

計畫編號：DOH95-DC-1119

行政院衛生署疾病管制局九十五年度科技研究發展計畫

「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」之總
療效及成本效益評估

研 究 報 告

執行機構：台灣消化系醫學會

計畫主持人：賴明陽、高嘉宏

研究人員：吳肇卿、簡榮南、李全謨、劉俊人、蒲若芳、陳祈玲

執行期間：95 年 03 月 15 日至 95 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

中文摘要.....	1
English Abstract.....	4
(1) 前言.....	6
研究問題之背景與現況.....	6
研究目的.....	13
(2) 材料與方法.....	14
(3) 結果.....	31
一、治療療效分析.....	31
B 型肝炎療效分析.....	31
C 型肝炎療效分析.....	33
B 型肝炎病患在健保給付的療程結束後自費用藥的分析.....	35
二、治療中斷率及中斷原因之調.....	36
三、成本效益評估.....	37
四、針對肝代償不全病人的分析.....	39
五、針對干安能不同療程抗藥性與停藥後復發的問題.....	41
六、評估以長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 合併 Ribavirin 治療慢性 C 型肝炎病人之療效，安全性及副作用.....	41
(4) 討論.....	44
(5) 結論與建議.....	49
(6) 計畫重要研究成果及具體建議.....	50
(7) 參考文獻.....	52
(8) 圖、表.....	59
圖一、本研究之模式架構圖(慢性 B 型肝炎部份)	60
圖二、本研究之模式架構圖(慢性 C 型肝炎部份)	61
圖三、試辦計畫中慢性 B 型肝炎病患完成 lamivudine 治療及追蹤者其過程分布.....	62
圖四、本研究慢性 B 型肝炎治療部份之架構圖.....	63

圖五、本研究慢性 C 型肝炎治療部份之架構圖.....	64
圖六、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，成本部份參數.....	65
圖七、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，療效部份參數.....	66
圖八、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，疾病進展機率部份參數.....	67
圖九、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，慢性活動性肝炎進展至肝癌之 年度機率與 ICER 之間的關係.....	68
圖十、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，慢性活動性肝炎進展至代償性 肝硬化之年度機率與 ICER 之間的關係.....	69
圖十一、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，生活品質權數部份參數.....	70
圖十二、機率敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，1000 次模擬之 ICER 分 布.....	71
圖十三、機率敏感度分析：慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療之 Acceptability curve.....	72
圖十四、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，成本部份參數.....	73
圖十五、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，療效部份參數.....	74
圖十六、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，疾病進展機率部份參數.....	75
圖十七、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，生活品質權數部份參數.....	76
圖十八、機率敏感度分析：慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之 Acceptability curve.....	77
表一、APASL 對慢性 B 型肝炎的治療建議(2005)	78
表二、慢性 B 型肝炎治療研究模式中的各疾病狀態間的疾病轉換機率	81
表三、慢性 C 型肝炎治療研究模式中的各疾病狀態間的疾病轉換機 率.....	83
表四、臺灣地區民國九十三年 30 歲以上各年齡層之死亡機率（摘自內 政部生命表）	84
表五、單價表：健保給付標準查詢 ((last access:2006/12/1)).....	85
表六、B 型慢性肝炎患者不使用任何抗病毒療法之監測追蹤費用試算 表.....	86
表七、B 型慢性肝炎以 lamivudine 治療之藥物費用、監測追蹤費用試算 表（第一年）	87
表八、B 型慢性肝炎以 lamivudine 治療之藥物費用、監測追蹤費用試算 表（第二年）.....	88

表九、B 型慢性肝炎模式各疾病狀態的成本參數.....	89
表十、C 型慢性肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之藥物費用、監測追蹤費用試算表.....	90
表十一、慢性 C 型肝炎模式中各疾病狀態的成本參數.....	92
表十二、慢性 B 型肝炎模式中健康生活品質權數.....	93
表十三、慢性 C 型肝炎模式中健康生活品質權數.....	94
表十四、慢性 B 型肝炎病患模式中各參數之最佳估計值(Value)、最低估計值(low)、最高估計值(high)、機率性敏感度中所假設之分布(distribution)、若為常態分布之參數一平均值(mu)、參數二標準誤(se)、若為 beta 分布之參數一 alpha 值(alpha)、參數二 beta(beta)	95
表十五、慢性 C 型肝炎病患模式中各參數之最佳估計值(Value)、最低估計值(low)、最高估計值(high)、機率性敏感度中所假設之分布(distribution)、若為常態分布之參數一平均值(mu)、參數二標準誤(se)、若為 beta 分布之參數一 alpha 值(alpha)、參數二 beta(beta)	97
表十六、B 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)之療效評估.....	99
表十七、B 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)有 e-Seroconversion (HBsAg 變陰性, Anti-HBe 變陽性)者其肝功能之變化.....	100
表十八、C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)	101
表十九、C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)者治療前後之比較.....	102
表二十、台大醫院 137 名 C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)者治療前之基本資料.....	103
表二十一、台大醫院 137 名 C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)者治療前後之病毒學及生化學之療效評估.....	104
表二十二、1490 名 B 型肝炎病患之停藥後狀況.....	105
表二十三、Lamivudine 使用者在健保給付治療結束時繼續自費用藥的情形.....	106
表二十四、參加 B、C 肝炎試辦計劃中斷原因之分析.....	107
表二十五、B 型肝炎試辦計劃中斷原因依條件分析.....	108
表二十六、模式模擬之結果 – 慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療之長期效性結果.....	109
表二十七、模式模擬之結果 – 慢性 B 型肝炎治療方案之長期醫療成本	110
表二十八、模式模擬之結果 – 慢性 B 型肝炎治療方案之成本效性比較	

.....	111
表二十九、模式模擬之結果 – 慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療之次族群分析.....	112
表三十、模式模擬之結果 – 慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之長期效性結果.....	113
表三十一、慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之長期醫療成本.....	114
表三十二、模式模擬之結果 – 慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之成本效性比較.....	115
表三十三、模式模擬之結果 – 慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之次族群分析.....	116
表三十四、各醫院參與研究 C 型肝炎病人數.....	117
表三十五、病人基本資料.....	118
表三十六、接受長效甲型干擾素-2a 與甲型長效干擾素-2b 病人之比較.....	121
表三十七、病人治療中斷原因之分析.....	122
表三十八、比較 naïve 病人接受長效甲型干擾素-2a 與-2b 引起血液相關副作用.....	123
表三十九、比較 naïve 病人接受甲型長效干擾素-2a 與-2b 病毒反應以及生化反應.....	124

中文摘要

關鍵詞：B 型肝炎，C 型肝炎，全民健康保險，試辦計畫，成本

效益評估

慢性病毒性肝炎危害國民健康眾所皆知。過去研究已知台灣病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒。慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍將是國人健康的大敵。C 型肝炎病毒感染亦是一個全球性的健康課題。在台灣 C 型肝炎亦相當普遍，血清 C 型肝炎病毒抗體陽性率約佔台灣全部人口的 2-5%，肝細胞癌病人的 30%。

我們以多家醫院合作方式預定治療較多病人之前 28 名醫院，在二年期限內，利用各家醫院登錄於疾病管制局「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫個案通報及登錄系統」病人之基本資料、治療方式、生化檢驗值、血清病毒變化與其他自各家醫院各自整理可收集到之臨床治療之相關資料，如減藥或停藥率，副作用，死亡率，以及抽查疾病管制局所收集保存於參與試辦計畫醫事機構內之病患治療前、治療結束時、治療結束後 6 個月之血清，進行短期治療效果及其影響因素之評估。在 2014 個已完成治療及追蹤的 B 肝病人中，我們只針對有 1479 個條件三及條件四(HBeAg 陽性，ALT $\geq$ 2 倍 ULN)且有完整的登錄資料的病人，以 HBeAg 的清除及 Anti-HBe 的產

生來作療效的評估，C 肝病人有治療結束並且完成六個月的追蹤的有 3646 名並有完整資料的。目前以 Lamivudine 治療的條件三及四的病人其 HBeAg 的清除率約在一半左右(52%在治療結束時，48%在追蹤六個月後)，e-seroconversion 的比率則維持在 38%左右。至於 C 肝病人我們發現在治療前 ALT $\geq$ 40 的 3,555 人當中，有 2,374 人 (66.8%) 在治療結束時其 ALT 下降到正常值以下。在這當中有 2,089 人 (57.3%) 在治療結束時及追蹤 6 個月後其 ALT 值維持在 40 以下，顯示肝臟功能持續正常。若以臺大醫院已完成病毒檢驗的 137 名 C 肝病人，以病毒的清除(病毒量到達零)結果來評估 C 肝的治療效果，發現到在治療結束時，有 91%病人血中沒有 C 肝病毒，而這些人中，又有佔全部 72%的病人持續到追蹤 6 個月後血中仍無法測到 C 肝病毒，代表有持續性的病毒反應(sustained viral response)。若將這些人再細究其病毒之基因型，發現原來感染基因型 type 1 的人其持續病毒反應率為 67%，而感染基因型非 type 1 的人則有較佳的持續病毒反應(85%)。這些結果與臨床試驗的結果非常相似，可以說是驗證了臨床試驗的結果，證實了對 B 型及 C 型肝炎以藥物治療確有其療效。成本效益評估結果更進一步發現慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療的差異成本效性比為 225,880 NTD/QALY，慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 24 周治療則為絕對優勢的方案。參考美國、加拿

大、英國、澳洲等地附加成本效性比標準閾值的經驗、及世界衛生組織所提出（發展中國家）三倍 GDP 的建議，於臺灣地區慢性 B 型肝炎患者使用 lamivudine 治療，應可以稱得上是相當具有成本效益。次族群分析結果顯示，在各年齡層的成本效益結果都相當。目前能評估這些藥物對於慢性 B 型及 C 型肝炎的療效均達到與過去中小型臨床試驗相類似的治療效果，並且 C 肝治療成果優於歐美國家。成本效益評估結果更進一步發現慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療以及慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 24 周治療相當符合成本效益，建議國家醫藥衛生政策應以保障這些病人的權益為重，繼續支持以健保給付此項治療計劃的德政。

English Abstract

Key word: hepatitis B, hepatitis C, treatment, efficacy, reimbursement, cost-effectiveness analysis

Chronic viral hepatitis is an important health problem in Taiwan. Chronic hepatitis B virus infection is the main cause. Among the hepatitis B carriers, about 60% patients remain healthy and asymptomatic, even to the end of their life. In contrast, some of the other carriers developed bouts of hepatitis activity, progressed to liver cirrhosis at different speed, and eventually some into liver cancer or other end-stage liver diseases. Chronic hepatitis C virus infection is the second most common cause of chronic liver disease in Taiwan. For hepatitis C infection, around 20-30 % completely recover from acute infection but around 70%~80% become persistently infected. Among the chronic infected patients, 20-30% are at risk of progression into end-stage liver diseases and liver cancer.

Although previous studies clearly demonstrated that in those who successfully controlled or eradicated the virus, the risk of progression into liver cirrhosis or developing hepatocellular carcinoma decreased, the data were mostly derived from clinical trials. Whether similar benefit could be obtained in the general chronic viral hepatitis patients remains to be examined. In addition, the costs of the relating treatment are relative expensive, the cost-effectiveness of the regimens is left to be studied.

Taking advantage of the reimbursement program from the Bureau of National Health Insurance to treat chronic hepatitis B and C, we investigated the treatment efficacy of this National treatment plan. Using loss of HBeAg and HBeAg seroconversion as evaluation endpoint for those with HBeAg, we found around 52% rate of losing HBeAg and 38% HBeAg seroconversion among those hepatitis B

patients treating with Lamivudine. Among hepatitis C patients using Peginterferon with ribavirin, approximately 57% of them remained normal at both tests (sustained biochemical response). Among 137 with complete virological information, the sustained viral response rate was 72%, with genotype 1 much lower than genotype non-1 (67% vs. 85%). This large population study showed similar treatment efficacy to various smaller scale clinical trials.

The cost-effectiveness analysis showed that the ICER for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with lamivudine is 225,880 NTD/QALY; and the treatment strategy that use pegylated interferon combined with ribavirin in chronic hepatitis C is a dominant alternative. There still is no consensus on the cost-effectiveness threshold for the BNHI reimbursement system in Taiwan nowadays. However, according to the common cited threshold levels in the US, Canada, UK, Australia and the 3 times of the per capital GDP recommendations for less developed contries made by World Health Organization, the ICER in lamivudine treatments could be considered cost-effective in rigorous standards. Subgroup analyses suggested the cost-effectiveness is comparable across different age groups, either in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients or in chronic hepatitis C patients.

(1) 前言

研究問題之背景與現況及研究目的：

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。台灣地區之慢性肝炎主要經由肝炎病毒感染所造成[1,2]。過去研究已知台灣病毒性肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，而其最重要的傳染途徑乃由母親傳給新生兒[3]。民國七十六年時，根據統計發現國人到四十歲時，已約有百分之九十曾受到 B 型肝炎病毒之感染，而三十九歲以下的人中更有百分之十八至十九，四十歲以上的人中有百分之十二處於『慢性 B 型肝炎帶原的狀態』。因此當時 B 型肝炎病毒的慢性感染者初步估計約三百萬人。這些人較容易發生慢性肝炎，導致肝硬化，再引起肝細胞癌(即為肝癌)[3,4]。當時每年死於這二種肝病者至少達六、七千人，在民國九十一年更高達一萬一千人，在我國十大死因中佔有重要的地位。因此行政院於民國七十年八月核定『加強 B 型肝炎防治計畫』，其中包括新生兒全面預防注射 B 型肝炎疫苗。我國 B 型肝炎防治自民國 71 年起推展，其中高危險群新生兒之預防注射於民國 73 年展開，而於 75 年擴展至全部新生兒，對我國肝炎防治已獲得很大的正面效果，由台北市中正區兒童帶原率自 1984 年之 10%降至 1999 年之 0.7%即顯而易見[5,6]。然而仍約有 6%因未能接種疫苗或接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的 B 型肝炎帶原者，故往後數十年間，慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍舊是國人健康的大敵；因此需要積極加以治療。此外，C 型肝炎病毒感染亦是一個全球性的健康課題[1,7,8]，據世界衛生組織評估，全世界約有 1 億 7 千萬人為 C 型肝炎病毒帶原者，C 型肝炎病毒感染在歐美國家遠較 B 型肝炎病毒感染來得重要，是其慢性肝病和肝臟移植的最主要原因。臨床流行病學的研究已急性 C 型肝炎病毒感染至少會有一半以上會變成慢性肝炎[9]，其中 20%左右會導致硬化，而肝硬化患者每年有 3-5%會發生肝癌。在台灣，C 型肝炎亦相當普遍。在台灣，C 型肝炎亦相當普遍，血清 C 型肝炎病毒抗體陽性率約佔台灣全部人口的 2-5%，肝細胞癌病人的 30%。目前並無有效疫苗加以

預防，故亦為我國民重要之健康問題。目前並無有效疫苗加以預防，故亦為我國民重要之健康問題，並且應該在疾病早期便加以治療。

就原有慢性病毒性肝炎患者而言，治療之短期目標在於控制或根除病毒、減少肝細胞發炎壞死、改善生活品質。而治療之終極目標則在於減緩或避免肝纖維化惡化、減少肝代償不全、肝硬化及肝細胞癌的發生，最後能延長患者的壽命(圖一)[3,5,8,9,11-16]。而經由控制或根除病毒，患者往後傳染給他人的機會也可大為降低，有助於慢性病毒性肝炎的防治[17]。至於現有抗病毒治療能否達到這些短期和終極目標則是亟待進一步證實的重要課題。

慢性病毒性肝炎治療現況之回顧：

慢性 B 型肝炎的持續存在，乃肇因於宿主免疫系統無法將被感染的肝細胞完全清除，而 B 型肝炎病毒可以以 ccc 型 DNA 藏於肝細胞核中，半生期長，更是成為往後新 HBV 複製的模板[14,18]。因此，治療 B 型肝炎的主要短期目標是抑制病毒，降低感染力，使病毒複製的標記，如 e 抗原和血清 HBV DNA，持續消失，血清 AST、ALT 值恢復正常，並使肝組織發炎改善[13]。干擾素可抗病毒及調節免疫能力，是早期經核准用來治療慢性 B 型肝炎的藥物，惟其缺點在於（1）治療效果仍不盡理想，（2）大多數肝硬化患者、器官移植接受者、和化學治療接受者不宜接受干擾素治療，（3）e 抗原陰性的 B 型肝炎患者，治療後復發率高，（4）治療費用昂貴以及在療程中有副作用。優點則是治療期間明確，治療成功者復發率低且無抗藥性的問題[19,20]。干安能(Lamivudine)學名為 2'-deoxy-3'-thiacytidine，俗名為 3-TC，是一種核酸類似物(nucleoside analogue)，可有效抑制 HBV 的聚合酵素，使新的 HBV DNA 不會再製造。相較於干擾素，Lamivudine 治療具有簡易口服、副作用極少等優點，尤其是針對器官移植及化學治療患者，B 型肝炎復發的預防或治療有不錯的效果[21,22]。但最需注意的是治療對象的選擇和開始治療的適當時機。對 AST、ALT 值完全正常或稍微升高的

患者，不建議接受此藥治療，以減少突變種的發生。而 AST、ALT 值超過正常值 5 倍以上的患者，亦應先採取觀察的策略，但若因急性發作過於厲害而導致肝功能代償失調，則應趁早接受 Lamivudine 治療。其缺點則是治療期較不明確、出現抗藥突變種、以及停藥後復發的問題[21,23]。目前，在台灣這兩種藥物已正式上市用來治療 B 型肝炎並納入試辦計畫中。此二者雖無法完全根除病毒，但對某些人(20 到 65%)而言確實可以有效抑制病毒複製並使肝臟發炎狀態改善，但是否因此便可減少或延緩肝硬化及肝細胞癌的發生，則有待長期追蹤。最近，有初步資料支持干擾素和干安能治療的中期療效[19,20]。長庚醫院林等追蹤 67 位接受干擾素治療和 34 位未接受治療的患者長達 12 年，結果發現接受干擾素治療者發生肝細胞癌較少(1.5%比 12%)，存活率較高[19]。另一希臘研究同樣指出追蹤 209 位接受干擾素治療和 195 位未接受治療的患者平均達 6 年，結果發現接受干擾素治療者發生存活率較高($P=0.048$)[24]。長庚醫院廖運範院士最近代表 9 個亞太國家或地區、41 個醫學中心報告以干安能治療 B 型肝炎相關肝硬化的臨床試驗結果，發現經平均 32 個月的治療，與未接受治療者相比之下，肝代償不全(8%比 18%)及肝細胞癌發生(4%比 7%)的比率較低[25]。但這些證據仍舊不足、且追蹤期間不夠長。

目前被認可用來治療慢性 C 型肝炎的方式為干擾素合併抗病毒藥物 ribavirin 組合療法，其中干擾素有短效的干擾素(3 百萬單位皮下注射每週三劑)，也有長效型干擾素(每週皮下注射)，而 ribavirin 依病人體重每日口服 800-1200mg (至少 10.6 mg/kg)。由過去的臨床使用經驗已經知道大約有 40-60%的慢性 C 型肝炎患者對干擾素合併 ribavirin 的治療可以達到清除 C 型肝炎病毒的目的[12,26,27-48]。現在比較明瞭的是病毒基因型非第一型和治療前病毒濃度較低(即 <80 萬 IU/ml)者，對於干擾素或干擾素合併 ribavirin 治療之病毒持久反應(SVR)較佳[49-51]。長效干擾素合併 ribavirin 的療法進一步提升單一 C 型肝炎患者的病毒廓清率[51]。計多研究指出 C 型肝炎病毒廓清率約六成至七成，對不易治療

的第一型 C 型肝炎病毒，其廓清率也可增高至四成。國內國內五大醫學中心聯合完成以干擾素合併抗病毒藥物 ribavirin 組合療法治療慢性 C 型肝炎的臨床試驗，同樣證實針對基因型非第一型 C 型肝炎病毒，以短效干擾素合併 ribavirin 可達九成以上的病毒廓清率，而針對基因型第一型 C 型肝炎病毒，以六個月長效干擾素合併 ribavirin 仍可達七成的病毒廓清率[52]。最近國內外研究更初步支持干擾素治療的中期療效。日本研究指出經干擾素單一治療之患者與未接受治療者相比之下，經平均 5 年追蹤，發生肝細胞癌較少，存活率較高[15]；有病毒持久反應者，此療效更為顯著。台大楊等同樣發現經干擾素治療之患者與未接受治療者相比之下，經平均 8 年追蹤，發生肝細胞癌較少，存活率較高；有病毒持久反應者，此療效更為顯著。更重要的是我們發現接受干擾素合併 ribavirin 治療與接受干擾素單一治療相比之下，可更進一步減少肝細胞癌的發生[53]。同樣地，這些證據仍舊不足、且追蹤期間不夠長。

慢性 B 型、C 型肝炎及其後之疾病進程（包括重複急性發作、肝硬化、及肝癌等）為國人主要的健康威脅疾病，造成不可計數之社會與經濟損失。台灣地區已於民國七十三年起對嬰兒全面施打 B 型肝炎疫苗，大大地減少了肝炎肝癌的發生；然而仍有大約 15 至 20% 的成人是 B 型肝炎帶原者，換言之，大約有四百萬人面臨進展至慢性肝炎、甚至更嚴重肝疾之危險。然而如能於慢性肝炎階段積極治療，減少進展至肝硬化甚至肝癌的機會，不僅對病患本身、及家屬有益，對於減輕社會國家的經濟負擔也有正面的意義。

就現存慢性病毒性肝炎患者而言，短期之治療目標在於控制或根除病毒、減少肝細胞發炎壞死。而治療之終極目標則在於減緩或避免肝纖維化惡化、減少肝代償不全、肝硬化及肝細胞癌的發生，最後能延長患者的壽命。而經由控制或根除病毒，患者往後傳染給他人的機會也大為降低。

如前所述，治療 B 型肝炎的主要短期目標是抑制病毒，降低感染力，使病毒複製的標記，如 e 抗原和血清 HBV DNA，持續消失，血清 AST、ALT 值恢復正常，並使肝組織發炎改善[54]。干擾素可抗病毒及調節免疫能力，是早期經核

准用來治療慢性 B 型肝炎的藥物，惟其缺點在於【1】治療效果仍不盡理想，【2】大多數肝硬化患者、器官移植接受者、和化學治療接受者不宜接受干擾素治療，【3】 e 抗原陰性的 B 型肝炎患者，治療後復發率高，【4】治療費用昂貴以及在療程中有副作用。優點則是治療期間明確，治療成功者復發率低且無抗藥性的問題[55,56]。干安能(Lamivudine)學名為 2'-deoxy-3'-thiacytidine，俗名為 3-TC，是一種核酸類似物 (nucleoside analogue)，可有效抑制 HBV 的聚合酵素，使新的 HBV DNA 不會再製造。相較於干擾素，Lamivudine 治療具有簡易口服、副作用極少等優點，尤其是針對器官移植及化學治療患者，B 型肝炎復發的預防或治療有不錯的效果[57-58]。但最需注意的是治療對象的選擇和開始治療的適當時機。對 AST、ALT 值完全正常或稍微升高的患者，不建議接受此藥治療，以減少突變種的發生。而 AST、ALT 值超過正常值 5 倍以上的患者，亦應先採取觀察的策略，但若因急性發作過於厲害而導致肝功能代償失調，則應趁早接受 Lamivudine 治療。其缺點則是治療期較不明確、出現抗藥突變種、以及停藥後復發的問題[57,59]。目前，在台灣這兩種藥物已正式上市用來治療 B 型肝炎。

目前被認可用來治療慢性 C 型肝炎的方式為干擾素合併抗病毒藥物 ribavirin 組合療法，其中干擾素有短效的干擾素(3 百萬單位皮下注射每週三劑)，也有長效型干擾素(每週皮下注射)，而 ribavirin 依病人體重每日口服 800-1200mg (至少 10.6 mg/kg)。國內國內五大醫學中心聯合完成以干擾素合併抗病毒藥物 ribavirin 組合療法治療慢性 C 型肝炎的臨床試驗，證實針對基因型非第一型 C 型肝炎病毒，以短效干擾素合併 ribavirin 可達九成以上的病毒廓清率，而針對基因型第一型 C 型肝炎病毒，以六個月長效干擾素合併 ribavirin 仍可達七成的病毒廓清率。

