

普澤力[®]膜衣錠 (Prezcobix[®] 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 | 普澤力 [®] 膜衣錠 (Prezcobix [®] Film-Coated Tablets) | 成分 | darunavir/cobicistat 800/150 mg |
| 建議者 | 嬌生股份有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 嬌生股份有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 錠劑，每錠含有 darunavir 800 mg 及 cobicistat 150 mg | | |
| 主管機關許可適應症 | 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受治療及曾經接受治療且未發生 darunavir 抗藥性相關取代 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V) 的人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 感染之成人患者。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 同主管機關許可適應症。 | | |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>比照現行疾管署公告之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範第一線替代處方。</u> | | |
| 建議療程 | 每日一次一錠隨餐口服。 | | |
| 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：

本報告考量適應症，且列於我國疾病管制署現行抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範第一線替代處方中，與本案藥品同為蛋白酶抑制劑與藥物動力學強化劑組合固定劑量複方劑型者，建議 Kaletra[®] (lopinavir/ritonavir) 為合適的療效參考品。

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）：

在未曾接受過抗反轉錄病毒療法（antiretroviral therapy[ART]）之 HIV-1 感染者中，ARTEMIS 試驗結果顯示與 ritonavir(RTV) boosted-lopinavir (LPV)相比，RTV boosted-darunavir (DRV)在 virologic success 上取得統計上顯著優勢；ARDENT 試驗結果則顯示與 RTV boosted-atazanavir (ATV)相比，RTV boosted-DRV 在 virologic success 上兩者達不劣性，然而在耐受性上 RTV boosted-DRV 統計上顯著優於 RTV boosted-ATV。在以非核苷酸反轉錄酶抑制劑為基礎之第一線 ART 治療失敗之 HIV-1 感染者中，2LADY 試驗結果顯示 RTV boosted-DRV 在 virologic success 上並未達到不劣於 RTV boosted-LPV。

在未曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者中，FLAMINGO 試驗結果顯示 RTV boosted-DRV 在 virologic success、耐受性、LDL-C 等指標劣於 dolutegravir，但發生嚴重不良事件數則優於 dolutegravir。

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提出國內之藥物經濟學研究。

加拿大基於廠商提交最小成本分析報告，結果顯示若在治療骨幹藥物（backbone drugs）相同之下，DRV/COBI 的成本與其他 PI 治療選擇（DRV/r 或 ATV/r）的成本近似。澳洲 PBC 得公告，廠商提交得最小成本分析報告，將 HIV 感染病人分為未曾接受治療者與先前曾接受過治療者兩部分。在未曾接受治療者中比較 Prezcobix® 與 DRV/r 成本，在曾接受治療者中比較 Prezcobix® 與 ATV/r 成本，在療效相等的假設下，兩種情境都顯示 Prezcobix® 的成本較低。

六、財務衝擊：建議者假設本品將取代「第一線替代處方」中同為 PI 之市場，應在可接受範圍。本報告預估本品納入健保給付後，本品年度藥費約為第一年的 8,200 萬至第五年的 1.8 億間。在扣除被取代藥品費後，本年納入健保給付後之財務影響約為第一年節省 48 萬至第五年節省 127 萬間，其中對疾管署的財務影響約為第一年節省 7 萬至第五年節省 19 萬間，其中對健保署的財務影響為第一年約為第一年節省 41 萬至第五年節省 108 萬間。

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 |
|-----------|---|--|
| 商品名 | Prezcobix [®] Film-coated Tablets | Kaletra [®] Tablets |
| 主成分/含量 | darunavir/cobicistat 800/150 mg | lopinavir/ritonavir 200/50 mg |
| 劑型/包裝 | 膜衣錠／HDPE 塑膠瓶裝 | 錠劑／瓶裝 |
| WHO/ATC 碼 | J05AR14 | J05AR10 |
| 主管機關許可適應症 | 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受治療及曾經接受治療且未發生 darunavir 抗藥性相關取代（V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V）的人類免疫缺乏病毒（HIV-1）感染之成人患者。 | 治療人類免疫缺乏病毒(HIV)的感染。 |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | 10.9. 抗人類免疫缺乏病毒藥品使用規定(106/2/4) 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。 |
| 健保給付價 | 擬訂中 | 85 元 |
| 仿單建議劑量與用法 | 每日一次隨餐一錠。 | 二顆 200/50 mg 錠劑每日二次與食物併服或單獨使用。 四顆 200/50 mg 錠劑每日一次與食物併服或單獨使用；不建議使用在下列與 lopinavir 相關之抗藥性突變數目三個以上的成人病人：L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、 |

| | | |
|---|---|--|
| | | V82A/C/F/S/T 以及 I84V。 |
| 療程 | 每日服用 darunavir 800 mg/ cobicistat 150 mg | 每日服用 lopinavir 800 mg/ ritonavir 200 mg |
| 每療程 花費 | 擬訂中 | 每粒 85 元×每日 4 粒= 每日 340 元；124,100 元／年 |
| 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」之第一線替代處方。 |
| <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 104 年 4 月 18 日公告建議給付 darunavir/cobicistat 用於治療未接受過 ART 或曾接受過 ART 且 HIV 病毒未產生 DRV 抗藥性相關變異之 HIV 感染者，與 DRV 給付情形相同。 |
| PBAC (澳洲) | 於民國 105 年 3 月公告建議給付用於未曾接受過 ART 病人，且必須併用其它抗反轉錄藥品、不可與 RTV 並用；用於曾接受過 ART 病人時病人必須已經是病毒性失敗或臨床治療失敗或病毒基因型對至少一組 ART 治療計畫產生抗性，且必須是加入原先背景治療以求最佳療效、必須併用其它抗反轉錄藥品、不可與 RTV 併用。 |
| NICE (英國) | 至民國 106 年 11 月 22 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。

【普澤力[®]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 107 年 1 月 9 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]）主要感染目標為人類免疫系統細胞，屬反轉錄病毒。當受感染者體內 CD4 淋巴球^a數降至 200 cells/mm³ 以下或發生任何特定嚴重且會威脅生命之疾病^b（AIDS^c-defining condition，愛滋定義疾病）時，才會被定義為 AIDS[1]。

抗反轉錄病毒療法（antiretroviral therapy [ART]），俗稱「雞尾酒療法」，是組合至少三種抗反轉錄病毒藥品，可有效控制 HIV 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 HIV 傳播。ART 一般以兩種核苷酸／核苷反轉錄酶抑制劑（nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitors [NRTIs]）為治療骨

^a 在表面表達 CD4 分子之淋巴球。

^b 包含伺機性感染、HIV 引起之腫瘤。

^c acquired immunodeficiency syndrome，後天免疫缺乏症候群。

幹，再從非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors [NNRTIs])、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors [PIs])、融合抑制劑 (fusion inhibitor [FI])、嵌合酶鍊轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors [INSTIs]) CCR5 拮抗劑 (C-C chemokine receptor type 5 [CCR5] antagonist) 中挑選一種藥品搭配，以構成抗愛滋病毒藥品組合[2]。在未使用 ART 情形下，慢性感染病人發展至 AIDS 一般需 10 年或更長時間；而 AIDS 病人未治療情形下一般僅存活 3 年[3]。然而在 ART 發展普及後，HIV 感染已成為長期，可處理之慢性疾病。儘管如此，因 ART 治療須終身服用，且可能引起短期至長期不良事件發生，以及 HIV 病毒逐漸對 ART 藥品產生抗藥性，目前治療上仍有諸多挑戰[2]。目前於我國已核發許可證之抗反轉錄病毒藥品可取得情形參見附錄一。

以往認為 HIV 感染者依 CD4 淋巴球數及是否發生臨床疾病來決定開始接受 ART 之時機^d。然而世界衛生組織 (World Health Organization [WHO]) 自 2016 年之 ART 治療及預防 HIV 感染指引[4, 5]與美國衛生及公共服務部 (U.S. Department of Health and Human Services [DHHS]) 提供之服務「愛滋病資訊網 (AIDSinfo)」[6]皆建議 HIV 感染者應於診斷後即刻開始接受 ART 治療，不論 CD4 淋巴球數。因此，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[7]。

ART 治療目標為達到病毒壓抑(viral suppression)，即血漿中 HIV-1 RNA 無法被現行檢測方法偵測到；此狀態被認為可以減低病毒對藥品產生抗性突變機會。目前將初次使用 ART 治療時無法在用藥 24 週內使血漿中 HIV-1 RNA 低於 200 copies/mL，定義為病毒性治療失敗 (virologic failure) [8]。而對於已穩定達到此病毒壓抑目標之感染者，病毒性治療失敗則定義為間隔約一個月，連續兩次檢驗都發現血漿中 HIV-1 RNA 高於 200 copies/mL[8]。對於發生病毒性治療失敗時，應先考量服藥配合度 (adherence)、藥品—食物交互作用導致影響藥品吸收、藥品—藥品交互作用導致體內藥品濃度不足等情形，再考慮是否為病毒產生突變而導致抗藥性[8]。

本案藥品 Prezco**ix**[®] (darunavir 800 mg/ cobicistat 150 mg) 為治療 HIV 感染之抗反轉錄病毒藥品複方製劑，其有效成分包含 darunavir (DRV) 及 cobicistat (COBI or c)。DRV 屬 PIs，會選擇性抑制受病毒感染之細胞中錄有 HIV-1 基因譯碼蛋白之分裂反應，可阻止成熟病毒顆粒形成；COBI 可選擇性抑制人體的細胞色素 P450 3A 次族群酶 (cytochrome P450 3A sub-family [CYP3A])，抑制 CYP3A 所媒

^d 以往認為應開始使用 ART 之參考時機為：當病人發生 AIDS 相關伺機性感染或腫瘤、CD4 淋巴球數 ≤ 500 cells/mm³、懷孕婦女、可能傳播 HIV 給性伴侶者、HIV 感染相關腎病症候群、慢性 B 型肝炎病毒感染且欲開始治療 B 型肝炎；而 CD4 淋巴球數 > 500 cells/mm³ 因缺乏研究證據支持早期用藥，故不建議。

介之代謝作用，增加受質 (substrate) 之全身曝藥量，而 DRV 即為 CYP3A 受質。Prezcobix[®] 中主要具藥效成分 DRV 原先在使用時須搭配藥物動力學增強劑 (pharmacokinetic [PK] enhancer) ritonavir (RTV or r)，Prezcobix[®] 將 DRV 與新成分增強劑 COBI 製成固定劑量配方製劑，且一日只需服用一次一顆，減少藥品服用顆數並增進服藥方便性。

依據 WHO 2016 年指引[5]，成人、懷孕或哺乳婦女、青少年、兒童、嬰幼兒建議第一線 ART 中並未含有 Prezcobix[®] 主要具藥效成分 DRV (附錄二)；而在成人及青少年推薦第二線治療及第三線治療中，第一線治療失敗後可以 PIs 與 2 項 NRTIs 組合成第二線療法^e，而 DRV/r 為可替代 ATV/r 或 LPV/r 之選擇[5]。

根據美國 DHHS 提供之 AIDSinfo 服務網站 2017 年 10 月 17 日更新之 ART 治療指引[9]，在未曾接受過 ART 治療之 HIV 感染者建議 ART 中，含有 boosted-DRV 之療法在特定臨床情境時才為推薦第一線療法 (表三)，例如必須在得知 HIV 抗藥性檢測結果前就開始使用 ART、無法使用 ABC 或 tenofovir alafenamide (TAF) 之肌酸酐 (creatinine) 清除率 < 60 mL/min 病人等等。對於病毒性失敗而使用之第二線療法，boosted-PIs 搭配 2 項 NRTIs 或 INSTI 皆為可用之選擇，而 boosted-DRV 為較推薦之 PI；若第一線已使用 PI 搭配 2 項 NRTIs 組合，亦可更換其它 PIs。

表三、U.S. DHHS ART 治療指引推薦未曾使用過 ART 之 HIV-1 感染者第一線處方[9]

| Regimen | 推薦強度／證據品質 |
|--|-----------------------------------|
| Recommended Initial Regimens for Most People with HIV | |
| Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use. | |
| INSTI + 2 NRTIs | |
| DTG/ABC/3TC [†] if HLA-B*5701 negative | A1, |
| DTG + tenofovir [§] /FTC | A1 |
| EVG/c/tenofovir [§] /FTC | A1 |
| RAL + tenofovir [§] /FTC | A1 for TDF/FTC and A2 for TAF/FTC |
| Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations | |
| These regimens are effective and tolerable, but have some disadvantages when compared with the regimens listed above, or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred. | |

^e 第一線使用 abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) 或 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) + 3TC (或 emtricitabine [FTC]) 時，則可換用 zidovudine (AZT or ZDV) + 3TC，反之亦然

| <u>Boosted PI + 2 NRTIs</u> | |
|--|--|
| (DRV/c or DRV/r) + tenofovir [§] /FTC | A1 for DRV/r and A2 for DRV/c |
| (ATV/c or ATV/r) + tenofovir [§] /FTC | B1 |
| (DRV/c or DRV/r) + ABC/3TC [†] | B2 |
| —if HLA-B*5701–negative | |
| (ATV/c or ATV/r) + ABC/3TC [†] | C1 for ATV/r and C3 for ATV/c |
| —if HLA-B*5701–negative and HIV RNA <100,000 copies/mL | |
| <u>NNRTI AND 2NRTIs</u> | |
| EFV + tenofovir [§] /FTC | B1 for EFV/TDF/FTC and B2 for EFV + TAF/FTC) |
| RPV/tenofovir [§] /FTC—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm ³ | B1 |
| <u>INSTI + 2 NRTIs</u> | |
| RAL + ABC/3TC [†] —if HLA-B*5701–negative and HIV RNA <100,000 copies/mL | C2 |
| <u>Regimens to Consider when ABC, TAF, and TDF Cannot be Used</u> | |
| DRV/r + RAL (BID)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm ³ | C1 |
| LPV/r + 3TC [†] (BID) | C1 |

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

Rating of Evidence : 1 = Data from randomized controlled trials ; 2 = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes ; 3 = Expert opinion

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

[§]TAF and TDF are two forms of tenofovir approved by the FDA. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

3TC lamivudine; ABC abacavir; ART antiretroviral therapy; ATV atazanavir; ATV/c atazanavir/cobicistat; ATV/r atazanavir/ritonavir; BID twice daily; CD4 CD4 T lymphocyte; DRV darunavir; DRV/c darunavir/cobicistat; DRV/r darunavir/ritonavir; DTG dolutegravir; EFV efavirenz; EVG elvitegravir; EVG/c elvitegravir/cobicistat; FTC emtricitabine; HLA human leukocyte antigen; INSTI integrase strand transfer inhibitor; LPV/r lopinavir/ritonavir; NNRTIs non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTIs nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitors; PIs protease inhibitors; RAL raltegravir; RPV rilpivirine; TAF tenofovir alafenamide; TDF tenofovir disoproxil fumarate

我國衛生福利部疾病管制署於 2017 年 9 月 1 日更新「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」[10] (表四)，考量國內現有藥品種類，針對首次服藥、無禁忌症之感染者，應優先使用疾管署規範之「第一線推薦處方」。

表四、我國疾病管制署抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範[10]

| | |
|--|---|
| | TDF/FTC/EFV |
| 第一線推薦處方 (recommended first line) | TDF/FTC/RPV |
| | ABC/3TC/DTG |
| | TAF/FTC/Cobi/EVG |
| | AZT/3TC + EFV |
| | AZT/3TC/NVP or AZT/3TC + NVP (IR 或 XR) |
| | AZT/3TC + RPV |
| | AZT/3TC + LPV/r |
| | AZT/3TC + ATV (300) + r |
| | AZT/3TC + DRV (800) + r |
| | AZT/3TC + RAL |
| 第一線替代處方 (alternative first line) | AZT/3TC + DTG (50) |
| | AZT/3TC + MVC |
| | ABC/3TC + EFV |
| | TDF/FTC + NVP (IR) |
| | TDF + 3TC + NVP (IR) |
| | 處方藥價在 15,500 元/月以上或含 ETR、DRV (1200) + r 及 DTG (100) 之處方組合 |
| 第二線處方 | |

1. 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。
 2. 斜線/表示複方，(數字)表示每日劑量。
 3. 「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。
 4. 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，使用前皆無須專業審查。
 5. 本規範中「第二線處方」，及通過審查後每次變更處方超過前次處方費用之處方組合，使用前皆需提出專業審查(依據「抗人類免疫缺乏病毒處方審查作業」之流程辦理)
 6. 疾管署不給付 CCR5 趨性試驗之檢驗及相關費用。
 7. 個別藥品之適用狀況，請參考專業醫學會建議。
- 3TC lamivudine, ABC abacavir, AZT zidovudine, Cobi cobicistat, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NVP nevirapine, r ritonavir, TAF tenofovir alafenamide, TDF tenofovir disoproxil fumarate.
WHO World Health Organization, DHHS U.S. Department of Health and Human Services, EACS European AIDS Clinical Society

綜觀上述指引關於本案藥品主成分 DRV 部分，美國 DHHS 指引將 boosted-DRV 合併 2 項 NRTIs 之治療組合列為目前為未曾接受過 ART 病人若有特定臨床考量時之第一線推薦處方；在使用時搭配之 NRTIs 組合以 TDF/FTC 為主，ABC/3TC 為證據等級較差之選擇。而我國疾管署治療指引目前亦將 RTV boosted-DRV 合併 2 項 NRTIs 列於第一線替代處方，然而搭配之 2 項 NRTIs 為 AZT/3TC，並非 DHHS 指引推薦之 NRTIs 組合。

對於曾接受 ART 但治療失敗之 HIV-1 感染者而言，DHHS 指引將 boosted-PIs 列合併 2 項 NRTIs 為各種第一線組合治療失敗後皆可選用之推薦第二線治療。

WHO 指引則認為 boosted-DRV 合併 2 項 NRTIs 應於第二線使用，與之搭配之 NRTIs 可避開第一線選用之組合，例如第一線為 ABC+3TC 或 TDF+3TC(或 FTC) 時，則可換用 AZT+3TC。我國目前則是在第一線替代處方中載明 AZT/3TC + DRV (800)+ r；若要使用其它 NRTIs 組合作為治療骨幹 (backbone) 時，處方每月總藥費不超過 15,500 元時醫師可直接使用，無須事先送審說明原因。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Prezcobix[®] 建議者甫於 2017 年 9 月 18 日獲衛生福利部函，許可適應症暫為「適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受過治療及曾經接受治療且未發生 darunavir 抗藥性相關取代 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V) 的人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 感染之成人患者。」^f 而至 2017 年 11 月 21 日為止，本案藥品於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[11]尚未能查得許可證資料。

Prezcobix[®] 之 ATC 碼為 J05AR14[12]，屬 antiinfectives for systemic use/antivirals for systemic use/ direct acting antivirals/ antivirals for treatment of hiv infections, combinations 類別，為一項 PI 及一項藥物動力學增強劑 (pharmacokinetic [PK] enhancer) 組成之 boosted-DRV 單一錠劑固定劑量複方 (fixed dose single tablet combination [FDC])。經查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[11]後，與本案藥品具類似許可適應症，且列於我國疾管署「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」[10]中之藥品，僅 Kaletra[®] 為 PI 搭配 PK 增強劑且為 FDC 劑型。表五彙整適應症與本案藥品相近藥品許可證資訊 (我國已上市且未註銷) 及 ATC 分類碼等。

