



捷扶康膜衣錠 (Genvoya 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	Genvoya film coated tablets	成分	elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide
建議者	香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	150 mg/150 mg/200 mg/10 mg/tablet；膜衣錠		
主管機關許可適應症	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		
建議健保給付之適應症內容	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		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同上_____		
建議療程			
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

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，列為第一線推薦或替代處方，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)、Atripla® (FTC/EFV/TDF)、Complera® (FTC/RPV/TDF) 和 Duovir-N® (AZT/3TC/NVP)，本報告認為上述藥品皆可為本案適應症之療效參考品。

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）：

本報告共尋獲四項針對感染 HIV-1 病人，使用 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 的相對療效與安全性評估文獻。包含三項隨機分派對照試驗 (Sax 等人研究和研究 104、111)，針對未曾接受過治療的成年病人，比較 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 與 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®])；一項隨機分派對照試驗 (研究 109)，針對已接受穩定治療的病人，比較持續使用原本含有 TDF/FTC 的處方組合，與轉換到 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 治療，詳細如表十一整理。

研究 104 和 111 的結果顯示，對未曾接受過治療的成年病人，Genvoya[®] 不劣於 Stribild[®] 於治療 48 週時達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL，兩者的病毒抑制率分別有 92% 和 90%；治療 96 週時，Genvoya[®] 不劣於 Stribild[®] 於達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL，兩者的病毒抑制率分別有 86.6% 和 85.2%；另外，根據建議者提供的一篇研究結果 (此為海報形式發表)，至 144 週時，Genvoya[®] 的毒量抑制效果顯著大於 Stribild[®] (84% vs 80%，p=0.021)，並改善腎臟和骨骼方面安全性的檢驗數值，但目前仍未知其長期臨床顯著意義。

研究 109 的結果顯示，對已接受過治療的成年病人，轉換到 Genvoya[®] 治療不劣於持續使用原本的治療於維持病毒量抑制效果，且兩種治療組別皆有很高的病毒抑制率。該研究受限為只納入少部分的女性病人。

四、 醫療倫理：

無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、 成本效益：

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。目前加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 均已就本品發表報告。此三個組織均依據成本分析結果，認為將本品納入給付並不會增加額外的成本。

六、 財務影響：

建議者估計，若本品納入健保給付，未來 5 年年度藥費為第 1 年約 5.3 億元至第 5 年約 15.3 億元，其中健保署部分為第 1 年約 3.8 億元至第 5 年約 12.7 億元、疾管署部分第 1 年約 1.5 億元至第 5 年約 2.6 億元；扣除被取代藥品費用後，對健保之財務影響為 1 年約增加 2,900 萬元至第 5 年約增加 9,400 萬、對疾管

署之財務影響為 1 年約增加 400 萬元至第 5 年約增加 800 萬元。

本報告重新估算後，推估納保後本品年度藥費第 1 年約為 5.5 億元至第 5 年約為 16.6 億元，扣除被取代藥品費用後之財務影響第 1 年約增加 2,000 萬元至第 5 年約增加 6,000 萬元，其中對疾管署之財務影響為第 1 年約增加 600 萬元至第 5 年約增加 1,200 萬元，而對健保之財務影響為 1 年約增加 1,400 萬元至第 5 年約增加 4,900 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
商品名	Genvoya	Atripla	Complera	Triumeq
主成分/含量	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
WHO/ATC 碼	J05AR18	J05AR06	J05AR08	J05AR13
主管機關許可適應症	適用於感染第一型人類免疫缺乏病毒（HIV-1）且尚未對嵌入酶抑制劑類藥品、emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性突變的成年或青少年（12 歲（含）以上且體重至少 35 公斤）病人。	適合單獨使用或者與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療成人 HIV-1 感染。	適用於先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒（HIV-1）感染之完整治療，且在治療開始時其病毒量 HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL 之成人患者。	未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療，或所感染之 HIV 對 Triumeq 中的三種抗反轉錄病毒藥物不具已證實或臨床上疑似之抗藥性的成人患者及 12 歲以上的青少年患者。
健保給付條件	擬訂中	-	-	-
健保給付價	擬訂中	430 元/錠	451 元/錠	466 元/錠
仿單建議劑量與用法	每日一次，每次一粒，隨餐服用。勿咀嚼、壓碎或剝	每日一次，每次一錠，空腹時口服。在睡覺前用	每日一次隨餐服用一錠。	為每日一次，每次口服一錠，可與食

	半。 對於 CrCl < 30 mL/min 或嚴重肝損傷的病人，不建議使用本品。	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。		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
每療程花費	擬訂中	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 (加拿大)	於民國 105 年 3 月 8 日公告。建議用於治療感染第一型人類免疫缺乏病毒(HIV-1)且未對 EVG/COBI/FTC/TAF 產生抗藥性突變之成人及 12 歲以上青少年。
PBAC (澳洲)	於民國 104 年 11 月公告。建議將 Genvoya [®] 納入給付，用於 HIV 感染病人(包含未開始服藥者及曾經服藥者)。
NICE (英國)	至民國 106 年 1 月 5 日止查無資料。

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。

【捷扶康膜衣錠】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 106 年 2 月 7 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）俗稱愛滋病毒，目前可分為兩型，HIV-1 和 HIV-2。HIV-1 感染是大多數國家中最主要造成愛滋病的病因[1]。當 HIV 感染的病人在 CD4 降至 200 cells/mm³ 以下或因免疫系統能力下降而出現伺機性感染（AIDS defining condition）時，即為後天免疫缺乏症候群（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS），又稱為愛滋病，是感染 HIV 的末期發病表現。

根據我國衛生福利部疾病管制署的統計資料[2]顯示，截至 2016 年 12 月止，本國籍 HIV 感染通報人數共 33,428 人，其中 15,421 人病程進展至愛滋病，已造成 5,523 人死亡。HIV 感染率仍然呈現逐年增加的趨勢，近幾年主要傳染途徑以男同性間不安全性行為最多，其次為異性間不安全性行為，透過不安全性行為感染者超過 9 成。

高效能抗愛滋病毒治療（highly active antiretroviral therapy；HAART），俗稱

雞尾酒療法，是組合至少三種抗愛滋病毒藥品，以有效控制愛滋病毒感染者的血漿病毒量 (plasma viral load)、提高 CD4 淋巴球數，大幅降低病人發生 HIV 感染相關的伺機性感染、腫瘤與死亡的風險，並減少愛滋病毒傳播。一般以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTI) 為治療骨幹，再從非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTI)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PI) 或嵌入酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTI)，挑選一種藥品搭配，以構成抗人類免疫缺乏病毒藥品組合。但是，藥品治療仍然無法完全根除體內的愛滋病毒，因此抗人類免疫缺乏病毒藥品須終身服用，ART 治療藥品可能引起短期、中期和長期的副作用與併發症，例如脂肪分佈異常 (lipodystrophy)、新陳代謝異常 (如高血脂、高血糖)、心血管疾病、骨質病變等。若病毒快速產生變異或病人服藥不規則，將導致衍生出抗藥性病毒株，上述皆造成治療的困難[3]。目前的 ART 治療藥品請參見表三 [4]。

表三 抗人類免疫缺乏病毒藥品

分類	藥品
核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI or NtRTI)	abacavir (ABC)、didanosine (DDI)、emtricitabine (FTC)、lamivudine (3TC)、stavudine (d4T)、zidovudine (ZDV or AZT)、tenofovir disoproxil fumarate (TDF)、tenofovir alafenamide (TAF)
非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)	delavirdine (DLV)、efavirenz (EFV)、etravirine (ETV or ETR)、nevirapine (NVP)、rilpivirine (RPV)
蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PI)	atazanavir (ATV)、darunavir (DRV)、fosamprenavir (FPV)、Indinavir (IDV)、lopinavir/ritonavir (LPV/r)、nelfinavir (NFV)、saquinavir (SQV)、tipranavir (TPV)
嵌入酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTI)	dolutegravir (DTG)、elvitegravir (EVG)、raltegravir (RAL)
融合抑制劑 (fusion inhibitors, FI)	enfuvirtide (T20)
CCR5 拮抗劑 (CCR5 co-receptor antagonist)	maraviroc (MVC)

關於 HIV 感染者開始使用抗病毒藥品的治療時機，CD4 淋巴球數和是否發生與免疫功能降低有關的臨床病症，是決定開始用藥較重要的臨床參考指標。我國衛生福利部疾病管制署於 2013 年 9 月出版的「愛滋病檢驗及治療指引」[3]，

建議 CD4 淋巴球數 ≤ 500 cells/mm³ 或出現伺機性感染的病人應開始給予抗病毒藥物。然而，隨著兩項大型隨機分派對照試驗 START 與 TEMPRANO 的發表，其研究結果皆顯示，對於 CD4 淋巴球數在 500 cells/mm³ 以上的病人，相較於延遲至 CD4 淋巴球數較低才開始 ART，及早開始使用 ART 治療可以下降死亡率以及併發症的發生。因此，基於臨床研究的證據支持，世界衛生組織（World Health Organization, WHO）於 2016 年 6 月發佈的愛滋治療指引[1]，以及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）在 2016 年 1 月發布的新版治療指引[4]中，皆建議 HIV 感染者開始使用抗病毒藥品的時機，擴大至所有 HIV 感染者。病人不論於任何 CD4 數值，皆建議開始使用抗愛滋病毒藥品治療。我國衛生福利部疾病管制署也於 2016 年公告 HIV 感染者診斷即刻服藥政策[5]。

