

愛滋長效治療針劑對我國愛滋感染者之治療效益評估

成果報告

成果歸屬計畫名稱：112 年度新興藥品及醫療器材法規諮詢輔導與法規科技評估

執行單位：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

中華民國 112 年 12 月

* 本研究報告僅供參考，不代表相關主管單位意見。

* 本研發成果歸屬國有，經相關主管單位同意公開於網站，利用時請註明出處。

目 錄

壹、 摘要及關鍵字.....	1
貳、 報告本文.....	2
一、 研究背景.....	2
二、 研究目的.....	6
三、 研究方法.....	7
(一) 臨床效益文獻回顧與探討	7
(二) 經濟評估.....	8
(三) 專家與病友團體諮詢	14
四、 研究結果.....	15
(一) 文獻回顧.....	15
(二) 主要醫療科技評估組織報告	44
(三) 病友、病友團體代表與專家諮詢	69
(四) 成本效益分析.....	79
五、 討論與建議.....	91
六、 結論.....	98
參、 預期成果效益.....	99
一、 量化效益.....	99
二、 質化效益.....	99
肆、 參考文獻.....	100
伍、 附 件.....	105

表目錄

表一、抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範第一線推薦處方[7].....	3
表二、長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療之臨床療效文獻搜尋條件	7
表三、長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療之成本效益文獻搜尋條件	9
表四、成本效益模型之參數及來源.....	13
表五、ATLAS 病人族群特徵	17
表六、ATLAS 療效結果	18
表七、ATLAS 安全性結果	19
表八、ATLAS-2M 受試者族群特徵	21
表九、ATLAS-2M 主要療效結果	22
表十、ATLAS-2M 主要安全性結果	23
表十一、FLAIR 受試者族群特徵	26
表十二、FLAIR 主要療效結果	27
表十三、FLAIR 主要安全性結果	28
表十四、研究病人族群特徵與治療滿意度.....	40
表十五、複方口服藥品加權計算表.....	51
表十六、主要醫療科技評估組織之成本效益分析綜整.....	68
表十七、目標族群之性別及年齡分布	79
表十八、目標族群之 CD4 細胞計數分布	80
表十九、CD4 細胞計數之每週期（每月）轉移機率	81
表二十、療效參數.....	82
表二十一、ADEs 發生率（每月）	84
表二十二、CD4 細胞計數的效用值分布	85
表二十三、年齡相關之平均效用值[59].....	86
表二十四、成本參數（每月）	87
表二十五、成本效益基礎分析結果.....	88

圖目錄

圖一、本國籍感染人類免疫缺乏病毒者趨勢圖.....	3
圖二、模型架構：馬可夫混合決策樹模型.....	12
圖三、病人對長效針劑的接受度與適當性評分結果.....	32
圖四、醫療機構人員對長效針劑的接受度、適當性與可行性評分結果	34
圖五、長效針劑相對於第一線口服 ART 之龍捲風圖.....	89
圖六、長效針劑相對於第一線口服 ART 之 ICER 散布圖.....	90

壹、摘要及關鍵字

目的：Cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑對病毒量達抑制之對象只要每兩個月施打一次，其治療成效不劣於口服複方藥品，可減少每日服藥負擔。然而長效針劑之價格高於口服藥品，故本計畫主要目的為尋找適合施打針劑且符合成本效益之族群，以達到 HIV 治療目標並協助有限資源合理分配。

方法：運用文獻回顧探討現有愛滋長效針劑之療效、安全性與成本效益研究成果，以及對於適用族群之討論。此外，亦同時透過諮詢相關領域專家與病友團體代表，了解相關團體對我國愛滋治療選項及 95-95-95 目標的看法與建議，並參考文獻與訪談結果，評估長效針劑運用在愛滋感染者的成本效益。

結果：臨床試驗顯示，長效針劑在每兩個月注射與每個月注射的比較、以及長效針劑每個月注射與口服藥品比較，療效均達不劣性結果，安全性方面在排除注射部位反應後，其他不良反應發生率在不同試驗組間亦無統計上顯著差異。成本效益方面，在長效針劑現行建議價格下，相較於第一線口服 ART，長效針劑之 ICUR 為 3,292,439 元/QALY gained，在 1 至 3 倍人均 GDP 下不具成本效益。對於可能適用長效針劑族群，彙整病友及專家意見，針對病毒量已達抑制者，長效針劑可能好處為改善心理負擔進而提升生活品質，但難以將其量化，且須個案評估才能判別適用對象；而針對病毒量未達抑制者，雖然長效針劑被期待可提升用藥配合度進而提升治療效益，但因亦需個案評估判別適用者，故即使仍有機會提供誘因提升服藥率及病毒測不到比率，但預期邊際效益有限。參考臨床試驗設計、臨床專家意見，用藥配合度佳者仍為優先建議對象。

政策應用建議：由於用藥配合度佳者仍為優先建議對象，此情境下長效針劑可提供之治療效益有限，故考量成本效益與財務可負擔性下，建議協議長效針劑價格至可接受之程度。

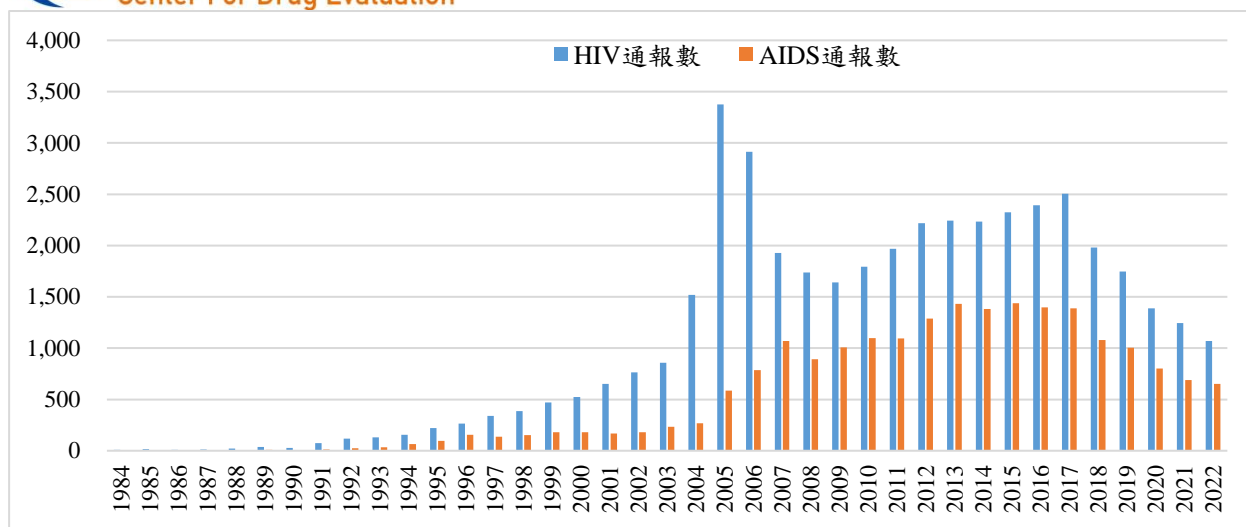
關鍵字：抗反轉錄病毒療法、長效針劑、成本效益、用藥配合度、病友意見

貳、報告本文

一、研究背景

自 1984 年我國出現第一例人類免疫缺乏病毒（Human immunodeficiency virus, HIV）感染個案起，至 2022 年底止已累積超過 4 萬例感染個案，後天免疫缺乏症候群（Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）發病案例亦已超過 2 萬例（圖一）。根據統計報告，HIV 傳染的主要風險因子包括異性間不安全性行為、男男間不安全性行為、注射藥癮、接受輸血以及母子垂直感染[1]。

面對 HIV 疫情，我國政府陸續於 1985 年將 AIDS 列為報告傳染病，1990 年將 AIDS 列為其他法定傳染病，並進一步於 2008 年增列「人類免疫缺乏病毒」為第三類傳染病，作為長期推動各類愛滋防治、篩檢與治療政策的法源依據[2]。治療相關措施方面，我國也積極引進相關治療與預防藥物，包括自 1997 年免費提供高效能抗愛滋病毒治療（highly active antiretroviral therapy, HAART，俗稱雞尾酒療法）、2007 年通過立法由公費補助人類免疫缺乏病毒有關之檢驗、預防及治療[3]、2017 年健保首將三合一複方藥物納入給付[4]、2016 年推動暴露愛滋病毒前預防性投藥（Pre-exposure prophylaxis, PrEP）前驅計畫[5]以及 2008 年起補助職業暴露愛滋病毒後預防性投藥（Post-Exposure Prophylaxis, PEP）[6]。在防治、篩檢與治療政策均積極落實的情況下，我國感染通報案例數自 2017 年以後呈現明顯下降趨勢，從 2,053 人下降至 2022 年的 1,069 人 [1]。



圖一、本國籍感染人類免疫缺乏病毒者趨勢圖

為兼顧治療品質及費用，疾病管制署自 2012 年 6 月 1 日起實施「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」（以下簡稱處方使用規範）方案，處方使用規範也隨著新的藥物引進，參考國際重要治療指引和國內預算及藥價調整情形，適時更新，臨床醫師處方時必須遵循處方使用規範。此類複方藥物服用方便、治療前不需要先進行抗藥檢測，同時可以迅速有效地抑制病毒複製。另依據處方使用規範規定，若醫師評估感染者需開立高於 13,200 元/月藥費之抗病毒處方，須經專業審查通過才能使用，以達到控制藥費之效果[7, 8]。根據處方使用規範，目前疾病管制署共推薦 4 種三合一口服藥以及 1 種二合一口服藥做為第一線推薦處方，並建議另一種二合一口服藥作為病毒量達穩定抑制感染者的轉換選項（表一）[7]。完整處方使用規範請參考附件一。

表一、抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範第一線推薦處方[7]

作用機轉組合 ¹	成分內容（商品名）
2NRTIs + NNRTI	TAF/FTC/RPV (Odefsey [®])、TDF/3TC/DOR (Delstrigo [®])
2 NRTIs + INSTI	ABC/3TC/DTG (Triumeq [®])、TAF/FTC/BIC (Biktarvy [®])

¹ NRTI，核苷酸反轉錄酶抑制劑；NNRTI，非核苷酸反轉錄酶抑制劑；INSTI，嵌合酶抑制劑

作用機轉組合 ¹	成分內容 (商品名)
NRTI + INSTI	DTG/3TC (Dovato [®])
NNRTI + INSTI	DTG/RPV (Juluca [®])*

*:病毒量達穩定抑制感染者的轉換選項

2014 年聯合國愛滋病規劃署 (UNAIDS) 首次針對愛滋治療與防治提出 90-90-90 目標，希望在 2020 年時達到 90% 感染者能得知自己感染、90% 感染者服用抗病毒藥物治療、90% 接受抗病毒治療者達到病毒量有效抑制的目標 [9]。在衛生主管機關積極推動預防、篩檢與治療措施之下，2021 年我國之成果為 90-94-95，不僅較全球的成果 85-88-92 更佳，也超前 UNAIDS 擬定的目標 [10]。為呼應聯合國永續發展目標 (Sustainable Development Goals, SDGs) 之「2030 年消除愛滋」全球願景，並響應 UNAIDS 提出「愛滋三零」目標及訂定全球新增感染數目標值在 2030 年下降至 20 萬人、愛滋治療及防治目標 95-95-95，疾病管制署自 2022 年起推動「2030 年消除愛滋第一期計畫」(2022 年至 2026 年)，目標進一步降低我國愛滋發生數及發生率，提供國人安全無虞之生活環境 [11]。

在我國衛生主管機關持續引進國際治療指引之第一線處方下，目前大多數感染者均可接受每天一顆之複方藥物治療。然愛滋治療技術日新月異，國外不斷發展愛滋新藥，現已發展出愛滋治療之長效針劑，並取得食品藥物管理署之藥品許可證 [12]。臨床試驗結果顯示針對病毒量已達抑制之對象，長效針劑只要每兩個月施打一次，就可持續維持病毒量測不到之狀態，其治療成效不劣於現行每日一顆之口服藥品，且可能減少用藥配合度 (adherence) 的疑慮 [13]。

目前國際上研發的愛滋長效治療劑型中，藥品組合 cabotegravir (Vocabria[®]) 併用 rilpivirine (Rekambys[®]) 已在我國上市用於治療體內病毒量已經獲得穩定抑制的 HIV-1 感染症成人病人 [12]。另外還有獲多國主管機關核准之 ibalizumab (Trogarzo[®])，利用抗體與 CD4 結合，抑制 HIV 進入細胞，可以每

月注射一次的頻率用於治療具多重抗藥性 HIV 感染症病人[14]；以及獲得美國食品藥物管理局核准，同樣用於多重抗藥性 HIV 感染症病人，最長可每 6 個月注射一次的 lenacapavir (Sunlenca[®])[15]。考量取得我國上市許可之前提，本研究後續所稱之長效針劑是指 cabotegravir (Vocabria[®]) 併用 rilpivirine (Rekambys[®]) 治療，適用於病毒量已經獲得穩定抑制的 HIV-1 感染症成人病人。

根據疾病管制署統計，目前我國感染者服藥率已達 95%，且 95% 服藥病人的病毒量亦達抑制狀態[16]。然政府預算及健保資源有限，而長效針劑之價格明顯高於口服藥品，且亦可能有藥物交互作用或衍生抗藥性等議題需要考量，故本研究希望能夠找到適合施打針劑且符合成本效益之族群，透過合宜的資源配置，提高感染者服藥率及穩定病毒量測不到狀態，以達到 95-95-95 之目標。

二、 研究目的

本研究以政策決策者之需求為導向，以愛滋長效針劑之治療效益作為主題執行政策研究，研究目的如下：

- (一) 透過蒐集國際文獻及既有醫學證據，瞭解引進長效針劑治療我國 HIV 感染者可能之利弊得失問題（如抗藥性等）。
- (二) 蒐集資料以探討哪些對象適合接受長效針劑，評估長效針劑運用在 HIV 感染者的成本效益。
- (三) 了解我國病友與醫療照護者在推進 95-95-95 目標時可能遇到的限制與建議。

三、 研究方法

本研究擬利用文獻回顧探討現有愛滋長效針劑之療效、安全性與成本效益研究成果，以及對於適用族群之討論。此外，亦同時透過諮詢相關領域專家與病友團體代表，了解相關團體對於我國愛滋治療選項以及 95-95-95 目標的看法與建議。並參考文獻搜尋與訪談結果，進一步挑選適合的健康經濟學方法，評估長效針劑運用在 HIV 感染者的成本效益，並就不同族群進行情境分析。

(一) 臨床效益文獻回顧與探討

臨床效益評估方面，本研究先於加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）、澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）及英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）等醫療科技評估組織網站搜尋愛滋長效針劑相關之評估報告，瞭解各醫療科技評估組織對於愛滋長效針劑之給付建議及相關臨床效益評估結果。

並於 PubMed、Embase、Cochrane Library 以及 Airiti Library 華藝線上圖書館等科學期刊電子資料庫，以 PICOS 方法設定文獻搜尋條件，搜尋符合本次目標病人群（population）、介入方法（intervention）、對照品（comparator）、測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），並以愛滋長效針劑等關鍵字搜尋相關臨床療效安全性研究。搜尋條件如表二。

表二、長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療之臨床療效文獻搜尋條件

Population	human immunodeficiency virus
Intervention	long-acting injection、Cabotegravir plus rilpivirine
Comparator	未設限
Outcome	未設限

Study design	Randomize controlled trials, Systematic reviews, Meta-analysis
---------------------	--

此外，由於感染者必須耐心持續服藥才能控制病情，不規則服藥會導致 HIV 病毒產生抗藥性，造成日後治療的困難，而每兩個月施打一次的長效針劑，治療成效不劣於現行每日一顆之口服藥品，且可降低每日服藥負擔，有提高用藥配合度的可能性，然而影響用藥配合度的因子眾多，僅改變治療模式是否可提升用藥配合度進而改善達病毒量抑制之病人比率，仍具有不確定性，因此本研究亦進行文獻搜尋，彙整可能影響用藥配合度的因子。

(二) 經濟評估

經濟評估主要分為兩大項目，第一為長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療的成本效益文獻蒐集，包括主要醫療科技評估組織的成本效益評估報告及電子資料庫文獻，第二為執行長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療的成本效用分析 (cost-utility analysis)。

1. 文獻搜尋

(1) 主要醫療科技評估組織報告

本研究於主要醫療科技評估組織官方網站，如加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等，以關鍵字「cabotegravir」、「rilpivirine」搜尋相關醫療科技評估報告；並輔以其他醫療科技評估組織報告，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

(2) 電子資料庫相關文獻

為瞭解長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療之成本效益，本研究以下列 PICOS 作為搜尋條件，其搜尋條件整理如表三：

表三、長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療之成本效益文獻搜尋條件

Population	human immunodeficiency virus
Intervention	long-acting injection、route of administration、treatment process、treatment modalities
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost effectiveness analysis、cost utility analysis、cost consequence analysis、cost benefit analysis、cost minimization analysis、cost studies、cost analysis、economic

依照上述之 PICOS 於 2023 年 2 月 6 日止，透過 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 電子資料庫進行搜尋，文獻蒐集記錄參見附件三。

2. 成本效益分析

(1) 研究目的及問題

相對於現行每日口服抗反轉錄病毒療法（antiretroviral therapy, ART），每兩個月注射一次長效針劑可降低每日服藥負擔，但長效針劑有價格較高、改變照護模式、衍生抗藥性等議題，且是否可改善 HIV 感染者的用藥配合度及生活品質仍具有不確定性，故本次研究問題為探討「針對病毒量已達抑制之 HIV 感染者，長效針劑納入給付是否具有成本效益」。

(2) 目標族群

根據 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之許可適應症，目標族群為已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL），且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人 HIV-1 感染者。另外，HIV 治療目前面臨的挑

戰是使原本未治療或中斷治療者，能穩定接受治療並持續達病毒抑制狀態，故本研究擬根據文獻探討、諮詢相關領域專家與病友團體代表之意見，視可取得之參數調整經濟模型之目標族群，針對無法或不願意接受口服 ART、但願意接受每兩個月注射之 HIV 感染者為對象進行評估。

(3) 介入策略與比較策略

介入策略為 cabotegravir 600 mg 併用 rilpivirine 900 mg 長效針劑，每 2 個月肌肉注射一次（起始注射前，可選擇是否納入口服導入：每日 cabotegravir 30 mg 併用 rilpivirine 25 mg，共計 1 個月）。比較策略為疾管署「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」第一線推薦處方²及 DTG/RPV (Juluca[®])³，均為口服給藥，每日一錠。

(4) 評估觀點

本研究採用付費者觀點 (payer's perspective)，包含疾管署（感染者開始服藥 2 年內之藥費由疾管署編列預算支應）及健保署（感染者自開始服藥 2 年後之藥費由健保給付）。

(5) 評估期間、週期、折現

以穩定接受口服 ART 且 HIV 病毒量已達抑制為起點，分析至個案死亡，評估期間為終生，循環週期為 1 個月。療效指標及成本均以每年 3% 折現。

(6) 分析指標

A. 療效評估指標：生命年 (life year, LY)、經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)。

² TDF/FTC/EFV (Atripla[®])、ABC/3TC/DTG (Triumeq[®])、TAF/FTC/BIC (Biktarvy[®])、TAF/FTC/RPV (Odefsey[®])、TDF/3TC/DOR (Delstrigo[®])、DTG/3TC (Dovato[®])。

³ Juluca[®]之臨床地位是針對現行抗反轉錄病毒處方治療劑量維持穩定且達到病毒學抑制效果(HIV-1 RNA<50 copies/mL)持續至少六個月之 HIV-1 感染症成人病人，替代其現行抗反轉錄病毒處方治療。

- B. 經濟評估指標：直接醫療成本，包括 ART 藥費、門診費用、給藥費用、愛滋事件（AIDS-defining event, ADEs）相關醫療費用。
- C. 成本效益指標：主要評估指標為遞增成本效用比值（incremental cost-utility ratio, ICUR），次要評估指標為遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER），相較於對照策略（口服 ART，簡稱 c），介入策略（長效針劑，簡稱 i）增加一單位 QALY、增加一單位 LY，需要的額外成本。計算公式如下：

$$\text{ICUR} = (\text{成本}_i - \text{成本}_c) / (\text{QALY}_i - \text{QALY}_c)$$

$$\text{ICER} = (\text{成本}_i - \text{成本}_c) / (\text{LY}_i - \text{LY}_c)$$

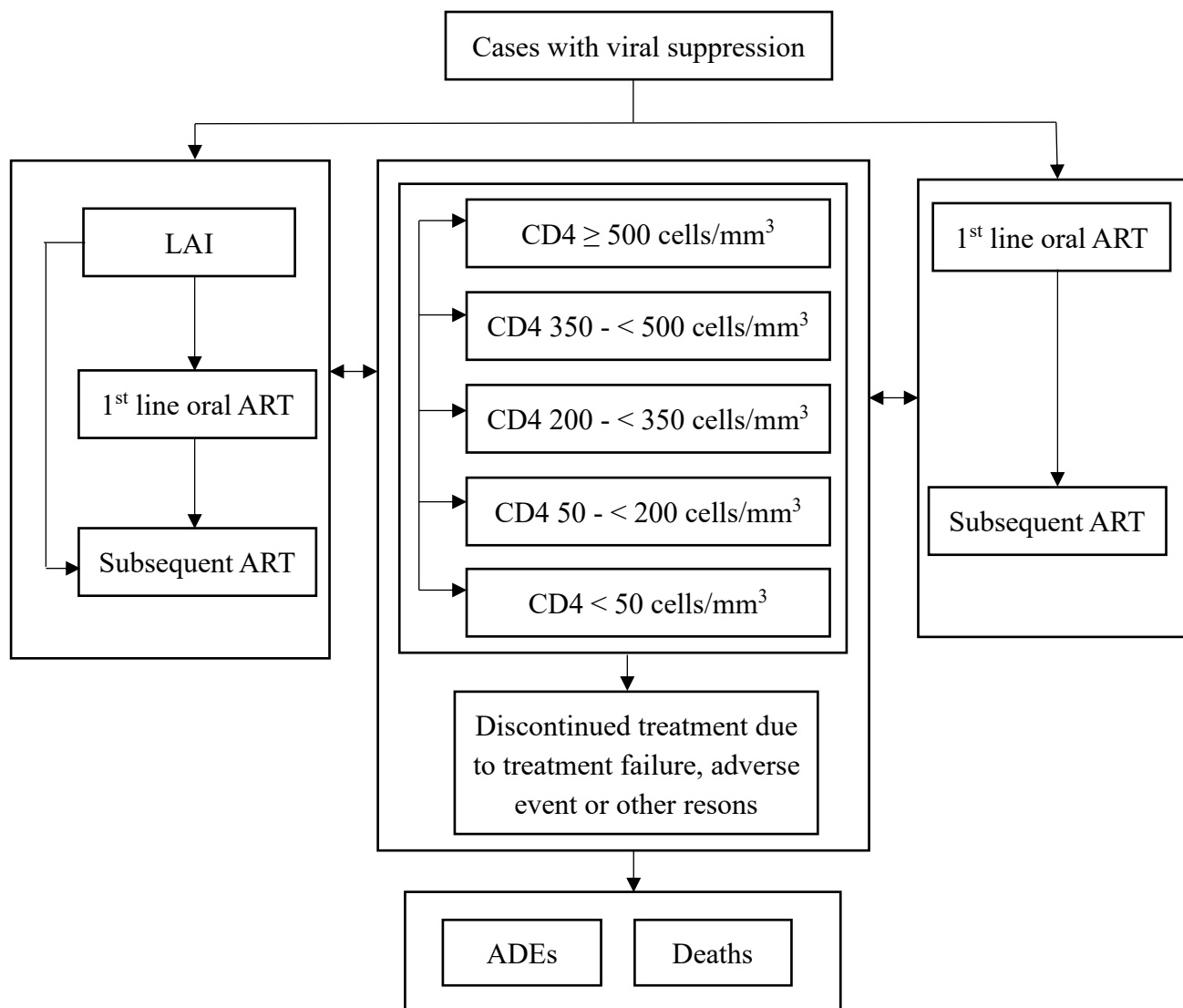
(7) 模型架構

參考 HIV 治療相關的經濟模型，本研究採用馬可夫（Markov）混合決策樹模型⁴（參見圖二）並以微模擬（microsimulation）方式分析。決策樹用於模擬治療線別（包括第一線治療及後線治療⁵），目標族群接受第一線治療（介入策略或比較策略）後進入馬可夫模型，其以 CD4+細胞計數模擬五種健康狀態，病人持續接受第一線治療直到更換治療：接受介入策略者，若需更換治療且仍有第一線口服 ART 可選用，會先轉用第一線口服 ART⁶，再由第一線口服 ART 進入後線治療，若使用介入策略後需換藥至第一線口服 ART 以外之治療，則直接進入後線治療；接受比較策略者，若需換藥至第一線口服 ART 以外之治療即進入後線治療。進入後線治療者，設定持續接受治療直至死亡（absorbing state）。在這些健康狀態中，病人依據 CD4+細胞計數狀態發生 ADEs。

⁴ HIV 為傳染性疾病，但本研究之目標族群已達病毒量有效抑制，雖然後續可能發生治療失敗或病毒反彈等結果，但絕大多數病人於模型中（終生）應不具有傳染力，故本研究採用靜態模型（static）。

⁵ 在我國治療規範下，第一線治療即為疾管署規範的第一線口服單顆藥物。健保資料庫分析顯示 2021 年使用第一線治療者（包含 Genvoya[®]及 Complera[®]，雖然此兩項藥品現因價格關係作為第二線用藥，但過去曾作為第一線治療藥物，臨床專家表示目前主要使用者為之前作為第一線用藥繼續使用的病人）約占整體 HIV 用藥者之 93%，考量第二線單顆藥物（如 Symtuza[®]）及多顆藥物治療組合所占比例甚小，且 HIV 感染者會因抗藥性、副作用、藥物交互作用、共病症等原因，使每位病人的治療路徑具有異質性，故將第一線治療後之用藥，合併為後線治療。

⁶ 參考臨床專家意見，若因耐受性等原因需更換治療，可轉回使用原來的第一線口服 ART。



圖二、模型架構：馬可夫混合決策樹模型

(8) 參數建置

本模型之參數來源包括相關文獻、公開統計資料、健保資料庫 (NHIRD_MOHW)⁷分析、諮詢專家意見等。相關參數及來源整理如表四。

⁷ 衛生福利部衛生福利資料科學中心

表四、成本效益模型之參數及來源

項目	資料來源
人口分布特性	
性別及年齡分布	健保資料庫
CD4 細胞計數	相關文獻
臨床參數	
長效針劑轉移至後線治療機率	健保資料庫
第一線口服 ART 轉移至後線治療機率	健保資料庫
長效針劑轉移至第一線口服 ART 機率	相關文獻
CD4 細胞計數間的轉移機率	相關文獻
ADEs 發生率	相關文獻
ADEs 死亡率	相關文獻
自然死亡率	公開統計資料
效用值	
CD4 細胞計數的效用值	相關文獻
治療相關的效用值	相關文獻
年齡相關的效用值	相關文獻
成本參數	
介入策略	2023 年 6 月共擬會議資料
比較策略	健保支付價、健保資料庫
後續治療	健保支付價、健保資料庫
門診費用	醫療服務給付項目及支付標準、 專家意見
給藥費用	
ADEs 費用	相關文獻

(9) 敏感度分析

- A. 情境分析：本研究依據署方需求，在專家與病友團體諮詢後，若獲得可能適用長效針劑（例如無法或不願意接受口服 ART、但願意接受每兩個月注射之 HIV 感染者）族群，進行情境分析。
- B. 單因子敏感度分析 (one-way sensitivity analysis)：針對模型中重要參數，參考文獻及健保資料庫分析，進行單因子敏感度分析。
- C. 機率敏感度分析 (probability sensitivity analysis)：以參數的機率分布執行蒙地卡羅方法 (Monte Carlo simulation) 進行機率敏感度分析，探討模型中各參數不確定性對於成本效益分析結果之影響。

