

滋若愷膜衣錠 (Juluca film coated 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	Juluca film coated tablets	成分	Dolutegravir/Rilpivirine
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	50mg/25mg/tablet；116 膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人，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 < 50 copies/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。		
建議健保給付之適應症內容	適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人，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 < 50 copies/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 (check with medical)。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同上		
建議療程	每日一次隨餐服用一錠，持續治療		
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：

- 參考品：基於建議者提出之建議健保給付適應症與許可適應症相同，本報告認為在過去無治療失敗病史或對本品的 2 種抗反轉錄病毒藥品成份皆無已知或疑似之抗藥性的情況下，本案藥品之臨床定位為用於已達病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 者，作為替代其現行抗反轉錄病毒處方之轉換治療。綜合考

量我國許可適應症、健保給付規定、疾管署抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範以及 ATC 藥理分類，本報告認為列屬疾管署第一線推薦/替代處方且與本案藥品同為 ART 處方組合複方單一錠劑之 4 種藥品，包括 Triumeq® (ABC/3TC/DTG)、Genvoya® (TAF/FTC/EVG/Cobi)、Atripla® (FTC/TDF/EFV) 及 Complera® (FTC/TDF/RPV)，皆為本案藥品潛在可能轉換替代之抗反轉錄病毒處方，本報告認為上述藥品皆可作為本案之療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：針對正穩定接受抗反轉錄病毒處方治療且達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA<50 copies/mL）之 HIV-1 感染成人病人，轉換成使用 dolutegravir 及 rilpivirine 的相對療效與安全性證據，本報告共尋獲 2 篇開放式、多國多中心、活性對照之第三期隨機分派試驗文獻。包含 1 篇為轉換至接受合併 DTG, RPV 比較持續接受現行抗反轉錄病毒處方治療（CAR）之相對療效及安全性，及 1 篇次要研究自含有 TDF 的三種藥品治療方案轉換至合併 DTG, RPV，評估骨質密度和骨轉換生物標記的改變；2 篇文獻皆納入 2 項臨床試驗 SWORD-1（NCT02429791）及 SWORD-2（NCT02422797）進行評估，惟使用之治療藥品為合併 DTG, RPV 單方錠劑，並非本案藥品 DTG/RPV 之單一錠劑固定劑量複方。

（一）相對療效

根據意向治療族群之合併分析結果指出，在主要療效指標，第 48 週時合併 DTG, RPV 組於 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的病人比例不劣於 CAR 組（95% vs. 95%），經校正治療差異（adjusted treatment difference）為-0.2%（95% CI 為-3.0%至 2.5%）。在次要療效指標，第 48 週時合併 DTG, RPV 組也有不劣於 CAR 組的病毒性治療失敗率（<1%及 1%），經校正治療差異為-0.5%（95% CI 為-1.4%至 0.5%）。次要研究的結果顯示，合併 DTG, RPV 組相較於 CAR 組，可顯著增加自基期至 48 週的全髖骨骨質密度（1.34%及 0.05%）和腰椎骨骨質密度（1.46%及 0.15%）；此外，亦能顯著減少骨形成及骨質再吸收的生物標記。

（二）相對安全性

第 48 週時，合併 DTG, RPV 組及 CAR 組發生至少 1 件不良事件的病人比例，分別為 77%及 71%；而研究人員認為合併 DTG, RPV 組有更高的藥品相關之不良事件發生率，及因不良事件退出試驗的發生率（3%及<1%）。

四、醫療倫理：雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但加拿大 CADTH 及蘇格蘭 SMC 所公告的評估報告皆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。加拿大之病人代表團體意見提及，病人對於治療的反應各有不同，因此當病人對於治療缺乏療效或無法長期耐受時，多種治療方案可供選擇具有其重要性。蘇格蘭之病人代表團體意見提及，HIV 治療長期用藥的安全性議題被認為是重要的，此外，許多年長病人的共病症可能牽涉使用大量不同的藥品，讓病人的管理可能更具挑戰。而 DTG/RPV 拓寬了病人的治療選擇，提供了簡化且具療效

的治療方案，並能減少了藥丸的負荷量。

- 五、成本效益：建議者提供一份本品之國內藥物經濟學研究，由於建議者提供二個本品價格分析結果，若以此次建議者送件的建議給付價格之分析結果顯示，本品相對於現行抗反轉錄病毒處方增加的費用約介於 0.2 萬元至 11.9 萬元，然而本品的經健康生活品質校正生命年 (QALY) 相較於所有對照組的 QALY 皆較低 (減少 0.005)，因此本品較不具成本效益。倘若考量建議者所提的加算前價格，則本品相較於其它抗反轉錄病毒處方較為節省，然而因為 QALY 亦相較於其它抗反轉錄病毒處方為低，因此是否具成本效益具不確定性。本品價格之設定將會影響最後本品成本效用之結果，以上述結果而言，本品是否具成本效益則無法判斷。

其他國家之醫療科技評估報告結果：(1)加拿大 CADTH 建議在降低價格的情況下收載本品，但本品相對於現行抗反轉錄病毒處方較為節省，但同時相較於其它藥品的 QALY 亦較低，因此 CADTH 認為在本品建議給付價格之下，相較於其它比較品的成本效益具有不確定性。(2)澳洲 PBAC 建議依據國家衛生法案第 100 條款的高度專業化藥品計畫的規範，及基於建議者所送交的最低成本分析結果可接受之情況下，予以建議納入給付。(3) 蘇格蘭 SMC 建議本品採用用藥可近性方案 (PAS)，使本品更具有成本效益，才同意收載本品用於治療感染人類免疫不全病毒之成人病人。

- 六、財務衝擊：本報告認為建議者所提供之財務影響資料完整，分析架構清楚，惟部分可能使用本品的人未納入考量，因此本報告微調其架構。經調整計算後，估計納入給付後未來五年使用本品的人數約為第一年 1,100 人至第五年 4,600 人，整體年度藥費約為第一年 1.8 億元至第五年 7.7 億元，扣除取代藥品藥費以及其他醫療費用後，整體的財務影響約為第一年 400 萬元至第五年 1,600 萬元。其中：(1) 對疾管署的財務影響約為第一年 35 萬元至第五年 140 萬元。(2) 對健保署的財務影響約為第一年 340 萬元至第五年 1,500 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經民國 108 年 4 月健保署藥品專家諮詢會議，健保署初步核定本品之給付價格。依據新核定健保給付價格調整財務影響估算，本品年度藥費約為第一年 1.7 億元至第五年 7.3 億元，扣除被取代藥品費用以及相關醫療費用之後，預估對健保的財務影響約為第一年節省 650 萬元至第五年節省 2,800 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	Juluca	Genvoya	Atripla	Complera	Triumeq
主成分/含量	dolutegravir 50 mg / rilpivirine 25 mg	elvitegravir 150 mg / cobicistat 150 mg / emtricitabine 200 mg / tenofovir alafenamide 10 mg	efavirenz 600 mg / emtricitabine 200 mg / tenofovir DF 300 mg	emtricitabine 200 mg / rilpivirine 25 mg / tenofovir disoproxil fumarate 300 mg	abacavir 600 mg / dolutegravir 50 mg / lamivudine 300 mg
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
WHO/ATC 碼	J05AR21	J05AR18	J05AR06	J05AR08	J05AR13
主管機關許可適應症	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 < 50 copies/mL)持續至少六個月，(2)過去無	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。	COMPLERA [®] (emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil fumarate)是由兩種核苷類似物反轉錄酶抑制劑(NRTIs) (emtricitabine / tenofovir DF)及一種非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI) (rilpivirine)組成之複方療	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

	<p>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。</p>			<p>法，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(emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil fumarate)的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。</p>	<p>及 12 歲以上的青少年患者。</p>
<p>健保給付條件</p>	<p>擬訂中</p>	-	-	-	-

健保給付價	擬訂中	466 元/錠	430 元/錠	451 元/錠	466 元/錠
仿單建議劑量與用法	每日一次隨餐服用一錠。	每日一次，每次一粒，隨餐服用。勿咀嚼、壓碎或剝半。 對於 CrCl < 30 mL/min 或嚴重肝損傷的病人，不建議使用本品。	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。 不建議用於年齡 18 歲以下的病人。	每日一次隨餐服用一錠。	為每日一次，每次口服一錠，可與食物併服，亦可不與食物併服。
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	156,950 元/年	164,615 元/年	170,090 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：	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	CADTH 於民國 107 年 06 月公告之評估報告，加拿大藥物專家

(加拿大)	委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載「dolutegravir/rilpivirine (DTG/RPV) 作為完整治療方案 (complete regimen), 替代現行抗反轉錄病毒處方治療 (current antiretroviral, cARV), 用於治療病毒學已達穩定抑制效果 (virologically stable) (HIV-1 RNA<50 copies/mL) 的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人」。
PBAC (澳洲)	PBAC 於民國 107 年 07 月公告之評估報告; 委員會建議以事前申請快速授權 (Authority Required [Streamlined]) 的方式, 收載固定劑量複方劑型 (fixed dose combination, FDC) 的 dolutegravir 50mg/rilpivirine 25mg (Juluca®) 用於治療「對於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持續至少六個月的人類免疫不全病毒 (HIV) 感染症的病人」。
NICE (英國)	至民國 107 年 12 月 03 日, 未有相關評估報告。

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;

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

【滋若愷膜衣錠】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 08 月 05 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）為經由體液傳播會攻擊人體免疫系統的病毒，特別是 CD4 細胞，通常稱為 T 細胞，若未經治療，將會導致後天免疫缺乏症候群（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）[1, 2]。HIV 目前可分為兩型，HIV-1 及 HIV-2^a；HIV-1 是大多數國家中最主要造成 AIDS 的病因，而 HIV-2 則主要分布在西非^b[5]。

高效能抗反轉錄病毒治療（highly active antiretroviral therapy, HAART；或稱抗反轉錄病毒組合治療[combination antiretroviral therapy, cART]），俗稱「雞尾療法」，台灣於 1997 年開始正式使用，是組合至少三種抗愛滋病毒藥品合併使用

^a HIV-2 的傳播率較低且進展成為 AIDS 的可能性亦較低[3]。

^b 在歐洲、印度和美國亦有越來越多的 HIV-2 感染的案例發生[4]。

治療，以有效控制愛滋病毒感染者的血漿病毒量 (plasma HIV RNA load, PVL)、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 (opportunistic infections)、腫瘤與死亡風險，並可減少愛滋病毒的傳播[6]。目前抗反轉錄病毒治療 (anti-retroviral therapy, ART) 可協助病人減緩進到下個階段^c。抗反轉錄病毒藥品主要可分為七大類[7]，如表三：

表三 抗反轉錄病毒藥品分類†

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)	共 22 品項，如附錄表一

註*我國現有許可之治療用藥；†U.S. FDA 核准之抗愛滋病毒治療 (anti-retroviral therapy, ART) 藥品如附錄表二；‡目前臺灣無 FTC 單方製劑，只有 Truvada[®] (TDF/FTC)、Atripla[®] (FTC/TDF/EFV)、Tenoem[®] (TDF/FTC)、Complera[®] (TDF/FTC/RPV)、Genvoya[®] (TAF/FTC/EVG/Cobi) 及 Descovy[®] (FTC/TAF) 複方製劑；目前臺灣無 EVG 單方製劑，只有 Genvoya[®] 複方製劑 (TAF/FTC/EVG/Cobi)；目前臺灣無 TAF 單方製劑，只有 Genvoya[®] 複方製劑 (TAF/FTC/EVG/Cobi) 及 Descovy[®] (FTC/TAF) 複方製劑。

對於未曾接受過治療的病人，ART 的組合方式是以 2 種 NRTIs 作為治療骨

^c HIV 感染可分為三個階段：stage1=急性 HIV 感染 (acute HIV infection)，通常發生在 HIV 感染後 2 至 4 週，病人通常會出現像流行性感冒的症狀，且可能會持續數週；stage2=臨床潛伏期 (clinical latency；HIV inactivity or dormancy)，通常這個時期會被稱為無症狀期 (asymptomatic) 或慢性 HIV 感染期，此階段，HIV 仍然活躍但複製率非常低；stage3=AIDS，此時期為 HIV 感染最嚴重的階段，免疫系統嚴重受損 (CD4 數目過低 [$<200\text{cell/mm}$])，導致越來越多嚴重疾病，稱為機會性疾病 (opportunistic illnesses) [2]。

幹，再從 NNRTIs、或 PIs^d、II 或其他不同抗病毒機轉的藥品（如 CCR5 拮抗劑）中挑選一種藥品搭配以組合成抗愛滋病毒藥品組合，需依病人各別狀況（有無其他共病、肝腎功能、服藥配合度、過敏反應等）有不同的治療組合[6, 8]。

根據 2018 年國際抗病毒協會-美國專家小組（International Antiviral Society–USA Panel, IAS-USA）建議用於治療和預防 HIV 成人感染者的抗反轉錄病毒藥品[9]、2016 年世界衛生組織（World Health Organization, WHO）發布的第二版抗反轉錄病毒藥品及預防 HIV 感染之合併指引（consolidated guidelines）[10]和 2018 年 10 月 25 日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）^e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皆提及[8]，不論 CD4 淋巴球數，HIV 感染者皆應於診斷後立即開始接受 ART，而我國衛生福利部疾病管制署已於 2016 年公告 HIV 感染者診斷即刻服藥政策[11]；且開始接受 ART 前及治療期間皆應評估 CD4 細胞數^f、HIV RNA 量（HIV RNA level）、基因型（genotype）及其他實驗室檢測和共同感染疾病（co-infections）[9]。

儘管 ART 的三種藥品治療組合為 HIV 感染的標準治療，但會面臨到高成本、長期副作用（side effects）及病人配合度（adherence）的問題，即便新型的 ART 藥品已提高了長期病毒抑制率，但即使為最廣泛使用的治療方案仍可能會因為對於藥品的耐受性（tolerability）或毒性而改變或中斷治療^{gh}[12]。

若須進行治療方案轉換，首先應評估病人的治療史、耐受性（tolerability）、服藥配合度（adherence）和抗藥性（drug resistance），且建議新的治療方案應使用 2 種或 3 種活性藥品組合ⁱ[9]。

2018 年 DHHS 的 AIDSinfo 根據良好的支持證據指出，dolutegravir 合併

^d 包括具有藥物動力學增強劑的 PI（enhancer 或 booster，通常為 cobicistat 及 ritonavir）[8]。

^e 建議強度為 A（強烈建議），建議證據來自於隨機分派對照試驗（Rating of Evidence: I）。

^f CD4 細胞數（T 淋巴球）及 HIV RNA 量（viral load）可作為 ART 治療反應及 HIV 疾病進展的替代治療指標，以管理及監控 HIV 感染的狀況[8]。