簡而言之，抗病毒治療對 20-65% 慢性病毒性肝炎患者而言，的確可以達到理想的療效。但這些臨床試驗的結果是否可外推至一般慢性病毒性肝炎患者則需要進一步加以證實。當中關鍵的不同點在於接受臨床試驗的患者常需符合嚴格的臨床、病毒學、和組織學篩選條件，相對一般慢性病毒性肝炎患者而言，這些條件的歧異性則非常地大，因此，臨床上經抗病毒治療可以觀察到的療效也可能不

同。另一方面，接受臨床試驗的患者的數目有限，少見的副作用可能不會在臨床試驗中被發現。因此，抗病毒治療的真正療效及少見副作用常需在藥物上市後進行大規模監測才能釐清。

因此，衛生署疾病管制局於民國 92 年 10 月 1 日開始「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」，以求釐清現今各種抗病毒療法治療慢性病毒性肝炎的實際臨床效益(effectiveness)。另外由於目前各種抗病毒藥物的成本均不低，在臺灣地區採各種抗病毒藥物進行慢性治療是否具有成本效益即成為重要課題。

I. 針對肝代償不全病人的分析：

Lamivudine 治療 B 型肝炎病毒相關之肝臟代償失全的療效及臨床病程的分析：

此為治療項目第一群的病人其療效的評估無法以 HBeAg 的消失及 anti-HBe 的產生來作為標準。故需進一步作檢驗，擬集合有興趣的醫院各別參與組成一個團隊專責作這部份。

慢性 B 型肝炎是全世界主要的公共健康問題之一，它能造成末期肝病包括肝硬化及肝癌。在台灣，成人 B 型肝炎帶原率仍然很高約為 15%-20%。有約 40% 的病人會持續有在肝炎發作，此類病人在五年內會有 15-20% 病人發生肝硬化，少數的發作，肝功能 ALT 值會超過正常值上限的五倍以上(約大於 180U/L)或更高，其中約 2-3% 的病人會發生肝臟代償失全(含黃疸、凝血時間延長及腹水、肝昏迷的產生)，若是無法施行肝臟移植，則有 20-60% 的死亡率，另外一旦反復發炎而發生肝硬化，五年的存活率只有 55-84%。而肝硬化病人若發生急性發作則疾病會更加惡化而產生肝臟代償失全成失償性肝硬化並且會大大增加肝癌發生率。一旦肝臟失去代償功能，五年存活率只有 14-35%。

II. 針對干安能不同療程抗藥性與停藥後復發的問題：

以干安能治療慢性 B 型肝炎病人不同療程的療效、復發率與抗藥性發生率的

比較

這是大家認為目前使用干安能治療慢性 B 型肝炎並人所面臨最大的問題，也是最迫切需要了解的議題，但限於經費，擬匯聚有興趣且有能力作此項檢驗的醫院共同組成一個研究小組專門針對此問題作分析與探討。

由於干安能在停藥之後經常發生復發(relapse)的現象，因此目前對於適當的干安能治療療程還沒有定論。但越來越多的文獻顯示一年的治療是不夠的，超過一年的干安能延長治療，對大多數病患可以持續抑制 B 型肝炎病毒的複製，維持血清轉氨酶(ALT)值正常，並且可以提高 e 抗原陰轉的比例。隨著治療年限的延長，e 抗原陰轉的比例雖然增加，然而長期的干安能治療也會增加抗藥性病毒株出現的機會，最常見的突變發生在 B 型肝炎病毒聚合酶中 YMDD 的區域。干安能治療產生病毒的抗藥性後可能發生嚴重的肝炎發作，造成肝功能代償失調，因此干安能治療的時間並不容易拿捏。

III. 評估以長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 合併 Ribavirin 治療慢性 C 型肝炎病人之療效，安全性及副作用

慢性 C 型肝炎感染是造成末期肝病包括肝硬化及肝癌一個很重要的因素。甲型干擾素(IFN- α)對於慢性 C 型肝炎有其治療的效果，但是其持續性病毒反應(sustained virologic response)的比率約只有 15 到 25%。以干擾素 α 合併 ribavirin 來治療 C 型肝炎，持續反應為使用單一干擾素治療的兩倍。而在使用長效型干擾素(Peg-IFN)合併 ribavirin 治療，國外的報告則可達到將近 60%的持續反應。目前，台灣地區全民健保加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計劃中，C 型肝炎以長效甲型干擾素合併 ribavirin 來治療為主流。然而，對於使用不同的長效型干擾素(α 2a 或 α 2b)是否影響治療療效並不清楚。

從最近報告指出，使用長效型干擾素比傳統干擾素有較多之副作用，因而使治療中斷率提高，包括發燒頭痛、精神症狀(憂鬱、失眠)、以及白血球和血小板下降情形。然而，對於使用長效干擾素 α -2a 或長效干擾素 α -2b 所造成

之副作用、感染之比率甚至死亡率尚未被報告。而對於不同族群(年齡、性別、病毒基因型、纖維化程度)的影響，是否與不同干擾素有關亦不清楚。

由以往的研究顯示，部分病人接受傳統干擾素合併 ribavirin 治療慢性 C 型肝炎，其轉氨酶(ALT)於治療 12 週後仍持續異常，但於停藥後逐漸正常化，且能達成持續病毒反應，此反應我們定義為延遲轉氨酶正常化。由我們初步觀察顯示，長效干擾素特別是干擾素 α -2a 比傳統干擾素合併 ribavirin 治療慢性 C 型肝炎病人增加延遲 ALT 正常化之比率。由於樣本數太少，因此仍須更多病人來佐證。

研究目的：

1. 整體計畫

- a. 完成建立參與本試辦計畫之病患之相關資料庫，和繼續收集治療前、治療結束時以及治療結束後六個月的血清；完成療效成果，減藥或停藥率，副作用，死亡率之評估。
- b. 本研究之經濟評估是以成本效性研究(Cost-effectiveness analysis; CEA)為分析方法進行決策分析。在研究中建立馬可夫模式，並以此模式、配合試辦計畫的療效結果，估算評估臺灣地區以 lamivudine 進行慢性 B 型肝炎病患治療及以長效干擾素合併 ribavirin 治療 C 型肝炎之成本效性。

2. 病人亞群的分析

- a. 分析不同療程 B 型肝炎病毒基因型與突變與病毒濃度對療效之分析、療程結束後 B 型肝炎復發與肝炎劇化甚或肝功能代償不全或其他嚴重不良反應的發生率、不同的療程對於抗藥性病毒株 YMDD 突變種病毒出現與肝炎劇化甚或肝功能代償不全或其他嚴重不良反應

的影響。

b. 針對慢性 B 型肝炎相關失償性肝硬化合併肝炎病毒活動性複製這組病人，比較使用健保給付到期後繼續自費使用 lamivudine 及停止使用 lamivudine 這兩組病人發生肝臟代償失全的比例，肝癌發生率，YMDD 變異的發生率以及臨床病程的差異。

c. 評估長效干擾素 α 2a 與長效干擾素 α 2a 合併 ribavirin 治療 C 型肝炎病患之持續性病毒反應，並探討其相關因子。此外，我們亦將比較此兩種長效干擾素所引起的副作用、治療中斷率、感染之比率以及死亡率以及延遲轉氨酶正常化且仍達成持續病毒清除之比率是否有不同。

(2)材料與方法

A. 研究對象之收集：

參與本試辦計畫之患者。合作之多家醫院將直接利用登錄於疾病管制局「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫個案通報及登錄系統」病人之基本資料、治療方式、檢驗值等數據或其他可收集到之相關資料，以及直接利用疾病管制局所收集保存於參與試辦計畫醫事機構內之病患治療前、治療結束時、治療結束後 6 個月之血清，以進行治療效果及影響療效因素之評估。

1. 前瞻性收案並建立資料庫：我們將直接收集多家合作醫院登錄於疾病管制局且接受治療之慢性 B 型肝炎患者及慢性 C 型肝炎患者之資料。

a. 粗估接受完整治療及 6 個月追蹤、有完整臨床資料並存有血清者可供檢驗及後續評估療效者約 50%。依此估算疾病管制局最後將收錄 16,000 名慢性 B 型肝炎及 4,500 名慢性 C 型肝炎患者(包括兒童及

青少年)。

b. 治療患者將分六大群：

- (1). 第一群：HBsAg (+) 之肝代償不全者。
- (2). 第二群：HBsAg (+) 接受器官移植後有 B 型肝炎發作患者，或因接受肝臟移植者採預防性使用。
- (3). 第三群：HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限五倍以上 ($ALT \geq 5X$)。
- (4). 第四群：HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二倍到五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，且無肝功能代償不全者。
- (5). 第五群：Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上 (每次間隔三個月) 之結果值大於 (或等於) 正常值上限二倍以上 ($ALT \geq 2X$)，經由肝組織切片證實中等纖維化 ($\geq F2$ 程度) 及肝炎變化 [76]，且無肝功能代償不全者。
- (6). 第六群：HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (-) 超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二倍到五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，且無肝功能代償不全者。

c. 各群患者所接受治療藥物、劑量、及期間如下：

患者群	藥物選擇	治療期間(月)
	Lamivudine	
第一群	α -干擾素	Ribavirin
第二群	100 mg/day	12-18
第三、四、五群 (a)	100 mg/day	長期
第三、四、五群 (b)	短效 α -干擾素， 4.5-6 MIU tiw	12-18
		4-6

第六群		短效或長效 α -干擾素	800-1200 mg/day	6
兒童劑量：lamivudine, 3 mg/kg; 短效 α -干擾素, 3 MIU/m ² body surface area.				

d. 治療效果之評估項目、準則和時機[9, 14, 18, 58]：

慢性 B 型肝炎療效之評估項目和準則			
	ALT (IU/L)	HBV DNA (定量) (copies/mL)	HBeAg
反應			
生化學	恢復正常		
病毒學		<10 ⁵	陰轉
組織學*			
統合反應	恢復正常	<10 ⁵	陰轉
*本試辦計畫中未納入治療後組織學評估。			

慢性 C 型肝炎療效之評估項目和準則		
	ALT (IU/L)	HCV RNA (定性)
反應		
生化學	正常	
病毒學		測不到
統合反應	正常	測不到
*本試辦計畫中未納入治療後組織學評估。		

評估療效的時機：

- ◆ 治療結束時
- ◆ 治療結束後 6 個月

B. 慢性 B 型肝炎療效之評估

所需項目：

- 血清 ALT 值：治療前、治療中第三個月、治療結束時、治療結束後 6 個月。
- HBV：HBeAg 和 anti-HBe，包括治療前、治療中(3 和 6 個月)、治療結束

時、治療結束後 6 個月。

因第三群及第四群的慢性 B 型肝炎病人其 HBeAg 在治療前為陽性，故我們將先針對這些病人，以其治療結束時及治療結束 6 個月時是否 HBeAg 變成陰性且 anti-HBe 產生並加上 ALT 值回復到正常值以下來作為治療效果評估的標準。此項治療試辦計畫是於民國 92 年 10 月開始實施，使用 Lamivudine 治療需 18 個月，故大部份的病人仍在治療中，預計需至 94 年 9 月以後才会有大量的病人完成追蹤，但疾病管制局將於民國 95 年 3 月將此登錄資料庫歸還於健保局時，我們恐怕無法自登錄資料中得到 2500 名治療結束 6 個月的病人，故需以問卷的方式請合作醫院配合做主動的追蹤。當此系統建立以後，我們也將繼續追蹤治療結束 12 個月來檢測是否治療效果可持續。

病毒量檢測後療效之評估：

治療結束時、治療結束後 6 個月；將以 10^5 copies/mL 作為臨界值，以下值認為是有效之病毒學反應作為治療療效評估的另一標準。但限於經費以及收集病人血清的困難，這部份可能只能針對約 300 名左右的病人作評估。

C. 慢性 C 型肝炎療效之評估

因 C 型肝炎的療程較短，大部份 C 型肝炎的病人都可被納入此項評估，我們將以 ALT 的回復到正常值以下(<40)作為治療效果的標準先做分析。

病毒量檢測後療效之評估：

如果經費許可，我們預計再計畫截止時，我們應可完成約 500 名慢性 C 型肝炎病人的治療前及治療結束後 6 個月的 HCV 病毒量檢測，並將合併前述 AST 下降至正常值以下當治療有效的標準，針對這些有檢測病毒的人作療效評估。

◆ HCV 相關檢驗：

- a. HCV RNA 定性反應：治療前、治療結束時、治療結束後 6 個月；
將以定性反應結果認定有效之病毒學反應。
- b. HCV RNA 定量反應：治療前。
- d. HCV 基因型(第一型和非第一型)：治療前。

D. 成本效性分析

評估方法

本研究之經濟評估是以成本效性研究(Cost-effectiveness analysis; CEA)為分析方法進行決策分析。在研究中建立馬可夫模式，並以此模式估算不同治療方式之成本與效性。

與一般決策分析方法之步驟相同，研究的第一步建立研究架構；第二步以系統化方式蒐尋所需參數、進一步以數量化方式彙整出各參數之最佳估計值；第三步是模式分析、進行預測估算；第四步則進行敏感度分析以了解重要或具影響力之參數、及推算預測值之信賴範圍。

本研究以保險給付者觀點(payer perspective)出發進行評估。比較慢性 B 型肝炎病患進行 lamivudine 與未接受任何治療者、以及慢性 C 型肝炎病患進行長效干擾素合併 ribavirin 與未接受任何治療者，之長期成本與預期效益。

將未來的醫療成本與效益適當的折現，可以反映出評估者對時間的偏好；在目前尚未對使用何者折現率有共識的情況下，本研究採同時對成本及效益均以 3%折現的方式進行。

研究模式

慢性 B 型肝炎

本研究之研究架構，參考經過同儕審閱過、登載於 Pharmacoeconomics 之

Crowley[60-61]所發表的模式。而參數之蒐尋，則以台灣地區之相關論文為主，以 MEDLINE 為主要蒐尋標的，另輔以政府統計報告、委託研究報告、博碩士論文等。

馬可夫模式之建構採用商業軟體 TreeAge Pro Suite 2006 (Treeage, Inc., Williamstown, MA, USA)。

本研究之模式參考採 Crowley[60-61]之前發表之模式架構，將慢性 B 型肝炎及後續疾病進程之關係均包括，加上治療效果之後，可以協助我們估算長期後果。模式中的疾病狀態有「活動性慢性肝炎」、「抗原轉陰之慢性肝炎」、「代償性肝硬化」、「非代償性肝硬化」、「肝癌」、及「死亡」等（請參照圖一）。

如圖一所示，本研究假設所有人在模擬開始時均為慢性活動性 B 型肝炎（HBeAg 陽性，ALT 值 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 、而且之前並未接受過任何抗肝炎病毒治療），之後也許因為治療或未經治療，此病患有可能在下一個循環（cycle）進入「抗原轉陰」、也有可能進展至「代償性肝硬化」、或直接變成「肝癌」患者，當然他也有機會「死亡」，或是停留在原狀態。

任何一個時間點停留在「抗原轉陰」的病患，再下一個時間點，他也許會因為治療結果無法持續（durable），而又回到 HBeAg 陽性的狀態（reversion，回到「慢性活動性 B 型肝炎」）；或者他還是有機會直接進展至「代償性肝硬化」，又或者他因為某些原因而死亡，最後的一種可能性則為停留在原狀態。

進入至「代償性肝硬化」之病患，其可能的下一個疾病狀態，則為「非代償性肝硬化」、「肝癌」、「死亡」，或停留在原狀態。

至於進入「非代償性肝硬化」狀態的人，其可能的路徑則為進入「肝癌」、或「死亡」，或停留在原狀態。

本模式對於「肝癌」病患的進展，只假設為「死亡」或停留在原狀態。

至於「死亡」為所謂的「吸收狀態(absorbing state)」，一旦進入此狀態便停留在這裡不再移動。

針對各疾病狀態間的轉移機率，本研究蒐尋了各種相關文獻之後，取最被常引用的數字、或最具證據力的研究所得到的數據；並以其他研究數據的極端值為模式參數之高低範圍值。而本研究所採用的各疾病進展機率，請詳見表二。

慢性 C 型肝炎

本研究於慢性 C 型肝炎的模式架構，考慮這部份於試辦計畫的療效指標※及參考 Sullivan[62-63] 所發表的模式；將慢性 C 型肝炎及後續疾病進程之關係均包括，並加上治療部份。模式中的疾病狀態有「慢性 C 型肝炎」、「sustained virologic response (SVR)」、「代償性肝硬化」、「非代償性肝硬化」、「肝癌」、及「死亡」等（請參照圖二）。

如圖二所示，本研究假設所有人在模擬開始時均為慢性活動性 C 型肝炎（HCV RNA 陽性，ALT 值 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 、而且之前並未接受過任何抗肝炎病毒治療），之後也許因為治療或未經治療，此病患有可能在下一個循環（cycle）進入「SVR」、也有可能進展至「代償性肝硬化」，當然他也有機會「死亡」，或是停留在原狀態。

任何一個時間點停留在「SVR」的病患，則假設他已經與一般健康民眾相同，或根據生命表中的死亡機率而死亡、或停留在原狀態。

進入至「代償性肝硬化」之病患，其可能的下一個疾病狀態，則為「非代償性肝硬化」、「肝癌」、「死亡」，或停留在原狀態。

至於進入「非代償性肝硬化」狀態的人，其可能的路徑則為進入「肝癌」、或「死亡」，或停留在原狀態。

本模式對於「肝癌」病患的進展，只假設為「死亡」或停留在原狀態。

至於「死亡」為所謂的「吸收狀態(absorbing state)」，一旦進入此狀態便停留在這裡不再移動。

針對各疾病狀態間的轉移機率，本研究蒐尋了各種相關文獻之後，取最被常引用的數字、或最具證據力的研究所得到的數據；並以其他研究數據的極端值為

模式參數之高低範圍值。而本研究所採用的各疾病進展機率，請詳見表三。

評估族群定義

慢性 B 型肝炎病患

可參與本治療試辦計畫之慢性 B 型肝炎患者必須符合五種收案條件之任一條件，其中條件 1 為 [HBsAg(+)-肝代償不全者 (PT $\geq$ 3 秒或 Bilirubin $\geq$ 3.0mg/ml)]，治療條件 2 為 [HBsAg(+)-接受器官移植後發作 B 型肝炎者、若為接受肝臟移植者則可預防性使用，接受癌症化學療法後發作 B 型肝炎者經照會消化系專科醫師同意後，得使用]；條件 3 為 [HBsAg(+)-超過六個月及 HBeAg(+)-超過三個月且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上 (ALT $\geq$ 5X)]，且無肝功能代償不全者；條件 4 為 [HBsAg(+)-超過六個月及 HBeAg(+)-超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間(2X $\leq$ ALT $\leq$ 5X)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者]；及治療條件 5 [HBsAg(+)-超過六個月及 HBeAg(-)-超過三個月，且 ALT 值半年有二次以上(每次間隔三個月)大於或等於正常值上限兩倍以上 (ALT $\geq$ 2X)，經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者]。由於療效評估部份缺乏病毒之資料，僅能以 HBeAg 抗原消失(清除率)及 HBeAg 消失及 Anti-HBe 之抗體產生(e-seroconversion 或稱 e 抗原血清轉換率)來當作治療療效之評估，因此本經濟評估部份也僅以條件 3 及條件 4兩種病患為評估族群。為能與以文獻資料所得的比較方案(未以任何抗病毒療法治療者)相比，在此簡化為以下定義：

「HBsAg(+)-超過六個月及 HBeAg(+)-超過三個月且 ALT 值大於(或等於)正常值上限二倍以上 (ALT $\geq$ 2X ULN)」，且無肝功能代償不全者。」

參照參加試辦計畫的病人組成，本評估假設進入模式之初，所有慢性 B 型肝炎病患為 30 歲，男女性別組成為 3:1。

慢性 C 型肝炎病患

根據試辦計畫之慢性 C 型肝炎病患加入條件為，[Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上(每次間隔三個月)之結果值大於(或等於)正常值上限二倍以上 (ALT $\geq$ 2X)，經由肝組織切片以 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]，然而由於模式架構及參數取得考量，不易以 ALT 為療效評估終點，因此本評估之慢性 C 型肝炎僅定義為**未經過任何抗病毒治療之慢性 C 型肝炎病毒患者**。

另外參照參加試辦計畫的病人組成，本評估假設進入模式之初，所有慢性 C 型肝炎病患為 40 歲，男女性別組成為 3:2。

各比較方案

慢性 B 型肝炎病患

本研究比較以下二種治療方案：

方案一：病患不接受任何抗病毒療法

方案二：病患接受 lamivudine 治療（口服 100mg），至多給付 18 個月。

模式中治療前後相關之臨床評估及追蹤方式，均遵循最新之亞太治療共識準則之建議為標準流程進行(見表一)。

慢性 C 型肝炎病患

本研究比較以下二種治療方案：

方案一：病患不接受任何抗病毒療法

方案二：病患接受長效干擾素合併 ribavirin(800-1200 mg/day)治療，治療期間為 24 週。

模式中治療前後相關之臨床評估及追蹤方式，均遵循治療共識準則之建議為標準流程進行[64.65]。

療效參數

慢性 B 型肝炎病患

1. 治療中斷率

根據試辦計畫期中報告，（條件三或四）慢性 B 型肝炎病患中斷治療之比例約為 12.6%（條件三參與個案數共 4949 名，其中 672 未完成治療，扣除其原因為死亡或病危者 30 人，餘 642 名；條件四參與者共 228 名，11 位未完成治療，扣除其原因為死亡或病危者 1 人，餘 10 名。故計算中斷比例為 $[(642+10)/(4949+228) = 12.6\%]$ ）。模式中將以 12.6% 為最佳估計值代入，並以 95% 信賴區間 11.7%~13.5% 為敏感度分析範圍。另外在治療期間的死亡率，也以觀察的比例 $[(30+1)/(4949+228) = 0.58\%]$ 代入模式，另以 0.4%~0.83% 為敏感度分析範圍。

未治療組則不予考慮治療中斷之參數；另外模式前兩年的死亡率假設同一般生命表死亡機率。

2. 治療結束時 e 抗原血清轉換率

根據試辦計畫中期末報告，慢性 B 型肝炎患者中使用 lamivudine 組且完成治療共 1357 人的觀察結果，有 461 名在治療結束時達到抗原血清轉換 (e-seroconversion)，可以計算其 e 抗原血清轉換率約為 34.0%（圖三），其 95% 信賴區間為 31.5%~36.6%；模式中分別以此三數值代入最佳估計值及敏感度分析範圍。

未治療組則參照 APSAL consensus 的說法，與各經濟評估所採用的參數值，本研究採 10% 為未治療組的 e 抗原血清轉換率。

3. Incremental response

觀察所有採用 lamivudine 且完成試辦計畫治療的個案中，有 896 名在治療結

束時未達到 e 抗原血清轉換率的目標，但是在完成追蹤時，其中 146 位(16.3%)呈現延遲反應（圖三）。因此本研究模式將以 16.3%為 incremental response 的參數值代入，並以 14%~18%為敏感度分析之範圍。

未治療組則不予考慮此參數（各年度的自發性 e 抗原血清轉換率維持均為 10%）。

4. 治療失敗比例

當治療結束時產生 e 抗原血清轉換，在完成追蹤（六個月後）時卻發現又轉成 HBeAg 陽性者，將之視為治療失敗。在試辦計畫中，有 93 名病患即為此狀況，佔所有原產生 e-seroconversion 病患(n=461)中的 20.2%。本研究模式除了以 20.2%代入其中模擬外，並以 16.7%~24.2%的範圍進行敏感度分析。

Hsu 等人於 2002 年曾有報告[66]，其追蹤 283 名自然轉陰的病患，共有 12 名(4.2%)又轉為 HBeAg 陽性。我們採這個數字為模式中未治療組自然轉陰後又轉陽性的機率參數值。敏感度分析之範圍為 2.3%~7.4%。

Lamivudine 治療組轉陰者在治療完成追蹤後一年以上之復發（轉陽性）率，假設與上述值相同(4.2%)。

根據以上四種療效相關參數，建構本模式之治療部份如圖四。

慢性 C 型肝炎病患

1. 治療中斷率

根據試辦計畫期中報告，慢性C型肝炎病患中斷治療之比例約為9.9%（參與個案數共6034名，其中644未完成治療，扣除其原因為死亡或病危者46人，餘598名。故計算中斷比例為 $[598/6034 = 9.9\%]$ ）。模式中將以9.9%為最佳估計值代入，並以95%信賴區間9.2%~10.7%為敏感度分析範圍。另外在治療期間的死亡率，也以觀察的比例 $[46/6034 = 0.76\%]$ 代入模式，另以0.6%~1.0%為敏感度分析範圍。

未治療組則不予考慮治療中斷之參數；另外模式第一年的死亡率假設同一般生命表死亡機率。

2. 病毒持久反應(sustained virological response; SVR)

