

# 滅巨斯 (PREVYMIS)

## 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	PREVYMIS	成分	Letermovir
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	1. 滅巨斯膜衣錠：240 mg 2. 滅巨斯輸注用濃縮溶液：240 mg/12 mL (20 mg/mL)		
主管機關許可適應症	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。		
建議健保給付之適應症內容	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。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日一次口服或靜脈輸注方式投予 480 mg (若與 cyclosporine 併用時劑量降低至 240 mg 每日一次)。應於移植術後第 0 天至第 28 天之間開始使用，並持續使用至移植術後第 100 天。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

### 醫療科技評估報告摘要

#### 摘要說明：

- 一、參考品：本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告綜合考量我國許可適應症、直接比較證據與我國臨床專家意見之後，認為無合適之療效參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性(人體健康)：一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照第三期臨床試驗 P001 試驗結果，letermovir 組與安慰劑組分別有 37.5% 和 60.6% 的受試者在第 24 週達臨床顯著 CMV 感染(包括中止試驗及臨床數據缺失者)，經 CMV 感染風險分

層校正後，兩組的差值為-23.5% (95% CI: -32.5 至-14.6； $p<0.001$ )，此差異主要來自臨床顯著 CMV 感染發生率，其發生率分別為 17.5%和 41.8%。試驗中發生 CMV 感染疾病的案例不多，letermovir 組與安慰劑組分別有 1.5%和 1.8%的受試者發生 CMV 感染疾病，且皆為胃腸道感染。移植後第 48 週 letermovir 組與安慰劑組的總死亡率(all-cause mortality)分別為 20.9% (95% CI: 16.2 至 25.6)和 25.5% (95% CI: 18.6 至 32.5%)，兩組並無統計顯著差異( $p=0.12$ )。在安全性部分，整體而言 letermovir 和安慰劑間的不良事件發生頻率與嚴重度並無差別，骨髓毒性(myelotoxic)和腎毒性(nephrotoxic)相關之不良事件也表現接近。

四、醫療倫理：目前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錄病人團體之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益：

1. 在加拿大 CADTH 的評估報告中指出廠商提交一份成本效用分析，而在 CADTH 的共同藥品審查部門(Common drug review, CDR)校正存活時間及成本推估參數後，預估 letermovir 相較於常規治療的 ICUR 為 51,052 加幣/QALY。
2. 在澳洲 PBAC 的評估報告中指出廠商提交一份成本效用分析，而委員會認為該模型在 CMV 發生機率、letermovir 可減少 CMV 感染死亡率、藥品使用天數、生活品質等參數之推估不適當或不確定性，並進一步進行敏感度分析，預估 letermovir 相較於相較於安慰劑的 ICER 介於 15,000 澳幣/QALY 至 45,000 澳幣/QALY 之間。
3. 英國 NICE 的評估報告中指出廠商提交一份成本效用分析，而委員會認為廠商所參考的部分文獻或資料並不恰當，且在藥品使用天數及部分狀態效用值也要調整；而委員會進一步校正相關參數後，重新推估 letermovir 相較於安慰劑的 ICER 為 24,269 英鎊/QALY。

六、財務衝擊：

1. 建議者依據中華民國血液及骨髓移植協會所發表的統計數據及臨床專家意見，並依據臨床試驗不符收案條件病人比例，假設有 12%病人不適用本品，推估未來五年本品使用人數約為第一年 200 人至第五年 230 人，並以平均用藥天數約 70 天，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.91 億元至第五年 1.03 億元；而在扣除先發治療藥費及相關副作用醫療處置費用支出減少後，整體財務影響約為第一年 0.87 億元至第五年 0.97 億元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮為假設有 12%病人不適用本品，因未來若本案藥品納入給付，該群病人未必會被排除，故本報告後續之推估暫不將此參數納入考慮。此外，建議者是採臨床試驗之用藥時間平均數 70 天計算用藥時間，但因臨床試驗之用藥時間中位數為 82 天，因此本報告將對用藥天數進行敏感度分析。另外在先發治療可節省的費用推估上，病人比例及用藥天數等參數亦具有不確定性，但因該部分之費用較少，對整體費用推估影響有限。

3. 本報告在調整相關參數後，推估未來五年本品使用人數約為第一年 230 人至第五年 260 人，而以平均用藥天數約 70 天推估之本品年度藥費約為第一年 1.10 億元至第五年 1.18 億元，扣除先發治療藥費及相關副作用醫療處置費用支出減少後，整體財務影響為第一年 1.01 億元至第五年 1.14 億元。本報告之基礎案例分析及敏感度分析結果彙整如下表所示，整體財務影響範圍介於 0.91 億元至 1.53 億元之間。

項目		高推估	基礎分析	低推估
調整參數	本品使用人數推估方法	線性迴歸	算數平均成長率	複合成長率
	本品用藥天數	82 天	70 天	70 天
	本品減少 PET%	12%	24%	36%
	先發治療用藥天數	4 週	6 週	12 週
本品使用人數 (人)		260~290	230~260	220~240
本品年度藥費(元)=A		1.40 億~1.55 億	1.10 億~1.18 億	1.02 億~1.11 億
先發治療費用節省(元)=B		150 萬~160 萬	390 萬~430 萬	1,100 萬~1,200 萬
財務影響 (元)=A-B		1.39 億~1.53 億	1.01 億~1.14 億	0.91 億~0.99 億

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 1	本案藥品 2	參考品
商品名	Prevymis F.C. Tablets	Prevymis Concentrate for Solution for Infusion	
主成分/含量	Letermovir/240 mg	Letermovir/240 mg (12 mL)	
劑型/包裝	膜衣錠	注射液劑	
WHO/ATC 碼	J05AX18		
主管機關許可適應症	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。		
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	每日一次口服或靜脈輸注的方式投予 480 mg，與 cyclosporine 併用時應將劑量降低至 240 mg 每日一次。注射劑僅可用於無法進行口服治療的患者。	
療程	應於移植術後第 0 天至第 28 天之間(移植成功 engraftment 之前或之後)開始使用，並持續使用至移植術後第 100 天。	
每療程花費	擬訂中	
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		
具間接比較 （indirect comparison）		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 107 年 6 月 20 日公告。 CADTH 建議給付 letermovir 用於異體造血幹細胞移植且 CMV 血清陽性的成年受贈者(R+)，藉以預防 CMV 感染，但條件為病人須由造血幹細胞移植的專業臨床醫師照護以及廠商須調降藥品價格。
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 7 月；108 年 3 月公告。 由於臨床數據無法證實 letermovir 對於死亡率和再住院率有較佳的益處，且經濟評估未著重在臨床試驗中所呈現的健康效益，因此基於無法評估 letermovir 的成本效益，不建議給付 letermovir 作為異體造血幹細胞移植 CMV 血清陽性病人的預防治療。

NICE (英國)

於民國 108 年 7 月 31 日公告。

基於臨床試驗的證據顯示 letermovir 能有效降低 CMV 的感染並能減少先發治療的使用，且成本效益評估為 NICE 可接受的範圍，因此在廠商遵照商業協議的前提下，建議給付 letermovir 用於接受異體造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性的成年受贈者，作為預防巨細胞病毒再活化和巨細胞病毒感染疾病的治療選項。

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。

## 【滅巨斯】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 108 年 08 月 22 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

造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)已逐漸成為許多血液疾病(hematological disease)的其中一種標準治療方法，血液惡性腫瘤(hematological malignancies)如非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、淋巴球性白血病(lymphoid leukemia)、骨髓性白血病(myeloid leukemia)、骨髓增生異常症候群(myelodysplastic syndromes)；非惡性血液疾病如再生性不良性貧血(aplastic anemia)、范可尼氏貧血(Fanconi's anemia)、重型海洋性貧血(thalassemia major)、鐮刀型紅血球貧血(sickle cell anemia)、嚴重複合型免疫缺乏症(severe combined immunodeficiency)等[1]。根據中華民國血液及骨髓移植學會(Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation, TBMT)的 2018 年移植資料庫年報，台灣 2009 年至 2018 年間接受造血幹細胞移植主要為急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)、非何杰金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤和急性淋巴球性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)病人，占比分別為 27.1%、21.0%、18.1%和 12.7%[2]。

移植所需的造血幹細胞依照來源可分為骨髓(bone marrow)、周邊血液(peripheral blood)和臍帶血(cord blood)[3]。若造血幹細胞捐贈者(donor)為受贈者(recipient)自己本身，則屬於自體移植(autologous)；捐贈者來自其他親屬(related)或非親屬(unrelated)，則為異體移植(allogeneic)；捐贈者為同卵雙胞胎(monochorionic twin)則為同系移植(syngeneic)[4]。雖然異體造血幹細胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)已成為目前許多血液疾病的標準治療，然而移植後的相關併發症仍為治療的一大挑戰，其中伺機性病毒感染(opportunistic virus infections)如巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染為其中一個主要的移植後併發症[5]。

巨細胞病毒屬於β-皰疹病毒亞家族(β-herpesvirus)，為一種DNA病毒，其中人類巨細胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)的全球平均血清陽性率(seroprevalence)估計為83%[6]。一般免疫健全者(immunocompetent)初次感染(primary infection)巨細胞病毒不會有症狀，病毒會終生潛伏於人類宿主，當宿主為免疫功能受損(immunocompromised)或免疫功能抑制(immunosuppressed)者，例如接受固體器官(solid-organ)移植或造血幹細胞移植，或是感染人類免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)，則巨細胞病毒會從潛伏(latency)的狀態再活化(reactivation)。巨細胞病毒再活化主要好發於異體造血幹細胞移植的植入後早期(early post-engraftment period)<sup>a</sup>，其臨床表徵可能為無症狀的病毒血症(viremia)或是發展為終端的器官感染疾病(end-organ disease)，而常見的巨細胞病毒感染疾病(CMV disease)為肺炎和胃腸道感染[7, 8]。

一般而言，不論造血幹細胞捐贈者為巨細胞病毒血清陽性(seropositive, [D+])或陰性(seronegative, [D-])，巨細胞病毒血清陽性受贈者(R+)皆有高病毒再活化發生率。除此之外，若捐贈者為非親屬人類白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)部分不吻合(mismatched)；或是受贈者接受過T細胞淨除(T-cell depletion)、發生移植物對抗宿主疾病(graft versus host disease, GvHD)或使用高劑量皮質類固醇(corticosteroid)，皆為巨細胞病毒再活化的高風險因素[7]。

2009年時，國際血液與骨髓移植研究中心(Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR)、美國國家骨髓捐贈計畫(National Marrow Donor Program, NMDP)、歐洲血液和骨髓移植組織(European Blood and Marrow Transplant Group, EBMT)、美國血液與骨髓移植學會(American Society of Blood and Marrow Transplantation, ASBMT)、加拿大血液與骨髓移植組織(Canadian Blood and Marrow Transplant Group, CBMTG)、美國感染症醫學會(Infectious Disease Society of America, IDSA)、美國醫療保健流行病學會(Society for

