

全民健康保險藥事小組會議參考資料

恩臨膜衣錠 25 毫克  
(EDURANT Film coated Tablets 25mg)

醫療科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Edurant Film Coated Tablets 25mg	成分	rilpivirine
廠商名稱	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <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		
含量規格劑型	嬌生股份有限公司		
衛生署許可適應症	依據民國 101 年 9 月 12 日食品藥物管理局書函，核定之適應症為「適用於與其它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 之成人患者」。		
廠商申請健保給付之適應症內容	同適應症		
廠商提出給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，使用規範比照現行 efavirenz。		
廠商建議療程	一般劑量：每天一次隨餐服用一顆 25 毫克錠劑。		
廠商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		

醫療科技評估報告摘要

<p><b>摘要說明：</b></p> <p>一、參考品：建議以 efavirenz 作為本品之參考品。</p> <p>二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請見表二。</p> <p>三、相對療效：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● CADTH、PBAC、SMC 皆是以 2 項 rilpivirine 比較 efavirenz 的第 3 期不劣性比較隨機對照臨床試驗 (ECHO 和 THRIVE) 在病毒治療反應與安全性相關結</li> </ul>
---

果作為決策依據。為期 96 週的 RCTs，主要療效指標是病人在第 48 週時病毒量確證小於 50 copies/mL 的比率。

- 48 週時病毒量確證小於 50 copies/mL 的比率，顯示在 ECHO 試驗 rilpivirine 組的比率接近於 efavirenz 組，依序為 82.9% 和 82.8%，兩組差 0.1% (95% CI: -5.5~5.7)；在 THRIVE 試驗 rilpivirine 組略多於 efavirenz 組，依序為 85.6% 和 81.7%，兩組差 3.9% (95% CI: -1.6~9.5)；兩項試驗無論是以 ITT 或 PP 分析法，皆達到事前計畫訂定的不劣性標準 (12%)。就事前規劃的次族群分析顯示，rilpivirine 組的次族群比 efavirenz 組有較高的病毒性反應率，ECHO 和 THRIVE 各別試驗反應率依次為 90% 比 83%、91% 比 84%。
- 病毒治療失敗率，在 ECHO 試驗中 rilpivirine 組比較 efavirenz 組有較高比率，依序為 11.0% 比 4.4%；在 THRIVE 試驗中，依序為 7.1% 比 5.3%。抗藥性檢測結果分析，ECHO 試驗中 rilpivirine 組比 efavirenz 組有較高比率在治療失敗時顯示有抗藥性，依序為 11.6% 比 3.8%；在 THRIVE 試驗中，依序為 6.5% 比 4.4%。
- Rilpivirine 組和 efavirenz 組的嚴重不良事件和整體不良事件發生率相近。兩項試驗退出治療的比率大約是 13% 至 17%，rilpivirine 組退出的主要原因是因為病毒治療失敗，而 efavirenz 組退出的主要理由為不良事件。

四、成本效益：無本土成本效益研究證據可供參考。

五、健保財務衝擊：廠商估計 rilpivirine 納入給付，年度藥費會從第一年約 1,000 萬元，成長至第五年約 1.44 億元；進一步考慮本品會取代其他 NNRTI 的費用，則本品每年實際造成之淨財務衝擊不超過 2,100 萬元。CDE 認為此分析邏輯合理，結果應屬可信。

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

	本案申請藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Edurant	Stocrit	Immupnyn F.C. Tablets 600mg (學名藥)
主成分/含量	Rilpivirine 25 mg	Efavirenz 600 mg	Efavirenz 600 mg
劑型/包裝	膜衣錠/30 粒瓶裝	錠劑/瓶裝	膜衣錠
ATC 碼	J05AG05	J05AG03	
衛生署許可適應症	適用於與其它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	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。	

	愛滋病毒(HIV-1)感染且病毒量 HIV-1 RNA $\leq 100,000$ copies/mL 之成人患者。		
健保給付條件	比照現行 efavirenz 之使用規範	為第一線使用藥品，適用疾病管制局「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」 使用規範：Efavirenz 為第一類及第二類用藥 第一類：Combivir+Efavirenz，無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方 第二類：Viread+3TC+Efavirenz、Kivexa+Efavirenz，醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 AZT 之原因。	
健保給付價	廠商申請中	276 元	195 元
仿單建議劑量與用法	每天一次隨餐服用一顆 25 毫克錠劑	每天一次口服 600 毫克。視情況需要，不一定與食物併用。	
療程	每天服用	每天服用	
每療程花費	廠商申請中	每天 276 元	每天 195 元
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：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將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 (加拿大)	2011年2月15日建議收載。上市核可適應症為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於之前未接受過抗反轉錄病毒治療的人體免疫缺乏病毒第一型感染之成人」。
PBAC (澳洲)	基於核可適應症「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於之前未接受過抗反轉錄病毒治療的人體免疫缺乏病毒第一型感染之成人，且準備治療基準點的病毒量小於或等於 100,000 copies/mL」，PBAC 於 2011 年 11 月建議收載於國家衛生法案第 100 條款 (section 100) 下的高度專業化藥品計劃 (Highly Specialized Drugs Program, HSDP)，首次給付適應症為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療 CD4 細胞數低於 500 cells/mm <sup>3</sup> 的 HIV 感染病人或已表現 HIV 症狀的病人」，繼續給付適應症為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療先前已經接受 PBS 補助的 HIV 感染病人」。
NICE (英國)	至民國 101 年 10 月 30 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

## 【恩臨膜衣錠 25 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 101 年 11 月 9 日

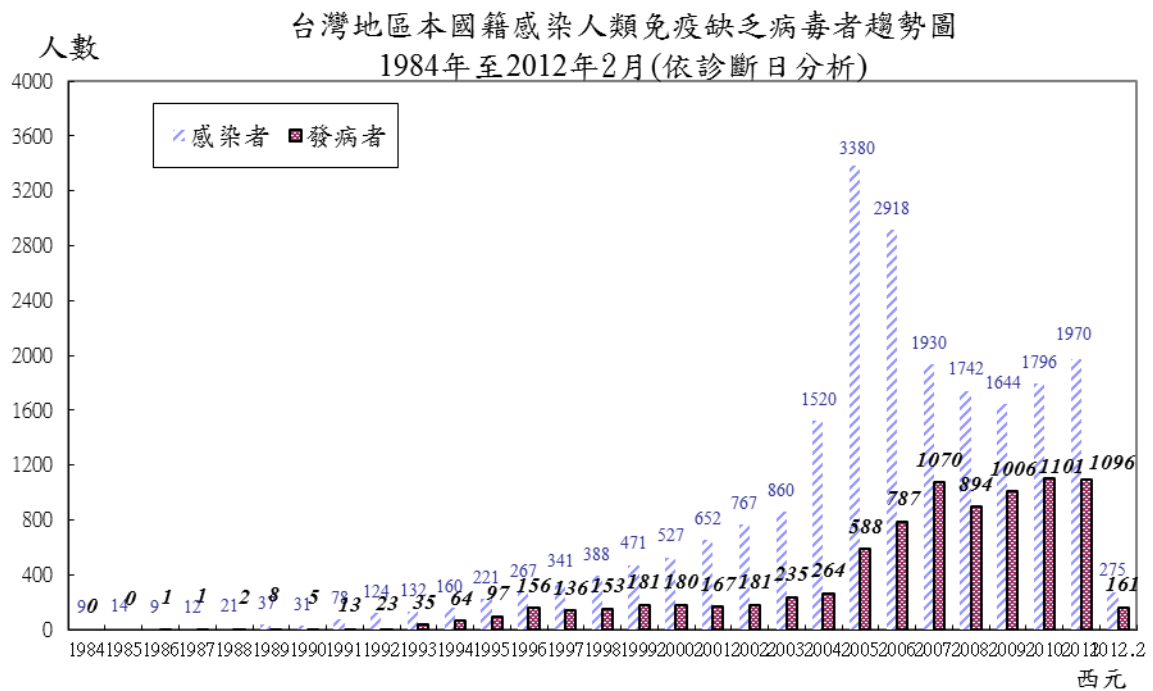
前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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

依疾病管制局統計，自 1984 年至 2012 年 2 月止我國不分國籍感染 human immunodeficiency virus (HIV) 者已累計達 23,106 人，其中已發病者有 7,705 人 [1]。HIV 感染是一種慢性、免疫系統受抑制 (immunosuppressive) 的感染，目前無法根除體內 HIV 病毒，但若不能給予有效的抗愛滋病毒治療 (anti-retroviral therapy, ART) 將會導致嚴重的細胞免疫缺陷，甚而發展成全身性的機會性感染或腫瘤，即所謂的後天免疫缺乏症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)，俗稱愛滋病。



註：趨勢圖數據來源參考自行政院衛生署疾病管制局愛滋虛擬博物館 HIV/AIDS 統計月報表。

目前的 ART 藥物主要有以下七類[2]：

1. Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs, NtRTIs)
2. Non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)
3. Protease inhibitors (PIs)
4. Fusion inhibitors (FIs)
5. CCR5 co-receptor antagonist
6. HIV-integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)
7. Multi-class Combination Products

ART 的主要目標在減少 HIV 相關發病率與延長具品質的存活期、恢復與保存免疫功能、能持久且大幅抑制血漿 HIV 病毒量 (viral load)、預防 HIV 病毒傳播[3]。兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTIs) 併用一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NNRTI)，或併用一種蛋白酶抑制劑 (PIs) 或其他有效 ART 藥物的組合，又稱之為高效能抗愛滋病毒治療 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 或者俗稱“雞尾酒治療”，這些不同類別 ART 藥物組合給予初次使用藥物的感染者，可以大幅降低血漿病毒量，升高 CD4 淋巴球數[4]。

美國衛生和公眾服務部 (U.S. Department of Health and Human Services) 愛滋病資訊網 (AIDSinfo) 在 2012 年 3 月發布的新版治療指引中，針對未曾接受過 ART 治療的感染者 (naïve patient)，建議應當考量抑制病毒複製的效果、毒性、對藥物可耐受的負擔、服藥頻率、藥物間潛在交互作用、抗藥性檢測結果，以及

