



克巨染膜衣錠 (Livtency)

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	Livtency	成分	maribavir
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	每錠含有 200 毫克 maribavir；膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於治療造血幹細胞或固體器官(solid organ)移植後發生巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	同許可適應症		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有 一、經事前審查核准後使用。 二、適用於對一種或多種先前療法，具抗藥性、難治、或耐受度不佳的成人病人，治療接受造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)或固體器官移植(solid organ transplant, SOT)後發生巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染及/或疾病。 三、開始治療須符合下列任一臨床條件： (1) 偵測到先前其他抗巨細胞病毒療法抗性突變，或 (2) 先前接受其他抗巨細胞病毒療法至少兩週，若 CMV DNA 濃度未下降或甚至上升，或 (3) 先前接受其他抗巨細胞病毒療法且無法耐受。 四、治療療程為期 8 週 (1) 治療療程結束後，若 CMV DNA 濃度未下降或甚至上升需停藥。 (2) 期間若偵測到抗性突變需停藥。 (3) 停藥前應至少連續兩次檢測為陰性，若未達清除 CMV 治療目標或仍有治療需求者則需事前申請續用，並檢附 CMV DNA 濃度或相關檢測報告，每次核准使用 4 週。		
建議療程	建議劑量為 400 mg(兩顆 200 mg 錠劑)一天兩次，因此，每日劑量為 800mg 為期 8 週。需依據每位病人的臨床特性個別化治療時間長度。		

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：

本案建議者以突破創新新藥提出申請，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臨床指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、ATC 分類及相對療效實證資料後，「高劑量 ganciclovir」為可能的療效參考品，惟在相對療效的實證資料部分，SOLSTICE 樞紐試驗中，對照組病人僅 24% 使用 ganciclovir^a，試驗相關結果外推至我國臨床實務具有一定程度的不確定性。本案廠商提供的送審資料亦未另行提出(或援引)符合我國臨床情境之間接比較分析以供參考。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 CADTH 與英國 NICE 皆在廠商降價的情況下，建議收載本案藥品，給付範圍相關資訊請參閱表二。澳洲 PBAC 預計在 112 年 11 月的會議中審議本案。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案研究主題，本報告根據預先設定的 PICOS 條件，在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE 等三大電子資料庫進行快速的實證資料搜尋步驟，共獲得 153 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並排除不符合本案研究主題者，共有三篇文獻與本案較相關。這三篇文獻分別是呈現 SOLSTICE 樞紐試驗結果的文獻、評估 SOLSTICE 試驗中抗病毒藥物抗藥性的文獻，以及探索性分析 SOLSTICE 試驗中與醫療照顧資源利用率相關的文獻。

以下將重點摘要 SOLSTICE 試驗內容，惟基於下述兩點情況，外推試驗結果至我國臨床實務時宜謹慎：

1. 此試驗之開放式作業(open-label)試驗設計，受試者與試驗主持人自試驗開始即已知道使用的試驗藥品為何，這可能導致某些需要主觀量測或解讀之評估指標出現偏差；對照組受試者接受的抗 CMV 藥品種類，係由試驗主持人根據該位

^a 此處所援引的數據係源自蘇格蘭 HTA 組織 (SMC) 於 112 年 10 月間公告的本案藥品給付審議報告。如果另外參考歐洲藥品管理局 (EMA) 於 111 年 9 月間公告的本案藥品上市審議報告 (第 74/176 頁) 以及 Avery 等人於 110 年 12 月間發表的文獻，樞紐試驗對照組病人大都接受單方療法，包括 ganciclovir/valganciclovir (48.3%)、foscarnet (40.5%)、cidofovir (5.2%)。

受試者的病史、先前接受的治療藥品等資訊，決定試驗期間受試者是繼續先前的療法、提高先前治療藥品的劑量、改換其他抗 CMV 藥品，抑或是轉為不同抗 CMV 藥品的合併療法，這樣的情況在評估疾病復發等指標時，很可能會導致偏差。另一方面，對照組受試者經過三週治療後，在符合預先制訂的條件下，可以轉為接受八週的 maribavir 救援治療，這樣的情況也可能導致某些指標的評估產生偏差。

2. 對照組受試者接受的藥品有 ganciclovir、valganciclovir、foscarnet、cidofovir 等多種之單方或併用。根據試驗結果我們瞭解到，大多數受試者都接受單方療法，且以使用 foscarnet 的比例最高（40.5%）、ganciclovir 與 valganciclovir 次之（各佔 24%）。這樣的藥品使用佔比明顯與我國臨床實務不符^b。再者，SOLSTICE 試驗各項評估指標，並未進一步細究 maribavir 與對照組個別藥品的相對效益差異。因此，直接援引其研究結果做為本案評估「maribavir 與可能的參考品（高劑量 ganciclovir）的相對療效與安全性差異」時，宜謹慎。

SOLSTICE 試驗重點

本試驗為一開放式作業、活性對照、多國多中心、隨機分派之第三期臨床試驗，納入 352 位年齡（中位數）55 歲（範圍 19 至 79 歲）、接受造血幹細胞移植（HSCT）或固體器官移植（SOT）^c且經檢驗確認為 CMV 感染的病人，以 2:1 比例隨機分派至 maribavir 組或 IAT 組（試驗主持人指定抗 CMV 藥品），治療時間為期八週並後續追蹤至第 20 週。本試驗在全球 12 個國家進行，亞洲地區包括新加坡^d；另根據廠商送審資料，我國共有五家醫院的五位病人申請本案藥品之恩慈療法。

整體而言，兩組受試者的基期資料大致平衡^e，惟 maribavir 組有較多年齡≥65 歲受試者（23% vs. 14%）、HSCT 前接受前置化療（conditioning regimen）的比例亦較高（52% vs. 33%）。Maribavir 組有 85% 受試者完整完成試驗，中斷試驗的原因包括死亡（10%）、藥物不良事件（0.4%）等；IAT 組 50% 受試者完整完成試驗，中斷試驗的原因包括死亡（7%）、藥物不良事件（4%）等。

相對療效/安全性分析結果

下頁表所呈現者為部分數據，詳細的相對效益分析結果請參閱內文表七、表八。總結來說，根據目前可以獲得的試驗資料我們瞭解到，與對照組接受臨床常用抗 CMV 藥物的受試者相比，經過八週 maribavir 治療的受試者，有較高比例達到 CMV 病毒血症清除；這樣的 CMV 病毒血症清除且症狀被控制的結果，自試驗第八週可以

^b 在食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」頁面下，未尋獲 foscarnet 資料。

^c 40% 受試者接受 HSCT、60% 受試者接受 SOT。

^d 亞裔受試者共 16 人（4.5%），其中 9 人在 maribavir 組。

^e 包括「兩組受試者先前曾經接受過 CMV 預防性治療」的比例（皆約四成）；「兩組受試者目前的 CMV 感染病況是移植後首次發生」的比例（皆約七成）；「兩組受試者隨機分派前最近接受之抗 CMV 藥品」皆以 ganciclovir/valganciclovir 比例最高（約 85%）等。詳細的受試者基期資料請參閱內文表六。

持續維持至第 20 週，惟兩組表現差異趨緩。藥物安全性表現大抵而言 maribavir 較對照組為佳；主要的副作用為味覺障礙與胃腸道病症(如腹瀉、噁心、嘔吐等)。

	Maribavir 組 (n=235)	IAT 組 (n=117)	經校正之組間比例差異 (95%CI)
主要療效指標			
第 8 週時 CMV 病毒血症清除	55.7%	23.9%	32.8%(22.8 to 42.7%) P<0.001
關鍵次要療效指標			
第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制持續至第 16 週	18.7%	10.3%	9.5%(2.02 to 16.88%) P=0.013
其他療效指標			
第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制持續至第 20 週	18.3%	9.4%	9.8%(2.58 to 17.06%) P=0.008
試驗前 8 週 CMV 病毒血症之復發率	17.9% (33/184)	12.3% (8/65)	10.2%(-7.01 to 27.41)
安全性分析結果			
任何不良事件	228 人(97.4%)	106 人(91.4%)	---
因不良事件停止治療	6.4%	30.8%	---
抗藥性分析結果			
基期時，基因檢測顯示對 ganciclovir 等抗 CMV 藥物具抗藥性基因突變者的比例	56%	68%	---

四、醫療倫理：

無系統性收集之相關資訊可供參考。為免疏漏，以下重點摘要加拿大 CADTH 與蘇格蘭 SMC 蒐集到的病友代表意見以供參考。

1. CMV 感染會影響病人的工作能力、學校表現、心理健康（壓力與焦慮）、照顧與陪伴家人朋友、性生活（顧慮傳染 CMV 給伴侶）與財務。
2. 病友認為有效治療藥品的價值（value），反映在具較少副作用（例如味覺障礙、噁心、嘔吐、感到虛弱或疲憊、尿液變化）、與免疫抑制劑併用沒有交互作用及禁忌症、容易給藥（如口服）、保險有給付等情況。
3. 病友認為改善生活品質、緩解 CMV 感染、避免在醫院過夜、減輕現有治療引起之副作用嚴重程度（多數為焦慮、體重減輕、背部/關節/肌肉疼痛、腹瀉）的治療是有價值的。

五、成本效益：

1. CADTH 於 111 年 11 月公告評估報告，廠商提交的經濟評估為比較 maribavir 與 IAT

(investigator-assigned treatment，包括 ganciclovir、valganciclovir、foscarnet 與 cidofovir)，CADTH 對於廠商在經濟模型中設定的比較策略、死亡率、maribavir 療效、再治療方式等有所疑慮，經 CADTH 重新分析後，評估 maribavir 相較於 IAT 的 ICER 為 403,089 加幣/QALY gained，若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 maribavir 須降價 4.5% 才能符合成本效益。

2. NICE 於 112 年 1 月公告評估報告，廠商根據 NICE 的建議調整經濟模型的設定後，評估在商業協議之下 maribavir 相較於 IAT 的 ICER 約為 20,000 英鎊/QALY gained。NICE 認為因 maribavir 的臨床與經濟證據具高度不確定性，故認為可接受的成本效益閾值應設為 20,000 英鎊/QALY gained，而 maribavir 的 ICER 結果雖有不確定性但應可符合成本效益，故 NICE 建議在商業協議之下予以給付。

六、財務衝擊：

1. 建議者建議本品用於對先前療法反應不佳的 CMV 感染病人，由於現行治療為調整藥品劑量或轉換藥品，故預期本品將取代 ganciclovir 與 valganciclovir 部分市場。其將病人族群分為造血幹細胞移植及固體器官移植，並以國內移植人數、接受 letermovir 預防性治療比例、CMV 感染比例、發生抗藥須再治療比例等推估目標病人數，並以每人使用 8 週推估本品藥費及被取代品藥費。
2. 本報告對於建議者推估之主要疑慮為目標病人數之推估，說明如後：
 - (1) 考量本品為限用於成人病人，本報告另納入移植者為成人之比例；
 - (2) 建議者引用之固體器官移植人數僅包含大愛器官捐贈，本報告另納入活體捐贈移植之人數；另考量本品臨床試驗受試者不包含眼角膜移植者，故將眼角膜移植病人予以排除；
 - (3) 由於建議者引用之 CMV 感染及需再治療比例之各項參數來源不同，本報告認為在多層推估下會較有不確定性，故直接參考文獻中移植後發生抗藥/難治性 CMV 感染之比例進行推估；然考量此比例於各文獻中差異頗大，故對此進行敏感度分析。
3. 本報告針對上述調整病人數推估，藥費則同建議者之計算方式，未來五年（113 至 117 年）之推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	60 人至 120 人	100 人至 160 人
本品年度藥費	0.57 億元至 1.05 億元	0.88 億元至 1.38 億元
財務影響	0.52 億元至 0.99 億元	0.82 億元至 1.27 億元
敏感度分析之財務影響	調整固體器官移植者 CMV 感染比例：0.48 億元至 0.91 億元	調整固體器官移植者抗藥/難治性 CMV 感染比例 低推估：0.22 億元至 0.37 億元 高推估：1.42 億元至 2.17 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響

本案經 112 年 12 月健保署藥品專家諮詢會議討論，本報告依建議者後續提供之建議支付價格更新財務影響，預估未來五年（113 年至 117 年）本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 160 人，本品年度藥費約為第一年 0.8 億元至第五年 1.24 億元，扣除被取代品藥費後之藥費財務影響約為第一年增加 0.73 億元至第五年增加 1.13 億元。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Livtensity	無合適參考品
主成分/含量	Maribavir/200 mg	—
劑型/包裝	膜衣錠	—
WHO/ATC 碼	J05AX10	—
主管機關許可適應症	適用於治療造血幹細胞或固體器官(solid organ)移植後發生巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人。	—
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	400 mg(兩顆 200 mg 錠劑)，一天兩次，因此，每日劑量為 800 mg；口服使用，可伴隨或不伴隨食物服用。	—
療程	為期 8 週。需依據每位病人的臨床特性個別化治療時間長度。	—
每療程花費	擬訂中	—
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)	於民國 111 年 11 月公告，建議在限定的條件下給付 maribavir 用於治療移植後發生 CMV 感染或疾病，且對一種或多種先前抗病毒療法具難治性（有或沒有基因抗藥性）的成人病人，惟須調降價格並同時符合下列限制條件： 1. <u>開始使用條件</u>：Maribavir 僅能在成人病人經下列一種或一種以上抗病毒藥品難治（有或沒有抗藥性）之後的 CMV 感染時使用：valganciclovir、ganciclovir、foscarnet、cidofovir；其中，難治（有或沒有抗藥性）的定義為經適當劑量的抗病毒藥品治療至少 2 週後，CMV 病毒量沒有下降或增加。 2. <u>停用條件</u>：經至少 2 週 maribavir 治療後，CMV 病毒量與開始接受 maribavir 治療前相比沒有下降或增加；或經確認有 maribavir 相關之抗藥性基因突變而對 maribavir 具抗性。 3. <u>再次使用條件</u>：先前接受 maribavir 治療具反應的病人，若有 CMV 病毒血症復發，可再次接受 maribavir 治療。 【建議給付的主要理由】 一項臨床試驗證據顯示，難治之 CMV 感染病人無論有或沒有抗病毒藥品的抗藥性，使用 maribavir 相比其他抗病毒藥品有更多的病人清除血流中的病毒；試驗結果也顯示 maribavir 可以維持病毒清除與症狀控制。Maribavir 可符合病人部份的需求，像是提供一個對於控制感染與症狀更有效的治療選項、較少的病人會因為不良事件而停藥、較低的血液毒性與腎毒性。
PBAC (澳洲)	至民國 112 年 10 月 10 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	於民國 112 年 1 月公告，建議給付 maribavir 作為造血幹細胞或固體器官移植後發生 CMV 感染，且對包括 cidofovir、foscarnet、ganciclovir、valganciclovir 等藥品具難治性成人病人之治療選項；惟廠商須依據商業協議供應藥品。 【建議給付的主要理由】 移植後，對治療反應不佳 CMV 感染的常規治療為 cidofovir、foscarnet、ganciclovir、valganciclovir 或這些藥品的合併治療。臨床證據顯示 maribavir 清除 CMV 感染的效果優於常規治療，但基於試驗的執行方式，此效果具不確定性。最有可能的成本效益估計值具不確定性；然而，考量其接近 NICE 認為在 NHS 資源下可接受範圍的下限，加上目前 CMV 感染的治療選項有限，故建議給付 maribavir。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【克巨染膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 08 月 05 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

巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是皰疹病毒科中最常感染人類的病毒，其雙股 DNA 會進入宿主細胞，經轉錄與轉譯 CMV 病毒蛋白和人體蛋白質產生交互作用，產生病毒毒性與具病毒再活化能力，對免疫力正常的宿主，一般症狀有限，並形成 CMV 血清陽性的潛伏期，對免疫力嚴重低下的宿主，可能伺機活化形成致病原[1]。造血幹細胞移植的病人會因為疾病本身與移植前接受高劑量的前置化療（conditioning regimen）造成免疫力下降而有 CMV 感染風險；固體器官移植的病人會因為捐贈者 CMV 血清陽性但受贈者 CMV 血清陰性，以及使用免疫抑制劑導致無法即時產生免疫反應而有 CMV 感染風險[2, 3]。CMV 感染或疾病均與移植失敗相關且會增加死亡風險[4]。

「CMV 感染 (CMV infection)」的定義為在任何體液或組織檢體中分離或檢測出有病毒之蛋白（抗原）或核酸，當有病毒複製的證據時，則可以 CMV 複製（CMV replication）代稱；「CMV 疾病 (CMV disease)」的定義為出現相關症狀且經證實是由 CMV 感染所引起，可分為終端器官疾病（end-organ disease）與 CMV 症候群 (CMV syndrome)；其中，終端器官疾病如 CMV 肺炎需具有缺氧、

呼吸急促、呼吸困難等症狀併有肺部組織檢測出 CMV，而 CMV 症候群指血液中存在 CMV，且符合體溫 38 度以上持續至少兩天、新發生或變嚴重的倦怠或疲憊感、白血球低下、非典型淋巴球佔 5% 以上、血小板低下、非肝臟移植者之 AST 或 ALT 上升超過正常值上限兩倍等 6 項中的 2 項[5]。

CMV 感染可以造成直接或間接的影響，直接效應 (direct effects) 包括 CMV 症候群與組織侵襲性器官疾病，如腎臟移植病人發生胃腸道 CMV 病毒侵襲或肝臟移植病人發生由 CMV 引起的肝炎；間接效應 (indirect effects) 指與高病毒量無關，而是在長期病毒少量複製的情況下，病毒對宿主免疫反應之影響，包括急性與慢性排斥、動脈粥狀硬化、心血管疾病、伺機性感染、癌症與糖尿病[6]。

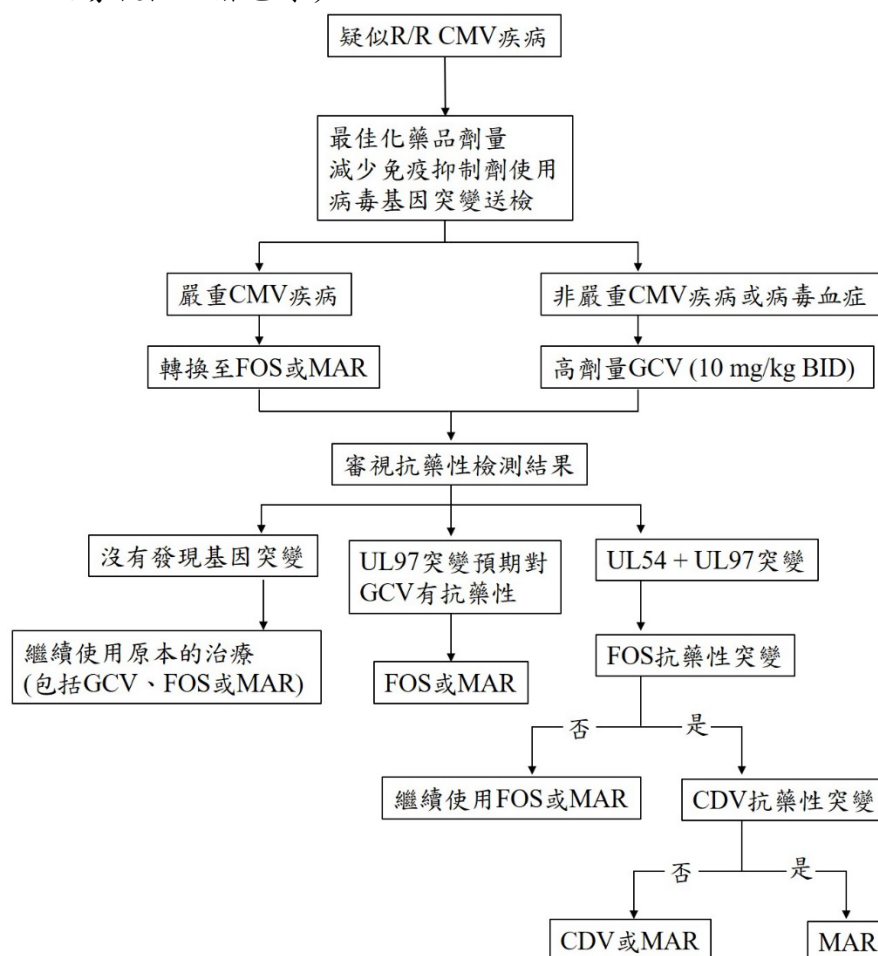
CMV 的診斷方法除傳統的血清學檢驗病毒之 IgG、病毒培養，也包括抗原血症檢測 (antigenemia assay) 是否有 pp65 病毒抗原、聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 與反轉錄聚合酶連鎖反應 (reverse transcriptase PCR, RT-PCR) 檢驗病毒核酸、免疫組織化學染色法偵測早期病毒抗原等[7]。

對於造血幹細胞或固體器官移植之病人，會依據感染 CMV 發生風險的高或低給予「預防性治療 (universal prophylaxis)」或是「預先治療 (pre-emptive therapy)」。預防性治療指移植後直接給予抗病毒藥品，通常是 ganciclovir 或是其衍伸物 valganciclovir；預先治療則是指密切監測病人是否出現 CMV 複製的證據，當檢測出早期 CMV 複製到一定數量且尚未有相關臨床症狀時，即給予抗病毒藥品治療。另外，CMV 感染發生風險主要會依據捐贈者與受贈者之血清學狀態而定，如固體器官移植時捐贈者 CMV 血清陽性、受贈者 CMV 血清陰性一般有最高風險，造血幹細胞移植時受贈者 CMV 血清陽性一般有高風險，而除了血清學狀態，CMV 發生風險也會受到免疫抑制治療、T 細胞減少、淋巴細胞減少等其他因素影響。值得注意的是，不論何種治療，均有發生抗藥性的風險，抗藥性發生的原因可能是由於病毒出現基因突變和/或由於高劑量免疫抑制治療引起；在固體器官移植的病人，CMV 抗藥性於北美與歐洲的盛行率分別為 12.1%、10.7%，在造血幹細胞移植的病人，CMV 抗藥性於北美與歐洲的盛行率分別為 7.9%、6.9%，然而，據統計，固體器官移植與造血幹細胞移植發生抗藥性的個案中，因病毒基因突變造成的抗藥性分別僅佔 5.9% 與 1.7%[8]。

「抗藥性 CMV 感染 (resistant CMV infection)」的定義為出現已知的病毒基因突變而減少一種或多種抗 CMV 藥品的敏感性；「難治性 CMV 感染 (refractory CMV infection)」的定義為經適當劑量的抗 CMV 藥品治療至少兩週後，全血或血漿中 CMV DNA 濃度增幅 $>1 \log_{10}$ ；「可能難治性 CMV 感染 (probable refractory CMV infection)」的定義為經適當劑量的抗 CMV 藥品治療至少兩週後，全血或血漿中 CMV DNA 維持相同濃度或濃度降幅 $<1 \log_{10}$ ；「難治性 CMV 疾病 (refractory CMV disease)」的定義為經適當劑量的抗 CMV 藥品治療至少兩週後，

臨床表徵與症狀惡化和/或進展為 CMV 終端器官疾病。以下將抗藥性或難治性 CMV 感染簡寫為 R/R CMV 感染[9]。

針對造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) 的 CMV 感染，治療第一步是在可能的情況下盡快減低免疫抑制劑的使用，對於異體 HSCT 受贈者而言，就是迅速的戒除與停止使用 tacrolimus、sirolimus、mycophenolic acid 或其他預防移植物抗宿主疾病 (graft versus host disease, GvHD) 藥品，此方法也許是部分沒有症狀、低度 CMV 病毒血症病人須要控制感染的唯一介入方式；然而，對於一些無法減低免疫抑制劑使用的病人（如具活動性 GvHD），或是症狀較嚴重的病人，則須使用抗病毒藥品治療。第一線抗 CMV 藥品包括 ganciclovir（靜脈注射）、valganciclovir（口服），也包括 foscarnet 與 cidofovir（均為靜脈注射）；其中，ganciclovir 與 valganciclovir 有骨髓抑制毒性、foscarnet 與 cidofovir 有腎毒性。Foscarnet 與 cidofovir 以及 maribavir 可用於 R/R CMV 感染。抗 CMV 藥品治療應持續使用至症狀緩解與病毒清除，且所有病人應接受至少 2 週的治療。對於 R/R CMV 疾病，治療流程可參考圖一[2]，若經治療流程 3 週後病毒量或疾病仍未改善，建議重新檢測抗藥性基因突變並考慮非標準治療或試驗性治療（如針對 CMV 之毒殺性 T 淋巴球）。



圖一、R/R CMV 疾病建議的治療流程[2]（縮寫：FOS, foscarnet; MAR, maribavir; GCV, ganciclovir; CDV, cidofovir; BID: 一天兩次）

嚴重 CMV 疾病病人建議先使用 foscarnet 或 maribavir 治療，非嚴重的 CMV 疾病或 CMV 病毒血症建議先使用高劑量 ganciclovir 治療，接著依據病毒抗藥性檢測結果後續給予不同治療。例如若是 UL54 合併 UL97 基因突變，則須判斷是否為對 foscarnet 或 cidofovir 具抗藥性的基因突變來決定使用 foscarnet、cidofovir 或 maribavir[2]。CMV 病毒對 ganciclovir/valganciclovir、foscarnet、cidofovir、letermovir 與 maribavir 的抗藥性基因突變整理如附錄一[10]。本報告進一步彙整美國移植與細胞治療學會（American Society for Transplantation and Cellular Therapy）於 2021 年對不同 R/R CMV 感染之抗藥性基因突變類型給予之治療建議於表三^a[10]，當臨床上懷疑有 CMV 抗藥性產生時，一般性建議包括轉換藥品類別（drug class）、確認抗藥性基因突變類型、減少使用免疫抑制劑（在可能的情況下）。

表三、針對 R/R CMV 感染的各抗藥性基因突變類型之治療建議

基因突變類型	治療建議
UL97 突變且對 GCV 高度抗性	第一線使用 FOS，第二線使用 CDV
UL97 突變且對 GCV 低度抗性 (M460I, C952G, L595W)	使用高劑量 GCV*或是使用 FOS 或 CDV
UL54 突變導致對 FOS 與 GCV 具抗性(±UL97 突變)	使用 CDV 並考慮加上輔助治療如 leflunomide, artesunate；尋求使用試驗中的藥品包括 MAR、filociclovir 以及 CMV T 細胞
UL54 突變導致對 CDV 與 GCV 具抗性	使用 FOS 並考慮加上輔助治療如 leflunomide, artesunate；尋求使用試驗中的藥品包括 MAR、filociclovir 以及 CMV T 細胞
UL54 突變導致對 FOS 具抗性	停用 FOS 並開始使用標準劑量的 GCV 並考慮加上輔助治療如 leflunomide, artesunate
UL54 突變導致對 GCV、FOS 與 CDV 具抗性	FOS 加上高劑量 GCV*並考慮加上輔助治療如 leflunomide, artesunate；或單獨使用 MAR，或尋求使用其他試驗中的藥品包括 filociclovir 以及 CMV T 細胞
UL56、UL89、UL51 突變導致對 letermovir 具抗性	使用 GCV 或是 FOS
未知的基因突變	調整現有治療至最合適劑量，考慮在第二線使用 FOS；或單獨使用 MAR，或尋求使用其他試驗中的藥品包括 filociclovir 及 CMV T 細胞
縮寫：GCV, ganciclovir; FOS, foscarnet; CDV, cidofovir; MAR, maribavir。 *高劑量 GCV 指 ganciclovir 7.5 mg 至 10 mg/kg 每 12 小時一次；預先使用 G-CSF 如 filgrastim 可減輕高劑量 GCV 對骨髓抑制的副作用。	

^a 需留意此治療建議發表時(2021 年 9 月)，本案藥品 maribavir 仍在臨床試驗階段。

針對固體器官移植 (solid organ transplant, SOT) 的 CMV 感染與疾病，參考英國移植學會於 2022 年 7 月發布的固體器官移植後之 CMV 感染與疾病預防及治療指引[11]，初始治療建議先提供口服 valganciclovir 至少兩週[1A]^b，但若是腸胃道吸收有困難或是住院、需要靜脈注射其他藥品的病人，建議使用靜脈注射 ganciclovir。針對疑似對 ganciclovir 具抗性的病人，建議使用的抗病毒藥品劑量足夠、檢視遵醫囑性與吸收能力、提供病毒抗藥性基因突變檢測（須包括 UL97 與 UL54 突變檢測[1A]），並考慮將使用的 valganciclovir（或 ganciclovir）轉換至口服 maribavir 治療 8 週[2D]。針對有證據顯示對 ganciclovir 具抗性的病人，建議停用 valganciclovir（或 ganciclovir）[1A]，提供口服 maribavir 治療 8 週[1B]或是靜脈注射 foscarnet 至少 3 週[1B]。值得注意的是，指引提及 CMV 病毒也會對 maribavir 產生抗性，並建議應考慮進行病毒抗藥性基因突變檢測。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品克巨染膜衣錠 LIVTENCITY[®] 之有效成分 maribavir（以下簡稱本品），是人類巨細胞病毒 UL97 蛋白激酶的競爭性抑制劑；對於 UL97 的抑制作用發生在病毒 DNA 複製期，藉由競爭性抑制 ATP 與激酶 ATP 結合位的結合以抑制 UL97 絲胺酸/蘇胺酸激酶，而不影響連環體（concatemer）成熟程序、防止磷酸轉移酶抑制 CMV DNA 複製和成熟、CMV DNA 包殼，以及 CMV DNA 出核（nuclear egress）。

我國主管機關核可之適應症為「適用於治療造血幹細胞或固體器官（solid organ）移植後發生巨細胞病毒（cytomegalovirus, CMV）感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人」。基於台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）此次申請納入全民健康保險（以下簡稱健保）給付之適應症及申請之給付條件，本案藥品之目標病人群為「對一種或多種先前療法，具抗藥性、難治、或耐受度不佳的成人病人，治療接受造血幹細胞（HSCT）或固體器官移植（SOT）後發生巨細胞病毒（CMV）感染及/或疾病」，且開始治療須符合幾項臨床條件，包括偵測到先前其他抗巨細胞病毒療法抗性突變，或先前接受其他抗巨細胞病毒療法至少兩週但 CMV DNA 濃度未下降或甚至上升，或先前接受其他抗巨細胞病毒療法且無法耐受。依據建議者提出的送審資料，本品治療定位為單方使用於治療上述目標病人群。

