

贊飛得注射劑 2g/ 0.5g (Zavicefta)

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	Zavicefta 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion	成分	ceftazidime 2g/ avibactam 0.5g
建議者	輝瑞大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	輝瑞大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	乾粉注射劑；每小瓶含 ceftazidime 2 克及 avibactam 0.5 克		
主管機關許可適應症	<p>Zavicefta 適用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)所引起的下列感染：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 複雜性腹腔內感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI) ● 複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection, cUTI)，包括腎盂腎炎(pyelonephritis) ● 院內感染型肺炎(Hospital-acquired pneumonia, HAP)，包括呼吸器相關肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP) <p>應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑。</p>		
建議健保給付之適應症內容	<p>Zavicefta 適用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)所引起的下列感染：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 複雜性腹腔內感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI) ● 複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection, cUTI)，包括腎盂腎炎(pyelonephritis) ● 院內感染型肺炎(Hospital-acquired pneumonia, HAP)，包括呼吸器相關肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP) <p>應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑。</p>		
建議健保給付條件	<p><input type="checkbox"/> 無</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 有，限用於符合下列條件之一的成年病人懷疑或證實為對 <u>Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)所引起的下列感染，且經感染症專科醫師會診確認需使用者：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> (1) <u>複雜性腹腔內感染</u> (2) <u>複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)</u> (3) <u>院內感染型肺炎(包括呼吸器相關肺炎)</u> 		

建議療程	對於 18 歲（含）以上且肌酸酐清除率（CrCL） ≥ 51 mL/min 病人，建議劑量為每 8 小時一次，以 2 小時的時間靜脈輸注 2.5 克（ceftazidime 2 克/avibactam 0.5 克）。針對複雜性腹腔內感染，應與 metronidazole 併用，治療持續時間為 5 至 14 天；針對複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎，治療持續時間為 5 至 14 天，此治療時間可能包括靜脈輸注 Zavicefta 加上隨後的適當口服治療；針對院內感染型肺炎，包括呼吸器相關肺炎，治療持續時間為 7 至 14 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：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，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，考量我國許可適應症、與本案藥品具相似抗菌範圍（extended spectrum β -lactamase [ESBL] 菌種和/或 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase [KPC] 菌種）、且與本案藥品有執行直接比較臨床試驗之藥品，針對 ESBL 菌種引起之複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染、院內感染型肺炎，主要療效參考品為 meropenem，次要的療效參考品為 doripenem、imipenem、ertapenem；針對 KPC 菌種引起之複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染、院內感染型肺炎，主要療效參考品為 tigecycline 與 colistin。另外，臨床上的重要參考品為在抗生素感受性測試中顯示具有活性對抗感染的抗生素。

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）：針對複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染與院內感染型肺炎，在臨床試驗中療效指標如臨床治癒與微生物清除方面，結果顯示本品不劣於 carbapenem 類藥品（包括 meropenem 與 doripenem），惟在複雜性腹腔內感染部分，本品須與 metronidazole 併用。

1. 複雜性腹腔內感染

RECLAIM 1&2 為隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣性設計的第三期臨床試驗，結果顯示於治癒檢測（隨機分派後 28 至 35 天）時的臨床治癒比例，在三個主要分析族群中，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組均不劣於

meropenem 組。mMITT 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 81.6%與 85.1% (組間差異-3.5%, 95% CI -8.64 至 1.58)、MITT 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 82.5%與 84.9%(組間差異-2.4%, 95% CI -6.90 至 2.10)、CE 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 91.7%與 82.5%(組間差異-0.8%, 95% CI -4.61 至 2.89), 組間差異的 95%信賴區間下限均高於不劣性臨界值-10%(90% power)或-12.5%(95% power)。

RECLAIM 3 是另一隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣性設計且執行於亞洲族群的第三期臨床試驗, 結果顯示 CE 族群於治癒檢測 (隨機分派後 28 至 35 天) 時的臨床治癒比例, ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組不劣於 meropenem 組, 分別為 93.8%與 94.0%, 組間差異為-0.2% (95% CI -5.53 至 4.97), 其 95%信賴區間下限高於不劣性臨界值-12.5%。

2. 複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)

RECAPTURE 1&2 為隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣性設計的第三期臨床試驗, 結果顯示 ceftazidime/avibactam 不論是在 FDA 共同療效指標或是在 EMA 療效指標, 均不劣於 doripenem。針對 FDA 的共同療效指標, ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組於第 5 天訪視時病人自述症狀解決的比例分別為 70.2%與 66.2%, 組間差異 4.0% (95% CI -2.39 至 10.42)、於 TOC 時同時有症狀解決與微生物清除的病人比例分別為 71.2%與 64.5%, 組間差異 6.7% (95% CI 0.30 至 13.12), 其 95%信賴區間下限高於 FDA 規定之不劣性臨界值-10.0%; 針對 EMA 療效指標, ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組於 TOC 時微生物反應屬於良好的病人比例分別為 77.4%與 71.0%, 組間差異 6.4% (95% CI 0.33 至 12.36), 其 95%信賴區間下限高於 EMA 規定之不劣性臨界值-12.5%。

REPRISE 為另一項第三期、隨機分派、開放性、活性藥品對照試驗, 針對由 ceftazidime-resistant 腸道菌與綠膿桿菌引起的複雜性泌尿道感染或複雜性腹腔內感染病人 (泌尿道感染病人佔 92%), 比較使用 ceftazidime/avibactam 與最佳可使用治療 (meropenem、imipenem、doripenem、colistin、tigecycline) 的相對療效與安全性。REPRISE 試驗結果顯示, mMITT 族群中, 治癒檢測 (接受最後一劑試驗藥品後 7 至 10 天) 時的臨床治癒比例, ceftazidime/avibactam 組與最佳可使用治療組分別為 91% (95% CI 85.6 至 94.7) 與 91% (95% CI 85.9 至 95.0), 數值上近似但未進行組間差異的統計分析。

3. 院內感染型肺炎 (包括呼吸器相關肺炎)

REPROVE 為一項隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣性設計的第三期臨床試驗, 結果顯示於治癒檢測 (隨機分派後 21 至 25 天) 時的臨床治癒比例, 在兩個主要分析族群中, ceftazidime/avibactam 組之結果均不劣於 meropenem 組。cMITT 族群中, ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組的臨床治癒比例各為 68.8%與 73.0%, 組間差異-4.2% (95% CI -10.8 至 2.5); 在 CE 族群, ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組的臨床治癒比例分別為 77.4%與 78.1%, 組間差異-0.7% (95% CI

-7.9 至 6.4)，組間差異的 95%信賴區間下限高於不劣性臨界值-12.5%。

四、醫療倫理：本研究雖無相關系統性收集之醫療倫理資訊可供參考，但本報告在諮詢相關臨床專家表示，抗生素抗藥性問題為全球重大公共衛生安全議題之一，新的抗生素增加醫師於臨床上抗生素選擇的多樣性是緩解抗生素抗藥性壓力的方法之一。基於本案藥品有對抗 ESBL 菌種的能力但沒有對抗厭氧菌的效果，針對 ESBL 菌種引起病人感染時，本案藥品可減少使用後線的 carbapenem 類抗生素，同時對腸道正常菌落影響可能較小，減少過度使用 carbapenem 類抗生素所造成的單一選擇性壓力 (carbapenem-sparing)。另外，本案藥品有對抗 KPC 菌種的能力，可提供臨床上除 tigecycline 與 colistin 外另一治療選項。

五、成本效益

1. 建議者針對本案遞送 3 份國內藥物經濟學研究，分別針對 cIAI、cUTI 及 HAP(含 VAP) 3 項適應症進行研究分析。建議者採用義大利開發的病人層級分析模型，相關參數推估主要來自臨床試驗、相關研究及國內健康保險研究資料庫分析及既有統計資料等；在成本效益分析結果上，於 cIAI 的部分，相較於 meropenem，以本品併用 metronidazole 做為第一線用藥的 ICER 為 1,488,205 元/QALY；於 cUTI 的部分，相較於 colistin 併用高劑量 carbapenem，以本品做為第二線用藥的 ICER 為 681,146 元/QALY；於 HAP(含 VAP)的部分，相較於 meropenem，以本品做為第一線用藥的 ICER 為 1,339,094 元/QALY。
2. 本報告認為建議者所提供之研究報告主題與研究設計均合宜，研究架構堪稱完整，模型中所採用的假設與參數多有詳細說明並提供參考文獻來源，且使用個別病人層級模擬模型有助於瞭解本品在我國健保觀點下的成本效用。然而，建議者未提供可供驗證之電子檔，且未針對比較品的選擇與排除理由提供清楚合理之說明，以及未針對部分引用國外研究之參數提供反映本土國情之合理說明。

六、財務衝擊

1. 建議者以健保資料庫分析、相關研究及專家意見等，預估在本品納入給付後，未來五年使用人次分別為於 cIAI 為第 1 年約 80 人次至第 5 年約 590 人次、於 cUTI 為第 1 年約 120 人次至第 5 年約 480 人次、於 HAP(含 VAP)為第 1 年約 100 人次至第 5 年約 600 人次，本品年度藥費分別為於 cIAI 為第 1 年約 700 萬元至第 5 年約 5,300 萬元、於 cUTI 為第 1 年約 950 萬元至第 5 年約 3,700 萬元、於 HAP/VAP 為第 1 年約 1,100 萬元至第 5 年約 6,800 萬元，在扣除目前已給付藥品被取代的藥費後，本案對健保整體財務影響為第 1 年增加約 2,300 萬元至第 5 年增加約 1 億 3,000 萬元。
2. 本報告認為建議者之分析架構清楚且說明完整，參數推估皆有提出說明與引述出處，然仍具有不確定性，由於感染症會因地區及醫院不同而造成不同抗藥性菌種分布，且醫師的臨床判斷與用藥選擇均會影響本品對既有治療組合的取代情形。此外，本報告所諮詢之臨床醫師表示 colistin 抗藥性增加可能會提高本品

市占率，在此情境下，本案財務影響將須上修。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5	參考品 6
商品名*	Zavicefta®	Mepem®	Finibax®	Tienam®	Invanz®	Tyagacil®	Colimycin®
主成分/含量	ceftazidime 2 g/ avibactam 0.5 g	meropenem 250 mg、500 mg	doripenem 250 mg	imipenem/cilastatin 250 mg、500 mg	ertapenem 1 g	tigecycline 50 mg	colistin 200 萬 單位(66.8mg)
劑型/包裝	乾粉注射劑	乾粉注射劑	乾粉注射劑	乾粉注射劑	凍晶注射劑	凍晶注射劑	乾粉注射劑
WHO/ATC 碼	J01DD52	J01DH02	J01DH04	J01DH51	J01DH03	J01AA12	J01XB01
主管機關許可適應症	Zavicefta 適用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)所引起的下列感染： <ul style="list-style-type: none"> ● 複雜性腹腔內感染 ● 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎 ● 院內感染型肺炎，包括呼吸器相關肺 	對 meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症	對 doripenem hydrate 具感受性之菌種的複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染	對 imipenem 具有感受性之格蘭氏陰性菌、陽性菌感染症	適用於治療病患由具感受性之微生物所引起的中度至重度感染，而且適用於下列感染在尚未鑑定出病原菌之前按經驗的治療處理： 1.複雜的腹腔內感染 2.複雜的皮膚和皮膚組織感染 3.感染性肺炎 (community	對 tigecycline 具有感受性之細菌所引起之複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染症及社區感染性肺炎	限用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染

	<p>炎</p> <p>應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑</p>				<p>acquired pneumonia)</p> <p>4.複雜的尿道感染，包括腎盂腎炎</p> <p>5.急性骨盆感染，包括產後子宮內膜炎、敗血性流產和手術後婦科感染</p>		
健保給付條件	擬訂中	<p>1.經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性，而對 carbapenem 具有感受性</p> <p>2.經細菌培養，發現有意義之致病菌對 carbapenem 及其他抗微生物製劑具有感受性，但病患對其他抗微生物製劑過敏無其他藥物可供選用時</p> <p>3.臨床上為嚴重之細菌感染，且經其</p>	<p>1.經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對 carbapenem 具有感受性之複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染</p> <p>2.臨床上為嚴重之複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染，且經其他廣效性的非第</p>	<p>1.經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性，而對 carbapenem 具有感受性</p> <p>2.經細菌培養，發現有意義之致病菌對 carbapenem 及其他抗微生物製劑具有感受性，但病患對其他抗微生物製劑過敏無其他藥物可供選用時</p> <p>3.臨床上為嚴重之細菌感染，且經其</p>	<p>1.臨床上為中、重度細菌感染，且經其他抗微生物製劑治療仍無法控制病情者，但限用於：</p> <p>(1)複雜的腹腔內感染</p> <p>(2)感染性肺炎</p> <p>(3)急性骨盆感染</p> <p>2.經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者</p>	<p>1.限下列條件之一使用：</p> <p>(1)經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對 tigecycline 具有感受性之複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症使用</p> <p>(2)其他經感染症專科醫師會診，認定需使用之下列感染症：複雜性皮</p>	<p>限經感染症專科醫師會診，確定使用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染</p>