^f 最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

表五、與本案藥品適應症相近藥品列表[11]

| ATC 分類碼 | 成分名 | 我國許可適應症 | 商品名 | 劑型 | 單位含量 |
|--|----------|--|---|----------|----------------|
| Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors | | | | | |
| J05AF06 | 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。 | Ziagen [®] , Abamat [®] | 110 錠劑 | 300 mg |
| | | | Ziagen [®] | 170 內服液劑 | 20 mg/mL |
| J05AF05 | 3TC | 與其他抗反轉錄病毒劑合併使用、治療成人及兒童之人體免疫缺乏病毒（HIV）感染。 | 3TC [®] 、 "UBIP" Lamivudine [®] 、 Lamivudine-Teva [®] | 116 膜衣錠 | 150 mg |
| | | | 3TC [®] | 170 內服液劑 | 10 mg/mL |
| J05AF07 | 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。 | Viread [®] | 116 膜衣錠 | 300 mg |
| J05AF01 | AZT(ZDV) | 與其他抗反轉錄病毒併用治療後天性免疫缺乏症候群（AIDS）或與其有關之症狀（ARC，AIDS related complex），受到人類免疫缺乏病毒（HIV）感染沒有症狀或只有初期輕度症狀而 CD4 T 淋巴球數目小於 500/mm ³ 病人的治療。 | Retrovir [®] | 130 膠囊劑 | 100 mg、250 mg |
| | | | | 180 液劑 | 10 mg/mL |
| Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors as a fixed-dose combination | | | | | |
| J05AR02 | 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。 | Kivexa [®] 、 Albavir [®] | 116 膜衣錠 | 600 mg/ 300 mg |

| | | | | | |
|---|---------|---|--|-------------------|----------------------|
| J05AR 03 | 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。 | Truvada [®] 、 Tenoem [®] | 116 膜衣錠 | 200 mg/ 300 mg |
| J05AR 01 | 3TC/ZDV | 與其他抗反轉錄病毒劑併用，以治療 HIV-1 感染。 | Combivir [®] 、 Zidolam [®] 、 Lamivudine [®] / Zidovudine Teva [®] 、 Duovir [®] | 116 膜衣錠 | 150 mg/ 300 mg |
| Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors | | | | | |
| J05AG 03 | 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。 | Stocrit [®] Stocrit [®] 、 Immupnyn [®] 、Efavir [®] 、 Efanzy [®] 、 Efamat [®] 、 Estiva-600 [®] | 110 錠劑 | 200 mg 600 mg |
| J05AG 04 | 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。 | Intelence [®] | 110 錠劑 | 100 mg |
| J05AG 01 | 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。 | Viramune [®] 、 Virapine [®] 、 Nevimat [®] Viramune [®] | 110 錠劑 183 懸液劑 | 200 mg 50 mg/5 mL |
| | | | Viramune XR [®] | 121 持續性藥效錠 | 400 mg |

| | | | | | |
|--------------------------------------|-------|--|--|---------------------|--|
| J05AG 05 | 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）感染且病毒量 HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL 之患者。 | Edurant [®] | 116 膜衣錠 | 25 mg |
| Protease inhibitors | | | | | |
| J05AE 08 | 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。 | Reyataz [®] | 130 膠囊劑 | 150 mg、200 mg |
| J05AE 10 | 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。 | Prezista [®] | 116 膜衣錠 | 75 mg、150 mg、300 mg、400 mg、600 mg、800 mg |
| J05AE 03 | 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。 | Norvir [®] | 116 膜衣錠 170 內服液劑 | 100 mg 80 mg/mL |
| J05AE 09 | 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。 | Aptivus [®] | 132 軟膠囊劑 | 250 mg |
| J05AR 10 | LPV/r | 治療人類免疫缺乏病毒（HIV）的感染。 | Kaletra [®] 、 Alltera [®] Kaletra [®] Kaletra [®] | 116 膜衣錠 170 內服液劑 | 200 mg/ 50 mg 100 mg/ 25 mg 80 mg/ 20 mg |
| J05AR 14 本案藥品 | DRV/c | 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受治療及曾經接受治療且未發生 darunavir 抗藥性相關取代（V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V）的人類免疫缺乏病毒（HIV-1）感染之成人患者。* | Prezcobix [®] | 膜衣錠* | 800 mg/ 150 mg* |
| Integrase strand transfer inhibitors | | | | | |

| | | | | | |
|--|-------------------|---|------------|---------|-------------------------------|
| J05AX 12 | 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。 | Tivicay® | 116 膜衣錠 | 50 mg |
| J05AX 08 | 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。 | Isentress® | 116 膜衣錠 | 400 mg |
| Fusion inhibitor | | | | | |
| C-C chemokine receptor type 5 antagonist | | | | | |
| J05AX 09 | MVC | Celsentri 與其他抗反轉錄病毒藥物併用，適用於對第一線抗反轉錄病毒藥物無法耐受或治療失敗，且只具 CCR5 趨性之 HIV-1 感染之成人患者。 | Celsentri® | 116 膜衣錠 | 150 mg, 300 mg |
| 2-Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors + Integrase strand transfer inhibitor | | | | | |
| J05AR 13 | 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。 | Triumeq® | 116 膜衣錠 | 600 mg/300 mg / 50 mg |
| 2- Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors + Integrase strand transfer inhibitor + Cobicistat | | | | | |
| J05AR 18 | EVG/c/FT C/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。 | Genvoya® | 116 膜衣錠 | 200 mg/ 150 mg/ 150 mg/ 10 mg |
| 2- Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors + Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors | | | | | |
| J05AR 06 | 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。 | Atripla® | 116 膜衣錠 | 200 mg/ 600 mg/ 300mg |

| | | | | | |
|---|-----------------|---|--|---------|---------------------------|
| J05AR 08 | FTC/RPV/ TDF | <p>COMPLERA[®]</p> <p>(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 HIV-1 RNA ≤ 100,000 copies/mL 之成人患者；適用於特定正穩定接受反轉錄病毒療法，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。</p> | Complera [®] | 116 膜衣錠 | 200 / 25 mg/ 300 mg |
| J05AR 05 | AZT/3TC/ NVP | <p>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。</p> | Duovir-N [®] 、 Trezav [®] | 116 膜衣錠 | 300 mg/ 150 mg/ 200 mg |
| <p>*節錄自建議書，最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。</p> <p>3TC lamivudine, ABC abacavir, APV amprenavir, ATV atazanavir, AZT zidovudine, Cobi or c cobicistat, d4T stavudine, ddI didanosine, DLV Delavirdine, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, EVG elvitegravir, FDC fixed-dose combination, FPV fosamprenavir, FTC emtricitabine, IDV indinavir, LPV lopinavir, MVC maraviroc, NFV nelfinavir, NVP nevirapine, RTV or r ritonavir, RAL raltegravir, SQV saquinavir, T-20 enfuvirtide, TAF tenofovir alafenamide, TDF tenofovir disoproxil fumarate, TPV tipranavir, ZDV AZT zidovudine</p> | | | | | |

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 2015 年 4 月 18 日公告 |
| PBAC (澳洲) | 於 2016 年 3 月公告。 |
| NICE (英國) | 於 2017 年 11 月 22 日查無資料。 |
| SMC (蘇格蘭) | 於 2015 年 7 月 10 日公告。 |
| Cochrane/PubMed/ Embase 的搜尋結 果。 | 於 2017 年 12 月 11 日搜尋。 |
| 建議者提供之資料 | 於 2017 年 11 月 17 日獲得。 |

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

2017 年 11 月 22 日於 CADTH 公開網頁以關鍵字「Prezcobix」尋得 3 筆紀錄，其中一筆於 2015 年 4 月 18 日公告之評估報告[13]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]) 於 2015 年 4 月 18 日公告建議給付 darunavir/cobicistat 用於未接受過 ART (treatment-naïve) 或曾接受過 ART (treatment-experienced) 且病毒未產生 DRV 抗藥性相關變異 (resistance-associated mutations [RAM]) 之 HIV 感染者，與 DRV 給付情形相同。

DRV 已於 2007 年 2 月 14 日被加拿大藥物建議專家委員會 (The Canadian Expert Drug Advisory Committee [CDEC]) 建議為替代性 PI，用於曾接受過治療但對多個 PIs 皆失敗且無更便宜之 PIs 可用之成年病人[14]；而於 2009 年時，

CDEC 基於臨床試驗結果再次建議 DRV/r 使用於未接受過治療而可使用 PIs 治療之病人[15]。

2. 療效部分建議理由

一項開放式作業(open-label)、單組(single group)臨床試驗(GS-US-216-0130 [study 130]; N = 314) [16]顯示 DRV/c, NRTIs 合併治療可使受試者之 virologic success^g達到統計上顯著改善的比例。此外，此試驗並未納入兒科病人，且 DRV/c 並未被核准用於此族群。

3. 實證資料

CDEC 主要參考 CADTH 共同藥物審查 (Common Drug Review [CDR]) 所提供之系統性文獻回顧 (systematic review [SR])、對製造商提供之藥物經濟學評估之批判 (critique)、病人團體提交之關於藥品結果 (outcomes) 及病人與疾病共同生活相關之重要議題。

(1) 病人團體提供資訊

HIV 以造成受感染者負面心理、虛弱、無法進行日常活動及保持飲食等各種不同方式影響被感染者。

病人及照護者留意到社會決定因素 (social determinants of health)，特別是生活情形，對處理 HIV 感染及服藥配合度之影響。將服藥次數簡化可提升配合度及方便性。

(2) 臨床試驗

CADTH 共同藥物審查 (Common Drug Review [CDR]) 進行之系統性文獻回顧 (systematic review [SR]) 是一項以隨機對照試驗 (randomized controlled trial [RCT]) 及樞紐試驗 (pivotal trial) 為基礎之回顧。此回顧納入一項以開放式作業進行 48 週之單組第三期臨床試驗 (study 130)[16]。此試驗收納 314 名受試者，分別在未接受過 ART 治療組及曾接受過 ART 治療且未發生 DRV RAM 組中給予不同劑量頻率之 DRV/c，以評估其安全性及有效性。受試者主要 (97%) 是接受 FTC 及 tenofovir 作為 NRTIs 治療骨幹。

^g virologic success 定義為 HIV-1 ribonucleic acid (RNA) < 50 copies/mL。

結果是以 CDR SR 計畫書中事先定義之項目來報告。CDEC 基於這些項目來討論：

- Virologic success：以美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration [FDA]) 定義之 snapshot approach^h (同時段分析流程)，受試者在 24 週時達到病毒量 < 50 copies/mL 之比例為主要結果，在 48 週時達到之比例為次要結果；另次要結果為 FDA 定義之用藥治療後到喪失病毒反應所需時間計算法 (time to loss of virologic response algorithm [TLOVR]ⁱ)。
- 自起始至 48 週之病毒量對數減少量。
- 自起始至 48 週之 CD4 淋巴球數改變量。
- 總不良事件數、嚴重不良事件數、因不良事件退出試驗人數、腎性不良事件數。

此試驗結果如下：

A. 有效性

Virologic success 比例部分，在 24 週時比例達 82.4% (95% CI^j 為 77.8% 至 86.5%)；48 週時比例達 80.8% (95% CI 為 76.0% 至 85.0%)。然而此試驗曾接受過治療受試者組僅有 18 人，限制了此介入成果於此病人群應用程度。

而在未接受過治療受試者中，平均 CD4+ 淋巴球數在 24 週時達 145 (SD^k 為 131.6) cells/ μ L，48 週時為 194 (SD 為 152.1) cells/ μ L；在曾接受過治療受試者在 24 週及 48 週之結果分別為 99 (SD 為 161.9) 及 121 (SD 為 157.0) cells/ μ L。

B. 安全性及耐受性

- 在 24 週時，有 4.8% 受試者曾發生一次嚴重不良事件；在 48 週時則有 8.3%。

^h 同時段分析流程。此流程訂定應分析病毒性終點而非臨床終點。病毒性結果不再使用成功或失敗而是直接以 HIV-RNA 50 copies/mL 做為分界。分析病毒性結果可在訂定之最終訪視時間點前後一定時間區間 (time window) 內。原則上應以 FDA 提供之時間區間進行，以及使用 FDA 提供之表格順序呈現結果。

病毒性結果失敗定義為：受試者在進入定義時間區間前轉換至其它類別背景合併治療藥品、違反試驗計劃轉換至其它背景治療藥品、因缺乏有效性而改變任何背景治療藥品；因失去有效性而停止使用試驗藥品或停止試驗；在時間區間內 HIV-RNA \geq 50 copies/mL [17]。

ⁱ 此為美國 FDA 在 2015 年 11 月公布 snapshot approach 前所適用之分析法。

^j confidence interval，信賴區間。

^k standard deviation，標準差

- 在 48 週時，有 91.4% 受試者曾發生過一次不良事件。最常回報之不良事件有腹瀉 (27.8%)、頭痛 (12.1%)、噁心 (nausea, 23%)、起疹子 (rash, 15.7%)、上呼吸道感染 (14.1%)。
- 至 48 週為止，共有 16 名未曾接受過治療之病人因不良事件停止接受試驗治療。

(3) CDEC 其他考量

- Study 130 為單組(single arm)試驗設計，並無其他組別，致使無法評估 DRV/c 與其他 HIV 治療組合之相對療效。
- Study 130 中未收納兒科病人。然而已有一 phase 2/3 試驗針對 3 至 18 歲曾接受過治療之病人比較 DRV/c 與 atazanavir (ATV) /c 之安全性、有效性、PK 差異 (NCT02016924)。
- 以 Study 130 觀察到之結果而言，DRV/r 用於未接受過治療或曾接受治療之病人大體上一致。

(二) PBAC (澳洲)

2017 年 11 月 22 日於 PBAC 網頁以關鍵字「Prezcobix」搜尋可得 2 筆紀錄，分別為澳洲建議者建議者兩次申請後 PBAC 會議紀錄[18, 19]，建議給付項目為本案藥品，故綜合摘要描述以供參考。

1. 申請背景及經過

由 2015 年 11 月此次 PBAC 會議紀錄[18]中得知建議者以 TGA¹/PBAC 平行申請 (TGA/PBAC Parallel Process) 方式，於 2015 年 9 月 24 日獲得 TGA 許可 DRV/c FDC 與其它抗反轉錄病毒藥品合併用於 HIV-1 感染者於下列適應症：

- 未接受過反轉錄藥品治療之成年病人；
- 曾接受過反轉錄藥品治療之成年病人且無 DRV RAM，且血漿中 HIV-1 RNA < 100,000 copies/mL；
- 無法接受 HIV-1 基因定型檢測 (genotype testing)，且曾接受過 PIs 以外反轉錄藥品治療之成年病人。

¹ 澳洲醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration [TGA])

於 PBAC 方面，建議者透過 Section 100^m，以需要事前申請 (authority required) 方式首次申請 DRV/c FDC 合併其它抗反轉錄病毒藥品用於曾發生病毒性治療失敗或臨床治療失敗，或至少使用過一組 ART 後產生基因型抗性且未發生 DRV RAM 病人[18]。而 PBAC 拒絕給付用於此條件。

2016 年 3 月 PBAC 會議紀錄[19]再次評估，針對本申請藥品之給付條件設定為「未曾接受過抗反轉錄病毒治療病人，或曾接受過治療且無 DRV RAM 情形之病人」。此次 PBAC 即建議以 Section 100 條件將 DRV/c FDC 給付用於未曾接受過抗反轉錄病毒治療病人或曾接受過治療之病人[19]。

2. 比較品

2015 年首次申請時建議者提出兩項主要比較品：DRV, RTV 合併使用，以及 DRV, COBI 合併使用；而當時 PBAC 即接受此選擇[18]。建議者於再次申請時再新增提出 ATV 300 mg, RTV 100 mg 合併用於未接受過治療之病人。建議者陳述認為 ATV/r 為最常被處方之 PI 組合，故此組合最有可能被 DRV/c FDC 取代作為未曾接受過治療之病人第一線治療。PBAC 接受此選擇，且認為甫於 2015 年 11 月被給付之 ATV/c FDC 亦為適合之比較品[19]。

3. 實證資料

首次申請書中提供於二項健康志願者進行之 PK 研究[21, 22]，分別比較 DRV/c FDC 與 DRV, rironavir 合併使用及 DRV, COBI 合併使用。此外，亦提供一項 DRV, COBI 合併使用單組非隨機分派試驗[16]與四項隨機對照試驗[23-26]進行間接比較。此申請利用 DRV/c FDC PK 證據作為與 DRV, rironavir 合併使用及 DRV, COBI 合併使用之有效性及安全性連結。試驗整理如表六。

表六、建議者於澳洲 2015 年首次申請時提供之證據[18]

| 研究 | 申請藥品 | 共同對照 | 主要比較品 | 其它比較組 | 族群 |
|------------------|-----------|----------------------|---------|-------|-----------------------------|
| 藥物動力學證據 | | | | | |
| Study 1001[22] | DRV/c FDC | | DRV + r | | 健康志願者 |
| Study 1003[21] | DRV/c FDC | DRV + c | | | |
| 有效性及安全性證據 | | | | | |
| Study 0130[16] | | DRV + c ^a | | | HIV-1 感染者 未 / 已接受過 治療 |

^m Section 100: Highly Specialised Drugs Program：指用於特定慢性情形之藥品。由於其臨床使用或其它特殊問題，治療此類疾病之藥品其被處方及供應地點有所限制[20]。

| | | | |
|--------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------|
| ARTEMIS[23] | DRV + r + LPV/r FDC + TDF + FTC | TDF + FTC | 未接受過治療 |
| ODIN[26] | DRV + r + ≥ 2 NRTIs ^b | DRV (600 mg) + r + NRTIs | 已接受過治療 |
| FLAMINGO[24] | DRV + r + 2 NRTIs ^c | DTG + 2 NRTIs | 未接受過治療 |
| 2LADY[25] | DRV + r + LPV/r FDC + TDF + FTC | TDF + FTC | 已接受過治療 |

FDC fixed-dose combination, HIV human immunodeficiency virus, NRTIs nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, ABC abacavir, c cobicistat, DRV darunavir, DTG dolutegravir, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, r ritonavir, TDF tenofovir disoproxil fumarate, 3TC lamivudine

^a 加上兩種 NRTIs。

^b 幾乎為所有 NRTIs 使用組合皆為 FTC 及 TDF。

^c 66.9% 為 TDF + FTC，33.1% 為 ABC/3TC

(1) 相對療效

Study 1001 比較 DRV/c FDC 與 DRV/r 之間 PK 資料，結果顯示兩者間具生體相等性。此外 study 1003 之結果亦證明 DRV/c 與 DRV, COBI 合併服用兩者間具生體相等性。

