



莫帕滋膜衣錠、莫帕滋長效注射劑、瑞卡必持續性藥效注射懸浮劑 (Vocabria、Rekambys)

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	Vocabria、Rekambys prolonged-release suspension for injection	成分	Cabotegravir、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	Vocabria 膜衣錠：每錠 30 毫克。 Vocabria 長效注射劑：每小瓶 600 毫克。 Rekambys 注射懸浮劑：每小瓶 900 毫克。		
主管機關許可適應症	<p>莫帕滋膜衣錠 30 毫克： 適用於與 rilpivirine 錠劑併用，短期（參見用法量）治療已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL）且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的類免疫不全病毒（HIV）-1 感染症，治療的目的為：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 在投予長效型（LA）cabotegravir 注射劑之前先進行口服導入治療，藉以評估對 cabotegravir 的耐受性。 • 為錯過計劃注射 cabotegravir 注射劑時間的成人進行口服治療。 <p>莫帕滋長效注射劑： 適用於與 rilpivirine 注射劑併用，治療已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL）且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人之 HIV-1 感染症。</p> <p>瑞卡必®持續性藥效注射懸浮劑 300 毫克/毫升： 適用於與 cabotegravir 注射劑併用，治療在穩定抗反轉錄病毒注射劑併用，治療在穩定抗反轉錄病毒法下已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA < 50 copies/mL）、對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人之類免疫不全病毒第 1 型病毒（HIV-1）感染症。</p>		
建議健保給付之適應症內容	建議適用藥品給付規定 10.9 抗人類免疫缺乏病毒藥品使用規定，並建議本藥品組合列於衛生福利部疾病管制署最新版「抗		

	人類免疫缺乏病毒藥物處方使用規範」之第一線推薦處方。
建議健保給付條件	■無
建議療程	併用 Vocabria 與 rilpivirine 口服錠劑每日一次，第二及第三個月分別肌肉注射 Vocabria 長效針劑 600 毫克以及 Rekambys 長效針劑 900 毫克一次，第五個月起每 2 個月肌肉注射一次 Vocabria 長效針劑 600 毫克以及 Rekambys 長效針劑 900 毫克
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	■Vocabria 膜衣錠與長效針劑無同成分（複方）健保給付藥品 ■Rekambys 有同成分健保給付藥品，藥品名為 <u>Edurant</u> ，從民國 106 年 2 月 4 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：綜合考量 WHO ATC code、藥品適應症及衛生福利部疾病管制署(以下簡稱疾管署)公告之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範，本報告認為列屬疾管署第一線推薦處方口服藥品皆可作為參考品，包含 Atripla[®] (TDF/FTC/EFV)、Delstrigo[®] (TDF/3TC/DOR)、Odefsey[®] (TAF/FTC/RPV)、Biktarvy[®] (TAF/FTC/BIC)、Triumeq[®] (ABC/3TC/DTG)、Dovato[®] (DTG/3TC)以及 Juluca[®] (DTG/RPV)。

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）

針對治療已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL）且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之 HIV-1 感染成人病人，轉換成使用本案藥品的相對療效與安全性證據，本報告共尋獲 ATLAS、FLAIR 及 ATLAS-2M 及等 3 項隨機分派活性藥物對照開放性第三期不劣性臨床試驗相關文獻。ATLAS 及 FLAIR 則同為比較 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑與口服複方抗反轉錄病毒藥物(antiretroviral therapy, ART)的病毒學抑制效果與安全性，但 ATLAS 收案對象為正在接受治療且維持病毒學抑制的 HIV-1 感染成人，FLAIR 收案對象為未曾接受過藥物治療且病毒負荷量不低於 1,000 copies/mL 的 HIV-1 感染成人。ATLAS-2M 為比較 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑以每 4 週與每 8 週頻率注射的病毒學抑制效果與安全性。3 項試驗之意向治療族群在治療第 48 週之相關療效指標結果彙整如後表，均達到試驗設計設定之不劣性標準。在安全性結果上，整體而言，長效針劑組有很高的機率發生注射部位反應，且排除注射部位反應後的不良事件發生率亦高於口服 ART 組，另外，長效針劑 4 週組與 8 週組在不良事件結果則為相近。

相關試驗之意向治療族群在第 48 週之相關療效指標結果彙整表

ATLAS 試驗	療效指標	長效針劑組 (n=308)	口服 ART 組 (n=308)	校正後百分比差值 (95% CI)
	HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL	5 (1.6%)	3 (1.0%)	0.6 (-1.2 至 2.5)
	HIV-1 RNA <50 copies/mL	285 (92.5%)	294 (95.5%)	-3.0 (-6.7 至 0.7)
FLAIR 試驗	療效指標	長效針劑組 (n=283)	口服 ART 組 (n=283)	校正後百分比差值 (95% CI)
	HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL	6 (2.1%)	7 (2.5%)	-0.4 (-2.8 至 2.1)
	HIV-1 RNA <50 copies/mL	265 (93.6%)	264 (93.3%)	0.4 (-3.7 至 4.5)
ATLAS -2M 試驗	療效指標	長效針劑 4 週組 (n=523)	長效針劑 8 週組 (n=523)	校正後百分比差值 (95% CI)
	HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL	5 (1%)	9 (2%)	0.8 (-0.6 至 2.2)
	HIV-1 RNA <50 copies/mL	489 (93%)	492 (94%)	0.8 (-2.1 至 3.7)

四、醫療倫理：雖無相關系統性收集資訊可供參考，但參考主要醫療科技評估組織評估報告彙整相關意見，包含部分病人有可能身處對 HIV 感染症病人嚴重歧視或排擠的環境，或是因為每日服藥而產生服藥焦慮，以及可能因吞嚥困難、藥物成癮、具有精神方面障礙或無家可歸等因素而難以配合每日口服藥物治療，因此長效針劑可提供病人另一種治療選擇，或許可讓病人獲得心理或生活品質的改善。

五、成本效益

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者提交一份成本效用分析，目標族群為穩定接受 ART 下已達病毒學抑制效果且未曾對 NNRTI 及 INSTI 產生抗藥性及治療失敗之 HIV-1 感染成人病人，介入策略為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，比較策略為口服 ART，模型使用決策樹與馬可夫混和模型，參考相關臨床試驗及資料推估模型參數，並假設口服 ART 與長效針劑相比具有負效用值 0.02，口服 ART 的治療配合度較低且會影響病毒量抑制結果。其基礎分析結果顯示，與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之遞增成本效用比值(Incremental cost-utility ratio, ICUR)約為 190 萬/QALY gained；另外，於敏感度分析顯示，當 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑具有 0.01 負效用值時，ICUR 約為 400 萬/QALY gained，當口服 ART 治療配合度與長效針劑相同時，則長效針劑治療之 ICUR

約為 360 萬/QALY gained。

本報告認為建議者提出成本效用分析研究設計大致合宜，且模型架構及參數設定多有說明理由，雖本報告認為建議者在效用值及治療配合度相關假設具有不確定性，但其於敏感度分析有涵蓋此等參數，故本報告認為建議者之報告提供之資訊完整。

(二) 主要醫療科技評估報告

1. 加拿大 CADTH 民國 109 年 9 月的評估報告建議收載 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，條件之一為藥物成本不超過最便宜的替代方案。
2. 澳洲 PBAC 於民國 110 年 11 月的評估報告建議在 Highly Specialised Drugs Program - Community Access 下收載 cabotegravir 錠劑和 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，其是基於與最便宜替代方案的最低成本分析結果。另外，PBAC 認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑可能改善少數感染者的治療配合度及生活品質，故給予額外加成。
3. 英國 NICE 於民國 111 年 1 月的評估報告建議在商業協議(commercial arrangement) 下收載 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，並推估成本效益比值低於 30,000 英鎊/QALY gained。

六、財務衝擊

(一) 建議者預估本案藥品組合納入給付後未來五年(民國 113 年至 117 年)使用人數約為第一年 2,030 人至第五年 5,430 人，年度藥費約為第一年 4.93 億元至第五年 12.17 億元，財務影響約為第一年 1.73 億元至第五年 3.66 億元，其中由疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元，由健保負擔之財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 3.60 億元。

(二) 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，僅在目標族群及其他藥費推估具有些微不確定性，本報告經校正後，推估本案藥品組合納入給付後未來五年使用人數約為第一年 2,030 人至第五年 5,440 人，年度藥費約為第一年 4.93 億元至第五年 12.20 億元，財務影響約為第一年 1.73 億元至第五年 3.64 億元，其中由疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元，由健保負擔之財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 3.59 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 112 年 1 月藥品專家諮詢會議初核價格更新財務影響預估，推估未來五年 cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年 2,030 人至第五年 5,440 人，cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費約為第一年 4.90 億元至第五年 12.19 億元，扣除取代藥費及其他藥費節省後，財務影響約為第一年 1.70 億元至第五年 3.63 億元；其中疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 1.62 億元至第五年 3.58 億元。

全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議後更新之財務影響評估

1. 本建議案經 112 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議提案討論，結論略以「請健保署與廠商以每月 13,200 元處方組合費用為目標重新協議，倘廠商同意前述協議還款方案後，方同意納入健保給付」。
2. 建議者於 112 年 10 月提出新財務方案及財務影響推估，其參考疾管署推估之我國 HIV 感染累計存活人數，並以 Juluca[®] 市占率假設長效針劑使用率約 2.71% 至 3.39% 進行估算，財務影響推估結果為：
 - (1) 高推估：cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年約 930 人至第五年 1,240 人，疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.04 億元至第五年 0.03 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 0.75 億元至第五年 0.86 億元。
 - (2) 低推估：cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年 910 人至第五年 1,150 人，疾管署公費負擔之財務影響約第一年 0.04 億元至第五年 0.03 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 0.74 億元至第五年 0.79 億元。
3. 本報對於建議者更新之財務影響推估主要疑慮為市占率設定，因長效針劑與現行藥物之主要差異是由每日口服轉為每 2 個月注射，以 Juluca[®] (每日口服) 預估長效針劑市占率恐不合適；故本報告另參考建議者首次送件資料設定目標族群中有 8% 至 20% 使用長效針劑，財務影響推估結果為：
 - (1) 高推估：cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年 2,000 人至第五年 5,220 人，疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.05 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 1.40 億元至第五年 3.40 億元。
 - (2) 低推估：cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年 1,970 人至第五年 4,960 人，疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.05 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 1.38 億元至第五年 3.23 億元。

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
商品名	莫帕滋膜衣錠、 莫帕滋長效注射劑、 瑞卡必持續性藥效注射懸浮劑。	抗人類免疫缺乏病毒藥品 處方使用規範—第一線 推薦處方共6項及 Juluca [®] ，見附錄1。
主成分/含量	Cabotegravir 30 毫克/錠 Cabotegravir 600 毫克/小瓶 Rilpivirine 900 毫克/小瓶	附錄 1
劑型/包裝	膜衣錠、注射用懸液劑	附錄 1
WHO/ATC 碼	Cabotegravir：J05AJ04、 Rilpivirine：J05AG05	附錄 1
主管機關許可適應症	<p>莫帕滋膜衣錠 30 毫克： 適用於與 rilpivirine 錠劑併用，短期（參見用法量）治療已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL）且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的類免疫不全病毒（HIV）-1 感染症，治療的目的為：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 在投予長效型（LA）cabotegravir 注射劑之前先進行口服導入治療，藉以評估對 cabotegravir 的耐受性。 • 為錯過計劃注射 cabotegravir 注射劑時間的成人進行口服治療。 <p>莫帕滋長效注射劑： 適用於與 rilpivirine 注射劑併用，治療已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA <50 copies/mL）且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的 HIV-1 感染症。</p> <p>瑞卡必[®]持續性藥效注射懸浮劑 300</p>	附錄 1

	毫克/毫升： 適用於與 cabotegravir 注射劑併用，治療在穩定抗反轉錄病毒注射劑併用，治療在穩定抗反轉錄病毒法下已達病毒學抑制效果（ HIV-1 RNA < 50 copies/mL ）、對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的人類免疫不全病毒第 1 型病毒（ HIV-1 ）感染症。	
健保給付條件	擬訂中	附錄 1
健保給付價	擬訂中	附錄 1
仿單建議劑量與用法	每兩月一次用法： 併用 Vocabria 與 rilpivirine 口服錠劑每日一次，持續一個月。第二個月及第三個月分別肌肉注射 Vocabria 長效針劑 600 毫克以及 Rekambys 長效針劑 900 毫克一次，第五個月起每 2 個月肌肉注射一次 Vocabria 長效針劑 600 毫克以及 Rekambys 長效針劑 900 毫克	附錄 1
療程	持續使用	附錄 1
每療程花費	擬訂中	附錄 1
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		V
其他考量因素，請說明：		
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 109 年 9 月公告，建議有條件納入給付。主要給付條件為： <ul style="list-style-type: none"> • 病毒量已獲抑制之 HIV-1 成人病人，並且每 6 個月追蹤病毒量。 • 若病人出現病毒抑制失敗、產生抗藥性、缺乏藥物耐受性或遵醫囑性則應停藥。 Cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之總藥價不應超過其他已經給付抗病毒藥物之最低總藥價。
PBAC (澳洲)	於民國 110 年 11 月公告，建議有條件納入給付。主要給付條件為： <ul style="list-style-type: none"> • 病人必須已達到病毒抑制 6 個月以上。 • 不可與其他抗反轉錄病毒藥物併用。 與廠商另有特殊價格協議。
NICE (英國)	於民國 111 年 1 月公告，建議有條件納入給付。主要給付條件為： <ul style="list-style-type: none"> • 穩定用藥之下病毒量已獲抑制之 HIV-1 成人病人。 • 無非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) 或嵌合酶鏈轉移抑制劑 (INSTI) 相關抗藥性或病毒抑制失敗病史。 廠商依商業協議供貨。

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。

【莫帕滋膜衣錠、莫帕滋長效注射劑、瑞卡必持續性藥效注射懸浮劑】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 112 年 11 月 30 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

HIV（Human Immunodeficiency Virus）即是人類免疫缺乏病毒，俗稱愛滋病毒，目前可分為兩型，HIV-1 和 HIV-2。HIV-1 是大多數國家中最主要造成愛滋病的病因，HIV-2 主要分布在西非[1-3]。HIV 病毒會破壞人體的免疫系統，特別是 CD4 細胞，又稱 T 細胞。HIV-1 和 HIV-2 兩種病毒的致病力並不相同，感染 HIV-1 後超過 90% 為接受治療的患者會因為病毒不斷破壞免疫系統，在 10 至 12 年內發病成為愛滋病（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS），此時病人會出現包括體重快速下降、持續性發燒或夜間盜汗、極度疲倦、持續一週以上的腹瀉或其他伺機性感染在內的症狀。感染 HIV-2 則往往沒有相關的病症[1-3]。目前此感染症在我國屬於第三類法定傳染病。愛滋病毒有三大傳染途徑[1]：

- 性行為傳染：與愛滋病毒感染者發生口腔、肛門、陰道等方式之性交或其他體液交換時，均有受感染的可能。
- 血液傳染：

- (1)輸進或接觸被愛滋病毒污染的血液、血液製劑。
 - (2)與感染愛滋病毒之注射藥癮者共用注射針頭、針筒或稀釋液。
 - (3)接受愛滋病毒感染者之器官移植。
- 母子垂直感染：嬰兒也會由其已感染病毒的母親在妊娠期、生產期、或因授乳而得到愛滋病毒。

高效能抗愛滋病毒治療 (highly active antiretroviral therapy, HAART；或 combination antiretroviral therapy, cART)，俗稱「雞尾酒療法」，1997 年開始正式在台灣使用[1]。可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感染相關的伺機性感染 (opportunistic infections)、腫瘤與死亡的風險，並且減少愛滋病毒的傳播。目前主要的抗反轉錄病毒藥品作用機轉與成分名如表三[4-6]：

表三、主要抗反轉錄病毒藥物之藥理機轉

作用機轉	成分名
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) *

註*我國現有許可之治療用藥

一般高效能抗愛滋病毒治療是以兩種 NRTI 為治療骨幹 (backbone)，再從

NNRTI、PI、INSTI 或其他不同抗病毒機轉的藥物（例如：CCR5 antagonist (maraviroc)）中，挑選一種藥物，搭配構成藥物組合。初次接受治療的病人要選用何種複方，需依病人各別狀況（CD4 細胞數、HIV 病毒數、是否為 HLA-B*5701 陽性、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 [4-6]。

美國疾病管制署（US-CDC）對於青少年與成人的 HIV 治療建議中，第一線治療建議包括四類，如表四[4]：

表四、美國疾病管制署之第一線治療建議

2 種 NRTI 併用 INSTI	<ul style="list-style-type: none"> • EVG/c/(TAF 或 TDF)/FTC • (TAF 或 TDF)/(FTC 或 3TC)/RAL
2 種 NRTI 併用增強型 PI ^a	<ul style="list-style-type: none"> • (DRV/c 或 DRV/r)/(TAF 或 TDF)/(FTC 或 3TC) • (ATV/c 或 ATV/r)/ (TAF 或 TDF)/(FTC 或 3TC) • (DRV/cb or DRV/r) / ABC/3TC - HLA-B*5701 陰性
2 種 NRTI 併用 NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • DOR/TDFc/3TC 或 DOR/TAFc/FTC • EFV/(TAF 或 TDF)/(FTC 或 3TC) • RPV/(TAF 或 TDF)c/FTC – 如果 HIV RNA 檢測量 <100,000 copies/mL 且 CD4 細胞數 >200 顆/mm³
病人無法使用 ABC、TAF 與 TDF 之其他治療選項	<ul style="list-style-type: none"> • DTG/3TC – 不可用於 HIV RNA 檢測量 >500,000 copies/mL 或 B 型肝炎病人 • DRV/r/RAL 每日兩次 - HIV RNA 檢測量 <100,000 copies/mL 且 CD4 細胞數 >200 顆/mm³ • DRV/r/3TC

另外 cabotegravir 併用 rilpivirine（口服或長效針劑劑型）以及 dolutegravir 併用 rilpivirine 屬於不建議作為第一線治療使用的治療選項，其原因為這兩個複方均只適用於正在接受治療且病毒量已經成功抑制的病人族群[4]。

