/GZR 治療 12 週 |
| 4 | EBR/GZR 治療 12 週 若病人基期 HCV RNA >800,000 IU/ml，考慮以 EBR/GZR + RBV 治療 16 週 |

- 蘇格蘭 SMC 於 2017 年 1 月 16 日公告的報告，基於 EBR/GZR 相較於含有 NS5B 抑制劑、干擾素和 ribavirin 的治療處方能顯著增加 SVR，建議收載 EBR/GZR 作為慢性 C 型肝炎基因型第 1a、1b 或 4 型成年病人之治療用藥。委員會考慮到病人用藥可近性方案可以改善本品的成本效果，此項建議是基於能持續提供病人可近性方案的情況下而建議的。

3. 相對療效與安全性

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，針對慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染成人病人，比較 EBR/GZR ± RBV 與他種 C 型肝炎治療藥品之相對療效與安全性，共尋獲 1 項直接比較之隨機分派對照試驗 C-EDGE Head-2-Head，以及 1 項間接比較之網絡統合分析 Ferreira et al. 2016。

C-EDGE Head-2-Head 為一多國多中心、隨機分派、開放式作業、活性藥品對照之第三期臨床試驗。針對未曾接受或先前曾接受 PR 治療失敗、併有或未併有肝硬化的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型的病人，比較 EBR/GZR 相較於合併

使用 SOF, PR 的相對療效與安全性。研究結果顯示，若未區分基因型，整體而言 EBR/GZR 以及 SOF, PR 組的 SVR12 分別為 99.2% (128/129) 和 90.5% (114/126)；SVR12 的估計調整差異為 8.8% (95% CI 3.6 to 15.3%； $p < 0.001$)，因此 EBR/GZR 相較於 SOF, PR 達到不劣且優效性。依據基因型的次群組分析結果顯示，在基因型第 1a 型病人，兩組達 SVR12 反應的病人比例相當 (100% [18/18] vs 100% [17/17])。在基因型第 1b 型和第 4 型病人，EBR/GZR 相較於 SOF+PR 組，則有較高比例的病人可達到 SVR12 (GT 1b：99% [104/105] vs 90% [94/104]；GT 4：100% [6/6] vs 60% [3/5])。

Ferreira 等人 (2016) 的間接比較網絡統合分析研究，納入未曾接受或先前曾接受過治療、併有或未併有肝硬化、且未有其他共病症的慢性 C 型肝炎基因型第 1、2、3、4、5 或 6 型病人，比較各種慢性 C 型肝炎不含干擾素治療處方之相對安全性結果。研究結果顯示，EBR/GZR 相較於 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir, dasabuvir, RBV、SOF, RBV 以及 sofosbuvir/ velpatasvir, RBV，有顯著較低的任何不良事件發生率，OR 分別為 4.09 (95% CI 1.17 to 14.09)、0.22 (95% CI 0.07 to 0.72) 和 0.19 (95% CI 0.03 to 0.98)。在嚴重不良事件的發生率，則各種治療處方間皆未有顯著差異。

澳洲 PBAC 於 2016 年 7 月公告的報告中，廠商有進行一項未經校正的間接比較分析，針對基因型第 1 型病人比較 EBR/GZR±RBV 與 LDV/SOF，基因型第 4 或 6 型病人比較 EBR/GZR ± RBV 與合併 SOF, PR 或無治療於 SVR12 之結果。結果顯示，在基因型第 1、4 和 6 型病人以 EBR/GZR ± RBV 治療，都能一致的達到很高的 SVR12 反應率，並顯示有不劣的相對療效與安全性。惟針對基因型第 4 或 6 型病人，由於病人數較少，其信賴區間過寬顯示統計學上檢定力不足，因此其間接比較結果之可靠性較低。

英國 NICE 於 2016 年 10 月 26 日公告的報告中，廠商有提交一份網絡統合分析。委員會注意到由於缺乏以 Peg-IFN, RBV 作為對照的試驗數據，網絡統合分析有很重大的研究限制。儘管有上述研究限制，最終委員會結論，網絡統合分析結果顯示 EBR/GZR 與他種 DAA 治療處方具有相似的療效。

關於使用符合我國主管機關許可之 EBR/GZR 建議療法與療程劑量於治療成人慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症之臨床有效性與安全性證據，共尋獲九項臨床試驗，分別為：C-EDGE TN、C-EDGE TE、Kumada 等人研究、C-SALVAGE、C-WORTHY、C-EDGE CO-INFECTION、C-SURFER、C-EDGE CO-STAR、C-EDGE IBLD。結果顯示，使用 EBR/GZR ± RBV 治療，不論一般病人或特殊病人族群 (包括合併感染 HIV、嚴重腎功能不全併有或未併有血液透析、須接受鴉片類受體致效劑幫助戒癮的注射毒品者 (PWID) 和合併有遺傳性出血性疾病 (IBLD) 的病人)，都能有高比例的病人可達到 SVR12 反應且耐受

