

醫療服務新增診療項目之醫療科技評估

分子吸附循環系統

**Molecular Adsorbents Recirculating System, MARS**

研究成果報告

計畫編號：C1060082616

計畫名稱：107 年度優化健保給付機制提升精準醫療運用計畫

委託機關：衛生福利部中央健康保險署

執行機構：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

中華民國 107 年 10 月

\* 本研究報告僅供參考，不代表中央健康保險署意見。

\* 本研發成果歸屬國有，經中央健康保險署同意公開於政府網站，利用時請註明出處。

## 目 錄

摘要 .....	1
壹、 報告本文 .....	3
一、 疾病簡介 .....	3
二、 醫材簡介 .....	5
三、 研究目的 .....	10
四、 研究方法 .....	12
五、 研究結果 .....	15
(一) 臨床療效評估 .....	15
(二) 國外給付情形 .....	27
(三) 經濟評估文獻回顧 .....	28
(四) 最低成本分析 .....	32
(五) 財務影響分析 .....	35
六、 討論 .....	42
七、 結論 .....	46
貳、 參考文獻 .....	48
參、 附件 .....	54
附錄一、全球各 HTA 組織網址 .....	54
附錄二、療效評估文獻搜尋記錄 .....	56
附錄三、電子資料庫搜尋總結 .....	58
附錄四、經濟文獻搜尋紀錄 .....	60

## 表 目 錄

表 1、歐美地區與亞洲地區臨床指引對於體外肝臟支持系統的使用建議 .....	7
表 2、分子吸附循環系統(MARS)之適應症與相關資訊表 .....	9
表 3、實證資料搜尋範圍 .....	12
表 4、電子資料庫文獻搜尋條件設定 .....	14
表 5、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表(系統性文獻回顧類文獻部分).....	19
表 6、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表(隨機分派試驗類文獻部分).....	22
表 7、MARS 與血漿置換術之最低成本分析 .....	34
表 8、情境一之財務影響分析 .....	38
表 9、情境二之財務影響分析 .....	41

## 摘要

**目的：**瞭解分子吸附循環系統（molecular adsorbent recirculating system, MARS）用於肝臟衰竭病患，肝臟移植前橋接治療的相對療效與安全性表現，並提出符合我國情境之預算影響分析結果。

**方法：**在 Cochrane Library、PubMed、Embase、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》等資料庫進行文獻搜尋；另外，經由 INAHTA 之網絡系統發出 email 問卷，進一步搜尋各國的給付狀況。

預算影響分析的進行，則是利用文獻資料、專家意見、健保資料庫分析結果、器官移植登錄中心提供之肝臟移植統計資料等，推估 MARS 納入健保給付後對健保整體的財務影響。

**結果：**在相對療效與安全性部分，電子資料庫文獻搜尋結果顯示，近兩年沒有與本案相關的隨機分派試驗或系統性文獻回顧發表。納入彙整之 44 篇文獻中，包含七篇以簡體中文發表者，研究類型包含六篇系統性文獻回顧、12 篇隨機分派試驗與 26 篇其他類型研究。

根據 26 篇其他類型研究結果顯示，接受 MARS 療法後，ALF（acute liver failure）或 AoCLF（acute-on-chronic liver failure）病人的存活比例約在四成至八成之間，而且，以 MARS 療法合併肝臟移植之效益最佳。惟一篇隨機分派試驗研究卻顯示，MARS 療法雖然得以讓較多 ALF 病人接受移植手術，但是在整體病人存活的表現上，卻與標準療法未達統計顯著差異。值得注意的是，芬蘭基於其本國的成本效益分析結果，已給付 MARS 療法。

在經濟評估部分，由電子資料庫搜尋到 2 篇相關研究，其中 1 篇研究為比較 MARS 與標準治療用於 AoCLF（acute-on-chronic liver failure）病人成本效益，並且不考慮後續肝臟移植的成本，推估病人以 MARS 治療可增加 0.66 個生命年以及增加 19,835 歐元的成本支出；而另 1 篇研究則是比

較 MARS 與標準治療用於 ALF (acute liver failure) 病人的成本效益，並將後續肝臟移植的風險及成本納入考量，推估病人以 MARS 治療可增加 0.66 個 QALY 並節省 10,928 歐元的成本，具有絕對的優勢。

在預算影響分析部分，分別以「肝臟移植前的橋接治療(限 MELD score>30 及移植等候時間為 status 1)」及「肝臟移植等候的治療(限 MELD score>30 並具肝腦病變)」2 種給付條件情境進行推估；整體而言，推估 MARS 使用人數每年約有 50 至 60 人，當平均每人接受 3 次治療時，財務影響為每年增加約 2,000 萬元至 2,700 萬元，當平均每人接受 5 次治療時，財務影響則為每年增加約 3,400 萬元至 4,500 萬元。

**結論：**雖然，歐美臨床治療指引皆基於實證資料不充分、實證等級不高，不建議將體外肝臟支持系統用於「急性肝衰竭病人」，亞洲指引則基於實證等級低且無法改善存活率的情況下，提出可以考慮將之用於「慢性肝衰竭急性發作病人之移植前橋接治療」。但是，一篇芬蘭的經濟評估研究卻指出若將病人後續的肝臟移植風險與成本納入考量，MARS 用於 ALF 病人較標準治療具有成本效益。

考量我國病人與醫師的臨床需求以及健保資源配置的妥適性，在整體預算影響不大的情況下，可以考慮以設定給付規範並要求醫院上傳相關指標數據的方式給付，待三至五年後，再行評估 MARS 療法之施行效益，做為後續修改給付規範或取消給付之依據。

**關鍵字：**MARS、molecular adsorbent recirculating system、liver failure、liver transplant、cost-effectiveness、budget impact

## 壹、報告本文

### 一、疾病簡介

肝臟為一紅棕色楔型器官，位於人體腹部右側橫膈膜下方，肝臟是人體最大的器官，分左右兩葉，包含肝動脈與肝門靜脈兩大血管，其功能複雜，如：代謝食物中的各種營養物質如醣類、分泌膽汁協助消化吸收、協助分解各類外來或由胃腸道產生的有毒物質、協助合成血液中的蛋白質如白蛋白或凝血因子。

「肝衰竭(liver failure)」係指肝細胞壞死、變性，使得肝臟各類功能喪失。常見的致病因素有各種病毒性/非病毒性肝炎、藥物與肝臟毒性物質(如化療藥物、酒精)、懷孕時期急性脂肪肝、肝硬化、末期肝癌、肝臟血管阻塞、自體免疫性肝炎、先天代謝性疾病<sup>1</sup>等。臨床表現除了肝性腦病變<sup>2</sup>之外，尚有倦怠、厭食、黃疸、腹水、凝血因子減少、出血傾向、免疫力下降、血管舒張、血壓下降等症狀，更有甚者，可能導致心血管疾病、腎臟衰竭、腦水腫、多重器官衰竭等致死性病況。按照臨床表現嚴重程度，肝衰竭可以分為早期、中期與晚期<sup>3</sup>；若按照病況進展速度，則分為三類，即急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、慢性肝衰竭與慢性肝衰竭急性發作(acute-on-chronic liver failure, AoCLF)。

#### (一) 急性肝衰竭

「急性肝衰竭」的定義為，病人在過往沒有肝臟病史的情況下，肝細胞功能迅速惡化，特別是出現凝血障礙及肝性腦病變等症狀。基於病人出現黃疸至出現肝性腦病變的時間長短，可細分為幾種不同的亞型，如圖 1 所示[1, 2]。

<sup>1</sup> 如先天銅代謝異常之威爾遜氏症。

<sup>2</sup> 肝性腦病變係指肝細胞無法正常執行解毒功用，使得腸道裡的食物蛋白或血液中細菌代謝產生的氮化物，沒有經過肝細胞的解毒作用即進入體循環，並進入大腦引起的器質性腦病變與神經性異常。臨床表現有意識障礙、語言障礙、智力下降、個性改變、撲性震動(flapping tremor)等。根據 West Haven criteria 評分系統，可以分為四期，第一期病人多有注意力無法集中、躁動、睡眠型態日夜顛倒等症狀，至第四期時，病人則進入昏迷、對疼痛刺激沒有反應、肌肉沒有活動力的狀態。

<sup>3</sup> 肝衰竭「早期」係指病人出現厭食、嘔吐、腹脹、乏力與容易出血等症狀，「中期」係指病人開始出現輕度的肝性腦病變和/或腹水並明顯有出血傾向等症狀，「晚期」則指病人出現重度肝性腦病變、上消化道大出血、肝腎症候群並有嚴重出血傾向等症狀。

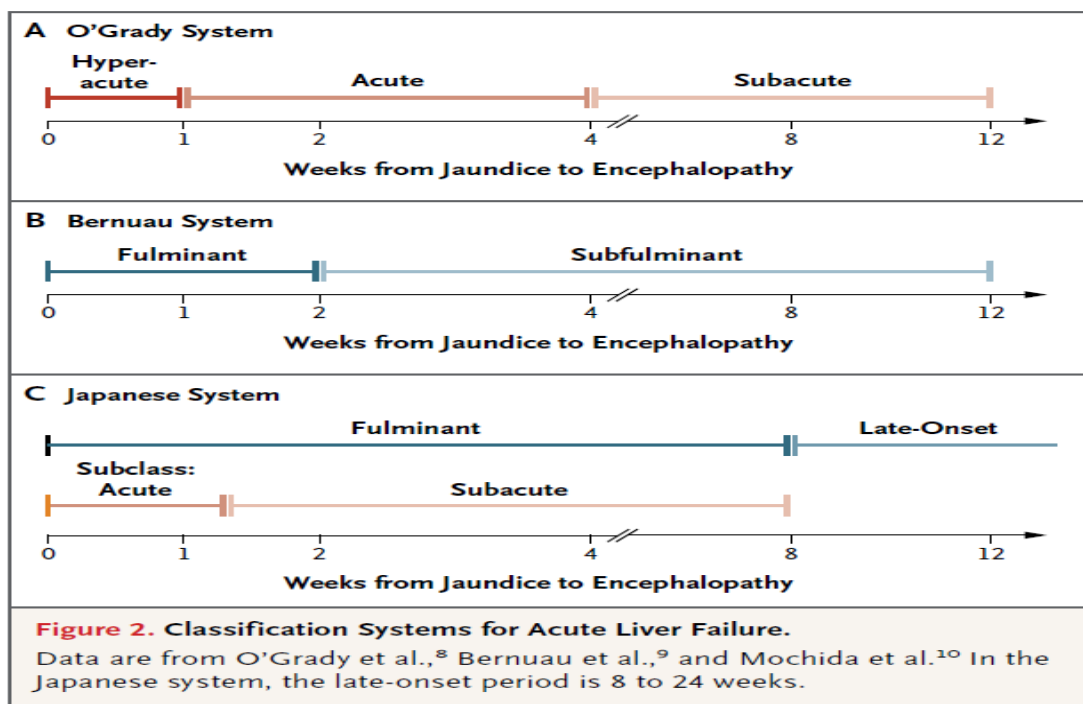


圖1、急性肝衰竭分期系統[1]

## (二) 慢性肝衰竭

「慢性肝衰竭」係指具有肝硬化病史的病人，肝臟功能進行性衰退並出現肝功能失代償情況者。

## (三) 慢性肝衰竭急性發作

根據亞太肝病研究學會共識，「慢性肝衰竭急性發作」係指病人於發病前無論是否曾被診斷出肝病<sup>4</sup>，本次發病時出現黃疸及凝血功能異常，發病四週內出現腹水和/或肝腦病變，並且 28 天內有高死亡風險者[3]。

肝衰竭病人的治療目前尚無特效藥物，處置原則為針對不同的病因與症狀給予適當的治療方案。一般性治療包含糾正電解質穩亂、補充白蛋白/血漿、急性期給予低蛋白飲食、預防感染等，並針對相應的病因給予抗病毒或免疫調節等藥物；如果病人出現消化道出血、腦水腫、腎衰竭、呼吸衰竭等合併症時，則給予相應的醫療處置。除此之外，體外肝臟支持系統與肝臟移植亦為可能的治療選項之一。

<sup>4</sup> 病人亦有可能是慢性病毒帶原者，並非肝病病人。

## 二、醫材簡介

為協助肝衰竭病人恢復肝功能、肝細胞再生或橋接至肝臟移植(bridge to liver transplant)，體外肝臟支持系統(extracorporeal liver support systems, ECLS)應運而生。此類系統係藉由體外裝置模擬肝臟的解毒、合成、調節等功能，期待達到清除毒素、預防肝衰竭進一步惡化、改善肝衰竭的病生理狀況。

體外肝臟支持系統可以分為三大類，即生物型(biological devices)、非生物型(non-biological devices)以及生物/人工混和型(bio-artificial devices)。這三種類型的主要差異在於設備當中，是否援引人類或動物的肝細胞作為整個灌流的反應器。其中，生物型的設備因效果不彰，較少被使用，而生物/人工混合型亦因技術繁複、成本高昂，臨床尚未廣泛使用<sup>5</sup>。

非生物型體外肝臟支持系統又稱為人工肝(artificial liver support system, ALSS)或無細胞技術(cell-free techniques)。基於病人的病況，可以給予單一或不同組合的非生物型體外肝臟支持系統治療，類型包括屬於傳統類型的血漿置換/高容積血漿置換(plasma exchange / plasmapheresis / high-volume plasmapheresis, PE/HVP)、血漿灌注(hemoperfusion, HP)、血液過濾(hemofiltration, HF)、血液透析(hemodialysis, HD)、血漿透析過濾(plasma diafiltration, PDF)等，以及屬於較新型的白蛋白透析類的分子吸收循環系統(molecular adsorbent recirculating system, MARS)、單次循環白蛋白透析系統(single pass albumin dialysis, SPAD)、成分血漿分離吸附系統<sup>6</sup>(plasma separation and absorption system, FPSA)、連續白蛋白淨化治療(continuous albumin purification system, CAPS)等。這些不同的非生物型體外肝臟支持系統係運用離心式、膜性<sup>7</sup>(membrane)或吸附介質<sup>8</sup>等技術，或者試圖清除水溶性、蛋白結合性類毒素，或者調節電解質與酸鹼平衡，或者補充凝血因子等必需物質，

<sup>5</sup> 目前已被評估的生物/人工混合型之體外肝臟支持系統有美國 Vital Therapies Inc.公司的 Extracorporeal Liver Assist Device(ELAD)系統，以及 Arbios 公司的 HepatAssist 系統[4]。

<sup>6</sup> 如普羅米修士系統。

<sup>7</sup> 係指不同孔徑大小之纖維膜。

<sup>8</sup> 係指活性炭、樹脂等吸附介質。



各有其優點與不足之處。舉例來說，血漿置換可以清除毒素或某些致病因子<sup>9</sup>、補充凝血因子並糾正代謝紊亂，但是，它無法有效清除水溶性溶質。各類非生物型體外肝臟支持系統的血液通路建立，可以選擇股靜脈、鎖骨下靜脈或頸內靜脈等處[5-8]。