建議者於首次申請書[18]中陳述基於 U.S. FDA snapshot approach 結果，以質性間接比較方式認為在合併分析 (pooled analysis) 及未接受過治療族群中，DRV, COBI 合併治療與 DRV, RTV 合併治療其病毒性反應是類似的。然而 Study 0130 此研究同時收納未接受治療及曾接受治療之病人，且在未接受過和曾接受過治療兩組間具有異質性，以及不同研究間設計亦具有異質性，故 PBAC 認為合併分析結果潛在具有偏差。

首次申請書[18]中陳述曾接受過治療病人組其病毒性反應較未接受過治療病人要低，且 DRV, COBI 併用在曾接受過治療之病人上得到之病毒性反應又比 DRV, RTV 併用低。根據申請書所述，此差異是由於曾接受過治療組預後因子較差以及小樣本數。而由於 study 0130 中僅納入 18 位曾接受過治療病人，此分析結果難以被闡釋。在健保藥品給付 (Pharmaceutical Benefit Scheme) 相關之曾接受過治療病人族群中可能存在之小樣本偏差，以及關鍵病人特徵存有異質性情形下，申請書中使用之證據 (study 0130) 卻是將未接受過治療之病人與曾接受過治療之病人混合起來分析之結果，此作法可能並不適當，也因此導致在原先間接比較中之有效性資料難以解釋。

再次申請時 PBAC 注意到 ACTG 5257 此研究[27]之結果。此研究為第 3 期開放式作業隨機對照試驗，納入未曾接受過治療之病人，隨機分派至一天一次

ATV 300 mg, RTV 100 mg 合併使用或一天一次 DRV 800 mg, RTV 100 mg 合併使用組，兩組都有再合併使用 tenofovir 300 mg 及 FTC 200 mg。在 96 週時，DRV, RTV 組病毒性失敗累積機率要比 ATV, RTV 高 2.2% (97.5% CI 為 -6.7 至 2.3%)。

(2) 相對安全性

整體而言，申請書陳述 DRV, COBI 合併使用及 DRV, RTV 合併使用兩者間耐受性相似、不良事件發生數亦類似。由於研究間以及間接比較間並不具可比性，安全性資料難以解釋。各研究中重要不良事件整理如表七。

表七、48 週時安全性研究中關鍵不良事件 (mITT 分析組) [18]

| 病人數 (%) | DRV + c + 2 | | DRV + r + 2 NRTIs* | | |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|
| | NRTIs* | 未接受過治療 | | 曾接受過治療 | |
| | Study 0130 (n=313) | ARTEMIS (n=343) | FLAMINGO (n=242) | ODIN (n=294) | 2LADY (n=154) |
| 任何 AE | 286 (91.4 %) | 309 (90.1 %) | 2015 (84.7 %) | 224 (76.2 %) | NR |
| 與治療相關 AE [#] | 128 (40.9 %) | 172 (50.1 %) | NR | 90 (30.6 %) | NR |
| Grade 3 to 4 嚴重 AE | 24 (7.7 %) | 64 (18.7 %) | NR | 23 (7.8 %) | NR |
| 治療中死亡 因 AE 導致 | 0 | 1 (0.3 %) | 0 | 2 (0.7 %) | 3 (1.9 %) |
| 中斷治療 | 16 (5.1 %) | 17 (5.0 %) | 10 (4 %) | 10 (3.4 %) | NR |
| AIDS defining illness | NR | 10 (2.9 %) | NR | NR | 30 (19.5 %) |

AE adverse event, AIDS acquired immune deficiency syndrome, mITT modified intention-to-treat, NR not reported, NRTIs nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, TE treatment emergent, c cobicistat, DRV darunavir, r ritonavir

* Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate took up nearly all NRTI usage

[#] possibly, probably, very likely related to study drug

4. PBAC 建議及理由

(1) 首次申請

建議者首次申請 Prezcobix[®] 被 PBAC 拒絕給付。主要理由為 PBAC 認為建議者此次申請適用之對象族群不正確。PBAC 認為首次申請中提供之療效相關證據並不支持建議者設定之使用族群，即使用於曾接受過治療之 HIV 病人；相反的，其提供之證據偏向支持其用於未接受過治療之病人。雖然建議者援引 PBAC 核

准 elvitegravir (EVG)/c/FTC/TDF FDC 案中推使用對象至曾接受過治療之病人，但 PBAC 認為該案有申請用於未曾接受過治療之病人，而 DRV/c 此申請案並未申請用於未曾接受過治療之病人。

此外，PBAC 亦考量到 2015 年 8 月美國 DHHS 指引將 DRV 訂為未接受過治療病人第一線推薦使用之 PI，而申請書中所提列入條件與當時 Australian Commentary to US HHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 指引所列之條件不同ⁿ。PBAC 認為建議者應修改使用對象族群並提供 DRV/c FDC 與其他替代 FDCs 間比較證據後再以次要申請送件。

PBAC 同意經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee) 之看法，認為在可適用 PIs 之病人中，DRV/c 可取代其它 PIs，如 LPV/r FDC 或 ATV, RTV 合併使用或 ATV, COBI 合併使用。

(2) 再次申請

建議者再次申請後 PBAC 即同意將其以 Section 100 列入給付。PBAC 認為再次申請提出之給付族群反映了當時美國 HHS 指引。整體而言，PBAC 認為 DRV/c FDC 用於未曾接受過治療及曾接受過治療之病人是合宜之做法。

PBAC 注意到 ACTG 5257 此研究[27]及首次申請資料中顯示 DRV/c FDC 與 DRV, RTV 合併治療或 DRV, COBI 合併治療相比，益處與害處並無差異。DRV/c FDC 與 RTV-boosted ATV 相比，即使比較有限，PBAC 基於 ACTG 5257 研究及 study 1001 所提供之 PK 資料，仍認為兩者臨床效益相似。

PBAC 最終給付 Prezco**b**ix[®] 用於未曾接受過 ART 病人，且必須併用其它抗反轉錄藥品、不可與 RTV 並用；用於曾接受過 ART 病人時病人必須已經是病毒性失敗或臨床治療失敗或病毒基因型對至少一組 ART 治療計畫產生抗性，且必須是加入原先背景治療以求最佳療效、必須併用其它抗反轉錄藥品、不可與 RTV 併用。

ⁿ 當時對於未接受過治療之病人 DRV/r 與 TDF/FTC 合併為第一線推薦療法，而 DRV/COBI 合併 TDF/FTC 或 ABC/3TC 為第一線替代療法。

(三) NICE (英國)

2017 年 11 月 22 日時於 NICE 網站[28]以關鍵字「Prezcobix」及「darunavir」查詢，查無結果。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2017 年 11 月 22 日於 SMC 網頁以「darunavir」為關鍵字查詢，於 SMC Advice 中共獲得 14 筆紀錄，其中一筆為與本案藥品有關，以下摘錄重點描述[29]。

A. 委員會建議

2015 年 7 月 10 日委員會公告同意 darunavir/cobicistat (Rezolsta[®])於蘇格蘭國民保健署 (The National Health Service[NHS] Scotland) 使用。適應症為與其它抗反轉錄病毒藥品併用於治療 HIV-1 感染之 18 歲以上成年病人，且應依基因型檢測結果決定使用。PK 研究已顯示 DRV/c 與 RTV-boosted DRV 兩者具生體相等性；DRV/c 無相對療效研究。

B. 相對療效及相對安全性證據

委員會評估當時缺乏 DRV/c 與其它治療選擇之直接比較證據。

兩項第一期開放式作業隨機對照交叉設計研究[22, 30]檢驗 DRV/c 與 DRV/r 於健康志願者身上之 PK 參數，並驗證兩者間具生體相等性，因此可外推至 DRV/r 之臨床有效性資料。另一項 PK 研究比較 DRV, COBI 合併使用及 DRV/c FDC，發現在飯後兩者間 C_{max} 及 AUC^0 具生體相等性。

委員會參考一項以開放式作業進行之單組第 3b 期試驗[16]，其細節已於本報告三之 (一) CADTH 報告摘要中描述，此處不再贅述。

⁰ C_{max} 定義為藥品使用後血中濃度最大值； AUC 定義為藥品濃度對時間作圖之曲線下面積 (area under curve)。

委員會評估當時亦缺乏相對安全性證據。因此，僅能以藥品本身特性描述。委員會採用之安全性數據亦來自前述試驗[16]，在三之（一）中已描述部分，以下將補述未提及部分。

在 48 週時，有 41% 受試者（128/313 人）曾發生藥品相關之 AE。在因 AE 而停止治療之 16 名受試者中，3 人原因為斑性丘狀發疹（maculo-papular rash）、3 人原因為紅疹（rash）、2 人原因為噁心（nausea）、2 人原因為過敏（hypersensitivity）。此外，cobicistat 會抑制肌酸酐於腎小管分泌，故受試者血清中肌酸酐濃度隨試驗進行而升高；2 週時改變量中位數為 0.10 mg/dL，48 週時為 0.09 mg/dL。

C. 臨床療效議題

在英國治療指引中，未接受過治療病人之第一線 ART 推薦療法為兩種 NRTIs 加上第三項不同類別抗反轉錄病毒藥，如 RTV-boosted PI、NNRTI、INSTI。其中兩項 NRTIs 推薦組合為 tenofovir 加 FTC；推薦 RTV-boosted PI 為 DRV/r 或 ATV/r；推薦 NNRTI 為 EFV；推薦 INSTI 為 raltegravir (RAL) 或 EVG/c（我國未上市）。而 DRV/c 為第一項每天服用一次且為 FDC 劑型之 PI。在曾接受過 ART 治療病人中，需依照 RAM 情形及其它藥品交互作用、共病、不良反應等情形來選擇 ART。

藥動部分確實有研究證明 DRV/c FDC 與 DRV, COBI 併用、DRV/r 之間具生體相等性；然而仍缺乏相對療效證據。此外，DRV/c 亦缺乏用於曾接受過治療之病人資料。Study 0130 中僅收納 18 名曾經接受過治療病人，其中至少有 9 位起始病毒量是高於 100,000 copies/mL，而這群病人並不是 DRV/c 核可適應症中之對象^P。

為了補充 DRV/c 及 DRV/r 之間生體相等性之資料，建議者 Janssen 進行了以病人層級資料為基礎但方法學上並不成熟之間接比較[31]。此分析收納 3 篇研究，將其中 2 篇 DRV/r 資料合併後再進行比較。結果認為兩組治療在 48 週時病毒性結果是類似的。然而，委員會認為須注意此間接比較在方法學上並不成熟，故結果須謹慎解讀。此分析使用羅吉斯迴歸（logistic regression）及病人層級資料為其優點，但該公司亦可能因缺乏病人層級資料而排除某些研究。此外，DRV/c 仍缺乏使用在曾接受過治療病人之資料。

^P 歐洲藥品管理局核可適應症中載明應依基因型檢測結果使用，其中對於曾接受過治療之病人其血漿 HIV-1 RNA 需低於 100,000 copies/mL 且 CD4+ cell count $\geq 100 \text{ cells} \times 10^6/\text{L}$ 。

ARDENT 研究[27]納入 1,809 位為曾接受過治療受試者並隨機分派至 DRV/r、ATV/r、RAL 等 3 組（各組皆搭配服用 TDF/FTC）。在 96 週後 DRV/r 與 ATV/r 兩者在病毒性失敗發生率上可認為是相似的，但 DRV/r 在耐受性優於 ATV/r。

臨床專家認為 DRV/c 在臨床治療地位上可用於發生 RTV 相關不良反應之病人；然而 COBI 與 RTV 兩者皆有顯著藥物交互作用。

DRV/c FDC 在服藥數上勝過傳統 boosted PIs，至少從每日一次服用兩顆減為一顆。

D. 病人及公共參與之意見摘要

The Terence Higgins 為慈善團體，過去兩年內曾接受包含 Janssen-Cilag Ltd 在內之藥商贊助。其主要意見為隨著 ART 普及，對大部分 HIV 感染者而言，此疾病已從生命末期疾病進步為長期可控制之疾病。因此，在減少副作用以保持病人治療配合度方面仍為挑戰。多一個治療選項可幫助使用者多一個找到無副作用治療計畫之機會。

對於許多病人而言，ART 治療需服用超過三種藥之組合，故將藥品製成一錠是相當有幫助的。然而考量到副作用及使用禁忌情形，並非所有處方都適合。DRV/c 對無法耐受 RTV 病人有幫助，又可以減少服用藥錠數，對病人及照顧者相當重要。

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 感染者 排除條件：HIV-2 感染者 |
| Intervention | Boosted-DRV，並與其它兩種抗反轉錄藥品併用 |
| Comparator | 不設限 |

| | |
|--------------|---------------------|
| Outcome | 不設限 |
| Study design | 隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析 |

由於DRV/c 有效性資料是依過去 DRV, RTV 合併使用進行之臨床試驗資料來認定，故介入部分包含 DRV, RTV 合併使用，合併稱為 boosted-DRV。此外，目前我國疾管署抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範中建議使用 3 項抗反轉錄病毒藥品合併治療，且本案藥品適應症⁹中提及適用與其它抗反轉錄藥品併用，因此介入條件再增為 boosted-DRV 並與其它 2 項抗反轉錄病毒藥品併用。

最後透過 Cochrane/PubMed/Embase[®] 等文獻資料庫，依上述 PICOS 所建立之關鍵字：HIV、acquired immunodeficiency syndrome、darunavir、cobicistat、ritonavir 等進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

2017 年 12 月 1 日於 Cochrane Library 以上述關鍵字進行搜尋後，於 Cochrane Central Register of Controlled Trials 部分共得到 25 筆記錄；於 Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016 部分得到 1 筆紀錄。2017 年 12 月 11 日於 PubMed 以上述關鍵字進行搜尋後獲得 127 筆紀錄；於 Embase[®] 則搜尋到 64 筆紀錄。

在上述搜尋結果中並未發現直接以 COBI boosted-DRV 為介入之直接或間接比較。因此，本報告以 RTV boosted-DRV 為介入之直接或間接比較為基準篩選文獻。經以標題及摘要逐筆過濾後共納入 8 篇文獻，共 4 項臨床試驗；排除重複 19 篇紀錄、研究主題不符 158 篇紀錄、文章類型不符 10 篇紀錄、研究設計不符 12 篇紀錄、非英文文獻 2 篇紀錄、因人數較少年代較舊而排除 1 篇、因介入組間背景 NRTIs 不同而排除 1 篇、因年代較舊而排除 2 篇系統性文獻回顧、因有直接比較研究而排除 1 篇網絡統合分析 (network meta-analysis)。詳細搜尋結果及排除文獻參見附錄四。

A. ARTEMIS (AntiRetroviral Therapy with TMC114 ExaMined In naïve Subjects; NCT00258557)[23, 32, 33]

[比較品：LPV, RTV 合併使用]

- a. 研究目的：比較每日一次 DRV/r 與 LPV/r 在未曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者上之有效性、安全性、耐受性。

⁹ 最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

- b. 受試者納入條件：未曾接受過 ART，HIV-1 感染者且年齡大於 18 歲、血漿 HIV-1 RNA $\geq 5,000$ copies/mL。
- c. 受試者排除條件：正發生 AIDS 定義疾病、任何臨床上嚴重疾病；臨床上或實驗室檢驗證明肝功能顯著低下或代償不全 (decompensation)、在篩檢期時發現急性病毒性肝炎、經計算肌酸酐低於 70 mL/min；HIV 感染急性期 (primary HIV infection)、懷孕、正在哺乳等病人；病人同時有被 B 型或 C 型肝炎病毒感染且會被預期要接受治療；除糖尿病、無症狀之血糖、三酸甘油酯、膽固醇上升外，有等級 3 至 4 級之實驗室檢驗數值異常之病人亦會被排除。
- d. 研究設計：此為多國多中心、第三期開放式作業隨機分派試驗。合格受試者在 2 至 4 週之篩選期中依血漿 HIV-1 RNA 量分為 $< 10,000$ 或 $\geq 10,000$ copies/mL，以及依 CD4 細胞計數分為 < 200 或 ≥ 200 cells/ μ L 組；其後再依 1:1 方式隨機分派至接受每日 DRV 800 mg + RTV 100 mg 組或每日 LPV 800 mg + RTV 200 mg 組（可分為每日服用一次或兩次）；所有病人都會合併接受每日一次一顆 Truvada[®] FDC (TDF/FTC 300/200 mg)。受試者於起始、2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、24 週進行追蹤訪視、爾後每 12 週進行追蹤訪視至最終 192 週。不劣性統計上定義為以主要指標差異之雙尾 95% 信賴區間下限高於 -12%。
- e. 主要目標：以 PP^r-TLOVR 方式評估 DRV, RTV 合併使用與 LPV, RTV 合併使用兩組間之病毒學反應不劣性：於 48 週時 HIV-1 RNA < 50 copies/mL。
- f. 次要目標摘要：若有達到主要目標，評估於 192 週時病毒學反應之持續性以及 DRV, RTV 合併使用組之病毒學反應是否具不劣性；若具不劣性則進一步以 PP 方式分析是否優於 LPV, RTV 合併使用組。
- g. 主要目標結果：此試驗自 2005 年開始執行，於 2007 年完成主要目標資料收集。最終以治療意向原則^s納入分析之 DRV, RTV 合併使用組病人數為 343 人，LPV, RTV 合併使用組為 346 人。在 48 週、96 週、192 週時皆達成不劣性，如下表。

不劣性比較

| | DRV/r | LPV/r | p-value |
|---|-------|-------|-----------|
| 48 週時 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 比例 (PP) | 84% | 78% | < 0.001 |
| 96 週時 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 比例 (PP) | 79% | 71% | < 0.001 |

^r Per-protocol: 依計畫書分析法。受試者需遵照試驗計畫書完成整個試驗流程才納入分析。

^s Intention-to-treat, 即依照隨機分派後進入之組別納入分析，無論是否真的接受該組治療或離開研究或違反試驗計畫書等。

192 週時 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 比例(ITT) 68.8% 57.2% < 0.001

此外，在 192 週時以 ITT 方式分析 DRV, RTV 合併使用組相較於 LPV, RTV 合併使用組在 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 比例亦達優勢($p = 0.002$)

- h. 此試驗最終結果完成於 2012 年。整體而言，LPV, RTV 合併使用組比起 DRV, RTV 合併使用組之不良反應發生風險較高，且又以腸胃道不適及血脂方面異常為主。最終分析中重要或具顯著差異不良反應部分摘錄如下表：

| 發生案例數 [n (%)] | 96 週 | | | 192 週 | | |
|---|------------------------|----------------------|-----------------|------------------------|----------------------|-----------------|
| | DRV + RTV (n = 343) | LPV+ RTV (n= 346) | <i>p</i> -value | DRV + RTV (n = 343) | LPV+ RTV (n= 346) | <i>p</i> -value |
| 平均治療週數 | 95.0 | 91.4 | | 162.5 | 153.5 | |
| ≥1 AE | 316 (92.1) | 331 (95.7) | 0.057 | 326 (95.0) | 333 (96.2) | 0.462 |
| ≥1 SAE | 34 (9.9) | 55 (15.9) | 0.023 | 55 (16.0) | 72 (20.8) | 0.116 |
| ≥1 AE leading to death | 1 (0.3) | 5 (1.5) | 0.217 | 4 (1.2) | 7 (2.0) | 0.546 |
| ≥ 1 AE leading to permanent discontinuation | 19 (5.5)* | 35 (10.1) | 0.033 | 26 (7.6)* | 50 (14.5) | 0.005 |
| ≥ 1 AE at least possibly related to treatment | 187 (54.5) | 249 (72.0) | <0.001 | 194 (56.6) | 259 (74.9) | <0.001 |
| Any grade 2–4 AE | 80 (23.3) | 119 (34.4) | 0.001 | 96 (28.0) | 124 (35.8) | 0.028 |
| Gastrointestinal AEs | 23 (6.7) | 52 (15.0) | <0.001 | 28 (8.2) | 53 (15.3) | 0.004 |
| Diarrhoea | 14 (4.1) | 38 (11.0) | <0.001 | 17 (5.0) | 39 (11.3) | 0.003 |
| Hyperbilirubinaemia | 4 (1.2) | 17 (5.0) | 0.006 | 4 (1.2) | 19 (5.5) | 0.002 |
| Triglycerides | 15 (4.4) | 46 (13.5) | <0.001 | 20 (5.9) | 55 (16.0) | <0.001 |
| Total cholesterol [§] | 60 (17.6) | 95 (27.7) | 0.002 | 83 (24.3) | 112 (32.7) | 0.018 |

DRV darunavir, RTV ritonavir, LPV lopinavir, AE adverse event, SAE serious adverse event

*Including pregnancies and including one patient who discontinued because of an AE in the follow-up phase.