美國衛生和公眾服務部愛滋病資訊網在 2016 年 1 月發布的治療指引，針對未曾接受過 ART 治療的 HIV 感染者（treatment-naive patients）之用藥，建議應當考量抑制病毒複製的效果（virologic efficacy）、藥品毒性、藥丸負擔（pill burden）、服藥頻次、藥品-藥品間潛在交互作用、抗藥性檢測結果，以及病人既有的疾病狀況而加以個別化選擇處方。摘錄該指引根據證據強度提供的不同等級處方建議如表四：

表四 AIDSinfo 指引針對未曾接受過 ART 治療的 HIV 感染者之處方建議[4]

Regimen Options	Recommendations/ Evidence
Recommended Regimen Options	
Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.	
<u>INSTI plus 2-NRTI Regimen :</u>	
○ DTG/ABC/3TC [†] —if HLA-B*5701 negative	AI
○ DTG plus either TDF/FTC [†] or TAF/FTC [§]	AI ; AII
○ EVG/c/TAF/FTC or EVG/c/TDF/FTC	AI ; AI
○ RAL plus either TDF/FTC [†] or TAF/FTC [§]	AI ; AII
<u>Boosted PI plus 2 NRTIs :</u>	
○ DRV/r plus either TDF/FTC [†] or TAF/FTC [§]	AI ; AII
Alternative Regimen Options	
Alternative regimens are effective and tolerable, but have potential disadvantages when compared with the Recommended regimens, have limitations for use in certain patient populations, or have less supporting data from randomized clinical trials. However, an Alternative regimen may be the preferred regimen for	

Regimen Options	Recommendations/ Evidence
some patients.	
NNRTI plus 2 NRTIs :	
○ EFV/TDF/FTC [†]	BI
○ EFV plus TAF/FTC [§]	BII
○ RPV/TDF/FTC [†] or RPV/TAF/FTC [§] —if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm ³	BI ; BII
Boosted PI plus 2 NRTIs :	
○ (ATV/c or ATV/r) plus either TDF/FTC [†] or TAF/FTC [§]	BI ; BII
○ DRV/c or DRV/r plus ABC/3TC [†] —if HLA-B*5701 negative	BIII ; BII
○ DRV/c plus either TDF/FTC [†] or TAF/FTC [§]	BII ; BII
Other Regimen Options	
When compared with Recommended and Alternative regimens, Other regimens may have reduced virologic activity, limited supporting data from large comparative clinical trials, or other factors such as greater toxicities, higher pill burden, drug interaction potential, or limitations for use in certain patient populations.	
If HIV RNA <100,000 copies/mL and HLA-B*5701 Negative :	
○ ATV/c or ATV/r plus ABC/3TC	CIII ; CI
○ EFV plus ABC/3TC [†]	CI
○ RAL plus ABC/3TC [†]	CII
Other Regimens to Consider when TAF, TDF, or ABC Cannot be Used :	
○ DRV/r plus RAL —if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm ³	CI
○ LPV/r plus 3TC [†]	CI

Rating of Recommendations : A = Strong ; B = Moderate ; C = Optional

Rating of Evidence : I = Data from randomized controlled trials ; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes ; III = Expert opinion

† 3TC may be substituted for FTC, or vice versa, if a non-fixed dose NRTI combination is desired.

§ The evidence supporting this regimen is based on relative bioavailability data coupled with data from randomized, controlled switch trials demonstrating the safety and efficacy of TAF-containing regimens.

我國衛生福利部疾病管制署於2016年6月1日公告的「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」[6]，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」。

表五 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

第一線推薦處方 (recommended first line)	TDF/FTC/EFV TDF/FTC/RPV ABC/3TC/DTG (自取得健保代辦核定藥品價格日起生效)
第一線替代處方 (alternative first line)	AZT/3TC + FV AZT/3TC/NVP or AZT/3TC + NVP [IR or XR] AZT/3TC + RPV AZT/3TC + LPV/r AZT/3TC + ATV (300) + r AZT/3TC + DRV (800) + r AZT/3TC + RAL AZT/3TC + DTG (50) AZT/3TC + MVC ABC/3TC + EFV TDF/FTC + NVP[IR] TDF + 3TC + NVP[IR]

注意事項：本規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討。斜線/表示複方，(數字)表示每日劑量。「第一線推薦處方」須為(含)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。本規範中「第一線替代處方」僅列出常用處方組合，其他藥價在 15,500 元/月以下之處方組合，使用前皆無須事前審查。「第二線處方」為藥價 15,500 元/月以上之處方組合，使用前皆須事前審查。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

捷扶康[®] 膜衣錠 (Genvoya[®] film coated tablets) 是治療 HIV 感染的抗病毒藥物成分複方，其有效成分包括 elvitegravir、cobicistat、emtricitabine 和 tenofovir alafenamide。Elvitegravir 是 HIV-1 嵌入酶抑制劑 (INSTI)，防止 HIV-1 DNA 嵌入宿主基因體 DNA；cobicistat 是選擇性的 CYP3A 抑制劑，抑制 elvitegravir 被 CYP3A 代謝，使 elvitegravir 的暴露量增加；emtricitabine 是核苷反轉錄酶抑制劑 (NRTI)，tenofovir alafenamide 是核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NtRTI)，兩者皆藉由 HIV 反轉錄酶與病毒 DNA 結合，造成 DNA 鏈終止，因而抑制 HIV 複製。本品依民國 105 年 11 月 25 日衛生福利部書函，核定之適應症為「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」。

Genvoya[®] 的 ATC 分類碼為 J05AR18，屬 antiinfectives for systemic use/

antivirals for systemic use/ direct acting antivirals/ antivirals for treatment of HIV infections, combinations 類別[7]，為兩種 NRTI 及一種 INSTI 和藥物動力學增強劑組成之 ART 處方組合單一錠劑固定劑量複方。經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[8]，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」[6]中，列為第一線推薦或替代處方，且與本案藥品同為 ART 處方組合複方單一錠劑（single tablet combination）者，共有 4 種藥品，分別為二種 NRTI 搭配一種 INSTI 之 Triumeq[®]（ABC/3TC/DTG），以及二種 NRTI 搭配一種 NNRTI 之 Atripla[®]（FTC/EFV/TDF）、Complera[®]（FTC/RPV/TDF）和 Duovir-N[®]（AZT/3TC/NVP）。

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六，以供參考。

表六 與本案藥品相近用於人類免疫缺乏病毒感染之藥品

ATC 分類碼	商品名	成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
NRTI or NtRTI					
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	300 mg 20 mg/mL
J05AR04	Trizivir	ABC/ZDV/3TC	治療成人之人類免疫缺乏病毒之感染。	110 錠劑	300 mg/ 300 mg/ 150 mg
J05AR02	Kivexa	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	600 mg/ 300 mg
J05AF02	Videx	DDI	治療受 HIV 感染的患者。	133 持續性藥效膠囊劑	250 mg、400 mg
J05AR03	Truvada	FTC/TDF	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。適用於在合併採取安全性行為下進行暴露前預防性投藥（PrEP），以降低高危險成人發生性傳染性 HIV-1 感染的風險。	116 膜衣錠	200 mg/ 300 mg
J05AR17	Descovy	FTC/TAF	我國未上市		
J05AF05	3TC	3TC	與其他抗反轉錄病毒劑合併使用、治	116 膜衣錠	150 mg

ATC 分類碼	商品名	成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
			療成人及兒童之人體免疫缺乏病毒 (HIV) 感染。	170 內服液劑	10 mg/mL
J05AR01	Combivir	3TC/ZDV	與其他抗反轉錄病毒劑併用，以治療 HIV-1 感染。	116 膜衣錠	150 mg/ 300 mg
J05AF04	Zerit	d4T	治療人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染。	130 膠囊劑	30 mg/ 40mg
J05AF07	Viread	TDF	1.Viread 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.Viread 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.Viread 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	300 mg
J05AF01	Retrovir	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	100 mg、250 mg
				180 液劑	10 mg/mL
NNRTI					
J05AG03	Stocrin	EFV	用於人體免疫缺乏病毒第一型 (HIV-1) 感染之成人、青少年和兒童的抗病毒合併療法。	110 錠劑	200 mg、600 mg
J05AG04	Intelence	ETR	Intelence 與抗反轉錄病毒藥物併用，適用於曾有抗病毒藥物治療經驗，對過去的治療無效，且對 NNRTI 及其他抗反轉錄病毒藥物產生抗藥性之愛滋病毒 HIV-1 感染之成人患者。	110 錠劑	100 mg、200 mg
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	200 mg；
J05AG05	Edurant	RPV	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	116 膜衣錠	25 mg
				121 持續性藥效錠	100 mg、400 mg