國際間，肝臟衰竭相關臨床治療指引對於體外肝臟支持系統的使用建議，歐美地區與亞洲地區的見解並不相同，如下頁表 1 所示。在我們搜集到發表於 2011-2017 年间的五份指引中，包含美國胃腸病學會(AGA, 2017 年版[9, 10])、歐洲肝臟病學會(EASL, 2016 年版[11])、美國肝病研究學會(AASLD, 2011 年版[12])等歐美臨床治療指引，皆基於實證資料不充分、實證等級不高，不建議將體外肝臟支持系統用於「急性肝衰竭病人」的臨床處置<sup>10</sup>；但是，包含中國的中華醫學會感染病學分會(CMA, 2016 年版[13])以及亞太肝臟研究學會(APASL, 2014 年版[3])等亞洲地區指引，或者提出體外肝臟系統的使用適應症／禁忌症／療效評估標準，或者在實證等級低且無法改善存活率的情況下，仍舊提出可以考慮用於「慢性肝衰竭急性發作病人之移植前橋接」的建議。

本研究主要探討之醫材「分子吸附循環系統(Molecular absorbent recirculating system, MARS)」係屬以白蛋白透析法(albumin dialysis)為機轉的非生物性體外肝臟支持系統。同類型之其他系統尚有單次循環白蛋白透析系統(single pass albumin dialysis, SPAD)、成分血漿分離吸附系統<sup>11</sup>(plasma separation and absorption system, FPSA)、連續白蛋白淨化治療(continuous albumin purification system, CAPS)等[14]。

<sup>9</sup> 例如蛋白結合性藥物、病毒、毒物等。

<sup>10</sup> 僅建議在臨床試驗中使用。

<sup>11</sup> 如普羅米修斯系統。

表 1、歐美地區與亞洲地區臨床指引對於體外肝臟支持系統的使用建議(按照發表年代順序排列)

指引名稱	發表年代	是否建議使用	相關建議內容
AGA (美國胃腸病學會) [9, 10]	2017 年 1 月	X	1. 針對 <b>急性肝衰竭</b> 病人，體外肝臟支持系統(生物性或非生物性)僅應使用在臨床試驗範疇。 (實證等級：不建議，建議等級：不建議)
EASL (歐洲肝臟研究協會) [11]	2016 年 12 月	X	1. 針對 <b>急性肝衰竭</b> 病人，體外肝臟支持系統(生物性或吸附劑性)僅應使用在臨床試驗範疇。 (實證等級:II-1，建議等級:第 1 級) 2. 臨床試驗中，血漿置換已顯示其改善急性肝衰竭病人的未移植存活時間(transplant-free survival)與免疫功能失調。 (實證等級:I，建議等級:第 1 級) 3. 對於較早接受治療且最終不進行移植的急性肝衰竭病人，給予血漿置換可能會得到更多的效益。 (實證等級:I，建議等級:第 2 級)
CMA (中華醫學會感染病學分會) [13]	2016 年 4 月	V	<u>適應症</u> 1. 各種原因引起的肝衰竭早、中期，凝血酶原活動度(PTA)介於 20-40%的患者為宜；晚期肝衰竭患者病情重、併發症多，應權衡利弊，慎重進行治療，同時積極尋求肝移植機會。 2. 終末期肝病肝移植術前等待肝源、肝移植術後排斥反應及移植肝臟無功能期的患者。 3. 嚴重膽汁淤積性肝病經內科藥物治療效果欠佳者、各種原因引起的嚴重高膽紅素血症。 <u>相對禁忌症</u> 1. 活動性出血或瀰漫性血管內凝血者。 2. 對治療過程中所用血製品或藥品如血漿、肝素和魚精蛋白等嚴重過敏者。 3. 血流動力學不穩定者。 4. 心腦血管意外所致梗塞非穩定期者。 5. 血管外溶血者。 6. 嚴重膿毒症者。 <u>療效評斷標準</u> 1. 短期療效 (1)治療後有效率：(a)肝性腦病變嚴重程度降低；(b)消化道症狀改善；(c)血清膽紅素降低；(d)PTA 或國際標準化比值(INR)改善；(e)終末期肝病模型(MELD)評分下降；(f)其他實驗室指標，如血氨、內毒素下降。 (2)治療後四週好轉率：(a)肝性腦病變減輕；(b)消化道症狀顯著改善；(c)PTA 穩定在 30% 以上；(d)血清膽紅素降低。 2. 長期療效 以治療後 12、24、48 週之存活率評估。
APASL (亞太肝臟研究學會) [3]	2014 年 9 月	V	1. 肝臟透析(liver dialysis)可以改善慢性肝衰竭急性發作病人之膽紅素、肝性腦病變、肝腎症候群等病況，但無法改善其存活率。 (實證等級：1b，建議等級：A) 2. 肝臟透析可用於 <b>慢性肝衰竭急性發作</b> 病人之移植前橋接，或者肝臟再生。 (實證等級：3b，建議等級：C)
AASLD (美國肝病研究學會) [12]	2011 年 11 月	X	1. 根據可以獲得的實證資料，不建議在臨床試驗範疇以外使用體外肝臟支持系統治療 <b>急性肝臟衰竭</b> 病人。未來它們在治療流程中的角色仍未明。 (實證等級：II-1)

分子吸附循環系統(MARS)由 Stange 與 Mitzner 兩位德國羅斯托克大學(University of Rostock)腎臟科醫師，為了解決病人等待肝臟移植前死亡的狀況，在 1993 年研發出 MARS 並於 1996 年首次用於人類、1999 年開始商業化在臨床試用。該系統之作用原理涵蓋三個部分，即血液循環(blood dialysis)、白蛋白循環(albumin dialysis)與透析循環(low-flux dialysis)，如圖 2 所示。在血液循環部分，病人血液經過含有白蛋白的高通量半透膜透析器(Flux dialyzer)，清除蛋白質結合毒素。之後，透析液再經由活性碳吸附柱(AC250)與陰離子交換樹脂吸附柱(IE250)，進一步清除與白蛋白結合的毒素，即屬於白蛋白循環步驟。最後，在透析循環部分，經由一個中空纖維之低通量血液透析器(diaFlux)，清除水溶性毒素和多餘水分後，再灌注回高通量半透膜透析器[15-17]。

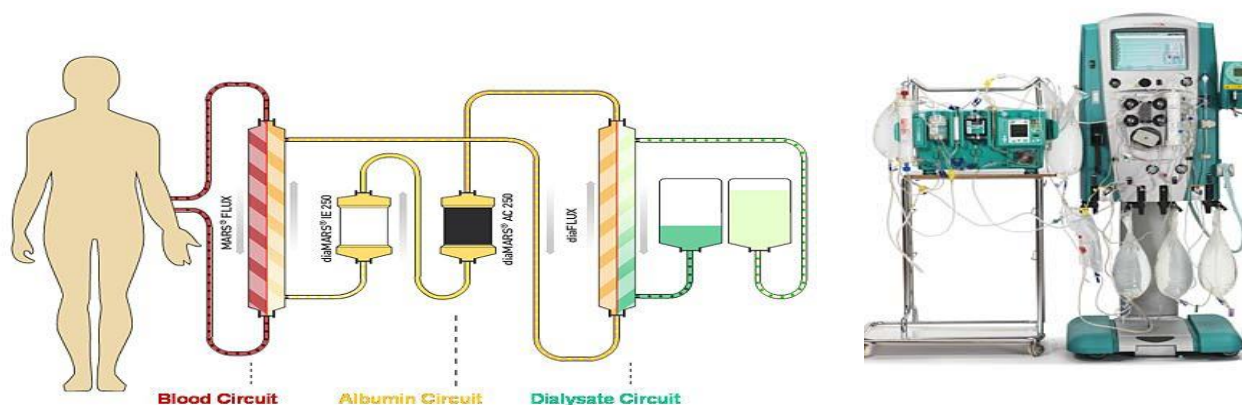


圖 2、分子吸附循環系統(MARS)示意圖[17]

根據可以獲得的臨床文獻顯示，分子吸附循環系統(MARS)主要被使用在肝衰竭與肝功能失常(liver dysfunction)病人，包含急性肝衰竭<sup>12</sup>、慢性肝臟疾病失代償<sup>13</sup>、肝臟移植後之肝衰竭等適應症；其他次要的適應症尚有繼發性肝衰竭、多器官衰竭等。目前可以搜尋到的上市許可適應症與使用國家等相關資料如表 2 所示。

<sup>12</sup> 包含「肝臟功能復原毋須移植」以及「肝臟功能無法恢復需橋接至肝臟移植手術」兩類病人。

<sup>13</sup> 包含「糾正肝臟功能失代償」狀況以及「橋接至肝臟移植」兩類病人。

表2、分子吸附循環系統(MARS)之適應症與相關資訊表(按照各國引進 MARS 之年代先後順序排列)

國家/ 引進年代 <sup>14</sup>	上市許可適應症	臨床試驗適應症	總 治療人數 (計算區間)	平均 治療次數 (計算區間)	目前 是否 給付
全球登錄系統	--- <sup>15</sup>	慢性失代償性肝臟疾病(47%)、急性肝衰竭(34%)、肝移植後之肝功能失常(10%)、肝臟手術後肝衰竭(6%)、其他(3%)[18]	385 人 (2003 年 5 月前)	---	--
芬蘭 (2001 年)	--- <sup>16</sup>	急性肝衰竭(包含移植橋接治療)[20, 21]	>150 人 (2001~2011 年)	4(1-12) (中位數) (2001~2007 年)	V
澳洲 (2002 年)	已於 2002 年在 Australian Therapeutic Goods Administration 完成註冊 [22]。	急性肝衰竭、慢性肝衰竭急性發作[23]	---	---	X
墨西哥 (2003 年)	--- <sup>17</sup>	急性肝衰竭(54.3%)、慢性肝衰竭急性發作(21.5%)、慢性膽汁淤積性肝病(24.2%)[25]	70 人 (2003~2011 年)	2.5 次/人 (2003~2011 年)	無資料
美國 (2005 年)	The MARS is indicated for the treatment of drug overdose and poisonings. The only requirement is that the drug or chemical be dialyzable and bound by charcoal. <b><u>The MARS is not indicated for the treatment of chronic liver conditions or as a bridge to liver transplant.</u></b> Safety and efficacy has not been demonstrated for these indications in controlled, randomized clinical trials.[26]	急性肝衰竭[27](包含中毒性肝損傷、重度肝臟外傷、移植橋接治療)、慢性肝衰竭急性發作[28]	27 人 (2013~2016 年) (ALF data only)	2.5 次/人 (2013~2016 年) (ALF data only)	X
中國 (2001 年)	同指引內容[13]，即包含肝衰竭(早、中期)，晚期肝衰竭患者應權衡利弊慎重進行；終末期肝病肝移植術前等待肝源、移植肝臟無功能期的患者、嚴重膽汁淤積性肝病、嚴重高膽紅素血症。	慢性肝衰竭急性發作、多重器官衰竭、中末期慢性肝炎、慢性肝衰竭、酒精性肝硬化、原發性膽汁性肝硬化、肝癌、Wilson's 病、B 型肝炎相關之終末期肝病等。(資料源自所有納入試驗)	約 1-4 次/週 (資料源自所有納入試驗)		X
香港 (2002 年)	同上	急性肝衰竭、慢性肝衰竭急性發作、肝臟切除術後、肝移植後之肝功能失常[29]	22 人 (2002~2004 年)	3.4 次/人 (2002~2004 年)	X
台灣 <sup>18</sup> (2003 年)	司馬血液淨化治療是由血液中清除與蛋白結合的毒素及/或水溶性毒素，主要是針對經常伴隨內因性中毒、黃疸及昏迷之急性和慢性肝衰竭病人。	急性肝衰竭等待肝臟移植(研討會摘要 <sup>19</sup> ，5 年 31 人)	244 人 (2003~2011 年)	2.5 次/人 (2003~2011 年)	X

<sup>14</sup> 指最初開始使用年代。

<sup>15</sup> 根據多篇文獻指出，MARS 目前已獲得歐洲之 CE MARK。

<sup>16</sup> 我們在芬蘭衛生部(FINLAND HEALTH)之下搜尋到 Valvira 此一機構，負責監管包含醫療器材在內的眾多項目。但是，於其網頁[19]內並未搜尋到相關上市許可適應症內容。

<sup>17</sup> 我們在墨西哥相當於 FDA 的機構 COFEPRIS 網頁[24]進行上市許可適應症搜尋步驟，但是，並未查獲任何資料。

<sup>18</sup> 資料係源自於廠商送審資料。

<sup>19</sup> 資訊係源自於建議者(台大醫院)之送審資料。

### 三、 研究目的

台灣大學醫學院附設醫院於 2014 年元月份發函健保署，申請新增「分子吸附循環系統(Molecular Adsorbents Recirculating System, MARS)」之診療項目，並建議六項給付適應症<sup>20</sup>。後經 2015 年元月份之醫療服務給付項目及支付標準專家諮詢會議討論，與會專家認為六項適應症一旦納入健保給付，恐有無效醫療之虞，故爰請提案單位重新研擬較可行之適應症與給付條件後再議。據此，健保署委請輔仁大學辦理新醫療科技評估作業。

值得注意之處是，2015 年元月會議對於本案之給付範圍已有初步共識如下：

1. 給付適應症：肝臟衰竭病患肝臟移植前的橋接治療。
2. 給付條件：
  - (1) 病人短期內有致死之虞(MELD score > 30 且 liver transplant list 屬 status one)；而且，
  - (2) 適合接受肝臟移植；而且，
  - (3) 已有捐贈者；而且，
  - (4) 以給付三次為限。
3. 終止條件：
  - (1) 治療後一週內病況無明顯改善(SOFA score>11 分，或者，MELD score>25 分)；或者，
  - (2) 一週內無法接受肝臟移植者。

2018 年 4 月份健保署再次審議本案，並聽取輔仁大學報告其評估結果。輔仁大學進行之分析主要針對所有可能的急性肝衰竭病人，並預估每年約有

<sup>20</sup> 包含「肝臟衰竭病患肝臟移植前的橋接治療」、「移植肝臟失功 (small for size)/延遲性功能障礙」、「肝臟重大手術後暫時性肝衰竭」、「慢性肝病病患的急性肝衰竭合併重度黃疸或第 2 級以上肝性腦病變」、「藥物或代謝性原因引起的急性肝衰竭」、「不明原因引起的急性肝衰竭」等六項。

2400 位病人可能需要使用分子吸附循環系統(MARS)救治。經過會中反覆討論，與會專家建議針對「肝臟衰竭病患肝臟移植前之橋接治療」此一適應症，再次進行醫療科技評估作業。醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)遂於五月間接獲健保署委託，希望針對本案進行研究。

綜上，本中心將以「分子吸附循環系統(MARS)用於肝衰竭病患肝臟移植前之橋接治療」作為研究主題，並設定以下兩項研究子題：

1. MARS 之相對療效與安全性表現以及各國之評估與給付概況。
2. MARS 之經濟評估文獻回顧及財務影響分析。

本報告將以實證資料為依據，以系統性文獻回顧的方法，蒐集國內外執行分子吸附循環系統(MARS)的療效和經濟研究結果，並進行分析統整，再執行符合我國國情之最低成本分析和財務影響分析(Budget Impact Analysis, BIA)，最後根據評估結果完成報告一份，以期能對健保署多元支付制度下，是否新增「分子吸附循環系統(MARS)」之討論有所助益。

