



羅克霸持續性藥效錠 600 毫克 (Rukobia 600 mg prolonged-release 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	Rukobia 600 mg prolonged-release tablets	成分	Fostemsavir 600 mg (equivalent to 724.56 mg of Fostemsavir Tromethamine)
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	持續性藥效錠；600 mg		
主管機關許可適應症	合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗（heavily treatment-experienced）且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒（HIV-1）感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗。		
建議健保給付之適應症內容	合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗（heavily treatment-experienced）且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒（HIV-1）感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗。		
建議健保給付條件	☒ 無 ☐ 有，_____		
建議療程	每日兩次，每次口服一顆 600 毫克錠劑		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☐ 非突破創新新藥 ☒ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 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：建議者以突破創新新藥提出本案藥品 Rukobia（fostemsavir）之健保收載申請，若經認定其臨床價值足以成為突破創新新藥，則不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告在綜合考量 ATC 分類、臨床治療

指引建議、許可適應症、健保收載情形、相對療效實證資料以及專家諮詢意見後，認為本案藥品現於我國無適當療效參考品^a，本報告另參照核價參考品選取原則，認為本案藥品無適當核價參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：英國國民健康服務體系（NHS England）建議補助 fostemsavir，並設有納入條件、排除條件與停藥條件，詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

Fostemsavir 合併其他抗反轉錄病毒藥物（antiretroviral therapy, ART），用於已有廣泛治療經驗且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒感染症的主要療效證據來自一項多中心、兩個分組群體（隨機與非隨機）、部分對照與盲性（試驗前 8 天使用先前失敗的 ART 治療並盲性的加上 fostemsavir 或安慰劑，第 9 天開始為開放式作業且所有病人均使用 fostemsavir 合併最佳背景療法）之第三期試驗 BRIGHT，試驗顯示 fostemsavir 作為功能性單獨療法（functional monotherapy，指在無法產生完整病毒抑制的 ART 治療中加入單一項藥品）相比安慰劑，短期且早期可降低血中 HIV-1 RNA 濃度，但無法決定 fostemsavir 相比最佳背景療法的長期療效；該試驗隨機分組群體相關療效結果摘要如後表：

	fostemsavir (N= 201)	安慰劑 (N = 69)	組間差異
主要療效指標			
第 1 至第 8 天 HIV-1 RNA 血中濃度變化—調整後的平均，log ₁₀ copies/mL (95% CI)	-0.79 (-0.89 至 -0.70)	-0.17 (-0.33 至 -0.01)	-0.63 (-0.81 至 -0.44)
關鍵次要療效指標			
第 8 天 HIV-1 RNA 下降>0.5 log ₁₀ copies/mL 的病人比例—n (%)	132 (66)	13 (19)	47 (95%CI 36 至 58)
第 8 天 HIV-1 RNA 下降>1.0 log ₁₀ copies/mL 的病人比例—n (%)	93 (46)	7 (10)	36 (95%CI 25 至 40)
第 24 週具病毒學反應的病人比例*	113 (56)	31 (45)	—
第 48 週具病毒學反應的病人比例*	115 (57)	31 (45)	—
第 96 週具病毒學反應的病人比例*	124 (61)	39 (57)	—
*病毒學反應指血中 HIV-1 RNA<40 copies/mL；此三項療效指標的病人數在			

^a 儘管現於我國未有其他抗反轉錄病毒藥物之許可適應症包含治療「具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒(HIV-1)感染症」，但仍需將尚未產生抗藥性之抗反轉錄病毒藥物形成的最佳背景療法(optimized background therapy)視為潛在的療效參考品。

fostemsavir 組為 203 人、安慰劑組為 69 人；主要療效指標與另一項關鍵次要療效指標的病人數在 fostemsavir 組為 201 人，由於有 2 人第一天的 HIV-1 RNA 值遺失。

備註：粗體標示者表示組間差異達統計顯著差異。

另外，在第 96 週時，隨機分組群體有 23% (63/272) 病人發生試驗計畫書中定義的病毒學失效 (protocol-defined virologic failure, PDVF)，非隨機分組群體則有 49% (49/99) 病人發生 PDVF，進一步分析經 fostemsavir 治療後最常出現的抗藥性基因變異為 M426L 及 S375N。

BRIGHT 試驗之安全性相關結果顯示，在整個 96 週追蹤期間，不論是隨機分組或非隨機分組的病人，使用 fostemsavir 合併其他 ART 治療絕大部分均發生至少 1 次不良事件，最常發生的不良事件包括腹瀉、噁心、頭痛，且多數屬於嚴重度低的不良事件，非隨機分組群體（沒有其他具完全活性的 ART 治療選項）相比隨機分組群體（有 1 或 2 個具完全活性的 ART 治療選項）有較多嚴重度較高（3 或 4 級）的不良事件與較多病人因為不良事件退出試驗。

四、醫療倫理：

目前無系統性收集之相關資訊可供參考，故本報告摘述 NHS England 評估報告中之病友觀點。對於具多重抗藥性 HIV-1 感染之病人與家屬而言，由於必須在僅具有限治療選擇的不確定性中生活，病人的健康狀態日漸惡化會限制其在家庭中所扮演角色之能力，而對於整體家庭而言不論在情感上、生理上或者經濟上都增加了額外的壓力。

五、成本效益：

至民國 112 年 3 月 17 日止，於加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC 等醫療科技組織公開網站，查無與本案藥品相關之成本效益評估資料。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期 Rukobia®（以下簡稱本品）納入給付後臨床地位為新增關係，推估未來五年（113 年至 117 年）本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 50 人，本品年度藥費約為第一年 5,010 萬元至第五年 5,990 萬元，藥費財務影響同年度藥費；而在考量減少伺機性感染及相關癌症發生所節省之其他醫療費用後，則健保總額財務影響約為第一年 4,810 萬元至第五年 5,760 萬元。
2. 本報告對於建議者推估之疑慮首先在於我國抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範已經歷數次調整，第一、二線處方組合選擇及藥品使用趨勢亦隨之變動，建議者透過 Symtuza 及 Prezcoibix 之藥品使用量回推 HIV-1 第二線治療病人數或具不確定性；此外，在其他醫療費用節省推估部分，由於未有直接證據支持接受本品治療的病人，其伺機性感染或後續相關癌症的發生率較對照組為低，又經諮詢臨床醫師以及參考我國愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議，判斷財務影響評估期間相關疾病之發生率偏低，故對於建議者在其他醫療費用節省之估算具有疑慮，基於保守推估立場，本報告於後續推估時排除其他醫療費用節省之假設。

3. 本報告透過健保資料庫分析目前符合相關診斷及用藥之病人數，並結合過往評估資料、已發表文獻、專家意見以及建議者設定之市占率，推估未來五年（113 年至 117 年）本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 50 人，本品年度藥費約為第一年 5,380 萬元至第五年 5,620 萬元，因本品的給付對健保財務而言屬新增關係，故年度藥費同藥費財務影響。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	羅克霸 Rukobia®	無合適參考品
主成分/含量	Fostemsavir；600 mg	-
劑型/包裝	持續性藥效錠；塑膠瓶裝	-
WHO/ATC 碼	J05AX29	-
主管機關許可適應症	合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗（heavily treatment-experienced）且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒（HIV-1）感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	Fostemsavir 的建議劑量為每日兩次，每次口服一顆 600 毫克錠劑，可隨食物或不隨食物服用。	-
療程	持續治療	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-
具間接比較 （indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2023 年 2 月 23 日止查無評估報告，但有一筆紀錄顯示 CADTH 正在進行與本案相關之案件，預期在 2023 年 4 月提出建議草案給提案廠商。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 2 月 23 日止查無資料。
NHS England (英國)	於 2022 年 10 月公告之臨床補助政策中，建議補助 fostemsavir 合併最佳的抗反轉錄病毒藥物組合，根據符合以下納入途徑條件的病人，給予藥物： 納入條件 病人須符合下列任一情況： • 現有的抗反轉錄病毒藥物組合無法抑制病毒；或 • 有達到病毒抑制但因高度複雜的藥物組合使其有耐受性、抗藥性或安全性考量，若加上 fostemsavir 可簡化用藥組合以及改善病人治療成效與經驗。 且須符合下列所有五項條件： • HIV 專家多專科團隊 (multi-disciplinary team, MDT) 已和病人討論並同意使用 fostemsavir (透過共同決策，可以使用各種媒介包括口頭與書面共享決策工具、翻譯及易讀的材料)； • 病人已成年； • Fostemsavir 被加在最佳的 ART 背景治療組合中； • 病人具有多重抗藥性 HIV-1 感染； • 病人僅剩下有限或沒有 ART 治療選項。 排除條件 • 根據產品特性摘要所述，對 fostemsavir 有禁忌症的人；或 • 病人在過去曾參加 fostemsavir 試驗但無臨床反應；或 • HIV 專家多專科團隊認為病人不適合使用 fostemsavir。 停藥條件 若病人發生下列三類情況之一，則可以停止使用 fostemsavir： 1. <u>無治療反應</u> 病人在開始使用 fostemsavir 後 3 至 6 個月評估沒有治療反應 (定義為 HIV-1 RNA 數量相對於基礎值無改變或增加)。若臨床醫師認為造成無治療反應的原因是可逆的 (例如調整遵醫囑性或解決藥物交互作用)，則他們可以在 3 個月後重新評估；若仍無治療反應則應停用 fostemsavir 並考慮其他替代藥物。

2. 治療反應有限

治療反應有限的定義為病人 HIV-1 RNA 數量有降低但在治療 6 個月後仍沒有達到病毒抑制，是否繼續使用 fostemsavir 須由 HIV 專家多專科團隊與病人達到共識，同時須考慮其他替代藥物並將 ART 背景治療最佳化，若決定繼續使用 fostemsavir 應在 3 至 6 個月後進一步評估以確保這仍是對病人合適的治療。

3. Fostemsavir 不再是合適的治療

病人對 fostemsavir 產生嚴重的毒性或禁忌症或在任何時候決定不再使用 fostemsavir 治療。

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；

NHS England 為 National Health Service 英國國民健康服務體系的縮寫。

【羅克霸持續性藥效錠 600 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 112 年 03 月 28 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 HIV(Human Immunodeficiency Virus)，俗稱為愛滋病毒，愛滋病毒藉由攻擊人類免疫系統中的 CD4⁺ T 細胞（輔助型 T 細胞，簡稱 CD4 細胞），造成免疫力下降，當體內的 CD4 細胞降至每微升數量小於 200 個時，體內就容易因免疫功能變差而產生伺機性感染，造成後天免疫缺乏症候群(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，也就是常聽見的愛滋病[1]。目前 HIV 病毒可分為兩型，分別為 HIV-1 和 HIV-2，HIV-1 為多數國家造成愛滋病的主因，而 HIV-2 主要分布在西非，感染 HIV-1 的病人容易在 10 至 12 年內發展為愛滋病，但 HIV-2 較無相關病症[2]。

根據衛生福利部疾病管制署（簡稱疾管署）之統計數據[3]顯示，我國 2022 年 HIV 通報數有 1074 例，AIDS^b數則有 657 例，自 2017 年開始兩者通報數皆有下降之趨勢，累積感染者以男性居多（94.91%），HIV 的診斷年齡多在 25 至 34 歲（43.35%）。

^b 自 2005 年起 AIDS 通報定義除出現伺機性感染和 AIDS 有關的腫瘤外，新增 CD4 小於 200 cells/mm³，只要符合任一條件者即須通報。

高效能抗愛滋病毒治療 (highly active antiretroviral therapy, HAART；或 combination antiretroviral therapy, cART)，俗稱「雞尾酒療法」，指至少使用三種抗 HIV 病毒藥物的組合，目標為達到：(1) 減少感染者血中之病毒量，(2) 提高 CD4 淋巴球數量，(3) 降低愛滋病毒引發之相關伺機性感染 (opportunistic infections)、腫瘤以及死亡的風險，以及 (4) 減少病毒的傳播；而常用的抗反轉錄病毒藥物分類如表三[4]。

表三、台灣現有常用的抗愛滋病毒藥物類別[4, 5]

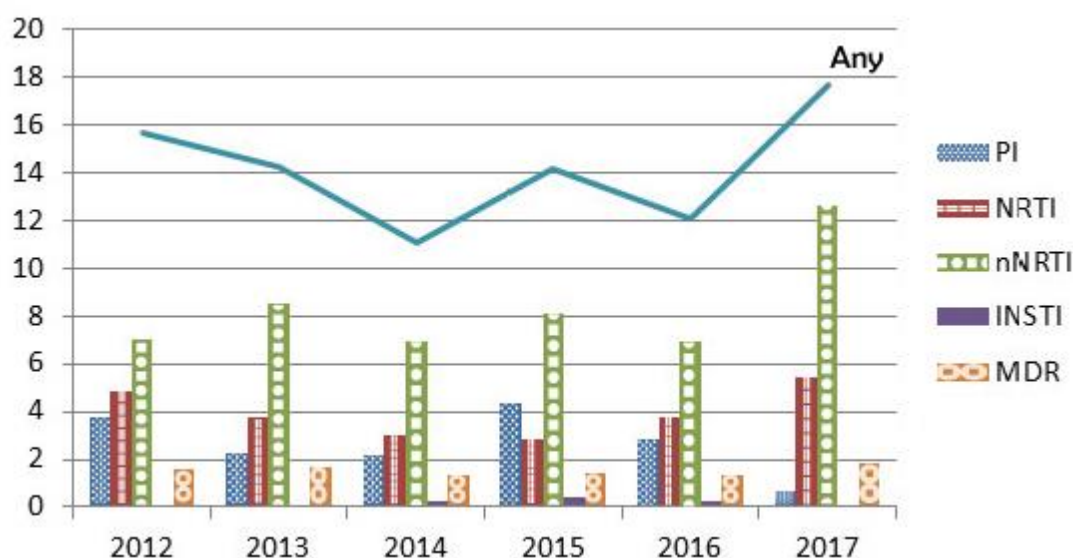
藥理學分類	學名 (簡稱)
核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside/nucleotide reverse transcription inhibitor, NRTI)	Lamivudine (3TC)、emtricitibine (FTC)、abacavir (ABC)、tenofovir alafenamide (TAF)、tenofovir disoproxil fumarate (TDF)、zidovudine (ZDV 或 AZT)
非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside reverse transcription inhibitor, NNRTI)	Doravirine (DOR)、efavirenz (EFV)、rilpivirine (RPV)、nevirapine (NVP)
蛋白質酶抑制劑 (Protease inhibitor, PI)	Atazanavir (ATV)、cobicistat (COBI, c)、darunavir (DRV)、lopinavir (LPV)、ritonavir (RTV)
嵌合酶抑制劑 (Integrase strand transfer inhibitor, INSTI)	Bictegravir (BIC)、dolutegravir (DTG)、elvitegravir (EVG)、raltegravir (RAL)
CCR5 受體拮抗劑 (CCR5 antagonist)	Maraviroc

