



# 吉他韋膜衣錠 (Biktarvy Tablets)

## 醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Biktarvy Tablets	成分	bictegravir 50mg/emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 25mg
建議者	香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	每顆錠劑含有 50 mg 的 bictegravir (BIC) (相當於 52.5 mg bictegravir sodium)、200 mg emtricitabine (FTC) 與 25 mg tenofovir alafenamide (TAF) (相當於 28 mg tenofovir alafenamide fumarate)；膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於治療感染第一型人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 且尚未對嵌入酶抑制劑類藥品、emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性突變的成人患者。		
建議健保給付之適應症內容	同許可適應症		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，依照全民健康保險藥品給付規定 10.9.抗人類免疫缺乏病毒藥品使用規定 (106/2/4) 1.限在台灣地區確診且服藥兩年以上之病患使用。 2.依衛生福利部疾病管制署最新版「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」之建議辦理。		
建議療程	每日一次，隨食物或不隨食物口服一錠		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

### 醫療科技評估報告摘要

#### 摘要說明：

一、參考品：有關本案申請藥品 Biktarvy Tablets (bictegravir 50mg/emtricitabine

200mg/tenofovir alafenamide 25mg，簡稱 BIC/FTC/TAF) 可能的參考品，本報告綜合考量我國許可適應症、衛生福利部疾病管制署抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範、ATC 分類以及直接比較臨床試驗，本報告認為本案藥品之主要療效參考品為具有直接比較試驗之 ABC/3TC/DTG，而同列屬第一線推薦處方之 TDF/FTC/EFV、TDF/FTC/RPV 及 TAF/FTC/Cobi/EVG 亦為次要療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 針對未經治療的 HIV-1 感染成人患者

BIC/FTC/TAF 做為初始治療的相對療效與安全性資料源自兩項分別與 DTG/ABC/3TC、DTG, FTC/TAF 合併治療為活性對照之第三期、雙盲、不劣性隨機對照研究 1489 與研究 1490。主要療效指標為在第 48 周達 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例。在結果部分：

1. 研究 1489 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 92.4%，在 DTG/ABC/3TC 治療組為 93.0%，差異為-0.6%（95% CI -4.8 至 3.6; p=0.78），由於組間差異小於不劣性臨界值-12%，顯示 BIC/FTC/TAF 抑制病毒效果不劣於 DTG/ABC/3TC。
2. 研究 1490 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 89.4%，在 DTG, FTC/TAF 合併治療組為 92.9%，差異為-3.5%（95% CI -7.9 至 1.0; p=0.12），由於組間差異小於不劣性臨界值-12%，顯示 BIC/FTC/TAF 抑制病毒效果不劣於 DTG, FTC/TAF 合併治療。

(二) 針對已接受抗反轉錄治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染成人患者

BIC/FTC/TAF 做為轉換治療的相對療效與安全性資料源自三項第三期、活性對照、不劣性隨機對照研究 1844、研究 1878 與研究 1961，其中研究 1961 僅納入女性 HIV-1 感染成年患者。研究 1844 之活性對照為維持原本治療 DTG/ABC/3TC；研究 1878 之活性對照為維持原本增強 PI 療程；研究 1961 之活性對照為維持原本治療 EVG/C/FTC/TAF 或 EVG/C/FTC/TDF 或 ATV, RTV, FTC/TDF 合併治療。主要療效指標為第 48 周 HIV-1 RNA≥50 copies/mL 的病人比例。在結果部分：

1. 研究 1844 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 1%，DTG/ABC/3TC 治療組為<1%，差異為 0.7%（95% CI -1.0 至 2.8; p=0.62），由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於 DTG/ABC/3TC。
2. 研究 1878 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 2%，維持使用增強 PI 療程組為 2%，差異為 0.0%（95% CI -2.5 至 2.5），由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於維持使用增強 PI 療程。
3. 研究 1961 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 1.7%，維持原本治療組為 1.7%，差異為

0.0% (95% CI -2.9 至 2.9)，由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於維持原本治療。

四、醫療倫理：雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大與蘇格蘭病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益：根據蘇格蘭 SMC 的評估報告指出，以成本最小分析方法，與使用 Genvoya® 相比，使用本品不會增加成本；若與使用 Triumeq® 相比，每年則增加 990 英鎊的成本。

六、財務衝擊：依據建議者提供之財務影響評估報告指出，推估本品納入給付後的市佔率將佔第一線處方的 11% 至 45%，使用人數約 2,800 人至 1.3 萬人間，本品年度藥費約為第一年 5.5 億元至第五年 25 億元間，扣除可取代的藥品費用後，整體財務影響約為第一年減少支出 1,600 萬元至第五年減少 740 萬元間。

本報告認為建議者所提財務影響架構清楚，然未詳盡說明參數假設原因及計算過程，也未提供電子檔供本報告進行驗證，本報告進行調整後估算結果如後所述。考量 107 年新發人數與過去年度相比人數較低，本報告假設未來五年 HAART 新用藥人數會逐年降低，再加上穩定服藥人數，並以建議者設定之市佔率進行估算，推估本品未來五年使用人數約 3,700 人至 1.5 萬人間，依建議給付價格計算，未來五年本品年度藥費約為 6.2 億元至 25 億元間，扣除可取代的藥品費用後，整體財務影響約為第一年減少支出 1,300 萬元至第五年減少 2,300 萬元間。另外，本報告針對 HIV 新發人數及本品市佔率進行敏感度分析，財務影響結果彙整如後所示。

本報告之財務影響彙整表

	調整之參數	財務影響 (包含疾管署及健保署)
基礎方案	-	第一年減少 1,300 萬元至第五年減少 2,300 萬元
敏感度分析 1	新發人數上升	第一年減少 1,300 萬元至第五年減少 2,600 萬元
敏感度分析 2	市佔率+5%	第一年減少 1,100 萬元至第五年減少 2,000 萬元
敏感度分析 3	市佔率-5%	第一年減少 1,400 萬元至第五年減少 2,600 萬元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	Biktarvy	Triumeq	Genvoya	Atripla	Complera
主成分/ 含量	bictegravir 50mg, emtricitabine 200mg and tenofovir alafenamide2 5mg	abacavir 600 mg/ lamivudine 300 mg/ dolutegravir 50 mg	tenofovir alafenamide 10 mg/ emtricitabine 200 mg/ cobicistat 150 mg/ elvitegravir 150 mg	tenofovir disoproxil fumarate 300 mg/ emtricitabine 200 mg/ efavirenz 600 mg	tenofovir disoproxil fumarate 300 mg/ emtricitabine 200 mg/ rilpivirine 25 mg
劑型/ 包裝	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
WHO/ ATC 碼	J05AR20	J05AR13	J05AR18	J05AR06	J05AR08
主管機 關許可 適應症	適用於治療 感染第一型 人類免疫缺 乏病毒 (HIV-1)且尚 未對嵌入酶 抑制劑類藥 品、 emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性 突變的成人 患者。	適用於做為 人類免疫不 全病毒(HIV) 感染症的完 整治療藥 物，適用的對 象為未曾使 用抗反轉錄 病毒藥物治 療，或所感染 之 HIV 對 Triumeq 中的 三種抗反轉 錄病毒藥物 不具已證實 或臨床上疑 似之抗藥性 的成人患者 及 12 歲以 上的青少年 患者。	適用於感染 第一型人類 免疫缺乏病 毒(HIV-1)且 尚未對嵌入 酶抑制劑類 藥品、 emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性 突變的成年 或青少年(12 歲(含)以上 且體重至少 35 公斤)病 人。	適合單獨使 用或者與其 他抗反轉錄 病毒藥物合 併使用，用 於治療成 人 HIV-1 感 染。	適用於先前 未曾使用過 抗病毒藥物 治療之愛滋 病毒(HIV-1) 感染之完整 治療，且在 治療開始時 其病毒量 HIV-1 RNA $\leq$ 100,000 copies/mL 之 12 歲(含)以 上患者；適 用於特定正 穩定接受抗 反轉錄病毒 療法，且治 療開始時已 達病毒學抑 制狀態(HIV-1 RNA <50

					copies/mL)的患者，取代其現有的抗反轉錄病毒療法。對Complera 三個成分(FTC/RPV/TDF)的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。
健保給付條件	擬訂中	-	-	-	-
健保給付價	擬訂中	466 元/錠	466 元/錠	430 元/錠	451 元/錠
仿單建議劑量與用法	每日一次，隨食物或不隨食物口服一錠。	每日一次，每次口服一錠，可與食物併服，亦可不與食物併服。	每日一次，每次一粒，隨餐服用。	每日一次，每次一錠，空腹時口服。在睡覺前用藥可以改善神經系統症狀的耐受性。	每日一次隨餐服用一錠。
療程	持續治療	持續治療	持續治療	持續治療	持續治療
每療程花費	擬訂中	170,090 元/年	170,090 元/年	156,950 元/年	164,615 元/年
參考品建議理由（請打勾“✓”）					
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		✓			
具間接比較（indirect comparison）					
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品					
目前臨床治療指引建議的首選		✓	✓	✓	✓

其他考量因素，請說明：	列屬衛生福利部疾病管制署「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」之第一線推薦處方
-------------	---

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 107 年 10 月公告，建議給付 bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) 做為完整療程 (complete regimen) 用於治療感染第一型人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 之成年病人，病人須對此藥品中個別成份及其替代物不具抗藥性，且須符合以下條件：使用 BIC/FTC/TAF 治療的總費用不應超過其他已被給付用於治療 HIV-1 感染藥品之療程最低總費用。
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 3 月公告，建議給付 bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 用於 HIV 感染的病人；可做為先前未接受過抗反轉錄治療的初始 (initial) 治療，也可做為先前接受過其他 PBS 給付之 HIV 治療的繼續 (continuing) 治療。
NICE (英國)	至民國 108 年 3 月 11 日止，查無相關評估報告。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

PBS 為 Pharmaceutical Benefits Scheme 藥品給付計畫的縮寫；

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

## 【吉他韋膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 108 年 03 月 26 日

前言：

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

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

### 一、疾病治療現況

人類免疫缺乏病毒（human immunodeficiency virus, HIV；又稱愛滋病毒）會經由體液傳播攻擊人體免疫系統，特別是帶有 CD4 受體的細胞，如 T 淋巴球，若未經治療，將會導致後天免疫缺乏症候群（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）。和其他病毒不同的地方是，人體無法徹底清除 HIV，因此目前沒有方法可治癒 HIV 感染，但透過適當治療，HIV 可被控制，讓病人保持健康、降低其他感染的機會，甚至能與未感染 HIV 的一般人活的幾乎一樣長[1, 2]。HIV 目前可以分為兩型，HIV-1 及 HIV-2；HIV-1 是大多數國家中最主要造成 AIDS 的病因，而 HIV-2 主要分布在西非，且往往沒有相關的病症[3]。

根據我國衛生福利部疾病管制署（以下簡稱疾管署）的統計資料顯示，截至 2019 年 2 月止，本國籍 HIV 感染通報人數共 38,278 人，其中發病者人數為 18,102 人，已造成 6,471 人死亡。各年度本國籍 HIV 感染通報人數於 2016 年、2017 年、2018 年分別為 2,400 人、2,519 人與 1,993 人[4]。

高效能抗反轉錄病毒治療（highly active antiretroviral therapy, HAART），俗稱「雞尾酒療法」，在臺灣於 1997 年開始正式使用，是組合至少三種抗愛滋病毒

藥品的治療，以有效控制愛滋病毒感染者的血漿病毒量（plasma HIV RNA load, PRL）、提高 CD4 淋巴球數，大幅降低病人發生愛滋病毒相關的機會性感染（opportunity infections）、腫瘤與死亡風險，並減少愛滋病毒的傳播。一般以兩種核苷反轉錄酶抑制劑（nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI）做為治療骨幹，再從非核苷反轉錄酶抑制劑（non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NNRTI）、蛋白酶抑制劑（protease inhibitor, PI）或其他具有新抗病毒機轉的藥品，例如：融合抑制劑（fusion inhibitor, FI）、嵌合酶抑制劑（integrase inhibitor, II）與 CCR-5 拮抗劑（CCR-5 antagonist），挑選一種藥品，搭配治療骨幹，構成抗反轉錄病毒治療（anti-retroviral therapy, ART）組合[5]。各抗反轉錄病毒治療藥品依其作用機轉分類如附錄一[6]。

國際抗病毒協會-美國專家小組（International Antiviral Society-USA Panel, IAS-USA）[7]、世界衛生組織（World Health Organization, WHO）[8]、美國衛生和公眾服務部（U.S. Department of Health and Human Services, DHHS）愛滋病資訊網（AIDSinfo）[9]均提及不論 CD4 淋巴球數，HIV 感染者皆應於診斷後盡快開始接受 ART，而我國疾管署已於 2016 年公告 HIV 感染者診斷即刻服藥政策[10]；且開始接受 ART 前及治療期間皆應評估 CD4 細胞數、HIV RNA 量、基因型及其他實驗室檢測與共同感染疾病（co-infections）[7]。

根據 2018 年 10 月 25 日 DHHS 之愛滋病資訊網更新的成人和青少年 HIV 感染者抗反轉錄病毒藥品治療指引[9]，針對大部分未經治療的 HIV 感染病人，建議以兩種 NRTI 搭配一種其他抗病毒機轉的藥品如 II 或 NNRTI 或 PI 加上藥動促進劑（pharmacokinetic enhancer）作為初始治療，包括 bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine（證據等級 AI<sup>a</sup>）、dolutegravir/abacavir/lamivudine（針對 HLA-B5701 陰性病人，證據等級 AI<sup>a</sup>）、dolutegravir 加上 tenofovir/emtricitabine（證據等級 AI<sup>a</sup>）、raltegravir 加上 tenofovir/emtricitabine（如果是 tenofovir disoproxil fumarate 則證據等級 BI<sup>b</sup>；如果是 tenofovir alafenamide 則證據等級 BII<sup>c</sup>）。

針對已達病毒學抑制的 HIV 感染病人，為了使療程簡化如減少用藥顆數或降低服藥頻率、增加對藥品的耐受性減低短期或長期毒性、預防藥物-藥物交互作用、排除須與食物併服增加方便性、適合懷孕或有懷孕打算者使用、減少藥物花費，可以考慮轉換抗反轉錄病毒治療藥品，轉換的治療方案包括同治療機轉的藥品轉換（within-class）與不同治療機轉的藥品轉換（between-class），一般建議使用三合一藥品組合，若病人不具有抗藥性突變，可轉換為對未曾接受 ART 的病人具有高度活性的任何療法，此外，發展中證據顯示二合一藥品組合亦可維持