		他廣效性的非第一線抗微生物製劑治療仍無法控制病情者 4.經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者	一線抗微生物製劑治療仍無法控制病情者 3.經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者	他廣效性的非第一線抗微生物製劑治療仍無法控制病情者 4.經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者		膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染、社區感染性肺炎 2.申報費用時需檢附會診紀錄或相關之病歷資料	
健保給付價	擬訂中	250 mg: 312 元 500 mg: 317 元	325 元	250 mg: 197 元 500 mg: 332 元	691 元	1,526 元	314 元
仿單建議劑量與用法 [†]	每 8 小時 1 次，靜脈輸注 2.5 g (ceftazidime 2 g/avibactam 0.5 g)	每天靜脈點滴注射 0.5 至 1 g，分 2 至 3 次投與；對於嚴重患者或難治性感染患者，每天劑量可增至 2 g	每 8 小時 1 次，點滴靜注 500 mg	對大多數感染，每天 1 至 2 g 分 3 至 4 次靜脈滴注；對感受性較差之病菌所引起之感染，靜脈滴注之每日總劑量可增至 4 g 或 50 mg/kg，以選取較低劑量為原則	每天 1 次，每次 1g；可採取靜脈輸注或肌肉注射	每 12 小時靜脈輸注 1 次，首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg	每天每公斤 2.5 至 5 mg，可以分 2 至 4 次肌肉注射也可以分 2 次直接間歇靜脈注射或靜脈點滴輸注注射
療程	cIAI: 5 至 14 天，應與 metronidazole 併用 cUTI: 5 至 14 天，包含靜脈輸注 Zavicefta 加	以 14 天為原則	cIAI: 5 至 14 天 cUTI: 10 天 療程包括轉換至口服治療的時	仿單未刊載此資訊，由主治醫師決定，主要依據感染的體徵與症狀	3 至 14 天，依感染型態和病原菌而有不同，如病人的症狀獲得改善，可改用	cIAI: 5 至 14 天 社區感染性肺炎: 7 至 14 天	仿單未刊載此資訊，由主治醫師決定，主要依據感染的

	上適當口服治療 HAP/VAP: 7 至 14 天		間，注射療程必須至少 3 天以上，若 cUTI 併發菌血症則療程可延長至 14 天		適當的口服抗生素		體徵與症狀
每療程 花費	擬訂中	以每日使用 0.5 至 2 g 進行計算，每日藥費約 317 元至 2,496 元	以每日使用 1.5 g 進行計算，每日藥費約 1,950 元	以每日使用 1 至 4g 進行計算，每日藥費約 664 元至 3,152 元	以每日使用 1 g 進行計算，每日藥費約 691 元	以每日使用 100mg 進行計算，每日藥費約 3,052 元	假設體重 65 公斤成人，每日使用 163 至 325mg 進行計算，每日藥費約 942 元至 1,570 元
參考品建議理由 (請打勾"✓")							
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓	✓				
具間接比較 (indirect comparison)							
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品							
目前臨床治療指引建議的首選							
其他考量因素，請說明：		✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種及臨床	✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種及臨床	✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種及臨床	✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種及臨床	✓ (抗菌範圍涵蓋 KPC 菌種及臨床	✓ (抗菌範圍涵 蓋 KPC 菌種

醫師意見)

醫師意見)

醫師意見)

醫師意見)

醫師意見)

及臨床醫師意見)

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。

縮寫：ESBL, extended-spectrum β -lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase。

*主要以研發廠牌為例，colistin 以健保價格較高者為例。

†所有藥品用於腎功能不全病人時，皆須另依仿單建議方式調整劑量，請詳見各藥品仿單。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 108 年 12 月 3 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	於民國 108 年 12 月 3 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	於民國 108 年 12 月 3 日止，僅查獲 NICE 於 106 年 11 月公告之 1 份證據回顧 (evidence review)，未有相關給付建議。

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。

【贊飛得注射劑 2g/ 0.5g】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 12 月 29 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

本案藥品申請納入健保給付的適應症範圍主要有三項，如：(一)複雜性腹腔內感染、(二)複雜性泌尿道感染及(三)院內感染型肺炎（hospital-acquired pneumonia, HAP）/呼吸器相關肺炎（ventilator-associated pneumonia, VAP），因此，本報告將依此三項適應症分別進行摘要整理及評估。

（一）複雜性腹腔內感染（complicated intra-abdominal infection, cIAI）

腹腔內感染是骨盆入口和橫膈膜之間的空腔發生感染，通常因腸胃道發炎或破壞引起，一般可依感染程度分為非複雜性與複雜性腹腔內感染。複雜性腹腔內感染指的是除中空臟器感染外，還延伸到原本無菌的腹部區域如腹膜腔、腸繫膜、腹膜後腔、腹壁。複雜性腹腔內感染病人的表徵包括次發性腹膜炎（secondary peritonitis）、單處或多處腹腔內膿腫及腹腔內組織炎（phlegmon）[1]。

腹腔內感染的致病菌與病人是否暴露於醫療照護有關。社區感染型腹腔內感染（community-acquired IAI, CA-IAI）的致病菌多為混合的腸內菌：主要的格蘭氏陰性菌為大腸桿菌（*Escherichia coli*），較少見的包括克雷伯氏菌屬（*Klebsiella*

spp.) 或綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)；屬格蘭氏陽性球菌的咽峽炎鏈球菌 (*Streptococcus milleri*) 經常被發現；腸球菌較少出現於此類病人；腸內厭氧菌如擬桿菌屬 (*Bacteroides* spp.) 的脆弱類桿菌 (*Bacteroides fragilis*) 也很常見。醫療照護相關/醫院感染型腹腔內感染 (healthcare-associated/hospital-acquired IAI, HA-IAI) 的致病菌變化相當大，葡萄球菌 (staphylococci) 也偶有出現；大腸桿菌的發生率有一定程度的下降，然而綠膿桿菌、不動桿菌屬 (*Acinetobacter* spp.) 及其他腸道菌 (Enterobacteriaceae) 如腸桿菌屬 (*Enterobacter* spp.) 的發生率上升；屬格蘭氏陽性菌的腸球菌屬 (*Enterococcus* spp.) 較常出現，特別是在手術後；非細菌致病原的黴菌如白色念珠菌屬 (*Candida* spp.) 較容易出現，尤其先前接受廣效抗生素治療的病人[2]。

在特定地理區域，腹腔內感染的致病菌尤其是腸道菌對抗生素的感受性 (susceptibility) 有所改變。在全球，大腸桿菌對 ampicillin-sulbactam 與 fluoroquinolones 類抗生素有顯著的抗藥性；在拉丁美洲、亞洲及部分歐洲，腹腔內感染病人出現具廣效性乙內醯胺酶 (extended spectrum β -lactamase, ESBL) 大腸桿菌與克雷伯氏菌屬的盛行率逐漸增加。在台灣，根據衛生福利部疾病管制署 (以下簡稱疾管署) 發布之 2018 年台灣院內感染監視資訊系統監視季報 (第 4 季) [3]，醫學中心加護病房醫療照護相關感染個案分離之腸道菌 (Enterobacteriaceae) 對 carbapenem 類抗生素具抗藥性 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)^a 的比率由 2009 年的 5.0% 增加至 2018 年截至第 4 季的 22.8%，區域醫院則由 4.2% 上升至 16.3%。

根據外科感染醫學會 (surgical infection society, SIS) 於 2017 年發布之修訂版腹腔內感染治療指引^b[2]，複雜性腹腔內感染的治療包括感染源的控制 (source control)，如引流感染的膿液、清創壞死的組織以及抗微生物治療 (antimicrobial therapy)。指引建議根據治療失敗或病人死亡的風險^c 將複雜性腹腔內感染病人區分為以下三類：(1) 低風險社區感染型 (low-risk CA-IAI) (2) 高風險社區感染型 (high-risk CA-IAI) (3) 醫療照護相關/醫院感染型腹腔內感染 (HA-IAI)；建議抗微生物製劑須有能力對抗典型格蘭氏陰性腸道菌、格蘭氏陽性球菌與專性厭氧菌 (obligate anaerobes)。

針對低風險社區感染型病人，指引推薦 (recommended) 使用的經驗性抗生

^a 受 ESBL 菌種感染的患者一般可以 carbapenem 類抗生素治療，carbapenem 類抗生素常被視為治療多重抗藥性細菌的最後防線，但近年來革蘭氏陰性菌，尤其是腸道菌，對 carbapenem 類抗生素產生抗藥性 (CRE) 的比例日增，因此受到國際間的高度關注。

^b 根據美國感染症醫學會 (infectious disease society of america, IDSA) 2010 年版複雜性腹腔內感染治療指引進行修訂[4]。

^c 風險因子包括表現型與病理型如敗血症及敗血性休克相關症狀、高齡、共病症、腹腔感染嚴重程度、適當的感染源控制、抗藥性及伺機性感染病原體的存在。

素^d有 cefotaxime、ceftriaxone,metronidazole 合併治療、ertapenem、ciprofloxacin,metronidazole 合併治療、moxifloxacin，建議 (suggested) 使用的則有 levofloxacin,metronidazole 合併治療、cefuroxime,metronidazole 合併治療、cefoperazone/sulbactam。針對高風險社區感染型病人，指引建議使用的經驗性抗生素有 piperacillin/tazobactam、imipenem/cilastatin、meropenem、doripenem、cefepime,metronidazole 合併治療、ceftazidime,metronidazole 合併治療；如果不是使用 piperacillin/tazobactam 或 imipenem/cilastatin，建議加上 ampicillin 或 vancomycin。針對醫療照護相關/醫院感染型腹腔內感染，建議使用的經驗性抗生藥與高風險社區感染型病人相同，但須額外分析病人感染腸球菌、MRSA、具抗藥性格蘭氏陰性桿菌的風險，使用不同的經驗性療法：如可能為腸球菌或 MRSA 感染建議使用 vancomycin 或 teicoplanin、可能為 ESBL 腸道菌感染建議使用廣效型 carbapenem、ceftolozane/tazobactam 或 ceftazidime/avibactam。

針對本案藥品 ceftazidime/avibactam 之相關評述與建議如下：

1. Ceftazidime/avibactam 與 metronidazole 合併治療在治療成功率 (success rate) 方面不劣於單獨使用 meropenem。
2. Ceftazidime/avibactam 有能力對抗大部分的腸道菌，包括會產生 ESBL 與 AmpC β -lactamase 的菌叢；且是目前唯一的 β -lactam 類抗生素搭配 β -lactamase 抑制劑可以對抗會產生 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 的腸道菌但無法對抗會產生 metallo- β -lactamase (MBL) 的菌叢；另外也可以對抗綠膿桿菌，包括具多重抗藥 (multi-drug resistant, MDR) 及廣泛抗藥 (extreme-drug resistant, XDR) 的菌叢。
3. 值得顧慮的是，臨床試驗顯示 ceftazidime/avibactam 相比 meropenem 在腎功能不全 (renal impairment) 的次族群中效果較差。
4. 綜合上述，建議 ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 是可接受的經驗性療法用於成人複雜性腹腔內感染，但基於其獨特的抗菌特性，可以對抗許多會產生 ESBL、AmpC 及 KPC 的腸道菌，建議此療法主要用於高度懷疑或被證實是由上述具抗藥性病原體所感染且不適合使用其他抗生素的特定病人。

(二) 複雜性泌尿道感染 (complicated urinary tract infection, cUTI)

泌尿道感染指的是膀胱、尿道、輸尿管、腎臟發生感染，進而使尿液中出現細菌與增多的白血球，女性較男性容易發生，會出現的症狀包括排尿灼痛 (排尿困難)、頻尿、尿急、尿失禁 (漏尿)、血尿、尿液惡臭與發燒。以感染部位區分可將泌尿道感染分為上泌尿道 (腎盂腎炎) 與下泌尿道感染 (膀胱炎或尿道炎)。泌尿道感染也可依病人是否帶有複雜性因子，分為非複雜性與複雜性泌尿道感染。

^d 腹腔內感染一般以靜脈注射的方式投予抗生素，當病人恢復至具有足夠腸胃道功能後，可改用特定生體可用率高的口服抗生素。

複雜性泌尿道感染病人帶有的複雜性因子包括本身特性（如男性、懷孕婦女、患有糖尿病、免疫功能低下）、留置導尿管、生殖泌尿道具有結構或功能異常（如泌尿道阻塞、因逼尿肌異常導致排尿不完全）[5]。

導致 cUTI 的微生物範圍廣泛，且相對於非複雜性泌尿道感染，較有可能具有抗藥性；細菌培養常出現的菌種包括大腸桿菌 (*E. coli*)、變形桿菌屬 (*Proteus* spp.)、克雷伯氏菌屬 (*Klebsiella* spp.)、假單胞菌屬 (*Pseudomonas* spp.)、沙雷氏菌屬 (*Serratia* spp.) 與腸球菌屬 (*Enterococcus* spp.)，其中，腸道菌最常出現，約佔 60% 至 75%，且以大腸桿菌最為常見，特別是在第一次泌尿道感染[6]。