HIV 為 RNA 病毒，當病毒複製時，RNA 在反轉錄為 DNA 的過程中缺乏修正機制，因此，在自然情況下產生基因突變的機會不低，而若基因突變的位點影響到病毒複製所需的幾種酵素間的結合力時，會使藥物抑制病毒複製的效果大幅減低。血液中抗病毒藥物的濃度不足或抗病毒藥物使用時間長短都與抗藥性的產生有關，若一個重要的基因突變位點就會對 NNRTI 或 NRTI 類或第一代 INSTI 類藥物產生高度抗藥性，我們稱此類藥物為低抗藥屏障藥物，反之，多數的 PI 類和第二代 INSTI 類藥物^c要累積多個基因突變位點才會產生高度抗藥性，則稱此類藥物為高抗藥屏障藥物[5]。

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 發表之 2021 年 HIV 藥物抗藥性報告[7]顯示，最常發生抗藥性的 HIV 藥物為 NNRTI 類 (例如：EFV 或

^c 第一代的 INSTI 包含 RAL 和 EVG，第二代則為 DTG 和 BIC，而第二代的 INSTI 因結構屬流線型有助於更長時間的與嵌合酶做結合，故較第一代的 RAL 和 EVG 有更高的抗藥性屏障，可用於因 Y143C 或 N155H 所致 RAL 和 EVG 治療失效的病人[6]。

NVP) 與 NRTI 類 (例如: FTC 或 3TC、TDF 與 ZDV) 藥物, 這也強調使用這兩類藥物時, 須加強病毒量的測試與服藥遵醫囑性的提升, 並即時更換治療失效的處方, 而對於 NRTI 易產生抗藥性, 仍建議在切換至二線時依然有機會以 NRTI 為骨幹, 尤其是切換至 PI 類藥物時, 可組合成 PI+ 2NRTIs 之處方。我國也具相似情形, 根據 2012 至 2017 年間台灣未經治療的病患所感染的愛滋病毒對於現有藥物出現基因型抗藥性監測圖, 如圖一所示, 可見最常出現突變的藥物類型為 NNRTI 與 NRTI 類藥物[5]。



圖一、台灣未經治療的病患所感染的 HIV 病毒對於現有藥物出現抗藥性監測^d[5]
INSTI, integrase strand transfer inhibitor, 整合酶抑制劑; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, 核苷酸反轉錄酶抑制劑; nNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, 非核苷酸反轉錄酶抑制劑; MDR, multi-drug resistance, 多重抗藥性; PI, protease inhibitor, 蛋白質酶抑制劑

使用抗反轉錄病毒治療 (antiretroviral therapy, ART) 的治療目標為最大限度的抑制血漿中 HIV-RNA 數量, 避免疾病的惡化與急性抗藥性的產生。針對 ART 藥品具抗藥性的 HIV 感染者, 需要改變他們的治療組合, 選擇新的治療方案時須檢視病人過去的病毒治療歷史及過去和當前基因型和/或表型 (genotype and/or phenotype) 的藥物抗藥性檢測結果, 確定哪些藥物還具有完全或部分活性[8]。

美國衛生及公共服務部 (U.S. Department of Health and Human Services, HHS) 提供之服務「愛滋病毒臨床資訊網 (Clinicalinfo.HIV.gov)」, 在 2022 年 9 月發布由 HHS AIDS 研究諮議委員會辦公室 (Office of AIDS Research Advisory Council, OARAC) 針對成人與青少年抗反轉錄病毒藥物用於 HIV 感染之治療指引[9], 指引建議對有治療經驗 (treatment-experienced) 的病人在發生病毒學失效 (virologic

^d 資料主要來自於前往北台灣多家愛滋病毒感染指定醫院, 尋求愛滋病毒感染照護病患的血液檢體的長期監測結果[5]。

failure)^e時，主要考量與建議如表四，抗反轉錄病毒藥物組合之選擇建議如表五，本案藥品 fostemsavir 被建議作為當二線以上抗病毒藥物治療組合失效、具多重或廣泛型抗藥性並僅剩少許治療選擇（如具完全活性的增強型 PI 或第二代的 INSTI 不可用）之病人，合併其他 1 或 2 種具完全活性的藥物組成抗病毒藥物治療組合。

表四、對有治療經驗的 HIV 病人在病毒學失效時之建議[9]

主要考量與建議
• 病人正在經歷 ART 失敗時的評估與管理非常複雜，專家的建議相當關鍵，且須考量許多情況。 • 病毒學失效的評估應包含 ART 的遵醫囑性、藥物與藥物或藥物與食物間的交互作用 (drug–drug and drug–food interactions)、藥物耐受性、HIV-RNA 數值和 CD4 T 淋巴細胞隨時間的數量趨勢及先前與當前藥物抗藥性測試結果。 • 當病人正在服用治療失效的抗病毒組合 (AI) 或停止服用非長效的抗病毒組合 4 週內 (AII) 應進行抗藥性測試。若停止服用非長效的抗病毒組合超過 4 週，抗藥性測試仍可提供有用資訊，即使它可能無法偵測到事先選擇的抗藥性突變點。 • 對於有 ART 經驗具抗藥性且病毒學失效的病人之首要目標為重新建立病毒學抑制 (virologic suppression) (如 HIV-RNA 數量降至小於當前檢測方法之下限) (AI)。 • 新的治療組合若含有至少一個具高抗藥屏障 (high resistance barrier) 藥物 (如 dolutegravir 或增強型 darunavir) 可使用兩個具有完全活性 (fully active) 的抗病毒藥物做治療 (AI)。若完全不具有高抗藥屏障藥物可用，須盡一切努力包含三種具完全活性的抗病毒藥物 (AI)。 • 一般而言，不建議單獨加上一種抗病毒藥物在病毒學失效的組合上，因為這樣幾乎不可能具有完全抑制病毒的效果，且會增加造成整體組合藥物都具抗藥性的情形 (BII)。 • 對一些罕見具有高度 ART 治療經驗併有廣泛抗藥性的病人，可能無法達成最大化的病毒學抑制，這種情況 ART 仍須持續 (AI)，用以維持 CD4 細胞的數量、保留治療藥物選擇、延緩臨床惡化及減少毒性發生。 • 當無法為多重抗藥性的 HIV 病人提供可行的抑制性治療時，醫師應考慮讓病人參加臨床試驗或連繫可提供藥物的製藥公司。 • 病人發生病毒學失效時，在抗病毒藥物組合改變前後持續提供病人遵醫囑性的支持相當重要。 • 若病人具有 HBV 和 HIV 共同感染時，在轉換抗病毒藥物治療組合時應繼

^e 定義為無法維持抑制病毒複製至 HIV-RNA 數值 <200 copies/mL。

主要考量與建議
續使用對 HBV 有效且具高抗藥屏障藥物，以避免 HBV 反彈及肝細胞損傷。 停藥或短暫中斷治療可能導致 HIV-RNA 量快速增加、CD4 細胞數量減少和增加臨床惡化風險。因此，在病毒學失效的情況下不建議如此 (AI)。
建議等級： A= 強； B= 中等； C= 弱 證據等級： I= 數據來自隨機分派對照試驗； II=數據來自設計良好之非隨機分派試驗或觀察性世代研究具有長期的臨床結果； III= 專家意見
縮寫：ART, antiretroviral therapy，抗反轉錄病毒治療；HIV, human immunodeficiency virus，人類免疫不全病毒；HBV, hepatitis B virus，B 型肝炎病毒。

表五、病毒學失效的 HIV 病人之抗反轉錄病毒藥物組合之選擇建議[9]

臨床情境	治療失效的組合類型	抗藥性考量	新的治療組合選擇* [§]	目標
第一線抗病毒藥物治療組合失效	NNRTI+2NRTIs	最可能對 NNRTI+/-3TC 或 FTC 產生抗藥性（如 NNRTI 突變 +/-M184V/I） [#] ，額外的 NRTI 突變也可能發生。	DTG（或可能 BIC）加上 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性（fully active））（ AI ）；或增強型（boosted）PI 加上 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性）（ AI ）；或增強型 PI 加上 INSTI（ CI or AIII ） [§]	病毒再抑制療效
	增強型 PI+ 2NRTIs	最可能是沒有或僅對 3TC 或 FTC 產生抗藥性（如 M184V/I，而沒有對其他 NRTIs 具抗藥性） [#] 。	DTG（或可能 BIC）加上 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性；若只有一個 NRTIs 具有完全活性或有遵醫囑性的考量，DTG 是目前相對於其他 INSTIs 而言較好的選擇）（ AIII ）；或持續使用同樣的治療組合（ AII ）；或另一種增強型 PI 加上 INSTI（ CI or AIII ） [§] ；或另一種增強型 PIs 加上 2 個 NRTIs（至少 1 個具有完全活性）（ AIII ）。	病毒再抑制療效
	INSTI+2NRTIs	若失效在 DTG 或 BIC，通常沒有 INSTI 抗藥性；可能有 3TC 或 FTC 抗藥性（也就是說僅有 M184V/I 突變，而沒有對其他 NRTIs 具抗藥性） [#] 。	增強型 PI 加上 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性）（ AIII ）；或 DTG 或可能 BIC 加上 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性）（ AIII ）；或增強型 PI 加上 DTG（ AIII ）。	病毒再抑制療效
		若失效在 EVG 或 RAL，通常會有 INSTI 抗藥性但可能對 DTG	增強型 PI 加上 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性）（ AIII ）；或 DTG [¶] 一天兩次或	病毒再抑制療效

臨床情境	治療失效的組合類型	抗藥性考量	新的治療組合選擇* ^{\$}	目標
		敏感；可能有 3TC 或 FTC 抗藥性。	可能 BIC（若藥物檢測具敏感性）加上 2 個具有完全活性的 NRTIs（ BIII ）；或 DTG [¶] 一天兩次或可能 BIC（若藥物檢測具敏感性）加上增強型 PI（ AIII ）。	
二線以上抗 病毒藥物治 療組合失效	藥物抗藥性中具完全活性之 治療選擇— 1. 增強型 PI 具有完全活 性但第二代 INSTI 沒有。 2. 第二代 INSTI 具有完全 活性但增強型 PI 沒有。 3. 增強型 PI 與第二代 INSTI 皆具有完全活性。	使用過去與現在基因型+/-表 型抗藥性檢測結果以及 ART 歷史決定新治療組合。	1. 增強型 PI 搭配 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性） 2. DTG 或 BIC 搭配 2 個 NRTIs（偏好至少 1 個具有完全活性） 3. 上述兩個選擇或增強型 PI 搭配 INSTI	病毒再抑 制療效
	多重或廣泛型抗藥性僅剩少 許治療選擇（如具完全活 性的增強型 PI 或第二代的 INSTI 不可用）	使用過去和現在基因型和表 型抗藥性檢測之結果來做治 療依。當考慮使用 MVC 時須 確認病毒的趨性試驗報告 （tropism assay），如有需要可 諮詢抗藥性專家。	新的治療組合須包含至少 2 種最好 3 種具完 全活性的藥物，包含新藥理機轉的藥物（如 IBA 或 FTR），若具完全活性的藥物小於 3 個， 則盡可能包含越多具完全活性的藥物越好， 並合併使用可能具部分活性的藥物。 若有機會可考慮參加臨床試驗或研究藥物的 擴大使用計畫（expanded access program）。 不建議 停止使用所有 ARV 藥物。	盡可能產 生病毒再 抑 制 療 效；或盡 可能保持 降低病毒 量及提高 CD4 數量
有 ART 治療	未知	如果可以，取得病歷資料。	若重新考慮使用舊的治療組合時須小心監測	病毒再抑

臨床情境	治療失效的組合類型	抗藥性考量	新的治療組合選擇*§	目標
經驗之病人 疑似併有藥物抗藥性且 僅具有有限的 或不完整的 ARV 治療與 抗藥性病史		即使病人已停藥，抗藥性檢測仍可助於確認藥物的抗藥性突變資訊。值得注意的是，在沒有藥物服用（drug pressure）的狀態下，可能無法偵測到抗藥性突變基因。	病毒學反應，以及若病毒學抑制性不足的話應進行早期抗藥性的測試。 若沒有可用的 ARV 歷史，可考慮使用具有高抗藥屏障藥物（如 DTG、BIC 和/或增強型 DRV），並密切監測病毒學的反應，病毒學抑制性不足時應進行早期抗藥性測試。	制療效
建議等級： A= 強； B= 中等； C= 弱 證據等級： I= 數據來自於隨機分派對照試驗；II=數據來自於設計良好之非隨機分派試驗或觀察性世代研究具有長期的臨床結果； III = 專家意見				
縮寫：3TC, lamivudine；ART, antiretroviral therapy，抗反轉錄病毒治療；ARV, antiretroviral，抗反轉錄病毒；BIC, bictegravir；CD4, CD4 T lymphocyte，CD4 T 淋巴細胞；DRV, darunavir；DTG, dolutegravir；EVG, elvitegravir；FTC, emtricitabine；FTR, fostemsavir；HBV, hepatitis B virus，B 肝病毒；IBA, ibalizumab；INSTI, integrase strand transfer inhibitor，嵌合酶抑制劑；LPV/r, lopinavir/ritonavir；MVC, maraviroc；NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor，非核苷酸反轉錄酶抑制劑；NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor，核苷酸反轉錄酶抑制劑；PI, protease inhibitor，蛋白質酶抑制劑；RAL, raltegravir。 *當出現 M184V/I 突變時，資料不足以提供繼續使用 3TC 或 FTC 的建議。 §若病人具有 HBV 和 HIV 共同感染時，在轉換抗病毒藥物治療組合時應繼續使用對 HBV 有效且具對 HBV 須有高抗藥屏障藥物，停用此類藥物可能會導致 HBV 反彈造成嚴重肝細胞受損。 #若有其他 NRTI 抗藥性突變時，使用抗藥性檢測結果在新治療組合做為選擇時的指引。 § CI：LPV/r + RAL；AIII：其他增強型 PIs（如 DRV）或 INSTIs（如 DTG）。 ¶DTG 的反應性是依照 INSTI 突變的種類與數量而定。				

根據台灣愛滋病學會 2022 年修訂之臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議[4]，初次抗病毒藥物治療主要以一天一次的單錠處方作為治療，目前治療經費前兩年為衛生福利部疾病管制署做公務預算支付，後續再由健保經費支出，推薦的第一線藥物單錠處方如表六所示。若病人發生治療效果不佳，無法達到有效抑制病毒複製的情形時，設計新處方的關鍵因素如下：