<sup>a</sup> 證據等級 A 表示強烈建議；I 表示證據源自隨機對照試驗

<sup>b</sup> 證據等級 B 表示中等程度建議；I 表示證據源自隨機對照試驗

<sup>c</sup> 證據等級 B 表示中等程度建議；II 表示證據源自設計良好的非隨機試驗、包含長期臨床結果的觀察性世代研究、生體可用率及生體相等性研究或比較不同療程的隨機轉換研究(randomized switch studies)

病毒學控制，至於單一藥品治療則不建議使用（證據等級 AI），相關轉換治療方案建議如附錄二。

我國自 1997 年起提供愛滋病毒感染者免費抗病毒藥品治療，為兼顧財政預算及感染者醫療權益，疾管署自 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」方案，並依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討內容。依據 2018 年 9 月公告之最新版本，在綜合考量服藥方便性（藥品顆粒數、服藥頻次）、國際臨床治療指引建議及藥品價格等因素後，將我國現有抗反轉錄病毒治療藥品分為「第一線推薦處方（recommended first line）」、「第一線替代處方（alternative first line）」與「第二線處方」，詳如表三[11]。

表三 疾管署抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範

<b>第一線推薦處方</b>	
（若無醫療相關使用禁忌，優先使用，須為三合一複方、每日服用一次、WHO/DHHS/EACS*優先推薦且藥價在 13,999 元/月以下者）	
1. 2NRTI/NNRTI TDF/FTC/EFV (Atripla <sup>®</sup> ) TDF/FTC/RPV (Complera <sup>®</sup> )	2. 2NRTI/II ABC/3TC/DTG (Triumeq <sup>®</sup> ) TAF/FTC/Cobi/EVG (Genvoya <sup>®</sup> )
<b>第一線替代處方</b>	
處方藥價低於 15,500 元/月，且不含 ETR、DRV(1200)+r 及 DTG(100)之處方類型組合，包括：	
1. 2NRTI+NNRTI	2. 2NRTI+PI+r or PI/r or PI/c
3. 2NRTI+II	
<b>第二線處方</b>	
（使用前須提出專業審查）	
處方藥價在 15,500 元/月以上或含 ETR、DRV(1200)+r 及 DTG(100)之處方組合	
備註：	
1. 縮寫 TDF=tenofovir disoproxil fumarate；FTC=emtricitabine；EFV=efavirenz；RPV=rilpivirine；ABC=abacavir；3TC=lamivudine；DTG=dolutegravir；TAF=tenofovir alafenamide fumarate；Cobi or c=cobicistat；EVG=elvitegravir；ETR=etravirine；DRV=darunavir；r or RPV=ritonavir；NRTI= nucleoside reverse-transcriptase inhibitor；NNRTI= non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor；PI= protease inhibitor；II= integrase inhibitor	
2. 斜線/表示複方、(數字)表示每日劑量。	

\*EACS=European AIDS Clinical Society

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品吉他韋膜衣錠 ( Biktarvy® tablet ) 之有效成分包括 bicitgravir ( BIC )、emtricitabine ( FTC ) 及 tenofovir alafenamide ( TAF )，是治療 HIV 感染的抗病毒複方製劑。BIC 是嵌合酶抑制劑，會與 HIV 嵌合酶的活性部位結合，從而抑制此嵌合酶的作用，並阻斷反轉錄病毒去氧核糖核酸 ( DNA ) 之嵌合過程中鏈轉移步驟，此為 HIV 複製週期中的主要步驟。FTC 與 TAF 是核苷反轉錄酶抑制劑，會競爭性抑制 HIV 反轉錄酶活性，導致 DNA 鏈終止。基於建議者此次申請健保給付之適應症，本案之治療目標病人群為「感染第一型人類免疫缺乏病毒 ( HIV-1 ) 且尚未對嵌合酶抑制劑類藥品、emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性突變的成人患者」。依據建議者提供之送審資料，本案藥品之治療定位為單一錠劑固定劑量複方使用於未經治療的 HIV-1 感染成人患者之第一線治療或已接受治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染成人患者之轉換治療。

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 ( WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology ) 頁面 [12]，查詢本案申請藥品 Biktarvy® ( BIC/FTC/TAF ) 的 ATC 碼為 J05AR20，屬於全身性抗病毒劑 ( J05, antivirals for systemic use ) 中直接作用抗病毒劑 ( J05A, direct acting antivirals ) 之 HIV 感染治療抗病毒複方 ( antivirals for treatment of HIV infections, combinations )。ATC 分類前五碼相同，且於我國具有治療 HIV 感染之許可適應症者包括 J05AR01 ( AZT<sup>d</sup>/3TC )、J05AR02 ( 3TC/ABC )、J05AR03 ( TDF/FTC )、J05AR05 ( AZT/3TC/NVP<sup>d</sup> )、J05AR06 ( FTC/TDF/EFV )、J05AR08 ( FTC/TDF/RPV )、J05AR10 ( LPV<sup>d</sup>/r )、J05AR13 ( ABC/3TC/DTG )、J05AR14 ( DRV/Cobi )、J05AR17 ( FTC/TAF )、J05AR18 ( TAF/FTC/EVG/Cobi )、J05AR19 ( FTC/TAF/RPV ) 及 J05AR21 ( DTG/RPV )。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁 [13]，以「免疫缺乏病毒」、「HIV」、「愛滋病毒」做為適應症 ( 藥品 ) 關鍵字查詢，並限制註銷狀態為「未註銷」、單/複方別為「複方」，分別尋獲 7、24、6 筆共 37 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品 BIC/FTC/TAF 外，與本案藥品具類似許可適應症可用於 HIV 感染之治療且為單錠複方者共有 13 種藥品，包括 AZT/3TC、3TC/ABC、TDF/FTC、AZT/3TC/NVP、FTC/TDF/EFV、FTC/TDF/RPV、LPV/r、ABC/3TC/DTG、DRV/Cobi、FTC/TAF、TAF/FTC/EVG/Cobi、FTC/TAF/RPV、DTG/RPV。

綜合上述資料，並參考我國疾管署「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」 [11] 以及健保署「本署代辦衛生福利部疾病管制署後天免疫缺乏症候群治療藥品」清單 [14]，與本案申請藥品具相近治療地位，屬於單錠複方可用於未經治療的 HIV-1 感染成人患者之第一線治療或已接受治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染成人患者之轉換治療，並收載於健保或建議收載中之藥品，彙整其 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保給付狀態等資訊如表四，以供參考。

<sup>d</sup> AZT=zidovudine；NVP=nevirapine；LPV=lopinavir

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼	成分名	商品名	我國許可適應症 (健保給付狀態)	劑型	單位 含量
<b>2NRTI</b>					
J05AR01	AZT/3TC	Combivir	與其他抗反轉錄病毒劑併用，以治療 HIV-1 感染。 (健保已收載)	膜衣錠	300mg/ 150mg
		Duovir			
		Lamivudine /Zidovudine Teva			
		Zidolam			
J05AR02	3TC/ABC	Kivexa	用於治療成人及體重至少 25 公斤之兒童的抗反轉錄病毒合併療法以治療人類免疫不全病毒 (HIV) 之感染。 (健保已收載)	膜衣錠	300mg/ 702mg
		Albavir			300mg/ 600mg
J05AR03	TDF/FTC	Truvada	適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合用於成人 HIV-1 感染治療。 (健保已收載)	膜衣錠	245mg/ 200mg
		Tenoem			300mg/ 200mg
J05AR17	FTC/TAF	Descovy	Descovy 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，藉以治療人類免疫不全病毒第一型(HIV-1)的成人與青少年(12 歲(含)以上且體重至少 35 公斤)。 (建議收載中)	膜衣錠	200mg/ 25mg、 200mg/ 10mg
<b>2NRTI/NNRTI</b>					
J05AR05	AZT/3TC/ NVP	Duovir-N	治療愛滋病毒 HIV-1 感染，用於已在接受 lamivudine、zidovudine 及 nevirapine 各單方相同劑量合併治療且可耐受的成人病患。 (健保已收載)	膜衣錠	300mg/ 150mg/ 200mg
		Trezav			
J05AR06	FTC/TDF/ EFV	Atripla	適合單獨使用或者與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療成人	膜衣錠	200mg/ 300mg/ 600mg

ATC 分類碼	成分名	商品名	我國許可適應症 (健保給付狀態)	劑型	單位 含量
			HIV-1 感染。 (健保已收載)		
J05AR08	FTC/TDF/ RPV	Complera	適用於先前未曾使用過 抗病毒藥物治療之愛滋 病毒(HIV-1)感染之完整 治療，且在治療開始時其 病毒量 HIV-1 RNA $\leq$ 100,000 copies/mL 之 12 歲(含)以上患者；適用於 特定正穩定接受抗反轉 錄病毒療法，且治療開始 時已達病毒學抑制狀態 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 的患者，取代其現有的抗 反轉錄病毒療法。對 Complera 三個成分(FTC /RPV/TDF)的任一成分， 患者過去或現在應無抗 藥性病史才適用。 (健保已收載)	膜衣錠	200mg/ 245mg/ 25mg
J05AR19	FTC/TAF/ RPV	Odefsey	先前未曾使用過抗病毒 藥物治療之愛滋病毒 (HIV-1)感染之完整治 療，且在治療開始時其病 毒量 HIV-1 RNA $\leq$ 100,000 copies/mL 之 12 歲以上(體重至少 35 公 斤)患者；適用於特定正穩 定接受抗反轉錄病毒療 法，且治療開始時已達病 毒學抑制狀態(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)的患 者，取代其現有的抗反轉 錄病毒療法。對 FTC/RPV/TAF 的任一成 分，患者過去或現在應無	膜衣錠	200mg/ 25mg/ 25mg

ATC 分類碼	成分名	商品名	我國許可適應症 (健保給付狀態)	劑型	單位 含量
			抗藥性病史才適用。 (建議收載中)		
2PI					
J05AR10	LPV/r	Kaletra	治療人類免疫缺乏病毒 (HIV)的感染。 (健保已收載)	內服液 劑、膜 衣錠	80mg/ 20mg/ ml、 200mg/ 50mg、 100mg/ 25mg
		Alltera		膜衣錠	200mg/ 50mg
2NRTI/II					
J05AR13	ABC/3TC /DTG	Triumeq	適用於做為人類免疫不 全病毒(HIV)感染症的完 整治療藥物，適用的對象 為未曾使用抗反轉錄病 毒藥物治療，或所感染之 HIV 對 Triumeq 中的三種 抗反轉錄病毒藥物不具 已證實或臨床上疑似之 抗藥性的成人患者及 12 歲以上的青少年患者。 (健保已收載)	膜衣錠	600mg/ 300mg/ 50mg
J05AR18	TAF/FTC/ EVG/Cobi	Genvoya	適用於感染第一型人類 免疫缺乏病毒(HIV-1)且 尚未對嵌入酶抑制劑類 藥品、emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性突變 的成年或青少年(12 歲 (含)以上且體重至少 35 公斤)病人。 (健保已收載)	膜衣錠	10mg/ 200mg/ 150mg/ 150mg
J05AR20 (本案藥品)	BIC/FTC/ TAF	Biktarvy	適用於感染第一型人類 免疫缺乏病毒(HIV-1)且 尚未對嵌合酶抑制劑類	膜衣錠	50mg/ 200mg/ 25mg

ATC 分類碼	成分名	商品名	我國許可適應症 (健保給付狀態)	劑型	單位 含量
			藥品、emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性突變的成人患者。 (建議收載中)		
PI/c					
J05AR14	DRV/Cobi	Prezcobix	適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受治療及曾經接受治療且未發生 darunavir 抗藥性相關取代 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V) 的人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 感染之成人患者。 (健保已收載)	膜衣錠	800mg/ 150mg
NNRTI/II					
J05AR21	DTG/RPV	Juluca	適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1(HIV-1) 感染成人病人，替代其現行全部抗反轉錄病毒處方治療：(1) 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<50copies/mL) 持續至少六個月，(2) 過去無治療失敗病史，(3) 對本品的兩種抗反轉錄病毒藥物成分，皆無已知或疑似之抗藥性。 (建議收載中)	膜衣錠	50mg/ 25mg

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建

議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 3 月 11 日止，查無相關報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2018 年 9 月 10 日
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2019 年 2 月 13 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

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

## (一)CADTH/pCODR (加拿大) [15, 16]

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2018 年 10 月在經共同藥物審查 (common drug review, CDR) 後公告一份與本案相關之評估報告，相關重點整理於下。

### 1. 委員會建議

建議給付 bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) 做為完整療程 (complete regimen) 用於治療感染第一型人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 之成年病人，病人須對此藥品中個別成份及其替代物不具抗藥性，且須符合以下條件：使用 BIC/FTC/TAF 治療的總費用不應超過其他已被給付用於治療 HIV-1 感染藥品之療程最低總費用。

### 2. 建議理由

(1) 依據兩項隨機對照試驗 (randomized controlled trials, RCTs) 針對尚未接受治療 (treatment-naive) 的 HIV-1 感染病人，BIC/FTC/TAF 在第 48 周達病毒學抑制 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 效果不劣於 abacavir/dolutegravir/lamivudine (ABC/DTG/3TC)，也不劣於 DTG、FTC/TAF 合併治療。另根據三項 RCTs 針對已接受治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染病人，BIC/FTC/TAF 在第 48 周病人經歷病毒學失敗 (HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL) 的比例不劣於使用以

下療程之持續治療：ABC/DTG/3TC、ritonavir (RTV) 或 cobicistat (COBI or C) 增強 atazanavir (ATV) 或 darunavir (DRV)、FTC/TDF 或 ABC/3TC 合併治療、EVG/COBI/FTC/TAF、EVG/COBI/FTC/TDF、ATV, RTV, FTV/TDF 合併治療。在安全性方面，各治療組別相似，且在第 48 周腎功能和骨骼方面安全性的替代終點 (surrogate outcomes) 在各治療組也相似。

- (2) 一項由廠商提出的間接治療比較 (indirect treatment comparison, ITC) 並沒有充足的證據顯示使用 BIC/FTC/TAF 治療和其他現行可使用的治療在療效與安全性上有所差異。
- (3) BIC/FTC/TAF 的每日藥費較大部份現行已給付含 TDF 的療程高。

### 3. 考量要點

- (1) 委員會提到由於現行已有許多單錠或雙錠複方療程 (single- and double-tablet regimens) 可使用，因此對於他種抗反轉錄療程沒有未被滿足的需求，且因為有多種療程可供選擇，所以也能輕鬆地依病人需求找出最適當的療程 (如避開藥物—藥物交互作用或不良事件)。
- (2) 委員會注意到被美國 DHHS 推薦含在許多療程中的另一嵌合酶鏈轉移抑制劑 DTG，根據加拿大衛生安全警訊 (Health Canada safety alert) 應避免用於欲懷孕的育齡婦女。委員會進一步討論該不良事件的證據來自低收入國家進行中的觀察性研究。因此，同為嵌合酶鏈轉移抑制劑的 bictegrovir 對於懷孕的安全性仍未知。
- (3) 委員會認為在 5 項試驗中均僅提供 48 周的數據資料，相對於整個 HIV 感染慢性治療過程是較短的。