由於試辦計畫的效益終點指標為 ALT 正常與否，與一般經濟評估的指標為病毒持久反應不同，也因為與疾病進程的聯結較不易，故於此部份的評估，僅以臺大醫院內的部份樣本之 HCV RNA 消滅之 SVR 結果為療效參數資料。根據臺大醫院的經驗，137 名病患的結果中，SVR 為 72%。本評估將以此數值為主要估計值，並以 63.6%~79.2%為敏感度分析範圍。

在未治療組的 SVR 方面，本研究採 Lai 等人[67] 於 1996 年的觀察，假設為 0%。並以 Siebert 等人[68] 的模式參數值 0.2%為敏感度分析範圍(0~0.2%)。

根據以上二種療效相關參數，建構本模式之治療部份如圖五。

成本之測量與定價

慢性 B 型肝炎病患

本研究採健保支出之觀點，只考量醫療相關成本。臨床評估（如切片、檢驗等）、藥物費用以健保給付標準進行估算，肝硬化及肝癌等疾病年度成本以以往學術報告中所報告或使用過之數據為主。

本研究的各種成本主要列出如下：

肝炎階段：

1. 一般未使用抗病毒藥物之監測追蹤費用。
2. lamivudine 治療之藥物費用、及監測追蹤費用等醫療資源使用。

此階段的各種花費，除藥物成本係將藥物單價乘上用量之外，其不同療法所需之監測追蹤費用，乃遵照 APASL 共識之臨床建議去估算。計算所本之各種藥物檢驗之單價請見表五；而監測追蹤費用之估算試算表請見表六、表七、及表八。根據估算，在接受抗病毒藥物之前的評估費用需 6,807 元；藥物費用 lamivudine 的每日單價為 92 元。治療期間內每年的監測費用為 16,264 元；另外治療結束後的追蹤費用半年內為 8,382 元。而一般未使用抗病毒藥物組的監測追蹤費用，採

Pwu & Chan(69) 於 2002 年的模式所採用的數字，於 HBeAg 陽性者為 6,864 元、HBeAg 陰性者為 3,432 元。

至於代償性肝硬化之年度罹病成本，本研究模式也採 Pwu & Chan (69) 的參數，每年 31,980 元。非代償性肝硬化之年度罹病成本、肝癌之年度罹病成本則以 Hsieh & Kuo 的報告 [70]中所計算，36,621 元及 95,741 元（表九）。

慢性 C 型肝炎病患

方法同慢性 B 型肝炎部份。在肝炎治療階段，包含

1. 一般未使用抗病毒藥物之監測追蹤費用。
2. 長效性干擾素合併 ribavirin 治療之藥物費用、及監測追蹤費用等醫療資源使用。

計算所本之各種藥物檢驗單價同樣請見表五；而監測追蹤費用之估算試算表請見表十。根據估算，在接受抗病毒藥物之前的評估費用需 6,035 元；藥物費用長效型干擾素的每劑單價約為 4200 元、ribavirin 200mg 的單價平均為 41 元，半年的總藥物花費為 105,720 元。治療期間內之監測費用（包含回診費用）為 15,800 元；另外治療結束後的追蹤費用半年內為 5,950 元。而一般未使用抗病毒藥物組的監測追蹤費用，採 Pwu 於 2002 年[71] 所推估之數字 15,931 元。

另外假設一旦治療成功後，若仍居於 SVR 狀態便無相關成本。而其他狀態之年度成本，如「代償性肝硬化」、「非代償性肝硬化」、及「肝癌」等，都與前述 B 型肝炎模式中所使用參數值相同（表十一）。

健康生活品質權數

慢性 B 型肝炎病患

本報告採 Pwu & Chan (69) 的健康生活品質權數，包括一般未使用抗病毒藥物之慢性 B 型肝炎患者(HBeAg 陽性者 0.95、陰性者 0.95)、代償或非代償性肝硬化(0.9 及 0.65)、肝癌(0.5)等。另外對於 Lamivudine 的病患，作者曾進行了小

型的訪視，於 19 名病患中的問卷結果中，其利用 rating scale 訪問出的品質權數中位值為 0.85（表十二）。

慢性 C 型肝炎病患

對於慢性 C 型肝炎病患（未治療）的生活品質權數，作者於 2002 年發表的博士論文中曾有估計，約為 0.97 (0.9~1.0) (72)。由於未見國內文獻針對慢性 C 型肝炎病患進行長效干擾素合併 ribavirin 治療時的品質生活權數有所發表，因此本模式假設於治療期間的生活品質權數為 0.75；並以 0.55~0.90 的範圍進行敏感度分析。另外假設一旦治療成功，達到病毒持久反應之後與一般健康人無異，故此狀態的生活品質權數假設為 1.0；另以 0.95~1.0 為敏感度分析範圍。其他疾病狀態與慢性 B 型肝炎模式中相同者，其生活品質權數也做相同的假設（表十三）。

敏感度分析

本模式之所有參數，都視彙整結果，估算出一「最佳估計值」、一「可能之上限值(high estimate)」、及一「可能之下限值(low estimate)」，以利敏感度分析之進行。本研究以 tornado diagram 進行所有變數之單維敏感度分析（每次變動一個參數之值，分別以上限值及下限值代入模式中，得到此參數之單維敏感度分析結果範圍）以了解不同參數之影響。

另外以機率敏感度分析(probabilistic sensitivity analysis)來估算差異成本效性比(incremental cost-effectiveness ratio; ICER)的信賴範圍。不同性質的參數，會以不同特性的分布值進入模式中。在本研究的模式裡，成本參數是以常態分佈的型態代入；轉換機率、及品質權數等參數屬於 0~1 之間的數值，所以假設它們為 Beta 分佈。在本研究之機率敏感度分析，係將除折現率、初始年齡（這兩參數為架構部份參數不必放入）、及背景死亡率、肝癌死亡率（因為這兩參數與時間有關，以 table 型式放入，故無法改以分佈進入模式）之外所有的參數均改為分佈值代入模擬計算。

慢性 B 型肝炎病患

所有敏感度分析的參數均已整理至表十四；各參數的最佳估計值、最低及最高估計值、機率敏感度分析時所假設的分布、及此分布所需之統計母數也一一列出。

慢性 C 型肝炎病患

所有敏感度分析的參數均已整理至表十五；各參數的最佳估計值、最低及最高估計值、機率敏感度分析時所假設的分布、及此分布所需之統計母數也一一列出。

次族群分析

慢性 B 型肝炎病患

模式原以 30 歲病患為主要評估對象，再進一步分析起始年齡為 40、及 50 歲病患採用 lamivudine 治療的成本效益。

慢性 C 型肝炎病患

模式原以 40 歲病患為主要評估對象，再進一步分析起始年齡為 50、及 60 歲病患採用 lamivudine 治療的成本效益。

E. 針對肝代償不全病人的分析：

將肝臟代償失全的收案標準區分為

- (1)慢性 B 型肝炎(無肝硬化背景)發生急性發作併發肝臟代償失全
- (2) B 型肝炎病毒引起之肝硬化合併肝炎病毒活動性複製及肝臟代償失全
- (3) B 型肝炎帶原者發生肝臟代償失全，原因不明

1. 分析(1)慢性 B 型肝炎(無肝硬化背景)發生急性發作併發肝臟失償(2)

B 型肝炎病毒引起之肝硬化合併肝炎病毒活動性複製及肝臟代償失全及 (3) B 型肝炎帶原者發生肝臟代償失全，原因不明這三組病人

- (a)治療前年齡、性別、基因型分布及發生突變株(precore mutation and core promoter mutation)的比例

(b)使用 lamivudine 治療的療效包含 AST, ALT, Bilirubin(T)的下降, 凝血功能的改善, HBeAg 的血清陰轉, HBV-DNA 的下降, 合併症的發生率, Child Pulgh score 及 MELD score 的改善

(c)分析預測使用 lamivudine 後仍發生死亡的預測因子。

2. B 型肝炎病毒引起之肝硬化合併肝炎病毒活動性複製及肝臟代償失全這組病人。比較使用健保給付到期後繼續自費使用 lamivudine 及停止使用 lamivudine 這兩組病人發生肝臟代償失全的比例, 肝癌發生率, YMDD 突變的發生率以及臨床病程的差異

F. 針對干安能不同療程抗藥性與停藥後復發的問題：

病患原則接受 12 個月或 18 個月的干安能治療, 當 12 個月治療期滿前, 若是尚未達到血清轉氨酶(ALT)值正常且 e 抗原陰轉, 會告知病患停藥復發或是繼續治療產生抗藥性病毒的可能性, 由病患決定是否繼續接受治療, 病患願意繼續治療者則給予 18 個月的干安能治療, 當 18 個月治療期滿前, 若是尚未達到血清 ALT 值正常及 e 抗原陰轉, 會告知病患停藥復發或是繼續治療產生抗藥性病毒的可能性, 由病患決定是否繼續自費接受治療。e 抗原陰性的病人 18 個月的干安能治療治療期滿, 如果病人願意繼續自費接受治療, 將持續治療二至三年。對於 e 抗原陽性或陰性慢性 B 型肝炎患者之療效(包括 e 抗原陰轉率、生化及病毒之緩解率), 將分析不同療程(≤ 12 個月、18 個月及延長治療至 >18 個月)之療效, 同時觀察療程結束後 B 型肝炎復發與肝炎劇化甚或肝功能代償不全或其他嚴重不良反應的發生率, 以及分析不同的療程對於抗藥性病毒株 YMDD 突變種病毒出現與肝炎劇化甚或肝功能代償不全或其他嚴重不良反應的影響, 以及 B 型肝炎病毒基因型與突變與病毒濃度對療效之分析。不同干安能療程的成本效益(經費、生活品質及預後等)也將一併分析。

肝安能療程：

HBeAg 陽性：原則接受 18 個月的干安能治療，達到血清轉氨酶(ALT)值正常且 e 抗原陰轉，持續治療六個月，當 18 個月治療期滿時，若是尚未達到血清 ALT 值正常及 e 抗原陰轉，告知病患停藥復發或是繼續治療產生抗藥性病毒的可能性，由病患決定是否繼續自費接受治療。

比較 ≤ 18 個月、18-24 個月、 ≥ 24 個月至 e 抗原陰轉，並持續治療六個月的療效、停藥復發、抗藥性機率、預後與經濟效益。

e 抗原陰性的病人 18 個月的干安能治療治療期滿，如果病人願意繼續自費接受治療，將持續治療二至三年，比較 ≤ 18 個月、18-24 個月、 ≥ 24 個月的療效、停藥復發、抗藥性機率、預後與經濟效益。

發生干安能抗藥性 B 型肝炎病毒突變株與 biochemical breakthrough 的病人則給與 Adefovir。

G. 評估以長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 合併 Ribavirin 治療慢性 C 型肝炎病人之療效，安全性及副作用

蒐集全民健保加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療之病患，慢性 C 型肝炎病例 1000 人。病人接受長效干擾素 α -2a 180 μ g/week 或長效干擾素 α -2b 1-1.5 μ g per kilogram weekly，合併每天口服 ribavirin 1000-1200 毫克治療 24 週。治療前、停藥時及停藥後 24 週測其 HCV-RNA，從治療前至治療中、治療結束時及結束後 6 個月測其 ALT 值，並分析其變化趨勢。另檢測治療前之病毒基因型。探討持續性病毒反應之相關因子並統計其副作用、感染之比率以及死亡率。

目標在於評估：

1. 比較長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 合併 ribavirin 治療 C 型肝炎病患之持續性病毒反應比率，並探討其他相關因子(年齡、性別、病毒基因型、纖維化程度)。

2. 比較長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 引起副作用、感染之比率以及

死亡率。

3. 比較長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 治療 C 型肝炎病人延遲轉氨酶正常化且仍達成持續病毒清除之比率。

(3) 結果：

至目前為止合作醫院的病人，總共有 16,383 人參與治療試辦計劃。在這 16,383 人當中，有六成為 B 型肝炎病患(10,349 人)，而大約有四成為 C 型肝炎患者(6,034 人)。這些病人有超過一半以上的個案 8,050 人已治療結束，而 5,412 人則仍在治療中。

一、治療療效分析

B 型肝炎療效分析：

至目前為止，有 4,322 人已結案，其中 2,248 人 (52.0%) 是因治療中斷或死亡而結案。2014 人 (46.6%) 為治療完成並已追蹤 6 個月。因為血液檢體近日才於疾病管制局取得，故病毒檢驗方面的評估，待有病毒檢驗完成再補上報告。我們以 HBeAg 抗原消失(清除率)及 HBeAg 消失及 Anti-HBe 之抗體產生 (e-seroconversion 或稱 e 抗原血清轉換率)來當作治療療效之評估。因此治療條件 1 [HBsAg(+)-之肝代償不全者]者未必在治療前 HBeAg 為陽性，及至治療條件 2 [HBsAg(+)-接受器官移植後有 B 型肝炎發作患者，或因接受肝臟移植者預防性使用]為癌症病人及治療條件 6 [HBsAg(+)-超過六個月及 HBeAg(-)-超過三個月且 ALT 值半年有二次以上(每次間隔三個月)-之結果值大於(或等於)正常值上限兩倍以上 (ALT $\geq$ 2X)或證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，且無肝功能代償不全者]者為 HBeAg 陰性的病人皆不適於此分析療效，故分析只限於治療條件 3 及 4 的病人。治療條件 3 及 4 的病人共有 1841 人治療結束且完成六個月的追蹤，包含 1724 個以 Lamivudine 治療及 117 個以短效 Interferon- α 治療，其中有 1479 人(1357

個以 Lamivudine 治療及 122 個以短效 Interferon- α 治療)有完整的治療結束及追蹤完成的 HBeAg 及 Anti-HBe 資料，故療效評估只限於這些人。表十六中我們可看到，符合治療條件 3 及 4 且以 Lamivudine 治療的病人，其治療結束時 HBeAg 清除率可達到 51.7% (693 人)，這些人當中更有約 66.5% (461 人，佔全部治療結案人數的 34.0%) 產生 Anti-HBe 抗體。在治療結束追蹤六個月後 HBeAg 清除率為 48.4% (657 人)，這些人當中有約 82.2% (514 人，佔全部治療結案人數的 37.9%) 產生 Anti-HBe 抗體。若以個人的變化來看，在治療結束且結案時有 514 人 (37.9%) 有 Anti-HBe 抗體 (e-seroconversion 或稱 e 抗原血清轉換率為 37.9%)，這包含 368 人 (佔條件三以 Lamivudine 治療結案總人數的 27.1%) 持續性的維持 Anti-HBe 抗體的存在，表示治療之效果有持續性 (sustained effect)。有 146 個人 (佔條件三以 Lamivudine 治療結案總人數的 10.8%) 在治療結束時並未將 HBeAg 清除，但在六個月的追蹤期間 Anti-HBe 轉為陽性，表示是漸進性成功的個案。此外，有 93 個人 (佔條件三以 Lamivudine 治療結案總人數的 6.9%，但佔條件三以 Lamivudine 治療結束時有將 HBeAg 清除的人數的 13.4%) 在治療結束時成功的將 HBeAg 清除，但在六個月的追蹤期間 HBeAg 又轉為陽性，代表治療失敗 (陽轉率)。

在符合條件三及四且以 Interferon 治療結案的 122 人中，有 42 人 (35.6%) 在治療結束時能將其 e 抗原清除，這其中包含 21 人進而產生了 e 抗體。在追蹤六個月後，共有 44 人 (36.4%) e 抗原消失，更有 21 人產生 e 抗體。若以個人的變化來看，有 35 人在治療結束時已清除 e 抗原，而在追蹤 6 個月繼續而產生了 e 抗體 (e-seroconversion 或稱 e 抗原血清轉換率為 28.7%)，這裡面有 17 人 (佔條件三 Interferon 治療結案總人數的 13.9%) 有持續的療效 (sustained effect)。有 18 個人 (佔條件三以 Interferon 治療結案總人數的 14.8%) 治療結束時並未將 HBeAg 清除，但在六個月的追蹤期間 Anti-HBe 轉為陽性，表示是漸進性成功的個案。此外，有 4 個人 (佔條件三以 Interferon 治療結案總人數的 3.3%，但佔條件三以 Interferon 治療結束時有將 HBeAg 清除的人數的 9.5%) 在治療結束時成功的將

HBeAg 清除，但在六個月的追蹤期間 HBeAg 又轉為陽性，代表治療失敗。

若針對條件三以 Lamivudine 治療中 514 個不論在治療結束時或追蹤 6 個月後有 e-seroconversion 的 B 肝病人做進一步的肝功能變化的分析（表十七），則有 367 人（71.4%）其 ALT 在追蹤 6 個月後是正常的（ <40 U/L），有 429 人（83.5%）AST 在追蹤 6 個月後為正常的（ <40 U/L）。若我們將 Anti-HBe 抗體在治療結束時尚未產生，而追蹤 6 個月後才產生的定義為 incremental response，以及 Anti-HBe 抗體在治療結束時即已產生，且持續到追蹤 6 個月後當作 sustained response。則 incremental response 者在追蹤 6 個月後 ALT 為正常的有 66.4%，AST 為正常的有 80.8%。在 sustained response 的人中，追蹤 6 個月後 ALT 為正常的有 73.4%，AST 有 84.5%。

針對條件三以 Interferon 治療的 37 個不論在治療結束時或追蹤 6 個月後有 Anti-HBe 抗體產生的 B 肝病人做進一步的肝功能變化的分析（表十八），則有 23 人（62.2%）其 ALT 在追蹤 6 個月後是正常的（ <40 U/L），有 27 人（73.0%）AST 在追蹤 6 個月後為正常的（ <40 U/L）。Incremental responder 其 ALT 及 AST 在追蹤 6 個月後分別有 66.7% 及 66.7% 恢復正常。在 Sustained responder 中，追蹤 6 個月後 ALT 為正常的有 52.9%，AST 有 76.5%。

C 型肝炎療效分析：

在 4,290 個結案的 C 型肝炎病人中，有 644 人是因治療中斷或死亡或無法完成追蹤而結案，3,646 個完成治療後 6 個月之追蹤。因為目前沒有全部完成追蹤的人的 HCV 病毒的資料，故整體的療效僅能以 ALT 及 AST 是否下降到正常值以下（ <40 U/L）當作一個治療效果的評估，因為血液檢體近日才於疾病管制局取得，故病毒的消除僅以臺大醫院已完成的病毒學檢驗病人來作初步的評估，待有更多病毒檢驗完成再補上報告。由表三中可發現，治療結束時，ALT 降到 40 以下的有 2,454 人佔了 67.3%，AST 降到 40 以下的有 2,515 人（69.0%），而在追蹤 6 個月後，有 2,768 人（75.9%）其 ALT 值回復到正常，有 2,647 人（72.6%）其 AST 值回復到正常。我們更進一步發現在治療前 ALT $\geq$ 40 的 3,555 人當中，有

2,374 人 (66.8%) 在治療結束時其 ALT 下降到正常值以下而 AST 則有 2,503 人 (68.9%)在治療結束時其 ALT 下降到正常值以下。在這當中有 2,089 人 (57.3%) 在治療結束時及追蹤 6 個月後其 ALT 值維持在 40 以下，有 2,117 人 (58.1%) 在治療結束時及追蹤 6 個月後其 AST 值維持在 40 以下，顯示肝臟功能持續正常 (表十九)。

日前向疾病管制局申請的 C 型肝炎共 322 名完成治療及追蹤的病人其治療前、治療結束及追蹤結束的血清檢體尚在檢驗中，待結果出來即補充報告。故先就臺大醫院已完成的 137 名 C 肝結案病人的病毒及血清學資料加以分析，表二十顯示這些病人平均年齡為 55 歲、男性佔 57%、平均 BMI 為 24.9、平均 AST 為 102(IU/L)、ALT 為 144(IU/L)、平均 HCV RNA 量取 log 後為 5.63，表示平均 viral load 在 10^5 到 10^6 之間，這些病人有 98 人(72%)的病毒基因型屬於 type 1，屬於非 type 1 的有 39 人(28%)。根據這些病人肝穿刺的結果顯示，大部分是屬於肝纖維化等級第二級(F2)、有 49%，其次是第三級(F3)、有 27%，而第四級(F4)代表已有肝硬化，在這群病人中有 13%屬於此類。表二十一中顯示這 137 名 C 肝病人以病毒的清除(病毒量到達零)合併生化學檢驗(即 ALT 值降到正常值以下 <40)結果來評估 C 肝的治療效果，發現到在治療結束時，有 91%病人血中沒有 C 肝病毒，而這些人中，又有佔全部 72%的病人持續到追蹤 6 個月後血中仍無法測到 C 肝病毒，代表有持續性的療(sustained viral response)，若將這些人再細究其病毒之基因型，發現原來感染基因型 type 1 的人其持續療效率為 67%，而感染基因型非 type 1 的人則有較佳的持續療效(85%)。這群病人有 59%在治療中即發現其 ALT 值降至正常值以下(<40)，而在治療結束時，有 66%其 ALT 恢復正常，其中有 65%持續性的 ALT 維持在正常值以下。若將持續性療效及持續性 ALT 恢復正常兩個標準合併起來看，則我們發現有 63%可達成此目標。另外有 33%的病人在治療期間發現雖然他們的 C 肝病毒已完全消失，但其 ALT 值曾經高起來，代表可能是治療藥物 Interferon 造成的清除病毒過程中的治療反應。

B 型肝炎病患在健保給付的療程結束後自費用藥的分析

此外，我們也想瞭解 B 型肝炎病患在健保給付的療程結束後是否仍有繼續自費用藥以及在治療過程中是否發生 ALT 值上升、及其處理方式，故我們設計了一個病歷摘要的表格寄回各合作醫院，針對 1077 名治療中斷的病人(主要是想了解他們治療中斷的詳細原因)及 408 名治療結束且完成追蹤的病人。由表二十二中可看出，在治療中斷的人當中，大部分沒有在健保給付完畢後自費用藥(73%)，而在約 8%(90 人)有再自費用藥的人，其中 87 人回答使用何種藥，有 66%改成使用 Adefovir，其次有 25%恢復使用干安能(Zeffix)，也有 6%改成用干擾素，平均使用期間為 35 個月。在這群人中有 17 人我們知道其自費用藥是否復發(4 人，佔 17 人的 24%)，有 215 人我們知道病人於健保治療給付結束後是否復發(有 86 人，佔 40%)。共有 593 人我們知道其治療過程中是否發生 ALT 上升 $>80\text{U/L}$ 的狀況(共 235 人有此狀況，佔 40%)，而這些人的處理狀況是大部分人能繼續干安能治療(84%)。而在治療結束且完成追蹤的 408 人中，有 133 人在健保給付完畢後仍自費用藥(33%)，其中絕大多數是繼續使用干安能(86/131，66%)，其次為改成 Adefovir(33/133，25%)，另有 8 人(6%)改成使用干擾素。在 24 個我們知道其自費用藥後情形的人中，有 8 人(33%)有復發。而在 299 個人中，有 102 人(34%)在健保治療給付後有復發的情形發生。在 359 個有資料的人中，有 85 人(24%)在治療過程中有發生 ALT 上升至 80U/L 以上，而他們的處理情形也是絕大部分仍繼續干安能的治療(65/73，89%)。表二十三則針對以干安能治療的 B 肝病人，根據其最後的治療效果分成“Non-responder”，即 HBeAg 未陰轉且 Anti-HBe 在治療結束及追蹤六個月後仍未產生；“Incremental Responder”指 HBeAg 有陰轉且 Anti-HBe 抗體在治療結束時尚未產生，而在追蹤六個月後才產生；

“Sustained Responder”則是指 HBeAg 有陰轉且 Anti-HBe 在治療結束時已產生，且持續到追蹤 6 個月；“Relapse”指 HBeAg 在治療結束時有陰轉但追蹤 6 個月後又變為陽性，且 Anti-HBe 從未產生，依以上四組來看其健保給付治療結束後是否繼續自費用藥，我們發現果然是發生“relapse”組有高達 41%繼續自

費用藥，“Non-responder”組則有 39%，而“Sustained Responder”，即治療效果最好的一組人中，則有 24%左右仍然繼續自費用藥，“Incremental Responder”中則有 27%。