^g 如長期使用 NRTIs 會有長期不良事件的風險，如慢性肝損傷、腎臟及骨骼損傷、胰臟毒性、心肌功能障礙及周邊和中樞神經系統損傷；即便選擇毒性較少的藥品，如 TDF，仍會有腎小管功能障礙、范康尼氏症候群（Fanconi syndrome）、軟骨病（osteomalacia），甚至會增加骨折風險；而 abacavir 則可能會增加心臟損傷的風險[12]。

^h 2018 年 10 月 25 日 DHHS AIDSinfo 則提出了病毒毒抑制時轉換治療方案的原因，包括減少藥品數量負擔（pill burden）及/或服藥頻率、增強耐受性和/或減少短期或長期毒性、預防或減輕藥物之間交互作用（drug-drug interactions）、減少食物或液體的需求、接受 ART 治療期間懷孕及降低治療成本[8]。

ⁱ 2018 年 10 月 25 日 DHHS AIDSinfo 亦對於轉換治療提出了轉換原則，包含維持穩定病毒抑制、對於先前抗病毒藥品的用藥回顧、評估轉換治療前藥品的抗藥性、病人是否有 B 型肝炎病毒共同感染（coinfection）、評估藥品潛在的交互作用、評估懷孕的可能性及轉換治療後的監控[8]。

rilpivirine (DTG 合併 RPV) 可作為 ART 的轉換治療方案^j，相關轉換治療方案建議如附錄表三[8]；歐洲 AIDS 臨床學會(European AIDS Clinical Society, EACS) 於 2018 年 10 月公告之 9.1 版指引，同樣也建議將 DTG 合併 RPV (DTG+RPV) 作為病毒學達抑制效果^k的轉換治療方案^l[13]；而 2018 年 IAS-USA 亦提出同樣的轉換治療建議，在病毒學達抑制效果的情況下，自 3 種藥品治療方案轉換至 2 種藥品治療方案，可用於先前沒有病毒性治療失敗 (virologic failure) 或抗藥性 (transmitted drug resistance) 的病人，藥品選擇如 DTG/RPV (證據等級 AIa)^m、PI 增強劑 (boosted PI) 合併 3TC (證據等級 AIIa)ⁿ或 DTG 合併 3TC (證據等級 AIIa)^o[9]。

我國衛生福利部疾病管制署於 2018 年 09 月版的「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」[14]，考量國內現有藥品種類，針對首次服藥、無禁忌症的感染者，建議應優先使用疾管署規範的「第一線推薦處方」，如表四。

表四 衛生福利部疾病管制署之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範*[14]

第一線推薦處方 (Recommended first line)	
1. 2NRTI / NNRTI	TDF / FTC / EFV TDF / FTC / RPV
2. 2NRTI / II	ABC / 3TC / DTG TAF / FTC / Cobi / EVG
第一線替代處方 (Alternative first line)	
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	
第二線處方	

^j DTG plus RPV is available as a coformulated single-tablet regimen. This regimen is a reasonable option when the use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) is neither desirable nor necessary. It should only be given to patients who do not have chronic HBV infection, have no evidence of resistance to either DTG or RPV, and have no significant drug-drug interaction that might reduce either drug's concentration (Rating of Recommendations: A = Strong ; Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials)。

^k Clinical trials exploring switching strategies have defined suppression as an HIV-VL < 50 copies/mL for at least 6 months[13].

^l 2018 年 EASC 建議之轉換治療方案除了 DTG+RPV，還包括 3TC + (DRV/r or DRV/c) 或 3TC + (ATV/r or ATV/c) [13]。

^m證據等級 AIa 意指建議強度為強烈建議 (A)，證據品質 (Ia) 來自 ≥1 項經由同儕審查 (peer-reviewed) 發表的隨機分派對照試驗。

ⁿ證據等級 AIIa 意指建議強度為強烈建議 (A)，證據品質 (IIa) 來自經由同儕審查發表的非隨機分派對照試驗或世代研究或病例對照研究 (case-control studies)。

^o證據等級 AIIa 意指建議強度為強烈建議 (A)，證據品質 (IIa) 來自經由同儕審查發表的非隨機分派對照試驗或世代研究或病例對照研究 (case-control studies)。

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

注意事項：

- 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)表每日劑量。各藥品成分簡稱、學名及商品名之對照表如附錄表四。
- 三、若無醫療相關使用禁忌，優先使用「第一線推薦處方」。第一線推薦處方須為(含)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。
- 四、本規範中「第二線處方」，及通過審查後每次變更處方超過前次處方費用及藥物成份不足三種之處方組合，使用前皆須提出專業審查(依據「抗人類免疫缺乏病毒處方審查作業」)之流程辦理)。
- 五、疾病管制署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。
- 六、個別藥物之適用狀況，請參考專業學會建議。

縮寫 TDF=tenofovir disoproxil fumarate；FTC=emtricitabine；EFV=efavirenz；RPV=rilpivirine；ABC=abacavir；3TC=lamivudine；DTG=dolutegravir；TAF=tenofovir alafenamide fumarate；Cobi 或 c=cobicistat；EVG=elvitegravir；ETR=etravirine；DRV=darunavir；r=ritonavir；NRTI= nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors；NNRTI=non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor；PI=protease inhibitors；II=integrase inhibitor。

註*衛生福利部疾病管制署之抗人類免疫缺乏病毒藥品名稱對照表如附錄表四。

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品滋若愷膜衣錠 (Juluca[®] film coated tablet) 是治療 HIV 感染的抗病毒藥品成分複方製劑，其有效成分包括 dolutegravir (DTG) 及 rilpivirine (RPV)；dolutegravir^p 是「嵌合抑制劑 (integrase inhibitor, II)」，rilpivirine^q 則是「非核苷反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)」。本品於 2018 年 10 月 25 日經主管機關許可之適應症為「適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人，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<50 copies/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」。

Juluca[®] (dolutegravir/rilpivirine) 的 ATC 分類碼為 J05AR21，屬 antiinfectives for systemic use/antivirals for systemic use/direct acting antivirals/antivirals for treatment of HIV infections, combinations 類別，為一種 II 及一種 NNRTI 組成之

^p Dolutegravir 「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) 之嵌合過程中的鏈轉移步驟，這也是 HIV 複製週期中的主要步驟」。

^q Rilpivirine 「是一種可對抗人類免疫不全病毒第 1 型的 diarylpyrimidine 類非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTI)，它會對 HIV-1 的反轉錄酶 (RT) 產生非競爭性的抑制作用，從而抑制 HIV-1 的複製。Rilpivirine 並不會抑制人類細胞的 DNA 聚合酶 α 、 β 及 γ 」。

ART 處方組合單一錠劑固定劑量複方；同屬 J05AR 者尚有其他 21 種複方單一錠劑[15]，其中 10 個複方單一錠劑於我國未上市^r，剩餘 11 個複方單一錠劑與本案藥品具相近之許可適應症，包括 J05AR01 (AZT/3TC)、J05AR02 (3TC/ABC)、J05AR03 (TDF/FTC)、J05AR05 (AZT/3TC/NVP)、J05AR06 (FTC/TDF/EFV)、J05AR08 (FTC/TDF/RPV)、J05AR10 (LPV/r)、J05AR13 (ABC/3TC/DTG)、J05AR14 (DRV/Cobi)、J05AR17 (FTC/TAF) 及 J05AR18 (TAF/FTC/EVG/Cobi)，前述藥品除 J05AR17 (FTC/TAF) 外，皆已收載為健保藥品給付品項。

另查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁^s[16]，與本案申請藥品具類似許可適應症可用於正穩定接受抗反轉錄病毒處方治療且達到病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL)，替代其現行抗反轉錄病毒處方治療者，僅尋獲 1 種藥品 Complera[®] (FTC/TDF/RPV)，是由兩種 NRTIs 及一種 NNRTI 組成之複方療法，適用於先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒感染之完整治療，且在治療開始時其病毒量 HIV-1 RNA ≤ 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。

基於建議者提出之建議健保給付適應症與許可適應症相同，本案藥品之臨床定位為用於正穩定接受抗反轉錄病毒治療且已達病毒學抑制病人之轉換治療，可替代其現行之抗反轉錄病毒處方。依據我國衛生福利部疾病管制署公告之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」中 (請參閱表五) [14]，列為第一線推薦/替代處方，可做為愛滋病毒感染之完整治療且與本案藥品同為 ART 處方組合複方單一錠劑 (single tablet combination) 者，共有 4 種藥品，分別為二種 NRTI 搭配一種 II 之 Triumeq[®] (ABC/3TC/DTG)、Genvoya[®] (TAF/FTC/EVG/Cobi)，二種 NRTI 搭配一種 NNRTI 之 Atripla[®] (FTC/TDF/EFV) 及 Complera[®] (FTC/TDF/RPV)，前述藥品皆為本案藥品潛在可能轉換替代之抗反轉錄病毒處方。

彙整與本案藥品相近用於人類免疫缺乏病毒感染藥品之 ATC 分類碼、我國許可適應症等資訊如表五，以供參考。

^r包括 J05AR04 (zidovudine, lamivudine and abacavir)、J05AR07 (stavudine, lamivudine and nevirapine)、J05AR09 (emtricitabine, tenofovir disoproxil, elvitegravir and cobicistat)、J05AR11 (lamivudine, tenofovir disoproxil and efavirenz)、J05AR12 (lamivudine and tenofovir disoproxil)、J05AR15 (atazanavir and cobicistat)、J05AR16 (lamivudine and raltegravir)、J05AR19 (emtricitabine, tenofovir alafenamide and rilpivirine)、J05AR20 (emtricitabine, tenofovir alafenamide and bictegravir) 及 J05AR22 (emtricitabine, tenofovir alafenamide, darunavir and cobicistat)。

^s於適應症 (藥品) 部分以關鍵字「人類免疫缺乏病毒、HIV-1 感染、人體免疫缺乏病毒、人類免疫不全病毒或愛滋病毒」，並限制註銷狀態為未註銷進行查尋，分別各查獲 18、21、10、9 及 11 筆資料。

表五 與本案藥品相近可用於人類免疫缺乏病毒感染治療之藥品

ATC 分類碼	商品名	成份名	我國許可適應症	劑型	單位含量
Nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI or NtRTI)					
J05AF01	Retrovir	AZT (ZDV)	與其他抗反轉錄病毒併用治療後天性免疫缺乏症候群(AIDS)或與其有關之症狀(ARC, AIDS RELATED COMPLEX), 受到人類免疫缺乏病毒(HIV)感染沒有症狀或只有初期輕度症狀而CD4 T淋巴球數目小於500/mm ³ 病人的治療。	130 膠囊劑、180 液劑	100mg、10mg/ml
J05AF02	Videx	DDI	已無我國有效許可證	-	-
J05AF04	Zerit	D4T	已無我國有效許可證	-	-
J05AF05	"UBIP" Lamivudine	3TC	與其他抗反轉錄病毒劑合併使用、治療成人及兒童之人體免疫缺乏病毒(HIV)感染。	116 膜衣錠	150mg、300mg
	3TC			170 內服液劑、116 膜衣錠	10mg/ml、150mg
	Lamivudine -Teva			116 膜衣錠	300mg
J05AF06	Ziagen	ABC	用於抗反轉錄病毒組合療法，以治療成人及兒童之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染。	110 錠劑、170 內服液劑	300mg、200mg/ml
	Abamat			116 膜衣錠	300mg
J05AF07	Viread	TDF	1.本品適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用於成人 HIV-1 感染之治療。2.本品適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，治療對 NRTI 產生抗藥性，或因毒性反應無法使用第一線藥物治療之 HIV-1 感染的 12 歲(含)至 18 歲小兒患者。3.本品用於治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據之慢性 B 型肝炎的成人與 12 歲及以上小兒患者。	116 膜衣錠	245mg
	Voffir				300mg
	Hepar-Pro				300mg
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)					
J05AG01	Viramune	NVP	與其他藥物併用、治療免疫缺陷逐漸惡化或嚴重 HIV-1 感染之成年病患。	110 錠劑、183 懸液劑	200mg、50mg/5ml
	Viramune XR			121 持續性藥效錠	400mg
	Nevimat			110 錠劑	200mg
	Virapine			116 膜衣錠	200mg
J05AG03	Immupnyn	EFV	用於人體免疫缺乏病毒第一型	116 膜衣錠	600mg

ATC 分類碼	商品名	成份名	我國許可適應症	劑型	單位含量
	Efavir Efanzy Efamat Estiva		(HIV-1)感染之成人、青少年和兒童的抗病毒合併療法。		
Protease inhibitor (PI)					
J05AE03	Norvir	RTV or r	可和核甘類似物合用或單獨使用來治療人類免疫缺乏病毒(HIV)的感染。	170 內服液劑、116 膜衣錠	80mg/ml、100mg
J05AE08	Reyataz	ATV	與其他抗反轉錄病毒劑併用，適用於治療第一型人類免疫缺乏病毒感染。	130 膠囊劑	150mg、200mg
J05AE10	Prezista	DRV	PREZISTA 適用於與 ritonavir (PREZISTA/rtv)及其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，以治療人類免疫缺乏病毒(HIV-1)感染之成人和體重 40 公斤(含)以上的兒童患者。	116 膜衣錠	300mg、400mg、600mg、800mg
J05AE02	Crixivan	IDV	我國未上市	-	-
J05AE04	Viracept	NFV	我國未上市	-	-
J05A01	Invirase	SQV	我國未上市	-	-
Integrase inhibitor (II)					
J05AX08	Isentress	RAL	Isentress 與抗反轉錄病毒藥物併用，適用於愛滋病毒 HIV-1 感染患者。	116 膜衣錠	400mg
J05AX12	Tivicay	DTG	與其他抗反轉錄病毒藥物合併用於治療成人及 12 歲以上青少年的人類免疫不全病毒(HIV)感染症。	116 膜衣錠	50mg
Antivirals for treatment of HIV infections, combinations					
2NRTI					
J05AR01	Combivir Duovir Lamivudine /Zidovudine Teva Film-Coated Tablets Zidolam	3TC /AZT	與其他抗反轉錄病毒劑併用，以治療 HIV-1 感染。	116 膜衣錠	150mg/300mg
J05AR02	Kivexa Albavir	ABC/3TC	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。	116 膜衣錠	702mg/300mg 600mg/300mg
J05AR03	Truvada Tenoem	TDF/FTC	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。	116 膜衣錠	245mg/200mg 300mg/