1. 根據病人過去的抗愛滋病毒藥物治療歷史，當下和以前的抗藥性測試，選用包含至少兩種、最好是三種完全有效的藥物，或者選用新的作用機轉藥物。
2. 儘管存在抗藥性，某些抗愛滋病毒藥物可以保留作為救助（salvage）方案的一部分：包括 NRTIs 或 PIs。其他藥物，因為繼續使用可能會導致抗藥性突變的積累，並危及同一類新藥的治療選擇，就必須停藥。這些藥物可能包括 NNRTIs，特別是 efavirenz、nevirapine 和 rilpivirine；和第一代 INSTIs：raltegravir 或 elvitegravir。
3. 病人過去從未使用過的“新”藥物並不能確保藥物完全有效；相同類別的藥物之間亦存在交叉抗藥性的可能性。
4. 抗藥性檢測應在病人仍在服用失敗的治療方案時，或停藥後 4 週內，而且在病人的血漿中病毒量 $>1,000$ copies/mL 時進行。抗藥性是累積的，一些測定法僅檢測對 NRTIs，NNRTIs 或 PIs 的抗藥性，但在使用 INSTIs 組合而治療失敗的患者中，需要檢測 INSTIs 的抗藥性；對經歷融合抑制劑（fusion inhibitor）失敗與 CCR5 拮抗劑失敗的患者，需要進行額外的抗藥性測試，目前後兩者的抗藥基因檢測並非我國抗藥檢測實驗室的常規檢測項目。
5. 不建議停止或短暫中斷低病毒血症患者的抗愛滋病毒藥物治療。
6. 可選擇的有效藥物可以是現有藥物類別的新成員，例如：etravirine、darunavir、dolutegravir 和 bictegravir。
7. 越來越多資料顯示，併用促進劑的（boosted）蛋白酶抑制劑，加一種有效藥物或數種部分有效的藥物將會有效地降低大多數病人的病毒量。
8. 在存在某些抗藥性基因突變的情況下，某些抗病毒藥物，如 dolutegravir 和 darunavir/ritonavir，需較高的藥物濃度，所以需要增高劑量，給予每天兩次，非每天一次，以抑制對藥物敏感性較低之病毒的複製。

表六、台灣抗 HIV 藥品處方使用規範[10]

第一線推薦處方	• 三合一口服藥 1. 2NRTI/NNRTI TAF/FTC/RPV （Odefsey[®]） TDF/3TC/DOR （Delstrigo[®]） 2. 2NRTI/ INSTI ABC/3TC/DTG （Triumeq[®]） TAF/FTC/BIC （Biktarvy[®]）
---------	---

	- 二合一口服藥 - INSTI/ NRTI DTG/3TC (Dovato®)
第一線替代處方	- 藥價在 13,200 元/月以下含三種藥品成分之口服處方組合 - 藥價在 10,800 元/月以下且核准使用於初服藥者之二合一口服藥
第二線處方	藥價超過 13,200 元/月之口服處方組合
注意事項： 一、 本規範將依預算核給、藥品上市及藥價調整情形適時檢討。 二、 斜線/表示複方，(數字) 表示每日劑量。 三、 處方前專業審查之案件，包括：(1) 初次使用本規範之第二線處方，(2) 第二線處方通過審查後，每次變更處方超過前次處方費用者，(3) 使用不足三種藥品成分之口服處方組合（第一線處方及採處方後當期審查之二合一口服藥除外） 四、 二合一口服藥（DTG/RPV），轉換處方前不需提出前項專業審查，採處方後當期審查。病患轉換使用後應於下一次回診時檢測病毒量，以監測治療狀況；若該次檢測超過「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準」規定之次數，其費用由其他管道支付。 五、 如因治療結核病（TB）或潛伏結核感染（LTBI）需變更使用第二線處方，符合「愛滋病檢驗及治療指引」所列建議處方可採行政審查，並在 TB 或 LTBI 治療結束後應轉換回第一線處方。 六、 有關藥品使用注意事項，請參照台灣愛滋病學會所訂之「愛滋病檢驗及治療指引」。 縮寫：NRTI, Nucleoside/nucleotide reverse transcription inhibitor，核苷酸反轉錄酶抑制劑；NNRTI, Non-nucleoside reverse transcription inhibitor，非核苷酸反轉錄酶抑制劑；INSTI: Integrase strand transfer inhibitor，嵌合酶抑制劑；TB, tuberculosis，結核病；LTBI, latent tuberculosis infection，潛伏結核感染。	

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品為 Rukobia® 羅克霸持續性藥效錠，主要成分為 fostemsavir；fostemsavir 是一種不具明顯生化活性或抗病毒活性的前驅藥，水解後會形成活性成分 temsavir，temsavir 則是一種 HIV-1 黏附抑制劑（attachment inhibitor）。Temsavir 會直接與 HIV-1 外套膜糖蛋白 gp160 中的 gp120 次單元結合，並選擇性抑制病毒與細胞 CD4 接受體間的交互作用，從而遏阻病毒黏附。此外，temsavir 可抑制病毒進入宿主細胞所需要的 gp120 依賴性黏附後步驟[11]。

本案藥品核准適應症為「合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗（heavily treatment-experienced）且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒（HIV-1）感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前

之抗反轉錄病毒療法失敗」，荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議本案納入健保給付，用法同核准適應症。

Fostemsavir 的 WHO/ATC 分類碼[12]為「J05AX29」，歸類於 J antiinfectives for systemic use/J05 antivirals for systemic use/J05A direct acting antivirals/J05AX other antivirals，ATC 前五碼為「other antivirals」（其他抗病毒藥物），共有 20 種，其中包含融合抑制劑類的 enfuvirtide（J05AX07）、CCR5 輔助接受體拮抗劑的 maraviroc（J05AX09）、單株抗體的 ibalizumab（J05AX23）以及破壞 HIV 衣殼干擾 HIV 生命週期多個階段的 lenacapavir（J05AX31），與本案藥品同為影響 HIV-1 病毒複製的藥品。

以「HIV-1」為適應症關鍵字，在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁[13]查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」時，共搜尋到 51 筆資料，與本案申請藥品具類似許可適應症可用於人類免疫缺乏病毒感染之藥品。綜合上述資料，本報告參考國際 HHS 發布的治療指引與我國疾管署的治療規範，亦諮詢我國專家意見，目前本案藥品的治療地位應在經疾管署之第一線推薦處方治療後，使用第二線的 PI 和 INSTI 類藥物也無法組成有效的藥物組合時，用於有廣泛治療經驗且具多重抗藥性的病人，此時本案藥品才會發揮其治療角色；而我國目前未有除本案藥品外其他可用以治療已有廣泛性治療經驗且具 HIV-1 多重抗藥性的藥物取得許可適應症，故本報告認為沒有與本案藥品具有相近治療地位之藥品。

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）	至 2023 年 2 月 23 日止查無評估報告。
PBAC（澳洲）	至 2023 年 2 月 23 日止查無資料。
NICE（英國）	於 2020 年 11 月公告暫停審議。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：2021 年 7 月 12 日公告。
	英國國民健康服務體系：2022 年 10 月公告。

	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2022 年 2 月 14 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR（加拿大）[14]

至 2023 年 2 月 23 日止，查無本案相關評估報告，但有一筆紀錄顯示 CADTH 正在針對「fostemsavir 合併其他抗反轉錄病毒藥物用於具有廣泛治療經驗（heavily treatment-experienced, HTE）且具多重抗藥性之 HIV-1 感染之成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全性考量而致無法建立抑制性抗病毒方案的人」進行評估，預期在 2023 年 4 月提出建議草案給提案廠商。

(二) PBAC（澳洲）[15]

至 2023 年 2 月 23 日止，查無本案相關資料。

(三) NICE（英國）[16]

於 2020 年 11 月 30 日公告在審議範圍（scope）後暫停「fostemsavir 用於治療具有多重抗藥性之 HIV-1 感染之成人病人，且無法建立抑制性抗病毒方案的人。」此主題的討論，故不再進行醫療科技評估。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[17]

於 2021 年 7 月 12 日公告基於許可證持有者未提出申請資料，故不建議收載「fostemsavir 合併其他抗反轉錄病毒藥物，用於具有多重抗藥性之 HIV-1 感染之成人病人，且無法建立抑制性抗病毒方案的人。」。

(2) 英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）[18]

在 NHS 之公開網頁，鍵入關鍵字「fostemsavir」，搜尋到一項於 2022 年 10 月發布與本案相關的臨床補助政策（clinical commissioning policy），摘述如表七。

表七、NHS 對 fostemsavir 用於感染 MDR HIV-1 之病人臨床補助政策（路徑圖詳如附錄一）

項目	說明
給付標準	Fostemsavir 合併最佳的抗反轉錄病毒藥物組合，根據符合以下納入途徑條件的病人，給予藥物： <u>納入條件：</u> 病人須符合下列任一情況： • 現有的抗反轉錄病毒藥物組合無法抑制病毒；（virally suppressed）*；或 • 有達到病毒抑制但因高度複雜的藥物組合使其有耐受性、抗藥性或安全性考量，若加上 fostemsavir 可簡化用藥組合以及改善病人治療成效與經驗。 <u>且須符合下列所有五項條件：</u> • HIV 專家多專科團隊（multi-disciplinary team, MDT）已和病人討論並同意使用 fostemsavir（透過共同決策，可以使用各種媒介包括口頭與書面共享決策工具、翻譯及易讀的材料）； • 病人已成年[§]； • Fostemsavir 被加在最佳的 ART 背景治療組合中； • 病人具有多重抗藥性 HIV-1 感染[#]； • 病人僅剩下有限或沒有 ART 治療選項[§]。 <u>排除條件：</u> • 根據產品特性摘要所述，對 fostemsavir 有禁忌症的人；或 • 病人在過去曾參加 fostemsavir 試驗但無臨床反應[†]；或 • HIV 專家多專科團隊認為病人不適合使用 fostemsavir。 <u>停藥條件：</u> 若病人發生下列三類情況之一，則可以停止使用 fostemsavir： 1. 無治療反應： 病人在開始使用 fostemsavir 後 3 至 6 個月評估沒有治療反應（定義為 HIV-1 RNA 數量相對於基礎值無改變或增加）。若臨床醫師認為造成無治療反應的原因是可逆的（例如調整遵醫囑性或解決藥物交互作用），則他們可以在 3 個月後重新評估；若仍無治療反應則應停用 fostemsavir 並考慮其他替代藥物。 2. 治療反應有限： 治療反應有限的定義為病人 HIV-1 RNA 數量有降低但在治療 6 個月後仍沒有達到病毒抑制，是否繼續使用 fostemsavir 須由 HIV 專家多專科團隊與病人達到共識，同時須考慮其他替代藥物並將 ART 背景治療最佳化，若決定繼續使用 fostemsavir 應在 3 至 6 個月後進一步評估以確保這仍是對病人合適的治療。

	3. Fostemsavir 不再是合適的治療： 病人對 fostemsavir 產生嚴重的毒性或禁忌症或在任何時候決定不再使用 fostemsavir 治療。
委員會討論重點	1. 決策理由： - Fostemsavir 被提議用在對於具有多重抗藥性 HIV-1 感染之病人，僅具有有限甚至沒有任何治療選擇，因此無有效可抑制病毒的處方，這些病人或許有些許具完全或部分活性的藥物但仍無法抑制病毒、可在血液中偵測到病毒。若無法組合多種具活性的抗病毒藥物，則可能會使病毒學失效進而導致免疫抑制、產生嚴重併發症及死亡，同時也具有傳播病毒的風險。上述病人會因病毒複製產生嚴重的免疫抑制也會因使用多種抗病毒藥物及併用預防免疫抑制併發症相關的藥物產生累積的副作用，故通常 HRQoL 很差。新的抗病毒藥物可能可以提供這群病人有機會達到病毒抑制而改善其臨床療效與增進生活品質。 - 此適應症的用法符合英國 HIV 協會（British HIV Association, BHIVA）於 2016 年所發布的指引[†]。 2. 參考品： - NHS 認為不含 fostemsavir 的 OBT（通常是由 MDT 做決定），也就是從剩餘的 ART 選擇所建立的標準化處方，高度個人化且包含多種藥物組合，視為 fostemsavir 的參考品。 3. 療效證據之評論： NHS 針對 fostemsavir 的療效證據主要是根據一項多中心、兩個分組群體、第三期臨床試驗（BRIGHT 試驗）給出下列意見： - 沒有 fostemsavir 加上 ART 與標準治療的比較性研究去觀察在 MDR HIV-1 感染僅有限或沒有具完全活性藥物治療選擇之病人的臨床療效或安全性差異。 - 對於 BRIGHT 試驗，NHS 認為無法將比較組放入 8 天後隨機分組群體的分析以及高度個人化的 OBT 所造成的干擾因子（confounder）都是此試驗的限制，但 NHS 認為這是無可避免的，因為這群病人僅具有有限治療選擇。 - 尚不清楚隨機分組群體中的病人是否符合試驗納入標準，因文獻作者將前 8 天的治療描述為功能性單一療法（functional monotherapy），意即病人接受的為失效的處方而非其他 ART 所組成的 OBT。 - BRIGHT 試驗沒有提及任何試驗結果最小臨床重要差異的閾值，即應達多少差異才表示在臨床上具有最小重要程度的改善。
縮寫：ART, antiretroviral therapy，抗反轉錄病毒治療；HRQoL, health-related quality of life，健康相關生活品質；OBT, optimised background therapy，最佳背景療法。	

***病毒抑制 (virological suppression)**：達到且維持 HIV-1 RNA 量 < 50 copies/mL。

§此政策只適用成人 (18 歲以上)，因缺乏兒童安全性的數據。根據 NHS 英格蘭政策 170001/P 兒童藥品補助專門服務允許青春期後 (post pubescent) 適用此政策。

#**多重抗藥性 HIV-1 感染**：接受過治療的 HIV-1 感染者，在現有的 ART 組合中僅剩有限具完全活性的 ART 形成可用的 ART 組合，這可能是因為抗藥性 (篩選和/或過去的抗藥性病史) 和/或其他因素影響剩餘可用的 ART 組合因素。

§有限或沒有 ART 治療選項：定義為符合下列任一條件：(1) 不具有完全活性的抗反轉錄病毒藥物，或 (2) 僅剩 1 或 2 個具完全活性或部分活性的抗反轉錄病毒藥物。

¶若**無臨床反應**是因服藥遵醫囑性不佳和/或其他因素現在可以解決 (像是解藥物交互作用或有更好的背景治療組合可得) 那重新使用藥物是可考慮的。

†根據 BHIVA 2022 年最新發布之治療指引[19]，對於具有顯著抗藥性的病人，最好須包含至少 2 種最好 3 種具有完全活性的，至少要有一種增強型 PI (最好是 ritonavir 或 cobicistat-boosted darunavir) 搭配一個全新機轉的藥物，包含 INSTIs、CCR5 拮抗劑 (如 maraviroc)、針對 gp120 的分子藥物 (如 fostemsavir)、單株抗體藥物 (如 ibalizumab)、病毒衣殼抑制劑 (例：lenacapavir)、抑制融合的 T-20 或其他試驗藥物。

2. 歐美法規單位

(1) US FDA^f (美國食品藥物管理局) 審查資料[20]