^b 建議等級分為 1 與 2；等級 1 表示強烈建議，治療利益清楚的大於治療風險；等級 2 表示較薄弱的建議，治療風險與治療利益較為接近或具較多不確定性。證據等級由高到低依序有 A、B、C、D 四個等級；等級 A 表示來自執行良好隨機對照試驗且有一致結果之高品質證據；等級 B 表示來自隨機試驗但在執行上有重大缺失或是在一致性、精確性有限制之中等品質證據；等級 C 表示來自觀察性研究或有多個嚴重限制的對照試驗之低等品質證據；等級 D 表示僅根據個案研究或專家意見所形成之證據。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）頁面[12]，查詢本案申請藥品 maribavir 之 ATC 分類碼為 J05AX10，屬於直接作用抗病毒劑（J05A, direct acting antivirals）中的其他抗病毒劑（J05AX, other antivirals）。ATC 分類碼屬於 J05AX 者共有 20 種成分，除本案藥品外，僅有 letermovir 取得我國藥品許可適應症核准用於接受 HSCT 之成人 CMV 血清陽性受贈者，「預防」（非治療）CMV 感染及相關疾病。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[13]，以「巨細胞病毒」作為適應症（藥品）關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，共尋獲 12 筆資料，除本案藥品外，共有 3 種成分藥品 ganciclovir、valganciclovir、letermovir，與 1 項血液衍生製品（human plasma protein thereof IgG with antibodies to CMV, 簡稱為 CMVIG）之許可適應症涵括巨細胞病毒感染。然而，深究各成分之許可適應症內容後，僅有 ganciclovir 具「治療」與移植相關之 CMV 感染適應症，其他成分僅被許可用以「預防」與移植相關之 CMV 感染^c，且未有其他成分取得我國藥品許可適應症核准用於對先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳且與移植相關之 CMV 感染。

接著，針對 HSCT 相關 CMV 感染，參考美國移植與細胞治療學會於 2021 年公告的指引對於 R/R CMV 感染之治療建議[10]，應依不同抗藥性基因突變類型給予不同治療，選項包括 foscarnet、cidofovir、（高劑量或合適劑量）ganciclovir、maribavir；針對 SOT 相關 CMV 感染，參考英國移植學會於 2022 年公告的指引對於疑似或有證據顯示對 ganciclovir 具抗性病人之治療建議[11]，選項包括 maribavir 與 foscarnet。

綜合上述資料，本報告主要考量我國許可適應症，並參考指引針對 HSCT 與 SOT 相關 R/R CMV 感染之治療建議、健保收載情況[14]及藥品給付規定[15]，彙整與本案藥品用於「接受造血幹細胞（HSCT）或固體器官（SOT）移植後發生巨細胞病毒（CMV）感染及/或疾病，且對一種或多種先前療法，具抗藥性、難治、或耐受度不佳的成人病人」具有相近治療地位之藥品相關資訊於表四。

^c Valganciclovir 為 ganciclovir 的前驅藥物(prodrug)，口服至體內後會迅速轉為 ganciclovir，是輕度至中度 CMV 感染/疾病合理的治療選項，也可做為對 ganciclovir 有良好臨床與病毒學反應病人之口服降階治療(oral step-down therapy)，由於 valganciclovir 在體內會轉為 ganciclovir，故若病毒對 ganciclovir 具抗藥性，同時也會對 valganciclovir 具抗藥性，我國許可適應症包括「治療」愛滋病患者之 CMV 視網膜炎，以及「預防」接受固體器官移植病人，具 CMV 高危險性族群；letermovir 目前未有足夠充分的資料支持其「治療」CMV 感染，由於其用於 CMV 時會迅速發展出抗藥性，我國許可適應症為用於接受異體 HSCT 的成人 CMV 血清陽性受贈者，藉以預防 CMV 感染及相關疾病；CMVIG 是一種抗 CMV 抗體，可以做為抗病毒藥品的附加治療，其被研究做為異體 HSCT 後 CMV 感染的救援性治療，儘管耐受度佳但效果尚未經證實，我國許可適應症為移植或用免疫抑制劑治療時預防巨細胞病毒之感染[2]。值得注意的是，我國目前核准用於「治療」與移植相關 CMV 感染的藥品僅有 ganciclovir，其他藥品均為 off-label use，且未有藥品被核准用於 R/R CMV 感染。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
J05AB06 ganciclovir	用於治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症。	凍晶 注射劑	500 mg/vial	健保已收載，未訂給付規定。
J05AX10 maribavir (本案藥品)	適用於治療造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人	膜衣錠	200 mg	建議收載中。

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 Library/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 10 月 10 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	於 2023 年 1 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2023 年 10 月 9 日公告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 9 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）於 2022 年 11 月公告一份與本案相關之評估報告，相關重點整理於下[16]。

1. 委員會建議

建議給付 maribavir 用於治療移植後發生 CMV 感染或疾病，且對一種或多種先前抗病毒療法具難治性（有或沒有基因抗藥性）的成人病人，惟須同時符合下列條件：

(1) 開始使用條件

Maribavir 僅能在成人病人經下列一種或一種以上抗病毒藥品難治（有或沒有抗藥性）之後的 CMV 感染時使用：valganciclovir、ganciclovir、foscarnet、cidofovir；其中，難治（有或沒有抗藥性）的定義為經適當劑量的抗病毒藥品治療至少 2 週後，CMV 病毒量沒有下降或增加。

(2) 停用條件

- A. 經至少 2 週 maribavir 治療後，CMV 病毒量與開始接受 maribavir 治療前相比沒有下降或增加；或
- B. 經確認有 maribavir 相關之抗藥性基因突變而對 maribavir 具抗性。

(3) 再次使用條件

先前接受 maribavir 治療具反應的病人，若有 CMV 病毒血症復發，可再次接受 maribavir 治療。

(4) 處方條件

Maribavir 應由具經驗的臨床醫師以及移植醫學、移植感染症或感染症專家處方。

(5) 價格條件

價格須調降（經濟評估結果建議價格應至少調降 4.5%，始得以達到與對照藥品相比，ICER 值為加幣 5 萬元/QALY gained 的標準）。

2. 建議理由

- (1) 一項臨床試驗證據（SOLSTICE）顯示，難治之 CMV 感染病人無論有或沒有抗病毒藥品的抗藥性，使用 maribavir 相比其他抗病毒藥品有更多的病人清除

血流中的病毒；試驗結果也顯示 maribavir 可以維持病毒清除與症狀控制。

- (2) Maribavir 可符合病人部份的需求，像是提供一個對於控制感染與症狀更有效的治療選項、較少的病人會因為不良事件而停藥、較低的血液毒性與腎毒性。
- (3) 根據健康經濟評估結果顯示，以公開牌價將 maribavir 納入給付對健康照顧體系並不具良好價值(good value)，因此，maribavir 的價格應調降。

3. 治療地位

臨床專家表示針對具高病毒量的病人，不確定合併治療或是單一治療較佳；如果 maribavir 作為合併治療的一部份，不應將其與 ganciclovir 合併治療，由於兩者間有拮抗關係^d (antagonistic mechanism)，另有專家指出 maribavir 可與 foscarnet 合併使用於單獨使用 maribavir 可能有失敗風險的病人，但未有資料支持此種合併治療的效果。

若 maribavir 納入給付，專家認為預期會改變 R/R CMV 感染的治療流程；現在作為 R/R CMV 感染第一線治療的 foscarnet 會轉變為後線使用，基於使用 foscarnet 需要住院與處理毒性。針對 R/R CMV 感染，臨床專家指出在開始使用 maribavir 前，建議病人嘗試使用除了 valganciclovir 或 ganciclovir 以外的其他治療藥品並不合適，而對於 HSCT 的 R/R CMV 感染，若擔心出現血球減少(cytopenia)的副作用，可以考慮嘗試 foscarnet。

4. 委員會評估資料

委員會主要療效評估的證據引用自一項開放式作業、隨機分派、活性對照的臨床試驗 SOLSTICE^e，比較 maribavir 與研究者指定抗巨細胞病毒治療 (investigator-assigned anti-CMV treatment, IAT) 用於 SOT 與 HSCT 受贈者發生 R/R CMV 感染的療效與安全性，其中 IAT 包括 foscarnet、ganciclovir、valganciclovir 或 cidofovir，該試驗納入 352 位具 CMV 感染，且對最近接受的抗病毒治療具難治性且有或沒有抗藥性的成人病人。

對於 SOLSTICE 試驗，委員會認為有下列幾點限制：

- (1) 開放式作業的設計會增加執行性偏差 (performance bias) 與偵測性偏差 (detection bias)，尤其當指標 (outcome) 是主觀量測且需要解讀時，例如 CMV 症狀控制、主觀的不良事件。
- (2) 試驗中的某些指標，像是健康相關生活品質，由於有資料缺漏，導致可能發

^d 而且，確認哪些病人可能會從立即的 maribavir 單方治療獲益，哪些病人則可能需要接受併用療法，是目前已知需要進一步進行研究的方向。

^e 經過系統性文獻搜尋步驟後所得到的結果。

生偏差。

- (3) SOLSTICE 試驗與例行性臨床實務一項最明顯的區別是抗病毒藥品在試驗中固定給予 8 週，然而，臨床實務上抗病毒藥品一般會使用至 CMV DNA 濃度夠低或檢測不出 CMV DNA，沒有一個固定的治療時長。
- (4) 儘管對照組 IAT 中的各項藥品都會於臨床實務中被使用，但試驗中各 IAT 藥品的使用分布與加拿大臨床實務並不相同，因此，試驗結果的外推性具不確定性。
- (5) 相對療效的試驗結果無法推論至 IAT 中的個別抗病毒藥品。

5. 其他考量要點

- (1) 委員會瞭解移植後對先前抗病毒治療難治（有或沒有抗藥性）之 CMV 感染或疾病的病人需要有效的治療選項；目前 CMV 感染的治療藥品無法有效清除 CMV 病毒血症，且有嚴重的不良反應或是會發生抗藥性，且病人可能需要歷經長途跋涉至醫院或診所接受治療。
- (2) 委員會參酌 SOLSTICE 試驗結果建議，maribavir 相比 IAT（目前可用治療藥品）可以更有效的達到 CMV 病毒血症清除（CMV viremia clearance）與症狀控制；然而，委員會討論到一些與病人追求治療效果相關的指標，像是死亡、CMV 復發、健康相關生活品質、住院天數等，尚無法做出結論，而且，maribavir 在相對安全性的潛在效益也尚未知。
- (3) 委員會認為 SOLSTICE 試驗證據的外推性具不確定性，尤其是 maribavir 的治療時間長短與治療地位。在加拿大的臨床實務中，maribavir 的治療時間長短存在顯著的變異性；此外，儘管 SOLSTICE 試驗中的比較品可以反映臨床實務，但部分抗病毒藥品的使用分布及頻率與加拿大臨床實務不一致。另外，對於 maribavir 併用其他抗病毒藥品的效益以及經 maribavir 治療後出現抗藥性的情況具不確定性。
- (4) 委員會認為 maribavir 的成本效益具不確定性，且延長治療時間超過 8 週可能對成本效益估算有負面影響；此外，使用 maribavir 以避免靜脈注射藥物施打費用可節省的支出也具不確定性，尤其當 maribavir 並不是用於門診病人時。由於缺乏 maribavir 相比 IAT 中個別抗病毒藥品的相對療效，且試驗中的 IAT 無法代表加拿大臨床實務，因此，成本效益估計值具高度不確定性。

6. 病人觀點^f

- (1) CMV 感染會影響病人工作能力、學校表現、心理健康（壓力與焦慮）、照顧與陪伴家人朋友、性生活（顧慮傳染 CMV 給伴侶）與財務。

^f CADTH 共獲得 9 個病人代表團體提供意見，這些病人意見源自 3 份問卷調查結果。回覆問卷的病人組成，大多是骨髓瘤和/或自體 HSCT 等相較異體 HSCT 不需擔心 CMV 感染的病人。

- (2) 病人認為有效治療的價值反映在，具較少副作用（例如味覺障礙、噁心、嘔吐、感到虛弱或疲憊、尿液變化）、與免疫抑制劑併用沒有交互作用及禁忌症、容易給藥、保險有給付等情況。
- (3) 病人也認為改善生活品質、緩解 CMV 感染、避免在醫院待過夜、減輕現有治療引起之副作用嚴重程度（多數為焦慮、體重減輕、背部/關節/肌肉疼痛、腹瀉）的治療是有價值的。
- (4) Maribavir 納入健保後可讓病人就近治療、增加可用的治療、改善公平性。

(二) PBAC（澳洲）

2023 年 10 月 10 日止，於 PBAC 網頁鍵入關鍵字「maribavir」進行搜尋，並未尋獲與本案相關之評估報告；預計於 2023 年 11 月進行審議討論。

(三) NICE（英國）

NICE 於 2023 年 1 月公告一份與本案相關之評估報告（TA860），摘要說明如下[17]：

1. 委員會建議

建議給付 maribavir 作為造血幹細胞或固體器官移植後發生 CMV 感染，且對包括 cidofovir、foscarnet、ganciclovir、valganciclovir 等藥品具難治性成人病人之治療選項；惟廠商須依據商業協議（commercial arrangement）供應藥品。

2. 建議理由

- (1) 移植後，CMV 感染通常病人對常規治療反應不佳，常規療法包括 cidofovir、foscarnet、ganciclovir、valganciclovir 或這些藥品的合併治療。
- (2) 臨床證據顯示 maribavir 清除 CMV 感染的效果優於常規治療，但基於試驗的執行方式，此效果具不確定性。
- (3) 最有可能的成本效益估計值具不確定性；然而，考量其接近 NICE 認為在 NHS（英國國民健康服務體系）資源下可接受範圍的下限，加上目前 CMV 感染的治療選項有限，故建議給付 maribavir。

3. 參考品

目前臨床上可用於移植後 CMV 感染的藥品選項很少，且當發生對藥品難治之感染時，包括 valganciclovir、ganciclovir、foscarnet、cidofovir 等在內的抗病毒

藥品於英國目前僅能仿單外使用，目前沒有藥品被核准用於固體器官或異體造血幹細胞移植後發生之難治性 CMV 感染；此外，臨床專家表示 foscarnet 與腎臟損害有關、cidofovir 與嗜中性白血球低下有關，此風險使部分難治性 CMV 感染病人僅能再度使用 ganciclovir 與 valganciclovir。Maribavir 預期會使用於難治性 CMV 感染，尤其當病人使用現有藥品出現副作用而不合適時。

4. 委員會評估資料

委員會評估 maribavir 的療效證據來自一項第三期、隨機分派、開放式作業、活性對照、追蹤 20 週的臨床試驗 SOLSTICE，評估 maribavir 相比 IAT（包括 ganciclovir、foscarnet、cidofovir、valganciclovir 單用或併用）的療效與安全性，委員會對 SOLSTICE 試驗的評述如下：