### 4. 委員會評估資料

- (1) 針對尚未接受治療的 HIV 感染病人，委員會評估療效與安全性的證據來自研究 1489 與研究 1490，兩研究均為第三期、雙盲、隨機對照的不劣性試驗，受試者分別有 631 人與 657 人，研究 1489 中的活性參考品 (active comparator) 為 ABC/DTG/3TC，而研究 1490 的活性參考品為 DTG, FTC/TAF 合併治療，兩研究均持續 144 周，並以所有隨機分派的病人完成 48 周療程或提前中止療程做為廠商提供數據 (manufacturer-provided data) 之切點。

在療效部份，BIC/FTC/TAF 在研究 1489 與研究 1490 中與 ABC/DTG/3TC 及 DTG, FTC/TAF 合併治療相比，在主要療效指標第 48 周 HIV-1 RNA < 50 copies/ml 的病人比例，分別為 92% 比上 93% 與 89% 比上 92%。根據此資料，BIC/FTC/TAF 不劣於其活性參考品，由於在兩試驗中 BIC/FTC/TAF 與活性參考品組間差異分別為 -0.6% (95% CI= -4.8% 至 3.6%) 與 -3.5% (95% CI= -7.9% 至 1.0%)，兩試驗中之組間差異均小於不劣性臨界值 -12%。在兩試驗

中均利用 36 項短表健康調查 (36-item short form health survey, SF-36) 量測病人健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL)，但僅有研究 1489 報告結果，顯示 BIC/FTC/TAF 與對照組間在身體及心理方面沒有統計學上顯著差異，且此僅為探索性結果 (exploratory outcome)。

在安全性部分，BIC/FTC/TAF 在研究 1489 與研究 1490 中與 ABC/DTG/3TC 及 DTG, FTC/TAF 合併治療相比，整體不良事件發生的比例，分別為 84.4% 比上 89.8% 與 82.5% 比上 83.7%。研究 1489 中沒有人死亡，研究 1490 中共有 3 人死亡，BIC/FTC/TAF 組有 1 人，DTG, FTC/TAF 合併治療組有 2 人，但死因均與治療無關。僅有少部份的人因不良事件退出試驗，在研究 1489 中，BIC/FTC/TAF 組沒有人退出、ABC/DTG/3TC 組有 4 人(1.3%)退出；在研究 1490 中，BIC/FTC/TAF 組有 5 人(1.6%)退出、DTG, FTC/TAF 合併治療組有 1 人(0.3%)退出。兩研究均沒有病人出現治療相關的抗藥性。於兩研究中，血清肌酸酐在第 48 周均較原本(baseline)些微增加，但仍在正常範圍，而 eGFR 於第 48 周在各治療組別均較原本減少，且含 DTG 的治療組減少稍微較多。在研究 1489 中，髖部與脊椎之骨密度於兩治療組在第 48 周均較原本些微減少，但不具臨床意義。研究 1490 則沒有測量骨質密度。

- (2) 針對已接受治療的 HIV 感染病人，委員會評估療效與安全性的證據來自研究 1844、研究 1878 與研究 1961，三項研究均為雙盲、隨機分派、不劣性試驗，並依先前接受的治療進行分層，病人隨機轉換至 BIC/FTC/TAF 療程或維持原本治療(stay on baseline regimens, SBR)。研究 1844 的活性參考品 SBR 為 ABC/DTG/3TC；研究 1878 之 SBR 為 RTV 或 C 增強 ATV 或 DRV 加上 FTC/TDF 或 ABC/3TC 合併治療；研究 1961 之 SBR 為 EVG/C/FTC/TAF 或 EVG/C/FTC/TDF 或 ATV, RTV, FTC/TDF 合併治療。研究 1844、1878、1961 均持續至 96 周，並以所有隨機分派的病人完成 48 周療程或提前中止療程做為廠商提供數據 (manufacturer-provided data) 之切點。

在療效部份，於研究 1844 中，BIC/FTC/TAF 治療組與 ABC/DTG/3TC 治療組第 48 周 HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL 病人比例分別為 1.1% 與 0.4%。此結果符合預先設計的不劣性臨界值 4% (兩組間差異為 0.7%，95% CI= -1.0% 至 2.8%)。於研究 1878 中，BIC/FTC/TAF 治療組與 SBR 組第 48 周 HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL 病人比例均為 1.7%。此結果符合預先設計的不劣性臨界值 4% (兩組間差異為 0.0%，95% CI= -2.5% 至 2.5%)。於研究 1961 中，BIC/FTC/TAF 治療組與 SBR 組第 48 周 HIV-1 RNA  $\geq 50$  copies/mL 病人比例均為 1.7%。此結果符合預先設計的不劣性臨界值 4% (兩組間差異為 0.0%，95% CI= -2.9% 至 2.9%)。病人健康相關生活品質僅有在研究 1844 中以 SF-36 量測，BIC/FTC/TAF 組與 ABC/DTG/3TC 組在身體及心理方面沒有統計學上顯著差異。

安全性部分，在已接受治療的 HIV 病人中所進行的各項試驗，大部分病人均經歷至少一次不良事件（65.8%至 80.3%）。不良事件的發生率在各治療組別相近。研究 1844 中沒有人出現治療相關的抗藥性；研究 1878 中，1 位在 SBR 組的病人（使用 RTV 增強 DRV 加上 ABC/3TC 療程）出現 L74V 反轉錄酶抗藥性；研究 1961 中，1 位在 SBR 組的病人（使用 EVG/C/FTC/TAF 療程）出現 M184M/I/V 突變抗藥性。於第 48 周各研究中各治療組之血清肌酸酐均些微增加且增加程度相近、eGFR 則不具臨床意義的改變。僅有研究 1844 量測骨質密度，觀察到髖部與脊椎之骨密度不具臨床意義的改變。

## 5. 病友團體觀點

病友團體表示 HIV 感染病人關心的是他們是否會加速老化(accelerated aging)，包括有較高骨折風險或出現腎臟、肝臟和心臟等相關疾病，因此病人傾向使用對骨密度、肝臟與腎臟長期負面影響較少的新藥。病人提及不論舊或新的治療均對抑制病毒量有效，然而，HIV 感染病人對不同治療有各式各樣的反應，包括嚴重的副作用以及耐受性問題，因此，病人強調擁有更多治療選擇具臨床重要性。另外，由於服藥遵醫囑性對藥物治療效果相當重要，病人期待 BIC/FTC/TAF 為較小顆的藥丸且可以與食物或不與食物併服，可能可以增加其服藥遵醫囑性。

## (二)PBAC（澳洲）[17]

2019 年 3 月 11 日於 PBAC 網頁鍵入關鍵字「bictegravir」進行搜尋，共查獲 1 份公開之評估報告與本案相關，摘要說明如下。

### 1. 委員會建議

建議給付 bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 用於 HIV 感染的病人；可做為先前未接受過抗反轉錄治療的初始（initial）治療，也可做為先前接受過其他 PBS 給付之 HIV 治療的繼續（continuing）治療。

### 2. 建議理由

(1) 此決議是基於 Biktarvy<sup>®</sup> 相對其他複方參考品包括 Eviplera<sup>®</sup> (TDF/FTC/RPV)、Stribild<sup>®</sup> (TDF/FTC/EVG/c) 及 Genvoya<sup>®</sup> (TAF/FTC/EVG/c)、Odefsey<sup>®</sup> (TAF/FTC/RPV) 如能達到成本最低化 (cost-minimised) 的前提，則其成本效果經評估是可被接受的。其中 Genvoya<sup>®</sup> 與 Odefsey<sup>®</sup> 的價格有反映其價值可用於少數(6%)中重度腎功能不全 (eGFR<60 mL/min) 的病人，該族群無法接受含有 TDF 的療程。在中重度腎功能不全的病人中，Genvoya<sup>®</sup> 與 Odefsey<sup>®</sup> 為 Bictarvy 之替代治療方案 (alternative therapy)。而在沒有中重

- 度腎功能不全的病人，Eviplera<sup>®</sup> 及 Stribild<sup>®</sup> 為 Bictarvy<sup>®</sup> 之替代治療方案。
- (2) 委員會考慮到所有三合一的固定劑量複方 (fixed dose combination, FDC) 均為 Bictarvy 之替代治療方案，並接受有相關證據支持 Bictarvy 在療效與安全性均不劣於這些治療方案。另外，委員會考慮有證據顯示 efavirenz (Atripla<sup>®</sup> 的其中一項成分) 與中重程度的中樞神經不良事件如嗜睡、失眠、夢魘、焦慮 (agitation)、失憶、幻覺有關，因此委員會滿意成分不含 efavirenz 的 Bictarvy 用於治療 HIV 感染的安全性優於含 efavirenz 的治療。
- (3) 委員會重申 Bictarvy 的使用限制和 Genvoya<sup>®</sup> 與 Odefsey<sup>®</sup> 一致，包含未接受過治療及已接受過治療的 HIV 感染病人。

### (三) NICE (英國)

2019 年 3 月 11 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字「bictegravir」進行搜尋，並未尋獲與本案相關之評估報告。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [18]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2018 年 8 月 10 日公告一份評估報告 (SMC2093) 與本案相關，摘要與本案相關之療效部份內容如下。

#### A. 委員會建議

建議給付 bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) 用於治療感染 HIV-1 之成人病人，病人現在或過去應不具有對嵌合酶抑制劑類藥品、emtricitabine、tenofovir 的抗藥性。

#### B. 建議理由

在尚未接受治療的病人中，BIC/FTC/TAF 控制 HIV-1 感染的效果不劣於包含以兩個核苷反轉錄酶抑制劑做為治療骨幹加上一個嵌合酶抑制劑之抗反轉錄病毒療程。在病毒學達抑制的病人中，BIC/FTC/TAF 持續維持病毒學抑制的效果不劣於包含以兩個核苷反轉錄酶抑制劑做為治療骨幹加上一個嵌合酶抑制劑或蛋白酶抑制劑之抗反轉錄病毒療程。

委員會的建議考量利用病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS)

改善 BIC/FTC/TAF 的成本效果。此建議是基於 PAS 在蘇格蘭國民健保署 (NHS Scotland) 持續可行，或藥價等同或低於目前定價。

### C. 委員考量要點 (療效部分摘要)

#### a. 相對療效

兩項相似的雙盲研究 (研究 1489 與研究 1490) 納入未經治療的 HIV 感染成人且其 HIV-1 RNA > 500 copies/mL。隨機分派依 HIV-1 RNA level、CD4 細胞數及地區進行分層。病人隨機分至接受固定劑量複方 BIC/FTC/TAF 或以 NRTI 做為治療骨幹結合 DTG 之療程持續 144 周。研究 1489 的 NRTI 治療骨幹為 ABC/3TC；研究 1490 的 NRTI 治療骨幹則為 FTC/TAF。兩項研究的主要療效指標均為在第 48 周達 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比例且預先設計好的不劣性臨界值設在 12%。兩項研究均指出 BIC/FTC/TAF 在主要療效指標不劣於含 DTG 之療程。

兩項第三期研究，其中一項雙盲 (研究 1844)，另一項開放標籤 (研究 1878)，納入病毒學達穩定抑制 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 的 HIV-1 感染成人，分別使用之抗反轉錄療程為 DTG/ABC/3TC (研究 1844) 與 ritonavir 或 cobicistat 增強 ATV 或 DRV,FTC/TDF 或 ABC/3TC 合併治療 (研究 1878)。兩項研究中病人平均的隨機分派治維持原本的抗反轉錄治療或轉換成使用 BIC/FTC/TAF 口服一天一次。主要療效指標均為在第 48 周達 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比例而不劣性臨界值設在 4%。兩項研究均顯示 BIC/FTC/TAF 在主要療效指標不劣於與其相比之療程。

除了研究 1844 顯示 BIC/FTC/TAF 組相較於 DTG/ABC/3TC 組在次要療效指標 CD4 細胞數平均改變 (mean change from baseline in CD4 count) 顯著下降 (-35, 95% CI -67 至 -3)，其他研究的治療組間在此次要療效指標則沒有顯著差異。

根據上述四項第三期研究的抗藥性分析顯示，在第一年發生病毒學失敗的病人中，沒有人因使用 BIC/FTC/TAF 治療或含 DTG 之治療而產生治療相關的抗藥性，僅有一位在研究 1878 使用 r 增強 DRV,ABC/3TC 合併治療的病人產生對 ABC 的基因抗藥性 (genotypic resistance)。

#### b. 相對安全性

美國食品藥物管理局表示 BIC 與其他 II 有大致相同的安全性資料。

在未經治療的第三期研究中 (研究 1489 與研究 1490)，常見的不良事件在

BIC/FTC/TAF 組、DTG/ABC/3TC 組與 DTG/FTC/TAF 組包括腹瀉(12%, 13%, 12%)、頭痛(12%, 14%, 12%)、噁心(9%, 23%, 9%)、鼻咽炎(7%, 9%, 10%)、疲憊(6%, 9%, 8%)以及上呼吸道感染(6%, 11%, 7%)。整體來說，治療相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 組與其對照組相似，DTG/FTC/TAF 和其他兩組相比有較高比例出現治療相關的噁心(18% vs. 3%至5%)。另外，在達病毒學抑制的兩項研究(研究 1844 與研究 1878)，各治療組別發生的不良事件與在未經治療的研究中相似，但是發生頻率普遍較未經治療研究中的組別低。

嚴重不良事件在第三期研究中的各治療組別有相似的發生比例。在研究 1489 與研究 1490 中，BIC/FTC/TAF 組發生比例為 9.2%；DTG/ABC/3TC 組發生比例為 7.9%；DTG/FTC/TAF 組發生比例為 7.1%。在研究 1844 中，BIC/FTC/TAF 組嚴重不良事件發生比例為 5.3%，DTG/ABC/3TC 組發生比例為 7.8%；在研究 1878 中，BIC/FTC/TAF 組發生比例為 6.5%，對照組為 7.7%。最常發生的嚴重不良事件類別為感染與蟲害(infections and infestations)，各治療組發生比例約為 3%至 4%。因不良事件導致治療中斷的比例很低，在各治療組別僅有 1%至 2%。

#### c. 病友與照護者參與彙整 (Summary of patient and carer involvement)

感染 HIV 的情況劇烈改變病人的生活，由於高度汙名化、歧視以及恥辱，將影響病人的人際關係與家庭生活。也是這些汙名化和歧視削弱病人開始並持續接受治療的決心，進而影響到病人本身及其家庭和伴侶的健康。