於 2023 年 3 月 13 日，在美國 FDA 網頁，鍵入關鍵字「fostemsavir」，查獲一筆於 2020 年發布之相關審查資料，係針對 fostemsavir 合併其他抗反轉錄病毒藥物，治療已有廣泛治療經驗並具多重抗藥性之 HIV-1 感染症成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗。由美國審查報告得知，本案藥品於此適應症之療效與安全性審查來自一項第三期、部分隨機分派、多國多中心、雙盲、安慰組對照試驗 (BRIGHT [NCT02362503])；在療效上關鍵支持性指標包括第 24 週與第 96 週的抗病毒反應持久性，在隨機分組群體 (randomized cohort) 中達到 HIV-1 RNA <200 copies/mL 於第 24 週與第 96 週分別為 68% 和 64%，CD4 細胞增加的程度在第 24 週與第 96 週分別為 90 cells/mm³ 和 205 cells/mm³，而在非隨機分組群體 (non-randomized cohort) 達到 HIV-1 RNA <40 copies/mL 在第 24 週與第 96 週均為 37%，達到 HIV-1 RNA <200 copies/mL 在第 24 週與第 96 週分別為 42% 和 39%，CD4 細胞增加的程度在第 24 週與第 96 週分別為 41 cells/mm³ 和 119 cells/mm³；安全性方面，fostemsavir 常見 (≥5%) 的不良反應包括腹瀉與噁心，試驗期間共有 30 位受試者死亡，1 位在篩選階段就死亡、1 位為安慰劑組，另外 28 位的死亡被認為是治療相關的免疫重建發炎症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) 所致，發生嚴重不

^f US FDA 為 U.S. Food and Drug Administration 美國食品藥物管理局之縮寫。

良事件 (serious adverse events, SAE) 致退出試驗的比例在 96 週為 7%，最常見的因素為感染，而 FDA 認為應注意的仿單警語須包含 IRIS、高於建議劑量所引發的 QTc 延長、評估共同感染 B 肝或 C 肝的病人肝炎病毒的肝中轉氨酶 (transaminases) 以及因為藥物交互作用所引起的不良反應或降低病毒學反應之情形。針對療效評估的討論，FDA 對 BRIGTE 試驗有以下評論：

- 因試驗在 Day8 以後沒有再做對照性試驗，因此對 fostemsavir 於病毒學反應的持久性 (durability) 具有不確定性。
- 包含至少一個高效力的 ARV 於 OBT 中，像是 DTG 可能會增加病毒學反應的持久性。
- 雖無法精確量化 fostemsavir 長期對病毒學抑制的貢獻，然而，在通過 96 週的試驗期間 fostemsavir 加上 OBT 對於先前無法達到病毒學抑制的病人而言依然反應了相對高比例的病毒學抑制效果。

(2) EMA^g (歐洲藥品管理局) 審查資料[21]

於 2023 年 3 月 13 日，在歐洲 EMA 網頁，鍵入關鍵字「fostemsavir」，查獲一筆於 2020 年發布之相關審查資料，係針對 fostemsavir 合併其他抗反轉錄病毒藥物，治療具多重抗藥性 HIV-1 感染且僅具有有限治療選擇 (沒有其他抗反轉錄病毒藥物可抑制病毒或不合適) 之成人病人。療效與安全性主試驗為一項短暫對照、多中心、兩個分組群體 (cohort) 之第三期研究 (205888, BRIGHTe)，審查報告指出此研究有異常高的試驗偏差 (protocol deviations) 比例 (有 94% 的受試者發生至少一次的試驗偏差)，此外，由於沒有預防性或相關措施去解決此問題，因此像是「缺少指標的評估」與「知情同意的程序」之偏差也隨時間增加，雖此現象令人擔憂但不會使意向 (intention-to-treat, ITT) 或符合計畫書 (per-protocol, PP) 族群造成意義上的影響，在主要療效指標上，HIV-1 RNA 從第 1 到 8 天下降程度，fostemsavir 組較安慰劑組表現較佳，而關鍵的次要療效指標為第 24、48 與 96 週達病毒學反應 (HIV-1 RNA <40 copies/mL) 的病人比例，在隨機分組群體第 24、48 與 96 週分別為 53%、54% 與 60%，在非隨機分組群體第 24、48 與 96 週分別為 37%、38% 與 37%，另有一項支持性研究，第 2b 期的試驗 205889 可做為 fostemsavir 超過 192 週長期療效與安全性之參考，然而 EMA 認為這兩項研究是在兩種不同的病人族群中進行^h，使用不同劑型與劑量ⁱ的 fostemsavir，使療效評估更加困難。針對療效評估的討論，EMA 對 BRIGHTe 試驗有以下評論：

- 受試者在兩個分組群體都依然有部分有效的藥物在他們的最佳背景療法 (optimised background therapy, OBT)，而可能對整體療效有所影響。

^g EMA 為 European Medicines Agency 歐洲藥品管理局之縮寫。

^h 2b 期試驗 205889 受試者的病毒須具有 TMR IC₅₀<0.1 μM 以表示更好的病毒學反應臨界值 (cut-off)，而第三期試驗並無此限制。

ⁱ 2b 期試驗 205889 之 fostemsavir 用法用量 400 mg BID, 800 mg BID, 600 mg QD 及 1200 mg QD。

- 試驗設計僅足以反應 fostemsavir 作為功能性單獨療法（指在無法產生完整病毒抑制的 ART 療程中新加入單一項藥品）短期且早期對血漿 HIV-RNA 濃度的療效，然而，此試驗並非設計用以決定 fostemsavir 相比 OBT 的長期療效。此試驗缺乏病人接受 OBT 且未使用 fostemsavir 的長期對照組，並且因兩個分組群體 OBT 的多樣性使 fostemsavir 總體效益（病毒量和 CD4 細胞數量）更加難以評估。
- 雖在主要療效指標可看見 fostemsavir 優於安慰劑，然而，將 fostemsavir 組的病毒量變化與其他抗反轉錄病毒藥物在相似研究中的結果做比較時，其抗病毒能力是較弱的。
- 一般而言，初始 OBT 中包含 INSTI 在隨機分組群體中有 64% 的病人在 96 週時病毒量 <40 copies/mL，對病毒學反應有正面影響，此效果可能是由於大多數（96%）受試者在其初始 OBT 中包含 INSTI（dolutegravir）。
- 病毒學反應可能與病人在基期時的疾病特徵有關，基期具高病毒量或低 CD4 細胞數量的病人，各時期 HIV-RNA < 40 copies/mL 的病人比例均較低。

安全性方面最常見（≥5%）的不良事件為腹瀉、噁心、上呼吸道感染、鼻咽炎（nasopharyngitis）、頭痛、咳嗽、流感、支氣管炎、發燒以及嘔吐，最常見（≥2 位受試者）的 SAEs 為肺炎、蜂窩性組織炎、急性腎衰竭、腹瀉、敗血病與急性心肌梗塞，而其中與藥物有關的 SAE 為 IRIS 與腎結石（nephrolithiasis），最常見造成死亡的因素為 AIDS 共病症與急性感染，而其他感興趣的特殊不良事件包含 IRIS、過敏反應與紅疹、QTc 延長、肌肉骨骼相關事件與肌酸激酶（creatine-phospho-kinase, CPK）升高以及體重的改變。

3. 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：已有廣泛治療經驗且具多重抗藥性之第 HIV-1 感染症的成人病人。 排除條件：未限制
Intervention	Fostemsavir 合併其他抗反轉錄病毒藥物
Comparator	未限制
Outcome	未限制

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

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 3 月 14 日，以「fostemsavir」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

2023 年 3 月 14 日以前述關鍵字進行搜尋，分別於 PubMed 查詢到 15 筆資料，Embase 查詢到 47 筆資料與 Cochrane Library 查詢到 31 筆資料，刪除重複文獻後剩餘 51 筆資料，經逐筆審閱標題與摘要，排除與 PICOS 不符合之文獻與第 1 或 2 期之臨床試驗後，最後納入 1 項部分隨機對照試驗（BRIGHT 試驗；NCT02362503），包括 2 篇主要分析文獻與 3 篇相關文獻，以及 2 篇間接比較分析之系統性文獻回顧暨統合分析。

A. BRIGHT E 試驗[22, 23]

a. 試驗簡介

試驗贊助者	Bristol-Myers Squibb 與 GSK/ViiV Healthcare
試驗主旨	評估 fostemsavir (FTR) 加上 OBT，對具有 HTE 且感染 MDR HIV-1 之成人病人的臨床效益。
試驗設計	• 多國多中心、開放式、部分隨機分派[*]之第三期試驗 <pre> graph TD A["≥1種但≤2種具有完全活性 ARV 藥物選擇 隨機分組群體 N=272"] -- 3 --> B["ARM 1 Day1 盲性 FTR 600 mg BID +開放式失敗 處方"] A -- 1 --> C["ARM 1 Day1 盲性安慰劑 +開放式失敗 處方"] D["0種具有完全活性 ARV 藥物選擇 非隨機分組群體 N=99"] --> E["ARM 3 Day1"] B --> F["Day8 評估主要療效指標"] C --> F F --> G["ARM 1 Day9"] F --> H["ARM 2 Day9"] F --> E G --> I["開放式 FTR 600 mg BID +OBT"] H --> I E --> I I --> J["Week 24, 48 以及 96 評估次級療效與外推性指標"] J --> K["試驗結束[§]評估外推性指標"] </pre> 階段一： 盲性隨機分派 階段二： 開放式作業 FTR+OBT
主要納入條件	• 年齡≥18 歲之經歷多重治療之 HIV-1 感染之病人。 • 對目前的 ARV 治療失敗（定義為 HIV-1 RNA 數量 ≥400 copies/mL）且沒有可行的 ARV 合併療法因為已耗盡至少 6 類藥物中的 4 種（NRTI、NNRTI、INSTI、PI、CCR5 拮抗劑及進入抑制劑（entry inhibitors）），耗盡的定義為在給定的藥物類別中不具有完全活性的藥物可與 FTR 組合，不論是因為抗藥性、副作用、禁

	忌症或不願意使用一天兩次注射的 enfuvirtide。
主要指標	ITT 族群 Day1 至 Day8 之 HIV-1 RNA 平均變化量。
次要指標	• HIV-1 RNA 數量在 Day8 下降超過 0.5 log₁₀ copies/mL 及 1.0 log₁₀ copies/mL 的病人比例（關鍵次要指標） • 在第 24、48 及 96 週時病毒學的反應（HIV-1 RNA 數量<40 copies/mL）使用 FDA 快照演算法[#]（關鍵次要指標） • CD4 細胞在 96 週時的平均變化量 • 在試驗計畫書中定義為病毒學失效（protocol-defined virologic failure, PDVF）[§]的病人發展成對 temsavir 表型或基因型抗藥性
安全性	• SAE 的頻率 • AE 導致試驗終止 • 3 或 4 級的實驗室數值異常 • 診斷為 AIDS 的事件（CDC 分類為 class C） • 死亡
統計分析	使用共同變異數隨同質性斜率和變異數的單因子變異數（one-way）分析去估計主要療效指標，亦對主要療效指標做事後檢定（post-hoc analysis）。

縮寫：OBT, optimised background therapy，最佳背景療法；HTE, heavily treatment-experienced，廣泛治療經驗；MDR, multidrug-resistant 多重抗藥性；HIV, human immunodeficiency virus，人類免疫缺乏病毒；ARV, antiretroviral，抗反轉錄病毒；BID，一天兩次；NRTI, nucleoside/nucleotide reverse transcription inhibitor，核苷酸反轉錄酶抑制劑；NNRTI, non-nucleoside reverse transcription inhibitor，非核苷酸反轉錄酶抑制劑；INSTI, integrase strand transfer inhibitor，嵌合酶抑制劑；PI, protease inhibitor，蛋白質酶抑制劑；ITT, intention-to-treat 意向；FDA, U.S. Food and Drug Administration，美國食品藥物管理局；SAE, serious adverse events，嚴重不良事件；AE, adverse events，不良事件；AIDS, acquired immunodeficiency syndrome，後天免疫缺乏症候群；CDC, Centers for Disease Control and Prevention，美國疾病管制與預防中心。

*以基礎值的 HIV-1 RNA 數值（≤1000 copies/mL 或>1000 copies/mL）進行分層。

\$此研究預計進行直到有額外選擇（additional option）、下一期研究（rollover study）或取得上市許可。

#此方法用以評估特定時間點及區間內的測試結果，用以表示療效指標所定義的病毒學結果。

§在第 24 週以前若先前確認病毒量抑制在<400 copies/mL，在任一時間點確認其 HIV-1 RNA >400 copies/mL 或任一時間的病毒量最低點≥ 40 copies /mL 增加至> 1 log₁₀ copies/mL；在第 24 週或之後，在任一時間點 HIV-1 RNA>400 copies/mL，即認定為 PDVF。

b. 受試者基期特性

於 2015 年 2 月至 2016 年 5 月在 23 個國家（108 個試驗中心）招募受試者，共有 371 位受試者，其中 272 人進入隨機分組群體，99 人進入非隨機分組群體；

整體而言，在隨機分組群體兩組基期特性分布相似，詳細資料如表八；另外，隨機分組與非隨機分組群體分別有 83%與 91%病人先前使用 5 種以上 ART 療程。

表八、受試者基期特性

特性	隨機分組群體			非隨機分組 群體
	安慰劑組 (N = 69)	FTR (N = 203)	總共 (N = 272)	FTR (N = 99)
年齡中位數（範圍）， 歲	45（19 至 66）	48（18 至 73）	48（18 至 73）	50（17 至 72）
男性，n（%）	57（83）	143（70）	200（74）	89（90）
AIDS 診斷歷史*，n （%）	61（88）	170（84）	231（85）	89（90）
HIV-1 RNA 數量				
中位數（範圍）— log ₁₀ copies/mL	4.5（1.6 至 6.9）	4.7（1.6 至 6.4）	4.7（1.6 至 6.6）	4.3（1.6 至 6.6）
<400 copies/mL，n （%）	7（10）	14（7）	21（8）	5（5）
400 to <1000 copies/mL，n（%）	3（4）	7（3）	10（4）	4（4）
1000 to <100,000 copies/mL，n（%）	35（51）	126（62）	161（59）	75（76）
≥100,000 copies/mL，n（%）	24（35）	56（28）	80（29）	15（15）
CD4 細胞數量				
中位數（範圍）— cells/mm ³	100（0 至 915）	99（0 至 1160）	99（0 至 1160）	41（0 至 641）
<20 cells/mm ³ ，n （%）	17（25）	55（27）	72（26）	40（40）
20 to <50 cells/mm ³ ，n（%）	6（9）	19（9）	25（9）	14（14）
50 to <200 cells/mm ³ ，n（%）	26（38）	76（37）	102（38）	25（25）
200 to <500 cells/mm ³ ，n（%）	16（23）	42（21）	58（21）	18（18）
≥500 cells/mm ³	4（6）	11（5）	15（6）	2（2）
HIV 基因抗藥突變（genotypic substitution），n（%）				