ATC 分類碼	商品名	成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
			且病毒量 HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL 之患者。	183 懸液劑	10 mg/mL
PI					
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	150 mg、200 mg
J05AR15	Evotaz	ATV/c	我國未上市		
J05AE10	Prezista	DRV	本品與 100 毫克 ritonavir 及其他反轉錄病毒藥物併用，適用於曾經接受三種主要類別的抗病毒藥物治療，血漿中仍可偵測到病毒複製，或對一個以上的蛋白酶抑制劑產生抗藥性之人類免疫缺乏病毒（HIV-1）感染成人患者。	116 膜衣錠	300 mg、400 mg、600 mg、800 mg
J05AR14	Prezcobix	DRV/c	我國未上市		
J05AE07	Lexiva	FPV	我國未上市		
J05AE02	Crixivan	IDV	我國未上市		
J05AR10	Kaletra	LPV/r	治療人類免疫缺乏病毒（HIV）的感染。	116 膜衣錠	200 mg/ 50 mg、100 mg/ 25 mg
				170 內服液劑	80 mg/ 20 mg
J05AE04	Viracept	NFV	我國未上市		
J05AE03	Norvir	RTV	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。	116 膜衣錠	100 mg
				170 內服液劑	80 mg/mL
J05AE01	Invirase	SQV	我國未上市		
J05AE09	Aptivus	TPV	Aptivus 與低劑量 ritonavir 合用，適用於曾經接受三種主要類別的抗病毒藥物充分治療（highly treatment-experienced）失敗，或對多種蛋白酶抑制劑產生抗藥性之愛滋病毒感染的成人。	132 軟膠囊劑	250 mg
INSTI					
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	50 mg
J05AX11	Vitekta	EVG	單方於我國未上市		

ATC 分類碼	商品名	成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
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	400 mg
FI					
J05AX07	Fuzeon	T20	我國未上市		
CCR5 antagonist					
J05AX09	Selzentry	MVC	我國未上市		
INSTI plus 2-NRTI					
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。	116 膜衣錠	600 mg/300 mg / 50 mg
J05AR18 本案藥品	Genvoya	EVG/COBI/FTC/ TAF	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	200 mg/ 150 mg/ 150 mg/ 10 mg
J05AR09	Stribild	EVG/COBI/FTC/ TDF	我國未上市		
NNRTI plus 2 NRTIs					
J05AR06	Atripla	FTC/EFV/TDF	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	200 mg/ 600 mg/ 300mg
J05AR08	Complera	FTC/RPV/TDF	COMPLERA [®] (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) 是由兩種核苷類似物反轉錄酶抑制劑 (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) 及一種非核苷反轉錄酶抑制劑 (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	116 膜衣錠	200 / 25 mg/ 300 mg

ATC 分類碼	商品名	成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
			HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL 之成人患者；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）的成人患者，取代其現有的抗反轉錄病毒療法（詳見說明段）。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。		
J05AR19	Odefsey	FTC/RPV/TAF	我國未上市		
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	300 mg/ 150 mg/ 200 mg

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 2016 年 3 月 18 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2017 年 1 月 17 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	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)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 之公開網頁尋獲一份於 2016 年 3 月 18 日公告之評估報告[9]與本案相關，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

1. CADTH 建議

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®) 作為感染 HIV-1 且尚未對 EVG/COBI/FTC/TAF 任一成分藥品產生抗藥性突變的成年或青少年 (12 歲 (含) 以上) 病人之完整 ART 處方治療用藥。

2. 建議理由 (療效部分)

- 針對未曾接受過治療的成年 HIV 感染者，二項隨機分派對照試驗結果顯示，在治療 48 週後，EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®) 的病毒量抑制效果 (viral load suppression) 不劣於 EVG/COBI/FTC/TDF。
- 針對穩定治療 HIV 感染病人，一項開放性隨機分派對照試驗結果顯示，從以 TDF/FTC 為骨幹的處方組合轉換到 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®)，相較於持續使用原本的治療，在 48 週時有顯著較高的病毒量抑制效果。
- 針對未曾接受過治療的青少年 HIV 感染病人，一項開放式作業之單組臨床試驗結果顯示，在 23 位青少年病人以 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®) 治療之 virologic success rate 能達 91.3%。

3. 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 EVG/COBI/FTC/TAF 的隨機分派研究)、一項針對廠商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

- HIV 是一種嚴重且危及性命的疾病，會造成免疫功能低下，如果不進行治療，將會使這些病人容易得到伺機性感染。
- 除了心理和生理上的副作用，HIV 感染病人還時常歷經壓力和汙名，有時難以獲得最有效的治療。

- 病人越來越關注合併症和特定治療相關的副作用，特別是因為 HIV 感染病人普遍活得更長壽。他們擔心 TDF/FTC 與腎功能受損和骨質病變相關，並期望 EVG/COBI/FTC/TAF 能改善這兩種副作用。
- 治療配合度 (adherence) 對於 HIV 的治療特別重要，病人配合度不佳可能造成抗藥性的產生，對於同一類的其它種類藥物也可能產生交叉抗藥性，導致必須使用不同的藥物處方來治療。因此，病人也注意到有多種藥物處方選擇的臨床重要性。

(2) 臨床試驗

系統性文獻回顧共納入兩項多中心、雙盲、雙虛擬、活性對照之不劣性第三期試驗 (研究 104, N=872; 研究 111, N=872)，一項多中心、開放性、活性對照之不劣性試驗 (研究 109, N=1,443)，和兩項多中心、開放性單臂研究 (研究 112, N=252; 研究 106, N=48)。

在受試對象部分，研究 104 和 111 為針對未曾接受過治療的成年病人；研究 109 為針對已接受以 TDF/FTC 為骨幹處方組合穩定治療的成年病人。研究 112 和 106 則分別針對輕度至中度腎功能不全的成年病人，和未曾接受過治療的青少年病人，評估使用 EVG/COBI/FTC/TAF 治療的療效和安全性。

委員會關心的療效指標包括 virologic success (HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比率)、抗藥性、EQ-5D-3L (EuroQol 5-Dimensions Questionnaire 3 level) 和不良事件。納入的五項研究的主要療效指標的皆為在 48 週 (研究 104、111 和 109) 或 24 週 (研究 112 和 106) 時，HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比率。各項研究結果羅列於下：

- 研究 104 和 111 結果顯示，在 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比率，EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®) 不劣於 EVG/COBI/FTC/TDF。
 - 研究 104：病人比率差異(試驗組相對於對照組)在 full analysis set (FAS) 分析結果 1.0% (95% CI -2.6 to 4.5)；per-protocol (PP) 分析結果 -0.1% (95% CI -2.2 to 2.1)。
 - 研究 111：病人比率差異(試驗組相對於對照組)FAS 分析結果 3.1% (95% CI -1.0 to 7.1)；PP 分析結果 1.6% (95% CI -1.1 to 4.4)。
- 研究 109 結果顯示，在 48 週時，轉換到 EVG/COBI/FTC/TAF 的病人，相較於持續使用原本以 TDF/FTC 為骨幹處方組合治療的病人，有顯著較高的病人比率達 HIV-1 RNA < 50 copies/mL (比率差異 4.1%；95% CI 1.6 to 6.7；p = 0.0002)。
- 研究 112 結果顯示，在轉換到 EVG/COBI/FTC/TAF 的成年病人，24 週的 virologic success rate 為 95%。

- 研究 106 結果顯示，在未曾接受過治療的青少年病人，使用 EVG/COBI/FTC/TAF 治療 24 週的 virologic success rate 為 91.3%。
- 在安全性部分，五項研究皆有 80% 以上的病人至少經歷一件須緊急治療的不良事件。
- 使用 EVG/COBI/FTC/TAF 最常見的不良事件包括腹瀉、噁心、上呼吸道感染。
- 雖然 EVG/COBI/FTC/TAF 在腎功能下降和骨密度的降低小於 EVG/COBI/FTC/TDF，但觀察到的變化短期在臨床上並不可能顯著，且對於長期發生腎衰竭或骨折風險的重要性具不確定性。

4. 委員會其他考量要點

委員會注意到，目前可獲得的實證資料仍有以下缺口：

- 納入的研究皆排除同時罹患 B 型或 C 型肝炎病毒感染的病人。
- 目前尚缺乏 EVG/COBI/FTC/TAF 用於曾接受過治療的青少年病人的療效和安全性臨床證據。

(二)PBAC (澳洲)

於澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 之公開網頁尋獲一份於 2015 年 11 月公告之評估報告[10]與本案相關。

PBAC 針對廠商透過高度專業化藥品計劃 (Highly Specialized Drugs Program, HSDP) 提出以事前申請 (authority required) 的方式，收載 EVG/COBI/FTC/TAF 之固定劑量複方 Genvoya[®]，適應症用於治療未曾接受過治療和已接受過治療的 HIV 感染病人進行評估。以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

1. EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 之臨床治療地位

EVG/COBI/FTC/TAF 屬 ART 處方組合固定劑量複方，廠商提出 EVG/COBI/FTC/TAF 作為未曾接受過治療病人的第一線治療用藥；對於曾接受過治療的病人，治療選擇取決於抗藥性檢測結果，EVG/COBI/FTC/TAF 在適當時可作為治療選擇。

2. 比較品

廠商提出以 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 作為主要比較品，委員會認為對於腎功能正常的成年病人，EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 是合適

的比較品。然而，對於腎功能不全的成年或青少年病人，DTG/ABC/3TC (Triumeq[®]) 可能是更合適的比較品；因為 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 未核准用於 CrCl < 70 mL/min 的青少年 (年齡 12~18 歲) 和成年病人。因此，委員會同意 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 作為主要比較品，但本品也可能取代其他含 TDF/FTC 的 ART 處方組合和 DTG/ABC/3TC。