<sup>a</sup> 幹細胞植入(engraftment)指移植後的幹細胞開始產生新的血球細胞及免疫細胞。植入前期(pre-engraftment)通常為移植後至大約30天；植入後早期(early post-engraftment)通常大約為30天至100天；植入後晚期(late post-engraftment)則為100天以後。

Healthcare Epidemiology of America, SHEA)、加拿大微生物與感染症醫學會 (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, AMMI) 以及美國疾病控制與預防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 聯合更新一份「國際造血幹細胞移植受贈者預防感染併發症指引 (Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective)」。<sup>b</sup> 根據指引建議，具有 CMV 感染疾病風險的造血幹細胞移植受贈者 (例如 [R+] 或 [R-]/[D+])，需於移植後的 100 天內採取相關的預防治療計畫，醫師需針對異體造血幹細胞移植受贈者的情況進行預防治療 (prophylaxis) 或先發治療 (pre-emptive treatment) (建議強度：A；證據品質：I)<sup>b</sup>[9]。

預防治療的主要目的為防止 CMV 病毒的早期複製 (early replication)，需於植入期 (engraftment) 至移植後的 100 天內持續接受預防治療。而先發治療的使用時機則為無症狀的病毒血症，治療時間需至少持續 2 週，常用的檢測標記 (marker) 包括白血球中的 CMV pp65 抗原或是以定量 (quantitative) 聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 測量 CMV 的 DNA [9]，然參考 EBMT 於 2019 年出版的「造血幹細胞移植和細胞療法手冊 (The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies)」，目前無建議的血液病毒 DNA 標準量，治療時機需取決於每位受贈者的個別狀況以及所使用的檢測方法 [10]。

以下重點摘錄近期與預防造血幹細胞移植後 CMV 感染與 CMV 感染疾病之臨床指引相關建議：

1. Guidelines for the Management of Cytomegalovirus Infection in Patients with Haematological Malignancies and After Stem Cell Transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) [11]

此份指引為 2017 年歐洲白血病感染會議 (European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL) 的共識建議，並於 2019 年發表於期刊。

由於巨細胞病毒的複製會增加接受異體造血幹細胞移植病人的非復發相關死亡率 (non-relapse mortality)，因此以全身性預防治療防止巨細胞病毒複製為符合邏輯的治療方法。在執行預防治療策略需考量並非所有病人皆會發生病毒再活化，因此不必要將所有病人暴露於藥品副作用的風險，且需留意停止預防治療後可能發生晚發性巨細胞病毒感染疾病。目前抗病毒預防治療主要用於預防接受造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性受贈者的病毒再活化，而 letermovir 為唯一證據等級與建議等級較高的預防治療藥品 (建議等級：A<sup>c</sup>；證據品質：I<sup>d</sup>)。

<sup>b</sup> 臨床證據來自至少一項品質良好的隨機對照試驗，療效實證足夠且臨床效益充分。

<sup>c</sup> European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) 強烈建議。

<sup>d</sup> 臨床實證來自至少一項適當設計之隨機對照試驗。



在先發治療的選擇上，靜脈輸注的 ganciclovir 或 foscarnet 為首選(建議等級：A；證據品質：I)，口服的 valganciclovir 則可做為取代 ganciclovir 或 foscarnet 的藥品(建議等級 A；證據品質：IIu<sup>e</sup>)。Cidofovir 可做為第二線或第三線的先發治療選擇，但須小心監控腎臟功能(建議等級 B<sup>f</sup>；證據等級：IIu)。

## 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology：Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1. 2019[12]

根據美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)對於癌症相關感染症預防及治療的相關建議，巨細胞病毒感染最常發生於罹患癌症接受異體造血幹細胞移植的病人或是接受 alemtuzumab 治療的病人。對於 CMV 血清陽性的異體造血幹細胞移植受贈者，可考慮以 letermovir 作為初級預防(primary prophylaxis)。雖然目前部分美國醫學中心考慮將 letermovir 用於高風險病人，但目前的臨床數據仍有限且此藥品的治療角色仍具高度爭議(category 2A<sup>g</sup>)。

一旦接受造血幹細胞移植病人檢測到巨細胞病毒再活化，則建議開始先發治療，其首選藥品包括口服的 valganciclovir 或靜脈輸注的 ganciclovir，而一般除非病人有藥品吸收或毒性問題，不然治療上會優先選擇口服的 valganciclovir。若病人對 ganciclovir 無法耐受或對藥品產生抗藥性，則可以 foscarnet 或 cidofovir 靜脈輸注做為第二線治療(category 2A)。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Prevymsis (letermovir)為一巨細胞病毒 DNA 末端酶複合物抑制劑，衛生福利部食品藥物管理屬核發之適應症為「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」。建議者申請之建議給付適應症同核准之適應症。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)網站中，查詢到本案申請藥品 letermovir 的 ATC 碼(Anatomical Therapeutic Chemical Code)為 J05AX18，屬於 J05A 直接作用的抗病毒藥(direct acting antiviral drugs)中的 J05AX 其他抗病毒藥(other antivirals)分類。此一分類階層除了本案藥品 letermovir 外共有 15 種成分，其中具我國上市許可

<sup>e</sup> ESCMID 強烈支持(strongly supports)該建議。臨床實證來自至少一項設計良好的非隨機分派、無對照之臨床試驗；或是世代或病例對照分析研究；或是多時間序列設計試驗；或是超過預期結果的無對照臨床試驗。

<sup>f</sup> ESCMID 適度支持(moderately supports)該建議。

<sup>g</sup> 依照證據等級較低之臨床實證，NCCN 有一致的共識認為此介入治療為適當的。

且未註銷的單方成分包括 lysozyme、raltegravir、maraviroc 和 dolutegravir，但未有適應症核准用於預防異體造血幹細胞移植後巨細胞病毒感染的藥品[13]。

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」網頁中，以「巨細胞病毒」為關鍵字於適應症欄位進行檢索，註銷狀態設定為未註銷，查詢到的藥品成分包括 ganciclovir、valganciclovir 以及本案藥品 letermovir。Ganciclovir 的適應症為「用於治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症」；valganciclovir 的適應症為「用於治療愛滋病患者罹患巨細胞病毒視網膜炎(CMV retinitis)；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(捐贈者血清巨細胞病毒陽性/受贈者血清巨細胞病毒陰性[(D+/R-)]」。除了本案藥品外，目前無其他藥品核准用於預防接受異體造血幹細胞移植後的巨細胞病毒感染[14]。

根據上述資訊並綜合參考目前的臨床指引和諮詢相關臨床專家，目前無其他藥品用於預防異體造血幹細胞移植巨細胞病毒感染及相關疾病的藥品，ganciclovir 與 valganciclovir 主要做為先發治療，因此本案無建議之合適療效比較品。較接近本案藥品治療地位之藥品為 ganciclovir 與 valganciclovir，其相關資訊如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[14, 15]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	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。	243 凍晶注射劑	500 mg	已收載，無另訂給付規範及條件
J05AB14 Valganciclovir	1. 用於治療愛滋病患者罹患巨細胞病毒視網膜炎。 2. 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-)]。	116 膜衣錠	450 mg	已收載，無另訂給付規範及條件
J05AX18 Letermovir	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。	116 膜衣錠	240 mg	本案申請藥品。
		27D 注射液劑	240 mg	

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane 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 2018 年 6 月 20 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月；2019 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 7 月 31 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭)醫療科技評估報告，於 2019 年 3 月 11 日公告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2019 年 7 月 16 日收到建議者完整資料光碟一份。

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

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大) [16]

2019 年 7 月 31 日，於加拿大 CADTH 的共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)網頁，以「letermovir」為關鍵字進行檢索，查詢到 1 筆 2018 年 6 月 20 日公告的 CDR 審議結果。該份報告之療效相關內容重點摘錄如後。

##### 1. 加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)建議

CDEC 建議給付 letermovir 用於異體造血幹細胞移植且 CMV 血清陽性的成年受贈者(R+)，藉以預防 CMV 感染，但須符合以下兩項條件：

- (1) 病人須由造血幹細胞移植的專業臨床醫師照護。
- (2) 調降藥品價格。

##### 2. 建議理由

- (1) 根據隨機對照試驗 P001 的試驗結果，CMV 血清陽性的異體造血幹細胞移植受贈者以 letermovir 做預防治療，相較於安慰劑組別，能顯著降低移植後 24

週的 CMV 感染比例。

- (2) 調降藥品價格能夠使 letermovir 符合成本效益(cost-effectiveness)的可能性提升。

### 3. 臨床實證考量

臨床專家認為 letermovir 較可能用於 CMV 感染高風險族群，其中高風險病人包括臍帶血移植受贈者、HLA 配型半吻合(haploidentical)受贈者、接受 T 細胞淨除受贈者、需要以高劑量類固醇或其他免疫抑制劑治療 GvHD 的受贈者。然臨床專家強調建立 CMV 感染高風險的全面性定義有其困難，P001 試驗所納入的受試者大部分為 CMV 感染低風險族群，且缺乏次族群的分析數據，因此難以進一步訂定相關的給付限制。

CDEC 指出 letermovir 可能有潛在的仿單標示外使用(off-label use)情形，包括可能用於具有 CMV 感染復發風險的病人，或是用於須以 ganciclovir 或 valganciclovir 治療但治療效果不佳或具有抗藥性的病人。然以上情形都尚缺乏臨床試驗佐證。

根據 P001 試驗結果，使用 letermovir 的組別在移植後的第 14 週至 24 週間，臨床顯著的 CMV 感染有增加的情形，顯示服藥受試者在停藥後可能會增加 CMV 感染，因此臨床試驗中的藥品使用時間以及治療效果的持續時間具有一些不確定性。另外，根據加拿大衛生部(Health Canada)、美國食品藥物管理署(US Food and Drug Administration)的意見以及已發表的文獻指出，在臨床實務上，部分病人可能會使用 letermovir 超過核准的使用時間，然延長使用 letermovir 的臨床和經濟意義並不明確。

### 4. 病人參與(patient input)資訊

參與的病人團體分別為 Lymphoma Canada 和 Myeloma Canada，病人團體意見摘要如下：

- (1) 住院治療對於接受造血幹細胞移植病人而言具有顯著的影響，然而加拿大的 HSCT 治療中心數量有限，迫使病人需要長時間離家很遠治療。
- (2) 病人團體主要關注 GvHD 和治療 GvHD 藥物相關的副作用，以及細菌、病毒和黴菌感染。
- (3) 病人認為減少 CMV 感染即可降低 GvHD 和感染的發生，進而改善移植後的結果。
- (4) 當評估任何新的治療時，考量病人生活品質極為重要。