## 四、研究方法

### (一) 療效評估

#### 1. 系統性文獻回顧之搜尋方法

根據事先設定的研究主題「分子吸附循環系統(MARS)用於肝衰竭病患肝臟移植前之橋接治療」，本報告將進行符合本土臨床情境之相對療效文獻搜尋步驟。

我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等各大電子資料庫之搜尋方法說明如下：

實證資料搜尋之 PICOS，即病人群(population)、治療方法(intervention)、對照治療(comparator)、療效測量指標(outcomes)及研究設計與方法(study design)定義如表 3 所示。

表3、實證資料搜尋範圍

<b>Population</b>	納入條件：肝臟衰竭等待移植之成年病人 排除條件：肝臟衰竭等待移植之未成年病人
<b>Intervention</b>	分子吸附循環系統(MARS)
<b>Comparator</b>	標準療法
<b>Outcome</b>	未設定
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧/統合分析類文獻 (2) 臨床試驗類文獻

基於初步之文獻搜尋結果我們瞭解到，歐美地區在 2017 發表的兩份治療指引<sup>21</sup>，皆對於體外肝臟支持系統在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫進行系統性文獻回顧，並基於實證結果提出使用建議，而四篇[4, 30-32]發表於 2015~2016 年間的系統性文獻回顧，亦針對體外肝臟支持系統進行完整的資訊搜尋和分析。據此，我們在三大電子資料庫進行文獻搜尋時，

<sup>21</sup> 包含 AGA 與 EASL 的急性肝衰竭治療指引。

雖未以文獻發表日期作為限制條件，但是在進行文獻篩選時，會首先聚焦在 2016 年 1 月 1 日<sup>22</sup>以後發表的文獻。

其次，基於亞太肝臟學會(APASL) 2014 年版指引提出「體外肝臟支持系統或可用於慢性肝衰竭急性發作病人之移植前橋接治療」建議，與目前歐美地區治療指引、美國食品藥物管理局<sup>23</sup>之建議截然不同。故而，本報告之系統性文獻搜尋範圍，將在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE 等大型電子資料庫之外，納入國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》等資料庫，全面蒐集以中文發表的相關研究，以期更周延地檢視目前所有可以獲得的臨床實證資料。

## 2. 各國之醫療科技評估組織的評估結果與各國之給付狀況

針對世界各個醫療科技評估(HTA)組織之評估狀況與世界各國之給付狀況，我們將以兩個面向進行資訊蒐集步驟。

首先，以(molecular adsorbents recirculating system)、(MARS)、(albumin dialysis)、(liver transplantation)、(artificial liver)等關鍵字，搜尋國際性醫療科技評估組織，包括 International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)、Health Technology Assessment International (HTAi)、European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)、World Health Organization-Health Evidence Network (WHO-HEN)、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)等國際 HTA 組織網站，以及英國、加拿大、澳洲、法國、德國、丹麥、瑞典、荷蘭、比利時、奧地利、紐西蘭、南韓、馬來西亞、泰國等 20 餘國的國家 HTA 相關組織網站，進行醫療科技評估報告的搜尋步驟，以瞭解分子吸附循環系統(MARS)在這些國家的評估或使用情況。

其次，藉助 INAHTA 此一國際性 HTA 組織的網絡系統，我們將與 49 個會員組織聯繫。期望經由 email 問卷，進一步搜尋各國給付狀況之細部資料。問卷內容詳如。

<sup>22</sup> 兩份治療指引之電子資料庫文獻搜尋截止日期為 2015 年底。

<sup>23</sup> 最後確認日期為 2018 年 10 月 3 日。



## (二) 經濟評估

經濟評估文獻之搜尋首先針對加拿大、澳洲、及英國等三個國家之醫藥科技評估組織針對「分子吸附循環系統 MARS」所作的經濟評估報告進行收集，再搜尋 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中文電子期刊服務和中文電子學位論文服務中有關 MARS 之經濟評估研究。除此之外，我們也根據搜尋到的文獻中目錄 (bibliographies) 的部份，作衍生性的搜尋。電子資料庫的搜尋條件如下表所示。

表4、電子資料庫文獻搜尋條件設定

<b>Population</b>	未設限
<b>Intervention</b>	Molecular adsorbent recirculating system
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

此部分與前述療效評估之文獻搜尋策略相似，但研究設計與方法將改為關注 Cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis 以及 cost-minimization analysis 等範疇的研究。

## 五、研究結果

### (一) 臨床療效評估

#### 1. 各國 HTA 組織之評估結果

2018 年 9 月 11 日，我們在 20 個世界著名 HTA 組織/機構網頁<sup>24</sup> 搜尋與本案相關的資訊。根據預設之關鍵字，共找到兩篇由瑞典與荷蘭的國家 HTA 組織，發表於 2000 年[35]及 2004 年[36]的醫療新科技簡介，以及一篇由英國 NICE 在 2009 年更新的介入術式指引(Interventional procedure guidance 316 [37])，查無與本案給付相關之醫療科技評估報告可以參考。

#### 2. 電子資料庫搜尋結果

依照事先設定之 PICOS 條件，透過 Cochrane Library、PubMed、Embase、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》等資料庫，於 2018 年 9 月 21 日，以(molecular adsorbents recirculating system)、(MARS)、(liver transplantation)、(分子吸附循環系統)、(體外肝臟支持系統)、(人工肝支持系統)做為主要關鍵字進行文獻搜尋，搜尋策略如附錄二，搜尋結果如下所示。

##### (1) Cochrane Library

2018 年 9 月 21 日，在 Cochrane Library 網頁，依照設定之 PICOS 條件與關鍵字，共得到 34 筆資料。其中，發表於 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 9 月 21 日的文獻共有八篇。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有兩篇[27, 38]發表於 2017 年之臨床試驗類研究被納入進一步彙整。所排除者皆為研究主題與本案不符之文獻。

##### (2) PubMed

2018 年 9 月 21 日，在 PubMed 網頁，依照設定之 PICOS 條件與關鍵字，

---

<sup>24</sup> 詳如附錄一。

共得到 170 筆研究對象為人類、以英文發表且具全文之資料。其中，發表於 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 9 月 21 日的文獻共有十篇。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有一篇[39]發表於 2017 年之臨床試驗類文獻被納入進一步彙整。所排除者皆為研究主題不符，或者，與 Cochrane Library 搜尋結果重複者[27]。

### (3) Embase

2018 年 9 月 21 日，在 EMBASE 網頁，依照設定之 PICOS 條件與關鍵字，共得到 556 筆研究對象為人類、以英文發表且具全文之資料。其中，發表於 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 9 月 21 日的文獻共有 54 篇。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未有任何發表於 2016 年之後的文獻被納入進一步彙整。所排除者皆為研究主題不符，或者，與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複者[39]。

### (4) 國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》

2018 年 9 月 21 日，在國家圖書館的《台灣期刊論文索引系統》分別鍵入(molecular adsorbents recirculating system)、(分子吸附循環系統)、(體外肝臟支持系統)等關鍵字，共搜尋到九篇文獻，惟皆非相對療效研究，故而予以排除。

### (5) 國家圖書館《台灣碩博士論文知識加值系統》

2018 年 9 月 21 日，在國家圖書館的《台灣碩博士論文知識加值系統》分別鍵入(molecular adsorbents recirculating system)、(分子吸附循環系統)、(體外肝臟支持系統)等關鍵字，並未搜尋到任何論文可以參考。

### (6) 《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》

2018 年 9 月 21 日，在《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》網頁，分別鍵入(分子吸附循環系統)、(人工肝支持系統)、(肝移植)等關鍵字，共搜尋到 195 筆以

繁/簡體中文發表的電子期刊或碩博士論文。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有七筆[40-46]資料與本案主題相關，惟這些文獻多為小樣本<sup>25</sup>之回溯性研究或世代研究。

#### (7) 電子資料庫搜尋總整

根據預設的關鍵字，我們在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》等國內外大型電子資料庫，共搜尋到 964 筆資料。

其中，以英文發表的 760 篇文獻中，有 72 篇文獻發表於 2016 年 1 月 1 日之後。經過逐筆資料之標題與摘要閱讀，共有三篇回溯性研究與本案研究主題相關。而以中文發表的 204 篇文獻，經過逐筆資料閱讀，共有七篇簡體中文文獻與本案研究主題相近，惟這些文獻多屬小樣本回溯性研究或世代研究。

經由電子資料庫文獻搜尋步驟我們瞭解到，近兩年沒有與本案主題相關的隨機分派試驗或系統性文獻回顧發表。為了全面呈現「MARS 用於肝衰竭病患肝臟移植前之橋接治療」的相對療效與安全性表現，我們同步彙整美國胃腸病學會(AGA, 2017 年版[9, 10])、歐洲肝臟病學會(EASL, 2016 年版[11])以及亞太肝臟研究學會(APASL, 2014 年版[3])等三大醫學會所執行的系統性文獻搜尋結果，並將之做為實證資料參考來源之一。

綜上，本次系統性文獻回顧共尋獲 44 篇文獻與本案相關，包含七篇以簡體中文發表之文獻。其中，18 篇<sup>26</sup>經同儕評閱(peer review)、2016 年之前、以英文發表之系統性文獻回顧[7, 32, 47-50]與隨機分派研究[14, 20, 28, 51-59]為主要彙整對象，相關重點內容摘要於表 5 與表 6<sup>27</sup>。其餘 26 篇文獻則包含三篇

<sup>25</sup> 樣本數在 7 人至 50 人間。其中，人數少於 30 人者有 5/7 篇。

<sup>26</sup> 包含六篇系統性文獻回顧類研究，皆探討體外肝臟支持系統對於 ALF 與 AoCLF 病人的療效和安全性表現；12 篇隨機分派研究裡，則有 8 篇之主要研究對象為 AoCLF 病人。

<sup>27</sup> 表四為系統性文獻回顧類文獻之重點內容，表五則主要呈現隨機分派試驗結果中與本案較相關之 BTT(bridge to transplant)與存活數據。

[27, 38, 39] 2016 年之後發表的回溯性研究、16 篇[21, 60-74] 2016 年之前發表之其他類型研究以及七篇[40-46]以簡體中文發表的其他類型研究。

所有與本案相關的文獻異質性明顯，包含研究方法、樣本數、病人肝衰竭嚴重程度、病因、年齡、MARS 用法<sup>28</sup>、等待肝臟時間、評估指標、追蹤時間長短等皆不盡相同。於此情況下，我們將主要聚焦於系統性文獻回顧與隨機分派試驗結果，未被學會或已發表系統性文獻回顧納入之研究，將以質性總結方式呈現，讓決策者概略地瞭解目前所有實證資料現況。惟其他類型之研究因樣本數多半少於 30 人且不具隨機分派性質，為避免過多資訊之不必要干擾，將不另行摘要內容僅以總結帶過。

---

<sup>28</sup> 連續性使用或間隔使用、使用一週即停止或持續使用、每次使用 6-8 小時或持續使用 22 小時等差異。

表5、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表(系統性文獻回顧類文獻部分)

作者/年代/利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
(1) Tsipotis 等人 2015 [32] 沒有廠商利益關係	搜尋所有與 MARS、SPAD、Prometheus 三項系統相關的隨機分派試驗，以統合分析方法彙整療效與安全性結果。	在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、OVID 等電子資料庫、ClinicalTrials.gov 資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，僅設限研究對象為人類，並未對語言、樣本數、試驗時間長短、研究發表年代設限(2014年10月前發表者)。  <b>P</b> ：ALF、AoCLF、慢性肝臟失代償病人 <b>I</b> ：MARS、SPAD、Prometheus <b>C</b> ：標準療法或上述三項設備其中一種 <b>Q</b> ：總膽紅素、肝性腦病變、死亡率、安全性指標	最終納入 7 篇文獻涵蓋 10 項隨機分派試驗結果。其中，7 項試驗研究 MARS、三項研究 Prometheus。兩項試驗比較 MARS 與 Prometheus 及標準療法。這些試驗僅有一項在美國完成，其餘皆在歐洲完成。7 項試驗之受試者為 AoCLF 病人，兩項為 ALF 病人，一項為慢性肝臟失代償病人。 試驗人數在 13-179 人之間，試驗期間在 1-360 天之間，追蹤時間則在 30-360 天之間。受試者平均年齡在 40-62 歲，60% 為男性  <u>療效分析部分</u> ，10 項試驗 634 位病人的死亡率經過統合分析顯示，與標準療法相比，無論三項設備一起統合分析或者是單獨針對 MARS 與標準療法的比較，結果皆未達統計顯著差異，如下所示。  MARS vs SMT risk ratio 0.97 (95% CI 0.85, 1.11), P=0.69 Prometheus vs SMT risk ratio 0.87 (95% CI 0.66, 1.14), P=0.31 Prometheus vs MARS risk ratio 0.67 (95% CI 0.15, 2.98), P=0.30  <u>安全性分析部分</u> ，基於各項試驗呈現的指標項目具顯著差異，所以分析有其侷限性。整體來說，沒有主要的安全性議題需要關注之處。  <u>次族群分析部分</u> (針對療程次數與死亡率的關係) ≥5 次 risk ratio 0.87 (95%CI 0.74, 1.02), P=0.08 <5 次 risk ratio 1.08 (95%CI 0.89, 1.31), P=0.42	研究結果顯示，與標準療法相比，MARS 系統可以降低病人膽紅素、改善肝性腦病變症狀，但沒有顯示延長存活時間的效益。次族群分析結果則呈現，療程超過五次也不會進一步改善病人病況，惟要達到降低病人膽紅素目的，須至少進行三個療程才得以實現。
(2) Zheng 等人	針對所有非生物型與生物/人工混和型之體外肝臟支持系統的相關文獻進行統合分析。	在 PubMed、EMBASE、Web of Science and Chinese Biomedical 等電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，搜尋 2013 年 3 月前發表之隨機分派研究，並進行品質評估。  <b>P</b> ：ALF、AoCLF 病人 <b>I</b> ：非生物型與生物/人工混和型之	共納入發表於 1973-2012 年間的 19 項隨機分派試驗研究。其中，有 16 項研究探討非生物型體外肝臟支持系統。共納入 937 位肝臟衰竭病人，包含 566 位 ALF 與 371 位 AoCLF 病人。 其中，與 MARS 系統相關者共有六項試驗。分別於 2000-2007 年間在德國(四項)、英國(一項)、比利時(一項)進行。受試者人數在 13-70 人之間，有三項試驗人數少於 20 人。僅有一項試驗探討 ALF 病人。臨床試驗品質評估(CONSORT)得分皆小於 20 分(得分範圍 0-70 分)。	本研究之統合分析結果顯示，非生物型體外肝臟支持系統可以降低 AoCLF 病人死亡率，而生物/人工混和型體外