3. 實證資料

委員會參酌的主要證據，針對未曾接受過治療的病人，包括廠商提供之二項隨機分派對照試驗 (研究 104, N=872；研究 111, N=872)，以不劣性臨界值 (margin) ±12 % 直接比較 EVG/COBI/FTC/TAF 與 EVG/COBI/FTC/TDF 之療效與安全性。

針對已接受過治療的病人，廠商提供一項隨機分派之開放性試驗 (研究 109, N=1,443)，比較轉換成 EVG/COBI/FTC/TAF 與持續使用原本以 TDF/FTC 為骨幹的處方組合。結果顯示從含有 TDF/FTC 的處方轉換到 EVG/COBI/FTC/TAF 治療，能維持病毒抑制的治療效果。然而，在研究 109 中只有一部分的受試者接受 TDF/FTC 加上 EVG/COBI 治療，且該研究並未針對這群病人個別發表試驗數據；因此委員會認為研究 109 的結果未有 EVG/COBI/FTC/TAF 與 EVG/COBI/FTC/TDF 的直接比較證據。此外，由於該試驗為開放性設計，委員會認為研究 109 在安全性指標結果有中等的偏差風險 (risk of bias)。表七摘錄 PBAC 報告中有關三項試驗的研究設計摘要。

表七 PBAC 報告納入證據之研究設計摘要

試驗	N	研究設計/ 研究期間	偏差 風險	病人族群	主要療效指標
未曾接受過治療					
研究 104	872	隨機分派、雙盲、 多中心/48 週	低	Treatment naïve ; HIV-1 positive	HIV RNA < 50 copies/mL
研究 111	872	隨機分派、雙盲、 多中心/48 週	低	Treatment naïve ; HIV-1 positive	HIV RNA < 50 copies/mL
已接受過治療					
研究 109	1,443	隨機分派、開放 性、多中心/48 週	中	Virologically suppressed ; HIV-1 positive	HIV RNA < 50 copies/mL

(1) 相對療效

- 三項試驗的主要療效指標皆為 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比率。

- 分析結果顯示，不管是 EVG/COBI/FTC/TAF 或 EVG/COBI/FTC/TDF 治療組，約有 90% 的病人達 virologic success，兩組治療的差異並未達統計顯著差異。在未曾接受過治療的病人，EVG/COBI/FTC/TAF 不劣於 EVG/COBI/FTC/TDF；在已接受過治療的病人，EVG/COBI/FTC/TAF 也不劣於以 TDF/FTC 為骨幹搭配第三種治療藥品的處方組合。PBAC 報告中三項試驗有關 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 病人比率的結果請參見表八。

表八 PBAC 報告中三項試驗在 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 病人比率的結果

未曾接受過治療	EVG/COBI/FTC/TAF, n/N (%)	EVG/COBI/FTC/TDF, n/N (%)	Difference in % (95% CI)
研究 104	405/435 (93.1%)	399/432 (92.4%)	1.0% (-2.6, 4.5)
研究 111	395/431 (91.6%)	385/435 (88.5%)	3.1% (-1.0, 7.1)
合併分析 104、111	800/866 (92.4%)	784/867 (90.4%)	2.0% (-0.7, 4.7)
已接受過治療	EVG/COBI/FTC/TAF, n/N (%)	TDF/FTC+3 rd agent [§] , n/N (%)	Difference in % (95% CI)
研究 109	764/799 (95.6%)	369/397 (92.9%)	2.7% (-0.3, 5.6)

COBI = cobicistat; CI = confidence interval; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; HIV = human immunodeficiency virus; RNA = ribonucleic acid; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

[§] Third agents: cobicistat + elvitegravir (~32%), efavirenz (~26%), ritonavir-boosted atazanavir (~15%), or cobicistat-boosted atazanavir (~27%)

(2) 相對安全性

- 在安全性部分，在研究 104 和 111，對於未曾接受過治療的病人，有相似的病人比例發生不良事件和嚴重不良事件，因不良事件導致停藥的病人比例也相近。而在研究 109 對於已接受過治療的病人，發生不良事件和嚴重不良事件的病人比例較低。PBAC 報告中三項試驗有關不良事件的結果請參見表九。
- 廠商提出相較於 EVG/COBI/FTC/TDF 或其他含有 TDF 的治療處方，EVG/COBI/FTC/TAF 在增加骨密度和腎功能下降方面有提供益處。
- EVG/COBI/FTC/TAF 與 EVG/COBI/FTC/TDF 相比在髖骨骨密度的降低顯著較小，對於未曾接受過治療的病人差異 2.29% (95% I 1.73% to 2.64%)，對已接受過治療的病人差異 2.08% (95% CI 1.70% to 2.46%)。雖然髖骨骨密度的改變在 48 週時有顯著差異，但這些變化可能沒有臨床相關性。委員會認為在骨密度測量結果上的益處，與造成臨床顯著降低病人相關結果（例如骨折）的風險存在顯著不確定性。

- 在腎功能的部分，三項試驗在血清肌酸酐的改變結果請參見表十。廠商提出 EVG/COBI/FTC/TAF 相較於 EVG/COBI/FTC/TDF 和 TDF/FTC 搭配第三種藥品的處方組合，在血清肌酸酐的改變有顯著較佳的結果。從治療第 2 週開始，兩組差異約有 0.03 mg/dL，且差異能維持至整個治療期 48 週。在腎絲球濾過率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）也能觀測到相似的結果。此外，依據澳洲核准仿單建議 EVG/COBI/FTC/TDF 不應用於 eGFR < 70 mL/min 的病人，然而三項試驗受試者的納入條件為 eGFR 大於或等於 50 mL/min，將可能造成 EVG/COBI/FTC/TDF 治療組有較差的腎功能結果。委員會認為腎功能測量結果的益處，對造成臨床顯著降低病人相關結果如症狀性腎衰竭的風險存在顯著不確定性。

表九 PBAC 報告中三項試驗在不良事件的結果

	未曾接受過治療				已接受過治療	
	研究 104		研究 111		研究 109	
	EVG/COBI/ FTC/TAF	EVG/COBI/ FTC/TDF	EVG/COBI/ FTC/TAF	EVG/COBI/ FTC/TDF	EVG/COBI/ FTC/TAF	TDF/FTC+3 rd agent [§]
N	435	432	431	435	959	477
Any AE	396 (91.0%)	392 (90.7%)	382 (88.6%)	390 (89.7%)	764 (79.7%)	368 (77.1%)
Grade 3 or 4 AE	36 (8.3%)	26 (6.0%)	35 (8.1%)	49 (11.3%)	61 (6.4%)	32 (6.7%)
Tx-related AE	182 (41.8%)	196 (45.4%)	160 (37.1%)	168 (38.6%)	185 (19.3%)	61 (12.8%)
Tx-related Grade 3 or 4 AE	9 (2.1%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	7 (1.6%)	3 (0.3%)	6 (1.3%)
Any SAE	37 (8.5%)	29 (6.7%)	33 (7.7%)	30 (6.9%)	42 (4.4%)	21 (4.4%)
Tx-related SAE	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
AE resulting in discontinuation	4 (0.9%)	6 (1.4%)	4 (0.9%)	7 (1.6%)	9 (0.9%)	7 (1.5%)
AE resulting in death	1 (0.2%)	0 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0

AE = adverse event; COBI = cobicistat; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; SAE = serious adverse event; TAF= tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; Tx = treatment

[§] Third agents: cobicistat + elvitegravir (~32%), efavirenz (~26%), ritonavir-boosted atazanavir (~15%), or cobicistat-boosted atazanavir (~27%)

表十 未曾接受過治療和已接受過治療病人在血清肌酸酐和基期的改變

未曾接受過治療	EVG/COBI/FTC/TAF		EVG/COBI/FTC/TDF		Difference in LSM (95% CI)
	N	Mean, mg/dL (SD)	N	Mean, mg/dL (SD)	
研究 104					
Baseline Scr	435	0.91 (0.17)	432	0.93 (0.17)	-0.02 (-0.04, 0.00)
Δ at week 2	417	0.07 (0.09)	422	0.10 (0.13)	-0.03 (-0.05, -0.02)
Δ at week 24	418	0.07 (0.11)	417	0.10 (0.12)	-0.03 (-0.05, -0.02)
Δ at week 48	415	0.08 (0.11)	404	0.11 (0.12)	-0.03 (-0.04, -0.01)
研究 111					
Baseline Scr	431	0.95 (0.17)	435	0.94 (0.16)	0.01 (-0.02, 0.03)
Δ at week 2	422	0.06 (0.12)	422	0.10 (0.12)	-0.04 (-0.05, -0.02)
Δ at week 24	418	0.07 (0.12)	417	0.10 (0.12)	-0.03 (-0.04, -0.01)
Δ at week 48	405	0.08 (0.14)	402	0.12 (0.28)	-0.04 (-0.07, -0.01)
已接受過治療	EVG/COBI/FTC/TAF		TDF/FTC+3 rd agent [§]		Difference in LSM (95% CI)
	N	Mean, mg/dL (SD)	N	Mean, mg/dL (SD)	
研究 109					
Baseline Scr	708	1.05 (0.19)	352	1.05 (0.19)	-0.01 (-0.03, 0.02)
Δ at week 2	678	0.00 (0.11)	331	0.01 (0.09)	-0.02 (-0.03, -0.00)
Δ at week 24	687	0.00 (0.11)	335	0.02 (0.11)	-0.03 (-0.04, -0.02)
Δ at week 48	545	-0.01 (0.12)	266	0.04 (0.12)	-0.05 (-0.07, -0.03)