儘管蘇格蘭在現今已有不少有效的 HIV 治療藥品可以使用，但有些治療由多錠組成且一天須服用多次，影響病人服藥遵醫囑性。有些藥品甚至太大顆令人難以吞嚥。另外，病人也很擔心長期使用藥品會出現副作用，導致焦慮不安。

將治療藥品療程簡單化可以讓病人輕鬆的遵照療程指示服藥，確保帶來最佳的治療效果。Biktarvy<sup>®</sup> 一天只須服用一次且易於吞服，因此，會受病人歡迎也能幫助他們開始並持續接受治療達到長久的病毒抑制。引進新治療確保病人有更多治療選擇，使病人能維持病毒抑制同時減少副作用是相當重要的，可以幫助病人活得更久更健康。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件： (1) 先前未經治療之 HIV-1 感染病人 (2) 已穩定接受抗反轉錄療法之 HIV-1 感染病人 排除條件：非成年人
<b>Intervention</b>	bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide
<b>Comparator</b>	不設限
<b>Outcome</b>	療效或安全性結果指標(包括 HIV RNA level、CD4 細胞數、安全性、生活品質等)
<b>Study design</b>	系統性文獻回顧或統合分析、第三期隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 3 月 12 日，以「bictegravir、emtricitabine、tenofovir alafenamide」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，於 Cochrane Library 得到 32 筆資料、PubMed 得到 5 筆資料、Embase 得到 23 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終納入 5 篇隨機對照試驗 (研究 1489、1490、1844、1878、1961) 及 1 篇試驗 (研究 1490) 更新研究結果的期刊摘要。

針對先前未經治療之 HIV-1 感染病人使用 BIC/FTC/TAF 的研究包括研究 1489 與研究 1490，將其試驗設計摘要整理如表五、研究結果整理如表六；針對已穩定接受抗反轉錄療法之 HIV-1 感染病人轉換使用 BIC/FTC/TAF 的研究包括研究 1844、研究 1878 與研究 1961，將其試驗設計摘要整理如表七、研究結果整理如表八。以下將重點摘要納入之試驗及其更新的相對療效與安全性結果。

A. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial[19]

### a. 目的

針對未經治療的 HIV-1 感染成年患者，評估固定劑量複方 BIC/FTC/TAF 比上 DTG/ABC/3TC 做為初始治療之療效與安全性。

#### b. 主要療效指標結果

第 48 周達 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 92.4% (n=290 of 314)，在 DTG/ABC/3TC 治療組為 93.0% (n=293 of 315)，差異為-0.6% (95% CI -4.8 至 3.6; p=0.78)，由於組間差異小於不劣性臨界值 -12%，顯示 BIC/FTC/TAF 不劣於 DTG/ABC/3TC。

#### c. 安全性結果

不良事件的發生率和嚴重程度在兩治療組別幾乎相似，只有在噁心的部分以 BIC/FTC/TAF 治療組發生較少 (10% vs. 23%; p<0.0001)。與研究治療藥品相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 治療組較少 (26% vs. 40%)，此差異主要源自 DTG/ABC/3TC 治療組有較高的藥品相關噁心發生率 (5% vs. 17%; p<0.0001)。

#### d. 結論

BIC/FTC/TAF 在達到病毒學抑制的效果不劣於 DTG/ABC/3TC，且有較佳的腸胃道耐受性 (較低的噁心不良事件發生率)，且因為不含 ABC 在使用前不須測 HLA-B\*5701 也因含 TAF 可以治療 HIV、HBV 同時感染的患者，故可以做為臨床上快速起始治療 (rapid or same-day initiation of therapy) 的處方。

B. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial[20]

#### a. 目的

針對未經治療的 HIV-1 感染成年患者，評估固定劑量複方 BIC/FTC/TAF 比上 DTG, FTC/TAF 合併治療做為初始治療之療效與安全性。

#### b. 主要療效指標結果

第 48 周達 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 89.4%(n=286 of 320)，在 DTG, FTC/TAF 合併治療組為 92.9%(n=302 of 325)，差異為-3.5% (95% CI -7.9 至 1.0; p=0.12)，由於組間差異小於不劣性臨界值 -12%，顯示 BIC/FTC/TAF 不劣於 DTG, FTC/TAF 合併治療。

#### c. 安全性結果

不良事件的發生率和嚴重程度在兩治療組別幾乎相似，且僅有少數人因不良

事件中斷治療（BIC/FTC/TAF 治療組 2% vs. DTG, FTC/TAF 合併治療組<1%）。與研究治療藥品相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 組較少（18% vs. 26%, p=0.022）。

#### d. 結論

BIC/FTC/TAF 在第 48 周可達到病毒學抑制的效果且不劣於 DTG, FTC/TAF 合併治療，且固定劑量複方 BIC/FTC/TAF 與 DTG, FTC/TAF 合併治療相比是安全且具良好耐受性的。

C. Phase III randomized, controlled clinical trial of bicitegravir coformulated with FTC/TAF in a fixed-dose combination (B/F/TAF) versus dolutegravir (DTG) + F/TAF in treatmentnaive HIV-1 positive adults: Week 96[21]

#### a. 目的

針對未經治療的 HIV-1 感染成年患者，以 BIC/FTC/TAF 或 DTG, FTC/TAF 合併治療在第 48 周均呈現高度的有效性且沒有產生病毒抗藥性並具有良好的耐受性。這邊報告持續使用至第 96 周的結果。（更新研究 1490 的結果）

#### b. 主要療效指標結果

第 96 周達 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 84.1%(n=269 of 320)，在 DTG, FTC/TAF 合併治療組為 86.5%(n=281 of 325)，差異為-2.3%（95% CI -7.9 至 3.2; p=0.41）。BIC/FTC/TAF 治療組沒有人在第 96 周 HIV-1 RNA≥ 50 copies/mL 而 DTG, FTC/TAF 合併治療組則有 5 人（1.5%）。

#### c. 安全性結果

最常見的不良事件是腹瀉（BIC/FTC/TAF vs. DTG, FTC/TAF, 18% vs. 16%）與頭痛（16% vs. 15%）。治療相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 治療組有 20%，在 DTG, FTC/TAF 合併治療組為 28%（p=0.02）。

#### d. 結論

經過 96 周的追蹤，BIC/FTC/TAF 治療組有 84.1% 病人達病毒學抑制且沒有因治療產生抗藥性。BIC/FTC/TAF 與 DTG, FTC/TAF 合併治療相比相當安全、具良好耐受性且有較少的治療相關不良事件。

D. Switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with

HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial (GS-US-380-1844)[22]

a. 目的

針對已達病毒學穩定抑制的 HIV-1 感染成人患者，評估轉換成使用 BIC/FTC/TAF 或維持使用 DTG/ABC/3TC 之療效與安全性。

b. 主要療效指標結果

在第 48 周 HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL 的病人比例，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 1% (n=3 of 282)，DTG/ABC/3TC 治療組為 $<$ 1% (n=31 of 281)，差異為 0.7% (95% CI -1.0 至 2.8; p=0.62)，由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於 DTG/ABC/3TC。

c. 安全性結果

治療相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 治療組與 DTG/ABC/3TC 治療組分別有 23 人(8%)及 44 人(16%)。因不良事件導致治療中斷在兩組分別有 6 人(2%)及 2 人(1%)。

d. 結論

固定劑量複方 BIC/FTC/TAF 對 HIV-1 感染病人之持續治療 (ongoing treatment) 提供安全且有效的治療選擇。

E. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial (GS-US-380-1878)[23]

a. 目的

針對已達病毒學穩定抑制的 HIV-1 感染成人患者，評估轉換成使用 BIC/FTC/TAF 或維持使用增強 PI 療程 (boosted protease inhibitor, 包括 ritonavir 或 cobicistat 增強 ATV 或 DRV 加上 FTC/TDF 或 ABC/3TC 合併治療) 之療效與安全性。

b. 主要療效指標結果

在第 48 周 HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL 的病人比例，在 BIC/FTC/TAF 治療組

為 2% (n=5 of 290)，維持使用增強 PI 療程組為 2% (n=5 of 287)，差異為 0.0% (95% CI -2.5 至 2.5)，由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於維持使用增強 PI 療程。

#### c. 安全性結果

儘管 BIC/FTC/TAF 治療組較增強 PI 療程較常發生頭痛，不良事件的整體發生率和嚴重程度在兩治療組別相似。BIC/FTC/TAF 治療組有 233 名病人 (80%) 發生不良事件；增強 PI 療程組則有 226 人 (79%)。BIC/FTC/TAF 治療組僅有 2 名病人 (1%) 因不良事件中斷治療；增強 PI 療程組則僅有 1 人 (<1%)。BIC/FTC/TAF 治療組有 54 名病人 (19%) 產生藥品相關不良事件；增強 PI 療程組則有 6 人 (2%)。

#### d. 結論

固定劑量複方 BIC/FTC/TAF 可以做為持續增強 PI 療程 (continued boosted protease inhibitor therapy) 安全且有效的替代處方用於治療 HIV-1 感染成人患者。

### F. Switching to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in women (GS-US-380-1961)[24]

#### a. 目的

針對已達病毒學穩定抑制的 HIV-1 感染成年女性患者，評估轉換成使用 BIC/FTC/TAF 或維持使用 EVG/C/FTC/TAF 或 EVG/C/FTC/TDF 或 ATV, RTV, FTC/TDF 合併治療之療效與安全性。

#### b. 主要療效指標結果

在第 48 周 HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL 的病人比例，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 1.7% (n=4 of 234)，維持原本治療組為 1.7% (n=4 of 236)，差異為 0.0% (95% CI -2.9 至 2.9)，由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於維持原本治療。

#### c. 安全性結果

沒有受試者因不良事件中斷治療，因治療產生的第三級或第四級不良事件在 BIC/FTC/TAF 治療組與維持原本治療組間沒有差異 (3.8% vs. 5.5%)。第三級或第四級實驗室數據異常發生在 BIC/FTC/TAF 治療組與維持原本治療組分別為 17% 與 18%。

## d. 結論

轉換使用 BIC/FTC/TAF 可以高度維持病毒學穩定，和維持原本治療有相當的效果。BIC/FTC/TAF 是安全且具良好耐受性的。與其他 BIC/FTC/TAF 第二與第三期試驗觀察的結果相同，此研究支持 BIC/FTC/TAF 用於女性病人的有效性與安全性。

表五 研究 1489、1490 試驗設計摘要：針對未經治療之 HIV-1 感染成年患者

		研究 1489	研究 1490
設計與病人	試驗設計	第三期、雙盲、活性對照、隨機分派、不劣性	第三期、雙盲、活性對照、隨機分派、不劣性
	試驗地區	比利時、加拿大、多明尼加、法國、德國、義大利、西班牙、英國、美國 (122 個臨床試驗中心)	澳大利亞、比利時、加拿大、多明尼加、法國、德國、義大利、西班牙、英國、美國 (126 個臨床試驗中心)
	收納標準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥18</li> <li>● 先前未經抗反轉錄治療</li> <li>● HLA-B*5701 陰性</li> <li>● HIV-1RNA≥500 copies/mL</li> <li>● 基因顯示對 FTC、3TC、ABC、tenofovir 敏感</li> <li>● eGFR≥50 mL/min</li> <li>● 沒有慢性 B 肝病毒感染</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥18</li> <li>● 先前未經抗反轉錄治療</li> <li>● HIV-1RNA≥500 copies/mL</li> <li>● 基因顯示對 tenofovir、FTC 敏感</li> <li>● eGFR≥30 mL/min</li> </ul>
	排除標準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 篩選前 30 天出現伺機病徵(opportunistic illness) 被診斷為第三期 HIV</li> <li>● 試驗前 30 天有急性肝炎</li> <li>● 活動性肺結核</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 篩選前 30 天出現伺機病徵(opportunistic illness) 被診斷為第三期 HIV</li> <li>● 試驗前 30 天有急性肝炎</li> <li>● 活動性肺結核</li> </ul>
藥品	試驗組	BIC/FTC/TAF 固定劑量複方(50mg/200mg/25mg)每天一次	BIC/FTC/TAF 固定劑量複方(50mg/200mg/25mg)每天一次
	對照組	ABC/DTG/3TC 固定劑量複方(600mg/50mg/300mg)，每天一次	DTG(50mg)加上固定劑量複方 FTC/TAF(200mg/25mg)合併治療，每天一次
時間	研究期間	144 周	144 周
	追蹤時長	48 周	48 周
結果	主要結果	第 48 周達 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例	第 48 周達 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例

	其他結果	<b>其他療效指標</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 48 周達 HIV-1 RNA &lt;20 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 與 baseline 相比的對數 (log<sub>10</sub>)HIV-1 RNA 變化</li> <li>● 第 48 周 CD4 細胞數與 baseline 相比的變化</li> </ul> <b>其他指標</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人自述結果(SF-36、HIV 症狀焦慮模板、工作生產力和活動力損害問卷、匹茲堡睡眠品質量表)</li> </ul>	<b>其他療效指標</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 48 周達 HIV-1 RNA &lt;20 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 與 baseline 相比的對數 (log<sub>10</sub>)HIV-1 RNA 變化</li> <li>● 第 48 周 CD4 細胞數與 baseline 相比的變化</li> </ul> <b>其他指標</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人自述結果(SF-36、HIV 症狀焦慮模板、工作生產力和活動力損害問卷、匹茲堡睡眠品質量表)</li> </ul>
--	------	--	--

表六 研究 1489、1490 試驗結果整理：針對未經治療之 HIV-1 感染成年患者

結果	研究 1489		研究 1490	
	BIC/FTC/TAF (N=314)	ABC/DTG/3TC (N=315)	BIC/FTC/TAF (N=320)	DTG, FTC/TAF (N=325)
<b>第 48 周 HIV-1 RNA &lt;50 copies/mL</b>				
病人數(%)	290 (92.4)	293 (93.0)	286 (89.4)	302 (92.9)
組間差異,% (95% CI)	-0.6 (-4.8 至 3.6)		-3.5 (-7.9 至 1.0)	
<b>第 48 周 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL</b>				
病人數(%)	2 (0.6)	6 (1.9)	14 (4.4)	4 (1.2)
組間差異,% (95% CI)	未報告		未報告	
<b>第 48 周 CD4 細胞數(cells/μL)相比 baseline 平均變化</b>				
細胞數 (標準差)	233 (185.2)	229 (188.8)	180 (166.6)	201 (166.4)
組間差異 (95% CI)	4 (-27 至 34)		-22 (-49 至 5)	
<b>退出試驗</b>				
總人數(%)	18 (5.7)	14 (4.4)	24 (7.5)	18 (5.5)
<b>嚴重不良事件</b>				
病人數(%)	19 (6.1)	25 (7.9)	39 (12.2)	23 (7.1)
<b>因不良事件退出試驗</b>				
病人數(%)	0	4 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
<b>值得注意的傷害 (Notable harms)</b>				
<b>血清肌酸酐 (mg/dL)</b>				
第 48 周相 較 baseline 變化	0.11	0.11	0.1	0.11
組間差異,p	0.78		0.096	