§Based on the Division of AIDS table for grading the severity of adult and paediatric AEs, which does not have a grade 4 for total cholesterol or low-density lipoprotein cholesterol.

- i. 此試驗由 Tibotec Pharmaceuticals, Ireland 贊助。

B. 2LADY (NCT00928187)[34]

[比較品：LPV/r]

- a. 研究目的：比較 TDF/FTC + LPV/r 合併療法與 TDF/FTC + DRV, RTV 合併療法、ABC, didanosine (ddI), LPV/r 合併療法有效性及安全性之不劣性。
- b. 受試者納入條件：曾接受過 NNRTI 為基礎第一線 ART 治療至少六個月後仍失敗且近三個月內沒有更換 ART 治療組合。治療失敗定義為經過一個月之配合度協助後血漿 HIV-1 RNA 仍大於 1,000 copies/mL。
- c. 受試者主要排除條件：懷孕或哺乳婦女、HIV-1 O、N、P 亞型感染者、先前曾接受試驗藥品者（除 3TC/FTC 外）、腎功能不全〔肌酸酐清除率（Cockcroft–Gault）< 50 mL/min〕或肝功能不全（prothrombine time < 50%）、罹患有嚴重之 AIDS 相關疾病（包含結核病）。
- d. 研究設計：此為隨機分派、開放式作業，於三非洲國家進行之試驗。合格受試者以 1:1:1 方式隨機分派至 LPV/r (日劑量 800/200 mg) + TDF/FTC (300/200 mg)、ABC 600 mg + ddI 250 or 400 mg (依體重調整) + LPV/r、TDF/FTC (300/200 mg) + DRV 800 mg + RTV 100 mg。追蹤時間點為起始、4 週、12 週、24 週、36 週、48 週，隨後每 6 個月追蹤一次，直到最後一名受試者完成 48 週追蹤。不劣性統計上定義為主要指標差異之 95% 信賴區間上限不超過 15%。
- e. 主要目標：依 mITT^t 設計，在 48 週時病人 viral load 低於 50 copies/mL 比例。
- f. 次要目標：在 48 週時病人 viral load 低於 200 和 1,000 copies/mL 比例；CD4+細胞計數改變量、臨床事件、安全性及耐受性、不良反應等。
- g. 主要目標結果：此試驗由 2010 年開始進行至 2012 年，共 454 名受試者進行隨機分派，其中 1 名因 HIV 基因型為 O 組、2 名退出試驗而被排除於分析外；最終 TDF/FTC + LPV/r 組有 152 人、ABC + ddI+ LPV/r 組有 145 人、TDF/FTC + DRV, RTV 組有 154 人納入分析。

| Viral load 低於 50 copies/mL 人數 (%) | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| | TDF/FTC + LPV/r (A) | ABC + ddI+ LPV/r (B) | TDF/FTC + <u>DRV, RTV</u> (C) | A-B (95% CI) | A-C (95% CI) |
| mITT 人數 | 152 | 145 | 154 | | |
| | 105 (69.1) | 92 (63.4) | 97 (63.0) | 5.6% (-5.1 to 16.4) | 6.1% (-4.5 to 16.7) |
| PP 人數 | 149 | 135 | 148 | | |

^t Modified intention-to-treat: 此試驗定義為受試者須至少接受過一次被隨機分派到之藥品劑量並排除嚴重違反試驗計劃之受試者

| | | | | |
|-------------|------------|------------|---------------------|---------------------|
| 105 (70.0%) | 92 (68.2%) | 97 (65.5%) | 2.3% (-8.4 to 13.1) | 4.9% (-5.7 to 15.5) |
|-------------|------------|------------|---------------------|---------------------|

TDF tenofovir disoproxil fumarate, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, r ritonavir, ABC abacavir, ddI didanosine, DRV darunavir, mITT: modified intention-to-treat, PP per-protocol

由 mITT 分析及 PP 分析主要結果後發現並未達成主要目標。實驗組 ABC + ddI+ LPV/r 與 TDF/FTC + DRV, RTV 在 viral load 並未達成比例上不劣於對照組 TDF/FTC + LPV/r。

j. 死亡率、嚴重不良反應等次要指標如下表所示：

| 事件 [n (%)] | TDF/FTC + LPV/r (n = 152) | ABC + ddI+ LPV/r (n = 145) | TDF/FTC + <u>DRV, RTV</u> (n = 154) | p-value |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|---------|
| 死亡 | 1 (1) | 2 (1%) | 3 (2%) | 0.7 |
| 不良事件分級在 3 至 4 級 | 17 (11%) | 22 (15%) | 19 (12%) | 0.6 |
| WHO 定義分級 3 至 4 級 HIV 相關事件 | 17 (11%) | 23 (16%) | 30 (19%) | 0.13 |
| 胃腸道相關事件 | 50 (33%) | 48 (33%) | 26 (17%) | 0.001 |
| 神經病變症狀 | 5 (3%) | 11 (8%) | 8 (5%) | 0.26 |
| eGFR 於起始及 48 週間改變量大於 25% | 28 (18%) | 14 (10%) | 19 (12%) | 0.076 |

TDF tenofovir disoproxil fumarate, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, r ritonavir, ABC abacavir, ddI didanosine, DRV darunavir, WHO World Health Organization, HIV human immunodeficiency virus, eGFR estimated glomerular filtration rate

胃腸道相關事件於 TDF/FTC + LPV/r 及 ABC + ddI+ LPV/r 組顯著較 TDF/FTC + DRV, RTV 組發生比例要高。

k. 此試驗由 Agence National de Recherche sur le SIDA 及 European and Developing Countries Clinical Trials Partnership 贊助。試驗藥品由 Gilead Sciences 及 Janssen 提供，後者亦有部分贊助此試驗。

C. The ARDENT Study [The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) A5257; NCT00811954][27, 35]

[比較品：ATV, RTV 合併使用、RAL]

a. 研究目的：比較 EFV 替代藥品：RTV-boosted ATV、RTV-boosted DRV、RAL 長期有效性及耐受性。

- b. 受試者納入條件：血漿中 HIV-1 RNA $\geq 1,000$ copies/mL 且接受 ART 天數小於 10 天之成人。受試者必須有 HIV 病毒基因型檢測無對 NRTIs 或 PIs 具抗性之記錄。
- c. 研究設計：此為第三期開放式作業隨機分派試驗。符合資格之受試者依 HIV-1 RNA $\geq 100,000$ 或 $< 100,000$ copies/mL 分層，1:1:1 隨機分派至 3 種治療計畫之一：每日一次 ATV 300 mg + 100 mg RTV、每日一次 DRV 800 mg + RTV 100 mg、每日兩次 RAL 400 mg；各組皆須搭配 TDF/FTC 300/200 mg FDC。此外，若受試者同意參加嵌入之心血管事件次研究，還會依 10 年 Framingham 風險 $\geq 6\%$ 或 $< 6\%$ 分層後再進行隨機分派。受試者後續於 4 週、8 週、16 週、24 週、32 週進行追蹤，其後每 16 週進行追蹤至 96 週。此試驗以 ITT 方式分析，不劣性統計上定義為主要指標兩兩間差異之雙尾 97.5% 信賴區間需落在 -10% 至 10% 間。
- d. 主要目標：評估在 96 週內各治療計畫在病毒學有效性及耐受性。病毒學失敗定義在開始治療 16 週或是在 16 週至 24 週之間 HIV-1 RNA 仍大於 1,000 copies/mL，或是在 24 週或之後 HIV-1 RNA 仍大於 200 copies/mL。無法耐受結果定義為為自隨機分派至因毒性而中斷治療計畫時間長度；但更換 TDF/FTC 組合中任一項不視為無法耐受。
- e. 次要目標摘要：結合病毒學有效性及耐受性指標；測量新陳代謝相關指標，包含空腹血漿脂質及血糖相關指標及體位測量（anthropometric measurement）。
- f. 主要目標結果：此試驗由 2009 年進行至 2011 年，共收納 1,814 名受試者進行隨機分派；分派後共排除 5 名受試者，其中有 1 名罹患急性疾病、1 名曾接受過 ART、3 名曾接受過 ART 治療且有抗藥性；最後有 605 名進入 ATV, RTV 組、603 名進入 RAL 組、601 名進入 DRV, RTV 組。在累積病毒學失敗機率方面，各組之間差異均無超過在事先設定之 10% 相等性界限，故認定此三組在累積病毒學失敗結果上可視為相等。然而在累積無法耐生發生率上 ATV, RTV 組要比 RAL 組及 DRV, RTV 組來得高。在 DRV, RTV 組中，共有 32 名受試者因毒性而中斷治療，其中 14 名原因為腸胃道相關毒性。

| 96 週時主要目標結果 | <u>ATV, RTV</u> 合併使用 | RAL | <u>DRV, RTV</u> 合併使用 |
|---------------------------|--|--|---|
| 累積病毒學失敗人數 (%) | 112 (12.6) | 86 (9.0) | 117 (14.9) |
| 累積病毒學失敗機率差 (%) (97.5% CI) | <u>ATV, RTV</u> vs. RAL 3.4 (-0.7 to 7.4) | <u>DRV, RTV</u> vs. RAL 5.6% (1.3 to 9.9) | <u>ATV, RTV</u> vs. <u>DRV, RTV</u> -2.2 (-6.7 to 2.3) |
| 累積無法耐受發生率 (%) | 13.9% | 0.9% | 4.7% |

| | | | |
|---------------------------|---|---|--|
| 累積無法耐受發生率差 (%) (97.5% CI) | <u>ATV, RTV</u> vs. RAL 12.7 (9.4 to 16.1) | <u>DRV, RTV</u> vs. RAL 3.6 (1.4 to 5.8) | <u>ATV, RTV</u> vs. <u>DRV, RTV</u> 9.2 (5.5 to 12.9) |
|---------------------------|---|---|--|

ATV atazanavir, r ritonavir, RAL raltegravir, DRV darunavir, CI 信賴區間 (confidence interval)

- g. 次要目標結果：累積病毒學失敗或無法耐受機率中，RAL 組要優於其餘兩組，而 DRV, RTV 組又優於 ATV, RTV 組，如下表。

| 96 週時次要目標結果 | <u>ATV, RTV</u> 合併使用 | RAL | <u>DRV, RTV</u> 合併使用 |
|--------------------------------|---|---|---|
| 累積病毒學失敗或無法耐受機率 (%) | 24.1% | 8.6% | 16.6% |
| 累積病毒學失敗或無法耐受機率差 (%) (97.5% CI) | <u>ATV, RTV</u> vs. RAL 14.9% (10.2% to 19.6%) | <u>DRV, RTV</u> vs. RAL 7.5% (3.2% to 11.8%) | <u>ATV, RTV</u> vs. <u>DRV, RTV</u> 7.5% (2.3% to 12.7%) |

ATV atazanavir, r ritonavir, RAL raltegravir, DRV darunavir, CI 信賴區間 (confidence interval)

而在新陳代謝相關測量方面，具有起始時空腹狀態下樣本及臨床測量值人數為 1797 名，故以此人數分析。DRV, RTV 組與 ATV, RTV 組平均變化量並無差異；但前述兩組與 RAL 組相比在空腹狀態下，總膽固醇、三酸甘油酯、非高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇等上升幅度有顯著差異 ($p < 0.001$)。三組在高密度脂蛋白膽固醇、空腹血糖、腰圍、腰圍身高比等在任何測量時間點與起始間平均改變量等統計上無顯著差異。

| 新陳代謝相關指標 | 週數 | <u>ATV, RTV</u> (n = 602) 平均 (95% CI) | <u>DRV, RTV</u> (n = 595) 平均 (95% CI) | RAL (n = 600) 平均 (95% CI) |
|-----------------|----|--|--|------------------------------|
| 空腹總膽固醇 (mg/dL) | 0 | 156.7 (154.0–159.4) | 157 (154.0–160.0) | 158.3 (155.4–161.2) |
| | 24 | 166.3 (163.1–169.4) | 169.2 (166.1–172.3) | 157.9 (154.9–160.9) |
| | 48 | 169.8 (166.4–173.2) | 172.3 (168.9–175.6) | 159.5 (156.5–162.4) |
| | 96 | 172.3 (169.0–175.6) | 172.4 (169.0–175.8) | 163.4 (160.3–166.4) |
| 空腹三酸甘油酯 (mg/dL) | 0 | 123.8 (117.2–130.4) | 124.3 (117.1–131.5) | 123.4 (116.9–129.9) |
| | 24 | 140.3 (133.0–147.6) | 137.3 (129.7–144.9) | 109.3 (103.4–115.2) |
| | 48 | 139.7 (132.1–147.4) | 139.5 (131.3–147.6) | 115.3 (108.8–121.9) |

| | | | | |
|-------------------------|----|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 96 | 140.9 (133.0–148.8) | 141.1 (131.1–151.1) | 116.3 (109.6–122.9) |
| 空腹 non-HDL-C (mg/dL) | 0 | 117.9 (115.4–120.4) | 116.6 (113.9–119.3) | 118.8 (116.2–121.5) |
| | 24 | 122.9 (119.9–126.0) | 124.8 (121.8–127.9) | 114 (111.1–116.9) |
| | 48 | 124.6 (121.4–127.9) | 126.5 (123.2–129.7) | 115 (112.1–117.8) |
| | 96 | 127.1 (123.9–130.3) | 126.9 (123.6–130.1) | 118 (114.9–121.0) |
| 空腹經換算 LDL-C (mg/dL) | 0 | 93.7 (91.4–96.0) | 93 (90.5–95.4) | 94.9 (92.4–97.5) |
| | 24 | 95.4 (92.8–98.1) | 98 (95.3–100.6) | 92.2 (89.7–94.7) |
| | 48 | 97.4 (94.5–100.2) | 99.1 (96.3–101.9) | 92 (89.6–94.3) |
| | 96 | 99.4 (96.5–102.3) | 99.9 (97.1–102.7) | 95.1 (92.5–97.7) |

ATV atazanavir, r ritonavir, RAL raltegravir, DRV darunavir, non-HDL-C non-high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, TC total cholesterol, TG, triglyceride
 空腹經換算 LDL-C: 若 $TG \leq 400$ mg/dL, $LDL = TC - [HDL-C + (TG/5)]$,

- h. 此試驗由 National Institute of Allergy and Infectious Diseases、National Institute of Mental Health, and National Institute of Dental and Craniofacial Research 提供財源。

D. FLAMINGO study (NCT01449929)[24, 36]

[比較品：DTG]

- 研究目的：此試驗目的為評估未曾接受過 ART 之 HIV-1 成人感染者接受 DTG 及 DRV, RTV 合併使用，各自與 2 項 NRTIs 組成之治療骨幹合併治療，比較兩組於有效性、安全性、耐受性方面差異。
- 受試者納入條件：大於 18 歲成人、血漿 HIV-1 RNA $\geq 1,000$ copies/mL、未曾接受過 ART 治療、病毒未對 NRTIs 及 PIs 具原發性抗性。
- 受試者排除條件：依據美國疾病管制與預防中心（U.S. Centers for Disease Control and Prevention）於 1993 年更新之 HIV 感染分類系統分類為 C、懷孕、中度至嚴重肝功能不全、預期在試驗中會需要治療 C 型肝炎、估計肌酸酐過濾率小於 50 mL/min、5 年內曾有或正患有惡性

腫瘤、篩選期 90 天內曾接種 HIV 疫苗或 28 天內曾接受免疫調節劑治療。受試者必須經 *HLA-B57*01* 基因多型性檢測為陰性才可接受 ABC/3TC。

- d. 研究設計：此為多中心、開放式作業之 phase 3b 不劣性試驗。符合條件之受試者經 HIV-1 RNA $\leq 100,000$ 或 $>100,000$ copies/mL 及 NRTIs 選擇分層，1:1 隨機分派至每日 DTG 50 mg 組或每日 DRV 800 mg, RTV 100 mg 合併使用組。2 項 NRTIs 依研究人員決定受試者於試驗起始、2 週、4 週、8 週、12 週、16 週、24 週、隨後每 12 週進行追蹤訪視至 96 週。病毒性失敗定義為在 24 週之後連續兩次（在 2 至 4 週內）測試 HIV-1 RNA > 200 copies/mL。不劣性統計上定義為主要指標差異之雙尾 95% 信賴區間下限高於 -12%。
- e. 主要目標：依 U.S. FDA 定義之 snapshot approach，比較受試者於 48 週時達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 之比例。
- f. 次要目標摘要：自起始至終點之 CD4 細胞計數變化量及實驗室檢驗變項變化量、嚴重不良事件發生率、自起始至達到病毒性抑制時間長度、病毒因治療引起抗性在基因型或表現型之證據。
- g. 主要目標結果：此試驗自 2011 年開始收納病人至 2012 年，最後 48 週結果於 2013 年收得；2015 年完成延長至 96 週之結果。在 595 名受試者接受初步篩選後，共有 488 名進入隨機分派，其中 243 名進入 DTG 組，245 名進入 DRV, RTV 組。在主要指標結果中，以 ITT 方式分析，48 週時校正後^uDTG 組減 DRV, RTV 組之差異為 7.1% (95% CI 為 0.9 至 13.2%)，96 週時校正後差異為 12.4 (95% CI 為 4.7 至 20.2%)，均達到不劣性之要求（以 PP 方式分析亦達到不劣性要求）。若分析優越性時，二時間點皆達到優越性（48 週時 $p = 0.025$ 、96 週時 $p = 0.002$ ）。

| 主要目標結果 | DTG (n = 242) | | <u>DRV, RTV</u> (n = 242) | |
|---------------|---------------|----------|---------------------------|----------|
| | 48 週 | 96 週 | 48 週 | 96 週 |
| 病毒性成功人數 (%) | 217 (90) | 194 (80) | 200 (83) | 164 (68) |
| 病毒性失敗人數 (%) | 15 (6) | 19 (8) | 18 (7) | 28 (12) |
| 缺乏病毒性資料人數 (%) | 10 (4) | 29 (12) | 24 (10) | 50 (21) |