良好。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

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 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|---------------------------------------|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 於 2016 年 5 月公告。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2016 年 7 月公告。 |
| NICE (英國) | 於 2016 年 10 月公告。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2017 年 1 月公告。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 一篇研討會論文摘要及兩篇分為 NICE 及 CADTH 的 HTA 報告。 |

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)

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Review Committee, 以下簡稱 CDEC) 於 2016 年 5 月公布之評估報告中[15]，在開方醫師具治療慢性 C 型肝炎病患的經驗及本品藥價大幅度削減的前提之下，建議收載 elbasvir/grazoprevir 用於治療慢性 C 型肝炎基因型第 1、3 及 4 型之成人病患。

其中，經濟部分評論敘述如下：

廠商送交一份以省級衛生部觀點（provincial Ministry of Health perspective）的成本效用分析（cost-utility analysis），以馬可夫模型來模擬 C 型肝炎病程，並在模型中允許達到 SVR（sustained virologic response）狀態即停止疾病進展，分析時間為終身。該分析針對 elbasvir/grazoprevir 用於從未治療過或已治療過之 C 型肝炎病人的成本效益，次族群分析中將病人群分為是否具有肝硬化（cirrhosis）進一步評估成本效益。比較組為無治療（no treatment）或直接抗病毒藥物（direct-acting antiviral，以下簡稱 DAA），DAA 比較組依基因型分類如下：

- 基因型第 1 型：ledipasvir + sofosbuvir, Hologic Pak (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin), simeprevir + peginterferon+ribavirin, simeprevir + sofosbuvir
- 基因型第 1 與第 4 型：sofosbuvir + peginterferon+ribavirin
- 基因型第 3 型：sofosbuvir + ribavirin, peginterferon+ribavirin

廠商認為以該分析結果看來，當閾值設為\$50,000/經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life-year，以下簡稱 QALY）時，elbasvir/grazoprevir 使用於慢性 C 型肝炎基因型第 1 型及第 4 型的病人時，是具成本效益（cost-effective）的；在未曾接受過治療的 C 型肝炎基因型第 3 型病人，不具成本效益（cost-effective）。

CDEC 認為，廠商的經濟模型分析缺少解釋為何模型建構上需要如此不必要的複雜架構，不夠透明的資料也複雜化了 CDEC 的評議過程。經共同藥物審查（Common Drug Review，以下簡稱 CDR）使用另一替換模型分析，並加入敏感度分析衡量重要參數的影響後，最後重新分析的結果與廠商的分析結果相似。

另外，CDEC 特別提到，因美國食品藥物管理署建議慢性 C 型肝炎基因型第 1 型及第 4 型的病人在醫師決定 elbasvir/grazoprevir 療法及療程前，需檢測是否有特定的基因變異。若在加拿大也要採取同樣的作法的話，可能會影響其成本效益值。

在慢性 C 型肝炎基因型第 3 型的病人中，elbasvir/grazoprevir 依此次的建議給付價計算，與無治療或是 PR 療法相較之下似乎是不具成本效益的。當與 PR 療法相較之下，其遞增成本效用比值（incremental cost-utility ratio）超過 \$60,000/QALY。依 CDR 的重新分析結果，elbasvir/grazoprevir 依病患肝硬化的程度不同，降價幅度可能需 26%到 44%。

2. PBAC（澳洲）

澳洲藥物福利諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）針於 elbasvir/grazoprevir 在 2016 年 7 月發布一份評議報告[16]，建議收載 elbasvir/grazoprevir 合併或不合併使用 ribavirin 治療慢性 C 型肝炎基因

型第 1、4 及 6 型病患。慢性 C 型肝炎基因型第 1 型的評議結果如下：

在慢性 C 型肝炎基因型第 1 型治療中，PBAC 是基於在與 ledipasvir/sofosbuvir 相較之最小成本考量下建議收載。PBAC 認為 elbasvir/grazoprevir 在慢性 C 型肝炎治療中，會取代其他 DAA 療法，故並不會增加整體市場大小，同意給付 elbasvir/grazoprevir 應對整體預算衝擊呈中性影響（cost neutral）。