結果	研究 1489		研究 1490	
	BIC/FTC/TAF (N=314)	ABC/DTG/3TC (N=315)	BIC/FTC/TAF (N=320)	DTG, FTC/TAF (N=325)
eGFR (mL/min)				
第 48 周相 較 baseline 變化	-10.5	-10.8	-7.3	-10.8
組間差異,p	0.20		0.0181	
脊椎骨質密度 (bone mineral density, BMD)				
第 48 周相 較 baseline 變化,%	-0.83	-0.60	未量測	
組間差異,p	0.39			
髖骨質密度 (bone mineral density, BMD)				
第 48 周相 較 baseline 變化,%	-0.78	-1.02	未量測	
組間差異,p	0.23			
總膽固醇 (mg/dL)				
第 48 周相 較 baseline 變化	13	11	12	15
組間差異,p	0.11		0.14	
低密度脂蛋白膽固醇 (mg/dL)				
第 48 周相 較 baseline 變化	7	4	9	12
組間差異,p	0.069		0.21	
試驗期間開始使用血脂調節劑 (initiation of lipid-modifying agents during the study)				
病人數(%)	8 (2.5)	9 (2.9)	5 (2)	6 (2)
組間差異,p	1.00		1.00	

表七 研究 1844、1878、1961 試驗設計摘要：針對已接受過治療/欲接受轉換治療之 HIV-1 感染成年患者

		研究 1844	研究 1878	研究 1961
設計與 病人	試驗設計	第三期、雙盲、活性對照、 隨機分派、不劣性	第三期、開放標籤、活性 對照、隨機分派、不劣性	第三期、開放標籤、活性 對照、隨機分派、不劣性
	試驗地區	澳大利亞、比利時、加拿 大、法國、德國、義大利、 西班牙、英國、美國 (96 個臨床試驗中心)	美國、英國、德國、澳大 利亞、加拿大、法國、西 班牙、比利時、義大利、 多明尼加 (121 個臨床試 驗中心)	美國、俄羅斯、泰國、多 明尼加、烏干達 (58 個臨 床試驗中心)

		研究 1844	研究 1878	研究 1961
	收納標準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡<math>\geq</math>18</li> <li>● 目前正接受下列一種抗反轉錄療程至少 3 個月以上: <u>DTG, ABC/3TC</u> 合併治療、ABC/DTG/3TC</li> <li>● HIV-1RNA<math>&lt;</math>50 copies/mL</li> <li>● eGFR<math>\geq</math>50 mL/min</li> <li>● 血清澱粉酶<math>\leq</math>5 倍正常值上限; 預期存活<math>\geq</math>1 年</li> <li>● 沒有記錄或懷疑對 FTC、tenofovir、DTG、ABC、3TC 有抗藥性</li> <li>● 沒有慢性 B 肝病毒感染</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡<math>\geq</math>18</li> <li>● 目前正接受下列一種抗反轉錄療程至少 6 個月以上: r 或 c 增強 ATV 或 DRV 加上 FTC/TDF 或 ABC/3TC 合併治療</li> <li>● HIV-1RNA<math>&lt;</math>50 copies/mL</li> <li>● eGFR<math>\geq</math>50 mL/min</li> <li>● 沒有記錄或懷疑對 FTC、tenofovir、ABC、3TC 有抗藥性</li> <li>● 先前沒有使用過 II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 女性且年齡<math>\geq</math>18</li> <li>● 目前正接受下列一種抗反轉錄療程至少 12 周以上: <u>EVG/C/FTC/TAF</u>、<u>EVG/C/FTC/TDF</u> 或 <u>ATV, r, FTC/TDF</u> 合併治療</li> <li>● HIV-1RNA<math>&lt;</math>50 copies/mL 持續 12 周以上</li> <li>● eGFR<math>\geq</math>50 mL/min</li> <li>● 沒有記錄或懷疑對 FTC、tenofovir、ATV、EVG 有抗藥性</li> </ul>
	排除標準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 篩選前 30 天出現伺機病徵(opportunistic illness) 被診斷為第三期 HIV</li> <li>● 試驗前 30 天有活動性、嚴重感染需使用注射抗生素或抗黴菌治療</li> <li>● 試驗前 30 天有急性肝炎</li> <li>● 慢性 B 肝病毒感染</li> <li>● 活動性肺結核</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 篩選前 30 天出現伺機病徵(opportunistic illness) 被診斷為第三期 HIV 被診斷為第三期 HIV</li> <li>● 試驗前 30 天有活動性、嚴重感染需使用注射抗生素或抗黴菌治療</li> <li>● 試驗前 30 天有急性肝炎</li> <li>● 慢性 B 肝病毒感染</li> <li>● 活動性肺結核</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 篩選前 30 天出現伺機病徵(opportunistic illness) 被診斷為第三期 HIV 被診斷為第三期 HIV</li> <li>● 試驗前 30 天有活動性、嚴重感染需使用注射抗生素或抗黴菌治療</li> <li>● 試驗前 30 天有急性肝炎</li> <li>● 活動性肺結核</li> </ul>
	試驗組	BIC/FTC/TAF 固定劑量複方 (50mg/200mg/25mg) 每天一次	BIC/FTC/TAF 固定劑量複方 (50mg/200mg/25mg) 每天一次	BIC/FTC/TAF 固定劑量複方 (50mg/200mg/25mg) 每天一次
藥品	對照組	ABC/DTG/3TC 固定劑量複方(600mg/50mg/300mg)，每天一次	正使用之抗反轉錄治療： 增強 ATV 加上 ABC/3TC; 增加 DRV 加上 ABC/3TC; 增強 ATC 加上 FTC/TDF; 增強 DRV 加上 FTC/TDF; *使用 r 或 c 來增強 每天隨食物口服一次	維持原本抗反轉錄治療： EVG/C/FTC/TAF EVG/C/FTC/TDF <u>ATV, r, FTC/TDF</u> 合併治療 每天隨食物口服一次
時間	研究期間	至少 48 周	至少 48 周	至少 48 周
	追蹤時長	96 周	96 周 (最多 144 周)	96 周
結果	主要結果	第 48 周 HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL 的病人比例	第 48 周 HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL 的病人比例	第 48 周 HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL 的病人比例
	其他結果	次要指標	其他療效指標	其他療效指標

		研究 1844	研究 1878	研究 1961
		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 48 周 HIV-1 RNA &lt; 50 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 第 48 周 HIV-1 RNA &lt; 20 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 第 48 周 CD4 細胞數與 baseline 相比的變化</li> </ul> <p><b>其他指標</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人自述結果(SF-36、HIV 症狀焦慮模板、工作生產力和活動力損害問卷、匹茲堡睡眠品質量表)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 48 周 HIV-1 RNA &lt; 50 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 第 48 周 HIV-1 RNA &lt; 20 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 第 48 周 CD4 細胞數與 baseline 相比的變化</li> </ul> <p><b>其他指標</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人自述結果(SF-36、HIV 症狀焦慮模板、工作生產力和活動力損害問卷、匹茲堡睡眠品質量表)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第 48 周 HIV-1 RNA &lt; 50 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 第 48 周 HIV-1 RNA &lt; 20 copies/mL 的病人比例</li> <li>● 第 48 周 CD4 細胞數與 baseline 相比的變化</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 不良事件、嚴重不良事件、腎功能指標數據</li> </ul>

表八 研究 1844、1878、1961 試驗結果整理：針對已接受過治療/欲接受轉換治療之 HIV-1 感染成年患者

結果	研究 1844		研究 1878		研究 1961	
	BIC/FTC/TAF (N=282)	ABC/DTG/3TC (N=281)	BIC/FTC/TAF (N=290)	SBR (N=287)	BIC/FTC/TAF (N=234)	SBR* (N=236)
第 48 周 HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL						
病人數(%)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.7)	5 (1.7)	4 (1.7)	4 (1.7)
組間差異,% (95% CI)	0.7 (-1.0 至 2.8)		0.0 (-2.5 至 2.5)		0.0 (-2.9 至 2.9)	
第 48 周 HIV-1 RNA <50 copies/mL						
病人數(%)	264 (93.6)	267 (95.0)	267 (92.1)	255 (88.9)	224 (95.7)	225 (95.3)
組間差異,% (95% CI)	-1.4 (-5.5 至 2.6)		3.2 (-1.6 至 8.2)		0.4 (-3.7 至 4.5)	
第 48 周 CD4 細胞數(cells/ $\mu$ L)相比 baseline 平均變化						
細胞數 (標準差)	-31 (181)	4 (191)	25 (151)	0 (159)	未報告	
組間差異 (95% CI)	-35 (-67 至 -3)		25 (-2 至 52)		未報告	
退出試驗						
總人數(%)	10 (3.5)	12 (4.3)	13 (4.5)	20 (7.0)	3 (1.3)	5 (2.1)
嚴重不良事件						
病人數(%)	15 (5.3)	22 (7.8)	17 (5.9)	20 (7.0)	7 (3.0)	8 (3.4)
因不良事件退出試驗						
病人數(%)	6 (2.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
值得注意的傷害 (Notable harms)						
血清肌酸酐 (mg/dL)						
第 48 周相 較 baseline 變化	0.00	0.02	未報告		未報告	
組間差異,p	0.019		未報告		未報告	
eGFR (mL/min)						
第 48 周相 較 baseline 變化	1.0	-1.8	-4.3	0.2	-1.8	-2.7
組間差異,p	0.0002		0.0005		0.70	
脊椎骨質密度 (bone mineral density, BMD)						
第 48 周相 較 baseline 變化,%	0.69	0.42	未量測		未量測	
組間差異,p	0.33					
腕骨質密度 (bone mineral density, BMD)						
第 48 周相 較 baseline 變化,%	0.16	0.30	未量測		未量測	
組間差異,p	0.47					

結果	研究 1844		研究 1878		研究 1961	
	BIC/FTC/TAF (N=282)	ABC/DTG/3TC (N=281)	BIC/FTC/TAF (N=290)	SBR (N=287)	BIC/FTC/TAF (N=234)	SBR* (N=236)

總膽固醇 (mg/dL)						
第 48 周相 較 baseline 變化	0	2	5/-11 <sup>†</sup>	4/8 <sup>†</sup>	-4	-1
組間差異,p	0.77		0.53/0.0002 <sup>†</sup>		0.22	
低密度脂蛋白膽固醇 (mg/dL)						
第 48 周相 較 baseline 變化	1	2	2/-7 <sup>†</sup>	3/3 <sup>†</sup>	-3	-1
組間差異,p	0.422		0.47/0.001 <sup>†</sup>		0.37	
試驗期間開始使用血脂調節劑 (initiation of lipid-modifying agents during the study)						
病人數(%)	3 (1)	11 (4)	8 (3)	10 (3)	5 (2)	9 (4)
組間差異,p	0.033		0.64		未報告	

\*SBR=stay on baseline regimens

<sup>†</sup>斜線"/"左邊為 BIC/FTC/TAF 與增強 PI 加上 FTC/TDF 相比，斜線"/"右邊為 BIC/FTC/TAF 與增強 PI 加上 ABC/3TC 相比

## (五)建議者提供之資料

本案建議者《藥物納入全民健康保險給付建議書》資料，其中，主要為建議藥品 bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide 納入健保給付其適應症用於未經治療的 HIV-1 感染成人患者之第一線治療或已接受治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染成人患者之轉換治療的相關療效與安全性分析資料。本案藥品用於未經治療的 HIV-1 感染成人患者第一線治療之臨床相對療效證據主要源自研究 1489、1490；用於已接受治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染成人患者轉換治療之臨床相對療效證據主要源自研究 1844、1878、1961，上述各研究之相關重點與研究 1490 於第 96 周更新的結果均已整理於報告內文。建議者亦有檢附 1 篇研討會論文摘要與海報探討 BIC/FTC/TAF 用於已接受治療且達病毒學抑制的青少年做為其轉換治療的研究，由於本案藥品 BIC/FTC/TAF 適應症僅核准用於成人患者，故在此不贅述該研究。建議者另有檢附 1 篇研討會論文摘要關於研究 1489 於第 96 周更新的結果，以及 1 篇呈現研究 1489 與研究 1844 病人自述結果的發表文獻，摘要整理如下：

1. Wohl 等人於 2018 年 10 月發表研究 1489 追蹤至第 96 周更新的結果（源自會議論文摘要）。針對未經治療的 HIV-1 感染成年患者，第 96 周達 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比例，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 87.9% (n=276 of 314)，在 DTG/ABC/3TC 治療組為 89.8% (n=283 of 315)，差異為 -1.9% (95% CI -6.9 至 3.1; p=0.45)，由於組間差異小於不劣性臨界值 -12%，顯示 BIC/FTC/TAF 不劣於 DTG/ABC/3TC。安全性的部分，經過 96 周的追蹤，沒有病人對研究治療藥品產生抗藥性。BIC/FTC/TAF 治療組沒有病人因不良事件中斷治療；DTG/ABC/3TC 治療組有 5 位 (2%) 病人因不良事件中斷治療。治療相關的不良事件發生率在 BIC/FTC/TAF 治療組與 DTG/ABC/3TC 治療組分別為 28% 與 40% (p=0.002)；其中，最常見的治療相關不良事件是噁心 (6% vs. 17%, p<0.001)。腎功能部分 eGFR 在兩組分別較原本下降 7.8 mL/min 與 9.6 mL/min (兩組相比 p=0.01)。研究結果顯示 BIC/FTC/TAF 在第 96 周抑制病毒效果不劣於 DTG/ABC/3TC，且沒有出現抗藥性及因不良事件的治療中斷[25]。
2. Wohl 等人於 2018 年 6 月發表研究 1489 與研究 1844 的病人自述結果。於兩項研究中，在納入試驗起始、第 4 周、第 12 周與第 48 周均量測病人 HIV 症狀困擾模板 (HIV symptoms distress module, HIV-SI) 以判斷 HIV 相關症狀是否造成病人困擾；於同樣時間點也對病人施予匹茲堡睡眠品質量表以判斷病人睡眠品質是好或差。在兩研究均顯示造成困擾的症狀以 BIC/FTC/TAF 治療組較 DTG/ABC/3TC 治療組少發生。在未經治療的病人中，BIC/FTC/TAF 治療組在兩個以上的測量時間點有顯著較少的疲憊/缺乏活力、噁心/嘔吐、頭暈及難以入睡；在病毒學達穩定抑制的病人中，BIC/FTC/TAF 治療組在兩個以上的測量時間點有顯著較少的噁心/嘔吐、悲傷/情緒低落/沮喪及不好的睡眠