COBI = cobicistat; CI = confidence interval; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; LSM = least squares mean; Scr = serum creatinine; SD = standard deviation; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; 粗體字= significant result

[§] Third agents: cobicistat + elvitegravir (~32%), efavirenz (~26%), ritonavir-boosted atazanavir (~15%), or cobicistat-boosted atazanavir (~27%)

廠商在送審資料宣稱，針對未曾接受過治療的病人，EVG/COBI/FTC/TAF 相較於 EVG/COBI/FTC/TDF 有不劣性的相對療效，和較佳的安全性；針對已接受過治療的病人，EVG/COBI/FTC/TAF 也有不劣於 TDF/FTC 搭配第三種藥品處方組合的相對療效與安全性。基於前述實證資料，委員會認為此項宣稱有適當的證據支持。惟 EVG/COBI/FTC/TAF 比較 EVG/COBI/FTC/TDF 的相對安全性，考量到骨密度和腎功能（eGFR、血清肌酸酐、蛋白尿）的測量結果僅到 48 週，且其臨床相關性具不確定性，以及試驗納入 eGFR 大於或等於 50 mL/min 的受試者，將可能造成 EVG/COBI/FTC/TDF 治療組有較差的腎功能結果；因此委員會認為宣稱 EVG/COBI/FTC/TAF 的相對安全性不劣於 EVG/COBI/FTC/TDF 可能較為適當。

4. 委員會建議與理由

- 委員會基於最低成本法(cost-minimisation basis)以 EVG/COBI/FTC/TDF 為比較品之比較結果，建議以事前申請的方式，收載 EVG/COBI/FTC/TAF 之固定劑量複方於國家衛生法案第 100 條款 (section 100) 下的 HSDP，適應症用於未曾接受過治療和已接受過治療的 HIV 感染病人。
- 委員會同意 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 作為主要比較品，但對於腎功能不全和青少年病人，本品也可能取代其他含 TDF/FTC 處方組合和 DTG/ABC/3TC (Triumeq[®])。
- 基於三項試驗的結果，委員會同意 EVG/COBI/FTC/TAF 有不劣於 EVG/COBI/FTC/TDF 的相對療效與安全性。

(三)NICE (英國)

至 2017 年 1 月 17 日止，於英國國家健康及照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 之公開網頁[11]查無 EVG/COBI/FTC/TAF 用於 HIV 感染的相關評估報告或給付條件。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 之公開網頁尋獲一份於 2016 年 5 月 9 日公告之評估報告[12]與本案相關，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

A. 委員會建議

委員會建議收載 EVG/COBI/FTC/TAF 作為感染 HIV-1 且尚未對 INSTI 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)病人之治療用藥。委員會的建議主要根據二項第三期隨機分派對照試驗(針對未曾接受過治療的成年病人)、以及一項開放性第三期隨機分派對照試驗(已接受過治療的成年病人)的結果顯示，在治療 48 週時，Genvoya[®] 不劣於他種 ART 處方組合於達到/維持高病毒抑制率(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)。委員會考慮到病人可近性方案(patient access

scheme, PAS) 可以改善 Genvoya[®] 的成本效果，此項建議是基於能持續提供病人可近性方案或在相當或更低藥價的情況下而建議的。

B. 相對療效與相對安全性證據

委員會參酌的主要證據包括研究 104 和 111、研究 106、研究 109，同前章節 CADTH 和 PBAC 報告引用之證據，以下摘錄療效與安全性相關考量：

- Genvoya[®] 由兩種 NRTI 及一種 INSTI 和一種藥物動力學增強劑組成，為繼 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®])^a 後第二個上市的四合一 ART 處方組合單一錠劑之固定劑量複方。相較於前一代藥品成分 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)，Genvoya[®] 含有之 tenofovir alafenamide (TAF) 雖同為 tenofovir 之前驅藥 (prodrug)，但可降低 tenofovir 90% 的血漿濃度，因此可能可以改善在腎臟或骨骼方面的安全性。臨床專家認為，Genvoya[®] 為腎功能不全或骨質疏鬆/骨折風險病人提供了一項治療選擇。
- 歐洲藥物管理局發行的歐洲公共評估報告 (European Public Assessment Report, EPAR) 提出，tenofovir 會對血脂呈現有利的變化，雖然 Genvoya[®] 降低了 tenofovir 的血漿濃度，造成比 Stribild[®] 有更高的空腹血糖，但兩者的總膽固醇和高密度膽固醇比值 (TC/HDL ratio) 並未有差異。因此，整體而言認為 Genvoya[®] 在腎臟和骨骼的益處大於血脂方面的影響。
- 研究 104 和 111 的結果顯示，對未曾接受過治療的成年病人，Genvoya[®] 不劣於 Stribild[®] 於治療 48 週時達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL，兩者的病毒抑制率分別有 92% 和 90%。治療 48 週時 Genvoya[®] 也有較多的 CD4 增加，並改善腎臟和骨骼方面安全性的檢驗數值，但目前仍未知其長期臨床顯著意義。慢性暴露於 tenofovir 會有腎毒性的潛在風險，Genvoya[®] 不應於 CrCl < 30 mL/min 的病人。兩項研究受限於只納入少部分的女性和晚期病人。研究 106 也顯示，對於未曾接受過治療的青少年病人，使用 Genvoya[®] 同樣能有很高的病毒抑制率 (90%)，然而該研究受限為開放式、單組的研究設計，並且只納入一小部分的晚期病人，也缺乏已接受過治療的青少年病人數據。
- 研究 109 的結果顯示，對已接受過治療的成年病人，轉換到 Genvoya[®] 治療不劣於持續使用原本的治療於維持病毒量抑制效果，且兩種治療組別皆有很高的病毒抑制率。該研究受限為只納入少部分的女性病人。
- 一項 Bayesian 網絡統合分析納入 41 篇研究，針對未曾接受過治療的成人和青少年病人，比較 Genvoya[®] 與含 TDF/FTC、ABC/3TC 處方組合。直接比較結果顯示，Genvoya[®] 和 Stribild[®] 在 48 週的 virological response 未有顯著差異；Genvoya[®] 與合併 FTC/TDF, DTG、ABC/3TC/DTG、合

^a 未於我國上市。

併 FTC/TDF，RAL、合併 ABC/3TC，RAL、FTC/RPV/TDF 和 FTC/EFV/TDF 也皆未有差異。然而該項研究受限為缺乏足夠數據納入已接受過治療的病人，且納入研究間在病人特性、操作定義上有顯著的異質性。

- Genvoya[®] 能提供一項四合一固定劑量複方之替代處方組合，與 Stribild[®] 有相似的抗病毒療效，但可能可以改善在腎臟或骨骼方面的安全性。Genvoya[®] 被核准用於成年或 12 歲以上青少年且體重至少 35 公斤的病人，且可用於 Stribild[®] 不適用之 CrCl \geq 30 mL/min 的病人，

C. 病人與公眾參與

由於有效的 HIV 治療，病人普遍活得更久，但他們在日常生活中常遭受污名和歧視，加上有高比例的慢性疾病，包括：心臟病、骨折、腎臟病和某些癌症。這些都影響了他們參與日常生活的能力，增加工作上、學習和社會參與的負擔。

這項新治療選擇與目前治療相比，可以減少對腎臟和骨骼毒性的影響，這對老年病人和骨骼或腎功能不全的病人尤其重要，因為在蘇格蘭的 HIV 病人族群年齡趨於增加中。

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：HIV-1-infected patients
Intervention	EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya [®])
Comparator	未設限
Outcome	臨床療效或安全性結果指標
Study design	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2017 年 1 月

24 日，以 HIV-1、elvitegravir、cobicistat、emtricitabine、tenofovir alafenamide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，共尋獲四項針對感染 HIV-1 病人，使用 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 的相對療效與安全性評估文獻。包含三項隨機分派對照試驗 (Sax 等人研究[13]和研究 104、111[14, 15])，針對未曾接受過治療的成年病人，比較 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 與 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®])；一項隨機分派對照試驗 (研究 109[16])，針對已接受穩定治療的病人，比較持續使用原本含有 TDF/FTC 的處方組合，與轉換到 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 治療。惟 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 未於我國上市，而研究 109 中只有一部分的受試者接受 TDF/FTC 加上 EVG/COBI 治療，且該研究並未針對這群病人個別發表試驗數據。因此，該四項試驗之詳細內容於此不贅述，僅重點摘要其研究設計與結果於表十一。