(10) 使用軟體

本研究以 TreeAge Pro (Healthcare Version) 2023 建構模型及執行分析。

(三) 專家與病友團體諮詢

受限於目前愛滋長效治療針劑使用經驗較少，在發表的臨床實證研究結果可能有限，因此本研究預計諮詢專家瞭解我國現行治療模式以及長效針劑在臨床治療上的角色與定位；並透過諮詢病友團體代表，以健保署新藥及新醫材病友意見分享平台的意見蒐集範疇，了解感染者的治療經驗、治療需求以及對於長效針劑的期待等議題；另外，本研究亦將就如何提高感染者服藥比率及提高服藥者病毒量受控制比率等愛滋防治議題提出諮詢。

四、 研究結果

(一) 文獻回顧

1. 臨床效益

根據關鍵字分別於 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 進行搜尋，搜尋策略如附件二，共搜尋到 382 篇文獻，排除 95 篇重複文獻後，進一步透過標題與摘要篩選，排除與本研究主題無關或研討會投稿摘要之文獻。最終共納入以 3 項臨床試驗 ATLAS、ATLAS-2M 與 FLAIR 研究結果發表之 9 篇文獻。

除主要臨床試驗結果以外，為了解愛滋長效針劑實際用於臨床環境時所需的軟體調整以及病人與醫護人員的使用心得，本報告亦納入 ViiV 藥廠在美國贊助了 1 項研究 CUSTOMIZE。

以下就 ATLAS、ATLAS-2M、FLAIR 試驗，以及 CUSTOMIZE 研究進行重點整理。

(1) ATLAS[17, 18]

ATLAS 是一項多國多中心隨機分派開放性對照第三期臨床試驗，其研究目的為呈現每月肌肉注射一次 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的療效安全性與現有主要第一線 HIV-1 口服治療選項具有不劣性。主要納入條件為 18 歲以上 HIV-1 感染者、現有抗病毒藥物治療已持續 6 個月以上且無發生抗藥性病史、在篩選時以及篩選前 6 至 12 個月的檢驗中病毒量皆已獲得抑制(HIV-1 RNA 病毒之病毒負荷量小於 50 copies/mL)。受試者在進入試驗前使用的口服藥品組合，應符合 2 種 NRTI 併用 INSTI、NNRTI、增強型 PI⁸或 azatanavir。主要排除條件則包括 B 型肝炎、曾經病毒學抑制失敗、具有 INSTI 或 NNRTI 抗藥性、篩選前 6 個月內曾經換過治療處方或中斷用藥 1 個月以上。

⁸ PI，蛋白酶抑制劑

受試者以一比一的比例隨機分派至口服組與針劑組，隨機分派亦同時按照口服藥品的骨幹成分 NRTI 以外的第三種成分以及出生性別進行分層。口服組的受試者延續使用原有藥物治療，而針劑組的受試者則先接受每日一次 cabotegravir 30 毫克併用 rilpivirine 25 毫克的口服藥品導入治療，4 週後確認沒有安全性疑慮後接受 900 毫克 rilpivirine 併用 600 毫克 cabotegravir 肌肉注射，之後每 4 週進行一次 600 毫克 rilpivirine 與 400 毫克 cabotegravir 肌肉注射直到 52 週。52 週後，受試者可選擇進入延續性試驗，口服組的受試者也可以選擇轉換至長效針劑治療，此外所有受試者均可選擇進入 ATLAS-2M 試驗。主要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒之病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的受試者人數百分比，關鍵次要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的受試者人數百分比，其他指標包括分派分層的次族群病毒量檢測結果、病毒學抑制失敗⁹的人數、病毒學抑制失敗案例中病毒的基因型與表現型、CD4+淋巴球計數、不良事件、實驗室檢驗異常與相關的試驗中斷。試驗另外於 22 週以及 44 週時以 HIV 治療滿意度問卷（HIV treatment satisfaction questionnaire, HIVTSQs）以及 48 週時以單題選擇長效針劑或口服治療的問題收集病人意見。此試驗為一項不劣性試驗，其檢驗標準為長效針劑組與口服組的主要療效指標結果之 95%信賴區間上限少於 6%。

2016 年 10 月至 2018 年 5 月之間共有 618 名受試者接受隨機分派，308 人進入長效針劑組。受試者年齡中位數為 42 歲，CD4+淋巴球計數高於 500 顆/mm³ 者佔 74%，進入試驗前接受藥物治療的時間長度中位數為 4.3 年，族群特徵如表五。93%受試者完成 52 週的治療，長效針劑組中 98%的藥品注射均能在規範時間內完成，7 人（2%）透過口服藥品補償錯失或延誤的注射劑量，服用時間介於 4 天至 29 天之間。

⁹ 連續兩次檢測 HIV-1 RNA 病毒負荷量超過 200 copies/mL。

表五、ATLAS 病人族群特徵

項目	長效針劑組 (n=308)	口服藥品組 (n=308)	整體受試者 (N=616)
年齡中位數，歲(範圍)	40 (21 至 74)	43 (18 至 82)	42 (18 至 82)
出生性別女性，人(%)	99 (32)	104 (34)	203 (33)
CD4+淋巴球計數，人(%)			
<350/mm ³	23 (7)	27(9)	50 (8)
350 至 499/ mm ³	56 (18)	57 (19)	113 (8)
>500/ mm ³	229 (74)	224 (73)	453 (74)
ART 治療期間中位數，月(範圍)	52 (7 至 222)	52 (7 至 257)	52 (7 至 257)
ART 第三種成分作用機轉			
NNRTI	155 (50)	155 (50)	310 (50)
INSTI	102 (33)	99 (32)	201 (33)
PI	51 (17)	54 (18)	105 (17)

ART, 抗反轉錄病毒藥物治療

經過 48 週治療後，HIV-1 RNA 病毒負荷量高於 50 copies/mL 的受試者百分比在長效針劑組與口服組分別為 1.6% (5 人) 與 1.0% (3 人)，校正後百分差為 0.6% (95%信賴區間[95%CI]-1.2 至 2.5)；關鍵次要療效指標 HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的受試者百分比分別為 92.5%與 95.5%，校正後百分差-3.0% (95%CI -6.7 至 0.7)，療效結果如表六。按試驗計畫書設計，長效針劑達到不劣於口服藥品的療效，分層分析亦顯示長效針劑在不同的次族群均能達到不劣於口服藥品的療效。此外，長效針劑組中有 18 人 (5.8%) 48 週時的病毒量未知，包括 11 人 (3.6%) 因死亡或其他不良事件退出試驗以及 7 人 (2.3%) 因其他原因退出試驗；口服組則有 11 人 (3.6%) 未知，因死亡或其他不良事件退出以及因其他原因退出者分別為 5 人(1.6%)與 6 人(1.9%)。

表六、ATLAS 療效結果

結果	長效針劑組 (n=308)	口服組 (n=308)	差值 (95% CI)	校正後差值 (95% CI)
HIV-1 RNA				
≥50 copies/mL	5 (1.6%)	3 (1.0%)	0.6 (-1.1 至 2.4)	0.6 (-1.2 至 2.5)
<50 copies/mL	285 (92.5%)	294 (95.5%)	-2.9 (-6.7 至 0.8)	-3.0 (-6.7 至 0.7)
病毒量未知	18 (5.8%)	11 (3.6%)		-
主要療效指標次族群分析				
男性	3/209 (1.4%)	3/204 (1.5%)	0.0 (-3.0 至 2.9)	-
女性	2/99 (2%)	0/104	2.0 (-1.7 至 7.1)	-
第三種成分機轉				
NNRTI	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)	1.9 (-1.3 至 5.9)	-
INSTI	0/102	2/99 (2%)	-2.0 (-7.1 至 1.8)	-
PI	1/51 (2.0%)	0/54	2.0 (-5.0 至 10.6)	-

長效針劑組在試驗期間共有 3 名受試者發生病毒學抑制失敗，分別發生在第 8、12 與 20 週，這 3 人都在試驗要求的注射時間內完成長效針劑注射。口服組則有 4 人發生病毒學抑制失敗。其他安全性部分，長效針劑組在口服導入期有 3 人退出試驗，進入治療維持階段後，長效針劑組與口服組分別有 95%與 71%受試者回報至少一次不良事件，若排除注射部位相關不良事件，長效針劑組的不良反應發生率為 83%。扣除掉注射部位相關不良事件，長效針劑組的嚴重不良反應包括第三級的發燒（1 人）、噁心（1 人）、腹瀉（1 人）以及頭痛（2 人）還有第四級的脂酶異常增加（1 人）。48 週時長效針劑組與口服組受試者的體重增加中位數分別為 1.8 公斤（四分位差-0.3 至 4.9）與 0.3 公斤（四分位差-1.6 至 2.5）。兩組的嚴重不良事件發生率則相近，分別有 8 人（3%）疾病惡化或死亡，另長效針劑組有 4 人因為注射部位不良事件退出試驗，4 人均回報注射部位疼痛外，2 人並回報有結節或腫脹。5 名長效針劑組與 1 名口服組的受試者有出現丙胺酸轉胺酶（ALT）上升超過 3 倍正常值上限的不良事件，其中 5 人達到需停藥的標準。安全性結果如表七。

表七、ATLAS 安全性結果

不良事件，人(%)	所有不良事件		治療藥物相關不良事件	
	長效針劑組 (n=308)	口服組 (n=308)	長效針劑組 (n=308)	口服組 (n=308)
任何不良事件	294 (95)	220 (71)	255 (83)	8 (3)
注射部位反應以外 不良事件	264 (86)	220 (71)	88 (29)	8 (3)
第三、四級事件	35 (11)	23 (7)	14 (5)	1 (<1)
導致退出試驗之事件	14 (5)	5 (2)	10 (3)	1 (<1)
任何嚴重不良事件	13 (4)	14 (5)	0	1 (<1)
致死不良事件	0	1 (<1)	0	0
任何注射部位反應	250 (81)	-	198 (64)	-
3 級注射部位疼痛	10 (3)	-	8 (3)	-
注射部位以外不良事件				
頭痛	34 (11)	17 (6)	11 (4)	0
腹瀉	22 (7)	15 (5)	2 (1)	0
背痛	21 (7)	10 (3)	2 (1)	0
流感樣不適	17 (6)	14 (5)	5 (2)	0
發燒	21 (7)	9 (3)	11 (4)	0
疲倦	22 (7)	6 (2)	11 (4)	0

病人回報結果部分，HIVTSQs 的結果顯示長效針劑組的受試者的平均增加分數相較於口服組多 5.68 分 (95% CI 4.37 至 6.98)，達到試驗設計預期的臨床顯著差異。而長效針劑組的單題選擇中，治療意向族群中有 86%(266/308) 認為他們喜歡長效針劑多過於口服藥品。

ATLAS 延伸性試驗的研究指標試驗包括 HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的人數比例、免疫學指標、病毒學抑制失敗及相關基因型、不良事件及注射部位反應與因不良事件退出試驗人數等。第 52 週時共有 572 人 (長效針劑組 282 人，口服組 290 人) 完成維持治療，其中 322 人選擇進入 ATLAS 延伸試驗 (長效針劑組 148 人，口服轉換組 174 人)，所有進入延伸試驗的受試者均接受每 4 週一次的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑注射。第 52 週後即選擇轉換至 ATLAS-2M 的受試者有 243 人 (長效針劑組 132 人，口服轉

換組 111 人)，延伸試驗過程中陸續轉換至 ATLAS-2M 者則有 259 人（長效針劑組 121 人，口服轉換組 138 人），轉換至 ATLAS-2M 的受試者接受 ATLAS 延伸試驗的時間長度中位數為 8 週（四分位範圍 4 至 12 週）。最後共有 52 人（長效針劑組 23 人，口服轉換組 29 人）完成 96 週延伸試驗並納入分析。

96 週時，長效針劑組中所有受試者均維持病毒學抑制，口服轉換組則有 1 人病毒負荷量超過 50 copies/mL。長效針劑組和口服轉換組的 CD4+ 淋巴球顆數平均變化量則分別為 -5.7 顆/ μ L 以及 -33.6 顆/ μ L。

延伸試驗期間，口服轉換組有 5 人通報第 3 級以上不良反應（3 起第 3 級注射部位疼痛，1 起第四級脂酶上升）。長效針劑組沒有通報與治療相關之嚴重不良事件，但有兩人分別因為 B 型肝炎以及恐懼退出試驗；口服轉換組則有 1 人因兩次注射部位疼痛的不良反應退出試驗。

(2) ATLAS-2M[19-21]

ATLAS-2M 是一項多國多中心隨機分派的不劣性開放試驗，研究目的為比較每 4 週一次以及每 8 週一次肌肉注射 cabotegravir 併用 rilpivirine 治療 HIV-1 感染病人的療效與安全性。受試者來源包括原本已經參加 ATLAS 試驗的受試者以及新招募正在接受標準口服藥品治療的病人，主要納入條件包括必須在至少近 6 個月均使用同一個藥品的狀況下維持病毒學抑制（HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL），且沒有病毒學抑制失敗的病史或 INSTI/NNRTI 抗藥性病史；從 ATLAS 試驗轉換的受試者則必須完成至少 52 週的核心試驗。納入試驗的受試者將依 1 比 1 的比例隨機分派至每 8 週肌肉注射一次 cabotegravir 600 mg 加 rilpivirine 900 mg 或每 4 週肌肉注射一次 cabotegravir 400 gm 加 rilpivirine 600 mg 組。隨機分派會依照曾接受過 cabotegravir/rilpivirine 的時間長度（0 週、1 至 24 週或 24 週以上）進行分層。

主要療效指標為比較 4 週組與 8 週組在治療 48 週時，意向分析族群中 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的人數百分比，關鍵次要療效指

標為意向分析族群中 HIV-1 RNA 病毒負荷量小於 50 copies/mL 的人數百分比¹⁰。其他指標包括病毒學抑制失敗案例中產生抗藥性的基因型與表現型、HIV-1 RNA 病毒負荷量與 CD4+ 淋巴球計數與變化量。探索性指標則包括依年齡、性別、身體質量指數以及過去接受過 cabotegravir/rilpivirine 治療的時間長度進行次族群分析。另外亦收集安全性指標如不良事件與實驗室檢測異常結果等。

試驗最後共有 1,045 名受試者進入並接受至少一次治療，4 週組與 8 週組分別有 523 人與 522 人，受試者年齡中位數為 42.0 歲（四分位範圍 34 至 50），CD4+ 淋巴球計數中位數為 661 顆/ μ L（四分位範圍 508 至 849），從 ATLAS 試驗轉換過來者為 391 人（37%），其中 254 人（65%）曾接受 cabotegravir/rilpivirine 治療超過 24 週。絕大多數的注射治療都能在試驗指定的 7 天回診時間範圍內完成（4 週組 99%，8 週組 98%），僅有 8 次回診（4 週組 7 次，8 週組 1 次）因可能超過範圍而預防性給予口服藥品，且無人因為未按指定時間接受注射治療導致病毒學抑制失敗。ATLAS-2M 試驗的受試者族群特徵如表八。

表八、ATLAS-2M 受試者族群特徵

項目	4 週組(n=523)	8 週組(n=522)
年齡，年(四分位範圍)	42.0 (34 至 50)	42.0 (34 至 51)
出生性別女性	143 (27)	137 (26)
試驗前第三種藥物成分機轉		
NNRTI	382 (73)	368 (70)
INSTI	341 (65)	334 (64)
PI	111 (21)	115 (22)
曾接受 CAB/RPV 長效針劑		
從未使用	327 (63)	327 (63)
1 至 24 週	68 (13)	69 (13)
24 週以上	128 (24)	126 (24)
CD4+ 淋巴球計數 < 350 顆/ μ L	27 (5)	35 (7)

未註明單位之欄位均為人(%)

¹⁰ 不劣性標準為 4 週組與 8 週組的主要療效指標 Cochran-Mantel-Haenszel 校正百分差的 95% 信賴區間上限差距小於 4%；關鍵次要療效指標則為 Cochran-Mantel-Haenszel 校正百分差的 95% 信賴區間上限差距在 -10% 以上。

48 週時，4 週組與 8 週組分別有 5 人 (1%) 與 9 人 (2%) 的 HIV-1 RNA 病毒負荷量檢測值高於 50 copies/mL，校正百分差為 0.8%(95% CI -0.6 至 2.2)；HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的受試者在 4 週組與 8 週組分別為 492 人 (94%) 與 489 人 (93%)，校正百分差 0.8% (95% CI -2.1 至 3.7)，兩項指標均達到研究計劃設定的不劣性範圍。此結果在研究計畫預設次族群或是依研究計畫納入總人數之分析結果均無統計上顯著差異。CD4+ 淋巴球變化量中位數在 4 週組與 8 週組分別為 -8.0 (四分位範圍 -114.0 至 62.0) 與 5.0 (-74.0 至 91.0)。48 週研究期間共有 10 人出現病毒學抑制失敗事件，其中 8 人屬於 8 週組；10 人中有 7 人未曾接受 cabotegravir/rilpivirine 治療，療效結果如表九。

表九、ATLAS-2M 主要療效結果

	4 週組 (n=523)	8 週組 (n=522)	百分差 (95% CI)	校正百分差 (95% CI)
意向分析族群				
病毒負荷量不低於 50 copies/ml	5 (1)	9 (2)	0.8 (-0.6 至 2.2)	0.8 (-0.6 至 2.2)
病毒負荷量低於 50 copies/ml	489 (93)	492 (94)	0.8 (-2.2 至 3.7)	0.8 (-2.1 至 3.7)
無病毒量資料	29 (6%)	21 (4%)		
依計畫書族群				
病毒負荷量不低於 50 copies/ml	5/514 (1)	7/516 (1)	0.4 (-0.9 至 1.7)	0.4 (-0.9 至 1.7)
病毒負荷量低於 50 copies/ml	484 /514 (94)	491/516 (95)	1.0 (-1.8 至 3.7)	1.0 (-1.7 至 3.7)
主要療效指標依是否具 CAB/RPV 注射經驗分群分析				
0 週	5/327 (2%)	5/327 (2%)	0.0 (-2.2 to 2.2)	-
1 至 24 週	0/68	3/69 (4%)	4.3 (-1.3 to 12.3)	-
24 週以上	0/128	1/126 (1%)	0.8 (-2.2 to 4.4)	-
關鍵次要療效指標依是否具 CAB/RPV 注射經驗分群分析				
0 週	300/327 (92%)	306/327 (94%)	1.8	-

			(-2.3 to 6.0)	
1 至 24 週	65/68 (96%)	66/69 (96%)	0.1 (-8.3 to 8.6)	-
24 週以上	124/128 (97%)	120/126 (95%)	-1.6 (-7.4 to 3.7)	-

整體而言，受試者對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療的耐受度很高，48 週期間實際接受過至少一次長效針劑注射的 1023 名受試者中，4 週組與 8 週組分別有 42 人 (8%) 與 36 人 (7%) 退出試驗，因不良事件退出試驗者分別為 13 人 (2%) 與 12 人 (2%)，因非注射部位相關不良事件退出者則為 10 人 (2%) 與 8 人 (2%)。試驗期間發生任何不良事件的人數比例在 4 週組與 8 週組分別為 482 人 (92%) 與 473 人 (91%)；排除注射部位相關事件則為 44 (84%) 與 403 人 (77%)。發生第 3 級以上不良事件的人數在 4 週組與 8 週組分別為 49 人 (9%) 與 41 人 (8%)，8 週組有 1 人於試驗期間因敗血症死亡，但研究者評估與治療無關。排除注射部位相關之不良反應，發生率最高者為鼻咽炎 (4 週組 74 人，8 週組 71 人) 以及上呼吸道感染 (4 週組 71 人，8 週組 50 人)，其他常見不良事件包括發燒、頭痛、腹瀉以及疲倦等，兩組的不良反應類型與發生人數均相近。第 3 或 4 級治療誘發之 ALT 異常增加在 4 週組有 5 人發生，8 週組為 2 人，整體安全性結果如表十。

表十、ATLAS-2M 主要安全性結果

	4 週組 (n=522)	8 週組 (n=523)
任何事件	482 (92)	473 (91)
任何非 ISR 事件	441 (84)	403 (77)
因不良事件退出	13 (2)	12 (2)
因非 ISR 不良事件退出	10 (2)	8 (2)
因治療相關不良事件退出	11 (2)	8 (2)
因非 ISR 治療相關不良事件退出	8 (2)	5 (1)
因注射相關原因退出試驗	11/517 (2)	6/516 (1)
嚴重不良事件	19 (4)	27 (5)
非 ISR 嚴重不良事件	19 (4)	26 (5)
第 3 級以上不良事件	49 (9)	41 (8)
第 3 級以上 ISR 相關不良事件	21/517 (4)	14/516 (3)

常見非 ISR 不良事件		
鼻咽炎	74 (14)	71 (14)
上呼吸道感染	71 (14)	50 (10)
發燒	44 (8)	28 (5)
頭痛	36 (7)	35 (7)
腹瀉	37 (7)	33 (6)
背痛	29 (6)	28 (5)
疲倦	33 (6)	13 (2)

所有單位為人(%)。ISR:注射部位相關。

病人回報結果方面[21]，在 ATLAS-2M 前未曾接受過 cabotegravir 併用 rilpivirine 治療的病人族群中，4 週組的 HIVTSQs 問卷分數在第 24 週與 48 週時分別為 4.00 (標準差 0.359) 與 3.12 (0.422)；8 週組為 5.07 (0.361) 與 4.86 (0.424)，滿意度均有顯著提升。對於長效針劑治療的疼痛與注射部位反應的接受度 (以 PIN 問卷呈現¹¹)，8 週組的受試者從第 8 週時的 67%與 81%進步到第 24 週時的 77%與 85%，4 週組則是從 69%與 82%進步到 77%與 84%，兩組對於治療疼痛與注射部位反應的接受度均很高且有顯著改善($p < 0.005$)，但兩組之間的比較則無顯著差異。若是參考 ACCEPT 問卷，同樣可以得到 24 週與 48 週時，兩組受試者對於長效針劑治療的整體接受度相較於基線評估有顯著改善，但兩組之間無統計上顯著差異。

原已接受 cabotegravir 併用 rilpivirine 治療的受試者的 HIVTSQs 問卷分數則是從進入試驗到試驗結束的分數都超過 61/66 分。不論是未曾接受過或是曾接受過 cabotegravir 併用 rilpivirine 治療的受試者，完成 48 週試驗後的偏好問卷填答都選擇每 8 週注射一次的療法 (初次使用 300/308 人，98%；曾使用過 179/191 人，94%)。ACCEPT 問卷結果呈現則是基線時 8 週組與 4 週組分別有 89.3/100 與 91.2/100 的高階受度，24 週與 48 週的評估結果則呈現 1 至 2 分的降低，但與基線相比無統計上顯著差異，兩組間比較亦無統計上顯著差異。

¹¹ PIN 問卷以 1 至 5 分的量表呈現對於注射部位反應的接受程度，1 為完全可接受，5 為完全無法接受，受試者回答完全可接受 (totally acceptable, 1 分) 以及非常可接受 (very acceptable, 2 分) 均納入願意接受其正在接受的療法。

ATLAS-2M 延長試驗階段，4 週組與 8 週組分別有 473 人與 477 人進入並且完成 96 週追蹤。96 週分析結果顯示 4 週組與 8 週組的主要療效指標分別有 6 人 (1%) 與 8 人 (2%) 的 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/mL，校正百分差 1.0% (95% CI -0.6 至 2.5)；關鍵次要療效指標 HIV-1 RNA 病毒負荷量少於 50 copies/mL 人數比例在兩組分別為 472 人 (90%) 與 475 人 (91%)，校正標準差 0.8 (95% CI -2.8 至 4.3)。96 週不良事件、嚴重不良事件、治療相關不良事件以及注射部位反應以外常見不良事件等安全性指標均較 48 週時微幅上升，但人數與發生類別或趨勢均無統計上明顯差異。

(3) FLAIR[22-24]

FLAIR 是多國多中心隨機分派開放性第三期不劣性臨床試驗，比較未曾接受 ART 治療的 HIV-1 感染者持續接受口服藥品治療及口服治療後轉換為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療的療效與安全性。受試者主要納入條件包括 18 歲以上未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的 HIV-1 感染者，且 HIV-1 RNA 病毒負荷量不低於 1,000 copies/mL；主要排除條件包括中重度肝功能不全、肌酸酐清除率小於 50 ml/min/1.73m²、B 型肝炎或 C 型肝炎感染或帶原、有自殺傾向、藥物濫用或任何身心障礙可能導致無法配合試驗需求者。受試者的隨機分派並以 HIV-1 RNA 病毒負荷量 100,000 copies/ml 為分界及出生時性別進行分層。

所有受試者進入試驗時先接受每日一次口服 dolutegravir 50 mg、abacavir 600 mg 以及 lamivudine 300 mg 的 ART¹² 治療持續 20 週。第 16 週時病毒負荷量降至 50 copies/mL 以下者以一比一的比例隨機分派至持續使用口服藥品治療或長效針劑治療至少 100 週，長效針劑組並須先接受約 4 週每日口服一次 cabotegravir 30 mg 併用 rilpivirine 25 mg 的導入治療以確定受試者可耐受此處方。4 週導入治療後受試者先接受 rilpivirine 900 mg 併用 cabotegravir 600 mg

¹² 因不良反應或 HLA-B*5701 陽性無法使用 abacavir 者，得以 dolutegravir 併用 2 種不含 abacavir 的 NRTI 複方藥物替代。

肌肉注射，之後每 4 週肌肉注射一次 rilpivirine 600 mg 併用 cabotegravir 400 mg，若受試者無法在注射後 21 至 28 天之間接受下一次治療，可透過給予口服藥品補充錯失治療窗口的劑量。

FLAIR 試驗的主要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/ml 的受試者比例，關鍵次要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒負荷量少於 50 copies/ml 的受試者比例¹³。其他指標包括病毒學抑制失敗案例、病毒學抑制失敗案例的基因型與表現型、CD4+淋巴球計數、不良事件、實驗室檢驗異常、治療滿意度以及用藥配合度等。病人回報指標包括 HIVTSQc¹⁴問卷以及單題式偏好度問卷等兩項。

2016 年 10 月至 2018 年 8 月間共有 566 人進入隨機分派治療階段，兩組分別納入 283 人。長效針劑組中 98% 的注射治療都能夠在規定時間窗口內完成，4 人因無法按時回診注射接受補充口服處方；口服組的用藥配合率¹⁵則為 90%。受試者年齡中位數為 34 歲，進入試驗時有 112 人 (20%) 人 HIV-1 RNA 病毒負荷量高於 100,000 copies/mL，CD4+淋巴球計數高於 350 顆/ μ L 者 392 人 (69%)。試驗期間長效針劑組與口服組分別有 4 人和 3 人發生病毒學抑制失敗，整體族群特徵如表十一。

表十一、FLAIR 受試者族群特徵

項目	長效針劑組 (n=283)	口服組 (n=283)	整體受試者 (N=566)
年齡中位數，歲(範圍)	34 (19 至 68)	34 (18 至 68)	34 (18 至 68)
女性，人(%)	63 (22)	64 (23)	127 (22)
HIV-1 RNA 濃度，人(%)			
小於 100,000 copies/ml	227 (80)	228 (80)	455 (80)
100,000 copies/ml 以上	56 (20)	55 (20)	111 (20)
CD4+淋巴球顆數，人(%)			

¹³ 主要療效指標的不劣性標準為長效針劑組與口服組的 95% 信賴區間上限差距小於 6%，關鍵次要療效指標則為信賴區間差距不低於 -10%。

¹⁴ HIVTSQc 以 -33 至 33 的分數範圍呈現當下與過去抗反轉錄病毒治療的滿意度差別。

¹⁵ 病人自主回報，連續錯過 3 天以上視為錯失服藥窗口。

少於 350 顆/ μ L	87 (31)	87 (31)	174 (31)
350 顆/ μ L 以上	196 (69)	196 (69)	392 (69)