品質。研究結果顯示不論在未經治療或已達病毒學抑制的 HIV-1 感染病人，BIC/FTC/TAF 治療相較於 DTG/ABC/3TC 治療，與較少的困擾症狀有關。[26]

#### 四、療效評估結論

##### (一)療效參考品

依本案藥品目前核定之適應症內容以及建議者提出之建議健保給付適應症，其目標病人群為未經治療的 HIV-1 感染成人患者做為其初始治療，或已接受抗反轉錄治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染成人患者做為其轉換治療。

基於建議者預估本案藥品給付後將納入疾管署公告「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」之第一線推薦處方，根據疾管署於 2018 年 10 月公告之最新版使用規範，若無醫療相關使用禁忌，優先使用第一線推薦處方；而目前列屬第一線推薦處方之藥品皆為三合一複方、每日使用一次、WHO/DHHS/EACS 優先推薦且藥價在 13,999 元/月以下，共有 4 項藥品，包括 TDF/FTC/EFV、TDF/FTC/RPV、ABC/3TC/DTG 及 TAF/FTC/Cobi/EVG。上述 4 項藥品之 ATC 分類碼前五碼皆與本案藥品同為「J05AR」，屬於治療 HIV 感染之全身性抗病毒藥品複方製劑。此外，本報告經由電子資料庫文獻搜尋，共尋獲 1 項本案藥品與 ABC/3TC/DTG 直接比較之隨機對照試驗（研究 1489）。

因此，綜合考量我國許可適應症、疾管署抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範、ATC 分類以及直接比較臨床試驗，本報告認為本案藥品之主要療效參考品為具有直接比較試驗之 ABC/3TC/DTG，不過，目前同列屬第一線推薦處方之 TDF/FTC/EFV、TDF/FTC/RPV 及 TAF/FTC/Cobi/EVG 亦為次要療效參考品。

此外，本報告認為應將目前已於我國取得許可適應症惟尚未收載於健保，屬於治療 HIV-1 感染之單錠複方藥品，可做為 HIV-1 感染成人患者初始治療或轉換治療的完整療程，包括 Odefsey<sup>®</sup>（FTC/TAF/RPV）與 Juluca<sup>®</sup>（DTG/RPV, 僅針對正穩定接受治療且已達病毒學抑制狀態的病人）視為潛在的療效參考品。

##### (二)主要醫療科技評估組織之給付建議

###### 1. 加拿大 CADTH

於 2018 年 10 月公告之評估報告，加拿大藥物專家委員會建議給付 bictegrovir/emtricitabine/tenofovir alafenamide（BIC/FTC/TAF）做為完整療程用於

治療感染第一型人類免疫缺乏病毒之成年病人，病人須對此藥品中個別成份及其替代物不具抗藥性，且須符合以下條件：使用 BIC/FTC/TAF 治療的總費用不應超過其他已被給付用於治療 HIV-1 感染藥品之療程最低總費用。

## 2. 澳洲 PBAC

於 2018 年 3 月公告之評估報告，委員會建議給付 BIC/FTC/TAF 用於 HIV 感染的病人；可做為先前未接受過抗反轉錄治療的初始（initial）治療，也可做為先前接受過其他 PBS 給付之 HIV 治療的繼續（continuing）治療。

## 3. 英國 NICE

至 2019 年 3 月 11 日止，查詢英國 NICE 未有 BIC/FTC/TAF 用於治療 HIV-1 感染成人患者之相關評估報告可供參考。

## 4. 蘇格蘭 SMC

於 2018 年 8 月 10 日公告之評估報告，委員會建議給付 BIC/FTC/TAF 用於治療感染 HIV-1 之成人病人，病人現在或過去應不具有對嵌合酶抑制劑類藥品、emtricitabine、tenofovir 的抗藥性。

### (三)相對療效與相對安全性

#### 1. 針對未經治療的 HIV-1 感染成人患者

BIC/FTC/TAF 做為初始治療的相對療效與安全性資料源自兩項分別與 DTG/ABC/3TC、DTG, FTC/TAF 合併治療做為活性對照之第三期、雙盲、不劣性隨機對照研究 1489 與研究 1490。

#### ■ 相對療效：第 48 周達 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例（主要療效指標）

研究 1489 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 92.4%，在 DTG/ABC/3TC 治療組為 93.0%，差異為-0.6%（95% CI -4.8 至 3.6; p=0.78），由於組間差異小於不劣性臨界值-12%，顯示 BIC/FTC/TAF 抑制病毒效果不劣於 DTG/ABC/3TC。

研究 1490 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 89.4%，在 DTG, FTC/TAF 合併治療組為 92.9%，差異為-3.5%（95% CI -7.9 至 1.0; p=0.12），由於組間差異小於不劣性臨界值-12%，顯示 BIC/FTC/TAF 抑制病毒效果不劣於 DTG, FTC/TAF 合併治療。

#### ■ 相對安全性

研究 1489 中，不良事件的發生率和嚴重程度在兩治療組別幾乎相似，只有在噁心的部分以 BIC/FTC/TAF 治療組發生較少（10% vs. 23%;  $p < 0.0001$ ）。與研究治療藥品相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 治療組較少（26% vs. 40%），此差異主要源自 DTG/ABC/3TC 治療組有較高的藥品相關噁心發生率（5% vs. 17%;  $p < 0.0001$ ）。

研究 1490 中，不良事件的發生率和嚴重程度在兩治療組別幾乎相似，且僅有少數人因不良事件中斷治療（BIC/FTC/TAF 治療組 2% vs. DTG, FTC/TAF 合併治療組  $< 1\%$ ）。與研究治療藥品相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 組較少（18% vs. 26%,  $p = 0.022$ ）。

## 2. 針對已接受抗反轉錄治療且達病毒學抑制的 HIV-1 感染成人患者

BIC/FTC/TAF 做為轉換治療的相對療效與安全性資料源自三項第三期、活性對照、不劣性隨機對照研究 1844、研究 1878 與研究 1961，其中研究 1961 僅納入女性 HIV-1 感染成年患者。研究 1844 之活性對照為維持原本治療 DTG/ABC/3TC；研究 1878 之活性對照為維持原本增強 PI 療程；研究 1961 之活性對照為維持原本治療 EVG/C/FTC/TAF 或 EVG/C/FTC/TDF 或 ATV, RTV, FTC/TDF 合併治療。

### ■ 相對療效：第 48 周 HIV-1 RNA $\geq 50$ copies/mL 的病人比例（主要療效指標）

研究 1844 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 1%，DTG/ABC/3TC 治療組為  $< 1\%$ ，差異為 0.7%（95% CI -1.0 至 2.8;  $p = 0.62$ ），由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於 DTG/ABC/3TC。

研究 1878 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 2%，維持使用增強 PI 療程組為 2%，差異為 0.0%（95% CI -2.5 至 2.5），由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於維持使用增強 PI 療程。

研究 1961 中，在 BIC/FTC/TAF 治療組為 1.7%，維持原本治療組為 1.7%，差異為 0.0%（95% CI -2.9 至 2.9），由於組間差異小於不劣性臨界值 4%，顯示轉換成 BIC/FTC/TAF 治療不劣於維持原本治療。

### ■ 相對安全性

研究 1844 中，治療相關的不良事件在 BIC/FTC/TAF 治療組與 DTG/ABC/3TC 治療組分別有 23 人（8%）及 44 人（16%）。因不良事件導致治療中斷在兩組分別有 6 人（2%）及 2 人（1%）。

研究 1878 中，不良事件的整體發生率和嚴重程度在兩治療組別相似。

BIC/FTC/TAF 治療組有 233 名病人 (80%) 發生不良事件；增強 PI 療程組則有 226 人 (79%)。BIC/FTC/TAF 治療組僅有 2 名病人 (1%) 因不良事件中斷治療；增強 PI 療程組則僅有 1 人 (<1%)。BIC/FTC/TAF 治療組有 54 名病人 (19%) 產生藥品相關不良事件；增強 PI 療程組則有 6 人 (2%)。

研究 1961 中，沒有受試者因不良事件中斷治療，因治療產生的第三級或第四級不良事件在 BIC/FTC/TAF 治療組與維持原本治療組間沒有差異 (3.8% vs. 5.5%)。第三級或第四級實驗室數據異常發生在 BIC/FTC/TAF 治療組與維持原本治療組分別為 17% 與 18%。

#### (四) 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大與蘇格蘭病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

加拿大病友意見提及不論舊或新的治療均對抑制病毒量有效，然而，HIV 感染病人對不同治療有各式各樣的反應，包括嚴重的副作用以及耐受性問題，因此，病人強調擁有更多治療選擇具臨床重要性。另外，由於服藥遵醫囑性對藥物治療效果相當重要，病人期待 BIC/FTC/TAF 為較小顆的藥丸且可以與食物或不與食物併服，可能可以增加其服藥遵醫囑性。

蘇格蘭病友意見表示 BIC/FTC/TAF 一天只須服用一次且易於吞服，因此，會受病人歡迎也能幫助他們開始並持續接受治療達到長久的病毒抑制。引進新治療確保病人有更多治療選擇，使病人能維持病毒抑制同時減少副作用是相當重要的，可以幫助病人活得更久更健康。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥品經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥品經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 10 月公布相關評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 3 月公布相關評估報告。
NICE (英國)	至 2019 年 2 月 21 日止查無相關報告，但由 NICE 網站已見本案藥品於 2018 年 3 月排入討論議程中，但尚未公布相關醫療科技評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 8 月公告相關評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者並未針對本次給付建議提出相關的成本效益評估

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [15]

在 BIC/FTC/TAF (Biktarvy<sup>®</sup>，以下簡稱本品) 治療總費用未超過現有最低價格之 HIV-1 藥品治療費用的條件下，加拿大藥品專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 簡稱 CDEC) 同意收載本品用於治療 HIV-1 且對本品各成分無抗藥性的成人患者。

廠商以馬可夫模型進行本品與比較品之成本效用分析。模型中的比較品參考美國衛生及公共服務部指引（US Department of Health and Human Services, DHHS）的建議及加拿大現行療法，納入 DTG/ABC/3TC (Triumeq<sup>®</sup>)、FTC/TAF+DTG (Descovy<sup>®</sup> + Tivicay<sup>®</sup>)、E/C/FTC/TAF (Genvoya<sup>®</sup>) 及 FTC/TAF+raltegravir (Descovy<sup>®</sup> + Isentress<sup>®</sup>) 等 ART 藥品。模型中分為六個健康階段，包含以 CD4 指數所區分的五個核心健康狀態及死亡。比較品的相對療效來自一篇網絡統合分析，效用則來自文獻。前四個循環週期為 13 週，後續循環週期為 26 週，模型分析時間為終生。廠商指出 BIC/FTC/TAF 與比較品相比，成本較低且 QALYs 較高，具有絕對優勢。

共同藥品審查委員會（Common Drug Review，簡稱 CDR）指出廠商的經濟分析中有以下限制，但因模型結構具有不確定性，委員會未進行重新分析：

- 模型並未反映出個人化的 HIV 治療情形，可能會高估本品的成本節省。
- 模型以 CD4 計數區分健康階段，然而 CDR 諮詢專家意見，認為開始抗反轉錄病毒治療後，CD4 計數的臨床意義較低，因 ART 藥品多可將病毒量控制在 50 copies/ml 以下，使用 CD4 計數可能會高估本品療效。
- 模型所參考的網絡統合分析僅納入尚未接受治療的患者，然而廠商的目標族群包含尚未治療及曾接受治療的患者。
- 廠商經濟分析中未納入所有的比較品（如 Complera<sup>®</sup> 或 NRTI-based 藥品，此類藥品也包含在廠商所引用的網絡統合分析中），也未解釋未納入之原因。

## 2. PBAC（澳洲）[17]

PBAC 於 2018 年 3 月公布一份醫療科技評估報告，同意收載 BFTAF 成分（bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide，商品名 Biktarvy<sup>®</sup>，以下簡稱本品）之藥品於治療已達病毒抑制及從未接受治療的 HIV-1 患者。

廠商提交成本最小分析，主要比較品為 Descovy<sup>®</sup>, dolutegravir，另加入 Genvoya<sup>®</sup> 及 Odefsey<sup>®</sup> 作為次要比較品；ESC（Economics Sub Committee，經濟評估次委員會）認為除上述三項藥品外，仍有其他藥品可做為比較品。ESC 也指出在所有比較品中，除了 Descovy<sup>®</sup>, dolutegravir 及 Kivexa<sup>®</sup>, dolutegravir，其餘三合一複方藥品價格皆低於本品。另外，因本品僅有臨床療效不劣於其比較品之證據，故進行成本最小分析是合適的。

在 PBAC 會議前的廠商回應指出 FTAF-based<sup>c</sup> 藥品是本品的合適比較品，成本最小分析中應只列出廠商所認定的三種比較品。並指出本品價格訂為

<sup>c</sup> 含 emtricitabine 及 tenofovir alafenamide 成分的治療藥物，如 Descovy<sup>®</sup>（TAF/FTC）、Genvoya<sup>®</sup>（EVG/Cobi/FTC/TAF）、Odefsey<sup>®</sup>（TAF/FTC/RPV）等。

Genvoya<sup>®</sup> 及 Odefsey<sup>®</sup> 的最低價，且低於 Descovy<sup>®</sup>,dolutegravir 的價格，且此三種藥品在臨床上為本品最可能取代的藥品。廠商所提交的財務影響分析中，僅假設 BFTAF 藥品取代 FTAF 藥品之情境，結果顯示收載本品財務影響約為第一年小於 1,000 萬澳元至第六年約 1,000 萬至 2,000 萬元澳元；收載後第六年之處方數約 10,000 至 50,000 之間；此分析中並未計算藥費之外的政府衛生預算。

PBAC 同意收載本品於治療 HIV-1 患者。PBAC 指出若本品成本低於現行治療 HIV 的最低價三合一複方，則使用本品符合成本效益。

### 3. NICE (英國)

經搜尋 NICE 網站，本品已於 2018 年 3 月排入討論議程中，但尚未公布相關醫療科技評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [18]

SMC 同意 Biktarvy<sup>®</sup> 用於治療對本品個別成分皆無抗藥性之 HIV-1 成人患者。廠商進行 Biktarvy<sup>®</sup> 及比較品 Genvoya<sup>®</sup> 和 Triumeq<sup>®</sup> 的最小成本分析。比較品的選擇為諮詢專家意見及市場調查資料，模型的分析時間為一年。廠商根據臨床試驗 GS-1489 及 GS-1844 的結果進行成本最小分析，上述試驗比較尚未接受治療及已接受治療之患者使用本品及 Triumeq<sup>®</sup> 之療效；Genvoya<sup>®</sup> 與本品無直接比較試驗，故引用一篇網絡統合分析，提供本品療效與 Genvoya<sup>®</sup> 相似之證據。成本僅列入藥品成本，因本品及比較品之管理成本或副作用治療成本相近。