DTG dolutegravir, DRV darunavir, r ritonavir

- h. 次要目標結果：在平均空腹低密度脂蛋白膽固醇上升程度部分，DTG 組減去 DRV, RTV 組於 48 週時校正後差異為 -11.56 mg/dL (-0.30 mmol/L) [95% CI 為 -16.2 至 -7.3 mg/dL (-0.42 to -0.19 mmol/L)]; $p <$

^u 以起始時 HIV-1 RNA 量及研究人員選擇之 NRTIs 治療骨幹來校正。

0.0001]；96 週時為-12.7 mg/dL(-0.33 mmol/L)[95% CI 為-17.4 至-8.1 mg/dL (-0.45 至-0.21 mmol/L)； $p < 0.0001$]。不良事件部分如下表。

| 次要目標結果 | DTG (n = 242) | | DRV, RTV (n = 242) | |
|------------------------|---------------|------------|--------------------|-------------|
| | 48 週 | 96 週 | 48 週 | 96 週 |
| 有回報任何不良事件人數 (%) | 206 (85) | 222 (92) | 205 (85) | 217 (90) |
| 發生腹瀉人數 (%) | 41 (17) | 44 (18) | 70 (29) | 74 (31) |
| 發生噁心人數 (%) | 39 (16) | 40 (17) | 43 (18) | 48 (20) |
| 發生頭痛人數 (%) | 37 (15) | 40 (17) | 24 (10) | 26 (11) |
| 發生鼻咽炎人數 (%) | 22 (9) | 28 (12) | 19 (8) | 25 (10) |
| 發生上呼吸道感染人數 (%) | 13 (5) | 16 (7) | 23 (10) | 27 (11) |
| 發生嚴重不良事件人數 (%) | 26 (11) | 36 (15) | 13 (5) | 21 (9) |
| 發生大於 grade 2 LDL-C 異常* | 5% | 15/220 (7) | 16% | 48/220 (22) |

DTG dolutegravir, DRV darunavir, r ritonavir, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol

*48 週僅回報百分比，96 週提供人數／總人數

i. 此試驗由 ViiV Healthcare and Shionogi & Co. 贊助。

(3) 電子資料庫相關文獻總結

在未曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者中，與 RTV boosted-LPV 相比，RTV boosted-DRV 在 virologic success 上取得明顯優勢；與 RTV boosted-ATV 相比，RTV boosted-DRV 在 virologic success 上兩者達不劣性，然而在耐受性上 RTV boosted-DRV 明顯優於 RTV boosted-ATV。在以 NNRTI 為基礎之第一線 ART 治療失敗 HIV-1 感染者中，RTV boosted-DRV 在 virologic success 上並未達到不劣於 RTV boosted-LPV。

在未曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者中，DTG 在 virologic success、耐受性、LDL-C 等指標明顯優於 RTV boosted-DRV，但嚴重不良事件數以 DTG 組較差。

由於無法搜尋到以 COBI boosted-DRV 為介入之文獻，故本節所納入之文獻皆以 RTV boosted-DRV 為介入，在解讀結果時需考量兩者差異。PK 研究已證實 DRV/c 與 DRV/r 之生體相等性，故可適用 RTV-boosted DRV 有效性相關研究結果；而長期使用 COBI 之資料目前仍為缺乏，其與 RTV 主要差異應為不良反應或安全性。

(五) 建議者提供之資料

建議者於申請書中建議 Prezco**b**ix[®] 健保給付適應症同主管機關許可適應

症；給付規定比照現行疾管署公告之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範第一線替代處方。建議者提出 Prezcobix[®] 臨床使用地位為取代關係，因依疾管署現行抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範狀況下，Prezcobix[®] 預計將被納入第一線替代處方，故預期將取代現有第一線替代處方中 PIs 之市場，包含 Prezista[®] 400 mg、Reyataz[®] 150 mg、Reyataz[®] 200 mg、Kaletra[®] 等之市場。

建議者基於具直接比較試驗、近年來最多病人使用或使用量最多之藥品、目前臨床治療指引建議之首選藥品等三因素，建議以 Kaletra[®] (LPV/RTV 200/50 mg) 作為核價參考品。建議者宣稱 Prezcobix[®] 為我國目前唯一每日一錠 PIs 類藥品，可簡化用藥、提升服藥配合度。建議者提出三項臨床試驗[16, 21, 22]以證明 DRV/c 與 DRV, COBI 合併治療或 DRV, RTV 合併治療之 DRV 曝藥量及有效性均相似；再依此以 DRV, RTV 合併治療之兩項臨床試驗[23, 26, 33]外推 DRV/c 之有效性。此外，建議者亦提出一項回溯性研究[37]以說明對基期時有高膽固醇或高三酸甘油酯情形之納入病人而言，由 DRV, RTV 合併治療轉換至 DRV, COBI 合併治療可能與血脂降低有關連性。試驗分別列於下表：

| 試驗名稱 | 試驗對象 | 試驗設計 | 試驗介入 |
|---------------------|--|---------------------------------------|---|
| Study 1003[21] | 健康志願者 | Open label crossover RCT | DRV/c 800/150 mg FDC single dose DRV 400 mg 2 tablets, COBI 150mg single dose |
| Study 1001[22] | 健康志願者 | Open label 3-way crossover RCT | DRV 400 mg 2 tablets, RTV 100 mg once daily DRV/c 800/150 mg FDC (formulation G003) once daily DRV/c 800/150 mg FDC (formulation G004) once daily |
| Study 130[16] | 未／已接受過治療 HIV-1 感染者 | Phase 3, single arm trial ; 48 週 | DRV/c 800/150 mg FDC 合併兩種 NRTIs , 97%是 FTC/tenofovir |
| ARTEMIS[23, 33] | 未曾接受過 ART 治療之 HIV-1 感染 者 | Phase 3, open label RCT ; 192 週 | 每日一次 <u>DRV 800 mg, RTV 100 mg,</u> <u>TDF/FTC FDC</u> 合併治療 日劑量 <u>LPV 800 mg, RTV 200 mg</u> , 合併 每日一次 TDF/FTC FDC |
| ODIN[26] | 正在接受 ART 治 療至少 12 週且穩 定之 HIV-1 感染者 | Phase 3, open label RCT ; 48 週 | 每日一次 <u>DRV 800 mg, RTV 100 mg</u> 合併 最佳背景療法* 每日二次 <u>DRV 600 mg, RTV 100 mg</u> 合併 最佳背景療法* |

RCT randomized controlled trial, DRV darunavir, FDC fixed-dose combination, COBI or cobicistat, RTV ritonavir, HIV human immunodeficiency virus, NRTIs nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, TDF tenofovir disoproxil fumarate, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, ABC abacavir, dDI didanosine, ART antiretroviral therapy

*optimized background regimen, 最常使用之藥品為 tenofovir (81.2%)、zidovudine (53.4%)、lamivudine (52.7%)

針對未曾接受過 ART 治療之 HIV-1 感染者，建議者提出 ARTEMIS 試驗，其結果顯示 DRV + RTV 在有效性上優於 LPV + RTV，且 DRV + RTV 於腹瀉、總膽固醇上升、三酸甘油酯上升等發生率較低。而對於曾接受過 ART 治療之 HIV-1 感染者，建議者提出 ODIN 試驗，其結果顯示每日一次 DRV 800 mg, RTV 100 mg 合併治療與每日二次 DRV 600 mg, RTV 100 mg 合併治療其有效性與安全性相當。

ARTEMIS 試驗已於三之（四）之 2 電子資料庫相關文獻中描述，此處不再贅述。ODIN 試驗為 DRV, RTV 合併治療於曾接受過 ART 治療之 HIV-1 感染者，但分為兩種給藥間隔，比較用每日一次與每日兩次間有效性、安全性、耐受性。此部分僅證明 DRV 於曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者之有效性，並未呈現相較於其它治療計畫之相對有效性。此外，ARTEMIS 及 ODIN 試驗中之 NRTIs 治療骨幹多為 TDF/FTC 組合，然而我國疾管署指引建議之第一線替代療法中搭配 boosted-DRV 組合為 AZT/3TC。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品普澤力[®]膜衣錠 (Prezcobix[®] Film-coated Tablets) 為一項 PI 及一項藥物動力學 (pharmacokinetic [PK]) 增強劑組成之 ART 處方組合單一錠劑固定劑量複方 (fixed dose single tablet combination [FDC])。主管機關許可適應症暫為「適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受過治療及曾經接受治療且未發生 darunavir 抗藥性相關取代 (V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V) 的人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 感染之成人患者。」^v建議者建議健保給付適應症同主管機關許可適應症，給付規定比照現行疾管署公告之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範第一線替代處方。

依據國際指引針對未曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者治療建議，DRV/c 可於第一線治療失敗後與 2 項 NRTIs 組成第二線治療[5]，或可與 2 項 NRTIs 組成臨床上有其它考量時之第一線治療[9]。而我國疾管署目前公布抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範中將 PIs 與 2 項 NRTIs 合併治療列於第一線替代處方中，共

^v 最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

有 AZT/3TC + LPV/r、AZT/3TC + ATV 300 mg + r、AZT/3TC + DRV 800 mg + r 等。本報告認為以現行臨床治療地位而言，考量 Prezcobix[®] 為 FDC 製劑以及現有臨床證據，LPV/r（即 Kaletra[®]）較適合為本案申請給付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

- a. 加拿大 CADTH：建議給付 darunavir/cobicistat 用於未接受過治療或曾接受過治療且病毒未產生 DRV RAM 之病人，與 DRV 使用條件相同。DRV 已於 2007 年 2 月 14 日被 CDEC 建議為替代性 PI，用於曾接受過治療但對多個 PIs 皆失敗且無更便宜之 PIs 可用之成年病人[23]；而於 2009 年時，CDEC 基於臨床試驗結果再次建議 DRV/r 使用於未接受過治療而可使用 PIs 治療之病人[24]。CDEC 基於一項開放式作業、單組臨床試驗[16]顯示 DRV/c, NRTIs 合併治療可使受試者之 virologic success 達到顯著比例。
- b. PBAC 建議以 Section 100 條件，需要事前申請方式給付 DRV/c FDC 用於未曾接受過 ART 治療病人或曾接受過 ART 治療之病人。PBAC 認為建議者再次申請提出之給付族群反映了當時美國 HHS 指引。
- c. 2017 年 11 月 22 日時於 NICE 網站查無相關評估報告可供參考。
- d. SMC 委員會同意收載 DRV/c (Rezolsta[®])於蘇格蘭國民保健署使用。適應症為與其它抗反轉錄病毒藥品併用於治療 HIV-1 感染之 18 歲以上成年病人，且應依基因型檢測結果決定使用。PK 研究已顯示 DRV/c 與 ritonavir-boosted DRV 兩者具生體相等性；亦無相對療效研究。

3. 相對療效及安全性

在未曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者中，ARTEMIS 試驗結果顯示與 RTV boosted-LPV 相比，RTV boosted-DRV 在 virologic success 上取得明顯優勢；ARDENT 試驗結果則顯示與 RTV boosted-ATV 相比，RTV boosted-DRV 在 virologic success 上兩者達不劣性，然而在耐受性上 RTV boosted-DRV 明顯優於 RTV boosted-ATV。在以 NNRTI 為基礎之第一線 ART 治療失敗 HIV-1 感染者中，2LADY 試驗結果顯示 RTV boosted-DRV 在 virologic success 上並未達到不劣於 RTV boosted-LPV。

在未曾接受過 ART 之 HIV-1 感染者中，FLAMINGO 試驗結果顯示 DTG 在 virologic success、耐受性、LDL-C 等指標統計上顯著優於 RTV boosted-DRV，但 RTV boosted-DRV 在發生嚴重不良事件數優於 DTG。

由於無法搜尋到以 COBI boosted-DRV 為介入之文獻，故本報告所納入之電子資料庫文獻皆以 RTV boosted-DRV 為介入，在解讀結果時需考量兩者差異。此外，文獻中與 boosted-DRV 所搭配之 2 項 NRTIs 大多為 TDF/FTC，與我國指引目前建議使用之 AZT/3TC 亦有差異。DRV/c 有效性方面已由 PK 研究證實其與 RTV boosted-DRV 及 COBI boosted-DRV 間生體相等性；而目前仍缺乏長期使用 COBI 之資料，其與 RTV 主要差異可能為藥品－藥品交互作用、不良反應、安全性議題。

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機構報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估機構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 2015 年 3 月 18 日公告。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2016 年 3 月公告。 |
| NICE (英國) | 至 2017 年 12 月 6 日查無資料。 |
| 其他醫療科技評估組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 於 2015 年 8 月 10 日公告。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的 搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 無 |

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) [13]

CDEC 建議將 darunavir/cobicistat (DRV/COBI) 納入給付，作為感染 HIV 且未曾接受治療及曾經接受治療且未發生任何 DRV 抗藥性的治療用藥。Janssen Inc 提交一份最小成本分析報告，比較 DRV/COBI 與 DRV/r 用於治療 HIV 感染病人的成本。這份成本分析的主要限制在於 DRV/COBI 研究中收集的臨床資料聚焦於生物相等性 (bioequivalence)，使得 DRV/COBI 和其他治療之間的比較性臨床療效 (comparative clinical effectiveness) 評估變為複雜。成本分析的結果顯示，若在治療骨幹藥物 (backbone drugs) 相同之

下，DRV/COBI 的成本與其他 PI 治療選擇（DRV/r 或 ATV/r）的成本近似；然而，DRV/COBI 搭配骨幹藥物如 TDF/FTC 的組合，若與每日一顆的整合酶抑制劑（integrase strand transfer inhibitor, INSTI）或非核苷酸反轉錄酶抑制劑（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI）相比，每日藥費會增加 6 至 9 美元之間。

2. PBAC（澳洲）[19]

PBAC 建議將 Prezcobix[®] 納入給付，用於治療 HIV 感染病人，包含未曾接受治療者與曾經接受治療者。Janssen-Cilag Pty Ltd 提交一份最小成本分析報告，將 HIV 感染病人分為未曾接受治療者與先前曾接受過治療者兩部分。在未曾接受治療者中比較 Prezcobix[®] 與 DRV/r 成本，在治療曾接受治療者中比較 Prezcobix[®] 與 ATV/r 成本，在療效相等的假設下，兩種情境都顯示 Prezcobix[®] 的成本較低。

3. NICE（英國）

至 2017 年 12 月 6 日查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

SMC 建議將 Rezolsta[®]（與本品成分相同，但商品名不同）納入蘇格蘭 NHS 給付，與其他抗反轉錄病毒藥物併用於 18 歲以上 HIV-1 之患者（包含未曾接受治療者與曾經接受治療者），應執行基因檢測指引藥物使用。Janssen-Cilag Ltd 提交一份預算衝擊報告，預估 Rezolsta[®] 之總藥費預算第一年約 28.6 萬英鎊至第五年約 100 萬英鎊，在假設其他相關用藥可被取代之下，並不會造成額外的預算衝擊（cost neutral）[29]。

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 library/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

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

| | |
|--------------|---|
| Population | 納入條件：HIV 排除條件：未設限 |
| Intervention | darunavir/cobicistat 或 Prezcobix 或 Rezolsta |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | cost |

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Cochrane/Embase/CRD/INAHTA 等文獻資料庫，於 2017 年 12 月 6 日，以 HIV、Prezcobix (或 Rezolsta)及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、Embase 及 CRD 等文獻資料庫進行搜尋，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

根據疾管署統計資料，2016 年底本國籍 HIV 感染累積通報人數為 33,423 例，其中男性 31,480 例、女性 1,943 例；AIDS 發病者計 15,418 例，其中男性 14,507 例、女性 911 例[38]。另根據疾管署研究報告顯示，截至 2015 年 6 月底，本國籍愛滋感染者累積存活人數為 24,985 人，自 1997 年開始提供免費 HAART 藥物後，感染者一年內死亡率逐年下降，由 1997 年 14.9%降低至 2014 年的 3.7%。自 2010 至 2015，服用 HARRT 個案人數從 12,634 人成長至 18,280 人，服藥人數占當年度通報存活人口數比例從 47.6%成長至 73.2%。2015 年 1 至 6 月總醫療費用共 17.44 億元，當中 14.59 億是 HAART 藥物支出(其中二線藥物支出為 678 萬) [39]，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

根據健保署代辦疾管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：

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 之編碼為 J05AR14[12]，屬「J05 antivirals for systemic use」、「J05A direct acting antivirals」的「J05AR antivirals for treatment of HIV infections, combinations」類；而其他同屬 J05AR 類另有 19 種成分之藥品，其中有 9 種獲健保收載，包含 zidovudine and lamivudine (J05AR01)、lamivudine and abacavir (J05AR02)、tenofovir disoproxil and emtricitabine (J05AR03)、zidovudine, lamivudine and nevirapine (J05AR05)、emtricitabine, tenofovir disoproxil and efavirenz (J05AR06)、emtricitabine, tenofovir disoproxil and rilpivirine (J05AR08)、emtricitabine, tenofovir disoproxil, elvitegravir and cobicistat (J05AR09)、lopinavir and ritonavir (J05AR10) 以及 lamivudine, abacavir and dolutegravir (J05AR13)。

然依據疾管署 2017 年 9 月 1 日生效之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，若無醫療相關使用禁忌，優先使用「第一推薦處方」，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；「第一線替代處方」僅列出常用處方組合，藥價低於 15,500 元/月之處方均可使用。因本品為 PI 與增強劑 (booster) 之複方，「第一線替代處方」中含有 PI 與增強劑的複方藥品、且 ATC 編碼前五碼與本品相同者，僅有 LPV/r (Kaletra[®])。爰此，本報告建議可選用 LPV/r (Kaletra[®]) 做為核價參考品。

(三)財務影響

根據 2017 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 (疾管署) 予以全額補助，服藥二年後的穩定用藥個案則由健保署支付。因此，建議者分別估算健保署及疾管署之財務影響。

建議者假設本品納入健保給付後將取代 Kaletra[®]、Reyataz[®] 以及 Prezista[®] 之部分市場；建議者推估本品納入健保給付後，預估未來五年 (2019 年至 2023 年) 本品的使用人數約為第一年 730 人至第五年 1,600 人，未來五年之年度藥費約為第一年的 8,200 萬至第五年的 1.8 億間，其中健保署給付之藥費約為第一年的 7,000 萬至第五年的 1.5 億間、疾管署補助之藥費約為第一年的 1,200 萬至第五年的 2,700 萬間；在扣除被取代藥品費用後，本品納入健保給付後整體的財務影響約為第一年節省 70 萬至第五年節省 140 萬間，對健保署的財務影響約為第一年節省 60 萬至第五年約節省 120 萬間、對疾管署的財務影響約為第一年節省 10 萬至第五年約節省 20 萬間。