在台灣，根據疾管署發布之 2018 年傳染病監視年報-院內感染監視通報系統 [7]，2018 年加護病房醫療照護相關感染部位別分布顯示，在醫學中心與區域醫院感染部位屬泌尿道的感染人次分別為 1,623 與 1,492，佔總感染人次 34% 與 39%；根據 2018 年台灣院內感染監視資訊系統監視季報（第 4 季）[3]，2018 年第 4 季區域級以上醫院加護病房部位別為泌尿道 (UTI) 常見之醫療照護相關感染菌種排名，在醫學中心的前三名依序為大腸桿菌 (*E. coli*)、酵母菌類 (*Yeast-like*) 以及白色念珠菌 (*Candida albicans*)，在區域醫院的前三名則依序為大腸桿菌 (*E. coli*)、白色念珠菌 (*Candida albicans*)、糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*)。

參考歐洲泌尿科學會 (European Association of Urology, EAU) 於 2018 年針對泌尿學感染 (urological infections) 所發布的治療指引[6]，針對 cUTI 的抗微生物治療，需考量當地抗藥性態樣、病人疾病嚴重程度及本身特性 (如過敏史等)，後續並依所分離出的泌尿道致病菌及抗生素感受性測試結果，將治療選擇做最佳化調整，且住院病人應採用靜脈注射的方式投予抗生素。伴有全身性症狀且需住院的 cUTI 病人，經驗性療法建議使用的靜脈注射型抗生素^o包括 aminoglycoside (如 gentamicin、amikacin) 合併或不合併 amoxicillin、廣效型 cephalosporin (如 cefotaxime、ceftriaxone、cefepime、ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam)、廣效型 penicillin (如 piperacillin/tazobactam)；僅有在早期細菌培養結果顯示具多重藥品抗藥性菌株時，考慮使用 carbapenem 類抗生素 (如 imipenem/cilastatin、meropenem)。

針對本案藥品 ceftazidime/avibactam，指引建議可做為 cUTI 合併全身性症狀的經驗性療法，但基於其抗菌範圍涵蓋 ESBL 細菌，故建議培養出 ESBL 菌的病人才使用。

(三) 院內感染型肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) / 呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)

^o 不建議經驗性使用 fluoroquinolone 類抗生素於泌尿科轉至住院或前六個月曾使用過 fluoroquinolone 類抗生素的 cUTI 病人。

肺炎為病人下呼吸道肺部實質等處受到病原菌感染之肺部發炎，常有的下呼吸道症狀包括咳嗽、有痰、氣促、喘鳴、胸部不適或胸痛；全身性症狀包括發燒、初和、寒顫等。肺炎可依感染原因或地點分為社區型肺炎（community-acquired pneumonia, CAP）、院內感染型肺炎、呼吸器相關肺炎等。HAP 指的是住院 48 小時以後，或距上次住院結束後 14 天內發生之肺炎；VAP 指的是使用侵襲性呼吸器（例如使用氣管內管連接病人和呼吸器）48 小時以後產生的院內肺炎[8]。

造成 HAP/VAP 的常見菌種包括金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）、綠膿桿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）以及其他格蘭氏陰性桿菌。在臺灣，據疾管署發布之 2018 年傳染病監視年報-院內感染監視通報系統[7]，2018 年加護病房醫療照護相關感染部位別分布顯示，在醫學中心與區域醫院感染部位屬肺炎的感染人次分別為 419 與 591，佔總感染人次 8.7%與 15.4%；根據 2018 年台灣院內感染監視資訊系統監視季報（第 4 季）[3]，2018 年第 4 季區域級以上醫院加護病房部位別為肺炎（PNEU）常見之醫療照護相關感染菌種排名，在醫學中心與區域醫院的前三名均包括綠膿桿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、克雷伯氏肺炎菌（*Klebsiella pneumoniae*）以及鮑氏不動桿菌（*Acinetobacter baumannii*）。

參考台灣感染症醫學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、財團法人鄭德齡醫學發展基金會於 2018 年共同出版之台灣肺炎診治指引[8]，針對院內型肺炎及呼吸器相關肺炎之經驗性抗生素治療，經評估多重抗藥性風險高低及病人嚴重度和死亡風險後，可選擇單方或是合併使用兩種抗綠膿桿菌抗生素（給藥途徑均為靜脈注射）。其中，多重抗藥性細菌肺炎之危險因子包括肺炎併敗血性休克、肺炎併急性呼吸窘迫症、發生肺炎前曾因急性腎衰竭洗腎、之前檢驗有多重抗藥性細菌移生、結構性肺病變、90 天內接受過靜脈滴注型抗生素治療。對於血行動力學狀況穩定且多重抗藥性細菌感染風險較低者，可在下列抗綠膿桿菌抗生素中擇一使用：piperacillim/tazobactam、ceftazidime、cefepime、imipenem、meropenem、levofloxacin、ciprofloxacin、cefoperazone/sulbactam；對於血行動力學狀況不穩定或有多重抗藥性細菌感染風險較高者，可合併選用以下兩種不同類別的抗綠膿桿菌抗生素：piperacillim/tazobactam、ceftazidime、cefepime、imipenem/cilastatin、meropenem、cefoperazone/sulbactam 擇一合併 levofloxacin、ciprofloxacin、amikacin、gentamicin、colistin 擇一；若是病人之前曾培養出抗甲氧西林金黃色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA），或是該醫療單位 MRSA 感染的風險較高時，可考慮經驗性加上治療 MRSA 的藥物如 vancomycin、teicoplanin、linezolid。

本案藥品 ceftazidime/avibactam 在臺灣以及美國分別於 2019 年以及 2018 年取得許可適應症用於 HAP/VAP，故不論是 2018 年台灣肺炎診治指引[8]或是 2016 年美國感染症醫學會與美國胸腔醫學會共同出版之 HAP/VAP 臨床治療指引[9]均未提及本案藥品用於 HAP/VAP 的治療角色。基於上述原因，本報告進一步參

考英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 於 2019 年 9 月出版的院內感染型肺炎抗生素處方指引[10]，針對 ceftazidime/avibactam 的評述如下：為院內感染型肺炎成年病人若有嚴重病徵或具高抗藥性風險^f者靜脈注射抗生素的首選之一，其他選項包括 piperacillim/tazobactam、ceftazidime、ceftriaxone、cefuroxime、meropenem、levofloxacin。

(四) 多重抗藥性 (multidrug-resistant, MDR) 格蘭氏陰性菌感染之治療[11]

一般而言，MDR 格蘭氏陰性菌包含 carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE)、carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) 以及 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)，基於本案藥品 ceftazidime/avibactam 對部分 CRE 及少部分 CRPA 有效，故簡述目前針對 CRE 感染時臨床建議的治療方式。

針對懷疑或證實為 CRE 中的 KPC 菌種感染，建議的抗生素包括 ceftazidime/avibactam 與 meropenem/vaborbactam，其中，當使用 ceftazidime/avibactam 且感受性測試顯示最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 偏高但仍在具感受性範圍內時，可以考慮加上 carbapenem 類藥品。當 ceftazidime/avibactam 與 meropenem/vaborbactam 不能使用時 (如感受性測試顯示為 Resistant)，建議使用 polymyxin-based 的治療組合，通常為 polymyxin (colistin 或 polymyxin B) 合併 meropenem (特別是在感受性測試時 meropenem 的 MIC ≤ 8 mcg/mL) 和/或 tigecycline (特別是在胃腸道與肺部感染) 和/或 fosfomycin。

針對懷疑或證實為 CRE 中的 metallo-β-lactamase (MBL) 菌種感染，建議使用的抗生素為 polymyxin-based 的治療組合，當菌種有高度抗藥性 (包括對 polymyxin 類藥品的抗藥性)，可能的抗生素治療選項為 ceftazidime/avibactam 合併 aztreonam。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品贊飛得注射劑 2 g/0.5 g (Zavicefta[®] 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion) 之有效成分為 ceftazidime 2 g/avibactam 0.5 g，cefazidime 屬於第三代 cephalosporin，可藉由與 penicillin 結合蛋白 (penicillin binding proteins, PBPs) 結合後，抑制細菌肽聚醣細胞壁的合成，進而使細菌細胞分解及死亡；avibactam 是一種 non-β-lactam 之 β-lactamase 抑制劑，可以保護 ceftazidime 不被

^f 高抗藥性風險因子包括入院後病徵持續 5 天以上、相關共病症如嚴重肺部疾病或免疫不全、近期使用廣效型抗生素、培養出多重抗藥性細菌、本次入院前近期內有接觸醫療或社會照護。

許多含 serine 的 β -lactamase 水解。Avibactam 可抑制 Ambler A 類、C 類及少許 D 類 β -lactamase，包括 A 類廣效性 β -lactamase (ESBL) 與碳青黴烯酶 (carbapenemases, 如 KPC)、C 類 β -lactamase (如 AmpC)、D 類 oxacillinases 與 carbapenemases (如 OXA-48)。Avibactam 不會抑制 Ambler B 類 β -lactamase (metallo- β -lactamase)，且無法抑制許多 D 類 β -lactamase。

本品於 2019 年 7 月 23 日經主管機關許可之適應症為「用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物所引起的下列感染：複雜性腹腔內感染 (cIAI)、複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎、院內感染型肺炎 (HAP)，包括呼吸器相關肺炎 (VAP)」，且應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑。基於建議者此次申請納入全民健康保險 (以下簡稱健保) 給付之適應症，本案藥品之治療目標病人群為「懷疑或證實對 Zavicefta 具感受性格蘭氏陰性微生物所引起且經感染症專科醫師會診確認需使用之複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)、院內感染型肺炎 (包括呼吸器相關肺炎) 成年病人」。依據建議者送審資料，本案藥品治療定位可做為經驗性或已知病原菌之抗生素治療，與 metronidazole 合併使用於複雜性腹腔內感染、單獨使用於複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎) 以及院內感染型肺炎 (包括呼吸器相關肺炎)。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面 [12]，查詢本案申請藥品 ceftazidime/avibactam 之 ATC 分類碼為 J01DD52 (ceftazidime and beta-lactamase inhibitor)，屬於其他 β -lactam 抗生素 (J01D, other beta-lactam antibacterials) 中的第三代 cephalosporin (J01DD, third-generation cephalosporins)。ATC 分類屬於 J01DD 者共有 24 種成分，除本案藥品外，屬於為第三代 cephalosporin 合併 beta-lactamase 抑制劑之複方製劑尚有 cefotaxime and beta-lactamase inhibitor (J01DD51)、cefoperazone and beta-lactamase inhibitor (J01DD62)、ceftriaxone and beta-lactamase inhibitor (J01DD63)、cefepodoxime and beta-lactamase inhibitor (J01DD64) 等 4 種成分，其中，cefoperazone/sulbactam (J01DD62) 目前已經獲得我國上市許可用於上、下呼吸道感染、上、下泌尿道感染、腹膜炎、膽囊炎及其他腹腔內感染等之治療。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁 [13]，針對複雜性腹腔內感染以「腹腔內感染」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」[§]，共尋獲 28 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品外，共有 6 種成分之許可適應症涵括「腹腔內感染」，包括 cefoperazone、cefoperazone/sulbactam、moxifloxacin、doripenem、ertapenem 與 tigecycline；針對複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)，

[§] 此係考量本品為注射劑型，且針對需住院治療的病人，臨床治療指引建議以靜脈注射抗生素作為初始治療，故本報告僅搜尋同為「注射劑型」之藥品許可證。

以「尿道感染」及「腎盂腎炎」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」，分別尋獲 47 筆與 39 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品外，共有 13 種成分之許可適應症涵括「尿道感染」或「腎盂腎炎」，包括 sulfamethoxazole/trimethoprim、cefotaxime、cefoperazone、ciprofloxacin、levofloxacin、ertapenem、doripenem、oxytetracyclin、kanamycin、cefoperazone/sulbactam、ceftolozane/tazobactam、fosfomycin、amikacin；針對院內感染型肺炎（包括呼吸器相關肺炎），以「肺炎」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」，共尋獲 314 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品外，僅有 ceftolozane/tazobactam 此另 1 種成分之許可適應症上有刊載院內感染型肺炎（包括呼吸器相關肺炎）^h。

再來，由於主管機關核給抗生素之適應症常以「對該抗生素具感受性的微生物所引起之感染症」為其內容，因此，進一步參考本案藥品 ceftazidime/avibactam 的抗菌範圍。因本案藥品具獨特化學結構與藥理特性（avibactam 屬 non- β -lactam 之 β -lactamase 抑制劑），ceftazidime/avibactam 的抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種（如 ESBL *E. coli*, *Klebsiella* spp.）、KPC 菌（如 KPC *E. coli*, *Klebsiella* spp.）。根據 The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2019（熱病 2019）[14]，抗菌範圍ⁱ涵蓋 ESBL 菌的抗生素除本案藥品外，包括 imipenem、meropenem、doripenem、ertapenem、meropenem/vaborbactam、ceftolozane/tazobactam、plazomicin、eravacycline、omadacycline、tigecycline、fosfomycin、polymyxin B、colistin；抗菌範圍ⁱ涵蓋 KPC 菌的抗生素除本案藥品外，包括 meropenem/vaborbactam、plazomicin、eravacycline、omadacycline、tigecycline、polymyxin B、colistin。