考慮經 PAS 折扣後的價錢，成本最小分析之結果如下：與使用 Genvoya<sup>®</sup> 相比，使用本品不會增加成本；若與使用 Triumeq<sup>®</sup> 相比，每年則增加 990 英鎊的成本。廠商另進行情境分析，若與所有可能的比較品相比，使用本品每年增加 3,654 英鎊的成本；若與所有可能的比較品相比，且 FTC/TDF 類藥品以學名藥價格計算，使用本品每年增加 3,981 英鎊的成本。廠商另提交財務影響分析，考慮服藥率後，估計第一年至第五年約有 5,239 人至 6,327 人使用本品，考慮 PAS 折扣後價錢之財務影響則未公開。

### 5. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件： HIV-1 成人患者 排除條件： 無
Intervention	Bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide ( Biktarvy )
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost effective analysis, cost utility analysis, cost benefit analysis, cost minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 3 月 5 日以 bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide、Biktarvy 及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

## (2) 搜尋結果

關鍵字搜尋結果共有 4 篇文獻，經標題及摘要閱讀後，共 1 篇研討會摘要為本品相關之成本效益分析。此篇摘要[27]探討 B/F/TAF (以下簡稱本品) 與其他 ART 藥品之成本結果分析 (cost-consequence analysis)，模型採用付費者觀點，分析時間為五年，目標族群包含從未接受治療及有治療經驗的 HIV 患者。研究結果為使用本品發生晚期慢性腎臟病、心血管疾病或骨質疏鬆比例較低，患者抗藥性也較低；與 E/C/FTC/TDF、合併 DTG、FTC/TDF、ABC/3TC/DTG、合併 DTG、FTC/TAF 等比較品相比可得到成本節省的結果(與另一比較品 E/C/F/TAF 相比則為成本增加)；成本差異主要來自較低的治療失敗及副作用發生，以及較高的用藥配合度；整體而言使用本品可得到較佳的健康結果並節省支出。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據衛生福利部疾病管制署統計資料，截至 2019 年 2 月底止，我國累積人類免疫缺乏病毒感染人數共 38,278 名；患者年齡層多落在 15-49 歲，佔所有患者 9 成；男性患者為 36,224 名，佔 94.6%；女性患者則有 2,054 名，佔 5.4%，其中有 31,744 名存活個案[4]。在醫療利用方面，2014 年估計 HIV 感染者超過 32,000 名，而統計資料顯示確診通報的患者為 24,073 名，佔存活性 75%；而有服用 HAART 藥品的患者為 17,647 名，佔通報者 73%[28]。目前我國推動診斷即刻服藥治療策略（Rapid ART initiation），引進副作用低且服藥方便的藥品，以提高感染者用藥比率及配合度，2018 年統計愛滋感染者服藥率已達 88%[29]。

### (二) 核價參考品之建議

Biktarvy<sup>®</sup> 在 WHO ATC/DDD Index[12]的編碼為 J05AR20，同屬 J05AR「Antivirals for treatment of HIV infections, combinations」分類的藥品共 24 種。其中我國已納入健保給付的藥品共 10 種，分別為 J05AR01（3TC/AZT，如 Combivir<sup>®</sup>）、J05AR02（ABC/3TC，如 Kivexa<sup>®</sup>）、J05AR03（TDF/FTC，如 Truvada<sup>®</sup>）、J05AR05（AZT/3TC/NVP，如 Duovir-N<sup>®</sup>）、J05AR06（EFV/TDF/FTC，如 Atripla<sup>®</sup>）、J05AR08（TDF/FTC/RPV，如 Complera<sup>®</sup>）、J05AR13（ABC/3TC/DTG，如 Triumeq<sup>®</sup>）、J05AR18（TAF/FTC/EVG/Cobi，如 Genvoya<sup>®</sup>）、J05AR10（LPV/r，如 Kaletra<sup>®</sup>）及 J05AR14（DRV/Cobi，如 Prezcoibix<sup>®</sup>）。

另參考疾病管制署公布之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範[11]，本案藥品屬於每日服用一次之三合一複方，且為 WHO/DHHS/EACS 優先推薦藥品，每月建議藥價低於 13,999 元，符合第一線推薦處方之條件，因此 EFV/TDF/FTC（Atripla<sup>®</sup>）、TDF/FTC/RPV（Complera<sup>®</sup>）、ABC/3TC/DTG（Triumeq<sup>®</sup>）及 TAF/FTC/EVG/Cobi（Genvoya<sup>®</sup>）四項已納入健保給付之第一線推薦處方，可作為本案藥品的核價參考品選擇。

### (三) 財務影響

1. 臨床地位：

建議者認為本品臨床地位為取代關係。本品 Biktarvy<sup>®</sup> 為新成分單錠處方，欲歸類為第一線推薦處方；若納入健保給付將取代其他第一線推薦處方，以及第一線替代處方與第二線處方中的骨幹用藥。

2. 目標族群推估：

建議者參考藥品顧問公司資料，2018 年使用單錠處方及非單錠處方的患者數約 2.9 萬人，此份資料無法區分患者是否有治療經驗，故另以疾病管制署公布統計資料推估，未來五年 HAART 用藥人數約 2.7 萬至 3.2 萬人。

(1) 新用藥患者數：

新用藥患者為開始服藥第一年及第二年患者<sup>f</sup>，建議者參考疾病管制署公布 2018 年 12 月 HIV 月報，預估每年新發 HIV 患者約 2,000 名，其中有 90% 患者在確診後會開始治療。因第一年用藥患者為逐月新增，建議者認為以每人每年 12 個月計算藥費並不恰當，故以加權平均 55%<sup>g</sup> 計算人數；第二年用藥人數則包含第一年繼續治療及第一年轉換處方治療。建議者假設退出率（dropout rate）為 3%；以此估計每年可能新用藥患者人數約為 990 人至 2,772 人。

(2) 穩定服藥患者數：

穩定服藥患者數為服藥兩年以上患者，建議者以所有用藥患者數扣除新用藥患者數，估計穩定服藥患者數約為 2.6 萬人至 2.9 萬人。

3. 本品使用人數：

建議者假設新用藥患者中，本品取代第一線推薦處方 Atripla<sup>®</sup>、Complera<sup>®</sup>、Triumeq<sup>®</sup>、Genvoya<sup>®</sup>、Odefsey<sup>®</sup>、Juluca<sup>®</sup> 及 DTG/3TC 部分市場，本品市佔率佔第一線推薦處方的 40% 至 50%，使用人數約 400 至 1,400 人；非新用藥患者中，本品取代第一線推薦處方及 Truvada<sup>®</sup>、Combivir<sup>®</sup> 及 Kivexa<sup>®</sup> 組合藥品的部分市場，本品市佔率佔第一線處方的 11% 至 45%，使用人數約 2,800 人至 1.3 萬人。

<sup>f</sup> 自 2017 年 2 月 4 日起，愛滋感染者確診開始服藥 2 年內之醫療費用，由疾管署公務預算補助，2 年後則改由健保預算支付[31]，故以開始服藥 2 年區分新用藥患者及穩定用藥患者。

<sup>g</sup> 建議者假設當年度 1 月開始用藥患者共有 12 個月用藥時間，2 月開始患者則有 11 個月用藥時間，以此類推當年度患者用藥時間共 78 個月（計算方式為  $(1+12)*12/2=78$ ），若患者皆從 1 月開始用藥則有 144（ $12*12$ ）個月用藥時間，故加權比例為  $78/144=0.55$ 。然而不論患者用藥開始時間為何，HAART 藥物皆須終生服用，故本報告於後續計算時不考慮建議者所計算之加權。

#### 4. 藥費計算：

本品仿單建議用量為每日服用一錠，藥費則為建議者建議價格；在被取代品的部分，Atripla<sup>®</sup>、Complera<sup>®</sup>、Triumeq<sup>®</sup>及 Genvoya<sup>®</sup> 單錠處方價格依現行健保給付價格計算，尚未納入健保之品項 Odefsey<sup>®</sup>、Juluca<sup>®</sup>、DTG/3TC 則以第一線推薦處方價格上限每月 13,999 元計算藥費；Truvada<sup>®</sup>、Combivir<sup>®</sup> 及 Kivexa<sup>®</sup> 與其他藥品之組合過多，無法個別估算市場比例來計算藥費，故以合併組合之價格加權平均數計算藥費。建議者估計本品納入健保給付後未來五年，本品年度藥費約為第一年 5.5 億元至第五年 25 億元。

#### 5. 財務影響：

A. 疾管署部分：第一年增加 78 萬元至第五年增加 144 萬元。

B. 健保署部分：第一年減少 1,600 萬元至第五年減少 880 萬元。

疾管署負擔首兩年用藥患者中，本品取代品項為較低價及同價格之第一線推薦處方，因此藥費支出上升；而健保署負擔穩定用藥患者中，本品取代除取代第一線推薦處方外，也取代價格較高之 Truvada<sup>®</sup>、Kivexa<sup>®</sup> 組合，因此可節省藥費支出。整體財務影響約為第一年減少健保費用 1,600 萬元至第五年減少 740 萬元。

建議者所提財務影響架構清楚，但未詳盡說明參數假設原因及計算過程，也未提供電子檔供本報告進行驗證，本報告進行調整後結果如下：

#### 1. 臨床地位：

本品臨床地位為取代關係，取代現有健保給付的 HIV 藥品部分市場。然部份建議者所選用的被取代品如 Odefsey<sup>®</sup>、Juluca<sup>®</sup> 及 DTG/3TC 三項藥品尚未納入健保給付；因其是否納入健保給付具有不確定性，故不列入財務影響分析。

#### 2. 目標族群推估：

參考疾管署公布 HIV 月報之 2014 至 2018 年新發 HIV 人數[4]，2018 年新發人數與過去年度相比人數較低<sup>h</sup>；經參考專家意見，此下降趨勢可能與防疫成效佳、PrEP（Pre-exposure prophylaxis，暴露前預防性投藥）推動、引進

<sup>h</sup> 根據疾管署公布之 HIV 月報，近五年（2014 年至 2018 年）HIV 新發人數分別為 2,234 人、2,326 人、2,394 人、2,512 人及 1,993 人。

STR (single-tablet regimen) 提高患者篩檢率及服藥意願等因素有關，故本報告假設未來新感染人數呈現下降趨勢。

(1) 新用藥人數：

新用藥患者為開始服用 HAART 藥品首年及第二年患者；以線性迴歸推估，未來五年新發 HIV 感染者約為第一年 2,173 人至第五年 2,055 人，並假設新發患者有 90% 患者在診斷後即接受治療；另假設 HAART 用藥患者中途退出率為 3%，首年用藥患者有 97% 會進入第二年用藥，估計未來五年 HAART 新用藥人數約為第一年 3,900 人至第五年 3,700 人。

(2) 穩定服藥人數：

穩定服藥患者為服用 HAART 藥品超過兩年患者，以所有用藥患者數扣除新用藥患者數，並假設中途退出率為 3%，未來五年穩定服藥人數為第一年 2.4 萬人至第五年 2.9 萬人。

3. 本品使用人數：

(1) 本品新用藥人數：

建議者估計在新用藥患者中，本品市佔率約為第一年 40% 至第五年 50%，由於本品具有使用簡便、副作用較少、腎毒性小、骨密度副作用小、無食物併服限制，用藥前不須進行抗藥性檢測等優點[16,30]，符合國際現行愛滋防治策略<sup>i</sup>，本報告認為建議者估計市佔率應屬合理，使用人數約為第一年 990 人至第五年 1,800 人。此部分使用人數包含第一年使用本品患者、持續治療至第二年患者及轉換用藥至本品患者。

(2) 本品穩定服藥人數：

建議者估計穩定服藥患者中，本品市佔率為第一年 11% 至第五年 45%，由於本品具有使用簡便等優點，建議者估計部分穩定用藥患者將有轉換用藥之情形。此外，建議者推估未來單錠處方將逐漸取代非單錠處方的使用，非單錠處方使用量將逐年減少，市佔率估計應屬合理，使用人數約為第一年 2,700 人至第五年 1.3 萬人。此部分使用人數包含穩定使用本品兩年以上患者及穩定用藥後轉換至本品患者。

4. 藥費計算：

本品未來五年使用人數約 3,700 人至 1.5 萬人，依建議者建議給付價格計算，

<sup>i</sup> 現行愛滋防治策略為 Rapid ART initiation，即診斷七天內開始用藥，更理想情形為診斷當天開始用藥 (same day ART) [32]

未來五年本品年度藥費約為 6.2 億元至 25 億元。在被取代品藥費部分，本報告以廠商提供之資料計算，被取代品藥費約 41 億元至 29 億元。然而建議者未提供相關檔案供本報告進行驗證，無法得知建議者所計算的 Truvada<sup>®</sup>、Combivir<sup>®</sup> 及 Kivexa<sup>®</sup> 組合為何，因此被取代品中非單錠處方組合價格具有不確定性。

#### 5. 財務影響：

整體財務影響為第一年減少支出 1,300 萬元至第五年減少 2,300 萬元，疾管署及健保署之財務影響分別如下：

(1) 疾管署部分：第一年增加 500 萬元至第五年增加 140 萬元。

(2) 健保署部分：第一年減少 1,800 萬元至第五年節省 2,500 萬元。

#### 6. 敏感度分析：

##### (1) 新發人數：

根據疾管署統計資料[4]，2018 年 HIV 新發人數較往年低，但僅有一年資料無法確定未來新發人數是否呈下降趨勢。假設未來五年 HIV 新發人數持續上升，本品使用人數約為 4,100 人至 1.7 萬人，整體財務影響約為第一年減少 1,300 萬元至第五年減少 2,600 萬元。疾管署及健保署之財務影響分列如下：

A. 疾管署部分：第一年增加 610 萬元至第五年增加 200 萬元。

B. 健保署部分：第一年減少 1,900 萬元至第五年減少 2,800 萬元。

##### 市佔率：

由於建議者未詳細說明市佔率估計之理由，本報告針對市佔率進行敏感度分析；假設本品市佔率下降 5%，財務影響為第一年減少 1,400 萬元至第五年減少 2,600 萬元；假設本品市佔率上升 5%，財務影響則為第一年減少 1,100 萬元至第五年減少 2,000 萬元。疾管署與健保署之財務影響分別如下：

	市佔率下降 5%	市佔率上升 5%
疾管署	增加 500 萬元至增加 140 萬元	增加 510 萬元至增加 140 萬元
健保署	減少 1,900 萬元至減少 2,800 萬元	減少 1,600 萬元至減少 2,100 萬元