歐洲愛滋臨床學會（European AIDS Clinical Society, EACS）建議的起始治療選項則是有五類，如表五[5]：

表五、歐洲愛滋臨床學會之起始治療建議

建議治療選項	
2 NRTI + INSTI	<ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC/DTG • TAF/FTC/BIC • TAF/FTC/DTG

^a 增強型 PI 指含有增強藥物動力劑如 ritonavir 或 cobicistat 之蛋白酶抑制劑。

	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/XTC*/DTG • TAF/FTC/RAL • TDF/XTC/RAL
NRTI + INSTI	<ul style="list-style-type: none"> • XTC/DTG
2NRTI + NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • TAF/FTC/DOR • TDF/XTC/DOR
其他治療選項	
2 NRTI + NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • TAF/FTC/EFV • TDF/XTC/EFV • TAF/FTC/RPV • TDF/XTC/RPV
2NRTI + PI/r or PI/c	<ul style="list-style-type: none"> • TAF/FTC/DRV/c⁺ • TDF/XTC/DRV/c • TAF/FTC/DRV/r • TDF/XTC/DRV/r

*XTC: 3TC 或 FTC ; +: Cobicistat

對於病毒量達到抑制^b的病人，若需要進行治療選項轉換，應符合以下種情況之一[5]：

- 現有治療的一種或多種成分產生毒性。
- 預防長期性毒性，或病人對於長期性毒性有疑慮。
- 避免與其他疾病治療產生藥物交互作用。
- 病人有懷孕的規劃。
- 年長病人以及其他心血管、代謝相關的共病。
- 簡化治療，包括降低服藥量、服藥頻次、減少飲食限制等。
- 預防 B 型肝炎。
- 強化治療強度，避免病毒出現抗藥性。
- 降低用藥花費，轉換至學名藥減輕財務負擔。

對於病毒量達到抑制的病人，且過去沒有出現抗藥性以及具有 B 型肝炎病毒免疫能力者，EACS 提出以下幾項具有大型隨機分派試驗或統合分析結果支持不會導致病毒量回升的替代治療選項[5]：

- DTG + RPV
- XTC + DTG
- XTC + DRV/b
- 長效型 CAB + RPV，每兩月注射一次

^b 連續 6 個月 HIV 病毒病毒負荷量小於 50 copies/mL。

而我國自 1997 年起提供病人免費三合一抗愛滋病毒藥物治療，目前治療經費部分前兩年是由衛生福利部疾病管制署公務預算支應，後續則由健保經費支付[1, 6]。為了兼顧財政預算及感染者的醫療權益，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」[7]方案，使用規範也隨著新的藥物引進，參考國際幾個重要的治療指引和國內預算及藥價調整情形，逐年更新。臨床醫師處方時必須遵循使用規範，若治療醫師在評估後發現感染者需使用規範中的第二線處方，則須先送疾管署審查後才得以使用[7]。

根據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，目前第一線的推薦處方包括 5 個三合一以及 1 個二合一的單錠處方(表六)，實際使用選擇需由醫師依照病人的各項狀況進行綜合評估後選擇使用[7]：

表六、「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」第一線推薦處方

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

而第一線替代處方則包括藥費低於 13,200 元/月以下含三種藥品成分之口服處方組合或藥費在 10,800 元/月以下且核准使用於初服藥者之二合一口服藥。其中轉換使用二合一口服藥(DTG/RPV, Juluca[®])不須事前審查，採事後當期審查並於下次回診檢測病毒量。第二線處方則包含藥費超過 13,200 元/月的口服處方組合[6, 7]。

感染者一旦開始服藥，必須長期規則服用抗愛滋病毒藥物，若服藥不規則，將導致血中藥物濃度不足，容易造成愛滋病毒對使用中的藥物產生抗藥性，對於同一類的其它種類藥物也可能產生交叉抗藥性。若因病毒學抑制失敗而更換藥物組合，重新達到成功抑制病毒複製的機會，會隨著抗藥的累積而逐漸下降。因此，臨床醫師和個案管理師必須提供病人足夠的用藥資訊、增加病人對於服藥種類優缺點及副作用的認識、討論並提供副作用的可能克服和處理方法，並在每次回診時，注意加強病人服用藥物的遵醫囑，如此，才能確保長期用藥的成效[3, 4, 6]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 cabotegravir (Vacabria[®]) 膜衣錠與長效注射劑以及 rilpivirine (Rekambys[®]) 持續性藥效注射懸浮劑之我國許可適應症[8-11]如表七，建議之

給付條件為「適用藥品給付規定 10.9 抗人類免疫缺乏病毒藥品使用規定，並建議本藥品組合列於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』之第一線推薦處方。」

根據 WHO ATC/DDD Index 頁面[12]查詢，本案藥品 ATC 分類碼為 J05AJ04 以及 J05AG05，分別屬於 ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE/ ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE/ DIRECT ACTING ANTIVIRALS/ Integrase inhibitors 以及 ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE/ ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE/ DIRECT ACTING ANTIVIRALS/ Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors。同屬於 Integrase inhibitor 成分者尚有其他 3 種成分，同屬於 Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors 成分者尚有其他 5 種成分，其中 doravirine、etravirine、efavirenz、nevirapine、raltegravir、elvitegravir 以及 dolutegravir 等 7 種成分已在台灣取得許可證且未註銷。

以「HIV」、「抗人類免疫缺乏病毒」、「抗人類免疫不全病毒」以及「抗反轉錄病毒」等相關關鍵字查詢衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢網頁[13]，共查到 69 個不重複品項具有抗 HIV 病毒相關適應症。配合我國治療指引與治療藥物建議[6, 7]，與本案藥品具有相近治療地位，亦即「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範—第一線推薦處方」共 6 個品項以及 Juluca[®] (RPV/DTG)，整理如表七。

表七、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
J05AJ04 Cabotegravir / J05AG05 Rilpivirine (本案藥品)	莫帕滋膜衣錠 30 毫克： 適用於與 rilpivirine 錠劑併用，短期（參見用法量）治療已達病毒學抑制效果（ HIV-1 RNA <50 copies/mL）且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的類免疫不全病毒（HIV）-1 感染症，治療的目的為： <ul style="list-style-type: none"> 在投予長效型（LA）cabotegravir 注射劑之前先進行口服導入治療，藉以評估對 cabotegravir 的耐受性。 為錯過計劃注射 	膜衣錠、懸浮注射劑	膜衣錠：30 mg 懸浮注射劑： Cabotegravir 600 mg / Rilpivirine 900 mg	擬訂中

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
	<p>cabotegravir 注射劑時間的成人進行口服治療。</p> <p>莫帕滋長效注射劑： 適用於與 rilpivirine 注射劑併用，治療已達病毒學抑制效果（ HIV-1 RNA <50 copies/mL）且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的 HIV-1 感染症。</p> <p>瑞卡必®持續性藥效注射懸浮劑 300 毫克/毫升： 適用於與 cabotegravir 注射劑併用，治療在穩定抗反轉錄病毒注射劑併用，治療在穩定抗反轉錄病毒法下已達病毒學抑制效果（ HIV-1 RNA < 50 copies/mL ）、對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的人類免疫不全病毒第 1 型病毒（ HIV-1）感染症。</p>			
J05AR06 TDF/FTC/EFV	<p>ATRIPLA 適合做為一種完整的治療配方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。</p>	膜衣錠	TDF 300mg FTC 200 mg EFV 600 mg	10.9.抗人類免疫缺乏病毒藥品使用規定： 1.限在臺灣地區確診且服藥兩年以上之病患使用。
J05AR24 TDF/3TC/DOR	<p>DELSTRIGO 為一完整治療配方，適用於治療下列感染第一型人類免疫缺乏病毒（ HIV-1）的成年病人：（1）未接受過抗反轉錄病毒療法。（2）正穩定接受抗反轉錄病毒療法、已達病毒學抑制狀態（ HIV-1 RNA <50 copies/mL）、未有治療失敗病史，且不具已知與</p>	膜衣錠	TDF 300 mg 3TC 300 mg DOR 100mg	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。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
	DELSTRIGO 中任一各別成分抗藥性相關的突變。			
J05AR08 TAF/FTC/RPV	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 emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir 的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。	膜衣錠	TAF 25 mg FTC 200mg RPV 25mg	
J05AR20 TAF/FTC/BIC	治療感染第一型人類免疫缺乏病毒(HIV-1) 且不具已知與嵌入酶抑制劑類藥品、emtricitabine 或 tenofovir 抗藥性相關突變的成人與體重至少 25 公斤的兒童病人。	膜衣錠	TAF 10 mg FTC 200 mg BIC 50 mg	
J05AR13 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	膜衣錠	ABC 600 mg 3TC 300 mg DTG 50 mg	
J05AR25 3TC/DTG	治療第一型人類免疫不全病毒(HIV-1)感染症的成人與 12 歲以上、體重至少 40 公斤青	膜衣錠	3TC 300 mg DTG 50 mg	

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
	少年，且對二種抗反轉錄病毒藥物成分不具已知或疑似抗藥性的病人。			
J05AR21 RPV/DTG	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。	膜衣錠	RPV 25 mg DTG 50 mg	符合 10.9.規定且符合以下條件： (1)現行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)對本品的兩種抗反轉錄病毒成分，皆無已知或疑似之抗藥性， (3)無罹患 B 型肝炎。

3TC, lamivudine ; ABC, abacavir ; BIC, bictegravir ; DOR, doravirine ; DTG, dolutegravir ; EFV, efavirenz ; FTC, emtricitabine ; TAF, tenofovir alafenamide ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate

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	於 2020 年 9 月 9 日公告。

(加拿大)	
PBAC (澳洲)	於 2021 年 10 月 29 日公告。
NICE (英國)	於 2022 年 1 月 5 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2021 年 10 月 11 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	-

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [14]

加拿大 CADTH 於 2020 年 9 月發布 1 份與本案藥品相關之評估報告。加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於審查結論中建議給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療已穩定達病毒學抑制效果之成人 HIV-1 感染症，給付條件如後：

- (1) 起始標準：初始使用 cabotegravir 口服錠及 rilpivirine 口服錠之病人須滿足以下條件：
 - 年齡大於等於 18 歲。
 - 病毒已被抑制，其定義為 HIV-1 核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 病毒負荷量 (viral load) 小於定量下限[◦]。
- (2) 續用標準 (renewal criteria)：開始使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療後，應每六個月評估其療效反應。具療效反應之定義為維持 HIV-1 RNA 病毒負荷量小於 50 copies/mL。
- (3) 停用標準：若病人發生以下情境，則 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療需停止：
 - HIV-1 RNA 病毒負荷量不再小於 50 copies/mL。
 - 對於合併療法中任一成分產生抗藥性。
 - 發生不良事件導致對合併療法中任一成分缺乏耐受性。
 - 對於合併療法中任一成分缺乏治療配合度。
- (4) 處方條件：病人必須由具備相關經驗的醫療從業人員照護。

[◦] 定量下限通常為 50 copies/mL。

- (5) 訂價條件：cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之總藥價，不應超過其他已被給付於治療成人 HIV-1 感染症的藥品之療程最低總藥價。

1. 建議理由

CDEC 的決議根據來自兩項第三期、開放式、多中心、隨機分派且活性藥品對照之不劣性試驗，其中 FLAIR 試驗之受試者為未接受過抗反轉錄病毒治療（antiretroviral therapy, ART）的 HIV-1 感染症病人，受試者進入試驗後先於誘導期（induction phase）使用口服 ART 使病毒負荷量降至 50 copies/mL 以下；而 ATLAS 試驗之受試者皆已穩定使用 ART。於兩項試驗中，已達病毒學上抑制的受試者會被隨機分派至 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療或續用當前之口服 ART。結果顯示，cabotegravir 併用 rilpivirine 之注射療法在第 48 週達到病毒學抑制失敗的比例^d，不劣於口服 ART。

2. 討論要點

有鑑於加拿大目前有多種口服治療選擇，CDEC 無法確定病人是否有對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之需求。儘管目前缺乏增加治療配合度的證據，CDEC 也討論到有些病人可能會偏好每個月注射的方便性，且對於每天服藥有困難之病人，每月注射治療可能會增加治療配合度。因此，CDEC 認為在藥價適當的前提下，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑或許有使用的空間。

對於此疾病需長期治療的特性及潛在的抗藥性，試驗的持續時間相對較短。

若治療配合度不夠，可能導致血中藥物濃度長期不足（suboptimal drug levels），進而增加病毒對任一成分產生抗藥性的風險，或是對其他同機轉藥物成分產生交叉抗藥性。CADTH 諮詢的臨床專家表示，上述產生抗藥性的風險可能會大於接受每日 ART 治療者，但目前並無證據支持此假設。

3. 臨床證據

依據 CADTH 評估報告，系統性文獻回顧納入 2 項研究設計相似（開放式、1:1 隨機分派、活性藥物對照、不劣性）的轉換試驗，分別為 FLAIR 試驗（N=566）及 ATLAS 試驗（N=618）。FLAIR 試驗之受試者起初皆從未接受 ART，而 ATLAS 試驗之受試者皆已穩定使用口服 ART。2 個試驗的受試者在使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療前，皆會接受口服抗反轉錄病毒藥物治療以確保達到病毒學抑制。2 個試驗皆會持續 96 至 100 週，並在第 48 週進行主要療效分析。上述證據有以下 4 點限制：開放性研究設計、採用的健康相關生活品質測量工具對於 HIV 病人的效度有限、在統計分析中缺乏次要療效指標的多重校正，以

^d HIV-1 RNA 病毒負荷量大於等於 50 copies/mL 的受試者比例。

及 48 週以上的長期數據有限。

(1) 療效指標

先前在 CADTH 評估報告中，系統性文獻回顧計畫書中已被定義，而 CDEC 針對以下項目進行討論：

- 病毒學抑制失敗 (virologic failure)：依美國食品藥物管理局定義之演算法 (snapshot algorithm)，在第 48 週 HIV-1 RNA 病毒負荷量大於等於 50 copies/mL 的受試者比例。
- 病毒學抑制及成功 (virologic suppression and success)：依 FDA 定義之演算法，在第 48 週 HIV-1 RNA 病毒負荷量小於 50 copies/mL 的受試者比例。
- 從基期起至第 48 週的 CD4+細胞計數變化。
- 7 項病人自述之健康相關生活品質分數。
 - 用以評估病人對於 HIV 的治療滿意度的 HIV 治療滿意度問卷 (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire Status, HIVTSQs) 及變更版 (Changed Version, HIVTSQc)^e。
 - 測量注射相關知覺的注射知覺問卷 (Perception of Injection, PIN)^f。
 - 慢性治療接受度問卷 (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)^g。
 - HIV/AIDS 目標生活品質工具 (HIV/AIDS Targeted Quality of Life, HAT-QoL)^h。
 - 十二項簡式健康調查量表 (12-Item Short Form Health Survey, SF-12)ⁱ。
 - 數字評分量表 (Numeric Rating Scale, NRS) 分數^j。
- 抗藥性。
- 用藥配合度。

病毒學抑制失敗在兩項試驗皆為主要療效指標，其餘為次要療效指標。其中病毒學抑制失敗、病毒學抑制、兩種病人自述之健康相關生活品質 (HIVTSQ 分數及 PIN 分數) 被納入統計檢定的階層 (statistical testing hierarchy)。

^e 有 Status 和 Changed 兩種版本，分別有 10 個及 12 個類別。分數越高，表示滿意程度越高。

^f 4 大類別共 21 個項目。分數越低表示較良好的知覺。

^g 有 7 個類別共 25 個項目組成，僅有 1 個面向在試驗中被測量。分數越高表示越好的接受度。

^h 原共有 9 個面向共 42 個項目，在 FLAIR 試驗及 ATLAS 試驗中調整為 3 個面向共 14 個項目。

ⁱ 分成生理分數及心理分數。越高的分數表示健康相關生活品質改善越多。

^j 測量注射部位疼痛之量表。

(2) 療效結果

- 病毒學抑制失敗以及維持病毒學抑制的受試者人數比例兩項指標上，長效針劑組與口服組的結果達到計畫書設定的不劣性標準，次族群分析中（出生性別、基期的 HIV-1 RNA 病毒負荷量、CD4+細胞計數）病毒學指標亦無統計顯著差異。
- 兩個治療組別從基期起至第 48 週的 CD4+細胞計數皆上升，然而試驗並未針對計數改變差異進行統計檢定。
- 總體而言，在兩個研究中的任何健康相關生活品質的分數沒有得到強力且一致的結果，且大部分的研究指標缺乏信度、效度或是回應性（responsiveness），且沒有任一指標對於 HIV-1 感染族群有建立最小重要差異值（minimal important difference）。
- 98%的注射給藥皆於 7 天的治療範圍完成，很少有錯過注射的情形。
- 抗藥性的發生率很低，兩項試驗總共有 6 例對 cabotegravir 或 rilpivirine 產生抗藥性而需緊急治療的個案。

(3) 安全性

- 長效針劑組發生不良事件的比例在 FLAIR 試驗為 94%，在 ATLAS 試驗為 95%；而於口服組發生不良事件的比例，在 FLAIR 試驗為 80%，在 ATLAS 試驗為 71%。長效針劑組有較高的不良事件發生率可部分歸因於注射部位反應（injection site reactions, ISRs），在 FLAIR 試驗的發生率為 86%，在 ATLAS 試驗為 83%。最常見的（在任何組別發生率大於 10%）AEs 為注射部位疼痛、鼻咽炎、注射部位產生團塊、頭痛、上呼吸道感染、注射部位硬化及腹瀉。
- 整體而言，沒有致命性的嚴重不良事件發生，非致命性的嚴重不良事件發生率為 4%至 6%，且組間發生的頻率相似。
- 在兩項試驗的各組因不良事件退出比例不超過 4%。
- 兩項試驗共計發生 2 例死亡案件，FLAIR 試驗有 1 例發生在開始接受 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療之前；在 ATLAS 試驗的 1 例則為口服組受試者，死因為過量使用甲基安非他命。
- 長效針劑組最常通報的不良事件為注射部位反應，超過 80%的受試者至少發生過 1 次注射部位反應事件。其中注射部位疼痛為最常被通報的注射部位反應（大於 75%），其次為注射部位產生團塊（12%至 16%）及注射部位硬化（10%至 13%）。試驗過程沒有注射部位反應被通報為嚴重不良事件，因為注射部位反應而退出試驗的比例亦很低。2 個試驗中，分別有 8%及 13%的受試者被通報精神異常（psychiatric disorders），然而組間比例相似。憂鬱症的比例在任一試驗的任一組別發生率皆不超過 2%。受試者的骨骼、腎臟及肝臟的生化指標皆維持穩定且隨著時間並沒有顯示異常的情形。