病人既有的疾病狀況而加以個別化選擇處方。以下摘錄該指引根據證據強度提供的不同等級處方建議[3]：

Regimens	Recommendations /Evidences
<b>Preferred Regimens</b> (Regimens with optimal and durable efficacy, favorable tolerability and toxicity profile, and ease of use).	
Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC <sup>¶</sup> )	A/I
Ritonavir-boosted atazanavir + tenofovir/emtricitabine (ATV/r + TDF/FTC <sup>¶</sup> )	A/I
Ritonavir-boosted darunavir + tenofovir/emtricitabine (DRV/r + TDF/FTC <sup>¶</sup> )	A/I
Raltegravir + tenofovir/emtricitabine (RAL + TDF/FTC <sup>¶</sup> )	A/I
Ritonavir-boosted lopinavir + zidovudine/lamivudine (LPV/r + ZDV <sup>a</sup> /3TC <sup>¶</sup> )	A/I
<b>Alternative Regimens</b> (Regimens that are effective and tolerable but have potential disadvantages compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.)	
Efavirenz + abacavir/lamivudine (EFV + ABC/3TC <sup>¶</sup> )	B/I
Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (RPV/TDF/FTC <sup>¶</sup> )	B/I
Rilpivirine + abacavir/lamivudine (RPV + ABC/3TC <sup>¶</sup> )	B/III
Ritonavir-boosted atazanavir + abacavir/lamivudine (ATV/r + ABC/3TC <sup>¶</sup> )	B/I
Ritonavir-boosted darunavir + abacavir/lamivudine (DRV/r + ABC/3TC <sup>¶</sup> )	B/III
Ritonavir-boosted fosamprenavir + abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine (FPV/r + ABC/3TC <sup>¶</sup> or TDF/FTC <sup>¶</sup> )	B/I
Ritonavir-boosted lopinavir + abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine (LPV/r + ABC/3TC <sup>¶</sup> or TDF/FTC <sup>¶</sup> )	B/I
Raltegravir + abacavir/lamivudine (RAL + ABC/3TC <sup>¶</sup> )	B/III
<b>Acceptable Regimens</b> (CI) (Regimens that may be selected for some patients but are less satisfactory than preferred or alternative regimens) and Regimens that may be acceptable but more definitive data are needed (CIII).	
Efavirenz + zidovudine/lamivudine (EFV + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/I
Nevirapine + tenofovir/emtricitabine or zidovudine/lamivudine (NVP + TDF/FTC <sup>¶</sup> or ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/I
Nevirapine + abacavir/lamivudine (NVP + ABC/3TC <sup>¶</sup> )	C/III
Rilpivirine + zidovudine/lamivudine (RPV + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/III
Atazanavir + abacavir/lamivudine or zidovudine/lamivudine (ATV + ABC/3TC <sup>¶</sup> or ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/I
Ritonavir-boosted atazanavir + zidovudine/lamivudine (ATV/r + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/I
Ritonavir-boosted darunavir + zidovudine/lamivudine (DRV/r + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/III
Ritonavir-boosted fosamprenavir + zidovudine/lamivudine (FPV/r + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/I
Ritonavir-boosted lopinavir + zidovudine/lamivudine (LPV/r + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/III
Raltegravir + zidovudine/lamivudine (RAL + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/III

<sup>a</sup> also called AZT.

Regimens	Recommendations /Evidences
Maraviroc + zidovudine/lamivudine (MVC + ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/I
Maraviroc + tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (MVC + TDF/FTC <sup>¶</sup> or ABC/3TC <sup>¶</sup> )	C/III
<b>Regimens that may be acceptable but should be used with caution</b> (Regimens that have demonstrated virologic efficacy in some studies but are associated with concerns about safety, resistance, or efficacy. See comments below.)	
Ritonavir-boosted saquinavir + tenofovir/emtricitabine (SQV/r + TDF/FTC <sup>¶</sup> )	C/I
Ritonavir-boosted saquinavir + abacavir/lamivudine or zidovudine/lamivudine (SQV/r + ABC/3TC <sup>¶</sup> or ZDV/3TC <sup>¶</sup> )	C/III

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

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

<sup>¶</sup>3TC may substitute for FTC or vice versa.

我國行政院衛生署疾病管制局在 2010 年 10 月出版的《愛滋病檢驗及治療指引》考量國內現有藥物種類、病毒抑制效果、用藥方便性與安全性，建議首選處方與替代處方羅列於下[4]：

#### 推薦首選處方

Efavirenz + abacavir/lamivudine (EFV + ABC/3TC)

Efavirenz + zidovudine/lamivudine (EFV + ZDV/3TC)

Ritonavir-boosted lopinavir + abacavir/lamivudine (LPV/r + ABC/3TC)

Ritonavir-boosted lopinavir + zidovudine/lamivudine (LPV/r + ZDV/3TC)

Atazanavir + abacavir/lamivudine (ATV/r + ABC/3TC)

Atazanavir + zidovudine/lamivudine (ATV/r + ZDV/3TC)

#### 推薦替代處方

Nevirapine + didanosine/ lamivudine (NVP + DDI/3TC)

Atazanavir + didanosine/ lamivudine (ATV + DDI/3TC)

#### 其他可考慮處方

Abacavir/zidovudine/lamivudine (ABC/ZDV/3TC)

Stavudine + lamivudine (d4T + 3TC)

Ritonavir-boosted Indinavir (IDV/r)



此外依據我國行政院衛生署於民國 101 年 5 月 17 日署授疾字第 1010300595 號公告[5]，指示抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範如下：

類別	處方(藥物品項)	使用規範
一	Combivir <sup>b</sup> + NVP Combivir + EFV	無藥物禁忌症之首次服藥病患優先處方。
二	Viread <sup>c</sup> + 3TC + NVP Viread + 3TC + EFV Kivexa <sup>d</sup> + NVP Kivexa + EFV	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 AZT 之原因。
三	Combivir + Kaletra <sup>e</sup> Combivir + Prezista <sup>f</sup> /r Combivir + ATV(300)/r Combivir + ATV(400)	醫師應於病歷記載使用該類處方之適應症或不宜使用 NNRTI 之原因。
四	其餘每月超過 20,500 元之處方	須事前審查。(公告日前已使用該類處方者，需提報備查；公告日後之新使用者，需經審查通過才能使用。)

備註：藥品處方類別及使用規範，依預算及藥價調整情形會適時檢討。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Edurant<sup>®</sup> 之主成分為 rilpivirine，是一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs)，依民國 101 年 9 月 12 日衛生署食品藥物管理局書函，核定之適應症為「適用於與其它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 之成人患者」。

Rilpivirine 的 ATC 分類碼為 J05AG05，屬 anti-infectives for systemic use/antivirals for systemic use/ direct acting antivirals/ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors 類別。ATC 分類同屬 J05AG 者尚有其他 4 種成分：nevirapine (J05AG01)、delavirdine (J05AG02)、efavirenz (J05AG03)、etravirine (J05AG04) [6]。經查詢衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁[7]未註銷單方品項，nevirapine 有 2 張藥品許可證，皆屬於健保局代辦疾病管制局後天免疫缺乏症候群治療之藥品（請參見附錄表一[8]），其中錠劑適應症為「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。」；efavirenz 有 7 張藥品許可證，適應症為「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」，其中有 4 品項屬於健保局代辦疾病管制

<sup>b</sup> Combivir<sup>®</sup> is a fixed dose combination of lamivudine (3TC) and zidovudine (AZT or ZDV).

<sup>c</sup> Viread<sup>®</sup> is the brand name for Tenofovir disoproxil fumarate.

<sup>d</sup> Kivexa<sup>®</sup> is a fixed dose combination of lamivudine (3TC) and abacavir (ABC).

<sup>e</sup> Kaletra is a fixed dose combination of lopinavir (LPV) and ritonavir (r).

<sup>f</sup> Prezista<sup>®</sup> is the brand name for darunavir (DRV).

局後天免疫缺乏症候群治療之藥品；etravirine<sup>g</sup>有 1 張藥品許可證，主要「適用於曾有抗病毒藥物治療經驗」之成人患者，於我國列為第二線 ART 藥品；delavirdine 未在我國上市。

基於 rilpivirine 與 efavirenz 有 48 週療程、背景治療與我國相近之平行分組設計、直接比較的隨機對照臨床試驗[9]，且 rilpivirine 與 efavirenz 的 ATC 分類碼屬於同類別，皆可與其他抗反轉錄病毒藥物合併做為 HIV-1 感染病人的初次治療，因此本中心建議以 efavirenz 作為療效參考品。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 PubMed 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（加拿大）	民國 101 年 2 月 15 日建議收載。
PBAC（澳洲）	民國 100 年 11 月建議收載。
NICE（英國）	至民國 101 年 10 月 30 日止查無資料。
SMC（蘇格蘭）	民國 101 年 1 月 13 日建議收載。
其他	PubMed 搜尋結果與廠商申請資料

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

#### （一）CADTH（加拿大）[10]

加拿大衛生部(Health Canada) 針對 Edurant™ (rilpivirine) 的核可適應症<sup>h</sup>為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於之前未接受過抗反轉錄病毒治療的人體免疫缺乏病毒第一型感染之成人」[11]，藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 基於兩項 rilpivirine 合併其他 ART 藥品比較 efavirenz 合併其他 ART 藥品的不劣性、雙盲、隨機對照臨床試驗 (randomized controlled trials, RCTs) 在第 48 週的結果，以及考量 rilpivirine 合併 tenofovir/emtricitabine 的每日

<sup>g</sup> Etravirine 我國核可適應症「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 NNTRI 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」[7]

<sup>h</sup> Edurant™(rilpivirine), in combination with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-naïve adult patients.

成本接近於 efavirenz/tenofovir/emtricitabine，委員會在 2012 年 2 月 15 日公佈共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 結果，建議收載 rilpivirine。以下說明委員會採用的兩項 RCTs[10]。

ECHO (n=690) 和 THRIVE (n=678) 試驗皆是依據基線點病毒量分層隨機分派 ( $\leq 100,000$  copies/mL、 $> 100,000$  copies/mL 且  $\leq 500,000$  copies/mL、 $> 500,000$  copies/mL)，為期 96 週的 RCTs。兩試驗納入的病人群皆為 HIV-1 感染且病毒量不少於 5,000 copies/mL 的成人，這些病人未接受過 ART 治療，篩選時對背景處方具感受性，且沒有 NNRTI 抗藥性相關的突變，並排除懷孕婦女。ECHO 試驗的背景處方是 tenofovir disoproxil fumarate (300 mg/day) 合併 emtricitabine (200 mg/day)；THRIVE 試驗的背景處方是由醫師自下列 3 種處方中決定 1 種：abacavir (600 mg/day) 合併 lamivudine (300 mg/day)、zidovudine (300 mg/day) 合併 lamivudine (300 mg/day)、或 tenofovir disoproxil fumarate (300 mg/day) 合併 emtricitabine (200 mg/day)。

兩項試驗退出治療的比率大約是 15%，各試驗中的兩組退出率也相近，但是 rilpivirine 組退出的原因主要是因為對病毒的治療失敗，而 efavirenz 組主要是因為不良事件退出治療。