3. NICE（英國）

依據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 2016 年 10 月發布的 NICE 單一科技評值指引（technology appraisal guidance）413 號中[17]，在藥價不得高於與英國商業藥品處（Commercial Medicines Unit）所協議之價格為前提之下，建議收載 elbasvir/grazoprevir 用於治療慢性 C 型肝炎基因型第 1 及第 4 型之成人病患。經濟部分節錄如下：

廠商的經濟評估依據經濟模型模擬而得，委員會認為此模型架構與其他已評議過之 C 型肝炎疾病模型相似，用於決策分析是可以接受的。委員會也提出，其療效參數使用的網絡統合分析（network meta-analysis）具其研究上的限制，但已為目前現有的最佳相對療效證據。在此模型中，影響成本效益結果最主要的參數為藥品價格與無治療的轉移機率（non-treatment transition probabilities）。委員會注意到，本品與其他治療選項相較之下，不論病患的病毒基因型、先前的治療史及肝硬化狀態，遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）皆低於 20,000 英鎊。

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 2017 年 1 月發布的第 1203/17 號建議[18]，建議收載 elbasvir/grazoprevir 用於慢性 C 型肝炎基因型第 1a、1b 及 4 型之成人病患。SMC 因考量建議者提出病人用藥可近性計畫（patient access scheme，以下簡稱 PAS），會增加成本效益，故此建議在 PAS 有效期間或收載價格比 PAS 的價格更低之下有效。

此建議中，節錄經濟部份如下：

建議者送交一份最低成本分析（cost-minimisation analysis），比較 elbasvir/grazoprevir 與下列比較組們在治療慢性 C 型肝炎不同基因型病人之效益。比較組臚列如下：

- 基因型第 1a/1b 型：
 - Ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir+dasabuvir (3D regimen) 12 週 (不分肝硬化程度及先前是否接受過治療)
 - Ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) 8 或 12 週 (療程長短依據肝硬化程度或先前是否接受過治療決定)
 - Daclatasvir/ sofosbuvir (DCV/SOF) 12 週 (針對無肝硬化病人，不論其是否接受過治療)

- 基因型第 4 型：
 - Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (2D regimen) 12 週
 - Ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) 12 週
 - Daclatasvir/ sofosbuvir (DCV/SOF) 12 週 (針對無肝硬化病人，不論其是否接受過治療)

建議者使用的療效證據為一篇貝氏網絡統合分析 (Bayesian network meta-analysis)，佐證所有納入的治療選項可被假設為療效相當及副作用發生率相當。在模型中使用的花費包含藥物費用、初始評估病患的醫療花費以及療程中監測之醫療費用。在初始的評估病患的醫療花費中，用於在肝硬化病患的費用較無肝硬化病患費用高，但在療程中監測之醫療費用中，病患有無肝硬化並沒有造成差異。此模型中，無納入任何可能與 elbasvir/grazoprevir 相關的多型性檢測 (polymorphism tests) 費用。依建議者提交的 PAS，在藥費折扣之下，elbasvir/grazoprevir 是個具成本效益的治療選項。

SMC 認為該分析有幾項弱點及不確定性，最主要的研究限制在於療效證據所使用的間接比較 (indirect comparisons) 方式，讓委員會認為基於此貝氏網絡統合分析而可執行的最低成本分析可能會有許多需再考量的地方。委員會也提及，雖然在模型中建議者並無納入多型性檢測費用，但依建議者指出的檢驗費用大約介於 85 到 100 歐元之間，應是不會影響此分析結果。

最後委員會認為，雖然該分析使用的相對療效證據具有研究上的限制，仍有展現 elbasvir/grazoprevir 的經濟效益。

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 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 | Hepatitis C patients |
| Intervention | elbasvir-grazoprevir |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-minimization analysis; cost-benefit analysis; cost analysis (Taiwan only) . |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 3 月 27 日，以 (elbasvir OR Zepatier) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

經搜尋 NHS CRD (Center for Reviews and Dissemination)、INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)、Cochrane Library 與 PubMed，排除重複或不符合收案條件之文獻，共有 1 篇相關文獻針對 elbasvir-grazoprevir 用於治療 C 型肝炎病人進行經濟評估，以下簡述其研究內容 [32]：