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：依疾管署公告之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」訂定方式，建議者認為本品將納入第一線替代處方，預期將取代現有「第一線替代處方」中同為 PI 之部分市場，包含 Prezista[®]、Reyataz[®] 及 Kaletra[®]。
2. 使用量與病人數推估：建議者認為本品與現行給付之第一線替代處方 PI 屬於相同治療定位，且經臨床試驗證實治療效果相當，因此預估納入給付後僅將取代現行 PI 的市場，故以健保署網站公告之藥品使用量（2012 年至 2016 年）做為 PI 實際使用量參考依據，並直接推估未來市場規模。
 - (1) 過去五年使用 PI 病人數：建議者假設服藥順從度為 9 成，換算每年服藥天數為 329 天（一年 365 天*0.9 後四捨五入），再以每人每天建議治療劑量，推估 4 種 PI 處方的使用病人數，再以各處方病人數加總取得使用 PI 總病人數。
 - (2) 未來五年使用 PI 病人數：建議者由過去五年的病人數計算每年成長率，發現整體 PI 病人成長率逐年趨緩，2012 年至 2013 年成長率為 9.1%、2013 年至 2014 年成長率為 7.0%、2014 年至 2015 年成長率為 0%、2015 年至 2016 年成長率為 -5.1%。由於疾管署 2016 年 6 月 1 日公告之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」針對首次用藥、無禁忌感染者建議優先使用「第一推薦處方」，而 PI 屬於「第一線替代處方」，導致原本首次服藥可能選擇 PI 的患者自 2016 年開始必須轉換為每日僅需服藥一次的三合一或四合一的「第一推薦處方」；另建議者根據藥品資料管理公司的銷售資料推估，2016 至 2017 年成長率約為 -20%，2017 至 2018 年成長率約 -5%，而後預估因適合轉移的病人多已轉移完畢，建議者依臨床專家預估假設「第一推薦處方」的治療失敗率會移動到「第一線替代處方」使用，PI 總病人數自 2019 年起預估每年約有 3% 的成長，推估未來五年使用 PI 的人數約為 2019 年的 4,900 人至 2023 年的 5,500 人間。
 - (3) 新用藥個案與穩定用藥人數：建議者綜合參考澳洲 HTA 報告、疾管署「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」的影響，與臨床專家討論後預估未來台灣使用 PI 患者屬於新用藥個案占比約 15%，穩定用藥個案占比約 85%。
3. 比較品市場占有率及使用人數：建議者依照 2016 年 Prezista[®]、Reyataz[®]（包含 150 mg 以及 200 mg 兩種劑量）及 Kaletra[®] 的藥品使用量所推估的病人數，以當年度 PI 總病人數占比換算市占率，由近五年資料推估 Prezista[®] 將逐漸取代其他藥物的市場，自 2019 年起市占率達 22% 後維持不變。
4. 本品市場占有率及使用人數：建議者認為本品與 Prezista[®] 屬於同成分但又更

方便、更安全的固定劑量的複方產品，預期納入給付後將快速取代 Prezista[®] 市場，又因本品為現行 PI 中，唯一每天一錠的複方產品，因此也將部份取代其他 PI，建議者推估本品的市占率為第一年的 15%（約 730 人）至第五年的 29%（約 1,600 人）。

5. 藥物成本：本品以建議者建議價格計算藥物成本，比較品 Prezista[®]、Reyataz[®]（包含 150 mg 以及 200 mg 兩種劑量）及 Kaletra[®] 則以目前健保給付價格計算。其中 Prezista[®]（darunavir 400 mg）與 Reyataz[®]（atazanavir 150 mg），需另外加上輔助用藥 ritonavir 之成本。
6. 本品年度藥費：建議者依照仿單建議量，假設病人服藥順從度 9 成，以建議價格推估本品納入健保給付後，年度藥費第一年約 8,200 萬至第五年約 1.8 億，其中疾管署補助之藥費第一年約 1,200 萬至第五年約 2,700 萬、健保署給付之藥費第一年約 7,000 萬至第五年約 1.5 億。
7. 本品納入健保後的財務影響：在扣除被取代藥品費用後，本品納入健保給付後整體的財務影響為第一年約節省 70 萬至第五年約節省 140 萬，其中對健保署的財務影響為第一年約節省 60 萬至第五年約節省 120 萬、對疾管署的財務影響為第一年約節省 10 萬至第五年約節省 20 萬。

本報告認為建議者之財務影響分析架構大致清楚，針對建議者財務影響假設及估算之評估如下：

1. 臨床使用地位：根據疾管署公告之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，目前 PI 屬於「第一線替代處方」，且需要搭配治療骨幹藥物，本品屬於 PI 與藥物增強劑之複方，建議者假設本品將取代「第一線替代處方」中同為 PI 之市場，應在可接受範圍。
2. 使用量與病人數推估：
 - (1) 使用 PI 病人數推估：建議者依照網站公告的藥品使用量，並假設服藥順從性為九成，依照仿單劑量推估使用 PI 的病人數。經諮詢臨床專家表示，因本國有愛滋病個案管理師追蹤與關懷患者，服藥順從性九成應屬合理。另透過文獻查證，研究顯示若以藥物占有比（medication possession ratio, MPR）作為服藥順從性的參考指標，愛滋病患者接受抗反轉錄病毒治療的平均 MPR 約為 92% [40]。另外，進一步分析健保資料庫以查證與本品相關之藥物使用量，因建議者假設 Prezista[®]（darunavir 400 mg）與 Reyataz[®]（atazanavir 150 mg），需另外加上輔助用藥 ritonavir，因此在健保資料庫撈取資料時，上述兩種劑型需搭配 ritonavir 才符合與本品比較的臨床地位。

在前述條件的限制下，2012 年至 2016 年使用健保資料庫分析得到的藥品使用量數據，與建議者提出的藥品使用量相比，有些微誤差，對於財務影響具有不確定性。另外，在推估未來五年的財務影響時，建議者以 2016 年使用 PI 的病人總數為基礎，假設 2016 年至 2017 年使用 PI 患者將有 20% 負成長、2017 年至 2018 年則為 5% 負成長，2019 年至 2023 年之間每年穩定成長 3%，由於目前可供參考的資料有限，此部分的假設將造成財務影響評估結果的不確定性。本報告將以 2019 年至 2023 年建議者假設的成長率 3% 加減 2% 進行敏感度分析。

- (2) 新用藥個案與穩定用藥個案人數占比：建議者假設在使用 PI 的病人中，約有 15% 為藥物治療未滿兩年的新用藥個案。在計算新舊案占比時，因為計算時的四捨五入使得本品第一年的總使用人數與區分新舊案之後加總的人數稍有落差。另外，經諮詢臨床專家意見，依臨床經驗使用 PI 患者約有 20% 至 30% 是新用藥個案，15% 的假設較為保守，因此本報告將以 20% 與 30% 的新案占比進行敏感度分析。
3. 比較品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，對於財務影響評估結果具有不確定性。特別是假設與本品同成分的 Prezista[®] 在 2019 年至 2023 年之間在原情境中市占率維持不變，但以近幾年的資料顯示 Prezista[®] 持續取代其他 PI 之市場，即使本品未得到健保給付，Prezista[®] 的市占率應持續成長較為合理。
4. 本品市場占有率及使用人數：建議者認為本品為現行 PI 中，唯一每天一錠的複方產品，使用上更安全、更方便，將快速取代同成分的 Prezista[®]，也將部分取代其他 PI 市場，建議者推估 2019 年至 2023 年之間市占率從 15% 增加至 29%，此推估略為保守，但大致恰當。本報告將以建議者推估之本品市占率加減 5% 進行敏感度分析。
5. 本品納入健保後的財務影響：本報告依據建議者提供之書面資料，對建議者所提供之財務影響進行驗算，發現建議者的計算過程中呈現的數值若先四捨五入，將造成財務影響評估的些微誤差。以服藥順從性九成而言，年度服藥天數若使用建議者在書面資料中標註的 329 天或以 365×0.9 兩種方式計算出來財務影響誤差約 10%，評估時發現後者的計算方式 (365×0.9) 比較符合建議者最後估算出的結果。
6. 由於建議者財務影響評估於使用量推估、病人數推估、未來五年病人成長率、新舊案的人數占比、比較品市占率等推估具有不確定性，因此本報告根據上述評論，重新進行財務評估。依照健保資料庫分析的藥品使用量推估，在服藥順從度九成之下，本報告推估本品在納入健保給付後，感染 HIV-1

患者使用 PI 藥物的人數約為第一年的 4,900 人至第五年的 5,500 人間，使用本品之病人數約為第一年的 730 人至第五年的 1,600 人間，本品年度藥費約為第一年的 8,200 萬至第五年的 1.8 億間。在扣除被取代藥品費後，本年納入健保給付後之財務影響約為第一年節省 48 萬至第五年節省 127 萬間，其中對疾管署的財務影響約為第一年節省 7 萬至第五年節省 19 萬間，對健保署的財務影響約為第一年節省 41 萬至第五年節省 108 萬間。

7. 敏感度分析：

- (1) 使用 PI 人數年成長率：若以 2019 年至 2023 年使用 PI 的病人數年成長率進行敏感度分析，年成長率 1% 時，本品納入給付後未來財務影響約為第一年節省 48 萬至第五年節省 118 萬間；年成長率 5% 時，本品納入給付後未來財務影響約為第一年節省 48 萬至第五年節省 137 萬間。
- (2) 本品市占率：若以本品市占率進行敏感度分析，本品市占率增加 5% 時，本品納入給付後未來財務影響第一年約為節省 73 萬至第五年節省 142 萬間；若本品市占率減少 5% 時，本品納入給付後未來財務影響約為第一年節省 45 萬至第五年節省 100 萬間。
- (3) 新用藥個案占比：若以新用藥個案占比進行敏感度分析，使用 PI 的患者中若有 20% 為新用藥個案，本品年度藥費由疾管署補助費用約為第一年 1,600 萬至第五年 3,500 萬間，由健保署給付費用約為第一年 6,500 萬至第五年 1.4 億間，在扣除被取代藥品費後，對疾管署的財務影響第一年節省約 10 萬至第五年節省約 25 萬，對健保署財務影響第一年約節省 38 萬至第五年節省 102 萬；使用 PI 的患者中若有 30% 為新用藥個案，本品年度藥費由疾管署補助費用第一年約為 2,400 萬至第五年 5,300 萬間，由健保署給付費用約為第一年 5,700 萬至第五年 1.2 億間，在扣除被取代藥品費後，對疾管署的財務影響第一年節省約 14 萬至第五年節省約 38 萬，對健保署財務影響第一年約節省 34 萬至第五年節省 89 萬。

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，因此建議收載本品。
2. 在財務分析方面，根據建議者估計，本品納入健保給付後，預估未來五年(2019年至2023年)之年度藥費約為第一年的8,200萬至第五年的1.8億間，其中健保署給付之藥費約為第一年的7,000萬至第五年的1.5億間、疾管署補助之藥費約為第一年的1,200萬至第五年的2,700萬間；在扣除被取代藥品費用後，本品納入健保給付後整體的財務影響約為第一年節省70萬至第五年節省140萬間，對疾管署的財務影響約為第一年節省10萬至第五年約節省20萬間、對健保署的財務影響約為第一年節省60萬至第五年約節省120萬間。本報告認為建議者之財務影響分析架構大致清楚，惟使用PI病人數、成長率、比較品與本品之市占率、新舊案占比等假設或推估具有不確定性。
3. 本報告重新預估本品納入健保給付之財務影響，本品年度藥費約為第一年的8,200萬至第五年的1.8億間。在扣除被取代藥品費後，本年納入健保給付後之財務影響約為第一年節省48萬至第五年節省127萬間，其中對疾管署的財務影響約為第一年節省7萬至第五年節省19萬間，其中對健保署的財務影響為第一年約為第一年節省41萬至第五年節省108萬間。

參考資料

1. Bartlett JG. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. UpToDate. Published 2017. Accessed on November 22, 2017.
2. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋病檢驗及治療指引. In. 台北: 衛生福利部疾病管制署; 2013.
3. AIDSinfo. HIV Overview. U.S. Department of Health and Human Services (HHS).
<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/the-stages-of-hiv-infection>. Published 2017. Accessed on November 22, 2017.
4. WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. In. 2016 ed; 2016.
5. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. In: Recommendations for a public health approach. 2 ed: WHO; 2016.
6. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. U.S. Department of Health and Human Services (HHS).
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/10/initiation-of-antiretroviral-therapy>. Published 2017. Accessed on November 22, 2017.
7. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋用藥大利多，六月起與先進國家齊步. In. 臺北; 2016.
8. Daar ES. Evaluation of the treatment-experienced patient failing HIV therapy. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-treatment-experienced-patient-failing-hiv-therapy>. Published 2017. Accessed on December 18, 2017.
9. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services.
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Published 2017. Accessed on December 6, 2017.
10. 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. 衛生福利部疾病管制署.
<https://www.syndriver.com/portal/#/sharing/1397c70f215e4ac4a0e3ef094227ea6c>. Published 2017. Accessed on November 22, 2017.
11. 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.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2017. Accessed on November 22, 2017.

12. ATC/DDD Index 2017. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2017. Accessed on December 6, 2017.
13. Canadian Drug Expert Committee. CDEC FINAL RECOMMENDATION DARUNAVIR/COBICISTAT (Prezcobix — Janssen Inc.). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_%20SR0381_Prezcobix_Mar_20-15.pdf. Published 2015. Accessed on November 22, 2017.
14. The Canadian Expert Drug Advisory Committee. CEDAC FINAL RECOMMENDATION and REASONS for RECOMMENDATION DARUNAVIR (Prezista™ Janssen-Ortho Inc.). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Prezista_Feb_14-2007.pdf. Published 2007. Accessed on November 24, 2017.
15. The Canadian Expert Drug Advisory Committee. CEDAC FINAL RECOMMENDATION DARUNAVIR (Prezista™ Janssen-Ortho Inc.) New Indication: HIV-1 Treatment-naïve. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Prezista_HI_V_October-14-2009.pdf. Published 2009. Accessed on November 24, 2017.
16. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS research and therapy* 2014; 11: 39.
17. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. In: U.S. Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), ed. Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2015.
18. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting DARUNAVIR/COBICISTAT fixed-dose combination tablet, 30, darunavir 800 mg + cobicistat 150mg, Prezcobix® , Janssen-Cilag Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/darunavir-cobicistat-fixed-dose-prezcobix-11-2015>. Published 2015. Accessed on November 22, 2017.
19. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting DARUNAVIR + COBICISTAT darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg tablet, 30 Prezcobix® , Janssen-Cilag Australia Pty Ltd.

- Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/darunavir-cobicistat-prezcobix-psd-03-2016>. Published 2016. Accessed on November 22, 2017.
20. Pharmaceutical Benefits Scheme. Section 100 – Highly Specialised Drugs Program. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia.
<https://www.pbs.gov.au/info/browse/section-100/s100-highly-specialised-drugs>. Published 2017. Accessed on November 27, 2017.
 21. Kakuda TN, Van De Castele T, Petrovic R, et al. Bioequivalence of a darunavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus single agents and food effect in healthy volunteers. *Antiviral therapy* 2014; 19(6): 597-606.
 22. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology* 2014; 54(8): 949-957.
 23. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS (London, England)* 2008; 22(12): 1389-1397.
 24. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet (London, England)* 2014; 383(9936): 2222-2231.
 25. Koulla-Shiro S, Ciaffi L, Moing VL, et al. Randomised comparison of three second line ART regimens in Africa: the 2LADY study. In: Poster 5411-B Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 2014.
 26. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England)* 2011; 25(7): 929-939.
 27. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014; 161(7): 461-471.
 28. National Institute for Health and Care Excellence. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Published 2017. Accessed on November 22, 2017.

29. (SMC) SMC. darunavir cobicistat (Rezolsta).
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1081_15_darunavir_cobicistat_Rezolsta/darunavir_cobicistat_Rezolsta. Published 2015. Accessed on December 6, 2017.
30. Anita Mathias, Hui C. Liu, David Warren, Vanitha Sekar, Kearney BP. Relative bioavailability and pharmacokinetics of darunavir when boosted with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. In: 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Sorrento; 2010.
31. Van Sanden S, Thilakarathne P, Opsomer M, et al. Non-Inferiority of Once-Daily Cobicistat-Boosted Darunavir Versus Ritonavir-Boosted Darunavir in Hiv-1-infected Adult Patients: An Adjusted Comparative Analysis of Pooled Phase 3 Data. *Value Health* 2014; 17(7): A664.
32. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS (London, England)* 2009; 23(13): 1679-1688.
33. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013; 14(1): 49-59.
34. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo A, et al. Efficacy and safety of three second-line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. *AIDS (London, England)* 2015; 29(12): 1473-1481.
35. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015; 60(12): 1842-1851.
36. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV* 2015; 2(4): e127-e136.
37. Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Ornella A, Clotet B, Negredo E. Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia. *HIV Med* 2017; 18(10): 782-786.
38. 衛生福利部. 105 年我國愛滋病疫情現況概述.
<https://www.mohw.gov.tw/dl-38350-3ca74bd5-a9d8-462d-9f9a-db4eb6a054a6.html>. Published 2016. Accessed on December 6, 2017.

39. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋感染者醫療利用與防治成果.
<http://www.cdc.gov.tw/professional/programresultinfo.aspx?treeid=9068acd483c71fc1&nowtreeid=3b791eacc1b5c579&tid=4B41C75B45A55F62>. Published 2015. Accessed on December 6, 2017.
40. Cooke CE LH, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm* 2014; 20(1): 86-92.