委員會關心的療效指標包括存活率、生活品質、檢測不到病毒量的病人比率、病毒治療失敗率、病毒抗性 (viral resistance)、不良事件和嚴重不良事件。兩項 RCTs 的主要療效指標是在 48 週時病人檢測不到病毒量 ( $< 50$  copies/mL) 的人數比率，主要療效指標的不劣性臨界值預設為 12%；提早中斷治療的病人或是連續兩次檢測結果顯示病毒量  $\geq 50$  copies/mL 的病人，即被視為無法達到主要療效指標。兩項試驗的生活品質皆是以第 2 版簡式生活品質 36 題問卷 (36-item Short Form Health Survey, SF-36v2) 評估。各項指標結果羅列於下：

- 1). 死亡率指標顯示 48 週時 ECHO 試驗無人死亡；THRIVE 試驗 rilpivirine 組有 1 人死亡，efavirenz 組有 3 人死亡。
- 2). 48 週時檢測不到病毒量的人數比率顯示，在 ECHO 試驗 rilpivirine 組的比率接近於 efavirenz 組，依序為 82.9% 和 82.8%；在 THRIVE 試驗 rilpivirine 組略多於 efavirenz 組，依序為 85.6% 和 81.7%。兩項試驗無論是以意圖治療分析法 (intention-to-treat analysis, ITT) 或是實際接受治療分析法 (per-protocol analysis, PP)，皆達到事前計畫的不劣性標準，在 96 週也有類似的結果。
- 3). 病毒治療失敗率指標，ECHO 試驗 rilpivirine 組在 48 週和 96 週的結果皆顯著高於 efavirenz 組，依序為 11.0% 比 4.4% (48 週) 和 13.0% 比 4.7% (96 週)。特別在基線點病毒量大於 100,000 copies/mL 的次族群，治療之間的差異最大。

- 4). 病毒抗藥性部分，rilpivirine 組發生病毒治療失敗的病人也對 rilpivirine 有抗藥性，並有高比率對其他 NNRTIs 有交互抗藥性 (cross-resistance)，包括對 efavirenz 有抗藥性的比率約為 82% 至 100%，對 etravirine 有抗藥性的比率約為 89% 至 91%，對 nevirapine 有抗藥性的比率約為 44% 至 80%。相反的，efavirenz 組沒有病人發生病毒治療失敗同時也對 efavirenz 有抗藥性、或對 rilpivirine 或 etravirine 有抗藥性，雖然對 efavirenz 有抗藥性的病人百分百對 nevirapine 有交互抗藥性。
- 5). 生活品質部分，在 48 週時 rilpivirine 組和 efavirenz 組以 SF-36v2 測量的結果沒有統計上顯著差異。
- 6). Rilpivirine 組和 efavirenz 組的嚴重不良事件和整體不良事件發生率相近。ECHO 和 THRIVE 各別試驗中，rilpivirine 組病人自述起皮疹 (rash) 的比率皆低於 efavirenz 組，依序為 7% 比 12%、4% 比 14%；rilpivirine 組精神相關事件在 ECHO 試驗中比 efavirenz 組低，依序為 23% 比 33%，在 THRIVE 試驗兩組發生率一樣 (25%)。ECHO 和 THRIVE 各別試驗中，rilpivirine 組在神經系統障礙的發生率比 efavirenz 組低，兩試驗依序為 27% 比 43%、35% 比 51%，主要原因是 rilpivirine 組發生頭暈 (dizziness) 的比率較低。

共同藥物審查徵詢兩病友團體對 rilpivirine 治療意見，意見總結如下：1. 強調就當前治療下需要有較低副作用的治療可選擇，特別是因為精神相關副作用或某些婦女因為肝臟問題而不能使用 efavirenz 或 nevirapine 治療的病人。2. Rilpivirine 一天只要服用一次，而且藥錠比較小顆，特別適合不曾使用複雜療程的初次治療病人。

## (二)PBAC (澳洲) [12]

Rilpivirine 在 2011 年 12 月 23 日取得澳洲國家藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 上市許可，其核可適應症<sup>i</sup>為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於之前未接受過抗反轉錄病毒治療的人體免疫缺乏病毒第一型感染之成人，且準備治療基準點的病毒量小於或等於 100,000 copies/mL」。廠商希望透過高度專業化藥品計劃 (Highly Specialized Drugs Program, HSDP) 取得授權 (Authority Required) 的給付方式，申請健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 收載 rilpivirine 用於合併其他抗反轉錄病毒藥物，首次和繼續治療有人體免疫缺乏病毒第一型感染、CD4 細胞數低於 500 cells/mm<sup>3</sup> 或已表現 HIV 症狀的病人。PBAC 基於與 efavirenz 比較的臨床效果，以及成本最小

<sup>i</sup> In combination with other antiretroviral medicinal products, for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment naïve adult patients with viral load less than or equal to 100,000 copies/mL at baseline.

化 (cost-minimisation) 原則，在 2011 年 11 月建議收載 rilpivirine 於國家衛生法案第 100 條款 (section 100) 下的 HSDP，首次給付適應症<sup>j</sup>為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療 CD4 細胞數低於 500 cells/mm<sup>3</sup> 的 HIV 感染病人或已表現 HIV 症狀的病人」，繼續給付適應症<sup>k</sup>為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療先前已經接受 PBS 補助的 HIV 感染病人」。

廠商申請書援用 3 項隨機、雙盲、雙虛擬 (double-dummy) 的 RCTs (即 ECHO、THRIVE、和 C204 試驗)，以及 1 項統合 rilpivirine 比較 efavirenz 用在沒有治療經驗的 HIV 感染病人之臨床試驗結果。ECHO 和 THRIVE 試驗即前章節加拿大 CDR 報告引用之 RCTs。C204 試驗是劑量探索 (dose-finding)、開放式標籤 (open label) 的臨床試驗，比較 rilpivirine 25 mg/day、75 mg/day 和 150 mg/day 與 efavirenz 600 mg/day，採用用藥治療後到喪失病毒反應所需時間 (time to loss of virologic response) 分析方式，主要療效指標是在第 48 週時評估病人血漿病毒量小於 50 copies/mL 的人數比率。以下摘錄 PBAC 報告中有關研究結果的部分：

- 1). 由下表可見主要療效指標，統合 ECHO 和 THRIVE 試驗的結果顯示 rilpivirine 組和 efavirenz 組在第 48 週仍有多數病人維持病毒性反應 (virological responders, 指病毒量小於 50 copies/mL)，所佔比率依序為 84.3% 和 82.3%。各別 ECHO 和 THRIVE 試驗中，rilpivirine 組和 efavirenz 組間反應率的差異達到臨床試驗事前計畫訂定的不劣性標準。

表三 PBAC 彙整各研究之病毒性反應比率

	Rilpivirine n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Difference (95% CI) <sup>¶</sup>	
			unadjusted	adjusted <sup>&amp;</sup>
Week 48				
ECHO	287/346 (82.9%)	285/344 (82.8%)	0.1 (-5.5~5.7)	-0.4 (-5.9~5.2)
THRIVE	291/340 (85.6%)	276/338 (81.7%)	3.9 (-1.6~9.5)	3.5 (-1.7~8.8)
Pooled <sup>¥</sup>	578/686 (84.3%)	561/682 (82.3%)	2.0 (-2.0~6.0)	1.6 (-2.2~5.3)
C204	74/93 (79.6%)	72/89 (80.9%)	NR	-0.9 (-11.9~10.1)
Week 96				
ECHO	263/346 (76.0%)	271/344 (78.8%)	NR	-3.2 (-9.4~3.1)
THRIVE	269/340 (79.1%)	258/338 (76.3%)	NR	2.4 (-3.6~8.4)
Pooled <sup>¥</sup>	532/686 (77.6%)	529/682 (77.6%)	0.0 (-4.4~4.4)	-0.4 (-4.6~3.8)
C204	71/93 (76.3%)	63/89 (70.8%)	NR	5.8 (-6.9~18.5)

NR = not reported; CI = confidence interval.

<sup>¶</sup> For ECHO and THRIVE studies, CIs were calculated using the normal approximation of the binomial distribution method.

<sup>&</sup> Difference in response rates predicted by logistic regression model adjusted for factors including treatment, baseline viral load (continuous variable), background regimen (for trial THRIVE and the pooled analysis only) and trial (for pooled analysis only).

<sup>j</sup> Initial treatment of HIV infection in combination with other antiretroviral agents in a patient with a CD4 count of less than 500 per cubic millimetre or symptomatic HIV disease.

<sup>k</sup> Continuing treatment of HIV infection in combination with other antiretroviral agents where the patient has previously received PBS-subsidised therapy for HIV infection.

‡ The pooled analysis was for the ECHO and THRIVE trial.

- 2). 若依據 ECHO 和 THRIVE 試驗在基線點的病毒量進行次族群分析，結果顯示 rilpivirine 組對於病毒量  $\leq 100,000$  copies/mL 的次族群比 efavirenz 組有較多的病人維持病毒反應率，然而大於 100,000 copies/mL 以上的次族群卻有相反的結果，呈現 efavirenz 組比較 rilpivirine 組有較多病人維持反應率。

表四 ECHO 和 THRIVE 試驗統合後，依基線病毒量分群之次族群分析分析結果

Baseline viral load category (copies/ $\mu$ L)	Week 48		Week 96	
	Rilpivirine n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	Rilpivirine n/N (%)	Efavirenz n/N (%)
$\leq 100,000$	332/368 (90.2%)	276/330 (83.6%)	309/368 (84.0%)	263/329 (79.9%)
$>100,000 - \leq 500,000$	198/249 (79.5%)	223/270 (82.6%)	178/249 (71.5%)	205/270 (75.9%)
$>500,000$	48/69 (69.6%)	62/82 (75.6%)	45/69 (65.2%)	61/83 (73.5%)

- 3). 第 48 週時，ECHO 和 THRIVE 試驗的統合分析顯示 rilpivirine 組和 efavirenz 組各有 12.8% 和 9.1% 的病人發生病毒治療失敗，風險差值 (risk difference) 為 3.7% (95% CI: 0.4%~7.0%)；rilpivirine 組比較 efavirenz 組有比較多的病人因為病毒治療失敗而中斷治療，比率依序為 4.7% 和 1.8%，風險差值為 2.9% (95% CI: 1.0%~4.8%)。
- 4). ECHO 和 THRIVE 試驗中 rilpivirine 組和 efavirenz 組各有相近的病人發展出反轉錄酶 (reverse transcriptase, RT) 抗藥性相關突變的比率，於 96 週在 rilpivirine 組和 efavirenz 組的比率依序為 80% (69/86) 和 86% (36/42)。對 rilpivirine 有抗藥性表現的病毒治療失敗顯現超過 1 個位置的突變 (典型突變點在 K103N 和 M184I)，並造成對 efavirenz、etravirine 的交互抗藥性，少數對 nevirapine 也會有交互抗藥性。對 efavirenz 有抗藥性表現者 (典型突變點在 K103N 和 M184V)，對 nevirapine 有高度交互抗藥性，但仍對 etravirine 和 rilpivirine 保有感受性 (susceptibility)。
- 5). 分析第 96 週之 81 位 rilpivirine 組病毒治療失敗中 35 位 (43.2%) 有抗藥性資料的病人，顯示在治療失敗時對 rilpivirine 呈現抗藥性表現型 (phenotypic resistance) 者，對 efavirenz、etravirine、nevirapine 具有交互抗藥性的比率依序為 85.7% (30/35)、91.4% (32/35)、45.7% (16/35)。41 位 efavirenz 組病毒治療失敗中 17 位 (41.5%) 有抗藥性資料的病人，顯示在治療失敗時對 efavirenz 呈現抗藥性表現型者，對 efavirenz、etravirine、nevirapine 有交互抗藥性的比率依序為 0%、5.9% (1/17)、88.2% (15/35)。對 rilpivirine 治療呈現病毒失敗者比較 efavirenz 治療，呈現較多的比率對 emtricitabine 和 lamivudine 有抗藥性。rilpivirine 組和 efavirenz 組治療失敗者仍有超過 90% 的病人對 tenofovir、abacavir、和 zidovudine 有感受性。