二、治療中斷率及中斷原因之調查

若把死亡也當成一個治療中斷的原因，由表十六我們已經知道有共有 2,248 個 B 肝患者及 644 個 C 肝患者治療中斷，這其中包含沒有繼續治療者及治療完成但沒有完成追蹤者。至目前為止共有 1204 個 B 肝病人及 46 個 C 肝病人在治療期間過世或病危。表七中我們進一步針對其中斷原因加以分析（表二十四），發現 B 肝病人中以死亡或病危佔最多(53.6%)，其次是以「未回診或失去追蹤」佔了 32.2%，佔中斷原因第三名的則是「停藥/不願接受治療」8.7%。此外，也有 130 (5.8%)的病人因為產生 Drug-resistant YMDD mutant 而中斷治療，107 人(4.8%)是因肝功能變差的原因而中斷治療。在 C 肝 644 個中斷治療的病人中，有將近一半(42.5%)是因為「嚴重副作用或副作用太多」而停藥，其次有 28.7%的人是「未回診或失去追蹤」，佔第三大中斷原因為「停藥/不願接受治療」有 7.6%，死亡或病危的則有 46 人(7.1%)。總括來說，在 10,346 個因 B 型肝炎接受治療的人中有約 21.7%中斷治療，而在 6,034 個因 C 型肝炎而接受治療的病人中則有 10.7%中斷治療。

再針對 B 型肝炎病人中斷原因以收案條件 1.2.3.4.6.來分，我們發現中斷率依次為 33.6%、30.2%、13.6%、4.8%及 5.4%，收案條件 1 及 2 的如預期因接受治療前的疾病較嚴重，有許多在治療中死亡或病危（佔收案條件 1 的 55.0%、佔收案條件 2 的 62.3%）而有最高的中斷率。收案條件 3 的病人中大部分是「未回診或失去追蹤」，佔了 48.7%，其次為「停藥/不願接受治療」及「Drug-resistant YMDD mutant 而中斷治療」，各佔約 15%（表二十五）。

三、成本效益評估：

慢性 B 型肝炎

一名 30 歲之慢性 B 型肝炎患者如以目前健保局給付規定之方式進行治療，根據模式模擬的結果，首先長期的效性部份，平均餘命為 35.00 年、相較於未以抗病毒治療之平均餘命為 33.30 年（表二十六）。若化為 QALY，則其分別為 32.14、及 30.56 QALYs。

在長期醫療成本方面，未治療組與 lamivudine 組之未折現前的成本分別為 452,135、及 500,525 元；其差別為 48,389 元（表二十七）。

以每年 3% 的折現率折現之後，lamivudine 組比上未治療組可多得 0.19 QALYs；而必須多付 43,021 元；因此計算所得之差異成本效性比 ICER 值為 225,800 元（表二十八）。

以 tornado diagram 進行各類參數之單變項敏感度分析；在成本部份參數方面，各參數變動，使得 ICER 的變動範圍，約在 [dominant (效益較佳且成本較低)] 至 346,000 之間（圖六），而此類參數中單變項敏感度分析結果最廣者為肝癌的年度罹病成本；這主要是因為肝癌的年度罹病成本，有差異很大的估計值所致。療效部份參數，各參數變動之敏感度分析結果，範圍在 104,000~408,000 之間。此類參數影響最大的兩參數，一為自發性的抗原轉陰率（spontaneous seroconversion rate; 未治療組之抗原轉陰率）、一為自發性的復發率（spontaneous relapse rate）（圖七）。在疾病進展機率參數方面，ICER 的變動範圍在 120,000~3,032,000 之間；為各大類參數中變動最寬者一類（圖八）。其中範圍最廣者，為慢性活動性肝炎進展至肝癌之機率（圖九）。進一步仔細對此參數進行省視，發現此機率值如為 0.008 時，ICER 最高可超過 3,000,000；如為 0.02，則 ICER 可降至 100,000 左右；而目前模式最佳估計值依文獻 review 結果設為 0.014。另外一個尚屬具影響力的參數—為慢性活動性肝炎進展至代償性肝硬化

之機率，由圖十可以看出此機率值如為 0.024 時，ICER 最高約為 640,000；如為 0.03，則 ICER 可降至 140,000 左右。健康生活品質權數部份，使得 ICER 的變動，僅在於 113,000~382,000 之間，其中最廣者為 lamivudine 治療期間的健康生活品質權數（圖十一）。

而以機率敏感度分析的方式，同時將所有參數變動，模擬 1000 次 trial 所估計出的 ICER 其 95%信賴區間在[dominant]~835,000 之間；其中位數則為 133,000 元；分布狀況請見圖十二。

由於臺灣地區尚未有 ICER 閾值的共識，因此進一步將所有機率性敏感度分析的結果製成 Acceptability curve，以便決策單位參考（圖十三）。

次族群分析的結果請見表二十九。如果同樣的治療用在 40 歲病患的身上，其可得到的 QALY 數為 0.27、需多花 45,016 元，亦即 ICER 為 167,037。而如果用 50 歲以上的病患上，其多得 0.26QALYs、需多花 46,510 元，ICER 為 181,860 元。可見不論病患年齡，lamivudine 治療均具相當的成本效益。

慢性 C 型肝炎

一名 40 歲之慢性 C 型肝炎患者如以目前健保局給付規定之方式進行長效型干擾素合併 ribavirin 的療法，根據模式模擬的結果，首先長期的效性部份，平均餘命為 32.92 年、相較於未以抗病毒治療之平均餘命為 30.77 年（表三十）。若化為 QALY，則其分別為 28.97、及 32.19 QALYs。

在長期醫療成本方面，未治療組與長效型干擾素合併 ribavirin 組之未折現前的成本分別為 379,430、及 669,000 元；其差別為-289,569 元（表三十一）。

以每年 3%的折現率折現之後，治療組比上未治療組可多得 0.99 QALYs；同時成本較低（-123,446 元），成為一個絕對優勢方案(dominant alternative)。

以 tornado diagram 進行各類參數之單變項敏感度分析，發現不論是在成本部份參數方面（圖十四）、療效部份參數（圖十五）、疾病進展機率參數方面（圖十六）、或健康生活品質權數部份之參數（圖十七），其敏感度分析之所有結果均仍

為絕對優勢的狀況。

而以機率敏感度分析的方式，同時將所有參數變動，模擬 1000 次 trial 所估計出的 ICER 其 95%信賴區間在[dominant]~49,593 之間；其中位亦為[dominant]的狀況。

由於臺灣地區尚未有 ICER 閾值的共識，因此進一步將所有機率性敏感度分析的結果製成 Acceptability curve，以便決策單位參考（圖十八）。

次族群分析的結果請見三十三。如果同樣的治療用在 50 歲病患的身上，其可得到的 QALY 數為 0.64；如果用在 60 歲以上的病患上，其多得 16 QALYs、長期成本均較未治療組低。可見不論病患年齡，長效型干擾素合併 ribavirin 治療均具相當優勢的成本效益。

四、針對肝代償不全病人的分析：

Briefly, 79% of the patients were male; the mean age was 50.9 years. Eight (0.5%) patients were foreigner and the others were Taiwanese. Six hundreds and fifty-two (43%) patients showed echo-evidence of liver cirrhosis. Two hundreds and eighty-eight (29.1%) patients failed to previous antiviral agents therapy. The mean pretreatment levels were: ALT (normal<36 U/L) 768.2 U/L (3-5274 U/L); total bilirubin (normal<1.3 mg/dL) 10.4 mg/dL (0.2-47 mg/dL), creatinine (normal<1.4 mg/dL) 1.2 mg/dL (0.1-14 mg/dL). Fourteen hundreds and ninety-one (99%) patients showed prolongation of prothrombin time over 3 seconds, the majority of them (98%) demonstrated prolongation between 11 and 50 seconds. After a mean of 6.0 months (0-22.3 months) treatment, 1126 (75%) patients died from hepatic failure and related complications. The clinical features and baseline biochemical data were compared between survivor and death patients. The survival patients were younger (46.8 ± 14.3 years vs 52.3 ± 15.0 years; $P < 0.001$), more positive for HBeAg (160 or 43% vs

332 or 30%; $P<0.001$), higher serum ALT levels (974.5 ± 869.7 U/L vs 713.1 ± 890.1 U/L; $P<0.001$), lower total bilirubin level (8.5 ± 7.6 mg/dL vs 11.0 ± 8.8 mg/dL; $P<0.001$), lower creatinine level (1.0 ± 0.6 mg/dL vs 1.3 ± 1.5 mg/dL; $P<0.001$) and less prolongation of prothrombin time (16.9 ± 9.5 seconds vs 18.8 ± 9.8 seconds; $P<0.001$) than those with mortality. Four hundreds and nineteen (28%) patients died within one month after lamivudine therapy. They were older, demonstrating higher total bilirubin and creatinine levels and longer prolongation of prothrombin time when compared with those died between 1-3 months or 3-6 months or >6 months. Stepwise logistic regression analysis disclosed that age (Odds Ratio (OR), 0.997; 95% confidence interval (CI), 0.967-0.986; $P<0.001$), positive for HBeAg (OR, 1.470; 95%CI, 1.114-1.940; $P=0.007$), ALT level (OR, 1.000; 95%CI, 1.000-1.000; $P=0.043$), total bilirubin level (OR, 0.958; 95%CI, 0.941-0.976; $P<0.001$), creatinine level (OR, 0.698; 95%CI, 0.555-0.877; $P=0.002$) and prolongation of prothrombin time (OR, 0.978; 95%CI, 0.959-0.998; $P=0.035$) were independent determinants to survival. Younger patients, seropositive for HBeAg, lower total bilirubin and creatinine levels and less prolongation of prothrombin time will benefit to lamivudine therapy and survive. Additional stepwise logistic regression analysis further demonstrated age (OR, 1.041; 95%CI, 1.030-1.052; $P<0.001$), total bilirubin level (OR, 1.030; 95%CI, 1.010-1.050; $P=0.003$), and prolongation of prothrombin time (OR, 1.061; 95%CI, 1.029-1.094; $P<0.001$) were independent factors for early mortality (within 6 months). Older patients with high total bilirubin levels and more prolongation of prothrombin time died early, even after lamivudine therapy.

五、針對干安能不同療程抗藥性與停藥後復發的問題：

各醫學中心目前仍在持續收案中，詳細病患資料及血清病毒基因型及病毒量等仍在彙整中。台北榮民總醫院吳肇卿醫師目前收案慢性 B 型肝炎患者服用健保給付干安能治療者 68 位，自費治療者 149 位。服用健保給付干安能治療者，其中 e 抗原陽性 38 位，e 抗原陰性 30 位；完成干安能治療療程共 19 位、仍接受干安能治療者 43 位；已產生干安能抗藥性改服肝適能(Adefovir) 6 位，其中仍合併干安能治療者 2 位、目前肝適能單獨治療 3 位、完成肝適能治療療程者 1 位。服用干安能組，e 抗原陽性者 38 位、e 抗原陰性者 30 位；其中，已完成干安能療程且無抗藥性之 19 位患者，e 抗原陽性者 11 位；9 位達到 e 抗原消失，其中更有 7 位產生 e 抗體，療程結束後追蹤 ALT 值增高至正常值上限以上者共 1 位(43 IU/L)。8 位 e 抗原陰性且完成干安能療程者，有 1 位達到表面抗原清除，療程結束後追蹤 ALT 值增高至正常值上限以上者共 1 位。服用肝適能組，此組患者均為服用干安能過程中產生 ALT 升高現象，懷疑產生抗藥性病毒突變株後改服肝適能。其中 4 位為男性、2 位為女性；e 抗原陽性者 3 位、e 抗原陰性者 3 位

台北榮民總醫院目前收案病患均已完成詳細病患資料問卷及治療前血清病毒基因型及病毒量檢測，正進行初步之資料分析中

六、評估以長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 合併 Ribavirin 治

療慢性 C 型肝炎病人之療效，安全性及副作用：

研究對象基本資料

從民國 92 年 10 月至 94 年 7 月，蒐集台灣地區參加全民健保加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫中 7 家醫學中心，慢性 C 型肝炎病人接受甲型長效干擾素合併 ribavirin 病例共 1319 名(表三十四)。男性佔 59% (781 人)、而女性佔 41% (538 人)。整體病人的年齡分佈以 50-59 歲 (435 人)以及 60-69 歲(337 人)的年齡層較

多，約各佔 33%及 27%左右，平均為 54 ± 11 歲。平均病人的體重為 65.7 ± 10.9 公斤。肝病理組織學方面，平均病人的發炎分數(HAI)為 6.8 ± 3.1 分，纖維化分數以 F2 佔最多 526 人(40%)，另外 327 人(25%)有肝硬化(表三十五)。

病毒學上，1b 為最主要基因型佔 595 人(56%)，其次為 2a 佔 142 人(14%)，2a/2c 佔 127 人(12%)，及 2b 佔 113 人(11%)。基因型第 3 及 6 型人數不多，各佔 2 (0.2%)及 7 (0.7%)。病毒量以低濃度($<200,000$ IU/ml)較多，有 587 人(76%)。血液學方面，有正常白血球、血色素及血小板數目病人最多，分別為 85%、88%及 57%。另外有 14%及 1%的病人其治療前白血球數目過低($<4000/\text{mm}^3$)及過高($>10000/\text{mm}^3$)。男女性分別有 12%其治療前血色素低於正常值(男 <13.5 g/dl,女 <12 g/dl)。肝功能方面，AST 平均為 111 ± 69 U/L，ALT 為 169 ± 111 U/L，以 80 至 160 U/L 最多；31 人(2.6%)治療前 total bilirubin 值 >2 mg/dl。治療前腎功能不全($\text{Cr}>1.5$ mg/dl)者僅有 11 人(0.97%)。此外，治療前甲狀腺機能異常者，分別為 TSH 過低(<0.4 mIU/ml)有 38 人(3.4%); 32 人(2.9%) TSH 過高(>5 mIU/ml)。

在用藥情況中，有 110 人(8.3%)過去曾經接受干擾素抗病毒用藥，另 1197 名病人為初次治療。1319 名病人中，742 名病人(56%)接受每週甲型長效干擾素-2a 180 或 135 microg 合併每天口服 ribavirin 800-1200 mg，565 人(43%)接受甲型長效干擾素-2b 1-1.5 microg/kg 合併口服 ribavirin 治療，另外有 12 名病人治療中曾經變更改用藥。

表三十六比較接受長效甲型干擾素-2a 與-2b 病人之臨床、病毒及病理特徵。兩組病人其年齡、性別比、體重、肝纖維化分數、基因型、生化及甲狀腺機能並無不同。然而 2b 組病人有較多過去用藥史(10.8% vs. 6.5%, $p=0.004$)、較高肝發炎分數(7.6 ± 2.7 vs. 6.4 ± 3.2 , $p<0.001$)、與較高比率肝硬化病人(27.9 vs. 22.8%, $p=0.021$)。此外 2b 組病人有較低之血色素及血小板數目。

治療中斷率及中斷原因之調查

排除 12 人治療中曾經變更改用藥，1307 名病人中共有 104 人(8%)因副作用導致治療中斷，其中長效甲型干擾素-2a 組有 49 人(6.6%)而 2b 組病人有 55 人

(9.7%)($p=0.025$)。7 人(0.5%)於治療中發生嚴重副作用導致死亡或病危，2a 組有 4 人(0.5%)而 2b 組病人有 3 人(0.5%)，發生原因為 2 人出血性中風(2a, 2b 各 1 人)、4 人感染敗血症(2a 3 人, 2b 1 人)、1 人肝衰竭(2b 1 人)(表三十七)。我們進一步針對其中斷原因加以分析，其中最常見原因是虛弱倦怠、頭痛頭暈，約占 14%。初步來看副作用於兩組病人並無差別，但有 50% 病人並無說明確切原因而無法作完整的分析。

我們針對血球方面的副作用再作進一步探討。表三十八比較初次治療 1198 位病人接受長效甲型干擾素-2a 與-2b 引起白血球、嗜中性白血球及血小板數目降低情形。治療前兩組病人之白血球及嗜中性球數目並無不同，然而於治療三個月(白血球: $43.2 \pm 21.1\%$ vs. $38.8 \pm 21.8\%$, $p=0.001$; 嗜中性球: $42.1 \pm 32.5\%$ vs. $36.8 \pm 43.8\%$, $p=0.029$)及治療結束時(白血球: $43.7 \pm 20.4\%$ vs. $39.6 \pm 22.1\%$, $p=0.003$; 嗜中性球: $39.8 \pm 37.6\%$ vs. $31.8 \pm 48.5\%$, $p=0.005$)，2a 組病人比 2b 組病人有較嚴重下降比率，但於治療結束六個月後兩者又恢復相同。另一方面，雖然 2b 組病人治療前有較低之血小板數目，然而於治療三個月($22.2 \pm 29.6\%$ vs. $17.1 \pm 21.1\%$, $p=0.002$)及治療結束時($18.9 \pm 39.2\%$ vs. $13.6 \pm 36.7\%$, $p=0.031$)，2a 組病人比 2b 組病人有較嚴重下降比率，且於治療結束六個月後兩者又恢復相同。

治療療效分析：病毒及生化反應

初次治療 1198 位病人中，排除延長治療病人 106 位，共 690 病人有治療結束六個月後 HCV RNA 資料以判定是否有持續性病毒反應(SVR)。表三十九中顯示，276/395 (69.9%)名接受長效甲型干擾素-2a 病人有 SVR，而 2b 病人 199/295 (67.5%)有 SVR，兩組病人並無差別($p=0.276$)。至於將病人分為基因型第一型與非第一型兩組，來比較 2a 與 2b 之 SVR 比率，則因基因型資料尚不足，待資料補齊後再進一步分析。

而在生化反應方面，兩組病人其 AST 及 ALT 值於治療前並無差別。然而治療第三個月(ALT: 47.8% vs. 57.7% , $p=0.001$; AST: 52.7% vs. 64.0% , $p<0.001$)及

治療結束時(AST: 52.9% vs. 62.7%, $p=0.001$; ALT: 58.6% vs. 67.9%, $p=0.001$), 2a 病人比 2b 病人有較低之比率其 AST 及 ALT 正常化, 但於治療結束六個月後兩者又恢復相同, 顯示 2a 病人治療中有較高比率延遲轉氨酶正常化且仍達成持續病毒清除。

(4) 討論：

治療中斷率在 B 型肝炎病人約為 22%, 在 C 型肝炎病人則只有 11%, 因 B 型肝炎治療中斷率顯得很高, 我們再細究其中斷原因, 根據收案條件來看, 會發現高中斷率主要是發生在條件一及條件二的病人, 而這些病人原本健康情形就比較差(條件一是肝代償不全者, 條件二是接受器官移植或化學治療者), 其有較高的中斷率是可預期的, 而且其中斷原因大部分是因為死亡或病危。條件三、四、六的 B 肝病人的中斷率則介於 5%到 14%之間, 平均約 9%, 屬於合理的範圍, 也顯示治療計劃的完成率相當高。

C 型肝炎以干擾素治療因嚴重副作用或副作用太多而病人要求停止治療的比例高達所有中斷治療的 43%, 佔所有中斷治療原因的第一位。我們原想針對這群人以病例摘要的方式進一步了解副作用的種類, 但也只得到 58 人的資料, 其中最多的是「血紅素 $< 8 \text{ g/dL}$ 」有 16 人 (28%), 其次為「憂鬱」有 14 人, 佔了 24%, 第三多副作用為「血小板 $< 30,000/\text{mm}^3$ 」有 11 人 (19%)。

治療療效的評估部分, 已有 1479 個 B 肝病人及 3646 個 C 肝病人已治療結束並且完成六個月的追蹤, 而就登錄資料庫上可以分析療效的部分, 對 B 型肝炎則只針對條件三及條件四的病人, 因其治療前均為 HBeAg 陽性, 故我們可以 HBeAg 的清除及 Anti-HBe 的產生來作療效的評估, 目前以 Lamivudine 治療的條件三及四的病人其 HBeAg 的清除率約在一半左右(52%在治療結束時, 48%在追蹤六個月後), e-seroconversion 的比率則維持在 38%左右, 與文獻報導的大致符合 (Perrillo 等人報導 ALT 大於五倍以上的病人其 HBeAg 清除率約為 56%, e-seroconversion 為 42%;[73]), 這是一個全國性的大規模的治療計劃, 得到略

低於臨床試驗的結果是可以預期的，因為臨床試驗的病人是可以挑選的，但全國性的治療計劃是符合條件的就要收，這可能可以解釋此現象。但是，若將部份完成健保給付的治療療程後仍持續自費用藥的病人納入考慮，則此部份療效評估應尚屬高估。以 Interferon 治療的條件三及四的病人，則 HBeAg 的清除率約在三成左右(36%治療結束時，36%追蹤六個月後)，e-seroconversion 的比例則為 29%，接近於文獻上[73]所報導的 40%及 30%。因治療前、後及追蹤後的血液檢體 CDC 日前才轉交了 96 名病人的檢體，目前仍在檢驗病毒中，故最完整的療效評估待病毒學檢測完成即補上。

在 C 型肝炎療效評估方面，從資料庫中只能評估生化學的反應(Biochemical Response)，若病人是以長效干擾素加 Ribavirin 治療，其 ALT 降至正常的比例在治療結束時為 67%、追蹤六個月後為 76%，與 Lee 等人[74]所報告在台灣地區所作的臨床試驗結果 61%相當接近，而持續維持 ALT 在正常值以下的比例(治療結束及追蹤六個月時皆正常)有 59%，亦與文獻報告相差不遠。以短效干擾素加 Ribavirin 治療的人數比較少，其 ALT 下降至正常值以下的比例在治療結束時為 70%、追蹤六個月後也是 70%，兩次皆在正常值以下的有 61%，與 Lee 等人[74]所報告的 58%也是很類似。至於病毒學檢驗的結果，若以臺大醫院已檢驗病毒完成的 137 名病人的資料來看，這些病人的” Sustained Viral Response” 達 72%，明顯的高於文獻[75]上針對主要是白種人的綜括所有的臨床試驗所得到的 54-56%，但與 Lee 等人[74]在台灣所作的研究所報告的 67% 比較接近。而以病毒基因型 genotype 1 的 67% 來說，也是高於臨床試驗所得到的 42-46%，而與台灣報告的 66%相似，一般療效比較好的病毒基因型 genotype non-1，則其持續療效達 85%，較接近文獻上的 76-82%，也顯著的高於 Lee 等人[74]所報告的 68%。若以病毒的清除加上 ALT 的恢復正常當作最嚴格的治療目標，則有高達 63%可達成，顯示 C 型肝炎的治療是相當有效的。

成本效性研究常被稱為某新技術要進入醫療市場的「第四道關卡 (fourth hurdle)」，因為之前新藥核可必須經過三道關卡 (品質、療效及耐受性)，現在由

於醫療資源有限、而各種費用節節上漲，而使得許多地方或國家加入了此種經濟評估，做為第四道關卡，以了解是否將此新藥物或技術加入給付項目內可以稱得上是「物有所值(value for money)」。由於成本效益評估僅在於看待新加入之方案是否值得，因此一般建議，應該將經濟評估的結果當成決策參考的一部份而非全部。

通常新藥或新技術要進入市場時，當決策者需要做決策時，其所需的長期科學證據都還不可能取得。也正因為如此，許多的經濟評估是利用數學模式（多為馬可夫模式）進行長期結果的預測估算。數學模式通常需要做一些假設，也因此，馬可夫模式也有這方面的缺點。在充分了解馬可夫模式所需之「no- memory」假設之下，考量了不論是慢性 B 型肝炎、或是慢性 C 型肝炎，及其各種相關後續疾病進程，都是慢性疾病，其關係用馬可夫模式應該是相當合宜的。另外，決策分析的主要論點就是要以目前最佳的證據來做判斷。本研究以試辦計畫的觀察結果（短期 effectiveness）以數學方法估算長期的結果，是求對此藥物的評估予以合宜的評估期間。

慢性 B 型肝炎

研究結果的討論

本報告的目的，在於了解在目前給付方式下以 lamivudine 進行慢性 B 型肝炎治療之成本效性。目前的給付條件，是最多 18 個月的治療。經過本研究模式模擬發現，與方案一未接受任何抗病毒治療的結果比較後，其效性分別可增加 1.7 人年（折現後之品質調整後人年為 0.19 QALYs）、差異成本效性比(ICER)分別為 225,880 NTD/QALY。

比較英國所進行之 SHTAC 模式(76)的結果，lamivudine 組比上 best supportive care 組的效性為 1.0 QALY（折現後），ICER 為 3,489 英鎊（約合 216,000 新台幣）/QALY；即使考慮到折現率的不同（英國的折現率，在效性部份為 1.5%，在成本部份為 6%）、以及其他部份如成本上的不同，這結果和本研究的結果仍是非常

相似。至於其他研究，因為方案基本上的架構不同，如 Orlewska[76]及 Crowley[60-61] 的研究，均是以某藥物如傳統干擾素或 lamivudine 或主要療法、如果因為病情不能使用此藥物則使用另一藥物，因此無法直接比較。