(5) 總而言之，治療和監控的價格及可近性(accessibility)對病人而言最為重要。

## (二)PBAC (澳洲) [17, 18]

2019年7月31日，於澳洲PBAC的公開摘要文件(Public Summary Documents)頁面中以「letermovir」為關鍵字進行檢索，查詢到2筆分別於2018年7月和2019年3月的會議公開摘要，相對療效評估之相關內容重點摘要如後。

### 1. 2018年7月公開摘要(初次申請)[17]

#### (1) 申請適應症<sup>h</sup>

用於接受異體造血幹細胞移植且為CMV血清陽性的受贈者，藉以預防CMV感染或感染疾病。

#### (2) 建議比較品(comparator)

廠商基於目前大部分的澳洲病人並無接受CMV預防治療，建議以安慰劑作為主要比較品。然而根據Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry (ABNTRR)的資料，目前有一部份的人會使用ganciclovir作為CMV的預防治療，而經濟評估次委員會(Economic Sub Committee, ESC)指出使用預防治療者主要為高風險病人，針對這小群病人則比較品可包含acyclovir、valaciclovir和ganciclovir。PBAC認為當letermovir納入給付後亦會減少其他現行用於預防治療或先發治療的抗病毒藥品使用量，因此安慰劑與抗病毒藥品皆為合適之比較品。

#### (3) 臨床實證評估

Letermovir的臨床實證主要來自P001試驗。根據試驗結果，letermovir相較於安慰劑能夠降低CMV感染的發生率，而這主要是因為需要接受先發治療的病人比例差異(40.0% vs. 16.0%)而非發生終端器官感染的比例(1.8% vs. 1.5%)。另外，letermovir並無顯示能夠降低GvHD的發生率(39.1% vs. 38.5%; p=0.96)或是總死亡率(p=0.12)。整體而言，PBAC認為letermovir能夠減少先發治療的使用，但對於CMV感染疾病和相關後遺症(sequelae)則無顯著差異。

在安全性方面，此次申請之臨床宣稱認為letermovir能減少先發治療的抗病毒藥品使用，因此相較於安慰劑有較佳的安全性。PBAC認同letermovir的安全性表現不劣於安慰劑，且現行的先發治療藥品已知有骨髓抑制的不良反應。

<sup>h</sup> 廠商僅申請letermovir 240 mg錠劑納入給付。

根據近期探討異體造血幹細胞移植病人接受抗病毒預防治療的統合分析(meta-analysis)研究，ganciclovir為最有效預防CMV感染疾病的藥品，而letermovir則為預防CMV感染的最佳選擇，但PBAC認為整體來看，letermovir或許在預防CMV感染疾病的效果與其他抗病毒藥品差異不大。

#### (4) PBAC 建議

PBAC 不建議收載 letermovir 用於 CMV 血清陽性的異體造血幹細胞移植受贈者，藉以預防 CMV 感染或疾病。此決議主要基於無法評估其成本效益。

## 2. 2019 年 3 月公開摘要(第二次申請)[18]

### (1) 申請適應症

與初次申請相同。

### (2) 建議比較品

由於廠商認為以其他抗病毒藥品作為預防治療非澳洲目前的常規治療，所以此次申請未將其納入建議比較品，然 PBAC 參照資料後認為確實仍有以其他抗病毒藥品做預防治療的情形，因此建議同時以安慰劑以及其他抗病毒藥品做為比較品。

### (3) 臨床實證評估

此次申請主要補充 P001 試驗的死亡率事後檢定(post-hoc analysis)結果以及再住院(re-hospitalization)的發生比率，並宣稱 letermovir 在此兩項療效指標的表現皆優於安慰劑。

PBAC 指出，CMV 相關的死亡率在事後檢定中定義為總死亡率族群中先前發生過 CMV 感染者，因此任何先前發生過 CMV 感染者皆會被計算為 CMV 相關的死亡，而受試者卻未必是因為 CMV 感染而造成死亡，故 letermovir 在 CMV 相關的死亡率顯著低於安慰劑組為不具臨床意義的。再住院率方面，PBAC 認為若排除中止試驗或失去追蹤的受試者，letermovir 與安慰劑組的再住院率相近，且細菌或黴菌感染的發生率也並無差異。

整體而言，現有的臨床實證並無顯示 letermovir 對於死亡率、再住院率以及細菌或黴菌感染發生率有較佳的表現。PBAC 認為 letermovir 的主要益處為減少先發治療的使用。

#### (4) PBAC 建議

由於臨床數據無法證實 letermovir 對於死亡率和再住院率有較佳的益處，而這兩項指標為經濟評估的基礎，所以 PBAC 認為 letermovir 的成本效益無法評估，因此不建議給付 letermovir 做為異體造血幹細胞移植 CMV 血清陽性病人的預防治療，現行以其他抗病毒藥品作為預防治療或先發治療已可降低 CMV 感染疾病的負擔。

### (三)NICE (英國) [19]

2019 年 7 月 31 日，於英國 NICE 的科技評價指引(Technology Appraisal Guidance)頁面中以「letermovir」為關鍵字進行檢索，查詢到 1 筆 2019 年 7 月 31 日公告的醫療科技評估報告。療效之相關內容重點摘要如後。

#### (1) NICE 建議

在廠商遵照商業協議(commercial arrangement)的前提下，建議給付 letermovir 用於接受異體造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性的成年受贈者，作為巨細胞病毒再活化和巨細胞病毒感染疾病的預防治療選項<sup>i</sup>。

#### (2) 建議理由

英國接受異體造血幹細胞移植的病人，在移植後須仰賴常規的血液檢查來監控 CMV 病毒量(不論是否使用 acyclovir<sup>j</sup>)，若 CMV 的病毒量上升則會以 ganciclovir、valganciclovir 或 foscarnet 作為先發治療以預防 CMV 感染疾病的發生，但這類藥品容易造成嚴重的副作用。Letermovir 可作為降低 CMV 病毒量的治療選擇且比先發治療藥品更為安全。

臨床試驗的證據顯示 letermovir 能有效降低 CMV 的感染並能減少先發治療的使用。除此之外，letermovir 最合適的成本效益評估大致落在 NICE 普遍能接受的範圍內，因此建議將 letermovir 納入給付。

#### (3) 臨床實證評估

根據 P001 試驗結果，letermovir 能夠在異體造血幹細胞移植後的 24 週降低 CMV 感染，且藥品安全性不可能會比現有的標準治療差，惟接受 letermovir 治療的組別在移植後 48 週的總死亡率和安慰劑組並無統計顯著差異。另外，在健康相關生活品質方面，letermovir 可能在 GvHD、再住院和伺機感染的效用(utility)表現優於安慰劑，但兩組間並無統計檢定力(power)評估是否具有統計顯著差

<sup>i</sup> 目前英國尚只有錠劑劑型。

<sup>j</sup> 目前英國的部分醫學中心會以 acyclovir 作為預防治療，即使不一定有效。

異。整體而言，P001 試驗中的 letermovir 使用時間符合臨床現況且 CMV 的感染率也並無高估，因此臨床試驗的結果可符合英國的治療現況。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[20]

2019 年 7 月 31 日於 SMC 網頁中，以「letermovir」為關鍵字進行檢索，查詢到 1 份 2019 年 3 月 11 日公告之醫療科技評估報告，其療效相關內容重點摘錄如下。

##### (1) 申請適應症

用於接受異體造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性(R+)的成年受贈者，藉以預防巨細胞病毒再活化和感染疾病。

##### (2) SMC 建議

SMC 同意給付 letermovir 用於接受異體造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性(R+)的成年受贈者，藉以預防巨細胞病毒再活化和感染疾病。此建議主要考慮到用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)增進了 letermovir 的成本效益，並參採病人與臨床專業共同參與小組(Patient and Clinician Engagement, PACE)的觀點。

##### (3) 臨床實證評估

根據 P001 試驗結果，letermovir 相較於安慰劑，能夠降低異體造血幹細胞移植 CMV 血清陽性受贈者的 CMV 再活化發生率，惟對照組的比較品安慰劑無法反應蘇格蘭的臨床現況，根據臨床專家意見，letermovir 較有可能的取代藥品為仿單標示外使用的高劑量 acyclovir。

##### (4) 病人與臨床專業共同參與小組意見

- A. 幹細胞移植屬高風險治療，任何使病人更安全的治療皆須納入考慮。
- B. CMV 再活化具有高發病率且會對生命造成潛在威脅，letermovir 為唯一能夠預防 CMV 再活化的有效治療。
- C. 治療 CMV 再活化通常需較長的住院時間，對病人是一大負擔，且現有的治療因具有較嚴重的副作用而需要監控和處置。
- D. Letermovir 相較於治療病毒再活化藥品有較低的毒性且較為方便。



E. 預防 CMV 再活化和感染衍生的相關併發症能夠增進病人和照護者的生活品質，並對病人和照護者的心理有正面的影響。

## 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	接受異體造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性受贈者
Intervention	Letermovir
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 7 月 26 日，以「letermovir」、「hematopoietic stem cell transplantation」、「cytomegalovirus infection」等相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

### (2) 搜尋結果

2019 年 7 月 26 日以相關關鍵字進行文獻檢索，於 Cochrane Library 得到 2 筆資料；PubMed 得到 3 筆資料；Embase 得到 8 筆資料。排除掉重複之文獻後共有 9 篇文獻，經逐筆文獻標題和摘要閱讀後進一步排除與所設 PICOS 不符的研究，最後納入 1 項隨機對照試驗和 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究。以下重點摘要各試驗及研究內容。

#### A. 隨機對照試驗：P001 試驗[21]

##### a. 試驗設計

P001 試驗為臨床第三期、多國多中心、雙盲隨機對照試驗，目的為評估 letermovir 預防造血幹細胞移植後 CMV 感染的療效及安全性。受試者納入條件

為接受異體造血幹細胞移植的成年人且為 CMV 血清陽性受贈者，且進入試驗前血漿需測不到 CMV 的 DNA。最後試驗共納入 570 名受試者，並依照試驗中心和 CMV 感染疾病風險<sup>k</sup>以 2:1 的比例分層隨機分派至 letermovir 組(試驗組)或安慰劑組(對照組)。試驗組的受試者以每日 480 mg 或 240 mg 的劑量接受口服或靜脈注射的 letermovir 持續 14 週<sup>l</sup>。當受試者發生臨床顯著的 CMV 感染時(CMV 感染疾病或因 CMV 病毒血症需使用先發治療<sup>m</sup>)，則停止試驗藥品進行 CMV 抗病毒治療。所有受試者於試驗期間皆持續使用 acyclovir (≤ 3200 mg/天)、valacyclovir (≤ 3000 mg/天)或 famciclovir (≤ 1500 mg/天)預防皰疹病毒(herpesvirus)。