48 週時，長效針劑組與口服組中 HIV-1 RNA 病毒負荷量不低於 50 copies/mL 者分別有 6 人 (2.1%) 與 7 人 (2.5%)，校正百分差為-0.4% (95% CI -2.8 至 2.1)；HVA-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 者佔 93.6%與 93.3%，校正百分差 0.4%(95% CI -3.7 至 4.5)，均達到試驗設計時設定的不劣性標準，且預先設計的次族群分析結果亦與整體結果相近，療效結果如表十二。

表十二、FLAIR 主要療效結果

	長效針劑組 (n=283)	口服組 (n=283)	百分差 (95% CI)	校正百分差 (95% CI)
意向分析族群				
病毒負荷量不低於 50 copies/ml	6 (2.1)	7 (2.5)	-0.4 (-2.8 至 2.1)	-0.4 (-2.8 至 2.1)
病毒負荷量低於 50 copies/ml	265 (93.6)	264 (93.3)	0.4 (-3.7 至 4.4)	0.4 (-3.7 至 4.5)
無病毒量資料	12 (4.2)	12 (4.2)		
依計劃書族群				
病毒負荷量不低於 50 copies/ml	6/278 (2.2)	7/282 (2.5)	-0.3 (-2.8 至 2.2)	-0.3 (-2.8 至 2.2)
病毒負荷量低於 50 copies/ml	260 /278 (93.5)	263/282 (93.3)	0.3 (-3.9 至 4.4)	0.3 (-3.8 至 4.4)
主要療效指標依 HIV-1 RNA 基礎血漿含量分群分析				
<100,000 copies/mL	4/227 (1.8)	5/227 (2.2)	-0.4 (-3.6 至 2.5)	-
\geq 100,000 copies/mL	2/56 (3.6)	2/56 (3.6)	0.0 (-9.2 至 9.2)	-
主要療效指標依性別分群分析				
女性	3/63 (4.8)	1/64 (1.6)	3.2 (-4.3 至 12.0)	-
男性	3/220 (1.4)	6/219 (2.7)	-1.4 (-4.7 至 1.6)	-

單位均為人(%)

安全性方面，排除注射部位反應後最常見的不良事件為鼻咽炎、頭痛、上

呼吸道感染以及腹瀉。長效針劑組與口服組分別有 18 人(6%)與 12 人(4%)發生嚴重不良事件但無人死亡。長效針劑組中有 227 人(82%)發生注射部位反應，達到第三級不良事件者共有 11 人(12 件通報，<1%總事件數)，長效針劑組除了注射部位反應外較常發生的不良事件包括發燒與頭痛。

試驗中共有 47 人退出試驗(長效針劑組 25 人，9%；口服組 22 人，8%)，因不良事件退出者在長效針劑組與口服組分別為 9 人(3%)和 4 人(1%)；因肝臟相關條件中止試驗者在長效針劑組與口服組分別有 7 人(2%)和 2 人(1%)，8 人為肝炎病毒感染，另 1 人為無機溶劑中毒，整體安全性結果如表十三。

表十三、FLAIR 主要安全性結果

	長效針劑組 (n=283)	口服組 (n=283)
任何事件	267 (94)	225 (80)
任何非 ISR 事件	246 (87)	225 (80)
第 3 級以上不良事件	31 (11)	11 (4)
第 3 級以上非 ISR 相關不良事件	22 (8)	11 (4)
因不良事件退出	9 (3)	4 (1)
嚴重不良事件	18 (6)	12 (4)
治療相關不良事件	236 (83)	28 (10)
治療相關非 ISR 不良事件	79 (28)	28 (10)
3 級以上治療相關不良事件	14 (5)	0
3 級以上治療相關非 ISR 不良事件	4 (1)	0
常見非 ISR 不良事件		
鼻咽炎	56 (20)	48 (17)
頭痛	39 (14)	21 (7)
上呼吸道感染	38 (13)	28 (10)
腹瀉	32 (11)	25 (9)

所有單位為人(%)。ISR:注射部位相關。

FLAIR 試驗持續治療階段延續至第 100 週，截至 96 週時，長效針劑組與口服組分別有 244 人以及 253 人仍持續接受試驗藥物治療。主要療效指標上，

長效針劑組與口服組分別均有 9 人 (3%) 發生 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的事件，校正百分差為 0.0 (95% CI -2.9 至 2.9)；HIV-1 RNA 病毒負荷量少於 50 copies/mL 的關鍵次要療效指標在長效針劑組與口服組則分別為 254 人 (87%) 與 253 人 (89%)，校正百分比 -2.8% (95% CI -8.2 至 2.5)。安全性指標方面包括不良事件、第 3 或 4 級不良事件、治療相關不良事件、嚴重不良事件等結果，96 週數據相較於 48 週均有微幅上升，但兩組成長幅度相近，僅長效針劑組的非注射部位反應之不良事件發生人數增加 6% (16 人)，相較於口服組增加 2% (6 人) 差距較大，但新發不良事件類型包括頭痛、發燒、疲倦、鼻炎、鼻咽炎等，趨勢與 48 週時的不良事件類型無特殊變化。

在 100 週之後，病人可選擇進入延長追蹤試驗，此階段所有受試者均接受長效針劑治療，口服組病人可選擇先經過口服導入 (121 人) 或轉換為直接接受長效針劑注射 (111 人)。124 週時長效針劑組有 224 人仍持續接受治療追蹤；原口服轉換為直接注射組有 107 人，口服導入組有 113 人。

(4) ATLAS 與 FLAIR 合併之病人回報結果[25]

研究者將 ATLAS 與 FLAIR 兩項試驗的病人回報結果數據進行合併分析，並呈現長效針劑組與口服組受試者對 HIVTSQ、ACCEPT、PIN 與 SF-12 問卷的追蹤結果。

HIVTSQ 的問卷結果合併分析中，長效針劑組與口服藥品組的基線值分別為 57.1/66 (SD¹⁶ 8.4) 與 57.1/66 (SD 8.4)，24 週的變化幅度為 4.2 與 0.3，44 週時則是 3.9 與 0.5，長效針劑組的分數增加幅度在兩個評估時間點均較口服組顯著 ($p < 0.001$)，但這個分數增加的差異主要來自 ATLAS 試驗，FLAIR 試驗在 44 週評估時，兩組的分數改善差異未達統計顯著 ($p = 0.217$)。

兩項試驗使用 ACCEPT 問卷的治療整體接受度部分進行評估，長效針劑組與口服組的問卷基線值分別為 80.5 (SD 24.8) 與 78.8 (SD 25.3)，長效針劑

¹⁶ SD, standard deviation 標準差。

組在 24 週與 48 週時的分數變化幅度分別為 8.4 與 6.8，口服組則是 3.4 與 2.0，兩組在 24 週與 48 週的變化幅度差異（24 週：5.0，95% CI 2.4 至 7.5；48 週：6.8，95% CI 4.2 至 9.4）均達統計顯著差異 ($p < 0.001$)。但此差異與 HIVTSQ 相似，差異主要來自 ATLAS 試驗，FLAIR 試驗中，24 週與 48 週時長效針劑組對治療接收度的改變幅度雖較口服組大，但均未達統計顯著差異。

對於注射部位反應的接受度，試驗以 PIN 問卷呈現。結果顯示第 5 週時整體接受度為 2.10 分 (SD 1.04)，而到了 48 週時，接受度改善治 1.62 分 (SD 0.81)，改善程度達統計顯著 ($p < 0.001$)。其中 ATLAS 和 FLAIR 試驗的受試者在 48 週時，對於注射部位反應回答完全可接受或非常可接受的人數比例為 90%與 86%，對於注射部位疼痛則是 86%與 84%。

SF-12 問卷呈現病人的整體生活品質，總分為 100 分，而美國人整體的 SF-12 平均分數為 50 分 (SD 10)，問卷可再分為生理與心理兩部分。ATLAS 與 FLAIR 試驗的受試者在基線時，SF-12 分數均高於美國平均，但 24 週與 48 週時長效針劑組與口服組的結果改善幅度均未達統計顯著。

(5) 長效針劑使用意願研究

A. CUSTOMIZE 試驗[26, 27]

CUSTOMIZE 為 ViiV 藥廠在美國贊助的研究旨在了解愛滋長效針劑實際用於臨床環境時所需的軟硬體調整以及病人與醫護人員的使用心得。

CUSTOMIZE 是一項為期 12 個月的第 IIIb 期單臂實施效果研究 (implementation-effectiveness study)。研究共納入美國的 5 種類型¹⁷共 12 間醫療機構並追蹤 115 名病人以及 26 名醫療機構人員使用愛滋長效針劑 12 個月間的接受度，以及對愛滋長效針劑用於臨床環境的適當性和可行性。研究採

¹⁷ 私人機構、聯邦認證醫療中心、大學醫院、愛滋照護基金會以及健康維護組織 (health maintenance organization, HMO)。

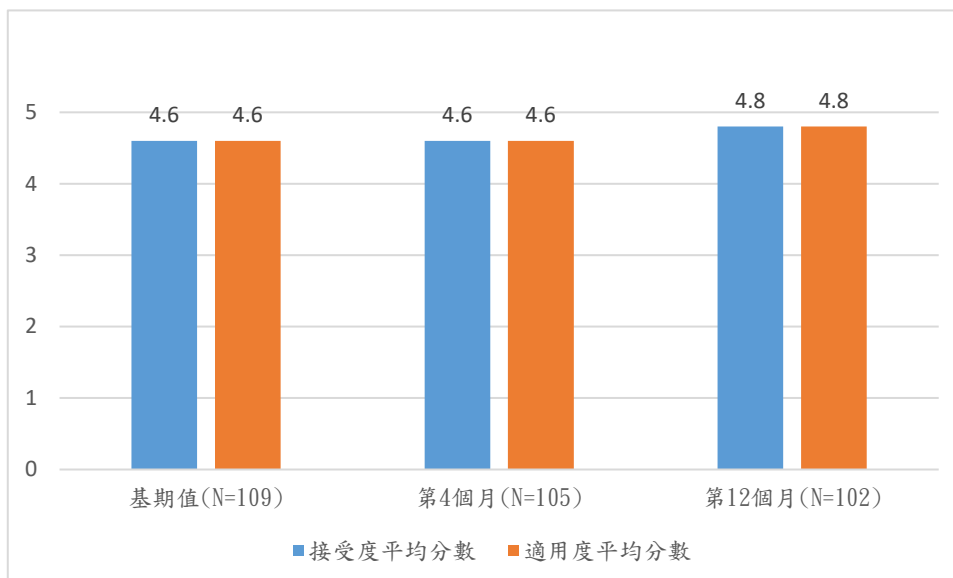
用的治療方式為給予病人 1 個月 cabotegravir 30 毫克口服錠劑併用 rilpivirine 25 毫克口服錠劑後，肌肉注射 cabotegravir 600 毫克併用 rilpivirine 900 毫克起始劑量，後續每個月給予維持劑量肌肉注射 cabotegravir 400 毫克併用 rilpivirine 600 毫克。除了治療以外，亦會提供病人與醫療機構人員電子版和實體版的治療實施教材、藥物衛教說明以及治療順服性介紹等資訊。病人與醫療機構人員於進入試驗、試驗第 4 個月以及第 12 個月接受量性問卷調查，並隨機抽選受試者於進入試驗與第 12 個月時接受質性訪談。

(A) 病人觀點

研究納入的病人條件為已穩定服用抗病毒藥物超過 6 個月且 HIV-1 RNA 檢測量小於 50 copies/ml 的 18 歲以上病人。進入試驗的病人年齡平均為 39 歲（範圍 20 至 65 歲），其中男性占 86%。

進入試驗的 115 人中共有 109 人實際接受肌肉針劑注射，第 12 個月時的臨床追蹤結果顯示除 13 人沒有資料外，其餘 102 人（89%）均維持病毒量受到抑制（HIV-1 RNA copies < 50 copies/ml）的狀態；安全性結果則顯示有 17 人（15%）發生第三級不良事件，無人發生第四級以上不良事件。最常發生的不良事件為注射部位反應（72%，78/109 人），注射部位反應外最常見不良事件則是關節痛（14%）和腹瀉（14%）。

試驗分別針對接受度與適當性設計 4 個問題，並要求受試者分別給予 1 至 5 分的評分，結果顯示病人對長效針劑的接受度和適當性從進入試驗到接受治療滿 12 個月時的平均分數均高於 4.6 分（圖三）。



圖三、病人對長效針劑的接受度與適當性評分結果

偏好度部分，第4個月與第12個月時，病人偏好長效針劑的比例分別為84%與92%。病人認為長效針劑的主要優勢在給藥頻率以及給藥方式對他們來說更方便且容易配合日常生活，同時他們接受長效針劑治療的時候感到較低的壓力。第12個月時，99名（97%）病人想續用長效針劑，相對想回到原本口服藥物或換用其他藥物的病人分別有1人（1%）及2人（2%）。而雖然病人的基期治療滿意度已經很高（HIVTSQ¹⁸平均分數60.7/66分），但接受長效針劑治療4個月與12個月後問卷平均分數仍增加1.5分（標準差）6.59與2.56分（6.18），有上升趨勢。

可行性評估方面，第4個月與第12個月時分別有53%與64%的病人回報就診所需時間小於30分鐘，對於這樣的就診時間接受度分別為89%與93%。

共34名病人接受質性訪談的結果顯示，願意選擇長效針劑的主要原因為每月僅需注射一次很方便以及不會因為需要服藥而每天提醒自己的感染狀態，其他原因還包括降低服藥頻率（13人）、副作用可能較少（5人）以及減少因每日服藥造成的身心負擔（4人）。而接受治療12個月後，病人認為安排長效

¹⁸ HIVTSQ: HIV 治療滿意度問卷 (HIV treatment satisfaction questionnaire)

針劑治療的時程很方便（7人），治療安排能配合日常生活（7人）以及注射治療提供較多隱私（6人）。其他偏好長效針劑的理由還包括每月就診增加對就診環境與醫療人員的熟識度（13人）以及更方便諮詢其他醫療問題（9人）。主要的障礙則是來自注射部位的疼痛（21人）甚至腫脹瘀青（17人），並有2人表示因為嚴重疼痛而不打算續用長效針劑；其他障礙則包括交通問題（6人）、醫療花費（3人）以及預約不便（8人）。

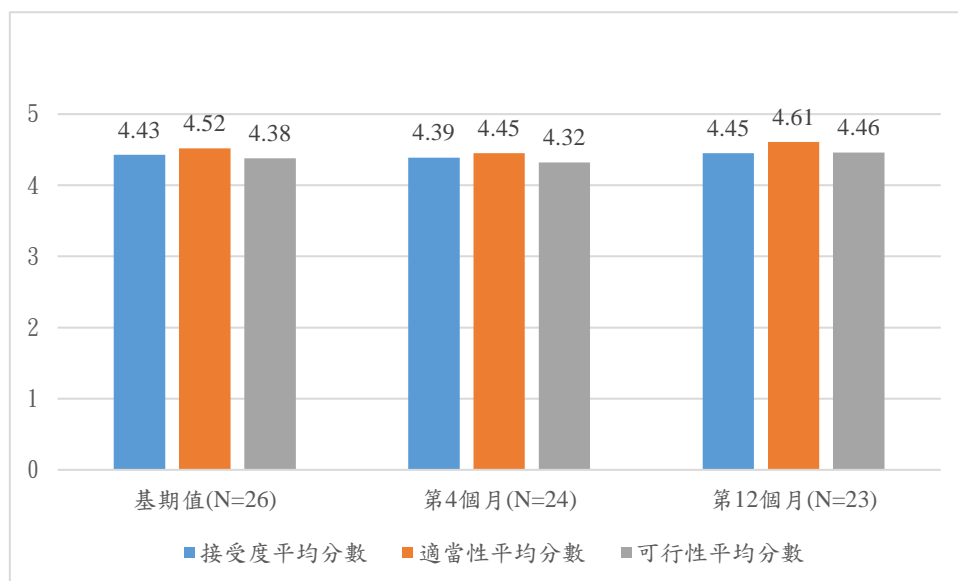
(B) 醫護人員觀點

接受問卷調查的26名受試者中包括醫師、護理師或其他照護人員以及行政人員三種類別，來自私人醫療機構、聯邦認證照護中心、大學醫院、愛滋照護基金會以及健康維護組織的人數分別為6人、8人、6人、3人及3人。

研究除了針對接受度與適當性於基期、4個月與12個月分別進行問卷調查外，亦透過23個題目評估長效針劑在臨床端使用的障礙；以及在第12個月時透過計畫可持續性評估工具（program sustainability assessment tool, PSAT）從6個面向¹⁹評估長效針劑在臨床環境使用的可持續性，並挑選部分受試者接受質性訪談。

研究針對醫療機構人員對長效針劑在臨床環境使用的接受度、適當性和可行性分別透過4個題目進行0至5分的評分，結果顯示從研究開始到第12個月時，醫療機構人員對長效針劑的接受度，其適當性和可行性的平均分數均維持高於4.3分（圖四）。

¹⁹ 六個面向分別為工作環境支持、機構量能、計畫評估、計畫實行、溝通能力以及策略規劃。



圖四、醫療機構人員對長效針劑的接受度、適當性與可行性評分結果

第 12 個月時，PSAT 結果顯示醫療機構人員對於長效針劑持續在臨床環境的使用是有信心的，滿分 7 分的問卷中每個面向均至少獲得 5.5 分，而整體平均分數為 5.83 分，其中醫療機構人員對於溝通能力最有信心（6.09 分），策略規劃（5.5 分）則獲得最低分數。

醫療機構人員中，具有處方權的人員（14 人）中，偏好使用長效針劑治療者占 2 人，1 人偏好口服藥物，無特別偏好者與無意見者分別有 8 人和 3 人。另外 8 項醫療機構人員認為可能會是長效針劑使用上的障礙中，除了病人注射部位的不適感之外，其他 7 項²⁰對潛在障礙的顧慮均隨時間而減少。但在臨床上使用長效針劑仍需要醫療機構投入額外的資源，包括購買額外的冰箱、配合病人需求調整營業時間、規劃更多治療空間以及與機構內其他部門的協調等。不同類型的醫療機構對於使用長效針劑的考量也不同，聯邦認證醫療中心擔心的是主管支持度、大學診所擔心病人到診率、私人診所擔心病人就診頻率與治療時間上升以及愛滋照護基金會需要增加額外的空間跟人力。

相對於病人回報就診時間主要為 30 分鐘以內，醫療機構人員回報的診療

²⁰ 病人固定回診的能力、病人回診的交通問題、對未按時就診的認知、配合治療需求的機構人力、重新安排就診時間的行政工作、病人因未按時就診/治療導致治療失敗以及對病人其他需求的管理。

時間集中在 16 至 45 分鐘（4 個月與 12 個月時分別為 71%與 73%），第 5 個月時的診療時間中位數為 32 分鐘。但花費時間的接受度很高，4 個月與 12 個月時分別為 83%與 87%。

從醫療機構人員的角度來看，最適合使用長效針劑的病人包括對每日口服藥物感到疲勞者、擔心感染狀態被揭露者、對維持高用藥配合度感到有壓力者以及因感染狀態感到被污名化者。整體而言，醫療機構人員感覺病人對長效針劑的接受度很高，也很樂意配合每月回診的頻率。而即使在 COVID-19 疫情期間導致病人無法按時回診，轉換為暫時性口服治療也很容易，以上因素使醫療機構人員對於持續使用長效針劑更具信心。

B. 長效注射針劑潛在使用者之觀點[28, 29]

法國為了解 HIV 感染者與 PrEP 使用者這兩個使用者族群對於長效針劑的偏好、期待、耐受度、用藥配合度和生活品質，透過 ANRS CLAPT 研究計畫針對這兩個使用者族群進行了質性與量性的研究。質性研究

2018 年 10 月至 12 月間共有 200 名受試者接受問卷調查，其中 100 名為 HIV 感染者。HIV 感染者族群的年齡中位數為 50 歲（四分位差 45 至 56）、男性佔 76 人、具男男間性行為者佔 50 人、伴侶知道感染狀態者佔 76 人、B 型肝炎與 C 型肝炎共病分別為 11 人，而所有人均正接受口服藥物治療且血清病毒量均小於 50 copies/ml。

HIV 感染者受試族群中，共有 74 人有意願轉換至長效針劑，主要誘因包括可以不用每天口服藥物（73%）、可以確保一段時間的療效（42%）、確保不會忘記服藥（39%）以及不必每天都想著要服藥（28%），另有 11%的人認為完全沒有誘因。主要的顧慮則包括擔心副作用（29%）、太多限制（21%）、擔心成為實驗動物（17%）以及害怕打針（14%），另有 29%的人認為完全沒有顧慮。

針對回診頻率的問題中，願意更常回診、不願意更常回診以及無所謂的比
例分別為 23%、34%與 42%；願意回院注射以及願意注射但不想回院的人數
比例分別為 35%與 29%；另外若詢問是否願意加入臨床試驗，不願意、願意
回院注射以及希望自行注射的人數比例則分別為 28%、34%與 19%。

另外在 CLAPT 研究計畫中進行的質性研究共納入 15 名 HIV 感染者（9
男 6 女）的訪談結果，受訪者平均年齡為 54 歲，主要為出生在法國的巴黎居
民，多數人具有穩定工作（10 人）並且維持穩定的親密關係（9 人）。研究將
受試者的訪談結果分為日常生活、醫療模式與創新價值三個面向彙整。

日常生活方面，受訪者對於長效針劑的期待主要來自於能夠簡化治療模
式、減少長期服藥的倦怠感、減少社會汙名化的影響以及降低服藥焦慮；對於
長效針劑的顧慮則主要來自於已達穩定治療者需要轉換與重新適應新治療的
遲疑。

醫療模式方面，受訪者提出了較多顧慮，如因為過去對於針劑治療的負面
經驗或害怕打針，以及侵入性治療對於身體或是生活自主權的減少是受試者
傾向不選用長效針劑的考量。

創新價值方面，受試者認為長效針劑是治療方式的一種創新，代表 HIV
感染的治療發展；較中立的看法則認為若要轉換使用長效針劑，需要醫師的背
書；對於長效針劑的顧慮則主要考量實際治療效果的不確定性讓受訪者持觀
望態度。

2. 成本效益分析

本研究根據關鍵字分別於 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 搜尋到
1,703 篇、727 篇、260 篇文獻，排除 360 篇重複文獻後，將 2,330 篇文獻進行
標題與摘要篩選，並排除 2,327 篇與本研究主題無關或僅為會議研究摘要之文
獻。將 3 篇文獻進行全文評讀後，其中 2 篇是分別執行於撒哈拉沙漠以南的

非洲地區 (Sub-Saharan Africa)²¹、肯亞²²的非洲研究，由於其目標族群並不符合該長效針劑之許可適應症，故不贅述。

本研究獲得 1 篇探討 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於達病毒抑制之 HIV 感染者的成本效用研究²³[32]，採用加拿大健康服務觀點，介入策略為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，比較策略為每日口服 ART。研究使用決策樹與馬可夫混和模型，評估期間為終生（至 100 歲），循環週期為 1 個月，健康結果與成本根據 CADTH 指引以每年 1.5%折現。模型的健康狀態反應治療線別、治療反應及 CD4+細胞計數，目標族群可能經歷 ADEs、治療相關不良事件、心血管疾病，且可（因病毒學或非病毒學原因）停止治療並進入後線治療。

臨床參數來自 ATLAS 及 FLAIR 臨床試驗整合數據，療效以病毒學反應進行測量，包括病毒抑制 (HIV RNA < 50 copies/mL) 及免疫反應 (CD4+細胞計數平均上升)；此外，模型假設口服 ART 相對於長效針劑有較低的用藥配合度，並以線性公式轉換為病毒抑制效果。研究另建立 HIV 病毒傳播模型，將目標族群依風險行為分組，假設病毒未受抑制者 (HIV RNA ≥ 50 copies/mL)

²¹ 一篇於撒哈拉沙漠以南的非洲地區 (Sub-Saharan Africa) 執行 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑作為 HIV 抗病毒藥物治療之研究[30]，將治療對象分為 3 種：全部 HIV 感染者、病毒負量大於 1000 copies/mL 的 HIV 感染者（選擇口服藥物用藥配合度傾向不佳者）、病毒負量小於 1000 copies/mL 的 HIV 感染者（既有 [pre-existing] 抗藥性盛行率較低）。該研究採用個體為基礎的模型 (individual-based simulation model)、評估期間 10 年、以健康照護系統觀點進行評估，分析結果指出相對於口服藥物，長效針劑僅在病毒負量大於 1000 copies/mL 的 HIV 感染者具有成本效果（且為 borderline）；於其他兩個情境，除非長效針劑大幅降價，否則長效針劑難以具有成本效果。然而，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的許可適應症指出為治療已達病毒抑制效果之 HIV 感染者（病毒負量 < 50 copies/mL），並不符合該研究的目標族群，故不參採。

²² 一篇以肯亞執行 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑作為 HIV 抗病毒藥物治療之研究[31]，將目標族群訂定為 10 至 24 歲之 HIV 青少年及年輕感染者。該研究採用動態倉室模型 (dynamic compartmental model)、評估期間 10 年、以健康照護系統觀點進行評估，分析結果指出當長效針劑費用低於口服藥物 2 倍價格下具有成本效果。雖然根據 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的許可適應症，其適用對象為 HIV 成人感染者，在青少年及年輕感染者的用藥配合度、風險行為與整體 HIV 成人感染者不同下，並不符合本研究的目標族群，使其參考性有限，但該研究指出分析結果對目前對口服 ART 用藥配合度不佳之 HIV 青少年及年輕感染者，是否能完成口服導入期並成功轉至長效針劑的假設最為敏感，對於本研究之成本效用分析仍具參考性。

²³ 可能的利益衝突：該研究作者群中，SJA、VC、NVdV 為 GSK (ViiV Healthcare 母公司) 之股東、DB 提供 GSK/ViiV Healthcare 付費諮詢支持、SJA 及 EA 受雇於 GSK、NVdV 及 VC 受雇於 ViiV Healthcare。BP、TW、OH、IJ 受雇於 Health Economics and Outcomes Research Ltd，接受 ViiV Healthcare 資金 (funding) 執行此研究。這些商業關係在數據及材料分享上未改變 PLOS ONE 政策之遵從性。

能傳播病毒，以此估計可傳染人數，並利用終生病毒負荷量狀態預估成本、生命年、QALY。效用值參考文獻應用於各 CD4+細胞計數健康狀態，並以注射部位反應及心血管疾病之發生作為負效用值。成本參數方面，比較策略成本以 2019 年 ARTs（占 95%市場）加權估計（每月 1,232.76 加幣）；長效針劑成本尚無資料，故先以 INSTI 單一錠劑療程平均值計算（每月 1,227 加幣），再加計首次療程的給藥費用（包括口服及注射）及後續注射費用。

基礎分析顯示與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑是具有優勢的選擇（較低成本及較高 QALY）。而長效針劑的 QALY 增加主要來自改善用藥配合度的直接結果，並有少數來自減少 HIV 傳播。該研究指出在口服 ART 用藥配合度減少 8.12%之情境下，若用藥配合度改善至理想情況，每治療 1,000 位感染者，可避免 3 個 HIV 傳播、節省 330 萬加幣、增加 124 個 QALY 及 157 個生命年；風險愈高且用藥配合度愈低的族群，用藥配合度改善的效益愈大。

3. 用藥配合度影響因子

本報告以 HIV、human immunodeficient virus、treatment 以及 adherence 等關鍵字於 PubMed、Embase 與 Cochrane Library 等文獻資料庫搜尋以探討用藥配合度影響因子為主題的文獻，並排除僅探討用於提升用藥配合度的措施或制度設計的文獻。考量文獻數量龐大，且此類研究的設計多元，本報告先搜尋台灣或亞洲地區對於 HIV 感染者用藥配合度的相關研究；而對於國際性的研究，則限縮研究類別為系統性文獻回顧（systematic review）與統合分析（meta-analysis），並排除以中低收入國家為主要研究地區者，時間則設定為 2014 年以後發表的研究。