最後，臨床醫師治療感染症時，經驗性治療一般考慮所在地與執業醫院細菌流行態樣以及病人特性、現在與過去感染情形投予抗生素；確定性治療則以感受性測試結果為投予抗生素的主要參考依據，其次參考抗生素抗菌範圍、藥物動力學、安全性與是否有主管機關核給的感染部位適應症以及健保給付條件。

綜合上述資料，考量抗生素的抗菌範圍，並參考健保收載情況[15]及藥品給付規定[16]，彙整與本案藥品具相近治療地位可用於「感染症治療且抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌或 KPC 菌」的藥品相關資訊呈現如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
----------------	---------	----	------	----------

^h 其餘藥品如 kanamycin、amikacin、vancomycin、fosfomycin、teicoplanin、tetracyclin、oxytetracyclin、clarithromycin 之適應症僅有「肺炎」；levofloxacin、moxifloxacin、linezolid、ceftaroline、tigecycline、ertapenem 之適應症內容為「社區感染性肺炎（community-acquired pneumonia）」。

ⁱ 此處抗生素抗菌範圍指熱病第 46 版中，針對該菌種屬推薦（recommended,++）或有效（active,+）者，不包含在某些情況有效、某些情況無效之不一定有效者（variable,±）。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
J01DH02 meropenem	對 meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症	注射劑	250、500 毫克、1 克 /瓶	<ol style="list-style-type: none"> 1. 經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性，而對 carbapenem 具有感受性 2. 經細菌培養，發現有意義之致病菌對 carbapenem 及其他抗微生物製劑具有感受性，但病患對其他抗微生物製劑過敏無其他藥物可供選用時
J01DH51 imipenem/ cilastatin	對 imipenem 具有感受性之革蘭氏陰性菌、陽性菌感染症	注射劑	250、500 毫克/瓶	<ol style="list-style-type: none"> 3. 臨床上為嚴重之細菌感染，且經其他廣效性的非第一線抗微生物製劑治療仍無法控制病情者 4. 經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者
J01DH04 doripenem	對 doripenem hydrate 具感受性之菌種的複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染	注射劑	0.25 克/瓶	<ol style="list-style-type: none"> 1. 經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對 carbapenem 具有感受性之複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染 2. 臨床上為嚴重之複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染，且經其他廣效性的非第一線抗微生物製劑治療仍無法控制病情者 3. 經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者
J01DH03 ertapenem	適用於治療病患由具感受性之微生物所引起的中度至重度感染，而且適用於下列感染在尚未鑑定出病原菌之前按	注射劑	1 克/瓶	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床上為中、重度細菌感染，且經其他抗微生物製劑治療仍無法控制病情者，但限用於：

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	經驗的治療處理 (empiric therapy) : 1. 複雜的腹腔內感染 2. 複雜的皮膚和皮膚組之感染 3. 感染性肺炎 (community acquired pneumonia) 4. 複雜的尿道感染，包括腎盂腎炎 5. 急性骨盆感染，包括產後子宮內肌炎、敗血性流產和手術後婦科感染			(1) 複雜的腹腔內感染 (2) 感染性肺炎 (3) 急性骨盆感染 2. 經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者
J01DI54 ceftolozane/ tazobactam	治療 18 歲(含)以上成人，患有對 ceftolozone 與 tazobactam 具感受性的致病菌所引起的以下感染症： 1. 複雜性腹腔內感染，需與 metronidazole 併用 2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎 3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎	注射劑	1.5 克/瓶	建議收載中。根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 40 次(108 年 10 月)會議紀錄，此藥品已同意納入給付用於： 1. 治療成人對 ceftolozane/tazobactam 有感受性，且對第三代頭芽孢菌素抗藥的致病菌所引起之複雜性泌尿道感染，包括腎盂炎 2. 其他臨床感染症，經會診感染科醫師同意後使用。申報費用時，須檢附感染科醫師會診報告
J01DD52 ceftazidime/ avibactam (CAZ/AVI, 本案藥品)	用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物所引起的下列感染： 1. 複雜性腹腔內感染(cIAI) 2. 複雜性泌尿道感染(cUTI)，包括腎盂腎炎 3. 院內感染型肺炎(HAP)，包括呼吸器相關肺炎(VAP)	注射劑	每瓶 2 克 ceftazidime /0.5 克 avibactam	建議收載中
J01XX01 fosfomycin	綠膿菌、變形菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、大腸菌等具有感受	注射劑	1、2、4 克 /瓶	-

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	性細菌所引起之下列感染症 (敗血症、支氣管炎、細支氣管炎、支氣管擴張症、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎)			
J01AA12 tigecycline	對 Tigecycline 具有感受性之細菌所引起之複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染症及社區感染性肺炎	注射劑	50 毫克/瓶	1. 限下列條件之一使用： <ol style="list-style-type: none"> (1) 經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對 tigecycline 具有感受性之複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症使用 (2) 其他經感染症專科醫師會診，認定需使用之下列感染症：複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染、社區感染性肺炎 2. 申報費用時需檢附會診紀錄或相關之病歷資料
J01XB01 colistin	限用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染	注射劑	200 萬單位 (66.8 毫克力價)	限經感染症專科醫師會診，確定使用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
----	------

CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 12 月 3 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 12 月 3 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	至 2019 年 12 月 3 日止，僅查獲 NICE 於 2017 年 11 月公告之 1 份證據回顧 (evidence review)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2017 年 12 月 8 日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	-

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

2019 年 12 月 3 日止，於 CADTH 網頁鍵入關鍵字「avibactam」進行搜尋，沒有尋獲任何相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

2019 年 12 月 3 日止，於 PBAC 網頁鍵入關鍵字「avibactam」進行搜尋，沒有尋獲任何相關評估報告。

(三) NICE (英國)

2019 年 12 月 3 日止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字「avibactam」進行搜尋，未查獲科技評議指引 (technology appraisal guidance)；僅尋獲 NICE 於 2017 年 11 月針對處方抗微生物製劑 ceftazidime/avibactam 所發布的 1 份證據回顧[17]。

在證據資料方面，係綜合參考 5 項第三期隨機對照試驗 (REPRISE、RECLAIM 1&2、RECAPTURE 1&2) 以 3 篇研究發表之試驗結果，其中 REPRISE 試驗探討 ceftazidime/avibactam 用於帶有 ceftazidime-resistant 病原菌且為複雜性腹腔內感染或複雜性泌尿道感染成年患者之療效與安全性、RECLAIM 1&2 探討 ceftazidime/avibactam 用於複雜性腹腔內感染成年患者之療效與安全性、RECAPTURE 1&2 探討 ceftazidime/avibactam 用於複雜性泌尿道感染成年患者之療效與安全性^j；摘要說明如下：

^j NICE 於 2017 年進行證據回顧時，雖然 CAZ/AVI 已在歐盟取得許可適應症用於院內感染型肺

1. 臨床療效

- (1) 在 REPRISE 試驗中，具 ceftazidime-resistant 病原菌之複雜性腹腔內感染及複雜性泌尿道感染成年病人分別有 27 人與 306 人，ceftazidime/avibactam 相比於最佳可使用治療，主要是 imipenem (48%) 及 meropenem (39%)，兩組在主要療效指標於治癒檢測訪視 (test of cure visit) 的臨床治癒 (clinical cure) 比例相似，ceftazidime/avibactam 組與最佳可使用治療組分別為 91% (140/154, 95% CI 85.6% 至 94.7%) 與 91% (135/148, 95% CI 85.9% 至 95%)，惟並未進行兩組間差異的統計分析；另外，在次要療效指標第 28 天以前任何原因死亡人數，ceftazidime/avibactam 組有 3 人 (全為 cUTI)、最佳可使用治療組有 4 人 (3 人 cUTI、1 人 cIAI)，此結果亦未進行組間統計分析。
- (2) RECLAIM 1&2 試驗顯示，針對複雜性腹腔內感染病人，主要為闌尾穿孔或闌尾膿腫病人 (約佔 40%)，在治癒檢測訪視的臨床治癒比例，使用 ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 不劣於單獨使用 meropenem，兩組臨床治癒比例分別為 83% (429/520) 與 85% (444/523)，組間差異 -2.4% (95% CI -6.90% 至 2.10%)，高於預先設定的不劣性臨界值 -12.5%。值得注意的是，在中度腎功能不全 (肌酸酐廓清率 creatinine clearance 介於 30 ml/min 至 50 ml/min) 以及急性生理和慢性健康評分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)^k 高於 10 分的病人，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 相比 meropenem 有較低的臨床治癒比例。在其他療效指標臨床失敗比例於 ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組為 9% (47/520)，meropenem 組則為 7.5% (39/523)，常見的失敗原因包括先前治療曾符合失敗條件、症狀持續需使用額外的抗生素、術後傷口感染。
- (3) RECAPTURE 1&2 試驗顯示，針對複雜性泌尿道感染病人，主要為腎盂腎炎病人 (約佔 70%)，在三個主要療效指標包括第 5 天病人自述症狀解決、治癒檢測時同時有微生物清除及症狀解決、治癒檢測時有微生物清除，使用 ceftazidime/avibactam 不劣於單獨使用 doripenem，在三個療效指標比例之組間差異分別為 4%、6.7% 與 6.4%，均高於預先設定的不劣性臨界值 -10% (美國食品藥物管理局) 與 -12.5% (歐洲藥物管理局)。

2. 證據資料的長處與限制

- (1) REPRISE 試驗是唯一探討 ceftazidime/avibactam 用於 ceftazidime-resistant 格蘭氏陰性菌感染病人療效的臨床試驗，基於 cIAI 相較 cUTI 病人數少 (27 人 vs 306 人)，限制了 ceftazidime/avibactam 用於 ceftazidime-resistant 病原菌感

炎 (包括呼吸器相關肺炎)，惟當時探討 ceftazidime/avibactam 用於此適應症之第三期隨機對照試驗 REPROVE 尚未發表，僅有藥物動力學、藥效學分析，故無法評述 REPROVE 試驗之內容。

^k 以 12 項生理檢查指標、病人年齡與慢性疾病狀態評估加護病房病人疾病嚴重程度、預後與死亡率，分數越高病人疾病嚴重程度越高、預後越差、死亡率越高。

染之 cIAI 病人療效結果的應用性；另外，RECLAIM 1&2 與 RECAPTURE 1&2 試驗中 ceftazidime-resistant 病原菌感染的所佔總體病人比例也非常少，分別為 13.5% (111/823) 與 19.6% (159/810)。

- (2) RECLAIM 1&2 試驗中有超過 80% cIAI 病人的 APACHE II 分數小於等於 10，且約 40% 病人屬於闌尾相關複雜性腹腔內感染，限制了 ceftazidime/avibactam 用於 APACHE II 分數超過 10 分與其他非闌尾相關腹腔內感染療效結果的應用性。RECAPTURE 1&2 約有 70% cUTI 病人屬於腎盂腎炎，限制了 ceftazidime/avibactam 用於其他泌尿道感染類型療效結果的應用性。在 RECLAIM 1&2、RECAPTURE 1&2 試驗中，僅少部分病人基期有菌血症 (bacteraemia)，兩試驗分別有 3.4% 與 8.8%，且肌酸酐廓清率少於 30 ml/min 的病人都被排除，因此，限制了 ceftazidime/avibactam 用於 cIAI 或 cUTI 病人併有菌血症與肌酸酐廓清率少於 30 ml/min 病人療效結果的應用性。
- (3) RECLAIM 1&2 試驗設計盡量減少其他抗微生物製劑的使用，然而，研究者仍可依複雜性腹腔內感染的病況需要，當懷疑或證實有腸球菌屬 (*Enterococcus* spp.) 或 MRSA 感染時，開放標籤 (open label) 加上 vancomycin、linezolid 與 daptomycin，這會干擾試驗結果，且也不知道有多少受試者接受額外的抗微生物製劑。
- (4) RECAPTURE 1&2 試驗中共同主要療效指標 (co-primary outcome) 的其中一項用以評估 cUTI 病人症狀的問卷並未經過確效，限制了 ceftazidime/avibactam 在此項療效指標結果不劣於 doripenem 的效度與可信度。
- (5) 分析不劣性試驗結果時，意向治療族群 (intention-to-treat) 與按計畫書執行族群 (per-protocol) 分析同等重要，且要同時支持不劣性結果才能穩固的確定不劣性，然而，RECAPTURE 1&2 試驗主要療效指標的不劣性並未於微生物可評估族群 (microbiologically evaluable) 與臨床可評估族群 (clinical evaluable) 證實。
- (6) REPRISE 為開放標籤試驗，受試者與研究者知道其治療方式與試驗組別為 ceftazidime/avibactam 或最佳可使用治療，可能影響療效與安全性結果判讀與分析，另外，REPRISE 試驗並未針對療效指標結果進行任何統計分析。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭)

2019 年 12 月 3 日於 SMC 網頁鍵入關鍵字「avibactam」進行搜尋，SMC 於 2017 年 12 月 8 日公告一份報告 (SMC No 1307/18) 評估 ceftazidime/avibactam 用於 cIAI、cUTI、HAP/VAP、治療選項有限且由格蘭氏陰性菌引起的成年感染症患者，由於廠商並未提交相關證據資料，委員會無法做出 ceftazidime/avibactam 用於上述適應症之給付建議[18]。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/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）、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：