試驗的主要療效指標為移植後第 24 週發生臨床顯著 CMV 感染的受試者比例，其定義為發生 CMV 終端器官感染疾病或是因病毒血症需要接受先發治療者，除此之外，於 24 週內中止試驗之受試者或因任何原因導致臨床數據缺失者皆納入主要療效指標。關鍵次要療效指標包括移植後第 14 週發生臨床顯著 CMV 感染的受試者比例(與主要療效指標同樣納入中止試驗或是臨床數據缺失者)，以及主要療效指標族群達臨床顯著 CMV 感染的時間(time to event)。安全性分析則於移植後第 16 週分析，評估所有接受試驗藥品的群體。

#### b. 受試者基礎資料(baseline characteristic)

在有接受試驗藥品的所有受試者中，有 31.0%的受試者為 CMV 感染高風險，包括 14.3%接受 HLA 配型半吻合捐贈者和 13.8%非親屬部分不吻合捐贈者移植。病人開始試驗藥品治療的中位數時間為移植後第 9 天(範圍：0~28 天)，接受 letermovir 治療的持續時間中位數為 82 天(範圍：1~113 天)，使用安慰劑的持續時間中位數為 56 天(範圍：4~115 天)，其中共有 147 名受試者(26.0%)使用靜脈輸注藥品(letermovir 組有 99 名受試者；安慰劑組則有 48 名受試者)，使用的中位數時間為 12 天(範圍：1~88 天)。整體而言，兩組的受試者基礎資料大致相似，詳細之受試者基礎資料如表四。

表四 受試者基礎資料[21]

	<b>Letermovir (N=373)</b>	<b>安慰劑 (N=192)</b>
種族，n (%)		
白種人	301 (80.7)	162 (84.4)
亞洲人	40 (10.7)	18 (9.4)

<sup>k</sup> CMV 再活化和感染疾病高風險的定義須符合下列至少 1 項條件：親屬捐贈者至少 1 個下列 HLA 基因部分不吻合(HLA-A, B, DR)；非親屬捐贈者至少 1 個下列 HLA 基因部分不吻合(HLA-A, B, C, DRB1)；HLA 配型半吻合捐贈者；幹細胞來源為臍帶血；接受 T-cell 淨除移植；因發生 grade 2 以上 GvHD 而須使用 ≥ 1 mg/kg/天的 prednisolone。

<sup>l</sup> 同時接受 cyclosporine 治療的受試者使用 240mg 的 letermovir。

<sup>m</sup> 高風險病人 CMV DNA 超過 150 copies/mL，低風險病人超過 300 copies/mL 則需使用先發治療。

	<b>Letemovir (N=373)</b>	<b>安慰劑 (N=192)</b>
其他	32 (8.6)	12 (6.2)
CMV 血清陽性捐贈者，n (%)	230 (61.7)	114 (59.4)
接受異體造血幹細胞移植的主要因素，n (%)		
急性骨髓性白血病	142 (38.1)	72 (37.5)
骨髓增生異常症候群	63 (16.9)	22 (11.5)
非何杰金氏淋巴瘤	47 (12.6)	28 (14.6)
急性淋巴球白血病	35 (9.4)	17 (8.9)
其他疾病	86 (23.1)	53 (27.6)
受贈者 HLA 配對類型，n (%)		
完全吻合非親屬	138 (37.0)	78 (40.6)
完全吻合親屬	121 (32.4)	63 (32.8)
部分不吻合親屬	63 (16.9)	24 (12.5)
部分不吻合非親屬	51 (13.7)	27 (14.1)
HLA 配型半吻合親屬捐贈者，n (%)	60 (16.1)	21 (10.9)
幹細胞來源，n (%)		
周邊血液	279 (74.8)	134 (69.8)
骨髓	82 (22.0)	47 (24.5)
臍帶血	12 (3.2)	11 (5.7)
骨髓破壞式調適治療，n (%) (Myeloablative conditioning regimen)	186 (49.9)	97 (50.5)
使用抗胸腺免疫球蛋白，n (%)	140 (37.5)	58 (30.2)
使用 alemtuzumab，n (%)	12 (3.2)	11 (5.7)
使用免疫抑制劑，n (%)		
Cyclosporine	193 (51.7)	100 (52.1)
Tacrolimus	160 (42.9)	79 (41.1)
Mycophenolate	120 (32.2)	51 (26.6)
Sirolimus 或 everolimus	30 (8.0)	20 (10.4)
隨機分派時 GvHD 嚴重度 $\geq$ grade 2，n (%)	2 (0.5)	1 (0.5)
CMV 感染疾病風險，n (%)		
高風險	121 (32.4)	54 (28.1)
低風險	252 (67.6)	138 (71.9)

### c. 相對療效評估結果

在參與隨機分派的 570 名受試者中，有 5 人因最終沒有使用試驗藥品而退出試驗，另有 70 名受試者血液中檢測到巨細胞病毒 DNA，因而最終納入療效分析

為 495 名受試者。根據試驗結果，letermovir 組與安慰劑組分別有 37.5% 和 60.6% 的受試者在第 24 週達主要療效指標，經 CMV 感染風險分層校正後，兩組的差值為 -23.5% (95% CI: -32.5 至 -14.6;  $p < 0.001$ )，此差異主要來自臨床顯著 CMV 感染發生率，其發生率分別為 17.5% 和 41.8%。試驗中發生 CMV 感染疾病的案例不多，試驗組與對照組分別有 1.5% 和 1.8% 的受試者發生 CMV 感染疾病，且皆為胃腸道感染。詳細的試驗結果如表五。

在關鍵次要療效指標方面，letermovir 組在移植後第 14 週相較於安慰劑組有較低的臨床顯著 CMV 感染發生率(包括中止試驗及臨床數據缺失)，兩組的發生率分別為 19.1% 和 50.0%，經 CMV 感染風險分層校正後，兩組的差值為 -31.3% (95% CI: -39.9 至 -22.6;  $p < 0.001$ )。在移植後第 24 週，試驗組的 Kaplan-Meier 臨床顯著 CMV 感染發生率為 18.9% (95% CI: 14.4 至 23.5)，對照組則為 44.3% (95% CI: 36.4 至 52.1)，兩組具統計顯著差異( $p < 0.001$ )。

在其他探索性療效指標方面，移植後第 24 週 letermovir 組的總死亡率(all-cause mortality)為 10.2% (95% CI: 6.8 至 13.6)，低於安慰劑組的 15.9% (95% CI: 10.2 至 21.6)， $p$  值為 0.03。移植後第 48 週，試驗組與對照組的總死亡率分別為 20.9% (95% CI: 16.2 至 25.6) 和 25.5% (95% CI: 18.6 至 32.5%)，兩組並無統計顯著差異( $p = 0.12$ )。

表五 主要療效指標和關鍵次要療效指標試驗結果[21]

n (%)	Letermovir (N=325)	安慰劑 (N=170)
<b>移植後第 24 週達主要療效指標</b>	<b>122 (37.5)</b>	<b>103 (60.6)</b>
-臨床顯著 CMV 感染	57 (17.5)	71 (41.8)
• 開始先發治療	52 (16.0)	68 (40.0)
• CMV 感染疾病	5 (1.5)	3 (1.8)
-24 週以前中止試驗	56 (17.2)	27 (15.9)
• 不良事件	6 (1.8)	1 (0.6)
• 無 CMV 感染的死亡	28 (8.6)	12 (7.1)
• 其他原因	22 (6.8)	14 (8.2)
-臨床數據缺失	9 (2.8)	5 (2.9)
<b>移植後第 14 週達關鍵次要療效指標</b>	<b>62 (19.1)</b>	<b>85 (50.0)</b>
-臨床顯著 CMV 感染	25 (7.7)	67 (39.4)
• 開始先發治療	24 (7.4)	65 (38.2)
• CMV 感染疾病	1 (0.3)	2 (1.2)
-14 週以前中止試驗	33 (10.2)	16 (9.4)
• 不良事件	5 (1.5)	1 (0.6)
• 無 CMV 感染的死亡	14 (4.3)	6 (3.5)

• 其他原因	14 (4.3)	9 (5.3)
-臨床數據缺失	4 (1.2)	2 (1.2)

#### d. 安全性結果

整體而言，試驗組與對照組間的不良事件發生頻率與嚴重度並無差別，骨髓毒性(myelotoxic)和腎毒性(nephrotoxic)相關之不良事件也表現接近。詳細的不良事件發生率如表六。

表六 不良事件發生率[21]

不良事件，n (%)	Letemovir (N=373)	安慰劑 (N=192)	差值(95% CI)	P 值
任何不良事件	365 (97.9)	192 (100)	-2.1 (-4.2 to -0.2)	0.07
GvHD	146 (39.1)	74 (38.5)	0.6 (-8.0 to 8.9)	0.96
腹瀉	97 (26.0)	47 (24.5)	1.5 (-6.3 to 8.8)	0.77
噁心	99 (26.5)	45 (23.4)	3.1 (-4.6 to 10.3)	0.49
發燒	77 (20.6)	43 (22.4)	-1.8 (-9.2 to 5.2)	0.70
皮疹	76 (20.4)	41 (21.4)	-1.0 (-8.4 to 5.9)	0.87
嘔吐	69 (18.5)	26 (13.5)	5.0 (-1.7 to 11.0)	0.17
咳嗽	53 (14.2)	20 (10.4)	3.8 (-2.2 to 9.2)	0.25
周邊水腫	54 (14.5)	18 (9.4)	5.1 (-0.8 to 10.4)	0.11
疲勞	50 (13.4)	21 (10.9)	2.5 (-3.6 to 7.8)	0.49
黏膜發炎	46 (12.3)	24 (12.5)	-0.2 (-6.4 to 5.3)	0.99
頭痛	52 (13.9)	18 (9.4)	4.6 (-1.3 to 9.8)	0.15
腹痛	44 (11.8)	18 (9.4)	2.4 (-3.3 to 7.5)	0.47
急性腎損傷	36 (9.7)	25 (13.0)	-3.4 (-9.5 to 1.9)	0.28
食慾下降	38 (10.2)	22 (11.5)	-1.3 (-7.2 to 3.9)	0.74
高血壓	31 (8.3)	21 (10.9)	-2.6 (-8.4 to 2.3)	0.38
便秘	27 (7.2)	20 (10.4)	-3.2 (-8.8 to 1.5)	0.26

#### e. 試驗結論

接受異體造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性的受贈者，以 letermovir 作為預防治療，相較於安慰劑能顯著降低 CMV 臨床顯著感染的風險。在安全性方面，整體的不良事件主要為低嚴重程度。