- 6). 96 週統合結果顯示兩組有相近的不良事件和嚴重不良事件發生率，然而 efavirenz 組比較 rilpivirine 組有較多病人因為不良事件永久中斷治療，依序為 8.5% 比 4.1%，風險比為 0.48（95% CI: 0.31~0.74）。Rilpivirine 組比 efavirenz 組較少發生皮膚不良事件（皮疹）、神經精神方面事件、神經系統事件。

總結上述試驗結果，PBAC 委員會認為廠商宣稱 rilpivirine 的療效和安全性不劣於 efavirenz 是合理的，惟應注意 rilpivirine 比較 efavirenz 有較多的病毒治療失敗率，efavirenz 則比 rilpivirine 有較多的治療相關不良事件。

### (三)NICE（英國）

至民國 101 年 10 月 30 日止，於英國國立健康及臨床卓越研究院（National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）公開網站查無 rilpivirine 資料。

### (四)其他醫療科技評估組織

#### 1. SMC（蘇格蘭）[13]

Edurant<sup>®</sup>（rilpivirine）在蘇格蘭的核可適應症<sup>1</sup>為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於之前未接受過抗反轉錄病毒治療的人體免疫缺乏病毒第一型感染之成人，且其 HIV-1 RNA 病毒量小於或等於 100,000 copies/mL」。蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）基於兩項第三期、比較性、多中心臨床試驗結果，顯示 rilpivirine 用在沒有抗反轉錄病毒治療經驗的病人能在病毒的反應上不劣於另一 NNRTI 藥品，而於 2012 年 1 月 13 日建議 Edurant<sup>®</sup> 在蘇格蘭國民保健服務內使用。以下摘錄療效與安全性相關考量：

- 1). SMC 採用的兩項 RCTs 研究與加拿大 CDR 和澳洲 PBAC 相同。如前所述無論 ECHO、THRIVE 試驗或兩項試驗的統合分析，第 48 週時皆顯示 rilpivirine 組比 efavirenz 組達到不劣性的標準；統合分析也顯示 rilpivirine 組對於病毒量  $\leq 100,000$  copies/mL 的次族群顯著比 efavirenz 組有較高的病毒性反應率，兩組差值為 6.6%（95% CI: 1.6%~11.5%），然而次族群分析的統計檢定力可能不夠充足。
- 2). 第 48 週的 CD4 細胞數改變量在各試驗兩組間相近，ECHO 試驗的 rilpivirine 組和 efavirenz 組依序為 196 cells/mm<sup>3</sup> 和 182 cells/mm<sup>3</sup>，THRIVE 試驗的 rilpivirine 組和 efavirenz 組依序為 189 cells/mm<sup>3</sup> 和 171 cells/mm<sup>3</sup>。

<sup>1</sup> In combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV 1) infection in antiretroviral treatment naïve adult patients with a viral load  $\leq 100,000$  HIV 1 RNA copies/ml.

- 3). 服藥配合度 (adherence) 是以服藥配合度自陳量表修訂版 (Modified Medication Adherence Self-Report Inventory) 評估, 結果顯示 ECHO 試驗中有反應的 rilpivirine 組和 efavirenz 組病人中, 配合度大於 95% 的比率依序為 86% (236/275) 和 87% (229/262); THRIVE 試驗兩組依序為 89% (243/272) 和 90% (206/230)。
- 4). 第 48 週病毒治療失敗率, 在 ECHO 試驗中 rilpivirine 組比 efavirenz 組有較多病人治療失敗, 兩組比率依序為 11% (38/346) 比 4.4% (15/344); THRIVE 試驗為 7.1% (24/340) 和 5.3% (18/338)。第 96 週統合分析結果顯示兩組失敗率依序為 12% (79/686) 比 5.9% (40/682)。
- 5). Rilpivirine 組比較 efavirenz 組有較少的病人因不良事件中斷治療, ECHO 試驗的 rilpivirine 組和 efavirenz 組比率依次為 2.3% 比 7.8%; THRIVE 試驗依次為 4.4% 比 7.4%。嚴重程度至少第 2 級的治療相關不良事件包括失眠、頭痛、噁心、頭暈、和皮疹。Rilpivirine 組任何嚴重等級的神經系統不良事件顯著比 efavirenz 組少, ECHO 試驗兩組依次為 16% (55/346) 比 37% (126/344), p 值小於 0.0001; THRIVE 試驗依次為 18% (62/340) 比 39% (132/338), p 值小於 0.0001。ECHO 試驗中 rilpivirine 組任何嚴重等級的精神方面不良事件顯著比 efavirenz 組少, 兩組依次為 15% (50/346) 比 25% (86/344), p 值為 0.0006; THRIVE 試驗中 rilpivirine 組比較 efavirenz 組有較少趨勢, 依次為 15% (52/340) 比 20% (69/338), p 值為 0.09。ECHO 試驗中與治療相關任何嚴重度的皮疹顯示 rilpivirine 組比 efavirenz 組有較少趨勢, 依序為 3.5% (12/346) 比 15% (50/344), p 值小於 0.0001; THRIVE 試驗依序為 2.6% (9/340) 比 13% (43/338), p 值小於 0.0001; 大部分皮疹嚴重度為第 1 級和第 2 級; rilpivirine 組有 1 位因皮疹中斷治療, efavirenz 組有 8 人退出治療。
- 6). ECHO 和 THRIVE 試驗 rilpivirine 組病人顯現輕微的自基線點減少低密度脂蛋白膽固醇和三酸甘油酯, efavirenz 組則輕微增加。整體膽固醇部分, rilpivirine 組比 efavirenz 組有輕微增加的趨勢。可能與治療相關的心律傳導異常或節律異常發生率在兩組皆低, THRIVE 試驗 rilpivirine 組有 1 位病人因第 3 級 QT 波延長 (QT prolongation) 中斷治療。總體有 5 位病人死亡, 評估沒有任何死亡案件與治療相關。

## (五)其他

本報告用於搜尋 PubMed 電子文獻資料庫之方法說明如下：

### 1. 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件, 即搜尋符合本次申請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：treatment-naive HIV-1-infected patients 排除條件：無
Intervention	Rilpivirine 25 mg/day
Comparator	未設限
Outcome	Confirmed response；safety
Study design	Randomized controlled trial

## 2. 搜尋策略與結果

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於民國 101 年 10 月 25 日，以 (rilpivirine) 做為關鍵字進行搜尋，共獲得 18 篇文獻，排除標題與摘要不符合 PICOS 的文獻，剩餘文獻包含 3 項隨機對照臨床試驗 (RCTs)，即 1 項第 IIb 期臨床試驗 C204[14]、2 項第 III 期臨床試驗 ECHO[15] 和 THRIVE[9] 的相關研究報告 (含統合 ECHO 與 THRIVE 結果的研究[16])。搜尋策略與文獻排除原因請見附錄表二至表三。

C204 試驗、ECHO 試驗、THRIVE 試驗與 CADTH、PBAC 和 SMC 報告用以佐證之 RCTs 相同，亦與廠商申請書用以佐證之附件資料相同，以下僅就前述章節不足處製表補充。

三項 RCTs 皆為 rilpivirine 比較 efavirenz 治療 96 週的多國多中心臨床試驗；C204 試驗亞洲人比率佔約 18%，包含泰國與中國[14]；ECHO 試驗亞洲人比率佔約 10% 至 14%，包含台灣和泰國[15]；THRIVE 試驗亞洲人比率佔約 13% 至 14%，包含中國和泰國[9]。主要療效指標皆是病人在第 48 週時確實證明病毒量低於 50 copies/mL 的比率，評估根據用藥治療後喪失病毒反應所需的時間 (time to loss of virological response algorithm, TLOVR) 方式分析意圖治療的族群[9, 14-16]。惟雖然 ECHO 試驗納入少部分台灣病人，但 ECHO 試驗的背景治療處方是 tenofovir disoproxil fumarate (300 mg/day) 合併 emtricitabine (200 mg/day)，並非我國衛生署公告的抗人類免疫缺乏病毒藥品第一線處方；THRIVE 試驗的背景處方是由醫師自下列 3 種處方中決定 1 種，依據 CADTH CDR 報告[10]說明 3 種處方的劑量依序如下：abacavir (600 mg/day) 合併 lamivudine (300 mg/day)、zidovudine (300 mg/day) 合併 lamivudine (300 mg/day)、或 tenofovir disoproxil fumarate (300 mg/day) 合併 emtricitabine (200 mg/day)，其中 zidovudine/lamivudine 在我國的複方產品為 Combivir<sup>®</sup> (含量為 zidovudine 300 mg/lamivudine 150 mg)，abacavir/lamivudine 我國複方產品為 Kivexa<sup>®</sup> (含量為 abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg)，皆為我國衛生署公告的抗人類免疫缺乏病毒藥品第一線處方，惟

zidovudine/lamivudine 劑量可能互有差異 (THRIVE 試驗文獻 [9, 16] 與 ClinicalTrials.gov [17] 未查得臨床試驗詳細處方劑量); 使用 zidovudine/lamivudine 處方者約佔 THRIVE 試驗病人群的 30%, 使用 abacavir/lamivudine 處方者約佔 THRIVE 試驗病人群的 10% [16]。