- (1) 此試驗是開放式作業的設計，病人與試驗研究者從試驗一開始就知道使用的治療；在對照組中，研究者可根據病人過去的病史、先前治療 CMV 時選擇的療法，決定病人應繼續使用先前治療並維持或提高劑量、改變治療或合併治療，研究者也可決定是否調整免疫抑制劑的使用。委員會認為這可能會導致偏差，尤其是在評估疾病復發時。
- (2) 對照組在試驗經過 3 週後，研究者可決定使用 IAT 的病人是否因療效不佳或毒性而停止治療，轉為使用 maribavir，成為救援組（rescue arm）；委員會認為救援組會造成某些結果產生偏差。
- (3) 委員會表示於第 3 週時評估治療是否有效可能不夠長，臨床上病人可能使用較久的治療時間後才停藥，故認為 SOLSTICE 試驗在執行與設計上會導致結果有所偏差。
- (4) Maribavir 相比 IAT 在全死因死亡率方面不具統計顯著差異；HSCT 相比 SOT 病人族群有較多的病人死亡，且在 SOT 中，組間死亡數有微小差異偏好 maribavir，但在 HSCT 中偏好 IAT。綜合上述，委會認為 SOLSTICE 試驗顯示 maribavir 達到 CMV 病毒清除具優勢，但其所帶來的效益程度具不確定性，尚不穩健到做出結論。

5. 其他考量

- (1) SOLSTICE 試驗中，SOT 病人族群自移植至隨機分派的時間長度較短以及 SOT 與 HSCT 病人族群之試驗組與對照組間病人特性不平衡，可能對 SOLSTICE 試驗結果外推至臨床實務有很大的影響。
- (2) 在 SOLSTICE 試驗中，有些病人對某藥品產生抗藥性仍選擇繼續使用該藥品

治療，廠商說明這可能是因為抗藥性檢測並不是臨床常規執行的項目或是因為顧慮腎毒性而沒有其他可用的治療選項^g。

- (3) 委員會認為 IAT 組因為停止治療與加入救援組而有較多的資料缺漏 (missing data)，資料缺漏會影響 maribavir 在病毒清除與疾病復發等指標的結果判斷。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2023 年 10 月 9 日公告一份與本案相關之評估報告，摘要如下[18]：

A. 委員會建議

建議給付 maribavir 用於治療接受 HSCT 或 SOT 後發生 CMV 感染和/或疾病之成人病人，且對一種或多種先前治療難治(有或沒有抗藥性)，包括 ganciclovir、valganciclovir、cidofovir、foscarnet。

B. 建議理由

- (a) 一項第三期臨床試驗顯示針對接受 HSCT 或 SOT 之難治性 CMV 感染病人，maribavir 相比 IAT 顯著改善第 8 週（經確認）的 CMV 病毒血症清除。
- (b) 此建議只有在經核准的蘇格蘭國健康服務 (NHS Scotland) 病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 達到成本效果，或藥價等同或低於目前定價的前提下方能生效。

C. 參考品

針對移植後之 CMV 感染或疾病，現行之標準治療為經驗性使用抗 CMV 藥品治療，包括 ganciclovir、valganciclovir、foscarnet、cidofovir；然而，除了 ganciclovir 外，其他藥品均為 off-label 使用。SMC 諮詢的臨床專家表示，foscarnet 是在此申請情境下最有可能被 maribavir 取代的藥品，但有專家表示 ganciclovir 與 cidofovir 的使用也有可能減少。

D. 委員會評估資料

^g 廠商同時進行一項敏感度分析，排除那些進入試驗時即已顯示 IAT 藥品抗藥性的病人，分析結果仍舊提示 maribavir 的治療效益。

委員會評估 maribavir 相對療效與安全性的證據來自一項第三期、開放式作業、多中心、將 maribavir 與 IAT 相比用於接受移植後發生 R/R CMV 病人的試驗 SOLSTICE。委員會對 SOLSTICE 試驗的評述與考量如下：

- (a) 開放式作業的研究設計以及隨機分派後的一些計畫書內容改變可能會導致偏差，可能讓 IAT 相比 maribavir 處於劣勢。
- (b) 在為期 8 週的治療期間，IAT 組相比 maribavir 組有較多的病人停止治療(68% vs 22%)；主管機關顧慮在某些國家 IAT 需要自費但 maribavir 不用，可能導致 IAT 組有高機率被認定為不具反應者卻不是因為無法達到病毒血症清除的原因造成。
- (c) IAT 對照組中接受各項抗 CMV 藥品的比例是否能反映蘇格蘭的臨床實務具不確定性；且 IAT 組的反應率（response rate）會受到基期病人原本就對 IAT 中的抗 CMV 藥品具抗藥性而影響。
- (d) 試驗中，大多數病人於基期時屬於沒有症狀的 CMV 感染（86%），這可能會限制結果外推至 CMV 疾病的病人。試驗中，maribavir 組相比 IAT 組有較多病人發生 CMV 病毒血症復發，且這樣的結果與試驗中的關鍵次要療效指標相符。隨著追蹤時間越長，maribavir 組與 IAT 組達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制的組間差異越來越小，表示使用 maribavir 容易出現抗藥性。
- (e) 試驗超過 20 週以後就沒有兩組比較性的資料，且 SOLSTICE 試驗並未發現 maribavir 對死亡率降低有顯著效果。
- (f) 根據次族群分析結果，maribavir 病毒血症清除的效果在難治但對先前治療沒有抗藥性的病人中較低。

E. 病人與照顧者參與

- (a) 移植後發生 R/R CMV 感染會嚴重影響病人的生活品質、減緩移植後的恢復並延長住院時間，也會對病人及其家屬的心理造成影響，此外，會影響病人的財務，包括需要放棄工作，進而導致伴侶或其他家庭成員的財務負擔增加。
- (b) 現行的所有治療均有毒性與嚴重副作用，顯著影響病人日常生活與獨立性。靜脈注射的投藥方式讓病人需要花一整天的時間在醫院或甚至住院，嚴重影響病人的工作與社交活動。
- (c) 病人一般偏好口服治療，maribavir 是口服藥品，因此，有機會改善病人的治療經驗與生活品質。Maribavir 也被期許相比現有治療，可提供作為一個耐受性較佳的治療選項。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、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	接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法，具抗藥性、難治、或耐受度不佳的成人病人
Intervention	maribavir
Comparator	其他可用於治療 CMV 的藥品
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧暨統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 9 月 26 日止，以「maribavir」、「cytomegalovirus」、「refractory」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，透過上述關鍵字，於 Cochrane Library 尋獲 65 筆資料、於 PubMed 尋獲 31 筆資料、於 Embase 尋獲 57 筆資料；經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 1 項隨機對照試驗之 3 篇文獻。

隨機對照試驗（SOLSTICE 試驗）為本案藥品 maribavir 取得 R/R CMV 感染適應症之樞紐試驗。在納入的 3 篇文獻中，有 1 篇為 SOLSTICE 試驗最主要於第 8 週分析 maribavir 相比（IAT）對照組（研究者指定抗巨細胞病毒治療），用於造血幹細胞移植或固體器官移植之 R/R CMV 感染病人之療效與安全性結果[19]，1 篇為探索性分析 SOLSTICE 試驗中，醫療照顧資源利用率之相關結果[20]，另 1 篇為評估 SOLSTICE 試驗中抗病毒藥品之抗藥性[21]。以下將重點摘錄 SOLSTICE 試驗相關內容、各項指標分析與抗藥性評估結果，並將試驗設計整理如表五。

A. 試驗設計

表五 SOLSTICE 試驗設計

試驗（發表年份）	SOLSTICE (2022)
試驗編號	NCT02931539
試驗目的	針對接受造血幹細胞或固體器官移植後發生難治性(伴隨有或沒

試驗 (發表年份)	SOLSTICE (2022)
	有抗藥性)之 CMV 感染病人，評估使用 maribavir 相比研究者指定抗巨細胞病毒治療(IAT)的療效與安全性。
試驗設計	第三期、隨機分派、多國多中心、開放式作業、活性對照試驗。納入的病人進入為期 8 週的治療期使用 maribavir 或是 IAT，接著進入 12 週的追蹤期。然而，IAT 組經過至少 3 週(最晚 7 週)治療後，若符合下列其中一項條件，包括 CMV 病毒血症之 CMV DNA 濃度相較基期上升 $\geq 1 \log_{10}$ 、組織侵犯性 CMV 疾病之 CMV DNA 濃度相較基期下降 $< 1 \log_{10}$ 且出現症狀或症狀未改善或症狀惡化、未達到病毒血症清除需繼續使用抗病毒治療但對 IAT 不耐受如出現與 cidofovir 及 foscarnet 相關之血清肌酸酐急遽增加(相較基期上升 $\geq 50\%$)、以 cidofovir 或 foscarnet 治療出現出血性膀胱炎、以 ganciclovir 或 valganciclovir 治療出現嗜中性白血球低下(絕對嗜中性球 $< 500/\text{mm}^3$)，可進入為期 8 週使用 maribavir 的救援組，經救援治療後也會進入 12 週的追蹤期。
試驗地點	101 個試驗中心；12 個國家 (亞洲地區包括新加坡)
病人族群 (主要納入與排除條件)	<u>主要納入條件：</u> 12 歲以上接受造血幹細胞移植與固體器官移植且血漿中有記載具 CMV 感染的病人(CMV 病毒血症)，並經當地或中央實驗室透過定量聚合酶連鎖反應，間隔一天以上連續兩次篩檢 CMV DNA 濃度$\geq 910 \text{ IU/mL}$；病人的 CMV 感染必須對最近一次的治療難治，定義為經至少 14 天的抗 CMV 病毒治療(藥品包括 ganciclovir、valganciclovir、cidofovir、foscarnet)CMV DNA 無法下降$> 1 \log_{10}$；病人符合難治條件，且有抗藥性 CMV 感染，定義為出現 1 個以上與 ganciclovir/valganciclovir、foscarnet、cidofovir 有關的抗藥性基因突變。 <u>主要排除條件：</u> 因為對先前抗 CMV 治療遵醫囑性不足而導致的抗藥性或難治性 CMV 感染、CMV 疾病侵犯中樞神經系統或視網膜炎、有併用 leflunomide、letermovir 或 artesunate 之需求。
納入病人數	352
隨機分派	病人以 2：1 的比例隨機分派至 maribavir 組或 IAT 組；隨機分派根據移植類型(造血幹細胞/固體器官)與 CMV DNA 濃度(定量聚合酶連鎖反應結果，高： $\geq 91000 \text{ IU/mL}$ 、中： ≥ 9100 至 $< 91000 \text{ IU/mL}$ 、低： $\geq 910 \text{ IU/mL}$ 至 < 9100)而定。
試驗治療組 (n=235)	口服 maribavir 400 mg 一天兩次。
對照組	本試驗之研究者指定抗巨細胞病毒治療，選項包括靜脈注射

試驗 (發表年份)	SOLSTICE (2022)
(n=117)	ganciclovir、口服 valganciclovir、靜脈注射 foscarnet、靜脈注射 cidofovir，可以單獨使用或合併使用(≤ 2 藥品)，且 ganciclovir 與 valganciclovir 可以互相轉換；經治療 3 週之後，若符合預先訂定的條件，可以選擇進入 maribavir 救援組。
主要療效指標	第 8 週時經確認的 CMV 病毒血症清除；定義為血漿 CMV DNA 濃度低於定量下限(<137 IU/mL)，其中，若於第 8 週前接受 maribavir 救援治療或替代的抗 CMV 治療藥品，或無法達到經確認的 CMV 病毒血症清除(包括病毒學資料缺漏)，將被視為不具反應者(non-responder)。
其他療效指標	<u>關鍵次要療效指標</u> - 第 8 週時經確認 CMV 病毒血症清除且症狀控制並維持至第 16 週；症狀控制定義為基期有症狀的病人其 CMV 疾病/症候群緩解或改善、基期沒有症狀的病人其未出現 CMV 疾病/症候群* <u>次要療效指標</u> - 完成 8 週試驗治療後，於第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除 - 第 8 週時 CMV 病毒血症清除且症狀控制並維持至第 12 週、第 16 週與第 20 週（皆屬追蹤期間） - 試驗前 8 週 CMV 病毒血症之復發率；定義為血漿 CMV DNA 濃度$\geq$定量下限 - 全死因死亡率 - Maribavir 作為救援治療的療效 <u>探索性療效指標</u> (試驗 8 週內)至第一次病毒血症清除的時間 - 復發需要替代的抗 CMV 治療
統計分析摘要	- 組間達到主要與關鍵次要療效指標病人比例的差異使用 Cochran-Mantel-Haenszel，並以病毒量、移植類型等分層項目進行加權平均 - 主要與關鍵次要療效指標有以 foxed-sequence testing 程序控制多重比較，其他分析則未控制
縮寫：IAT, investigator-assigned therapy; CMV, cytomegalovirus。 *CMV 疾病/症候群會由研究者分析並分類，但會由獨立、盲性的指標裁決委員會(endpoint adjudication committee, EAC)決定。	

B. 受試者基期資料 (baseline characteristics)

試驗共有 352 名受試者進行隨機分派，其中 235 名受試者分派至 maribavir 組，117 名受試者分派至 IAT 組。納入受試者整體的年齡中位數為 55 歲（範圍 19 至 79 歲），40.1%受試者接受造血幹細胞移植、59.9%受試者接受固體器官移

植^h。整體而言，兩組間的基期資料大致平衡，惟 marivabir 組有較多年齡 ≥ 65 歲的病人（23.0% vs. 13.7%）、男性比例較高（63.0% vs. 55.6%）、HSCT 前接受前置化療的比例較高（51.5% vs. 33.3%）。詳細的受試者基期資料如表六整理。

僅有半數（49%）的 IAT 組受試者未轉換接受 marivabir 救援治療並完成試驗，但是，maribavir 組有 85% 受試者完成試驗ⁱ。整體而言，有 220 名（62.5%）受試者完整接受隨機分派的試驗藥品且完成為期 8 週試驗（maribavir 組 183 人、IAT 組 37 人，兩組大多因缺乏療效與不良事件而停止治療）；另有 22 名 IAT 組受試者接受 maribavir 作為救援治療。