#### B. 系統性文獻回顧暨統合分析研究：Gagelmann et al, 2018[22]

此篇研究的主要目的為利用系統性文獻回顧、傳統統合分析(conventional

meta-analysis)和網絡統合分析(network meta-analysis)，以隨機效益模式(random effect model)和相對風險(risk ratio, RR)來評估抗病毒製劑預防 CMV 感染或感染疾病的相對療效及安全性。研究共納入 15 項隨機對照試驗，包含 7 種抗病毒製劑，分別為 acyclovir、ganciclovir、maribavir、brincidofovir、letermovir、valacyclovir 和疫苗。

根據傳統統合分析研究結果，抗病毒預防治療能夠顯著的降低 CMV 感染(RR: 0.66; 95% CI: 0.48 至 0.90;  $I^2=0\%$ )和 CMV 感染疾病(RR: 0.63; 95% CI: 0.50 至 0.79;  $I^2=79\%$ )的風險。而根據網絡統合分析結果，與安慰劑相比，ganciclovir 為唯一能顯著降低 CMV 感染疾病風險的抗病毒藥品(RR: 0.37; 95% CI: 0.22 至 0.62)，其成為最佳治療選項的 P score<sup>n</sup> 為 92%，為預防 CMV 感染疾病中相對療效最佳者，此分析無異質性( $p=0.83$ )且出版偏誤(publication bias)風險低(Egger's test,  $p=0.14$ )；而在預防 CMV 感染方面，相較於安慰劑，letermovir 為唯一能顯著降低 CMV 感染風險的藥品(RR: 0.44; 95% CI: 0.22 至 0.86)，其 P score 為 71%，為預防 CMV 感染的最佳選擇，惟此分析具有異質性( $p=0.01$ )。完整的統合分析結果如表七。

在相對安全性部分，根據傳統統合分析研究結果，抗病毒製劑並不會顯著降低死亡風險(RR: 0.92; 95% CI: 0.78 至 1.08;  $I^2=35\%$ )，亦不會降低發生嚴重不良事件(serious adverse events, SAE)的風險(RR: 1.09; 95% CI: 0.94 至 1.27;  $I^2=60\%$ )。而根據網絡統合分析結果，無任何抗病毒製劑在存活數據上有顯著的療效；而在安全性方面，letermovir 相較於 ganciclovir，能夠顯著降低發生 SAE 的風險(RR: 0.55; 95% CI: 0.30 至 1.00)，其 P score 為 81%，顯示其為安全抗病毒治療的最佳考量。詳細的網絡統合分析結果如表八。

總結而言，letermovir 在上述抗病毒製劑中為預防 CMV 感染的最佳選擇，其相較於安慰劑能夠顯著降低 CMV 感染的風險，且相較於 ganciclovir 能夠減少發生 SAE 的風險。

---

<sup>n</sup> 分數越高代表有越高的可能性作為最佳治療。

表七 抗病毒製劑預防 CMV 感染和感染疾病的統合分析結果，RR (95% CI) [22]

<b>Acyclovir</b>	1.24 (0.45~3.41)	1.57 (0.79~3.13)	1.81 (0.68~4.85)	1.14 (0.41~3.15)	0.79 (0.39~1.63)	1.51 (0.44~5.12)	1.74 (0.84~3.63)
0.48 (0.17~1.36)	<b>Brincidofovir</b>	1.26 (0.46~3.49)	1.46 (0.55~3.86)	0.91 (0.33~2.51)	0.64 (0.31~1.29)	1.21 (0.36~4.09)	1.40 (0.43~4.53)
1.62 (0.85~3.09)	<b>3.25</b> <b>(1.24~9.04)</b>	<b>Ganciclovir</b>	1.15 (0.43~3.11)	0.72 (0.26~2.02)	0.50 (0.26~1.05)	0.96 (0.28~3.28)	1.11 (0.49~2.49)
0.69 (0.15~3.22)	1.43 (0.27~7.48)	0.43 (0.09~1.94)	<b>Letermovir</b>	0.63 (0.23~1.69)	<b>0.44</b> <b>(0.22~0.86)</b>	0.83 (0.25~2.75)	0.96 (0.30~3.05)
0.79 (0.26~2.39)	1.64 (0.47~5.78)	0.49 (0.17~1.42)	1.15 (0.21~6.25)	<b>Maribavir</b>	0.70 (0.34~1.43)	1.32 (0.39~4.51)	1.53 (0.47~5.00)
0.60 (0.34~1.09)	1.25 (0.53~5.78)	<b>0.37</b> <b>(0.22~0.62)</b>	0.87 (0.21~3.60)	0.76 (0.30~1.93)	<b>安慰劑</b>	1.90 (0.71~5.11)	2.20 (0.86~5.62)
0.71 (0.14~3.68)	1.47 (0.25~8.47)	0.44 (0.09~2.21)	1.03 (0.13~8.29)	0.90 (0.15~5.39)	1.18 (0.25~5.45)	<b>疫苗</b>	1.16 (0.30~4.52)
0.95 (0.29~3.18)	1.97 (0.42~9.23)	0.59 (0.16~2.13)	1.37 (0.20~9.37)	1.20 (0.24~5.90)	1.58 (0.43~5.74)	1.34 (0.18~9.95)	<b>Valacyclovir</b>

【註】：左下角灰色區塊為 CMV 感染疾病(CMV disease)；右上角白色區塊為 CMV 感染(CMV infection)。

表八 抗病毒製劑降低 SAE 和降低死亡風險的統合分析結果，RR (95% CI) [22]

<b>Acyclovir</b>	0.64 (0.29~1.40)	1.05 (0.69~1.60)	1.37 (0.62~2.99)	0.73 (0.38~1.39)	0.79 (0.52~1.20)	1.39 (0.56~3.46)	0.94 (0.60~1.45)
0.82 (0.44~1.51)	<b>Brincidofovir</b>	1.64 (0.76~3.52)	2.13 (0.84~5.42)	1.13 (0.50~2.58)	1.23 (0.64~2.38)	2.17 (0.77~6.15)	1.46 (0.63~3.40)
<b>0.63</b> <b>(0.42~0.93)</b>	0.77 (0.42~1.40)	<b>Ganciclovir</b>	1.30 (0.60~2.80)	0.69 (0.37~1.30)	0.75 (0.51~1.11)	1.33 (0.54~3.25)	0.89 (0.56~1.41)
1.14 (0.62~2.12)	1.40 (0.85~2.30)	<b>1.83</b> <b>(1.00~3.35)</b>	<b>Letermovir</b>	0.76 (0.36~1.63)	0.83 (0.47~1.47)	1.46 (0.54~3.93)	0.98 (0.45~2.14)
0.99 (0.52~1.89)	1.21 (0.71~2.07)	1.58 (0.84~2.99)	0.86 (0.51~1.47)	<b>Maribavir</b>	1.08 (0.66~1.77)	1.91 (0.74~4.92)	1.29 (0.63~2.65)
0.98 (0.59~1.63)	1.20 (0.85~1.71)	1.57 (0.96~2.58)	0.86 (0.61~1.22)	0.99 (0.67~1.49)	<b>安慰劑</b>	1.76 (0.79~3.95)	1.19 (0.70~2.01)
0.90 (0.46~1.74)	1.10 (0.63~1.92)	1.43 (0.74~2.76)	0.78 (0.45~1.37)	0.90 (0.50~1.63)	0.91 (0.59~1.40)	<b>疫苗</b>	0.67 (0.26~1.76)
0.81 (0.53~1.23)	0.99 (0.50~1.98)	1.30 (0.85~1.99)	0.71 (0.36~1.41)	0.82 (0.40~1.68)	0.83 (0.46~1.49)	0.91 (0.44~1.89)	<b>Valacyclovir</b>

【註】：左下角灰色區塊為嚴重不良事件(SAE)；右上角白色區塊為存活率(survival)。

## (五)建議者提供之資料

建議者自評 Prevmis (letermovir)為突破創新新藥，並提供藥物納入全民健康保險給付建議書一份及附件 11 項，並於送審資料第 11 節執行系統性文獻回顧。整體而言，建議者提供的相對療效相關資料完整，惟一篇 P001 試驗的死亡率事後檢定分析本報告並未納入討論[23]，此事後分析的臨床實證相關考量可參考 2019 年 3 月的 PBAC 公開摘要內容。

## 四、療效評估結論

### 1. 療效比較品

目前我國未有其他抗病毒藥品具有預防造血幹細胞移植後巨細胞病毒感染的適應症，且經諮詢臨床專家，我國的臨床現況仍以監測血液病毒量和先發治療為主，因此無建議之合適療效比較品。

### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### (1) 加拿大 CADTH/pCODR (於 2018 年 6 月 20 日公告)

CADTH 建議給付用於異體造血幹細胞移植且 CMV 血清陽性的成年受贈者 (R+)，藉以預防 CMV 感染，但條件為病人須由造血幹細胞移植的專業臨床醫師照護以及廠商須調降藥品價格。

#### (2) 澳洲 PBAC (於 2018 年 7 月；2019 年 3 月公告)

綜合兩次申請結果，由於臨床數據無法證實 letermovir 對於死亡率和再住院率有較佳的益處，且經濟評估未著重在臨床試驗中所呈現的健康效益，因此基於無法評估 letermovir 的成本效益，不建議給付 letermovir 做為異體造血幹細胞移植 CMV 血清陽性病人的預防治療。

#### (3) 英國 NICE (於 2019 年 7 月 31 日公告)

基於臨床試驗的證據顯示 letermovir 能有效降低 CMV 的感染並能減少先發治療的使用，且成本效益評估為 NICE 可接受的範圍，因此在廠商遵照商業協議 (commercial arrangement) 的前提下，建議給付 letermovir 用於接受異體造血幹細胞移植且為 CMV 血清陽性的成年受贈者，作為預防巨細胞病毒再活化和巨細胞



病毒感染疾病的治療選項。

### 3. 相對療效與相對安全性

2019年7月26日以「letermovir」、「hematopoietic stem cell transplantation」、「cytomegalovirus infection」等關鍵字進行文獻檢索，於Cochrane Library得到2筆資料；PubMed得到3筆資料；Embase得到8筆資料。排除掉重複之文獻後共有9篇文獻，經逐筆文獻標題和摘要閱讀後進一步排除與所設PICOS不符的研究，最後納入1項隨機對照試驗(P001試驗)和1篇系統性文獻回顧暨統合分析研究(Gagelmann et al., 2018)進行探討。