過去在臺灣地區並沒有很多的成本效性研究，尤其是在肝疾。Pwu & Chan 2002 年發表的一篇傳統干擾素之成本效性研究[69]，結果發現在 16 週的傳統干擾素治療之後，其終生的效性可增加 0.41 人年、或 0.18 QALYs；而計算出之 ICER 為 492,000 NTD/QALY。雖然藥物不同、一些方案基本假設也不盡相同，但其研究結果或可以當做本結果之比較目標。

如同作者在這篇文章中所討論，肝病治療可以得到的長期效性，比較起其他的一些臨床或公共衛生措施，其實是很可觀的。如一篇研究中計算出，如果一名 35 歲的慢性 B 型肝炎患者戒菸，他可以增加 0.485 年的壽命[77]。又如一篇報導[78]所指出，健保開辦十餘年來，男女的平均餘命分別增加了 1.9 歲及 2.1 歲。以下針對本研究之限制進行討論：

本研究的短期療效部份，利用治療中斷率、治療期間死亡率、治療結束時 e 抗原血清轉換率、incremental response 及失敗比例，雖然可以完整代表所有使用者的架構，但其伴隨著的資訊，如治療中斷的實際狀況（是否需要模擬真實治療中斷時間長短、各種副作用成本），在考量模式簡潔可讀下，仍需有一些假設。另外也因為未逐一考慮各種中斷治療的成本，YMDD 變異就被規於治療中斷率之一，未特別列出。

試辦計畫資料庫中另外蒐集給付時間滿了之後繼續自費使用 lamivudine 的資料，由於仍不足以將之放入模式中（缺乏療效資料適當分析等），本研究中暫無法考慮此部份。

在療效部份的假設，最主要是「所有藥物治療的效果，僅於治療期間有效」。由於並未見到很強的證據可以說明本研究中的任何療法在用藥之後多久、會有持續的效果，因此假設僅於治療期間有效。

敏感度分析中發現兩個有關疾病進程的參數，對本報告結果可能會有影響。

一為自發性的抗原轉陰率、一為自發性的復發率（spontaneous relapse rate）；前者的變動甚至會造成極高的 ICER。建議可在這方面更深入了解其原因與進行更精確的參數估計。

本研究除採國人的健康生活品質權數之外，僅假設藥物治療期間與非治療期間是不同的健康生活品質狀態；此應當也是合理的假設。我們雖於敏感度分析結果，見到各種健康生活品質權數的參數中，lamivudine 使用期間的健康生活品質權數會是最影響結果的，不過其影響範圍仍不大。

治療期間的花費，是包括藥物費用、用藥前的評估費用、用藥期間或之後的監測追蹤費用，此部份監測追蹤項目是根據 APASL 共識之建議所列出。這是以依項目列出，由下而上(bottom-up)的方式計算，也是研究上建議的方式之一，應屬合適。另外前述已提到副作用部份，僅在效性部份以 QALY 來考慮、及反應在中斷治療上。此外，非健保給付直接醫療成本及間接成本，不納入本計畫範疇中。

慢性 C 型肝炎

研究結果的討論

本報告的目的，在於了解在目前給付方式下以長效型干擾素合併 ribavirin 24 周進行慢性 C 型肝炎治療之成本效性。本研究模式模擬發現，與方案一未接受任何抗病毒治療的結果比較後，其效性分別可增加 2.15 人年（折現後之品質調整後人年為 0.99 QALYs）、由於效性較好且長期成本較低，是絕對優勢的方案。

本欲比較世界上其他各經濟評估的結果，發現或因比較方案不同（比上短效型干擾素[68]、或有不同的設計（依不同基因型施以不同長度的治療[62-63, 80]、或純粹不同治療期間的比較[80]）等，要逕行比較相當困難。僅有德國的一篇評估，發現這樣的治療在當地的 ICER 為 5460 歐元[81]。

臺灣地區於 2006 年有一篇以長效型干擾素合併 ribavirin 24 周進行慢性 C 型肝炎治療的經濟評估研究發表[79]。Lin 等人比較三方案，包括 1) PegIFN+rib

without 基因分型、2)若基因型 1 者則以 PegIFN 24 週、non-1 者以 IFN 24 週治療、3)若基因型 1 者則以 PegIFN 48 週、non-1 者以 PegIFN 24 週治療。作者發現方案一最具成本效益。

在以往文獻的架構，許多考量了將黃疸(ascites)、食道出血、及肝移植等也列為病程(states)之一。在本報告中，包括機率及成本等資訊都不足之狀況下，暫無法將這些納入考量。

本研究的短期療效部份，利用治療中斷率、治療期間死亡率、與病毒持久反應。同樣也有忽略了副作用成本估計之虞。不過觀察目前的狀況，此忽略應不至於對結果有影響。

以長效干擾素 α -2a 與長效干擾素 α -2b 合併 Ribavirin 治療慢性 C 型肝炎病人之療效，安全性及副作用之分析針對 7 家醫學中心統合之資料，雖只佔了全台全部接受治療者的一部分，初步資料顯示與母計畫第一年 C 型肝炎治療結果雷同，如病人基本資料、治療中斷率及生化反應，顯示了取樣並無偏差。然而回溯式分析造成某些資料不齊全，如病人副作用及中斷治療原因——等。此外有不少病人缺乏治療結束 HCV RNA 資料無法判定是否達成 SVR，亦可能造成分析的誤差。但本研究提供比較長效甲型干擾素-2a 與-2b 治療 C 型肝炎病人之差別。2a 組病人比 2b 組病人於治療中有較嚴重下降白血球、嗜中性球及血小板比率，此外，2a 組病人治療中的確有較高比率延遲轉氨酶正常化且仍不影響達成病毒清除，此點可供醫師臨床上參考。

(5) 結論與建議：

此次資料分析的結果顯示了與小型臨床試驗的結果非常相似，可以說是驗證了臨床試驗的結果，證實了對 B 型及 C 型肝炎以藥物治療確有其療效，對於整個國家健保政策在慢性肝炎病人提供治療的決策過程中提供了重要的依據。

經濟評估的目標是在提供決策者，實證導向的成本效益證據，說明是否所評估的新藥或技術「值得引進」。本研究的評估結果發現慢性 B 型肝炎以 lamivudine

治療的差異成本效性比為 225,880 NTD/QALY、慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 24 周治療則為絕對優勢的方案。究竟 ICER 225,880 是否可以視為具有成本效益，還有待國內共識的凝聚。不過參考美國（US\$50,000，約合 164 萬元新台幣）、加拿大（CAN\$20,000~100,000，約合 NTD 576,000~2,880,000）、英國（£ 30,000，約合 NTD 1,824,000）、澳洲（A\$42,000，約合 NTD 1,042,000）等地附加成本效性比標準閾值的經驗、及世界衛生組織所提出（發展中國家）三倍 GDP 的建議（2005 年中華民國之 GDP 為 US\$15,271），於臺灣地區慢性 B 型肝炎患者使用 lamivudine 治療，應可以稱得上是相當具有成本效益。另外次族群分析結果顯示，在各年齡層的結果都相當。

Lamivudine may prevent fatality of acute exacerbation patients with hepatic decompensation if therapy starts early once jaundice developed. Younger patients, seropositive for HBeAg, lower total bilirubin and creatinine levels and less prolongation of prothrombin time will benefit to lamivudine therapy and survive. However, older patients with high total bilirubin levels and more prolongation of prothrombin time died early, even after lamivudine therapy.

(6) 計畫重要研究成果及具體建議：

1. 計畫之新發現或新發明

依目前現有資料所作的分析，我們發現即使是全國性大規模的治療計畫，這些藥物對於慢性 B 型及 C 型肝炎的療效均達到與過去中小型臨床試驗相類似的治療效果，並且 C 肝治療成果優於歐美國家。成本效益評估結果更進一步發現慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療的差異成本效性比為 225,880 NTD/QALY、慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 24 周治療則為絕對優勢的方案。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

此計畫評估以藥物治療 B 型及 C 型肝炎的療效，因為不是精心設計挑選過

的正式臨床試驗，而是所有符合治療條件的病人都可接受治療及納入評估，得到的成果可作為向民眾教育宣導 B 型及 C 型肝炎治療的可行性和重要性。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

目前能評估這些藥物對於慢性 B 型及 C 型肝炎的療效均達到與過去中小型臨床試驗相類似的治療效果，並且治療成果優於歐美國家。成本效益評估結果更進一步發現慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療以及慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 24 周治療相當符合成本效益，建議國家醫藥衛生政策應以保障這些病人的權益為重，繼續支持以健保給付此項治療計劃的德政。

(7) 參考文獻：

1. Chen DS. Viral hepatitis in East Asia. J Formos Med Assoc 1996;95:6-12.
2. Chen DS. Viral hepatitis: from A to E, and beyond? J Formos Med Assoc 2003;102:671-9.
3. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. Science 1993;262:369-70.
4. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2002;347:168-75.
5. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis 2002;2:395-403.
6. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. Ann Intern Med 2001;135:796-800.
7. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral of human non-A, non-B hepatitis genome. Science 1989;244: 360-2.
8. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.
9. Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. JAMA 2003;289:2413-7.
10. Chen DS, Kuo G, Sung JL, et al. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: The Taiwan experience. J Infect Dis 1990;162: 817-22.
11. Bernstein D, Kleinmann L, Barker C, et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. Hepatology 2002;35:704-8
12. Cooksley G, Foster G, Green J, et al. The effect of successful anti-viral therapy on health-related quality of life for patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. Gastroenterology 2000;188 (sup).
13. Heathcote J. Treatment of HBe Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23:69-80.

14. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
15. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002;113:483-91.
16. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai F, et al. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003;38:493-502.
17. Chen DS. Public health measures to control hepatitis B virus infection in the developing countries of the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; Suppl:E7-10.
18. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
19. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-5.
20. Mazzella G, Saracco G, Festi D, et al. Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: A prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2246-50.
21. Lee KM, Cho SW, Kim SW, et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hep* 2002;9:208-12.
22. Liu CJ, Lai MY, Lee PH, et al. Lamivudine treatment for hepatitis B reactivation in HBsAg carriers after organ transplantation: A 4-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1001-8.
23. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 1999;180:1757-62.
24. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-13.
25. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine delays clinical progression and reduces incidence of liver cancer in patients with HBV-related cirrhosis: Results of a prospective placebo-controlled clinical trial. *Asia Pacific Digestive Week 2003 Abstract No. 179.*

26. Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1989;321:1506-10.
27. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 1989;321:1501-06.
28. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
29. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 1995; 123: 897-903
30. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Hoofnagle JH, et al. Long-term clinical and histological follow-up of chronic post transfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-74.
31. Fried MW, Peter J, Hoots K, et al. Hepatitis C in adults and adolescents with hemophilia: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2002;36:967-72.
32. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
33. Kamal SM, Fehr J, Roesler B, et al. Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1070-83.
34. Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
35. Lau JYN, Tam RC, Liang TJ, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002;35:1002-9.
36. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, et al. Ribavirin and Interferon is Effective for Hepatitis C Virus Clearance in Hepatitis B and C Dually Infected Patients. *Hepatology* 2003;37:568-76.
37. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.

38. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
39. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62.
40. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
41. Rasenack J, Zeuzem S, Feinman V, et al. Therapy with pegylated (40KD) interferon alfa-2a (Pegasys[®]) significantly enhances quality of life compared with standard interferon alfa-2a (Roferon-A[®]) in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000, 32 Nr 4, Pt 2 of 2: abstract 591.
42. Realdi G, Diodati G, Bonetti P, et al. Recombinant human interferon alfa-2a in community-acquired non-A, non-B chronic active hepatitis. Preliminary results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1990;11:568-71.
43. Reddy RK, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40 KD) interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
44. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998;351:83-7.
45. Ryff JC. Usefulness of interferon for treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 1995;22(Suppl 1):101-9.
46. Saracco G, Olivero A, Ciancio A, et al. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. *Hepatology* 2002;36:959-66.
47. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117:408-13.

48. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
49. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): Efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002; 36 suppl. No 1: Abstract no. 1 (37th Annual Meeting of the EASL, April 18-21, Madrid)
50. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
51. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
52. Hwang SJ, Chang TT, Chaw YC, et al. Comparison of peginterferon α -2b plus ribavirin and interferon α -2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C (Submitted)
53. Yang HC, Lai MY, Chen PJ, et al. Combination of interferon and ribavirin reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C (Submitted)
54. Heathcote J. Treatment of HBe antigen-positive chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23(1):69-80.
55. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29(3):971-5.
56. Mazzella G, Saracco G, Festi D, Rosina F, Marchetto S, Jaboli F, et al. Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2246-50.
57. Lee KM, Cho SW, Kim SW, Kim HJ, Hahm KB, Kim JH. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2002;9(3):208-12.
58. Liu CJ, Lai MY, Lee PH, Chou NK, Chu SH, Chen PJ, et al. Lamivudine treatment for hepatitis B reactivation in HBsAg carriers after organ transplantation: a 4-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(9):1001-8.

59. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, Crowther LM, Dienstag JL, Brown NA, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 1999;180(6):1757-62.
60. Crowley S, Tognarini D, Desmond P, Lees M, Saal G. Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(2):153-64.
61. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2000;17(5):409-27.
62. Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004;22(4):257-65.
63. Sullivan SD, Jensen DM, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, et al. Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1490-6.
64. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1999;30(5):956-61.
65. Core Working Party for Asia- Pacific Consensus on Hepatitis B and C: Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(8):825-41.
66. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35(6):1522-7.
67. Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang JT, Chen PJ, Chan KW, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111(5):1307-12.

68. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(3):425-32.
69. Pwu RF, Chan KA. Cost-effectiveness analysis of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2002;101(9):632-41.
70. Hsieh CR, Kuo CW. Cost of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10 Suppl):S148-52.
71. 蒲若芳. 成本效性分析於臺灣地區百日咳疫苗接種和慢性病毒性肝炎治療之應用. 國立臺灣大學流行病學研究所博士論文, 2002.
72. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B - a systematic review and economic evaluation: Southampton Health Technology Assessments Center (SHTAC), 2005.
73. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, et al. Predictors of HBeAg loss after Lamivudine treatment for chronic hepatitis. *Hepatology* 2002;36:186-194.
74. Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon α -2b plus ribavirin and interferon α -2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepatitis* 2005;12(3):283-291.
75. Toniutto P, Fabris C and Pirisi M. Antiviral treatment of hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(15):2025-2035.
76. Orlewska E. The cost-effectiveness of alternative therapeutic strategies for the management of chronic hepatitis B in Poland. *Value Health* 2002;5(5):404-20.
77. Chiou ST. Potential impacts in liver diseases mortality and life expectancy through various reduction in prevalence of HBsAg carrier status and habitual alcohol consumption, 1992.
78. 張耀懋. 生命有多貴? *民生報* 2006 2006/7/5.
79. Lin WA, Tarn YH, Tang SL. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naive Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(10):1483-93.

80. Malone DC, Tran TT, Poordad FF. Cost-efficacy analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2005;11(8):687-94.
81. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidelsburger P, et al. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ* 2005.

(8) 圖、表

圖 一、 本研究之模式架構圖(慢性 B 型肝炎部份)

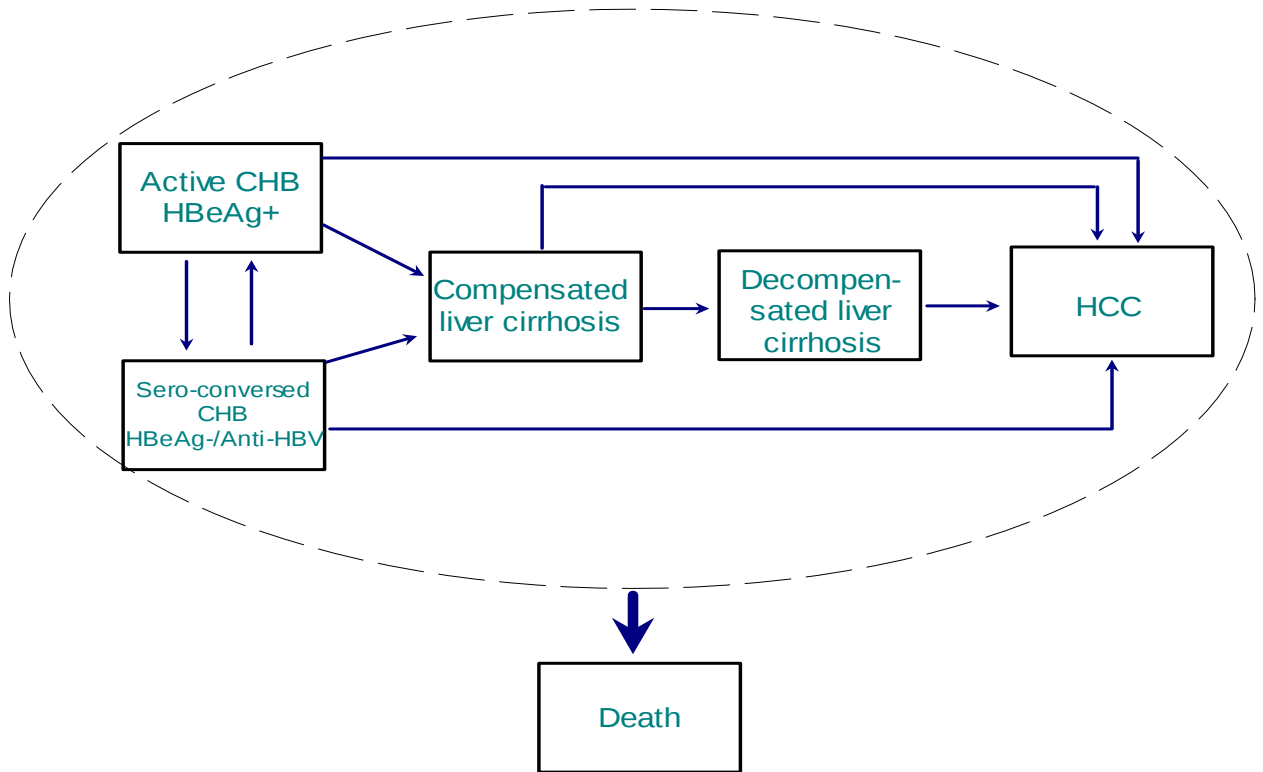


圖 二、本研究之模式架構圖(慢性 C 型肝炎部份)

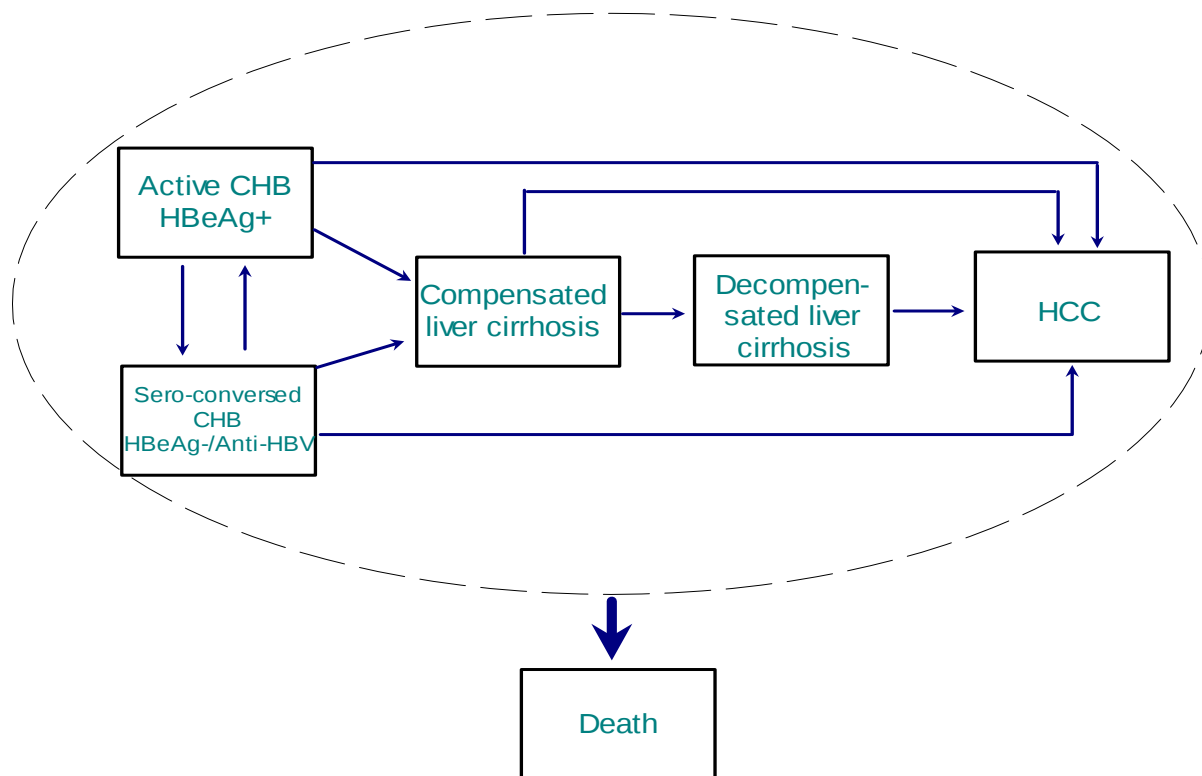


圖 三、試辦計畫中慢性 B 型肝炎病患完成 lamivudine 治療及追蹤者其過程分布

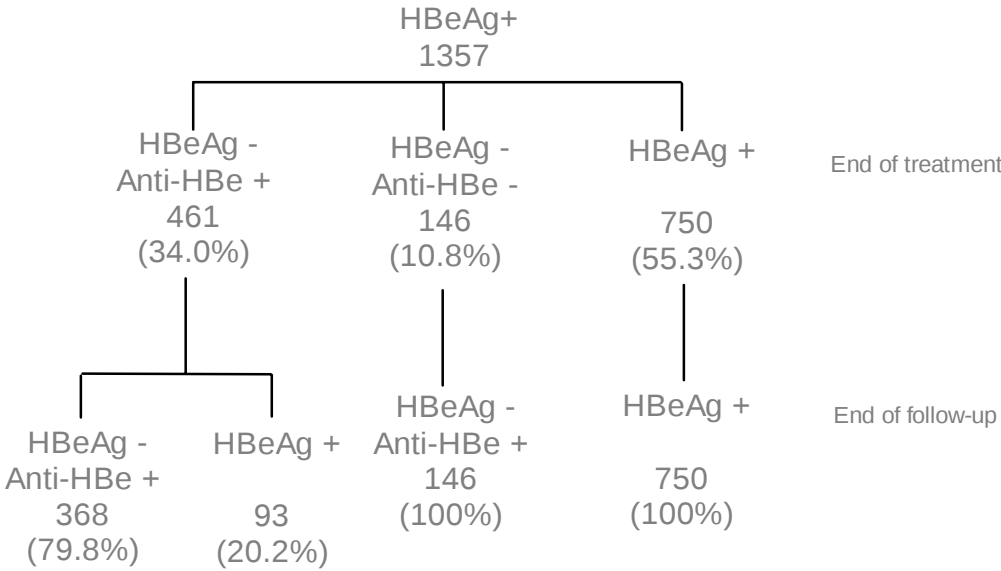
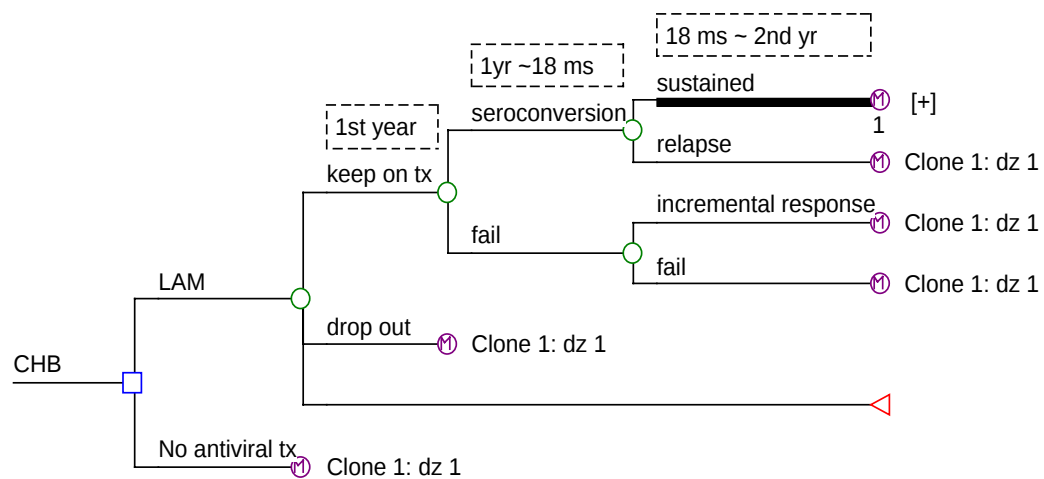
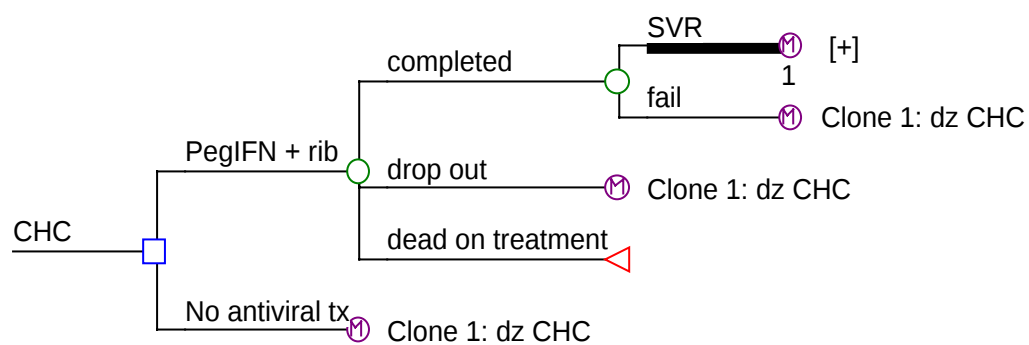