表六 受試者基期資料

	maribavir 組 (n=235)	IAT 組 (n=117)
年齡(歲), 中位數 (範圍)	57.0 (19 至 79)	54.0 (19 至 77)
男性, n(%)	148 (63.0)	65 (55.6)
種族, n(%)		
白人	179 (76.2)	84 (74.4)
黑人或非裔美國人	29 (12.3)	18 (15.4)
亞洲人	9 (3.8)	7 (6.0)
固體器官移植, n(%)		
腎臟	142 (60.4)	69 (59.0)
肺臟	74 (52.1)	32 (46.4)
心臟	40 (28.2)	22 (31.9)
心臟	14 (9.9)	9 (13.0)
造血幹細胞移植, n(%)		
異體移植*	93 (39.6)	48 (41.0)
異體移植*	92 (98.9)	48 (100.0)
基期 CMV DNA 濃度, 中位數 IU/mL (IQR)	3377.0 (1036.0 至 12544.0)	2869.0 (927.0 至 11636.0)
基期 CMV DNA 濃度分類, n(%)		
低(<9100 IU/mL)	153 (65.1)	85 (72.6)
中(≥ 9100 且 <91000 IU/mL)	68 (28.9)	25 (21.4)
高(≥ 91000 IU/mL)	14 (6.0)	7 (6.0)
EAC 認定有症狀的 CMV 感染, n(%)	21 (8.9) [†]	8 (6.8)
固體器官移植 CMV 症候群	10 (47.6)	7 (87.5)
CMV 疾病	12 (57.1)	1 (12.5)
SOT 受贈者之 CMV 血清狀態, n(%)	n=142	n=69
捐贈者陽性/受贈者陽性	11 (7.7)	8 (11.6)
捐贈者陰性/受贈者陽性	3 (2.1)	1 (1.4)
捐贈者陽性/受贈者陰性	120 (84.5)	56 (81.2)
捐贈者陰性/受贈者陰性	7 (4.9)	3 (4.3)
缺漏	1 (0.7)	1 (1.4)

^h 經確認，共有 29 位受試者為具有症狀之 CMV 疾病病人，人數相對較少。

ⁱ 共有 257 名（73.0%）受試者完成試驗。

	maribavir 組 (n=235)	IAT 組 (n=117)
HSCT 受贈者 CMV 血清狀態, n(%)	n=93	n=48
捐贈者陽性/受贈者陽性	42 (45.2)	17 (35.4)
捐贈者陰性/受贈者陽性	39 (41.9)	26 (54.2)
捐贈者陽性/受贈者陰性	6 (6.5)	3 (6.3)
捐贈者陰性/受贈者陰性	5 (5.4)	1 (2.1)
缺漏	1 (1.1)	1 (2.1)
先前曾接受過 CMV 預防性治療, n(%)		
是	100(42.6)	45(38.5)
目前的 CMV 感染病況是移植後首次發生, n(%)		
是	162(68.9)	78(66.7)
病人有或沒有已知對 ganciclovir、foscarnet 和/或 cidofovir 之抗藥性, n(%)		
難治性 CMV 感染且有抗藥性	121 (51.5)	69 (59.0)
難治性 CMV 感染但沒有抗藥性	96 (40.9)	34 (29.1)
抗藥性結果缺漏	18 (7.7)	14 (12.0)
隨機分派前最近之抗 CMV 藥品, n(%)		
ganciclovir/valganciclovir	204 (86.8)	98 (83.8)
foscarnet	27 (11.5)	18 (15.4)
cidofovir	4 (1.7)	1 (0.9)
縮寫：CMV, cytomegalovirus; IAT, investigator-assigned therapy; IQR, interquartile range; SOT, solid organ transplantation; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation。		
*異體移植病人中，捐贈類型約 60%來自不相關的捐贈者(unrelated donor)、造血幹細胞來源大多來自周邊血液幹細胞；在固體器官移植病人中，maribavir 組與 IAT 組分別有 25%與 17%病人基期有急性移植物對抗宿主疾病(GvHD)、分別有 6.5%與 10.6%基期有慢性 GvHD。		
†有 1 位病人同時有 CMV 疾病與 CMV 症候群。		

C. 相對療效結果

主要療效指標結果顯示，maribavir 組相比 IAT 組有顯著更高比例的病人於第 8 週時達到（經確認的）CMV 病毒血症清除（55.7% vs 23.9%；經調整之組間差異 32.8%、95% confidence interval [CI] 22.80 至 42.74%， $p<0.001$ ）。

關鍵次要療效指標結果顯示，maribavir 組相比 IAT 組有更高比例的病人於第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制並持續至第 16 週（18.7% vs 10.3%；經調整之組間差異 9.5%、95% CI 2.02 至 16.88%， $p=0.01$ ）^j。

在其他次要療效指標結果方面，22 位 IAT 組病人符合條件進入 maribavir 救援組，50%（11/22）病人於 maribavir 救援治療期間的第 8 週達到（經確認的）CMV 病毒血症清除。而主要、關鍵次要、部分其他次要療效指標，也包括醫療

^j 這樣的兩組差異也一直持續至第 20 週時（經調整之組間差異 9.8%、95% confidence interval [CI] 2.58 至 17.06%， $p=0.008$ ）。

照顧資源利用率等探索性指標之相關結果整理於表七。

表七 主要、關鍵次要、部分其他次要療效指標結果

	Maribavir (n=235)	IAT (n=117)	經調整之組間比例差異 (95% CI)
主要療效指標			
第 8 週時 CMV 病毒血症清除, %	55.7	23.9	32.8 (22.8 至 42.7) p<0.001
關鍵次要療效指標			
第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制並持續至第 16 週, %	18.7	10.3	9.5 (2.02 至 16.88) p=0.013
其他療效指標			
第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制並持續至第 12 週, %	22.6	10.3	13.5 (5.84 至 21.17) p<0.001
第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制並持續至第 20 週, %	18.3	9.4	9.8 (2.58 至 17.06) p=0.008
試驗前 8 週 CMV 病毒血症之復發率, %	17.9 (33/184)	12.3 (8/65)	10.2 (-7.01 至 27.41)
完成 8 週試驗治療後於第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除, %	70.5 (129/183)	59.5 (22/37)	-
試驗期間全死因死亡率, %	11.5	11.1	^k
治療期間之年住院率, 次/人/年	2.7	4.2	IRR=0.65 (0.45 至 0.94) p=0.021
追蹤期間之年住院率, 次/人/年	2.3	2.3	p>0.05
治療期間之住院天數, 天/人/年	13.3	28.7	IRR=0.46 (0.23 至 0.92) p=0.029
追蹤期間之住院天數, 次/人/年	41.2	40.5	IRR=1.02 (0.51 至 2.06) p=0.959
縮寫：CMV, cytomegalovirus; IAT, investigator-assigned therapy; IRR, incidence rate ratio。			

^k 雖然，在試驗期間兩組受試者的全死因死亡率比例相近，但是，maribavir 組受試者進入試驗後至死亡的(中位數)時間較對照組為短。(EMA 報告中未呈現具體數據)

D. 次族群分析結果

針對主要療效指標「第 8 週 CMV 病毒血症清除」的次族群分析結果顯示，在預先規劃好的次族群（prespecified subgroups）中，maribavir 相比 IAT 均與整體病人方向一致有較高的病人比例達到 CMV 病毒血症清除，包括移植類型（固體器官移植：55.6% vs 26.1%；造血幹細胞移植：55.9% vs 20.8%）、對 IAT 具抗藥性基因突變（62.8% vs 20.3%）、基期 CMV 病毒量（低：62.1% vs 24.7%；中/高：43.9% vs 21.9%）。

E. 相對安全性結果

整體而言，maribavir 的安全性資料相比現有的抗 CMV 治療（IAT）佳，主要的副作用為味覺障礙（dysgeusia）與腸胃道病症（gastrointestinal disorders）如腹瀉、噁心、嘔吐等。

Maribavir 組平均治療天數為 57 天、IAT 組平均治療天數 34 天；兩組平均追蹤天數則分別為 80.8 天與 58.1 天。Maribavir 組中有 6.4% 病人因不良事件停止治療、IAT 組中則有 30.8% 因不良事件停止治療。在 IAT 組中共有 7 位病人使用 ganciclovir/valganciclovir 合併 foscarnet（47 人使用 foscarnet、28 人使用 ganciclovir、28 人使用 valganciclovir、6 人使用 cidofovir）。

表八呈現安全性分析結果，maribavir 組相比 IAT 組有較少病人因治療後出現不良事件而停藥（13.2% vs 31.9%），味覺障礙是 maribavir 組最常發生的不良事件，大多是影響輕微，且在治療期間或是停藥後段時間內就會緩解；IAT 組最常發生的不良事件是嗜中性球低下，尤其是接受 ganciclovir/valganciclovir 治療的病人；maribavir 組有 9% 病人出現血中免疫抑制劑藥物（tacrolimus、sirolimus）濃度增加、IAT 組（valganciclovir/ganciclovir）僅 0.9% 病人出現此現象。

表八 安全性分析結果

事件	maribavir (n=234)	IAT (n=116)
	發生人數, n(%)	
任何不良事件	228 (97.4)	106 (91.4)
血液與淋巴系統病症		
貧血	29 (12.4)	14 (12.1)
白血球低下	7 (3.0)	8 (6.9)
嗜中性球低下	22 (9.4)	26 (22.4) [†]
腸胃道病症		
腹瀉	44 (18.8)	24 (20.7)
噁心	50 (21.4)	25 (21.6)

事件	maribavir (n=234)	IAT (n=116)
	發生人數, n(%)	
嘔吐	33 (14.1)	19 (16.4)
全身性病徵與注射部位狀況		
疲倦	28 (12.0)	10 (8.6)
周邊水腫	17 (7.3)	9 (7.8)
發熱(pyrexia)	24 (10.3)	17 (14.7)
感染		
CMV 病毒血症*	24 (10.3)	6 (5.2)
代謝與營養病症		
低血鉀	8 (3.4)	11 (9.5)
低血鎂	9 (3.8)	10 (8.6)
低磷酸鹽	4 (1.7)	5 (4.3)
神經系統病症		
味覺障礙	87 (37.2)	4 (3.4)
頭痛	19 (8.1)	15 (12.9)
感覺異常	4 (1.7)	5 (4.3)
腎臟與泌尿道病症		
急性腎損傷	20 (8.5)	11 (9.5) [‡]
血管病症		
高血壓	9 (3.8)	8 (6.9)
*CMV 病毒血症惡化會被視為 CMV 病毒血症不良事件。		
†ganciclovir/valganciclovir 發生頻率為 33.9%、foscarnet 為 14.9%。		
‡ ganciclovir/valganciclovir 發生頻率為 1.8%、foscarnet 為 21.3%。		

F. 抗藥性分析結果

在基期時，maribavir 組與 IAT 組分別有 56%與 68%病人之基因檢測顯示對 ganciclovir、foscarnet、cidofovir 具抗藥性基因突變；針對這群病人，maribavir 組與 IAT 組分別有 63%與 21%病人屬於對治療具反應者。在基期時，maribavir 與 IAT 組分別有 1 人 (UL27 L193F) 與 3 人 (UL97 F342Y) 具 maribavir 抗藥性基因突變。

經過治療後，60 位 (26%) maribavir 組病人出現 maribavir 抗藥性基因突變，其中 49 位為對 maribavir 不具反應者，佔 103 位不具反應者中的 48%；在 29 位使用 maribavir 一開始達病毒血症清除但復發 (rebound) 的不具反應者中，有 25 位 (86%) 出現 maribavir 抗藥性基因突變，顯示使用 maribavir 治療但復發的病人非常有可能是出現 maribavir 抗藥性基因突變。

最常見的 maribavir 抗藥性基因突變為 UL97 T409M、H411Y、C480F，開始使用 maribavir 後出現抗藥性基因突變的時間中位數為 56 天。

G. 小結

針對移植後之 R/R CMV 感染，maribavir 相比 IAT 可以更佳的達到 CMV 病毒血症清除、病毒血症清除且症狀控制。Maribavir 相比 ganciclovir/valganciclovir 可改善骨髓抑制毒性、相比 foscarnet 可改善腎毒性，且相比 IAT 有較少病人停止治療。

(五) 建議者提供之資料

本案為台灣武田藥品工業股份有限公司建議給付 Livtency® (maribavir) 克巨染膜衣錠 200 毫克之用於接受造血幹細胞 (HSCT) 或固體器官 (SOT) 移植後發生巨細胞病毒 (CMV) 感染及/或疾病，且對一種或多種先前療法，具抗藥性、難治、或耐受度不佳的成人病人。

在送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者，為附件五「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料臨床試驗」中針對本案藥品此次建議給付之療效證據，內容為樞紐試驗 SOLSTICE 之英文全文及中文摘述，詳如本報告前揭內文整理，在此不贅述；附件七「本品於國外之最新給付規定」，內容為英國 NICE 與加拿大 CADTH 對本案藥品 maribavir 的給付規定；附件十三「系統性文獻回顧」，內容為建議者針對本案藥品 maribavir 用於治療造血幹細胞或固體器官移植病人發生 R/R CMV 感染進行系統性文獻回顧之過程。

針對本案藥品之相對療效評估之系統性文獻回顧方面，建議者有說明執行系統性文獻回顧步驟，包括 PICOS 之邏輯、搜尋之電子資料庫、詳細之搜尋策略、搜尋執行日期並簡述篩選流程。惟深究其內容，該系統性文獻回顧之 PICOS 設定納入文獻之研究設計，須為隨機對照試驗、系統性文獻回顧或統合分析，但建議者納入的文獻有多篇並未符合預先設定之 PICOS，包括 3 項臨床指引和 1 篇敘述性回顧 (narrative review)。綜合上述，本報告無法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。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 Livtency® (maribavir) 克巨染膜衣錠 200 毫克目前於我國主

管機關取得的許可適應症內容，為「適用於治療造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人」。此次建議者之訴求為建議給付用於上述適應症並訂有給付規範：開始治療須符合下列任一臨床條件：偵測到先前其他抗巨細胞病毒療法抗性突變、先前接受其他抗巨細胞病毒療法至少兩週而 CMV DNA 濃度未下降或甚至上升、先前接受其他抗巨細胞病毒療法且無法耐受；治療療程為期 8 週，若未達清除 CMV 治療目標或仍有治療需求者須事前申請續用，並檢附 CMV DNA 濃度或相關檢測報告，每次核准使用 4 週。根據上述，本案藥品之治療目標病人群為「接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染及/或疾病，且對一種或多種先前療法，具抗藥性、難治、或耐受度不佳的成人病人」

目前於我國除本案藥品外，未有其他藥品之許可適應症之內容敘述包含移植後發生 CMV 感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人；然而，ganciclovir 之適應症為「用於治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症」，於現行臨床上可作為治療具抗藥性、難治或耐受度不佳 CMV 感染病人之治療選項。

本報告參考各項臨床治療指引，針對造血幹細胞或固體器官移植病人發生 R/R CMV 之治療，建議的治療選項包括 foscarnet、cidofovir、高劑量 ganciclovir；然而，foscarnet 與 cidofovir 未於我國上市。

綜合考量我國許可適應症、國際臨床治療指引，可將現行臨床實務常使用且當本案藥品獲給付後可能被取代之高劑量 ganciclovir 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

1. 加拿大 CADTH 於 2022 年 11 月公告的評估報告，建議在限定的條件下給付 maribavir 用於治療移植後發生 CMV 感染或疾病，且對一種或多種先前抗病毒療法具難治性（有或沒有基因抗藥性）的成人病人，惟須將價格調降並同時符合下列限制條件：

(1) 開始使用條件

Maribavir 僅能在成人病人對下列一種以上抗病毒藥品難治（有或沒有抗藥性）之 CMV 感染時使用：valganciclovir、ganciclovir、foscarnet、cidofovir；其中，難治的定義為經適當劑量的抗病毒藥品治療至少 2 週後，CMV 病毒量沒有下降或增加。