4. 其他療效議題

- Cabotegravir 口服錠之包裝為每罐 30 粒，而 FLAIR 及 ATLAS 試驗中發現，病人平均須口服 cabotegravir 及 rilpivirine 藥錠 39 天才能轉換至注射劑，因此 CDEC 指出部分病人可能會需要超過 30 天的口服導入療程。
- 由於執行合併 cabotegravir, rilpivirine 之注射療法對公共健康照護體系可能會帶來潛在財務負擔，CDEC 建議廠商應提供注射相關的贊助資金。

5. 病友團體意見

此報告透過諮詢工作坊、線上問卷、私人聯繫以及社區工作共收到五個病友團體意見：

(1) 治療現況

病友表示他們較易在早年受到發炎及非感染性共病的影響，例如腎衰竭、肝腎疾病以及心臟疾病等。標籤化、歧視以及連帶的壓力是身心健康的主要阻礙，且經常因各種不同的因素而惡化，例如獲得治療的機會、醫療專業人員照護 HIV 病人的經驗，以及資源可近性。其中居住在鄉村者、社會經濟地位較低者、外來移民、無家可歸者或是成癮者等，特別會面臨到資源分配不均的問題。病友指出，他們接受的治療通常能有效抑制病毒負荷量，並且改善健康相關的生活品質及參與日常活動的能力。每日按時服藥是個挑戰，部分可歸因於藥物疲乏 (medication fatigue)。此外，亦不乏產生治療副作用以及嘗試多種療法後仍無法達到病毒學抑制的案例。上述病友的意見，突顯了盡可能提供多樣治療選擇的重要性。

(2) 病友期待

5 個病友團體皆對每月一次注射的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑表示歡迎，認為此舉可以讓病人更有隱私權及自主決定權，期待藥丸負擔 (pill burden) 的減輕可以提升用藥配合度從而促進病毒學抑制。其中 1 個病友團體包含曾使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的病人。他們表示長效針劑的副作用較少，並且能夠投入更多工作場合或私人的社交，從而提高自信心。其他值得注意的期待包含用藥隱私，不須與食物一起服用。其中 4 個病友團體提出注射服務缺乏的擔憂，以及 cabotegravir 及 rilpivirine 給藥的問題。

(二) PBAC (澳洲) [15]

澳洲 PBAC 分別於 2021 年 3 月及 2021 年 11 月告與本案藥品相關之評估報告。2021 年 3 月的報告不建議給付本案藥品，主要考量包括證據無法說明

cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相較每日口服可透過改善焦慮或擔憂增加生活品質、以成本效益分析取代成本效用分析無法說明長效針劑的益處以及澳洲本身的治療比例很高，廠商未提出尚未被滿足的治療需求。2021 年 11 月公告的報告則為建議給付本案藥品，相關評估內容摘要如後。

1. 給付建議

委員會於 2021 年 3 月審查，但該次不建議給付，後於同年 11 月重新審查後，建議給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於已達病毒學抑制效果之成人 HIV-1 感染症，且在符合特殊協議的前提之下始予給付。

2. 病人族群與疾病

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

- 因為害怕揭露、對治療配合度感到焦慮以及社會心理負擔導致接受口服藥物治療時影響情緒以及生活品質。
- 需要改善治療配合度不佳的現況。
- 需要更多生活隱私。
- 因為吸收不佳、腸胃道異常、吞嚥困難、藥錠抗拒或認知障礙與心理健康異常等狀況需要非口服藥物的治療選項。

病友團體 National Aboriginal Community Controlled Health Organization 也提到意外揭露對於很多病人來說是真實存在的嚴重心理負擔，特別是原住民或托雷斯海峽島民可能會面對更嚴重的歧視以及社群排擠；另一個病友團體 Throne Harbour Health 則是提到神經認知障礙或有用藥問題的年長病人也可能有潛在的益處。

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

3. 相對療效與安全性

3 月的報告中，廠商設定之參考品為 dolutegravir/rilpivirine (DTG/RPV) 固定劑量複方 (fixed dose combination, FDC) 實屬合理，然而此次重新提交的報告中，將參考品修改為一群加權後的治療藥品組合，如表八所示。PBAC 不認為新的做法是合理的，因為無法辨別使用不同藥品的病人有何特徵差異。然而 PBAC

認為，有鑑於已給付的每日口服抗反轉錄病毒治療之間已建立治療相關性，表八所列之抗反轉錄病毒治療皆為相似的替代療法。

表八、複方口服藥物加權計算表

FDC 或其他複方成分	商品名	最大量之調劑價格 (2021年6月)	市場占有率*
BIC/FTC/TAF	Biktarvy [®]	\$1848.46	49%
DTG/ABC/3TC	Triumeq [®]	\$1707.84	22%
ELV/c/FTC/TAF	Genvoya [®]	\$1963.90	14%
RPV/FTC/TAF	Odefsey [®]	\$1963.90	10%
DTG/RPV	Juluca [®]	\$1732.64	3%
DTG/3TC	Dovato [®]	\$1443.34	2%
權重	-	\$1832.50	100%

*來自 2020 年 4 月至 2021 年 4 月之 PBS 醫令檔資料。

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

而病人回報結果中，HIVTSQ 的最小臨床重要差異並未定義，而且 PBAC 認為其 44 週的結果實際差異很小；長效針劑組的 SF-12 結果雖然較口服組改善略多，但無統計上顯著差異。使用 SF-6D 進行事後分析，長效針劑組相較口服組在 48 週時效用值分數差異為 0.02，有達到統計顯著差異(95% CI 0.002 至 0.035， $p=0.030$)，但 PBAC 認為這個結果來自事後分析，並且缺乏足夠證據支持這樣的結果具顯著意義或是在整體 HIV 感染者族群均適用。

安全性部分，PBAC 認為即使排除注射部位反應，長效針劑組的與藥物相關不良事件發生率仍高於口服組。整體而言，每 100 個接受長效針劑治療的病人在 48 週後，相較於口服藥物的病人大約多 75 人會發生注射部位反應，以及多 19 名病人發生非注射部位反應的治療相關不良事件。

4. 建議理由

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

- (2) PBAC 重申其同意 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑在病毒學抑制的指標和安全性，不劣於其他在藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 中須每日口服之抗反轉錄病毒治療。也相信在重新提交的報告中提供之證據足以支持其額外的好處，即為少數特定的 HIV 感染者 (例如澳大利亞土著居民和托雷斯海峽群島居民) 提供生活品質和/或用藥配合度 (adherence) 方面的附加益處，然而這些益處難以被可靠地量化。PBAC 留意到，此次報告有探討從口服 ART 轉換到長效型注射劑會獲得的效用，然而因為無法區分健康效益與其他因子 (例如便利性)，委員會並沒有接受在該成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 中，宣稱會獲得的 0.02 效用值。

(三) NICE (英國) [16]

英國 NICE 於 2022 年 1 月發布 1 份與本案藥品相關之評估報告，在廠商依照商業協議提供藥品的前提下，建議給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，做為成人 HIV-1 感染症病人的另一治療選擇，且病人須同時具備以下兩項給付條件：

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

以下摘述 NICE 之相關評估內容。

1. 建議理由

Cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑為第一個治療 HIV-1 的長效 ART 針劑組合，臨床試驗的結果顯示，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑和口服抗反轉錄病毒藥物一樣能有效將病毒負荷量維持在小於 50 copies/mL。然而對於長效型針劑與每日口服藥錠在用藥配合度方面是否存在差異，目前仍不清楚。成本效益的估計結果很可能會介於 NICE 正常可接受的英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 資源使用範圍內。基於以上理由，建議給付。

2. 參考品

廠商建議的參考品，是當達到病毒學上抑制時，最多病人會轉換的口服 ART，因為此族群是 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的潛在使用者。這些參考品被視為一個群組，而不是各自與 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑比較。委員會認為這樣的作法是合適的，因為各種口服 ART 組合被認為有相似的療效。被廠

商納入參考品群組的藥品有：

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

廠商表示參考品設定是根據市場蒐集到的藥品轉換資料，且經委員會的臨床專家確認適當。其中一位臨床專家提出 DTG/TDF/FTC 複方被排除的疑慮，因為此治療組合為英國常用處方，而廠商則解釋因為藥物毒性的考量，通常不會轉換到此治療組合。

3. 臨床證據

(1) 參考品

廠商的關鍵臨床證據來自 ATLAS、FLAIR 以及 ATLAS-2M 三個第三期開放式的不劣性隨機分派試驗。ERG 提到 ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗中，對照組的口服抗反轉錄病毒藥物可能無法完全代表在 NHS 中常會使用的藥物。廠商則解釋這兩個試驗的對照組，與目前在 NHS 會使用的藥物組合具有相似之療效，並提出 ATLAS 試驗中口服組使用的成分，與在英國能處方的藥物皆類似。在技術對談 (technical engagement) 中，1 位專業組織的代表解釋，大部分的病人會使用一個 NRTI 合併另一個 NNRTI、INSTI 或蛋白酶抑制劑，與 ATLAS 試驗中的對照組是相似的。因此委員會認為 ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗的對照組抗反轉錄病毒藥物可以外推至英格蘭現況。

(2) 療效結果

ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗的主要療效指標為第 48 週 HIV-1 RNA 大於等於 50 copies/mL 的受試者比例。根據 2 個試驗的結果，委員會認可 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑不劣於口服抗反轉錄病毒藥物，也接受 ATLAS-2M 試驗中，每兩個月注射一次 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑不劣於每個月注射的結果。

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

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

ERG 認為間接比較研究的結果並不精確，因為沒有預先定義的不劣性臨界值 (non-inferiority margins)，且不顯著並不能被解釋成具有不劣性。ERG 對間接比較研究結果的解釋為沒有證據顯示每兩個月注射的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑療效劣於口服抗反轉錄病毒藥物，亦不確定每兩個月注射的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑是否不劣於口服抗反轉錄病毒藥物。但 ERG 澄清此問題僅與措辭和詮釋有關，不是針對結果的估計，因此不影響成本效益結果。廠商主張在不劣性指引關於 ITC 方法學的內容仍在發展，目前沒有單一公認的方式。廠商認為關於相對效果的結論已在 HIV 療法的療效基礎上獲得正確的解釋。委員會認為雖 ERG 不認同廠商對於不劣性的解釋，但不影響後續成本效益分析結果。

(4) 安全性

ATLAS-2M 試驗最常被通報的不良事件為注射部位疼痛、注射部位產生團塊或硬化。大部分有注射部位反應的受試者幾乎都認為是 1 級或 2 級的輕微症狀，因不良事件退出試驗的比例在 ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗相似，分別為 3% 及 2%。

4. 其他療效相關議題

臨床專家指出，雖然 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑有較少的用藥頻率，但與穩定口服抗反轉錄病毒藥物相比，由於此藥物組合需在醫療院所給藥，病人會需要更常回診。

委員會提到，病人需穩定使用口服抗反轉錄病毒藥物且已達病毒學抑制，才適合轉換至 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，所以此治療組合或許不適合用藥配合度差的病人。廠商則表示，長效療法在其他疾病領域已看到可以提高病人用藥配合度，因此這對 HIV 似乎也是合理的。委員會認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑對於有足夠用藥配合度但對於每日服藥感到困難或是偏好注射療法的病人，是很有價值的治療選擇。

5. 病友團體意見

在某些情境下按時用藥並不容易，包含藥物相關副作用、毒性、口服途徑受到損害、社會汙名化，以及日常生活的改變。不佳的用藥配合度可能會使病人暴

露於病毒量反彈或對抗反轉錄病毒治療產生抗藥性的風險。每日持續服藥可能會使得一些病人遭到汙名化，會害怕藥錠被同住者或是在公共場合被發現，或產生消極的自我汙名、預期汙名及歧視。汙名是 HIV 感染者擁有充實和幸福生活的主要障礙，且可能會對人際互動及健康產生負面影響，有時甚至會影響用藥配合度，因為對於在他人面前服藥感到不適。綜上所述，病友團體強調，由於每天口服 ART 可能充滿挑戰，所以病人對注射治療有很大的需求。

6. 醫療平等與倫理

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

技術對談中，臨床與社區團體提到生活習慣會影響病人的治療配合度，因入監、無家或具藥物濫用習慣的病人可能無法每日按時依照用藥指示服用口服藥物，但長效針劑也可能不是用於無法容易抵達醫療院所的病人。生活習慣可能產生的影響並未呈現在送審資料中，但這些因素有被納入決策考量裡。

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

(四) 其他實證資料

5. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [17]

蘇格蘭 SMC 於 2021 年 10 月 11 日發布一份與本案藥品相關之評估報告。相關評估內容摘要如後。

A. 給付建議及理由

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

在 1 項第三期的臨床試驗中，每個月注射一次的 cabotegravir 600 mg 併用

rilpivirine 900 mg 長效針劑在病毒學抑制失敗的病人比例不劣於每個月注射一次的 cabotegravir 400 mg 併用 rilpivirine 600 mg 長效針劑。而 cabotegravir 400 mg 併用 rilpivirine 600 mg 長效針劑亦不劣於口服抗反轉錄病毒藥物。

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

B. 參考品

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

C. 相對療效的證據總結

支持每 2 個月注射一次 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的關鍵證據來自 ATLAS-2M 試驗，對照組為每個月注射 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，但此療效證據間接仰賴 FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗中，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相較於口服抗反轉錄病毒藥物的不劣性結果。

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

病人滿意度分數方面，在 FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗中，與口服組相比，長效針劑組的數值皆更高，且超過 90% 的填答病人更偏好長效針劑而不是口服療法。在 ATLAS-2M 試驗中，更多受試者偏好兩個月注射一次。

廠商另外提交以 Bucher 方法校正過的間接比較研究 (比較每 2 個月注射的長效針劑和口服治療)，將 ATLAS-2M 試驗中過去沒有接受過 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的次族群，以及 FLAIR 試驗和 ATLAS 試驗中經合併分析的長效針劑組，當作共同對照組。以下為間接比較研究評估的指標：第 48 週 HIV-1 RNA 小於 50 copies/mL 的比例、第 48 週 HIV-1 RNA 大於等於 50 copies/mL 的比例、CD4+ 細胞數與基期相比的變化、第 48 週沒有病毒學數據的比例、第 48 週因不良事件停藥的比例，以及等級 3 至 5 的不良事件 (排除注射部位反應)。結果意味著沒有證據認為每兩個月注射 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相較於口服抗反轉錄病毒藥物在上述任一指標存在差異。

D. 相對安全性的證據總結

在 ATLAS-2M 試驗中，任何治療中出現的不良事件在每 2 個月注射的組別通報比例為 91%，在每個月注射的組為 92%；嚴重不良事件在兩組分別為 5.2% 和 3.6%；因不良事件導致停藥的比例為 2.3% 和 2.5%。在治療中最常被通報的不良事件為注射部位疼痛，分別為 71% 和 69%。

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

E. 其他療效相關議題

- (a) 根據 ATLAS、FLAIR 和 ATLAS-2M 三個試驗的事後多變量分析（post hoc multivariate analyses）結果，顯示經前病毒抗藥性測試（proviral resistance testing）認定的 rilpivirine 抗藥性突變、HIV-1 A6/A1 亞型或 BMI 大於 30 mg/m² 等基期因素中，若病人具有大於 2 個因素，會增加病毒抑制失敗的風險，故應考慮先以每個月注射之療程將風險減至最小。在病人的治療經歷不完整或不確定，且過去沒有治療前（pre-treatment）抗藥性測試的結果時，若存在 BMI 大於 30 mg/m² 或 HIV-1 A6/A1 亞型的情形，需特別謹慎留意。由於廠商表示英國僅會上市每 2 個月注射的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，將不允許上述病人使用每個月注射的療程，影響劑量調整的靈活性。
- (b) ATLAS、FLAIR 和 ATLAS-2M 三個試驗的受試者族群，普遍是無症狀且沒有免疫缺乏的白種人，女性占比分別為 22%，33% 以及 28%。這些因素可能會影響試驗結果在臨床實務對 HIV-1 病人的外推性。
- (c) 由於試驗的主要療效指標在開始使用長效針劑後第 48 週評估，仍需要更長期的數據，進一步確認這種潛在終生療法的療效及安全性。
- (d) 委員會建議口服療法或許可以做為病人錯過注射時的銜接治療，然而在三個試驗中，能支持此作法的數據有限，僅有 8 位受試者採用。
- (e) 間接比較研究結果存在一些限制，包含：
 - I. 在 ATLAS-2M 試驗中僅使用從未接受過 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的次族群來平衡先前的治療。
 - II. ATLAS 試驗和 FLAIR 試驗使用的口服抗反轉錄病毒治療存在差異（FLAIR 試驗是 DTG/ABC/3TC 或 DTG 併用另外兩個 NRTIs；ATLAS 試驗為兩個 NRTIs 合併一個 INSTI, NNRTI 或 PI），且可能無法代表臨床使用的口服抗反轉錄病毒治療範圍，因此可能會限制間接比較研究結果的外推性。

III. 間接比較研究的次族群分析中，依基期使用的第 3 個活性藥物類別分層分析結果與整體結果一致，但較寬的信賴區間暗示有較大的不確定性。

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

F. 病人與照顧者參與結論

以下資訊反映 3 個病友團體（HIV Scotland、the National AIDS Trust 及 Waverley Care）的觀點：

儘管治療的進展將 HIV 轉變成一個可處理且長期的狀態，但很多病人仍持續面臨與診斷相關且身心健康不佳的情形。污名化及歧視仍普遍存在，不僅對 HIV 感染者的健康及福祉產生危害，也削弱為降低傳染所做的努力。疾病負擔對病人的日常生活影響最大。基於各種原因，以藥錠為基礎的療法可能難以遵循，包含與隱私及保密相關的難題。