(1) 台灣或亞洲地區研究

以前述關鍵字加上 Taiwan 搜尋 3 個文獻資料庫後共獲得 241 篇搜尋結果，進一步排除重複文獻並檢視標題、摘要與內文，共納入 2 篇文獻，分別為

1 篇我國複方單錠藥物治療的持續性研究，以及 1 篇日本與亞洲及世界各國病人對治療的滿意度研究。

A. 台灣複方單錠處方治療期間長度影響因子[33]

Chang 等人於 2022 年發表的 1 篇研究，探討 2016 年 5 月至 2017 年 12 月間於台灣南部某醫學中心初次接受治療並使用複方單錠藥物治療病人的治療期間長度以及可能的影響因子，此研究期間健保放寬 Atripla[®](EFV/FRC/TDF) 給付範圍至第一線治療，並將 Complera[®](FTC/RPV/TDF) 與 Triumeq[®](ABC/DTG/3TC) 納入健保給付。收案的 223 名病人年齡中位數為 35 歲(四分位差 27 至 41 歲)、男性占 93.7%、基期 CD4 細胞數為 288.75 顆/cm³(四分位差 162 至 442)、基期病毒量大於 10 萬 copies/ml 者占 33.2%。風險因子類型主要為靜脈注射用藥(26.5%)以及男性間性行為(67.7%)。

研究追蹤期間中位數為 73.9 週(四分位差 48 至 101.6)，治療期間各類合併感染症發生率分別為 A 型肝炎(48%)、B 型肝炎(30.5%)、C 型肝炎(26%)以及梅毒(41.3%)。追蹤期間曾發生病毒抑制失敗以及曾換用不同複方單錠藥物的人數比例為 23.8%與 25.1%。

研究以病人起始使用的複方單錠藥物進行分組，追蹤從開始用藥到病毒抑制失敗²⁴的期間，結果顯示使用 Triumeq[®]治療的病人(99 人)最快達到病毒抑制(中位數 15.86 週)，而達到病毒抑制的預測因子包括使用 Triumeq[®]治療、換用其它複方單錠藥物以及沒有急性梅毒感染。發生病毒抑制失敗的預測因子則包括年紀小於 30 歲、換用其它複方單錠藥物以及具有急性梅毒感染。治療中止的預測因子則包括年紀小於 30 歲、使用 Atripla[®]治療以及急性梅毒感染。

²⁴ 病毒抑制失敗的定義為(1)治療 48 週仍無法達到病毒抑制，或(2)達到病毒抑制之後單次檢驗病毒量超過 200 copies/ml 或相隔 14 天以上的連續兩次檢測均檢驗出病毒。

B. 日本與亞洲及世界各國 HIV 病人對治療的滿意度研究²⁵[34]

Koga 等人使用 2019 Positive Perspectives Study 共納入 25 個國家 2,389 名 HIV 感染者的資料庫，將病人分為日本、亞洲國家²⁶以及其它國家，探討病人在治療時遇到的挑戰以及其對治療滿意度的影響、不同治療經驗對治療滿意度的影響、哪些療法的進步或改變是病人最在意的，以及日本與其它國家的感染者的統計結果是否與其他國家不同。

病人會先以 1 至 5 分評分對當時接受的 HIV 治療的滿意度，並回答對抗病毒藥物治療的煩惱或顧慮（7 題）、對抗病毒治療的看法或態度（10 題）及對醫療照護人員的溝通經驗（8 題），並針對生理、心理、性別及整體健康以 1 至 5 分評估自身健康狀態。研究的病人特徵與對不同次族群治療的滿意度如下表十四。

表十四、研究病人族群特徵與治療滿意度

指標	人數比例，% (n)		治療滿意度，%	
	日本	亞洲	日本	亞洲
整體	100.0 (75)	100.0 (155)	54.7	47.7
未滿 50 歲	76.0 (57)	79.4 (123)	49.1	50.4
50 歲以上	24.0 (18)	20.7 (32)	72.2	37.5
男性	66.7 (50)	68.4 (106)	62.0	55.7
女性	32.0 (24)	31.6 (49)	41.7	30.6
其它性別	1.3 (1)	0.0 (0)	NA	NA
異性戀	36.0 (27)	53.6 (83)	40.7	37.3
同性戀	37.3 (28)	34.8 (54)	71.4	70.4
其它性傾向	26.7 (20)	11.6 (18)	50.0	27.8
單錠治療	20.3 (15)	42.2 (65)	73.3	60.0
多錠治療	79.7 (59)	57.8 (89)	50.8	39.3
6 個月內曾隱藏藥物	64.0 (48)	83.2 (129)	45.8	45.7
6 個月內未曾隱藏藥物	36.0 (27)	16.8 (26)	70.4	57.7
每日服藥限制生活	36.0 (27)	48.4 (75)	44.4	29.3

²⁵ 此研究由 ViiV 藥廠出資執行

²⁶ 中國、台灣、韓國

每日服藥不會限制生活	64.0 (48)	51.6 (80)	60.4	65.0
口服藥物會提醒自己病情	42.7 (32)	59.4 (92)	58.1	33.7
口服藥物不會提醒自己病情	57.3 (43)	40.7 (63)	50.0	68.3
現行治療曾發生副作用	40.0 (30)	49.0 (76)	46.7	39.5
現行治療未曾發生副作用	60.0 (45)	51.0 (79)	60.0	55.7
相信治療能預防傳染	58.7 (44)	67.1 (104)	61.4	55.8
不相信治療能預防傳染	41.9 (31)	32.9 (51)	45.2	31.4
醫護人員了解自身需求	62.7 (48)	54.8 (85)	63.8	70.6
醫護人員不了解自身需求	37.3 (28)	45.2 (70)	39.3	20.0
無其它共病	42.7 (32)	30.3 (47)	53.1	53.2
有一種共病	29.2 (22)	37.4 (58)	45.5	51.7
有兩種以上共病	28.0 (21)	32.3 (50)	66.7	38.0

從滿意度結果可以發現，當病人對於藥物治療或就診有負面的態度或經驗時，其治療滿意度都會較不具有負面態度意見者低；而以亞洲國家族群來說，對滿意度影響較大的因子包括「認為每日服藥會對生活造成限制（29.3%：65.0%）」、「口服藥物會持續提醒自己病情（33.7%：68.3%）」以及「醫護人員不了解自己的需求（20.0%：70.6%）」。

研究亦探討過去一個月內曾錯過至少一次服藥的病人，他們錯失用藥的原因。亞洲國家族群中，錯過服藥比例最高的原因包括「心情沮喪/感到不知所措（57.4%）」、「因隱私考量，身處在無法自在服藥的環境（56.8%）」、「單純太忙碌或太累而錯過服藥時間（47.7%）」、「希望減少藥物帶來的長期副作用（46.5%）」、「想忘記自身病情（45.8%）」以及「服藥疲勞（45.8%）」等。

而亞洲國家病人最希望能夠改善的治療因子則包括「可以不用每天服用、較長效的藥物（47.7%）」、「減少對身體的長期影響（43.9%）」、「較少副作用（41.9%）」以及「每日服藥量減少但仍一樣有效（38.1%）」。

(2)2014 年以後用藥配合度相關研究

以關鍵字搜尋 3 個文獻資料庫，並將條件設定為 2014 年以後發表的研究後，共獲得 5,452 篇文獻搜尋結果，排除重複文獻並檢視標題、摘要與內文，

共納入 5 篇文獻。

1 篇發表於 2016 年，針對病人回報對於抗病毒用藥配合度的障礙的系統性文獻回顧與統合分析[35]納入 125 篇文獻共 19,016 人的數據。其中成人族群中最常見無法維持高用藥配合度的主要原因包括忘記服藥 (41.40%²⁷)、旅行途中 (30.4%)、太忙碌 (29.40%)、生活習慣改變 (28.00%)、睡著 (24.80%)；其它較多研究探討的因素亦包括藥物毒性 (18.80%) 藥物用罄 (18.60%)、生病不適 (15.90%)、沮喪/不知所措 (15.50%)、服藥負擔 (13.60%) 以及隱私/偏見 (13.60%)。以上原因的排序在兒童與青少年族群亦相近，但兒童族群更多人在意隱私問題 (22.30%) 以及適口性問題 (18.40%)；青少年族群也同樣更在意隱私問題 (63.10%)，此外還有服藥負擔問題 (37.00%)。

1 篇發表於 2017 年，探討澳洲地區 HIV 感染者接受治療與用藥配合度的動機與阻礙的系統性文獻回顧[36]納入 72 篇研究，分析病人的用藥經驗、疾病與治療知識、對疾病的態度以及想法對選擇接受治療與用藥配合度的影響。結果顯示多數病人對疾病與治療的態度或看法為「認同持續接受治療能夠抑制體內病毒量，但不確定能否抑制傳染以及擔憂藥物的長期影響」，同時病人會轉而尋求替代療法的支持；而在治療經驗方面，研究綜整結果顯示病人多受到歧視/偏見、治療副作用、其它共病症以及社經負擔影響其接受治療與持續服藥的意願；其它對接受治療或用藥配合度的負面影響因子還包括因共病有其他共同用藥增加服藥負擔、病人自我汙名化導致心理壓力進而出現憂鬱與焦慮症狀、因為不知所措而否定感染情形、其它高風險行為 (酗酒、用藥或危險性行為等) 以及病人認為醫護人員無法理解自己的需求或僅關心檢驗指標。而研究亦顯示病人大多表達希望接受診察與治療時能被當作與其它疾病相同的一般病人，不希望被以特殊的眼光或行為對待。

另 1 篇 2019 年發表，系統性回顧觀察性研究[37]以探討難觸及族群的 HIV 感染者的用藥配合度。難觸及族群的定義為藥物濫用者、無家者與性工作者，

²⁷ 統合分析之人數比例。

研究共納入 29 篇研究，主要的研究族群為藥物濫用者（24 篇）。統合分析結果顯示難觸及族群相較於整體病人族群要達到理想用藥配合度²⁸的機會低了 45%（勝算比 0.55，95% CI 0.49 至 0.62， $p=0.000$ ）。

1 篇發表於 2023 年的系統性文獻回顧[38]探討年長感染者與用藥配合度的關聯，此研究將年長感染者的定義設為 45 歲以上，理想用藥配合度的閾值為 80%。總和 12 篇研究的結果顯示，相較於較年輕的感染者，年長感染者雖然較可能有更多共病症、較多認知功能下降的狀況以及藥錠負擔，但無法達到服藥配合度的風險降低 27%（相對風險 0.72，95% CI 0.64 至 0.82）。進一步探討這個結果的原因可能包括年長感染者較具有經濟自主能力以及已經建立服藥習慣。

2023 年，Daltro 等人發表 1 篇系統性文獻回顧探討[39]影響青少年與年輕成人病人用藥配合度的因素，病人族群設定為 10 至 24 歲。彙整 31 篇文獻結果後將內容分為個人因素、治療因素、感染相關因素、疾病偏見、社會支持與醫療體系等六個面向探討。

- 個人因素：男性、教育程度較低、有飲酒習慣、家庭暴力以及憂鬱焦慮等都是用藥配合度的負面影響因子。
- 治療因素：主要會影響用藥配合度的因子為治療副作用以及病人忘記服藥。
- 感染相關因素：若在接受治療前已屬於 WHO 臨床階段²⁹第三或第四期者，用藥配合度較差的機會較高。
- 疾病偏見：對於 HIV 感染的偏見除了讓病人難以放心的在公開場合服藥，也會讓病人產生自我汙名化而可能想透過停止服藥遺忘自己的病情。

²⁸ 一般為案時服藥比例達到 95%，但此閾值可能因不同研究而有差異。

²⁹ WHO 將 HIV 感染依照臨床症狀分為四期：第一期為無症狀或持續性淋巴腫大；第二期為輕度症狀期，症狀包括不明原因體重下降小於 10%、反覆呼吸道感染或皮膚發炎或感染症；第三期為中度症狀期，症狀包括體重下降超過 10%、持續性腹瀉、肺結核感染、嚴重細菌性感染或黏膜感染等；第四期為重度症狀期，症狀包括所有可診斷為 AIDS 的症狀。

- 社會支持：社會支持是用藥配合度重要的正面影響因子，研究顯示家長/監護人的關注可以降低年輕病人用藥配合度不佳的再發生率；而有家長/監護人陪同就診的病人也較可能維持理想的用藥配合度。
- 醫療體系：藥品供應是否穩定以及住處與醫療機構的距離都會影響病人的用藥配合度。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. CADTH/pCODR (加拿大) [40]

加拿大 CADTH 於 2020 年 9 月發布 1 份 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之評估報告。加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議將 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑給付用於治療已穩定達病毒學抑制之成人 HIV-1 感染症，給付條件如下：

- 起始規定：初始使用 cabotegravir 口服錠及 rilpivirine 口服錠之病人須滿足以下條件：
 - 年齡大於等於 18 歲。
 - 病毒已被抑制，其定義為 HIV-1 核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 病毒負荷量 (viral load) 小於定量下限。
- 續用規定：使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療後，應每六個月評估治療效果。治療效果持續之定義為維持 HIV-1 RNA 病毒負荷量小於 50 copies/mL。
- 停藥規定：若符合以下條件，則須停止 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療：
 - HIV-1 RNA 病毒負荷量大於等於 50 copies/mL。
 - 對於合併療法中任一成分產生抗藥性。
 - 發生不良事件導致對合併療法中任一成分缺乏耐受性。
 - 對於合併療法中任一成分缺乏用藥配合度。

- 處方條件：病人必須由具備相關經驗的醫療從業人員照護。
- 訂價條件：cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之總藥價，不應超過其他已被給付於治療成人 HIV-1 感染症的藥品之療程最低總藥價。

CADTH 評估報告中之相關評估內容摘要如後。

(1) 建議理由

CDEC 的建議主要參考兩項多中心開放式隨機分派活性對照不劣性第三期試驗 FLAIR 以及 ATLAS，其中 FLAIR 試驗之受試者為未接受過抗 ART 的 HIV-1 感染症病人，受試者進入試驗後須先於誘導期使用口服 ART 使病毒負荷量降至 50 copies/mL 以下；而 ATLAS 試驗之受試者皆已穩定使用 ART。兩項試驗中，已達病毒學抑制的受試者被隨機分派至 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療或續用原有口服抗病毒藥物。結果顯示，cabotegravir 併用 rilpivirine 之注射療法在第 48 週達到病毒學抑制失敗的比例，不劣於口服 ART。

(2) 討論要點

有鑑於加拿大已有多種相關口服治療選擇，CDEC 無法確定病人是否有 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之需求。儘管目前缺乏增加用藥配合度的證據，CDEC 也討論到有些病人可能會偏好每月注射一次的方便性，且對於每日服藥有困難之病人，每月注射可能增加用藥配合度。因此，CDEC 認為在藥價適當的前提下，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑或許有使用的空間。

此疾病具有需長期治療的特性及潛在的抗藥性風險，在此考量之下，臨床試驗的持續時間相對仍較短。

若用藥配合度不夠，可能導致血中藥物濃度長期不足，增加病毒產生抗藥性的風險，甚或對其他同機轉成分產生交叉抗藥性。CADTH 諮詢的臨床專家表示上述產生抗藥性的風險可能會大於接受每日口服藥品治療者，但目前並無證據支持此假設。

(3) 臨床證據

此報告之系統性文獻回顧納入 2 項研究設計相似（開放式、1：1 隨機分派、活性藥物對照、不劣性）的轉換試驗，分別為 FLAIR 試驗（N=566）及 ATLAS 試驗（N=618）。FLAIR 試驗之受試者起初皆從未接受 ART，而 ATLAS 試驗之受試者皆已穩定使用口服 ART。2 個試驗的受試者在使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療前，皆會接受口服 ART 以確保達到病毒學抑制。2 個試驗皆會持續 96 至 100 週，並在第 48 週進行主要療效分析。

此兩項臨床試驗有 4 點限制：開放性研究設計、採用的健康相關生活品質測量工具對於 HIV 病人的效度有限、在統計分析中缺乏次要療效指標的多重度校正，以及 48 週以上的長期數據有限。

整體而言，兩個試驗的主要療效指標研究結果呈現達到計畫書設定的不劣性標準，次族群分析（出生性別、基期的 HIV-1 RNA 病毒負荷量、CD4+細胞計數）病毒學指標亦無統計顯著差異。健康相關生活品質分數沒有得到強力且一致的結果，且大部分研究指標缺乏信度、效度或是回應性。

安全性結果方面則顯示沒有致命性的嚴重不良事件發生，非致命性的嚴重不良事件發生率為 4%至 6%，且組間發生的頻率相似。兩組因不良事件退出比例均不超過 4%。長效針劑組最常通報的不良事件為注射部位反應，超過 80%的受試者至少發生過 1 次注射部位反應事件，但沒有注射部位反應被通報為嚴重不良事件，因為注射部位反應而退出試驗的比例亦很低。

(4) 其他療效議題

Cabotegravir 口服錠之包裝為每罐 30 粒，而 FLAIR 及 ATLAS 試驗中發現，病人平均須口服 cabotegravir 及 rilpivirine 藥錠 39 天才能轉換至注射劑，因此 CDEC 指出部分病人可能會需要超過 30 天的口服導入療程。

由於執行合併 cabotegravir, rilpivirine 之注射療法對公共健康照護體系可能會帶來潛在財務負擔，CDEC 建議廠商應提供注射相關的贊助資金。

(5) 病友團體意見

透過諮詢工作坊、線上問卷、私人聯繫以及社區工作共收到 5 個病友團體意見：

A. 治療現況

病友意見指出他們較易在較年輕時就受到發炎及非感染性共病的影響，例如腎衰竭、肝腎疾病以及心臟疾病等。標籤化 (stigma)、歧視以及連帶的壓力是身心健康的主要負擔，且容易因各種因素惡化，例如獲得治療的機會、醫護人員照護感染者的經驗以及資源可近性。其中居住在鄉村者、社經地位較低者、外來移民、無家可歸者或是成癮者等更容易面臨資源分配不均的問題。

病友指出，現有治療通常能有效抑制病毒負荷量，並且改善健康相關的生活品質及參與日常活動的能力。每日按時服藥是個挑戰，部分可歸因於藥物疲乏 (medication fatigue)。此外亦不乏發生副作用以及嘗試多種療法後仍無法達到病毒學抑制的案例。上述病友的意見，突顯了盡可能提供多樣治療選擇的重要性。

B. 病友期待

5 個病友團體皆對每月一次注射的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑表示歡迎，認為可以讓病人更有隱私權及自主決定權，期待藥丸負擔 (pill burden) 的減輕可以提升用藥配合度從而促進病毒學抑制。其中 1 個病友團體內有曾使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的病人表示長效針劑的副作用較少，並且能夠投入更多工作或私人的社交，從而提高自信心。其他值得關注的期待包含提升用藥隱私以及注射劑不須與食物一起服用。有 4 個病友團體則表示擔憂注射服務量能缺乏，以及長效針劑將如何納入給付的問題。

(6) 經濟評估

廠商提交一份成本效用分析，介入策略為 cabotegravir 併用 rilpivirine (含口服導入與後續注射)，比較策略為口服 ART 組合，目標族群為已達病毒學抑制效果的成人 HIV-1 感染者。研究以加拿大公費醫療保健系統 (Canadian publicly funded health care payer) 為評估觀點，採用馬可夫混合決策樹模型，評估期間為終生(約 60 年)，循環週期為 1 個月。馬可夫健康狀態主要以 CD4+ 細胞計數模擬疾病惡化情形，同時另以病毒負荷量、治療線別 (包含第一線治療、兩線後續治療、救援治療) 定義健康狀態，在這些健康狀態中，病人可發生臨床事件 (亦即不良事件、ADEs、心血管疾病)；決策樹則根據停止治療原因 (是否與病毒學相關) 進入後續治療。第一線治療療效來自 ATLAS 與 FLAIR 臨床試驗整合數據，後續治療的療效則來自其他已發表文獻。用藥配合度的降低僅應用於口服 ART (降低 8.12%)，並假設 cabotegravir 併用 rilpivirine 用藥配合度為 100%。CADTH 認為廠商提交的模型採用 350 次迭代 (iterations) 並不穩定，校正為 5000 次後，cabotegravir 併用 rilpivirine 相較於口服 ART 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 6,815 加幣/QALY gained。

CADTH 認為廠商提交的經濟分析有幾個主要限制。首先，將口服 ART 整合作為一個比較策略，cabotegravir 併用 rilpivirine 相對於個別口服 ART³⁰ 的成本效益並不清楚。第二，廠商假設僅口服 ART 的用藥配合度降低，進而減少病毒抑制並增加病毒負荷量反彈的可能性，但缺乏臨床證據支持這些假設，又用藥配合度是 QALYs 估計差異的主要參數之一。第三，廠商使用 CD4+ 細胞計數模擬 HIV 相關的疾病進展，但文獻指出特定範圍內的 CD4+ 細胞計數的 HIV-1 感染者有相當大範圍為的病毒負荷量數據³¹，該數據意味與病毒負荷量相比，CD4+ 細胞計數並不被認為是準確的預後標記。第四，模型無法反映

³⁰ 模型納入 9 種口服 ART 中，其中 4 種 (DTG/3TC [Dovato[®]]、TAF/FTC/BIC [Biktarvy[®]]、DTG/RPV [Juluca[®]]、DRV/c/TAF/FTC [Symtuza[®]]) 未納入 ATLAS 與 FLAIR 臨床試驗。

³¹ CD4+ 細胞計數介於 200 至 300 CD4+cells/mm³ 之 HIV-1 感染者，病毒負荷量可介於 200 至 234,000 copies/mL。

個人的 HIV 治療特性（尤其是轉換治療的時間及原因）可能高估 cabotegravir 併用 rilpivirine 可節省之成本。第五，cabotegravir 併用 rilpivirine 的治療反應持續時間尚不清楚，其長期的成本效益具不確定性。第六，未納入 cabotegravir 併用 rilpivirine 的潛在注射成本，進而低估其總成本，例如病人可能在 HIV 診所、醫師辦公室、居家照護接受注射，而不同場域的資源利用預期不同。

CADTH 假設 cabotegravir 併用 rilpivirine 與口服 ART 的用藥配合度沒有差異並重新進行分析，顯示與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 之成本較低，QALYs 亦較低；口服 ART 相較於 cabotegravir 併用 rilpivirine 的 ICER 值為 37,501 加幣/QALY gained。由於 CADTH 無法處理模型結構與 cabotegravir 併用 rilpivirine 長期療效等限制、cabotegravir 併用 rilpivirine 與常用之個別第一線治療相比的成本效益尚不清楚、模型中缺乏 cabotegravir 與 rilpivirine 注射相關的潛在成本資訊，使估計結果具有高度不確定性。

2. PBAC（澳洲）[41]

澳洲 PBAC 分別於 2021 年 3 月及同年 11 月發布 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之評估報告。3 月的報告考量送審資料無法說明長效針劑相較每日口服藥品可透過改善焦慮或擔憂增加生活品質、以成本效益分析（cost-benefit analysis, CBA）取代成本效用分析無法說明長效針劑的益處，以及澳洲本身的治療比例已經很高，廠商無法說明未被滿足的治療需求，故不建議給付本案藥品。11 月的報告則為改為建議給付本案藥品，相關評估內容摘要如後。

(1) 給付建議

PBAC 建議在符合特殊協議的前提之下，將 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑納入給付用於已達病毒學抑制效果之成人 HIV-1 感染症。

(2) 病人族群與疾病

澳洲現有的抗反轉錄病毒治療選項均為每日口服劑型，長效針劑可以提供面臨用藥配合度挑戰的病人一個不同的治療選項。可能面臨用藥配合度挑戰的情境包括：

- 因為害怕被揭露、對用藥配合度感到焦慮以及社會心理負擔導致口服藥品治療影響情緒以及生活品質。
- 需要改善用藥配合度不佳的現況。
- 需要更多生活隱私。
- 因為腸胃道異常/吸收不佳、吞嚥困難、藥錠抗拒或認知障礙與心理健康異常等狀況需要非口服藥品的治療選項。

病友團體 National Aboriginal Community Controlled Health Organization 也提到意外揭露對病友而言是真實存在的嚴重心理負擔，特別是原住民或托雷斯海峽島民可能面對更嚴重的歧視以及社群排擠；另一個病友團體 Throne Harbour Health 則是提到長效針劑對神經認知障礙或有服藥困難的年長病人也可能有潛在的益處。

對於一些有已知用藥配合度問題的病人，由醫療專業人員進行給藥對這群病人有所益處。整體而言，臨床醫師強調了澳洲 HIV 病人的多樣性，以及認為將長效針劑納入給付，可以讓臨床醫師根據病人需求，給予最適合的治療。

(3) 相對療效與安全性

廠商於 3 月的送審資料中設定之參考品為 dolutegravir/ rilpivirine (DTG/RPV) 固定劑量複方 (fixed dose combination, FDC) 已屬合理。但重新提交的資料則將參考品修改為經用量加權的口服治療藥品組合 (表十三)。PBAC 不認為新做法合理，因為無法辨別使用不同藥品的病人是否有族群特徵的差異。然而 PBAC 認為，有鑑於已給付的口服抗病毒療法間已建立治療相關性，表十五所列之抗反轉錄病毒治療皆為相似的替代療法。

表十五、複方口服藥品加權計算表

FDC 或其他複方成分	商品名	最大量調劑價格(2021/06)	市占率*
BIC/FTC/TAF	Biktarvy [®]	\$1848.46	49%
DTG/ABC/3TC	Triumeq [®]	\$1707.84	22%
ELV/c/FTC/TAF	Genvoya [®]	\$1963.90	14%
RPV/FTC/TAF	Odefsey [®]	\$1963.90	10%
DTG/RPV	Juluca [®]	\$1732.64	3%
DTG/3TC	Dovato [®]	\$1443.34	2%
權重		\$1832.50	100%

*2020 年 4 月至 2021 年 4 月之 PBS 醫令檔資料。

由於缺乏每 2 個月注射與口服藥品的直接比較試驗，廠商以每個月注射治療作為共同比較品，將 ATLAS 與 FLAIR 試驗結果合併，與 ATLAS-2M 試驗進行間接比較。雖然 3 個試驗都是開放性試驗，但病毒學抑制失敗以及維持病毒學抑制的檢驗結果是客觀數據，因此做為療效指標應屬合理，而此 2 個指標的間接比較分析結果亦達到不劣性標準。

而病人回報結果中，廠商未定義 HIVTSQ (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire) 的最小臨床重要差異，且 PBAC 認為其 44 週的結果實際差異很小；長效針劑組的 SF-12 結果雖然較口服組改善略多，但無統計顯著差異。SF-6D 事後分析結果則顯示 48 週時長效針劑組相較口服組效用值分數差異為 0.02，達到統計顯著差異 (95% CI 0.002 至 0.035, p=0.030)，但 PBAC 認為此為事後分析結論，且缺乏足夠證據支持結果具臨床顯著意義或是適用於整體 HIV 感染者族群。

安全性部分，PBAC 認為即使排除注射部位反應，長效針劑組的治療相關不良事件發生率仍高於口服組。整體而言，每 100 個接受長效針劑治療的病

人在 48 週後，相較於口服藥品的病人大約會多 75 人發生注射部位反應，以及多 19 人發生非注射部位反應的治療相關不良事件。

(4) 經濟評估

廠商提交一份階層式 (stepped) 成本效用分析，評估穩定使用口服 ART 後改用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的 HIV 感染者，相較於繼續採用口服 ART 者之成本效益。模型採用決策樹，自 1,000 名穩定口服 ART 之感染者開始，後續選擇轉換為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑或繼續使用口服 ART，健康狀態僅分為存活與死亡，評估期間為 10 年。對於改用長效針劑者，納入 cabotegravir 與 rilpivirine 口服導入費用、負荷劑量 (loading dose)、相較於口服 ART 增加的注射費用。Cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的停止治療參數來自 ATLAS-2M 臨床試驗的退出率，停藥後假設改用口服 ART，亦即所有感染者均接受某種形式的 ART；使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑時，模型設定每年可增加 0.02 效用值，其引用自 ATLAS 與 FLAIR 臨床試驗收集之 SF-12 轉換為 SF-6D 的事後分析結果。而口服 ART 組則無停止治療設定，僅有活著接受治療或死亡狀態。另外，對於停用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑轉為口服 ART 者，效用值未進行調整。