(2) 停用條件

- A. 經至少 2 週 maribavir 治療後，CMV 病毒量與開始接受 maribavir 治療前相比沒有下降或增加；或
- B. 經確認有 maribavir 相關之抗藥性基因突變而對 maribavir 具抗性。

(3) 再次使用條件

先前接受 maribavir 治療具反應的病人，若有 CMV 病毒血症復發，可再次接受 maribavir 治療。

(4) 處方條件

Maribavir 應由具經驗的臨床醫師以及移植醫學、移植感染症或感染症專家處方。

2. 英國 NICE 於 2023 年 1 月公告的評估報告，建議給付 maribavir 作為造血幹細胞或固體器官移植後發生 CMV 感染，且對包括 cidofovir、foscarnet、ganciclovir、valganciclovir 等藥品具難治性成人病人之治療選項，惟廠商須依據商業協議供應藥品；主要考量移植後，對治療反應不佳 CMV 感染的常規治療為 cidofovir、foscarnet、ganciclovir、valganciclovir 或這些藥品的合併治療，而臨床證據顯示 maribavir 清除 CMV 感染的效果優於常規治療，但須留意基於試驗的執行方式，此效果具不確定性。

(三) 相對療效與安全性

整體而言，針對接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染及/或疾病，且對一種或多種先前療法，具難治性且有或沒有抗藥性的成人病人，第三期臨床試驗 SOLSTICE 顯示 maribavir 相比現有治療於治療第 8 週可以更有效的達到 CMV 病毒血症清除，但在試驗前 8 週有較高比例的病人（在達到病毒血症清除後）復發，且試驗期間 maribavir 與研究者指定抗巨細胞病毒治療（IAT）有相近的死亡率；值得注意的是，第一，SOLSTICE 試驗開放式作業的設計會增加執行性偏差（performance bias）與偵測性偏差（detection bias），尤其當關鍵次要療效指標（症況控制）是主觀量測且需要解讀時，不過，SOLSTICE 試驗的主觀療效指標如判斷病人之 CMV 疾病/症候群狀況會經過獨立、盲性的指標裁決委員會（EAC）決定，第二，試驗結果的相對療效無法推論至 IAT 中的個別抗病毒藥品，第三，試驗對照組中 IAT 各項藥品與台灣臨床實務中可使用之抗 CMV 藥品及其使用分布可能有所不同。在安全性部分，maribavir 常見的不良事件為味覺障礙與腸胃道相關病症包括腹瀉、噁心、嘔吐，相比 IAT 有較少病人因治療後出現不良事件而停止治療，且相比 ganciclovir/valganciclovir 有較少的骨髓抑制、相比 foscarnet 有較少的腎毒性。

SOLSTICE 試驗

針對接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染及/或疾病，且對一種或多種先前療法，具難治性且有或沒有抗藥性的成人病人使用 maribavir 的療效證據資料主要來自一項第三期、隨機分派、多中心、開放式作業、以 IAT 為對照之 SOLSTICE 試驗，試驗納入對最近的抗 CMV 治療藥品包括 ganciclovir、valganciclovir、cidofovir、foscarnet 難治，且有或沒有對上述藥品具抗藥性的病人，以 2:1 的比例隨機分派至 maribavir 或 IAT (ganciclovir、valganciclovir、cidofovir、foscarnet 單用或最多併用兩種藥品)，IAT 組經治療 3 週以上後若符合預先設定的條件，例如未達到病毒血症清除需繼續使用抗病毒治療但對 IAT 不耐受包括出現與 cidofovir 及 foscarnet 相關之血清肌酸酐急遽增加(相較基期上升 $\geq 50\%$)、以 cidofovir 或 foscarnet 治療出現出血性膀胱炎、以 ganciclovir 或 valganciclovir 治療出現嗜中性白血球低下(絕對嗜中性球 $<500/\text{mm}^3$)，可進入為期 8 週使用 maribavir 的救援組。

SOLSTICE 試驗結果顯示，在主要療效指標部分，maribavir 組相比 IAT 組有顯著更高的病人比例於第 8 週時達到經確認的 CMV 病毒血症清除 (55.7% vs 23.9%；經調整之組間差異 32.8%、95% CI 22.80 至 42.74%， $p<0.001$)；在關鍵次要療效指標部分，maribavir 組相比 IAT 組有更高比例的病人於第 8 週時達到 CMV 病毒血症清除且症狀控制並持續至第 16 週 (18.7% vs 10.3%；經調整之組間差異 9.5%、95% CI 2.02 至 16.88%， $p=0.01$)；在其他次要療效指標部分，22 位 IAT 組病人符合條件進入 maribavir 救援組，50% (11/22) 病人於 maribavir 救援治療期間的第 8 週達到經確認的 CMV 病毒血症清除、試驗前 8 週 CMV 病毒血症之復發率於 maribavir 組為 17.9%，於 IAT 組為 12.3%、試驗期間全死因死亡率於兩組則分別為 11.5%及 11.1%。

在抗藥性部分，最常見的 maribavir 抗藥性基因突變為 UL97 T409M、H411Y、C480F，開始使用 maribavir 後出現抗藥性基因突變的時間中位數為 56 天，使用 maribavir 一開始達病毒血症清除但復發的不具反應者中，有 86%出現 maribavir 抗藥性基因突變，顯示使用 maribavir 治療但復發的病人非常有可能是出現 maribavir 抗藥性基因突變。

在安全性部分，maribavir 的安全性資料較 IAT 佳，有較少病人因不良事件退出試驗；maribavir 相比 ganciclovir/valganciclovir 有較少的嗜中性球低下、相比 foscarnet 有較少的腎毒性，主要的副作用為味覺障礙 (dysgeusia) 與腸胃道病症如腹瀉、噁心、嘔吐等。

(四) 醫療倫理

本案雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之

評估報告重點摘要段落，呈現加拿大 CADTH 評估報告中的病人觀點，認為 CMV 感染會影響病人工作能力、學校表現、心理健康（壓力與焦慮）、照顧與陪伴家人朋友、性生活與財務，而有效的治療且具較少副作用、與免疫抑制劑併用沒有交互作用及禁忌症、容易給藥符合其價值；蘇格蘭 SMC 評估報告中病人與照顧者參與表示，現行所有的抗 CMV 治療均有毒性與嚴重副作用，顯著影響病人日常生活與獨立性，靜脈注射的投藥方式讓病人需要花一整天的時間在醫院或甚至住院，嚴重影響病人的工作與社交活動，因此，病人一般偏好口服治療，maribavir 是口服藥品，故有機會改善病人的治療經驗與生活品質，maribavir 也被期許相比現有治療，可提供作為一個耐受性較佳的治療選項。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 9 月 19 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。
NICE (英國)	於 2023 年 1 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 於 2023 年 10 月公告。
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) [16]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2022 年 11 月發布一份關於 Livtency (maribavir) 的醫療科技評估報告，建議收載 maribavir 用於移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法難治 (無論是否具抗藥性) 的成人病人。CADTH 認為在經濟評估中因為缺少 maribavir 與個別藥品相比的臨床證據、廠商使用的比較策略中各藥品的分布與治療期間無法反映加拿大實際情況、給藥費用具有不確定性等限制，導致評估結果具有不確定性，考量 maribavir 為更有

效控制感染與症狀的治療選擇，故在廠商同意調降支付價格之前提下，建議給付 maribavir。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析，設定目標族群為接受固體器官或造血幹細胞移植後發生難治或抗藥性巨細胞病毒感染/疾病的成人病人。介入策略為 maribavir，比較策略為試驗主持人指定治療（Investigator-assigned treatment, IAT），包括靜脈輸注 ganciclovir、口服 valganciclovir、靜脈輸注 foscarnet 與靜脈輸注 cidofovir。研究採用馬可夫模型，分析期間設定為終生（47 年），並採加拿大公共經費健康照護付費者（Canadian publicly funded health care payer）觀點。模型中的主要參數來自 SOLSTICE 臨床試驗。

CADTH 認為廠商所提交之成本效用評估有以下幾項限制：

- (1) 廠商根據臨床試驗將 maribavir 與多種藥品組成的 IAT 進行比較，由於缺少 maribavir 與個別藥品相比的臨床證據，maribavir 相較於各藥品的成本效益仍不明。另外 CADTH 臨床專家認為廠商使用的 IAT 中各藥品的分布與治療期間無法反映加拿大實際情況，因此 maribavir 相較於 IAT 的成本效益具高度不確定性。
- (2) 廠商設定模型的前 52 週不同健康狀態適用不同的死亡率，此法隱含將治療效果與死亡率連結，導致使用 maribavir 的病人具存活效益，但臨床試驗結果發現治療組之間的死亡率沒有臨床意義上的差異。
- (3) 廠商根據臨床試驗資料外推第 20 至 52 週的療效（CMV 清除與復發），但 maribavir 相較於其他治療在維持 CMV 清除的長期效果並無臨床證據，且再治療的療效仍不明。CADTH 臨床專家指出療效不會在初始的 52 週保持不變，因此 maribavir 的長期成本效益具不確定性。
- (4) 廠商假設最初使用 maribavir 的病人，再治療將包括 IAT。CADTH 臨床專家認為，在 CMV 復發的情況下，最可能採用相同的初始療法進行再治療。因此假設改用 IAT，會低估 maribavir 組的預期成本。
- (5) 廠商假設靜脈輸注將在門診進行，但部分病人可能需要住院治療，故可能導致低估 IAT 成本；另外，所使用的成本估算具有不確定性，也導致給藥費用具有不確定性。

CADTH 根據上述限制，假設第 8 週起不同療法間，在死亡率部分，無統計上顯著差異、臨床試驗追蹤期結束起 maribavir 與 IAT 的療效相同、以及再治療將使用與初始療法相同的藥物等前提下重新進行分析。然 CADTH 無法處理包括評估 maribavir 相較於個別藥品的成本效益、估計可代表加拿大實際情況的加權 IAT、以及納入反映加拿大實際情況的治療期間（治療至病毒清除）的問題。CADTH 重新分析結果發現 maribavir 的遞增成本效益比值（Incremental cost effectiveness ratio, ICER）為 403,089 加幣/經生活品質校正生命年（Quality adjusted

life year, QALY)，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，maribavir 需降價約 4.5%才具有成本效益。模型結果主要受給藥費用的影響，因 maribavir 為口服治療，與靜脈輸注藥物相比可能會節省費用。雖然模型推估在給藥費用方面可節省超過 70,000 加幣，但尚不清楚此費用節省的可能程度。

2. PBAC（澳洲）

至 2023 年 9 月 19 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。

3. NICE（英國）[17]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National institute for health and care excellence, NICE）於 2023 年 1 月發布一份科技評議指引（Technology appraisal guidance 860），建議收載 maribavir 用於接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法難治（無論是否具抗藥性），先前療法包含 ganciclovir、valganciclovir、foscarnet 或 cidofovir 的成人病人。委員會認為成本效益估計值具不確定性，但最有可能的估計值可落在 NICE 通常認為 NHS 資源使用具成本效益的範圍內，而且現有治療選擇有限、存在未滿足需求及 maribavir 為口服治療具創新性，故在廠商提供商業協議之前提下，建議給付 maribavir。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商以二階段馬可夫模型評估 maribavir 相較於 IAT 的成本效益，第一階段模型包括有臨床顯著的 CMV 感染、無臨床顯著的 CMV 感染、及死亡等三個健康狀態，所有納入模型的病人都具有臨床顯著的 CMV 感染，當 CMV 感染清除後，可以轉為無臨床顯著的 CMV 狀態或經歷 CMV 復發；第二階段模型包括存活與死亡兩個健康狀態。模型分析期間設定為終生，第一階段模型持續期間為 39.2 週。模型中的主要參數來自 SOLSTICE 臨床試驗與針對難治或抗藥性 CMV 感染的回溯性真實世界證據分析資料（OTUS）。

委員會對廠商分析提出之疑慮包含：

- (1) 第一階段模型前 20 週廠商以 SOLSTICE 臨床試驗數據建模，20 週後依 OTUS 數據建模，委員會認為應盡量使用 OTUS 數據及採用 SOLSTICE 中 maribavir 的相對療效，且不應以第 8 週死亡率去校正 OTUS 數據；
- (2) 廠商依不同治療設定 CMV 復發風險，接受 maribavir 治療 CMV 復發機率較接受 IAT 治療低，委員會認為不應針對特定治療設定復發風險；
- (3) 委員會認為廠商模型可能高估 CMV 復發次數，復發風險應隨復發次數增加而降低，且第一階段模型持續期間 78 週可能過長，委員會指出在缺乏可靠數據下，第一階段模型應限制為 39.2 週與 2 次 CMV 復發；
- (4) 委員會認為 SOLSTICE 臨床試驗並未顯示出存活效益，雖然清除 CMV 可能

對死亡率產生影響，但影響程度具有高度不確定性，廠商於第一階段模型中，假設有臨床顯著的CMV感染與無臨床顯著的CMV感染的死亡率存在差異，可能過於樂觀，委員會傾向設定CMV病人的死亡風險是無CMV病人的兩倍；

- (5) 廠商設定病人進入模型的時間為 SOLSTICE 試驗中移植後的時間中位數，委員會認為應使用移植後的平均時間；
- (6) 應將白血病復發與移植失敗影響納入模型；
- (7) 廠商依CMV狀態設定移植物抗宿主疾病風險，委員會認為此方法可能合理但有不確定性；
- (8) 廠商設定首次給藥與後續給藥的靜脈輸注成本相同，委員會認為首次與後續設定不同給藥成本會更適當；
- (9) 廠商於第二階段馬可夫模型採用的效用值，與第一階段馬可夫模型的效用值略為不同，委員會注意到此稍微的不一致性，但在缺乏進一步數據下，認為所使用的效用值適當。

廠商根據以上建議調整模型，並依商業協議重新計算的 ICER 約為 20,000 英鎊/QALY gained。由於臨床與經濟證據具高度不確定性，委員會認為可接受的 ICER 閾值約為 20,000 英鎊/QALY gained。委員會在考慮成本效益推估相關的不確定性後，結論認為 maribavir 最合理的 ICER 約為 20,000 英鎊/QALY gained，成本效益估計值雖具不確定性，但可能落在 NICE 認為符合成本效益的範圍內，故委員會建議給付 maribavir。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[18]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2023 年 10 月發布一份關於 maribavir 的醫療科技評估報告，建議收載 maribavir 用於接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法難治（無論是否具抗藥性），先前療法包含 ganciclovir、valganciclovir、foscarnet 或 cidofovir 的成人病人；並在 NHS Scotland 病人用藥可近性方案（Patient access scheme, PAS）下實施。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析，評估 maribavir 相較於 IAT 用於接受固體器官或造血幹細胞移植後發生難治型巨細胞病毒感染/疾病的成人病人的成本效益，IAT 包括 ganciclovir（25%）、valganciclovir（26%）、foscarnet（44%）與 cidofovir（5%）。研究採用二階段馬可夫模型，分析期間設定為 47 年，第一階段模型持續期間為 39.2 週，包括有臨床顯著的 CMV 感染、無臨床顯著的 CMV 感染、及死亡等三個健康狀態，第二階段模型包括存活與死亡兩個健康狀態。模型前三年