Cabotegravir 將可能提供 HIV 病人一個更好的治療選擇，因為每 2 個月的治療可以幫助消除原本需要隱藏藥品的恐懼，相較原本嚴格的治療有較高自由度，使病人能配合用藥，對於有吞嚥困難或是有高藥丸負擔（high pill burden）的病人也會很有幫助。此外，它可以幫助那些無家可歸或是沒有固定住址的人獲得治療。HIV 感染者的家庭成員、照顧者及親密伴侶也可能會因此受到正面影響。也有人對回診次數增加將如何影響個人或工作提出一些擔憂。

6. 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	正在接受治療且病毒量已達穩定控制之 HIV-1 感染病人
Intervention	Cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑
Comparator	第一線 Anti HIV-1 藥物
Outcome	不限

Study design	隨機分派試驗、系統性文獻回顧、統合分析
--------------	---------------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 10 月 18 日止，以 “HIV”、“cabotegravir”、“rilpivirine” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

在 PubMed、Embase、Cochrane library 與 clinicaltrial.gov 等網站搜尋後，獲得文獻資料共 465 篇，進一步排除與本案藥品無關之研究以及重複文獻之後，共納入以 3 項三期臨床試驗研究 ATLAS、ATLAS-2M 以及 FLAIR 結果發表之文獻 9 篇。以下依照臨床試驗分別摘述研究結果。

A. ATLAS[18, 19]

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

符合條件的病人以一比一的比例隨機分派至口服組與針劑組，隨機分派亦會按照口服藥物的 NRTI 以外的第三種成分以及出生時的性別進行分層。口服組的受試者將持續使用原有的藥物治療，進入針劑組的受試者將會先接受每日一次 cabotegravir 30 毫克併用 rilpivirine 25 毫克的口服藥物導入治療，4 週後確認沒有安全性疑慮後接受 900 毫克 rilpivirine 併用 600 毫克 cabotegravir 肌肉注射，之後每 4 週進行一次 600 毫克 rilpivirine 與 400 毫克 cabotegravir 肌肉注射直到 52 週。52 週後，受試者可選擇進入延續性試驗階段，口服組的受試者也可以選擇轉換至長效針劑治療，另外所有受試者均可選擇進入 ATLAS-2M 試驗。主要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的受試者人數百分比，關鍵次要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的受試者人數百分比，其他指標包括分派分層的次族群病毒量檢測結果、病毒學抑制失敗^k的人數、病毒學抑制失敗案例中病毒的基因型與表現型、CD4+ 淋巴球計數、不良事件、實驗室檢驗異常與相關的試驗中斷。試驗另外於 22 週以及 44 週時以

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

HIV 治療滿意度問卷 (HIV treatment satisfaction questionnaire, HIVTSQs) 以及 48 週時以單題選擇長效針劑或口服治療的問題收集病人意見。此試驗為一項不劣性試驗,其檢驗標準為長效針劑組與口服組之主要療效指標差值 95%信賴區間上限少於 6%。

研究自 2016 年 10 月至 2018 年 5 月共有 618 名受試者接受隨機分派, 308 人進入長效針劑組。受試者年齡中位數為 42 歲, CD4+淋巴球計數高於 500 顆/mm³ 者佔 74%, 進入試驗前接受藥物治療的時間長度中位數為 4.3 年, 族群特徵如表九。93%受試者完成 52 週的治療, 長效針劑組中 98%的藥物注射均能在規範時間內完成, 7 人 (2%) 透過口服藥物補償錯失或延誤的注射劑量, 服用時間介於 4 天至 29 天之間。

表九、ATLAS 病人族群特徵

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

ART, 抗反轉錄病毒藥物治療

經過 48 週治療後, HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的受試者百分比在長效針劑組與口服組分別為 1.6% (5 人) 與 1.0% (3 人), 校正後差值為 0.6% (95%信賴區間[95% CI]-1.2 至 2.5); 關鍵次要療效指標 HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的受試者百分比分別為 92.5%與 95.5%, 校正後差值為 -3.0% (95% CI -6.7 至 0.7), 療效結果如表十。按試驗計畫書設計, 長效針劑達到不劣於口服藥物的療效, 分層分析亦顯示長效針劑在不同的次族群均能達到不劣於口服藥物的療效。此外, 長效針劑組中有 18 人 (5.8%) 在 48 週時的病毒量未知, 包括 11 人 (3.6%) 因死亡或其他不良事件退出試驗, 以及 7 人 (2.3%) 因其他原因退出試驗; 口服組則有 11 人 (3.6%) 未知, 因死亡或其他不良事件退出以及因其他原因退出者分別為 5 人 (1.6%) 與 6 人 (1.9%)。

表十、ATLAS 療效結果

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

長效針劑組在試驗期間共有 3 名受試者發生病毒學抑制失敗，分別發生在第 8、12 與 20 週，這 3 人都在試驗要求的注射時間內完成長效針劑注射。口服組則有 4 人發生病毒學抑制失敗。其他安全性部分，長效針劑組在口服導入期有 3 人退出試驗，進入治療維持階段後，長效針劑組與口服組分別有 95%與 71%受試者回報至少一次不良事件，若排除注射部位相關不良事件，長效針劑組的不良反應發生率為 83%。扣除掉注射部位相關不良事件，長效針劑組的嚴重不良反應包括第三級的發燒（1 人）、噁心（1 人）、腹瀉（1 人）以及頭痛（2 人）還有第四級的脂酶異常增加（1 人）。48 週時長效針劑組與口服組受試者的體重增加中位數分別為 1.8 公斤（四分位差-0.3 至 4.9）與 0.3 公斤（四分位差-1.6 至 2.5）。兩組的嚴重不良事件發生率則相近，分別有 8 人（3%）疾病惡化或死亡，另長效針劑組有 4 人因為注射部位不良事件退出試驗，4 人均回報注射部位疼痛外，2 人並回報有結節或腫脹。5 名長效針劑組與 1 名口服組的受試者有出現丙胺酸轉胺酶（ALT）上升超過 3 倍正常值上限的不良事件，其中 5 人達到需停藥的標準。安全性結果如表十一。

表十一、ATLAS 安全性結果

不良事件	所有不良事件 人數(%)		治療藥物相關不良事件 人數(%)	
	長效針劑組 (n=308)	口服組 (n=308)	長效針劑組 (n=308)	口服組 (n=308)
任何不良事件	294 (95)	220 (71)	255 (83)	8 (3)
注射部位反應以外 不良事件	264 (86)	220 (71)	88 (29)	8 (3)

	所有不良事件 人數(%)		治療藥物相關不良事件 人數(%)	
第三、四級事件	35 (11)	23 (7)	14 (5)	1 (<1)
導致退出試驗之事件	14 (5)	5 (2)	10 (3)	1 (<1)
任何嚴重不良事件	13 (4)	14 (5)	0	1 (<1)
致死不良事件	0	1 (<1)	0	0
任何注射部位反應	250 (81)	-	198 (64)	-
3 級注射部位疼痛	10 (3)	-	8 (3)	-
注射部位以外不良事件				
頭痛	34 (11)	17 (6)	11 (4)	0
腹瀉	22 (7)	15 (5)	2 (1)	0
背痛	21 (7)	10 (3)	2 (1)	0
流感樣不適	17 (6)	14 (5)	5 (2)	0
發燒	21 (7)	9 (3)	11 (4)	0
疲倦	22 (7)	6 (2)	11 (4)	0

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

ATLAS 延伸性試驗的研究指標試驗包括 HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的人數比例、免疫學指標、病毒學抑制失敗及相關基因型、不良事件及注射部位反應與因不良事件退出試驗人數等。第 52 週時共有 572 人 (長效針劑組 282 人，口服組 290 人) 完成治療維持階段，其中 322 人選擇進入 ATLAS 延伸試驗 (長效針劑組 148 人，口服轉換組 174 人)，所有進入延伸試驗的受試者均接受每 4 週一次的 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑注射。第 52 週後即選擇轉換至 ATLAS-2M 的受試者則有 243 人 (長效針劑組 132 人，口服轉換組 111 人)，延伸試驗過程中陸續轉換至 ATLAS-2M 者則有 259 人 (長效針劑組 121 人，口服轉換組 138 人)，轉換至 ATLAS-2M 的受試者接受 ATLAS 延伸試驗的時間長度中位數為 8 週 (四分位範圍 4 至 12 週)。最後共有 52 人 (長效針劑組 23 人，口服轉換組 29 人) 完成 96 週延伸試驗並納入分析。

96 週時，長效針劑組所有人均能維持病毒學抑制，口服轉換組則有 1 人病毒負荷量超過 50 copies/mL。長效針劑組和口服轉換組的 CD4+ 淋巴球顆數平均變化量則分別為 -5.7 顆/μL 以及 -33.6 顆/μL。

延伸試驗期間，口服轉換組有 5 人通報第 3 級以上不良反應 (3 起第 3 級注射部位疼痛，1 起第四級脂酶上升)。長效針劑組沒有通報與治療相關之嚴重不

良事件，但有 2 人分別因為 B 型肝炎以及恐懼退出試驗；口服轉換組則有 1 人因 2 次注射部位疼痛的不良反應退出試驗。

B. ATLAS-2M[20-22]

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

主要療效指標為比較 4 週組與 8 週組在治療 48 週時，意向分析族群中 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的人數百分比，關鍵次要療效指標為意向分析族群中 HIV-1 RNA 病毒負荷量小於 50 copies/mL 的人數百分比。其他指標包括病毒學抑制失敗案例中產生抗藥性的基因型與表現型、HIV-1 RNA 病毒負荷量與 CD4+ 淋巴球計數與變化量。不劣性標準為 4 週組與 8 週組的主要療效指標 Cochran-Mantel-Haenszel 校正百分比差值的 95% 信賴區間上限差距小於 4%；關鍵次要療效指標則為 Cochran-Mantel-Haenszel 校正百分比差值的 95% 信賴區間上限差距在 -10% 以上。探索性指標則包括依年齡、性別、身體質量指數以及過去接受過 cabotegravir/rilpivirine 治療的時間長度進行次族群分析。另外亦收集安全性指標如不良事件與實驗室檢測異常結果等。

試驗最後共有 1045 名受試者進入並接受至少一次治療，4 週組與 8 週組分別有 523 人與 522 人，受試者年齡中位數為 42.0 歲（四分位範圍 34 至 50），CD4+ 淋巴球計數中位數為 661 顆/ μ L（四分位範圍 508 至 849），從 ATLAS 試驗轉換過來的人數為 391 人（37%），其中 254 人（65%）已曾接受 cabotegravir/rilpivirine 治療超過 24 週。絕大多數的注射治療都能在試驗指定的 7 天回診時間範圍內完成（4 週組 99%，8 週組 98%），僅有 8 次回診（4 週組 7 次，8 週組 1 次）因可能超過範圍而預防性給予口服藥物，另外，無人因為未按指定時間接受注射治療導致病毒學抑制失敗。ATLAS-2M 試驗的受試者族群特徵如表十二。

表十二、ATLAS-2M 受試者族群特徵

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

未註明單位之欄位均為人(%)

48 週時，4 週組與 8 週組分別有 5 人 (1%) 與 9 人 (2%) 的 HIV-1 RNA 病毒負荷量檢測值不少於 50 copies/mL，校正百分比差值為 0.8% (95% CI -0.6 至 2.2)；HIV-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 的受試者在 4 週組與 8 週組分別為 492 人 (94%) 與 489 人 (93%)，校正百分比差值為 0.8% (95% CI -2.1 至 3.7)，兩項指標均達到研究計劃設定的不劣性範圍。此結果在研究計畫預設族群或是依研究計畫納入總人數之分析結果均無統計上顯著差異。CD4+淋巴球變化量中位數在 4 週組與 8 週組分別為-8.0 (四分位範圍-114.0 至 62.0) 與 5.0 (-74.0 至 91.0)。48 週研究期間共有 10 人出現病毒學抑制失敗事件，其中 8 人屬於 8 週組；10 人中有 7 人未曾接受 cabotegravir/rilpivirine 治療，療效結果如表十三。

表十三、ATLAS-2M 主要療效結果

	4 週組 (n=523)	8 週組 (n=522)	百分差值 (95% CI)	校正百分差值 (95% CI)
意向分析族群				
病毒負荷量不低於 50 copies/ml	5 (1%)	9 (2%)	0.8 (-0.6 至 2.2)	0.8 (-0.6 至 2.2)
病毒負荷量低於 50 copies/ml	489 (93%)	492 (94%)	0.8 (-2.2 至 3.7)	0.8 (-2.1 至 3.7)
無病毒量資料	29 (6%)	21 (4%)		
依計畫書族群				
病毒負荷量不低於 50 copies/ml	5/514 (1%)	7/516 (1%)	0.4 (-0.9 至 1.7)	0.4 (-0.9 至 1.7)
病毒負荷量低於	484 /514 (94%)	491/516 (95%)	1.0	1.0

	4 週組 (n=523)	8 週組 (n=522)	百分差值 (95% CI)	校正百分差值 (95% CI)
50 copies/ml			(-1.8 至 3.7)	(-1.7 至 3.7)
主要療效指標依是否具 CAB/RPV 注射經驗分群分析				
0 週	5/327 (2%)	5/327 (2%)	0.0 (-2.2 to 2.2)	-
1 至 24 週	0/68	3/69 (4%)	4.3 (-1.3 to 12.3)	-
24 週以上	0/128	1/126 (1%)	0.8 (-2.2 to 4.4)	-
關鍵次要療效指標依是否具 CAB/RPV 注射經驗分群分析				
0 週	300/327 (92%)	306/327 (94%)	1.8 (-2.3 to 6.0)	-
1 至 24 週	65/68 (96%)	66/69 (96%)	0.1 (-8.3 to 8.6)	-
24 週以上	124/128 (97%)	120/126 (95%)	-1.6 (-7.4 to 3.7)	-

整體而言，受試者對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑治療的耐受度很高，48 週期間實際接受過至少 1 次長效針劑注射的 1023 名受試者中，4 週組與 8 週組分別有 42 人 (8%) 與 36 人 (7%) 退出試驗，因不良事件退出試驗者分別為 13 人 (2%) 與 12 人 (2%)，因非注射部位相關不良事件退出者則為 10 人 (2%) 與 8 人 (2%)。試驗期間發生任何不良事件的人數比例在 4 週組與 8 週組分別為 482 人 (92%) 與 473 人 (91%)；排除注射部位相關事件則為 44 (84%) 與 403 人 (77%)。發生第 3 級以上不良事件的人數在 4 週組與 8 週組分別為 49 人 (9%) 與 41 人 (8%)，8 週組有 1 人於試驗期間因敗血症死亡，但研究者評估與治療無關。排除注射部位相關之不良反應，發生率最高者為鼻咽炎 (4 週組 74 人，8 週組 71 人) 以及上呼吸道感染 (4 週組 71 人，8 週組 50 人)，其他常見不良事件包括發燒、頭痛、腹瀉以及疲倦等，兩組的不良反應類型與發生人數均相近。第 3 或 4 級治療誘發之 ALT 異常增加在 4 週組有 5 人發生，8 週組為 2 人，整體安全性結果如表十四。

表十四、ATLAS-2M 主要安全性結果

	4 週組 (n=522)	8 週組 (n=523)
任何事件	482 (92)	473 (91)
任何非 ISR 事件	441 (84)	403 (77)
因不良事件退出	13 (2)	12 (2)
因非 ISR 不良事件退出	10 (2)	8 (2)

	4 週組 (n=522)	8 週組 (n=523)
因治療相關不良事件退出	11 (2)	8 (2)
因非 ISR 治療相關不良事件退出	8 (2)	5 (1)
因注射相關原因退出試驗	11/517 (2)	6/516 (1)
嚴重不良事件	19 (4)	27 (5)
非 ISR 嚴重不良事件	19 (4)	26 (5)
第 3 級以上不良事件	49 (9)	41 (8)
第 3 級以上 ISR 相關不良事件	21/517 (4)	14/516 (3)
常見非 ISR 不良事件		
鼻咽炎	74 (14)	71 (14)
上呼吸道感染	71 (14)	50 (10)
發燒	44 (8)	28 (5)
頭痛	36 (7)	35 (7)
腹瀉	37 (7)	33 (6)
背痛	29 (6)	28 (5)
疲倦	33 (6)	13 (2)

所有單位為人(%)。ISR:注射部位相關。

病人回報結果方面[22]，在 ATLAS-2M 前未曾接受過 cabotegravir 併用 rilpivirine 治療的病人族群中，4 週組的 HIVTSQs 問卷分數在第 24 週與 48 週時分別為 4.00(標準差 0.359)與 3.12(0.422);8 週組為 5.07(0.361)與 4.86(0.424)，滿意度均有統計上顯著提升。對於長效針劑治療的疼痛與注射部位反應的接受度(以 PIN 問卷呈現¹)，8 週組的受試者從第 8 週時的 67%與 81%進步到第 24 週時的 77%與 85%，4 週組則是從 69%與 82%進步到 77%與 84%，兩組對於治療疼痛與注射部位反應的接受度均很高且有顯著改善(p<0.005)，但兩組之間的比較則無統計上顯著差異。若是參考 ACCEPT 問卷，同樣可以得到 24 週與 48 週時，兩組受試者對於長效針劑治療的整體接受度相較於基期評估有統計上顯著改善，但兩組之間無統計上顯著差異。

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

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

基期相比無統計上顯著差異，兩組間比較亦無統計上顯著差異。

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

C. FLAIR[23-25]

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

所有受試者進入試驗時先接受每日一次口服 dolutegravir 50 mg、abacavir 600 mg 以及 lamivudine 300 mg 的 ART^m 治療持續 20 週。第 16 週時病毒負荷量降至 50 copies/mL 以下者以一比一的比例隨機分派至持續使用口服藥物治療或長效針劑治療至少 100 週，長效針劑組並須先接受約 4 週每日口服一次 cabotegravir 30 mg 併用 rilpivirine 25 mg 的導入治療以確定受試者可耐受此處方。4 週導入治療後受試者先接受 rilpivirine 900 mg 併用 cabotegravir 600 mg 肌肉注射，之後每 4 週肌肉注射一次 rilpivirine 600 mg 併用 cabotegravir 400 mg，若受試者無法在注射後 21 至 28 天之間接受下一次治療，可透過給予口服藥物補充錯失治療窗口的劑量。