I. 適應症一：複雜性腹腔內感染

Population	複雜性腹腔內感染之成年患者
Intervention	ceftazidime/avibactam
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析、隨機對照試驗

II. 適應症二：複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）

Population	複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）之成年患者
Intervention	ceftazidime/avibactam
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析、隨機對照試驗

III. 適應症三：院內感染型肺炎（包括呼吸器相關肺炎）

Population	院內感染型肺炎（包括呼吸器相關肺炎）之成年患者
Intervention	ceftazidime/avibactam
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2019 年 12 月 3 日，分別以「ceftazidime/avibactam」、「cIAI」、「cUTI」、「HAP/VAP」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，於 Cochrane Library 並未得到任何一筆 Cochrane Review 或其他 Review 的相關資料；於 PubMed 在 cIAI、cUTI 與 HAP/VAP 等三個適應症分別得到 12 筆、12 筆、3 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終納入 8 篇研究。其中 2 篇為 cIAI（1 篇為合併分析 RECLAIM 1&2 試驗、另 1 篇為亞洲族群 RECLAIM 3 試驗）、1 篇為 cUTI（合併分析 RECAPTURE 1&2 試驗）、1 篇為針對 ceftazidime-resistance 格蘭氏陰性菌引起的 cIAI 或 cUTI (REPRISE 試驗)、1 篇為 HAP/VAP (REPROVE 試驗)、最後 3 篇為 ceftazidime/avibactam 用於各適應症的系統性文獻回顧與統合分析。

基於抗生素治療感染症的臨床試驗在納入受試者的當下無法確定是否確實有細菌感染，也無法確定引起感染的病原菌是否對試驗藥品具感受性，因此，在評估抗生素的療效與安全性時有不同定義的分析族群，將其概念與大致定義列如表四，詳細定義將整理於各試驗中。

表四 抗生素臨床試驗分析族群之概念與定義

分析族群	概念與定義
安全性	所有接受任何數量試驗藥品的病人
MITT	所有經隨機分派符合疾病診斷標準（如 cIAI、cUTI、HAP/VAP 有各自標準）且接受任何數量試驗藥品的病人
mMITT	MITT 族群中，在細菌培有時有至少一個病原菌的病人，並排除預期不會對試驗藥品有反應的病原菌
cMITT	MITT 族群中，有至少一個預期會對試驗藥品有反應病原菌或沒有可辨識病原菌的病人
CE	cMITT 族群中，若接受足夠療程、臨床結果可被評估、沒有會影響療效評估的計畫書違反且先前或同時沒有使用不可接受抗生素的病人
ME	CE 族群中，帶有至少一個對試驗藥品具感受性病原菌的病人
eME	CE 族群中，帶有至少一個病原菌的病人，不論是否對試驗藥品具感受性
縮寫：MITT, modified intention-to-treat; mMITT, microbiologically MITT; cMITT, clinically MITT; CE, clinically evaluable; ME, microbiologically evaluable; eME, extended ME	

以下將依各適應症，重點摘要納入之研究，並將 RECLAIM 1&2 試驗設計摘要整理如表五、研究結果整理如表六；將 RECLAIM 3 試驗設計摘要整理如表七、

研究結果整理如表八；將 RECAPTURE 1&2 試驗設計摘要整理如表九、研究結果整理如表十；REPRISE 試驗設計摘要整理如表十一、研究結果整理如表十二；REPROVE 試驗設計摘要整理如表十三、研究結果整理如表十四，呈現 ceftazidime/avibactam 用於上述病人之相對療效與安全性結果。

A. 複雜性腹腔內感染 (cIAI)

a. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program [19] (RECLAIM 1&2 試驗)

I. 目的

將 ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 相比 meropenem 用於複雜性腹腔內感染成年病人的相對療效與安全性。

II. 病人族群與特性

共有 1,066 人進行隨機分派，其中，符合複雜性腹腔內感染定義且有接受任何一劑試驗藥品的病人屬於修正意向治療族群(modified intention-to-treat, MITT)，共有 1,043 人；符合複雜性腹腔內感染定義且在進入試驗時帶有至少一個格蘭氏陰性病原菌的病人，並排除預期不會對試驗藥品有反應的病原菌（如鮑氏不動桿菌、嗜麥芽窄食單胞菌等），此類病人屬於微生物修正意向治療族群(microbiologically modified intention-to-treat, mMITT)，共有 823 人；臨床可評估族群(clinically evaluable, CE)則包含有適當複雜性腹腔內感染診斷、排除預期不會對試驗藥品有反應的病原菌且符合條件如在治療結束(end-of-treatment, EOT, 結束最後一劑抗生素輸注後 24 小時內)、治癒檢測(test-of-cure, TOC, 隨機分派後 28 至 35 天)、晚期追蹤(late-follow-up, LFU, 隨機分派後 42 至 49 天)有臨床反應為治癒或失敗、沒有嚴重違反計畫書影響療效結果分析、曾經有適當的初期感染源控制等病人，共有 826 人。

感染的病原菌主要為腸道菌與厭氧菌，腸道菌中最常見的為大腸桿菌，其次為克雷伯氏肺炎菌，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組病人感染的菌種比例相似，且分別有 47 人與 64 人具 ceftazidime-resistant 好氧格蘭氏陰性菌感染。大部分病人(>80%)APACHE II 分數≤10，且有許多病人(>40%)屬於闌尾相關 cIAI。另外，兩組平均使用試驗藥品的時間分別為 8.0 天與 8.3 天。

III. 療效指標說明

病人的臨床反應由研究者在 EOT、TOC、LFU 等三個時間點判定為臨床治癒 (clinical cure)、臨床失敗 (clinical failure) 或不確定 (indeterminate)。臨床治癒定義為感染相關的症狀與體徵完全解除或明顯改善，例如不再需要抗生素治療、引流或手術介入，另外，如果病人繼續接受針對 MRSA 或腸球菌屬等格蘭氏陽性菌的抗生素治療，仍可被判定為臨床治癒；臨床失敗定義為 cIAI 有關的死亡、持續或反覆腹腔內感染、手術後傷口感染需要使用額外的抗生素、持續的 cIAI 症狀需要使用額外的抗生素或病人先前曾符合治療失敗的條件；不確定指任何原因導致無法取得研究資料用以評估療效，包括無法追蹤或評估病人導致不能判定臨床反應、明顯不是因 cIAI 造成的死亡、排除臨床治癒或臨床失敗的情況。

IV. 主要療效指標結果

主要療效指標為 TOC 時，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組病人的臨床治癒比例。三個主要分析族群均顯示 ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 不劣於 meropenem：mMITT 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 81.6% 與 85.1% (組間差異 -3.5%，95% CI -8.64 至 1.58)、MITT 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 82.5% 與 84.9% (組間差異 -2.4%，95% CI -6.90 至 2.10)、CE 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 91.7% 與 82.5% (組間差異 -0.8%，95% CI -4.61 至 2.89)，組間差異的 95% 信賴區間下限均高於預先設定的不劣性臨界值 -10% (90% power) 或 -12.5% (95% power)。

以腎功能分類的次族群分析中顯示，針對基期有中度腎功能不全 (creatinine clearance 介於 30 ml/min 至 50 ml/min) 的 mMITT 與 MITT 族群，具臨床有意義的趨勢偏好使用 meropenem：ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組在 mMITT 與 MITT 族群於 TOC 時的臨床治癒比例，組間差異分別為 -29.1% (95% CI -50.05 至 -5.36) 與 -25.6% (95% CI -44.53 至 -4.78)。

在 ceftazidime-resistant 病人群中，於 TOC 時，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組有 83% (39/47) 的臨床治癒比例，與沒有 ceftazidime-resistant 病人群中，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組 82% (237/289) 的臨床治癒比例相似，也與 ceftazidime-resistant 病人群中，meropenem 組 85.9% (55/64) 的臨床治癒比例相似。

V. 安全性結果

Ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組分別有 2.6% 與 1.3% 病人因不良事件導致退出試驗、分別有 2.5% 與 1.5% 病人因不良事件導致死亡。各不良事件的發生比例在兩組相似，最常見的是腸胃道相關的症狀，如腹瀉、噁心、嘔吐。

VI. 結論

針對複雜性腹腔內感染，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 的治療效果不劣於 meropenem。

- b. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia[20]
(RECLAIM 3 試驗)

I. 目的

將 ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 相比 meropenem 用於亞洲國家（中國、南韓、越南）複雜性腹腔內感染成年病人的相對療效與安全性。

II. 病人族群與特性

共 486 人進行隨機分派，其中，臨床可評估族群（clinically evaluable, CE）包含符合條件如病人符合 cIAI 定義且沒有預期對試驗藥品無效的菌種感染、病人在治療結束（end-of-treatment, EOT, 結束最後一劑抗生素輸注後 24 小時內）、治癒檢測（test-of-cure, TOC, 隨機分派後 28 至 35 天）、晚期追蹤（late-follow-up, LFU, 隨機分派後 42 至 49 天）有臨床反應為治癒或失敗、沒有嚴重違反計畫書影響療效結果分析、曾經有適當的初期感染源控制等，在 TOC 時共有 361 人。另外，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組病人平均使用試驗藥品的時間分別為 6.9 天與 7.3 天。

III. 主要療效指標結果

主要療效指標為 CE 族群在 TOC 時，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組病人的臨床治癒比例，兩組分別為 93.8%（166/177）與 94.0%（173/184），組間差異為-0.2%（95% CI -5.53 至 4.97），組間差異的 95% 信賴區間下限高於預先設定的不劣性臨界值-12.5%。

在 ceftazidime-resistant 病人群中，於 TOC 時，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組有 95.7%（22/23）的臨床治癒比例，與沒有 ceftazidime-resistant 病人群中，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組 92.1%（70/76）的臨床治癒比例相似，也與 ceftazidime-resistant 病人群中，meropenem 組 96.2%（25/26）的臨床治癒比例相似。

IV. 安全性結果

ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組在各不良事件的發生比例相似，分別有 4.2% 與 5.1% 出現嚴重不良事件，最常見的不良事件是腸胃道相關的症狀，如腹瀉、便秘、噁心、嘔吐。

V. 結論

針對亞洲國家族群複雜性腹腔內感染，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 的治療效果不劣於 meropenem。

B. 複雜性泌尿道感染 (cUTI)

- a. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program[21]
(RECAPTURE 1&2 試驗)

I. 目的

將 ceftazidime/avibactam 相比 doripenem 用於複雜性泌尿道感染包括急性腎盂腎炎成年病人的相對療效與安全性。

II. 病人族群與特性

共有 1,033 人進行隨機分派，其中，確診為複雜性泌尿道感染並於進入試驗時尿液培養有菌落數 $\geq 10^5$ colony-forming unit/mL (CFU/mL) 的格蘭氏陰性菌且沒有超過 2 種以上微生物的病人，在排除尿液培養有菌落數 $\geq 10^5$ CFU/mL 的格蘭氏陽性菌或預期不會對試驗藥品有反應的病原菌（如鮑氏不動桿菌、嗜麥芽窄食單胞菌）後，此類病人屬於微生物修正意向治療族群 (microbiologically modified intention-to-treat, mMITT)，共有 810 人。

絕大多數 (98.9%, 801/810) 病人在基期具單一尿道病原菌，僅 9 位病人有 2 種病原菌。最常見的病原菌為大腸桿菌，其次依序為克雷伯氏肺炎菌與綠膿桿菌，ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組病人感染的菌種比例相似，且分別有 75 人與 84 人具 ceftazidime-resistant 病原菌感染。大部分病人 (72.0%) 為急性腎盂腎炎、其他病人 (28.0%) 為沒有腎盂腎炎的 cUTI。另外，兩組使用試驗藥品時間的中位數分別為 7 天與 8 天，值得注意的是，mMITT 族群中有 468 人 (57.7%) 在第 5 天後轉為使用口服抗生素（主要為 ciprofloxacin）。

III. 療效指標說明

兩項主要療效指標設定分別針對美國食品藥物管理局 (Food and Drug

Administration, FDA) 與歐盟歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA), 以符合各別指引規範。

FDA 為共同療效指標, 包括(i) 在第 5 天訪視時, 除了腰部疼痛 (flank pain) 外, UTI 特定症狀解決 (或恢復至生病前狀態) 且腰部疼痛相較基期有解決或改善的病人比例 (根據病人狀況評估問卷 patient symptom assessment questionnaire, PSAQ); (ii) mMITT 族群中, 在治癒檢測 (test-of-cure, TOC, 隨機分派後 21 至 25 天) 時, 同時有微生物清除與 UTI 特定症狀解決 (或恢復至生病前狀態) 的病人比例。

EMA 的療效指標為 mMITT 族群中, 於 TOC 時微生物反應 (microbiological response) 屬於良好 (favorable) 的病人比例。

PSAQ 評估 5 項 UTI 特定症狀的嚴重程度從沒有症狀、輕微、中度到嚴重, 包括下背痛或腰部疼痛、下腹部/骨盆區欲疼痛或不舒服的壓力、排尿灼痛、頻尿或頻上廁所、尿急或強烈且無法控制尿液排出; 根據病人自述的症狀反應, 依 PSAQ 評為解決 (resolution)、持續存在 (persistence) 或不確定 (indeterminate)。微生物反應中, 微生物清除 (eradication) 的定義是將隨機分派前 48 小時的尿液培養相較於靜脈注射治療結束 (end of intravenous treatment, EOT (IV)) 的尿液培養或 TOC、晚期追蹤 (late-follow-up, LFU, 隨機分派後 45 至 52 天) 的尿液培養, 顯示在 EOT (IV)、TOC 或 LFU 時, 原本的尿道病原菌菌落數 $<10^4$ CFU/mL, 且病人沒有菌血症。另外, 微生物反應良好是指微生物清除。