根據隨機對照試驗 P001 試驗結果，letermovir 組與安慰劑組分別有 37.5% 和 60.6% 的受試者在第 24 週達臨床顯著 CMV 感染(包括中止試驗及臨床數據缺失者)，經 CMV 感染風險分層校正後，兩組的差值為 -23.5% (95% CI: -32.5 至 -14.6； $p < 0.001$ )，此差異主要來自臨床顯著 CMV 感染發生率，其發生率分別為 17.5% 和 41.8%。而試驗中發生 CMV 感染疾病的案例不多，letermovir 組與安慰劑組分別有 1.5% 和 1.8% 的受試者發生 CMV 感染疾病，且皆為胃腸道感染。移植後第 48 週 letermovir 組與安慰劑組的總死亡率(all-cause mortality)分別為 20.9% (95% CI: 16.2 至 25.6) 和 25.5% (95% CI: 18.6 至 32.5%)，兩組並無統計顯著差異( $p = 0.12$ )。在安全性部分，整體而言 letermovir 和安慰劑間的不良事件發生頻率與嚴重度並無差別，骨髓毒性(myelotoxic)和腎毒性(nephrotoxic)相關之不良事件也表現接近。

根據統合分析研究(Gagelmann et al., 2018)結果，比較 acyclovir、ganciclovir、maribavir、brincidofovir、letermovir、valacyclovir 和疫苗於預防巨細胞病毒感染和感染疾病的相對療效。在預防 CMV 感染疾病方面，與安慰劑相比，ganciclovir 為唯一能顯著降低 CMV 感染疾病風險的抗病毒藥品(RR: 0.37；95% CI: 0.22 至 0.62)，其成為最佳治療選項的 P score<sup>o</sup> 為 92%，為預防 CMV 感染疾病中相對療效最佳者；而在預防 CMV 感染方面，相較於安慰劑，letermovir 為唯一能顯著降低 CMV 感染風險的藥品(RR: 0.44；95% CI: 0.22 至 0.86)，其 P score 為 71%，為預防 CMV 感染的最佳選擇。在安全性方面，letermovir 相較於 ganciclovir，能夠顯著降低發生嚴重不良事件的風險(RR: 0.55；95% CI: 0.30 至 1.00)，其 P score 為 81%，顯示其為安全抗病毒治療的最佳考量。

### 4. 醫療倫理

目前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錄病人團體之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

<sup>o</sup> 分數越高代表有越高的可能性作為最佳治療。

## 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 2018 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月及 2019 年 3 月公告兩份評估報告。
NICE (英國)	於 2019 年 7 月 31 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2019 年 3 月 11 日公告。
電子資料庫	PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2019 年 7 月 16 日收到建議者完整資料光碟一份。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [16]

加拿大 CADTH 於 2018 年 6 月公告 Pryvimis<sup>®</sup> (letermovir，以下簡稱本品) 相關評估報告。報告結論提到，根據 P001 試驗結果顯示本品用於 CMV<sup>2</sup>血清受體陽性之異體造血幹細胞移植受贈者(CMV-seropositive HSCT recipients [R+] of an allogeneic)預防 CMV 感染，相較於安慰劑確實能降低移植後 24 週感染比例，此外，若調降本品價格則能提升本品符合成本效益之機會，故報告最終建議當符合以下條件時，給付本品用於 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者預防 CMV 感染，條件包括：

<sup>2</sup>CVM 為 Cytomegalovirus 巨細胞病毒之簡稱。

- 病人必須由臨床專家執行造血幹細胞移植。
- 廠商願意降低本品價格。

在經濟評估相關內容，廠商提交一份成本效用分析(cost-utility analysis)，比較 letermovir 本品與常規治療(usual care)用於 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植受贈者預防 CMV 感染之成本效益。常規治療包括每週 CMV 病毒量監測，且當 CMV 病毒量高於 150-300 copies/mL 時給予先發治療(pre-emptive treatment)。成本效用分析的決策樹(decision tree)模型包含三個時期的健康狀態，分別為(1)移植後 14 週，(2)移植後 24 週，以及(3)終生。模型中移植後 14 週及 24 週的相關參數來源為 P001 試驗資料，而在長期存活率部分(移植後 2-15 年)，則是利用全球登錄系統取得死亡的相關危險參數(relative risk)，再根據 P001 試驗於 24 週存活人數，及加拿大全國的年齡別死亡率(age-specific Canadian general population mortality rate)進行調整。分析結果顯示，本品相較於常規治療的 ICUR<sup>3</sup> 為 \$27,990/QALY<sup>4</sup>。

然而，CADTH 認為其經濟評估分析模型有以下限制：

- 本品對於減少死亡率的效益有不確定性。模型中根據 P001 試驗於 24 週存活人數，假設此群病人會與移植後兩年時相同，此假設可能會減少計算於移植後 24 週至 2 年內死亡的病人。
- 廠商假設本品與常規治療於第一年的成本相同，可能有低估移植後長期成本的可能性。
- 治療期間有很大變異性。
- 先發治療成本有高估的疑慮。

共同藥品審查部門(Common drug review, CDR)針對以上幾點考量進行模型調整後，ICUR 為本品相較於常規治療為 51,052 加幣/QALY。另外，模型中的死亡率參數對於分析結果最具有敏感性。

## 2. PBAC (澳洲) [17,18]

澳洲 PBAC 於 2018 年 7 月及 2019 年 3 月公告兩份本品之相關評估報告。在 2018 年 7 月的第一份報告中，並不建議收載本品用於 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者預防 CMV 感染；不建議的理由為廠商於模型中無法正確地模擬本品於臨床試驗的療效，導致委員會無法評估本品的成本效益。而於 2019 年 3 月第二份報告中，PBAC 仍不建議收載本品，理由為本品對於減少死亡率及再住院率並無效益，這也導致經濟模型的分析有所偏差；此外，PBAC

<sup>3</sup> ICUR 為 incremental cost-utility ration，遞增成本效用值之簡稱。

<sup>4</sup> QALY 為 quality adjusted life year，生活品質校正生活年之簡稱。

認為在臨床上使用其他抗病毒藥品作為預防或先發治療亦可減少 CMV 的疾病負擔。以下摘要相較於 2018 年 7 月與 2019 年 3 月的報告中經濟評估相關內容。

於 2018 年 7 月的報告中指出，廠商提交一份成本效用分析，其比較本品與安慰劑的成本效益。模型的分析期間為 10 年，並建立 7 個健康狀態的馬可夫模型(Markov model)，包括 CMV 感染、CMV 疾病、急性 GVHD<sup>5</sup>分級 II、急性 GVHD 分級 III-IV、慢性 GVHD，及死亡等。以下簡述 2019 年 3 月公告的第二份報告中，描述廠商針對 2018 年 7 月的第一次評估報告對於經濟模型提出的建議所作修正之內容：

- 由於 PBAC 委員會認為本品並不會顯著改變 GVHD 發生機率，故廠商刪除原健康模型中 GVHD 相關健康狀態。
- 廠商原使用 P001 試驗分析結果外推至 10 年的死亡率，但臨床試驗的研究期間僅 48 週，外推時間過長導致死亡率有較大不確定性，故廠商根據委員會所提出之建議，此次改使用目前已發表文獻可作為長期死亡率的參數。
- 建議者於效用值參數改用 P001 試驗中的數據(原使用已發表文獻之參數)。

然而，於 2019 年 3 月的評估報告中仍針對修正後的經濟模型提出以下幾點評論：

- 廠商無提供 CMV 發生機率的推導公式，導致無法針對此參數進行敏感度分析；然而，此參數為影響模型分析結果的重要因子。
- 重新提交的模型中顯示本品可減少 CMV 感染死亡率，但本品是否確實可降低死亡率並無法在臨床試驗中被證實。
- 廠商並無針對先發治療的使用天數進行敏感度分析。廠商於模型中假設本品與對照組使用先發治療的使用天數皆為 59.3 天，然而，P001 試驗中顯示使用本品的受試者使用先發治療使用天數較多於對照組。
- 委員會認為廠商於健康狀態不佳的效用值設定太高。此外，使用本品於 CMV 感染患者的效用值與沒有 CMV 感染的患者相似，委員會考慮到在 P001 試驗中，本品和對照組的受試者的生活品質(Quality of life, 簡稱 QoL)分析結果之間沒有統計學上顯著差異，因此認為模型中假設本品 QoL 增加可能較為不合理。
- 廠商於模型中無針對病患使用 cyclosporine 比例及本品使用天數進行調整。委員會認為直接使用臨床試驗的分析結果計算成本無法反應於實際臨床治療利用狀況。

<sup>5</sup> GVHD 為 graft-versus-host disease，移植物對抗宿主疾病之簡稱

委員會針對以上評論進行敏感度分析，整體結果顯示本品相較於安慰劑的 ICER 介於 15,000 澳幣/QALY 至 45,000 澳幣/QALY 之間，其中本品使用天數、模型分析期間，以及住院醫療費用等參數對於影響模型分析結果最為敏感。

### 3. NICE (英國) [19]

英國 NICE 於 2019 年 7 月 31 日公告本品醫療科技評估報告[TA591]。報告中建議給付 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者(allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) in adults who are seropositive for CMV) 預防 CMV 病毒再活化及疾病(CMV reactivation and disease)。但此項建議只有在建議者提供相關商業協議(commercial arrangement)的情況下才成立。NICE 建議給付本品的理由為認為 ganciclovir、valganciclovir 或是 forcartet 等先發治療藥品有較多嚴重的不良反應，而本品不但可用於事先預防 CMV 感染，且藥物不良反相對以上先發治療藥品較少且安全。以下摘要經濟評估相關內容。

建議者提供一份分析期間為終生的經濟評估分析，比較本品與安慰劑的成本效益。評估模型之架構在移植後 24 週期間納入六種臨床事件，分別為開始接受先發治療、CMV 疾病、再住院、伺機性感染、GVHD 及全因性死亡，而在 24 週後至終生的期間則以存活與死亡兩種健康狀態呈現。報告中針對建議者提出的經濟評估模型提出以下幾點評論：

- 委員認為建議者所提供的模型過於簡單，不足以呈現 QALY 之間的差異。雖然如此，委員會仍認為此模型足以作為決策使用。
- 建議者使用 P001 試驗中 24 週分析數據套入模型，但委員會認為 P001 試驗中研究進行至 24 週時尚有 13.5%受試者尚未追蹤完成，故認為使用 48 週的數據應更為完整(僅 3.2%受試者 lost follow-up)。
- 建議者於模型中的死亡率參考 Wingard et al.文獻，但委員會認為此文獻年代過於老舊 (1980-2003)，使用 hematological malignancy research network(HMRN)的相關數據會更能反映英國當地國情。
- 應重新調整異體幹細胞移植相關的長期失效值(disutility)。
- 應將 GVHD 相關失效值(disutility)納入模型。
- 本品的使用期間具有不確定性，原模型中假設本品平均使用天數為 69.4 天(P001 試驗中所有接受治療受試者(all subjects as treated population)的平均治療天數)，但委員會認為應介於 72.1 天(P001 試驗中所有受試者的平均使用天數)至 83 天(加上平均開始給藥時間為在移植後第 10.9 天)之間。