FLAIR 試驗的主要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/ml 的受試者比例，關鍵次要療效指標為 48 週時 HIV-1 RNA 病毒負荷量少於 50 copies/ml 的受試者比例。其他指標包括病毒學抑制失敗案例、病毒學抑制失敗案例的基因型與表現型、CD4+ 淋巴球計數、不良事件、實驗室檢驗異常、

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

治療滿意度以及用藥遵醫囑性等。病人回報指標包括 HIVTSQcⁿ問卷以及單題式偏好度問卷等兩項。長效針劑組與口服組在主要療效指標的不劣性標準為兩組差異的 95%信賴區間上限小於 6%，關鍵次要療效指標則為信賴區間差距不低於 -10%。

2016 年 10 月至 2018 年 8 月間共有 566 人進入隨機分派治療階段，兩組分別納入 283 人。長效針劑組中 98% 的注射治療都能夠在規定時間窗口內完成，4 人因無法按時回診注射接受補充口服處方；口服組的用藥遵醫囑率^o則為 90%。受試者年齡中位數為 34 歲，進入試驗時有 112 人（20%）人 HIV-1 RNA 病毒負荷量高於 100,000 copies/mL，CD4+ 淋巴球計數高於 350 顆/ μ L 者 392 人（69%）。試驗期間長效針劑組與口服組分別有 4 人和 3 人發生病毒學抑制失敗，整體族群特徵如表十五。

表十五、FLAIR 受試者族群特徵

項目	長效針劑組 (n=283)	口服組 (n=283)	整體受試者 (N=566)
年齡中位數，歲(範圍)	34 (19 至 68)	34 (18 至 68)	34 (18 至 68)
女性，人(%)	63 (22)	64 (23)	127 (22)
HIV-1 RNA 濃度，人(%)			
小於 100,000 copies/ml	227 (80)	228 (80)	455 (80)
100,000 copies/ml 以上	56 (20)	55 (20)	111 (20)
CD4+ 淋巴球顆數，人(%)			
少於 350 顆/ μ L	87 (31)	87 (31)	174 (31)
350 顆/ μ L 以上	196 (69)	196 (69)	392 (69)

48 週時，長效針劑組與口服組中 HIV-1 RNA 病毒負荷量不低於 50 copies/mL 者分別有 6 人（2.1%）與 7 人（2.5%），校正百分差值為 -0.4%（95% CI -2.8 至 2.1）；HVA-1 RNA 病毒負荷量低於 50 copies/mL 者佔 93.6% 與 93.3%，校正百分差值為 0.4%（95% CI -3.7 至 4.5），均達到試驗設計時設定的不劣性標準，且預先設計的次族群分析結果亦與整體結果相近，療效結果如表十六。

表十六、FLAIR 主要療效結果

	長效針劑組 (n=283)	口服組 (n=283)	百分差 (95% CI)	校正百分差 (95% CI)
意向分析族群				
病毒負荷量 \geq 50 copies/ml	6 (2.1)	7 (2.5)	-0.4 (-2.8 至 2.1)	-0.4 (-2.8 至 2.1)

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

^o 病人自主回報，連續錯過 3 天以上視為錯失服藥窗口。

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

單位均為人(%)

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

試驗中共有 47 人退出試驗（長效針劑組 25 人，9%；口服組 22 人，8%），因不良事件退出者在長效針劑組與口服組分別為 9 人（3%）和 4 人（1%）；因肝臟相關條件中止試驗者在長效針劑組與口服組分別有 7 人（2%）和 2 人（1%），8 人為肝炎病毒感染，另 1 人為無機溶劑中毒，整體安全性結果如表十七。

表十七、FLAIR 主要安全性結果

	長效針劑組 (n=283)	口服組 (n=283)
任何事件	267 (94)	225 (80)
任何非 ISR 事件	246 (87)	225 (80)

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

所有單位為人(%)。ISR:注射部位相關。

FLAIR 試驗持續治療階段延續至第 100 週，截至 96 週時，長效針劑組與口服組分別有 244 人以及 253 人仍持續接受試驗藥物治療。主要療效指標上，長效針劑組與口服組分別均有 9 人 (3%) 發生 HIV-1 RNA 病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的事件，校正百分比差值為 0.0 (95% CI -2.9 至 2.9)；HIV-1 RNA 病毒負荷量少於 50 copies/mL 的關鍵次要療效指標在長效針劑組與口服組則分別為 254 人 (87%) 與 253 人 (89%)，校正百分比差值-2.8% (95% CI -8.2 至 2.5)。安全性指標方面包括不良事件、第 3 或 4 級不良事件、治療相關不良事件、嚴重不良事件等結果，96 週數據相較於 48 週均有微幅上升，但兩組成長幅度相近，僅長效針劑組的非注射部位反應之不良事件發生人數增加 6% (16 人)，相較於口服組增加 2% (6 人) 差距較大，但新發不良事件類型包括頭痛、發燒、疲倦、鼻炎、鼻咽喉炎等，趨勢與 48 週時的不良事件類型無特殊變化。

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

D. ATLAS 與 FLAIR 合併之病人回報結果[26]

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

縱結果。

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

兩項試驗使用 ACCEPT 問卷的治療整體接受度部分進行評估，長效針劑組與口服組的問卷基期值分別為 80.5 (SD 24.8) 與 78.8 (SD 25.3)，長效針劑組在 24 週與 48 週時的分數變化幅度分別為 8.4 與 6.8，口服組則是 3.4 與 2.0，兩組在 24 週與 48 週的變化幅度差異 (24 週：5.0，95% CI 2.4 至 7.5；48 週：6.8，95% CI 4.2 至 9.4。p<0.001) 均達統計顯著差異。但此差異與 HIVTSQ 相似，差異主要來自 ATLAS 試驗，FLAIR 試驗在 24 週與 48 週時長效針劑組對治療接收度的改變幅度雖較口服組大，但均未達統計顯著差異。

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

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

(五) 建議者提供之資料

建議者提供之資料包括 ATLAS 試驗 48 週治療結果、ATLAS-2M 試驗 48 週與延伸試驗 96 週結果，以及 FLAIR 試驗 48 週與延伸試驗 96 週和 124 週結果。以上內容已於前段內容中說明，不再於此段落重複摘述。另建議者亦提供一份針對感染科醫師與 HIV 病友進行的訪談問卷，但此問卷結果為一項未公開報告，故本報告亦不予摘錄說明。

四、療效評估結論

^p SD, standard deviation 標準差。

(一) 療效參考品

對建議者申請本案藥品莫帕滋[®]膜衣錠 30 毫克 (Vocabria[®] 30 mg film-coated tablets)、莫帕滋[®]長效注射劑 (Vocabria[®] prolonged-release suspension for injection) 以及瑞卡必[®]持續性藥效注射懸浮劑 300 毫克/毫升 (Rekambys[®] prolonged-release suspension for injection) 新增健保有條件給付「用於治療已達病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA <50 copies/mL) 且對 cabotegravir 及 rilpivirine 不具已知或疑似抗藥性之成人的 HIV-1 感染症」，在與本案申請藥品具類似許可適應症之品項中，參考主要醫療科技評估組織評議報告、健保給付適應症、臨床治療指引、抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範以及給付條件，本報告認為建議品項之療效參考品應包含抗人類免疫缺乏病毒處方使用規範第一線推薦處方之 7 項口服複方藥物，詳如附錄一。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 於 2020 年 9 月公告之評議報告，建議有條件納入給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於已達病毒學抑制之 HIV-1 感染症成人病人。給付條件包括：

- 病毒量已獲抑制之 HIV-1 成人病人，並且每 6 個月追蹤病毒量。
- 若病人出現病毒抑制失敗、產生抗藥性、缺乏藥物耐受性或遵醫囑性則應停藥。
- Cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之總藥價不應超過其他已經給付抗病毒藥物之最低總藥價。

2. 澳洲 PBAC 於 2021 年 11 月公告，建議給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於已達病毒學抑制效果之成人 HIV-1 感染症，且在符合特殊協議的前提下始予給付。

3. 英國 NICE 於 2022 年 1 月公告，有條件建議給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，做為成人 HIV-1 感染症病人的另一治療選擇，給付條件包括：

- 穩定使用 ART 且已達病毒學上抑制 (HIV-1 RNA 少於 50 copies/mL)。
- 沒有對 NNRTIs 或 INSTIs 具抗藥性的證據，或先前對這兩類藥物沒有治療失敗的經驗。
- 且給付建議必須在廠商依照商業協議供應藥物的前提下才成立。

4. 蘇格蘭 SMC 於 2021 年 10 月公告，建議給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑於成人 HIV-1 感染症，病人須穩定使用抗反轉錄病毒藥物且已達病毒學抑制，並且過去或現在沒有對 NNRTI 或 INSTI 類藥物具抗藥性或病毒抑制失敗的證據。此建議的適用前提為廠商依照具成本效益的病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）協議或更低的 PAS/定價（PAS/ list price）供應藥品。

（三）相對療效與安全性

1. ATLAS 為一項隨機分派活性藥物對照開放性的第三期不劣性臨床試驗，比較 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑與口服複方抗反轉錄病毒藥物用於正在接受治療且維持病毒學抑制的 HIV-1 感染症成人病人的病毒學抑制效果與安全性結果。608 名受試者以一比一的比例納入試驗，治療追蹤 48 週後，長效針劑組共有 5 名（1.6%）受試者發生 HIV-1 RNA 病毒負荷量超過 50 copies/mL，口服組則有 3 人（1.0%），校正後差值為 0.6（95% CI -1.2 至 2.5）；維持病毒學抑制效果的病人數在長效針劑組與口服組則分別為 285 人（92.5%）與 294 人（95.5%），兩項療效指標均達到不劣性標準，且此結果在預先設定之次族群分析亦無明顯差異。安全性方面則可發現長效針劑組有很高的機率（81%）發生注射部位反應，長效針劑組排除注射部位反應後的不適事件發生率亦高於口服組（86%：71%），但研究未進行統計檢定。此外，注射部位反應以外之常見不良事件包括頭痛、腹瀉、背痛以及流感樣不適等事件，多屬輕微且可控制之症狀。
2. ATLAS-2M 為一項隨機分派活性藥物對照開放性的第三期不劣性臨床試驗，比較 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑以每 4 週或每 8 週頻率注射用於以維持病毒學抑制的 HIV-1 感染症成人病人的病毒學抑制效果與安全性結果。4 週組與 8 週組分別有 523 與 522 名受試者，其中 254 人已接受過長效針劑治療 24 週以上。追蹤 48 週結果顯示，4 週組與 8 週組發生 HIV-1 RNA 病毒負荷量超過 50 copies/mL 的人數比例分別為 5 人（1%）與 9 人（2%），校正後的百分比差異為 0.8（95% CI -0.6 至 2.2）；維持病毒學抑制效果的病人數則分別為 489 人（93%）與 492 人（94%），校正後百分差為 0.8%（95% CI -2.1 至 3.7），均達到不劣性標準。安全性方面 4 週組與 8 週組在任何不良事件、排除注射部位反應之不良事件、因不良事件退出試驗以及嚴重不良事件發生率等數據均無顯著差異，不良事件之類型亦相近，包括鼻咽炎、上呼吸道感染、發燒、頭痛以及腹瀉等。
3. FLAIR 為一項隨機分派活性藥物對照開放性的第三期不劣性臨床試驗，比較 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑與口服抗反轉錄病毒藥物用於未曾接受過藥物治療，且病毒負荷量不低於 1,000 copies/mL 的 HIV-1 感染症成人病人的病毒學抑制效果與安全性結果。共 566 名受試者以一比一的比例隨機

分派至長效針劑組與口服組，48 週的追蹤結果顯示長效針劑組與口服組的意向分析族群結果顯示病毒負荷量不低於 50 copies/mL 的人數比例分別為 6 人 (2.1%) 與 7 人 (2.5%)，校正後百分差為-0.4 (-2.8 至 2.1)；病毒負荷量低於 50 copies/mL 的人數比例則為 265 人 (93.6%) 以及 264 人 (93.3%)，校正後差值為 0.4 (-37 至 4.5)，均達到不劣性標準，次族群分析結果亦無差異。安全性方面，排除注射部位反應後，長效針劑組與口服組的不良事件發生率為 87% 與 80%，第 3 級以上不良事件發生率為 8% 與 4%，常見非注射部位反應不良事件包括鼻咽癌；頭痛、上呼吸道感染與腹瀉等。

4. ATLAS、ATLAS-2M 以及 FLAIR 試驗在追蹤至 96 週時，均可見病毒負荷量不少於 50 copies/mL 的人數以及發生不良事件的人數微幅上升，但長效針劑組與口服組，或是每 8 週施打組與每 4 週施打組的比較結果仍維持在不劣性標準範圍內。
5. 病人回報結果部分，ATLAS-2M 受試者中，受試者在 48 週時對治療滿意度 (HIVTSQ 問卷) 或是注射部位反應的接受度 (PIN 問卷) 相較於基期均有顯著改善，但兩組間的基期結果、48 週結果與改善幅度均無統計顯著差異。研究者另將 ATLAS 與 FLAIR 試驗的結果進行合併分析，結果顯示長效針劑組的治療滿意度 (HIVTSQ 問卷 ACCEPT 問卷) 以及注射部位反應接受度 (PIN 問卷) 的 48 週追蹤相較於口服組改善幅度均達統計顯著。但是進一步細分則可發現主要的改善幅度來自 ALTAS 試驗，FLAIR 的兩組受試者對治療滿意度與注射部位反應接受度不論基期數據或改善幅度均無顯著差異。評估整體生活品質的 SF-12 問卷則無統計上顯著差異。

(四) 醫療倫理

本報告搜尋電子資料庫與公開資料未獲得系統性整理的醫療倫理報告。但是主要醫療科技評估組織的報告中提到以下幾點包括：

- HIV 感染仍是一種帶有汙名歧視的感染症，部分病人有可能身處對 HIV 感染症病人嚴重歧視甚至可能社會排擠的環境，或是病人因為每日服藥而產生服藥焦慮。這一類病人或許可以透過長效針劑治療獲得心理或生活品質的改善，但是這種情境的效益可能難以量化。
- 目前的治療選項均為口服藥物，部分病人可能因為吞嚥困難、藥物成癮、具有精神方面障礙或無家可歸而難以配合每日口服藥物治療，進而需要口服以外的長效治療選項，但這樣的病人族群難以量化評估，或已納入整體給付決策考量。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，相關內容及評論摘要如後。

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提交一份成本效用分析(cost-utility analysis, CUA)，目標族群為接受穩定 ART 下已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)，且未曾對 NNRTI 及 INSTI 產生抗藥性及治療失敗之成人 HIV-1 感染症。介入策略為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，比較策略為口服 ART[†]。研究採用健保署觀點，模型使用決策樹與馬可夫混和模型，決策樹用於推進行 ART 治療進程(包括第一線 ART、後續治療、救援治療)，並反應停止治療原因(病毒學或非病毒學)。病人開始治療後進入馬可夫模型，健康狀態包括 HIV-1 病毒負荷量、CD4+細胞計數、死亡。研究另納入 HIV 病毒傳播參數，設定未達病毒學抑制效果期間才可能傳染他人。研究分析期間為 60 年，循環週期為 1 個月，成本及健康結果以 3%折現。介入策略的療效參數來自 ATLAS-2M 臨床試驗，比較策略之療效則假設與介入策略相同。效用值來自 ALTAS 及 FLAIR 臨床試驗的 SF-12 數據，利用文獻將其轉換為 SF-6D 效用值，並根據分析結果設定口服 ART 有 0.02 負效用。成本參數包括藥費成本、後續治療費用、其他醫療成本(如給藥費用、注射部位反應治療費用、伺機性感染處置費用、門急診費用、伺機性感染預防費用、臨終照護費用等)。研究以遞增成本效用比值(Incremental cost-utility ratio, ICUR)呈現分析結果，基礎分析顯示與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之 ICUR 值約為 190 萬/QALY gained[‡]，在願付值(willingness to pay, WTP)約為新台幣 250 萬元(台灣 3 倍人均 GDP)的閾值下，為具有成本效益之選擇。

2. 查驗中心評論

對於建議者所提出之國內藥物經濟學研究，研究設計大致合宜且模型架構及參數設定多有說明理由，然而研究對於比較策略口服 ART 之負效用值及治療配合度(adherence)較低之假設，本報告認為並未提供充分證據支持，且使成本效益估計結果有利於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，研究之單因子敏感度分析即顯示將此兩項參數調整後，可能將 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑具有成本效益之結果轉變為不具有成本效益，說明如下。

[†] 疾管署之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(包括 Atripla[®]、Triumeq[®]、Odefsey[®]、Biktarvy[®])及 Juluca[®]。

[‡] QALY(Quality-adjusted life year)：經健康生活品質校正生命年。

- (1) 口服 ART 之負效用：相對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，研究根據 SF-6D 分析結果設定口服 ART 有 0.02 負效用，然而 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相對於口服 ART 的 SF-6D 效用值，會因採用平均值或中位數而使相對優劣結果不同，例如研究參考 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑於第 24、48 週的 SF-6D 平均效用值相較口服 ART 多 0.02 進行設定，然而以中位數而言，口服 ART 的 SF-6D 效用值於各評估時間點(基礎期、24 週、48 週)均高於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，且相對於基礎期，兩者的 SF-6D 效用值中位數在治療第 24、48 週並未改變。在介入策略及比較策略的療效(病毒學抑制效果及 CD4+細胞計數變化)假設相同下，口服 ART 之負效用值預期為影響 QALY 估計之重要參數之一。單因子敏感度分析即顯示當 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑給予 0.01 負效用值時，ICUR 值約為 400 萬/QALY gained (參數按基礎分析設定且未納入 HIV 病毒傳播參數^v時，ICUR 值約為 240 萬/QALY gained)。
- (2) 治療配合度：相對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，模型設定口服 ART 的治療配合度較低，又治療配合度會影響病毒量抑制結果，在兩者療效(病毒學抑制效果及 CD4+細胞計數變化)假設相同下，此為影響 QALY 估計之重要參數之一。單因子敏感度分析顯示當兩者治療配合度設定相同時，ICUR 值約為 360 萬/QALY gained (參數按基礎分析設定且未納入 HIV 病毒傳播參數時，ICUR 值約為 240 萬/QALY gained)。