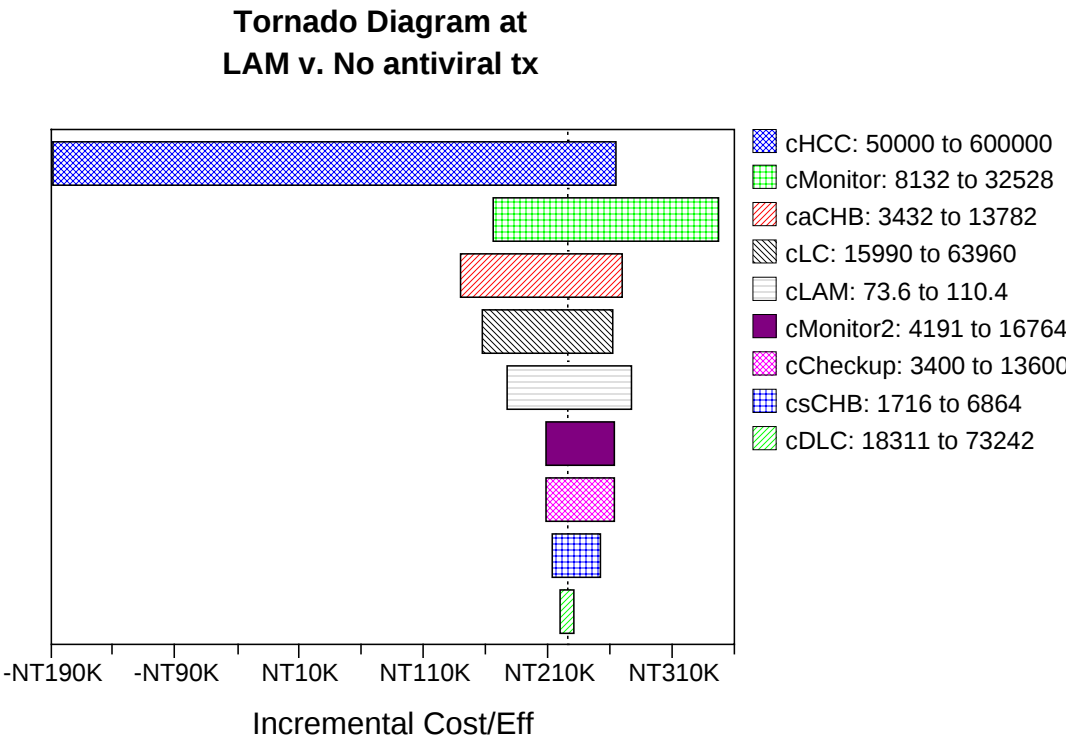
圖 四、本研究慢性 B 型肝炎治療部份之架構圖



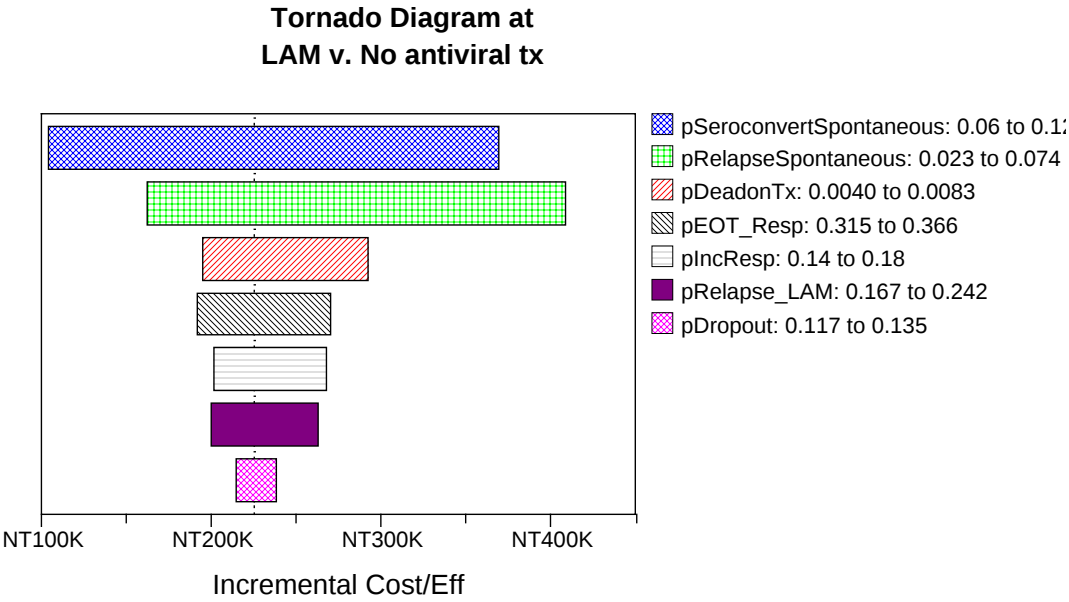
圖五、本研究慢性 C 型肝炎治療部份之架構圖



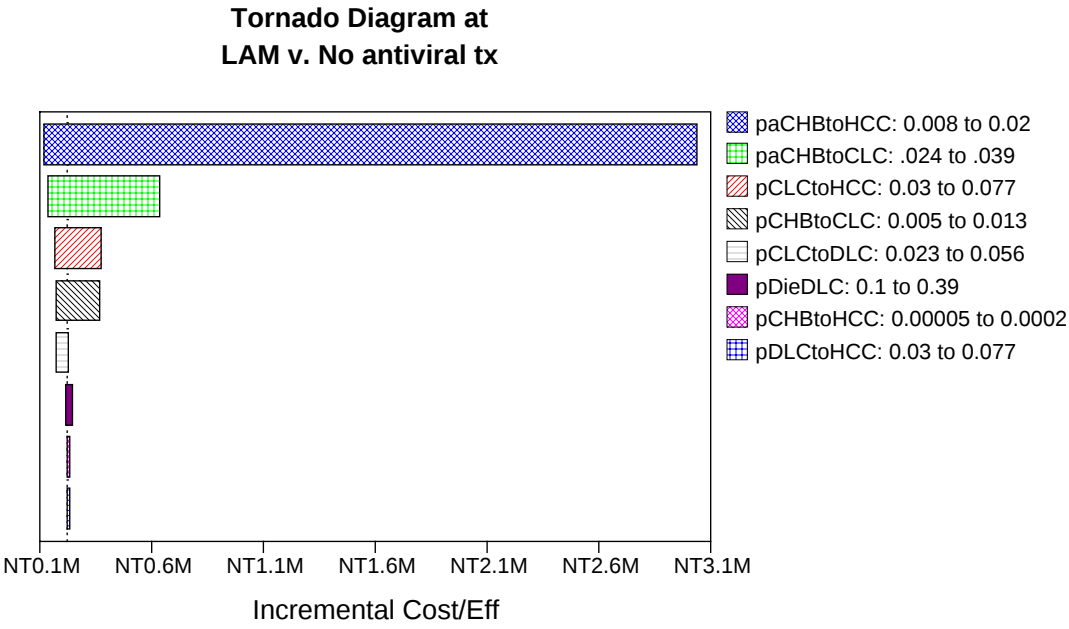
圖六、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，成本部份參數



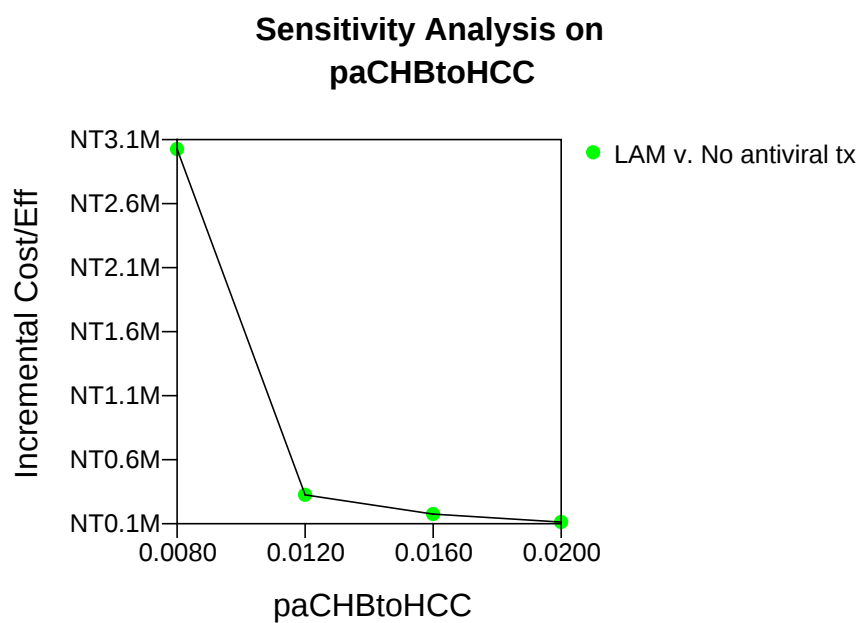
圖七、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，療效部份參數



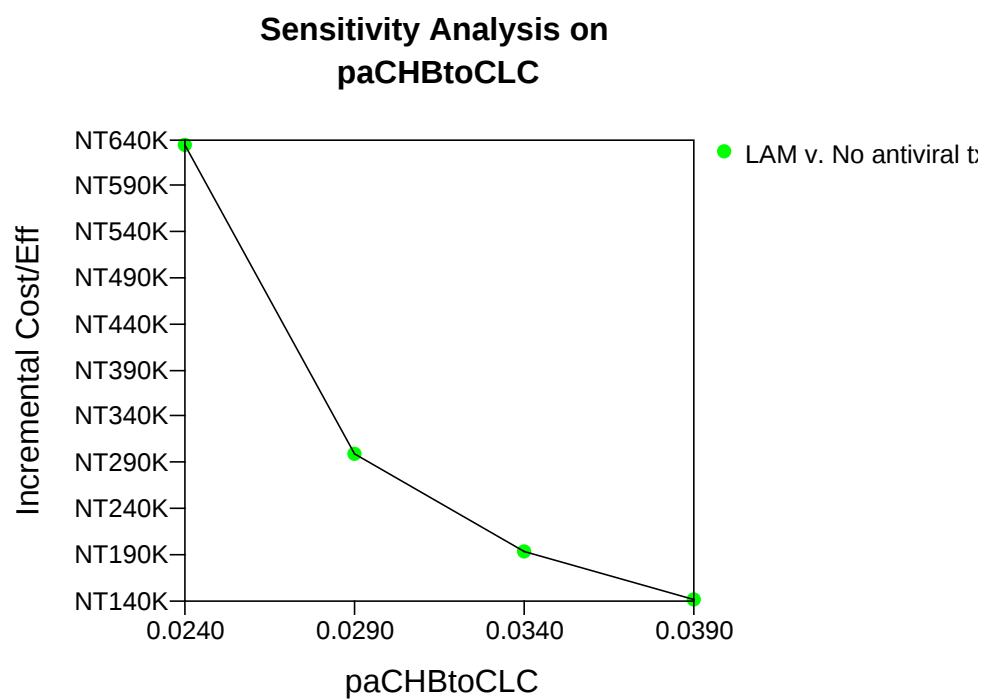
圖八、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，疾病進展機率部份參數



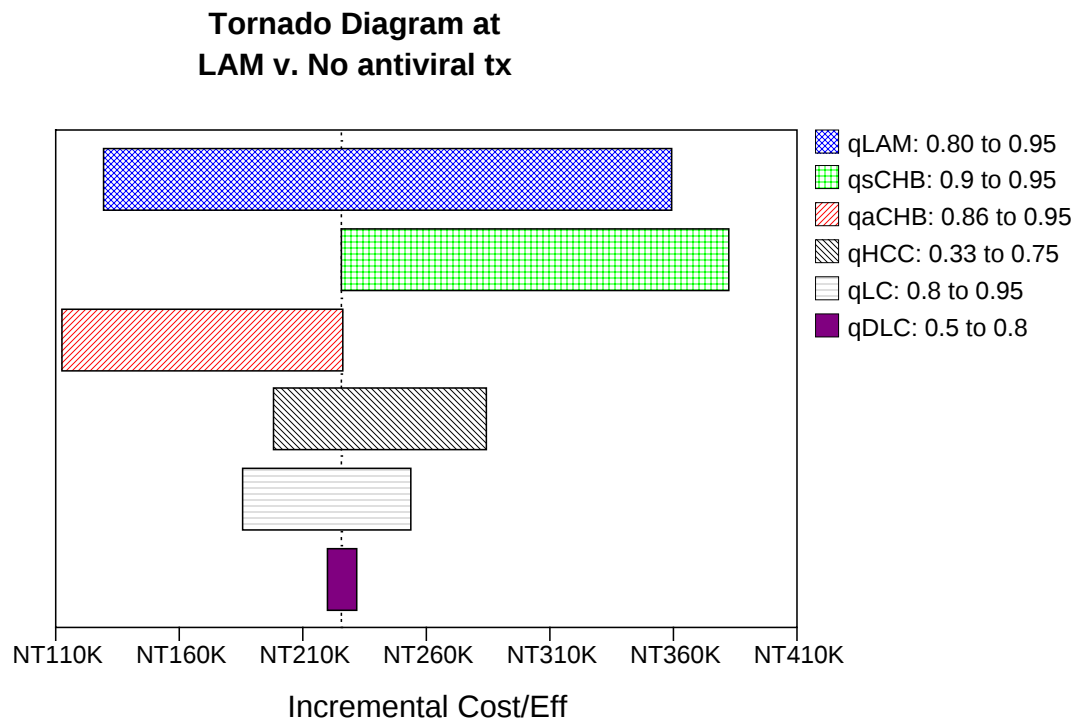
圖九、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，慢性活動性肝炎進展至肝癌之年度機率與 ICER 之間的關係



圖十、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，慢性活動性肝炎進展至代償性肝硬化之年度機率與 ICER 之間的關係

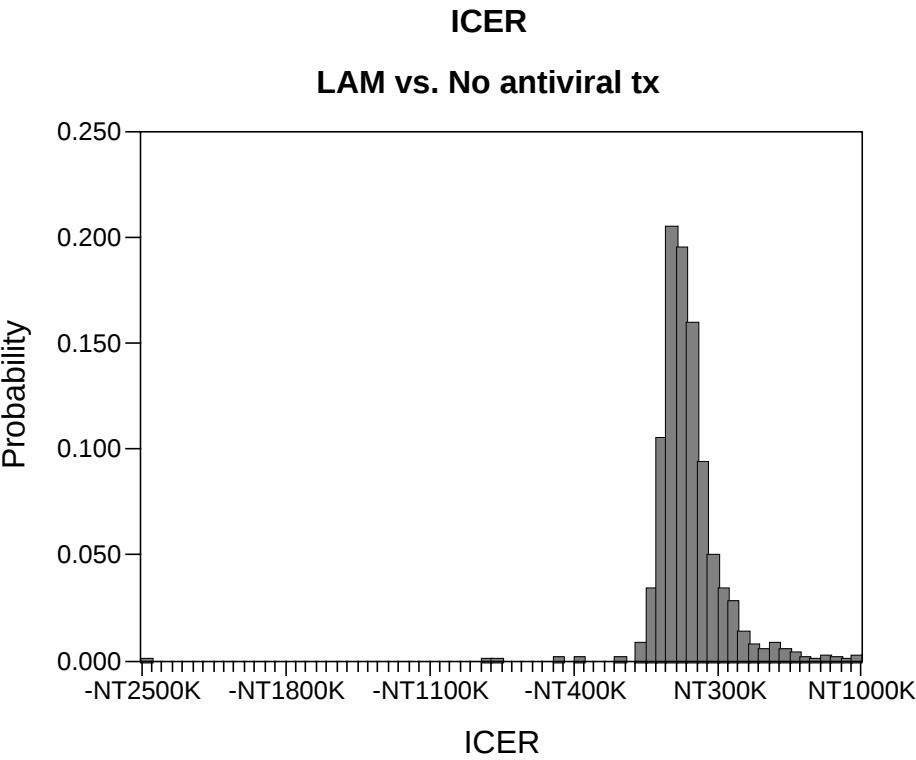


圖十一、敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，生活品質權數部份參數

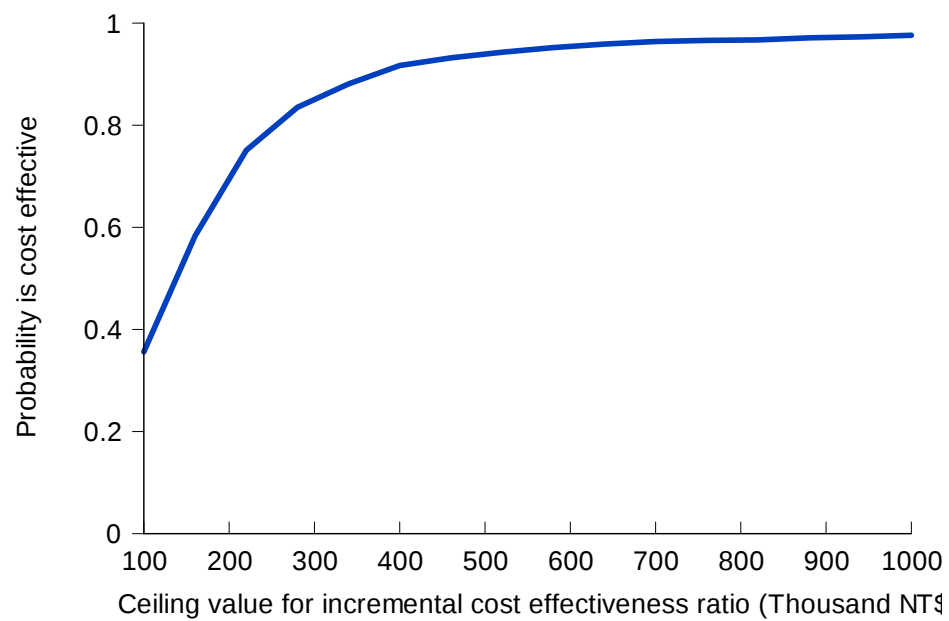


圖十二、機率敏感度分析：慢性 B 型肝炎治療，1000 次模擬之 ICER

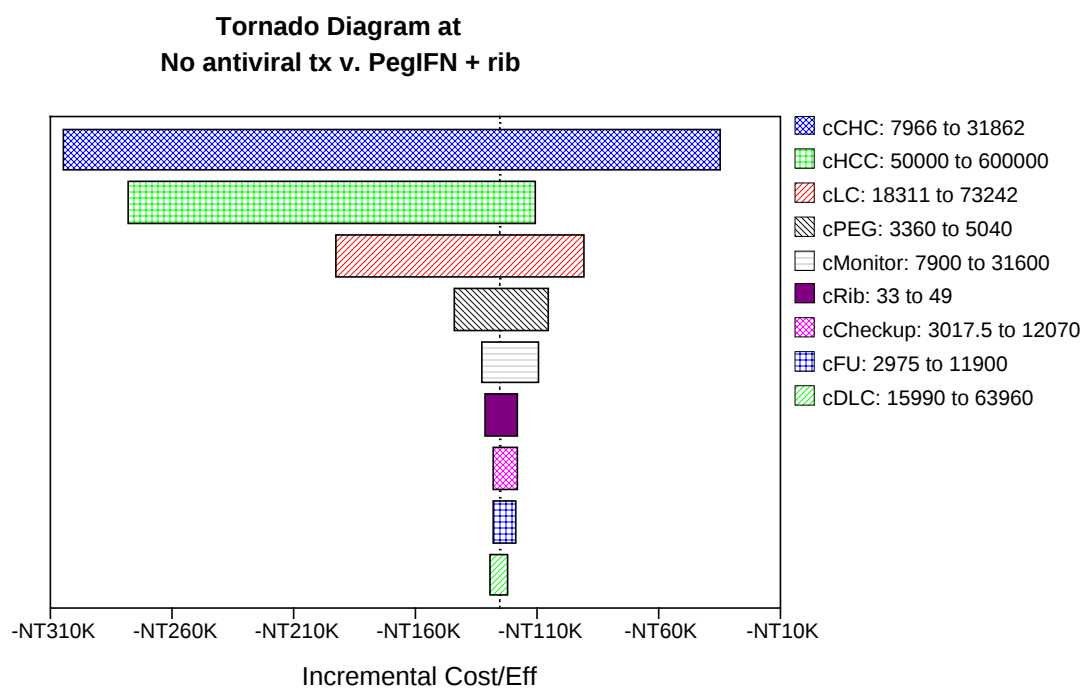
分布



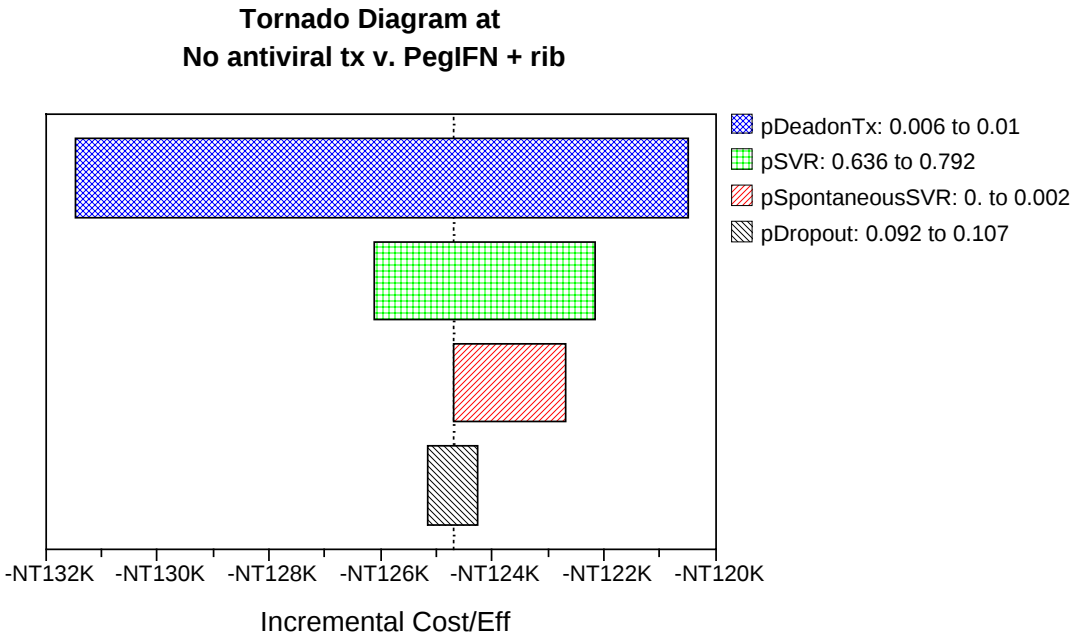
圖十三、機率敏感度分析：慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療之
Acceptability curve