2016 年 Elbasha 等人以美國第三方支付者 (third-party payer) 之觀點，發表一篇 elbasvir-grazoprevir 用於治療具慢性腎臟病之慢性 C 型肝炎基因型第 1 型病人的成本效益分析。該研究中，以半馬可夫模型 (semi-Markov model) 來模擬疾病病程，分析時間為終身。模型中假設治療達到持續性病毒反應 (sustained virological response，以下簡稱 SVR) 後，無肝硬化病患即不再有肝病病程進展，但在肝硬化病患中，肝病病程還是會有進展至代償性肝硬化或肝癌的可能。另外，該模型也假設慢性腎臟病會增加心肌梗塞 (myocardial infarction)、中風及死亡的風險。病患基本資料模擬由 NHANES 2000 年至 2010 年資料而得，模型中的參數從已發表的文獻中預估而來。

該模型結果顯示，elbasvir-grazoprevir 與無治療組及 pegylated interferon+ ribavirin 組相比，將可大幅降低具慢性腎臟病之慢性 C 型肝炎基因型第 1 型病人的肝臟相關併發症發生率及增加病人存活時間。elbasvir-grazoprevir 與無治療組相較之下的遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratios，以下簡稱 ICUR)

為\$13,200/QALY，若是用在需血液透析病患上，ICUR值會增加至\$217,000/QALY。以成本效益閾值為\$100,000/QALY來看的話，該研究認為平均而言，elbasvir/grazoprevir用於治療具慢性腎臟病之慢性C型肝炎基因型第1型病人，是可被視為具成本效益的治療選項。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

一篇研討會論文摘要，其作者與標題皆與上段已搜尋到的文獻相同，故不再贅述。另有兩篇分為NICE及CADTH的HTA報告，已在「其他經濟評估報告」中說明。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

依據衛生福利部2017年公布的民國104年衛生福利公務統計顯示[33]，2015年急性C型肝炎確定病例共217例（每十萬人口確定病例發生率0.92），較2014年增加12例（每十萬人口確定病例發生率0.88），其中男女性比約為2.0:1.0。以年齡別來看，40-64歲確定病例數為最多（107例），其次為25-39歲（61例），65歲以上（42例）以及15-24歲（7例）；每十萬人口確定病例發生65歲1.46為最高、其次為40-64歲1.23以及25-39歲1.10。若以地區別來看，除連江縣、金門縣及澎湖縣無確定病例外，其餘各縣市皆有確定病例。

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

根據衛生福利部公布的民國104年死因分析[35]，慢性肝病及肝硬化為國人十大死因的第十位，死亡率為每十萬人口20.0人，其中男性死亡年齡中位數為55歲。分析年齡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17.8年。依據健保署的統計資料[36]，累積至2014年第一季度止，參加「全民健康保險加強型慢性B型及C型肝炎治療試辦計畫」之C型肝炎總人數為70,468人，其中包含3,956人為C型肝炎復發病人。2013年B、C型肝炎治療藥費總額約為36.6億點。

(二)核價參考品之建議

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

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 J05AX68[14]，屬「J05A: DIRECT ACTING ANTIVIRALS」的「J05AX Other antivirals」類，同屬「J05AX Other antivirals」類尚有其他 17 種成分，經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[13]同屬 J05AX 且可治療 C 型肝炎的藥品共有 daclatasvir (J05AX14，未註銷藥證共 2 筆)、sofosbuvir (J05AX15，未註銷藥證共 2 筆)、dasabuvir (J05AX16，未註銷藥證共 1 筆)、sofosbuvir and ledipasvir (J05AX65，未註銷藥證共 1 筆)、ombitasvir, paritaprevir and ritonavir (J05AX67，未註銷藥證共 1 筆) 5 種藥物。其中許可適應症包含可用於治療慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 及 4 型者，有兩種藥品組合，分別為 Harvoni[®] (sofosbuvir/ledipasvir) 及 Viekirax[®] (ritonavir/ombitasvir/paritaprevir) 與 Exviera[®] (dasabuvir) 併用。

再經查詢衛生福利部中央健康保險署《健保用藥品項查詢》網頁[37]，Viekirax[®] 與 Exviera[®] 已納入健保給付，僅給付於慢性 C 型肝炎病毒基因型 1a 或 1b 型。

另外，經查驗中心了解，目前衛生福利部中央健康保險署「106 年度 C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」已在 2017 年 1 月 24 日正式給付 Viekirax[®]+Exviera[®] 及 Daklinza[®] (daclatasvir) + Sunvepra[®] (asunaprevir) 兩種口服直接抗病毒藥物組合於慢性 C 型肝炎病毒基因型第 1 型病患，其分別給付之基因型亞型、療程及支付價格（以每日藥費列出）詳列於下表[38]：

| 醫令代碼 | 治療組合 | 支付價格 |
|-----------|---|---------|
| HCVDA0001 | Daklinza + Sunvepra 治療基因型 1b 型 24 週療程 | 1,488 元 |
| HCVDA0002 | Viekirax + Exviera 治療基因型 1b 型，無肝硬化或具代償性肝硬化 12 週療程 | 2,976 元 |
| HCVDA0003 | Viekirax + Exviera + ribavirin 治療基因型 1a 型，無肝硬化 12 週療程 | 2,976 元 |
| HCVDA0004 | Viekirax + Exviera + ribavirin 治療基因型 1a 型，代償性肝硬化 24 週療程 | 1,488 元 |