ATC 分類碼	商品名	成份名	我國許可適應症	劑型	單位含量
					200mg
J05AR17	Descovy	TAF/ FTC	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)。	116 膜衣錠	200mg/25 mg 、 200mg/10 mg
3NRTI					
J05AR04	Trizivir	ABC/ 3TC/ AZT	我國未上市	-	-
2NRTI / NNRTI					
J05AR05	Duovir-N	AZT/ 3TC/ NVP	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。	116 膜衣錠	300mg/ 150mg/ 200mg
	Trezav				
J05AR06	Atripla	EFV/ TDF/ FTC	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。	116 膜衣錠	600mg/ 300mg/ 200mg
J05AR08	Complera	TDF/ FTC/ RPV	COMPLERA® (emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil fumarate)是由兩種核苷類似物反轉錄酶抑制劑 (NRTIs) (emtricitabine/tenofovir DF)及一種非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) (rilpivirine)組成之複方療法，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 ≤ 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 (emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil fumarate)的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。	116 膜衣錠	245mg/ 200mg/ 25mg
2NRTI / II					
J05AR13	Triumeq	ABC/ 3TC/ DTG	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	116 膜衣錠	600mg/ 300mg/ 50mg

ATC 分類碼	商品名	成份名	我國許可適應症	劑型	單位含量
			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。		
J05AR18	Genvoya	TAF/ FTC/ EVG/ Cobi	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。	116 膜衣錠	10mg/ 200mg/ 150mg/ 150mg
PI/r					
J05AR10	Kaletra	LPV/r	治療人類免疫缺乏病毒(HIV)的感染。	170 內服液劑、116 膜衣錠	80mg/ 20mg/ml 、 200mg/ 50mg 、 100mg/25 mg
	Alltera			116 膜衣錠	200mg/ 50mg
PI/c					
J05AR14	Prezcobix	DRV/ Cobi	「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」。	116 膜衣錠	800mg/ 150mg
NNRTI / II					
J05AR21 (本案藥品)	Juluca	DTG/ RPV	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<50 copies/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。	116 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 06 月公告之評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 07 月公告之評估報告。
NICE (英國)	截至 2018 年 12 月 03 日止，無相關評估報告公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 09 月 10 日公告之評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2018 年 11 月 22 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) [17]

2018 年 12 月 03 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字” dolutegravir、rilpivirine” ，共尋獲 11 筆資料，其中 1 份 CADTH 公告之評估報告與本案有關；CADTH 於 2018 年 06 月公告之評估報告，加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載「dolutegravir/rilpivirine (DTG/RPV) 作為完整治療方案 (complete regimen)，替代現行抗反轉錄病毒處方治療 (current antiretroviral, cARV)，用於治療病毒學已達穩定抑制效果 (virologically stable) (HIV-1 RNA<50 copies/mL) 的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人」，另須符合以下標準及條件：

■ 標準 (criterion)：

HIV 感染者應由具備相關經驗的醫生進行照護。

■ 條件 (condition)：

降價。

1. 建議理由 (療效部分)

此決議是基於 2 項第三期、開放式、不劣性隨機對照試驗 (randomized controlled trials, RCTs) (SWORD-1, n=510 及 SWORD-2, n=518), 對於接受三種 ARV 治療方案 (triple-ARV regimen) 且病毒學已達穩定抑制效果 (HIV-1 RNA<50 copies/mL) 的病人, 轉換至含有 DTG 50 mg 合併 RPV 25 mg 之雙重治療 (dual-therapy), 相較於持續維持穩定病毒學抑制效果 (virologically suppressive) 的三種 ARV 治療方案的病人, 於第 48 週時對於病毒量有產生抑制效果的病人比例相當 (約 95%); 且 2 項試驗於第 48 週時, 2 組病毒性治療失敗率 (virologic failure rates) 都很低 ($\leq 2\%$), 且安全性皆未達顯著差異。

2. 註釋(Of note)

委員會注意到, 並沒有證據可說明 DTG/RPV (每日 34.87 加幣) 的費用超過了單獨 DTG 合併 RPV 的費用 (每日 34.39 加幣) 是合理的。

3. 討論要點 (Discussion Points)

委員會注意到儘管 DTG/RPV 的費用似乎低於其他推薦或現有之三種合併治療方案 (triple-combination regimens) 的公開價格, 但參與藥品計畫可能會降低協商的價格, 因此當評估 DTG/RPV 成本節省比較時應同時考量。

儘管建議者認為 DTG/RPV 與損失健康具關聯性, 但委員會認同 SWORD 試驗的證據, DTG/RPV 是否在現實臨床實務上有更差的治療結果仍具不確定性, 且對於有些病人可能具治療效益。

委員會討論了美國衛生和公眾服務部 (DHHS) 指南, 建議在治療方案改變後的前三個月應進行更嚴格的監測。

4. 實證資料

CDEC 決策參酌的主要證據包括由共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 進行的系統性文獻回顧 (針對 DTG 50mg 合併 RPV 25mg 的隨機分派對照試驗)、一項針對建議者提供之藥物經濟評估的評析 (critique) (請參見本報告五之 (二) 小節), 以及病人代表團體提出的意見。

(1) 病人代表團體意見：以下內容源自一個病人代表團體提出的意見

病人代表團體 Canadian Treatment Action Council 針對此次的提交案提供了一些意見；病人觀點來自全國諮詢網絡研討會及一項調查及接受其他 HIV 藥品治療的病人所提供的調查數據；以下是經由病人團體的角度彙整出的總結：

- HIV 感染可能會導致危及生命的疾病, 若未及時治療, 易發生伺機性感染

(opportunistic infections)；然而，提供及配合高效能抗反轉錄病毒治療 (highly active antiretroviral therapy) 將可控制 HIV 感染的進展。

- HIV 感染及其治療除了心理 (mental) 及身理 (physical) 影響外，亦會持續遭受到汙名 (stigma)、歧視 (discrimination) 及相關壓力。
- 儘管 HIV 感染者可以長期存活且可作為慢性疾病治療，但仍表示對於經歷具有“加速老化 (accelerated aging)”的特徵感到擔憂：在較年輕的階段對於炎症反應 (inflammation) 及非感染共病症 (包括骨折、腎、肝及心血管疾病) 具更高的感受性 (susceptibility)。
- 病人提到對於病毒量抑制 (suppressing viral load) 的成功治療；儘管，現有的治療時間為 4 個月至 8 年不等 (HIV 感染的存活年介於 5 年至 34 年)，這代表治療方式已有所改變。因為病人對於治療的反應各有不同，包括顯著的副作用 (side effects)，因此當病人對於治療缺乏療效或無法長期耐受時，需採用新的治療方案。受訪者指出多種治療選擇將可解決病人對於不同治療方案引發的不同治療反應。

(2) 臨床試驗

系統性文獻回顧共納入 2 項第三期轉換治療的試驗 (SWORD-1, n=510 及 SWORD-2, n=518)；2 項試驗皆為開放式、活性對照 (active-controlled)、隨機分派 (1:1) 的不劣性試驗，納入病毒學維持穩定且病毒量已達抑制 (HIV-1 RNA <50 copies/mL) 的 HIV-1 成人感染者。病人將隨機分派至一天一次 DTG 50mg 合併 RPV 25mg 或持續接受 cARV 治療方案，共 48 週。2 項試驗自 52 週至 148 週 (晚期轉換 [late-switch phase]) 在試驗設計上屬非比較性，為長期延伸性追蹤，目的在支持早期轉換的結果。對於任一試驗，DTG 合併 RPV 組 (94%) 和 cARV 組 (93%) 有相似的病人比例達到了早期轉換的指標 (early-switch phase)。

結果測量指標 (outcome) 的項目為共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 系統性回顧計畫書中事先定義；其中，CDEC 對以下項目進行討論：

- 病毒性治療成功 (virologic success)：HIV-1 RNA <50 copies/mL 之病人比例 (以美國食品藥物管理局 [U.S. Food and Drug Administration, FDA] 定義之同時段分析演算法 [snapshot algorithm])。
- 病毒性治療失敗 (virologic failure)：HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL 之病人比例 (以 FDA 定義之 snapshot algorithm)。
- 自基期 CD4+ 淋巴球改變數量。
- 健康相關生活品質 (health-related quality of life)。
- 服藥配合度。
- 骨質密度 (bone mineral density)。

2 項 SWORD 試驗主要評估指標為第 48 週時，血漿 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比例；試驗結果如下：

A. 療效

■ SWORD-1 及 SWORD-2，HIV-RNA < 50 copies/mL 的病人比例，DTG 合併 RPV 組顯示不劣於 cARV 組；以意向治療族群分析 (intention-to-treat-exposed, ITT-E)，DTG 合併 RPV 組和 cARV 組病人比例差異，結果分別為：

- SWORD-1：病人比例差異為 -0.6% (95% CI 為 -4.3% 至 3.0%)
- SWORD-2：病人比例差異為 0.2% (95% CI 為 -3.9% 至 4.2%)
- SWORD-1 及 SWORD-2 合併分析：病人比例差異為 -0.2% (95% CI 為 -3.0% 至 2.5%)

三種分析方式，皆符合建議者預先設定的不劣性臨界值標準^t；此外，根據計畫書群體 (per-protocol, PP) 的次要分析亦支持了主要分析結果。

- 第 48 週時，SWORD-1 病毒性治療失敗的病人比例，DTG 合併 RPV 組 (< 1%) 和 cARV 組 (< 1%) 為相似 (差異為 0.0%，95% CI 為 -1.3% 至 1.4%)；SWORD-2 亦呈現相似的結果 (分別為 < 1% 及 2%，差異為 -1.0%，95% CI 為 -2.4% 至 0.5%)；而合併分析結果，DTG 合併 RPV 組為 < 1%，cARV 組為 1% (差異為 -0.5%，95% CI 為 -1.4% 至 0.5%)^u。
- SWORD-1 及 SWORD-2，自基期至 48 週可增加 CD4+ 中位細胞數，DTG 合併 RPV 組和 cARV 組並無差異。
- DTG 合併 RPV 組和 cARV 組，健康相關生活品質亦無差異。

B. 安全性及耐受性

- SWORD-1 及 SWORD-2，DTG 合併 RPV 組和 cARV 組嚴重不良事件發生率為相似 (SWORD-1 為 4% 及 5%，SWORD-2 為 7% 及 4%)。
- SWORD-1 及 SWORD-2，DTG 合併 RPV 組相較於 cARV 組，皆有較高的整體不良事件發生率 (SWORD-1 為 79% 及 74%，SWORD-2 為 75% 及 68%)。
- 短期接受 (48 週) DTG 合併 RPV，並未對腎功能產生不良的影響。
- 針對骨骼相關的不良事件^v之次要研究 (substudy)，第 48 週時，DTG 合併

^t In all three analyses, the above-the-noninferiority margin (NI) specified by the manufacturer (10% for individual trials and 8% for the pooled data) was met. Further, the secondary per-protocol (PP) analyses supported the primary analyses.

^u In all analyses, the upper bound of the 95% CI was less than the 4% NI margin recommended by the FDA for switch trials.

^v 包括骨質密度的改變，但沒有骨折發生。

RPV 組相較於以 TDF 作為治療基礎的 cARV 組，髖骨(hip)和腰椎骨(lumbar spine) 骨質密度略有增加，差異為 1.32% (95% CI 為 0.07%至 2.57%；p=0.039)；差異並未被認為具臨床意義。

(二)PBAC (澳洲) [18]

2018 年 12 月 03 日於 PBAC 網頁鍵入關鍵字”dolutegravir、rilpivirine”，尋獲 1 份 PBAC 於 2018 年 07 月公告之評估報告與本案有關；委員會建議以事前申請快速授權 (Authority Required[Streamlined]) 的方式，收載固定劑量複方劑型 (fixed dose combination, FDC) 的 dolutegravir 50mg/rilpivirine 25mg (Juluca[®]) 於國家衛生法案第 100 條款 (section 100) 下的高度專業化藥品計畫 (Highly Specialised Drugs Program – Community Access)，用於治療「對於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持續至少六個月的人類免疫不全病毒 (HIV) 感染症的病人」。

1. 委員會建議與理由

- 此決議是基於，Juluca[®] 相較於其他複方劑型的藥品，包含 Eviplera[®] (TDF/FTC/RPV)、Stribild[®] (TDF/FTC/EVG/c) 及 Odefsey[®] (TAF/FTC/RPV)、Genvoya[®] (TAF/FTC/EVG/c) 作為成本最小化 (cost-minimised) 前提，其成本效果 (cost-effectiveness) 是可被接受的。
- PBAC 亦注意到，SWORD 試驗的合併分析結果，共有約 1,000 位病人接受現行抗病毒治療方案 (current antiviral regimen, CAR) 達到病毒學抑制效果超過 6 個月，轉換至 Juluca[®] 或持續接受 CAR；其中有大量病人接受含有 TDF 的 CAR；PBAC 認同 SWORD 試驗，在基期達病毒學抑制效果的病人，不論是在相對療效或安全性，Juluca[®] 皆顯示不劣於持續接受 CAR，因此認同 Juluca[®] 將不劣於 SWORD 試驗中的任何 CAR。
- PABC 注意到，若 Juluca[®] 的治療成本高於其他替代治療方案，PBAC 只能建議將 Juluca[®] 用於能夠顯著改善療效或降低毒性的特定病人群，例如中度或重度腎損傷的病人群，做為不能接受含有 TDF 藥品包含 Eviplera[®]、Stribild[®] 或 Atripla[®] 的替代治療，亦可作為 Odefsey[®] 及 Genvoya[®] 的替代治療方案。
- 此外，PABC 注意到，現有的證據認為 efavirenz^w 和中至重度中樞神經系統不良事件具關聯性，包括嗜睡、失眠、夢魘 (nightmares)、激動 (agitation)，記憶力衰退、幻覺 (hallucinations) 和其他不良事件；因此，PBAC 認為含有 efavirenz 的治療方案用於治療 HIV 感染的病人，安全性將劣於不含有 efavirenz 的治療方案；因此，PBAC 認為 Juluca[®] 相較於 Atripla[®]，可顯著降

^w Efavirenz 為組成 Atripla[®] 的其中一成分藥品。

低毒性。

- 而對於沒有腎損傷但已達病毒學抑制效果的 HIV 感染者，PBAC 認為含有 TDF 的治療方案，包含 Stribild[®] 及 Eviplera[®] 可作為 Juluca[®] 的替代治療方案。
- PBAC 建議 DTG/RPV 不應和以單獨藥品作為治療基礎合併其他藥品的治療方案互換。
- PBAC 建議 DTG/RPV 和其他 HIV 抗病毒治療方案相似，不適合由職業護理人員開立處方。

(三)NICE (英國) [19]