PBAC 對於廠商的經濟評估提出相關評論。首先，廠商根據 FLAIR 和 ATLAS 臨床試驗之 SF-12 轉換為 SF-6D 的事後分析，設定 cabotegravir 併用 rilpivirine 可增加 0.02 效用值。經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 指出雖有證據顯示 HIV 感染者的標籤化與生活品質有關，但 FLAIR 與 ATLAS 臨床試驗並未測量標籤化及其是否會因使用長效針劑降低。另外，EVA-29155 報告³²發現在偏好口服 ART 及偏好長效針劑者中，唯一具有統計顯著差異的項目為給藥排程方便性，意味著與長效針劑相關的潛在生活品質益處可能是因給藥排程的方便性，而非標籤化或情感問題、甚至是用藥配合度

³² EVA-29155 報告是以虛擬情境為基礎 (vignette-based) 之時空交換法 (time trade off, TTO) 研究，納入 201 位英國 HIV 感染者，檢測不同治療模式間潛在的效用差異。此研究於 2022 年 12 月發表[42]。

的好處，該報告亦顯示每 2 個月注射一次與每日口服一錠 ART 的平均效用值差異為 0.002，未達統計顯著差異，並不支持長效針劑與口服 ART 存在效用差異。整體而言，ESC 認為可能有多種原因導致感染者難以按處方服藥，並且不太可能清楚定義及歸因 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑增加之效用。

在 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑提出之價格合併注射費用，其每 2 個月成本低於 ART 加權費用，以及 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑有效用益處之假設下，結果顯示相較於口服 ART，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑是具優勢之治療（成本較低且效用較高），但模型對長效針劑注射頻率（由每 2 個月一次調整為每 8 週一次）及評估期間（由 10 年調整為 2 年）很敏感，ICER 可能沒有那麼樂觀。另單因子敏感度分析顯示影響結果的主要因素為比較策略的選取（是否使用最便宜替代方案）及增加效用值之假設，使結果具高度不確定性，並可能偏差且有利於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑。

(5) 建議理由

給付建議則是基於其成本效果（cost-effectiveness）評估是可接受的，意即和現有成本最低的替代治療方案相比，其給付成本已最小化（cost-minimised）。然而，PBAC 也承認長效針劑具有額外的好處，給予給付加成實屬合理³³。

PBAC 強調其同意長效針劑在病毒學抑制的指標和安全性不劣於其他澳洲藥品給付計畫中須每日口服之抗反轉錄病毒治療。也相信重新提交的資料中提供之證據足以支持其額外益處，即為少數特定的 HIV 感染者（如澳大利亞原住民和托雷斯海峽群島居民）改善生活品質和/或用藥配合度方面的附加益處，然而這些益處難以被有效地量化。

³³ PBAC 基於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑可能改善少數 HIV 感染者的用藥配合度及生活品質，可接受相對於成本最低的替代方案（Dovato[®]）提供不超過一定比率（機密資料）的價格加成。

3. NICE (英國) [43]

英國 NICE 於 2022 年 1 月發布 1 份與 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑評估報告，在廠商依照商業協議提供藥品的前提下，建議將長效針劑納入給付做為成人 HIV-1 感染症病人的新治療選擇。病人須同時具備以下兩項給付條件：

- 穩定使用口服抗反轉錄病毒藥物治療且已達病毒學抑制 (HIV-1 RNA 少於 50 copies/mL)。
- 沒有對 NNRTIs 或 INSTIs 具抗藥性的證據，或先前對這兩類藥物沒有治療失敗的經驗。

以下摘述 NICE 評估內容。

(1) 建議理由

Cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑為第一個治療 HIV-1 的長效抗病毒針劑組合，臨床試驗的結果顯示 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑和口服 ART 一樣能有效將病毒負荷量維持在小於 50 copies/mL。然而兩種治療選項在用藥配合度方面是否存在差異，目前仍不清楚。成本效益評估結果很可能會落在 NICE 一般可接受的英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 資源使用範圍內。基於以上理由，建議給付。

(2) 參考品

廠商建議的參考品，是當達到病毒學上抑制時，最多病人會轉換的口服 ART，因為此族群是 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的潛在使用者。這些參考品被視為一個群組，而不是各自與 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑比較。委員會認為這樣的作法是合適的，因為一般認為各種口服藥品組合具有相似療效。廠商建議的參考品群組包括以下藥品組合：

FTC/TAF/DTG	FTC/TAF/RAL	ABC/DTG/3TC
DTG/3TC	DTG/RPV	BIC/FTC/TAF
DOR/3TC/TDF	DOR/c/FTC/TAF	FTC/RPV/TAF

廠商表示參考品設定是根據市場調查且經委員會臨床專家確認適當的藥品轉換資料。一位臨床專家提出英國常用處方之一 DTG/TDF/FTC 複方被排除的疑慮，廠商則解釋因為藥物毒性的考量，臨床上通常不會轉換到此治療組合。

(3) 臨床證據

A. 參考品

廠商提供的主要療效安全性證據來自 ATLAS、FLAIR 以及 ATLAS-2M 三個第三期開放式不劣性隨機分派試驗。證據評估小組提到 ATLAS 和 FLAIR 試驗中，對照組的口服 ART 可能無法完全代表 NHS 常用的藥物選項，廠商則說明這兩個試驗的對照組所用藥物與目前 NHS 常用的藥物組合具有相似療效，並提出 ATLAS 試驗中口服組使用的藥物與在英國能處方者類似。技術對談 (technical engagement) 中，1 位專業組織的代表解釋，大部分的病人會使用一個 NRTI 合併另一個 NNRTI、INSTI 或蛋白酶抑制劑，與 ATLAS 試驗的對照組是相似的。因此委員會認為 ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗的對照組抗病毒藥物應可外推至英格蘭現況。

B. 療效結果

ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗的主要療效指標為第 48 週 HIV-1 RNA 血中濃度大於等於 50 copies/mL 的受試者比例。根據 2 個試驗的結果，委員會認同長效針劑的療效不劣於口服 ART，也接受 ATLAS-2M 試驗中，每兩個月注射一次長效針劑不劣於每個月注射的結果。

C. 間接治療比較 (indirect treatment comparison, ITC)

廠商在間接比較研究中使用 ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗的合併結果，且依 ERG 意見提交使用統合分析數據之間接比較結果，其與合併分析的結果相似；然而，ERG 強調統合分析的數據結果顯示因不良事件停藥的相對風險有上升。

ERG 並認為間接比較研究的結果並不精確，因為未先定義不劣性臨界值 (non-inferiority margins)，且無統計顯著差異不應解釋為具有不劣性。ERG 對間接比較研究結果的解釋為沒有證據顯示每兩個月注射長效針劑的療效劣於口服 ART，亦不確定每兩個月注射長效針劑的療效是否不劣於口服 ART。但 ERG 澄清此問題僅與措辭和詮釋有關，不影響成本效益結果。而廠商主張不劣性指引中關於間接比較方法學的內容尚待確認，目前缺乏公認的分析方式，因此相對療效的結論已在抗病毒治療的療效基礎上獲得正確的解釋。委員會認為雖 ERG 不認同廠商對於不劣性的解釋，但不影響後續成本效益分析結果。

D. 安全性

ATLAS-2M 試驗最常見的不良事件包括注射部位疼痛、注射部位產生硬塊或硬化。多數有注射部位反應的受試者都屬於 1 級或 2 級的輕微症狀，ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗中長效針劑組因不良事件退出試驗的比例相似，分別為 3%及 2%。

(4) 其他療效相關議題

臨床專家指出雖然長效針劑用藥頻率較低，但與穩定口服 ART 相比，由於此藥物組合必須在醫療院所內給藥，病人的回診頻率更高。

委員會提到，病人需穩定使用口服抗病毒藥物且已達病毒學抑制，才適合轉換至長效針劑，所以此治療組合或許不適合用藥配合度差的病人。廠商則表示，長效針劑在其他疾病領域具有提高病人用藥配合度的結果，因此這對 HIV

似乎也是合理的。委員會認為長效針劑對於有足夠用藥配合度但對於每日服藥感到困難或是偏好注射療法的病人，是很有價值的治療選擇。

(5) 病友團體意見

病人意見指出出現發生副作用、口服困難、社會標籤化以及日常生活發生改變在內等情境時，維持按時用藥並非易事。用藥配合度不佳可能會使病人暴露於病毒量反彈或對治療產生抗藥性的風險。每日服藥可能會使部分病人被標籤化、害怕藥錠被同住者或是在公共場合被發現，或產生消極的自我標籤化、被標籤化預期心理及歧視。標籤化是感染者擁有充實和幸福生活的的主要障礙，且可能對人際互動及健康產生負面影響，有時甚至會因為對於在他人面前服藥感到不適而影響用藥配合度。綜上所述，病友團體強調，由於每天口服藥品可能充滿挑戰，所以病人對注射治療有很大的需求。

(6) 醫療平等與倫理

委員會了解 HIV 感染症具有潛在的社會平等問題，此疾病對於特定族群的影響特別大，但無法確認長效針劑是否有助於改善這些影響，並且認為 HIV 感染症在不同族群間的發生率差異無法在此份評議報告中處理。

技術對談中，臨床與社區團體提到生活習慣會影響病人的用藥配合度，因入監、無家或具藥物濫用習慣的病人可能無法每日按時依照用藥指示服用口服藥品，但長效針劑也可能不適用於前往醫療院所有困難的病人。生活習慣可能產生的影響則未呈現在送審資料中，但以上因素有被納入決策考量裡。

其他委員會納入決策考量但難以量化或處理的議題包括病人可能因為身心或社會因素無法服用口服藥品以及部分病人可能有針頭恐懼。而委員會認為長效針劑對於可能有助於改善標籤化焦慮的益處已經在成本效益模型中以較佳的效用值呈現。

(7) 經濟評估

廠商提交一份經濟模型，設定以 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑作為介入策略，將口服 ART 作為比較策略，採用馬可夫混合決策樹模型執行分析，評估期間為終生（最長至 80 年），循環週期為 1 個月。目標族群為穩定使用抗病毒藥物且達病毒抑制的成人 HIV-1 感染者，其具有治療失敗風險（主要是無法達到或維持病毒抑制，或出現不良事件），導致產生抗藥性或停止治療。決策樹用於模擬治療線別（共四線治療），轉換治療原因區分為是否與病毒學有關。當目標族群開始治療，即進入馬可夫模型，健康狀態包含病毒負荷量、CD4+細胞計數、死亡。療效數據來源為 ATLAS-2M 臨床試驗，包括病毒抑制反應（HIV-1 RNA <50 copies/mL）及免疫反應（CD4+細胞計數增加）。模型設定 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑與口服 ART 的療效相同，但長效針劑有較佳的使用藥配合度與效用值，而較低的使用藥配合度會轉譯為每月有較高的病毒反彈及換藥率。

NICE 認為廠商所提交的模型有幾項議題。首先，委員會對廠商將臨床試驗數據作為模型中 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之用藥配合度，但假設口服 ART 的用藥配合度低於試驗數據有疑慮。臨床專家強調使用長效針劑者亦可能難以堅持配合治療，且兩次給藥間隔更長，相較於錯過一次口服錠劑的感染者，錯過一次注射者發生抗藥性及病毒抑制失敗的風險更高，但此情境並未於模型中考慮。委員會亦表示兩組用藥配合度的差異會於模型中獲得不同生命年，然而在目前口服 ART 高成功率下，使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑者較口服 ART 感染者會活得更久並不實際。雖然委員會理解取得用藥配合度數據的困難，但沒有證據證明口服 ART 與長效針劑存在差異，故認為模型不應降低口服 ART 的用藥配合度。

廠商將 ATLAS 及 FLAIR 臨床試驗收集的 SF-12 數據轉為 SF-6，並以此設定 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑具有效用值優勢。實證資料審查小組（Evidence Review Group, ERG）表示儘管 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效

針劑相對於口服 ART 的效用僅有微小優勢，但模型設定只要接受治療，效用優勢就會持續發生，故對結果有很大影響。委員會認為僅靠藥物治療無法降低與此疾病相關的標籤化，但有助於自我管理 HIV 的認知負荷 (cognitive load)。委員會結論指出 cabotegravir 併用 rilpivirine 可能有效用上的優勢，因擔心標籤化問題與 HIV 狀態被揭露者可能會重視此治療方案，且可減少每日服藥的負擔，但廠商設定 cabotegravir 併用 rilpivirine 的效用優勢仍具有不確定性。

臨床專家指出 NHS 尚未設置提供 ART 長效針劑的肌肉注射服務，並強調 cabotegravir 併用 rilpivirine 相較於口服 ART 可能增加就診頻率。社區專家 (community expert) 則強調增加就診頻率有其優缺點，更常就診通常表示有更多機會引導病人至地方支持服務 (local support services)。而臨床專家指出需考慮增設診所的成本，以及其他與 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療相關的成本，包括提供錯過注射者口服過渡治療 (oral bridging therapy) 以維持病毒抑制。

考量每日口服錠劑的替代治療及標籤化相關議題之未滿足需求，在商業協議之下，委員會同意 ICER 值可至 20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained。當採用委員會建議，未降低口服 ART 的用藥配合度時，成本效益估計結果仍低於 30,000 英鎊/QALY gained，雖仍有些不確定性，但成本效益估計結果不太可能超過可接受範圍之最大值。

4. SMC (蘇格蘭) [44]

蘇格蘭 SMC 於 2021 年 10 月 11 日發布一份 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之評估報告，內容摘要如下。

(1) 給付建議及理由

委員會建議將 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑納入給付用於成人 HIV-1 感染症，病人須穩定使用抗反轉錄病毒藥物且已達病毒學抑制，並且過去或現在沒有對 NNRTI 或 INSTI 類藥物具抗藥性或病毒抑制失敗的證據。

1 項第三期臨床試驗中，每 2 個月注射一次 cabotegravir 600 mg 併用 rilpivirine 900 mg 長效針劑發生病毒學抑制失敗的病人比例不劣於每個月注射一次 cabotegravir 400 mg 併用 rilpivirine 600 mg 長效針劑；而 cabotegravir 400 mg 併用 rilpivirine 600 mg 長效針劑亦不劣於口服抗反轉錄病毒藥物。

此建議的適用前提為廠商依照具成本效益的病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 協議或更低的 PAS/定價 (PAS/ list price) 供應藥品。

(2) 參考品

包含單錠複方 (single tablet combination products) 在內的口服抗反轉錄病毒藥物。

(3) 相對療效證據總結

支持每 2 個月注射一次長效針劑的關鍵證據來自 ATLAS-2M 試驗，對照組為每個月注射效針劑，但此療效證據間接仰賴 FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗中，長效針劑相較於口服 ART 的不劣性結果。

3 項臨床試驗的主要療效指標為在治療意向 (intention-to-treat exposed, ITT-E) 族群中第 48 週時 HIV-1 RNA 大於等於 50 copies/mL 的受試者比例。ATLAS-2M 試驗中，得到 2 個月給藥一次的療效不劣於每個月給藥的結論。FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗則是得到每個月注射 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的療效不劣於口服 ART 的結果。3 項研究也進一步檢定關鍵次要療效指標 (第 48 週時 HIV-1 RNA 小於 50 copies/mL 的受試者比例)，在使用相同的臨界值之下，皆證明長效針劑組與對照組的不劣性。

FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗的病人滿意度分數方面，長效針劑組的結果與口服組相比皆更佳，且超過 90%的填答病人偏好長效針劑而不是口服治療。ATLAS-2M 試驗中，受試者則是偏好兩個月注射一次。

廠商並提交以 Bucher 方法校正的間接比較研究（比較每 2 個月注射的長效針劑和口服治療），以 FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗中經合併分析的長效針劑組作為共同對照組與 ATLAS-2M 試驗中沒有接受過 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的次族群進行比較。間接比較研究評估的指標包括：第 48 週 HIV-1 RNA 小於 50 copies/mL 的人數比例、第 48 週 HIV-1 RNA 大於等於 50 copies/mL 的人數比例、CD4+ 細胞數與基期相比的變化、第 48 週沒有病毒學數據的比例、第 48 週因不良事件停藥的比例，以及等級 3 至 5 的不良事件（排除注射部位反應）。結果顯示沒有證據認為每兩個月注射長效針劑相較於口服抗病毒藥物在上述任一指標存在差異。

(4) 相對安全性證據總結

ATLAS-2M 試驗中，任何治療出現的不良事件在每 2 個月注射與每月注射的通報比例分別為 91%與 92%；嚴重不良事件分別為 5.2%和 3.6%；因不良事件停藥的比例為 2.3%和 2.5%。最常見不良事件為注射部位疼痛，分別為 71%和 69%。

FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗的安全性合併分析中，任何治療中出現的不良事件在長效針劑組為 95%，口服治療組為 75%。其中治療相關不良事件分別佔 83%和 5.9%。嚴重不良事件在兩組分別為 4.1%和 4.2%；因不良事件停藥的比例為 3.7%和 1.5%。長效針劑組在治療中最常被通報的不良事件為注射部位疼痛（79%），口服治療組最常被通報的不良事件則是鼻咽炎（15%）。

(5) 其他療效相關議題

- A. 根據 ATLAS、FLAIR 和 ATLAS-2M 三個試驗的事後多變量分析 (post hoc multivariate analyses) 結果，經前病毒抗藥性測試 (proviral resistance testing) 認定的 rilpivirine 抗藥性突變、HIV-1 A6/A1 亞型或 BMI 大於 30 kg/m² 等基期因素中，若病人具有大於 2 個因素，會增加病毒抑制失敗的風險，故應考慮先以每個月注射之療程將風險減至最小。在病人的治療經歷不完整或不確定，且過去沒有治療前 (pre-treatment) 抗藥性測試的結果時，若存在 BMI 大於 30 mg/m² 或 HIV-1 A6/A1 亞型的情形，需特別謹慎留意。廠商則表示英國僅會上市每 2 個月注射的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，將不允許上述病人使用每個月注射的療程，影響劑量調整的靈活性。
- B. ATLAS、FLAIR 和 ATLAS-2M 三個試驗的受試者族群普遍是無症狀且沒有免疫缺乏的白種人，女性占比分別為 22%、33% 以及 28%。這些因素可能會影響試驗結果在臨床使用上的外推性。
- C. 由於主要療效指標是在開始使用長效針劑後第 48 週評估，仍需要更長期的數據，進一步確認這種潛在終生療法的療效及安全性。
- D. 委員會建議口服療法或許可以做為病人錯過注射時的銜接治療，然而三個試驗中能支持此作法的數據有限，僅有 8 位受試者的資料。
- E. 間接比較研究結果存在一些限制，包含：
- ATLAS-2M 試驗中僅使用從未接受過長效針劑治療的次族群來平衡先前的治療。
 - ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗使用的口服抗病毒治療具有差異 (FLAIR 試驗是 DTG/ABC/3TC 或 DTG 併用兩個 NRTIs; ATLAS 試驗為兩個 NRTIs 合併一個 INSTI、NNRTI 或 PI)，且可能無法代表蘇格蘭常用的口服抗病毒治療選項，因此可能限制間接比較研究結果的外推性。
 - 間接比較研究的次族群分析中，依基期使用的第 3 個活性藥物類別分層分析結果與整體結果一致，但較寬的信賴區間暗示較大的不確定性。

- F. 長效針劑存在抗藥性風險，特別是起始、停止及錯過注射時，故使用的病人須經過謹慎挑選。每 2 個月注射一次的療法將會增加回診頻率，這可能會對病人及醫療服務產生影響。而每 2 個月注射的療法會降低病人用藥及醫療服務給藥的彈性，可能較不適合病毒抑制失敗風險較高的病人。

(6) 病人與照顧者參與結論

3 個病友團體（HIV Scotland、the National AIDS Trust 及 Waverley Care）意見彙整如下：

儘管醫療科技的進展將 HIV 感染轉變成一個可長期控制的狀態，但很多病人仍持續面對與疾病相關且導致身心健康不佳的情形。標籤化及歧視仍是普遍存在的現象，不僅對病友的健康及福祉產生危害，也削弱為降低傳染所做的努力。疾病負擔對病人的日常生活影響最大，而以藥錠為基礎的療法可能因為包含與因與保密在內的各種原因難以穩定維持。

長效針劑可能提供 HIV 病人一個更好的治療選擇，因為每 2 個月的治療可以幫助消除原本需要隱藏藥品的恐懼，相較原本嚴格的服藥要求有較高自由度，使病人更能配合用藥，對於有吞嚥困難或是有高度藥丸負擔（high pill burden）的病人也會很有幫助。此外，它可以幫助無家者或是沒有固定住址的人獲得治療。HIV 感染者的家庭成員、照顧者及親密伴侶也可能會因此獲得正面效益。但也有人對回診次數增加可能會影響個人或工作提出疑慮。

(7) 經濟評估

廠商提交一份成本效用分析，設定以 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑作為介入策略，比較策略包括 9 種口服 ART。目標族群為穩定使用 ART 並達病毒學抑制效果的成人 HIV-1 感染者。此經濟分析採用馬可夫混合決策樹模型決定病毒抑制狀態（達抑制： < 50 copies/mL，未達抑制： ≥ 50 copies/mL），並且馬可夫模型以 CD4+細胞計數分為五種健康狀態，以及一個傳播模組

(transmissions module) 假設病毒未受抑制者能傳播病毒，並以死亡作為吸收狀態 (absorbing state)，評估期間為 80 年，循環週期為一個月。病人接受治療直到因病毒學 (治療失敗轉換) 或非病毒學 (穩定轉換) 原因而停藥，停藥率參考 ATLAS-2M 臨床試驗，第一線治療停止後，模擬後續口服 ART 至多至 3 線治療。雖然模型開始時所有治療假設相同療效，但口服 ART 的用藥配合度設定較低使其療效調整為 0.73。效用值採用 SF-6D，並針對比較策略設定負效用，模型中未納入不良事件相關的負效用值。成本包括藥費、cabotegravir 併用 rilpivirine 的注射及治療注射部位反應相關的成本、其他不良事件治療成本、HIV 特定成本 (包括伺機性感染治療成本)、HIV 傳播成本、ART 後續治療成本及臨終照護成本。

基礎分析 (考量 PAS 機密性，所有治療均採支付價) 顯示 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相較於口服 ART 之 ICER 值為 21,396 元英鎊/QALY gained。廠商在要求下亦提交一份最低成本分析 (cost-minimisation analysis, CMA)，與口服 ART 進行比較，由於廠商對商業機密的要求，SMC 無法以 PAS 或支付價公佈結果。

SMC 針對其分析提出數個主要問題。首先，以用藥配合度調整口服 ART 的療效可能不適當，且 cabotegravir 併用 rilpivirine 的相關生活品質增加亦具不確定性。SMC 諮詢的臨床專家指出用藥配合度的微小差異不一定會對療效產生負面影響，在蘇格蘭 HIV 治療目標於 2019 年已達 91-98-94 下，廠商引用的用藥配合度來自 2011 年發表之研究可能過時。由於感染者需要達病毒抑制且無抗藥病史才可使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，表示這些感染者可能沒有用藥配合度的問題。此外，部分臨床專家表示口服 ART 的療效調整導致 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的存活率小幅提高，但其在試驗中並未有任何存活效益 (因追蹤時間短)。當不納入用藥配合度差異，情境分析顯示遞增效益明顯下降，ICER 值上升為 40,004 元英鎊/QALY gained。

其次，模型設定 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相關的額外效益存

在不確定性。效用值是基於 SF-6D，其為可接受的測量標準，但可能與更常用的 EQ-5D 有不同的效用估計結果。臨床試驗的 24 週數據顯示病人的生活品質改善雖小但達統計顯著意義，並在模型中應用為比較策略的治療負效用，雖然 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑預期會大幅減少 HIV 給藥頻率而提供生活品質正向影響，但不清楚該好處是否正確地納入模型中，此參數的變動會導致 ICER 值增加，例如當比較策略之負效用值設定為基礎分析的一半時，ICER 值為 26,607 元英鎊/QALY gained。

第三個議題是 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的給藥成本，考量約診相關的間接成本 (overhead costs)，該分析納入的 15 分鐘護理費用很可能低估成本。另外，SMC 諮詢的部分臨床專家指出使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑者更頻繁的就診，可能會有額外的資源使用。

另外，由於部分口服 ART 有不同的 PAS 折扣，比較策略的成本建議以市占率加權平均估計，而非簡單平均估計，但廠商表示無法取得這些數據。因此在目前證據顯示臨床療效相似，議題如成本、不同 ARTs 為參考品、生活品質遞增效益之不確定性下，新藥委員會 (New Drugs Committee, NDC) 認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 與大多數可用的口服 ART 個別進行 CMA 是最適合決策的經濟分析。

5. 療效評估小結

(1) 療效安全性相關文獻與醫療科技評估

目前主要醫療科技評估組織僅有針對 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑完成並公告評議報告。在評估愛滋長效治療針劑的療效、安全性與相對效益時，相較於選定單一品項，多以現有已給付的治療品項組合作為參考品，因為一般認為各種口服藥品組合具有相似療效，且才能反映既有給付現況。

療效與安全性結果方面，CADTH 完成評估的時間較早，因此僅納入 ATLAS 與 FLAIR 試驗，以每月注射一次的頻率與口服藥品進行比較；NICE、PBAC 與 SMC 則是多納入 ATLAS-2M 試驗的結果，但由於 ATLAS-2M 試驗為每月注射與每 2 個月注射長效針劑的比較，因此若要推論每 2 個月注射長效針劑與口服藥品比較的結果，則需要透過合併 ATLAS 與 FLAIR 的試驗結果進行間接比較，各國醫療科技評估組織也強調間接比較結果雖然仍能夠得到每 2 個月注射一次長效針劑在維持病毒抑制的療效與口服藥品相比無統計顯著差異，但此結果相較於直接比較的臨床試驗仍因為受試者族群特徵差異、間接比較研究設計等因素而具有較高的不確定性。安全性部分，長效針劑相較於口服藥品主要有高比例的病人有注射部位反應，例如疼痛或出現腫塊的症狀，但由於不良事件分類多屬於第 1 或第 2 級，且因不良事件停止治療的比例很低，因此多數醫療科技評估組織均認為長效針劑的安全性結果可以接受，僅 PBAC 指出即使排除注射部位反應，長效針劑仍可能有較高的不良反應風險。此外，由於 HIV 感染目前仍屬於需要長期治療的疾病，因此在評估報告中也多有提到目前尚缺乏長期使用長效針劑的療效與安全性資訊。

一項由廠商贊助的研究 CUSTOMIZE 試驗探討長效針劑在臨床端實際使用時，醫療機構人員與病人對長效針劑的經驗與看法。研究結果顯示病人與醫療機構人員對長效針劑的接受度均很高，也認為長效針劑在臨床端具有適用性與可持續性，而病人與醫療機構均能在大約半小時的時間完成多數的回診與注射治療且認為這樣的時間可以接受。超過 95% 的病人完成 12 個月追蹤後仍希望能續用長效針劑，也認為長效針劑對於降低服藥頻率、提升疾病隱私以及與提升與醫護人員熟識度有所幫助；多數具處方權的醫護人員對於長效針劑沒有特別偏好，但在基期時所提出對於使用長效針劑的顧慮在試驗結束時多已不認為是障礙。對於病人來說，長效針劑的主要障礙仍是注射部位反應（疼痛、腫脹與發炎等），少部分病人因為這個原因仍偏好口服藥物；醫療機構人員表示使用長效針劑仍需投入額外資源包括購買相關設備、配合病人調整營業時間與重新規劃治療空間等，並且認為最適合使用長效針劑的病人包