RCTs 病人的納入與排除標準請參看表五; 各試驗基線點病人特徵請見表六; 各試驗中斷治療人數與主要原因請見表七 [9, 14-19]。

各項 RCTs 的主要療效指標 (確證病毒量低於 50 copies/mL 的比率) 在第 48 週與第 96 週的結果請參見 PBAC 章節表三 [12] 與本報告表八 [9, 12, 15, 16]; 48 週時確證病毒量低於 50 copies/mL 的比率, 顯示在 ECHO 試驗 rilpivirine 組的比率接近於 efavirenz 組, 依序為 82.9% 和 82.8%, 兩組差 0.1% (95% CI: -5.5~5.7); 在 THRIVE 試驗 rilpivirine 組略多於 efavirenz 組, 依序為 85.6% 和 81.7%, 兩組差 3.9% (95% CI: -1.6~9.5); 兩項試驗皆達到 RCTs 事前計畫訂定的不劣性標準 (12%) [9, 15]。就事前規劃的次族群分析顯示, rilpivirine 組對於基線點病毒量  $\leq 100,000$  copies/mL 的次族群比 efavirenz 組有較多的病人維持病毒性反應, ECHO 和 THRIVE 各別試驗反應率依次為 90% 比 83%、91% 比 84%; 然而若統合 ECHO 和 THRIVE 試驗結果, 則觀察到 efavirenz 組基線點病毒量  $> 100,000$  copies/mL 次族群的治療反應率高於 rilpivirine 組, 請參見 PBAC 章節表四 [12] 與本報告表九 [9, 12, 15, 16]。

病毒性失敗率請見表十, ECHO 和 THRIVE 試驗顯示雖然 rilpivirine 25 mg/day 組不劣於 efavirenz 600 mg 組, 但是 rilpivirine 25 mg/day 組無論是病毒量從未抑制到 50 copies/mL 以下 (never suppressed) 或是連續兩次病毒量低於 50 copies/mL 後有兩次連續高於 (含) 50 copies/mL (rebounder) 的比率, 均有高於 efavirenz 600 mg 組的趨勢 [9, 14-16, 20, 21]。

就第 48 週 ITT-TLOVR 分析結果, ECHO 和 THRIVE 試驗治療失敗時, 顯示 rilpivirine 組和 efavirenz 組有抗藥性檢測結果的病人中出現 NNRTIs 或 NtRTIs 抗藥性相關突變點的比率各佔 64.2% 與 60.7%; 48 週後至 96 週間, 出現 NNRTIs 或 NtRTIs 抗藥性相關突變點的比率各佔 38.9% 和 42.9% (請參見表九) [9, 14, 15, 20, 21] [16]。

在 48 週時 ECHO 試驗 efavirenz 組有 1 人死亡, THRIVE 試驗 rilpivirine 組有 1 人死亡, efavirenz 組有 3 人死亡, 以上經評估與治療無關; 至 96 週累積 rilpivirine 組 1 人死亡, efavirenz 組 6 人死亡。第 2 級至第 4 級常見治療相關不良事件請參見表十一, rilpivirine 組顯著比 efavirenz 組較少發生皮疹 [9, 14-16]。

#### 四、療效評估結論

1. 基於 rilpivirine 與 efavirenz 有 48 週療程、直接比較的隨機對照臨床試驗，且 rilpivirine 與 efavirenz 的 ATC 分類碼屬於同類別，皆可與其他抗反轉錄病毒藥物合併做為 HIV-1 感染病人的初次治療，因此本中心建議以 efavirenz 作為療效參考品。
2. 加拿大藥物專家委員會在 2012 年 2 月 15 日公佈共同藥物審查結果，建議收載 rilpivirine 做為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於之前未接受過抗反轉錄病毒治療的人體免疫缺乏病毒第一型感染之成人」。
3. PBAC 在 2011 年 11 月建議收載 rilpivirine 於國家衛生法案第 100 條款 (section 100) 下的高度專業化藥品計劃 (HSDP)，首次給付適應症為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療 CD4 細胞數低於 500 cells/mm<sup>3</sup> 的 HIV 感染病人或已表現 HIV 症狀的病人」，繼續給付適應症為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療先前已經接受 PBS 補助的 HIV 感染病人」。
4. 至民國 101 年 10 月 30 日止，於英國國 NICE 公開網站查無 rilpivirine 資料。蘇格蘭 SMC 於 2012 年 1 月 13 日建議 rilpivirine 做為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於之前未接受過抗反轉錄病毒治療的人體免疫缺乏病毒第一型感染之成人，且其 HIV-1 RNA 病毒量小於或等於 100,000 copies/mL」。
5. CADTH、PBAC、SMC 皆是以 2 項 rilpivirine 比較 efavirenz 的第 3 期不劣性比較隨機對照臨床試驗 (ECHO 和 THRIVE) 在病毒治療反應與安全性相關結果作為決策依據。ECHO 和 THRIVE 試驗皆是依據病毒量分層隨機分派 ( $\leq 100,000$  copies/mL、 $> 100,000$  copies/mL 且  $\leq 500,000$  copies/mL、 $> 500,000$  copies/mL)，為期 96 週的 RCTs，主要療效指標是在第 48 週時確證病毒量低於 50 copies/mL 的病人比率。兩試驗納入的病人群皆為 HIV-1 感染且病毒量不少於 5,000 copies/mL 的成人，這些病人未接受過 ART 治療，篩選時對背景處方具感受性，且沒有 NNRTI 抗藥性相關的突變，並排除懷孕婦女。ECHO 試驗的背景處方是 tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine；THRIVE 試驗的背景處方是由醫師自下列 3 種處方中決定 1 種：abacavir/lamivudine、zidovudine/lamivudine、或 tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine。
6. 48 週時顯示在 ECHO 試驗 rilpivirine 組確證病毒量低於 50 copies/mL 的病人比率與 efavirenz 組相近，依序為 82.9% 和 82.8%，兩組差 0.1% (95% CI: -5.5~5.7)；在 THRIVE 試驗 rilpivirine 組病人比率略高於 efavirenz 組，依序為 85.6% 和 81.7%，兩組差 3.9% (95% CI: -1.6~9.5)；兩項試驗無論是以 ITT 或 PP 分析法，皆達到事前計畫訂定的不劣性標準 (12%)。就事前規劃的次族群分析顯示，rilpivirine 組對於基線點病毒量  $\leq 100,000$  copies/mL 的次族群比 efavirenz 組有較多的病人維持病毒性反應，ECHO 和 THRIVE 各別試驗反應率依次為 90% 比 83%、91% 比 84%。
7. ECHO 試驗中，rilpivirine 組比較 efavirenz 組有較高的病人比率出現病毒治療失敗，依序為 11.0% 比 4.4%；針對抗藥性檢測結果分析，rilpivirine 組也

比 efavirenz 組有較高比率在治療失敗時顯示有抗藥性，依序為 11.6% 比 3.8%。THRIVE 試驗中，rilpivirine 組比較 efavirenz 組有較高病人比率出現病毒治療失敗，依序為 7.1% 比 5.3%；針對抗藥性檢測結果分析，rilpivirine 組也比 efavirenz 組有較高比率在治療失敗時顯示有抗藥性，依序為 6.5% 比 4.4%。

8. Rilpivirine 組和 efavirenz 組的嚴重不良事件和整體不良事件發生率相近。兩項試驗退出治療的比率大約是 13% 至 17%，rilpivirine 組退出的主要原因是因為病毒治療失敗，而 efavirenz 組退出的主要理由為不良事件。Rilpivirine 組任何嚴重等級的神經系統不良事件顯著比 efavirenz 組少，ECHO 試驗兩組依次為 16% 比 37%；THRIVE 試驗依次為 18% 比 39%。ECHO 試驗中 rilpivirine 組任何嚴重等級的精神方面不良事件顯著比 efavirenz 組少，兩組依次為 15% 比 25%；THRIVE 試驗中 rilpivirine 組比較 efavirenz 組有較少趨勢，依次為 15% 比 20%。ECHO 和 THRIVE 各別試驗中，rilpivirine 組病人自述第 2 級至第 4 級嚴重程度起疹的比率皆顯著低於 efavirenz 組，依序為 2% 比 8%、<1% 比 9%；至少 2 級以上嚴重程度的常見治療相關不良事件包括失眠、頭痛、噁心、頭暈、異常作夢、和皮疹。

表五 各研究之研究設計、病人納入與排除標準

Study	Design	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Concomitant medication
ECHO	phase 3, randomized (stratified by screening viral load), double-blind, double-dummy, active-controlled trial (112 centres, 21 countries)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patient aged <math>\geq</math> 18 years</li> <li>▪ Patient with documented HIV-1 infection</li> <li>▪ Patient has never been treated with a therapeutic HIV vaccine or an ARV drug prior to screening</li> <li>▪ Patient's HIV-1 plasma viral load at screening is <math>&gt;</math> 5,000 HIV-1 RNA copies/mL (assayed by RNA PCR standard specimen procedure)</li> <li>▪ Patient's virus is sensitive to TDF and FTC</li> <li>▪ Patient agrees not to start ART (antiretroviral treatment) before the baseline visit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Previous use of ANY ARV drug for ANY length of time</li> <li>▪ Any documented evidence of NNRTI resistance associated mutations in patient's HIV</li> <li>▪ Category C AIDS defining illness, except: stable Kaposi Sarcoma, wasting syndrome if not progressive</li> <li>▪ Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) that is considered not cured</li> <li>▪ Active TB</li> <li>▪ Allergy or hypersensitivity to study or background ARTs</li> <li>▪ Specific grade 3 or 4 toxicity</li> <li>▪ Kidney impairment: calculated creatinine clearance <math>&lt;</math>50 ml/min</li> </ul>	Disallowed drugs included those which could reduce exposure to rilpivirine (ie, potent cytochrome 3A4-inducers and proton-pump inhibitors); drugs disallowed for efavirenz or tenofovir-disoproxil-fumarate and emtricitabine, as per the package inserts; any anti-HIV treatment other than drugs used in our trial; and all investigational drugs. Antacids (given $^3$ 2 h before or $^3$ 4 h after rilpivirine) and histamine H2-receptor antagonists (given $^3$ 12 h before or $^3$ 4 h after rilpivirine) were permitted. Switches of N(t)RTIs were only allowed if there was N(t)RTI intolerance, and in accordance with the drug susceptibility profile.
THRIVE	96-week, phase 3, randomized (stratified by background regimen and screening viral load),	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patient aged <math>\geq</math> 18 years</li> <li>▪ Patient with documented HIV-1 infection</li> <li>▪ Patient has never been treated with a therapeutic HIV vaccine or an ARV drug prior to screening</li> <li>▪ Patient's HIV-1 plasma viral load at screening is <math>&gt;</math> 5,000 HIV-1 RNA copies/mL (assayed by</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Previous use of ANY ARV drug for ANY length of time</li> <li>▪ Any documented evidence of NNRTI resistance associated mutations in patient's HIV</li> <li>▪ Category C AIDS defining illness, except, Stable Kaposi Sarcoma Wasting</li> </ul>	Disallowed drugs were all investigational drugs, drugs that could reduce rilpivirine exposure (eg, those with a potent cytochrome 3A4-inducing effect or proton-pump inhibitors), drugs disallowed for efavirenz or the background regimen (as per the package inserts) and any anti-HIV therapy other than those used in the trial. Antacids ( $\geq$ 2 h before or $\geq$ 4 h