特性	隨機分組群體			非隨機分組群體
	安慰劑組 (N = 69)	FTR (N = 203)	總共 (N = 272)	FTR (N = 99)
主要 PI 抗藥突變	47 (68)	150 (74)	197 (72)	94 (95)
NRTI 抗藥突變	56 (81)	173 (85)	229 (84)	96 (97)
NNRTI 抗藥突變	52 (75)	156 (77)	208 (76)	94 (95)
INSTI 抗藥突變	29 (42)	89 (44)	118 (43)	78 (79)
已耗盡所有具完全活性的 ARV 藥物 [§] , n (%)				
NRTI	58 (84)	181 (89)	239 (88)	99 (100)
NNRTI	56 (81)	165 (81)	221 (81)	98 (99)
PI	50 (72)	152 (75)	202 (74)	99 (100)
INSTI	21 (30)	58 (29)	79 (29)	98 (99)
CCR5 拮抗劑	49 (71)	163 (80)	212 (78)	99 (100)
融合抑制劑	60 (87)	172 (85)	232 (85)	97 (98)
初始 OBT 具有完全活性的 ARV 藥物 [#] — n (%)				
0	1 (1)	15 (7)	16 (6) [§]	80 (81)
1	34 (49)	108 (53)	142 (52)	19 (19) [‡]
2	34 (49)	80 (39)	114 (42)	0
*AIDS 的診斷為 CD4 細胞數量低點少於 200 cells/mm³、過去病史的臨床報告或兩者都有。 §根據基因型和表型檢測、過去抗藥性數據、納入條件表、副作用資料或不願意使用 enfuvirtide。 #隨機分組群體與非隨機分組群體分別有 88%與 76%病人在 96 週期間並未對初始 OBT 做改變。 §這些受試者包含在雙盲期間就停止參與且從未起始 OBT，在篩選階段就已耗盡所有具完全活性的 ARV 藥物以及錯誤分派到隨機分組群體或在篩選階段有一或多種具活性的 ARV 藥物但未在起始的 OBT 中使用。 ‡19 位列在這的受試者，15 位使用試驗藥物 ibalizumab，4 位使用已核准藥物(enfuvirtide [2 位]、etravirine [1 位]及 dolutegravir [1 位])並且被通報為試驗背離 (protocol violation)。				

c. 療效結果

主要分析的臨床數據擷取 (cutoff) 時間為 2018 年 8 月 14 日，主要療效指標為隨機分組群體 Day1 至 Day8 HIV-1 RNA 的平均變化量，呈現如表九，結果顯示 FTR 較安慰劑表現結果更好，可多降低 0.63 log₁₀ copies/mL。在 Day8 時的關鍵次要療效指標為下降 0.5 log₁₀ copies/mL 的病人比例，在 ITT 族群中，FTR 組為 66%，安慰劑組為 19%，具統計上顯著差異 (p < 0.0001)，而下降 1.0 log₁₀ copies/mL 的病人比例，在 ITT 族群中 FTR 組為 46%，安慰劑組為 10%，亦具統計上顯著差異 (p < 0.0001)；另一項關鍵次要療效指標為 HIV-1 RNA 數量在 24、48 和 96 週時 < 40 copies/mL 的比例，整理如表十，在隨機分組群體約 50% 至 60% 達到 < 40 copies/mL，而在非隨機分組群體則約 37% 的比例 < 40 copies/mL，另外，CD4 細胞在 96 週時相較基礎值的平均變化量整理如表十一；關於試驗計

畫書中定義為病毒學失效（protocol-defined virologic failure, PDVF）的結果，可以透過一篇 2022 年發表的文章[24]去分析在第 96 週時對 FTR 產生基因型或表型抗藥性的狀況，在第 96 週時，隨機分組群體有 23%發生 PDVF，非隨機分組群體則有 49%發生 PDVF，最常出現的 gp120 氨基酸遺傳變異為 S375N 及 M426L，其結果整理如表十二，另外，從研究結果得知 PDVF 的狀況對於在新使用 ARV 藥物有較高總體敏感性分數（overall susceptibility score to newly used antiretrovirals, OSS-new）的病人發生率較低，表示 OSS-new 可作為 HTE 病人使用 FTR 的預測因子。

表九、主要療效指標結果整理

隨機分組群體	N	調整過後的平均 *±SE 數 （95% CI)	組間差異： FTR-安慰劑	p 值
安慰劑	69	-0.17±0.08 （-0.33, -0.01）	-0.63 （-0.81, -0.44）	<0.0001
FTR 600 mg BID	201 ^{\$}	-0.79±0.05 （-0.89, -0.70）		

縮寫：SE, standard error of mean，標準誤差；CI, confidence interval，信賴區間。

*與 Day1 HIV-1 RNA （log10 copies/mL）數量相比。

^{\$}有兩位受試者缺少 Day1 的 HIV-1 RNA 數據，因此沒有被納入分析。

表十、HIV-1 RNA <40 copies/mL 之比例整理

	FTR 600 mg BID		
HIV-1 RNA <40 copies/mL	24 週	48 週	96 週
隨機分組群體（N=272）	53%	54%	60%
FTR 600 mg BID（N=203）	56%	57%	61%
安慰劑組（N=69）	45%	45%	57%
非隨機分組群體（N=99）	37%	38%	37%

表十一、CD4 細胞在第 96 週時相較基礎值的平均變化量整理

分組群體	隨機（N=213）	非隨機（N=65）
CD4 細胞平均變化量（cells/mm ³ ）	205	119

表十二、在第 96 週時 PDVF 結果整理[24]

分組群體	隨機(N = 272)	非隨機(N = 99)
達到 PDVF, n (%)	63 (23)	49 (49)
治療出現預先指定在 gp120 氨基酸遺傳變異, n(%)		
具有基礎值以及治療中可定序 gp120, n	50	44
任何一種	24 (48)	33 (75)
S375N	7 (14)	8 (18)
M426L	16 (32)	21 (48)
M434I	5 (10)	4 (9)
M475I	6 (12)	5 (11)
具有基礎值以及治療中具 TMR 敏感性資料, n	53	45
TMR IC ₅₀ FC 在失敗時的中位數(範圍)	142 (0.1 至 6651)	3320 (0.2 至 5784)
從基礎值在 TMR IC ₅₀ FC 的改變* ≤3 倍 n (%)	29 (55)	13 (29)
中位數(範圍)	1.7-fold (0.2 至 29,150)	470-fold (0.1 至 24,124)
縮寫：TMR IC ₅₀ FC, temsavir IC ₅₀ 的倍數改變 (fold-change)；IC ₅₀ , 達到抑制濃度的 50%；PDVF, protocol-defined virologic failure, 試驗計畫書中定義為病毒學失效。 *顯示具有基礎值與治療中表型數據資料受試者。		

d. 安全性數據

安全性數據資料擷取時間亦為 2018 年 8 月 14 日, 最常見的不良事件為腹瀉、噁心和頭痛, 非隨機分組群體較隨機分組群體有更高的比例發生 3 或 4 級不良事件、嚴重不良事件 (serious adverse events, SAE)、死亡以及因不良事件而停止試驗, 被通報至少 2% 的 3 或 4 級的不良事件僅有肺炎 (n=10 [3%]) 及腹瀉 (n=7 [2%]), 安全性詳細結果如表十三; 僅有少數通報的 SAE 與試驗藥物相關 (3%) 且因不良事件而退出試驗也佔少數 (7%), 後者多與感染相關 (3%); 通報 CDC 等級 C 的 AIDS 相關事件, 在隨機分組群體有 23 位 (8%; 34 件), 非隨機分組群體則有 15 位 (15%; 28 件), 最常見的為食道念珠菌病 (esophageal candidiasis) 和肺囊蟲肺炎 (pneumocystis jirovecii pneumonia), 從隨機分組群體看見隨著時間發生 CDC 等級 C 的 AIDS 事件有穩定下降的趨勢 (24 週時 22 件, 48 週時增加 9 件, 96 週時增加 3 件), 沒有觀察到顯著的緊急心電圖異常相關訊號, 包含與基礎值相比沒有觀察到 QTcF 間隔的改變超過 60 毫秒; 在 96 週的擷取時間時有 29 例死亡事件 12 件在隨機分組群體, 17 件在非隨機分組群體, 7 件 (24%) 與 AIDS 相關, 11 件 (38%) 為急性感染所致, 6 件 (21%) 則是與 AIDS 無關的惡性腫瘤以及剩餘 5 件 (17%) 為其他狀況。

表十三、BRIGHT E 試驗第 96 週安全性數據摘要

	隨機分組群體 (N=272) *	非隨機分組群體 (N=99)	全部受試者 (N=371)
任何 AE	249 (92%)	98 (99%)	347 (94%)
藥物相關 2 至 4 級 AE	57 (21%)	22 (22%)	79 (21%)
導致推出試驗之 藥物相關 AE	14 (5%)	12 (12%)	26 (7%)
SAE ^{\$}	92 (34%)	48 (48%)	140 (38%)
藥物相關 SAE [#]	9 (3%)	3 (3%)	12 (3%)
致死的 SAE ^{\$}	12 (4%)	17 (17%)	29 (8%)
CDC 等級 C 的 AIDS 事件	23 (8%)	15 (15%)	38 (10%)
藥物相關 AE (等級 2 至 4) 發生在 ≥2% 的受試者			
噁心	9 (3%)	5 (5%)	14 (4%)
腹瀉	6 (2%)	3 (3%)	9 (2%)
頭痛	6 (2%)	1 (1%)	7 (2%)
IRIS	6 (2%)	0	6 (2%)
嘔吐	4 (1%)	2 (2%)	6 (2%)
疲倦	3 (1%)	2 (2%)	5 (1%)
乏力	2 (<1%)	2 (2%)	4 (1%)
導致 ≥2 位受試者終止試驗的 AE [†]			
腹痛	2 (<1%)	0	2 (<1%)
心電圖 QT 延長	2 (<1%)	1 (1%)	3 (<1%)
非心臟相關胸痛	1 (<1%)	1 (1%)	2 (<1%)
肝衰竭	0	2 (2%)	2 (<1%)
CDC 等級 C 的 AIDS 相關事件發生在 ≥2% 的受試者			
食道念珠菌病 (診 斷確認)	4 (1%)	2 (2%)	6 (2%)
食道念珠菌病 (推 定診斷)	3 (1%)	3 (3%)	6 (2%)
臨床診斷肺囊蟲 肺炎	3 (1%)	2 (2%)	5 (1%)
巨細胞病毒視網 膜炎	0	3 (3%)	3 (<1%)
愛滋病毒消耗性 症候群	0	3 (3%)	3 (<1%)

	隨機分組群體 (N=272) *	非隨機分組群體 (N=99)	全部受試者 (N=371)
組織學診斷肺囊蟲肺炎	1 (<1%)	2 (2%)	3 (<1%)
免疫芽細胞肉瘤	0	2 (2%)	2 (<1%)
備註：安全性數據均以 n (%) 表示不良事件發生頻率。 縮寫：AE, adverse events, 不良事件；SAE, serious adverse events, 嚴重不良事件；AIDS, acquired immunodeficiency syndrome, 後天免疫缺乏症候群；CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 美國疾病管制與預防中心；IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome, 免疫重建發炎症候群。 *包含隨機分組群體中使用安慰劑的受試者，數據僅有參與後續開放式作業開始使用 FTR 者才呈現。 \$受試者中 SAE 發生 $\geq 2\%$ 為肺炎 (n=15 [4%])、蜂窩性組織炎 (n=8 [2%]) 和急性腎損傷 (n=6 [2%])。 #藥物相關 SAE 包含腎結石 (n=2)、IRIS (n=3)、急性腎損傷 (n=1)、腎衰竭 (n=1)、高血糖 (n=1)、高血鉀 (n=1)、失去意識 (n=1)、心肌炎 (n=1)、肝細胞受損 (n=1)、橫紋肌溶解症 (n=1)、胎兒生長受限 (n=1)、向感障礙 (disorientation) (n=1) 和紅疹 (n=1)。 \$5 例發生在受試者終止試驗之後；18 例 (62%) 死亡事件與 AIDS 事件或 (1 例認為與治療相關：IRIS 與復發性非典型分枝桿菌感染有關) 有關。 ¶包含 5 例 (56%) AE 認為與藥物相關 (腹痛 [n=1]、非心臟相關胸痛 [n=2] 和 QTc 延長 [n=2])。			

e. 次族群分析

從一篇 2021 年發表對 BRIGHT 試驗第 96 週的次族群分析文獻[25]得知，以病毒學反應 (HIV-1 RNA 數量 <40 copies/mL) 與 CD4 細胞數量與基礎值相比的變化量的結果顯示，在隨機分組群體中根據人口學特性進行之次族群分析顯示 fostemsavir 對病毒學反應與 CD4 細胞數量變化的效果在各次族群間無明顯差異，安全性方面合併兩個分組群體也無顯著差異，僅 OSS-new 被認為可能與抗藥性具相關性，可作為選擇使用本案藥品的一個考量點，次族群分析結果呈現如表十四。

表十四、96 週 HIV-1 RNA 數量 <40 copies/mL 與 CD4 細胞改變量次族群分析 (隨機分組群體) [25]

	HIV-1 RNA 數量 <40 copies/mL		CD4 細胞改變量	
次族群	N	n (%) [95% CI]	N	平均 [95% CI]
全部隨機分組群體	272	163 (60) [54 至 66]	213	205 [179 至 231]
年齡 (歲)				

	HIV-1 RNA 數量<40 copies/mL		CD4 細胞改變量	
<35	61	35 (57) [45 至 69]	48	292 [225 至 359]
35 to <50	101	61 (60) [51 至 69]	81	166 [133 至 199]
≥50	110	67 (61) [52 至 70]	84	193 [151 至 234]
性別				
男	200	118 (59) [52 至 66]	157	187 [161 至 213]
女	72	45 (63) [51 至 73]	56	255 [190 至 320]
HIV-1 RNA 基礎值 (copies/mL)				
<1000	31	23 (74) [57 至 86]	25	137 [53 至 220]
1000 to <10 000	44	32 (73) [58 至 84]	38	147 [85 至 210]
10000 to <100000	117	69 (59) [50 至 68]	91	218 [180 至 256]
≥100000	80	39 (49) [38 至 60]	59	250 [200 至 300]
CD4 數量基礎值 (cells/mm ³)				
<20	72	33 (46) [35 至 57]	54	240 [186 至 293]
20 to <50	25	14 (56) [37 至 73]	17	201 [161 至 241]
50 to <100	39	21 (54) [39 至 68]	26	199 [149 至 249]
100 to <200	63	41 (65) [53 至 76]	52	172 [133 至 211]
≥200	73	54 (74) [63 至 83]	64	205 [141 至 269]
初始 OBT OSS-new*				
0	35	11 (31) [19 至 48]	21	142 [75 至 210]
>0 to 1	105	61 (58) [49 至 67]	85	219 [179 至 258]
>1 to 2	101	69 (68) [59 至 77]	83	192 [148 至 237]
>2	17	15 (88) [66 至 97]	15	270 [145 至 395]
OBT: optimised background therapy, 最佳背景療法; OSS-new: overall susceptibility score to newly used antiretrovirals 新使用抗反轉錄病毒藥物的整體敏感性分數。 *整體敏感性分數 (overall susceptibility score, OSS) 擷取包含基因型和表型的敏感性評估, OSS 是藉由計算初始 OBT 中每個抗反轉錄病毒藥物的總體敏感性評分 (overall susceptibility rating, OSR) 然後將其加總, 若缺少至少一個 OSR 為缺失 (missing), 在抗反轉錄病毒藥物類別當中 OSR 1 分表示具完全活性, 0.5 分表示具部分活性, 0 分則表示具有抗藥性, 而 OSS-new 則是 OSS 的變異型, 將先前使用過的抗反轉錄病毒藥物貢獻之 OSR 定義為 0, 而在分數當中出現 >2 分者則表示包含與其他 OBT 比較之敏感性分數。				

f. 病人通報結果 (patient-reported outcomes, PROs)