經搜尋電子資料庫搜尋，並未尋獲於我國上市，且經我國衛生福利部疾病管制署列為第一線推薦或替代處方藥品作為療效對照品之相對療效與安全性證據。

表十一 四項試驗之試驗設計摘要與結果

試驗	Sax 等人[13]	研究 104、111[14, 15]	研究 109[16]
研究設計	Phase II, randomized, double blind, double dummy, multicenter	Phase III, randomized, double blind, double dummy, multicenter, non-inferiority	Phase III, randomized, open-label, multicenter, non-inferiority
病人族群	Inclusion: age ≥ 18 years, HIV-1 RNA ≥ 5000 copies/mL, CD4 ⁺ > 50 cells/ μ L, CrCl ≥ 70 mL/min Exclusion: hepatitis B or C coinfection, pregnancy, AIDS-defining illness within 30 days of screening	Inclusion: age ≥ 18 years, HIV-1 RNA ≥ 1000 copies/mL, CrCl ≥ 50 mL/min Exclusion: hepatitis B or C coinfection, AIDS-defining illness within 30 days of screening	Inclusion: HIV-1 RNA < 50 copies/mL, CrCl > 50 mL/min, on one of the following containing TDF regimens for 96 weeks: EVG/COBI/FTC/TDF, FTC/EFV/TDF, or boosted-ATV+FTC/TDF
治療分組	EVG/COBI/FTC/TAF (n = 112) EVG/COBI/FTC/TDF (n = 58)	EVG/COBI/FTC/TAF (n = 866) EVG/COBI/FTC/TDF (n = 867)	EVG/COBI/FTC/TAF (n = 959) TDF-based regimen (n = 477): EVG/COBI/FTC/TDF (n = 153) FTC/EFV/TDF (n = 125) cobicistat-boosted ATV+FTC/TDF (n = 69) ritonavir-boosted ATV+FTC/TDF (n = 130)
治療期間	48 weeks	96 weeks	48 weeks

試驗	Sax 等人[13]	研究 104、111[14, 15]	研究 109[16]
療效指標結果			
virological suppression	88.4% vs 87.9%	86.6% vs 85.2%	97% vs 93%
adjusted difference (95% CI)	-1% (-12.1% to 10.0%)	1.5% (-1.8% to 4.8%)	4.1% (1.6% to 6.7%)
CD4 ⁺ increase, mean (cells/ μ L)	+177 vs +204	NR	+35 vs +24
p value	0.41	NR	NR
骨密度指標結果			
hip BMD, Δ from baseline	-0.62% vs -2.39%	-0.67% vs -3.28%	1.47% vs -0.34%
p value	<0.001	<0.001	<0.0001
spine BMD, Δ from baseline	-1.00% vs -3.37%	-0.96% vs -2.79%	1.56% vs -0.44%
p value	<0.001	<0.001	<0.0001
腎功能指標結果			
Δ CrCl (mL/min)	-5.5 vs -10.1	-2.0 vs -7.5	1.2 vs -3.7
p value	0.041	\leq 0.001	<0.0001
urine RBP/ creatinine, Δ from baseline	-0.1 μ g/mL vs +20.7 μ g/mL	smaller increase vs significant increase	-33.4% vs 18.1%
p value	0.001	<0.001	<0.001
urine β 2-microglobulin/ creatinine, Δ from baseline	-33.6 μ g/mL vs +0.4 μ g/mL	significant decline vs significant increase	-52.3% vs +18.7%
p value	0.008	<0.001	<0.001

BMD, bone mineral density; CrCl, creatinine clearance; RBP, retinol-binding protein.

(五)建議者提供之資料

香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司於送審資料中，建議 Genvoya[®] (EVG/COBI/FTC/TAF) 健保給付之適應症「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」，無建議健保給付限制條件。關於本品之新藥臨床使用定位，建議者提出 Genvoya[®] 之臨床使用定位為取代關係，預期將取代現有藥品 Atripla[®]、Triumeq[®]、Complera[®]、Truvada[®]、Kivexa[®] 及 Combivir[®] 之市場。

建議者建議以 Atripla[®] (FTC/EFV/TDF) 做為核價參考品，基於近年來最多病人使用或使用量最多的藥品，以及為目前臨床治療指引建議的首選。建議者宣稱 Genvoya[®] 的療效顯著優於 Atripla[®]，大幅改善藥品的安全性，並提出 4 項隨機對照臨床試驗證據以間接證明，分別如下表：

試驗名稱	試驗對象	試驗設計	試驗用藥
研究 102	未曾接受過治療的病人	隨機對照臨床試驗；96 週	Stribild [®] (n=348) vs Atripla [®] (n=352)
研究 104、111	未曾接受過治療的病人	隨機對照臨床試驗；144 週	Genvoya [®] (n=866) vs Stribild [®] (n=867)
研究 109	穩定治療的病人	隨機對照臨床試驗；48 週	Genvoya [®] (n=959) vs Atripla [®] / Stribild [®] / boosted-ATV +FTC/TDF (n=477)

針對未曾接受過治療的病人，建議者提出研究 102 結果顯示 Atripla[®] 與 Stribild[®] 療效相當，而研究 104 和 111 結果顯示至 144 週時，Genvoya[®] 抑制病毒效果顯著優於 Stribild[®]。在安全性部分，研究 104 和 111 結果顯示，Genvoya[®] 與 Stribild[®] 相比能顯著降低病人因腎功能副作用而需要停藥的狀況、顯著降低蛋白尿的發生，以及改善骨密度流失。研究 102 則顯示 Stribild[®] 與 Atripla[®] 相比，能顯著降低神經精神疾病副作用 (abnormal dreams & dizziness) 的發生。因 Stribild[®] 與 Genvoya[®] 僅差 TAF 單一藥品成分，故 Genvoya[®] 與 Atripla[®] 相比，可改善神經精神疾病副作用、腎功能、蛋白尿及骨密度流失等狀況。針對穩定治療的病人，研究 109 結果顯示，治療穩定患者轉換成 Genvoya[®] 後，持續地達到抑制病毒效果，且治療效果優於 TDF based regimens。在安全性方面，也能顯著改善骨質流失與降低蛋白尿。

雖然建議者有提出上述 4 項文獻資料，但未經間接比較統計分析計算間接比

較之效果，僅基於上述文獻結果以證明 Genvoya[®] 的療效顯著優於 Atripla[®]，查驗中心認為建議者此項間接比較之結論宣稱具不確定性，且建議者針對所有文獻的搜尋與篩選過程，並未加以說明。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品捷扶康[®] 膜衣錠 (Genvoya[®] film coated tablets) 為兩種 NRTI 及一種 INSTI 和藥物動力學增強劑組成之 ART 處方組合單一錠劑固定劑量複方 (single tablet combination)。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」。

依據國際指引針對未曾接受過 ART 治療的 HIV 感染者之處方建議，EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 被列為第一線治療處方選擇之一。因此，本報告認為本案藥品於我國上市後，其治療地位用於第一線處方選擇可能是適當的。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，列為第一線推薦或替代處方，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)、Atripla[®] (FTC/EFV/TDF)、Complera[®] (FTC/RPV/TDF) 和 Duovir-N[®] (AZT/3TC/NVP)。查驗中心認為上述藥品皆可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

- 加拿大 CADTH 於 2016 年 3 月 18 日公告的報告，建議收載 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 作為感染 HIV-1 且尚未對 EVG/COBI/FTC/TAF 任一成分藥品產生抗藥性突變的成年或青少年 (12 歲 (含) 以上) 病人之完整 ART 處方治療用藥。委員會注意到，目前可獲得的實證缺口包括：納入的研究皆排除同時罹患 B 型或 C 型肝炎病毒感染的病人；以及缺乏 EVG/COBI/FTC/TAF 用於曾接受過治療的青少年病人的療效和安全性臨床證據。
- 澳洲 PBAC 於 2015 年 11 月公告的報告，委員會基於最低成本法以 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 為比較品之比較結果，建議以事前申請的方式收載 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 用於未曾接受過治療和已接受過治療的 HIV 感染病人。委員會同意 Stribild[®] 作為主要比較品，但對於腎功能不全和青少年病人，本品也可能取代其他含 TDF/FTC 處方組合和

DTG/ABC/3TC (Triumeq[®])。基於三項試驗的結果，委員會同意 Genvoya[®] 有不劣於 Stribild[®] 的相對療效與安全性。

- 至 2017 年 1 月 17 日止，於英國 NICE 未尋獲 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 之相關評估報告可供參考。
- 蘇格蘭 SMC 於 2016 年 5 月 9 日公告的報告，委員會建議收載 EVG/COBI/FTC/TAF 作為感染 HIV-1 且尚未對 INSTI 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) 病人之治療用藥。委員會考慮到病人可近性方案可以改善 Genvoya[®] 的成本效果，此項建議是基於能持續提供病人可近性方案或在相當或更低藥價的情況下而建議的。