括服藥疲勞、害怕疾病被揭露、對維持高用藥配合度感到壓力以及因疾病趕到被汙名化者。

相較於療效與安全性結果評估，各國醫療科技評估組織的報告中對於適用或可能轉換使用長效針劑的病人族群有較多討論，在專家與病友團體的意見中可以看到由於 HIV 感染症在目前仍有較多標籤化與影響病人自尊的問題，因此希望長效針劑能夠減少病情曝光的風險，同時透過降低服藥頻率減少「懼病提醒」以及「服藥疲勞」的問題。而 PBAC 與 SMC 的報告中提到，較可能因為使用長效針劑獲得額外效益的病人族群，包括年長、吞嚥困難或是居住在較容易受歧視地區者，但不論其人數或額外的效益均有難以量化的問題。

(2) 影響用藥配合度的相關因子

經過文獻搜尋並彙整 6 篇討論影響用藥配合度因子的研究結果，常見造成用藥配合度下降的因素可約略區分為個人因素、治療因素、感染相關因素、疾病偏見、社會支持與醫療體系等六個面向討論。其中對用藥配合度具有負面影響的個人因素主要包括男性、年紀較輕、低教育程度、飲酒或用藥習慣、工作忙碌、家庭暴力、較低的社經狀態以及憂鬱或焦慮等心理狀態；治療因素主要包括病人自己忘記服藥、具有其它共病症、服藥負擔與治療副作用等；感染相關因素主要為開始治療時疾病期別較嚴重者；疾病偏見則會使病人難以在公開場合服藥、讓病人產生自我汙名化，想透過停止服藥忘記病情，或產生憂鬱焦慮等症狀；社會支持因素則指出足夠社會支持有助於提升用藥配合度；醫療體系的因素則主要與藥品供應穩定、住處與醫療機構的距離以及醫護人員是否能夠注意到病人的身心需求有關。

6. 經濟評估小結

針對主要醫療科技評估組織對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之成本效益評估，除了澳洲 PBAC 外，廠商送件加拿大 CADTH、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 的經濟評估架構相似，但因各國國情而有不同的臨床及成本參數

設定，且經各自針對部分參數進行校正，得到相當不同的成本效益估計結果，參見表十六。各國均將長效針劑相較於口服 ART 是否可提升用藥配合度或具有較佳的效用值作為主要討論議題，因為在長效針劑的相對療效不劣於口服 ART 下，此兩項參數假設會對成本效益估計造成明顯影響，且使結果有利於長效針劑，加拿大 CADTH 及英國 NICE 皆傾向假設長效針劑與口服 ART 的用藥配合度沒有差異，而蘇格蘭 SMC 的新藥委員會更認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑與大多數可用的口服 ART 個別進行 CMA 是最適合決策的經濟分析。雖然主要醫療科技評估組織均建議將 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑納入給付，但均對其價格訂定條件，如加拿大 CADTH 建議 cabotegravir 併用 rilpivirine 總藥價不應超過其他已給付抗病毒藥物之最低總藥價，英國 NICE 是在商業協議供貨下建議給付，而澳洲 PBAC 則與廠商另有特殊價格協議，相對於成本最低的替代方案，給予長效針劑一定比率價格加成。

表十六、主要醫療科技評估組織之成本效益分析綜整

項目	加拿大 CADTH	澳洲 PBAC	英國 NICE
主要討論議題	廠商假設只有口服 ART 的用藥配合度降低，進而減少病毒負荷量抑制，並增加病毒負荷量反彈的可能性，但目前缺乏臨床證據支持這些假設。	多種原因導致 HIV 感染者難以按處方服藥，並認為不太可能清楚定義及歸因 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑增加之效用。	<ul style="list-style-type: none"> • 取得用藥配合度數據的困難，尚無證據證明兩組存在差異。 • Cabotegravir 併用 rilpivirine 給藥間隔更長，錯過注射者發生抗藥性和病毒學失敗風險可能更高。 • 擔心標籤化與 HIV 狀態揭露者可能較重視長效針劑方案，且可減少每日服藥負擔，但 cabotegravir 併用 rilpivirine 的效用優勢仍存在不確定性。
成本效益估計結果	與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 之成本較低，QALY 亦較低。	<ul style="list-style-type: none"> • 與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 具有優勢。 • cabotegravir 併用 rilpivirine 之價格合併注射費，其每 2 個月的成本低於 ART 加權費用。 • 假設 cabotegravir 併用 rilpivirine 有效用益處。 	<ul style="list-style-type: none"> • 與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之成本效益估計低於 30,000 英鎊/QALY。 • Cabotegravir 併用 rilpivirine 於 NHS 應是具有成本效益的治療。

(三) 病友、病友團體代表與專家諮詢

本研究考量我國 HIV 感染族群相較國際其他地區感染族群具有差異性，以及臨床治療現況與使用者意願均可能影響未來長效針劑若納入健保給付之使用情形，因此透過社團法人台灣露德協會、財團法人台灣關愛基金會、中華民國愛滋感染者權益促進會以及財團法人台灣紅絲帶基金會邀請 3 位具有社工或心理師背景之病友團體代表以及 3 位病友接受諮詢（下稱受訪者），並諮詢 4 位臨床專家及 2 位個案管理師，主要諮詢議題包含對於疾病治療現況、對於長效針劑的期待與顧慮、對於疾病防治的意見等。病友及相關專家的意見彙整如下。

1. 受訪者對於疾病治療現狀的看法

受訪者對於目前以單錠複方口服藥物的治療模式大多感到滿意，特別提到相對於早期 ART 需要每日多次服用多顆藥物且副作用較多的情形，目前的治療選項較多，可依照個別狀況選用適合的藥品，且副作用相較於以前也已經減少很多。這樣的滿意度也反映在願意接受治療以及治療後能夠維持病毒量無法測得的病友人數比例達到整體族群的 90%甚至 95%以上。

若要特別指出不滿意的部分，治療直接相關的部分主要包括兩點，第一點為副作用的發生，影響較大的副作用包括噁心暈眩以及體重增加，有時候也會有影響睡眠品質的情形。第二點為隨餐服用仍會造成一定程度的不便，造成不便的原因包括作息時間不固定以及用餐時忘記服藥可能導致需要配合服藥另外進食；以及即使受訪者已經屬於較不具有疾病焦慮的病友，仍然會擔心在不熟悉的場合服藥可能導致病友身分曝光。

除了服藥方面的顧慮，受訪者也提到不同地區的醫療資源分布不均以及部分醫師對於開立連續處方箋意願有所顧慮的狀況，這導致非都會區的病友就醫選擇受限以及容易因為需要領藥或就診而增加就醫困難。另一個與醫療

資源相關的意見則提到病友多會選擇已經長期就診的院所，即使搬家後也傾向持續回原就診院所追蹤而非就近在新生活環境附近找新的院所就醫。

若從社工或臨床醫師的角度來看，受訪者則是提到初診斷的病友在心理準備不足的情形下，雖然可以很快地開立抗病毒藥物處方，但是對於疾病和治療的理解，以及未來生活的可能改變都影響病友立刻接受治療的意願。此外，有些病友可能因為生活型態、治療意願或是對於疾病的觀感而傾向在維持病毒量較低或無法測得的狀態下自行調整服藥頻率。還有一些病友則是即使穩定服藥，抽血檢驗時持續維持低病毒量的狀態，實際檢驗數值可能在數十至數百 copies/ml 之間。考量檢驗器材敏感度的持續進步，這一類病友可能已經不具有傳染力，但當檢驗報告無法呈現病毒量測不到的結果時，仍會對病友造成一定程度的心理壓力。

2. 現行治療模式下用藥配合度較差或可能有負面經驗的族群

受訪者根據自身經驗，提供了 4 個可能發生用藥配合度較差或對於現行治療有負面經驗的族群，以下針對各族群進行說明：

(1) 具藥癮或精神作用物質使用習慣者

此病人族群可再分 2 類，包含具有海洛因或安非他命類毒癮的病友，以及具有娛樂性用藥行為的病友。前者較常伴有經濟條件較差、具有無家者（homeless）身分或伴有精神疾病，此類病友的用藥配合度可能較差，若是伴有無家者身分或精神疾病，會因為生活作息以及地點不穩定，或是精神狀態時好時壞導致用藥配合度更差，社工或個案管理師（以下稱個管師）在追蹤這類病友的行蹤或治療狀態時也常遇到較大困難。

而後者大多能維持一般經濟水準的生活能力，對於疾病與治療也有一定程度的理解，主要會在週末或放假出遊時使用精神作用物質，而這類病友自行停藥或調整服用抗病毒藥物的時機通常在預期要使用精神作用物質的時候，

因此相對於前一類病友，此類病友較可能穩定回診，也能理解血清病毒量檢驗結果對於疾病惡化的影響，但用藥配合度則可能時好時壞。

(2) 具遊民身分者

此病人族群大多經濟能力較差，生活作息亦較不固定，因為無法負擔回診領藥費用、忘記隨身攜帶或作息不固定等因素而忘記服藥或未按時回診的機率較高，要追蹤此族群的行蹤與用藥配合度也常常是很大的挑戰。

(3) 思覺失調病友

此病人族群發生思覺失調的原因多可能與曾使用過精神作用物質有關，通常在精神狀況尚佳時都能夠穩定服藥，但若是思覺失調的狀況惡化，精神狀態惡化的情形逐漸嚴重時，也會導致病友對於抗病毒藥物的用藥配合度變糟。

(4) 需要其他照護者協助之病友

隨著 HIV 感染慢性化，高齡或失能病友的人數比例也漸漸上升，也開始出現對長照服務的需求。這個病人族群有時需要的是短期的照護服務，但由於不了解照服員對於疾病的認知與態度為何，會擔心照服員在發現病友的感染狀況後就拒絕提供照護服務，因此容易對於是否會因為藥物存放或是照護過程導致身分曝光有較高程度的焦慮感。

(5) 對口服藥物產生負面感受

會對口服藥物產生負面感受的原因可能包括長期接受治療的病友產生服藥倦怠、因為藥物成為一種身分提醒的代表或是需要持續藏匿藥品隱瞞身分而產生厭惡感。而這樣的負面感受可能會使病友選擇逃避服藥或是產生心理壓力。

3. 對於長效針劑的期待及顧慮

在諮詢中，本研究先針對長效針劑的適應症、使用方式以及與口服抗病毒藥物的比較進行簡要說明，並請受訪者分享對於長效針劑的看法。本研究將訪談的結果依照對長效針劑的期待、顧慮、可能適用族群以及其他意見分別進行彙整說明。

(1) 對長效針劑的期待

即使對於實際比例不確定，受訪者大多表示會有一定比例的病友願意轉換嘗試使用。露德協會曾經分別在網路上進行問卷調查以及在舉辦治療相關講座後進行意願調查，受訪者表示在網路上收集意見時，表達有意願轉換者超過 90%^[45]；但是經過講座介紹後，有意願轉換者減少到大約 50%。另有其他受訪者估計實際有意願轉換者大約 20%至 30%。

病友對於長效針劑的期待主要來自於服藥倦怠、遵醫囑焦慮以及身分曝光等原因。現行治療對於 HIV 抗病毒藥物的用藥配合度要求很高，幾乎是完全不能漏服藥物的程度，對於部分病友來說，每天都需要穩定服藥除了不斷提醒自己具有感染者身分外，口服抗病毒藥物可能需要隨餐服藥與固定時間服藥的特性都可能導致病友產生厭煩或倦怠感；而對於其他病友來說，一方面會對於漏服藥物感到焦慮，一方面又會擔心因為服藥導致感染者身分曝光。

具有以上顧慮的病友，會期待長效針劑在只需要 2 個月注射一次的模式下，可以暫時不去想起自己的感染者身分、不用擔心是否漏服藥物又或是在生活中意外曝光感染者身分。

(2) 對長效針劑的顧慮

受訪者對於長效針劑的顧慮則主要來自於實際使用經驗的缺乏、針劑治療的負面經驗、轉換使用的門檻、回診頻率增加、就醫場所限制以及就診時間延長等。

其中對於實際使用的經驗的缺乏，有受訪者表示考量的面向包括臨床試驗結果缺乏較細緻的次族群結果，無法得知亞洲族群在使用上是否會有不同的效果；另外也有受訪者表示了解主要的額外副作用來自注射部位疼痛或腫脹，但無法得知疼痛的情形有多嚴重，或是部位腫脹的情形是否會像猴痘疫苗那樣明顯，使用長效針劑反而增加身分曝光的風險。

針劑治療的負面經驗則是指病友不論是因為本身害怕打針或是因為過去因不同原因接受注射的負面經驗，例如過去因梅毒接受針劑注射治療發生過的副作用，而缺乏轉換使用長效針劑的意願。

另外對於轉換使用的門檻，考量包括整體轉換時間需要數個月，中間需要每個月回診，且口服導入期反而需要每天服用兩顆藥，較現行只需每日服用一顆藥的現況也是較不方便，若能省去口服導入期的階段也許會提高轉換意願。此外，部分受訪者表示，雖然現有治療選項的副作用已經降低，但仍然會需要一段時間適應。在已經穩定治療達到病毒量抑制的情形下，病友多已經習慣藥物的各種效果與副作用，若轉換至長效針劑又要重新適應，也會是一個轉換選擇的門檻。

就診相關的常見疑慮主要是每三個月回診一次要提升至兩個月一次有點麻煩，除此之外必須選擇具有提供長效針劑的醫療院所，可能會導致就診地點的選擇受限。受訪者也提出對於醫療院所會如何提供注射處置的疑慮，包括是否會有獨立的注射室或是需要與其他科病人共用、是否會延長在院所候診時間以及院所是否提供夜間或假日的注射服務等。

(3) 可能適用族群

為尋求使用長效針劑可能獲得較大效益的族群，本研究諮詢的多數受訪者均表示最適用現有已上市長效針劑的族群為已經穩定治療一段時間且無法偵測到血清病毒量的病友。但是長效針劑對於此族群所能夠提供的好處主要

來自便利性、心理負擔與個人偏好，其實際增加的效益可能很有限且難以評估，而長效針劑相較於口服藥物又會增加不少醫療成本。

若探討可能具有較大效益的族群，將受訪者的意見進行彙整，大約能夠歸納為前面段落提到的 4 個可能具有用藥配合度較差或對現行治療有負面經驗的病友族群，對於這類可能適用長效針劑的族群，受訪者也提出正反面觀點，依個別族群彙整如下。

A. 具藥癮或精神作用物質使用習慣者

對於此族群需細分為具有海洛因或安非他命類藥癮者，以及其他娛樂性用藥使用習慣者。前者由於可能併有遊民身分或思覺失調症狀，因此較常有生活作息不規律、居住地點不穩定、聯繫追蹤困難以及精神狀況不穩定的情形。認為這類病友可能可以從長效針劑獲得效益的受訪者認為，若是生活或精神狀態很不規律的病友的確不適合使用長效針劑，但進一步鎖定在有辦法穩定維持聯繫且精神狀況尚稱穩定的病友，則可以透過轉用長效針劑降低漏服藥物的情形，提升用藥配合度。對於社工或個案師來說，緊盯服藥情形的壓力也會較輕，只需要穩定追蹤病友的行蹤與回診情形即可。

反對的受訪者認為，此族群的病友大多作息行蹤不固定，也不一定能夠維持血清病毒量測不到的治療效果。難以保證病友能夠穩定回診的狀況下，當病友失去聯繫或錯過回診時間，因為身邊沒有口服藥物可以自行服用，漏打長效針劑可能造成的抗藥性風險和愛滋發病風險較漏服口服藥物更嚴重。

對於具有娛樂性用藥使用習慣者，部分受訪者認為這個族群的病友對於疾病與治療多具有一定的了解，較常發生的情形是在出遊或是使用娛樂性用藥時自行短期停用抗病毒藥物。因此若能夠轉用長效針劑，這個族群的病友配合度應該會較高，而且也能夠降低因為自主停藥而增加的治療失敗風險。

對此存有疑慮的受訪者則認為，這個族群的病友的用藥配合度依個人喜好而定，才會有自主停藥的情形。未來若是轉換使用長效針劑，無法確定會不會同樣依憑個人喜好改變回診注射時間，造成即使使用長效針劑仍然有治療不穩定的情形，同樣增加治療失敗的風險。

B. 具遊民身分者

認為此族群可考慮使用長效針劑的受訪者指出，對於生活範圍比較固定且能夠穩定追蹤行蹤的病友，大多能夠透過頻繁的聯繫、溝通或是邀請病友到辦公室等固定處所的方式追蹤服藥治療情形，這類病友較常因為生活作息不正常而錯過服藥時間，或是因為打零工在各種不同場所影響其服藥的方便性或意願。若轉換使用長效針劑，就能夠避免病友因為工作或作息影響服藥，對社工或個案師而言，在與病友的溝通聯繫強度上也能夠從追蹤行蹤、密切確認服藥和回診狀況，稍微降低到確認行蹤與回診情形即可。

對此存有疑慮的受訪者認為，遊民本身作息和居所不固定的特性，即使有一段時間能夠聯繫追蹤，仍無法保證病友能夠長期穩定回診，只要發生無法聯繫的狀況病友就可能數個月沒有接受治療。因此難以認定長效針劑能夠為這類族群提供更好的治療效益。

C. 有思覺失調症狀者

認為此族群可能可以透過轉換使用長效針劑獲得較多效益的受訪者認為，應考慮限縮在目前尚能夠穩定治療的病友，考量思覺失調的狀況可能會逐漸惡化，在病友的精神狀況還能穩定接受治療時先將治療模式轉換至長效針劑，可以減少偶爾幾天因為精神狀況不穩定影響用藥配合度的狀況。也可以避免未來若是精神狀況持續惡化，難以穩定口服藥物的狀況發生時又無法轉換使用長效針劑。對於有固定照護者（家人或看護）照顧的病友，只需要每2個月陪同病友回診注射對雙方來說也比每天確認病友是否服藥的壓力小。

對此存有疑慮的受訪者則認為難以確定同時具有思覺失調症狀的病友的狀態，也無法保證病友若是精神狀況惡化能否穩定回診，在無法確認能夠穩定回診下就轉換使用長效針劑，未來仍然有可能發生回診不穩定，持續錯過注射時間導致治療失敗的可能性。

D. 需要其他照護者協助之病友

認為此族群可能可以透過長效針劑獲得較大效益的受訪者主要認為在現行長照制度下，高齡或失能的病友可能會因為不同的狀況接受居家照服員或短期看護的服務。對於這類短期接觸的照護人員，此族群病友可能會擔心照護人員因為發現病友的用藥情形而拒絕提供服務，進而增加身分曝光或必須藏藥的焦慮，甚至在接受照護服務期間自行停止服藥。若轉換使用長效針劑，這個族群的病友就可以避免遭遇因為身分曝光而被拒絕照護服務的狀況，也就能夠減輕因之而起的焦慮或服藥習慣改變。

對此存有疑慮的受訪者則表示，難以判斷是否會發生因為身分曝光而遭受到被拒絕照護的狀況，而且對於可能需要有較密切接觸的照服員隱瞞個人健康狀況，也可能有醫療倫理方面的疑慮。

E. 其他可能適用的族群或相關意見

除了以上族群之外，也有受訪者提到對於治療各方面具有嚴重焦慮的病友也可能適合轉用長效針劑，包括對於疾病污名化、身分曝光或用藥配合度焦慮者，但目前缺乏具有鑑別度的生活品質測量工具可以用於判斷或分辨在何種焦慮程度的病友適合使用長效針劑，只能透過醫師、個管師或社工以個案評估的模式進行判斷。

不論是有高度焦慮情形的病友，或是前面提到的 4 個族群，都可能要進一步透過個案評估才有辦法判斷每個個案是否適合轉換使用長效針劑。這樣會有一個問題是缺乏客觀標準，較難作為政策推行的參考；另一個問題是目前

不論是醫師、個管師或是社工的工作量或是收案量均已達到很高的工作負擔，而個案評估需要花費很多時間心力進行，現有的人力量不一定能夠執行這樣額外的業務。

(4) 其他意見

A. 願付價格範圍

除了以上對於治療現況以及對長效針劑的看法以外，本研究也向受訪者詢問若未來長效針劑採用需要自付差額的方式提供給病友使用，病友的願付價格範圍。受訪者多指出，目前由於抗病毒藥物由健保與疾管署全額負擔，很少有機會跟病友討論到自費負擔的情形，且整體病友族群的經濟狀況差異很大，因此難以判斷大家的願付價格範圍。考量目前口服抗病毒藥物的費用是全額給付的狀況，有的病友會拒絕自行負擔任何費用；也有病友因為偏好與可負擔因素，可以接受每月超過 5,000 元以上的差額負擔。但多數受訪者均概略估算認為多數病友可以接受的差額負擔範圍應不會超過每月 1,000 元，或也可以參考目前「暴露愛滋病毒「前」預防性投藥」計畫中使用預防藥物的費用大約在每月 3,000 元至 5,000 元之間。

B. 其他醫療資源投入

受訪者提到，除了長效針劑本身的相關費用外，對於醫療院所來說，若要提供長效針劑也需要額外的資源投入，包括注射室的動線和空間規劃可能需要重新調整、選擇在衛教室進行注射所需的規劃、護理師提供肌肉注射產生的人力與時間成本以及藥品運送儲藏的成本等。這類資源投入對於醫院產生的負擔可能相對較小，但基層診所在考量這些成本後提供長效針劑的意願可能會降低。在目前指定院所數量有限且東西部醫療資源具有落差的情形下，若部分院所無法提供長效針劑，對於想要轉換使用長效針劑的病友在就醫處所的選擇上就會非常受限。

另外關於個案管理師與社工人力，受訪者認為目前不同主管機關對於人力評估的方法不同，對於人力需求的估算也因此有出入。但考量這些非臨床照護人力實務上負擔病友的追蹤服藥回診情形、身心狀況關懷以及各類需求協助等醫療端與公共衛生端的業務，如果能夠提供更多人力，在執行相關防治與照護業務時能夠做到更細緻的工作，提升整體業務品質。

C. 長效針劑對於未來 HIV 防治的效益

長效針劑作為一種新的治療模式選擇，對於「95-95-95」的防治目標主要可能在第二和第三個 95 提供效益，即提升已知感染的病友的就醫意願以及提升已經接受治療的病友達成測不到病毒量的治療效果。但考量目前我國在第二和第三個 95 的防治成效已經相當良好，長效針劑的許可適應症又僅限制於已經測不到病毒量的病友，因此受訪者多認為即使將長效針劑納入給付或以公費支應，對於防治目標的影響可能很有限。

數位受訪者亦提到，目前「95-95-95」的防治目標中，最困難的部分還是第一個 95，這也反映在達成率的結果上。對於這個目標，受訪者認為目前透過教育宣導，年輕人對於 HIV 感染的理解已經較接近目前最新的資訊，即使不認為這個疾病與自己很相關，對於聽到 HIV 感染的資訊或是身邊可能有 HIV 感染病友也不會有太過負面的反應。相對地，中壯年以上的民眾對於 HIV 感染的理解大多還停留在比較早期的階段，這不僅導致社會整體對於 HIV 的污名化情形無法有效改善，也可能降低初診斷的病友立刻接受治療的意願。因此受訪者建議未來可以設法提升中壯年以上民眾對於 HIV 的認知和理解，藉以提升社會整體對於 HIV 的正確認知。

除了三個 95 的防治目標外，以社工與個案管理師為主的受訪者亦提出第四個指標，即「90%病毒獲得抑制的感染者可以有良好的健康相關生活品質」。受訪者認為以目前我國透過各項公共衛生與醫療政策所達到的防治效果而言，已經是一個極好的成果，但如果要再進一步提升，則需要再投入資源關心病友

的生活品質與心理健康，一方面透過持續與社會溝通減少疾病汙名化，讓病友能夠更自在的接受治療；一方面透過投入心理諮商資源，讓新發個案在確診後到接受治療前能夠以更好的身心狀態面對接下來的治療照護。而透過改善病友的生活品質，也有助於改變不穩定或拒絕接受治療的病友未來接受治療的意願。

(四) 成本效益分析

1. 參數設定

(1) 人口分布特性

A. 性別及年齡分布

目標族群為已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL）之HIV-1成人感染者，在患有B型肝炎者（Hepatitis B virus）不適用cabotegravir併用rilpivirine長效針劑下，本研究利用健保資料庫，分析18歲以上接受第一線治療（包括Juluca, Genvoya, Complera³⁴）且無B型肝炎診斷者的性別及年齡，作為本研究目標族群之性別及年齡分布，如表十七。

表十七、目標族群之性別及年齡分布

年齡	男性	女性	參考資料
18 至 24 歲	3.4%	0.1%	健保資料庫 (2021 年)
25 至 29 歲	11.5%	0.1%	
30 至 34 歲	19.6%	0.2%	
35 至 39 歲	17.6%	0.6%	
40 至 44 歲	14.7%	1.1%	
45 至 49 歲	11.1%	0.8%	

³⁴ 雖然 Genvoya® 及 Complera® 現因價格關係作為第二線用藥，但過去曾作為第一線治療藥物，臨床專家表示目前主要使用者為之前作為第一線用藥繼續使用的病人。

年齡	男性	女性	參考資料
50 至 54 歲	8.1%	0.5%	
55 至 59 歲	5.0%	0.5%	
60 至 64 歲	2.5%	0.3%	
65 至 69 歲	1.0%	0.2%	
70 歲以上	1.0%	0.2%	
合計	95.4%	4.6%	

B. CD4 細胞計數

目標族群已穩定接受 ART，參考 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之臨床試驗 (ATLAS、ATLAS-2M)³⁵ 受試者基礎特性顯示，超過七成受試者的 CD4 細胞計數大於 500 cells/mm³；其與疾管署 2020 年執行之「愛滋病防治整合型研究計畫」中，2018、2019 年接受 6 個月、12 個月 HAART 且 HIV 病毒負荷量達 <200 copies/mL 之 HIV 感染者的 CD4 細胞計數平均值皆大於 500 cells/mm³[46] 的結果尚為相符，故本研究參考臨床試驗數據設定目標族群的 CD4 細胞計數分布如表十八。

表十八、目標族群之 CD4 細胞計數分布

CD4 細胞計數	病人比率		參考資料
	基礎分析	敏感度分析	
CD4 ≥ 500 cells/mm ³	75.3%	73.0%-76.8%	ATLAS [17]、 ATLAS-2M [20]
CD4 ≥ 350 - < 500 cells/mm ³	17.9%	16.7%-20.1%	
CD4 ≥ 200 - < 350 cells/mm ³	6.8%	5.6%-7.8%	
CD4 ≥ 50 - < 200 cells/mm ³	0%	0%	
CD4 < 50 cells/mm ³	0%	0%	

³⁵ 另有一項 FLAIR 臨床試驗[22]探討 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之療效，然而 FLAIR 是以未曾接受 ART 者為對象，與本研究目標族群已穩定接受治療不同，從 CD4 細胞計數分布亦可觀其差異，FLAIR 試驗受試者基礎特性：CD4 ≥ 500、CD4 ≥ 350 - < 500、CD4 ≥ 200 - < 350、CD4 < 200 cells/mm³ 之比率分別為 38%、31%、24%、7%，故未納入參考。

(2) 臨床參數

A. CD4 細胞計數間的轉移機率

數篇研究探討 HIV 感染者的 CD4 細胞計數轉移機率[47, 48]，但由於各 CD4 細胞計數狀態轉移至死亡的定義並不清楚，例如是 HIV 感染相關之死亡、抑或包含自然死亡率。因此，本研究參考英國 NICE 評估 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之委員會文件（committee paper）[49]，設定 CD4 細胞計數間的轉移機率如表十九。