附錄

附錄一、ART 治療藥品

| 分類 | 學名 (縮寫) | 我國單方錠劑商品名* |
|-------------------|---------------------------------------|---|
| NRTIs | abacavir (ABC) | Ziagen [®] 、Abamat [®] |
| | didanosine (ddI) | 已註銷 |
| | emtricitabine (FTC) | 無 |
| | lamivudine (3TC) | 3TC [®] 、"UBIP" Lamivudine [®] 、 Lamivudine-Teva [®] |
| | stavudine (d4T) | 已註銷 |
| | tenofovir alafenamide (TAF) | Vemlidy [®] (無 HIV 適應症) |
| | tenofovir disoproxil fumarate (TDF) | Viread [®] 、Virclean [®] 、Teno B [®] 、Ricovir [®] |
| | zalcitabine (ddC) | 已註銷 |
| | zidovudine (ZDV, AZT) | Retrovir [®] |
| | NNRTIs | delavirdine (DLV) |
| efavirenz (EFV) | | Stocrit [®] 、Immupnyn [®] 、 Efavir [®] 、Efanzy [®] 、 Efamat [®] 、Estiva-600 [®] |
| etravirine (ETR) | | Intelence [®] |
| nevirapine (NVP) | | Viramune [®] 、Viramune XR [®] 、Virapine [®] 、Nevimat [®] |
| rilpivirine (RPV) | | Edurant [®] |
| PIs | amprenavir (APV) | 無 |
| | atazanavir (ATV) + ritonavir boosting | Reyataz [®] + Norvir [®] |
| | atazanavir-cobicistat (ATV/c) | 無 |
| | darunavir (DRV) + ritonavir boosting | Prezista [®] + Norvir [®] |
| | darunavir-cobicistat (DRV/c) | 本案藥品 |
| | fosamprenavir (FPV) | 無 |
| | indinavir (IDV) | 已註銷 |
| | lopinavir/ritonavir boosting (LPV/r) | Kaletra [®] 、Alltera [®] |
| | nelfinavir (NFV) | 已註銷 |
| | ritonavir (RTV) | Norvir [®] |
| FI | saquinavir (SQV) | 已註銷 |
| | tipranavir (TPV) | Aptivus [®] |
| | enfuvirtide (T-20) | 已註銷 |
| | INSTIs | dolutegravir (DTG) |

| | | |
|-------------------|--------------------|------------------------|
| | elvitegravir (EVG) | 無 |
| | raltegravir (RAL) | Isentress [®] |
| CCR5 | maraviroc (MVC) | Celsentri [®] |
| antagonist | | |

NRTIs nucleoside/nucleotide reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, PIs protease inhibitors, FIs fusion inhibitor, INSTIs integrase strand transfer inhibitors, CCR5 C-C chemokine receptor type 5

[®]查詢自衛福部食藥署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》[5]

附錄二、WHO 治療指引建議第一線 ART[6]

| 族群 | 首選第一線 ART | 其它替代第一線 ART ^{1,2} |
|----------------|--|--|
| 成人 | TDF + 3TC (or FTC) + EFV ^{S,M} | AZT + 3TC + EFV (or NVP) ^{S,M} TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^{3,C,M} TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 ^{3,4,C,M} TDF + 3TC (or FTC) + NVP ^{S,M} |
| 懷孕或哺乳婦女 | TDF + 3TC (or FTC) + EFV | AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + NVP |
| 青少年 | TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a FDC ^{S,L} | AZT + 3TC + EFV (or NVP) ^{S,M} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + DTG ^{3,C,L} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{3,4,C,L} TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + NVP ^{S,M} |
| 介於 3 至 10 歲間兒童 | ABC ^{C,M} + 3TC ^{C,M} + EFV ^{S,L} | ABC ^{C,M} + 3TC ^{C,M} + NVP ^{S,L} AZT ^{C,M} + 3TC ^{C,M} + EFV ^{S,L} (or NVP) ^{S,L} TDF ^{C,M} + 3TC ^{C,M} (or FTC) ^{C,M} + EFV ^{S,L} (or NVP) ^{S,L} |
| 小於 3 歲嬰幼兒 | ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r ^{S,M} | ABC (or AZT) + 3TC + NVP ^{S,M} |

¹ d4T 應停止用於成人及青少年第一線治療。

² ABC 或 boosted protease inhibitor (ATV/r、DRV/r、LPV/r) 可用於特殊狀況。

³ 缺乏 DTG 和 EFV400 用於懷孕婦女、同時被 HIV 及結核桿菌感染、小於 12 歲青少年之安全性及有效性 (efficacy) 之資料。

⁴ 低劑量 EFV (400 mg/每日)

^C 有條件建議：指 Guideline Development Group 認為利可能大於弊或兩者相近，需要更多補充資料或監測此不確定性。

^L 依低等品質證據

^M 依中等品質證據。

^S 強烈建議。

3TC lamivudine, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudine, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FDC fixed-dose combination, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NVP nevirapine, r ritonavir, TDF tenofovir disoproxil fumarate.

附錄三、療效評估電子資料庫搜尋紀錄

Cochrane Library

| NO. | Search | Hits |
|-----|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees | 1277 |
| #2 | MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees | 2606 |
| #3 | Acquired Immunodeficiency Syndrome or AIDS | 11714 |
| #4 | HIV-1 | 4536 |
| #5 | MeSH descriptor: [Darunavir] explode all trees | 108 |
| #6 | darunavir or Prezista | 389 |
| #7 | MeSH descriptor: [Cobicistat] explode all trees | 31 |
| #8 | cobicistat or Tybost | 172 |
| #9 | darunavir/cobicistat or "DRV/COBI" or Prezcobix or Rezolsta | 9 |
| #10 | #1 or #2 or #3 or #4 | 14083 |
| #11 | #5 or #6 | 389 |
| #12 | #7 or #8 | 172 |
| #13 | (#11 and #12) or #9 | 36 |
| #14 | #10 and #13 | 26 |

PubMed

| Search | Query | Items found |
|--------|---|-------------|
| #1 | Search "HIV/drug therapy"[MESH] | 0 |
| #2 | Search "HIV Infections/drug therapy"[MESH] | 63870 |
| #3 | Search #1 OR #2 | 63870 |
| #4 | Search (darunavir OR DRV OR Prezista) | 1599 |
| #5 | Search (ritonavir OR RTV OR Norvir) | 6483 |
| #6 | Search (cobicistat OR COBI OR Tybost) | 378 |
| #7 | Search #5 OR #6 | 6740 |
| #8 | Search (darunavir/ritonavir OR darunavir/cobicistat OR Prezcobix OR Rezolsta OR DRV/c OR DRV/c) | 374 |
| #9 | Search #4 AND #7 | 796 |
| #10 | Search #8 OR #9 | 796 |
| #11 | Search #3 AND #10 | 507 |
| #12 | Search #11 Filters: Systematic Reviews | 21 |
| #13 | Search #11 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis | 21 |
| #14 | Search #11 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial | 127 |

Embase

| No. | Query | Results |
|-----|--|---------|
| #1 | 'human immunodeficiency virus infection'/exp/mj | 241587 |
| #2 | 'cobicistat plus darunavir'/exp/mj | 24 |
| #3 | 'darunavir plus ritonavir'/exp/mj | 310 |
| #4 | #2 OR #3 | 332 |
| #5 | 'ritonavir'/exp OR 'cobicistat'/exp | 18043 |
| #6 | 'darunavir'/exp/mj | 641 |
| #7 | #5 AND #6 | 368 |
| #8 | #4 OR #7 | 690 |
| #9 | #1 AND #8 | 405 |
| #10 | #1 AND #8 NOT 'monotherapy' | 331 |
| #11 | #1 AND #8 NOT 'monotherapy' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) | 64 |

附錄四、療效評估電子資料庫搜尋結果

| PubMed | | |
|---------------|--|--------------|
| 1 | PLoS One. 2017 Nov 21;12(11):e0187393. doi: 10.1371/journal.pone.0187393. eCollection 2017. | 排除 (主題不符) |
| 2 | Arch Virol. 2017 Aug;162(8):2181-2190. doi: 10.1007/s00705-017-3346-9. Epub 2017 Mar 30. Review. | 納入→排除 (主題不符) |
| 3 | South Med J. 2016 Nov;109(11):712-717. | 排除 (主題不符) |
| 4 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Feb 1;74(2):193-200. doi: 10.1097/QAI.0000000000001193. | 排除 (主題不符) |
| 5 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Feb 1;74(2):185-192. doi: 10.1097/QAI.0000000000001189. | 排除 (主題不符) |
| 6 | New Microbiol. 2016 Oct;39(4):290-294. Epub 2016 Aug 23. | 排除 (主題不符) |
| 7 | J Antimicrob Chemother. 2016 Aug;71(8):2252-61. doi: 10.1093/jac/dkw103. Epub 2016 Apr 10. | 排除 (研究設計不符) |
| 8 | HIV Med. 2016 Sep;17(8):605-14. doi: 10.1111/hiv.12362. Epub 2016 Mar 14. | 排除 (主題不符) |
| 9 | HIV Clin Trials. 2016 Mar;17(2):72-7. doi: 10.1080/15284336.2016.1141468. | 排除 (研究設計不符) |
| 10 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):46-51. doi: 10.1097/QAI.0000000000000966. | 排除 (主題不符) |
| 11 | PLoS One. 2016 Feb 5;11(2):e0148231. doi: 10.1371/journal.pone.0148231. eCollection 2016. Review. | 排除 (主題不符) |
| 12 | Clin Infect Dis. 2016 Apr 1;62(7):853-62. doi: 10.1093/cid/ciw017. Epub 2016 Jan 20. | 排除 (研究設計不符) |
| 13 | AIDS Res Hum Retroviruses. 2016 May;32(5):452-5. doi: 10.1089/AID.2015.0248. Epub 2016 Feb 11. | 排除 (主題不符) |
| 14 | HIV Med. 2016 May;17(5):358-67. doi: 10.1111/hiv.12348. Epub 2015 Dec 28. | 排除 (主題不符) |
| 15 | J Antimicrob Chemother. 2016 Apr;71(4):1056-62. doi: 10.1093/jac/dkv427. Epub 2015 Dec 24. | 排除 (主題不符) |
| 16 | Lancet HIV. 2015 Nov;2(11):e464-73. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00181-2. Epub 2015 Sep 30. | 排除 (主題不符) |
| 17 | Lancet HIV. 2015 Apr;2(4):e127-36. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00027-2. Epub 2015 Mar 10. Erratum in: Lancet HIV. 2015 Apr;2(4):e126. | 納入 |
| 18 | Lancet HIV. 2015 Oct;2(10):e417-26. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00176-9. Epub 2015 Sep 14. | 排除 (主題不符) |

| | | |
|----|---|------------------------|
| 19 | PLoS One. 2015 Sep 18;10(9):e0137834. doi: 10.1371/journal.pone.0137834. eCollection 2015. Erratum in: PLoS One. 2016;11(6):e0157094. | 排除 (主題不符) |
| 20 | AIDS. 2015 Sep 10;29(14):1811-20. doi: 10.1097/QAD.0000000000000778. | 排除 (主題不符) |
| 21 | AIDS. 2015 Sep 10;29(14):1775-83. doi: 10.1097/QAD.0000000000000762. Erratum in: AIDS. 2016 Jan;30(2):337. | 納入→排除 (主題不符: 非主要安全性指標) |
| 22 | AIDS. 2015 Jul 31;29(12):1473-81. doi: 10.1097/QAD.0000000000000709. | 納入 |
| 23 | Clin Infect Dis. 2015 Oct 1;61(7):1179-88. doi: 10.1093/cid/civ455. Epub 2015 Jun 9. | 排除 (主題不符) |
| 24 | J Infect Dis. 2015 Oct 15;212(8):1241-9. doi: 10.1093/infdis/jiv194. Epub 2015 May 5. | 排除 (研究設計不符) |
| 25 | PLoS One. 2015 May 4;10(5):e0124666. doi: 10.1371/journal.pone.0124666. eCollection 2015. Review. | 排除 (研究設計不符) |
| 26 | Clin Infect Dis. 2015 Aug 15;61(4):651-60. doi: 10.1093/cid/civ327. Epub 2015 Apr 22. | 納入→排除 (非主要安全性指標) |
| 27 | Antivir Ther. 2015;20(8):849-54. doi: 10.3851/IMP2962. Epub 2015 Apr 17. | 排除 (主題不符) |
| 28 | Clin Infect Dis. 2015 Aug 1;61(3):403-8. doi: 10.1093/cid/civ296. Epub 2015 Apr 13. | 排除 (主題不符) |
| 29 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Aug 1;69(4):439-45. doi: 10.1097/QAI.0000000000000618. | 排除 (主題不符) |
| 30 | Clin Infect Dis. 2015 Jun 15;60(12):1842-51. doi: 10.1093/cid/civ193. Epub 2015 Mar 12. | 納入 |
| 31 | Lancet Infect Dis. 2015 Apr;15(4):387-96. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70021-6. Epub 2015 Feb 18. | 排除 (主題不符) |
| 32 | Clin Drug Investig. 2015 Mar;35(3):211-9. doi: 10.1007/s40261-014-0266-2. | 排除 (研究設計不符) |
| 33 | J Antimicrob Chemother. 2015 May;70(5):1513-6. doi: 10.1093/jac/dku558. Epub 2015 Jan 20. | 排除 (主題不符) |
| 34 | J Antimicrob Chemother. 2015 Apr;70(4):1130-8. doi: 10.1093/jac/dku501. Epub 2014 Dec 23. | 排除 (研究設計不符) |
| 35 | Clin Infect Dis. 2015 Mar 1;60(5):811-20. doi: 10.1093/cid/ciu898. Epub 2014 Nov 10. | 納入 |
| 36 | HIV Clin Trials. 2014 Sep-Oct;15(5):209-17. doi: 10.1310/hct1505-209. | 排除 (主題不符) |

| | | |
|----|---|----------------|
| 37 | Ann Intern Med. 2014 Oct 7;161(7):461-71. doi: 10.7326/M14-1084. Erratum in: Ann Intern Med. 2014 Nov 4;161(9):680. | 納入 |
| 38 | Clin Pharmacokinet. 2014 Nov;53(11):989-1004. doi: 10.1007/s40262-014-0185-7. Review. | 排除 (主題不符) |
| 39 | PLoS One. 2014 Sep 4;9(9):e105653. doi: 10.1371/journal.pone.0105653. eCollection 2014. Review. | 納入→排除 (已有直接比較) |
| 40 | PLoS One. 2014 Aug 29;9(8):e106221. doi: 10.1371/journal.pone.0106221. eCollection 2014. | 排除 (主題不符) |
| 41 | Lancet. 2014 Nov 29;384(9958):1942-51. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61170-3. Epub 2014 Aug 4. | 排除 (主題不符) |
| 42 | MMW Fortschr Med. 2014 Jun 12;156 Suppl 1:24-5. German. No abstract available. | 排除 (德文) |
| 43 | BMC Infect Dis. 2014 Jul 10;14:379. doi: 10.1186/1471-2334-14-379. | 排除 (主題不符) |
| 44 | Lancet. 2014 Jun 28;383(9936):2222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2. Epub 2014 Apr 1. Erratum in: Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2576. | 納入 |
| 45 | HIV Med. 2014 Jul;15(6):330-8. doi: 10.1111/hiv.12121. Epub 2014 Jan 12. | 納入 |
| 46 | Ann Pharmacother. 2014 Mar;48(3):395-403. doi: 10.1177/1060028013513558. Epub 2013 Nov 19. Review. | 排除 (主題不符) |
| 47 | Int J STD AIDS. 2014 Mar;25(3):207-12. doi: 10.1177/0956462413497701. Epub 2013 Aug 28. | 排除 (主題不符) |
| 48 | Antivir Ther. 2014;19(1):69-78. doi: 10.3851/IMP2689. Epub 2013 Oct 24. | 排除 (主題不符) |
| 49 | Int J STD AIDS. 2013 Aug;24(8):679-81. doi: 10.1177/0956462413486461. No abstract available. | 排除 (主題不符) |
| 50 | PLoS One. 2013 Aug 8;8(8):e73639. doi: 10.1371/journal.pone.0073639. eCollection 2013. | 排除 (主題不符) |
| | Details | |
| 51 | HIV Clin Trials. 2013 Jul-Aug;14(4):140-8. doi: 10.1310/hct1404-140. | 排除 (主題不符) |
| 52 | AIDS. 2013 Nov 13;27(17):2759-63. doi: 10.1097/01.aids.0000432458.98851.c1. | 排除 (主題不符) |
| 53 | PLoS One. 2013 Apr 4;8(4):e60814. doi: 10.1371/journal.pone.0060814. Print 2013. | 納入→排除 (過舊) |
| 54 | Antivir Ther. 2013;18(3):289-300. doi: 10.3851/IMP2569. Epub 2013 Apr 4. | 排除 (主題不符) |

| | | |
|----|--|-----------------------|
| 55 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Jul 1;63(3):355-61. doi: 10.1097/QAI.0b013e31829260d6. | 排除 (主題不符) |
| 56 | HIV Med. 2013 Aug;14(7):437-44. doi: 10.1111/hiv.12024. Epub 2013 Mar 10. | 排除 (主題不符) |
| 57 | HIV Med. 2013 Aug;14(7):421-9. doi: 10.1111/hiv.12019. Epub 2013 Feb 26. | 排除 (主題不符) |
| 58 | Int J STD AIDS. 2013 Jan;24(1):12-7. doi: 10.1258/ijsa.2012.012120. Epub 2013 May 6. | 排除 (文章類型不符) |
| 59 | HIV Clin Trials. 2013 Jan-Feb;14(1):45-50. doi: 10.1410/hct1401-45. | 排除 (主題不符) |
| 60 | J Natl Med Assoc. 2012 Jul-Aug;104(7-8):366-76. | 排除 (文章類型不符) |
| 61 | HIV Med. 2013 Jan;14(1):49-59. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x. Epub 2012 Oct 23. | 納入 |
| 62 | PLoS One. 2012;7(7):e41390. doi: 10.1371/journal.pone.0041390. Epub 2012 Jul 25. | 排除 (文章類型不符) |
| 63 | JAMA. 2012 Jul 25;308(4):387-402. doi: 10.1001/jama.2012.7961. | 排除 (主題不符) |
| 64 | Lancet Infect Dis. 2012 Jul;12(7):550-60. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70134-2. | 排除 (主題不符) |
| 65 | Expert Opin Pharmacother. 2012 Jun;13(9):1363-75. doi: 10.1517/14656566.2012.681776. Epub 2012 May 17. Review. | 排除 (研究設計不符) |
| 66 | HIV Med. 2012 Sep;13(8):505-15. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01004.x. Epub 2012 Mar 14. | 排除 (主題不符) |
| 67 | HIV Med. 2012 Aug;13(7):398-405. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.00989.x. Epub 2012 Mar 14. | 排除 (主題不符) |
| 68 | AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Oct;28(10):1184-95. Epub 2012 Apr 2. | 納入 (以人數更多之 ARDENT 為主) |
| 69 | Curr HIV Res. 2012 Mar;10(2):171-81. | 排除 (兩組間背景 NRTIs 不同) |
| 70 | Antivir Ther. 2012;17(1):19-24. doi: 10.3851/IMP1910. | 排除 (主題不符) |
| 71 | HIV Clin Trials. 2011 Nov-Dec;12(6):313-22. doi: 10.1310/hct1206-313. | 排除 (主題不符) |
| 72 | J Antimicrob Chemother. 2012 Mar;67(3):691-5. doi: 10.1093/jac/dkr504. Epub 2011 Dec 7. | 排除 (主題不符) |
| 73 | AIDS. 2012 Jan 28;26(3):355-64. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834e87e6. | 排除 (主題不符) |