作者/年代 /利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
2013 [47]  政府支持完成		體外肝臟支持系統 <u>C</u> ：未設限 <u>Q</u> ：未設限	與 MARS 相關的分析主要是針對 AoCLF 病人，有 4/8 篇試驗數據被納入，人數占總分析人數 32% (124/383)。其餘被納入分析的系統尚有 biologic-DT、hemofiltration、Prometheus。 <u>療效部分</u> 之統合分析結果顯示，非生物型體外肝臟支持系統與標準療法相比，在降低 AoCLF 病人死亡率的表現達統計顯著差異，數據如下。 <u>針對 BTT(bridge to transplant)的分析中，沒有 MARS 數據。</u> relative risk 0.80 (95%CI 0.66-0.96, P=0.018) <u>安全性分析部分</u> ，共有 13 項試驗皆探討出血發生率。統合分析結果顯示，兩組表現不具統計顯著差異。	肝臟支持系統則可以降低 AHF 病人死亡率。
(3)  Vaid 等人  2012 [48]  沒有廠商利益關係	使用系統性文獻回顧與統合分析方法，評估體外白蛋白透析治療 (extracorporeal albumin dialysis, ECAD) MARS 系統之療效與安全性表現。	在 Cochrane Registry of Controlled Trials(1966-2010/05)、PubMed、EMBASE 等電子資料庫、ClinicalTrials.gov 資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，僅設限研究對象為人類，並未對語言、研究發表年代設限(2010年5月前發表者)。以 Jadad scale 進行品質評估。 <u>P</u> ：ALF、AoCLF、超急性肝衰竭病人 <u>I</u> ：MARS <u>C</u> ：標準療法 <u>Q</u> ：總膽紅素、肝性腦病變改善狀況、死亡率、安全性指標	統合分析共納入 10 項前瞻性試驗，包含 9 項隨機分派試驗。其中，有兩項試驗探討 ALF 病人。各項試驗樣本數介在 13-189 人之間，平均年齡介於 42-63 歲之間，多數屬於嚴重肝臟衰竭病人(CTP score 11.6-12.9)。每位病人平均使用 MARS 療程 1-10 次，每次使用時間 6-8 小時。基於進行 MARS 無法盲化之先天問題，整體而言，被納入試驗之品質介於低至中等之間。 <u>療效分析部分</u> ，共有 8 項試驗分析死亡率此一指標，涵蓋 497 位病人。統合分析結果顯示，MARS 治療的表現與標準療法的表現差異並未達統計顯著，odds ratio 0.91 (95% CI 0.64, 1.31), P=0.62。 總膽紅素變化[128 人] (-7.0mg/dl; 95%CI -10.4, -3.7mg/dl; p<0.001) 肝性腦病改善[268 人] (OR 3.0; 95%CI 1.9, 5.0; P<0.001) <u>安全性分析部分</u> ，僅有四項試驗有進行相關研究，惟各項試驗評估的項目不盡相同且樣本數小，所以，無法得出一個結論。 沒有針對 BTT 此一指標進行分析。	MARS 系統可以顯著改善病人之總膽紅素水平與肝性腦病症狀，但是，在改善病人存活率部分則沒有影響。
(4)  Stutchfield 等人  2011 [49]	針對體外肝臟支持系統用於 ALF 及 AoCLF 病人的隨機分派試驗進行統合分析研究，以瞭解其療效與安全性表現。	在 Cochrane Registry of Controlled Trials、PubMed、EMBASE 等電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，搜尋發表於 1995-2010 年間之文獻。以 CONSORT 進行品質評估。 <u>P</u> ：ALF、AoCLF 病人 <u>I</u> ：MARS、Prometheus、BioLogic-DT <u>C</u> ：標準療法 <u>Q</u> ：死亡率	共有 74 項臨床研究與研究主題較相關，包含 17 篇隨機分派試驗、5 篇病例對照研究(case-control study)、52 篇世代研究。其中，有三篇研究(198 人)探討 ALF 病人，5 篇研究(157 人)探討 AoCLF 病人；而這些研究中，使用 MARS 治療者分別為 1 篇(27 人)與 4 篇(124 人)。這些試驗皆非盲化試驗。 <u>療效部分</u> 的統合分析結果顯示，針對 AoCLF 病人的治療，(其中一篇使用 BioLogic-DT 系統受試者 10 人)，與標準療法相比，體外肝臟支持系統降低病人死亡率的表現不具統計顯著差異，數據如下。 risk ratio 0.87 (95% CI 0.64, 1.18) P=0.37 <u>安全性分析部分</u> ，被納入之試驗結果，皆未顯示 MARS 治療與標準療	體外肝臟支持系統可以改善 ALF 病人存活率，但是，並未改善 AoCLF 病人的存活率。(此處用於 ALF 之效益中，MARS 數據僅佔 13.6%。)

作者/年代 /利益衝突關係	研究目的	研究方法	研究結果	結論
沒有廠商利益關係			法的顯著表現差異。	
(5)  Liu 人  2004 [7]  Cochrane Review	針對非生物型與生物/人工混和型之體外肝臟支持系統運用在 ALF 與 AoCLF 病人的效益進行分析。	在 Cochrane Registry of Controlled Trials、PubMed、EMBASE、The Chinese Biomedical Database 等電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，搜尋發表 2002 年 9 月之前的隨機分派試驗文獻。此外，亦搜尋期刊文獻之參考目錄以及相關藥廠之資訊。亦進行異質性評估。 <b>P</b> ：ALF、AoCLF 病人 <b>I</b> ：非生物型與生物/人工混和型之體外肝臟支持系統 <b>C</b> ：標準療法 <b>Q</b> ：死亡率、BTT (bridge to transplant)	共納入 12 項試驗 483 位受試者。其中，與 MARS 相關者共有兩項發表於 2000 年及 2001 年之試驗，包含 37 位受試者。基於被納入之兩項 MARS 試驗沒有 BTT 相關數據，且受試者人數僅在所有分析人數之 7%，此處之研究結果與結論將予以略過。	略
(6)  Kjaergard 等人  2003 [50]  沒有廠商利益關係	針對非生物型與生物/人工混和型之體外肝臟支持系統運用在 ALF 與 AoCLF 病人的效益進行分析。	在 Cochrane Registry of Controlled Trials、PubMed、EMBASE、The Chinese Biomedical Database 等電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，搜尋發表 2002 年 9 月之前的隨機分派試驗文獻。此外，亦搜尋期刊文獻之參考目錄以及相關研討會之資訊。亦進行異質性評估。 <b>P</b> ：ALF、AoCLF 病人 <b>I</b> ：非生物型與生物/人工混和型之體外肝臟支持系統 <b>C</b> ：標準療法 <b>Q</b> ：死亡率、BTT (bridge to transplant)、肝性腦病變改善情況、不良事件。	共納入 12 項試驗 483 位受試者。其中，與 MARS 相關者共有兩項發表於 2000 年及 2001 年之試驗，包含 37 位受試者。基於被納入之兩項 MARS 試驗沒有 BTT 相關數據，且受試者人數僅在所有分析人數之 7%，此處之研究結果與結論將予以略過。	略



表6、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表<sup>29</sup>(隨機分派試驗類文獻部分)

作者/年代 引用單位	國家/ 試驗中心 數目	受試者人數 (MARS/SMT)	年齡(歲)		追蹤 時間	改善病人存活時間	延續病人生命 使之得以接受 移植手術	改善肝性 腦病變 情況	降低 膽紅素
			MARS (或 ALSS)	SMT					
<b>Acute liver Failure (ALF)</b>									
Saliba 等人/2013 [14] AGA	法國 (16)	102 (53/49)	40.1±14.0	40.8±12.8	365 天	Δ (6 個月：84.9% vs 75.5% ; P=0.28)	V (73.6% vs 55.1% ; P=0.04)	X	V
Kantola 等人/2008 [20] EASL	芬蘭 (1)	159 (113/46 histoical) MARS 組 33 人 SMT 組 26 人 進行移植	45.0± 4.0	40.0±14.0	>180 天	Δ (進行移植病人之 OS 94% vs 77% ; P=0.06)	未評估	未評估	未評估
Banayosy 等人/2004 [51] AGA	德國 (1)	27 (14/13 可 cross over)	60.5±15.5	62.7±13.3	未提供	Δ (心因性休克病人，50% vs 32% ; P=NS)	未評估 (兩組各 6 人 BTT)	未評估	V
Schmidt 等人/2003 [52] EASL	丹麥 (1)	13 (8/5)	42.5	39.8	未提供	未評估	未評估	未評估	V
<b>Acute on Chronic Liver Failure (AoCLF)</b>									
Banares 等人/2013 [53] AGA	歐洲 9 國 (19)	189 (90/99)	51.8±10.8	50.0±11.2	90 天	Δ (90 天 transplant free survival 46.1% vs 42.2% ; P=0.71)	未評估	X	V
Xu 等人/2013 [54] APASL	中國 (1)	171 位 LT 病人 (115 /56) (試驗組為 MARS/PE/plasma perfusion 視病況混合使用；對照 組為回溯納入直接移植病人)	46.0±10 (ALSS)	45.0±10	5 年	Δ (1 年/5 年：79.2% / 69.7% vs 83% / 78.6% ; P=0.406) (MELD 31±6)	V 等待時間(中位數)12 天 (2-226)天；兩組第 1 次- 移植之 MELD 變化不具 統計顯著差異	未評估	V
Ling 等人/2012 [55] APASL	中國 (1)	126 位 HBV LT 病人 (84/42 位) (試驗組 51 位 MELD ≥ 30 [NDGM 組], < 30 [DGM 組])	未提供 (對照組[ELT]直接移植未 治療)(試驗組給予 MARS 或 PE±plasma perfusion)		5 年	V (1 個月/1 年/5 年之死亡率 NDGM vs DGM or ELT : 43.1% vs 16.7% ; P=0.007)	未評估	未評估	V
Hassanein 等人/2007 [28] APASL	德國、美國 (8)	70 (39/31)	49(20-67)	56(32-76)	180 天	V (180 天)	未評估	V	X
Laleman/2006 [56] APASL	比利時 (1)	12 (6/6)	54.5±3.0	55.8±1.9	未提及	未評估	未評估	未評估	V
Sen 等人/2004 [57] SR	英國 (1)	18 (9/9)	45(34-52)	44(32-76)	90 天	Δ (90 天)	未評估	V	X
Heemann 等人/2002 [58] AGA	德國 (2)	24 (12/12)	50.2±7.6	50.3±12.4	30 天	V (30 天)	未評估	V	X
Mitzner 等人/2000 [59] APASL	德國 (2)	13 (8/5)	49.6±8.4	43.8±16.4	30 天	V (30 天)	未評估	未評估	V

<sup>29</sup> 四項評估指標中所使用之符號，X：指標未改善或表現較對照組差，V：指標有改善且與對照組之比較具統計顯著差異，Δ：指標有改善但與對照組之比較不具統計顯著差異。

## (8) 相對療效總結

總結來說，我們可以獲得以下結論<sup>30</sup>：

### ➤ 以英文發表的研究

#### A. 2016 年之前發表者

##### (a) 系統性文獻回顧類研究

納入之六篇系統性文獻回顧，主要探究非生物型與生物人工混和型之體外肝臟支持系統用於 ALF 或 AoCLF 病人的效益。各篇統合分析納入之文獻發表年代介於 1973-2014 年 10 月間，研究類型主要為隨機分派試驗，其餘尚有病例對照研究、世代研究等，每項試驗人數在 13-189 人之間，每項統合分析之總人數介於 332-634 人之間，而 MARS 療法的病人數在 37-497 人之間。

排除 MARS 療法分析總人數少於 50 人的兩篇[7, 50]文獻後，我們可以得到以下結論：

##### ◆ 合併分析 ALF 與 AoCLF 病人

兩篇文獻得到「在降低病人死亡率部分，MARS 療法的表現與標準療法的表現沒有達到統計顯著差異」的結果。

##### ◆ 單獨分析 AoCLF 病人

在降低病人死亡率部分，兩篇文獻結果方向不一致。

##### ◆ BTT(bridge to transplant)指標的分析

六篇文獻中有三篇進行 BTT 數據分析，而這些數據皆未包含接受 MARS 治療者。

總結來說，六篇系統性文獻回顧類研究中，排除 MARS 療法分析人數少於 50 人的兩篇文獻後，有兩篇系統性文獻回顧得到「在降低 ALF 與 AoCLF

<sup>30</sup> 亦可參考附錄三之簡要總結表格。

病人死亡率部分，MARS 療法的表現與標準療法的表現沒有達到統計顯著差異」的結果，兩篇單獨分析 AoCLF 病人的文獻，在降低病人死亡率部分則結果方向不一致。BTT 分析數據未包含 MARS 療法者可以參考。安全性分析部分，大致而言，MARS 系統與標準療法的表現沒有顯著差異。

#### (b) 隨機分派試驗類研究

納入之 12 篇隨機分派試驗文獻中，包含四篇[14, 20, 49, 50]探討 ALF 病人、八篇[28, 51-57]探討 AoCLF 病人。其中，有兩篇發表於 2013 年之大型隨機分派試驗(FULMAR study [ALF 病人] & RELIEF study[AoCLF 病人])屬於多國多中心之臨床試驗。

整體而言，這 12 篇隨機分派試驗之受試者人數介於 12 至 189 人間，年齡在 20-80 歲間，最長追蹤時間達五年。受試者病因多樣化、納入條件也各不相同。

療效部分的分析，有兩篇[14, 54]大型研究探討 MARS 系統在 BTT 的表現，雖然都獲得正向結果，不過，此項利基並未轉換至病人整體的存活表現上<sup>31</sup>。而且，其中一篇在中國進行之單一中心研究，試驗組包含 MARS、血漿置換(PE)、血漿灌流(plasma perfusion)等不同人工肝臟支持系統之單獨使用或混合使用情況。執行 MARS 療法之次數占其他人工肝臟支持系統的使用總次數比例低。故而，解讀上述結果時宜謹慎

總結此一部份結果，我們自 FULMAR 試驗瞭解到，MARS 組有較多 ALF 受試者得以接受移植手術 (73.6% vs. 55.1% ; P=0.04)，惟六個月的存活比例分析，與標準療法相比，兩組的表現不具統計顯著差異。

#### (c) 其他類型研究

共納入回溯性研究與世代研究 16 篇。這些研究之樣本數介在 7 人至 116 人間，樣本數少於 30 人者占一半，且都發表於 2009 年之前；樣本數較多之

---

<sup>31</sup>MARS 療法與標準療法的表現未達統計顯著差異。

文獻有兩篇，分別發表於 2013<sup>32</sup>及 2015 年<sup>33</sup>。我們可以從這些研究歸結出以下結論 惟基於這些文獻皆不屬於隨機分派試驗且異質性強，解讀時宜謹慎。

共有 13 篇文獻探討使用 MARS 療法與病人存活狀況的關係，七篇<sup>34</sup>文獻提及 BTT(bridge to transplant)數據。大致來說，使用 MARS 療法後，病人的存活比例約在四成至八成之間<sup>35</sup>，而且，以 MARS 療法合併肝臟移植處置之效益為最佳<sup>36</sup>。

## B. 2016 年之後發表者

共有三篇非廠商支持、發表於 2016 年之後的回溯性研究被納入，包含兩篇探討 ALF 病人、一篇探討 AoCLF 病人；一篇為美國 ALF 病人(27 人)之使用分析，兩篇為德國病人(ALF 73 人、AoCLF101 人)之使用分析。

兩篇[38, 39]德國研究顯示，MARS 可以降低多重器官衰竭之 AoCLF 病人的短期(14 天)死亡率(9.5% vs. 50.0%；P=0.004)，在 ALF 病人方面，則無此項效益惟降低膽紅素指標。

一篇[27]美國研究則顯示，13<sup>37</sup>/27 位接受 MARS 療法以期過渡至移植的病人中，最終有 9 人獲得肝臟並進行移植<sup>38</sup>，77.8%(7 人<sup>39</sup>)存活下來且具有良好之肝腎功能。接受 MARS 療法後，進行移植的病人的存活比例較未進行移植者為高(P<0.001)。