建議者根據以上建議調整模型，但維持使用 P001 試驗中 24 週分析數據，另外模型中假設約 90% 病人會併用 cyclosporin、本品使用天數 72.1 天，並再根據 commercial arrangement 價格，重新計算的 ICER 為 17,713 英鎊/QALY。而委員則改為使用 P001 試驗中 48 週分析數據、假設本品使用天數為 83 天，及校正建議者於效用值的部分誤用等，重新分析的 ICER 為 24,269 英鎊/QALY。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [20]

蘇格蘭 SMC 於 2019 年 3 月 11 日公告本品相關醫療科技評估報告[SMC No 1338/18]。報告中建議給付本品用於 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者(allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) in adults who are seropositive for CMV)預防巨細胞病毒再活化及疾病(CMV reactivation and disease)。SMC 表示在有用藥可近性方案(patient access scheme, PSA)的情況下，可優化本品的成本效益。SMC 另表示此報告中的建議還需視 PSA 於蘇格蘭 NHS<sup>6</sup> 的可行性或等價/更低的訂價而定。以下摘要經濟評估相關內容。

建議者提供一份成本效用分析(cost-utility analysis)，比較本品與標準照護治療(standard care)的成本效益。標準照護治療在模型中被定義為先發治療，病人根據 CMV 病毒量或 CMV 疾病給予抗病毒藥物治療。模型的分析期間為終生，臨床療效參數擷取自 P001 試驗，存活率則外推至終生。效用值參數則根據 P001 試驗的數據調整。成本計算中包含先發治療的藥物不良反應處理費用，但本品的藥物不良反應並不計算在內。建議者分析的結果顯示，本品相較於標準照護治療的 ICER 值為 12,665 英鎊/QALY。敏感度分析結果顯示，較具有敏感度的參數包含死亡率、本品用藥天數、先發治療的使用天數、年齡及模型分析期間等。報告中針對建議者提出的經濟模型有以下幾點評論：

- 模型中忽略目前蘇格蘭於臨床治療上較常使用高劑量 aciclovir (off-label use) 作為 CMV 預防，可能有高估本品效益之疑慮。但臨床專家討論後認為，在目前 aciclovir 的療效是有限的前提下而忽略其不計尚謂合理，因此，將標準照護治療作為對照組是恰當的。
- 建議者於基礎分析中使用的本品用藥期間來自 P001 試驗中 12 位英國受試者的平均用藥期間(72 天)，若改為使用 P001 試驗中的整體受試者平均用藥期間 83 天，本品 ICER 會增加為 18,956 英鎊/QALY。
- 基礎分析中的先發治療使用天數僅計算 21 天，但在 P001 試驗中的對照組用藥天數中位數為 59 天，可能有低估對照組的成本之疑慮。

<sup>6</sup> NHS 為 National Health Service 簡稱。

- 模型中的 10 年內的預期壽命相較於已發表文獻有低估之疑慮。
- 模型中在 1 年後並無計算 CMV 造成的死亡率及慢性 GVHD 等臨床事件，但對此是否造成模型有所偏差並不清楚。

最終，評估委員會仍認為本品的效益是可被證實的，且同意建議者提出的建議給付條件可以滿足目前的治療缺口，此外，本品作為超級孤兒藥(ultra-orphan medicine)，SMC 可容許經濟評估有較多的不確定性。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed 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：

<b>Population</b>	納入條件:CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植受贈者 排除條件：非成人病人
<b>Intervention</b>	Letermovir
<b>Comparator</b>	不限制
<b>Outcome</b>	Incremental cost-effectiveness ration (ICER)、cost
<b>Study design</b>	Cost-minimization analysis、cost-utility analysis、cost-effectiveness analysis、cost-benefit analysis

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 等文獻資料庫，於 2019 年 8 月 12 日，以 Letermovir 及 cost 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

### (2) 搜尋結果

經審閱標題及摘要後，本報告最後僅收錄一篇文獻。該研究由藥品廠商無償贊助分析，以義大利為情境，分析本品用於 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者預防 CMV 感染的成本效益[24]。以下摘要文獻研究方法及分析結果。

此篇文獻的研究方法為建立一個終身的決策樹，比較使用本品預防加上先發治療，以及無預防僅使用先發治療兩種策略對於 CMV 感染發生之差異，欲分析結果包括直接成本及 QALY 等。療效及效用值參數以 P001 試驗分析結果為主，成本計算則依義大利國家健康照護單位公告價格計算。分析結果顯示本品相較於無預防治療可增加 0.45 個 QALY，成本亦增加 10,224 歐元，ICER 為 22,564 歐元/QALY。作者表示若以義大利國家健康照護單位設定符合成本效益之閾值為 25,000 歐元來說，本品適符合成本效益的。值得注意的是，此篇文獻非以我國情境，因此研究結果需謹慎解讀。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未針對本次給付建議提出其他成本效益研究資料

## 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協會所發表的統計數據[2]，接受造血幹細胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation，簡稱 HSCT)人數約 2013 年 500 人至 2017 年 440 之間。其中，受捐贈者(recipient)的年齡分布以 21-41 歲占最多(約 30%)，其次為 51-60 歲(約 26%)；疾病分布則以急性骨髓性白血病占最多(約 27%)，其次為 Non-Hodgkin 淋巴瘤(約 21%)；捐贈者形態分布以異體為大宗(約 57%)。而在異體造血幹細胞移植的死因部分，主要以疾病復發為主(約 50%)，其次為感染(約 30%)。

### (二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若本品尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，並無提出任一建議核價參考品，建議核價參考品之選擇考量如下面說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2019 之編碼為 J05AX18[13]，屬「J05: antivirals for systemic use」的「J05A: Other antivirals」類，依據健保用藥品項查詢及藥品給付規定進一步搜尋[15]，未註銷且獲健保收載的品項中，與本品同屬「J05A 類」之成分包括：lysozyme (J05AX02)、raltegravir (J05AX08)、maraviroc (J05AX09)、elvitegravir (J05AR18)，及 dolutegravir (J05AX12) 等；經查證



藥品給付條件[15]，包括以上品項，目前健保尚無給付任何品項用於預防 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者 CMV 感染。據此，本報告無建議之核價參考品。

### (三)財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，未來五年(2020 年至 2024 年)本品使用人數約為第一年 200 人至第五年 230 人，本品年度藥費約為第一年 0.91 億元至第五年 1.03 億元。預期本品可以減少先發治療藥費的情境下，本品未來五年財務影響約為第一年 0.88 億元至第五年 0.98 億元，若再考量本品可進一步減少先發治療相關副作用的醫療處置費，本品未來五年財務影響則下修為第一年 0.87 億元至第五年 0.97 億元。以下簡述建議者的計算過程。

#### 1. 目標族群

##### (1) 異體造血幹細胞移植成人病人數

建議者根據中華民國血液及骨髓移植協會所發表的統計數據及臨床專家意見[2]，計算未來五年異體造血幹細胞移植成人病人數約為第一年 250 人至第五年 280 人。

##### (2) CMV 血清陽性的異體造血幹細胞移植成人病人數

建議者根據已發表本土文獻及臨床專家意見[25]，計算未來五年 CMV 血清陽性的異體造血幹細胞移植成人病人數約為第一年 230 人至第五年 260 人。

##### (3) 扣除不適用本品人數

建議者參考 P001 臨床試驗中約 12% 病人不符合受試者的收納條件[21]，據此，將上述人數扣除 12%，進而推算適用本品的目標族群病人數約為第一年 200 人至第五年 230 人。

#### 2. 本品使用人數

建議者假設本品市佔率為 100%，故未來五年本品使用人數約為第一年 200 人至第五年 230 人。

#### 3. 本品年度藥費

建議者根據 P001 試驗中本品針劑及口服兩種劑型的使用比例，加權計算每

人每日平均藥費，並參考 P001 試驗中本品平均使用天數約 70 天，推估每人每療程費用約 46 萬元[21]。據此推算本品未來五年本品年度藥費約為第一年 0.91 億元至第五年 1.03 億元。

#### 4. 被取代品年度藥費

因目前並無任何已給付藥品可用於預防異體造血幹細胞移植的 CMV 感染，故本品不會取代任一已給付藥品。

#### 5. 其他醫療費用節省

##### (1) 先發治療成本

建議者參考臨床專家意見及藥品仿單等，先發治療的藥品使用為先以 ganciclovir 針劑使用 2 週作為誘導治療，再以 valganciclovir 口服使用 4 週作為維持治療，推估先發治療的每人每療程藥費約為 7 萬元。

建議者根據 P001 試驗中，使用本品或安慰劑的病人分別發生 CMV 感染而須接受先發治療的比例為 17.5% 及 41.8%[21]，認為本品可減少約 24% 原本需接受先發治療之成本，節省費用約為第一年 300 萬元至第五年 500 萬元之間。

##### (2) 先發治療相關不良反應之處置費用

建議者表示參考先發治療的藥品仿單(ganciclovir 及 valganciclovir)與臨床專家意見，認為最嚴重且常見的不良反應為嗜中性白血球低下，發生率約 26%。建議者參照健保署公告醫療給付項目，加總相關處置費用，計算一件嗜中性白血球低下的醫療處置費用約為 5 萬元，進而推估本品每年約可減少先發治療相關副作用處置費約 100 萬元。

#### 6. 財務影響

有鑒於本品納入健保給付並不會取代任一已給付之藥品，故本品財務影響為加總本品未來五年年度藥費及其他醫療費用節省(包括先發治療藥費及其相關不良反應處置費用等)，未來五年財務影響約為第一年 0.87 億元至第五年 0.97 億元。

#### 7. 敏感度分析

建議者依照目標族群推算出的高低值，進行高推估及低推估。分析結果如下表所示。

項目	高推估	低推估
本品使用人數 (人)	230~250	195~210
本品年度藥費 (元)	1.05 億~1.15 億	0.89 億~0.97 億
先發治療費用節省(元)	400 萬~430 萬	330 萬~360 萬
財務影響 1 (元)	1.01 億~1.11 億	0.86 億~0.93 億
財務影響 2 (元)	1.00 億~1.10 億	0.85 億~0.92 億

財務影響 1=本品年度藥費扣除先發治療費用節省；

財務影響 2=財務影響 1 再扣除先發治療相關不良反應處置費用節省。

本報告認為建議者提出的財務影響估算過程邏輯合理，但在許多參數設定上有不確定性，包括不適用本品之比例、本品使用天數、本品減少先發治療比例、先發治療的用藥天數，及先發治療相關不良反應處置費用等。以下簡述重新計算過程。

#### 1. 本品使用人數

建議者於不適用本品之比例參考 P001 試驗中排除人數比例[21]，進而假設在實際臨床上亦有 12% 病人不適用本品，但此排除條件僅適用於臨床試驗的情境下，在實際的藥品使用上，本報告以保守估計而暫不考慮不適用本品比例之參數。