表十九、CD4 細胞計數之每週期（每月）轉移機率

CD4 細胞計數 (cells/mm ³)		To					參考資料
		<50	50-199	200-349	350-500	>500	
From	<50	0.8845	0.1119	0.0012	0.0012	0.0012	英國 NICE 委員會文 件（廠商 資料）*
	50-199	0.0280	0.9095	0.0619	0.0003	0.0003	
	200-349	0.0001	0.0268	0.9203	0.0527	0.0001	
	350-500	0.0001	0.0001	0.0296	0.9215	0.0487	
	>500	0.0000	0.0000	0.0000	0.0089	0.9911	

* 每列機率總和為 1。

B. 療效參數

針對接受第一線口服 ART 者（包括使用比較策略及長效針劑轉用第一線口服 ART 者），本研究參考健保資料庫分析中，接受第一線口服 ART 後轉用後線治療之病人比率，作為第一線口服 ART 轉至後線治療之機率。

針對接受長效針劑者，參考 ATLAS 試驗[17]顯示 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑每 4 週注射一次之療效（達 HIV 病毒負荷量 < 50 copies/mL 之病人比率）不劣於口服 ART，以及 ATLAS-2M 試驗[20]顯示

cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑每 8 週注射一次之療效不劣於每 4 週注射一次，本研究假設長效針劑與口服 ART 之療效相當。

參考臨床專家意見，使用長效針劑者，若因耐受性等其他原因而需更換治療，可轉回使用原來的第一線口服 ART，本研究參考 ATLAS-2M 試驗追蹤至 152 週時，每 8 週注射一次長效針劑組中因其他原因（如不良事件、受試者退出試驗等）停止治療之病人比率，估計長效針劑轉用第一線口服 ART 之機率。而對於使用長效針劑後需換藥至第一線口服 ART 以外之治療者（如治療失敗等），ATLAS-2M 試驗是以病毒負荷量 > 50 copies/mL 為療效指標，然而，臨床專家表示在臨床實務中，感染者於定期檢測時若顯示病毒量上升，通常會先確認及加強其用藥配合度（adherence），部分感染者後續檢測即會回復至測不到病毒量狀態，臨床上選擇更換治療之時機，通常是當病毒負荷量 > 1000 copies/mL 時進行抗藥性檢測，再根據檢測結果選擇後續治療³⁶。考量臨床試驗提供之療效數據可能無法應用於現行臨床實務，又臨床專家認為使用長效針劑後若需換藥，考量重點和現行口服藥類似，應不至於對後續治療的選用造成明顯變化。根據上述意見，本研究將長效針劑轉用後續治療之機率與第一線口服 ART 轉至後線治療之機率相同。

表二十、療效參數

項目（每月）	基礎分析	敏感度分析	參考資料
第一線口服 ART 轉移至後線治療機率	0.034%	±20% (0.026%-0.040%)	健保資料庫
長效針劑轉至後線治療機率	0.034%	±20% (0.026%-0.040%)	健保資料庫
長效針劑轉移至第一線口服 ART 機率	0.299%	±20% (0.239%-0.359%)	ATLAS-2M [50]

³⁶ 持續出現低病毒量血症，亦為換藥時機。

a. 用藥配合度 (adherence)

有關與口服 ART 相比，長效針劑是否可提升用藥配合度，進而提高病毒學抑制及減少病毒負荷量反彈的可能性，首先，文獻回顧顯示加拿大 CADTH、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 均認為在沒有適當資料支持下，不應設定長效針劑與口服 ART 有用藥配合度差異。其次，長效針劑雖可降低每日服藥負擔，但英國 NICE 的 ERG 指出參考相關文獻，現行口服 ART 的用藥配合度達 80% 至 90% 即可能足以達病毒抑制效果（而非達 95% 以上），而相關文獻亦支持該主張[51]。第三，目前我國已服藥者尚未達到病毒量測不到狀態之比率為 5%，疾管署「2030 年消除愛滋第一期計畫」顯示，除了未定期檢測病毒量者（1%），2% 服藥者之就醫紀錄顯示有規則就醫但仍測得病毒量，以及 2% 服藥者表示未規則服藥[52]，可見需提升用藥配合度以達病毒學抑制者約占整體 HIV 服藥者之 2%；然而疾管署 2015 年之計畫「愛滋感染者醫療利用與防治成果」經分析感染者就醫行為與醫療服務利用後指出，注射藥癮者之就醫規律性、服藥治療率、測不出病毒量之比率較非注射藥癮者差[53]，在其他因素可能造成部分感染者未規律服藥下，是否能以長效針劑改善用藥配合度並提升我國已服藥者達到病毒量測不到狀態之比率具有高度不確定性。最後，本研究之目標族群為已達病毒抑制者，恐不易藉由長效針劑提高用藥配合度以提升病毒抑制效果。綜上所述，本研究之基礎分析未對用藥配合度另做假設，亦即長效針劑與口服 ART 不會因為用藥配合度之差異，導致兩者的病毒抑制與病毒負荷量反彈結果有所不同。

b. RPV 抗藥性

與療效相關之參數另有 RPV 抗藥性。目前第一線推薦處方及 Juluca[®] 中，含 RPV 成分藥品僅有 Odefsey[®]、Juluca[®]，2021 年健保資料分析顯示 Odefsey[®]、Juluca[®] 使用量在第一線推薦處方與 Juluca[®] 市場約占 16%、4%。針對穩定治療且病毒量達抑制者，若未使用過含 RPV 成分藥品之治療，在 RPV 抗藥性未知下，轉用長效針劑有治療失敗之風險。參考與長效針劑同

為穩定治療後可轉換之藥品 Juluca[®]的使用經驗，專家表示臨床上的確有治療失敗後確認為 RPV 抗藥性所導致，但並不常發生。雖有專家表示參考臨床試驗設計，感染者的現行用藥機轉不會是轉換長效針劑與否的主要考量點，但亦有專家表示應會考慮先從有 RPV 成分的藥品去轉用長效針劑。在我國 RPV 抗藥性並未逐年變嚴重、RPV 抗藥性對 Juluca[®]的治療效果尚未造成明顯困擾下，本研究未針對 RPV 抗藥性對長效針劑治療效果的影響納入基礎分析。

C. ADEs 發生率

ADEs 是反映 HIV 疾病惡化的臨床事件，參考一項本土研究顯示伺機性感染為 HIV 感染者的主要死亡原因（83.9%）；另有成本效益研究[32]以伺機性感染作為 ADEs 之代表，並以 CD4 細胞計數及接受 ART 治療時間分層設定每月 ADEs 發生率，CD4 細胞計數愈高及治療時間愈久，ADEs 發生率愈低。本研究根據上述文獻以伺機性感染代表 ADEs³⁷，再參考疾管署公開之愛滋病統計資料[55]，預估 2023 年接受抗病毒藥物治療者約 95% 已用藥兩年以上，同時考量 2017 年起我國 HIV 新感染者逐年下降，用藥達兩年以上之病人比率應會更高，故採用治療兩年以上的 ADEs 發生率數據進行設定，參見表二十一。

表二十一、ADEs 發生率（每月）

CD4 細胞計數 (cells/mm ³)	<50	50-199	200-349	350-500	>500	參考 資料
ADEs 發生率 (每月)	0.0049	0.0024	0.0004	0.0002	0.0002	Parker et al (2021) [32]
	0.00392 - 0.00588	0.00192 - 0.00228	0.00032 - 0.00048	0.00016 - 0.00024	0.00016 - 0.00024	

³⁷ 除了伺機性感染，ADEs 亦包含與 AIDS 相關之腫瘤，如卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)，參考一項分析本土研究[54]顯示 ADEs 中，AIDS 相關腫瘤相對於伺機性感染的發生率更低，預期是否納入 AIDS 相關腫瘤對整體評估結果影響有限。

D. 死亡率

本研究參考一項執行於高雄醫學大學附設中和紀念醫院及高雄榮民總醫院之回溯性分析研究，設定患有 ADEs 者中，死亡率為 16.9%[56]。另外，根據我國生命表設定自然死亡率（依性別、年齡區分）[57]，如附件四。

(3) 效用值參數

A. CD4 細胞計數的效用值

本研究參考探討 HIV 長效針劑之成本效益文獻[32]，根據其引用之研究[58]設定各 CD4 細胞計數狀態的效用值如表二十二。

表二十二、CD4 細胞計數的效用值分布

CD4細胞計數 (cells/mm ³)	效用值		參考資料
	基礎分析	敏感度分析	
>500	0.798	0.746-0.850	Kauf et al (2008) [58]
350-500	0.784	0.725-0.843	
200-349	0.778	0.725-0.831	
50-199	0.750	0.692-0.808	
<50	0.742	0.684-0.800	

B. 治療相關的效用值

有關長效針劑相較於口服 ART 是否有效用優勢，文獻回顧顯示主要醫療科技評估組織均因廠商送件資料，以 FLAIR 和 ATLAS 臨床試驗之 SF-12 轉換為 SF-6D 的事後分析，設定長效針劑可增加 0.02 效用值進行評論，英國 NICE 指出長效針劑可能有效用上的優勢，因擔心標籤化問題與 HIV 狀態被揭露者可能會重視此治療方案，且可減少每日服藥的負擔，但該效用優勢的數據假設具有不確定性；蘇格蘭 SMC 指出長效針劑預期會大幅減少 HIV 給藥頻率而提供生活品質正向影響，但不清楚該好處是否正確地納入

模型中；澳洲 PBAC 的 ESC 則認為另有 EVA-29155 報告顯示每 2 個月注射一次與每日口服一錠 ART 的平均效用值差異為 0.002，未達統計顯著差異（95% CI：-0.010 至 0.013，p-value：0.79），並不支持長效針劑與口服 ART 存在效用差異³⁸。綜合以上資料，部分目標族群可能偏好長效針劑並有較佳的效用值，但其可增加的效用優勢具有不確定性，本研究先以長效針劑可增加 0.02 效用值作為基礎分析。

C. 年齡相關的效用值

本研究的評估期間為終生，效用值一般會隨著年齡增長而遞減，在未獲得台灣相關資料下，先參考日本收集的三個都道府縣數據[59]，將效用值以年齡、性別進行校正，參見表二十三。

表二十三、年齡相關之平均效用值[59]

年齡	18-24 歲	25-34 歲	35-44 歲	45-54 歲	55-64 歲	65-74 歲	75 歲以上
男性	0.975	0.962	0.985	0.963	0.930	0.904	0.799
女性	0.958	0.964	0.951	0.928	0.895	0.865	0.747

(4) 成本參數

本研究採用付費者觀點(包含疾管署及健保署)，故僅納入直接醫療成本，包含 ART 藥費、門診費用、給藥相關費用、ADEs 治療費用。介入策略藥費參考 2023 年 6 月藥品共同擬訂會議資料，採用廠商建議價執行基礎分析。比較策略及後續治療³⁹之口服 ART 費用，參考健保資料庫分析之市占率計算加權藥費。門診費用部分，在穩定服藥下，參考臨床專家意見設定介入策略與比較策略分別每 2 個月及每 3 個月回診一次。給藥費用方面，介入策略為肌肉

³⁸ EVA-29155 報告是一虛擬情境為基礎 (vignette-based) 的時空交換法 (time trade off, TTO) 研究，納入 201 位英國 HIV 感染者，檢測不同治療模式間潛在的效用差異。

³⁹ 對於多顆藥物組合之 HIV 治療藥物，經分析健保資料庫顯示每月藥費低於 13,200 元之常見藥物組合接包括 3TC/ZDV，而臨床專家表示這些藥物通常是用在已穩定治療且習慣而沒有換藥意願者，又 3TC/ZDV 的副作用相對較大，現在一般不會轉用這些藥物，故本研究將每月藥費高於 13,200 元納入分析做為後線治療之成本估計。

注射，參考全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準已包括於門診診察費內，故未計算，但另納入塑膠空針等特殊材料費用⁴⁰；比較策略則納入門診藥事服務費。ADEs 治療費用參考分析健保資料庫之國內研究[54]⁴¹進行推估。

表二十四、成本參數（每月）

項目	基礎分析	敏感度分析	參考資料
長效針劑	口服導入：10,631 元* 注射針劑：18,553 元*	口服導入： 0-21,261 元 注射針劑： 13,200-18,553 元	2023 年 6 月 共同擬訂會 議資料
第一線口服 ART	13,004 元	10,800-13,274 元 ⁴²	健保資料庫
後線治療	20,460 元	18,414-22,506 元	
門診費用	介入策略：143 元 (診療代碼：00154A) 比較策略：105.3 元 (診療代碼：00155A)	介入策略： 114.1-171.6 元 比較策略： 84.3-126.4 元	醫療服務給 付項目及支 付標準、專 家意見
給藥費用	介入策略：4.9 元 (安全型 5cc 空針 2 支) 比較策略：27.7 元 (診療代碼：05209A)	介入策略：4.9-79.9 元 比較策略：22.1-33.2 元	醫療服務給 付項目及支 付標準
ADEs 處置 費用	每件 18,354 元	每件 14,683-22,025 元	Toh et al (2020) [54]
* 口服導入：Vocabria 30mg 建議價(432.7 元)與 rilpivirine 錠劑之健保支付價(276 元)，用藥 30 天，考量仿單指出換藥時可先口服導入或直接進行注射療程，假設目標族群中 50%使用口服導入。			
* 注射針劑：Vocabria 600 mg (26,306 元)、Rekambys 900 mg(10,800 元)，每 2 個月注射一次			

⁴⁰ 參考全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準之第二部第二章第三節，對於被保險人施行之簡單注射，如皮下肌肉等，其注射技術費包括於門診診察費內，不另給付，但使用之塑膠空針等特材另計。

⁴¹ 以健保署公告 2023 年 1-6 月收文案件平均美元匯率為 30.11 進行計算。

⁴² 利用健保資料庫分析 2020 年第一線口服 ART (包含 Genvoya[®]及 Complera[®]) 市占率及各藥品之健保支付價進行加權估計，由於第一線口服 ART 納入 Genvoya[®]及 Complera[®]，故每月藥費略高於目前治療規範建議的每月 13,200 元。

2. 成本效益分析結果

(1) 基礎分析結果

針對模型所模擬之 10,000 名已達病毒學抑制效果且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人 HIV-1 感染者，基礎分析顯示相較於第一線口服 ART，長效針劑平均每人多花費 838,360 元，增加 0.25 個 QALY，ICUR 為 3,292,439 元/QALY gained，在 1 倍至 3 倍人均 GDP 下（約 980,000 元至 2,950,000 元），長效針劑不具有成本效益。

表二十五、成本效益基礎分析結果

治療策略	成本	遞增成本	效果 (QALY)	遞增效果 (QALY)	ICUR
長效針劑	4,304,853	838,360	15.96	0.25	3,292,437/QALY
第一線口服 ART	3,466,547	-	15.71	-	-

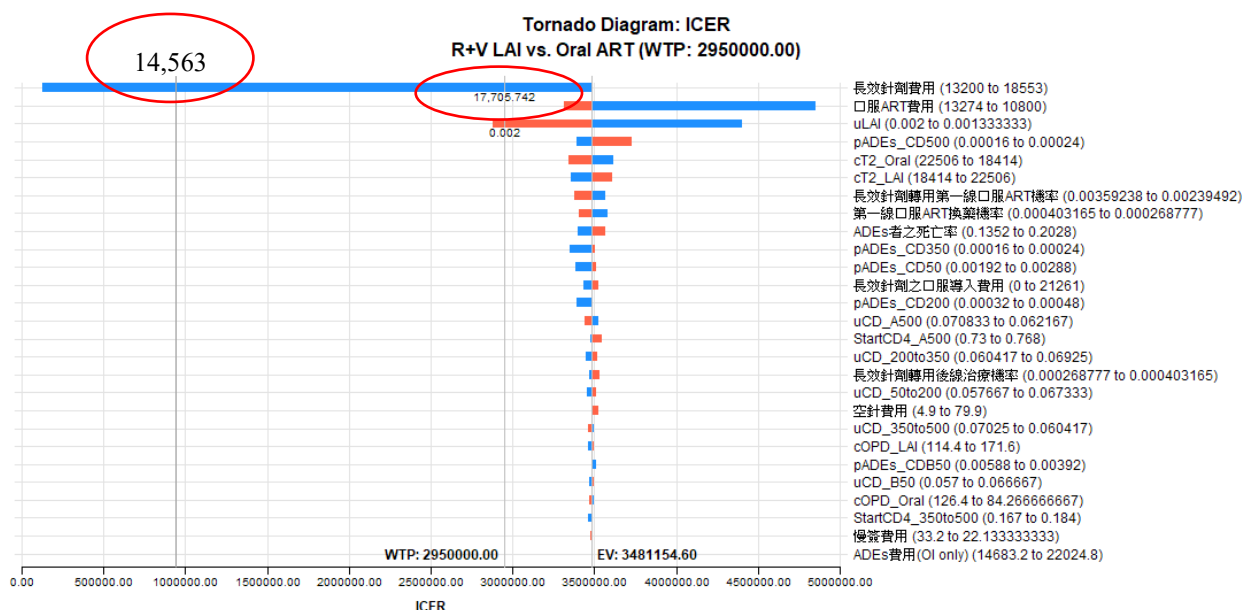
另外，基礎分析顯示長效針劑與第一線口服 ART 之生命年(21.28 vs. 21.27) 結果相似，其與英國 NICE 委員會認為在目前口服 ART 高成功率下，不認為長效針劑者可較口服 ART 感染者會活得更久之評論相同。

(2) 敏感度分析

A. 單因子敏感度分析

考量參數之不確定性，本研究以各參數之變動範圍進行單因子敏感度分析，並繪製龍捲風圖（tornado diagram）如圖五。由龍捲風圖顯示對 ICER 值影響最大之參數為「長效針劑之每月藥費」，其次為「第一線口服 ART 之每月藥費」、「長效針劑增加之效用值」。

由圖五可見當願付價格在 3 倍人均 GDP 下，若長效針劑之每月藥費約降至 17,700 元時具有成本效益；當願付價格在 1 倍人均 GDP 下，若長效針劑之每月藥費約降至 14,600 元時具有成本效益。另外，由於本研究之基礎分析將長效針劑與口服 ART 設定相同的治療效果，故對分析結果影響最大之效益參數為長效針劑相對於第一線口服 ART 可增加之效用值，然而此參數具有相當高的不確定性。

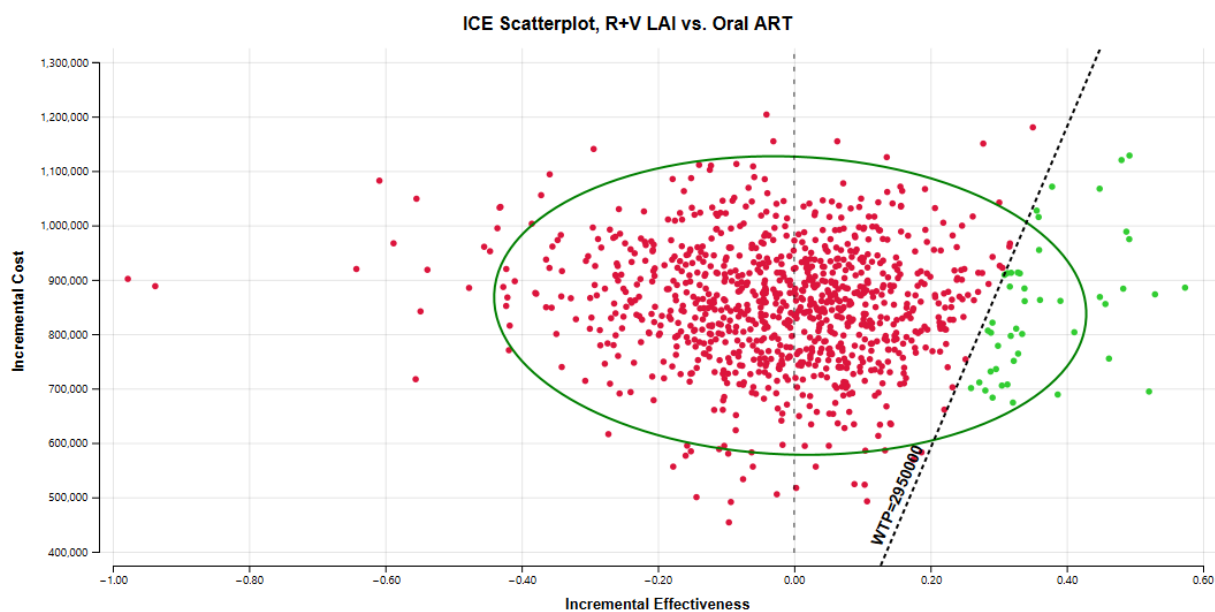


圖五、長效針劑相對於第一線口服 ART 之龍捲風圖

B. 機率性敏感度分析

本研究考量各參數的機率分布情形，以蒙地卡羅方法（Monte Carlo simulation）每次從各參數之分布進行隨機抽樣，共抽樣 1000 次，將抽樣 1000 次分析之結果繪製成長效針劑相較於第一線口服 ART 之 ICER 散布圖如圖六。此處另需注意不論是在基礎分析或單因子敏感度分析，本研究設定長效針劑所增加之效用值均為正值，亦即假設長效針劑相對於口服 ART 可增加生活品質，然而參考病友團體相關代表及臨床專家意見，長效針劑與口服 ART 可能各有偏好之使用族群，故本研究將長效針劑亦可能為負值進行機率性敏感度

分析。由分析結果可見當願付價格為 3 倍人均 GDP 下，相對於第一線口服 ART，長效針劑具有成本效益之機率為 4.6%。



圖六、長效針劑相對於第一線口服 ART 之 ICER 散布圖

五、 討論與建議

隨著愛滋抗病毒藥物的持續研究與進步，抗病毒治療從 HAART 初開發成功時每日需多次服用多顆藥物的模式進步到目前以每日服用一次單錠複方藥物的主流模式。在減少服藥顆數與服藥頻率改善下，單錠複方藥物除了直接降低病人的服藥負擔，減少藥物攜帶量以及服藥次數，也降低病人對於隱藏藥物的需求以及曝光感染身分的焦慮。2021 年，美國食品藥物管理局正式核准含 cabotegravir 成分的肌肉注射針劑與 rilpivirine 併用，以每個月一次的注射頻率成為全球首個上市的愛滋長效治療針劑，並於隔年核准 2 個月注射一次的適應症[15]。我國食品藥物管理署亦於同年年底核准 cabotegravir 與 rilpivirine 合併使用治療穩定接受治療且已達病毒抑制的 HIV 感染者，提供 HIV 感染者一個自費的治療選擇。

但依照我國抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範[7]，納入第一線推薦處方的原則為每月藥價應低於 13,200（三合一口服藥物）或 10,800 元（二合一口服藥物），若每月藥價高於此，則僅能做為第二線處方使用。因此在長效針劑納入公費補助或是健保給付前，本研究希望能夠找出使用長效針劑能夠獲得較多效益的病人族群，做為未來若無法全面納入給付時條件設定之參考。

目前 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的臨床證據主要來自其 3 項臨床試驗研究，分別為 ATLAS、ALTAS-2M 以及 FLAIR 試驗[17, 20, 22]，3 項試驗均為不劣性試驗，研究結果顯示 cabotegravir 併用 rilpivirine 時，相較於各種受試者原本使用的口服藥物均有達到試驗計畫預設的不劣性目標，即代表可以預期病人使用長效針劑的時候維持病毒量受到抑制的效果應與單錠複方藥物相近，但同時也代表缺乏長效針劑的治療效果優於單錠複方藥物的臨床證據。這樣的研究結果也反映在其他國家醫療科技組織的評估結果上，根據英國 NICE 與加拿大 CADTH 的評估建議結論[40, 43]，均認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的臨床地位為提供目標族群一個新的治療選擇，但無法提供額外治療效益，且可能會增加其他注射治療所需資源之投入，因此建議其

支付價格不應高於現有給付治療選項；而澳洲 PBAC 則是考量其對於少數特定的 HIV 感染者在改善生活品質和/或用藥配合度方面的附加效益，認為可給予適當價格加成，但也指出這樣的附加效益難以量化[41]。

再考慮到一般藥品若有長效劑型，可減少治療頻率，多會認為其能夠提升用藥配合度。故本研究亦針對 HIV 感染者的用藥配合度影響因子進行文獻回顧。本研究納入的 7 篇文獻結果顯示，亞洲地區的病人族群對於 HIV 治療滿意度的影響因子主要包括每日服藥帶來的生活限制、口服藥物作為一種罹病的提醒以及醫護人員不瞭解自己的需求；而導致漏服藥物的因素則主要為心情沮喪而不願服藥、生活環境無法自在服藥、因忙碌勞累錯過服藥時間、希望減少藥物帶來的長期副作用、想忘記疾病現況以及服藥疲勞等。全球其他地區的研究亦有類似的研究結果，不同年齡層常見影響用藥配合度的原因包括有其他用藥習慣、單純忘記服藥、工作行程或生活習慣改變、身心不適或服藥負擔等；還有一些外在因素，包括社會支持網絡、疾病標籤化或汙名化等。

以上結果顯示，影響口服 ART 用藥配合度的因素多數與疾病標籤化或汙名化造成的衍生影響有關，例如無法在不同環境下均能夠自在服藥、害怕感染身分的曝光、不願面對感染者身分或因為社會或自我歧視導致的心情沮喪等。

而考量長效針劑已經在其他國家上市一段時間，本研究亦搜尋使用意願或經驗之相關研究。由 ViiV 藥廠贊助的 CUSTOMIZE 研究[26, 27]顯示，美國的感染者對於長效針劑的接受度很高，97%使用長效針劑的受試者在 12 個月後仍願意續用長效針劑。質性訪談結果亦顯示每月僅需注射一次很方便且不會因為服藥持續提醒自己的感染狀態，也能夠降低服藥造成的身心負擔；主要的疑慮則包括注射部位疼痛、交通或預約回診時間問題。相對於病人，醫療機構人員雖然多數認同長效針劑在臨床端能夠順利使用，但處方者並不會特別偏好鼓勵病人使用長效針劑，且若要投入使用長效針劑，也需要投入額外的資源，例如儲藏藥物用的冰箱、配合病人需求調整營業時間與就診環境以及增加聯絡病人所需的人力時間成本。

而法國 CLAPT 研究[28, 29]的問卷調查顯示病人嘗試轉換使用長效針劑的意願亦不低（74%），願意轉換的原因亦與 CUSTOMIZE 研究的原因相近；但同時也有 11%的受試者完全沒有意願，原因包括擔心副作用、增加就診治療限制、擔心成為實驗動物以及害怕打針等。質性訪談結果則顯示病人希望長效針劑能夠簡化治療、降低服藥倦怠和焦慮感以及減少社會污名化影響；但對於長效針劑的療效不確定性、治療轉換與適應過程以及對於身體或治療自主權的減少會讓受訪者傾向不使用長效針劑。其他的想法則包括受訪者認同長效針劑對於 HIV 的治療來說是一種創新，因此也期待未來治療是否能夠有新的發展。

而為了瞭解我國病人族群對於現行治療以及長效針劑的看法，本研究也諮詢了臨床醫師、個案管理師、民間團體社工以及病友等相關人士。整體而言，受訪者對於目前以單錠複方藥物為主流的治療模式大多感到滿意，特別是曾使用過每日需要多次服用多顆藥物的病友，均認為目前的治療模式已經較以前容易許多。而若討論目前治療的困擾，主要包括體重與睡眠等副作用、服藥時需要隨餐服用或是在不熟悉的場合服藥有身分曝光的疑慮等；服藥治療以外的顧慮則包括區域間醫療資源落差大以及就醫場所選擇的慣性等。