<sup>32</sup> Donati 等人發表於 2013 年的觀察性研究，主要觀察該院八年間連續納入之 64 位病人接受 269 次 MARS 療法的結果，分析包含病人肝臟功能恢復狀況以及橋接至移植的比例等數據。其中，ALF13 人、AoCLF51 人。MELD 分數平均在 30 分左右。所有病人分為三群，即(A)肝功能恢復不用移植、(B)橋接至移植手術、(C)持續位列等待名單尚未手術。A 組有 47 人(12 位 ALF)、B 組 11 人(1 位 ALF)、C 組 6 人(0 位 ALF)。年齡(中位數)為 45.5 歲(範圍 36-54 歲)。每位病人接受 MARS 療法時間(中位數)為 A 組 7 天(範圍 1-36 天)、B 組 20 天(範圍 3-140 天)、C 組 19 天(範圍 3-50 天)。每位病人接受 MARS 療法的次數(中位數)為 A 組 2 次(範圍 1-10 次)、B 組 5 次(範圍 2-12 次)、C 組 7 次(範圍 1-18 次)。接受治療 12 個月之後，21.3% A 組病人存活、B 組 90.9%、C 組 16.7%。

<sup>33</sup> Olin 等人發表於 2015 年之研究分析 MARS 療法改善病人存活的表現，共納入 69 位病況嚴重之 ALF 與 AoCLF 病人。其中，年齡大於 12 歲的 56 位病人之 MELD 分數(中位數)為 33 分(範圍 26-39 分)，接受 MARS 治療的時間(中位數)為 27 小時(範圍 1-144 小時)。所有病人都接受 MARS 療法，並分為後續接受移植與未移植兩群。結果顯示，56 位(81%)病人得以進行移植、9 位病人在術前死亡、4 位病人毋須接受移植即肝功能好轉。接受移植的病人中，82%在術後 30 天仍存活，未接受移植者僅 30%仍存活。

<sup>34</sup> 其中四篇屬於小樣本研究，研究人數分別為 7、8、18、22 人。研究人數較多之三篇文獻，分別納入 45、64、69 人。

<sup>35</sup> 少數 1-2 兩篇研究之樣本數在 10 人以下，其存活比例可達九成。

<sup>36</sup> 與「僅接受 MARS 療法肝臟功能即好轉」或「持續處於等待肝臟狀況(on the waiting list)」相比。

<sup>37</sup> mean MELD score 37 [範圍 18-40]，皆屬 status 1a。

<sup>38</sup> 四人未移植的原因有身體病況差、沒有捐贈者、有其他共病。

<sup>39</sup> 一人因移植後無法控制的抽搐(uncontrollable seizure disorder)死亡，另一人則因敗血症死亡。

➤ 以中文發表的研究

納入七篇[40-46]以簡體中文發表之研究中，完全探討 MARS 療法者僅有三篇[41, 42, 44]回溯性研究，樣本數分別為 7、14 與 50 人，病因種類不一而同。

排除沒有探討與移植或死亡率等關係之一篇文獻後，總結來說，64 位病人每週接受 MARS 療法約 1-4 次，之後，共有 8 例毋須接受移植出院、48 例安全過渡至移植手術、8 例移植前死亡。其中 34 例有評估移植術後存活情況者，共有 6 例死亡。

另外，一篇於 2011 年由林等人在台灣消化系醫學會年會發表的摘要<sup>40</sup>，呈現 31 位因 ALF 等待移植病人接受 MARS 療法的結果。這些病人每週進行 2-3 次 MARS 療法，每位病人平均每個療程接受 2.8 次。進行治療前，這些病人的平均 MELD 分數為  $31.9 \pm 1.1$  (範圍 22-47) 分，近八成病人在第一次治療後 MELD 分數旋即下降，平均降低  $3.4 \pm 0.9$  分。若完成整個 MARS 療程，則 MELD 計分改善情況達統計顯著差異(由  $31.4 \pm 1.1$  至  $28.6 \pm 1.2$  分； $P=0.003$ )。接受三次(含)以上療程者較接受兩次(含)以下者，MELD 分數下降更明顯，惟兩者差異未達統計顯著<sup>41</sup>。如果病人接受 MARS 療法後病況改善毋須進行移植，則追蹤三個月後，其 MELD 分數比治療前降低更多(由  $26.7 \pm 2.1$  至  $9.8 \pm 1.2$  分； $P<0.001$ )。沒有病人存活相關數據可以參考。

<sup>40</sup> 此份摘要無法由公開網頁處獲得。資訊係源自建議者(台大醫院)所提供之送審資料。

<sup>41</sup> 兩者之 MELD 分數比較( $4.1 \pm 1.2$  分 vs.  $1.3 \pm 1.0$  分； $P=0.082$ )。

## (二)國外給付情形

查驗中心藉由 INAHTA 網絡發出 email 問卷自 2018 年 6 月 11 日至 10 月 1 日止，共收到來自芬蘭 (FinCCHTA)、德國 (G-BA)、蘇格蘭 (HIS (SHTG) Scotland)、韓國 (NECA) 義大利 (UVT)、澳洲 (Health PACT\_Queensland、Victoria、Western Australia) 等六個國家的九個 HTA 組織回覆。

目前，在回覆問卷的國家中，僅芬蘭一個國家已給付 MARS；其他細部資料因考量問卷回覆內容為會員組織間之內部共享資訊，本報告不在此公開。

### (三) 經濟評估文獻回顧

經濟評估文獻首先針對加拿大、澳洲、及英國等之醫藥科技評估對分子吸附循環系統 (Molecular adsorbents recirculating system, MARS<sup>®</sup>) 所做的經濟相關評估報告進行收集，再搜尋 Pubmed、Cochrane library 等，分子吸附循環系統之經濟評估研究。而本研究之經濟評估文獻搜尋結果如下：

#### 1. 國際 HTA 組織評估報告

##### (1) 加拿大 CADTH

截至 2018 年 9 月，未於加拿大 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 網站尋獲相關經濟評估報告。

##### (2) 澳洲 MSAC

截至 2018 年 9 月，未於澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 網站尋獲相關經濟評估報告。

本報告另查獲一篇由阿德雷德大學 (Adelaide University) 於 2005 年 9 月發表的新興醫療科技早期預警之評估報告 (Horizon scanning prioritizing summary)，提供 MASC 委員會 MARS 在急性肝衰竭應用的相關資訊[75]。其中與經濟有關的內容摘要如下：一台 MARS 的費用為 \$30,000 澳幣，而一次療程費用為 \$5,000 澳幣；以澳洲移植名單一年約有 100 人，保守假設病人平均使用 3 至 5 次，預計一年所需的花費約為 \$1,600 至 \$2,600 萬澳幣；另依一篇探討 MARS 用於慢性肝衰竭急性發作 (acute on chronic liver failure, AoCLF) 病人的成本效益研究[76]，發現使用 MARS 的病人平均存活 261 天，而對照組平均存活 148 天，但 MARS 組的花費約為對照組的 4 倍，因此每增加 1 年存活時間所增加的花費約為 \$125,400 澳幣。

##### (3) 英國 NICE

截至 2018 年 9 月，未於 National Institute for Health and Care Excellence

(NICE)網站尋獲相關經濟評估報告。此外，NICE 於 2009 年 3 月公告一篇「Interventional procedure overview of extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure」[77]，收集 5 位學會專家的意見，其中 4 位表示體外白蛋白透析是一種新穎的醫療處置，但在安全性及療效上仍具有不確定性，其中在療效的不確定性較大；並且目前沒有具代表性的體外白蛋白透析臨床隨機試驗。雖然如此，體外白蛋白透析有可能減少移植的機率，並對某一族群的病人相當重要。此外，尚未確定是經由重症專科醫師(intensivists)、腎臟專科醫師、或肝臟專科醫師操作，但操作者必須熟悉透析、血液過濾 (hemofiltration)、體外維生(extracorporeal support)等概念。

另外，NICE 於 2009 年 9 月公布一篇指引針對體外白蛋白透析用於急性肝衰竭的病人。NICE 表示此項醫療處置在療效上的證據仍然不足，因此使用前需要通過臨床審核以及病人的同意。NICE 並建議針對移植前的使用，需要更多短期及長期的存活率研究。

## 2. 電子資料庫

針對「分子吸附循環系統 MARS」此一探究主題，我們在 Cochrane Library 與 Pubmed 兩大電子資料庫的搜尋條件如下。

<b>Population</b>	未設限
<b>Intervention</b>	Molecular adsorbent recirculating system
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依前述搜尋策略於 Pubmed、Cochrane 等文獻資料庫於 2018 年 6 月 28 日以 Molecular adsorbent recirculating system、cost 等作為關鍵字搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，發現相關之經濟評估



研究 2 篇，搜尋策略如附錄四，摘要如下。

德國的學者發布了一篇成本效果分析(cost effectiveness study)於慢性肝衰竭急性發作(AoCLF)的病人[33]。由於德國公保尚未給付 MARS，因此採用醫院體系觀點。病人收案於羅斯托克大學醫院(Rostock University Hospital)，觀察 3 年。收案的條件為即使給予 48 小時以上的支持性治療，黃疸仍無法下降(血清膽紅素在一星期中至少一次 $\geq 300\mu\text{mol/l}$ )，並且住院超過 6 天者。收案的排除條件(exclusion criteria)為正在等待肝臟移植的病人、癌症病人或其他嚴重共病患者、及嚴重腸胃道出血者。所有的病人均給予標準治療、包括藥品及血液透析，而實驗組的病人進行 MARS(Gambro Rostock GmbH)治療。花費統一以 2004 年為標準，並給予每年 3% 折現，包含的花費有：住院急診花費、藥費、醫材費。其中所有給付的花費為德國公立及私人保險的加權平均值。

自 1999 年 1 月至 2003 年 4 月止共有 149 個病人。其中造成 AoCLF 的原因：酒精佔 70%、感染佔 15%、毒物佔 6%、其他佔 9%。試驗中 67 位病人使用 MARS 治療、82 位病人是對照組；整體病人的肝性腦病變分期為  $2.4\pm 1.1$  期、血清 creatinine 值為  $213\pm 197\mu\text{mol/l}$  (MARS 組:  $223\pm 231\mu\text{mol/l}$ ; 對照組:  $203\pm 165\mu\text{mol/l}$ )。平均入院  $8.2\pm 2.8$  天後使用 MARS 治療，並使用  $5.4\pm 1.7$  個療程。研究結果發現 MARS 組 3 年後仍存活的比率為 33%，對照組為 15%。MARS 組的平均存活天數為 468 天，對照組為 335 天。住院期間，MARS 組平均死亡率為 30%，對照組為 41%。藉由自助抽樣法(bootstrap method)，MARS 每一年比對照組多花費 €19,835 歐元，及增加 0.66 個生命年。所以每增加一個生命年的花費為 €29,985 歐元(95% CI: €9,441- €321,761)；而每增加一個經健康生活品質校正生命年(Quality-adjusted life year, QALY)為 €43,040 歐元(95% CI: €13,551- €461,856)。

芬蘭的學者發布了一篇成本效用分析(cost utility study)於急性肝衰竭的病人[34]。病人收案於赫爾辛基大學醫院(Helsinki University Hospital)加護病房，觀察三年半。收案的條件為短期內發生嚴重之肝臟機能喪失但之前無罹患肝臟疾病，及含(不含)肝性腦病變。所有的病人均給予標準治療：常用的藥

品有 lactulose、氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitors)、N-acetylcysteine。當對照組病人腎衰竭時會使用連續性全靜脈血過濾術(continuous veno-venous hemofiltration)。對於急性肝衰竭併有肝性腦病變二至四期的病人則使用血漿置換(normal-volume plasmapheresis)，然而赫爾辛基大學醫院自從添購 MARS 後，即不使用血漿置換。花費統一以 2006 年為標準，並給予每年 5%折現，費用的統計包括使用 MARS 前半年至使用後三年，然而只有活著的病人有完整的花費 (MARS 組：31 人；對照組：16 人)。由於某些病人肝腦病變的關係，15D 效用問卷只能由專家填寫 (MARS 組 QALY：1.44；對照組 QALY:0.78)。

自 2001 年 5 月至 2005 年 10 月中 90 位病人使用 MARS 治療，而 2000 年 3 月至 2001 年 4 月有 17 位對照組病人。MARS 組比對照組的病人病情相對輕微 (MARS 組肝性腦病變分期:  $1.7 \pm 1.6$  期；對照組肝性腦病變分期:  $2.1 \pm 1.7$  期)，因此也可能造成結果的偏差，因此使用敏感度分析做調整。整體而言，平均使用兩次 MARS 療程 (1 至 9 次)。花費上 MARS 組較對照組少 (€64,732 歐元 vs. €133,858 歐元)，主因是 MARS 組存活三年的比例較高且有較少的移植率。

#### (四) 最低成本分析

由於目前 MARS 療法用於「肝衰竭病人肝臟移植前之橋接治療」的相對療效實證資料仍不穩健，因此，本研究之經濟評估以最低成本分析法 (cost-minimization analysis) 進行。

在比較品的選擇上，雖然 MARS 之原理和洗腎很類似，利用包覆著白蛋白的濾心，吸附血中的大分子物質，但是其功能與一般的洗腎機不同，例如肝昏迷病人，氨指數過高的現象就無法用一般的血液透析洗出，且臨床專家亦指出病人使用 MARS 後，仍需接受透析治療，因此本研究不將血液透析做為比較品。另根據相關經濟評估文獻，MARS 的比較品除「標準治療」外，「血漿置換術」亦為選項之一，而本研究在進行臨床專家諮詢後，發現部分臨床專家指出因血漿置換易感染，因此肝衰竭之病人使用「血漿置換術」的比例並不高，但也有臨床專家指出「血漿置換術」對於肝衰竭病人具明顯之效益，因此愈來愈多的病人會接受「血漿置換術」；基於以上資訊，本報告將選用「標準治療」作為 MARS 的比較品，另亦會選用「血漿置換術」為比較品進行敏感度分析。

以下為 MARS 與「標準治療」及「血漿置換術」用於肝衰竭病人之最低成本分析：

##### 1. MARS 成本推估

依據建議者提供之成本分析，共納入用人成本、不計價特材及藥品成本、設備費用、作業管理費用等，以及 MARS 診療須使用 20% 的白蛋白 (Albumin) 注射液及 MARS 套組特材成本。因細部資料涉及建議者機密，本報告不予呈現，相關資訊將另於健保署審議會議中呈現。

經諮詢臨床專家，本報告認為建議者所推估之執行 MARS 所需人力成本在可接受範圍內。此外，在不計價特材及藥品費用的推估上，因涉及品項眾多，但其於整體技術費用占比不高，因此本報告尊重建議者依臨床使用經驗

所推估之結果。而在 MARS 診療須使用白蛋白注射液以及 MARS 套組，本報告亦暫以建議者提供之資料進行成本推估。

依據上述理由，對於 MARS 之成本推估，本報告參考建議者提供之成本分析資料，以及 107 年度第 2 次「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準專家諮詢會議」會議提供之經健保署校正後之成本資料，推估 MARS 單次診療之成本為 145,523 元。

而在病人使用次數上，根據文獻及專家意見，MARS 之使用頻率約 1 至 2 天使用 1 次，治療期間約 1 週至 2 週，推估每位病人平均約使用 3 次，至多使用 5 次，因此，本報告以每人平均接受 3 次治療、療程費用為 436,569 元進行基礎案例分析，並以每人平均接受 5 次治療、療程費用為 727,615 元進行敏感度分析。