2018 年 12 月 03 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字 “dolutegravir、rilpivirine 或 Juluca”，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) [20]

2018 年 12 月 03 日於 SMC 網頁鍵入關鍵字 “dolutegravir、rilpivirine”，尋獲 1 份 SMC 於 2018 年 09 月 10 日公告之評估報告與本案有關 (SMC2091)；委員會建議在蘇格蘭 NHS 下收載「dolutegravir/rilpivirine (Juluca[®]) 用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人：(1) 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，(2) 過去無治療失敗病史，(3) 對於任何非核苷反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) 或嵌合抑制劑 (integrase inhibitor) 兩種抗反轉錄病毒藥物成分，皆無已知或疑似之抗藥性」。

此決議是基於 2 項針對已達病毒學抑制效果的成人病人所進行的第三期隨機分派對照試驗，DTG 合併 RPV 於維持血漿 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的結果顯示不劣於以 2 種核苷反轉錄酶抑制劑 (nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 作為治療骨幹合併第三種治療藥品 (包含嵌合抑制劑 [integrase inhibitor]、蛋白酶抑制劑 [protease inhibitor] 或非核苷反轉錄酶抑制劑 [NNRTI]) 之抗反轉錄病毒治療方案。

SMC 的建議考慮病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，可改善 DTG/RPV 的成本效果 (cost-effectiveness)；此建議是基於 PAS 在蘇格蘭 NHS 能持續可行，或藥價等同或低於目前定價的情行下。

A. 相對療效與相對安全性證據

委員會參酌的主要證據為 SWORD-1 及 SWORD-2 兩項第三期、開放式 (open-label)、隨機分派之不劣性試驗，以下摘錄療效與安全性考量：

- DTG/RPV 為固定劑量複方劑型 (fixed dose combination)，且為第一個核准之 2 種藥品組合的 HIV-1 完整治療方案 (complete regimen)，適應症為對於現行抗反轉錄病毒治療劑量維持穩定且達病毒學抑制效果的成人病人。
- SWORD-1 及 SWORD-2 兩項試驗的主要評估指標，不論是藉由單獨分析或是合併分析，根據意向治療族群分析 (ITT-E) 結果指出，DTG 合併 RPV 組維持血漿 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 皆不劣於持續接受現行抗反轉錄病毒治療方案 (current antiretroviral regimen, CAR)^x，結果如表六。

表六 SWORD-1 及 SWORD-2 第 48 週血漿 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比例

	Dolutegravir 合併 Ralpivirine	CAR	Adjusted treatment difference (95% CI)
SWORD-1 (ITT-E)	95% (240/252)	96% (245/256)	-0.6% (-4.3% to 3.0%)
SWORD-2 (ITT-E)	94% (246/261)	94% (240/255)	0.2% (-3.9% to 4.2%)
Pooled analysis (ITT-E)	95% (486/513)	95% (485/511)	-0.2% (-3.0 to 2.5)
Pooled analysis (PP)	96% (437/457)	96% (435/453)	-0.7% (-3.3 to 1.8)

縮寫 ITT-E=intention to treat exposed; PP=per protocol; CI=confidence interval; CAR= current antiretroviral regimen。

- 次要評估指標，DTG 合併 RPV 組和 CAR 組病毒性治療失敗 (virological failure) 治療差異為 -0.5% (95% CI 為 -1.4 至 0.5)，DTG 合併 RPV 組顯示不劣於 CAR 組^y；自基期至 48 週，DTG 合併 RPV 組和 CAR 組，CD4 中位細胞數分別增加 28 cells/μL (四分位距 [IQR] 為 -55.0 至 112.5) 及 22 cells/μL (IQR 為 -46 至 108)。
- 病人通報結果包含 HIV 治療滿意度問卷-狀態版本 (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, status version, HIVTSQs) 及症狀困擾組合 (Symptom Distress Module)；DTG 合併 RPV 組 HIVTSQs 平均總分自基期的 54.4 分 (SD 為 ±6.4) 增加 1.5 分，而 CAR 組則自 53.9 分 (SD 為 ±6.6) 增加 0.4 分；DTG 合併 RPV 組相較於 CAR 組，生活方式/疾病緩解評分，自基期至 48 週略有顯著改善；此外，DTG 合併 RPV 組相較於 CAR 組，亦可顯著改善症狀困擾平均評分。
- SWORD-1 及 SWORD-2 的次要研究 (sub-study: DEXA) 結果顯示，DTG 合併 RPV 組 (全髖骨骨質密度為 1.34%，腰椎骨質密度為 1.46%) 相較於

^x 若將 SWORD-1 及 SWORD-2 單獨分析，預先設定的不劣性臨界值為 -10%，合併分析則為 -8%。

^y 預先設定的不劣性臨界值為 4%。

持續接受含有 TDF 的抗反轉錄病毒治療方案（全髖骨骨質密度為 0.05%，腰椎骨骨質密度為 0.15%），可增加自基期至 48 週的骨質密度。

- SWORD-1 及 SWORD-2 合併分析結果指出，第 48 週時，DTG 合併 RPV 組及 CAR 組，發生不良事件的病人比例，分別為 77% 及 71%，多為鼻咽炎（nasopharyngitis）、頭痛、上呼吸道感染、腹瀉、背痛、支氣管炎、流行性感冒及關節痛（arthralgia）；不良事件嚴重程度多為等級 1（grade 1），發生等級 ≥2（grade 2）以上的不良事件很少。
- 與治療相關的不良事件（treatment-related adverse events），DTG 合併 RPV 組及 CAR 組分別為 19% 及 1.8%，其中嚴重不良事件分別為 0.8% 及 0.2%；而第 48 週時，因不良事件退出試驗的病人比例，DTG 合併 RPV 組及 CAR 組，分別為 3.3% 及 0.6%。
- 歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）正在評估的一項觀察性研究之初步結果顯示，在懷孕時服用 dolutegravir 的女性，將會增加嬰兒神經管缺陷（neural tube defects）的風險。

B. 病人及照護者參與之彙整（Summary of patient and carer involvement）

以下訊息反映了特定的病人及照護者之觀點：

- 共接獲來自 Waverley Care 及 HIV Scotland 的病人團體所提供的相關意見，2 個病人團體皆為登錄的慈善機構。
- 在過去兩年，Waverley Care 已獲得了 2% 的資金贊助，而 HIV Scotland 則獲得了 3% 的資金贊助，這些贊助皆來自於藥廠（pharmaceutical industry）；然而，皆未曾接獲過此次提交廠商的贊助。
- 被診斷為 HIV 感染將和高度污名化（stigma）、歧視及恥辱具關聯性，這將可能破壞人際關係，及削弱病人開始或維持治療的決心；此外，許多年長的病人會面臨到年齡相關的共病症（co-morbidities），除了 HIV 的病情控制外，這些共病症可能牽涉使用大量不同的藥品，讓病人的管理可能更具挑戰。
- 儘管蘇格蘭現已有具療效且耐受性良好的 HIV 治療方案，但病人仍擔心長期使用這些藥品將會有不良反應的發生，如骨質密度降低；此外，藥品治療處方包含了大量顆數、難以吞嚥的藥錠，對於某些病人可能真的具挑戰性。
- 需要持續簡化藥品治療方式，因為較易投藥，將會有更多病人可達到更好的服藥配合度；DTG/RPV 拓寬了病人的治療選擇，提供了簡化且具療效的治療方案，並減少了藥丸的負荷量，亦可減少骨質密度的不良反應；DTG/RPV 的組合將可提升病人服藥配合度，且病毒學抑制效果可長期維持穩定。

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：

Population	納入條件：人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人，且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)
Intervention	轉換至使用 dolutegravir 及 rilpivirine
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析、第三期隨機分派對照試驗 (phase III randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 12 月 13 日，以 “dolutegravir, rilpivirine” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表五。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無關及研討會摘要之文獻；針對「人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人，且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)」轉換成使用 dolutegravir 及 rilpivirine 的相對療效與安全性評估文獻，共尋獲 2 篇第三期隨機分派對照試驗文獻[21, 22]，值得一提的是，2 篇隨機分派對照試驗文獻皆由廠商贊助^z；且使用之治療藥品為合併 dolutegravir, rilpivirine 單方錠劑，並非本案藥品 dolutegravir/rilpivirine 之單一錠劑固定劑量複方。2 篇文獻摘要說明如後。

納入的 2 篇開放式 (open-label)、平行分組 (parallel group)、多國多中心、第三期隨機分派 (1:1)、活性對照 (active-controlled) 試驗文獻，皆納入 2 項臨床試驗 SWORD-1 (NCT02429791) 及 SWORD-2 (NCT02422797) 進行評估；其中 1 篇文獻，主要目的為針對病毒量已達抑制的大型隨機分派病人族群，轉換至接受 dolutegravir 50 mg, rilpivirine 25mg (簡稱 DTG, RPV) 相較於持續接受現

^z 其中 1 篇由 ViiV Healthcare 贊助[22]，另一篇由 ViiV Healthcare and Janssen Pharmaceutica NV 贊助[21]。

行抗反轉錄病毒治療方案（簡稱 CAR）之相對療效及安全性評估，主要療效評估指標為，意向治療族群分析（intention-to-treat, ITT），第 48 週時血漿 HIV-1 RNA<50 copies/mL 之病人比例^{aa}[21]；另 1 篇文獻（study 202094；NCT02478632）為 SWORD-1 及 SWORD-2 的次要研究（sub-study），主要目的為評估自含有 TDF 的三種藥品治療方案（three-drug regimen）轉換至 DTG, RPV，第 48 週時，骨質密度（Bone mineral density, BMD）和骨轉換生物標記（bone turnover biomarkers）的改變[22]，主要評估指標為自基期至 48 週，全髖骨^{bb}骨質密度改變（g/cm²）的百分比；關於 SWORD-1 及 SWORD-2 臨床試驗之研究設計（包含次要研究 study 202094；NCT02478632）如表七。

表七 SWORD-1 及 SWORD-2 臨床試驗之設計與病人資訊比較

試驗/作者/年代	<p>※SWORD-1 (NCT02429791) 及 SWORD-2 (NCT02422797) Llibre et al. (2018) [21]；</p> <p>※SWORD-1 及 SWORD-2 的次要研究：study 202094 (NCT02478632) McComsey et al. (2018) [22]</p>
試驗設計	開放式 (open-label)、平行分組 (parallel group)、多國多中心、第三期隨機分派 (1:1)、活性對照、不劣性試驗
納入條件	<p>※SWORD-1 及 SWORD-2 試驗</p> <ul style="list-style-type: none"> • 年齡≥18 歲 • 在接受第一線或第二線 ART 方案，且在篩選期，達到病毒學穩定抑制效果（病毒量< 50 copies/mL）≥ 6 個月 • 篩選期前 6 個月，病人病毒量沒有觀察到>50 copies/mL 的情況，及篩選期前 6 至 12 個月，病毒量>50 copies/mL 但<200 copies/mL 的情況不超過一次 • 先前 ART 方案可包括 2 種 NRTIs 合併第 3 種藥品（包括 NNRTI、INSTI、PI 或藥物動力學增強[boosted]效果的 PI 或不具增強效果[unboosted]的 atazanavir） • 目前或先前接受過 dolutegravir 或 rilpivirine 的病人限制在 10% 以內 <p>※SWORD-1 及 SWORD-2 的次要研究 (study 202094)，病人須接受含有 TDF 之穩定 ART 方案。</p>
排除條件	<p>※SWORD-1 及 SWORD-2 試驗</p> <ul style="list-style-type: none"> • 對於 PI、INSTI、NRTI 具嚴重抗藥性 (resistance) 或 NNRTI 突變 (mutation) 或 integrase resistance- associated substitution R263K • 嚴重肝損傷 (Child-Pugh C) • 同時存在 B 型肝炎感染 • 預計在接受治療起 48 週內接受 C 型肝炎治療及在整個試驗期間將以干擾素作為 C 型肝炎的治療基礎 • 經由研究人員評估病人具有自殺的潛在風險

^{aa} 依據美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 定義之 snapshot algorithm (同時段分析演算法)，比較病人在接受 48 週治療，血漿 HIV-1 RNA<50 copies/mL 之病人比例。

^{bb} 全髖骨骨質密度包含股骨頸 (femoral neck)、轉子 (trochanter) 及股骨粗隆 (intertrochanter)。

	<ul style="list-style-type: none"> • 根據 Bazett's formula, QT interval corrected ≥ 450 ms • 若因為第一線治療方案病毒性治療失敗* (virological failure) 而轉換至第二線治療方案 (改變≥ 1種藥品) <p>※SWORD-1 及 SWORD-2 的次要研究 (study 202094), 排除條件亦須包含下列:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 腰椎 L1 至 L4 範圍, 骨質密度測量少於 3 個椎骨 • 接受過雙側髖骨置換術 • 內分泌疾病、無法控制的甲狀腺疾病 • 男性性腺功能低下症 (hypogonadism) • 脆弱性骨折病史 (fragility fracture history) • 嚴重骨質疏鬆症 (osteoporosis) • BMI<18 kg/m² 或至少 40 kg/m² • 25-hydroxy vitamin D<15 ng/mm³ (37.5 nmol/mm³) • 目前或預計接受 tamoxifen、骨相關治療或同化類固醇 (anabolic steroid) • 目前或預計接受抗癲癇症治療 (anticonvulsant therapy), 或其他賀爾蒙治療
試驗治療分組	<p>※SWORD-1 及 SWORD-2 試驗</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DTG, RPV</u> 組: 516 位病人[†]; • CAR 組: 512 位病人[‡]; <p>※SWORD-1 及 SWORD-2 的次要研究 (study 202094)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DTG, RPV</u> 組: 53 位病人 • CAR 組: 49 位病人
治療方式及治療週期	<p>每日一次 <u>DTG, RPV</u> 或持續 CAR, 共 52 週。</p> <p>病人於篩選期、第 1 天、第 4 週、第 8 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 48 週及第 52 週 (僅 CAR 組) 或退出試驗時進行評估。</p>

縮寫 ART=anti-retroviral therapy; NRTIs= nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTI= non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; INSTI= integrase strand transfer inhibitor; PI= protease inhibitors; CAR= current ART regimen; TDF=tenofovir disoproxil fumarate; L= lumbar; BMI= Body Mass Index; DTG, RPV= dolutegravir, rilpivirine。