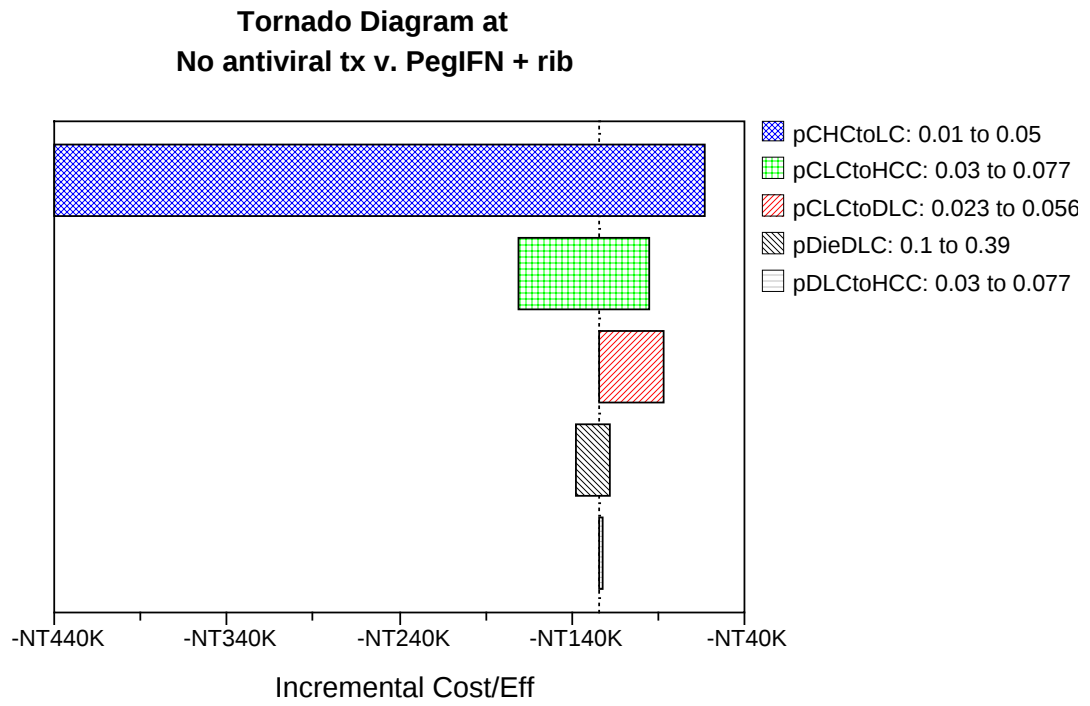
圖十四、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，成本部份參數



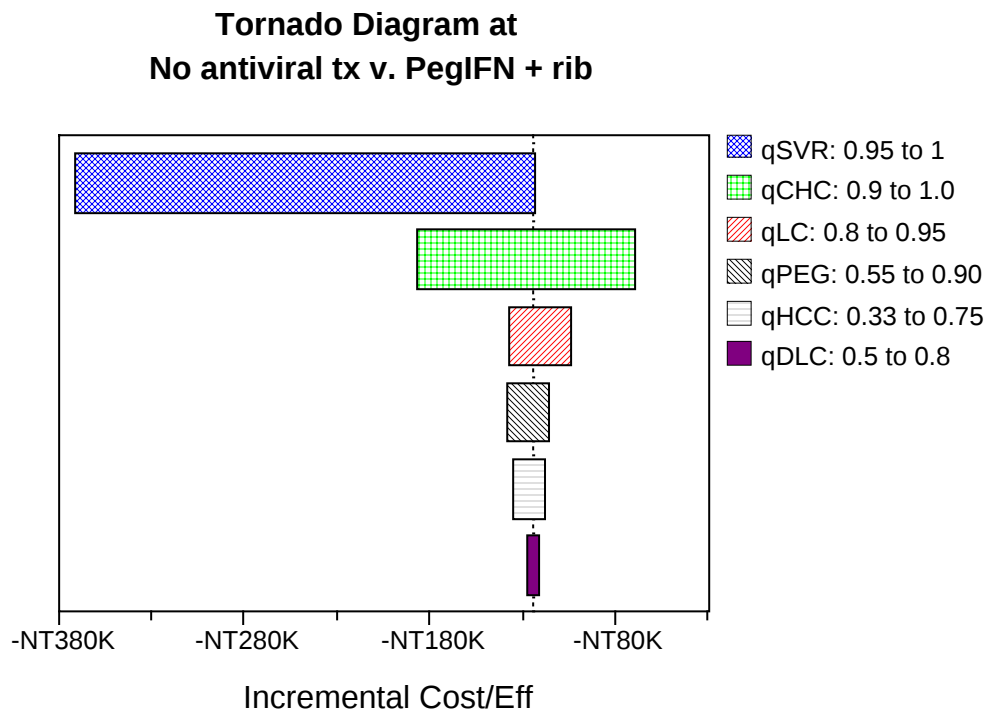
圖十五、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，療效部份參數



圖十六、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，疾病進展機率部份參數



圖十七、敏感度分析：慢性 C 型肝炎治療，生活品質權數部份參數



圖十八、機率敏感度分析：慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併

ribavirin 治療之 Acceptability curve

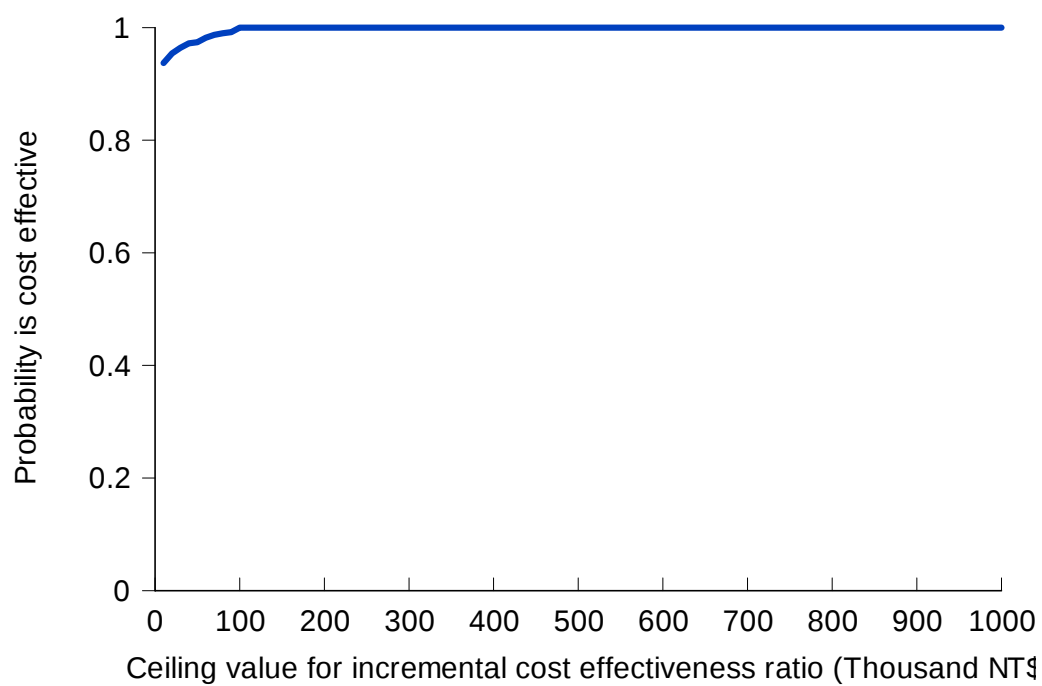


表 一、APASL 對慢性 B 型肝炎的治療建議(2005)

Asian-Pacific consensus statement on chronic hepatitis B ²⁶ : recommendations	
1.	Thorough evaluation and counselling are mandatory before considering drug therapy.
2.	Patients with persistently normal or minimally elevated ALT should not be treated except in cirrhotic patients, but need adequate follow-up and HCC surveillance every 3-6 months.
3.	Liver biopsy is recommended in viremic patients with raised ALT prior to therapy.
4.	HBV-DNA seropositive ($>10^5$ copies/ml) patients with ALT $> 2 \times$ ULN should be considered for treatment. Start treatment as early as possible in case of impending or overt hepatic decompensation. Otherwise, 3-6 months observation is recommended.
5.	Patients can be treated with conventional or Pegylated IFN, lamivudine, adefovir. Thymosin- α can also be used. Lamivudine is recommended if there is a concern about hepatic decompensation.
6.	During therapy, ALT, HBeAg and/or HBV-DNA should be monitored at least every 3 months. Renal function should be monitored if adefovir is used. During IFN therapy, monitoring of adverse effects is mandatory.
7.	After the end of therapy, ALT and HBV markers (including HBV-DNA) should be monitoring monthly for the first 3 months to detect early relapse and then every 3 months (for cirrhotic patients and those who remain HBeAg/HBV-DNA positive) to 6 months (for responders) required to recognize a delayed response and to plan retreatment when indicated.
8.	For IFN, the current recommended duration of therapy is 4-6 months for HBeAg positive patients and at least a year for HBeAg negative patients. For Peg IFN, the recommended duration is 6 months for HBeAg positive patients and 12 months for HBeAg negative patients. For Thymosin- α , the recommended duration of therapy is 6 months for both HBeAg positive and negative patients.
9.	The recommended duration of lamivudine or adefovir therapy is a minimum of 1 year. In HBeAg positive patients, treatment can be stopped when HBeAg seroconversion with undetectable HBV-DNA has been documented on two separate occasions at least 6 months apart. In HBeAg negative patients, treatment can be stopped if undetectable HBV-DNA (PCR) and normal ALT have been documented on three occasions in a minimum of 6 months.
10.	Adefovir or IFN (if $CD_4 > 400$) is preferred if patients' HIV infection does not require treatment. If patient's HIV infection is being treated, tenofovir or

lamivudine/tenofovir combination should be included in the active antiretroviral therapy.

11. Lamivudine is the agent of choice for patients with obvious or impending hepatic decompensation.
12. Before receiving immunosuppression or chemotherapy, patients should be screened for HBsAg. If HBsAg is positive, prophylactic lamivudine therapy before the start and at least 6 weeks after the end of immunosuppression or chemotherapy is recommended.
13. For patients who developed drug resistance while on lamivudine, switching to adefovir monotherapy is indicated. If 'rescue' drugs are not available, stopping lamivudine therapy with close monitoring may be an option.
14. If any of the following are present, it may be appropriate to list the patient for liver transplantation:
 1. Child-Pugh score ≥ 10
 2. Diuretic-resistant ascites
 3. Portal hypertensive bleeding not controlled by endoscopic therapy or TIPSS
 4. Episode of spontaneous bacterial peritonitis
 5. Intractable hepatic encephalopathy
 6. Potentially reversible life-threatening extrahepatic manifestations, including hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension and protein-calorie malnutrition.
 7. Unresectable HCC, provided the lesion is less than 5 cm in maximum diameter, or up to three lesions less than 3 cm and without extrahepatic or vascular invasion.
15. Lamivudine (100 mg/day) (or ADV if lamivudine resistant) should be commenced in all patients with HBV-associated liver failure (acute and chronic) who are listed for transplantation and are PCR(+) for HBV-DNA. In the elective candidate, transplantation should ideally be delayed until serum HBV-DNA titre has fallen by at least 2 logs or is undetectable by PCR.
16. Lamivudine plus low dose HBIG (400-800 U, i.m. daily for 1 week, followed by 400-800 U monthly long term) provide safe and effective prophylaxis against HBV reinfection of the allograft. There is no target through serum anti-HBs level.
17. Lamivudine (or adefovir if already receiving lamivudine) should be commenced if there is HBV-related allograft injury, and corticosteroid therapy should be minimized and HBIG stopped.
18. Late conversion (at least 12 months posttransplant) from HBIG $\pm$ lamivudine to lamivudine monotherapy may be considered in "low-risk" patients.

19. An HBV-naïve patient receiving a liver from an anti-HBc (+) donor should receive long-term prophylaxis with either lamivudine or HBIG.

表二、慢性 B 型肝炎治療研究模式中的各疾病狀態間的疾病轉換機率

Health State		Parameters		
From	To	Base estimate	Low	High
Active Chronic hepatitis B	Seroconvert CHB - no treatment	0.1	0.06	0.12
	Compensated Cirrhosis	0.032	0.024	0.039
	Hepatocellular carcinoma	0.014	0.008	0.02
Active CHB/ seroconvert CHB/ compensated cirrhosis	Death	2004 生命表年齡別死亡率		
Seroconverted CHB	Active CHB	0.042	0	0.06
	Compensated Cirrhosis	0.008	0.005	0.013
	Hepatocellular carcinoma	0.00014	0.00005	0.0002
compensated Cirrhosis	decompensated cirrhosis	0.023	0.023	0.056
	Hepatocellular carcinoma	0.05	0.03	0.077
decompensated cirrhosis	Hepatocellular carcinoma	0.05	0.03	0.077

Health State		Parameters		
From	To	Base estimate	Low	High
decompensated cirrhosis	Death	0.235	0.10	0.39
Hepatocellular carcinoma	Death	0.424 (1 st yr),		
		0.300 (2 nd yr),		
		0.232 (3 rd yr),	---	---
		0.202 (4 th yr),		
		0.154 (5 th yr+)		

表三、慢性 C 型肝炎治療研究模式中的各疾病狀態間的疾病轉換機率

Health State		Parameters		
From	To	Base estimate	Low	High
Chronic hepatitis C SVR		0	0	0.002
	Compensated Cirrhosis	0.021	0.01	0.05
compensated Cirrhosis	decompensated cirrhosis	0.023	0.023	0.056
	Hepatocellular carcinoma	0.05	0.03	0.077
decompensated cirrhosis	Hepatocellular carcinoma	0.05	0.03	0.077
decompensated cirrhosis	Death	0.235	0.10	0.39
Hepatocellular carcinoma	Death	0.424 (1 st yr), 0.300 (2 nd yr), 0.232 (3 rd yr), 0.202 (4 th yr), 0.154 (5 th yr+)	---	---

表四、臺灣地區民國九十三年 30 歲以上各年齡層之死亡機率（摘自內政部生命表）

年齡	死亡機率	年齡	死亡機率	年齡	死亡機率	年齡	死亡機率
30	0.00104	46	0.00333	62	0.01133	78	0.06361
31	0.00112	47	0.00356	63	0.01248	79	0.07128
32	0.00121	48	0.00381	64	0.01378	80	0.07989
33	0.0013	49	0.00408	65	0.01524	81	0.08951
34	0.0014	50	0.00437	66	0.01689	82	0.10027
35	0.0015	51	0.00469	67	0.01875	83	0.11228
36	0.00162	52	0.00503	68	0.02085	84	0.12566
37	0.00174	53	0.00539	69	0.02322	85	1
38	0.00188	54	0.00579	70	0.02589		
39	0.00203	55	0.00624	71	0.0289		
40	0.00219	56	0.00673	72	0.03229		
41	0.00236	57	0.00728	73	0.0361		
42	0.00253	58	0.00791	74	0.0404		
43	0.00272	59	0.00861	75	0.04523		
44	0.00291	60	0.00941	76	0.05066		
45	0.00311	61	0.01031	77	0.05676		

表五、單價表：健保給付標準查詢 ((last access:2006/12/1))

項目	單價	說 明
診察費	525	(以醫院門診診察費中位數 325+掛號費 200 元計)
Full blood counts	50	血液一般檢查（白血球，紅血球及血色素）
HBsAg & HBeAg	500	B 型肝炎表面抗原放射免疫分析(200)+ B 型肝炎 e 抗原放射免疫分析(300)
HBV DNA	2000	
AFP	200	Alpha-胎兒蛋白檢查
Ultrasound	882	腹部超音波
Ultrasound (followup)	643	腹部超音波，追蹤性
Biopsy	2500	切片+超音波導引
Prothrombin time	150	
ALT	50	
AST	50	
Thyroid function test	240	
Lamivudine 100 mg once daily	92	
HCV RNA	2000	
Bilirubin	50	
Albumin	40	
Antinuclear antibody	330	
TSH	240	
Glucose	50	

表六、B 型慢性肝炎患者不使用任何抗病毒療法之監測追蹤費用試算表

費用項目	頻率	單位數	單位成本	總計
監測費用				6964
門診診察費用	Every 3 months	4	525	2100
檢查費用				4764
Liver function test	Every 3 months	4	100	400
Full blood count	Every 3 months	4	50	200
HBeAg & HBsAg	Every 3 months	4	500	2000
AFP	Every 6 months	2	200	400
US	Every 6 months	2	882	1764

表七、B 型慢性肝炎以 lamivudine 治療之藥物費用、監測追蹤費用試算表（第一年）

費用項目	頻率	單位數	單位成本	總計
第一年				
治療前評估費用				6807
診察費及掛號費	1	1	525	525
檢驗費用				6282
Full blood count	1	1	50	
HBsAg & HBeAg	1	1	500	
HBV DNA	1	1	2000	
AFP	1	1	200	
US	1	1	882	
Biopsy	1	1	2500	
Prothrombin time	1	1	150	
藥物費用	1 tab/day	365	92	33580
監測費用				16264
門診診察費用	Monthly	12	525	6300
檢查費用				9964
Liver function test	Monthly	12	100	1200
DNA testing	Every 6 months	2	2000	4000
Full blood count	Monthly	12	50	600
HBeAg & HBsAg	Every 3 months	4	500	2000
AFP	Every 6 months	2	200	400
US	Every 6 months	2	882	1764

表八、B 型慢性肝炎以 lamivudine 治療之藥物費用、監測追蹤費用試算表（第二年）

費用項目	頻率	單位數	單位成本	總計
第二年				
藥物費用	1 tab/day	180	92	16560
監測費用(治療間)				8132
門診診察費用	Monthly	6	525	3150
檢查費用				4982
Liver function test	Monthly	6	100	600
DNA testing	Every 6 months	1	2000	2000
Full blood count	Monthly	6	50	300
HBeAg & HBsAg	Every 3 months	2	500	1000
AFP	Every 6 months	1	200	200
US	Every 6 months	1	882	882
監測費用(治療後)				8382
門診診察費用	monthly for the first 3 months and then every 3 months	4	525	2100
檢查費用				6282
Liver function test	monthly for the first 3 months and then every 3 months	4	100	400
DNA testing	Every 6 months	1	2000	2000
Full blood count	monthly for the first 3 months and then every 3 months	4	50	200
HBeAg & HBsAg	monthly for the first 3 months and then every 3 months	4	500	2000
AFP	monthly for the first 3 months and then every 3 months	4	200	800
US	Every 6 months	1	882	882

表九、B 型慢性肝炎模式各疾病狀態的成本參數

疾病狀態	Annual cost
HBeAg+ CHB (not on treatment)	6864
HBeAg- CHB (not on treatment)	3432
Compensated cirrhosis	31980
Decompensated cirrhosis	36621
HCC	95741

表 十、C 型慢性肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之藥物費用、監測追蹤費用試算表

費用項目	頻率	單位數	單位成本	總計
治療前評估費用				6,035
診察費及掛號費		1	525	525
檢驗費用				5510
Full blood count		1	50	50
ALT		1	100	100
HCV RNA		1	2000	2000
Bilirubin		1	50	50
Albumin		1	40	40
Biopsy		1	2500	2500
Prothrombin time		1	150	150
Antinuclear ab		1	330	330
TSH		1	240	240
Glucose		1	50	50
藥物費用				105,720
Peg interferon	1/wk	24	4200	100800
Ribavirn	5 caps/daily	120	41	4920
監測費用(治療期間)				15,800
門診診察費用	Weekly	24	525	12600
檢查費用				3200
ALT	Bi-weekly first 2 months, then monthly	8	100	800
Complete blood count	Bi-weekly first 2 months, then monthly	8	50	400
RNA	End of treatment	1	2000	2000
監測費用(治療後 6 個月)				5,950
門診診察費用	Monthly	6	525	3150

費用項目	頻率	單位數	單位成本	總計
檢查費用				2800
ALT	Monthly	8	100	800
RNA	End of follow-up	1	2000	2000

表十一、慢性 C 型肝炎模式中各疾病狀態的成本參數

疾病狀態	Annual cost
SVR	0
CHC (not on treatment)	15931
Compensated cirrhosis	31980
Decompensated cirrhosis	36621
HCC	95741

表十二、慢性 B 型肝炎模式中健康生活品質權數

疾病狀態	健康生活品質權數
Seroconverted CHB	0.95
Active CHB	0.95
Active CHB 接受 Lamvudine 治療中	0.85
長效型干擾素合併 ribavirin 治療中	0.75
Decompensated cirrhosis	0.65
HCC	0.50

表十三、慢性 C 型肝炎模式中健康生活品質權數

疾病狀態	健康生活品質權數
SVR(治療成功)	1.00
長效型干擾素合併 ribavirin 治療中	0.75
Compensated cirrhosis	0.90
Decompensated cirrhosis	0.65
HCC	0.50

表十四、慢性 B 型肝炎病患模式中各參數之最佳估計值(Value)、最低估計值(low)、最高估計值(high)、機率性敏感度中所假設之分布(distribution)、若為常態分布之參數一平均值(mu)、參數二標準誤(se)、若為 beta 分布之參數一 alpha 值(alpha)、參數二 beta(beta)

Name	Value	Low	High	Distribution	mu	SE	alpha	beta
Cost parameters								
Unit cost of LAM	92	73.6	110.4	normal	92	9		
Initial checkup costs of LAM treatment	6807	3400	13600	normal	6807	2602		
Monitoring cost of LAM treatment (annual)	16264	8132	32528	normal	16264	6223		
Monitoring cost of F-U LAM treatment	8382	4191	16764	normal	8382	3207		
Annual of seroconverted CHB	3432	1716	6864	normal	3432	1313		
Annual cost of active CHB	6864	3432	13782	normal	6864	2640		
Annual cost of compensated LC	36621	18311	73242	normal	36621	14013		
Annual cost of decompensated LC	31980	15990	63960	normal	31980	12237		
Annual cost of HCC	95741	50000	600000	normal	95741	140306		
Efficacy parameters								
Drop out rate	0.126	0.117	0.135	beta			658.0	4563.9
Death rate during treatment period	0.0058	0.004	0.0083	beta			31.2	5047.4
Response rate at end of treatment	0.34	0.315	0.366	beta			451.4	874.3
Spontaneous response rate	0.1	0.06	0.12	beta			31.4	317.2
Incremental response rate	0.163	0.14	0.18	beta			206.4	1083.4
Relapse rate	0.202	0.167	0.242	beta			90.7	352.7
Spontaneous relapse rate	0.042	0.023	0.074	beta			13.2	258.5
Disease transition probabilities								

Name	Value	Low	High	Distribution	mu	SE	alpha	beta
Prob from active CHB to compensated LC	0.032	0.024	0.039	beta			65.6	2016.9
Prob from active CHB to HCC	0.014	0.008	0.02	beta			20.6	1451.4
Prob from seroconverted CHB to compensated LC	0.008	0.005	0.013	beta			19.3	2121.2
Prob from seroconverted CHB to HCC	0.0001	0.00005	0.0002	beta			10.7	85346.5
Prob from compensated to decompensated LC	0.023	0.023	0.056	beta			21.1	513.2
Prob from compensated LC to HCC	0.05	0.03	0.077	beta			18.8	332.5
Prob from decompensated LC to HCC	0.05	0.03	0.077	beta			18.8	332.5
Prob of dying from decompensated LC	0.235	0.1	0.39	beta			8.0	24.8
Utility weights								
Active CHB	0.95	0.86	0.95	beta			146.7	15.4
Seroconverted CHB	0.95	0.9	0.95	beta			393.5	31.9
Active CHB on LAM treatment	0.85	0.8	0.95	beta			64.5	9.2
Compensated liver cirrhosis	0.9	0.8	0.95	beta			64.5	9.2
Decompensated liver cirrhosis	0.65	0.5	0.8	beta			24.6	13.2
HCC	0.5	0.33	0.75	beta			11.1	9.5

表十五、慢性 C 型肝炎病患模式中各參數之最佳估計值(Value)、最低估計值(low)、最高估計值(high)、機率性敏感度中所假設之分布(distribution)、若為常態分布之參數一平均值(mu)、參數二標準誤(se)、若為 beta 分布之參數一 alpha 值(alpha)、參數二 beta(beta)

Name	Value	Low	High	Distribution	mu	SE	alpha	beta
Cost parameters								
Unit cost of Peg interferon	4200	3360	5040	normal	4200	429		
Unit cost of ribavirin	41	33	49	normal	41	4		
Initial checkup costs of Peg IFN+rib treatment	6035	3018	12070	normal	6035	2309		
Monitoring cost of Peg IFN+rib treatment	15800	7900	31600	normal	15800	6046		
Monitoring cost of F-U Peg IFN+rib treatment	5950	2975	11900	normal	5950	2277		
Annual cost of CHC	15931	7966	31862	normal	15931	6096		
Annual cost of compensated LC	36621	18311	73242	normal	36621	14013		
Annual cost of decompensated LC	31980	15990	63960	normal	31980	12237		
Annual cost of HCC	95741	50000	600000	normal	95741	140306		
Efficacy parameters								
Drop out rate	0.099	0.092	0.107	beta			608.8	5509.5
Death rate during treatment period	0.0076	0.006	0.01	beta			61.0	7559.8
Response rate at end of follow-up (SVR)	0.72	0.636	0.792	beta			91.3	36.6
Spontaneous response rate	0	0	0.002	beta			3.8	3832.9
Disease transition probabilities								
Prob from CHC to compensated LC	0.021	0.01	0.05	beta			8.4	270.1
Prob from compensated to decompensated LC	0.023	0.023	0.056	beta			21.1	513.2
Prob from compensated LC to HCC	0.05	0.03	0.077	beta			18.8	332.5

Name	Value	Low	High	Distribution	mu	SE	alpha	beta
Prob from decompensated LC to HCC	0.05	0.03	0.077	beta			18.8	332.5
Prob of dying from decompensated LC	0.235	0.1	0.39	beta			8.0	24.8
Utility weights								
SVR (cure)	1	0.95	1.00	beta			145.1	3.7
Active CHC	0.97	0.9	1.00	beta			68.4	3.6
Active CHC on Peg IFN+rib treatment	0.75	0.55	0.90	beta			17.4	6.6
Compensated liver cirrhosis	0.9	0.8	0.95	beta			64.5	9.2
Decompensated liver cirrhosis	0.65	0.5	0.8	beta			24.6	13.2
HCC	0.5	0.33	0.75	beta			11.1	9.5

表十六、B 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)之療效評估

變項	Lamivudine (N=1357) n (%)	Interferon (N=122) n (%)
治療結束		4 missing
HBeAg 清除率	693(51.7)	42 (35.6)
HBeAg/ Anti-HBe		
(—/—)	232 (33.5)	21 (50.0)
(—/+)	461 (66.5)	21 (50.0)
治療結案		1 missing
HBeAg 清除率	657 (48.4)	44 (36.4)
HBeAg/ Anti-HBe		
(—/—)	143 (21.8)	7 (15.9)
(—/+)	514 (82.2)	37 (84.1)
結束時→結束後六個月		
e 抗原血清轉換率	514 (37.9)	35 (28.7)
HBeAg/ Anti-HBe		
(—，—)→(—，+)	146 (28.4)	18 (51.4)
(—，+)→(—，+)	368 (71.6)	17 (48.6)
e 抗原之陽轉率		
HBeAg/ Anti-HBe		
(—，—)→(+，—)	93 (6.9)/(13.4%*)	4 (3.3)/(9.5%*)

* The first percentage was based on total cases, and the second percentage was based on the numbers who turned negative of HBsAg at the end of treatment.