Study	Design	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Concomitant medication
	double-blind, double-dummy, non-inferiority trial (98 centres across 21 countries)	<p>RNA PCR standard specimen procedure)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patient's virus is sensitive to the 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors chosen for treatment</li> <li>▪ Patient agrees not to start ART before the baseline visit</li> <li>▪ Patient is HLA-B*5701 negative in case abacavir is included in the patient's treatment regimen.</li> </ul>	<p>syndrome if not progressive</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) that is considered not cured</li> <li>▪ Active TB</li> <li>▪ Allergy or hypersensitivity to study or background ARTs</li> <li>▪ Specific grade 3 or 4 toxicity</li> <li>▪ Kidney impairment: calculated creatinine clearance &lt;50 ml/min</li> </ul>	<p>after) and histamine H2-receptor antagonists (≥12 h before or ≥4 h after) after rilpivirine were allowed. Switches between N(t)RTIs were allowed only if intolerance occurred and were guided by resistance testing.</p>
C204	96-week, randomized (region and N[t]RTI background), dose-ranging, blinded once-daily TMC278, open-label active control, Phase IIb randomized trial (54 centres across 14 countries)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patient aged ≥ 18 years</li> <li>▪ never previously treated with an ARV drug or therapeutic HIV-1 vaccine [or received ≤ 2 weeks' treatment with a NRTI and/or protease inhibitor]</li> <li>▪ genotypic sensitivity to the selected NRTIs</li> <li>▪ plasma viral load &gt; 5000 copies/ml.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ any currently active AIDS-defining illness</li> <li>▪ prior use of NNRTIs or</li> <li>▪ documented genotypic evidence of NNRTI resistance.</li> </ul>	<p>Other NNRTIs, PIs, fusion inhibitors, cytochrome P450 3A4 substrates/inducers/inhibitors, and immunomodulators were not allowed during the treatment period.</p>

表六 基線點病人特徵

Study	Group	No.	Median age (range), y	Female n(%)	Race, n/N(%)		Median viral load (range), log10 copies/mL	Viral load ≤100,000, copies/mL, n(%)	Median CD4 cell count (range), cells per µL	Co-infection, n/N(%)		Background regimen, n(%)		
					White	Asian				Hepatitis B	Hepatitis C	Tenofovir/emtricitabine	Zidovudine/lamivudine	Abacavir/lamivudine
ECHO	RPV 25 mg	346	36 (18-78)	78 (22.5)	214 (62)	33 (10)	5 (2-7)	181 (52.3)	240 (1-888)	11/341 (3.2)	8/332 (2.4)	346(100)	0	0
	EFV	344	36 (19-67)	69 (20.1)	206 (60)	48 (14)	5 (3-7)	163 (47.4)	257 (1-757)	19/342 (5.6)	11/332 (3.3)	344(100)	0	0
THRIVE	RPV 25 mg	340	36 (19-62)	90 (26.5)	206/338 (61%)	45/338 (13%)	5 (3-7)	187 (55.0)	263 (2-744)	12/338 (3.6)	18/336 (5.4)	204 (60)	101 (29.7)	35 (10.3)
	EFV	338	36 (19-69)	94 (27.8)	204/338 (60%)	49/338 (14%)	5 (3-7)	167 (49.4)	263 (1-1137)	13/336 (3.9)	20/333 (6.0)	202 (59.8)	103 (30.5)	33 (9.8)
Pooled results <sup>‡</sup>	RPV 25 mg	686	36 (18-78)	168 (24.5)	420 (61)	78 (11)	5 (2-7)	368 (53.6)	249 (1-888)	23 (3.4)	26 (3.8)	550(80)	101(14.7)	35(5.1)
	EFV	682	36 (19-69)	163 (23.9)	410 (60)	97 (14)	5 (3-7)	330 (48.4)	260 (1-1137)	32 (4.7)	31 (4.5)	546(80)	103(15.1)	33(4.8)
C204	RPV 25 mg	93	36 (19-67)	28 (30.1)	41 (44)	18 (19)	4.83 (3.5-6.7)	61 (65.6)	176 (8-516)	5 (5.4)	5 (5.4)			
	RPV 75 mg	95	36 (20-62)	31 (32.6)	41 (43)	16 (17)	4.86 (2.2-7.1)	59 (62.1)	216 (5-758)	1 (1.1)	7 (7.5)	24.50%	75.50%	0
	RPV 150 mg	91	35 (21-66)	33 (36.3)	40 (44)	20 (22)	4.85 (3.6-7.1)	58 (63.7)	196 (17-468)	1 (1.1)	8 (8.8)			
	EFV	89	35 (21-63)	29 (32.6)	42 (47)	13 (15)	4.88 (3.4-6.4)	56 (62.9)	207 (3-970)	4 (4.7)	5 (5.9)			

<sup>‡</sup> Pooled results from the ECHO and THRIVE trials.

Abbreviation: RPV, rilpivirine; EFV, efavirenz 600mg/day.

表七 48 週中斷治療總人數與主要原因

Study	Group	No.	Not completed, n(%)			
			Total	Adverse Event	Lost to Follow-up	Investigator-reported virological failure
ECHO	RPV 25 mg	346	50(14.5)	8(2.3)	5(1.4)	23(6.6)
	EFV	344	56(16.1)	28(8.1)	9(2.6)	6(1.7)
THRIVE	RPV 25 mg	340	44(12.9)	15(4.4)	10(2.9)	13(3.8)
	EFV	338	56(16.6)	25(7.4)	6(1.8)	8(2.4)
Pooled results <sup>‡</sup>	RPV 25 mg	686	94(13.7)	23(3.4)	15(2.2)	36(5.2)
	EFV	682	112(16.4)	53(7.8)	15(2.2)	14(2.1)
C204	RPV 25 mg	93	21(22.6) <sup>¶</sup>	9(9.7)	2(2.2)	5(5.4)
	RPV 75 mg	95	24(25.3) <sup>¶</sup>	11(11.6)	6(6.3)	3(3.2)
	RPV 150 mg	91	22(24.2) <sup>¶</sup>	13(14.3)	2(2.2)	1(1.1)
	EFV	89	24(27.0) <sup>¶</sup>	8(9.0)	2(2.2)	3(3.4)

<sup>‡</sup> Pooled results from the ECHO and THRIVE trials; <sup>¶</sup> At the time of the Week 96 analysis.

Abbreviation: RPV, rilpivirine; EFV, efavirenz 600mg/day.



表八 病毒性反應率與失敗率

Group	No.	48-week virological response		96-week virological response		48-week virologic failure		96-week virologic failure		
		<50 Copies/mL	Difference,%(95% CI)	<50 Copies/mL	Difference,%(95% CI)	Rebounder	Never suppressed	Rebounder	Never suppressed	
ECHO	RPV 25 mg	346	287(82.9)	0.1(-5.5~5.7)	NR	-3.2(-9.4~3.1)	16(4.6)	22(6.4)	NR	NR
	EFV	344	285(82.8)		NR		8(2.3)	7(2.0)	NR	NR
THRIVE	RPV 25 mg	340	291(85.6)	3.9(-1.6~9.5)	NR	2.4(-3.6~8.4)	8(2.4)	16(4.7)	NR	NR
	EFV	338	276(81.7)		NR		7(2.1)	11(3.3)	NR	NR
Pooled results <sup>‡</sup>	RPV 25 mg	686	578(84.3)	2.0(-2.0~6.0)	532(77.6)	-0.4(-4.6~3.8)	24(3.5)	38(5.5)	44(6.4)	35(5.1)
	EFV	682	561(82.3)		529(77.6)		15(2.2)	18(2.6)	27(4.0)	13(1.9)
C204	RPV 25 mg	93	74(79.6)	NR	71(76.3)	NR		9(9.7)		8(8.6)
	RPV 75 mg	95	76(80.0)	NR	68(71.6)	NR		5(5.3)		9(9.5)
	RPV 150 mg	91	70(76.9)	NR	65(71.4)	NR		6(6.6)		6(6.6)
	EFV	89	72(80.9)	NR	63(70.8)	NR		5(5.6)		7(7.9)

<sup>‡</sup> Pooled results from the ECHO and THRIVE trials.

Abbreviation: RPV, rilpivirine; EFV, efavirenz 600mg/day; NR, not reported; CI, confidence interval.

表九 病毒性反應率於基線點病毒量之次族群分析

Baseline viral load category (copies/ $\mu$ L)	ECHO		THRIVE		48-week Pooled results <sup>¥</sup>		96-week Pooled results <sup>¥</sup>	
	Rilpivirine n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	Rilpivirine n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	Rilpivirine n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	Rilpivirine n/N (%)	Efavirenz n/N (%)
$\leq 100,000$	162/181 (89.5)	136/163 (83.4)	170/187 (90.9)	140/167 (83.8)	332/368 (90.2%)	276/330 (83.6%)	309/368 (84.0%)	263/329 (79.9%)
$>100,000 - \leq 500,000$	104/131 (79.4)	111/134 (82.8)	94/118 (79.7)	112/136 (82.4)	198/249 (79.5%)	223/270 (82.6%)	178/249 (71.5%)	205/270 (75.9%)
$>500,000$	21/34 (61.8)	38/47 (80.9)	27/35 (77.1)	24/35 (68.6)	48/69 (69.6%)	62/82 (75.6%)	45/69 (65.2%)	61/83 (73.5%)

<sup>¥</sup> Pooled results from the ECHO and THRIVE trials.

表十 抗藥性檢測數據

Group	ECHO		THRIVE		Pooled results <sup>‡</sup> (published)		Pooled results <sup>‡</sup> (conference)			
	Week 48		Week 48		Week 48		Up to Week 48	Week 48 to 96*	Up to Week 48	Week 48 to 96*
	RPV	EFV	RPV	EFV	RPV	EFV	RPV		EFV	
Number of participants analyzed	346	344	340	338	686	682	686		682	
Virological failure (resistance analysis), n(%)	45 (13.0)	19 (6)	27 (7.9)	20 (5.9)	72 (10.5)	39 (5.7)	73 (10.1)	22 (3.2)	36 (5.3)	16 (2.3)
Virological failure with resistance data at time of failure, n(%)	40 (11.6)	13 (3.8)	22 (6.5)	15 (4.4)	62 (9.0)	28 (4.1)	67 (9.8)	18 (2.6)	28 (4.1)	14 (2.1)
With any treatment-emergent NNRTI RAM, n/N(%)	26/40 (65.0)	8/13 (61.5)	13/22 (59.1)	7/15 (46.7)	39/62 (62.9)	15/28 (53.6)	39/67 (58.2)	6/18 (33.3)	16/28 (57.1)	4/14 (28.6)
With any treatment-emergent IAS-USA N(t)RTI RAM, n/N(%)	28/40 (70.0)	4/13 (30.8)	14/22 (63.6)	5/15 (33.3)	42/62 (67.7)	9/28 (32.1)	41/67 (61.2)	6/18 (33.3)	9/28 (32.1)	2/14 (14.3)
With any treatment-emergent NNRTI and/or IAS-USA N(t)RTI RAM, n/N(%)	29/40 (72.5)	8/13 (61.5)	15/22 (68.2)	8/15 (53.3)	44/62 (71.0)	16/28 (57.1)	43/67 (64.2)	7/18 (38.9)	17/28 (60.7)	6/14 (42.9)

<sup>‡</sup> Pooled results from the ECHO and THRIVE trials.