註*病毒性治療失敗(virological failure)定義為在起始病毒學抑制達 HIV-1 RNA <50 copies/mL 後, 確認血漿 HIV-1 RNA ≥ 400 copies/mL; [†]其中有 29 位中斷治療 (包括不良事件、病人自願退出、缺乏療效、病人失去追蹤、試驗偏差、計畫書定義的終止治療條件)、3 位未接受治療、56 位試驗偏差; 最終共 457 位納入依計畫書分析 (per-protocol analysis), 513 位納入意向治療分析 (intention-to-treat); [‡]其中有 34 位中斷治療 (包括不良事件、病人自願退出、缺乏療效、病人失去追蹤、試驗偏差、計畫書定義的終止治療條件、研究人員決定)、1 位未接受治療、58 位試驗偏差; 最終共 453 位納入依計畫書分析 (per-protocol analysis), 511 位納入意向治療分析 (intention-to-treat)。

A. Llibre et al. (2018) [21]

此篇文獻共納入 2 項隨機分派對照試驗 SWORD-1 (NCT02429791) 及 SWORD-2 (NCT02422797) 進行評估; 主要目的為針對已達病毒學抑制效果的大型隨機分派病人族群, 轉換至接受 DTG, RPV 相較於持續接受 CAR 之相對療效及安全性評估; 病人將隨機分派至 DTG, RPV 組或 CAR 組; 主要療效評估指標為, 意向治療族群分析 (intention-to-treat, ITT), 第 48 週時血漿 HIV-1 RNA <50 copies/mL 之病人比例。病人基礎臨床特徵如表八; 相對療效研究結果比較如表九; 安全性評估比較如表十。

■ 相對療效評估

主要療效評估指標，根據意向治療族群之合併分析^{cc}結果指出，DTG, RPV組和 CAR 組各有 95% 病人達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL，經校正治療差異 (adjusted treatment difference) 為 -0.2% (95% CI 為 -3.0% 至 2.5%)^{dd}，DTG, RPV 組顯示不劣於 CAR 組^{ee}。

第 48 週時，DTG, RPV 組相較於 CAR 組，有較低的病毒性治療失敗率 (virological failures; <1% 及 1%)，DTG, RPV 組亦顯示不劣於 CAR 組^{ff} (校正治療差異為 -0.5%；95% CI 為 -1.4% 至 0.5%)。

■ 相對安全性評估

第 48 週時，DTG, RPV 組及 CAR 組發生至少 1 件不良事件的病人比例，分別為 77% 及 71%，多為鼻咽炎 (nasopharyngitis)、頭痛、上呼吸道感染、腹瀉、背痛、支氣管炎、流行性感冒及關節痛 (arthralgia)，發生等級 ≥ 2 (grade 2) 以上的不良事件很少；而 DTG, RPV 組相較於 CAR 組，研究人員認為有更高的藥品相關之不良事件發生率，及因不良事件退出試驗的發生率 (3% 及 <1%)。

作者小結，達到病毒學穩定抑制的病人族群，轉換為使用 DTG, RPV 於 48 週內的 HIV 病毒學抑制效果顯示不劣於維持原 CAR 治療，且其安全特性與其他個別藥品成份呈現一致；此結果支持接受 DTG, RPV 治療方案可維持 HIV 抑制效果。

表八 Llibre et al. (2018) 病人基礎臨床特徵比較

	<u>DTG, RPV</u> (n=513)	<u>CAR</u> (n=511)
Age		
<50; n (%)	366 (71)	369 (72)
≥50; n (%)	147 (29)	142 (28)
Sex		
Female; n (%)	120 (23)	108 (21)
Male; n (%)	393 (77)	403 (79)
Baseline CD4 count (cells/μL); median (range)	611(3 to 1774)	638(9 to 1671)
Time since first ART until day 1(months); median (range)	51 (8 to 221)	53 (9 to 270)
Baseline ART third-agent class		
NNRTI; n (%)*	275 (54)	278 (54)

^{cc} SWORD-1 (NCT02429791) 及 SWORD-2 (NCT02422797) 的合併分析。

^{dd} 若依計畫書群體 (per-protocol, PP) 的分析亦和主要分析結果 (ITT) 達一致性 (校正治療差異為 -0.7, 95% CI 為 -3.3 至 1.8)。

^{ee} 預先設定的不劣性臨界值為 -8%。

^{ff} 預先設定的不劣性臨界值為 4%。

	DTG, RPV (n=513)	CAR (n=511)
PI ; n (%)†	133 (26)	136 (27)
INSTI ; n (%)‡	105 (20)	97 (19)
Most common ART at screening§		
TDF ; n (%)	374 (73)	359 (70)
Emtricitabine ; n (%)	352 (69)	341 (67)

縮寫 ART=anti-retroviral therapy ; NNRTI= non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; INSTI= integrase strand transfer inhibitor ; PI= protease inhibitors ; CAR= current ART regimen ; TDF =Tenofovir disoproxil fumarate ; DTG, RPV= dolutegravir, rilpivirine 。

註*The most commonly reported NNRTI at baseline was efavirenz (DTG, RPV, n=62 [12%]、CAR, n=62 [12%]) ; †The most commonly reported protease inhibitor at baseline was ritonavir-boosted darunavir (DTG, RPV, n=9 [2%]、CAR, n=6 [1%]) ; ‡The most commonly reported INSTI at baseline was raltegravir (DTG, RPV, n=4 [1%]; CAR, n=6 [1%]) ; §≥50% in either group 。

表九 Llibre et al. (2018) 第 48 週時之相對療效評估結果比較‡

	DTG, RPV (n=513)	CAR (n=511)
Virological success ; n (%) (HIV-1 RNA<50 copies/mL)	Pooled=486 (95%) SWORD-1=95%* SWORD-2=94% †	Pooled=485 (95%) SWORD-1=96% SWORD-2=94%
Virological non-response ; n (%) (Virological failure)	Pooled=3 (<1%) SWORD-1=<1% SWORD-2=<1%	Pooled=6 (1%) SWORD-1=<1% SWORD-2=2%
Data in window, not <50 copies/mL ; n (%)	0	2 (<1%)
Discontinued for lack of efficacy ; n (%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Discontinued while not <50 copies/mL ; n (%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Change in ART ; n (%)	0	1 (<1%)
No virological data ; n (%)	Pooled=24 (5%) SWORD-1=4% SWORD-2=5%	Pooled=20 (4%) SWORD-1=4% SWORD-2=4%
Discontinued due to adverse event or death ; n (%)	17 (3%)	3 (<1%)
Discontinued for other reasons ; n (%)	7 (1%)	16 (3%)
Missing data during snapshot window ; n (%)	0	1 (<1%)
CD4 cell counts increased from baseline to week 48(cells/μL) ; median (IQR)	28 (55.0 to 112.5)	22 (-46.0 to 108.0)

縮寫 CAR= current ART regimen ; DTG, RPV= dolutegravir, rilpivirine ; IQR= interquartile range ; ART = anti-retroviral therapy ;

註 || adjusted treatment difference of -0.2% (95% CI -3.0 to 2.5) ; *adjusted treatment difference -0.6 (95% CI -4.3 to 3.0) ; †adjusted treatment difference 0.2 (95% CI- 3.9 to 4.2) ; ‡結果以 SWORD-1 及 SWORD-2 合併分析結果呈現。

表十 Llibre et al. (2018) 第 48 週時之安全性評估結果比較

	DTG, RPV (n=513)	CAR (n=511)
Any adverse events ; n (%)*	395 (77)	364 (71)
Drug-related adverse events ; n (%)*	97 (19)	9 (2)
Headache ; n (%)	11 (2)	0
Diarrhoea ; n (%)	8 (2)	1 (<1)
Serious adverse events ; n (%)	27 (5)	21 (4)
Drug-related ; n (%)	4 (1)	1 (<1)
Fatal ; n (%)	1 (<1)	1 (<1)
Adverse events leading to withdrawal from the study ; n(%)†	17 (3)	3 (1)

縮寫 DTG, RPV= dolutegravir, rilpivirine ; CAR= current ART regimen ;

* Reported by 2% or more of participants in either group ; †A participant might have had more than one adverse event that led to withdrawal .

B. McComsey et al. (2018) [22]

此篇文獻為 SWORD-1 及 SWORD-2 的次要研究 (study 202094 ; NCT02478632) ; 主要目的為評估自含有 TDF 的三種藥品治療方案 (three-drug regimen) 轉換至接受 DTG, RPV , 於第 48 週時骨質密度 (Bone mineral density, BMD) 和骨轉換生物標記 (bone turnover biomarkers) 的改變。接受含有 TDF 之穩定 ART 治療方案至少六個月的病人, 隨機分派至轉換使用 DTG, RPV 組或維持接受含有 TDF 之抗反轉錄病毒處方治療 (CAR 組) ; 主要評估指標為自基期至 48 週, 全髖骨^{ss}骨質密度改變 (g/cm^2) 的百分比 ; 病人基礎臨床特徵如表十一 ; 相對療效研究結果比較如表十二。

共有 81 位可評估之病人在基期及第 48 週皆有接受雙能量 X 光吸光式測定儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 掃描 ; 轉換為使用 DTG, RPV 組 (1.34%) 相較於維持原 CAR 組 (0.05%) , 可顯著增加自基期至 48 週全髖骨骨質密度, 治療差異為 1.29% (95% CI 為 0.27% 至 2.31% ; $p=0.014$) 。 DTG, RPV 組 (1.46%) 相較於 CAR 組 (0.15%) , 腰椎骨骨質密度亦顯著增加, 治療差異為 1.32% (95% CI 為 0.07% 至 2.57% ; $p=0.039$) ; 此外, DTG, RPV 組相較於 CAR 組, 顯著大幅減少骨形成及骨質再吸收的生物標記。

作者小結, 轉換至使用 DTG, RPV 相較於維持原以 TDF 為治療基礎的三種藥品治療方案, 可顯著改善骨質密度及骨轉換生物標記, 提供一項能保留骨骼健康及同時維持抑制效果的抗反轉錄病毒治療 (ART) 選擇。

表十一 McComsey et al. (2018) 病人基礎臨床特徵

^{ss} 全髖骨骨質密度包含股骨頸 (femoral neck) 、轉子 (trochanter) 及股骨粗隆 (intertrochanter) 。

	DTG, RPV (n=53)	CAR (n=49)
Age (years) ; median (min, max)	43.0 (21, 62)	46.0 (22, 76)
≥50 ; n (%)	15 (28)	16 (33)
Women ; n (%)	27 (51)	26 (53)
BMI at baseline (kg/m ²) ; mean (SD)[min, max]	25.2 (3.9) [18.7, 33.3]	25.8 (4.8) [18.9, 38.7]
Baseline CD4+ lymphocyte count (cells/μl)		
≥500 ; n (%)	31 (58)	33 (67)
Baseline third-agent class		
NNRTI ; n (%)	32 (60)	33 (67)
INSTI ; n (%)	9 (17)	5 (10)
PI ; n (%)	12 (23)	11 (22)
Baseline BMD (g/cm ²)		
Total hip ; mean (SD)	n=50 0.964 (0.1457)	n=40 0.974(0.1146)
Lumbar spine ; mean (SD)	n=52 1.063 (0.1613)	n=42 1.086(0.1495)

縮寫 NNRTI= non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; INSTI= integrase strand transfer inhibitor ; PI= protease inhibitors ; CAR= current ART regimen ; DTG, RPV= dolutegravir, rilpivirine ; BMD=bone mineral density ; max=maximum ; min=minimum 。

表十二 McComsey et al. (2018) 相對療效研究結果比較

	Total hip		Lumbar spine	
	DTG, RPV (n=46)	CAR (n=35)	DTG, RPV (n=46)	CAR (n=35)
BMD change from baseline at week 48 (%)	1.34	0.05	1.46	0.15
Percentage-point difference between groups (95% CI)	1.29% (0.27% to 2.31% ; p=0.014)		1.32% (0.07% to 2.57% ; p=0.039)	

縮寫 CAR= current ART regimen ; DTG, RPV= dolutegravir, rilpivirine ; BMD= bone mineral density 。

(五)建議者提供之資料

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司於送審資料，建議 Juluca[®] (dolutegravir/rilpivirine) 健保給付之適應症同主管機關許可適應症，為「適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人，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<50 copies/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」，而建議健保給付規定同建議給付之適應症，預期將取代現有藥品 Atripla[®]、Complera[®]、Triumeq[®] 及 Genvoya[®] 之市場。

此次送審建議者共提出 10 篇療效相關文獻，其中除了 1 篇試驗相關文獻(文獻七)及 3 篇 HIV 感染治療指引(文獻八至文獻十)已分別於本報告「(四)其他實證資料」及「一、疾病治療現況」摘錄段落整理，另有 3 篇治療方案探討(文獻三、文獻五及文獻六)；建議者另有提供 3 篇觀察性研究文獻(文獻一、文獻二及文獻四)，重點摘要各文獻如下：

文件	標題	文獻類型
文獻一	Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care	觀察性研究
文獻二	Changes in renal function with long-term exposure to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Asia	觀察性研究
文獻三	Individualized antiretroviral therapeutic approaches: less can be more	治療方案探討
文獻四	Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients	觀察性研究
文獻五	The Next Therapeutic Challenge in HIV: Polypharmacy	治療方案探討
文獻六	Polypharmacy in the HIV-infected older adult population	治療方案探討
文獻七	Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies	第三期隨機對照分派試驗文獻
文獻八	U.S Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV	治療指引
文獻九	Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel	治療指引
文獻十	European AIDS Clinical Society. Guidelings version 9.1.	治療指引

文獻一 即使早期治療及照護，HIV 感染者相較於 HIV 未感染者，仍有 8 年預期壽命的差異。

文獻二 在亞洲 HIV 感染者罹患腎臟疾病的高風險病人族群，迫切需要加強腎臟監測和管理能力，並增加病人使用較低腎毒性之抗反轉錄病毒藥品的機會。

文獻四 根據納入研究的病人族群結果顯示，年長的病人因為有更多非反轉錄病毒處方治療用藥（non-ARV），特別是心血管藥品，因此，更容易有潛在藥物之間交互作用（potential drug-drug interactions, PDDI）的發生。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品滋若愷膜衣錠（Juluca[®] film coated tablet）為一種 II 搭配一種 NNRTI 組成之 ART 處方組合單一錠劑固定劑量複方。主管機關許可適應症與建議者申請給付適應症同為「適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1（HIV-1）感染症成人病人，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<50 copies/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」。

依據國際指引建議，DTG/RPV（Juluca[®]）可被建議作為病毒學達到抑制效果的轉換治療方案。因此，本報告認為本案藥品於我國上市後，在先前無治療失敗或對本品的 2 種抗反轉錄病毒藥品成份皆無已知或疑似之抗藥性的情況下，其治療地位為用於已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA<50 copies/mL）者，作為替代其現行抗反轉錄病毒處方之轉換治療可能是適當的。