## 2. 血漿置換術成本推估

血漿置換術為健保給付項目（健保代碼 58008C），每次給付 2,475 點，而此處置之療程建議為每次間隔 2 至 3 天、每療程約接受 3 至 5 次治療[78]，因此本研究亦以每人平均接受 3 次治療為基礎案例分析，推估每療程處置成本為 7,425 元，並以每人平均接受 5 次治療為敏感度分析，每療程處置成本為 12,375 元；此外，由於血漿置換術之進行，需同時輸入新鮮的冷凍血漿作為補充液，因此本報告假設每次補充 2 單位新鮮冷凍血漿，並以目前健保給付之新鮮冷凍血漿(健保代碼 93010C)輸血費每單位 300 點，推估 1 次血漿置換術所需之血液費用為 600 元，據此推估 3 次血漿置換所需之血液費用為 1,800 元，而 5 次血漿置換所需之血液費用為 3,000 元。由上述推估之處置費用及血液費用，推估當每人接受 3 次治療時，血漿置換術每療程總成本為 9,225 元，而當每人接受 5 次治療時，每療程總成本為 15,375 元。

## 3. 最低成本分析結果

本報告推估 MARS 每次治療成本為 145,523 元，當以「標準治療」為比較品時，執行 MARS 所增加之成本即為 MARS 的費用支出，因此，當每位病

人每療程接受 3 次治療時，增加的成本為 436,569 元，而當每位病人每療程接受 5 次治療時，增加的成本為 727,615 元。

另外，當比較品為「血漿置換術」時，MARS 每次治療之成本為 145,523 元、血漿置換術每次治療之成本為 3,075 元，兩者差異 142,448 元。當每位病人每療程接受 3 次治療時，MARS 每療程之成本為 436,569 元，血漿置換術每療程之成本為 9,225 元，兩者差異 427,344 元；而當每位病人每療程接受 5 次治療時，MARS 每療程之成本為 727,615 元，血漿置換術每療程之成本為 15,375 元，兩者差異 712,240 元(詳見下表 7)。

表7、MARS 與血漿置換術之最低成本分析

		MARS (A)	血漿置換術 (B)	成本差異 (A-B)
單次成本		145,523	3,075	142,448
療程費用	處置 3 次	436,569	9,225	427,344
	處置 5 次	727,615	15,375	712,240

註:細部資料涉及建議者機密，本報告不予呈現，相關資訊將另於健保署審議會議中呈現

## (五) 財務影響分析

依據 104 年第 1 次「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準專家諮詢會議」之會議記錄，與會專家建議之 MARS 給付適應症為：

1. 肝臟衰竭病患肝臟移植前的橋接治療：病人經傳統治療無法維持肝功能且於短期內有致死之虞 (MELD score>30, liver transplant list: status one)，經肝臟移植評估通過適合移植(且有捐贈者)。
2. 終止條款為治療一週內無明顯改善 (SOFA score 仍未能小於 11 分，或 MELD score 仍未能小於 25 分)，或一週內無法接受肝臟移植者，應考慮停止繼續本治療。

另依據 107 年度第 2 次「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準專家諮詢會議」之會議記錄，與會專家建議 MARS 用於「肝臟衰竭病患肝臟移植前之橋接治療」之適應症。

然而，本研究另於 107 年 9 月諮詢多名臨床專家意見，臨床專家表示基於醫學倫理，認為不需將給付條件設限在具有捐贈者之病患，並依其臨床使用經驗，建議將給付條件設限為「MELD score 大於 30 分並具肝腦病變之肝臟移植等候病患」。

基於健保專家會議之建議，以及本研究團隊諮詢專家意見之結果，本報告將依據上述 2 種建議給付條件，分別進行財務影響推估，結果如下。

情境一：MARS 適應症為肝臟衰竭病患肝臟移植前的橋接治療：病人經傳統治療無法維持肝功能且於短期內有致死之虞 (MELD score>30, liver transplant list: status one)，經肝臟移植評估通過適合移植(且有捐贈者)。

1. 臨床使用地位：以「標準治療」為比較品，MARS 之臨床使用地位為新增關係。
2. 使用人數推估：本研究先利用健保資料庫，統計 2013 年至 2017 年肝臟移植(醫令代碼 75020B)之病人數，並以複合成長率 2.1%，推估未來五年(2019 年至 2023 年)肝臟移植病人數為第一年 608 人至第五年 661 人；接續，參考器官移植登錄中心公布之「2006 年至 2010 年各醫院之器官勸募數及移植術後存活率統計」，依據其中 377 例肝臟勸募病例中有 29 人為疾病嚴重度 status one 之數據[79]，假設肝臟移植病人中符合給付條件的比例為 7.7%，據此預估未來五年符合 MARS 治療條件之病人數為第一年 47 人至第五年 51 人。
3. MARS 年度費用：依據專家意見，假設每位病人移植前平均接受 3 次 MARS 治療，推估平均每人 MARS 治療成本為 436,569 元；並依據上述推估之符合給付條件之病人數，預估未來五年之 MARS 治療年度費用為第一年約 2,050 萬元至第五年約 2,230 萬元。
4. 財務影響：由於比較品為「標準治療」，因此 MARS 納入健保給付後之財務影響為其新增之費用，即為第一年增加約 2,050 萬元至第五年增加約 2,230 萬元。

#### 5. 敏感度分析

由於比較品選擇、MARS 治療次數及 MARS 特殊耗材費用是否納入健保給付具有不確定性，因此本報告另進行以下敏感度分析：

- (1)比較品為「血漿置換術」時：以「血漿置換術」為比較品時，MARS 之臨床使用地位為取代關係，推估 MARS 納入健保給付後所取代的「血漿置換術」費用為第一年約 43 萬元至第五年約 47 萬元，推估對健保整體財務影

響為第一年增加約 2,010 萬元至第五年增加約 2,180 萬元。

- (2) MARS 治療次數為 5 次：由於臨床上某些病人可能會使用到 5 次，因此將給付次數增加至 5 次，預估之財務影響為第一年增加約 3,420 萬元至第五年增加約 3,710 萬元。
- (3) MARS 特殊耗材未納入健保給付：因 MARS 所使用之特殊耗材昂貴，若其未納入健保給付，預期財務影響將減少，預估為第一年增加約 360 萬元至第五年增加約 390 萬元。



表8、情境一之財務影響分析

		2019 年	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	推估說明		
基礎案例 分析	肝臟移植人數 (a)	608	621	634	648	661	以健保資料庫中肝臟移植 (75020B) 人數推估		
	status one 病人數(b)	47	48	49	50	51	依器官勸募數及移植術後存活率統計推估 status one 占 7.7% $b=a*7.7\%$		
	新情境 (MARS)	單次費用(c)	145,523	145,523	145,523	145,523	145,523	技術費用 13,403+藥品費用 12,120+MARS 套組 120,000	
		每人費用(d)	436,569	436,569	436,569	436,569	436,569	依據專家意見，假設每療程處置 3 次 $d=c*3$	
		合計費用(e)	20,518,743	20,955,312	21,391,881	21,828,450	22,265,019	$e=d*b$	
	財務影響 (f) (MARS vs. 標準治療)		20,518,743	20,955,312	21,391,881	21,828,450	22,265,019	$f=e$	
敏感度 分析	比較品為 血漿置換	原情境 (血漿置換)	合計費用(g)	433,575	442,800	452,025	461,250	470,475	$g=每次 3,075 元*3 次*b$
		財務影響 (h) (MARS vs. 血漿置換)		20,085,168	20,512,512	20,939,856	21,367,200	21,794,544	$h=e-g$
	共處置 5 次	財務影響 (i)	34,197,905	34,925,520	35,653,135	36,380,750	37,108,365	假設每療程處置 5 次 $i=c*5 次*b$	
	MARS 特材 未納入給付	財務影響 (j)	3,598,743	3,675,312	3,751,881	3,828,450	3,905,019	$j=(技術費用 13,403+藥品費用 12,120)*3 次*b$	

## 情境二：MARS 適應症為 MELD score 大於 30 分並具肝腦病變之肝臟移植等候病患<sup>44</sup>

1. 臨床使用地位：以「標準治療」為比較品，MARS 之臨床使用地位為新增關係。
2. 使用人數
  - (1) 肝臟移植等候人數推估：依據財團法人器官移植登錄中心所提供之 2015 至 2017 年逐月肝臟移植等候人數資料，肝臟移植等候人數每年約有 1,180 人至 1,230 人；據此，本報告以複合成長率 2.3%，推估未來五年(2019 年至 2023 年)肝臟移植等候人數為第一年 1,286 例至第五年 1,407 例。
  - (2) MELD score 大於 30 分並具肝腦病變之病人比例推估：依據器官移植登錄中心提供之肝臟移植等候病人中 MELD score 大於 30 分的病人數資料，每月平均約有 0.3%(範圍為 0%至 0.8%)的病人 MELD score 大於 30 分；而本報告為推估每年之 MELD score 大於 30 分的病人比例，因此保守將各月 MELD score 大於 30 分的人數加總，推估每年肝臟移植等候病人約有 4% 之 MELD score 大於 30 分；而在肝腦病變病人比例推估上，本報告利用 2013 年至 2017 年之健保資料庫，統計具有肝臟相關診斷(但排除慢性肝炎、肝臟膽囊相關癌症及肝硬化等診斷)的病人每年約有 4.3%至 4.4%具有肝腦病變診斷。但考量 MELD score 大於 30 分與肝腦病變具有高度相關，因此本報告依據上述資料，保守假設 MELD score 大於 30 分並具肝腦病變之病人比例為 4.4%。
  - (3) MARS 使用人數推估：依據上述推估之肝臟移植等候人數及 MELD score 大於 30 分並具肝腦病變之病人比例，推估未來五年符合 MARS 給付條件之病人數為第一年 57 人至第五年的 62 人。
3. MARS 年度費用：依據專家意見，假設每位病人移植前平均接受 3 次 MARS 治療，推估平均每人 MARS 治療成本為 436,569 元；並依據上述推估之符合條件之病人數，預估未來五年之 MARS 治療年度費用為第一年約 2,490 萬元至第五年約 2,710 萬元。

<sup>44</sup> 包含急性肝衰竭病人及慢性肝衰竭急性發作病人

4. 財務影響：因比較品為「標準治療」，因此 MARS 納入健保給付後之財務影響為其新增之費用，即為第一年增加約 2,490 萬元至第五年增加約 2,710 萬元。

#### 5. 敏感度分析

由於比較品選擇、MARS 治療次數及 MARS 特殊耗材費用是否納入健保給付具有不確定性，因此本報告另進行以下敏感度分析：

(1) 比較品為「血漿置換術」時：以「血漿置換術」為比較品時，MARS 之臨床使用地位為取代關係，推估 MARS 納入健保給付後所取代的「血漿置換術」費用為第一年約 53 萬元至第五年約 57 萬元，對健保整體財務影響為第一年增加約 2,440 萬元至第五年增加約 2,650 萬元。

(2) MARS 治療次數為 5 次：由於臨床上某些病人可能會使用到 5 次，因此將給付次數增加至 5 次，預估之財務影響為第一年增加約 4,150 萬元至第五年增加約 4,510 萬元。

(3) MARS 特殊耗材未納入健保給付：因 MARS 所使用之特殊耗材昂貴，若其未納入健保給付，預期財務影響將減少，預估為第一年增加約 440 萬元至第五年增加約 470 萬元。

表9、情境二之財務影響分析

		2019 年	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	推估說明		
基礎案例 分析	肝臟移植等候人數 (a)	1,286	1,316	1,346	1,376	1,407	依器官移植登錄中心所提供之 2015 至 2017 年各月肝臟移植等候人數資料推估		
	MELD score >30 分並具肝腦病變病人數(b)	57	58	60	61	62	依健保資料庫統計之具肝臟相關診斷(排除慢性肝炎、肝臟膽囊相關癌症及肝硬化等診斷)中具肝腦病變之比例 4.4%推估		
	新情境 (MARS)	單次費用(c)	145,523	145,523	145,523	145,523	145,523	技術費用 13,403+藥品費用 12,120+MARS 套組 120,000	
		每人費用(d)	436,569	436,569	436,569	436,569	436,569	依據專家意見，假設每療程處置 3 次 d=c*3	
		合計費用(e)	24,884,433	25,321,002	26,194,140	26,630,709	27,067,278	e=d*b	
財務影響 (f) (MARS vs. 標準治療)		24,884,433	25,321,002	26,194,140	26,630,709	27,067,278	f=e		
敏感度 分析	比較品為 血漿置換	原情境 (血漿置換)	合計費用(g)	525,825	535,050	553,500	562,725	571,950	g=每次 3,075 元*3 次*b
		財務影響 (h) (MARS vs. 血漿置換)		24,884,433	25,321,002	26,194,140	26,630,709	27,067,278	h=e-g
	共處置 5 次	財務影響 (i)	41,474,055	42,201,670	43,656,900	44,384,515	45,112,130	假設每療程處置 5 次 i=c*5 次*b	
	MARS 特材 未納入給付	財務影響 (j)	4,364,433	4,441,002	4,594,140	4,670,709	4,747,278	j=(技術費用 13,403+藥品費用 12,120)*3 次*b	

## 六、討論

本中心自五月份接獲健保署委託開始進行本案至十月份第一週完成本報告為止，實際可執行研究時間約五個月。執行研究的困難之處、研究限制與未來可以進行的研究方向概略陳述如下：

### (一) 執行研究的困難之處

執行研究期間，基於本組每個月僅能使用健保資料庫兩次，且資料庫缺乏各類臨床指標數據，在估算目標族群的可能人數時，我們耗費許多時間諮詢北區與東區的四家醫院、內外科、移植中心的六位臨床醫師與相關單位<sup>45</sup>，反覆修正估算策略，希望在無法取得全國性的臨床數據情況下，仍舊能夠提供相對穩健的數據分析結果，以供決策者參考。

### (二) 研究限制

#### 1. 療效部分

本案之相對療效實證資料蒐集過程，雖然以系統性文獻回顧方式進行，但是，仍有幾個面向可以改進：

#### (1) 搜尋資訊的來源

為廣泛搜尋所有可能的實證資料，本次所納入之大型電子資料庫已算完整，而且，也在 MARS 機器廠商之網頁搜尋相關資料。不過，對於其他可能的資訊來源，如紙本文獻、gray literature、醫學會年會或研討會報告等，已無暇再進行相關資料的搜尋步驟。

#### (2) 關鍵字的選擇

雖然我們已經使用 MeSH(Medical Subject Headings) term 進行檢索，不過，在關鍵字的選擇上，我們沒有多餘的時間針對可能的關鍵字組合進行反覆測試，以檢視其對搜尋結果造成的差異。

---

<sup>45</sup> 如財團法人器官捐贈移植登錄中心。

### (3) PICO 搜尋條件設定

基於有限時間，我們這次將目標族群訂於 18 歲以上之成年肝衰竭病人，未觸及孩童部分。而在文獻搜尋過程中我們發現，近三年發表的文獻較多屬於孩童使用體外肝臟支持系統的研究。