週期為 4 週，之後週期改為一年，模型中的主要療效參數、效用值與成本來自 SOLSTICE 臨床試驗與 OTUS 資料，並另外針對清除率與死亡率進行外推。

SMC 指出廠商的經濟評估具有以下不確定性：

- (1) SOLSTICE 臨床試驗並未顯示 maribavir 與 IAT 治療的死亡率存在顯著差異，因此 maribavir 的有臨床顯著 CMV 感染死亡率與相關 QALY 效益具有不確定性，但在保守的情境分析中將有臨床顯著 CMV 感染的死亡率優勢排除後，雖然降低 QALY，但因 maribavir 仍可節省成本，故 maribavir 仍具成本效益優勢；
- (2) IAT 的成本可能因為模型中有病人在進入第二階段前持續接受幾週期的 IAT 再治療而被高估，在保守情境下從模型中排除再治療費用的 ICER 約為 9,978 英鎊/QALY gained，SMC 認為雖然 IAT 成本具不確定性，但情境分析的 ICER 很可能較保守而預計 ICER 會更低；
- (3) 廠商在模型中使用 OTUS 資料雖然可以補充 SOLSTICE 未有的長期結果估計值，但因假設這些研究的族群可以互換而具有不確定性，敏感度分析結果則顯示 ICER 不太可能因相關參數改變（如復發率、清除率、IAT 分布）而大幅增加。

在基礎分析中，廠商依 PAS 計算的 ICER 約為 -4,133 英鎊/QALY gained，顯示 maribavir 相較於 IAT 具有成本效益優勢，即 maribavir 具有較低的成本與較佳的健康結果。maribavir 在再治療、醫療資源利用、給藥與不良事件方面可節省成本；而 maribavir 所增加的 QALY gained 主要來自於延長無臨床顯著的 CMV 感染狀態時間，以及在模型中的第二階段可增加存活。綜上，SMC 建議收載 maribavir。

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	cytomegalovirus infection
Intervention	maribavir

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 9 月 19 日止，以“cytomegalovirus infection”、“maribavir”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed、Cochrane Library 及 Embase 搜尋到相關文獻，經閱讀標題及摘要後，納入 1 篇文獻，相關經濟評估文獻之內容摘要如下：

Chowdhury 等人[22]於 2022 年發表以英國觀點，運用兩個連續的馬可夫模型進行之成本效益分析。目標族群為移植後發生難治巨細胞病毒感染的病人，介入策略為 maribavir，比較策略為 IAT。模型包含三個健康狀態，分別為有臨床顯著的 CMV 感染、無臨床顯著的 CMV 感染及死亡，分析期間設定為 18 個月，週期則為 4 週，18 個月起病人進入生存或死亡兩個健康狀態，每年循環一次。臨床事件發生率與轉移機率主要參考 SOLSTICE 臨床試驗及觀察性研究資料，效用值來自 SOLSTICE 臨床試驗及一項效用情境研究，成本主要根據英國國民保健服務費用表估算，maribavir 價格則依美國八週治療方案的公告價轉換為英鎊，且對成本及效果進行 3.5%之折現。分析結果顯示 maribavir 的 ICER 為 20,163 英鎊/QALY gained，在 20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained 的願付閾值範圍下，maribavir 具成本效益。機率性敏感度分析顯示，在 30,000 英鎊/QALY gained 的願付閾值下，62%的反覆運算結果中 maribavir 具成本效益。

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

根據中華民國血液及骨髓移植學會公布的 2022 年移植資料庫年報[23]，接受造血幹細胞移植（Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT）人數約為 2015 年 600 人至 2019 年 700 人，其中 20 歲以下的受贈者約佔 10.5%，捐贈者類型方面，異體造血幹細胞移植約佔 55.2%，自體造血幹細胞移植約佔 44.8%。另外，依據財團法人器官捐贈移植及病人自主推廣中心之捐贈移植資料[24, 25]，接受心臟、肝臟、腎臟、肺臟等器官移植人數約為 2015 年 1,000 人至 2020 年 1,100 人。根據相關文獻[26, 27]，在接受異體造血幹細胞移植後，若先前未接受預防性治療者（Prophylaxis），則約有 11% 會發生難治或抗藥性巨細胞病毒感染，而接受固體器官移植（Solid Organ Transplantation, SOT）後發生抗藥性巨細胞病毒感染的比例可能高達 22%。

（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。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2023[12]編碼為「J05AX10」，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 letermovir 之適應症為「適用於接受異體造血幹細胞移植(HSCT)的成人 CMV 血清陽性受贈者[R+]，藉以預防巨細胞病毒(CMV)感染及相關疾病」，雖與 CMV 感染有關但與本品適應症並不同，其他藥品成分亦未有於我國取得上市核可且與本品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]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「巨細胞病毒、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 ganciclovir、valganciclovir、human cytomegalovirus immune globulin、letermovir 等 4 種。其中 ganciclovir 之適應症為「用於治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症」；valganciclovir 為「用於治療愛滋病患者罹患巨細胞病毒視網膜炎(CMV retinitis)，與可用於預防接受固體器官移植病患中，具有發生巨細胞病毒疾病之高危險性族群(D+/R-)」；human cytomegalovirus immune globulin 為用於「移植或用免疫抑制劑治療時預防巨細胞病毒感染」之人類巨細胞病毒免疫球蛋白；letermovir 則如前段所述適用於預防巨細胞病毒感染及相關疾病。綜上，valganciclovir、human cytomegalovirus immune globulin 與 letermovir 適應症為用於預防巨細胞病毒感染，而參考造血幹細胞與固體器官移植 CMV 治療相關指引[10, 28]，高劑量 ganciclovir 可用於治療抗藥性、難治型 CMV 感染，但 ganciclovir 未有抗藥性、

難治型 CMV 感染相關適應症。因此就本品建議給付之適應症為「適用於對一種或多種先前療法，具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人，治療接受造血幹細胞移植 (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) 或固體器官移植 (solid organ transplant, SOT) 後發生巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染及/或疾病」，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 WHO 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，本報告認為本品無適合之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者推估

若本品給付於「接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳」成人病人之治療，依建議者提供之財務影響分析結果指出未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 60 人至第五年 120 人，本品年度藥費約為第一年 0.57 億元第五年 1.05 億元，財務影響約為第一年 0.52 億元至第五年 0.99 億元。建議者之推估過程說明如後。

1. 臨床地位

建議者認為國內目前僅 ganciclovir 與 valganciclovir 可用於治療 CMV 感染，根據市場調查研究與諮詢多位臨床醫師意見，對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的成人病人，臨床上現行治療方式為調整藥品劑量或轉換現有抗病毒藥品（屬於適應症外使用），因此預期本品將取代 ganciclovir 與 valganciclovir 部分市場。

2. 目標族群

建議者在此部分的推估將目標族群分為「造血幹細胞移植」以及「固體器官移植」兩類病人，估計未來五年整體接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的目標族群病人數合計約為第一年 90 人至第五年 120 人，相關推估說明如後。

(1) 造血幹細胞移植

建議者根據中華民國血液及骨髓移植學會公布的 2022 年移植資料庫年報

[23]，依 2014 年至 2019 年接受造血幹細胞移植人數¹，以複合成長率推估未來五年接受造血幹細胞移植人數，再依 2022 年移植資料庫年報推估其中異體造血幹細胞移植約佔 55.2%，自體造血幹細胞移植約佔 44.8%。

在異體造血幹細胞移植部分，建議者依據市場調查研究、Prevymis(letermovir) 醫療科技評估報告[29]與多位臨床專家之意見，推估接受 letermovir 預防性治療人數比例約為 80%，未接受預防性治療比例約為 20%，再根據 P001 試驗結果[30]，設定接受預防性治療後發生 CMV 感染的比例約為 17.5%，未接受預防性治療後發生 CMV 感染的比例約為 41.8%；在自體造血幹細胞移植部分，建議者依國內文獻[31]設定 6.5%病人於移植後發生 CMV 感染，推估整體造血幹細胞移植後 CMV 感染須接受第一線治療病人數約 150 人至 190 人。

最後，建議者依文獻[32]推估造血幹細胞移植者於第一線治療後具再治療需求病人約佔 28%，以及參考市場調查研究、專家意見與仿單資料[33]，估計無法耐受第一線治療病人比例約為 10%，推估未來五年接受造血幹細胞移植後發生具抗藥性、難治或耐受度不佳的巨細胞病毒感染的目標族群病人數約為第一年 60 人至第五年 70 人。

(2) 固體器官移植

建議者依據財團法人器官捐贈移植及病人自主推廣中心之捐贈移植資料[24]，依 2015 年至 2020 年接受心臟、肝臟、腎臟、肺臟、胰臟、眼角膜或小腸移植人數^m，以複合成長率推估未來五年接受固體器官移植人數。

再者，建議者參考執行於具高危險性感染巨細胞病毒之心臟、肝臟或腎臟移植病人(D+/R-)之臨床試驗結果[33]，移植後 6 個月內，valganciclovir 組 CMV 疾病發生率為 12.1%，口服 ganciclovir 組 CMV 疾病發生率為 15.2%；據此設定固體器官移植病人 15.2%會發生 CMV 感染，推估固體器官移植後 CMV 感染須接受第一線治療病人數約 190 人至 250 人。

最後，建議者根據文獻[34]中國體器官移植 CMV 感染並接受 valganciclovir 或 ganciclovir 治療後有 15.1%病人復發，推估固體器官移植者於第一線治療後具再治療需求比例約 15.1%，並參考市場調查研究、專家意見與仿單資料[33]，假設無法耐受第一線治療病人比例約為 4%，推估未來五年接受固體器官移植後發生具抗藥性、難治或耐受度不佳的巨細胞病毒感染的目標族群病人數約為第一年 40 人至第五年 50 人。

¹建議者未使用 2020 年至 2022 年資料係因受 COVID-19 影響，相關年度資料有延遲登錄的情況而目前尚在蒐集中。

^m建議者未使用 2021 年、2022 年人數資料係考量相關數據可能受 COVID-19 影響而與先前人數趨勢不同，故以 2015 年至 2020 年數據推估。

3. 本品使用人數

建議者考量納入給付前兩年各項移植治療指引更新與市場鋪貨時間，依據市場調查研究，預估第一年市佔率約為 70%、第二年約為 95%，第三年起因本品為市場上唯一用於治療移植後發生具抗藥性、難治或耐受度不佳的 CMV 感染之藥品，故估計市佔率為 100%，推估未來五年本品使用人數約為第一年 60 人至第五年 120 人。

4. 本品年度藥費

建議者依本品仿單建議用法用量（每日兩次每次口服兩顆，為期八週），以本品建議支付價推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.57 億元第五年 1.05 億元。

5. 被取代品年度藥費

如臨床地位段落所述，建議者預期本品將取代 ganciclovir 與 valganciclovir 部分市場，並依仿單建議每日劑量及臨床試驗之治療期間八週，假設各有 50% 病人接受 ganciclovir 與 valganciclovir 治療，以健保支付價估計每人每年取代藥品加權藥費約為 7 萬元，推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 0.05 億元至第五年 0.06 億元。

6. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，建議者預估本品給付於「接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳」成人病人之治療，未來五年對健保的藥費財務影響約第一年 0.52 億元至第五年 0.99 億元。

7. 敏感度分析

建議者在基礎分析設定固體器官移植病人 15.2% 會發生 CMV 感染，再以 12.1% 進行敏感度分析，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.52 億元至第五年 0.96 億元，財務影響約為第一年 0.48 億元至第五年 0.91 億元。

本報告之評論與校正

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之數據引用與參數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

建議者認為國內目前治療 CMV 感染的藥品包含 ganciclovir 與 valganciclovir，現行抗藥性、難治型 CMV 感染病人的治療方式為調整劑量或換藥，因此預期本品將取代 ganciclovir 與 valganciclovir 部分市場。本報告經檢視造血幹細胞與固體器官移植 CMV 治療相關指引[10, 28]，指出可視病人之基因突變與抗藥性情況採高劑量 ganciclovir 治療，故認為建議者臨床地位設定之取代關係尚屬合理。

2. 目標族群

(1) 造血幹細胞移植

建議者依 2022 年移植資料庫年報推估接受造血幹細胞移植人數，本報告認為應屬合理，惟本品適用於成人病人之治療，而建議者未扣除兒童病人數。本報告根據 2022 年移植資料庫年報中 20 歲以下病人比例約 10.5%，估計成人病人約佔 89.5%。

另外，建議者根據 2022 年移植資料庫年報估計異體造血幹細胞與自體造血幹細胞移植比例，及參考 Prevymis 醫療科技評估報告與專家意見推估接受與未接受預防性治療人數比例，本報告認為應屬合理，惟建議者參考文獻、市場調查研究與專家意見等不同資料來源，層層推估多線別接受 CMV 治療病人數，可能會增加目標族群人數推估的不確定性。

因此，在異體造血幹細胞移植部分，本報告根據一項探討是否接受 letermovir 預防性治療與造血幹細胞移植後發生難治或抗藥性 CMV 感染的研究[26]，推估接受預防性治療後發生難治或抗藥性 CMV 感染的比例約為 2%，未接受者約為 11%。在自體造血幹細胞移植部分，較少文獻探討移植後發生抗藥性或難治 CMV 感染的比例，其他文獻則指出自體造血幹細胞移植後 CMV 再活化/疾病發生率遠低於異體造血幹細胞移植，自體造血幹細胞移植後發生 CMV 再活化的比例約為 2.9%[35]；經比對此與建議者推估移植後發生難治 CMV 感染之比例相近，故本報告認為建議者設定應在可接受範圍，故暫依建議者之設定進行推估。

綜上，本報告推估未來五年接受造血幹細胞移植後發生具抗藥性、難治或耐受度不佳的巨細胞病毒感染的目標族群病人數約為第一年 30 人至第五年 40 人。

(2) 固體器官移植

建議者依據財團法人器官捐贈移植及病人自主推廣中心之捐贈移植資料中，接受心臟、肝臟、腎臟、肺臟、胰臟、眼角膜或小腸移植人數，推估接受固體器官移植人數。本報告經比對發現建議者引用之數據僅含大愛器官捐贈之受贈者，而未包含活體捐贈移植人數，可能低估目標族群人數；故參考財團法人器官捐贈移植登錄及病人自主推廣中心 2015 年至 2020 年國內肝臟、腎臟活體捐贈移植例數[25]，在建議者推估之基礎上增加活體捐贈移植部分。此外，建議者將眼角膜移植人數包含在固體器官移植範圍，考量眼角膜移植應屬組織移植，且本品臨床試驗受試者之固體器官移植類型亦未包含眼角膜，故本報告暫排除眼角膜移植人數，以複合成長率推估未來五年接受固體器官移植人數。

另外，本品適用範圍為成人病人，而建議者未扣除兒童病人部份，考量肝臟與腎臟為國內器官移植大宗，本報告參考國內研究[36, 37]中接受肝臟移植者小於 20 歲的比例約為 11.9%，接受腎臟移植者 0 歲至 19 歲比例平均約為 2.56%，再根據 2020 年接受肝臟與腎臟移植人數加權計算比例，估計成人病人約佔 92%。