與本案申請藥品具類似許可適應症可用於人類免疫缺乏病毒感染之藥品，並於我國衛生福利部疾病管制署公告之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」中，列為第一線推薦/替代處方可作為愛滋病毒感染之完整治療且與本案藥品同為 ART 處方組合複方單一錠劑者，共有 4 種藥品，包括 Triumeq[®]（ABC/3TC/DTG）、Genvoya[®]（TAF/FTC/EVG/Cobi）、Atripla[®]（FTC/TDF/EFV）及 Complera[®]（FTC/TDF/RPV），且與本案藥品 ATC 前 5 碼（J05AR）相同。查驗中心認為上述藥品皆為本案藥品潛在可能轉換替代之抗反轉錄病毒處方，可作為本案適應症之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH 於 2018 年 06 月公告之評估報告，加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）建議收載「dolutegravir/rilpivirine（DTG/RPV）作為完整治療方案（complete regimen），替代現行抗反轉錄病

毒處方治療 (current antiretroviral, cARV)，用於治療病毒學已達穩定抑制效果 (virologically stable) (HIV-1 RNA<50 copies/mL) 的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人」，另須符合以下標準及條件：

- 標準 (criterion)：HIV 感染者應由具備相關經驗的醫生進行照護。
- 條件 (condition)：降價。

此決議是基於 2 項第三期、開放式、不劣性隨機對照試驗 (RCTs) (SWORD-1, n=510 及 SWORD-2, n=518)，對於接受三種 ARV 治療方案 (triple-ARV regimen) 且病毒學已達穩定抑制效果 (HIV-1 RNA<50 copies/mL) 的病人，轉換至含有 DTG50mg 合併 RPV25mg 之雙重治療 (dual-therapy)，相較於持續維持穩定病毒學抑制效果 (virologically suppressive) 的三種 ARV 治療方案的病人，於第 48 週時對於病毒量有產生抑制效果的病人比例相當 (約 95%)；且 2 項試驗於 48 週時 2 組病毒性治療失敗率 (virologic failure rates) 都很低 ($\leq 2\%$)，且安全性皆未達顯著差異。

- (2) 澳洲 PBAC 於 2018 年 07 月公告之評估報告；委員會建議以事前申請快速授權 (Authority Required [Streamlined]) 的方式，收載固定劑量複方劑型 (fixed dose combination, FDC) 的 dolutegravir 50mg/rilpivirine 25mg (Juluca[®]) 用於治療「對於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持續至少六個月的人類免疫不全病毒 (HIV) 感染症的病人」。

此決議是基於，Juluca[®] 相較於其他複方劑型的藥品，包含 Eviplera[®] (TDF/FTC/RPV)、Stribild[®] (TDF/FTC/EVG/c) 及 Odefsey[®] (TAF/FTC/RPV)、Genvoya[®] (TAF/FTC/EVG/c) 作為成本最小化 (cost-minimised) 前提，其成本效果 (cost-effectiveness) 是可被接受的；且 PBAC 認同 SWORD 試驗，在基期達病毒學抑制效果的病人，不論是在相對療效或安全性，Juluca[®] 皆顯示不劣於持續接受 CAR，因此認同 Juluca[®] 將不劣於 SWORD 試驗中的任何 CAR。

- (3) 英國 NICE 至 2018 年 12 月 03 日止，未尋獲 DTG/RPV (Juluca[®]) 之評估報告可供參考。
- (4) 蘇格蘭 SMC 於 2018 年 09 月 10 日公告之評估報告 (SMC2091)，委員會建議在蘇格蘭 NHS 下收載「dolutegravir/rilpivirine (Juluca[®]) 用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人：(1) 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，(2) 過去無治療失敗病史，(3) 對於任何非核苷反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) 或嵌合抑制劑 (integrase inhibitor) 兩種抗反轉錄病毒藥物成分，皆無已知或疑

似之抗藥性」。

此決議是基於 2 項針對已達病毒學抑制效果的成人病人所進行的第三期隨機分派對照試驗，DTG 合併 RPV 於維持血漿 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的結果顯示不劣於以 2 種核苷反轉錄酶抑制劑（nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor, NRTI）作為治療骨幹合併第三種治療藥品（包含嵌合抑制劑[integrase inhibitor]、蛋白酶抑制劑[protease inhibitor]或非核苷反轉錄酶抑制劑[NNRTI]）之抗反轉錄病毒治療方案。

詳細收載建議及理由，請參閱本報告「三、療效評估報告」。

3. 相對療效與安全性

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對「人類免疫不全病毒-1（HIV-1）感染症成人病人，且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）」轉換成使用 dolutegravir 及 rilpivirine 的相對療效與安全性證據，共尋獲 2 篇開放式（open-label）、平行分組（parallel group）、多國多中心、第三期隨機分派（1:1）、活性對照試驗文獻，包含 1 篇為轉換至接受 DTG, RPV 比較持續接受現行抗反轉錄病毒處方治療（CAR）之相對療效^{hh}及安全性，及 1 篇ⁱⁱ自含有 TDF 的三種藥品治療方案轉換至 DTG, RPV，骨質密度和骨轉換生物標記的改變；2 篇文獻皆納入 2 項臨床試驗 SWORD-1（NCT02429791）及 SWORD-2（NCT02422797）進行評估，惟使用之治療藥品為合併 DTG, RPV 單方錠劑，並非本案藥品 DTG/RPV 之單一錠劑固定劑量複方。結果如下：

(1) 相對療效評估

■ 血漿 HIV-1 RNA<50 copies/mL 之病人比例

主要療效評估指標，根據意向治療族群之合併分析^{jj}結果指出，第 48 週時 DTG, RPV 組和 CAR 組各有 95% 病人達到 HIV-1 RNA<50 copies/mL，經校正治療差異（adjusted treatment difference）為-0.2%（95% CI 為-3.0%至 2.5%）^{kk}，DTG,

^{hh} 主要療效評估指標為，意向治療族群分析（intention-to-treat, ITT）於第 48 週時血漿 HIV-1 RNA<50 copies/mL 之病人比例。

ⁱⁱ SWORD-1（NCT02429791）及 SWORD-2（NCT02422797）之次要研究。

^{jj} SWORD-1（NCT02429791）及 SWORD-2（NCT02422797）的合併分析。

^{kk} 若依計畫書群體（per-protocol, PP）的分析亦和主要分析結果（ITT）達一致性（校正治療差異為-0.7，95% CI 為-3.3 至 1.8）。

RPV 組顯示不劣於 CAR 組^{ll}。

■ 病毒性治療失敗率 (virological failures)

第 48 週時，DTG, RPV 組相較於 CAR 組，有較低的病毒性治療失敗率 (virological failures；<1% 及 1%)，DTG, RPV 組亦顯示不劣於 CAR 組^{mmm} (經校正治療差異為-0.5%；95% CI 為-1.4% 至 0.5%)。

■ 骨質密度和骨轉換生物標記的改變

DTG, RPV 組相較於 CAR 組，可顯著增加自基期至 48 週全髖骨骨質密度 (1.34% 及 0.05%)，腰椎骨骨質密度亦顯著增加 (1.46% 及 0.15%)；此外，DTG, RPV 組相較於 CAR 組，顯著大幅減少骨形成及骨質再吸收的生物標記。

(2) 相對安全性評估

第 48 週時，DTG, RPV 組及 CAR 組發生至少 1 件不良事件的病人比例，分別為 77% 及 71%；而 DTG, RPV 組相較於 CAR 組，研究人員認為有更高的藥品相關之不良事件發生率，及因不良事件退出試驗的發生率 (3% 及 <1%)。

4. 醫療倫理

雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但 CADTH (加拿大) 及 SMC (蘇格蘭) 所公告的評估報告皆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。

加拿大之病人代表團體意見提及，病人對於治療的反應各有不同，因此當病人對於治療缺乏療效或無法長期耐受時，多種治療方案可供選擇具有其重要性。

蘇格蘭之病人代表團體意見提及，HIV 治療長期用藥的安全性議題被認為是重要的，此外，許多年長病人的共病症可能牽涉使用大量不同的藥品，讓病人的管理可能更具挑戰。而 DTG/RPV 拓寬了病人的治療選擇，提供了簡化且具療效的治療方案，並能減少了藥丸的負荷量。

^{ll} 預先設定的臨界值的不劣性臨界值為-8%。

^{mmm} 預先設定的臨界值的不劣性臨界值為 4%。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者針對滋若愷膜衣錠 (Juluca[®]，成分為 dolutegravir 50mg / rilpivirine 25mg，以下簡稱本品) 提出國內藥物經濟學研究，探討本品與其它現行抗反轉錄病毒處方 (RPV/FTC/TDF、DTG/ABC/3TC、EBG/c/FTC/TAF、EFV/FTC/TDF) 的成本效益。分析方法主要使用成本效用分析 (cost-utility analysis, 以下簡稱 CUA)，並且採用健保署觀點，評估期間為終生，對成本與效果的年折現率採用 3.5%。建議者使用混合決策樹及馬可夫健康狀態轉移模型 (hybrid decision tree Markov health state-transition model)，考量藥費成本、相關醫療支出以及效用值，分析結果以遞增成本效果比值呈現，並針對相關參數進行單因子敏感度分析、機率敏感度分析，以及針對建議給付價格、社會觀點、對照組為第二線治療藥品等情境做情境敏感度分析。

建議者提供兩個本品價格，以此次建議者送件的建議給付價格之分析結果顯示，本品相對於現行抗反轉錄病毒處方增加的費用約介於 0.2 萬元至 11.9 萬元，然而本品的經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, 以下簡稱 QALY) 相較於所有對照組的 QALY 皆較低 (減少 0.005)，因此本品較不具成本效益。倘若考量建議者所提的加算前價格，則本品相較於其它抗反轉錄病毒處方較為節省，然而因為 QALY 亦相較於其它抗反轉錄病毒處方為低，因此是否具有成本效益具不確定性。

本品價格之設定將會影響最後本品成本效用之結果，以上述結果而言，本品是否具有成本效益則無法判斷。

2. 查驗中心評論

對於建議者所執行的國內經濟學研究，本報告認為建議者針對人類免疫不全病毒感染症的族群分析相關支出藥費，有助於了解我國對此族群的健保支出。然而，建議者提供的研究在對照藥品療效以及效用值參數皆採用國外研究，亦未於內文詳述相關參數是否適用於台灣情境，對於此分析的結果是否符合國內情境仍有疑義。

綜合上述，此份建議者提出成本效用分析報告的結果是否適用於國內情境仍有部分疑義與限制。然而，因建議者的研究主題與設計符合建議者主張，整體資

訊參考程度完整，可提供資訊幫助了解使用本品治療人類免疫不全病毒感染症的病人於健保署觀點的成本效益。

(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 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 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2018 年 12 月 17 日止，未尋獲完整評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2018 年 9 月 10 日公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一篇經濟效益評估文獻。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [17]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, 以下簡稱 CADTH)於 2018 年 6 月公布評估決議，加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC)同意收載 dolutegravir 50mg/rilpivirine 25mg (Juluca[®]) 作為完整治療方案，取代現行抗反轉錄病毒處方治療 (current antiretroviral, cARV)，用於治療感染人類免疫不全病毒 (HIV-1) 且已達穩定病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA<50 copies/mL) 之成人病人，但需要由愛滋病照護經驗豐富的醫師照護下開立，及降低本品價格。

建議者送交一份成本效用分析，研究使用混合決策樹及馬可夫健康狀態轉移模型分析本品與其它現行抗反轉錄病毒處方的成本效益。病人於模型中可使用至多六線的治療 (三種抗反轉錄病毒處方及三種救援處方)。馬可夫健康狀態則依據 HIV-1 病毒量以及 CD4 淋巴球數量分階，病人於各階段轉換的比例由 SWORD 臨床試驗以及其它相關文獻而得。此模型之分析觀點為加拿大公共醫療體系，評估時間超過終生 (約 120 年)。分析結果顯示，本品相對現行抗反轉錄病毒處方較為節省 (節省至少 \$42,469 加幣)，相較於其它藥品的 QALY 略低 (損失約 0.09

QALYs)。建議者根據分析結果說明，除非決策者願意接受支付\$477,574 加幣以增加 1 QALY，否則本品是較具成本效益的選項。

共同藥物審查 (Common Drug Review, 以下簡稱 CDR) 認為建議者所送交的模型難以反映愛滋病個別化治療的特性，可能高估本品的節省情形。雖然建議者嘗試於模型模擬病人終身治療情形，然而對於何種病人可能轉換使用本品、病人於何時會需要轉換處方，以及後續治療的有效性，皆具有不確定性。

CADTH 認為雖然本品的費用^b低於三合一的抗反轉錄病毒處方，本品在終生使用之下，所得的 QALYs 相較於其它處方也較低，因此在本品廠商建議給付價格之下，相較於其它比較品的成本效益具有不確定性。但另一方面委員會亦討論到，雖然本品的研究結果顯示相較於其它藥品的 QALY 略低，但以 SWORD 臨床試驗結果而言，有些病人仍可以從本品的治療中獲益。

2. PBAC (澳洲) [18]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2018 年 7 月公布評估報告，建議將 dolutegravir 50mg/rilpivirine 25mg (Juluca[®]) 依據國家衛生法案第 100 條款的高度專業化藥品計畫 (Section 100—Highly Specialised Drugs Program—Community Access) 的規範，將本品納入給付。本品須單獨使用，適用於治療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持續至少六個月的人類免疫不全病毒感染症的病人。PBAC 基於建議者所送交的經濟分析結果可接受之情況下，予以建議納入給付。

建議者送交一份最低成本分析 (cost-minimization analysis, 以下簡稱 CMA)，比較本品與現行抗反轉錄病毒處方的成本效益。在對照品方面，建議者分成主要比較品為 dolutegravir 50mg 和 rilpivirine 25mg 個別單方合併使用，以及次要比較品如下所示：

次要比較品分別為：(1) dolutegravir 50mg 和 rilpivirine 25mg 各一錠；(2) dolutegravir 50mg/abacavir 600mg/lamivudine 300mg (Triumeq[®])；(3) rilpivirine 25mg/emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 25mg (Odefsey[®])；(4) cobicistat 150mg/emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 10mg (Genvoya[®]) 加上 elvitegravir 150mg；(5) emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 25mg (Tivicay[®] + Descovy[®]) 各一錠加上 dolutegravir 50mg；(6) emtricitabine 200mg/tenofovir alafenamide 25mg (Isentress[®] + Descovy[®]) 加上 raltegravir 400mg。

^b 依據 CADTH 報告內文所示，廠商建議本品 (dolutegravir/rilpivirine) 的給付價格為 34.87 加幣/天，略高於個別單方加總費用 (dolutegravir 加上 rilpivirine 的費用為 34.39 加幣/天)。