(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 (加拿大)	2020 年 9 月 9 日。
PBAC (澳洲)	2021 年 3 月、2021 年 11 月。
NICE (英國)	2022 年 1 月 5 日。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2021 年 10 月 11 日。

^v 模型設定未達病毒抑制效果(HIV-1 RNA > 50 copies/mL)期間才可能傳染他人，處於病毒高負荷量之時間合併傳播風險(基於風險行為)以估計 HIV 傳播的個案數。由於基礎分析結果為相對於介入策略，比較策略的 HIV 傳播個案較多，故未納入 HIV 病毒傳播參數時，ICUR 值會變高。

電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一項成本效用研究。

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)

CADTH 於 2020 年 9 月發布一份評估報告[14]，加拿大藥物專家委員會 (CADTH Canadian Drug Expert Review Committee, CDEC)建議收載 cabotegravir 併用 rilpivirine 於已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA< 50 copies/mL)之成人 HIV-1 感染者，且須滿足相關條件，包括每 6 個月評估一次 cabotegravir 併用 rilpivirine 治療反應；如出現病毒學抑制失敗、對任一成分產生抗藥性、不良事件導致對任一成分缺乏耐受性，或缺乏治療配合度須停藥。另外，cabotegravir 併用 rilpivirine 費用不應超過治療成人 HIV-1 之最低成本替代方案的總藥物計畫成本。

廠商提交一份成本效用分析，介入策略為 cabotegravir 併用 rilpivirine (包含口服導入與後續注射)，比較策略為口服 ART 組合，目標族群為已達病毒學抑制效果的成人 HIV-1 感染者。模型採用馬可夫混合決策樹模型，以加拿大公費醫療保健系統(Canadian publicly funded health care payer)為評估觀點，評估期間為終生(約 60 年)，健康狀態根據病毒負荷量、CD4+T 細胞計數和治療線別定義，並允許病人在進入救援治療(salvage therapy)前最多可再接受二線 ART 治療，進入救援治療後則維持至死亡。療效數據來自 ATLAS 和 FLAIR 試驗。由於廠商提交的模型採用 350 次迭代(iterations)並不穩定，CADTH 校正為 5000 次後，cabotegravir 併用 rilpivirine 相較於口服 ART 的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)為 6,815 元加幣/QALY gained。

CADTH 認為廠商提交的經濟分析具有幾個主要限制。首先，經濟分析是將口服 ART 藥品整合作為一個比較策略，cabotegravir 併用 rilpivirine 相對於個別口服 ART 藥品的成本效益尚不清楚。第二，廠商假設只有口服 ART 的治療配合度降低，進而減少病毒負荷量抑制，並增加病毒負荷量反彈的可能性，但目前缺乏臨床證據支持這些假設。第三，cabotegravir 併用 rilpivirine 的治療反應持續時間尚不清楚，其長期的成本效益具不確定性。第四，廠商使用 CD4+T 細胞計數模擬 HIV 相關的疾病進展，但與病毒負荷量相比，CD4+T 細胞計數並不被認為是準確的預後標記。第五，經濟模型無法反映個人的 HIV 治療特性，並可能高估 cabotegravir 併用 rilpivirine 可節省之成本。第六，未納入 cabotegravir 併用 rilpivirine 的潛在注射成本，可能低估其總成本。

CADTH 重新進行分析，並假設 cabotegravir 併用 rilpivirine 與口服 ART 的治療配合度沒有差異。校正後評估結果顯示，與口服 ART 相比，cabotegravir 併

用 rilpivirine 之成本較低，QALYs 也較低；口服 ART 相較於 cabotegravir 併用 rilpivirine 的 ICER 值為 37,501 加幣/QALY gained。然而由於 CADTH 無法處理模型結構和 cabotegravir 併用 rilpivirine 在模型評估期間內病毒抑制的長期療效等限制；以及 cabotegravir 併用 rilpivirine 與常用的個別第一線治療方案相比，其成本效益尚不清楚，又模型中缺乏 cabotegravir 與 rilpivirine 注射相關的潛在成本資訊，使估計結果具有高度不確定性。

2. PBAC (澳洲)

PBAC 於 2021 年 3 月^w、11 月分別召開會議。2021 年 11 月會議建議在 Highly Specialised Drugs Program - Community Access 安排下，收載 cabotegravir 錠劑和 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於治療 HIV-1 成人；此建議是基於與成本最低之替代方案的最低成本分析(cost-minimized)下，成本效益是可接受的。然而，PBAC 認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑有額外效益以給予額外費用 (premium)^x [15]。

廠商提交一份階層式 (stepped) 成本效用分析，評估原本穩定使用口服 ART 後改用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的病人，相較於繼續採用口服 ART 者之成本效益。口服 ART^y 根據不同市占率加權計算。模型使用決策樹，從 1,000 名穩定口服 ART 的病人開始，後續可選擇轉換為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑或繼續使用口服 ART，健康狀態僅分為存活與死亡。對於改用長效針劑者，納入 cabotegravir 和 rilpivirine 的口服導入費用、負荷劑量 (loading dose)，及相較於口服 ART 所增加的注射費用。Cabotegravir 併用 rilpivirine 的停止治療情形來自 ATLAS-2M 試驗的退出率，停藥後假設改用口服 ART；使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 時，模型設定每個週期可增加 0.02 效用值，效用值以 ATLAS 與 FLAIR 試驗的 SF-12 數據轉換為 SF-6D。而口服 ART 組則沒有停止治療情形，僅有活著接受治療或死亡狀態。另外，對於停用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑並轉為口服 ART 者，效用值未進行調整。

PBAC 對於廠商的經濟評估提出了以下評論：

廠商使用之效用值是將 FLAIR 和 ATLAS 試驗之 SF-12 數據轉換為 SF-6D，

^w 於 2021 年 3 月會議，PBAC 考量目前證據無法支持 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑可提供生活品質優勢、降低每日口服治療相關之焦慮，或害怕意外揭露 HIV 感染之結論，並且認為經濟分析 (cost-benefit analysis, CBA) 並無法對決議提供相關資訊，故決議不建議收載 [27]。

^x 雖然長效針劑於 HIV 可能提供少數病人一些生活品質及治療配合度效益，但效益程度難以量化且增加效用值之主張亦不可靠，並且提供的 CUA 無法對決議提供相關資訊。然而，PBAC 基於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑可能改善少數 HIV 感染者的治療配合度及生活品質，相對於成本最低的替代方案 (Dovato[®]) 提供不超過某比率 (機密資料) 的價格優勢是可接受的，PBAC 亦認為廠商提出 cabotegravir 口服錠劑與 dolutegravir 相同價格是合理的。

^y 包含：TAF/FTC/BIC (Biktarvy[®])、ABC/3TC/DTG (Triumeq[®])、EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®])、TAF/FTC/RPV (Odefsey[®])、DTG/RPV (Juluca[®]) 及 DTG/3TC (Dovato[®])。

經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)表示雖有證據表明 HIV 病人的標籤化(stigma)和生活品質具相關性，然 FLAIR 和 ATLAS 試驗並未測量標籤化及其是否會因使用長效針劑而減少，且 cabotegravir 和 rilpivirine 增加的 0.02 效用值是代表偏好長效針劑的次族群。另外，EVA-29155 報告^z發現，與長效針劑相關的生活品質潛在好處可能是因給藥排程的方便性，而非標籤化或情感問題，或治療配合度之益處，該報告亦顯示長效針劑與口服 ART 的平均效用值未達統計顯著差異，不支持兩者間存在效用差異。ESC 認為根據偏好呈現效用差異並不合適，且可能有多種原因導致 HIV 感染者難以按處方服藥，並認為不太可能清楚定義及歸因 cabotegravir 和 rilpivirine 長效針劑增加之效用。

在 cabotegravir 併用 rilpivirine 提出之價格合併注射費，其每 2 個月的成本低於 ART 加權費用，以及 cabotegravir 和 rilpivirine 有效用益處之假設下，廠商重新提交的結果顯示相較於口服 ART，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑是具優勢之選擇(成本較低且效用較高)，然模型對給藥頻率改為兩個月一次^{aa}和模型評估期間很敏感，因此 ICER 可能沒有那麼樂觀。另根據單因子敏感度分析結果，影響主要的因素為比較品的假設(是否使用最便宜替代方案)及假設增加之效用值，使結果具不確定性，可能偏差並有利於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑。

3. NICE (英國)

NICE 於 2022 年 1 月發佈一份醫療科技評估報告[16]，建議在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品下，給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 於穩定使用 ART 並達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)，且過去對 NNRTI 或 INSTI 沒有抗藥性及治療失敗的成人 HIV-1 感染者。NICE 建議給付的理由為 cabotegravir 併用 rilpivirine 是第一個可用於 HIV-1 的 ART 長效針劑，臨床試驗結果顯示 cabotegravir 併用 rilpivirine 的病毒學抑制效果與口服 ART 相當。目前尚不清楚長效針劑和每日口服錠劑的治療配合度是否有差異，但 cabotegravir 併用 rilpivirine 的成本效益估計是 NICE 認為在可接受的英國國民健康服務(National Health Service, NHS)資源使用範圍內。

廠商提交一份經濟模型，設定以 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑作為介入策略，將口服 ART 視為一組作為比較策略^{bb}，透過馬可夫混合決策樹模型執行分析。目標族群為 HIV 感染者，其具有治療失敗之風險，或達到或維持病毒學抑制，或是出現不良事件而導致產生抗藥性或停止治療。決策樹用於模擬治療線別轉換，且轉換治療原因又區分是否與病毒學有關。臨床療效之數據來源為

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

^{aa} 所有病人均每 2 個月治療一次，或部分病人會每 8 週治療一次，仍具有不確定性。

^{bb} 包括：FTC/TAF, DTG, FTC/TAF, RAL, ABC/3TC/DTG, DTG/3TC, DTG/RPV, TAF/FTC/BIC, DOR/3TC/TDF, DRV/COBI/TAF/FTC, TAF/FTC/RPV。

ATLAS-2M 試驗，包括病毒抑制反應(HIV-1 RNA <50 copies/mL)、免疫反應(CD4+細胞計數增加)。模型設定介入策略與比較策略的療效相同，但在治療配合度與效用值則有差異，模型之治療配合度降低會轉換為每月有較高的病毒反彈及換藥比率。效用值則由 ATLAS 和 FLAIR 臨床試驗中的 SF-12 數據轉換 SF-6 之數據而得。

NICE 認為廠商所提交的模型有以下幾項議題：

委員會認為廠商將臨床試驗數據做為模型中 cabotegravir 併用 rilpivirine 之治療配合度，但假設口服 ART 的治療配合度比率低於試驗數據是有問題的。又臨床專家強調，使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 者也可能難以堅持配合用藥，又其兩次給藥的間隔更長，相較於錯過口服錠劑的病人，錯過注射者發生抗藥性和病毒學失敗的風險更高，然而此情形並未考慮進模型中。委員會亦表示兩組治療配合度假設的差異會於模型中獲得不同的生命年，在目前口服 ART 治療成功率很高之下，使用 cabotegravir 併用 rilpivirine 注射劑者較口服 ART 的病人會活得更久並不實際。雖然委員會理解取得治療配合度數據的困難，但並未有任何證據證明兩組存在差異，因此委員會結論認為模型不應降低口服 ART 的治療配合度。

廠商將 ATLAS 及 FLAIR 試驗中的 SF-12 數據轉換為 SF-6 作為效用值，並得到 cabotegravir 併用 rilpivirine 具有效用值優勢。實證資料審查小組(Evidence Review Group, ERG)表示儘管 cabotegravir 併用 rilpivirine 相對於口服 ART 的效用僅有小優勢，但模型設定只要接受治療，效用優勢就會持續發生，故對結果有很大影響。委員會認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 可能有效用上的優勢，因擔心標籤化問題和 HIV 狀態被揭露者可能會較重視此治療方案，且其可減少每日服藥的負擔，然而廠商設定 cabotegravir 併用 rilpivirine 的效用優勢仍存在不確定性。

臨床專家指出目前 NHS 尚未設置提供 ART 長效針劑之肌肉注射服務，並強調相對於口服 ART，cabotegravir 併用 rilpivirine 可能增加就診頻率。社區專家 (community expert)則強調增加就診頻率有其優缺點，更常就診通常表示有更多機會引導病人至地方支持服務(local support services)。另外，臨床專家表示有其他與 cabotegravir 併用 rilpivirine 相關的成本，包括對錯過注射者提供口服過渡治療 (oral bridging therapy)以維持病毒抑制。

由於每日口服錠劑的替代治療及標籤化相關議題之未滿足需求，而在商業協議之下，委員會同意 ICER 值可至 20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained。當採用委員會建議，未降低口服 ART 的治療配合度時，成本效益估計結果仍低於 30,000 英鎊/QALY gained，雖仍有些不確定性，但成本效益估計不太可能超過可接受範圍之最大值，故委員會認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 用於治療 HIV-1 在 NHS 應是具有成本效益的治療選項。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2021 年 10 月發布一份評估報告[17]，建議僅在 NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) 下提供的成本效益結果或是 PAS/支付價相同或更低的條件下，給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於穩定使用 ART 並達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)，且未對 NNRTI 或 INSTI 有抗藥性及治療失敗的成人 HIV-1 感染者。

廠商提交一份成本效用分析，設定以 cabotegravir 併用 rilpivirine 注射劑作為介入策略，比較策略包括九種口服 ART^{cc}。目標族群為穩定使用 ART 並達病毒學抑制效果的 HIV-1 感染成人。廠商透過馬可夫混合決策樹模型決定病毒學抑制狀態，並於馬可夫模型中以 CD4+細胞計數區分為五種健康狀態，以及一個傳播模組(transmissions module)假設病毒學未受抑制者能傳播病毒，並以死亡作為吸收狀態(absorbing state)，評估期間為 80 年，循環週期為一個月。病人接受治療直到因病毒學(治療失敗轉換)或非病毒學(穩定轉換)原因而停藥，第一線治療停藥後，模擬後續口服 ART 至多至 3 個治療線別。雖然模型開始所有治療療效假設相同，但口服 ART 的治療配合度較低使療效調整為 0.73。效用值採用 SF-6D，並且模型針對比較策略設定負效用。成本包括藥費、cabotegravir 併用 rilpivirine 的注射及治療注射部位反應相關的成本、其他不良事件治療成本、HIV 特定成本(包括伺機性感染治療費用)、HIV 傳播成本、ART 後續治療費用和臨終照護費用。基礎分析(考量 PAS 機密性，所有治療均採支付價)顯示，cabotegravir 併用 rilpivirine 相較於口服 ART 之 ICER 值為 21,396 元英鎊/QALY gained。廠商在要求下亦提交一份最低成本分析(cost-minimisation analysis, CMA)。由於公司對商業機密的要求，SMC 無法以 PAS 或支付價公佈這些結果。

SMC 針對其分析提出的主要問題如下：

模型中因治療配合度調整口服 ART 的療效可能並不恰當，且 cabotegravir 併用 rilpivirine 的相關生活品質增加也具不確定性。SMC 諮詢的臨床專家指出，治療配合度的微小差異不一定會對療效產生負面影響，且廠商引用的治療配合度來自 2011 年發表之研究而可能過時。由於感染者需要達病毒學抑制且無抗藥史才可使用 cabotegravir 併用 rilpivirine，可能表明這些感染者可能沒有治療配合度的問題。此外，部分臨床專家表示對口服 ART 的療效調整亦導致 cabotegravir 併用 rilpivirine 組的存活率小幅提高，然而在試驗數據中沒有任何存活效益的跡象(因追蹤時間較短)。當不納入用藥配合度差異，情境分析顯示 ICER 值上升為

^{cc} 包括：ABC/3TC/DTG (Triumeq[®])、TAF/FTC/BIC (Biktarvy[®])、EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®])、DRV/COBI/TAF/FTC (Symtuza[®])、TAF/FTC/RPV (Odefsey[®])、DTG/3TC (Dovato[®])、DTG/ RPV (Juluca[®])、FTC/ TAF, DTG (Descovy[®], Tivicay[®])、FTC/ TAF, RAL (Descovy[®], Isentress[®])。

40,004 元英鎊/QALY gained。

模型設定 cabotegravir 併用 rilpivirine 相關的額外效益存在不確定性。效用值是基於 SF-6D，為可接受的測量標準，但可能與更常用的 EQ-5D 有不同的效用估計結果。24 週的試驗數據顯示，病人的生活品質改善雖小但達統計顯著意義，並在模型中應用為比較策略的治療負效用。雖然 cabotegravir 併用 rilpivirine 預期會大幅減少 HIV 藥品的給藥頻率而提供生活品質正向影響，但不清楚這種好處是否正確地納入於模型中，此參數的變動會導致 ICER 值增加，例如當比較策略之負效用值設定為基礎分析之一半，ICER 值為 26,607 元英鎊/QALY gained。

因一些口服 ART 有不同的 PAS 折扣，比較策略的成本建議採用相關的市占率加權平均估計，而非簡單平均估計，但廠商表示無法取得這些數據。因此，在目前證據顯示療效相似，議題如成本、不同 ARTs 為參考品、模型中生活品質遞增效益之不確定性下，新藥委員會(New Drugs Committee, NDC)認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 與大多數可用的口服 ART 藥物單獨進行 CMA 是最適合決策的經濟分析。

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	human immunodeficiency virus
Intervention	cabotegravir AND rilpivirine
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost consequence analysis OR cost benefit analysis OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 10 月 17 日止進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告經篩選獲得 1 篇探討 cabotegravir 併用 rilpivirine 於達病毒抑制之 HIV 感染者的成本效用研究^{dd}[28]，介入策略為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，比較策略為每日口服 ART。研究採用加拿大健康服務觀點，使用決策樹與馬可夫混和模型，分析期間為終生，循環週期為 1 個月。模型的健康狀態反應治療線別、治療反應及 CD4+細胞計數，並納入治療配合度及 HIV 病毒傳播參數，假設口服 ART 相對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑有較低的用藥配合度，且以線性公式轉換為病毒抑制效果；HIV 病毒傳播部分，則假設病毒未受抑制者能傳播病毒。健康結果與成本每年以 1.5% 做折現。基礎分析顯示與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑是具有優勢的選擇(較低成本及較高 QALY)。而 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑的 QALY 增加主要來自改善治療配合度之直接結果，並有少數來自減少 HIV 傳播。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇成本效益研究[28]，與前項自電子資料庫獲得並摘錄之研究為同一篇文獻，故不再贅述。