接續，建議者參考文獻、市場調查研究與專家意見等不同資料來源，層層推估多線別發生 CMV 感染病人數，可能增加目標族群人數推估的不確定性，本報告參考多篇探討接受固體器官移植者發生難治或抗藥性 CMV 感染的研究[27, 38]，其中較少研究探討難治型 CMV 感染，而抗藥性 CMV 感染方面，文獻指出固體器官移植者抗藥性 CMV 比例高於造血幹細胞移植者，不同研究結果呈現出抗藥性 CMV 感染比例約介於 0%至 22%之間，包括 4 篇歐洲研究顯示約為 0.7%至 8.4%，9 篇美國研究顯示約為 0.6%至 13.8%，3 篇巴西研究指出約 0%至 4.4%接受腎臟移植者有抗藥性 CMV，及一項針對腎臟、肝臟、肺臟與心臟等固體器官移植者的荷蘭研究則顯示 22%病人有抗藥性突變。由於此比例之範圍較大，本報告暫以中間值 11%進行估算，並於後續針對此比例進行敏感度分析。

綜上，本報告推估未來五年接受固體器官移植後發生具抗藥性、難治或耐受度不佳的巨細胞病毒感染的目標族群病人數皆約為 120 人。

整體而言，本報告估計未來五年接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳的目標族群病人數合計約為第一年 140 人至第五年 160 人。

3. 本品使用人數

建議者考量市場鋪貨時間與本品為唯一用於治療移植後發生具抗藥性、難治或耐受度不佳的 CMV 感染之藥品，據此假設市佔率為 70%至 100%，本報告認

為應屬合理，故依建議者設定推估未來五年本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 160 人。

4. 本品年度藥費

本報告同建議者之設定，以本品仿單建議用法用量（每日兩次每次口服兩顆，為期八週），以本品建議支付價推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.88 億元第五年 1.38 億元。

5. 被取代品年度藥費

建議者依 ganciclovir 與 valganciclovir 仿單建議每日劑量及臨床試驗之治療期間八週，假設各有 50% 病人接受 ganciclovir 與 valganciclovir 治療，以健保支付價估計被取代品年度藥費。本報告經檢視造血幹細胞與固體器官移植 CMV 治療相關指引[10, 28]，指出抗藥性、難治型 CMV 感染病人可視基因突變與抗藥性情況採高劑量 ganciclovir 治療，故認為建議者以標準劑量與 ganciclovir 與 valganciclovir 各 50% 市佔率估計取代品藥費可能具有不確定性，惟考量相關差異對於整體財務之影響相當有限，故暫依建議者設定，推估未來五年被取代品年度藥費約為第一年 0.07 億元至第五年 0.11 億元。

6. 財務影響

以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，本報告預估本品給付於「接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳」成人病人之治療，未來五年對健保的藥費財務影響約第一年 0.82 億元至第五年 1.27 億元。

7. 敏感度分析

(1) 異體造血幹細胞移植接受預防性治療病人數比例

考量異體造血幹細胞移植接受預防性治療病人數比例或具不確定性，本報告針對接受預防性治療比例進行敏感度分析，相關結果如後表所示。

調整因子	異體造血幹細胞移植接受預防性治療病人比例 -10%	異體造血幹細胞移植接受預防性治療病人比例+10%
本品年度藥費	0.91 億元至 1.43 億元	0.86 億元至 1.33 億元
藥費財務影響	0.84 億元至 1.32 億元	0.79 億元至 1.23 億元

(2) 接受固體器官移植者發生難治或抗藥性 CMV 感染比例

考量接受固體器官移植者發生難治或抗藥性 CMV 感染比例或具不確定性，本報告針對難治或抗藥性 CMV 感染比例進行敏感度分析，相關結果如後表所示。

調整因子	固體器官移植者發生難治或抗藥性 CMV 感染比例-10%	固體器官移植者發生難治或抗藥性 CMV 感染比例+10%
本品年度藥費	0.23 億元至 0.41 億元	1.53 億元至 2.35 億元
藥費財務影響	0.22 億元至 0.37 億元	1.42 億元至 2.17 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織公開之評估報告建議

1. 加拿大 CADTH 於 2022 年 11 月發布的報告中指出，因為缺少 maribavir 與個別藥品相比的臨床證據、廠商使用的 IAT 中各藥品的分布與治療期間無法反映加拿大實際情況、給藥費用具有不確定性等限制，導致評估結果具有不確定性；根據 CADTH 重新分析結果，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，maribavir 需降價約 4.5% 才具有成本效益。考量 maribavir 為更有效控制感染與症狀的治療選擇，故在廠商同意調降支付價格之前提下，建議給付 maribavir。
2. 英國 NICE 於 2023 年 1 月發布的報告中指出，成本效益估計值雖具不確定性，但最有可能的估計值落在 NICE 認為符合成本效益的範圍內，而且現有治療選擇有限、存在未滿足需求及本品為口服治療具創新性，故在廠商提供商業協議之前提下，建議給付 maribavir。
3. 蘇格蘭 SMC 於 2023 年 10 月發布的報告中指出，依 PAS 計算的 ICER 顯示 maribavir 相較於 IAT 具有成本效益優勢，即 maribavir 具有較低的成本與較佳的健康結果，建議收載 maribavir。
4. 截至 2023 年 9 月 19 日止，澳洲 PBAC 並無公告與本品相關之醫療科技評估報告。

(二) 財務影響

1. 建議者預期若本品給付於「接受造血幹細胞或固體器官移植後發生巨細胞病毒感染或疾病，且對一種或多種先前療法具抗藥性、難治或耐受度不佳」成人病人之治療，推估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 60 人至第五年 120 人，本品年度藥費約為第一年 0.57 億元至第五年 1.05 億元，藥費財務影響約為第一年 0.52 億元至第五年 0.99 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，惟建議者於固體器官移植人數所引用之數據未包含活體捐贈移植人數，可能低估目標族群人數，且建議者參考文獻、市場調查研究與專家意見等不同資料來源，層層推估多線別接受 CMV 治療病人數，亦可能增加目標族群人數推估的不確定性。
3. 本報告參考造血幹細胞與固體器官移植相關統計資料與文獻重新推估目標族群人數，預估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 160 人；本品年度藥費約為第一年 0.88 億元至第五年 1.38 億元；藥費財務影響約為第一年 0.82 億元至第五年 1.27 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響

本案經 2023 年 12 月健保署藥品專家諮詢會議討論，本報告依建議者後續提供之建議支付價格更新財務影響，預估未來五年（113 年至 117 年）本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 160 人，本品年度藥費約為第一年 0.8 億元至第五年 1.24 億元，扣除被取代品藥費後之藥費財務影響約為第一年增加 0.73 億元至第五年增加 1.13 億元。

參考資料

1. 吳尚儒, 傅彬貴. 重症患者的巨細胞病毒 (CMV) 感染症新知更新: 罹病風險, 診斷工具與治療. *內科學誌* 2020; 31(2): 106-114.
2. Hiskey L, Madigan T, Ristagno EH, Razonable RR, Ferdjallah A. Prevention and management of human cytomegalovirus in pediatric HSCT recipients: A review. *Frontiers in Pediatrics* 2022; 10: 1039938.
3. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70(7): 515-523.
4. Bosch W, Heckman MG, Diehl NN, Shalev JA, Pungpapong S, Hellinger WC. Association of Cytomegalovirus Infection and Disease With Death and Graft Loss After Liver Transplant in High-Risk Recipients. *American Journal of Transplantation* 2011; 11(10): 2181-2189.
5. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 64(1): 87-91.
6. Kotton CN, Kamar N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. *Infectious Diseases and Therapy* 2023; 12(2): 333-342.
7. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011; 11(5): 466-474.
8. Grossi PA, Baldanti F, Andreoni M, Perno CF. CMV infection management in transplant patients in Italy. *Journal of Clinical Virology* 2020; 123: 104211.
9. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases* 2019; 68(8): 1420-1426.
10. Yong MK, Shigle TL, Kim Y-J, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series:# 4-Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; 27(12): 957-967.
11. UK guideline on prevention and management of cytomegalovirus (cmv) infection and disease following solid organ transplantation. British Transplantation Society.
<https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/>.
Published July 2022. Accessed Sep 26th, 2023.

12. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Sep 26th, 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>. Accessed Sep 26th, 2023.
14. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed Sep 26th, 2023.
15. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Sep 26th, 2023.
16. CADTH Reimbursement Recommendation - Maribavir (Livtency). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtency%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20KH2_SY%20-%20KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtency%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)%20KH2_SY%20-%20KH-meta.pdf). Published November 2022. Accessed Oct 10th, 2023.
17. Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/resources/maribavir-for-treating-refractory-cytomegalovirus-infection-after-transplant-pdf-82613605967557>. Published January 2023. Accessed Oct 10th, 2023.
18. maribavir film-coated tablets (Livtency®). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7863/maribavir-livtency-final-sept-2023-for-website.pdf>. Published Oct 9th, 2023. Accessed Oct 10th, 2023.
19. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2022; 75(4): 690-701.
20. Hirji I, Cocks K, Moreno-Koehler A, Sundberg A. Healthcare resource utilization of maribavir versus investigator-assigned therapy in transplant recipients with cytomegalovirus infection refractory (with or without genotypic resistance) to prior treatment: Exploratory analysis of the Phase 3 SOLSTICE trial. *Transplant Infectious Disease* 2023; 25(3): e14064.
21. Chou S, Alain S, Cervera C, et al. Drug Resistance Assessed in a Phase 3 Clinical Trial of Maribavir Therapy for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *The Journal of Infectious*

Diseases 2023.

22. Chowdhury E, de Lacey T, Ressa R, et al. EE571 Cost-Effectiveness of Maribavir for Post-Transplant Refractory Cytomegalovirus Infection With or Without Resistance: A UK Perspective. *Value in Health* 2022; 25(12): S168.
23. 中華民國血液及骨髓移植學會. 2022 年移植資料庫年報. <http://www.tbmt.org.tw/>. Published 2022. Accessed Oct 3, 2023.
24. 財團法人器官捐贈移植登錄及病人自主推廣中心. 進階統計查詢. https://www.torsc.org.tw/statistics/statistics_02.jsp. Published 2023. Accessed Sep 28, 2023.
25. 財團法人器官捐贈移植登錄及病人自主推廣中心. 98 年至 109 年國內肝、腎臟活體捐贈移植例數. https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=160&pid=9&doc_id=1369. Published 2021. Accessed Sep 28, 2023.
26. Sassine J, Khawaja F, Shigle TL, et al. Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; 73(8): 1346-1354.
27. Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, Chemaly RF. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2023; 29(1): 44-50.
28. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102(6): 900-931.
29. 財團法人醫藥品查驗中心. 減巨斯 (Prevymis) 醫療科技評估報告. https://www3.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2020%E5%B9%B4/163_%E9%86%AB%E7%99%82%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A_PREVYMIS.pdf. Published 2019. Accessed Oct 4, 2023.
30. 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司. 減巨斯膜衣錠 240 毫克 < Prevymis F.C. Tablets 240mg > [仿單電子檔]. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D31.aspx?LicId=52027555>. Published 2023. Accessed Oct 4, 2023.
31. Lee MY, Chiou TJ, Hsiao LT, et al. Rituximab therapy increased post-transplant cytomegalovirus complications in Non-Hodgkin's lymphoma patients receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of hematology* 2008; 87(4): 285-289.
32. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet

- versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99(4): 1159-1164.
33. 裕利股份有限公司. 克毒癒 膜衣錠 450 毫克 < VALCYTE FILM-COATED TABLETS 450MG > [仿 單 電 子 檔]. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D31.aspx?LicId=02024071>. Published 2023. Accessed Oct 4, 2023.
 34. Asberg A, Humar A, Jardine AG, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009; 9(5): 1205-1213.
 35. Jain T, John J, Kotecha A, et al. Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Annals of hematology* 2016; 95(8): 1323-1327.
 36. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *PloS one* 2016; 11(3): e0152324.
 37. Tsai SF, Lin MH, Hsu CC, Wu MJ, Wang IK, Chen CH. Trends of kidney transplantation from the 2020 annual report on kidney disease in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2022; 121 Suppl 1: S20-s29.
 38. Silva Junior HT, Tokat Y, Cai J, et al. Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2023; 25(4): e14070.

附錄

附錄一 CMV 病毒對各抗 CMV 治療藥品之抗藥性基因突變[10]

CMV 基因	突變	GCV/VGCV	FOS	CDV	LTV	MAR
UL97	M460I/V	R	S	S		
	H520Q	R	S	S		
	C592G	R	S	S		
	A594V/T	R	S	S		
	L595S/F/W	R	S	S		
	C603W/R/S	R	S	S		
	F342Y, V466G, P521L, C480F	R				R
	V353A T409M					R
	L397R H411Y/N					R
UL54	N495K V715M		R			
	D588E E756D		R			
	T700A T838A	R	R			
	L776M L802M	R	R			
	V781I/L	R	R			
	A809V T821I	R	R			
	D301N K513E	R		R		
	N408D N410K	R		R		
	L516R I512T	R		R		
	F412C P522A/S	R		R		
	D413A L545S	R		R		
	L501I A987G	R		R		
	D588N A834P	R	R	R		
	E756K G841A	R	R	R		
	V812 T813	R	R	R		
UL56	C325F/Y C325R/W				R	
	V231L V236M				R	
	S229F L257F				R	
	F261L N368D				R	
	E237D R369M				R	
	L354F C347S				R	
UL51	P91S				R	
UL89	D334E				R	
UL27	R233S A406V					R
	C415 W326R					R
縮寫：GCV/VGCV, ganciclovir/valganciclovir; FOS, foscarnet; CDV, cidofovir; LTV, letermovir; MAR, maribavir						

附錄二 療效評估文獻回顧搜尋策略

1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2023/9/26	"maribavir" (Title Abstract Keyword)	65
	納入篇數：0		

2. Pubmed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2023/9/26	maribavir	221
#2	2023/9/26	cytomegalovirus	55,689
#3	2023/9/26	refractory	167,006
#4	2023/9/26	#1 AND #2 AND #3	31
	納入篇數：1		

3. Embase

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2023/9/26	maribavir	283
#2	2023/9/26	cytomegalovirus	92,942
#3	2023/9/26	refractory	287,476
#4	2023/9/26	#1 AND #2 AND #3	57
	納入篇數：3 (其中 1 篇與 PubMed 搜尋結果重複)		

附錄三、經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2023/9/19	1	cytomegalovirus infection	43,742
		2	maribavir	221
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	649,376
		4	#1 AND #2 AND #3	6
Cochrane Library	2023/9/19	1	cytomegalovirus infection	2,225
		2	maribavir	64
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	76,327
		4	#1 AND #2 AND #3	1
Embase	2023/9/19	1	cytomegalovirus infection	76,712
		2	maribavir	599
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	404,178
		4	#1 AND #2 AND #3	9
CRD	2023/9/19	1	cytomegalovirus infection	32
		2	maribavir	1
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	16,402
		4	#1 AND #2 AND #3	0
INAHTA	2023/9/19	1	cytomegalovirus infection	9
		2	maribavir	1
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	1,899
		4	#1 AND #2 AND #3	0