建議者所提的建議價格相當於個別單方合併使用之價格，當使用最大量之調劑價格 (dispensed price for maximum quantity, 以下簡稱 DPMQ) 才會造成節省。而相較於大多數的次要比較品，本品的建議價格較低，僅略高於 Triumeq[®]。

在財務影響方面，建議者預估本品納入的財務影響為六年間節省約 3 千萬至 6 千萬澳幣，但 ESC 認為其節省具有不確定性，因為目前沒有相關數據可用於推估多少人會轉換使用本品 (例如：多少人會因其它治療藥品的毒性或副作用而需轉換使用本品，或是為了避免其它藥品的已知副作用而使用本品)。

3. NICE (英國)

於 2018 年 12 月 17 日以關鍵字 dolutegravir/rilpivirine 或 Juluca[®] 搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，未有相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [20]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2018 年 9 月 10 日公布建議報告，同意收載 dolutegravir 50mg/rilpivirine 25mg (Juluca[®]) 用於治療感染人類免疫不全病毒 (HIV-1) 之成人病人。病人使用本品之前需先使用其它抗反轉錄病毒處方治療達穩定病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 至少六個月。使用本品的病人必須沒有病毒抑制失敗的病史，且對 NNRTI 或 II 無治療失敗的紀錄。此外，SMC 建議本品採用用藥可近性方案 (Patient access schemes, 以下簡稱 PAS)，使本品更具有成本效益。

建議者送交一份最低成本分析，比較本品與現行抗反轉錄病毒處方的成本效益。建議者採用臨床試驗結果以支持本品療效不劣於其他抗反轉錄病毒藥品，且達病毒抑制的療效可持續 100 週。對照組的選取則依據可能取代的程度分成主要對照組處方^d以及次要對照組處方^e。藥品費用方面，建議者認為本品與其他藥品

^d 主要對照組處方為：(1) emtricitabine / tenofovir alafenamide (Descovy[®])，與 dolutegravir 或 raltegravir 合併使用；(2) emtricitabine / tenofovir alafenamide (Descovy[®])，與 darunavir 加上 ritonavir 合併使用；(3) elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Genvoya[®])。 (4) rilpivirine / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Odefsey[®])。

^e 次要對照組處方為：(1) emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate (Truvada[®])，與 dolutegravir 或 raltegravir 合併使用；(2) emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate (Truvada[®])，與 rilpivirine

後續追蹤情形相似，因此建議者只計算藥品相關的費用。

對於建議者的經濟分析，SMC 的專家認為 SWORD 臨床試驗的結果可以支持選用 CMA 作為分析模型。然而，因為本品的臨床試驗顯示在副作用方面有較高的發生率，倘若未將這些結果納入分析，可能未能計算副作用所帶來的成本影響。建議者於後續修正版本加上副作用相關治療費用的敏感度分析，結果顯示未有太大的影響。此外須注意到的是，因現行部分抗反轉錄病毒處方採用 PAS 價格^f，倘若對照品以 PAS 價格納入分析，本品將較不具成本效益。

5. 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)、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：無設限 排除條件：無設限
Intervention	((dolutegravir AND rilpivirine) OR Juluca)
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	cost-effectiveness 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 2018 年 12 月 19 日，以 dolutegravir/rilpivirine 或 Juluca 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表六。

(2) 搜尋結果

依據前述搜尋策略，於 Embase 尋獲 1 篇符合 PICOS 的文獻。該篇文獻為加拿大的成本效益分析摘要，其相關結果已於前述 CADTH 的醫療科技評估報告部

合併使用，或合併上述成分之單一錠劑(Eviplera[®])；(3) abacavir / lamivudine (Kivexa[®])與 raltegravir 合併使用；(4) dolutegravir / abacavir / lamivudine (Triumeq[®])；(5) elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide (Genvoya[®])。

^f Triumeq[®] 以及 Genvoya[®] 於蘇格蘭皆採用用藥可近性方案，其未公開藥費相較牌價更低。

分摘要，故此處不再贅述。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一份文獻[23]，內容提及關於本品的費用分析，為西班牙的前瞻性觀察性研究。該文獻顯示，再轉換至使用本品之前，每個病人的抗反轉錄病毒藥費中位數約為\$8,358 歐元，轉換使用本品後，費用則約為\$7,693 歐元，節省約\$665 歐元。

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的統計資料[24]，截至 2018 年 11 月底止，本國籍愛滋病毒感染累積個案數為 37,759 例，其中男性為 35,710 例，女性為 2,049 例；愛滋病發病者累計 17,797 例，其中男性為 16,793 例，女性為 1,004 例。

在醫療資源利用情形方面，根據疾管署統計[25]，2015 年 1-6 月間通報存活人口數為 24,985 人，總就醫人數為 21,436 人，占存活人口數 85.8%。在就醫人口中，有服用抗愛滋病毒藥物 (highly active antiretroviral therapy, 以下簡稱 HAART) 的人數為 18,280 人，HAART 第一線藥品總費用約為 14.59 億元/半年，HAART 二線藥品費用為 678 萬元/半年。根據上述，推估我國 HAART 藥物費用約為每年 30 億元。

(二) 核價參考品之建議

本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準以及健保署代辦疾管署後天免疫缺乏症候群治療藥品品項表，建議核價參考品之考量說明如下：

Juluca[®] (dolutegravir/rilpivirine) 在 WHO ATC/DDD Index 2019 [15] 編碼為 J05AR21，屬「J05AR—Antivirals for treatment of HIV infections, combinations」一類。而其它同屬 J05AR 類，共有 24 種複方，其中有 10 種複方目前為健保所收載，分別為 zidovudine / lamivudine (J05AR01)、lamivudine / abacavir (J05AR02)、tenofovir disoproxil / emtricitabine (J05AR03)、zidovudine / lamivudine / nevirapine (J05AR05)、emtricitabine / tenofovir disoproxil / efavirenz (J05AR06)、emtricitabine / tenofovir disoproxil / rilpivirine (J05AR08)、lopinavir / ritonavir (J05AR10)、lamivudine / abacavir / dolutegravir (J05AR13)、darunavir

/ cobicistat(J05AR14)、emtricitabine / tenofovir alafenamide / elvitegravir / cobicistat (J05AR18)。上述藥品中，依據疾管署公布之 2018 年 9 月版「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」中，列為第一線推薦或替代處方，且與本案藥品同為 ART 處方組合複方，每日使用單一錠劑者，共有 4 種藥品：Triumeq[®] (lamivudine / abacavir / dolutegravir)、Genvoya[®] (emtricitabine / tenofovir alafenamide / elvitegravir / cobicistat)、Atripla[®] (emtricitabine / tenofovir disoproxil / efavirenz)、Complera[®] (emtricitabine / tenofovir disoproxil / rilpivirine)，上述藥品皆可做為本品的核價參考品。

然若考量本品係屬於合併兩單方藥品的複方製劑，且目前健保亦有收載 dolutegravir 和 rilpivirine 的單方錠劑，dolutegravir 和 rilpivirine[§]亦可為本品的核價參考品。

(三)財務影響

建議者預估本品納入健保給付後，使用本品的人數約為第一年 900 人至第五年 3,700 人，本品的年度藥費約為第一年 1.5 億元至第五年 6.2 億元，扣除取代藥品藥費以及其他醫療費用後，對於健保的財務影響約為第一年 300 萬元至第五年 1,300 萬元。有關建議者分析財務影響之相關假設說明如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品會部分取代既有的第一線推薦處方 (Triumeq[®]、Genvoya[®]、Atripla[®]、Complera[®]) 之部分市場。
2. 符合本品使用條件人數：建議者估算符合本品使用條件人數的考量如下述：
 - (1) 建議者使用疾管署公布 2013 年至 2017 年的愛滋病統計資料[24]，並以線性迴歸推估 2020 年至 2024 年愛滋病感染人數以及每年的新發人數。因本品適用於治療後病毒量穩定的病人，將愛滋病感染人數扣除每年新發人數，即為非新發的感染愛滋病人數。
 - (2) 於非新發的愛滋病患中，建議者以「90-90-90 目標」^h假設約有九成接受藥物治療。
 - (3) 接受藥物治療的病人數中，建議者以健保署公告之藥品使用量[26]計算三合一第一線處方約占 76.3%，以此假設用藥病人數。

[§] Rilpivirine 於 TFDA 的許可適應症為「適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，藉以治療先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒(HIV-1)感染且病毒量 HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL 之患者。」與本品的臨床地位略有不同，無法單用治療感染愛滋病毒患者。然而，因為本品複方成分之一為 rilpivirine，故列為核價參考品。

^h 聯合國愛滋病組織 (UNAIDS) 設立「90-90-90」目標：於 2020 年，有 90% 感染者知道自己病況，90% 知道病況者持續使用藥物治療，90% 服用藥物者達病毒量成功抑制。

- (4) 上述用藥病人數中，建議者依據市場調查結果估計治療穩定且達到病毒量抑制效果的病人數約 89%。
- (5) 建議者問卷詢問愛滋病專家於過去一年替單錠處方 (STR)ⁱ 的使用者做穩定轉換的比例，平均約為 44%。此參數具不確定性，建議者另將此參數以 $\pm 10\%$ 做敏感度分析。
3. 本品使用人數：建議者將符合本品使用條件人數乘以市占率（假設第一年約 10% 至第五年約 35%）後，預估本品納入給付後未來五年的使用人數約為第一年 900 人至第五年 3,700 人。
4. 本品年度藥費：依建議者所提出本品之建議給付價估算，預估本品納入健保給付後的本品年度藥費第一年約 1.5 億元至第五年約 6.2 億元。
5. 被取代藥品費用：建議者依據市場調查結果計算三合一處方的百分比，預估原情境下，被取代藥品的費用約為第一年 1.4 億元至第五年 6 億元。
6. 其他相關醫療費用節省：建議者依據文獻[27]及健保署醫療服務給付項目及支付標準[28]分析本品於其他相關醫療費用方面的節省（包含腎功能檢查、骨密度檢查、血脂以及 HbA1C 檢查的費用）^j。預估其它醫療費用節省約為第一年 50 萬元至第五年 220 萬元。
7. 財務影響：根據上述，建議者預估本品納入健保給付後，年度藥費約為第一年 1.5 億元至第五年 6.2 億元。扣除取代藥品藥費以及其他醫療費用後，對於健保的財務影響約為第一年 300 萬元至第五年 1,300 萬元。
8. 敏感度分析：建議者針對穩定轉換的比例做敏感度分析：
- (1) 低推估：假設穩定轉換的比例為 34%，則財務影響的結果約為第一年 230 萬元至第五年 1,000 萬元。
- (2) 高推估：假設穩定轉換的比例為 54%，則財務影響的結果約為第一年 370 萬元至第五年 1,600 萬元。

本報告認為建議者所提供之財務影響資料完整，分析架構清楚，雖有部分誤植，但不影響解讀其結果。本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論詳述於下：

1. 臨床地位：建議者認為本品僅會部分取代使用第一線推薦處方的病人，然而根據建議者所建議的健保給付條件，病人倘若未有治療失敗的經驗皆可適用本品，因此本品可用於第一線處方的所有病人（包含第一線推薦處方以及第一線替代處方）。

ⁱ 單錠處方 (Single Tablet Regimen, 亦簡稱 STR)，指一日服用一錠之複方藥物。目前台灣已納入健保給付的單錠處方有：Triumeq[®]、Genvoya[®]、Atripla[®] 以及 Complera[®]，亦皆為第一線推薦處方。

^j 建議者於檢查費用考量以下細項：(1)腎功能：若服用含有 TDF 的藥品，須一年檢測三次，其餘病人一年一次。(2)骨密度：若服用含有 TDF 的藥品，須檢測 osteocalcin 一年一次。(3)血脂：若服用含有 ABC 的藥品，須一年檢測兩次，其餘病人一年一次。(4)HbA1C：若服用含有 ABC 的藥品，須一年檢測兩次，其餘病人一年一次。

2. 符合本品使用條件人數：關於符合本品使用條件人數評論如下述：
- (1) 建議者以疾管署公告之數據估算，然而本報告搜尋該網站之結果，發現部分數字與建議者略有些微出入，但對於估算結果影響不大，因此建議者於疾病人數估算之結果可被接受。
 - (2) 針對接受藥物治療的比例，本報告依據文獻[29]，略微調低建議者之假設，以已診斷的感染者服藥率約為 84% 作為估算依據。
 - (3) 建議者認為本品只會取代使用第一線推薦處方的病人，然而以建議者所建議的給付條件而言，使用第一線替代處方的病人亦可能使用本品。本報告參考疾管署統計報告[25]，使用高效能抗愛滋病毒治療（HAART）第二線用藥的使用者於 2015 年上半年度為 71 人，相較於整體使用 HAART 治療的人數僅為少數（約 0.4%），因此本報告將 76.3% 調整成 99.6%。
 - (4) 關於用藥達穩定且達到病毒量抑制效果之比例，本報告經諮詢臨床專家意見，認為應屬合理。另外，關於穩定轉換的比例之不確定性，建議者亦有呈現敏感度分析，因此結果可被接受。
 - (5) 考量病人服藥未滿兩年之相關藥品費用由疾管署補助，兩年後則回歸健保給付[30]，以及本品適用於用藥達穩定患者此一特性，本報告假設病人最快使用本品為開始治療的第二年，且僅第二年之藥費為疾管署補助。本報告以新發人數推估由疾管署補助部份，其餘則為健保支出部分。
 - (6) 因疾管署的統計資料顯示，新發人數於 2018 年有下降之情形，然而因為下降之情形僅出現於 2018 年，對於是否成為趨勢仍屬未知，因此本報告於敏感度分析呈現倘若新發人數逐年下降之結果。
3. 本品使用人數：由於市占率可能受醫師用藥習慣及醫院進藥系統等因素之影響，具有不確認定，但本報告難以預估，暫依建議者所建議之市占率進行估算。本報告將符合本品使用條件人數之結果，暫依建議者所建議之市占率預估本品納入給付後，使用人數約為第一年 1,100 人至第五年 4,600 人。
4. 本品年度藥費：依建議者建議本品之建議給付價估算，預估本品納入給付後，本品年度藥費約為第一年 1.8 億元至第五年 7.7 億元。其中：
- (1) 由疾管署負擔的部分約為第一年 1,400 萬元至第五年 5,600 萬元。
 - (2) 由健保署負擔的部分約為第一年 1.7 億元至第五年 7.2 億元。
5. 被取代藥品費用：雖然本品可能取代第一線替代處方，但考量多錠組合藥品的使用比例會逐年下降，因此本報告被取代藥品費用僅以第一線推薦處方的價格以及個別使用比例估算被取代藥品的費用。本報告認為建議者的市調結果與本報告諮詢專家意見結果相近，即使微調被取代藥品的市占對於結果的影響亦不大，因此認為建議者的估算方式可被接受。根據上述人數以及估算方式，預估原情境下，被取代藥品的費用約為第一年 1.8 億元至第五年 7.5 億元。
6. 其他相關醫療費用節省：建議者於其他相關醫療費用節省的估算，查詢相關