### (4) 文獻篩選步驟

進行文獻篩選步驟時，礙於有限人力，我們無法同時以兩位研究員對納入之文獻進行篩選結果的交叉比對；又為時間所迫，也無法由同一位研究員前後進行兩次文獻篩選步驟，並交叉比對結果，以期做到最好品質的文獻篩選步驟。

### (5) 品質評估

根據電子資料庫的搜尋結果我們瞭解到，2015 年至 2016 年間有四篇系統性文獻回顧發表，2016 年至 2017 年間歐美兩大醫學會以其系統性文獻回顧結果提出指引建議，他們皆已針對納入之文獻進行文獻品質評估步驟；而他們未納入之文獻則多屬於樣本數少之回溯性研究或世代研究。然為求全面呈現所有與本案相關的資訊，我們並未進一步以品質評估做為篩選文獻之條件。

## 2. 經濟部分

對於 MARS 的經濟評估，本研究進行了文獻回顧、最低成本分析及財務影響分析，以下為相關之研究限制：

### (1) 成本推估的驗證

對於建議者所提成本資料的驗證，本研究僅依專家意見，推估建議者所估算之人力成本在可接受範圍內，然在計價及不計價特材及藥品成本的推估上，因所涉品項眾多，礙於本研究執行時間有限，因此僅暫以建議者提供之資料進行成本推估。建議未來可再以相關特材或藥品的最新成本重新進

行成本推估。

## (2) 成本效益分析研究結果的差異

本報告自電子資料庫搜尋後，發現相關的經濟研究相當有限，且在研究對象的設定上也不相同，導致對 MARS 的成本效益未有相同的看法。目前搜尋到的 2 篇研究，其中 1 篇為比較 MARS 與標準治療用於慢性肝衰竭急性發作(AoCLF)病人成本效益，但該研究排除急性酒精濫用之考量肝臟移植病人，推估 MARS 每增加 1 個經健康生活品質校正生命年(Quality-adjusted life year, QALY)的成本為 43,040 歐元[33]；而另外 1 篇則是比較 MARS 與標準治療用於急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)病人的成本效益，但該研究將病人後續肝臟移植的機率與成本納入考量，推估 MARS 相較於標準治療可以節省成本 10,928 歐元以並增加 0.66 個 QALY，因此 MARS 的成本效益具有絕對的優勢[34]；然而，雖然目前之研究結果不一致，但仍可做為我國適應症條件設定之參考。

## (3) 財務影響推估的不確定性

因我國尚在討論 MARS 的給付條件，還未確定給付適應症範圍，因此本研究僅能依不同給付條件，進行不同情境的財務影響分析。此外，本研究僅計算 MARS 的治療費用，未將病人後續的肝臟移植的風險及成本納入考量，因此，建議後續的研究或許可將肝臟移植因素納入考量，若 MARS 可以降低病人後續肝臟移植的風險，預期可減少肝臟移植的費用，對健保的財務影響將減少。

## (三) 未來可以進行研究的方向

基於本次系統性文獻搜尋的結果我們瞭解到，未來可以執行研究的方向有二：

### 1. 評估是否可以利用事前或事後審查檢附資料進行本土研究

由已發表之文獻我們瞭解到，世界各國之作者依據其國內/院內肝衰竭病

人之病因、MARS 療法處置模式(每位病人的使用次數、每次執行的時間<sup>46</sup>)、病人等待肝臟時間長短<sup>47</sup>等背景而有不同的研究設計、研究目的。多元化的內容呈現出臨床應用 MARS 療法的可能情況，但是，也造成署方法策上的缺憾。亦即，在缺乏以我國肝衰竭病人為使用 MARS 療法的目標族群相關研究下，如若以數篇國外研究之統合分析結果做為評估依據，並未確認我國 ALF 與 AoCLF 病人與外國病人之流行病學是否有差異、我國病人使用 MARS 療法的效益與外國病人的效益差異，或有失之偏頗之虞。

據此，在考量本案是否給付之議題時，如果能同時考慮「建立病人登錄系統」，或者，要求各醫院於給付申請時，須檢附臨床數據，則未來將可以進行符合我國臨床現況之實證數據研究，強化決策之證據力。

## 2. 單獨針對孩童使用 MARS 療法之分析研究

本研究排除孩童適用者之相關文獻，未來或可進行此一方向之進一步探索。

---

<sup>46</sup> 單次使用 MARS 療法的時間雖然大部分文獻皆落在 8-12 小時之間，但是，也有像芬蘭此一國家，每次 MARS 療法的使用時間皆持續 22 小時，而該國之本土研究顯現 MARS 療法符合成本效益並准予給付。

<sup>47</sup> 歐美有些國家等待肝臟移植時間極短(約 16 小時)，使得病人在移植手術前接受的 MARS 療程次數僅有一次，也造成在評估 BTT 指標與存活時間表現上的困難。



## 七、結論

本研究在 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、國家圖書館《台灣期刊論文索引系統》與《台灣碩博士論文知識加值系統》、《AiritiLibrary 華藝線上圖書館》等國內外大型電子資料庫，綜合檢視與本案相關之各類研究，共搜尋到 964 筆資料。其中，有 44 篇文獻與本案研究主題相關，研究類型包含六篇系統性文獻回顧、12 篇隨機分派試驗以及 26 篇其他類型研究<sup>48</sup>。總結來說，26 篇其他類型研究結果顯示，接受 MARS 療法後，ALF 或 AoCLF 病人的存活比例約在四成至八成之間，而且，以 MARS 療法合併肝臟移植之效益最佳<sup>49</sup>。惟 1 篇隨機分派試驗研究卻顯示，MARS 之效益轉換至病人存活的表現上，與標準療法的表現未達統計顯著差異。這個粗略的文獻回顧結果亦大致說明目前歐美臨床指引、美國食品藥物管理局的使用建議與亞洲指引的建議出現歧異的理由。

值得注意的是，芬蘭基於其本國之臨床研究<sup>50</sup>(蒐集七年資料)以及成本效益分析(蒐集五年資料)結果，已給付 MARS 療法<sup>51</sup>。

在經濟研究結果方面，國外主要醫療科技評估機構如加拿大 CADTH、澳洲 MSAC 及英國 NICE 等，未針對 MARS 提出相關經濟評估報告。1 篇德

<sup>48</sup>其他類型研究包含回溯性研究與世代研究。其中，泰半屬於樣本數少於 30 人之小樣本研究。

<sup>49</sup>或者，某些病人無須接受移植肝臟功能即恢復。

<sup>50</sup>根據一篇[80]發表於 2011 年、針對芬蘭執行十年之 MARS 療法進行回顧的文獻我們瞭解到，自 2001 年至 2011 年間，芬蘭共執行超過 150 例 MARS 療法，主要用於 ALF 病人治療。MARS 療法的使用模式為：每次持續 22 小時，每天執行直到病人之肝臟狀況好轉、進行移植或肝臟狀況無恢復為止。本研究根據兩篇 2008[20]-2009[21]年間發表的芬蘭使用經驗結果，(兩篇結果如下)，將之與回溯性之對照組比較，顯示 MARS 療法可以顯著降低需要進行移植手術的比例(29% vs 57%；P=0.001)。而發表於 2010 年的成本效益研究[81]結果更顯示，與標準療法相比，MARS 療法可以減少醫療支出(因為接受 MARS 療法的 ALF 病人較少需要接受移植手術)。

(1) 一篇發表於 2008 年的研究，比較 113 位 ALF 病人與回溯性納入之 46 位接受標準療法之 ALF 病人，其 28 天與六個月存活率表現，兩組差異皆未達統計顯著(28 天：MARS 組 80% vs SMT 組 72%；六個月：75% vs 61%，P=0.07)。如果將病人分類為接受移植和未接受移植兩群體，僅未接受移植之群體中，兩組存活表現具統計顯著差異(接受移植群體：MARS 組 94% vs SMT 組 77%，P=0.06；未接受移植群體：MARS 組 66% vs SMT 組 40%，P=0.03)。這些病人接受 MARS 療法的次數(平均數)2.9 次(範圍 1-12 次)，每次平均使用時間為 15.2(±4.6)個小時。

(2) 一篇發表於 2009 年的研究，分析 37 位 ALF 病況嚴重需接受緊急移植手術病人，(MELD 中位數為 30[範圍 21-51]分)，探究在不同肝細胞壞死程度之下，MARS 療法對於延長等待移植手術時間的成效。研究結果顯示，病人肝細胞壞死的比例(中位數)為 80%(範圍 40%-100%)，進行 MARS 療程的六天(1-26)裡，執行 MARS 療法的次數(中位數)為 4(範圍 1-12)次；每次使用的時間(中位數)為 15(範圍 4-24)小時。其中，進行移植手術的病人，其存活 30 天與 1 年的存活比例分別為 97%與 92%。而接受 MARS 療法病人之等待時間，無法成為存活與否的預後指標。

<sup>51</sup>本報告透過 INAHTA 網絡發出 email 問卷獲知芬蘭給付 MARS 療法之適應症等細部資料，因考量問卷回覆內容為 INAHTA 會員組織間的內部共享資訊，本報告不在此公開。

國的研究指出，MARS 用於慢性肝衰竭急性發作的病人，雖可增加人的存活時間，但付出的成本較高，推估每增加 1 個 QALY 需增加 43,040 歐元的成本；而另 1 篇芬蘭的研究則是探討 MARS 用於急性肝衰竭病人的成本效益，並將病人後續肝臟移植的風險和成本納入考量，該研究顯示 MARS 治療可以增加病人的存活時間並節省費用支出，推估 MARS 相較於標準治療可增加 0.66 個 QALY 並節省 10,928 歐元的成本。

本研究所進行的最低成本分析假設病人每療程接受 3 至 5 次的治療，推估 MARS 相較於標準治療或血漿置換術，每療程高出約 40 萬至 70 萬元的成本。而在財務影響分析部分，本研究推估若 MARS 納入健保給付，每年使用人數約 50 至 60 人，當每人平均接受 3 次 MARS 治療時，對健保的財務影響每年增加約 2,000 萬元至 2,700 萬元，當每人平均接受 5 次 MARS 治療，財務影響則為每年增加約 3,400 至 4,500 萬元。

根據我們尋訪北區、東區等四家醫院、內外科與移植中心的六位醫師，我們瞭解到，各個醫院病人自確定移植到進行手術所需等待的時間在 3 天至兩週之間，為數寥寥之幾例使用 MARS 療法的醫療支出，皆以特別專案申請補助方式獲得。若兼顧病人與臨床醫師的需求並考量健保財務配置之妥適性，署方可以考慮以設定給付規範，並要求醫院申請給付時檢附相關指標數據，待三至五年後，再行評估 MARS 療法之整體效益，做為後續修改給付規範或取消給付之依據。

## 貳、參考文獻

1. William Bernal and Julia Wendon. Acute Liver Failure. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369(26): 2525-2534.
2. A guide to managing acute liver failure. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2016; 83(6): 453-462.
3. Shiv Kumar Sarin, Chandan Kumar Kedarisetty, Zaigham Abbas, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471.
4. Constantine J. Karvellas, Ram M. Subramanian. Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Critical Care Clinics* 2016; 32(3): 439-451.
5. 徐正義, 李秉衡. 體外肝臟支持系統和分子吸收再循環系統之演進與臨床運用. *腎臟與透析* 2008; 20(4): 207-211.
6. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(3): 351-363.
7. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (1).
8. Liver Support Systems. WIKIPEDIA. [https://en.wikipedia.org/wiki/Liver\\_support\\_systems](https://en.wikipedia.org/wiki/Liver_support_systems). Published 2018. Accessed June 20th, 2018.
9. Steven L. Flamm, Yu-Xiao Yang, Siddharth Singh, Yngve T. Falck-Ytter, AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2017; 152(3): 644-647.
10. Steven K. Herrine, Paul Moayyedi, Robert S. Brown Jr., Yngve T. Falck-Ytter. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Initial Testing and Management of Acute Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152(3): 648-664.
11. Liver EAftSot. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology* 2017; 66: 1047-1081.
12. William M Lee, Anne M Larson, Stravitz RT. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. *Hepatology* 2011; 1-22.
13. 中華醫學會感染病學分會肝衰竭與人工肝學組. 非生物型人工肝治療肝衰竭指南 (2016 年版). *中華臨床感染病雜誌* 2016; 9(2): 97-103.
14. Saliba F, Camus C, Durand F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(8): 522-531.
15. Still MD. MARS®: The new frontier in treating acute liver failure. *American Nurse*

Today.

<https://www.americannursetoday.com/mars-the-new-frontier-in-treating-acute-liver-failure/>. Published 2014. Accessed July 2nd, 2018.

16. A. Chiu and S. T. Fan. MARS in the Treatment of Liver Failure: Controversies and Evidence. *The International Journal of Artificial Organs* 2006; 29(7): 660-667.
17. Molecular Adsorbent Recirculating System. GAMBRO. <http://www.gambro.at/en/global/Therapies/Molecular-Adsorbent-Recirculating-Systems1/index-tab=contactTab.html>. Accessed July 2nd, 2018.
18. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver* 2002; 22(Suppl. 2): 20-25.
19. Valvira. FINLAND HEALTH. <http://www.finlandhealth.fi/-/valvira>. Accessed Oct. 03rd, 2018.
20. Kantola T, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008; 21(9): 857-866.
21. Koivusalo AM, Kantola T, Arola J, Höckerstedt K, Kairaluoma P, Isoniemi H. Is it possible to gain extra waiting time to liver transplantation in acute liver failure patients using albumin dialysis? *Ther Apher Dial* 2009; 13(5): 413-418.
22. National Horizon Scanning Unit Horizon scanning report - Molecular adsorbents recirculating system (MARS®): A haemo-dialysis and haemo-filtration device for acute liver failure. Adelaide Health Technology Assessment. [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/\\$File/MARS%20HS%20Report%20Final.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/58685F8B48CC9EE7CA2575AD0080F340/$File/MARS%20HS%20Report%20Final.pdf). Published 2006. Accessed Oct. 02nd, 2018.
23. Kurtovic J, Boyle M, Bihari D, Riordan SM. An Australian experience with the molecular adsorbents recirculating system (Mars). *Ther Apher Dial* 2006; 10(1): 2-6.
24. COFEPRIS - Medical Device and IVD Registration and Approval in Mexico. Mexican Ministry of Health. <https://www.gob.mx/cofepris>. Accessed Oct. 03rd, 2018.
25. Laura Esthela Cisneros-Garza, Ma. del Rosario Munoz-Ramirez, Linda Elsa Munoz-Espinoza, et al. The molecular adsorbent recirculating system as a liver support system. Summary of Mexican experience. *Annals of Hepatology* 2014; 13(2): 240-247.
26. 510(k) Premarket Notification - Molecular Adsorbent Recirculating System (K033262). U.S. Food & Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K033262>. Published 2005. Accessed June 29th, 2018.
27. Hanish Steven, Stein Deborah M., R.; SJ, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Effectively Replaces Hepatic Function in Severe Acute Liver Failure. *Annals of Surgery* 2017; 266(4): 677-684.

28. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46(6): 1853-1862.
29. Alexander Chiu, Lina Mun Yee Chan, Sheung Tat Fan. Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: the Hong Kong experience. *Liver International* 2006; 26: 695-702.
30. Li H., Chen H.S.-H., Nyberg S.L. Extracorporeal Liver Support and Liver Transplant for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Seminars in Liver Disease* 2016; 36(2): 153-160.
31. Shen Y, Wang Xu-Lin, Wang B, et al. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis. *Medicine* 2016; 95(3): e2506.
32. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(5): 382-390.
33. Hessel FP, Bramlage P, Wasem J, Mitzner SR. Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2010; 22(2): 213-220.
34. Kantola T, Maklin S, Koivusalo AM, et al. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World journal of gastroenterology* 2010; 16(18): 2227-2234.
35. Dialysis for acute hepatic failure. SWEDISH AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND ASSESSMENT OF SOCIAL SERVICES. <https://www.sbu.se/en/publications/sbu-assesses/dialysis-for-acute-hepatic-failure/>. Published 2000. Accessed Sep. 11th, 2018.
36. Extracorporeal support in liver failure (monitoring report). Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad). <https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure/areas-of-activity/optimum-health-care/extracorporeal-support-in-liver-failure>. Published 2004. Accessed Sep. 11th, 2018.
37. Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG316>. Published 2009. Accessed June 20, 2018.
38. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Crit Care Med* 2017; 45(10): 1616-1624.
39. Hans U. Gerth, Michele Pohlen, Gerold Thölking, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PLOS ONE* 2017; 12(4): e0175529.
40. 夏杰, 向德栋, 杨占宇, et al. 非生物人工肝联合肝移植治疗中晚期慢性重型肝炎. *中华传染病杂志* 2007; 7: 417-420.

41. 滕杰, 陈利明, 邹建洲, et al. 分子吸附再循环系统在肝移植前的应用. *中华器官移植杂志* 2007; 7: 439-440.
42. 杨毅军, 王立蓉, 张宁, 黄平, 仇毓东, 徐庆祥. MARS 人工肝在肝移植围手术期的应用. *江苏医药* 2005; 6: 465-466.
43. 阿永俊, 李立, 李晓延, et al. 人工肝支持系统在肝衰竭和肝脏移植中的临床应用研究. *中国普外基础与临床杂志* 2005; 5: 496-498.
44. 袁金忠, 叶启发, 明英姿, et al. 分子吸附再循环系统对肝移植术早期成功率的影响. *中华肝脏病杂志* 2005; 3: 175-178.
45. 郑树森, 徐晓, 李兰娟, et al. 人工肝支持系统联合肝移植治疗晚期重型肝炎的临床经验. *中华普通外科杂志* 2004; 9: 520-522.
46. 邢同海, 彭志海, 裘国强, 刘育健, 赵守业. 人工肝在肝移植围手术期的应用. *肝脏* 2003; 4: 9-12.
47. Zheng Zhen, Li X LZ, Ma X. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Ther Med* 2013; 6(4): 929-936.
48. Arjun Vaid, Chweich H, Ethan M. Balk, Bertrand L. Ja. Molecular Adsorbent Recirculating System as Artificial Support Therapy for Liver Failure: A Meta-Analysis. *ASAIO Journal* 2012; 58: 51-59.
49. B. M. Stutchfield, K. Simpson, S. J. Wigmore. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *British Journal of Surgery* 2011; 98: 623-631.
50. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(2): 217-222.
51. El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Cobaugh D, Koerfer R. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J* 2004; 50(4): 332-337.
52. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transplantation* 2003; 9(3): 290-297.
53. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57(3): 1153-1162.
54. Xiao Xu, Xiaoli Liu, Qi Ling, et al. Artificial Liver Support System Combined with Liver Transplantation in the Treatment of Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *PLOS ONE* 2013; 8(3): e58738.
55. Qi Ling, Xiao Xu, Qiang Wei, et al. Downgrading MELD Improves the Outcomes after Liver Transplantation in Patients with Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure. *PLOS ONE* 2012; 7(1): e30322.

56. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006; 10(4): R108.
57. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver transplantation* 2004; 10(9): 1109-1119.
58. Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36(4Pt 1): 949-958.
59. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver transplantation* 2000; 6(3): 277-286.
60. Olin P, Hausken J, Foss A, Karlsten TH, Melum E, Haugaa H. Continuous molecular adsorbent recirculating system treatment in 69 patients listed for liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(9): 1127-1134.
61. Donati G, La Manna G, Cianciolo G, et al. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif Organs* 2014; 38(2): 125-134.
62. Novelli G, Rossi M, Ferretti G, et al. Predictive criteria for the outcome of patients with acute liver failure treated with the albumin dialysis molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher Dial* 2009; 13(5): 404-412.
63. Novelli G, Rossi M, Pugliese F, et al. Molecular adsorbents recirculating system treatment in acute-on-chronic hepatitis patients on the transplant waiting list improves model for end-stage liver disease scores. *Transplant Proc* 2007; 39(6): 1864-1867.
64. Koivusalo AM, Vakkuri A, Höckerstedt K, Isoniemi H. Experience of Mars therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency. *Transplant Proc* 2005; 37(8): 3315-3317.
65. Novelli G, Rossi M, Pretagostini M, et al. One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS. *Transplant Proc* 2005; 37(6): 2557-2559.
66. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, et al. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 2002; 22(Suppl. 2): 43-47.
67. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, et al. Liver transplantation avoided in patients with fulminant hepatic failure who received albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system while on the waiting list: impact of the duration of therapy. *Ther Apher Dial* 2009; 13(6): 549-555.
68. Novelli G, Annesini MC, Morabito V, et al. Cytokine level modifications: molecular adsorbent recirculating system versus standard medical therapy. *Transplant Proc* 2009; 41(4): 1243-1248.
69. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive*

- Care Med* 2006; 32(11): 1817-1825.
70. Doria C, Mandalá L, Scott VL, Gruttadauria S, Marino IR. Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2006; 51(1): 47-53.
71. Di Campli C SM, Gaspari R, Merra G, Zileri Dal Verme L, Zocco MA, Piscaglia AC, Di Gioacchino G, Novi M, Santoliquido A, Flore R, Tondi P, Proietti R, Gasbarrini G, Pola P, Gasbarrini A. Catholic university experience with molecular adsorbent recycling system in patients with severe liver failure. *Transplant Proc* 2005; 37(6): 2547-2550.
72. Lee KH, Lee MK, Sutedja DS, Lim SG. Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialysis following drug-induced liver failure. *Liver Int* 2005; 25(5): 973-977.
73. Ding YT, Xu QX, Qiu YD, Yang YJ. Molecular adsorbent recycling system in treating patients with acute liver failure: a bridge to liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3(4): 508-510.
74. Wilmer A, Nevens F, Evenepoel P, Hermans G, Fevery J. The Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure: clinical results at the K.U. Leuven. *Liver* 2002; 22(Suppl 2): 52-55.
75. Adriana Parrella JH, Linday Mundy. Molecular adsorbents recirculating system: Artificial liver support device for acute liver failure. In: Assessment AHT, ed. Australia and New Zeland Horizon Scanning Network; 2005.
76. Hessel FP, Mitzner SR, Rief J, Guellstorff B, Steiner S, Wasem J. Economic evaluation and 1-year survival analysis of MARS in patients with alcoholic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2003; 23 Suppl 3: 66-72.
77. Excellence NifHaC. Interventional procedure overview of extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure. In. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
78. 丁昇文, 李宗諺, 姜至剛, 吳寬墩. 血漿置換術與雙重過濾血漿分離術的臨床應用. *腎臟與透析* 2006; 18(3): 132-136.
79. 財團法人器官移植登錄中心. 2006年至2010年各醫院之器官勸募數及移植術後存活率  
<https://www.torsc.org.tw/FileUploads/docatt/79d1033b-43bc-4cd1-5fc2-891bba32b8a5.pdf>. Accessed October 2, 2018.
80. Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, Isoniemi H. Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, 10 years of MARS experience from Finland. *Scand J Surg* 2011; 100(1): 8-13.
81. Taru Kantola, Suvi Mäklin, Anna-Maria Koivusalo, et al. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2010; 16(18): 2227-2234.



## 參、附件

### 附錄一、全球各 HTA 組織網址

1. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)  
<http://www.inahta.org>
2. Health Technology Assessment International (HTAi)  
<http://www.htai.org>
3. European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)  
<https://www.eunetha.eu/>
4. WHO HEN  
<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen/search-hen>
5. US AHRQ  
<http://www.ahrq.gov>
6. 加拿大 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)  
<https://www.cadth.ca/>
7. 英國 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)  
<https://www.nice.org.uk/>
8. 法國 French National Authority for Health (HAS)  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5443/english?cid=c\\_5443](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5443/english?cid=c_5443)
9. 德國 Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)  
<https://www.iqwig.de/index.2.en.html>
10. 丹麥 Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA)  
<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>
11. 瑞典 Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)  
<http://www.sbu.se/en/>
12. 荷蘭 Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad)  
<http://www.gezondheidsraad.nl/en>
13. 比利時 Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)  
<https://kce.fgov.be/>
14. 奧地利 Health Technology Assessment at ITA (iTA)  
<http://www.oeaw.ac.at/ita/hta/>
15. 澳洲 Medical Services Advisory Committee (MSAC)  
<http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/about-msac>
16. 紐西蘭 New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)  
<http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/>
17. 南韓 Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA)  
[http://www.hira.or.kr/cms/rb/rbb\\_english/index.html](http://www.hira.or.kr/cms/rb/rbb_english/index.html)

18. 南韓 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)  
[http://neca.re.kr/eng/publication/report\\_list.jsp?boardNo=EE](http://neca.re.kr/eng/publication/report_list.jsp?boardNo=EE)
19. 馬來西亞 Malaysian Health Technology Assessment (MaHTAS)  
<http://medicaldev.moh.gov.my/v2/>
20. 泰國 Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)  
<http://www.hitap.net/en>

附錄二、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2018	20180921	#1 liver transplantation	4688
		#2 hepatic transplantation	1177
		#3 #1 or #2	4843
		#4 molecular adsorbents recirculating system	17
		#5 MARS	765
		#6 #4 or #5	765
		#7 #3 and #6	34
PubMed 1950-2018	20180921	((("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields]) OR ("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields] OR ("hepatic"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hepatic transplantation"[All Fields])) AND ((molecular[All Fields] AND adsorbents[All Fields] AND recirculating[All Fields] AND system[All Fields]) OR ("mars"[MeSH Terms] OR "mars"[All Fields])) AND ("loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]))	170
		((("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields]) OR ("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields] OR ("hepatic"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hepatic transplantation"[All Fields])) AND ((molecular[All Fields] AND adsorbents[All Fields] AND recirculating[All Fields] AND system[All Fields]) OR ("mars"[MeSH Terms] OR "mars"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]))	6
EMBASE 1950-2018	20180921	'liver transplantation' AND 'artificial liver' AND [humans]/lim AND [english]/lim	556
		'liver transplantation' AND 'artificial liver' AND	62



### 附錄三、電子資料庫搜尋總結

研究類型	總結
以英文發表者	
2016 年之前發表之文獻	
系統性文獻回顧類	納入之六篇系統性文獻回顧，有三篇進行 BTT(bridge to transplant)數據分析，而這些 BTT 數據內包含接受 MARS 治療者有兩篇。惟此兩篇研究所納入之接受 MARS 治療受試者僅占總分析人數之 7%，無法參採其分析結果。
	總結來說，系統性文獻回顧類研究中，並無穩健之 BTT 分析結果可以參考。安全性分析部分，大致而言，MARS 系統與標準療法的表現沒有顯著差異。
隨機分派試驗類	納入之 12 篇隨機分派試驗文獻中，包含四篇探討 ALF 病人、八篇探討 AoCLF 病人。其中，有兩篇發表於 2013 年之大型隨機分派試驗(FULMAR study [ALF 病人] & RELIEF study[AoCLF 病人])屬於多國多中心之臨床試驗。試驗之受試者人數介於 12 至 189 人間，年齡在 20-80 歲間，最常追蹤時間達五年。受試者病因多樣化、納入條件也各不相同。其中有兩篇大型研究探討 MARS 系統在 BTT 的表現。
	總結來說，隨機分派試驗類研究中，我們自 FULMAR 試驗瞭解到，MARS 組有較多 ALF 受試者得以接受移植手術(73.6% vs. 55.1%；P=0.04)，惟六個月的存活比例分析，與標準療法組的表現不具統計顯著差異。
其他類型研究	共納入回溯性研究與世代研究 16 篇，樣本數介於 7 人至 116 人間，樣本數少於 30 人者占一半，且都發表於 2009 年之前；樣本數較多(64 人 & 69 人)之文獻有兩篇，分別發表於 2013 及 2015 年。這些文獻中，有 13 篇分析存活狀況，七篇分析 BTT 數據。
	總結來說，其他類型研究的結果大致顯示，使用 MARS 療法後，病人的存活比例約在四成至八成之間，而且，以 MARS 療法合併肝臟移植處置之效益為最佳。
2016 年之後發表之文獻	
其他類型研究	共有三篇發表於 2016 年之後的回溯性研究被納入，包含兩篇探討 ALF 病人、一篇探討 AoCLF 病人；一篇為美國 ALF 病人(27 人)之使用分析，兩篇為德國病人(ALF 73 人、AoCLF 101 人)之使用分析。
	兩篇德國研究顯示，MARS 可以降低多重器官衰竭之 AoCLF 病人的短期(14 天)死亡率(9.5% vs. 50.0%；P=0.004)，在 ALF 病人方面，則無此項效益惟降低膽紅素指標。
	一篇美國研究顯示，13/27 位接受 MARS 療法以期過渡至移植的病人中，有 9 人獲得肝臟進行移植，7 人存

研究類型	總結
	活且具有良好肝腎功能。接受 MARS 療法後，進行移植病人的存活比例較未進行移植者為高(P<0.001)。
以中文發表者	
其他類型研究	<p>納入七篇以簡體中文發表之回溯性研究中，完全探討 MARS 療法者僅三篇，樣本數分別為 7、14 與 50 人，病因種類不一而同。排除沒有探討 MARS 療法與移植或死亡率等關係之一篇文獻。</p> <p>總結來說，兩篇簡體中文文獻共納入 64 位病人，每週接受 MARS 療法約 1-4 次，最終共有 8 例毋須接受移植並出院、48 例安全過渡至移植手術、8 例移植前死亡。其中，34 例有評估移植術後存活情況者，共有 6 例死亡。</p> <p>一篇於 2011 年由林等人在台灣消化系醫學會年會發表的摘要顯示，31 位因 ALF 等待移植的病人接受 MARS 療法。這些病人每週進行 2-3 次 MARS 療法，平均每位接受 2.8 次。進行治療前，這些病人的平均 MELD 分數為 31.9±1.1(範圍 22-47)分，近八成病人在第一次治療後 MELD 分數旋即下降，平均降低 3.4±0.9 分。若完成整個 MARS 療程，則 MELD 計分改善情況達統計顯著差異(由 31.4±1.1 至 28.6±1.2 分；P=0.003)。接受三次(含)以上療程者較接受兩次(含)以下者，MELD 分數下降更明顯，惟兩者差異未達統計顯著。如果病人接受 MARS 療法後病況改善毋須進行移植，則追蹤三個月後，其 MELD 分數比治療前降低更多(由 26.7±2.1 至 9.8±1.2 分；P&lt;0.001)。</p>

附錄四、經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2018/6/28	(molecular[All Fields] AND adsorbent[All Fields] AND recirculating[All Fields] AND system[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	13
Cochrane Library	2018/6/28	Molecular adsorbent recirculating system and cost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2