3. 相對療效與安全性

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，針對感染 HIV-1 病人，使用 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 的相對療效與安全性證據。包含三項隨機分派對照試驗 (Sax 等人研究和研究 104、111)，針對未曾接受過治療的成年病人，比較 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 與 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®])；一項隨機分派對照試驗 (研究 109)，針對已接受穩定治療的病人，比較持續使用原本含有 TDF/FTC 的處方組合，與轉換到 EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) 治療。惟 EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) 未於我國上市，而研究 109 中只有一部分的受試者接受 TDF/FTC 加上 EVG/COBI 治療，且該研究並未針對這群病人個別發表試驗數據。因此，並未尋獲於我國上市，且經我國衛生福利部疾病管制署列為第一線推薦或替代處方藥品作為療效對照品之相對療效與安全性證據。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 3 月 18 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2017 年 1 月 5 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 於 2016 年 5 月 9 日公告一則醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品專家委員會 (CDEC) 建議將 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (EVG/COBI/FTC/TAF) 納入給付，用於治療感染第一型人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 且未對 EVG/COBI/FTC/TAF 產生抗藥性突變之成人及 12 歲以上青少年。廠商提交一份成本分析，比較 EVG/COBI/FTC/TAF 與其他抗愛滋病毒建議處方用於 naïve 病人上之成本，比較的處方包含 dolutegravir(DTG)/abacavir(ABC)/lamivudine(3TC) (50/600/300 mg daily)、DTG (50 mg daily) + TDF/FTC (200/300 mg daily)、EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg daily)、raltegravir (RAL) (400 mg twice daily) + TDF/FTC (200/300 mg daily) 以及 darunavir (DRV) (800 mg daily) boosted with 100 mg ritonavir + TDF/FTC (200/300 mg daily)。這個成本分析主要的限制是缺乏比較

EVG/COBI/FTC/TAF 與其他處方用於青少年感染者或初始用藥成年感染者的臨床資訊，此外，廠商也沒有另外進行青少年感染族群的成本分析。而成本分析的結果顯示，相較於其他常見處方，廠商所提交的建議價格成本並沒有比較貴[9]。

2. PBAC (澳洲)

PBAC 建議將 Genvoya[®] 納入給付，用於 HIV 感染病人（包含未開始服藥者及曾經服藥者）。廠商提交一份最小成本分析報告，比較品為 EVG/c/FTC/tenofovir DF FDC (Stribild[®])，但其比較適合沒有腎功能不全的成人，因此 PBAC 認為對於青少年或腎功能不全成人更適當的比較品是 DTG/ABC/3TC FDC (Triumeq[®])；廠商之最小成本分析分析結果為將 Genvoya[®] 納入給付並不會增加額外的成本[10]。

3. NICE (英國)

至 2017 年 1 月 5 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭國民健康服務 (National Health Service Scotland, NHS Scotland) 接受 Genvoya[®] 納入蘇格蘭 NHS 給付，用於 HIV-1 感染且尚未對嵌合酶抑制劑、emtricitabine 或 tenofovir 產生抗藥性突變之成人或青少年。廠商提交一份比較 Genvoya[®] 和 Stribild[®] 的最小成本分析，研究時間長度為 1 年，分析結果為 Genvoya[®] 和 Stribild[®] 成本相同。而 SMC 也認為 Genvoya[®] 納入 Patient Access Scheme，其價格將會被打折，因此相較於 Stribild[®]，Genvoy[®] 是更具成本效果的治療方案[12]。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：HIV 排除條件：未設限
Intervention	elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 或 Genvoya
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Cochrane/CRD/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 1 月 18 日，以 HIV、Genvoya 及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀後，並無查獲與本品相關之經濟研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部統計資料，2015 年底本國籍愛滋病毒感染累積通報人數為 31,030 例，其中男性 29,149 例、女性 1,881 例，愛滋病發病者計 14,003 例，其中男性 13,164 例、女性 839 例[17]。另根據疾管署之研究推估國內至 2014 年底約有 32,000 例存活感染者，其中確診通報個案為 24,073 人，有就醫紀錄者為 21,763 人、持續就醫者為 19,050 人，而有服用抗愛滋病毒藥物(Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART)人數為 17,647 人；另 2014 年 1 至 6 月之 HAART 第一線藥品費用為 14.65 億元/半年、HAART 二線藥品費用為 1,064 萬元/半年 [18]，據此推估我國 1 年之 HAART 藥品費用約 30 億元。

(二)核價參考品之建議

依據健保署代辦疾病管制署後天免疫缺乏症候群治療藥品品項表，本報告建議核價參考品之考量因素說明如下：

Genvoya 在 WHO ATC/DDD Index 2017 之編碼為 J05AR18，屬「J05 antivirals for systemic use」、「J05A direct acting antivirals」的「J05AR antivirals for treatment of HIV infections, combinations」類[19]；而其他同屬 J05AR 類另有 19 種成分之藥品，其中有 8 種獲健保收載，包含 zidovudine and lamivudine (J05AR01)、lamivudine and abacavir (J05AR02)、tenofovir disoproxil and emtricitabine (J05AR03)、zidovudine, lamivudine and abacavir (J05AR04)、zidovudine, lamivudine and nevirapine (J05AR05)、emtricitabine, tenofovir disoproxil and efavirenz (J05AR06)、emtricitabine, tenofovir disoproxil and rilpivirine (J05AR08)、lamivudine, abacavir and dolutegravir (J05AR13)。

然依據疾管署 105 年 6 月 1 日生效之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，認定第一線推薦處方須為(含)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[20]。因 Genvoy[®] 為複方藥品、每日服用一次、DHHS(Department of Health and Human Service)建議為 HIV 感染者之起始用藥組合，此外建議者建議價格亦在 13,999 元/月以下，因此大致符合第一線推薦處方之條件。爰此，本報告建議可選用目前疾管署所列之第一線推薦處方 TDF/FTC/EFV (Atripla[®])、TDF/FTC/RPV (Complera[®])及 ABC/3TC/DTG (Triumeq[®]) 作為核價參考品。

(三)財務影響

依據 106 年 2 月 4 日生效之「人類免疫缺乏病毒傳染防治及感染者權益保障條例」第 16 條規定，感染者自確診開始服藥後二年內之抗人類免疫缺乏病毒之藥品費由中央主管機關予以全額補助，因此建議者分別估算健保署及疾管署之財務影響。

建議者假設 Genvoya 納入健保給付後將取代 Atripla、Triumeq、Complera、Truvada、Kivexa 及 Combivir 之部分市場；建議者推估 Genvoya 納入健保給付後，未來 5 年之年度藥費為第 1 年約 5.3 億元至第 5 年約 15.3 億元，其中健保署給付之藥費為第 1 年約 3.8 億元至第 5 年約 12.7 億元、疾管署補助之藥費第 1 年約 1.5 億元至第 5 年約 2.6 億元；在扣除被取代藥品費用後，對健保之財務影響為 1 年約增加 2,900 萬元至第 5 年約增加 9,400 萬、對疾管署之財務影響為 1 年約增加 400 萬元至第 5 年約增加 800 萬元。

有關建議者所提財務影響之假設與推估過程如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品將取代目前抗人類免疫缺乏病毒藥品第一線推薦處方(Atripla[®]、Complera[®]及 Triumeq[®])及第一線替代處方(Truvada、Kivexa 及 Combivir)之部份市場。
2. 病人數推估：建議者分別推估新診斷病人數、已診斷之尚未開始服藥病人數以及用藥滿 2 年之穩定用藥病人數，推估如下：
 - (1) 新診斷病人數：建議者依據愛滋防治第六期五年計畫[21]，推估未來 5 年每年之新診斷感染人數均為 2,235 人，其中每年服藥人數為 1,676 人(佔 75%)。
 - (2) 已診斷之尚未開始服藥病人數：因疾管署自 105 年起放寬愛滋用藥條件，將 CD4 淋巴球數由小於 350 調整為小於 500，這可使原 CD4 數量為 350~500 者可以接受抗病毒藥物治療，因此建議者推估此族群個案約有 1,500 人將於未來 5 年陸續開始接受藥物治療。
 - (3) 用藥滿 2 年之穩定用藥病人數：建議者推估未來 5 年穩定用藥病人數為第 1 年 16,599 人至第 5 年 20,249 人；此群病人除包含之前已穩定服用 HAART 藥物之病人，每年亦會增加新診斷後服藥剛滿 2 年之病人。建議者以愛滋防治第六期五年計畫[21]之統計數據，假設新診斷之病人約有 73% 會開始服藥，而穩定用藥者每年約有 5% 會因死亡、退出治療或治療失敗移轉至第二線用藥等因素而停止第一線用藥。
3. 比較品之市場占有率及使用人數：建議者假設新用藥病人之 HAART 藥品主要為 Atripla、Complera 及 Triumeq，而滿 2 年穩定用藥病人之 HAART 藥品主要為 Atripla、Complera、Triumeq、Truvada based、Combivir based 及 Kivexa based 藥品，建議者以上述推估之病人數，分別以推估之各藥品市場占有率，估算各藥品使用人數。
4. 本品市場佔有率及使用人數：於新用藥病人上，建議者假設本品未來 5 年之市場占有率由第 1 年的 25%(954 人)增加至第 5 年的 45%(1,680 人)；而於 2 年以上穩定用藥病人，建議者假設本品未來 5 年之市場占有率由第 1 年的 15%(2,490 人)增加至第 5 年的 41%(8,302 人)。
5. 藥品成本：本品以建議者建議價格計算藥品成本，比較品 Atripla、Complera 及 Triumeq 則以目前健保給付價格計算，其他比較品 Truvada based、Combivir based 及 Kivexa based 藥品則因組合過多，因此建議者採合併組合之價格中位數計算藥品成本。
6. 本品年度藥費：建議者假設 HAART 藥品之平均年度領取處方比率為 90%，