## 七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估報告對 Biktarvy® 之給付建議如下：
  - (1) 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 皆同意收載本品用於治療對本品各成分無抗藥性的 HIV-1 成人患者。CADTH 收載本品的條件為本品治療費用不超過現有最低價格之 HIV-1 藥品治療費用。
  - (2) 英國 NICE 尚未提出本品相關經濟評估報告，但本品已於 2018 年 3 月進行審查。
2. 建議者所提財務影響分析中，部分參數假設及計算過程未詳細說明，本報告進行重新估算後，假設未來五年 HIV 新發人數呈下降趨勢，整體財務影響為第一年減少支出 1,300 萬元至第五年減少 2,300 萬元，由於本品納入健保給付後，可取代單價較高之非單錠處方組合，因此可節省藥費支出。另對 HIV 新發人數及本品市佔率進行敏感度分析，財務影響結果如後表：

調整項目	財務影響
新發人數上升	第一年減少 1,300 萬元至第五年減少 2,600 萬元
市佔率上升 5%	第一年減少 1,100 萬元至第五年減少 2,000 萬元
市佔率減少 5%	第一年減少 1,400 萬元至第五年減少 2,600 萬元

## 參考資料

1. What Are HIV and AIDS?  
<https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids>. Accessed March 11, 2019.
2. About HIV/AIDS. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>. Accessed March 11, 2019.
3. 人類免疫缺乏病毒感染. 衛生福利部疾病管制署.  
<https://www.cdc.gov.tw/professional/knownisease.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=7b56e6f932b49b90&id=3013B7FC8F965336&did=651>. Accessed March 11, 2019.
4. 愛滋病統計資料. 衛生福利部疾病管制署.  
<https://www.cdc.gov.tw/list.aspx?nowtreeid=6c5ea6d932836f74&treeid=1f07e8862ba550cf>. Accessed March 11, 2019.
5. 臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療指引. 台灣愛滋病學會.  
<http://www.aids-care.org.tw/db/Jour/1/201811/2.pdf>. Accessed March 11, 2019.
6. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. U.S. Food & Drug Administration.  
<https://www.fda.gov/forpatients/illness/hivaids/treatment/ucm118915.htm>. Accessed March 11, 2019.
7. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults*. *JAMA* 2018; 320(4): 379-396.
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach: World Health Organization; 2016.
9. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. AIDSinfo.  
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Accessed March 11, 2019.
10. 愛滋用藥大利多，六月起與先進國家齊步. 衛生福利部疾病管制署.  
<https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=cf7f90dcbcd5718d&nowtreeid=f94e6af8daa9fc01&tid=A5A80A4E91A853EC>. Accessed March 11, 2019.
11. 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範. 衛生福利部疾病管制署.

- [https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7b56e6f932b49b90&no\\_wtreeid=67ccccd371d8dd79&tid=E101D8EABB1B7AB7](https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7b56e6f932b49b90&no_wtreeid=67ccccd371d8dd79&tid=E101D8EABB1B7AB7). Accessed March 11, 2019.
12. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed March 11, 2019.
  13. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/mlms/h0001.aspx>. Accessed March 11, 2019.
  14. 本署代辦衛生福利部疾病管制署後天免疫缺乏症候群治療藥品. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=988B1E3F8C5279CE&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=988B1E3F8C5279CE&topn=3FC7D09599D25979). Accessed March 11, 2019.
  15. bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide-Recommendations and Reasons. CADTH Common Drug Review. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567%20Biktarvy%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2029%2C%202018.pdf>. Accessed March 11, 2019.
  16. bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide-Clinical Report. CADTH Common Drug Review. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0567\\_Biktarvy\\_CL\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0567_Biktarvy_CL_Report.pdf). Accessed March 11, 2019.
  17. Bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide fixed dose combination: Tablet containing tenofovir alafenamide 25 mg with emtricitabine 200 mg and bictegravir 50 mg; Biktarvy® . PBAC. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/tenofovir-alafenamide-emtricitabine-bictegravir-psd-march-2018.pdf>. Accessed March 11, 2019.
  18. bictegravir 50mg / emtricitabine 200mg / tenofovir alafenamide 25mg film-coated tablet (Biktarvy® ) Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3687/bictegravir-biktarvy-final-august-2018-amended-310818-for-website.pdf>. Accessed March 11, 2019.
  19. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2017; 390(10107): 2063-2072.
  20. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir

- alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2017; 390(10107): 2073-2082.
21. HIV Glasgow 2018, 28–31 October 2018, Glasgow, UK. *Journal of the International AIDS Society* 2018; 21(S8): e25187.
  22. Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV* 2018; 5(7): e357-e365.
  23. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV* 2018; 5(7): e347-e356.
  24. Kityo C, Hagins D, Koenig E, et al. Switching to bicittegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in women. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2018; 2018.
  25. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, et al. LB4. A Phase 3, Randomized, Controlled Clinical Trial of Bicittegravir in a Fixed-Dose Combination, B/F/TAF, vs. ABC/DTG/3TC in Treatment-Naïve Adults at Week 96. *Open Forum Infectious Diseases* 2018; 5(Suppl 1): S760-S761.
  26. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bicittegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *The patient* 2018; 11(5): 561-573.
  27. DeJesus, E., H. Folse, and F. Altice, *A cost-consequence analysis of bicittegravir/emtricitabine/ tenofovir alafenamide compared with other antiretroviral regimens in a simulated model of adult HIV patients*. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, 2018. **24**(10 A): p. S20.
  28. 衛生福利部疾病管制署. 衛生福利部疾病管制署一零四年度科技研究發展計畫-愛滋感染者醫療利用與防治成果.  
<https://www.cdc.gov.tw/uploads/files/f9b7bb95-404a-4626-b9c1-82fd4f44aa59.pdf>
  29. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋防治第六期五年 107 年 9 月執行情形.  
<http://117.56.91.94/KMPublic/readdocument.aspx?documentId=289117>

30. Deeks, E.D., Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. Drugs, 2018.
31. 全國法規資料庫. 人類免疫缺乏病毒傳染防治及感染者權益保障條例. <https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0050004>. Accessed March 18, 2019.
32. Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. Geneva: World Health Organization; 2017. 3, RECOMMENDATION FOR RAPID INITIATION OF ART. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475972/>

## 附錄

### 附錄一 抗反轉錄病毒藥品依機轉分類

分類	藥品
核苷反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI / NtRTI)	如 abacavir(ABC)*、didanosine(DDI)、emtricitabine(FTC)‡、lamivudine(3TC)*、stavudine(d4T)、zidovudine(ZDV or AZT)*、tenofovir disoproxil fumarate(TDF)*、tenofovir alafenamide(TAF)‡、zalcitabine(DDC)
非核苷反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)	如 delavirdine(DLV)、efavirenz(EFV)*、etravirine(ETV or ETR)*、nevirapine(NVP)*、rilpivirine(RPV)*
蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PI)	如 atazanavir(ATV)*、darunavir(DRV)*、fosamprenavir(FPV)、indinavir(IDV)、nelfinavir(NFV)、saquinavir(SQV)、tipranavir(TPV)*、ritonavir(RTV or r)*、amprenavir(APV)
嵌合酶鏈轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) 或 嵌合抑制劑 (integrase inhibitor, II)	如 dolutegravir(DTG)*、elvitegravir(EVG)‡、raltegravir(RAL)*
融合抑制劑 (fusion inhibitor, FI)	如 enfuvirtide(T20)
CCR5 拮抗劑 (C-C chemokine receptor type 5 antagonist, CCR5 antagonist)	如 maraviroc(MVC)
多種類別之組合藥品 (multi-class combination products)	如 zidovudine/lamivudine(AZT/3TC)*、lamivudine/abacavir(3TC/ABC)*、tenofovir disoproxil/emtricitabine(TDF/FTC)*、zidovudine/lamivudine /abacavir(AZT/3TC/ABC)、zidovudine/lamivudine/nevirapine(AZT/3TC/NVP)*、emtricitabine/tenofovir disoproxil/efavirenz(FTC/TDF/EFV)*、stavudine/lamivudine/nevirapine(d4T/3TC/NVP)、emtricitabine/tenofovir disoproxil/ rilpivirine(FTC/TDF/RPV)*、emtricitabine/tenofovir disoproxil/elvitegravir/cobicistat(FTC/TDF/EVG/cobi)、lopinavir/ritonavir(LPV/r)*、

分類	藥品
	lamivudine/tenofovir disoproxil/efavirenz(3TC/TDF/EFV)、lamivudine/tenofovir disoproxil(3TC/TDF)、lamivudine/abacavir/dolutegravir(3TC/ABC/DTG)*、darunavir/cobicistat(DRV/Cobi)*、atazanavir/cobicistat(ATV/cobi)、lamivudine/raltegravir(3TC/RAL)、emtricitabine/tenofovir alafenamide(FTC/TAF)*、emtricitabine/tenofovir alafenamide/elvitegravir/cobicistat(FTC/TAF/EVG/Cobi)*、emtricitabine/tenofovir alafenamide/ rilpivirine(FTC/TAF/r)*、emtricitabine, tenofovir alafenamide/bictegravir(BIC/FTC/TAF)*、emtricitabine, tenofovir alafenamide/darunavir/cobicistat(FTC/TAF/DRV/Cobi)以及 dolutegravir/rilpivirine(DTG/RPV) *

註\*我國現有許可之治療用藥；‡目前臺灣無 FTC 單方製劑，只有 Truvada<sup>®</sup> (TDF/FTC)、Atripla<sup>®</sup> (FTC/TDF/EFV)、Tenoem<sup>®</sup> (TDF/FTC)、Complera<sup>®</sup> (TDF/FTC/RPV)、Genvoya<sup>®</sup> (TAF/FTC/EVG/Cobi)、Descovy<sup>®</sup> (FTC/TAF)、Odefsey<sup>®</sup> (FTC/TAF/r)及 Biktarvy<sup>®</sup> (BIC/FTC/TAF)複方製劑；目前臺灣無 EVG 單方製劑，只有 Genvoya<sup>®</sup> 複方製劑(TAF/FTC/EVG/Cobi)；目前臺灣無 TAF 單方製劑，只有 Genvoya<sup>®</sup> 複方製劑(TAF/FTC/EVG/Cobi)、Descovy<sup>®</sup> (FTC/TAF)複方製劑、Odefsey<sup>®</sup> 複方製劑(FTC/TAF/r)及 Biktarvy<sup>®</sup> 複方製劑(BIC/FTC/TAF)。

附錄二 2018 年美國衛生和公眾服務部 (DHHS) 愛滋病資訊網 (AIDSinfo) 根據良好的支持證據列出轉換的治療方案

### Three-Drug Regimens

#### *Within-Class Switches*

Within-class switches that are prompted by adverse events or the availability of ARVs within the same class that offer a better safety profile, reduced dosing frequency, higher barrier to resistance, or lower pill burden usually maintain viral suppression, provided there is no drug resistance to the new ARV. Some examples of within-class switch strategies are switching from:

- TDF or abacavir (ABC) to TAF
- RAL to elvitegravir/cobicistat (EVG/c) or DTG
- DTG, EVG/c, or RAL to BIC
- Efavirenz (EFV) to RPV
- A ritonavir-boosted PI (PI/r) to a PI coformulated with cobicistat (PI/c)
- Boosted atazanavir (ATV/c or ATV/r) to unboosted ATV (when used with ABC/3TC)

#### *Between-Class Switches*

Between-class switches generally maintain viral suppression, provided there is no resistance to the other components of the regimen. Such switches should be avoided if there is any doubt about the activity of the other agents in the regimen. As noted earlier, prior resistance test results will be very informative in guiding this switch. Some examples of between-class switch strategies are:

- Replacing a boosted PI with an INST (e.g., DTG, BIC or EVG)
- Replacing a boosted PI with RPV
- Replacing an NNRTI with an INSTI
- Replacing a boosted PI with maraviroc (MVC).

### Two-Drug Regimens

There is growing evidence that some two-drug regimens are effective in maintaining virologic control in patients who initiated therapy and achieved virologic suppression with three-drug regimens. However, caution should be taken in patients with HBV coinfection, as these simplified regimens may not have adequate anti-HBV activity. Below are examples of successful strategies for switching from three- to two-drug regimens in persons with suppressed HIV.

Dolutegravir plus Rilpivirine (AI)\*

Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor plus Lamivudine or Emtricitabine :

- ATV/r plus 3TC (CI)\*
- Darunavir/ritonavir (DRV/r) plus 3TC (BI)\*, or
- Lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus 3TC (CI)\*

縮寫 DHHS = Department of Health and Human Services ; ARV= antiretroviral ◦

註\* AI=Rating of Recommendations = A (Strong) , Rating of Evidence=I (Data from randomized controlled trials) ;

CI=Rating of Recommendations = C (Optional) , Rating of Evidence=I (Data from randomized controlled trials) ;

BI= Rating of Recommendations = B (Moderate) , Rating of Evidence=I (Data from randomized controlled trials) ◦

## 附錄三 療效評估文獻回顧搜尋策略

## 1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/3/12	bictegravir	42
#2	2019/3/12	emtricitabine	1,289
#3	2019/3/12	tenofovir alafenamide	224
#4	2019/3/12	#1 and #2 and #3	32
納入篇數：0			

## 2. Pubmed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/3/12	bictegravir[tiab]	43
#2	2019/3/12	emtricitabine[tiab]	2,151
#3	2019/3/12	"tenofovir alafenamide"[tiab]	273
#4	2019/3/12	#1 and #2 and #3	22
#5	2019/3/12	(#1 and #2 and #3) AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	5
納入篇數：4			

## 3. Embase

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/3/12	'bictegravir':ab,ti	87
#2	2019/3/12	'emtricitabine':ab,ti	3,675
#3	2019/3/12	'tenofovir alafenamide':ab,ti	570
#4	2019/3/12	#1 AND #2 AND #3	49
#5	2019/3/12	#1 AND #2 AND #3 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	23
納入篇數：6 (其中 4 篇與 Pubmed 搜尋結果重複)			

## 附錄四 經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Embase	20190305	#1 “bictegravir plus emtricitabine plus tenofovir alafenamide” OR Biktarvy	55
		#2 cost AND “cost analysis”	815,921
		#3 #1 AND #2	4
Pubmed	20190305	#1 (bictegravir AND emtricitabine AND tenofovir alafenamide) OR Biktarvy	23
		#2 costs and cost analysis[MeSH Terms]	222,337
		#3 #1 AND #2	0
Cochrane Library	20190305	#1 (bictegravir AND emtricitabine AND tenofovir alafenamide) OR Biktarvy	33
		#2 cost-effective analysis OR cost-consequence analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimisation analysis	12,401
		#3 #1 AND #2	0