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，截至 2022 年 9 月底，本國籍 HIV 感染存活累積個案數為 34,927 例，發病者累計 15,607 例[29]。醫療資源利用方面，根據疾管署統計，2015 年 78.1% 存活個案接受 HAART 藥物治療，HAART 藥費共 30.92 億，約占總費用 84.2%，服藥人口之每年平均 HAART 藥品花費為 15.3 萬元[30]。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

^{dd} 利益衝突揭露：研究之作者群中，SJA、VC、NVdV 為 GSK(ViiV Healthcare 之母公司)之股東，DB 提供 GSK/ViiV Healthcare 付費諮詢支持。SJA 及 EA 受雇於 GSK，NVdV 及 VC 受雇於 ViiV Healthcare。BP、TW、OH、IJ 受雇於 Health Economics and Outcomes Research Ltd，接受 ViiV Healthcare 資金(funding)執行此研究。這些商業關係在分享數據及材料上未改變 PLOS ONE 政策之遵從性。

Cabotegravir 注射劑在 WHO ATC/DDD Index 2022[12]編碼為 J05AJ04，屬「J05AJ—Integrase inhibitors」，同屬此分類的成分有 raltegravir、elvitegravir、dolutegravir。另一成分 rilpivirine 編碼為 J05AG05，同屬此分類的成分有 nevirapine、delavirdine、efavirenz、etravirine、doravirine。本報告依據 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之建議給付條件，參考疾管署公布之 2020 年 12 月版「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」[7]列為第一線推薦處方之 ART 組合有 6 種：TDF/FTC/EFV、ABC/3TC/DTG、TAF/FTC/BIC、TAF/FTC/RPV、TDF/3TC/DOR、DTG/3TC，另有 DTG/RPV 作為現行 ART 穩定且已達病毒學抑制效果之轉換治療，與 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑具有相似適應症。

臨床實證方面，cabotegravir、rilpivirine 每 4 週注射一次與每日口服 ART 有直接比較的不劣性隨機對照試驗 ATLAS[18]、FLAIR[23]，並有 cabotegravir 併用 rilpivirine 每 4 週及每 8 週治療一次之不劣性隨機對照試驗 ATLAS-2M[21]。考量 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之建議給付條件及其用於已達病毒學抑制效果之 HIV 感染者，本報告建議以現行「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」之第一線推薦處方及 Juluca[®] 作為核價參考品。

(三) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，未來五年(2024年至2028年)cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之使用人數約為第一年 2,030 人至第五年 5,430 人，cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費約為第一年 4.93 億元至第五年 12.17 億元，扣除可取代藥費後，整體藥費財務影響約為第一年 1.73 億元至第五年 3.66 億元。由於感染者自開始服藥 2 年內之藥費由疾管署編列預算支應，2 年後由健保給付，將目標族群分為服藥 2 年內、2 年後個案後，由疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元，由健保負擔之財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 3.60 億元。此外，建議者另提供藥品給付協議方案(MEA)，基於商業機密考量，本報告僅呈現還款前之財務影響評估。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位

建議者指出 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑預期將取代「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，包括 DTG/ABC/3TC (Triumeq[®])、RPV/TAF/FTC (Odefsey[®])、BIC/TAF/FTC (Biktarvy[®])、DTG/3TC (Dovato[®])，以及 DTG/RPV (Juluca[®]) 市場。

2. 目標族群推估

建議者參考疾管署統計資料指出近五年新感染人數大幅減少，但最近降幅變小，故以2020年及2021年數據計算成長率推估未來五年HIV新感染人數；而對於整體HIV感染存活人數，建議者表示成長趨勢穩定，但因新感染人數近年減少，以成長率難以預估趨勢，故以「2021年HIV感染存活人數加上2022年新感染人數扣除2022年HIV死亡人數」推估2022年HIV感染存活人數，以此類推，預估未來五年HIV感染人數約為第一年36,890人至第五年39,040人。

- (1) 服藥兩年內個案：建議者根據推估之HIV新感染人數，參考2022年台灣愛滋病年會之疾管署資料，設定94%感染者接受藥品治療及服藥者達病毒抑制之比例為95%。接著，建議者參考疾管署科技研究計劃及相關文獻，設定無NNRTI或INSTI抗藥性之病人比例為88.3%^{ee}；再參考一項本土研究[32]設定92.7%初診斷HIV者未患有HBV，預估未來五年新治療之目標族群人數約為第一年660人至第五年430人。
- (2) 服藥兩年後個案：建議者將推估之HIV感染人數扣除當年度及前一年新感染人數以估計服藥兩年以上之個案，並同樣設定94%感染者接受藥品治療及服藥者達病毒抑制之比例為95%。接著，建議者參考2018年疾管署資料[33]估計無法達到病毒抑制之HIV感染比例及治療失敗之檢體的NNRTI盛行率，反推無NNRTI抗藥性之病人比例為86.2%；再參考一項本土研究[34]設定88.4% HIV感染者未患有HBV，預估未來五年持續服藥之目標族群人數約為第一年23,800人至第五年25,720人。

3. 使用人數推估

建議者推估未來五年cabotegravir併用rilpivirine長效針劑使用人數約為第一年2,030人至第五年5,430人，說明如下。

- (1) 服藥兩年內個案：建議者參考市場調查結果，綜合臨床專家意見設定有意願使用長效針劑者為26%及處方比例^{ff}為31%，預估目標族群中，8.1%病人使用cabotegravir併用rilpivirine長效針劑。建議者計算每人用藥2年，並將第0年(2023年)符合條件之HIV新感染者納入第1年(2024年)使用人數(為其用藥第2年)，推估未來五年使用人數約為第一年110人至第五年70人。
- (2) 服藥兩年後個案：建議者同樣設定有意願使用長效針劑者為26%；處方比例則假設隨著使用長效針劑人數增加，剩餘病人處方長效針劑的比例自第一年31%降至第五年20%。另外，建議者將前項cabotegravir併用rilpivirine長效針劑之服藥兩年內個案，其用藥第三年(含)以後納入為服藥兩年後個案，推估未來五年使用人數約為第一年1,920人至第五年5,360人。

^{ee} 參考疾管署歷年科技研究計劃指出2018年新確診個案之NNRTI抗藥性盛行率為11.7%；另參考文獻[31]指出近年來台灣地區之INSTI抗藥性盛行率為0%。

^{ff} 以醫師建議接受或改用長效針劑之病人比例做為醫師處方比例。

4. cabotegravir併用rilpivirine年度藥費推估

建議者推估未來五年cabotegravir併用rilpivirine之年度藥費約為第一年4.93億元至第五年12.17億元，說明如下。

- (1) 服藥兩年內個案：建議者按仿單用法用量，以及本案藥品建議價與rilpivirine錠劑之健保支付價，估計cabotegravir併用rilpivirine之用藥第一年每人每年藥費約24.4萬元、用藥第二年以後每人每年藥費約22.3萬元，推估cabotegravir併用rilpivirine年度藥費約為第一年0.25億元至第五年0.17億元。
- (2) 服藥兩年後個案：採相同推估方式，建議者預估cabotegravir併用rilpivirine年度藥費約為第一年4.68億元至第五年12.01億元。

5. 取代藥費推估

建議者推估未來五年之取代藥費約為第一年3.13億元至第五年8.33億元。

- (1) 服藥兩年內個案：建議者參考市調設定各口服ART市占率，根據「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範(109年12月版)」之藥價⁸⁸，推估取代藥費約為第一年0.17億元至第五年0.11億元。
- (2) 服藥兩年後個案：同服藥兩年內個案之推估邏輯，建議者預估服藥兩年後個案之取代藥費約為第一年2.96億元至第五年8.22億元。

6. 其他藥費推估

建議者設定cabotegravir併用rilpivirine長效針劑給付後，不同口服ART市場受影響程度不同，將口服ART之新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，預估口服ART之年度藥費約為第一年節省0.07億元至第五年節省0.19億元；其中服藥兩年內個案之口服ART年度藥費約為第一年節省40萬元至第五年節省10萬元，服藥兩年後個案之口服ART年度藥費約為第一年節省0.07億元至第五年節省0.19億元。

7. 財務影響

根據推估之cabotegravir併用rilpivirine年度藥費，扣除取代藥費及其他藥費節省後，建議者預估整體藥費財務影響約為第一年1.73億元至第五年3.66億元；疾管署公費負擔(服藥2年內個案)之財務影響約為第一年0.08億元至第五年0.06億元；健保負擔(服藥2年後個案)之財務影響約為第一年1.65億元至第五年3.60億元。

8. 敏感度分析

⁸⁸ 以 Triumeq[®]、Odefsey[®]、Biktarvy[®]、Juluca[®]藥價(每月 13,200 元)估計年度藥費約為 15.8 萬元，以及 Dovato[®]藥價(每月 10,800 元)計算年度藥費約為 13.0 萬元。

建議者針對意願使用長效針劑的病人比例、處方比例、Dovato[®]市占率、NNRTI 抗藥性比例進行敏感度分析(如表十八)。

表十八、建議者之財務影響評估綜整：基礎分析及敏感度分析

敏感度分析	情境	財務影響
敏感度分析 1 • 有意願使用長效針劑的病人比例 • 處方比例	高推估： • 有意願使用長效針劑的病人比例：45% • 處方比例： - 初診斷：56%，非初診斷：56%至36%	整體藥費：5.21 億至 7.60 億元 • 疾管署公費負擔：0.15 億至 0.17 億元 • 健保負擔：5.05 億至 7.43 億元
	低推估 • 有意願使用長效針劑的病人比例：7% • 處方比例： - 初診斷：5.7%，非初診斷：5.7%至3.7%	整體藥費：0.14 億至 0.35 億元 • 疾管署公費負擔：0.05 億至 0.01 億元 • 健保負擔：0.09 億至 0.35 億元
敏感度分析 2 新情境 Dovato [®] 市占率	市占率高推估：15.5%至 18.3%	整體藥費：1.60 億至 3.48 億元 • 疾管署公費負擔：0.08 億至 0.05 億元 • 健保負擔：1.52 億至 3.43 億元
	市占率低推估：12.7 至 15.0%	整體藥費：1.87 億至 3.83 億元 • 疾管署公費負擔：0.08 億至 0.06 億元 • 健保負擔：1.79 億至 3.77 億元
敏感度分析 3 非初診斷者之 NNRTI 抗藥性比例	NNRTI 抗藥性高推估：15.9%	整體藥費：1.69 億至 3.58 億元 • 疾管署公費負擔：0.08 億至 0.06 億元 • 健保負擔：1.61 億至 3.52 億元
	NNRTI 抗藥性低推估：5.4%	整體藥費：1.90 億至 3.99 億元 • 疾管署公費負擔：0.08 億至 0.06 億元 • 健保負擔：1.81 億至 3.94 億元
基礎分析：有意願使用長效針劑的病人比例：26%，處方比例：31% (初診斷)、31%至 20% (非初診斷)；新情境 Dovato [®] 市占率：14.1%至 16.6%；NNRTI 抗藥性：13.8%		

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，並適時執行敏感度分析，僅在目標族群及其他藥費推估有些不確定性，但對整體財務評估結果未造成明顯影響，本報告對於建議者所做之財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位

Cabotegravir併用rilpivirine長效針劑做為已達病毒抑制者的轉換治療，本報告認為建議者設定預期將取代現行「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」之

第一線推薦處方及Juluca[®]應屬合理。

2. 目標族群推估

本報告認為建議者的HIV感染人數推估方式尚可接受，僅建議者將HIV新感染者成長率誤代為HIV死亡人數成長率進行估計，本報告校正後，預估未來五年HIV感染人數約為第一年36,910人至第五年39,130人。

- (1) 服藥兩年內個案：本報告認為建議者於接受藥品治療比例、服藥者達病毒抑制比例、無NNRTI抗藥性比例、未患有HBV之比例皆屬合理，預估未來五年HIV新治療人數約為第一年660人至第五年430人。
- (2) 服藥兩年後個案：本報告認為建議者於接受藥品治療比例、服藥者達病毒抑制比例、無NNRTI抗藥性比例、未患有HBV之比例皆屬合理，預估未來五年HIV持續服藥人數約為第一年23,820人至第五年25,790人。

3. 使用人數推估

建議者參考市調將有意願使用長效針劑及醫師建議接受長效針劑之病人比例相乘，估計每年轉用cabotegravir併用rilpivirine之病人比例。本報告考量上述兩個族群的重疊性未知，認為兩數據直接相乘具有不確定性；又不同專家對此兩項參數之預估具有相當大的變異性^{hh}。本報告諮詢之臨床專家表示是否選用長效針劑，除了疾管署之治療規範，亦與病人偏好、醫院考量的進藥種類ⁱⁱ、醫療院所設施是否能因應大量注射治療等因素有關，預期短期應不到10%感染者會轉用cabotegravir併用rilpivirine，未來可能逐漸累積至15%。

- (1) 服藥兩年內個案：建議者預估目標族群中，8.1%病人會使用cabotegravir併用rilpivirine長效針劑，參考上述專家意見，本報告認為建議者之基礎分析設定尚可接受，推估未來五年使用人數約為第一年110人至第五年70人。
- (2) 服藥兩年後個案：建議者預估目標族群中，第一年8.1%病人使用cabotegravir併用rilpivirine長效針劑，並累積至第五年約20.8%，參考上述專家意見，本報告認為建議者之基礎分析設定尚可接受，推估未來五年使用人數約為第一年1,920人至第五年5,370人。

4. Cabotegravir併用rilpivirine年度藥費推估

本報告推估未來五年cabotegravir併用rilpivirine年度藥費約為第一年4.93億元至第五年12.20億元。

^{hh} 以 30 位 HIV 治療專家進行意見調查，例如病人有意願使用長效針劑之範圍可達 5%至 75%，以及不同醫師建議 5%至 90%病人接受長效針劑。

ⁱⁱ 使用本案藥品可能需新增 2 個注射劑與 2 個口服藥。

- (1) 服藥兩年內個案：參考建議者之藥費估計及本報告推估之使用人數，預估 cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費約為第一年 0.25 億元至第五年 0.17 億元。
- (2) 服藥兩年後個案：採相同推估方式，本報告預估 cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費約為第一年 4.68 億元至第五年 12.03 億元。

5. 取代藥費推估

本報告推估未來五年之取代藥費^{jj}約為第一年 3.13 億元至第五年 8.34 億元。

- (1) 服藥兩年內個案：參考建議者設定之 ART 市占率，推估未來五年取代藥費約為第一年 0.17 億元至第五年 0.11 億元。
- (2) 服藥兩年後個案：同服藥兩年內個案之推估邏輯，推估未來五年取代藥費約為第一年 2.96 億元至第五年 8.23 億元。

6. 其他藥費推估

建議者設定長效針劑給付後，不同口服 ART 之市場受影響程度不同，本報告參考建議者之市占率設定。建議者將各 ART 市占率乘以「接受藥物治療人數」計算整體 HIV 感染者之年度藥費，本報告認為將不符本案條件之市場納入評估可能增加財務分析之不確定性，調整為各 ART 市占率乘以「目標族群人數」。另於服藥 2 年內個案部分，建議者將前一年及當年度之新用藥者合計乘以當年度各 ART 市占率估計年度藥費，本報告認為將當年度之新用藥者，繼續使用一年計算年度藥費較為適當。經由上述校正，本報告預估口服 ART 之年度藥費約為第一年節省 0.07 億元至第五年節省 0.21 億元；其中服藥兩年內個案之口服 ART 年度藥費約為第一年節省 20 萬元至第五年節省 10 萬元，服藥兩年後個案之口服 ART 年度藥費約為第一年節省 0.07 億元至第五年節省 0.21 億元。

7. 財務影響

根據推估之 cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費，扣除取代藥費及其他藥費節省後，本報告預估整體藥費財務影響約為第一年 1.73 億元至第五年 3.64 億元；由疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元；由健保負擔之財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 3.59 億元。

8. 敏感度分析

本報告認為目標族群轉用長效針劑之比例有較高不確定性，參考建議者之敏感度分析，將基礎分析數值加減 1 個標準差進行高推估及低推估(如表十九)。

^{jj} 建議者未將每月藥費較低之 Atripla[®] 及 Delstrigo[®] 納入取代藥費估計，經參考 2021 年健保藥品使用量分析，此兩藥品之市占率預期對財務評估影響有限，尚可接受。

表十九、本報告之敏感度分析：有意願使用長效針劑病人比例及處方比例

	敏感度分析	財務影響
高 推 估	<ul style="list-style-type: none"> 有意願使用長效針劑的病人比例：45% 處方比例：初診斷：56%；非初診斷：56%至36% 	<ul style="list-style-type: none"> 整體藥費：5.31 億至 7.59 億元 疾管署公費負擔：0.25 億至 0.17 億元 健保負擔：5.05 億至 7.42 億元
低 推 估	<ul style="list-style-type: none"> 有意願使用長效針劑的病人比例：7% 處方比例：初診斷：5.7%；非初診斷：5.7%至3.7% 	<ul style="list-style-type: none"> 整體藥費：0.09 億至 0.33 億元 疾管署公費負擔：0.01 億至 0.01 億元 健保負擔：0.09 億至 0.32 億元

七、經濟評估結論

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於 HIV-1 感染成人之成本效用。基礎分析顯示 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相較口服 ART 的 ICUR 值約為 190 萬/QALY gained，在願付值約為新台幣 250 萬元(台灣 3 倍人均 GDP)的閾值下，為具有成本效益之選擇。