BRIGHTE 試驗的病人生活品質結果來自一篇 2022 年發表的文獻[26]，描述病人在 48 週期間裡的 PROs 變化，病人生活品質評估採用由歐洲生命品質研究基金會（EuroQol Research Foundation）所建立的 EQ-5D-3L 和 EQ-VAS，以及 HIV 感染功能評估（Functional Assessment of HIV Infection, FAHI）三個量表作為第 48 週時的 PROs 結果評估；EQ-5D-3L 是一個包含 5 個面向的問卷，每個面向包含 3 種不同程度的健康狀態（3-level），level 1 為沒問題，level 3 則為最嚴重，EQ-VAS 是一個自評測量的方式，0 表示想像最糟的健康狀態，100 則為想像最佳的健康狀態，FAHI 是一個 47 個項目的問卷，包含 5 個分量表（生理健康、整體健康、與 HIV 相關的心理健康、社會健康、認知功能）以評估病人健康程度，每個項目 0 至 4 分，總分為 0 至 176，分數越高表示健康相關生活品質越好，而 BRIGHTE 試驗的病人生活品質結果呈現如表十五，可見在 48 週的時間裡 EQ-VAS 和 FAHI 的分數隨時間有增加的趨勢，然而，未有統計檢定此數值增加是否顯著，且值得注意的是以 FAHI 的 5 個分量表分開來看，在第 48 週雖然 FTR 對生理與心理健康有正面影響但對整體健康、社會健康與認知功能有負面影響。

表十五、從基期至第 48 週之病人報告指標結果[26]

參數	隨機分組群體* (n = 272)		非隨機分組群體 (n = 99)		全部受試者 (N = 371)	
	N	平均 ± SD	N	平均 ± SD	N	平均 ± SD
EQ-VAS						
基礎值	263	74.7 ± 21.6	97	70.2 ± 22.5	360	73.5 ± 21.9
第 48 週	222	84.4 ± 15.9	82	77.0 ± 19.8	304	82.4 ± 17.4
改變量	218	9.8 ± 21.0	80	4.9 ± 19.5	298	8.5 ± 20.7
95%CI	-	7.0 至 12.6	-	0.6 至 9.2	-	6.1 至 10.9
EQ-5D-3L						
美國評價效用分數（US-valued utility score）						
基礎值	263	0.83 ± 0.17	97	0.80 ± 0.20	360	0.82 ± 0.18
第 48 週	223	0.85 ± 0.16	82	0.80 ± 0.20	305	0.84 ± 0.18
改變量	218	0.02 ± 0.15	80	- 0.01 ± 0.22	298	0.01 ± 0.17
95%CI	-	- 0.003 至 0.037	-	- 0.053 至 0.043	-	- 0.008 至 0.030
英國參考效用分數（UK-referenced utility score）						
基礎值	263	0.78 ± 0.24	97	0.74 ± 0.28	360	0.77 ± 0.25
第 48 週	223	0.81 ± 0.24	82	0.74 ± 0.29	305	0.79 ± 0.25
改變量	218	0.03 ± 0.22	80	-0.01 ± 0.32	298	0.02 ± 0.25
95%CI	-	- 0.004 至 0.055	-	- 0.081 至 0.060	-	- 0.012 至 0.044
FAHI						

參數	隨機分組群體* (n = 272)		非隨機分組群體 (n = 99)		全部受試者 (N = 371)	
	N	平均 ± SD	N	平均 ± SD	N	平均 ± SD
基礎值	261	122.7 ± 28.6	97	114.3 ± 34.1	358	120.4 ± 30.4
第 48 週	223	128.7 ± 28.9	81	117.6 ± 32.8	304	125.8 ± 30.3
改變量	216	5.8 ± 23.5	79	1.6 ± 22.7	295	4.7 ± 23.4
95%CI	-	2.7 至 9.0	-	- 3.5 至 6.7	-	2.0 至 7.4
FAHI: Functional Assessment of HIV Infection, HIV 感染功能評估。						
*包含在盲性試驗階段使用 8 天安慰劑的受試者						

B. 系統性文獻回顧暨統合分析

a. Comparative Efficacy and Safety of Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced People With HIV-1[27]

本篇採用配對調整的間接比較分析（matching-adjusted indirect comparison analyses, MAIC）方式，針對有廣泛治療經驗之病人，將 BRIGHT 試驗（試驗藥物含有 fostemsavir）與另外三個臨床試驗：TMB-301（試驗藥物含有 ibalizumab）、BENCHMRK（試驗藥物含有 raltegravir）與 VIKING-3（試驗藥物含有 dolutegravir）做療效上包括 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 與 CD4 細胞數量上升，以及安全性上全因退出臨床試驗與 PDVF 的跨研究比較。

結果顯示，在病毒學抑制上第 24 週 FTR 比上 IBA 的勝算比（odds ratio, OR）為 1.44（95%CI: 0.74 至 2.80；p=0.284），不具統計顯著差異，第 48 週 FTR 與來自 VIKING-3 試驗含 dolutegravir 的 OBT 做相比之 OR 為 1.34（95%CI: 0.78 至 2.30；p=0.297），亦不具統計顯著差異，第 96 週 FTR 與來自 BENCHMRK 試驗含 raltegravir 的 OBT 做比較 OR 則為 3.26（95%CI: 2.08 至 5.11；p<0.001），具統計顯著差異。而在比較從基礎值開始 CD4 細胞上升的程度，第 24 週 FTR 與 IBA 誘發相似的 CD4 細胞增加量均約 65 cells/mm³，兩者平均差異=7.05 cells/mm³（95%CI: -60.88 至 74.98；p=0.834），第 48 週 FTR 與來自 VIKING-3 試驗含 dolutegravir 的 OBT 做相比有較大的差異但依然不具統計顯著差異，兩者 CD4 細胞增加的平均差異=26.86 cells/mm³（95%CI: -10.79 至 64.52；p=0.162），最後在第 96 週 FTR 與來自 BENCHMRK 試驗含 raltegravir 的 OBT 做比較，可顯著增加 CD4 細胞，兩者 CD4 細胞增加的平均差異=135.78 cells/mm³（95%CI: 91.93 至 179.63；p<0.001）。

安全性方面，與 IBA 相比 FTR 在第 24 週有較低全因退出試驗的情況，但不具統計顯著差異，OR=0.38（95%CI: 0.13 至 1.09；p=0.073），第 48 週 FTR 與來自 VIKING-3 試驗含 dolutegravir 的 OBT 做相比則有顯著較低全因退出試驗的情

況，OR=0.23（95%CI: 0.11 至 0.47； $p<0.001$ ），也顯著減少 PDVF 的發生，OR=0.27（95%CI: 0.15 至 0.48； $p<0.001$ ），最後在第 96 週 FTR 與來自 BENCHMRK 試驗的含 raltegravir 的 OBT 做比較，則有較高全因退出試驗的情形，但不具統計顯著差異，OR=1.14（95%CI: 0.66 至 1.99； $p=0.634$ ）。

綜合以上療效與安全性的結果，針對 HTE 之病人，支持 FTR 合併 OBT 與其他抗反轉錄病毒藥物相比仍具有療效上的好處，然間接比較分析有其研究上的限制，在解讀與評估上仍須謹慎。

b. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus[28]

此篇研究採用非錨定模擬治療比較（unanchored simulated treatment comparison, STC）的方式進行各試驗間^j與 lenacapavir（LEN）之間接比較，此研究亦有將 LEN 與 FTR 做比較，其結果為在經過校正之後 LEN+OBT 比 FTR+OBT 在第 24 至 28 週時更具有顯著的病毒學抑制效果，OR=6.57（95%CI: 1.34 至 32.28），而在 CD4 細胞上升的情況在兩組之間則相似（LEN+OBT 平均增加 18 cells/mm³；95%CI: -22.0 至 58.2），而在研究限制上，本篇研究的異質性高（ $I^2 > 50\%$ ）故採用隨機效果模型（random effects model）進行分析。

雖 LEN 尚未取得我國許可適應症與健保給付，但 LEN 與本案藥品皆適用於 HTE 且具多重抗藥性的 HIV-1 感染之病人，亦屬於新型機轉之藥物，故可透過本篇研究了解未來可能的參考品與本案藥品之間療效上的比較。

（五）建議者提供之資料

針對建議者針對本案藥品進行系統性文獻回顧之過程，以及文獻回顧結果之摘述，建議者提供 BRIGHT 試驗的 1 篇主研究文獻[22]與 1 篇第 96 週時 PDVF 的更新文獻[24]，皆已在本報告電子資料庫相關文獻敘述，故不在此贅述；在系統性文獻回顧方面，建議者有描述其系統性文獻回顧執行步驟，包括 PICOS 之邏輯設定、搜尋之電子資料庫、搜尋策略、文獻發表日期及篩選流程，此系統性文獻回顧流程可清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述，惟建議者篩選文獻發表日期設定在自 2003 年 1 月 1 日至 2019 年 4 月 5 日，亦無看到執行系統性文獻回顧的日期，時間上距今而言過久，尚有許多值得參考之文獻未被納入，亦無統合分析之研究以支持本案藥品與其他可能的參考品在療效與安全性的比較，以上皆可能使重要文獻之納入造成缺失。

^j LEN 的臨床試驗為 CAPELLA，FTR 的臨床試驗為 BRIGHT。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品為 Rukobia® 羅克霸持續性藥效錠，主要成分為 fostemsavir，主管機關核准適應症為「合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗」，建議者建議本案藥品納入健保給付，用法同核准適應症。

參考國際 HHS 發布的治療指引與我國疾管署的治療規範，亦諮詢我國專家意見，目前本案藥品的治療地位應在除疾管署推薦之第一線治療處方治療後，使用第二線的 PI 和 INSTI 類藥物也無法組成有效的藥物組合時，用於有廣泛治療經驗且具多重抗藥性的病人，本案藥品才會發揮其治療角色，而我國目前未有除本案藥品外其他可用以治療已有廣泛性治療經驗且具 HIV-1 多重抗藥性的藥物取得許可適應症，故本報告認為無合適療效參考品。惟需留意的是，雖然針對已有廣泛性治療經驗且具 HIV-1 多重抗藥性的病人，ART 治療選項有限，但仍需將尚未產生抗藥性之 ART 藥物所形成的最佳背景療法視為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2023 年 2 月 23 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 公開網頁，以「fostemsavir」為關鍵字進行檢索，未查詢到與本案相關之完整評估報告；其中，加拿大 CADTH 正在進行本案相關的評議，預計在 2023 年 4 月提出建議草案給提案廠商，另，英國 NHS 於 2022 年 10 月公告臨床補助政策。

1. 英國國民健康服務體系（NHS England）

於 2022 年 10 月公告之臨床補助政策中，建議補助具有多重抗藥性之 HIV-1 感染，fostemsavir 合併最佳的抗反轉錄病毒藥物組合，且符合下列給付標準之病人，給予藥物：

納入條件：

病人須符合下列任一情況：

- 現有的抗反轉錄病毒藥物組合無法抑制病毒；或
- 有達到病毒抑制但因高度複雜的藥物組合使其有耐受性、抗藥性或安全性考量，若加上 fostemsavir 可簡化用藥組合以及改善病人治療成效與經驗。

且須符合下列所有五項條件：

- HIV 專家多專科團隊 (multi-disciplinary team, MDT) 已和病人討論並同意使用 fostemsavir (透過共同決策, 可以使用各種媒介包括口頭與書面共享決策工具、翻譯及易讀的材料);
- 病人已成年;
- Fostemsavir 被加在最佳的 ART 背景治療組合中;
- 病人具有多重抗藥性 HIV-1 感染;
- 病人僅剩下有限或沒有 ART 治療選項。

排除條件：

- 對 fostemsavir 有禁忌症的人; 或
- 病人在過去曾參加 fostemsavir 試驗但無臨床反應; 或
- HIV 專家多專科團隊認為病人不適合使用 fostemsavir。

停藥條件：

若病人發生下列三類情況之一, 則可以停止使用 fostemsavir:

- 無治療反應
- 治療反應有限
- Fostemsavir 不再是合適的治療

(三) 相對療效與安全性

整體而言, 針對具有 HTE 且感染 MDR HIV-1 的病人, 一項多中心、兩個分組群體 (隨機與非隨機)、部分對照與盲性 (試驗前 8 天隨機分組群體維持有對照組且盲性) 之第三期試驗 BRIGHTHE 顯示, fostemsavir 加上既有失敗的 ART 治療相比安慰劑加上既有失敗的 ART 治療, 第 8 天有較低的血中 HIV-1 病毒量, 第 8 天後所有病人均轉為使用 fostemsavir 合併最佳背景療法, 在第 48 週與第 96 週時發現具病毒學反應的病人比例約 5 至 6 成, 且在第 46 週時, 有 18% 的病人發生試驗計畫書中定義的病毒學失效, 在可進一步分析抗藥性的病人中有 43% 病人發展成對 temsavir 表型或基因型抗藥性; 經諮詢我國專家表示目前臨床上的治療目標是希望有 9 成以上的病人具病毒學反應, 因此, fostemsavir 在實際臨床使用上仍需搭配其他最佳化的 ART 藥品以提高治療成功率, 另外, 值得注意的是 BRIGHTHE 試驗僅能顯示 fostemsavir 作為功能性單獨療法 (指在無法產生完整病毒抑制的 ART 治療中新加入單一項藥品) 相比安慰劑短期且早期可降低血中 HIV-1 RNA 濃度, 但無法決定 fostemsavir 相比最佳背景療法的長期療效。在安全性部分, fostemsavir 最常發生的不良事件包括腹瀉、噁心、頭痛, 其他較需關注是否發生的不良事件則包括免疫重建發炎症候群與 QTc 延長。

BRIGHTHE 試驗

BRIGHTHE 試驗所收錄之病人為具有 HTE 且感染 MDR HIV-1 之成人病人, 評估 fostemsavir (FTR) 加上 OBT 對此群病人之療效與安全性, 主要療效指標為 ITT 族群 Day1 至 Day8 之 HIV-1 RNA 平均變化量, 觀察短期內 FTR 對此類