本品的第三期臨床試驗為安慰劑對照 (placebo-controlled) 試驗[21, 39]，故

查驗中心以ATC code、同藥理作用等其他核價參考品選取原則及目前政策考量，建議以已給付之口服直接抗病毒藥物為核價參考品的首選。

(三)財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，若本品納入健保給付後，每年將有約 19,500 至 20,200 名左右的患者可接受本品的治療，第一至第五年年度藥費約為 49 億元至 50 億 4 千萬元左右。財務影響方面，考慮可取代之現行直接抗病毒藥品費用及相關醫療費用後，本品納入給付後，可為健保之第一至第五年財務影響節省約 5 千 1 百萬元至 9 百萬元。

另外建議者針對市占率（45%至 55%）、治療比例（40%至 50%）做敏感度分析，本品納入健保對整體總額之預算影響仍為具財務節省。

建議者採用的主要假設與理由臚列如下：

1. 臨床使用定位：

建議者申請本品給付適應症為「適應於成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型感染症」，預期取代目前已給付於慢性 C 型肝炎基因型第 1 型之藥品，daclatasvir + asunaprevir 及 ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir 這兩種治療組合之市場。

2. 本品可能使用人數：

- (1) 建議者由國家發展委員會「中華民國 2012 年至 2060 年人口推計」報告之中推計數取得 2017 至 2021 年之預估人口數。再以文獻推估未來 C 型肝炎病毒血症人數（HCV viremic population）占全人口之比例及慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型病人所占慢性 C 型肝炎總病人數之比例[40]，並假設基因型第 4 型病人所占文獻中其他基因型（基因型第 3、4、5 及 6 型）的比例為 25%。
- (2) 納入健保第一至第五年可能使用人數部分，建議者考量目前健保署已公布 2017 年優先治療對象及限定給付名額 8000 人[38]，預估 2017 年納入給付時優先治療對象已治療完畢，再依學會意見估算的其他優先治療族群估計之[41]。2018 年至 2021 年的病人數即照符合本品適應症之病人數推估，並乘上根據文獻假設的治療比例[34]，再扣除第 1 年已治療的病人數，並預計於 4 年內將這群病人治療完畢。另外再加上依專家意見假設之每年約新增 1 萬人感染 C 型肝炎，其中慢性 C 型肝炎基因型第 1 或 4 型病人所占比例約為 55%。

3. 原情境健保支出成本

- (1) 藥費成本：建議者以目前已給付之口服直接抗病毒藥物組合 daclatasvir + asunaprevir 及 ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir 為原情境之藥費支出項目，目前健保給付這 2 種藥物組合，不論療程長短或需合併 ribavirin 與否，總療程皆給付相同費用[38]。
- (2) 藥品市占率：建議者假設 ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir 此組合市占率會較高，且逐年上升。
- (3) 其他相關醫療費用：建議者依 daclatasvir、asunaprevir、ritonavir/ombitasvir/paritaprevir 及 dasabuvir 的仿單建議監測項目和目前建議的病毒量監測時間點來估計可能的相關監測費用[38]。另外，建議者也依照基因型第 1a 或 1b 型及是否具肝功能代償不全所需療程時間、第三期臨床試驗中 1a 基因型具肝功能代償不全的病人比例來計算 ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir 組的可能相關醫療費用。門診藥事服務費皆以「門診藥事服務費-慢性病處方給藥 28 天以上」此診療項目計算。

4. 新情境健保支出

- (1) 藥費成本：以建議者之本品 12 週建議給付藥費，另本品使用於慢性 C 型肝炎基因型 1a 且治療前帶有 NS5A 多型性的病人需用藥 16 週，藥費較高，並再加入需合併使用的 ribavirin 藥費。
- (2) 藥品市占率：建議者假設若本品納入健保給付後，因其療效佳且服用方便，市占率會較另兩種治療組合高，ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir 次之。
- (3) 其他相關醫療費用：除了原情境藥品之相關監測及醫療費用，建議者亦基於臨床試驗資料所估計基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 多型性病人之比例 [22]，計算出可能會使用本品 12 週及 16 週（依照本品仿單記載，基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 多型性、基因型第 4 型先前曾使用 peginterferon+ribavirin 治療在治療期間發生病毒學失敗之病患，使用本品療程為 16 週）療程之病人，且依照本品仿單所建議之監測時間，估計不同療程長短所需之監測及相關醫療費用。