#### 2. 本品年度藥費 (基礎值：建議者原設定為 70 天)

報告查證 P001 試驗[21]，研究結果中亦提及本品使用天數中位數為 82 天。本報告將於分析結果中分別呈現平均數(70 天)及中位數(82 天)推算的財務影響。

#### 4 其他醫療費用節省

##### (1) 先發治療成本

##### A 本品減少先發治療比例 (基礎值：建議者原設定為 24%)

本報告諮詢臨床專家，認為 P001 試驗中的給予先發治療的 CMV 病毒量標準<sup>7</sup>相較於實際臨床應用上略為不同；然而，本報告參考台灣 2018 年 10 月發表的台灣肺炎指引 [26]，目前對於移植病患給予先發治療並無通用的 CMV 病毒量標準，仍須考量病人狀況而定；據此，P001 試驗中的先發治療比例是否可套用在台灣實際臨床上還有待商榷。

<sup>7</sup>根據本品 P001 試驗的研究方法中寫道，在移植後 14 週內，低風險及高風險受試者的 CMV 病毒量分別高於 150 及 300 copies 時應給予先發治療，隨後所有病人給予先發治療的條件皆為 CMV 病毒量高於 300 copies。

但有鑒於目前也尚無其他文獻資料可供參考，本報告將於分析結果中分別呈現當本品減少先發治療比例為12% (24%\*50%)及36% (24%\*150%)時所推算的財務影響。

#### B 先發治療用藥天數 (基礎值：建議者原設定為 6 週)

本報告諮詢臨床專家意見，表示先發治療用藥天數在實際臨床上會因病人病情亦有很大變異性(約 4 週至 12 週之間)，本報告將於分析結果中分別呈現 4 週及 12 週推算的財務影響。

#### (2) 先發治療相關不良反應之處置費

藥物不良反應的處理(例如，嗜中性白血球低下)會因為病情因素有較大差異，導致費用推算有很大不確定性；另外，考量此藥物不良反應處置費用對於財務影響的變動不大，在此以保守估計而暫將其忽略不計。

#### 5 財務影響

根據以上各參數所提出的數據範圍，計算本品財務影響的基礎分析、高推估及低推估，計算結果如後表所示。

項目		高推估	基礎分析	低推估
調整參數	本品使用人數推估方法	線性迴歸	算數平均成長率	複合成長率
	本品用藥天數	82 天	70 天	70 天
	本品減少 PET%	12%	24%	36%
	先發治療用藥天數	4 週	6 週	12 週
本品使用人數 (人)		260~290	230~260	220~240
本品年度藥費(元) =A		1.40 億~1.55 億	1.10 億~1.18 億	1.02 億~1.11 億
先發治療費用節省(元) =B		150 萬~160 萬	390 萬~430 萬	1,100 萬~1,200 萬
財務影響 (元) =A-B		1.39 億~1.53 億	1.01 億~1.14 億	0.91 億~0.99 億

綜述以上，本報告認為建議者原採用部分參數有不確定性，包括不適用本品之比例、本品使用天數、本品減少先發治療比例、先發治療用藥天數，及先發治療相關不良反應處置費用等。本報告考量臨床實際情況，暫刪除不適用本品之比例及先發治療相關不良反應處置費用節省。

根據本報告重新計算的財務影響，本品使用人數約為第一年 230 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 1.10 億元至第五年 1.18 億元，財務影響約為第一年 1.01 億元至第五年 1.14 億元。依據參考來源的數值範圍進行調整，本品

財務影響高推估約為第一年 1.39 億元至第五年 1.53 億元，而低推估約為第一年 0.91 億元至第五年 0.99 億元之間。本報告與建議者推算的最大差異之處，在於本報告刪除不適用本品之比例及調整本品用藥天數；然而，先發治療藥費遠低於本品藥費，故調整先發治療相關參數對於整體財務影響的變動不會太大。

## 七、經濟評估結論

### 1. 各國醫療科技評估報告

- (1) 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE，及蘇格蘭 SMC 皆曾公告本品醫療科技評估報告。除了澳洲 PBAC 不建議收載本品之外，其餘皆建議收載本品給付於 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者預防 CMV 感染。
- (2) PBAC 不建議收載的考量在於廠商提交的經濟模型分析並無法證實本品臨床效益；然而，雖加拿大 CADTH、英國 NICE，及蘇格蘭 SMC 亦提出廠商的模型分析有不確定性，但若廠商願意降低本品價格的情況下，仍建議給付本品。

### 2. 核價參考品之選擇

本品目前申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若本品經審議後認為不屬於第一類新藥，但因健保目前尚無給付任何品項用於 CMV 血清受體陽性之異體造血幹細胞移植成人受贈者預防 CMV 感染，本報告亦無任何建議之核價參考品。

### 3. 財務影響

#### (1) 建議者估算

未來五年(2020 年至 2024 年)本品使用人數約第一年 200 人至第五年 230 人，本品年度藥費約第一年 0.91 億元至第五年 1.03 億元。預期本品可以減少先發治療藥費的情境下，本品未來五年財務影響約為第一年 0.88 億元至第五年 0.98 億元之間，若考量本品可進一步減少先發治療相關副作用的醫療處置費，本品未來五年財務影響則下修為第一年 0.87 億元至第五年 0.97 億元。

#### (2) 本報告重新估算

建議者於部分參數使用上有不確定性，包括不適用本品之比例、本品使用天數、本品減少先發治療比例、先發治療用藥天數，及先發治療相關不良反應處置費用等。本報告針對以上重新計算本品財務影響，本品使用人數約為第一年 230 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 1.10 億元至第五年 1.18 億元，財務影響約為第一年 1.01 億元至第五年 1.14 億元。根據參考來源的數值範圍進行調整，本品財務影響高推估約為第一年 1.39 億元至第五年 1.53 億元，而低推估約為第一年 0.91 億元至第五年 0.99 億元。本報告與建議者推算的最大差異之處，在於本報告刪除不適用本品之比例及調整本品用藥天數；然而，由於先發治療藥費遠低於本品藥費，故調整先發治療相關參數對於整體財務影響的變動不會太大。

## 參考資料

1. Vose JM. 181 - Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012:1158-1162.
2. 2018 年移植資料庫年報. 中華民國血液及骨髓移植學會.  
<http://www.tbmt.org.tw/publicUI/B/B10101.aspx?arg=8D6D232EE4BC004071>.  
Published 2018. Accessed August 7, 2019.
3. Rezvani AR, Deeg HJ. Introduction to Hematopoietic Cell Transplantation. In: Ljungman P, Snyderman D, Boeckh M, eds. *Transplant Infections: Fourth Edition*. Cham: Springer International Publishing; 2016:3-17.
4. Galgano L, Hutt D. HSCT: How Does It Work? In: Kenyon M, Babic A, eds. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT*. Cham (CH): Springer Copyright 2018, EBMT and the Author(s). 2018:23-36.
5. Fuji S, Einsele H, Kapp M. Cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplant patients: current and future therapeutic options. *Current opinion in infectious diseases* 2017; 30(4): 372-376.
6. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology* 2019; 29(3): e2034.
7. Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Frontiers in microbiology* 2019; 10: 1186.
8. Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status and Future Immunotherapy. *International journal of molecular sciences* 2019; 20(11).
9. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15(10): 1143-1238.
10. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*: European Blood and Marrow Transplant Group; 2019.

11. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious diseases* 2019; 19(8): e260-e272.
12. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG, et al. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1. 2019. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx). Published 2018. Accessed August 1, 2019.
13. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J05AX](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX). Published 2019. Accessed August 9, 2019.
14. 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2019. Accessed August 9, 2019.
15. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-108年版. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2019. Accessed August 13, 2019.
16. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): Letemovir (Prevymis-Merck Canada Inc.). Common Drug Review, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/letermovir>. Published 2019. Accessed July 31, 2019.
17. Letemovir: Tablet 240 mg; Prevymis - Public Summary Document (PSD) July 2018 PBAC Meeting. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/letermovir-psd-july-2018>. Published 2018. Accessed July 31, 2019.
18. Letemovir: Tablet 240 mg; Prevymis - Public Summary Document (PSD) March 2019 PBAC Meeting. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/letermovir-psd-march-2019>. Published 2019. Accessed July 31, 2019.
19. Letemovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant: technology appraisal guidance [TA591]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591>. Published 2019. Accessed July 31, 2019.



20. Letermovir 240 mg film-coated tablets (Prevymis): SMC No. 1338/18. Scottish Medicines Consortium.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/letermovir-prevymis-full-submission-133818/>. Published 2019. Accessed July 31, 2019.
21. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine* 2017; 377(25): 2433-2444.
22. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kroger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24(10): 2101-2109.
23. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019.
24. Restelli U, Croce D, Pacelli V, Ciceri F, Girmenia C. Cost-effectiveness analysis of the use of letermovir for the prophylaxis of cytomegalovirus in adult cytomegalovirus seropositive recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. *Infection and drug resistance* 2019; 12: 1127-1138.
25. Lin HC, Han SM, Hwang WL, et al. Cytomegalovirus Infection and Treatment in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from a Single Institution in an Endemic Area. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology* 2017; 34(2): 159-166.
26. 2018 年台灣肺炎指引. 台灣感染症醫學會、台灣胸腔重症加護醫學會、財團法人鄭德齡依學發展基金會. <https://pneumonia.idtaiwanguideline.org>. Published 2018. Accessed August 7, 2019.

## 附錄

## 附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

<b>PubMed</b>			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/7/26	#1	"AIC246"[Supplementary Concept] OR "AIC246"[All Fields] OR "letermovir"[All Fields]	115
	#2	"cytomegalovirus infections"[MeSH Terms] OR ("cytomegalovirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "cytomegalovirus infections"[All Fields] OR ("cytomegalovirus"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "cytomegalovirus infection"[All Fields]	37783
	#3	"haematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields]	59417
	#4	"bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields]	90129
	#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	37
	#6	#5 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	3
<b>Cochrane Library</b>			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/7/26	#1	Letermovir	24
	#2	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	737
	#3	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1297
	#4	#1 and #2 and #3	2
<b>Embase</b>			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/7/26	#1	'letermovir'/exp OR letermovir	246
	#2	'cytomegalovirus infection'/exp OR 'cytomegalovirus infection'	41350
	#3	hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation'	64040
	#4	#1 AND #2 AND #3	64
	#5	#4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	8

## 附錄二、經濟評估文獻搜尋記錄

PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/8/12	#1	<b>[Letermovir]</b> "AIC246"[Supplementary Concept] OR "AIC246"[All Fields] OR "letermovir"[All Fields]	120
	#2	<b>[(cost effectiveness analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost minimization analysis)]</b>  ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields]) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "minimization"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost minimization analysis"[All Fields])	254,331
	#3	#1 AND #2	2