IV. 主要療效指標結果

針對 FDA 的共同療效指標, ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組於第 5 天訪視時病人自述症狀解決的比例分別為 70.2% (276/393) 與 66.2% (276/417), 組間差異 4.0% (95% CI -2.39 至 10.42)、於 TOC 時同時有症狀解決與微生物清除的病人比例分別為 71.2% (280/393) 與 64.5% (269/417), 組間差異 6.7% (95% CI 0.30 至 13.12), 組間差異的 95% 信賴區間下限均高於 FDA 規定與預先設定的不劣性臨界值 -10.0%。

針對 EMA 療效指標, ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組於 TOC 時微生物反應屬於良好的病人比例分別為 77.4% (304/393) 與 71.0% (296/417), 組間差異 6.4% (95% CI 0.33 至 12.36), 組間差異的 95% 信賴區間下限高於 EMA 規定與預先設定的不劣性臨界值 -12.5%。

V. 安全性結果

ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組分別有 36.2% 與 31.0% 病人發生任一

不良事件、分別有 1.4% 與 1.2% 病人因不良事件導致退出試驗、沒有病人因不良事件導致死亡。各組超過 2% 病人發生的不良事件包括頭痛、噁心、腹瀉與便秘。

VI. 結論

針對複雜性泌尿道感染，ceftazidime/avibactam 的治療效果不劣於 doripenem。

C. 特定病原菌引起的複雜性泌尿道感染或複雜性腹腔內感染

- a. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study[22]
(REPRISE 試驗)

I. 目的

針對由 ceftazidime-resistant 腸道菌與綠膿桿菌引起的複雜性泌尿道感染或複雜性腹腔內感染病人，比較使用 ceftazidime/avibactam 與最佳可使用治療的相對療效與安全性。

II. 病人族群與特性

共 333 人進行隨機分派，其中，306 人為複雜性泌尿道感染、27 人為複雜性腹腔內感染。微生物修正意向治療族群 (microbiologically modified intention-to-treat, mMITT) 指的是被診斷為複雜性泌尿道感染或複雜性腹腔內感染並帶有至少一個經中央實驗室確認的 ceftazidime-resistant 格蘭氏陰性菌病人，且至少接受一劑試驗藥品，共 302 人。試驗藥品 ceftazidime/avibactam (複雜性腹腔內感染則加上 metronidazole) 在複雜性泌尿道感染與複雜性腹腔內感染的治療期間中位數分別為 10 天與 10.5 天；最佳可使用治療在複雜性泌尿道感染與複雜性腹腔內感染的治療期間中位數分別為 10 天與 12 天，最佳可使用治療包括 meropenem、imipenem、doripenem、colistin 及針對複雜性腹腔內感染的 tigecycline (97% 病人使用 cabapenem)。最常見的病原菌為大腸桿菌與克雷伯氏肺炎菌。

III. 主要療效指標結果

mMITT 族群中，在治癒檢測 (test-of-cure, TOC, 接受最後一劑試驗藥品後 7 至 10 天) 時的臨床治癒比例，ceftazidime/avibactam 組與最佳可使用治療組分別為 91% (140/154, 95% CI 85.6 至 94.7) 與 91% (135/148, 95% CI 85.9 至 95.0)。

IV. 安全性結果

ceftazidime/avibactam 組與最佳可使用治療組分別有 31% 與 39% 病人出現不良事件，大部分的嚴重程度屬於輕度或中度，兩組最常發生的治療相關不良事件為腸胃道不適。

V. 結論

針對由 ceftazidime-resistant 腸道菌與綠膿桿菌引起的複雜性泌尿道感染或複雜性腹腔內感染病人，ceftazidime/avibactam 是潛在可替代 carbapenem 類抗生素的藥品。

D. 院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎 (HAP/VAP)

- a. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[23]
(REPROVE 試驗)

I. 目的

將 ceftazidime/avibactam 相比 meropenem 用於院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎成年病人的相對療效與安全性。

II. 病人族群與特性

共有 879 人進行隨機分派，其中，符合院內感染型肺炎診斷標準且接受任何數量試驗藥品的病人，若基期有至少一個預期會對試驗藥品有反應的格蘭氏陰性病原菌或沒有可辨識的病原菌，則屬於臨床修正意向治療族群 (clinically modified intention-to-treat, cMITT)，共有 726 人；cMITT 病人若接受足夠療程、臨床結果可被評估、沒有會影響療效評估的計畫書違反且先前或同時沒有使用不可接受的抗生素，則為臨床可評估族群 (clinically evaluable, CE)，共有 527 人。

感染的病原菌主要為克雷伯氏肺炎菌與綠膿桿菌，ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組病人感染的菌種比例相似，且兩組共有 100 位 (28%) 病人有一或多個 ceftazidime-resistant 格蘭氏陰性病原菌感染。大部分病人 (>85%) APACHE II 分數介於 10 至 19 分，且大部分 (>80%) 病人腎功能 creatinine clearance 介於 50 至 150 mL/min。另外，試驗藥品 ceftazidime/avibactam 與 meropenem 均使用 7 至 14 天。

III. 主要療效指標結果

主要療效指標為 cMITT 族群與 CE 族群中，治癒檢測 (test-of-cure, TOC, 隨

機分派後 21 至 25 天)時的臨床治癒比例。在 cMITT 族群中, ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組的臨床治癒比例分別為 68.8% (245/356) 與 73.0% (270/370), 組間差異-4.2% (95% CI -10.8 至 2.5), 組間差異的 95% 信賴區間下限高於預先設定的不劣性臨界值-12.5%; 在 CE 族群, ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組的臨床治癒比例分別為 77.4% (199/257) 與 78.1% (211/270), 組間差異-0.7% (95% CI -7.9 至 6.4), 組間差異的 95% 信賴區間下限高於預先設定的不劣性臨界值-12.5%¹。

IV. 安全性結果

與試驗藥品相關的不良事件在 ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組分別有 16% 與 13%; 嚴重不良事件在兩組分別有 19% 與 13%; 在其中一組或兩組發生率 5% 以上的不良事件包括腹瀉、低血鉀、貧血、便秘與嘔吐。

V. 結論

針對院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎成年病人, ceftazidime/avibactam 治療效果不劣於 meropenem。此項研究支持 ceftazidime/avibactam 可能可以替代 carbapenem 類抗生素用於治療格蘭氏陰性病原菌引起的院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎。

E. Ceftazidime/avibactam 的系統性文獻回顧與統合分析

- a. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIs) and complicated urinary tract infections (cUTIs): A meta-analysis of randomized controlled trials[24]

I. 目的

以統合分析的方法評估 ceftazidime/avibactam 用於複雜性腹腔內感染與複雜性泌尿道感染的療效與安全性。

II. 療效指標結果

針對複雜性腹腔內感染, 有三項試驗評估 mMITT 族群中 (1,139 人) 試驗藥品間的臨床治癒比例, ceftazidime/avibactam 相比活性參考品^m有較低的臨床治癒比例, 但兩組差異不論是在治癒檢測 (TOC)、治療結束後檢測 (EOT) 或晚期追蹤 (LFU) 均未達統計顯著, p 值分別為 0.11、0.44 與 0.23; 有兩項試驗評

¹ 預先設定符合 EMA 規定的結果呈現於此, 預先設定符合 FDA 規定的結果呈現如附錄二。

^m 此文獻納入 6 項臨床試驗, 參考品為 carbapenem 類抗生素或最佳可使用治療; 但文中未提及其中那 3 項臨床試驗用於分析複雜性腹腔內感染之臨床治癒結果。

估 mMITT 族群中試驗藥品間的微生物反應，ceftazidime/avibactam 組與活性參考品組分別有 83% (127/153) 與 86.5% (141/163) 微生物反應良好。

針對複雜性泌尿道感染，有一項試驗評估 mMITT 族群中試驗藥品間的臨床治癒比例，ceftazidime/avibactam 相比活性參考品有較低的臨床治癒比例，但兩組差異不論是在治癒檢測 (TOC)、治療結束後檢測 (EOT) 或晚期追蹤 (LFU) 均未達統計顯著，p 值分別為 0.42、0.60 與 0.88；有兩項試驗評估 mMITT 族群中試驗藥品間的微生物反應，ceftazidime/avibactam 相比活性參考品有較高的微生物反應良好，但兩組差異在 TOC 與 EOT 均未達統計顯著差異，p 值分別為 0.05 與 0.87。

III. 安全性結果

Ceftazidime/avibactam 相比活性參考品以數值來看有較高的不良事件發生率，但差異未達統計顯著 (3180 位病人，OR =1.09, 95% CI 0.94 至 1.25, p=0.26)；嚴重不良事件發生率在兩組也沒有統計學上顯著差異 (3180 位病人，OR =1.14, 95% CI 0.84 至 1.54, p=0.40)；任何原因的死亡比例與試驗期間可能與試驗藥品相關的死亡比例以 ceftazidime/avibactam 有較高的數值，但未達統計學上顯著差異 (2029 位病人，OR =1.36, 95% CI 0.70 至 2.65, p=0.37)。

IV. 結論

針對複雜性泌尿道感染與複雜性腹腔內感染病人，此項統合分析研究提供證據支持 ceftazidime/avibactam 作為潛在的替代療法。

b. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme[25]

I. 目的

此項分析評估 ceftazidime/avibactam 對抗具多重抗藥性 (MDR) 的腸道菌與綠膿桿菌之臨床效果，病人取自 ceftazidime/avibactam 用於複雜性腹腔內感、複雜性泌尿道感染及院內感染型肺炎包括呼吸器相關感染的第三期臨床試驗。

II. 療效指標結果

在整合的微生物修正意向治療族群 (mMITT) 中，1,095 位病人有多重抗藥性腸道菌、95 位病人有多重抗藥性綠膿桿菌。在治癒檢測 (TOC) 時，對 MDR 腸道菌與 MDR 綠膿桿菌具良好微生物反應的病人比例，使用 ceftazidime/avibactam 分別有 78.4% 與 57.1%、使用活性參考品 (主要為 carbapenem

類抗生素) 則分別有 71.6% 與 53.8%。另外，分離出一個以上 MDR 菌的病人在 TOC 時的治癒比例，ceftazidime/avibactam 組與活性參考品組相似，分別為 85.4% 與 87.9%。

III. 結論

Ceftazidime/avibactam 展現與主要為 carbapenem 類抗生素的活性參考品，具相似對抗多重抗藥性腸道菌與綠膿桿菌的臨床效果，可能可以作為原本以 carbapenem-based 治療由多重抗藥性格蘭氏陰性菌引起複雜性腹腔內感、複雜性泌尿道感染與院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎的合適替代治療選項。

c. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis[26]

I. 目的

系統性文獻回顧與統合分析 ceftazidime/avibactam 用於嚴重格蘭氏陰性菌感染病人的治療角色。

II. 療效指標結果

當不考慮病原菌與感染類型，針對臨床可評估族群於治癒檢測時的臨床治癒比例，ceftazidime/avibactam 不劣於 carbapenem (RR=0.99, 95% CI 0.96 至 1.02)；針對微生物修正意向治療族群於治癒檢測時的具良好微生物反應的病人比例，ceftazidime/avibactam 組與 carbapenem 組相似 (RR=1.04, 95% CI 0.93 至 1.17)。

III. 安全性結果

Ceftazidime/avibactam 組與 carbapenem 組在死亡率 (RR=1.30, 95% CI 0.84 至 2.01)、不良事件發生率 (RR=1.05, 95% CI 0.99 至 1.12)、嚴重不良事件發生率 (RR=1.22, 95% CI 0.98 至 1.52) 均沒有統計學上顯著差異。

III. 結論

Ceftazidime/avibactam 與 carbapenem 類抗生素有相近的療效與安全性，可能是對抗嚴重格蘭氏陰性菌感染的潛在利器。

表五 RECLAIM 1&2 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	RECLAIM 1&2 (2016)
試驗編號	NCT01499290、NCT01500239
研究設計	兩個相同、第三期、隨機分派、多國、多中心、雙盲雙模擬 (double-blind, double-dummy)、活性藥品對照、不劣性試驗併有整合之結果
試驗地點	136 個試驗中心；30 個國家 (包含台灣)
病人族群 (主要納入條件)	年齡 18 至 90 歲住院之男性與女性病人，伴有複雜性腹腔內感染診斷需要在隨機分派前或後 24 小時內接受外科手術或經皮引流
納入病人數	1149 (76% 為白種人, 40% 為闌尾穿孔或闌尾膿腫)
試驗治療組	每 8 小時靜脈輸注 ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) 2g/0.5g 一次 2 小時以上，接著靜脈輸注 metronidazole 500 mg 每 8 小時一次 1 小時以上，持續 5 至 14 天 (MITT 族群 n=520)
對照組	每 8 小時靜脈輸注 meropenem 1g 一次 30 分鐘以上，持續 5 至 14 天 (MITT 族群 n=523)
主要療效指標	TOC (隨機分派後 28 至 35 天) 時，mMITT、MITT、CE 族群的臨床治癒比例
次要療效指標	EOT (結束最後一劑抗生素輸注後 24 小時內) 與 LFU (隨機分派後 42 至 49 天) 時各族群的臨床治癒比例；EOT、TOC、LFU 時各族群的微生物反應
縮寫：MITT, modified intention-to-treat; mMITT, microbiologically MITT; CE, clinically evaluable; TOC, test-of-cure; EOT, end-of-treatment; LFU, last-follow-up	