查驗中心對於建議者所作之財務影響分析的評論如下：

建議者財務影響分析架構清楚，推估過程精確且多有文獻佐證，查驗中心唯對以下幾點存有疑慮：

1. 使用人數：因目前已公布之政策為優先治療具成本效益較高的嚴重病人使用 C 型肝炎直接抗病毒藥物，且將總使用人數限至 8,000 人，在前半年分三期

治療，後半年再就前三期之未執行數重新分配[38]，故並無法確定是否在納入健保第一年時可給付用於學會建議之其他優先治療族群，每年治療病人數可能具極大不確定性。另外，治療比例部分，可能因為本品較無血液、精神方面的副作用，以及病患的了解到治療重要性可能提高，而增加願意治療的人數比例[34]。政策及病患治療意願難以預測，人數可能具有不確定性。

2. 治療慢性 C 型肝炎基因型第 4 型病人的治療選項：建議者納入 daclatasvir + asunaprevir 此治療選項，但經查驗中心核對衛生福利部食品藥物管理署核准之適應症，daclatasvir + asunaprevir 目前尚未許可用於治療基因型第 4 型病人[42]。相關的治療中，daclatasvir 需與 peginterferon+ribavirin 併用才可用於治療慢性 C 型肝炎基因型第 4 型病人。另外，ritonavir/ombitasvir/paritaprevir 仿單中，若要用於治療慢性 C 型肝炎基因型第 4 型病人不需合併使用 dasabuvir，但需與 ribavirin 併用，若病患無法耐受或無法接受 ribavirin 時，可考慮選擇單用 12 週 ritonavir/ombitasvir/paritaprevir 治療。因目前健保署尚未給付此治療組合，其藥價具不確定性，查驗中心暫以目前給付價計算此際治療組合藥費。
3. 可能使用本品 16 週療程之人數：依照本品仿單，基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 多型性、基因型第 4 型先前曾使用 peginterferon+ribavirin 治療在治療期間發生病毒學失敗之病患，使用本品療程為 16 週。建議者在推估此人數時，計算基因型第 1a 型且治療前帶有 NS5A 多型性之人數，但基因型第 4 型先前曾使用 peginterferon+ribavirin 治療在治療期間發生病毒學失敗之病患並未納入，可能造成使用較長 16 週療程之病患數低估。因慢性 C 型肝炎基因型第 4 型病患曾使用 peginterferon+ribavirin 治療人數較難估計，查驗中心以「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫資料」[43]及已發表文獻推估基因型第 4 型病人使用 peginterferon+ribavirin 治療失敗比例，且將此人數納入敏感度分析，以評估其影響[34, 40]。
4. 藥品市占率：因藥品市占率較難估計，可能具有不確定性，查驗中心暫以建議者所假設之市占率計算本品預算衝擊。
5. 其他相關醫療費用：因在「106 年度 C 型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」管控作業中，載明「個案治療之初始 8 週，宜每次處方 2 週藥量，並觀察病患用藥反應。」建議者在藥事服務費部分，皆以「門診藥事服務費-慢性病處方給藥 28 天以上」此診療項目計算，可能會低估藥事服務費。另外，建議者並未納入檢測基因型第 1a 型病患之 NS5A 多型性費用，若未來由健保給付，可能會增加相關醫療費用。

綜合上述，查驗中心嘗試校正可能使用本品 16 週療程之人數、其他相關醫療費用等參數，認為本品若納入健保，以建議者假設之本品藥費及市占率計算，考量可能取代現行已給付之直接抗病毒藥物組合後，第 1 至第 5 年對整體健保財務節省約為 5 千萬至 6 百萬元。本品與 ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir 之監測及其他相關醫療費用相當，但與 daclatasvir + asunaprevir 相較下可節省醫

療花費。敏感度分析中，影響此財務分析最大的參數為市占率，若 daclatasvir + asunaprevir 市占率逐年更下降的情況下，財務節省金額也會下降。另外，建議者並未納入檢測基因型第 1a 型病患之 NS5A 多型性費用，若未來由健保給付，可能會增加相關醫療費用。