本報告認為該研究的設計大致合宜，且經濟模型架構及參數設定多有說明理由，並適時執行敏感度分析，整體資訊參考程度完整。然而基礎分析的部分參數設定有所限制，例如研究給予口服 ART 負效用值，但 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑相對於口服 ART 的效用值會因採用平均值或中位數而使相對優劣結果不同。另外，相對於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，模型設定口服 ART 的治療配合度較低，又治療配合度會影響病毒量抑制結果。在介入策略及比較策略的療效(病毒學抑制效果及 CD4+細胞計數變化)假設相同下，口服 ART 之負效用值及治療配合度較低之設定，使成本效益估計有利於 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑，單因子敏感度分析即顯示將此兩項參數調整後，可能將 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑具有成本效益之結果變為不具成本效益。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH：CDEC 建議收載 cabotegravir 併用 rilpivirine 於已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)之成人 HIV-1 感染者。另外，cabotegravir 併用 rilpivirine 費用不應超過治療成人 HIV-1 之最低成本替代方案的總藥物計畫成本。經濟評估方面，CADTH 假設 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑與口服 ART 的治療配合度沒有差異，重新分析顯示與口服 ART 相比，cabotegravir 併用 rilpivirine 之成本較低，QALY 也較低。
2. 澳洲 PBAC：建議在 Highly Specialised Drugs Program - Community Access 安排下，收載 cabotegravir 錠劑和 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑用於治療 HIV-1 成人。此收載建議是基於與成本最低之替代方案的最低成本分析下，成本效益是可接受的。然而，PBAC 認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑有額外效益以給予額外費用(premium)。
3. 英國 NICE：建議在廠商依據商業協議提供藥品下，給付 cabotegravir 併用 rilpivirine 於穩定使用 ART 並達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)，且對 NNRTI 或 INSTI 沒有抗藥性及治療失敗的成人 HIV-1 感染者。經濟評

估方面，未降低口服 ART 的治療配合度時，成本效益估計仍低於 30,000 英鎊/QALY gained，雖仍有些不確定性，但不太可能超過可接受範圍之最大值，故委員會認為 cabotegravir 併用 rilpivirine 於 NHS 應是具有成本效益的治療。

(三) 核價參考品

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，考量 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之建議給付條件及其用於已達病毒學抑制效果之 HIV 感染者，本報告建議以現行「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」之第一線推薦處方及 Juluca[®]作為核價參考品。

(四) 財務影響

1. 依建議者提供之財務影響分析，預估未來五年(2024年至2028年)cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年 2,030 人至第五年 5,430 人，cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費約為第一年 4.93 億元至第五年 12.17 億元，扣除取代藥費及其他藥費節省後，整體藥費財務影響約為第一年 1.73 億元至第五年 3.66 億元，其中由疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元，由健保負擔之財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 3.60 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，並適時執行敏感度分析，僅在目標族群及其他藥費推估有些不確定性，但對財務評估結果未造成明顯影響。本報告進行微調後，預估未來五年 cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年 2,030 人至第五年 5,440 人，cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費約為第一年 4.93 億元至第五年 12.20 億元，扣除可取代藥費後及其他藥費節省後，整體藥費財務影響約為第一年 1.73 億元至第五年 3.64 億元；其中疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 3.59 億元。
3. 敏感度分析：本報告將目標族群轉用 cabotegravir 併用 rilpivirine 長效針劑之病人比例進行敏感度分析^{kk}，高推估之整體藥費財務影響約為第一年 5.31 億元至第五年 7.59 億元，由疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.25 億元至第五年 0.17 億元，由健保負擔之財務影響約為第一年 5.05 億元至第五年 7.42 億元。低推估之整體藥費財務影響約為第一年 0.09 億元至第五年 0.33 億元，由疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.01 億元至第五年 0.01 億元，由健保負擔之財務影響約為第一年 0.09 億元至第五年 0.32 億元。

^{kk} 基礎分析中，初診斷者轉用長效針劑之比例為 8.1%，非初診斷者轉用長效針劑之比例為 8.1% 至 20.8%；高推估、低推估假設初診斷者轉用長效針劑之比例分別為 24.8%、0.4%，非初診斷者轉用長效針劑之比例分別為 24.8%至 44.0%、0.4%至 1.5%。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2023 年 1 月藥品專家諮詢會議初核價格更新財務影響預估，推估未來五年 cabotegravir 併用 rilpivirine 使用人數約為第一年 2,030 人至第五年 5,440 人，cabotegravir 併用 rilpivirine 年度藥費約為第一年 4.90 億元至第五年 12.19 億元，扣除可取代藥費及其他藥費節省後，整體藥費財務影響約為第一年 1.70 億元至第五年 3.63 億元；其中疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.06 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 1.62 億元至第五年 3.58 億元。

全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議後更新之財務影響評估

此案經 2023 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論，結論略以「基於健保資源有限，本案 Vocabria 錠劑、Vocabria 長效針劑及 Rekambys 長效針劑 3 品項，請健保署與廠商以每月 13,200 元處方組合費用為目標重新協議，倘廠商同意前述協議還款方案後，方同意納入健保給付」。建議者於 2023 年 10 月提出新財務方案及財務影響評估，健保署於同月委託查驗中心更新財務影響分析，以供後續研議參考。建議者另提供 MEA 方案，基於商業機密考量，本報告僅呈現還款前之財務影響。

1. 建議者推估

建議者本次參考疾管署推估之我國 HIV 感染累計存活人數，再設定接受藥品治療比例與更新之市占率(參考另一需達病毒學抑制才能轉換之 Juluca[®]市佔率)推估使用人數，預估接受藥品治療者中，約 2.71%至 3.39%使用長效針劑。以下以疾管署估計我國 HIV 感染累計存活人數之高推估及低推估分別呈現結果。

- (1) 高推估：預估未來五年(2024 年至 2028 年)使用人數約為第一年 930 人至第五年 1,240 人，新藥年度藥費(Vocabria 錠劑、Vocabria 長效針劑、Rekambys 長效針劑)約為第一年 2.17 億元至第五年 2.76 億元，年度藥費(新藥與 rilpivirine 錠劑)約為第一年 2.24 億元至第五年 2.76 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.79 億元至第五年 0.89 億元，其中疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.04 億元至第五年 0.03 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 0.75 億元至第五年 0.86 億元。
- (2) 低推估：預估未來五年使用人數約為第一年 910 人至第五年 1,150 人，新藥年度藥費約為第一年 2.13 億元至第五年 2.55 億元，年度藥費約為第一年 2.21 億元至第五年 2.55 億元，扣除取代藥費後，財務影響約第一年 0.78 億元至第五年 0.82 億元，其中疾管署公費負擔之財務影響約第一年 0.04 億元至第五年 0.03 億元，健保負擔之財務影響約第一年 0.74 億元至第五年 0.79 億元。

2. 查驗中心評論與推估

本報告參考疾管署推估之我國 HIV 感染累計存活人數更新財務影響。另針對建議者更新之市占率設定，長效針劑與現行藥物之主要差異是由每日口服轉為每 2 個月注射，建議者以 Juluca[®](每日口服)預估長效針劑市占率恐不合適。在事後審查情境下，查驗中心參考建議者首次送件之市占率(病人有意願且醫師建議處方即可使用)，設定目標族群中有 8%至 20%使用長效針劑。

- (1) 高推估：預估未來五年使用人數約為第一年 2,000 人至第五年 5,220 人，新藥年度藥費約為第一年 4.55 億元至第五年 11.65 億元，年度藥費約為第一年 4.64 億元至第五年 11.67 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 1.49 億元至第五年 3.46 億元，其中疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.05 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 1.40 億元至第五年 3.40 億元。
- (2) 低推估：預估未來五年使用人數約為第一年 1,970 人至第五年 4,960 人，新藥年度藥費約為第一年 4.49 億元至第五年 11.07 億元，年度藥費約為第一年 4.57 億元至第五年 11.09 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 1.47 億元至第五年 3.28 億元，其中疾管署公費負擔之財務影響約為第一年 0.08 億元至第五年 0.05 億元，健保負擔之財務影響約為第一年 1.38 億元至第五年 3.23 億元。

參考資料

1. 人類免疫缺乏病毒(愛滋病毒)感染. 衛生福利部疾病管制署.
<https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/lehLY2EFku4q7Gqv4bql2w>.
Published 2018. Accessed October 7, 2022.
2. What Are HIV and AIDS? Department of Health & Human Services.
<https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids>. Published 2022. Accessed October 4, 2022.
3. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>. Published 2022. Accessed October 4, 2022.
4. U.S. Department of Health and Human Services, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2021). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>.
5. EACS Guidelines. 11.0 ed: European AIDS Clinical Society; 2021.
6. 劉柏滉, 李育霖, 蔡宏津, 洪健清. 第一章、臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議. In: 愛滋病檢驗及治療指引.台灣愛滋病學會; 2022.
7. 人類免疫缺乏病毒藥品處方(使用規範&專業審查). 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/Q142Jb2sJlw69iwyF5nB0w>.
Published 2020. Accessed October 12, 2022.
8. 瑞卡必® 持續性藥效注射懸浮劑 300 毫克/毫升. 嬌生股份有限公司.
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52028217>.
Published 2022. Accessed Oct 5, 2022.
9. 莫帕滋長效注射劑. 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司.
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52028218>.
Published 2022. Accessed Oct 5, 2022.
10. 莫帕滋膜衣錠 30 毫克. 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司.
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52028218>.
Published 2022. Accessed Oct 5, 2022.
11. 恩臨膜衣錠 30 毫克. 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司.
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52028219>.
Published 2022. Accessed Oct 5, 2022.
12. ATC/DDD index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2022. Accessed October 14, 2022.
13. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理

- 署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Oct 04, 2022.
14. Reimbursement Reviews: cabotegravir sodium cabotegravir/rilpivirine. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/cabotegravirrilpivirine> Published 2020. Accessed October 7, 2022.
 15. Public Summary Document - CABOTEGRAVIR/CABOTEGRAVIR AND RILPIVIRINE (Vocabria®/Cabenuva®). PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/cabotegravir-cabotegravir-and-rilpivirine-tablet-containin> Published 2021. Accessed October 7, 2022.
 16. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV-1. Technology appraisal guidance [TA757]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta757> Published 2022. Accessed October 7, 2022.
 17. Cabotegravir 600mg prolonged-release suspension for injection (Vocabria®). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabotegravir-vocabria-full-smc2376/> Published 2021. Accessed October 7, 2022.
 18. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *The New England journal of medicine* 2020; 382(12): 1112-1123.
 19. Swindells S, Lutz T, Van Zyl L, et al. Week 96 extension results of a Phase 3 study evaluating long-acting cabotegravir with rilpivirine for HIV-1 treatment. *AIDS (London, England)* 2022; 36(2): 185-194.
 20. Jaeger H, Overton ET, Richmond G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *The lancet HIV* 2021; 8(11): e679-e689.
 21. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2021; 396(10267): 1994-2005.
 22. Chounta V, Overton ET, Mills A, et al. Patient-Reported Outcomes Through 1 Year of an HIV-1 Clinical Trial Evaluating Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Administered Every 4 or 8 Weeks (ATLAS-2M). *The patient* 2021; 14(6): 849-862.
 23. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting

- Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine* 2020; 382(12): 1124-1135.
24. Orkin C, Bernal Morell E, Tan DHS, et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study. *The lancet HIV* 2021; 8(11): e668-e678.
 25. Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *The lancet HIV* 2021; 8(4): e185-e196.
 26. Murray M, Antela A, Mills A, et al. Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks. *AIDS and Behavior* 2020; 24(12): 3533-3544.
 27. Public Summary Document - CABOTEGRAVIR/CABOTEGRAVIR AND RILPIVIRINE (Vocabria®/Cabenuva®) - March 2021 PBAC Meeting. In: Health AGDo, ed.; 2021.
 28. Parker B, Ward T, Hayward O, et al. Cost-effectiveness of the long-acting regimen cabotegravir plus rilpivirine for the treatment of HIV-1 and its potential impact on adherence and viral transmission: A modelling study. *PloS one* 2021; 16(2): e0245955.
 29. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋病統計資料. <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/rCV9N1rGUz9wNr8lggsh2Q>. Published 2022. Accessed October 28, 2022.
 30. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋感染者流病狀況及醫療利用分析. https://www.cdc.gov.tw/Professional/ProgramResultInfo/LeYn5b0UwF_lgvjR5rhT-A?programResultId=GO1gMc8T0oTjvHUE2Ie5uA. Published 2016. Accessed October 31, 2022.
 31. Weng YW, Chen IT, Tsai HC, et al. Trend of HIV transmitted drug resistance before and after implementation of HAART regimen restriction in the treatment of HIV-1 infected patients in southern Taiwan. *BMC infectious diseases* 2019; 19(1): 741.
 32. Huang YC, Sun HY, Chuang YC, et al. Short-term outcomes of rapid initiation of antiretroviral therapy among HIV-positive patients: real-world experience from a single-centre retrospective cohort in Taiwan. *BMJ open* 2019; 9(9): e033246.
 33. 黃薰瑩. 2018 年世界愛滋病日－了解你的愛滋感染狀態. *疫情報導* 2018; 34(23): 375-375.
 34. Lin JJ, Lin KY, Tang HJ, et al. Hepatitis B virus seroprevalence among HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy three

decades after universal neonatal hepatitis B immunization program in Taiwan.
Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi 2021; 54(2): 228-237.

附錄

附錄一 本案藥品之療效參考品

商品名	Atripla 亞翠佩	Delstrigo 達滋克	Odefsey 安以斯	Biktarvy 吉他韋	Triumeq 三恩美	Dovato 洛瓦梭	Juluca 滋若愷
主成分/含量	TDF 300mg FTC 200 mg EFV 600 mg	TDF 300 mg 3TC 300 mg DOR 100mg	TAF 25 mg FTC 200mg RPV 25mg	TAF 10 mg FTC 200 mg BIC 50 mg	ABC 600 mg 3TC 300 mg DTG 50 mg	3TC 300 mg DTG 50 mg	RPV 25 mg DTG 50 mg
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
WHO/ATC 碼	J05AR06	J05AR24	J05AR08	J05AR20	J05AR13	J05AR25	J05AR21
主管機關許可適應症	<p>ATRIPLA 適合做為一種完整的治療配方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。</p>	<p>DELSTRIGO 為一完整治療配方，適用於治療下列感染第一型人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 的成年病人：(1) 未接受過抗反轉錄病毒療法。(2) 正穩定接受抗反轉錄病毒療法、已達病毒學抑制</p>	<p>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</p>	<p>治療感染第一型人類免疫缺乏病毒(HIV-1) 且不具已知與嵌入酶抑制劑類藥品、emtricitabine 或 tenofovir 抗藥性相關突變的成人與體重至少 25 公斤的兒童病人。</p>	<p>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</p>	<p>治療第一型人類免疫不全病毒(HIV-1)感染症的成人與 12 歲以上、體重至少 40 公斤青少年，且對二種抗反轉錄病毒藥物成分不具已知或疑似抗藥性的病人。</p>	<p>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</p>

		<p>狀態 (HIV-1 RNA<50 copies/mL)、未有治療失敗病史，且不具已知與 DELSTRIGO 中任一各別成分抗藥性相關的突變。</p>	<p>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 emtricitabine/ rilpivirine/ tenofovir 的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。</p>		<p>之抗藥性的成人患者及 12 歲以上的青少年患者</p>		<p>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。</p>
<p>健保給付條件</p>	<p>10.9.抗人類免疫缺乏病毒藥品使用規定： 1.限在臺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。</p>						<p>符合 10.9.規定且符合以下條件：(1)現行反轉錄病毒處方治療劑量維持穩定且達到病毒學抑制</p>

							效 果 (HIV-1 RNA <50 copies/mL)持續至少六個月，(2)對本品的兩種抗反轉錄病毒成分，皆無已知或疑似之抗藥性，(3)無罹患B型肝炎。
健保給付價(元)	430.0 / 錠	430.0 / 錠	440.0 / 錠	440.0 / 錠	440.0 / 錠	360.0 / 錠	440.0 / 錠
仿單建議劑量與用法	每日一次，每次一錠	每日一次，每次一錠	每日一次，每次一錠	每日一次，每次一錠	每日一次，每次一錠	每日一次，每次一錠	每日一次，每次一錠
療程	持續使用	持續使用	持續使用	持續使用	持續使用	持續使用	持續使用
每療程花費(元)	12,900 / 30 天	12,900 / 30 天	13,200 / 30 天	13,200 / 30 天	13,200 / 30 天	10,800 / 30 天	13,200 / 30 天

3TC, lamivudine ; ABC, abacavir ; BIC, bictegravir ; DOR, doravirine ; DTG, dolutegravir ; EFV, efavirenz ; FTC, emtricitabine ; TAF, tenofovir alafenamide ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate

附錄二 療效文獻搜尋策略

資料庫	搜尋日期	#	關鍵字	文獻數
PubMed	2022/10/01	1	human immunodeficiency virus	416,110
		2	Cabotegravir	291
		3	Rilpivirine	923
		4	#2 AND #3	129
		5	#1 AND #4	128
		6	#5 filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Clinical Trial	21
Embase	2022/10/01	1	'human immunodeficiency virus infection'	419,602
		2	'human immunodeficiency virus'	500,414
		3	'cabotegravir'	807
		4	'rilpivirine'	3,493
		5	#1 OR #2	569,844
		6	#3 AND #4	422
		7	#5 AND #6	381
Cochrane Library	2022/10/01	1	human immunodeficiency virus	13,508
		2	human immunodeficiency virus infection	8,277
		3	cabotegravir	120
		4	rilpivirine	359
		5	#1 OR #2	13,508
		6	#3 AND #4	77
		7	#5 AND #6	63
納入文獻				9

附錄三 經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2022/10/17	1	human immunodeficiency virus	416,725
		2	cabotegravir AND rilpivirine	132
		3	cost consequence analysis OR cost benefit analysis OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost studies	515,817
		#1 AND #2 AND #3		
EMBASE	2022/10/17	1	human immunodeficiency virus	511,169
		2	cabotegravir AND rilpivirine	429
		3	cost consequence analysis OR cost benefit analysis OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost studies	404,704
		#1 AND #2 AND #3		
Cochrane Library	2022/10/17	1	human immunodeficiency virus	13,509
		2	cabotegravir AND rilpivirine	77
		3	cost consequence analysis OR cost benefit analysis OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost studies	41,770
		#1 AND #2 AND #3		
CRD	2022/10/17	1	cabotegravir AND rilpivirine	0
INAHTA	2022/10/17	1	cabotegravir AND rilpivirine	2