表六 RECLAIM 1&2 試驗結果整理

	mMITT		MITT		CE at TOC	
	CAZ/AVI+ metronidazole (N=413)	Meropenem (N=410)	CAZ/AVI+ metronidazole (N=520)	Meropenem (N=523)	CAZ/AVI+ metronidazole (N=410)	Meropenem (N=416)
主要療效指標結果						
Cure at TOC, n(%) [*]	337 (81.6)	349 (85.1)	429 (82.5)	444 (84.9)	376 (91.7)	385 (92.5)
組間差異, % [†] (95% CI)	-3.5 (-8.64 to 1.58)		-2.4 (-6.90 to 2.10)		-0.8 (-4.61 to 2.89)	
次要療效指標結果						
Cure at EOT, n(%)	361 (87.4)	379 (92.4)	459 (88.3)	482 (92.2)	381 (92.9)	396 (95.2)
組間差異, % (95% CI)	-5.0 (-9.24 to -0.93)		-3.9 (-7.57 to -0.29)		Not reported	

	mMITT		MITT		CE at TOC	
	CAZ/AVI+ metronidazole (N=413)	Meropenem (N=410)	CAZ/AVI+ metronidazole (N=520)	Meropenem (N=523)	CAZ/AVI+ metronidazole (N=410)	Meropenem (N=416)
Cure at LFU, n(%)	340 (82.3)	347 (84.6)	429 (82.5)	436 (83.4)	369 (90.0)	376 (90.4)
組間差異, % (95% CI)	-2.3 (-7.41 to 2.79)		-0.9 (-5.45 to 3.72)		Not reported	

*cure 指臨床治癒，n 為臨床治癒人數，括弧內數值為臨床治癒比例

†組間差異的 95% CI 下限高於-12.5%達到試驗設定的不劣性；高於-10%達到 FDA 規定的不劣性

表七 RECLAIM 3 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	RECLAIM 3 (2017)
試驗編號	NCT01726023
研究設計	第三期、隨機分派、多國、多中心、雙盲雙模擬 (double-blind, double-dummy)、活性藥品對照、不劣性試驗
試驗地點	30 個試驗中心；3 個國家 (中國、南韓、越南)
病人族群 (主要納入條件)	年齡 18 至 90 歲住院之男性與女性病人，經臨床評估包括手術中/腹腔鏡診斷有複雜性腹腔內感染需要在隨機分派前或後 24 小時內接受手術介入
納入病人數	486
試驗治療組	每 8 小時靜脈輸注 ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) 2g/0.5g 一次 2 小時以上，接著靜脈輸注 metronidazole 500 mg 每 8 小時一次 1 小時以上，持續 5 至 14 天* (MITT 族群 n=214)
對照組	每 8 小時靜脈輸注 meropenem 1g 一次 30 分鐘以上，持續 5 至 14 天* (MITT 族群 n=217)
主要療效指標	TOC (隨機分派後 28 至 35 天) 時，CE 族群的臨床治癒比例
次要療效指標	EOT (結束最後一劑抗生素輸注後 24 小時內) 與 LFU (隨機分派後 42 至 49 天) 時 CE 族群的臨床治癒比例；EOT、TOC、LFU 時 mMITT、ME、extended ME [†] 族群的臨床治癒比例
縮寫：MITT, modified intention-to-treat; mMITT, microbiologically MITT; CE, clinically evaluable; ME, microbiologically evaluable; TOC, test-of-cure; EOT, end-of-treatment; LFU, last-follow-up	

*若腎功能 creatinine clearance 介於 31 至 50 ml/min，劑量調整 ceftazidime/avibactam 為 1g/0.25g 每 12 小時一次、meropenem 調整為 1g 每 12 小時一次。

† ME 族群指 CE 族群中帶有至少一個對試驗藥品具感受性格蘭氏陰性病原菌的病人

extended ME 族群指 CE 族群中帶有至少一個格蘭氏陰性病原菌的病人，不論感受性

表八 RECLAIM 3 試驗結果整理

	CE at TOC		mMITT		ME at TOC	
	CAZ/AVI+ metronidazole (N=177)	Meropenem (N=184)	CAZ/AVI+ metronidazole (N=143)	Meropenem (N=152)	CAZ/AVI+ metronidazole (N=99)	Meropenem (N=113)
主要療效指標結果						
Cure at TOC, n(%)*	166 (93.8)	173 (94.0)	119 (83.2)	135 (88.8)	92 (92.9)	107 (94.7)
組間差異, % [†] (95% CI)	-0.2 (-5.53 to 4.97)		Not reported		Not reported	
次要療效指標結果 [‡]						
	CE at EOT		mMITT		ME at EOT	
	CAZ/AVI+ metronidazole (n=190)	Meropenem (n=196)	CAZ/AVI+ metronidazole (n=143)	Meropenem (n=152)	CAZ/AVI+ metronidazole (n=106)	Meropenem (n=118)
Cure at EOT, n(%)	183 (96.3)	187 (95.4)	126 (88.1)	140 (92.1)	103 (97.2)	113 (95.8)
	CE at LFU		mMITT		ME at LFU	
	CAZ/AVI+ metronidazole (n=168)	Meropenem (n=179)	CAZ/AVI+ metronidazole (n=143)	Meropenem (n=152)	CAZ/AVI+ metronidazole (n=96)	Meropenem (n=106)
Cure at LFU, n(%)	157 (93.5)	168 (93.9)	116 (81.1)	132 (86.8)	86 (92.7)	100 (94.3)

*cure 指臨床治癒，n 為臨床治癒人數，括弧內數值為臨床治癒比例

[†]組間差異的 95% CI 下限高於-12.5%達到試驗設定的不劣性

[‡]次要療效指標結果未進行統計分析

表九 RECAPTURE 1&2 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	RECAPTURE 1&2 (2016)
試驗編號	NCT01599806、NCT01595438
研究設計	兩個相同、第三期、隨機分派、多國、多中心、雙盲雙模擬 (double-blind, double-dummy)、活性藥品對照、不劣性試驗併有整合之結果
試驗地點	160 個試驗中心；25 個國家 (包含台灣)
病人族群 (主要納入條件)	年齡 18 至 90 歲的複雜性泌尿道感染或急性腎盂腎炎病人，且經醫師評估為嚴重需住院使用靜脈注射抗生素者
納入病人數	1239 (約 80% 為白種人, 72% 為急性腎盂腎炎)
試驗治療組	每 8 小時靜脈輸注 ceftazidime/avibactam 2g/0.5g 一次 1 小時以上；當以靜脈給藥 5 天以上，如果受試者符合預先設定的臨床改善條件，可以在最後一劑靜脈給藥後約 8 小時轉換成口服抗生素治療，包括使用 ciprofloxacin 500 mg 每 12 小時一

試驗 (發表年份)	RECAPTURE 1&2 (2016)
	次或針對 fluoroquinolone-resistant 病原菌使用 sulfamethoxazole-trimethoprim 800mg/160mg 每 12 小時一次；總治療期間 (靜脈輸注加上選擇性口服治療) 為 10 天，伴有菌血症的病人為 14 天 (mMITT 族群 n=393)
對照組	每 8 小時靜脈輸注 doripenem 500mg 一次 1 小時以上，靜脈給藥轉換成口服抗生素治療的時機、方式以及總治療期間與試驗治療組相同 (mMITT 族群 n=417)
主要療效指標	FDA 共同療效指標： (i) 在第 5 天訪視時，除了腰部疼痛 (flank pain) 外，UTI 特定症狀解決 (或恢復至生病前狀態) 且腰部疼痛相較基期有解決或改善的病人比例 (根據病人狀況評估問卷 PSAQ) (ii) mMITT 族群中，於 TOC (隨機分派後 21 至 25 天) 時，同時有微生物清除與 UTI 特定症狀解決 (或恢復至生病前狀態) 的病人比例 EMA 療效指標： mMITT 族群中，於 TOC 時微生物反應 (microbiological response) 屬於良好 (favorable) 的病人比例
次要療效指標	mMITT 族群中，於 EOT、LFU 時微生物反應屬於良好的病人比例；TOC、LFU 時帶有 ceftazidime-resistant 病原菌病人微生物反應良好的病人比例；TOC、EOT、LFU 時醫師判斷屬於臨床治癒的病人比例
縮寫：mMITT, microbiologically modified intention-to-treat; PSAQ, patient symptom assessment questionnaire; TOC, test-of-cure; EOT, end-of-treatment; LFU, last-follow-up	

表十 RECAPTURE 1&2 試驗結果整理

療效指標	病人數, n (%)		組間差異, % (95% CI)
	Ceftazidime/avibactam (N=393)	Doripenem (N=417)	
FDA 共同主要療效指標			
第 5 天病人症狀解決	276 (70.2)	276 (66.2)	4.0 (-2.39 to 10.42)*
TOC 時病人同時有症狀解決 與微生物反應良好	280 (71.2)	269 (64.5)	6.7 (0.3 to 13.12)*
TOC 時微生物反應良好	304 (77.4)	296 (64.5)	6.7 (0.33 to 12.36)*
TOC 時病人症狀解決	332 (84.5)	360 (86.3)	-1.9 (-6.78 to 3.02)*
EMA 主要療效指標			
TOC 時微生物反應良好	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (0.33 to 12.36)†

療效指標	病人數, n (%)		組間差異, % (95% CI)
	Ceftazidime/avibactam (N=393)	Doripenem (N=417)	
次要療效指標			
EOT 時微生物反應良好	374 (95.2)	395 (94.7)	0.4 (-2.7 to 3.56)
LFU 時微生物反應良好	268 (68.2)	254 (60.9)	7.3 (0.68 to 13.81)
TOC 時 ceftazidime-resistant 病原菌病人微生物反應良好	47/75 (62.7)	51/84 (60.7)	2.0 (-13.18 to 16.89)
LFU 時 ceftazidime-resistant 病原菌病人微生物反應良好	46/75 (61.3)	38/84 (45.2)	16.1 (0.50 to 30.89)
TOC 時 ceftazidime-susceptible 病原菌病人微生物反應良好	256/316 (81.0)	238/326 (73.0)	8.0 (1.50 to 14.48)
LFU 時 ceftazidime-susceptible 病原菌病人微生物反應良好	221/316 (69.9)	209/326 (64.1)	5.8 (-1.46 to 13.05)
EOT 時醫師判定臨床治癒	378 (96.2)	407 (97.6)	-1.4 (-4.07 to 1.02)
TOC 時醫師判定臨床治癒	355 (90.3)	377 (90.4)	-0.1 (-4.23 to 4.03)
LFU 時醫師判定臨床治癒	335 (85.2)	350 (83.9)	1.3 (-3.71 to 6.30)

* 組間差異的 95% CI 下限高於-12.5%達到試驗設定的不劣性；高於-10%達到 FDA 規定的不劣性

† 組間差異的 95% CI 下限高於-12.5%同時達到試驗設定與 EMA 規定的不劣性

表十一 REPRISE 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	REPRISE (2016)
試驗編號	NCT01644643
研究設計	第三期、隨機分派、多國、多中心、開放性、活性藥品對照試驗
試驗地點	46 個試驗中心；18 個國家
病人族群 (主要納入條件)	年齡 18 至 90 歲的男性或女性病人併有 ceftazidime-resistant 格蘭氏陰性病原菌引起的複雜性泌尿道感染或複雜性腹腔內感染
納入病人數	345 (92% 為複雜性泌尿道感染)
試驗治療組	針對 cUTI：每 8 小時靜脈輸注 ceftazidime/avibactam 2g/0.5g 一次 2 小時以上，持續 5 至 21 天 (mMITT 族群 n=144) 針對 cIAI：每 8 小時靜脈輸注 ceftazidime/avibactam 2g/0.5g 一次 2 小時以上，接著靜脈輸注 metronidazole 500 mg 每 8 小時一次 1 小時以上，持續 5 至 21 天 (mMITT 族群 n=10)
對照組	最佳可使用治療選項包括 meropenem、imipenem、doripenem、colistin 以及針 cIAI 的 tigecycline，且可合併使用其他抗生素，以靜脈注射的形式給藥持續 5 至 21 天 (mMITT 族群 n=148)

試驗 (發表年份)	REPRISE (2016)
主要療效指標	TOC (結束最後一劑抗生素輸注後 7 至 10 天) 時, mMITT 族群的臨床治癒比例
次要療效指標	mMITT 族群中, TOC 時微生物反應、更換或停用試驗藥品的原因、28 天任何原因的死亡率
縮寫: mMITT, microbiologically modified intention-to-treat; TOC, test-of-cure	