七、經濟評估結論

1. 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。
2. 加拿大CADTH、澳洲PBAC、英國NICE及蘇格蘭SMC皆建議收載本品用於治療慢性C型肝炎基因型第1型病患。
3. 財務影響分析方面，建議者財務影響分析架構清楚，推估過程精確且多有文獻佐證，惟某些參數使財務影響有高估或低估的可能。查驗中心嘗試校正可能使用本品16週療程之人數、其他相關醫療費用等參數，認為本品若納入健保，以建議者假設之本品藥費及市占率計算，考量可能取代現行已給付之直接抗病毒藥物組合後，第1至第5年對整體健保財務節省約為5千萬至6百萬元。本品與ritonavir/ombitasvir/paritaprevir + dasabuvir之監測及其他相關醫療費用相當，但與daclatasvir + asunaprevir相較下可節省醫療花費。
4. 敏感度分析中，影響此財務分析最大的參數為市占率，若daclatasvir + asunaprevir市占率逐年更下降的情況下，財務節省金額也會減少。另外，建議者並未納入檢測基因型第1a型病患之NS5A多型性費用，若未來由健保給付，可能會增加相關醫療費用。

參考資料

1. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
2. Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2017.
3. Omata M, Kanda T, Yokosuka O, et al. Features of hepatitis C virus infection, current therapies and ongoing clinical trials in ten Asian Pacific countries. *Hepatology international* 2015; 9(4): 486-507.
4. 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。Accessed Feb 20, 2017.
5. Hsieh MH, Tsai JJ, Hsieh MY, et al. Hepatitis C virus infection among injection drug users with and without human immunodeficiency virus co-infection. *PloS one* 2014; 9(4): e94791.
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology* 2017; 66(1): 153-194.
7. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139(5): 1593-1601.
8. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Published 2016 Accessed March 2, 2017.
9. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatology international* 2016; 10(5): 702-726.
10. 坦克干膜衣錠及速威干軟膠囊 (Daklinza Tablet 30mg,60mg 及 Sunvepra Capsule 100mg) 醫療科技評估報告: 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組; 2016.
11. 易奇瑞/維建樂膜衣錠 (Viekirax 及 Exviera) 醫療科技評估報告: 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組; 2016.
12. 賀肝樂膜衣錠中文仿單. 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52026972&Seq=001&Type=9>. Accessed March 3, 2017.
13. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.

- <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed March 3, 2017.
14. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2017. Accessed March 3, 2017.
 15. Elbasvir/grazoprevir. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/elbasvirgrazoprevir>. Accessed March 9, 2017.
 16. Grazoprevir with elbasvir: grazoprevir 100 mg + elbasvir 50 mg tablet, 28, Zepatier® . Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/grazoprevir-elbasvir-psd-july-2016>. Accessed March 9, 2017.
 17. Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413>. Accessed March 9, 2017.
 18. elbasvir-grazoprevir (Zepatier). Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1203_17_elbasvir-grazoprevir_Zepatier/elbasvir-grazoprevir_Zepatier. Accessed March 9, 2017.
 19. Sperl J, Horvath G, Halota W, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *Journal of hepatology* 2016; 65(6): 1112-1119.
 20. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2016; 41(5): 478-485.
 21. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2015; 163(1): 1-13.
 22. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017; 152(1): 164-175.e164.
 23. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *Journal of gastroenterology* 2017; 52(4): 520-533.
 24. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final

- 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016; 62(1): 32-36.
25. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *Journal of hepatology* 2015; 63(3): 564-572.
 26. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2015; 385(9973): 1075-1086.
 27. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2015; 385(9973): 1087-1097.
 28. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *The lancet HIV* 2015; 2(8): e319-327.
 29. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2015; 386(10003): 1537-1545.
 30. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2016; 165(9): 625-634.
 31. Hezode C, Colombo M, Bourliere M, et al. Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2017.
 32. Elbasha E, Greaves W, Roth D, Nwankwo C. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir use in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States. *Journal of viral hepatitis* 2016.
 33. 衛生福利公務統計. 衛生福利部統計處.