\*One Virological failure occurred after Week 96 in the RPV group (E138K, K219E, M184I).

Abbreviation: RPV, rilpivirine 25 mg/day; EFV, efavirenz 600mg/day; NNRTI, non- nucleoside reverse transcriptase inhibitor; RAM, resistance-associated mutation;

IAS-USA, International AIDS Society-USA; NtRTI, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor.

表十一 第2級至第4級常見（發生率 ≥ 2%）治療相關不良事件†

Group	ECHO		THRIVE		Pooled results‡		C204			
	RPV 25 mg	EFV	RPV 25 mg	EFV	RPV 25 mg	EFV	RPV 25 mg	RPV 75 mg	RPV 150 mg	EFV
Number of participants analyzed	346	344	340	338	686	682	93	95	91	89
Insomnia, n(%)	5(1)	10(3)	7(2)	6(2)	12(2)	16(2)	NR	NR	NR	NR
Headache, n(%)	NR	NR	5(1)	9(3)	11(2)	15(2)	NR	NR	NR	NR
Nausea, n(%)	3(1)	8(2)	2(1)	9(3)	5(1)	17(2)	3(3)	5(5)	2(2)	5(6)
Abnormal dreams/nightmares, n(%)	5(1)	18(5)	NR	NR	9(1)	25(4)	0	2(2)	0	3(3)
Dizziness, n(%)	4(1)	23(7)	0	20(6)	4(1)	43(6)	1(1)	1(1)	1(1)	3(3)
Rash¶, n(%)	6(2)	26(8)*	1(<1)	30(9)*	7(1)	56(8)	0	1(1)	0	7(8)§

Abbreviation: RPV, rilpivirine; EFV, efavirenz 600mg/day; NR, not reported.

† Not including laboratory abnormalities reported as an adverse event.

‡ Pooled results from the ECHO and THRIVE trials.

\*  $p < 0.0001$  for EFV vs. RPV.

§  $p < 0.0001$  for the combined EFV vs. RPV in C204 trial.

¶ Rash, erythema, allergic dermatitis, macular rash, urticaria, maculopapular rash, papular rash, pustular rash, drug eruption, exanthem, scaly rash, toxic skin eruption, or urticaria papular.

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	有，民國 101 年 2 月 15 日建議收載
PBAC（澳洲）	有，民國 100 年 11 月建議收載
NICE（英國）	無，至民國 101 年 10 月 30 日止查無資料。
其他	
SMC（蘇格蘭）	有，民國 101 年 1 月 13 日建議收載
PubMed/Embase	相關經濟評估研究三篇

### （一）CADTH（加拿大）[10]

加拿大藥物專家委員會（CDEC）於 2012 年 2 月 15 日建議收載 rilpivirine。CDEC 之建議理由有二：

1. 兩個 48 週的雙盲、隨機對照臨床試驗中，rilpivirine 合併其他 ART 藥品的治療效果不劣於 efavirenz 合併其他 ART 藥品（治療效果為無法偵查到病毒載量的病人比率）。
2. rilpivirine 合併 tenofovir/emtricitabine 的每日藥費（39.61 加幣）與 efavirenz/tenofovir/emtricitabine（Atripla; 40.12 加幣）相似，且每日藥費低於美國衛生及公眾服務部（U.S. Department of Health and Human services）建議之其他治療（47.7~52.81 加幣）。

廠商基於 ECHO 及 THRIVE 的試驗結果，向加拿大 CADTH 提交最小成本分析(cost-minimization analysis)的經濟評估資料，比較品為 efavirenz，廠商假設兩種治療的所有成本皆相等。CADTH 認為廠商提交之經濟評估合理，故建議收載 rilpivirine。

另外，CADTH 注意到廠商分析中的比較品，包含 efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Atripla)和 efavirenz (Sustiva)，專利在不久後即將過期。

### （二）PBAC（澳洲）[12]

PBAC 於 2011 年 11 月建議收載 rilpivirine 於國家衛生法案第 100 條款(section 100) 下的高度專業化藥品計劃(HSDP)。

廠商向 PBAC 提交最小成本分析(cost-minimization analysis)，比較品為 efavirenz。PBAC 基於 96 週的 ECHO 和 THRIVE 試驗結果，同意 rilpivirine 25mg 一天一次與 efavirenz 600mg 一天一次為等效劑量，且認為收載 rilpivirine 不會增加 PBS 之 HIV 治療花費。

### (三)NICE (英國)

截至民國 101 年 10 月 29 日，CDE 於英國 NICE 之公開網站查無 rilpivirine 之經濟評估報告。

### (四)其他醫療科技評估組織

#### SMC(蘇格蘭)[13]

蘇格蘭 SMC 同意收載 rilpivirine。

在經濟評估部分，廠商提交一個馬可夫模型，主要比較第一線使用 rilpivirine 及第一線使用 efavirenz 何者符合成本效益。馬可夫模型依病人 CD4 細胞數量進行分期，分析週期為 3 個月，且假設病人可接受約 13 年的治療。療效及成本數據則由 CD4 細胞數之相關研究進行預估。

廠商之分析結果顯示：rilpivirine 比 efavirenz 占優勢，rilpivirine 與 efavirenz 相比，可節省 2,938 英鎊及增加 0.063 個品質校正生活年(quality-adjusted life year)。

SMC 認為廠商經濟評估中有些許疑慮：(1)分析使用 rilpivirine 48 週的療效，而不用 96 週的療效；如此對 rilpivirine 較有利。(2) 長期之第一線治療，某些病人可能會因為病毒反應率不佳而停止治療；但 SMC 的臨床專家認為這應該是合理的情況。但整體而言，SMC 認為廠商之分析可呈現本品之成本效果。

## (五)其他

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

### 1. 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請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：

<b>Population</b>	納入條件：HIV 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	Rilpivirine
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost analysis; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis

### 2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 11 月 2 日，以 rilpivirine 及 cost (economic) 做為關鍵字進行搜尋，共查獲 44 篇文章，其中 3 篇為 rilpivirine 相關之經濟評估研究[22-24]（廠商送審資料也包含其中 1 篇[24]），本處將 3 篇研究簡單摘要如下。

3 篇研究皆為年會之海報發表。

第 1 篇研究為 Girod 等人站在英國 NHS 立場，比較 rilpivirine-based 治療與 efavirenz-based 治療用於 naive HIV-1 感染病人的成本效果[24]。Girod 等人以馬可夫模型進行分析，研究時限為病人終身，療效指標為品質校正生活年，成本指標為病人終身之醫療花費。研究結果顯示：追蹤至病人終身，rilpivirine-based 治療比 efavirenz-based 治療的花費較少（3,058 英鎊），效果較佳（多增加 0.068 QALY），故 rilpivirine 為優勢選項。

第2篇研究為 Bonafede 等人站在美國保險人立場，比較 rilpivirine 與 efavirenz 用於 HIV 病人第一線治療的成本效果[23]。Bonafede 等人以馬可夫模型，比較兩藥品用於第一線治療10年的成本效果，療效數據主要參考 ECHO 試驗及 THRIVE 試驗，成本數據及病人死亡率主要參考其他已發表文獻。兩組病人的後續治療皆相同(二線、三線)，主要參考美國的治療指南。基礎案例分析結果顯示：efavirenz 的花費較低 (efavirenz vs. rilpivirine: 214,031 美金 vs.222,090 美金)，預期生命 (8.44 年) 及無 AIDS 之生命年 (8.40 年) 皆相同，故作者結論 efavirenz 比 rilpivirine 中等程度地符合成本效益。

第3篇研究為 Parrett 等人站在美國社會的立場，比較 rilpivirine 與 efavirenz 用於 HIV 病人第一線治療的成本[22]。Parrett 等人以決策分析模式比較兩藥品治療一年的成本，藥費部分主要參考線上資訊及 2008 年之 Red Book，不良反應發生率主要參考兩藥品的臨床試驗，並以 2008 年的 Medical Expenditure Panel Survey Database 計算兩藥品發生不良反應的處理費用。分析結果顯示：rilpivirine 與 efavirenz 每位病人治療一年的花費分別為 27,282 美金及 28,619 美金，rilpivirine 為花費較少的治療選擇。



## 六、我國之適用性

### (一) 參考藥品選擇之建議依據

本中心建議本品之核價參考品為 efavirenz 600 mg，因為兩藥品適應症及 ATC code (J05AG) 相似，且有直接比較試驗 (ECHO 和 THRIVE 試驗) 佐證其療效比較證據。

### (二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 等 HTA 組織，皆同意與 efavirenz 600 mg 相比，可在最小成本的基礎上收載本品，故本品於適應症範圍內使用應符合成本效益；然而，此論點目前仍缺乏本土之實證資料支持。

### (三) 疾病負擔

根據行政院衛生署疾病管制局的統計[1]，截至 2012 年 2 月底，我國國人感染 HIV 之累積個案數為 22,296 人，HIV 診斷年齡主要落在 20-29 歲及 30-39 歲，分別佔 39.36% 及 34.38%，男性佔總個案數的 92.6%。截至 2012 年 2 月底，我國國人 HIV 發病累積個案數為 8,605 人，死亡累積個案數為 3,432 人。另外根據疾病管制局於「2012 HIV 防制暨醫療學術研討會」的報告顯示：民國 100 年我國接受 HAART 治療之病人數為 10,681 人，愛滋醫療費用達到 26.8 億元，其中 HAART 藥費約 22.5 億元，佔總愛滋醫療費用的 83.6%，然而，疾病管制局編列 100 年的愛滋醫療預算僅 17.9 億元，差額部分約 8.9 億元。

### (四) 預算衝擊部份

根據廠商估計，本品若納入給付，每年使用本品之病人數約從第一年之 117 人，成長至第五年的 1,588 人，年度藥費約從第一年之 1,000 萬元左右，成長至第五年之 1.44 億元。並且，由於臨床上本品之使用會取代部分現行的 NNRTI (如 efavirenz 及 nevirapine)，故本品之使用可節省部分被取代 NNRTI 之藥費，廠商估計在考量本品的取代效果後，本品每年之財務淨衝擊不超過 2,100 萬元。