| | | |
|----|---|------------|
| 74 | HIV Clin Trials. 2011 Jul-Aug;12(4):175-89. doi: 10.1310/HCT1204-175. | 納入→排除 (過舊) |
| 75 | Drugs R D. 2011 Dec 1;11(4):295-302. doi: 10.2165/11596340-000000000-00000. | 排除 (主題不符) |
| 76 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Dec 15;58(5):450-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182364c67. | 排除 (主題不符) |
| 77 | J Infect Dis. 2011 Oct 15;204(8):1211-6. doi: 10.1093/infdis/jir518. | 排除 (主題不符) |
| 78 | J Antimicrob Chemother. 2011 Sep;66(9):2099-106. doi: 10.1093/jac/dkr269. Epub 2011 Jun 28. | 排除 (主題不符) |
| 79 | Appl Health Econ Health Policy. 2011 Jul 1;9(4):217-23. doi: 10.2165/11592220-000000000-00000. | 排除 (主題不符) |
| 80 | J Antimicrob Chemother. 2011 Aug;66(8):1878-85. doi: 10.1093/jac/dkr199. Epub 2011 Jun 7. | 排除 (主題不符) |
| 81 | Clin Pharmacokinet. 2011 Apr;50(4):267-80. doi: 10.2165/11584560-000000000-00000. | 排除 (主題不符) |
| 82 | AIDS. 2011 Apr 24;25(7):929-39. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ee95. | 排除 (主題不符) |
| 83 | Pharmacoeconomics. 2010;28 Suppl 1:69-81. doi: 10.2165/11587460-000000000-00000. | 排除 (主題不符) |
| 84 | Pharmacoeconomics. 2010;28 Suppl 1:1-16. doi: 10.2165/11587410-000000000-00000. Review. | 排除 (主題不符) |
| 85 | Antivir Ther. 2010;15(8):1161-9. doi: 10.3851/IMP1697. | 排除 (主題不符) |
| 86 | Antivir Ther. 2010;15(7):1045-52. doi: 10.3851/IMP1662. | 排除 (主題不符) |
| 87 | HIV Clin Trials. 2010 Jul-Aug;11(4):175-85. doi: 10.1310/hct1104-175. | 排除 (主題不符) |
| 88 | Clin Pharmacol Ther. 2010 Nov;88(5):695-703. doi: 10.1038/clpt.2010.181. Epub 2010 Sep 29. | 排除 (主題不符) |
| 89 | AIDS Res Hum Retroviruses. 2011 Jan;27(1):29-34. doi: 10.1089/aid.2010.0081. Epub 2010 Sep 21. | 排除 (主題不符) |
| 90 | AIDS. 2010 Sep 24;24(15):2365-74. doi: 10.1097/QAD.0b013e328333dec20. | 排除 (主題不符) |
| 91 | J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65(11):2450-4. doi: 10.1093/jac/dkq332. Epub 2010 Aug 27. | 排除 (主題不符) |
| 92 | HIV Clin Trials. 2010 May-Jun;11(3):163-9. doi: 10.1310/hct1103-163. | 排除 (主題不符) |
| 93 | HIV Clin Trials. 2010 May-Jun;11(3):133-44. doi: 10.1310/hct1103-133. | 排除 (主題不符) |
| 94 | Antimicrob Agents Chemother. 2010 Nov;54(11):4910-3. doi: 10.1128/AAC.00725-10. Epub 2010 Aug 16. | 排除 (主題不符) |
| 95 | Antimicrob Agents Chemother. 2010 Oct;54(10):4440-5. doi: 10.1128/AAC.01749-09. Epub 2010 Jul 26. | 排除 (主題不符) |

| | | |
|-----|---|-------------|
| 96 | J Antimicrob Chemother. 2010 Jul;65(7):1505-9. doi: 10.1093/jac/dkq150. Epub 2010 May 24. | 排除 (主題不符) |
| 97 | Antivir Ther. 2010;15(2):219-25. doi: 10.3851/IMP1519. | 排除 (主題不符) |
| 98 | J Infect Dis. 2010 Mar 15;201(6):814-22. doi: 10.1086/650698. | 排除 (主題不符) |
| 99 | Curr Opin HIV AIDS. 2009 Nov;4(6):493-8. doi: 10.1097/COH.0b013e328331b5e2. Review. | 排除 (主題不符) |
| 100 | AIDS. 2010 Jan 16;24(2):223-30. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283348944. | 排除 (主題不符) |
| | Details | |
| 101 | AIDS. 2009 Sep 24;23(15):2005-13. doi: 10.1097/QAD.0b013e328330abaa. | 排除 (主題不符) |
| 102 | AIDS. 2009 Nov 13;23(17):2289-300. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283316a5e. | 排除 (主題不符) |
| 103 | Br J Clin Pharmacol. 2009 Jul;68(1):116-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03430.x. | 排除 (主題不符) |
| 104 | HIV Med. 2009 Nov;10(10):620-6. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00734.x. Epub 2009 Jul 6. | 排除 (主題不符) |
| 105 | AIDS. 2009 Aug 24;23(13):1679-88. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832d7350. | 納入 |
| 106 | AIDS. 2009 Sep 10;23(14):1829-40. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832cbcec. | 排除 (主題不符) |
| 107 | HIV Clin Trials. 2009 Jan-Feb;10(1):1-12. doi: 10.1310/hct1001-001. | 排除 (主題不符) |
| 108 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Dec 15;49(5):563-4. doi: 10.1097/QAI.0b013e318183ac9c. No abstract available. | 排除 (主題不符) |
| 109 | Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Oct;26 Suppl 10:14-22. Spanish. | 排除 (主題不符) |
| 110 | Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Oct;26 Suppl 10:10-3. Spanish. | 排除 (西文) |
| 111 | AIDS Res Hum Retroviruses. 2008 Oct;24(10):1275-80. doi: 10.1089/aid.2007.0275. | 排除 (研究設計不符) |
| 112 | J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Oct 1;49(2):179-82. doi: 10.1097/QAI.0b013e318183a959. | 排除 (主題不符) |
| 113 | AIDS. 2008 Jul 31;22(12):1389-97. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830285fb. | 納入 |
| 114 | Ann Pharmacother. 2008 Jul;42(7):1048-59. doi: 10.1345/aph.1K615. Epub 2008 Jun 24. | 排除 (主題不符) |
| 115 | Br J Clin Pharmacol. 2008 Aug;66(2):215-21. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03191.x. Epub 2008 Apr 8. | 排除 (主題不符) |

| | | |
|-------------------------|--|-------------|
| 116 | AIDS Res Hum Retroviruses. 2008 Mar;24(3):379-88. doi: 10.1089/aid.2007.0173. | 排除 (主題不符) |
| 117 | HIV Clin Trials. 2007 Jul-Aug;8(4):213-20. | 排除 (主題不符) |
| 118 | Expert Opin Pharmacother. 2007 Aug;8(12):1951-64. Review. | 排除 (主題不符) |
| 119 | Lancet. 2007 Jul 7;370(9581):49-58. | 排除 (主題不符) |
| 120 | Lancet. 2007 Jul 7;370(9581):39-48. | 排除 (主題不符) |
| 121 | Lancet. 2007 Jul 7;370(9581):29-38. | 排除 (主題不符) |
| 122 | Eur J Med Res. 2007 Mar 26;12(3):93-102. | 排除 (主題不符) |
| 123 | HIV Med. 2007 May;8(4):259-64. | 排除 (主題不符) |
| 124 | HIV Med. 2007 May;8(4):234-40. | 排除 (主題不符) |
| 125 | Lancet. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78. Erratum in: Lancet. 2008 Jan 12;371(9607):116. | 排除 (主題不符) |
| 126 | AIDS. 2007 Feb 19;21(4):395-402. | 排除 (主題不符) |
| 127 | AIDS. 2005 Jun 10;19(9):943-7. | 排除 (主題不符) |
| Cochrane Library | | |
| 1 | HIV medicine 2016; 17(8): 605-614. | 排除 (主題不符) |
| 2 | Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom 2016; 19(no pagination). | 排除 (主題不符) |
| 3 | Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom 2016; 19(no pagination). | 排除 (主題不符) |
| 4 | The lancet Infectious diseases 2014; 14(7): 581-589. | 排除 (主題不符) |
| 5 | Topics in antiviral medicine 2014; (568 pages). 22 (e-1): 267. | 重複 |
| 6 | Journal of the international AIDS society 2014; 17(4 suppl. 3): 190. | 排除 (文章類型不符) |
| 7 | Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV | 排除 (主題不符) |

| | | |
|----|---|--------------------------|
| | infection 2016 United kingdom 2016; 19: 220-221. | |
| 8 | Topics in antiviral medicine 2014; (568 pages). 22 (e-1): 475-476. | 排除 (主題不符) |
| 9 | Journal of the international AIDS society 2014; 17: 29. | 排除 (主題不符) |
| 10 | HIV medicine 2014; 15: 114-115. | 重複 |
| 11 | Clinical infectious diseases 2017; 65(4): 551-556. | 排除 (主題不符: 主要指標非主要療效或安全性) |
| 12 | HIV medicine Conference: 22nd annual conference of the british HIV association, BHIVA 2016 United kingdom Conference start: 20160419 Conference end: 20160422 2016; 17: 15. | 排除 (文章類型不符) |
| 13 | Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 2017; 74(2): 193-200. | 排除 (主題不符) |
| 14 | Journal of acquired immune deficiency syndromes 2017; 74(2): 193-200. | 重複 |
| 15 | Journal of acquired immune deficiency syndromes 2017; 74(2): 193-200. | 重複 |
| 16 | Hepatology international Conference: 26th annual conference of the asian pacific association for the study of the liver, APASL 2017 China 2017; 11(1 Supplement 1): S111. | 排除 (主題不符) |
| 17 | Antimicrobial agents and chemotherapy 2014; 58(10): 6145-6150. | 排除 (主題不符) |
| 18 | Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 2015; 69(4): 439-445. | 排除 (主題不符) |
| 19 | HIV/AIDS - research and palliative care 2016; 8: 175-182. | 排除 (文章類型不符) |
| 20 | The lancet HIV 2017; (no pagination). | 排除 (主題不符) |
| 21 | Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom 2016; 19: 73. | 排除 (主題不符) |
| 22 | Canadian journal of infectious diseases and medical microbiology 2014; 25: 35a-36a. | 重複 |
| 23 | Journal of the international AIDS society 2015; 18: 104-105. | 排除 (文章類型不符) |
| 24 | Ann Pharmacother 2017; 51(11): 1008-1022. | 排除 (文章類型不符) |

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 25 | Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom 2016; 19: 187-188. | 排除 (主題不符) |
| 26 | HIV medicine Conference: 23rd annual conference of the british HIV association, BHIVA 2017 United kingdom 2017; 18: 3. | 排除 (主題不符) |
| Embase | | |
| 1 | PLoS ONE (2017) 12:11 Article Number: e0187393. Date of Publication: 1 Nov 2017 | 重複 |
| 2 | HIV Medicine (2017) 18:10 (777-781). Date of Publication: 1 Nov 2017 | 排除 (主題不符) |
| 3 | Clinical Infectious Diseases (2017) 65:4 (551-556). Date of Publication: 15 Aug 2017 | 排除 (主題不符) |
| 4 | Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2017) 74:2 (185-192). Date of Publication: 1 Feb 2017 | 排除 (主題不符) |
| 5 | Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2017) 61:2 Article Number: e02135. Date of Publication: 1 Feb 2017 | 排除 (主題不符) |
| 6 | The Lancet HIV (2017). Date of Publication: 2017 | 排除 (主題不符) |
| 7 | Southern Medical Journal (2016) 109:11 (712-717). Date of Publication: 1 Nov 2016 | 排除 (主題不符) |
| 8 | Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2016) 71:8 (2252-2261). Date of Publication: 1 Aug 2016 | 重複 |
| 9 | HIV Medicine (2016) 17:6 (453-459). Date of Publication: 1 Jun 2016 | 排除 (主題不符) |
| 10 | AIDS (2016) 30:8 (1229-1238). Date of Publication: 15 May 2016 | 排除 (主題不符) |
| 11 | Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2016) 72:1 (46-51). Date of Publication: 1 May 2016 | 排除 (主題不符) |
| 12 | Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2016) 71:4 (1127-1129) Article Number: dkv436. Date of Publication: 1 Apr 2016 | 排除 (主題不符) |
| 13 | HIV Medicine (2016). Date of Publication: 2016 | 排除 (主題不符) |
| 14 | Clinical Infectious Diseases (2015) 60:12 (1842-1851). Date of Publication: 15 Jun 2015 | 排除 (主題不符) |
| 15 | The Lancet HIV (2015) 2:4 (e127-e136). Date of Publication: 1 Apr 2015 | 重複 |
| 16 | The Lancet Infectious Diseases (2015) 15:4 (387-396). Date of Publication: 1 Apr 2015 | 排除 (主題不符) |

| | | |
|----|--|-------------|
| 17 | Clinical Infectious Diseases (2015) 61:4 (651-660). Date of Publication: 15 Aug 2015 | 重複 |
| 18 | Clinical Infectious Diseases (2015) 60:5 (811-820). Date of Publication: 2015 | 重複 |
| 19 | The Lancet HIV (2015) 2:11. Date of Publication: 2015 | 排除 (主題不符) |
| 20 | HIV Medicine (2015) 16:5 (297-306). Date of Publication: 1 May 2015 | 排除 (研究設計不符) |
| 21 | AIDS (2015) 29:12 (1473-1481). Date of Publication: 31 Jul 2015 | 重複 |
| 22 | Journal of the International AIDS Society (2014) 17:4 SUPPL. 3 (198). Date of Publication: November 2014 | 排除 (主題不符) |
| 23 | Annals of Internal Medicine (2014) 161:7 (461-471). Date of Publication: 7 Oct 2014 | 重複 |
| 24 | The Lancet (2014) 384:9958 (1942-1951). Date of Publication: 29 Nov 2014 | 排除 (主題不符) |
| 25 | The Lancet (2014) 383:9936 (2222-2231). Date of Publication: 2014 | 重複 |
| 26 | Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2014) 70:5 (1513-1516) Article Number: dku558. Date of Publication: 20 Oct 2014 | 排除 (主題不符) |
| 27 | Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2014) 70:4 (1130-1138). Date of Publication: 16 Sep 2014 | 排除 (研究設計不符) |
| 28 | Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2014) 70:4 (1139-1145). Date of Publication: 16 Sep 2014 | 排除 (主題不符) |
| 29 | The Lancet (2014) 383:9936 (2222-2231). Date of Publication: 2014 | 重複 |
| 30 | HIV Clinical Trials (2014) 15:5 (209-217). Date of Publication: 1 Sep 2014 | 排除 (主題不符) |
| 31 | PLoS ONE (2013) 8:8 Article Number: e73639. Date of Publication: 8 Aug 2013 | 排除 (主題不符) |
| 32 | International Journal of STD and AIDS (2013) 24:1 (12-17). Date of Publication: 2013 | 排除 (文章類型不符) |
| 33 | Antiviral Therapy (2013) 18:3 (289-300). Date of Publication: 2013 | 排除 (主題不符) |
| 34 | PLoS ONE (2013) 8:4 Article Number: e60814. Date of Publication: 4 Apr 2013 | 重複 |
| 35 | AIDS Reviews (2013) 15:4 (230-236). Date of Publication: October-December 2013 | 排除 (文章類型不符) |
| 36 | HIV Medicine (2013) 14:1 (49-59). Date of Publication: January 2013 | 重複 |
| 37 | AIDS Research and Human Retroviruses (2012) 28:10 (1184-1195). Date of Publication: 1 Oct 2012 | 重複 |

| | | |
|----|---|-------------|
| 38 | Current HIV Research (2012) 10:3 (256-261). Date of Publication: April 2012 | 排除 (主題不符) |
| 39 | Current HIV Research (2012) 10:2 (171-181). Date of Publication: March 2012 | 重複 |
| 40 | Antiviral Therapy (2012) 17:1 (19-24). Date of Publication: 2012 | 排除 (主題不符) |
| 41 | Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2011) 58:5 (450-457). Date of Publication: 15 Dec 2011 | 排除 (主題不符) |
| 42 | AIDS (2011) 25:7 (929-939). Date of Publication: 24 Apr 2011 | 排除 (主題不符) |
| 43 | PharmacoEconomics (2010) 28:SUPPL. 1 (69-81). Date of Publication: 2010 | 排除 (主題不符) |
| 44 | PharmacoEconomics (2010) 28:SUPPL. 1 (169-181). Date of Publication: 2010 | 排除 (主題不符) |
| 45 | Antiviral Therapy (2010) 15:2 (219-225). Date of Publication: 2010 | 排除 (主題不符) |
| 46 | HIV Clinical Trials (2010) 11:3 (133-144). Date of Publication: 1 Jan 2010 | 排除 (主題不符) |
| 47 | Antiviral Therapy (2009) 14:6 (859-864). Date of Publication: 2009 | 排除 (主題不符) |
| 48 | HIV Medicine (2009) 10:10 (620-626). Date of Publication: November 2009 | 排除 (主題不符) |
| 49 | AIDS (2009) 23:14 (1829-1840). Date of Publication: September 2009 | 排除 (主題不符) |
| 50 | AIDS (2009) 23:15 (2005-2013). Date of Publication: September 2009 | 排除 (主題不符) |
| 51 | AIDS (2009) 23:13 (1679-1688). Date of Publication: 24 Aug 2009 | 重複 |
| 52 | British Journal of Clinical Pharmacology (2009) 68:1 (116-119). Date of Publication: July 2009 | 排除 (主題不符) |
| 53 | Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2008) 49:5 (563-564). Date of Publication: December 2008 | 排除 (主題不符) |
| 54 | Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2008) 49:2 (179-182). Date of Publication: October 2008 | 排除 (主題不符) |
| 55 | AIDS Research and Human Retroviruses (2008) 24:10 (1275-1280). Date of Publication: 1 Aug 2008 | 排除 (研究設計不符) |
| 56 | Therapeutic Drug Monitoring (2007) 29:6 (795-801). Date of Publication: December 2007 | 排除 (主題不符) |
| 57 | Lancet (2007) 370:9581 (49-58). Date of Publication: 7 Jul 2007 | 排除 (主題不符) |
| 58 | HIV Medicine (2007) 8:4 (234-240). Date of Publication: May 2007 | 排除 (主題不符) |
| 59 | HIV Medicine (2007) 8:4 (259-264). Date of Publication: May 2007 | 排除 (主題不符) |

| | | |
|----|--|-----------|
| 60 | Lancet (2007) 369:9568 (1169-1178). Date of Publication: 7 Apr 2007 | 排除 (主題不符) |
| 61 | Pharmazeutische Zeitung (2007) 152:14 (26-28). Date of Publication: 5 Apr 2007 | 排除 (主題不符) |
| 62 | AIDS (2007) 21:6 (F11-F18). Date of Publication: March 2007 | 排除 (主題不符) |
| 63 | AIDS (2007) 21:4 (395-402). Date of Publication: February 2007 | 排除 (主題不符) |
| 64 | AIDS (2005) 19:9 (943-947). Date of Publication: 10 Jun 2005 | 排除 (主題不符) |

附錄五、經濟評估文獻搜尋紀錄

| 資料庫 | 查詢日期 | # | 關鍵字 | 篇數 |
|------------------|-----------|---|--|---------|
| PubMed | 2017/12/6 | 1 | "hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] | 325,115 |
| | | 2 | (darunavir/cobicistat [All Fields]) OR prezcobix[All Fields] OR rezolsta[All Fields] | 20 |
| | | 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] | 735,946 |
| | | 4 | #1 AND #2 AND #3 | 0 |
| Cochrane Library | 2017/12/6 | 1 | HIV and (Prezcobix or Rezolsta) and cost | 0 |
| Embase | 2017/12/6 | 1 | hiv | 358,573 |
| | | 2 | prezcobix OR rezolsta | 29 |
| | | 3 | cost | 729,934 |
| | | 4 | #1 AND #2 AND #3 | 4 |
| CRD | 2017/12/6 | 1 | (HIV) AND (Prezcobix or Rezolsta) AND (cost) IN HTA | 0 |
| INAHTA | 2017/12/6 | 1 | HIV and (Prezcobix or Rezolsta) and cost | 0 |