表十七、B 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)有 e-Seroconversion (HBsAg 變

陰性，Anti-HBe 變陽性)者其肝功能之變化

變項		Lamivudine (N=514) n (%)	Interferon (N=37) n (%)
追蹤六個月的 ALT 值			
≥40		147 (28.6)	14 (37.8)
<40		367 (71.4)	23 (62.2)
Incremental Responder	146		18
≥40		49 (33.6)	6 (33.3)
<40		97 (66.4)	12 (66.7)
Sustained Responder	368		17
≥40		98 (26.6)	8 (47.1)
<40		270 (73.4)	9 (52.9)
追蹤六個月的 AST 值			
≥40		85 (16.5)	10 (27.0)
<40		429 (83.5)	27 (73.0)
Incremental Responder	146		18
≥40		28 (19.2)	6 (33.3)
<40		118 (80.8)	12 (66.7)
Sustained Responder	368		17
≥40		57 (15.5)	4 (23.5)
<40		311 (84.5)	13 (76.5)

Incremental responder: Anti-HBe 抗體在治療結束時尚未產生，在追蹤 6 個月後才產生。

Sustained responder: Anti-HBe 抗體在治療結束時即已產生，且持續到追蹤 6 個月。

表十八、C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)

變項	n	條件五+短效	n	條件五+長效	n	條件五+
		Interferon(N=148)		Interferon(N=3,498)		Interferon(N=3,646)
		n (%)		n (%)		n (%)
治療結束時檢驗						
ALT (U/L)	148		3498		3646	
<40		103 (69.59)		2,351 (67.21)		2,454 (67.31)
≥40		45 (30.41)		1,147 (32.79)		1,192 (32.69)
AST (U/L)	148		3498		3646	
<40		103 (69.59)		2,412 (68.95)		2,515 (68.98)
≥40		45 (30.41)		1,086 (31.05)		1,131 (31.02)
治療結束後(六個月)						
ALT (U/L)	148		3498		3646	
<40		109 (73.65)		2,659 (76.01)		2,768 (75.92)
≥40		39 (26.35)		839 (23.99)		878 (24.08)
AST (U/L)	148		3498		3646	
<40		102 (68.92)		2,545 (72.76)		2,647 (72.60)
≥40		46 (31.08)		953 (27.24)		999 (27.40)

表十九、C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)者治療前後之比較

變項	條件五+短效 Interferon(N=148)		條件五+長效 Interferon(N=3,498)		條件五+ Interferon(N=3,646)	
	n	n (%)	n	n (%)	n	n (%)
治療前→治療結束						
ALT (U/L)	148		3498		3646	
<40→<40		7 (4.73)		73 (2.09)		80 (2.19)
<40→≥40		1 (0.68)		10 (0.29)		11 (0.30)
≥40→<40		96 (64.86)		2,278 (65.12)		2,374 (66.11)
≥40→≥40		44 (29.73)		1,137 (32.50)		1,181 (32.39)
AST (U/L)	148		3498		3646	
<40→<40		4 (2.70)		8 (0.23)		12 (0.33)
<40→≥40		2 (1.35)		1 (0.03)		3 (0.08)
≥40→<40		99 (66.89)		2,404 (68.72)		2,503 (68.65)
≥40→≥40		43 (29.05)		1,085 (31.02)		1,128 (30.94)
治療前→治療結束→治療結束後(六個月)						
ALT (U/L)	148		3498		3646	
<40→≥40→≥40		1 (0.68)		2 (0.06)		3 (0.08)
<40→≥40→<40		0 (0.0)		8 (0.23)		8 (0.22)
<40→<40→≥40		1 (0.68)		6 (0.17)		7 (0.19)
<40→<40→<40		6 (4.05)		67 (1.92)		73 (2.00)
≥40→≥40→≥40		25 (16.89)		558 (15.95)		583 (15.99)
≥40→≥40→<40		19 (12.84)		579 (16.55)		598 (16.40)
≥40→<40→≥40		12 (8.11)		273 (7.80)		285 (7.82)
≥40→<40→<40		84 (56.76)		2,005 (57.32)		2,089 (57.30)
AST (U/L)	148		3498		3646	
<40→≥40→≥40		1 (0.68)		0 (0.0)		1 (0.03)
<40→≥40→<40		1 (0.68)		1 (0.03)		2 (0.05)
<40→<40→≥40		1 (0.68)		0 (0.0)		1 (0.03)
<40→<40→<40		3 (2.03)		8 (0.23)		11 (0.30)
≥40→≥40→≥40		26 (17.57)		585 (16.72)		611 (16.76)
≥40→≥40→<40		17 (11.49)		500 (14.29)		517 (14.18)
≥40→<40→≥40		18 (12.16)		368 (10.52)		386 (10.59)
≥40→<40→<40		81 (54.73)		2,036 (58.20)		2,117 (58.06)

表二十、台大醫院 137 名 C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)者治療前之基

本資料

	N= 137
Age (years)	55 ± 11
Gender (M/F)(M %)	78/59 (57)
	24.9 ± 3.5
Hb (g/dL)	14.2 ± 1.4
WBC (/dL)	5300 ± 160
PLT (K/dL)	169 ± 54
International normalized ratio (INR)	1.07 ± 0.10
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.3
Bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.2
AST (IU/L)	102 ± 56
ALT (IU/L)	144 ± 83
Cre (mg/dL)	1.0 ± 0.2
HCV RNA (log)	5.63 ± 0.78
HCV genotype	
1, n (%)	98 (72%)
non-1, n (%)	39 (28%)
Fibrosis (Metavir)	
F0, n (%)	1 (0.8)
F1, n (%)	14 (10.2)
F2, n (%)	67 (48.9)
F3, n (%)	37 (27.0)
F4, n (%)	18 (13.1)

表二十一、台大醫院 137 名 C 肝治療結案(停藥後追蹤 6 個月)者治療前後
之病毒學及生化學之療效評估

	N= 137
End Of Treatment Viral Response (%)	91
Sustained Viral Response (%)	72
genotype 1 (%)	67
genotype non-1 (%)	85
Early Biochemical Response (%)	59
End Of Treatment Biochemical Response (%)	66
Sustained Biochemical Response (%)	65
Sustained Biochemical Response + Sustained Viral Response (%)	63
On-treatment ALT flare with HCV RNA (-) (%)*	33

表二十二：1490 名 B 型肝炎病患之停藥後狀況

	治療中斷 (N=1077)	治療未中斷 (N=408)
健保給付完畢是否自費用藥	1077	408
無	791(73.44)	237(58.09)
有	90(8.36)	133(32.60)
使用何種藥	87	131
Zeffix	22 (25.29)	86 (65.65)
Adefovir / Hepsera	57 (65.52)	33 (25.19)
干擾素	5 (5.75)	8 (6.11)
其他	2 (2.30)	3 (2.29)
期間多久	80	104
不知道	191(17.73)	38(9.31)
病人自費用藥後停藥後是否復發	89	131
無	13(14.61)	16(12.21)
有	4(4.49)	8(6.11)
不知道	53(59.55)	67(51.15)
病人於健保治療給付結束，停藥後是否復發(ALT>80U/L)	1075	408
無	129 (12.0)	197(48.28)
有	86 (8.0)	102 (25.00)
不知道	293 (27.26)	37 (9.07)
Missing	567 (52.74)	72 (17.65)
治療過程中有無發生 ALT 數值上升情況(ALT>80U/L)	1077	408
無	358(33.24)	274(67.16)
有	235(21.82)	85(20.83)
不知道	80(7.43)	8(1.96)
發生 ALT 數值上升處理方式	1076	408
停止干安能治療	27(2.51)	8(1.96)
繼續干安能治療	197(18.31)	65(15.93)
換藥	58(5.39)	30(7.35)

表二十三：Lamivudine 使用者在健保給付治療結束時繼續自費用藥的情形

治療療效組別	Non-responder	Incremental Responder	Sustained Responder	Relapse
治療結束後是否繼續自費用 Lamivudine				
無	47(59.5%)	8(72.7%)	35(76.1%)	10(58.8%)
有	31(39.2%)	3(27.3%)	11(23.9%)	7(41.2%)
Missing	1(1.3%)	0	0	0

Non-responder: HBeAg 未陰轉且 Anti-HBe 抗體在治療結束及追蹤 6 個月後未產生。

Incremental responder: HBeAg 有陰轉，Anti-HBe 抗體在治療結束時尚未產生，在追蹤 6 個月後才產生。

Sustained responder: HBeAg 有陰轉，Anti-HBe 抗體在治療結束時即已產生，且持續到追蹤 6 個月。

Relapse: HBeAg 在治療結束時有陰轉但追蹤 6 個月後又變回陽性，且 Anti-HBe 抗體從未產生

表二十四、參加 B、C 肝炎試辦計劃中斷原因之分析

變項	B 肝 (N=2,248) n (%)	C 肝 (N=644) n (%)	Total (N=2,892) n (%)
中斷原因			
死亡或病危	1204 (53.6)	46 (7.1)	1250 (43.2)
癌症惡化或新診斷出癌症	52 (2.3)	12 (1.9)	64 (2.2)
病患未回診或失去追蹤	723 (32.2)	185 (28.7)	908 (31.4)
停藥/不願意接受治療	195 (8.7)	49 (7.6)	244 (8.4)
肝功能代償失調/肝衰竭	107 (4.8)	22 (3.4)	129 (4.5)
肝功能正常後又呈現異常	11 (0.5)	5 (0.8)	16 (0.6)
Drug-resistant YMDD mutant	130 (5.8)	2 (0.3)	132 (4.6)
HBe 抗原消失/產生 anti-HBe 抗體	26 (1.2)	0 (0)	26 (0.9)
嚴重副作用或因副作用太多，病人 要求中止	30 (1.3)	274 (42.5)	304 (10.5)
憂鬱	2	14	16
甲狀腺機能低下或亢進	0	7	7
間質性肺炎	0	0	0
皮膚刺激感	2	1	3
嗜中性白血球 < 500/mm ³	1	9	10
血紅素 < 8 g/dL	0	16	16
血小板 < 30,000/mm ³	0	11	11
其他	25	216	241
AAD	20(0.9)	0	20(0.7)
其他疾病	67(3.0)	30	97(3.4)
轉住他院治療	23(1.0)	7	30(1.0)
liver transplant	6(0.3)	0	6(0.2)
其他	118(5.2)	36	154(5.3)
無法歸類	17(0.8)	2	19(0.7)
參與個案數	10,349	6,034	16,383
中斷率	21.72%	10.67%	17.65%

表二十五、B 型肝炎試辦計劃中斷原因依條件分析

變項	B 肝 (N=2,248)				
	條件一	條件二	條件三	條件四	條件六
	(n=1,185)	(n=369)	(n=672)	(n=11)	(n=23)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
中斷原因					
死亡或病危	652 (55.0)	230 (62.3)	30 (4.5)	1 (9.1)	4 (17.4)
癌症惡化或新診斷出癌症	7 (0.6)	5 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
病患未回診或失去追蹤	327 (27.6)	54 (14.6)	327 (48.7)	5 (45.5)	10 (43.5)
停藥/不願意接受治療	59 (5.0)	30 (8.1)	104 (15.5)	1 (9.1)	1 (4.3)
肝功能代償失調/肝衰竭	88 (7.4)	7 (1.9)	11 (1.6)	0 (0.0)	1 (4.3)
肝功能正常後又呈現異常	3 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug-resistant YMDD mutant	17 (1.4)	9 (2.4)	101 (15.0)	0 (0.0)	3 (13.0)
HBe 抗原消失/產生					
anti-HBe 抗體	10 (0.8)	3 (0.8)	13 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚴重副作用或因副作用太多，病人要求中止	9 (0.8)	1 (0.3)	16 (2.4)	2 (18.2)	2 (8.7)
AAD	17 (1.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
其他疾病	40 (3.4)	17 (4.6)	10 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
轉住他院治療	13 (1.1)	4 (1.1)	6 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
liver transplant	5 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
其他	48 (4.1)	23 (6.2)	44 (6.5)	2 (18.2)	1 (4.3)
無法歸類	6 (0.5)	3 (0.8)	6 (0.9)	0 (0.0)	2 (8.7)
參與個案數	3,526	1,221	4,949	228	425
中斷率	33.62%	30.22%	13.58%	4.82%	5.41%

表二十六、模式模擬之結果 – 慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療之長期效性結果

比較方案	Expected life years ^a	Expected QALYs ^a
no anti-viral treatment	33.30	30.56
Lamivudine treatment	35.00	32.14

^a: 未折現

表二十七、模式模擬之結果－慢性 B 型肝炎治療方案之長期醫療成本

比較方案	Lifetime costs ^{a b}	Incremental costs ^{a b}
no anti-viral treatment	452,135	
Lamivudine treatment	500,525	48,389

^a: 未折現

^b: 單位: NTD

表二十八、模式模擬之結果 – 慢性 B 型肝炎治療方案之成本效性比較

比較方案	Discounted QALY ^a	Incremental QALY	Discounted costs ^{a b}	Incremental costs ^b	ICER ^c
no anti-viral treatment	18.43		257,845		
Lamivudine treatment	18.62	0.19	300,866	43,021	225,800

^a: 折現率 3%

^b: 單位: NTD

^c: 單位: NTD/QALY

表二十九、模式模擬之結果 – 慢性 B 型肝炎以 lamivudine 治療之次族群分析

Age	Incremental ^a QALY	Incremental costs ^{a b}	ICER ^c
30	0.19	43,021	225,800
40	0.27	45,016	167,037
50	0.26	46,510	181,860

^a: 折現率 3%

^b: 單位: NTD

^c: 單位: NTD/QALY

表三十、模式模擬之結果 – 慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之長期效性結果

比較方案	Expected life years ^a	Expected QALYs ^a
no anti-viral treatment	30.77	28.97
Peg IFN + rib	32.92	32.19

^a: 未折現

表 三十一、慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之長期醫療成本

比較方案	Lifetime costs ^{a b}	Incremental costs ^{a b}
no anti-viral treatment	669,000	
Peg IFN + rib	379,430	-289,569

^a: undiscounted

^b: unit: NTD

表三十二、模式模擬之結果 –慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之成本效性比較

比較方案	Discounted QALY ^a	Incremental QALY	Discounted costs ^{a b}	Incremental costs ^b	ICER ^c
no anti-viral treatment	18.68		410,751		
Peg IFN + rib	19.67	0.99	287,305	-123,446	dominant

^a: 折現率 3%

^b: 單位: NTD

^c: 單位: NTD/QALY

表三十三、模式模擬之結果 – 慢性 C 型肝炎以長效型干擾素合併 ribavirin 治療之次族群分析

Age	Incremental ^a QALY	Incremental costs ^{a b}	ICER ^c
40	0.99	-123,446	dominant
50	0.64	-5,940	Dominant
60	0.16	2,858	dominant

^a: 折現率 3%

^b: 單位: NTD

^c: 單位: NTD/QALY

表三十四、各醫院參與研究 C 型肝炎病人數

醫院別	病人數 (%)
高雄長庚醫院	338 (25.6%)
彰化基督教醫院	268 (20.3%)
林口長庚醫院	219 (16.6%)
嘉義長庚醫院	212 (16.0%)
臺大醫院	125 (9.5%)
彰化秀傳醫院	103 (7.8%)
國泰醫院	54 (4.0%)
總計	1319 (100%)

表三十五、病人基本資料

變項	平均值 (標準差) 或 病例數 (%)
性別	
男性	781 (59.2%)
女性	538 (40.8%)
年齡(歲)	53.6±11.3
<30	46 (3.5%)
30-39	95 (7.2%)
40-49	307 (23.3%)
50-59	435 (33.0%)
60-69	357 (27.0%)
≥70	79 (6.0%)
體重(公斤) (n=1003)	65.7±10.9
肝纖維化分數 (n=1301)	
F1	118 (9.1%)
F2	526 (40.4%)
F3	330 (25.4%)
F4	327 (25.1%)
肝發炎分數 (HAI) (n=877)	6.8±3.1
過去是否有用藥	
否	1209 (91.7%)
是	110 (8.3%)
甲型長效干擾素	
2a	742 (56.3%)
2b	565 (42.8%)
治療中變更	12 (0.9%)
治療中斷	
否	1213 (92.0%)
是	106 (8.0%)
治療延長	
否	1185 (89.8%)
是	134 (10.2%)
病毒基因型 (n=1055)	
1	

1a	21 (2.0%)
1b	18 (1.7%)
2	595 (56.4%)
2a	17 (1.6%)
2a2c	142 (13.5%)
2b	127 (12.0%)
3	113 (10.7%)
6	2 (0.2%)
混合型	7 (0.7%)
	13 (1.2%)
病毒濃度(IU/ml) (n=773)	
<200,000	587 (75.9%)
≥200,000	186 (24.1%)
白血球($10^3/\text{mm}^3$) (n=1193)	5.6±1.7
<4	165 (13.8%)
4-10	1013 (84.9%)
>10	15 (1.3%)
血色素(g/dL) (n=1245)	14.3±1.6
<13.5 (男)	84/707 (11.9%)
<12 (女)	59/499 (11.8%)
血小板($10^3/\text{mm}^3$) (n=1208)	164±58
<150	528 (43.7%)
AST(U/L) (n=1279)	111±69
ALT(U/L) (n=1291)	169±111
<80	137 (10.6%)
80-160	652 (50.5%)
>160	502 (38.9%)
Total bilirubin(mg/dl) (n=1195)	0.94±0.48
>2	31 (2.6%)
Cr(mg/dl) (n=1136)	1.0±0.5
>1.5	11 (0.97%)
Free T4(ng/dl) (n=1095)	1.27±2.20
<0.7	13 (1.2%)
0.7-2.0	1067 (97.4%)
>2.0	

	15 (1.4%)
TSH (mIU/ml) (n=1105)	2.1±5.2
<0.4	38 (3.4%)
0.4-5	1035 (93.7%)
>5	32 (2.9%)

表三十六、接受長效甲型干擾素-2a 與甲型長效干擾素-2b 病人之比較

變項	甲型長效干擾素 2a	甲型長效干擾素 2b	p-value
	n=742	n=565	
年齡(歲)	53.4±11.7	53.7±10.9	0.683
性別(男/女)	452/290	322/243	0.085
體重(公斤)	66.1±11.3	65.2±10.5	0.179
過去有用藥	48 (6.5%)	61 (10.8%)	0.004
基因型-1	369/613 (60.2%)	270/445 (60.7%)	0.463
肝硬化	167/733 (22.8%)	156/559 (27.9%)	0.021
肝發炎分數	6.4±3.2	7.6±2.7	<0.001
肝纖維化分數	2.6±1.0	2.7±1.0	0.066
白血球($10^3/\text{mm}^3$)	5.6±1.6	5.6±1.7	0.988
嗜中性球(mm^3)	2974±1210	2906±1117	0.330
血色素(g/dL)	14.4±1.5	14.2±1.7	0.009
血小板($10^3/\text{mm}^3$)	167±58	160±58	0.040
AST(U/L)	110±69	114±68	0.295
ALT(U/L))	165±105	173±117	0.200
T-bil(mg/dl)	0.9±0.4	1.0±0.6	0.171
Cr(mg/dl)	1.0±0.3	1.0±0.7	0.641
FT4(ng/dl)	1.3±2.8	1.2±0.9	0.727
TSH(mIU/ml)	2.1±6.6	1.9±1.9	0.470

表三十七、病人治療中斷原因之分析

	Total (N=1307)	長效干擾素 2a (N=742)	長效干擾素 2b (N=565)
變項	n (%)	n (%)	n (%)
治療中斷	104 (8.0)	49 (6.6)	55 (9.7)
肝臟疾病相關	6	3	3
肝功能失償	3	1	2
肝癌	3	2	1
虛弱倦怠	15	2	13
頭痛頭暈			
感染	9	5	4
精神疾病	7	3	4
血球異常	6	3	3
皮膚眼睛	2	2	0
其他	7	4	3
未說明清楚	52	27	25
死亡或病危	7 (0.5%)	4 (0.5%)	3 (0.5%)
出血性中風	2	1	1
感染, 敗血症	4	3	1
肝衰竭	1	0	1

表三十八、比較 naïve 病人接受長效甲型干擾素-2a 與-2b 引起血液相關副作用

變項	甲型長效干擾素 2a	甲型長效干擾素 2b	p-value
	n=694	n=504	
白血球治療前(mm ³)	5680±1640	5675±1680	0.909
白血球下降比率			
治療三個月	-43.2±21.1 (%)	-38.8±21.8 (%)	0.001
治療結束	-43.7±20.4 (%)	-39.6±22.1 (%)	0.003
白血球結束後六個月	5050±2310	5060±2320	0.969
嗜中性球治療前(mm ³)	2981±1214	2910±1140	0.350
嗜中性球下降比率			
治療三個月	-42.1±32.5 (%)	-36.8±43.8 (%)	0.029
治療結束	-39.8±37.6 (%)	-31.8±48.5 (%)	0.005
嗜中性球結束後六個月	2954±1292	2962±1399	0.930
血小板治療前(10 ³ /mm ³)	168±59	160±58	0.027
血小板下降比率			
治療三個月	-22.2±29.6 (%)	-17.1±21.1 (%)	0.002
治療結束	-18.9±39.2(%)	-13.6±36.7 (%)	0.031
血小板結束後六個月	169±60	166±60	0.372

表三十九、比較 naïve 病人接受甲型長效干擾素-2a 與-2b 病毒反應以及生化反應

變項	甲型長效干擾素 2a	甲型長效干擾素 2b	p-value
	n=694	n=504	
SVR rate (n=690)*	276/395 (69.9%)	199/295 (67.5%)	0.276
AST≤40 U/L			
治療三個月	315/659 (47.8%)	273/473 (57.7%)	0.001
治療結束	334/631 (52.9%)	277/442 (62.7%)	0.001
結束後六個月	380/533 (71.2%)	232/357 (65.0%)	0.028
ALT≤40 U/L			
治療三個月	354/672 (52.7%)	304/475 (64.0%)	<0.001
治療結束	377/643 (58.6%)	302/445 (67.9%)	0.001
結束後六個月	371/539 (68.8%)	234/360 (65.0%)	0.130

*排除延長治療病人 106 位, 690 病人有 SVR data