CDE 認為廠商之分析邏輯合理，考慮周詳 (如分析中考慮了每年接受 HAART 的病人成長率、病人的服藥配合度及各 NNRTI 的市佔率等)，雖然仍有

某些假設的不確定性較高（如廠商假設本品在每年新增接受 NNRTI 的病人部分，只取代 efavirenz 之原廠藥，不會取代學名藥），但對分析結果的影響不大，結果應屬可信。

## 七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 皆同意與 efavirenz 600 mg 相比，可在最小成本的基礎上收載 rilpivirine。蘇格蘭 SMC 雖然對廠商之經濟評估有某些疑慮，但仍建議收載 rilpivirine。
2. 廠商估計 rilpivirine 納入給付，年度藥費會從第一年約 1,000 萬元，成長至第五年約 1.44 億元；進一步考慮本品會取代其他 NNRTI 的費用，則本品每年實際造成之淨財務衝擊不超過過 2,100 萬元。CDE 認為此分析邏輯合理，結果應屬可信。

## 參考資料

1. 愛滋統計月報表-101 年統計資料. 行政院衛生署疾病管制局.  
<http://www2.cdc.gov.tw/lp.asp?ctNode=2704&CtUnit=1572&BaseDSD=7&mp=220>. Published 2012. Accessed Oct. 29, 2012.
2. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. U.S. Food and Drug Administration.  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/byAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm118915.htm>. Accessed Oct. 29, 2012.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.  
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Accessed Oct. 29, 2012.
4. 行政院衛生署疾病管制局編. 愛滋病檢驗及治療指引: 行政院衛生署疾病管制局; 2010.
5. 行政院衛生署 101 年 5 月 17 日署授疾字第 1010300595 號公告: 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範. 行政院衛生署.  
<http://www2.cdc.gov.tw/public/Attachment/251720163471.doc>. Published 2012. Accessed Oct. 29, 2012.
6. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2009. Accessed Oct. 19, 2012.
7. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署.  
<http://www.fda.gov.tw/licnquery/DO8180.asp>. Accessed Oct. 17, 2012.
8. 本局代辦行政院衛生署疾病管制局後天免疫缺乏症候群治療藥品 (101.11.01 生效). 行政院衛生署中央健康保險局.  
[http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/9592\\_1\\_後天免疫缺乏症候群治療藥品品項表 1011012 更新\(1011101 生效上網\).xls](http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/9592_1_後天免疫缺乏症候群治療藥品品項表 1011012 更新(1011101 生效上網).xls). Published 2012. Accessed Oct. 30, 2012.
9. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet* 2011; 378(9787): 229-237.
10. CDEC final recommendation: Rilpivirine (Edurant – Janssen Inc.). nadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
[http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Edurant\\_Feb-17-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Edurant_Feb-17-12_e.pdf). Accessed Oct. 30, 2012.

11. Drug Product Database Online Query. Health Canada.  
<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=85574&lang=eng>.  
Accessed Oct. 29, 2012.
12. Rilpivirine, tablet (film-coated), 25 mg (as hydrochloride), Edurant<sup>®</sup>.  
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-rilpivirine-nov11>. Published 2011. Accessed Oct. 29, 2012.
13. rilpivirine 25mg film-coated tablet (Edurant<sup>®</sup>) SMC No. (758/12). Scottish Medicines Consortium.  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/758\\_12\\_rilpivirine\\_Edurant/rilpivirine\\_Edurant](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/758_12_rilpivirine_Edurant/rilpivirine_Edurant). Published 2012. Accessed Oct. 29, 2012.
14. Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naive HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS* 2010; 24(1): 55-65  
10.1097/QAD.1090b1013e32833032ed.
15. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *The Lancet* 2011; 378(9787): 238-246.
16. Cohen CJ, Molina J-M, Cahn P, et al. Efficacy and Safety of Rilpivirine (TMC278) Versus Efavirenz at 48 Weeks in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients: Pooled Results From the Phase 3 Double-Blind Randomized ECHO and THRIVE Trials. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2012; 60(1): 33-42 10.1097/QAI.1090b1013e31824d31006e.
17. TMC278-TiDP6-C215: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-subjects Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. ClinicalTrials.gov.  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00543725>. Accessed Nov. 5, 2012.
18. Kulkarni R, Babaoglu K, Lansdon EB, et al. The HIV-1 reverse transcriptase M184I mutation enhances the E138K-associated resistance to rilpivirine and decreases viral fitness. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59(1): 47-54.
19. Tebas P, Palella F, Gazzard B, et al. SPIRIT study: Switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF (FTC/RPV/TDF) singletablet regimen (STR) from a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) maintains HIV suppression and improves serum lipids in HIV-1 infected subjects at week 24. *Antiviral Therapy* 2012; 17: A16.
20. Orkin C, Cohen C, Molina J-M, et al. P184: Pooled Week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, Phase III

- trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults. In: the 18th Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA); 2012 April, 18-20; Birmingham, UK: International AIDS Society; 2012.
21. Cohen C, Molina J, Casetti I, et al. Pooled Week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, Phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults In: the 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2011 July 17-20, 2011; Rome, Italy; 2011.
  22. Parrett J, Dikun J, Datar M, Yang Y. Cost analysis of rilpivirine versus efavirenz for treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Value in Health* 2012; 15(4): A239.
  23. Bonafede M, Juday T, Lenhart G, Pan K, Hebden T, Correll T. Cost-effectiveness of efavirenz versus rilpivirine in HIV patients initiating first-line treatment in the United States. *Value in Health* 2012; 15(4): A241.
  24. Girod I, Bell M, Adriaenssen I, Knight C. Cost effectiveness of rilpivirine-or efavirenz-based regimens for treatment-naive, HIV-1-infected patients: NHS England and Wales perspective. *HIV Medicine* 2012; 13: 71.

## 附錄

附錄表一 健保局代辦疾病管制局後天免疫缺乏症候群治療藥品之適應症與價格

主成分	ATC 碼	適應症	劑型	成分含量	生效日期	Price
Nevirapine	J05AG01	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。	錠劑	200 mg	2012/06/01	110.20
		與其他藥物併用，治療免疫缺陷逐漸惡化或嚴重 HIV-1 感染之病患。單獨用藥，可預防嬰兒垂直感染 HIV-1。對未使用反轉錄酶治療的母親，在分娩時，口服單一劑量（200 mg），且嬰兒出生 72 小時之內口服單一劑量（2 mg/Kg），可預防嬰兒垂直感染 HIV-1。	懸液劑	10 mg/mL	2010/07/01	2126.00
Efavirenz	J05AG03	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。	膠囊劑	200 mg	2012/07/01	0.00
			錠劑	200 mg	2008/10/01	107.00
			錠劑	600 mg	2012/06/01	276.00
			膜衣錠	600 mg	2012/07/01	195.00
Etravirine	J05AG04	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，對過去的治疗無效，且對 NNTRI 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。	錠劑	100 mg	2010/04/01	128.00

附錄表二 文獻搜尋策略

搜尋步驟	獲得文獻篇數
#4 #2 OR #3	18
#3 Rilpivirine AND in process[sb]	9
#2 Rilpivirine Filters: Randomized Controlled Trial	9
#1 Rilpivirine	115

附錄表三 排除文獻與原因說明

文獻編號	標題	排除原因
Abraham 2012	Next-generation oral preexposure prophylaxis: beyond tenofovir	一般回顧性文章
Lyseng-Williamson 2012	Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a guide to its use in HIV-1 infection	複方
Libre 2012	Once-daily single-tablet regimens: a long and winding road to excellence in antiretroviral treatment	一般回顧性文章
Nicot 2012	Minority variants associated with resistance to HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors during primary infection	探討抗藥性基因
Wegzyn 2012	Antiviral drug advances in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) and chronic hepatitis C virus (HCV)	一般回顧性文章
Fourati 2012	E138K and M184I mutations in HIV-1 reverse transcriptase coemerge as a result of APOBEC3 editing in the absence of drug exposure	探討抗藥性基因
Balamane 2012	Panel of prototypical recombinant infectious molecular clones resistant to nevirapine, efavirenz, etravirine, and rilpivirine	探討抗藥性基因
De Clercq 2012	Tenofovir: quo vadis anno 2012 (where is it going in the year 2012)?	一般回顧性文章
Nelson 2012	Efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1-infected patients with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection enrolled in the Phase III randomized, double-blind ECHO and THRIVE trials	探討 ECHO 和 THRIVE 試驗中合併 B 型或 C 型肝炎感染病人的療效與安全性
Hodder 2012	Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE	探討 ECHO 和 THRIVE 結果是否受到性別與種族影響
Rimsky 2012	Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis	探討 ECHO 和 THRIVE 結果與病人 genotypic 和 phenotypic 特徵
Wilkin 2012	Long-term efficacy, safety, and tolerability of rilpivirine (RPV, TMC278) in HIV type 1-infected antiretroviral-naïve patients: week 192 results from a phase IIb randomized trial	96 週至 144 週病人使用 rilpivirine 75 mg/day 劑量，144 週後再換成 25 mg/day，但 IIb 延伸期劑量的轉換以不符合我國仿單建議劑量
Arastéh 2009	Short-term randomized proof-of-principle trial of TMC278 in patients with HIV type-1 who have previously	Rilpivirine 用於之前已有治療經驗的

文獻編號	標題	排除原因
	failed antiretroviral therapy	病人
Goebel 2006	Short-term antiviral activity of TMC278--a novel NNRTI--in treatment-naïve HIV-1-infected subjects	第 IIa 期臨床試驗，目的在探討 rilpivirine 每日 4 種不同劑量與安慰劑對照治療 7 天的抗病毒活性、藥物動力學、耐受性與安全性
Abraham 2012	Next-generation oral preexposure prophylaxis: beyond tenofovir	一般回顧性文章
Lyseng-Williamson 2012	Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a guide to its use in HIV-1 infection	複方
Llibre 2012	Once-daily single-tablet regimens: a long and winding road to excellence in antiretroviral treatment	一般回顧性文章
Nicot 2012	Minority variants associated with resistance to HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors during primary infection	探討抗藥性基因
Wegzyn 2012	Antiviral drug advances in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) and chronic hepatitis C virus (HCV)	一般回顧性文章
Fourati 2012	E138K and M184I mutations in HIV-1 reverse transcriptase coemerge as a result of APOBEC3 editing in the absence of drug exposure	探討抗藥性基因
Balamane 2012	Panel of prototypical recombinant infectious molecular clones resistant to nevirapine, efavirenz, etravirine, and rilpivirine	探討抗藥性基因
De Clercq 2012	Tenofovir: quo vadis anno 2012 (where is it going in the year 2012)?	一般回顧性文章
Nelson 2012	Efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1-infected patients with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection enrolled in the Phase III randomized, double-blind ECHO and THRIVE trials	探討 ECHO 和 THRIVE 試驗中合併 B 型或 C 型肝炎感染病人的療效與安全性