病人的病毒學抑制效果，結果為相較於安慰劑合併既有失敗的 ART 治療，FTR 合併既有失敗的 ART 治療可以多下降 0.63 log₁₀ copies/mL 之 HIV-1 RNA 病毒量，具有統計上的顯著差異 ($p < 0.0001$)，而其中一項關鍵次要療效指標為觀察藥物長期的療效結果，在第 24、48 及 96 週達到病毒學反應(HIV-1 RNA < 40 copies/mL) 的病人比例，隨機分組群體於這三個時間點達病毒學反應的病人比例為 53%、54%和 60%，非隨機分組群體則為 37%、38%和 37%，CD4 細胞在 96 週時的平均變化量在隨機分組群體為增加 205 cells/mm³，非隨機分組群體則為增加 119 cells/mm³；安全性方面試驗中絕大部分病人均發生至少 1 次不良事件，最常見的不良事件為腹瀉、噁心和頭痛，被通報至少 2%的 3 或 4 級的不良事件僅肺炎(3%)及腹瀉 (2%)，惟少數通報 SAE 與試驗藥物相關 (3%) 及因不良事件而退出試驗 (7%)，後者多數為感染相關 (3%)，通報 CDC 等級 C 的 AIDS 相關事件，在隨機分組群體有 23 位，非隨機分組群體則有 15 位，最常見的為食道念珠菌病和肺囊蟲肺炎，從隨機分組群體看見隨著時間發生 CDC 等級 C 的 AIDS 事件有穩定下降之趨勢，29 例死亡事件中 12 件在隨機分組群體，17 件在非隨機分組群體，7 件 (24%) 與 AIDS 相關，11 件 (38%) 為急性感染所致；次族群分析僅 OSS-new 被認為可能與抗藥性具有相關性，可作為選擇使用本案藥品的考量；病人通報結果 EQ-VAS 和 FAHI 的分數在 48 週裡隨時間有增加的趨勢。

間接比較結果

雖 ibalizumab (IBA) 和 lenacapavir (LEN) 尚未在我國取得許可適應症，但兩者皆為未來可能在我國上市用以治療具多重抗藥性 HIV-1 感染病人之藥物，間接比較結果可以看出 FTR 相比 IBA 在第 24 週就數值而言有較好的病毒學抑制效果 (OR=1.44; 95%CI: 0.74 至 2.80; $p=0.284$)，但不具統計顯著差異，而 LEN 則比 FTR 有更佳的病毒學抑制效果 (OR=6.57; 95%CI: 1.34 至 32.28)，且具有顯著差異，然間接比較分析有其研究上的限制，在解讀與評估上仍須小心謹慎。

(四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，故本報告摘錄英國 NHS 評估報告所提出的病友觀點提供參考。對於 MDR HIV-1 感染的病友而言，若病毒無法獲得有效的控制，衍生出的健康問題可能會限制他們的日常活動，若發生嚴重的感染他們需要花更多的時間在醫院裡，對病友及其家屬造成情感和心理上顯著的影響；對照顧者而言，病人和家屬必須在 MDR HIV-1 感染且僅具有有限治療選擇的不確定性中生活，病人的健康狀態日漸惡化會限制其在家庭中所扮演角色之能力，而對於整體家庭而言不論在情感上、生理上或者經濟上都增加了額外的壓力。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2023 年 3 月 17 日止，並未於 CADTH 網頁查詢到相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 3 月 17 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。
NICE (英國)	至 2023 年 3 月 17 日止，並未於 NICE 網頁查詢到相關評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 於 2021 年 7 月 12 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)

至 2023 年 3 月 17 日止，並未於 CADTH 網頁查詢到相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2023 年 3 月 17 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。

3. NICE (英國)

至 2023 年 3 月 17 日止，並未於 NICE 網頁查詢到相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[17]

SMC 於 2021 年 7 月 12 日公告基於許可證持有者未提出申請資料，故不建議收載 Rukobia®（fostemsavir）「合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒（HIV-1）感染症，否則不可能建構抑制性抗病毒治療組合的成人病人。」

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection
Intervention	fostemsavir
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 2 月 22 日，以 “human immunodeficiency virus”、“fostemsavir” 等做為關鍵字進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，未搜尋到與 fostemsavir 相關之成本效益評估文獻，搜尋策略請見附錄三。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並未針對本次給付建議提出其他相關之成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部疾病管制署統計資料[29]，1984 年至 2023 年 2 月 28 日止，本國籍感染人類免疫缺乏病毒存活累計個案數為 35,166 例，發病者累計 15,744 例；感染者累計死亡個案數為 8,137 例，發病者累計死亡個案數為 5,290 例。近年疾病趨勢方面，於 2018 年至 2022 年，各年度本國籍 HIV 感染通報數由 1,981 例下降至 1,071 例，AIDS 發病通報數由 1,080 例下降至 657 例（如表十六）。

表十六、2018 年至 2022 年本國籍 HIV 感染與 AIDS 發病通報人數

診斷年份	2018	2019	2020	2021	2022
HIV 感染數	1,981	1,748	1,388	1,245	1,071
AIDS 發病數	1,080	1,005	800	689	657

(二) 核價參考品之建議

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

經查 fostemsavir 在 WHO ATC/DDD Index 2023[12]編碼為「J05AX29」，屬「J05A：DIRECT ACTING ANTIVIRALS」的「J05AX：Other antivirals」類。同屬此分類的藥品成分共 19 項，其中未有於我國取得上市核可且與 fostemsavir 核准適應症相同的成分。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[13]，以 fostemsavir 核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「HIV、未註銷」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的成分有 Lamivudine、Efavirenz、Tenofovir disoproxil fumarate、Emtricitabine、Ritonavir、Zidovudine、Abacavir、Atazanavir、Lopinavir、Darunavir、Raltegravir、Nevirapine、Rilpivirine、Dolutegravir、Cobicistat、Elvitegravir、Tenofovir alafenamide、Bictegravir、Doravirine、Maraviroc、Etravirine 等 21 種。而就本案藥品建議給付之適應症為「合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗(heavily treatment-experienced)且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒(HIV-1)感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗。」，目前健保不具有相近給付條件之藥品成分。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 臨床對照試驗之選取原則，本報告認為本案藥品暫無適合之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者預估本案藥品 Rukobia®（以下簡稱本品）用於「合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗（heavily treatment-experienced）且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒（HIV-1）感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗」，由於建議者認為現行給付治療未有與本品相同臨床地位之品項，故設定本品的給付對健保財務而言屬新增關係。建議者推估未來五年（2024 年至 2028 年）之本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 50 人，本品年度藥費約為第一年 5,010 萬元至第五年 5,990 萬元，藥費財務影響同年度藥費；而在考量其他醫療費用的節省後，健保總額財務影響約為第一年 4,810 萬元至第五年 5,760 萬元。建議者之推估過程說明如後。

(1) 臨床地位

建議者認為 HIV-1 病人在接受第二線治療失敗後，將根據原有治療處方額外加上本品作為第三線治療，臨床地位為新增關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考臨床專家意見，指出台灣 HIV-1 病人第二線治療最常使用的是 Symtuza 以及 Tivicay, Prezcobix 組成之治療組合，市占率分別為 60%、30%，其餘 10% 為根據病人的抗藥性報告選擇之治療組合；且其中 Symtuza 與 Prezcobix 幾乎只會開立於第二線治療處方。據此，建議者依 2019 年至 2021 年衛生福利部中央健康保險署藥品使用量分析中 Symtuza 及 Prezcobix 的申報量，設定每人每年皆使用 365 天，並以線性迴歸推估未來五年使用 Symtuza 或 Prezcobix 的病人數，再依兩種治療組合市占率共 90%，回推未來五年整體 HIV-1 第二線治療病人數約為第一年 660 人至第五年 780 人。此外，建議者根據專家意見設定 HIV-1 病人第二線治療失敗比例為 12.5%，推估未來五年 HIV-1 第三線治療病人數約為第一年 80 人至第五年 100 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者根據專家意見，認為即使病人進入第三線治療，醫師願意處方本品的比率僅為 50%，推估本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 50 人。

(4) 本品年度藥費

本品仿單用法用量為每日兩次每次口服一顆，建議者以本品建議支付價預估本品年度藥費約為第一年 5,010 萬元至第五年 5,990 萬元。

(5) 其他醫療費用

建議者預期使用本品可減少伺機性感染與 HIV/AIDS 相關癌症醫療費用，推估可節省其他醫療費用約為第一年 200 萬元至第五年 220 萬元，分述如下：

A. 伺機性感染醫療費用

建議者參考一篇韓國單一中心研究，設定感染 HIV 病人伺機性感染盛行率為 25%[30]，並參考台灣本土已發表文獻，設定伺機性感染相關費用為每人每年 95,835 元[31]，估計可節省之伺機性感染相關醫療費用約為第一年 110 萬元至第五年 120 萬元。

B. HIV/AIDS 相關癌症醫療費用

建議者參考台灣 HIV/AIDS 病人癌症發生率的隊列研究[32]，設定卡波西氏肉瘤（Kaposi sarcoma）、非何杰金氏淋巴瘤（Non-Hodgkin lymphoma, NHL）及子宮頸癌（Cervical cancer）等 HIV/AIDS 相關癌症的發生率分別為 1.27%、1.4%及 0.19%，並根據台灣本土已發表文獻，設定前述癌症治療費用分別為每人每年 274,769 元、421,972 元及 289,200 元（以衛生福利部中央健康保險署 111 年 10 月至 12 月收文案件匯率 1:28.92 換算美元為台幣）[33, 34]，估計可節省之 HIV/AIDS 相關癌症醫療費用每年皆約 100 萬元。

(6) 財務影響

綜上所述，在本品納入健保給付後，未來五年藥費財務影響第一年約增加 5,010 萬元至第五年約增加 5,990 萬元；若進一步將其他醫療費用之節省納入考量後，則總額財務影響第一年約增加 4,810 萬元至第五年約增加 5,760 萬元。

(7) 敏感度分析

A. 醫師願意處方本品比率

建議者將醫師願意處方本品比率以增減 5%進行敏感度分析，相關結果如下表十七所示。

表十七、醫師願意處方本品比率之單因子敏感度分析（2024 年至 2028 年）

	調整因子	
	處方本品比例-5%	處方本品比例+5%
藥費財務影響 ^a	4,510 萬元至 5,390 萬元	5,510 萬元至 6,590 萬元
總額財務影響 ^b	4,310 萬元至 5,180 萬元	5,300 萬元至 6,350 萬元

a. 因本品的給付對健保財務而言屬新增關係，故本品年度藥費同藥費財務影響

b. 納入其他醫療費用的節省進行考量

B. 伺機性感染費用

建議者於基礎分析依已發表文獻中伺機性感染相關費用之中位數進行中推估，建議者另參考該文獻中其他較高與較低之伺機性感染相關費用進行敏感度分析，相關結果如下表十八所示

表十八、伺機性感染費用之單因子敏感度分析（2024 年至 2028 年）

	調整因子	
	伺機性感染費用低推估	伺機性感染費用高推估
總額財務影響	4,830 萬元至 5,790 萬元	4,160 萬元至 5,010 萬元

2. 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，但在目標族群人數推估、其他醫療費用設定部分使財務影響評估具有不確定性，本報告對建議者之財務影響推估結果評論如下：

(1) 臨床地位

建議者認為本品將用於 HIV-1 病人在接受第二線治療失敗後，合併其他抗反轉錄病毒藥物作為第三線治療，臨床地位為新增關係。經參考臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議[4]、本品建議給付條件與專家意見，本報告認為本品納入健保給付後，可能將合併其他抗反轉錄病毒藥物作為第二線處方失效後，依據抗藥性檢測可選擇使用之治療組合，因此認為建議者之設定尚屬合理。

(2) 目標族群人數推估

根據 2023 年 2 月公告之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範[10]，國內第二線處方為藥價超過 13,200 元/月之口服處方組合，而因該規範已歷經數次調整，故可能使第一線與第二線處方組合選擇及藥品使用趨勢隨之變動。基於建議者僅以 Symtuza 及 Prezcobix 之藥品使用量回推 HIV-1 第二線治療病人數或具不確定性，本報告另參考健保資料庫分析結果與相關醫療科技評估報告進行推估。本報告分析 2018 年至 2022 年健保資料庫符合 HIV 診斷碼（ICD-10：B20、Z21、O98.7）且接受治療人數，以對數成長率推估 2024 年至 2028 年整體 HIV 治療族群；接續，依據 2022 年健保資料庫分析結果，使用規範之第一線推薦處方（Triumeq、Biktarvy、Odefsey、Delstrigo、Dovato）使用比例約 93%、藥價超過 13,200 元/月之藥品使用比例約 2%²，另參考本中心 2019 年 Symtuza[®]醫療科技評估報告補充資料，第二線處方藥品使用比例約 2%，故本報告設定

² 部分藥品（如 Genvoya、Complera）之藥價雖超過 13,200 元/月，依據使用規範目前屬於第二線處方，但前述藥品在使用規範調整前曾屬第一線推薦處方，經諮詢臨床專家表示，現使用前述藥品者，大多是先前於第一線治療使用後持續使用的病人，考量相關病人與因抗藥性、治療失敗等因素進入第二線治療的病人狀態不同，故未將使用前述藥品者納入第二線治療病人數之估算。

2024 年至 2028 年第二線治療人數占整體 HIV 治療人數約 2%。據此，推估第二線治療之目標族群約為第一年 700 人至第五年 730 人。

此外，建議者依專家意見設定 HIV-1 病人第二線治療失敗比例為 12.5%，據以推估第三線治療人數。本報告參考一篇亞太地區 HIV 感染者的研究[35]以及專家意見，認為第二線治療失敗比例可能為 5%至 10%，另外專家亦指出在根據抗藥性檢測報告選擇適當用藥，且病人亦適當接受治療的前提下，第二線治療失敗比例應不會達 12.5%。綜上所述，本報告認為建議者設定之治療失敗比例有高估的可能性，但基於用藥選擇與病人接受治療情形具不確定性，因此暫依建議者之設定進行後續推估，估計未來五年第三線治療目標族群人數每年皆約 90 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者依專家意見設定在第三線治療中醫師願意處方本品比率為 50%，本報告諮詢之臨床專家指出，是否處方本品應根據抗藥性檢測結果進行處方組合選擇的考量，而非僅依照醫師的意願。由於病人之抗藥性檢測將使處方本品比率具有不確定性，故本報告暫依建議者之設定，推估未來五年本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 50 人，並另外針對醫師處方本品比率進行敏感度分析。

(4) 本品年度藥費推估

根據本品仿單用法用量、本品建議支付價，本報告預估本品年度藥費約為第一年 5,380 萬元至第五年 5,620 萬元。

(5) 其他醫療費用節省推估

建議者認為使用本品可節省伺機性感染與 HIV/AIDS 相關癌症醫療費用，本報告認為本品臨床試驗雖顯示出使用本品相較於安慰劑 HIV-1 RNA 量下降幅度較高，但未有直接證據支持接受本品治療的病人，其伺機性感染或後續相關癌症的發生率較對照組來的低；另根據臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議與臨床專家意見，即使已無任何一個有效的藥物組合，國際指引仍不建議停用抗病毒用藥，因為停用藥物將導致病人病毒量大量增加，在病人持續使用治療失敗的藥物組合下，病毒量將會維持在稍微高但不會很高的水平，且 CD4 細胞數還可能再繼續上升一段時間，而因 CD4 細胞數持續下降的可能性被延後，病人可以待有兩個以上的有效藥物再一起加入治療，故相關疾病的發生率會偏低；此外，臨床醫師亦提及臨床上會視需要在抗病毒藥物之外加入抗微生物藥物，以預防伺機性感染的發生。綜上所述，對於建議者預估接受本品治療可節省其他醫療費用，本報告認為於財務影響評估期間相關疾病的發生率偏低，且未有直接證據支持，故應保守看待，因此未將其他醫療費用節省納入整體財務影響推估。