進一步探討對於現行治療模式較可能有負面經驗或難以維持用藥配合度的病人族群，受訪者提出了 5 個值得探討的病人族群，包括：

- 具藥癮或精神作用物質使用習慣者
- 具遊民身分者
- 具思覺失調症狀者
- 需要其他照護者協助者
- 其他可能適用的族群

對於長效針劑的期待和顧慮部分，受訪者主要期待長效針劑能夠減少服藥倦怠、遵醫囑焦慮以及身分曝光等問題。其中受訪的個管師特別指出許多已

經長期口服藥物的病人常有服藥倦怠的問題；目前治療模式對於用藥配合度的高要求也造成部分病人的心理壓力或是在不同場合服藥時可能身分曝光的心理壓力，這些都是病人會希望透過長效針劑 2 個月注射一次以及不用攜帶藥品回家等特性能夠改善的事項。個管師與社工則另外提到，從照護者的角度來說，病人若是從口服藥物轉換使用長效針劑，照護模式會有些改變，但從每天追蹤治療情形改為每兩個月追蹤回診狀況，期待能夠降低持續提醒導致的相處壓力，以及降低追蹤頻率的工作強度。

受訪者對於長效針劑的主要顧慮來自本身害怕打針、長效針劑實際使用經驗的缺乏、轉換使用的時程和門檻、回診頻率增加、就醫場所限制以及就診時間延長等。

若在我國提供長效針劑注射，醫療機構的受訪者指出需要投入的額外資源也是需要考慮的，包括對醫護人員的教育、藥品儲存的空間與器材、治療動線的規劃以及病人隱私的保護等。而這些額外的資源，在不同院所能夠做到的程度可能不同，例如在訪談中有受訪者服務的院所已經建立相關工作流程，並預計可直接在診間為病人注射；但也有受訪者認為這些額外的資源對於其服務的院所來說是一個需要考量的負擔。綜合來看，若目前數量不多且區域分布不均的指定醫事機構無法達到每個院所均能提供長效針劑注射的服務，對於想要選用長效針劑的病人來說，就會有就醫場所更受限的問題。

從訪談的結果與文獻對照，可以發現我國病友或相關人員對於長效針劑的期待和顧慮其實頗為相近，主要均希望能夠透過長效針劑減少服藥倦怠以及避免病友身分曝光，對於轉換時程、回診頻率增加以及不是每個院所都會提供長效針劑這些顧慮也是讓病友卻步的因素。

本研究之目的為嘗試設定接受長效針劑治療能夠獲得較多效益的病人族群，故與受訪者進一步探討哪些族群較可能受益。針對這個議題，本研究以先前提到 5 個對於現行治療較常有負面意見或難以維持用藥配合度的病人族群

為參考，探討長效針劑可能增加效益的因素。歸納受訪者意見，長效針劑能夠帶來較多效益的原因，主要包括透過長效針劑降低因為不同因素漏服抗病毒藥物的機會以提升用藥配合度，此外降低因為身分曝光風險、用藥配合度焦慮或長期服藥的倦怠感不同原因造成的焦慮或壓力也是病人會願意轉用長效針劑的因素。但也有受訪者認為對於本來用藥配合度就不是那麼好的病人，若轉用長效針劑，如果回診穩定度持續不佳，對於治療效果以至於抗藥性的影響可能較漏服口服藥物更嚴重。但要判斷一位感染者是否屬於前列條件並且能夠獲得額外效益，受訪者多認為這需要個案評估來了解，而這產生的問題是缺乏客觀標準作為政策推行的參考，以及人力資源是否能夠負荷額外進行個案評估的業務。

本研究參考文獻與我國專家及病友團體相關代表諮詢結果，評估長效針劑運用在那些 HIV 感染者具有成本效益，然而如同前述，其建議之族群主要問題之一是缺乏客觀標準作為政策推行，例如具有嚴重疾病焦慮者使用長效針劑可能提升生活品質，但須仰賴專業人員進行個案評估及考量各醫療院所的個管師量能是否足夠執行。另外對於需要其他照護者協助者，如患有失智症之感染者，使用長效針劑可能降低照顧者之負擔，但亦須評估家庭支持系統是否足以讓個案穩定回診接受治療。而對回診穩定但平時會漏服藥物之感染者，臨床專家對其長效針劑的適用性仍有疑慮，因對於目前每日口服一顆藥物的治療模式仍無法達到良好用藥配合度者，轉用長效針劑預期也不樂觀，故仍以用藥配合度佳者為優先建議使用對象，亦即雖然 HIV 治療目前面臨的挑戰之一是使原本未治療或中斷治療者能穩定接受治療並持續達病毒抑制狀態，但長效針劑對這項挑戰能提供的幫助可能有限，故本研究無法明確建議具有成本效益之使用對象。在此情形下，若長效針劑做為普遍治療選擇，就其建議價格而言，本研究結果顯示應不具有成本效益，主要有兩個原因。首先，相對於每日口服 ART，長效針劑雖被期待提高用藥配合度進而提高病毒抑制效果，然而，加拿大 CADTH、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 均認為沒有適當資料支持長效針劑與口服 ART 有用藥配合度之差異，又根據長效針劑許可適應症的應用

對象為已達病毒抑制者，恐不易藉由長效針劑提高用藥配合度以提升病毒抑制效果。其次，長效針劑另一被期待之效益為提升感染者生活品質，如上所述長效針劑可能減少每日服藥（服藥倦怠）、按時吃藥（遵醫囑焦慮）、藏匿藥品（疾病汙名）、自我提醒為感染者（疾病焦慮）等負擔，但相對於每天口服 ART，長效針劑可提升多少效用難以量化，且部分感染者的疾病內化汙名可能與生活圈等其他原因有關，是否可藉由長效針劑改善具有不確定性。在兩者治療效果設定相當下，相對於每天口服 ART，即使長效針劑具一定的效用優勢，就長效針劑之建議價格而言，仍不為具有成本效益之治療選擇。若與目前已發表之成本效益研究進行對照，雖有研究指出長效針劑是具優勢之選擇（較低成本及較高 QALY），但該結果立基於長效針劑可改善用藥配合度，並減少 HIV 傳播。然而，如上所述，對於已達病毒抑制者，恐不易藉由長效針劑提高用藥配合度以提升病毒抑制效果，並進一步減少 HIV 之傳播。

除了探討可能獲得較多效益的病人族群，臨床專家另對長效針劑之適用對象提出一些注意事項。首先，若感染者一開始接受治療就控制很好，在我國目前 RPV 原發抗藥性盛行率低且未逐年上升下，轉用長效針劑應無太大問題；但須考慮曾治療失敗、更換過各種治療後終於穩定用藥且控制良好者，是否適合轉換長效針劑，因為難以得知之前治療失敗時是否產生 RPV 抗藥性，轉換後若治療失敗後且讓另一機轉也產生抗藥性，可能增加後續藥物治療的複雜性及醫療成本。其次，長效針劑並無 HBV 治療或保護效果，仿單亦不建議用於合併 HBV 感染者；而相關文獻另以案例報告指出有接受 HBV 疫苗注射者轉用長效針劑後發生急性 B 型肝炎，並表示由於高風險行為導致仍有獲得 HBV 之風險，且並非接受完整 HBV 疫苗注射者皆會產生抗體反應（B 肝表面抗體），故建議長效針劑應限制用於有 B 肝表面抗體之 HIV 感染者[60]。第三，長效針劑許可適應症之使用對象為已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL）者，但臨床專家建議參考臨床試驗設計，半年內連續 2 次達病毒量 < 50 copies/ml 才可轉用長效針劑，如此未來臨床實務結果才可能靠近臨床試驗結果（例如若有病人多次病毒量介於 300~500 copies/ml，僅一次病毒量 <

50 copies/ml 即轉用長效針劑，有其風險)，另強調應於給付條件或治療規範明確規定，因為臨床上很難在規定以外做其他限制，當病人覺得自己有的權益並強力要求更換藥品時，治療失敗率可能會上升。

本研究也收集到其他相關意見，包括如果病人必須自費負擔長效針劑的部分費用時，病人的願付價格可能會在哪個區間。考量到不同病人之間的經濟能力與生活環境差異很大，受訪者自然對於部分負擔的願付價格區間有很大的落差，有少部分的受訪者分別表示完全不願意在原有健保部分負擔以外再增加支出，或是相反的即使全自費也願意嘗試。但彙整受訪者的意見，大多數會覺得每次回診額外有 1 千元以下的負擔仍然是可以接受的，而若要再增加，也應參考 PrEP 計畫的自費範圍作為上限。

討論到未來持續精進防治工作，以「3 個 95」作為中長期目標，受訪者大多表示，目前我國在愛滋防治成效上已經居於世界領先的地位，是主管機關以及相關醫療院所、民間團體以及病人共同努力的重要成果。但若考量長效針劑在近一步提升防治成效中扮演的角色，雖然有少部分受訪者認為長效針劑對於少數用藥配合度不夠穩定的病人可能會是重新穩定接受治療的誘因，進而提升第二和的三個 95 的效果，但多數受訪者仍認為在目前防治效果已經很好的環境下，長效針劑應該不會是主要進一步提升防治效果的因子。

而對於未來的愛滋防治工作，綜整受訪者意見主要包含以下幾點建議：

- 提升不同年齡層的正確認知
- 持續增加指定醫事機構家數
- 增加個案管理師人力
- 在病人確診前期投入心理健康資源
- 納入「第四個 90」指標

六、 結論

長效針劑在其價格明顯高於現行口服藥物的狀況下，本研究嘗試尋找適合施打針劑且符合成本效益之族群。長效針劑的臨床證據顯示其療效與安全性不劣於口服藥物，但在缺乏療效優於口服藥物的證據下，僅少數國家之醫療科技評估組織給予長效針劑價格加成的建議。

若參考其他國家研究與我國相關專家、民間團體與病友代表訪談意見，長效針劑帶來的效益主要在降低因身分曝光風險、服藥焦慮或服藥倦怠等帶來的心理壓力；並且對於部分病人而言，本身害怕打針、轉換治療的時程與適應以及就醫場所的受限均可能影響其轉換使用長效針劑的意願。但未來若有半年注射一次的劑型上市，預期感染者的使用意願會有更明顯的改變。

綜合訪談意見，我國較有可能透過接受長效針劑治療獲得額外效益的病人群主要包括對口服藥物有焦慮或倦怠感者，以及用藥配合度較差但整體健康與治療狀況尚稱穩定者。長效針劑能夠避免前者因身分曝光或持續服藥帶來的心理負擔，提供後者較長期的治療效果，然而，後者的長效針劑適用性仍有疑慮，用藥配合度不佳之原因眾多，轉用長效針劑不一定能改善其用藥情形。對於社工或個管師而言，長效針劑雖可能減輕持續追蹤個案服藥狀況造成的摩擦及頻繁聯繫的工作量，但這類可能有額外效益的族群均缺乏客觀標準判別，多需醫護或社工人員以個案評估的方式確認，以現有人力資源可能無法負荷此類額外的工作量；此外，醫療院所也需投入額外的人力與行政資源以配合長效針劑的使用。由於上述限制，本研究無法明確建議具成本效益之對象，若長效針劑為普遍治療選擇，相對於每天口服 ART，即使給予長效針劑效用優勢，就其建議價格仍不為具有成本效益之選擇。即使如此，若因一些因素使口服藥物使用困難（如吞嚥困難、使用鼻胃管），長效針劑有其角色。

最後，本研究也收集受訪者對於未來防治政策的意見，提出投入宣導教育、強化機構與人力資源以及提升病人生活品質的建議。

參、預期成果效益

一、 量化效益

在符合我國國情的情境下，評估長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療的適用病人族群，並評估未來 HIV 抗病毒藥物治療之長效針劑劑型納入給付的成本效益。

二、 質化效益

收集不同利害關係人對於達到 95-95-95 目標所面臨的障礙以及建議措施，以及其中長效針劑應用於 HIV 抗病毒藥物治療之角色，彙整作為未來政策擬訂方向之建議。

肆、參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋病統計資料-HIV/AIDS 統計月報表 111-12: 衛生福利部疾病管制署; 2023 January 06, 2023.
2. 人類免疫缺乏病毒(愛滋病毒)感染 - 疾病介紹. 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/lehLY2EFku4q7Gqv4bql2w>. Published 2018. Accessed February 03, 2023.
3. 人類免疫缺乏病毒(愛滋病毒)感染 - 病人之治療照護. 衛生福利部疾病管制署. https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/tBeiXNvq_PG60N3RQAcEfg. Published 2018. Accessed February 03, 2023.
4. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed February 06, 2023.
5. 台灣愛滋病學會. 臺灣暴露前口服預防性投藥使用指引 Guideline for the Use of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Taiwan. In: 台灣愛滋病學會; 2018.
6. 人類免疫缺乏病毒(愛滋病毒)感染 - 暴露愛滋病毒「後」預防性投藥. 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/uo89XT3izngK6IY0wv8BNg>. Published 2017. Accessed February 06, 2023.
7. 人類免疫缺乏病毒藥品處方(使用規範&專業審查). 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/Ql42Jb2sJlw69iwyF5nB0w>. Published 2023. Accessed November 09, 2023.
8. 劉柏滉, 李育霖, 蔡宏津, 洪健清. 第一章、臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議. In: 愛滋病檢驗及治療指引. 6 ed: 台灣愛滋病學會; 2022.
9. UNAIDS. 90-90-90 : Treatment for all. <https://www.unaids.org/en/resources/909090>. Accessed February 06, 2023.
10. 陳玟妤. 2022 年世界愛滋病日—Equalize (平等). In: 林詠青, ed. 疫情報導 (Taiwan Epidemiology Bulletin): 衛生福利部疾病管制署; 2022.
11. 人類免疫缺乏病毒(愛滋病毒)感染 - 施政計畫. 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/z-Lg5nEyp53uqCUGJ0t81A>. Published 2022. Accessed February 06, 2023.
12. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed February 03, 2023.
13. 蔡茂松. 長效型抗病毒藥物在治療的應用. 愛之關懷季刊 2021; (117): 17-28.
14. FDA. FDA approves new HIV treatment for patients who have limited treatment options. In. USA: FDA; 2018.
15. FDA. FDA Approves New HIV Drug for Adults with Limited Treatment Options. In. USA: FDA; 2022.
16. 衛生福利部疾病管制署. 讓愛滋防治紅絲帶點亮夜空, 邀請您「一同舞動 愛無異

- 同」！. In: 衛生福利部疾病管制署; 2022.
17. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *The New England journal of medicine* 2020; 382(12): 1112-1123.
 18. Swindells S, Lutz T, Van Zyl L, et al. Week 96 extension results of a Phase 3 study evaluating long-acting cabotegravir with rilpivirine for HIV-1 treatment. *AIDS (London, England)* 2022; 36(2): 185-194.
 19. Jaeger H, Overton ET, Richmond G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *The lancet HIV* 2021; 8(11): e679-e689.
 20. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2021; 396(10267): 1994-2005.
 21. Chounta V, Overton ET, Mills A, et al. Patient-Reported Outcomes Through 1 Year of an HIV-1 Clinical Trial Evaluating Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Administered Every 4 or 8 Weeks (ATLAS-2M). *The patient* 2021; 14(6): 849-862.
 22. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine* 2020; 382(12): 1124-1135.
 23. Orkin C, Bernal Morell E, Tan DHS, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study. *The lancet HIV* 2021; 8(11): e668-e678.
 24. Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *The lancet HIV* 2021; 8(4): e185-e196.
 25. Murray M, Antela A, Mills A, et al. Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks. *AIDS and Behavior* 2020; 24(12): 3533-3544.
 26. Czarnogorski M, Garris CP, Dalessandro M, et al. Perspectives of healthcare providers on implementation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine in US healthcare settings from a Hybrid III Implementation-effectiveness study (CUSTOMIZE). *Journal of the International AIDS Society* 2022; 25(9): e26003.
 27. Garris CP, Czarnogorski M, Dalessandro M, et al. Perspectives of people living with HIV-1 on implementation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine in US healthcare settings: results from the CUSTOMIZE hybrid III implementation-effectiveness study.

- Journal of the International AIDS Society* 2022; 25(9): e26006.
28. Slama L, Porcher R, Linard F, et al. Injectable long acting antiretroviral for HIV treatment and prevention: perspectives of potential users. *BMC Infectious Diseases* 2023; 23(1): 98.
 29. Carillon S, Gallardo L, Linard F, et al. Perspectives of injectable long acting antiretroviral therapies for HIV treatment or prevention: understanding potential users' ambivalences. *AIDS care* 2020; 32(sup2): 155-161.
 30. Phillips AN, Bansi-Matharu L, Cambiano V, et al. The potential role of long-acting injectable cabotegravir-rilpivirine in the treatment of HIV in sub-Saharan Africa: a modelling analysis. *The Lancet Global health* 2021; 9(5): e620-e627.
 31. Culhane J, Sharma M, Wilson K, et al. Modeling the health impact and cost threshold of long-acting ART for adolescents and young adults in Kenya. *EClinicalMedicine* 2020; 25: 100453.
 32. Parker B, Ward T, Hayward O, et al. Cost-effectiveness of the long-acting regimen cabotegravir plus rilpivirine for the treatment of HIV-1 and its potential impact on adherence and viral transmission: A modelling study. *PloS one* 2021; 16(2): e0245955.
 33. Chang HM, Chou CH, Tsai HC. Durability of single tablet regimen for patients with HIV infection in Southern Taiwan: data from a real-world setting. *BMC infectious diseases* 2022; 22(1): 2.
 34. Koga I, Wakatabe R, Okamoto N, et al. Factors Associated with Treatment Satisfaction Among People Living with HIV in Japan and Other Selected Countries: Examination of the Intertwined Roles of Medication, Patient, and Provider Characteristics. *AIDS and behavior* 2022; 26(5): 1633-1651.
 35. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS medicine* 2016; 13(11): e1002183.
 36. Mey A, Plummer D, Dukie S, Rogers GD, O'Sullivan M, Domberelli A. Motivations and Barriers to Treatment Uptake and Adherence Among People Living with HIV in Australia: A Mixed-Methods Systematic Review. *AIDS and behavior* 2017; 21(2): 352-385.
 37. Lin D, Zhang CY, He ZK, Zhao XD. How does hard-to-reach status affect antiretroviral therapy adherence in the HIV-infected population? Results from a meta-analysis of observational studies. *BMC public health* 2019; 19(1): 789.
 38. Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs & aging* 2013; 30(10): 809-819.
 39. Daltro ACB, Almeida CS, Unfried AGC, de Aquino TR, Travassos A. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in adolescents and young adults living with

- human immunodeficiency virus. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2023; 28(3): 162-174.
40. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Cabotegravir Tablets, Cabotegravir Extended-Release Injectable Suspension and Rilpivirine Extended-Release Injectable Suspension. In: Health CAfDaTi, ed. Sep 09, 2020 ed; 2020.
 41. Public Summary Document - CABOTEGRAVIR/CABOTEGRAVIR AND RILPIVIRINE (Vocabria®/Cabenuva®) - November 2021 PBAC meeting. In: Health AGDo, ed.; 2021.
 42. Matza LS, Howell TA, Chounta V, van de Velde N. Patient preferences and health state utilities associated with the treatment process of antiretroviral therapy for people living with HIV. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2023; 32(2): 531-541.
 43. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV-1 [TA757]. In: NICE, ed.; 2022.
 44. cabotegravir 600mg prolonged-release suspension for injection (Vocabria®). In: SMC, ed. Sep 10, 2021 ed. Scotland, UK; 2021.
 45. 台灣露德協會. 2019 愛滋長效型針劑使用意向調查報告.
https://www.lourdes.org.tw/OnePage_List.aspx?tid=297&id=561. Published 2019. Accessed August 24, 2023.
 46. 孫幸筠, 洪健清, 張淑媛, et al. 愛滋病防治整合型研究計畫.
https://www.cdc.gov.tw/Professional/ProgramResultInfo/LeYn5b0UwF_lgvjR5rhT-A?programResultId=5II_IrTq1u91horLa-tSUw. Published 2020. Accessed March 31, 2023.
 47. Grover G, Gadpayle A, Swain P, Deka B. A Multistate Markov Model Based on CD4 Cell Count for HIV/AIDS Patients on Antiretroviral Therapy (ART). *International Journal of Statistics in Medical Research* 2013; 2: 144-151.
 48. Goshu AT, Dessie ZG. Modelling Progression of HIV/AIDS Disease Stages Using Semi-Markov Processes. *Journal of Data Science* 2022; 11(2): 269-280.
 49. National Institute for Health and Care Excellence. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV-1. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta757/evidence>. Published 2022. Accessed May 18, 2023.
 50. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study. *Clinical Infectious Diseases* 2023; 76(9): 1646-1654.
 51. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine* 2016; 95(15): e3361.
 52. 衛生福利部. 2030 年消除愛滋第一期計畫.
<https://www.cdc.gov.tw/Uploads/c671a201-7288-482b-888e-5a042488dbc0.pdf>.

Published 2021. Accessed April 11, 2023.

53. 黃彥芳, 陳昶勳, 王貴鳳, et al. 愛滋感染者醫療利用與防治成果.
https://www.cdc.gov.tw/Professional/ProgramResultInfo/LeYn5b0UwF_1gvjR5rhT-A?programResultId=kl7ymxsAsaz9mQz76GjN4w. Published 2015. Accessed April 11, 2023.
54. Toh HS, Yang CT, Yang KL, et al. Reduced economic burden of AIDS-defining illnesses associated with adherence to antiretroviral therapy. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2020; 91: 44-49.
55. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋病統計資料.
<https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/rCV9N1rGUz9wNr8lggsh2Q>. Published 2023. Accessed April 13, 2023.
56. Lee CY, Tseng YT, Lin WR, et al. AIDS-related opportunistic illnesses and early initiation of HIV care remain critical in the contemporary HAART era: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMC infectious diseases* 2018; 18(1): 352.
57. 中華民國內政部. 歷年簡易生命表_臺灣地區_單一年齡.
<https://www.moi.gov.tw/cl.aspx?n=2982>. Accessed March 16, 2023.
58. Kauf TL, Roskell N, Shearer A, et al. A predictive model of health state utilities for HIV patients in the modern era of highly active antiretroviral therapy. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11(7): 1144-1153.
59. Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht (NL): Springer Copyright 2014.
60. Pintado C, Delaugerre C, Molina JM. Acute Hepatitis B Infection After a Switch to Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine. *Open forum infectious diseases* 2020; 7(9): ofaa367.

伍、附件

附件一、抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範 (112 年 2 月版)

第一線推薦處方
<p>三合一口服藥</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTIs plus NNRTI TAF/FTC/RPV TDF/3TC/DOR • 2 NRTIs plus INSTI ABC/3TC/DTG TAF/FTC/BIC <p>二合一口服藥</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRTI + INSTI DTG/3TC
第一線替代處方
<p>藥價低於 13,200 元/月以下含三種藥品成分之口服處方組合</p> <p>藥價在 10,800 元/月以下且核准使用於初服藥者之二合一口服藥</p>
第二線處方
藥價超過 13,200 元/月之口服處方組合
<p>注意事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 一、本規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討。 二、斜線/表示複方，(數字)表示每日劑量。 三、處方前專業審查之案件，包括：(1)初次使用本規範之第二線處方，(2)第二線處方通過審查後，每次變更處方超過前次處方費用者，(3)使用不足三種藥品成分之口服處方組合(第一線處方及採處方後當期審查之

二合一口服藥除外)

- 四、二合一口服藥(DTG/RPV)，轉換處方前不需提出前項專業審查，採處方後當期審查。病患轉換使用後應於下一次回診時檢測病毒量，以監測治療狀況；若該次檢測超過「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準」規定之次數，其費用由其他管道支付。有
- 五、關於藥品使用注意事項，請參照台灣愛滋病學會所訂之「愛滋病檢驗及治療指引」。

附件二、臨床效益評估文獻搜尋紀錄

資料庫	#	關鍵字	篇數
PubMed (2023/03/10)	1	((HIV) OR (Human Immunodeficiency Virus)) OR (AIDS)) OR (acquired immunodeficiency syndrome)	539,531
	2	(long-acting injection) OR ((cabotegravir) AND (rilpivirine))	7,770
	3	#1 AND #2	591
	4	#1 AND #2, Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	52
EMBASE (2023/03/10)	1	Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review OR 'acquired immune deficiency syndrome'	407,040
	2	(Cabotegravir AND rilpivirine) OR (long AND acting AND injection)	7,971
	3	#1 AND #2	477
	4	#1 AND #2 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	59
Cochrane Library (2023/03/10)	1	(human immunodeficiency virus) OR (HIV) OR (acquired immunodeficiency syndrome) OR (AIDS)	38685
	2	(long acting injection) OR (long acting injectable) OR (cabotegravir AND rilpivirine)	2,394
	3	#1 AND #2	271

附件三、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	#	關鍵字	篇數
PubMed (2023/2/6)	1	human immunodeficiency virus	421,444
	2	(((Long-acting injectable) OR (Long-acting injection)) OR (Route of Administration)) OR (treatment process)) OR (treatment modalities)	1,869,874
	3	(((((((cost consequence analysis) OR (cost benefit analysis)) OR (cost effectiveness analysis)) OR (cost utility analysis)) OR (cost studies)) OR (cost minimization analysis)) OR (cost analysis)) OR (economic)	1,375,264
	4	#1 AND #2 AND #3	1,703
EMBASE (2023/2/6)	1	human immunodeficiency virus	517,865
	2	(((Long-acting injectable) OR (Long-acting injection)) OR (Route of Administration)) OR (treatment process)) OR (treatment modalities)	805,421
	3	(((((((cost consequence analysis) OR (cost benefit analysis)) OR (cost effectiveness analysis)) OR (cost utility analysis)) OR (cost studies)) OR (cost minimization analysis)) OR (cost analysis)) OR (economic)	999,064
	4	#1 AND #2 AND #3	727
Cochrane Library (2023/2/6)	1	human immunodeficiency virus	13,889
	2	(((Long-acting injectable) OR (Long-acting injection)) OR (Route of Administration)) OR (treatment process)) OR (treatment modalities)	105,633
	3	(((((((cost consequence analysis) OR (cost benefit analysis)) OR (cost effectiveness analysis)) OR (cost utility analysis)) OR (cost studies)) OR (cost minimization analysis)) OR (cost analysis)) OR (economic)	61,455
	4	#1 AND #2 AND #3	260

附件四、自然死亡率

年齡	男性	女性
18	0.00054	0.00026
19	0.00059	0.00029
20	0.00064	0.00033
21	0.00067	0.00036
22	0.00068	0.00037
23	0.00069	0.00037
24	0.00068	0.00036
25	0.00066	0.00034
26	0.00065	0.00033
27	0.00065	0.00032
28	0.00067	0.00033
29	0.00071	0.00035
30	0.00076	0.00038
31	0.00082	0.00042
32	0.00088	0.00045
33	0.00095	0.00048
34	0.00103	0.00052
35	0.00113	0.00056
36	0.00125	0.00060
37	0.00141	0.00066
38	0.00160	0.00072
39	0.00184	0.00078
40	0.00210	0.00086
41	0.00237	0.00095
42	0.00265	0.00104
43	0.00293	0.00115
44	0.00320	0.00127
45	0.00349	0.00139
46	0.00380	0.00152
47	0.00415	0.00165
48	0.00453	0.00179
49	0.00494	0.00193
50	0.00538	0.00208
51	0.00583	0.00222

年齡	男性	女性
52	0.00627	0.00237
53	0.00671	0.00252
54	0.00715	0.00268
55	0.00760	0.00284
56	0.00808	0.00303
57	0.00859	0.00326
58	0.00914	0.00354
59	0.00974	0.00386
60	0.01038	0.00422
61	0.01103	0.00456
62	0.01175	0.00492
63	0.01258	0.00530
64	0.01351	0.00574
65	0.01456	0.00627
66	0.01574	0.00690
67	0.01703	0.00767
68	0.01847	0.00858
69	0.02007	0.00964
70	0.02188	0.01086
71	0.02391	0.01223
72	0.02618	0.01377
73	0.02868	0.01548
74	0.03138	0.01738
75	0.03426	0.01946
76	0.03731	0.02175
77	0.04059	0.02427
78	0.04414	0.02708
79	0.04800	0.03022
80	0.05218	0.03371
81	0.05672	0.03759
82	0.06164	0.04192
83	0.06697	0.04672
84	0.07274	0.05207
85	1.00000	1.00000