- http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=6467. Published 2017. Accessed Feb. 13th, 2017.
34. Yu ML, Yeh ML, Tsai PC, et al. Huge gap between clinical efficacy and community effectiveness in the treatment of chronic hepatitis C: a nationwide survey in Taiwan. *Medicine* 2015; 94(13): e690.
35. 民國 104 年死因統計結果分析. 衛生福利部統計處.
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=6201. Published 2016. Accessed Feb. 13th, 2017.
36. 全民健康保險加強慢性 B、C 型肝炎治療試辦計畫-累計收案數及申報藥費點數統計. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=20&menu_id=836&WD_ID=836&webdata_id=3264. Published 2014. Accessed Feb. 13th, 2017.
37. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed Feb. 24th, 2017.
38. 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/Resource/bulletin/6811_1060034779-3.pdf. Published 2017. Accessed Feb. 13th, 2017.
39. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *The Lancet*; 386(10003): 1537-1545.
40. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009; 24(3): 336-345.
41. 台灣 C 肝治療面面觀公聽會簡報.
<http://www.gbimonthly.com/2016/09/5379/>. Published 2016. Accessed Feb. 20th, 2017.
42. 藥物、醫療器材、含化妝品許可證查詢作業. 衛生福利部食品藥物管理署.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(mm2kwn45djup3h45apbpc445\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(mm2kwn45djup3h45apbpc445))/H0001.aspx). Accessed Feb. 24th, 2017.
43. 全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=20&menu_id=836&WD_ID=836&webdata_id=3264. Accessed Feb. 24th, 2017.

附錄

附錄一、C 型肝炎全口服新藥藥品給付規定

10.7.5. Daclatasvir (如 Daklinza) 及 asunaprevir (如 Sunvepra) (106/1/24) :

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 為陽性之病毒基因型第 1b 型成人病患，且需同時符合下列條件：

(1)先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。

(2)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 1：先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗之定義為：以 interferon 及 ribavirin 合併治療 12 週未到 EVR 而停藥者；或治療完成時仍測的到病毒者；或治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後 24 週，血中又再次偵測到病毒者。

註 2：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 9.5Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) \geq 1.81。

II .Fibrosis-4 (FIB-4) \geq 3.25，計算公式為[Age(years) \times AST(U/L)] / [Platelet count(10⁹/L) \times \sqrt ALT(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) :

- 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 為陽性之病毒基因型第1型成人病患，且需同時符合下列條件：

- (1)先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。
- (2)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1：先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗之定義為：以 interferon 及 ribavirin 合併治療 12 週未到 EVR 而停藥者；或治療完成時仍測的到病毒者；或治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後 24 週，血中又再次偵測到病毒者。

註2：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 9.5Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) \geq 1.81。

II .Fibrosis-4 (FIB-4) \geq 3.25，計算公式為[Age(years) \times AST(U/L)] / [Platelet count(10⁹/L) \times \sqrt ALT(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。

附錄二、療效評估文獻搜尋記錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|------------------|------------|---|--------|
| PubMed | 2017/03/15 | 1 "elbasvir-grazoprevir drug combination"[NM] OR("elbasvir"[All Fields] OR "MK-8742"[All Fields] OR "2-(pyrrolidin-2-yl)-5-(2-(4-(5-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzofuran-5-yl)-1H-imidazole"[NM]) AND ("grazoprevir"[All Fields] OR "MK- 5172"[All Fields] OR "MK-5172"[NM]) | 84 |
| | | 2 "Hepatitis C, Chronic/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis C"[All Fields] | 78,119 |
| | | 3 #1 AND #2 | 75 |
| | | 4 #3 Filters: Randomized Controlled Trial | 6 |
| | | #3 Filters: Clinical Trial, Phase III | 4 |
| | | 5 #3 Filters: Clinical Trial, Phase II | 3 |
| | | 6 #3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis | 5 |
| | | 7 #3 AND in process[sb] | 5 |
| Cochrane Library | 2017/03/15 | "elbasvir":ti,ab,kw and "grazoprevir":ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews | 1 |

附錄三、經濟評估文獻搜尋紀錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 |
|------------------|----------|--|---------|
| CRD | 20170327 | (elbasvir) IN NHSEED, HTA | 0 |
| | | (Zepatier®) IN NHSEED, HTA | 0 |
| Cochrane Library | 20170327 | #1 "elbasvir or Zepatier" in Title, Abstract, Keywords in Economic Evaluations | 0 |
| PubMed | 20170327 | #1 "(elbasvir) AND grazoprevir" [All Fields] | 83 |
| | | #2 " Zepatier " [All Fields] | 9 |
| | | #3 #1 OR #2 | 83 |
| | | #4 "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] | 704,796 |
| | | #5 #3 AND #4 | 7 |
| Embase | 20170327 | #1 'elbasvir'/exp OR 'elbasvir' | 376 |
| | | #2 'elbasvir plus grazoprevir' | 159 |
| | | #3 'zepatier'/exp OR zepatier | 160 |
| | | #4 #1 OR #2 OR #3 | 376 |
| | | #5 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation) | 60,313 |
| #3 #4 AND #5 | 1 | | |