仿單驗證建議者的計算應屬合理。此外，本報告考量本品的仿單建議針對肝功能監測，然而因為部分被取代藥物亦建議須監測肝功能，未計算此部分的監測費用對結果影響不大。預估本品於其他相關醫療費用可節省約第一年 60 萬元至第五年 270 萬元。

7. 財務影響：綜合上述，預估本品納入給付後，本品的年度藥費約為第一年 1.8 億元至第五年 7.7 億元。扣除取代藥品藥費以及其他醫療費用後，整體的財務影響約為第一年 400 萬元至第五年 1,600 萬元，其中：
 - (1) 對疾管署的財務影響約為第一年 35 萬元至第五年 140 萬元。
 - (2) 對健保署的財務影響約為第一年 340 萬元至第五年 1,500 萬元。
8. 敏感度分析：以下呈現調整單一參數之敏感度分析結果：
 - (1) 針對新發人數降低之敏感度分析：針對新發人數於 2018 年有下降之情形，本報告採用敏感度分析新感染愛滋人數逐漸下降對於財務影響的結果。預估人數降低之後，未來五年使用本品的人數約為第一年 1,100 人至第五年 4,500 人，本品年度藥費約為第一年 1.8 億元至第五年 7.6 億元，整體的財務影響約為第一年 400 萬元至第五年 1,600 萬元，與原情境相仿。
 - (2) 針對價格之敏感度分析：因建議者提供之建議價為加算之後的結果，因加算價格於專家會議前尚屬不確定之因素，本報告另行分析加算前之財務影響結果。倘若以未加算前之價格計算，本品納入給付的整體藥費為第一年 1.7 億元至第五年 7.3 億元。扣除取代藥品藥費以及其他醫療費用後，對於整體財務影響約為第一年節省 600 萬元至第五年節省 2,500 萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者針對本品 (Juluca[®]) 提出國內藥物經濟研究。此份建議者提出之成本效用分析部分引用國外資料，且未說明用於台灣情境的適切性，因此對於研究結果是否適用於國內情境仍有部分疑義。然而，因建議者的研究主題與設計符合建議者主張，整體資訊參考程度完整，可提供資訊幫助了解使用本品治療人類免疫不全病毒感染症的病人於健保署觀點的成本效益。
2. 回顧各國家 HTA 組織的收載建議彙整如下：
 - (1) 加拿大 CADTH：建議在降低價格的情況下收載本品。本品可作為完整治療方案，取代現行抗反轉錄病毒處方治療，用於治療感染人類免疫不全病毒且已達穩定病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 之成人病人。建議者所送交的成本效用分析顯示，本品相對現行抗反轉錄病毒處方較為節省，但同時相較於其它藥品的 QALY 亦較低，因此 CADTH 認為在本品建議給付價格之下，相較於其它比較品的成本效益具有不確定性。

- (2) 澳洲 PBAC：建議依據國家衛生法案第 100 條款的高度專業化藥品計畫的規範，將本品納入給付。本品適用於治療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持續至少六個月的人類免疫不全病毒感染症的病人。PBAC 基於建議者所送交的最低成本分析結果可接受之情況下，予以建議納入給付。
- (3) 英國 NICE：截至 2018 年 12 月 17 日止，未公布完整報告。
- (4) 蘇格蘭 SMC：同意收載本品用於治療感染人類免疫不全病毒之成人病人。病人使用本品之前需先使用其它抗反轉錄病毒處方治療達穩定病毒學抑制效果（HIV-1 RNA<50 copies/mL）至少六個月。使用本品的病人必須沒有病毒抑制失敗的病史，且對 NNRTI 或 II 無治療失敗的紀錄。此外，SMC 建議本品採用用藥可近性方案（PAS），使本品更具有成本效益。
3. 在預算影響方面，本報告認為建議者所提供之財務影響資料完整，分析架構清楚，惟部分可能使用本品的人未納入考量，因此本報告微調其架構。經調整計算後，估計納入給付後未來五年使用本品的人數約為第一年 1,100 人至第五年 4,600 人，整體年度藥費約為第一年 1.8 億元至第五年 7.7 億元，扣除取代藥品藥費以及其他醫療費用後，整體的財務影響約為第一年 400 萬元至第五年 1,600 萬元。其中：
- (1) 對疾管署的財務影響約為第一年 35 萬元至第五年 140 萬元。
- (2) 對健保署的財務影響約為第一年 340 萬元至第五年 1,500 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經 2019 年 4 月健保署藥品專家諮詢會議，健保署初步核定本品之給付價格。依據新核定健保給付價格調整財務影響估算，本品年度藥費約為第一年 1.7 億元至第五年 7.3 億元，扣除被取代藥品費用以及相關醫療費用之後，預估對健保的財務影響約為第一年節省 650 萬元至第五年節省 2,800 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 Dec 06, 2018.
2. About HIV/AIDS. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>. Accessed Dec 06, 2018.
3. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Reviews in medical virology* 2013; 23(4): 221-240.
4. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 52(6): 780-787.
5. 人類免疫缺乏病毒感染。
<https://www.cdc.gov.tw/professional/knowdisease.aspx?treeid=82ce806a312cfecc&nowtreeid=7b56e6f932b49b90&id=3013B7FC8F965336&did=651>. Accessed Dec 06, 2018.
6. 台灣愛滋病協會. 第一章: 臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療指引.
http://www.aids-care.org.tw/member/member_therapeutic.asp. Accessed Dec 03, 2018.
7. U.S.Food and Drug Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection.
<https://www.fda.gov/forpatients/illness/hivaids/treatment/ucm118915.htm>. Accessed Dec 03, 2018.
8. U.S Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV.
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/11/what-to-start>. Published 2018. Accessed Dec 03, 2018.
9. 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. *JAMA* 2018; 320(4): 379-396.
10. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. In: Recommendations for a public health approach. 2016.
11. 新聞稿：愛滋用藥大利多，六月起與先進國家齊步。
<https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=cf7f90dcbcd5718d&nowtreeid=f94e6af8daa9fc01&tid=A5A80A4E91A853EC>. Accessed Dec 07, 2018.
12. Casado JL, Monsalvo M, Rojo AM, Fontecha M, Rodriguez-Sagrado MA. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection. *Expert review of clinical pharmacology* 2018; 11(6): 561-570.

13. European AIDS Clinical Society. Guidelines version 9.1. .
http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf. Accessed Dec 03, 2018.
14. 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.
<https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=67cccd371d8dd79&tid=E101D8EABB1B7AB7>. Published 2018.
Accessed Dec 03, 2018.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AR. Accessed Dec 03, 2018.
16. 食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》.
[https://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24\)\)/H0001.aspx](https://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24))/H0001.aspx).
Accessed Dec 04, 2018.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dolutegravir / rilpivirine. <https://www.cadth.ca/search?keywords=dolutegravir%2C+rilpivirine>.
Accessed Dec 03, 2018.
18. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. DOLUTEGRAVIR with RILPIVIRINE Tablet containing dolutegravir 50 mg with rilpivirine 25 mg, Juluca®
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/dolutegravir-rilpivirine-psd-july-2018.pdf>. Accessed Dec 03, 2018.
19. The National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/commissioning-support-programme/our-work>. Accessed Dec 03, 2018.
20. Scottish Medicines Consortium. dolutegravir rilpivirine (Juluca).
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dolutegravir-rilpivirine-juluca-full-submission-smc2091/>. Accessed Dec 03, 2018.
21. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet (London, England)* 2018; 391(10123): 839-849.
22. McComsey GA, Lupo S, Parks D, et al. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS (London, England)* 2018; 32(4): 477-485.
23. Revuelta-Herrero JL, Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Alonso R, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Saez M. Effectiveness, Safety, and Costs of a Treatment Switch to Dolutegravir Plus Rilpivirine Dual Therapy in Treatment-Experienced HIV Patients. *The Annals of pharmacotherapy* 2018; 52(1): 11-18.
24. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋病統計資料.
<https://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=2f13020f8a921ccb>. Accessed Dec 22, 2018.

25. 衛生福利部疾病管制署. 衛生福利部疾病管制署 104 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/professional/programresultinfo.aspx?treeid=9068acd483c71fc1&nowtreeid=3b791eacc1b5c579&tid=4B41C75B45A55F62>. Published 2015. Accessed Dec 22, 2018.
26. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品使用量分析.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Dec 22, 2018.
27. Orietta Zaniolo MP, Paolo Bonfanti, Marco Borderi, Massimo Medaglia.
First-line HIV treatment: evaluation of backbone choice and its budget impact.
Farmeconomia Health economics and therapeutic pathways 2013: 75-87.
28. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準.
http://www.nhi.gov.tw/query/query2.aspx?menu=20&menu_id=710&webdata_id=3633&WD_ID=900. Accessed Dec 22, 2018.
29. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋防治第六期五年計畫.
<http://117.56.91.94/KMPublic/readdocument.aspx?documentId=278800>.
Accessed Dec 22 2018.
30. 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 Dec 22, 2018.

附錄

附錄表一 抗反轉錄病毒藥品分類-多種類別之組合藥品 (Multi-class Combination Products)

分類	藥品
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) * 、 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。

附錄表二 U.S. FDA 核准之抗愛滋病毒治療 (anti-retroviral therapy, ART) 藥品[7]

類別	商品名 (brand name)	學名 (generic name)
融合抑制劑 (fusion inhibitor, FI)	Fuzeon	Enfuvirtide (T-20)
核苷反轉錄酶抑制劑 (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI)	Combivir	Lamivudine (3TC) and zidovudine (ZDV or AZT)
	Emtriva	Emtricitabine (FTC)
	Epivir	Lamivudine (3TC)
	Epzicom	Abacavir / lamivudine (ABC/3TC)
	Hivid	Zalcitabine or dideoxycytidine (DDC ; no longer marketed)
	Retrovir	Zidovudine (ZDV) or azidothymidine (AZT)
	Trizivir	Abacavir / zidovudine / lamivudine (ABC / ZDV / 3TC)
	Truvada	Tenofovir disoproxil fumarate / emtricitabine (TDF / FTC)
	Videx EC	Enteric coated didanosine (ddI EC)
	Videx	Didanosine or dideoxyinosine (ddI)
	Viread	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
	Zerit	Stavudine (d4T)
Ziagen	Abacavir sulfate (ABC)	
非核苷反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)	Edurant	Rilpivirine (RPV)
	Intelence	Etravirine (ETR)
	Rescriptor	Delavirdine (DLV)
	Sustiva	Efavirenz (EFV)
	Viramune(Immediate Release)	Nevirapine (NVP)

類別	商品名 (brand name)	學名 (generic name)
	Viramune XR (Extended Release)	Nevirapine (NVP)
嵌合酶鏈轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) 或嵌合抑制劑 (integrase inhibitor, II)	Isentress	Raltegravir
	Tivicay	Dolutegravir, DTG
	Vitekta	Elvitegravir, EVG
蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor, PI)	Agenerase	Amprenavir (APV ; no longer marketed)
	Aptivus	Tipranavir (TPV)
	Crixivan	Indinavir (IDV)
	Fortovase	Saquinavir (no longer marketed)
	Invirase	Saquinavir mesylate (SQV)
	Kaletra	Lopinavir / ritonavir (LPV / RTV)
	Lexiva	Fosamprenavir Calcium (FOS-APV)
	Norvir	Ritonavir (RTV or r)
	Prezista	Darunavir (DRV)
	Reyataz	Atazanavir sulfate (ATV)
Viracept	Nelfinavir mesylate (NFV)	
CCR5 拮抗劑 (CCR5 antagonist)	Selzentry	Maraviroc (MVC)
多種類別之組合藥品 (Multi-class Combination Products)	Atripla	Efavirenz / emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate
	Complera	Emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil fumarate
	Evotaz	atazanavir sulfate / cobicistat
	Prezcobix	cobicistat / darunavir ethanolate
	Stribild	elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate

附錄表三 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[8]

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) 。

附錄表四 衛生福利部疾病管制署之抗人類免疫缺乏病毒藥品名稱對照表

簡稱	學名	商品名
TDF / FTC / EFV	Tenofovir disoproxil fumarate / Emtricitabine / Efavirenz	Atripla
TDF / FTC / RPV	Tenofovir disoproxil fumarate / Emtricitabine / Rilpivirine	Complera
ABC / 3TC / DTG	Abacavir / Lamivudine / Dolutegravir	Triumeq
TAF / FTC / EVG / Cobi	Tenofovir alafenamide / Emtricitabine / Elvitegravir / Cobicistat	Genvoya
ETR	Etravirine	Intelence
DRV	Darunavir	Prezista
DTG	Dolutegravir	Tivicay
r	Ritonavir	Norvir
c	Cobicistat	-

附錄表五 療效評估文獻搜尋記錄

PubMed		
#	Search Details	Results
1	("dolutegravir"[Supplementary Concept] OR "dolutegravir"[All Fields]) AND ("rilpivirine"[MeSH Terms] OR "rilpivirine"[All Fields])	89
Cochrane		
1	dolutegravir, rilpivirine	29 (Trials)
Embase		
1	dolutegravir, rilpivirine' OR (dolutegravir, AND ('rilpivirine'/exp OR rilpivirine))	479
2	('dolutegravir, rilpivirine' OR (dolutegravir, AND ('rilpivirine'/exp OR rilpivirine))) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	225

附錄表六 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字		篇數	篩選後 篇數
Pubmed	2018.12.19	#1	((dolutegravir) AND rilpivirine) OR Juluca	91	0
		#2	(((((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis)) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])	245,870	
		#3	#1 AND #2	4	
EMBASE	2018.12.19	#1	((dolutegravir) AND rilpivirine) OR Juluca	481	1
		#2	'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis' OR 'economic evaluation'	223,079	
		#3	#1 AND #2	27	
Cochrane	2018.12.19	#1	((dolutegravir) AND rilpivirine) OR Juluca	29	0
		#2	cost effectiveness analysis in All Text OR cost utility analysis in All Text OR cost benefit analysis in All Text OR cost minimization analysis in All Text - (Word variations have been searched)	29,322	
		#3	#1 AND #2	2	