推估在本品納入健保給付後，新增用藥個案未來 5 年之前 2 年年度藥費第 1 年約 1.46 億元至第 5 年約 2.57 億元；而超過 2 年穩定用藥個案之年度藥費第 1 年約 3.81 億元至第 5 年約 12.7 億元。

7. 本品納入健保後之財務影響：在扣除被取代藥品費用後，本品納入健保後未來 5 年之財務影響為第 1 年約 3,300 萬元至第 5 年約 1 億元，其中對健保之財務影響為 1 年約 2,900 萬元至第 5 年約 9,400 萬、對疾管署之財務影響為 1 年約 400 萬元至第 5 年約 800 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 臨床使用定位：依據疾管署之統計資料[18]，HAART 之第二線藥使用者僅占所有 HAART 用藥個案之 0.47%，僅極為少數個案接受第二線用藥，故建議者所提之本品主要取代第一線推薦處方及部分第一線替代處方之假設，應在可接受範圍。
2. 病人數推估：建議者推估 CD4 條件放寬後，HIV 感染之存活個案服藥比率由 73% 上升為 75%；但根據疾管署之統計[18]，CD4 為 350~500 者約佔存活個案之 7.4%，若其中有 73% 病人接受 HAART 治療，則可增加約 5% 之 HAART 治療個案，故本報告推估新診斷病人之 HAART 服藥比率可上升至 78%。
3. 比較品之市場占有率及使用人數：由於比較品眾多，建議者推估各比較品各年度之市場占有率，造成財務影響評估結果的不確定性。
4. 本品市場佔有率及使用人數：建議者推估未來 5 年本品於新用藥病人之市場占有率為 25%-45%、於穩定用藥個案之市場占有率為 15%~41%；由於本品療效及安全性優於比較品 Atripla[16]，可以預期有較高的市場佔有率，故建議者之本品市場佔有率推估應屬合宜。
5. 藥品成本：由於 HAART 之藥品繁多，且三合一複方藥品 Atripla、Complera 及 Triumeq 於 105 年才陸續納入健保給付，故目前各愛滋藥品之品項市場占有率仍無法精確的推估；此外，建議者以價格中位數計算 Truvada based、Combivir based 及 Kivexa based 藥品成本亦具有不確定性。
6. 本品納入健保後之財務影響：本報告依據建議者所提供之書面資料，對建議者所提供之財務影響進行驗算，發現部分年度之市占率參數及據此估算之財務影響結果並不吻合，但因建議者並未提交電子資料以供驗證，因此本報告無法確認建議者所提供之市占率數據或財務影響數據何者有誤。

由於建議者財務影響評估於病人數、比較品市場佔有率及年度藥費等推估具有不確定性，且建議者推估之財務影響有部份計算錯誤，因此本報告根據上述

評論，重新進行財務影響估算。本報告推估在本品納入健保給付後，未來 5 年 HIV-1 感染之 HAART 病人數於第 1 年為 21,148 人至第 5 年為 25,996，其中使用本品之病人數於第 1 年為 3,610 人至第 5 年為 10,843 人，本品年度藥費第 1 年約為 5.5 億元至第 5 年約為 16.6 億元，其中由疾管署負擔藥費第 1 年約為 1.7 億元至第 5 年約為 3.2 億元、而由健保負擔藥費第 1 年約為 3.9 億元至第 5 年約為 13.4 億元，在扣除被取代藥品費用後，本品納入健保給付後之財務影響第 1 年約增加 2,000 萬元至第 5 年約增加 6,000 萬元，其中對疾管署之財務影響為第 1 年約增加 600 萬元至第 5 年約增加 1,200 萬元，而對健保之財務影響為第 1 年約增加 1,400 萬元至第 5 年約增加 4,900 萬元

七、經濟評估結論

1. 目前加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 均已就本品發表報告。此三個組織均依據成本分析結果，認為將 Genvoya[®] 納入給付並不會增加額外的成本，因此建議收載 Genvoya[®]。
2. 在財務影響分析方面，根據建議者估計，若 Genvoya[®] 納入健保給付，未來 5 年之年度藥費為第 1 年約 5.3 億元至第 5 年約 15.3 億元，其中健保署給付之藥費為第 1 年約 3.8 億元至第 5 年約 12.7 億元、疾管署補助之藥費第 1 年約 1.5 億元至第 5 年約 2.6 億元；在扣除被取代藥品費用後，對健保之財務影響為 1 年約增加 2,900 萬元至第 5 年約增加 9,400 萬、對疾管署之財務影響為 1 年約增加 400 萬元至第 5 年約增加 800 萬元。本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，但建議者於病人數、比較品市場佔有率及年度藥費等推估具有不確定性，且部份財務影響估算有誤，因此難以驗證其財務影響分析之正確性。
3. 本報告重新預估 Genvoya[®] 納入健保給付之財務影響，推估本品年度藥費第 1 年約為 5.5 億元至第 5 年約為 16.6 億元，在扣除被取代藥品費用後，Genvoya[®] 納入健保給付後之財務影響第 1 年約增加 2,000 萬元至第 5 年約增加 6,000 萬元，其中對疾管署之財務影響為第 1 年約增加 600 萬元至第 5 年約增加 1,200 萬元，而對健保之財務影響為 1 年約增加 1,400 萬元至第 5 年約增加 4,900 萬元。

參考資料

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach - Second edition. WHO. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>. Accessed Jan 9, 2017.
2. 愛滋病統計資料 105 年統計月報. 衛生福利部疾病管制署.
<http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7B56E6F932B49B90&nowtreeid=2F13020F8A921CCB&tid=97D39D2BB81D32E9>. Accessed Jan 9, 2017.
3. 愛滋病檢驗及治療指引(第四版). 衛生福利部疾病管制署.
<http://www.cdc.gov.tw/professional/infectionreportinfo.aspx?treeid=7B56E6F932B49B90&nowtreeid=2560135C8787ACC9&tid=834BBE0B04ACD373>.
Accessed Jan 9, 2017.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adul-tandAdolescentGL.pdf>. Accessed Jan 9, 2017.
5. 新聞稿：愛滋用藥大利多，六月起與先進國家齊步。
<http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=cf7f90dcbcd5718d&nowtreeid=f94e6af8daa9fc01&tid=A5A80A4E91A853EC>. Accessed Jan 10, 2017.
6. 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範. 衛生福利部 疾病管制署.
<https://www.syndriver.com/portal/sharing/1397c70f215e4ac4a0e3ef094227ea6c>.
Accessed Jan 9, 2017.
7. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Jan 11, 2017.
8. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Jan 11, 2017.
9. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir-alafenamide>.
Accessed Jan 12, 2017.
10. Elvitegravir with cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide, fixed-dose combination tablet, 150 mg/ 150 mg/200 mg/10 mg, Genvoya® . Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-psd-november-2015.p>

- df. Accessed Jan 12, 2017.
11. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/>. Accessed Jan 17, 2017.
 12. elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (Genvoya). Scottish Medicines Consortium (SMC). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1142_16_elvitegravir_cobicistat_emtricitabine_tenofovir_alafenamide_fumarate_Genvoya/elvitegravir_cobicistat_emtricitabine_tenofovir_alafenamide_fumarate_Genvoya. Accessed Jan 12, 2017.
 13. Sax PE, Zolopa A, Brar I, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2014; 67(1): 52-58.
 14. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet (London, England)* 2015; 385(9987): 2606-2615.
 15. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2016; 72(1): 58-64.
 16. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Infectious diseases* 2016; 16(1): 43-52.
 17. 衛生福利部. 104 年我國愛滋病疫情現況概述. <http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/DisplayStatisticFile.aspx?d=55681&f=21853>. Accessed Jan 23, 2017.
 18. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋感染者醫療需求及服務利用分析; 2014.
 19. WHO ATC/DDD Index 2017. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Jan 19, 2017.
 20. 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範. 衛生福利部疾病管制署, 2016.
 21. 衛生福利部. 愛滋防治第六期五年計畫: 衛生福利部; 2015.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2017/01/24	1	"HIV-1/drug effects"[Mesh] OR "HIV Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Anti-HIV Agents"[Mesh] OR "HIV"[tiab]	285,100
		2	"elvitegravir"[tiab] AND ("Cobicistat"[Mesh] OR "cobicistat"[tiab]) AND ("Emtricitabine"[Mesh] OR "emtricitabine"[tiab]) AND "tenofovir alafenamide"[tiab]	25
		3	#1 AND #2	23
		4	#3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	1
		5	#3 Filters: Randomized Controlled Trial	6
		6	#3 Filters: Comparative Study	2
Cochrane Library	2017/01/24		"elvitegravir":ti,ab,kw and "cobicistat":ti,ab,kw and "emtricitabine":ti,ab,kw and "Tenofovir alafenamide":ti,ab,kw and HIV:ti,ab,kw	23

附錄二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2017/01/18	1	"hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields]	312,089
		2	(elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir[All Fields] AND alafenamide[All Fields]) OR genvoya[All Fields]	11
		3	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	696,653
		4	#1 AND #2 AND #3	0
Cochrane Library	2017/01/18	1	'HIV and genvoya and cost	0
CRD	2017/01/18	1	(HIV) AND (genvoya) AND (cost) IN HTA	0
Embase	2017/01/18	1	hiv	337,359
		2	genvoya	15
		3	cost	679,561
		4	#1 AND #2 AND #3	2