(6) 財務影響

綜上所述，在本品納入給付後，未來五年（2024 年至 2028 年）的藥費財務影響第一年約增加 5,380 萬元至第五年約增加 5,620 萬元。

(7) 敏感度分析

本報告針對醫師處分本品比率進行單因子敏感度分析，結果如下表十九所示。

表十九、醫師願意處方本品比率之單因子敏感度分析（2024 年至 2028 年）

	調整因子	
	處方本品比例-20%	處方本品比例+20%
藥費財務影響 ^a	3,180 萬元至 3,300 萬元	7,580 萬元至 7,820 萬元

a. 因本品的給付對健保財務而言屬新增關係，故本品年度藥費同藥費財務影響

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估報告

1. 截至 2023 年 3 月 17 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 以及英國 NICE 均無公告與 fostemsavir 相關之醫療科技評估報告。
2. 蘇格蘭 SMC 於 2021 年 7 月 12 日公告基於許可證持有者未提出申請資料，故不建議收載本品。

(二) 財務影響

1. 建議者預期若將本品給付於「合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗（heavily treatment-experienced）且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒（HIV-1）感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗」，推估未來五年（2024 年至 2028 年）之本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 50 人，本品年度藥費約為第一年 5,010 萬元至第五年 5,990 萬元，另因本品的給付對健保財務而言屬新增關係，故年度藥費同藥費財務影響；若進一步考量其他醫療費用的節省，則未來五年健保總額財務影響第一年約增加 4,810 萬元至第五年約增加 5,760 萬元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，然而建議者僅以 Symtuza 及 Prezcoibix 之藥品使用量回推 HIV-1 第二線治療病人數，可能使目標族群人數推估具有不確定性；此外，在其他醫療費用部分，本報告參考臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議與臨床專家意見，認為建議者設定之伺機性感染與 HIV/AIDS 相關癌症的發生率於財務影響評估期間可能偏低，建議者估算相關醫療費用節省使財務影響評估具有不確定性。
3. 本報告參考健保資料庫分析結果與相關醫療科技評估報告重新推估目標族群人數，並排除其他醫療費用節省之考量，預估未來五年本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 50 人。本品年度藥費第一年約增加 5,380 萬元至第五年約增加 5,620 萬元，年度藥費等同健保藥費財務影響。

參考資料

1. 疾病介紹. 愛織網. https://www.as-net.com.tw/tw/index.asp?au_id=7. Accessed Mar 2, 2023.
2. 疾病介紹. 衛生福利部 疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/lehLY2EFku4q7Gqv4bql2w>. Published 2018. Accessed Mar 2, 2023.
3. HIV 月報 112-01. 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/a8ATZjjYVqX3MCb-MhWV7Q>. Published 2023. Accessed Mar 3, 2023.
4. 劉柏滉, 李育霖, 蔡宏津, 洪健清. 臺灣愛滋病毒感染者抗愛滋病毒藥物的治療建議. 台灣愛滋病學會. <http://www.aids-care.org.tw/journal/files/2020/%E7%AC%AC1%E7%AB%A0%E3%80%81%E8%87%BA%E7%81%A3%E6%84%9B%E6%BB%8B%E7%97%85%E6%AF%92%E6%84%9F%E6%9F%93%E8%80%85%E6%8A%97%E6%84%9B%E6%BB%8B%E7%97%85%E6%AF%92%E8%97%A5%E7%89%A9%E7%9A%84%E6%B2%BB%E7%99%82%E5%BB%BA%E8%AD%B0.pdf?v=20220420>. Published 2022. Accessed Feb 16, 2023.
5. 洪健清. 台灣現有抗愛滋病毒治療藥物與抗藥性簡介. 中華民國防癆協會. https://www.tb.org.tw/uploads/107_ss/05.pdf. Published 2018. Accessed Mar 7, 2023.
6. 洪愉涵、林慧娟. 高效能抗反轉錄病毒療法. 藥學雜誌. <https://jtp.taiwan-pharma.org.tw/140/006.html>. Published 2019. Accessed Mar 22, 2023.
7. HIV DRUG RESISTANCE REPORT 2021. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>. Published 2021. Accessed Mar 6, 2023.
8. Daar ES. Selecting an antiretroviral regimen for treatment-experienced patients with HIV who are failing therapy. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/selecting-an-antiretroviral-regimen-for-treatment-experienced-patients-with-hiv-who-are-failing-therapy?search=Selecting%20an%20antiretroviral%20regimen%20for%20treatment-experienced%20patients%20with%20HIV%20who%20are%20failing%20therapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2023. Accessed Feb 20, 2023.
9. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adol>

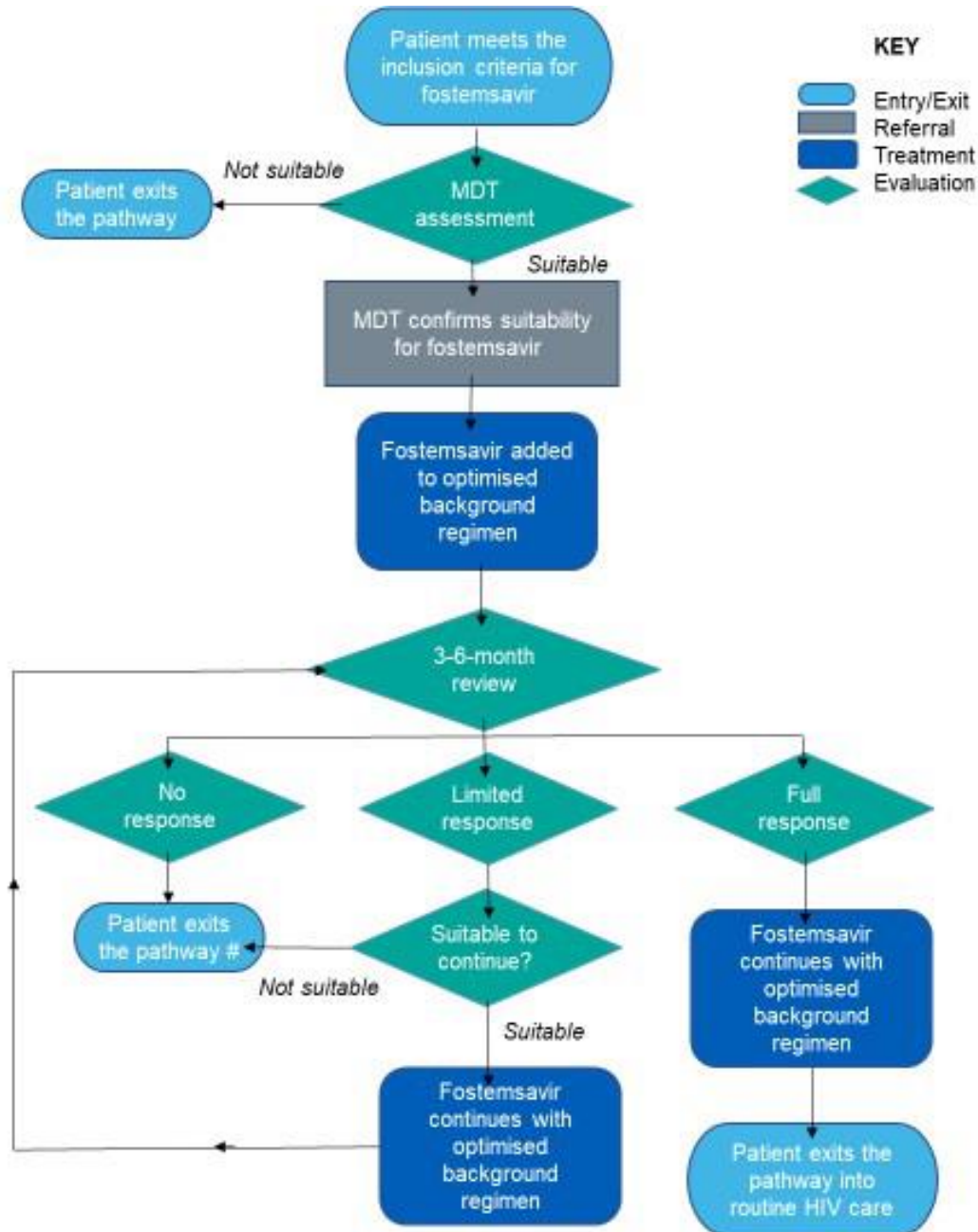
- [escent-arv/whats-new-guidelines](#). Published 2022. Accessed Feb 20, 2023.
10. 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範. 衛生福利部 疾病管制署.
<https://www.cdc.gov.tw/File/Get/Crtc0TDvEtC3BqUxIT8Hfw>. Published 2023. Accessed Feb 16, 2023.
11. 羅克霸持續性藥效錠 600 毫克 RUKOBIA 600mg prolonged-release tablets (衛部藥輸字第 028062 號).
https://tw.gsk.com/media/6518/rukobia-pi_chinese.pdf. Published 2020. Accessed Mar 8, 2023.
12. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX29. Published 2023. Accessed Mar 8, 2023.
13. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed Mar 9, 2023.
14. fostemsavir. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/fostemsavir>. Published 2022. Accessed Feb 23, 2023.
15. Public Summary Documents by Product. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2023. Accessed Feb 23, 2023.
16. Fostemsavir for treating adults with multidrug resistant HIV-1 for whom it is not possible to construct a suppressive anti-viral regimen [ID2726]. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10605>. Published 2020. Accessed Feb 23, 2023.
17. fostemsavir (Rukobia®) Scottish Medicines Consortium (SMC).
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fostemsavir-rukobia-n-on-sub-smc2389/>. Published 2021. Accessed Feb 23, 2023.
18. Clinical commissioning policy: Fostemsavir for multi-drug resistant HIV-1 infection (adult). National Health Service (NHS).
<https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-fostemsavir/>. Published 2022. Accessed Feb 15, 2023.
19. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022. British HIV Association (BHIVA).
<https://www.bhiva.org/file/63513a1745ea9/BHIVA-guidelines-on-antiretroviral-treatment-for-adults-living-with-HIV-1-2022.pdf>. Published 2022. Accessed Mar 10, 2023.

20. Drug Approval Package: RUKOBIA. U.S. Food & Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212950Orig1s000TOC.cfm. Published 2020. Accessed Mar13, 2023.
21. Rukobia. European Medicines Agency (EMA).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rukobia#product-information-section>. Published 2022. Accessed Mar 13, 2023.
22. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine* 2020; 382(13): 1232-1243.
23. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT study. *The lancet HIV* 2020; 7(11): e740-e751.
24. Gartland M, Cahn P, DeJesus E, et al. Week 96 Genotypic and Phenotypic Results of the Fostemsavir Phase 3 BRIGHT Study in Heavily Treatment-Experienced Adults Living with Multidrug-Resistant HIV-1. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2022; 66(6): e0175121.
25. Ackerman P, Thompson M, Molina JM, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *AIDS (London, England)* 2021; 35(7): 1061-1072.
26. Anderson S, Murray M, Cella D, et al. Patient-Reported Outcomes in the Phase III BRIGHT Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced Individuals. *The patient* 2022; 15(1): 131-143.
27. Anderson SJ, van Doornwaard A, Turner M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced People With HIV-1. *Clinical therapeutics* 2022; 44(6): 886-900.
28. Chatzidaki I, Curteis T, Luedke H, et al. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value in Health* 2023.
29. 衛生福利部疾病管制署. 愛滋病統計資料.
<https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/rCV9N1rGUz9wNr8lggsh2Q>.
Published 2023. Accessed March 13, 2023.
30. Oh MD, Park SW, Kim HB, et al. Spectrum of opportunistic infections and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999; 29(6): 1524-1528.

31. Anderson SJ, Hsu CY, Ou HT, Ko NY, Yang CT, Lopes S. Cost-Effectiveness of Juluca for Human Immunodeficiency Virus Infection Treatment in Virologically Suppressed Adults in Taiwan. *Value in health regional issues* 2021; 24: 216-223.
32. Chen M, Jen I, Chen YH, et al. Cancer incidence in a Nationwide HIV/AIDS patient cohort in Taiwan in 1998-2009. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2014; 65(4): 463-472.
33. Liu PH, Hu FC, Lee PI, Chow SN, Huang CW, Wang JD. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan. *BMC health services research* 2010; 10: 11.
34. Toh HS, Yang CT, Yang KL, et al. Reduced economic burden of AIDS-defining illnesses associated with adherence to antiretroviral therapy. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2020; 91: 44-49.
35. Jiamsakul A, Azwa I, Zhang F, et al. Treatment modification after second-line failure among people living with HIV in the Asia-Pacific. *Antiviral therapy* 2020; 25(7): 377-387.

附錄

附錄一、NHS 發布 fostemsavir 用於治療 MDR HIV-1 感染之路徑



Patients can re-enter the clinical pathway for a retrial for fostemsavir if the clinician determines the limited or no treatment response factors have been addressed. This could include (and is not limited to);

- Resolved adherence issues
- Resolved drug interactions, which warrant retrial with fostemsavir
- New optimised background ART regimen is available which warrants retrial with fostemsavir
- Resolved patient factors which warrant retrial, such as normalised hepatic function

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	搜尋日期	搜尋策略		篇數
PubMed	2023/3/14	#1	"fostemsavir"[All Fields]	78
		#2	#1 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review,	1
		#3	#1 AND "random*"	14
Embase	2023/3/14	#1	'fostemsavir'/exp OR 'fostemsavir'	235
		#2	#1 AND [systematic review]/lim	5
		#3	#1 AND [meta analysis]/lim	1
		#4	#1 AND ('comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	41
Cochrane Library	2023/3/14	#1	fostemsavir [All Text]	31
		#2	#1, Filter: Cochrane Review	0
		#3	#1, Filter: Trials	31

附錄三、經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2023/2/22	1	human immunodeficiency virus	422,058
		2	fostemsavir	77
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	624,657
		4	#1 AND #2 AND #3	0
Cochrane Library	2023/2/22	1	human immunodeficiency virus	13,486
		2	fostemsavir	31
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	75,746
		4	#1 AND #2 AND #3	0
Embase	2023/2/22	1	human immunodeficiency virus	544,886
		2	fostemsavir	233
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	390,299
		4	#1 AND #2 AND #3	8
CRD	2023/2/22	1	fostemsavir	0
INAHTA	2023/2/22	1	fostemsavir	1