表十二 REPRISE 試驗結果整理

	病人數, n (%)		備註
	Ceftazidime/avibactam (N=154)	最佳可使用治療 (N=148)	
主要療效指標結果*			
Cure at TOC	140 (91)	135 (91)	針對 cUTI 病人, 左右兩組臨床治癒比例分別為 92% 與 94%; 針對 cIAI 病人, 兩組臨床治癒比例分別為 80% 與 55%
次要療效指標結果*			
TOC 時微生物反應良好	126 (82)	94 (64)	針對 cUTI 病人, 左右兩組微生物反應良好比例分別為 82% 與 64%; 針對 cIAI 病人, 兩組臨床治癒比例分別為 80% 與 55%
更換或停用試驗藥品人數	11 (7.1)	9 (6.1)	19 位 cUTI 病人在試驗期間更換抗生素(左右兩組分別有 11 位與 8 位), 最常見的換藥原因是腎功能 creatinine clearance 浮動
28 天任何原因的死亡率	3 (1.9)	4 (2.7)	

*此試驗未對療效指標結果之組間差異進行統計分析

表十三 REPROVE 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	REPROVE (2018)
試驗編號	NCT01808092
研究設計	第三期、隨機分派、多國、多中心、雙盲雙模擬 (double-blind, double-dummy)、活性藥品對照、不劣性試驗
試驗地點	136 個試驗中心; 23 個國家 (包含台灣)
病人族群 (主要納入條件)	年齡 18 至 90 歲住院之男性與女性病人, 經臨床評估診斷有院內感染型肺炎, 包括呼吸器相關肺炎
納入病人數	879 (99% 以上 APACHE II 分數 ≥ 10 , 34% 為呼吸器相關肺炎)
試驗治療組	每 8 小時靜脈輸注 ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) 2g/0.5g

試驗 (發表年份)	REPROVE (2018)
	一次 2 小時以上，持續 7 至 14 天 (cMITT 族群 n=356)
對照組	每 8 小時靜脈輸注 meropenem 1g 一次 30 分鐘以上，持續 7 至 14 天 (cMITT 族群 n=370)
主要療效指標	TOC (隨機分派後 21 至 25 天) 時，cMITT 族群與 CE 族群的臨床治癒比例
次要療效指標	TOC 時，帶有 ceftazidime-resistant 病原菌病人的臨床治癒比例；TOC 與第 28 天任何原因的死亡率
縮寫：cMITT, clinically modified intention-to-treat; CE, clinically evaluable; TOC, test-of-cure; EOT, end-of-treatment; LFU, last-follow-up	

表十四 REPROVE 試驗結果整理

	cMITT		CE	
	CAZ/AVI (N=356)	Meropenem (N=370)	CAZ/AVI (N=257)	Meropenem (N=270)
主要療效指標結果				
Cure at TOC, n(%)*	245 (68.8)	270 (73.0)	199 (77.4)	211 (78.1)
組間差異, % (95% CI) [†]	-4.2 (-10.76 to 2.46)		-0.7 (-7.86 to 6.39)	
次要療效指標結果				
ceftazidime-resistant 病原菌病人 cure at TOC, n(%)	Not reported [‡]		29/36 (80.6)	32/41 (78.0)
組間差異, % (95% CI)	Not reported [‡]		2.5 (-16.42 to 20.74)	
ceftazidime-susceptible 病原菌病人 cure at TOC, n(%)	Not reported [¶]		63/84 (75.0)	69/88 (78.4)
組間差異, % (95% CI)	Not reported [¶]		-3.4 (-16.18 to 9.30)	
All-cause mortality at TOC, n(%)	29/356 (8.1)	25/370 (6.8)	11/257 (4.3)	8/270 (3.0)
組間差異, % (95% CI)	1.4 (-2.48 to 5.35)		1.3 (-2.01 to 4.89)	
All-cause mortality at TOC, n(%)	30/356 (8.4)	27/370 (7.3)	12/257 (4.7)	9/270 (3.3)
組間差異, % (95% CI)	1.1 (-2.84 to 5.18)		1.3 (-2.14 to 5.04)	

*cure 指臨床治癒，n 為臨床治癒人數，括弧內數值為臨床治癒比例

[†]組間差異的 95% CI 下限高於-12.5%達到試驗設定的不劣性

[‡]有報告 mMITT 族群，CAZ/AVI 與 meropenem 組分別為 77.8% (35/45)與 74.1% (40/54)，組間差異(95% CI)為 3.7 (-13.73 to 20.38)

[¶]有報告 mMITT 族群，CAZ/AVI 與 meropenem 組分別為 67.2% (80/119)與 76.2% (96/126)，組間差異(95% CI)為-9.0 (-20.17 to 2.33)

(五) 建議者提供之資料

本案為輝瑞大藥廠股份有限公司之 Zavicefta[®] (ceftazidime/avibactam) 贊飛得注射劑 2g/0.5g 申請案，建議者於其藥品納入健保給付建議書自評本案藥品屬「突破創新新藥」，建議健保給付之適應症用於治療成年病人「複雜性腹腔內感染」、「複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）」與「院內感染型肺炎（包括呼吸器相關肺炎）」，並限制感染為懷疑或證實對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物所引起，且經感染症專科醫師會診確認需使用。

在送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者，包括附件四之「建議收載藥品相關文獻資料」，內容為納入文獻之中文摘要與英文全文，以及附件十三之「療效文獻全文影本」，內容為納入文獻之英文全文，惟建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，我們無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

建議者納入的文獻包括本案藥品 ceftazidime/avibactam 用於複雜性腹腔內感染的試驗 RECLAIM 1&2&3、用於複雜性泌尿道感染的試驗 RECAPTURE 1&2、針對 ceftazidime-resistance 格蘭氏陰性菌引起的 cIAI 或 cUTI 的試驗 REPRISE、用於院內感染型肺炎的試驗 REPROVE 與 1 項由 Zhong 等人執行的系統性文獻回顧與統合分析 ceftazidime/avibactam 用於嚴重格蘭氏陰性菌感染病人的治療角色。上述試驗與統合分析均已整理於報告內文，故在此不贅述。

另外，本案藥品 ceftazidime/avibactam 在臨床試驗中的活性對照藥品均為 carbapenem 類抗生素，但本案藥品在體外測試顯示有對抗部分 carbapenem-resistant 菌種的能力，例如 carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) 中之 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp)；由於臨床試驗未能評估本案藥品用於 carbapenem-resistant 菌種引起病人感染的療效，因此，建議者檢附 3 篇藉由真實世界數據所執行的觀察性研究，評估本案藥品用於 KPC-Kp 引起病人感染的療效。值得注意的是，未有支持本案藥品 ceftazidime/avibactam 用於 carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) 引起感染病人的相關臨床證據。以下將摘述 3 篇由建議者檢附之觀察性研究。

1. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae[27]

(1) 目的

基於 ceftazidime/avibactam 在體外測試顯示有能力對抗產生 KPC 的 CRE 菌種，此研究以真實世界數據比較 ceftazidime/avibactam 與 colistin 用於 CRE 菌種引起病人感染的相對療效，提供相關臨床證據。

(2) 病人族群與特性

納入 137 位病人，38 位 (28%) 接受 ceftazidime/avibactam、99 位 (72%) 接受 colistin；感染類型有近一半屬於血流感染 (63 位, 46%)，其他常見感染類型為呼吸道感染 (30 位, 22%) 與泌尿道感染 (19 位, 14%)；幾乎所有病人感染的 CRE 菌種均為克雷伯氏肺炎菌 (133 位, 97%)，僅有 4 位 (3%) 是其他腸道菌。大部分病人 (85%) 接受額外的抗 CRE 抗生素合併治療，合併使用的抗生素包括 tigecycline、amikacin、gentamicin、TMP/SMX、carbapenem、fosfomycin，值得注意的是，一開始就使用抗生素合併治療 (initial combination therapy) 的病人在 ceftazidime/avibactam 組有 47%，colistin 組則有 74%，此項基期病人特性兩組有統計學上顯著差異。Ceftazidime/avibactam 與 colistin 的中位數治療期間均為 10 天。

(3) 療效指標結果

Ceftazidime/avibactam 與 colistin 相比，針對經治療權重倒數機率校正 (inverse probability of treatment weighting-adjusted, IPTW-adjusted) 的 30 天任何原因住院死亡率，兩組分別為 9% 與 32%，組間差異 23% 達統計學上顯著差異 (95% CI 9% 至 35%, $p=0.001$)；針對 IPTW-adjusted 的 30 天整合療效結果 (包括在醫院死亡、在醫院存活、出院)，ceftazidime/avibactam 有 64% (95% CI 57% 至 71%) 的機率優於 colistin。

(4) 結論

針對由會產生 KPC 的 CRE 菌種引起病人之感染，發現 ceftazidime/avibactam 可能可以作為 colistin 合理的替代選項，但這些發現仍需臨床試驗進一步證實。

2. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*[28]

(1) 目的

多中心回溯性研究 138 位由 KPC-Kp 引起感染的義大利病人，全數使用 ceftazidime/avibactam 作為其救援性治療 (第一線抗生素失敗)，探討其治療效果並進一步分析用於菌血症病人次族群的治療效果。

(2) 療效指標結果

138 位病人在第一線抗生素治療失敗（中位數治療期間為 7 天）後開始接受 ceftazidime/avibactam 救援性治療（至少 72 小時），且其中 109 人（78.9%）有合併其他抗生素。在感染起算 30 天，共計 47 人（34.1%）死亡。將 104 位 KPC-Kp 菌血症使用 ceftazidime/avibactam 的病人，與 104 位經配對的 KPC-Kp 菌血症使用非 ceftazidime/avibactam 救援性治療病人相比，有顯著較低的 30 天死亡率（36.5% vs 55.8%, $p=0.005$ ）。

(3) 結論

針對嚴重 KPC-Kp 感染的病人，尤其是菌血症患者，ceftazidime/avibactam 是有潛力的藥物。

3. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia[29]

(1) 目的

針對由 carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) 引起菌血症的病人，比較使用 ceftazidime/avibactam 或其他抗生素治療（包括 carbapenem 合併 aminoglycoside、carbapenem 合併 colistin 或單獨使用 aminoglycoside、colistin）作為確定性治療的相對療效。

(2) 療效指標結果

Ceftazidime/avibactam 的臨床成功率（30 天時存活、感染症狀解決、治療開始 7 天的血液培養顯示無菌、沒有復發感染）為 85%（11/13），相較其他抗生素治療的 41%（39/96）為高，組間差異 $p=0.006$ ，其中，carbapenem 合併 aminoglycoside 的臨床成功率為 48%（12/25），組間差異 $p=0.04$ ；carbapenem 合併 colistin 的臨床成功率為 40%（12/30），組間差異 $p=0.009$ 。Ceftazidime/avibactam 的 30 天與 90 天存活率均為 92%（12/13），其他抗生素治療的 30 天與 90 天存活率分別為 69%（66/96）與 55%（53/96），30 天與 90 天存活率的組間差異 p 值分別為 0.1 與 0.01。

(3) 結論

針對 CRKP 菌血症病人，ceftazidime/avibactam 顯著改善臨床成功率與存活率，但研究結果受限非臨床試驗，有選擇性偏差與非盲性問題且樣本數偏少。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 Zavicefta[®] (ceftazidime/avibactam) 注射劑 2g/0.5g 目前於我國主管機關取得的許可適應症內容為「適用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生物所引起的下列感染：複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染包括腎盂腎炎、院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎，應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑」；依據本次建議者所訴求的健保給付適應症內容與主管機關許可適應症相同，但限經感染症專科醫師會診確認需使用者，因此，本案藥品之治療目標病人群為「懷疑或證實對 Zavicefta 具感受性格蘭氏陰性微生物所引起且經感染症專科醫師會診確認需使用之複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）、院內感染型肺炎（包括呼吸器相關肺炎）成年病人」。

本案經諮詢感染科醫師表示，臨床上治療感染症時選用抗生素的優先考量是抗生素感受性測試結果，其次是感受性測試結果顯示為 susceptible（具感受性）的抗生素是否具有病人感染部位的適應症，優先挑選同時具感受性與適應症的抗生素。基於上述，與本案藥品具相似抗菌範圍的抗生素可以作為療效參考品。本案藥品的抗菌範圍涵蓋多數格蘭氏陰性菌，包括綠膿桿菌，透過審閱建議者送審資料與諮詢感染科醫師，本案藥品的價值是針對 ESBL 菌種，提供除 carbapenem 類抗生素外的另一種選擇，增加抗生素多樣性，以及針對 CRE 菌種中的 KPC 菌種，用以避免使用後線抗生素如 tigecycline 與 colistin。

綜合上述，抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種和/或 KPC 菌種的抗生素均為本案藥品 ceftazidime/avibactam 合適的療效參考品。根據 The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2019（熱病 2019），抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種且已於我國上市的抗生素除本案藥品外，包括 imipenem、meropenem、doripenem、ertapenem 等 carbapenem 類抗生素，以及 ceftolozane/tazobactam、fosfomycin、tigecycline、colistin；抗菌範圍涵蓋 KPC 菌種且已於我國上市的抗生素除本案藥品外，包括 tigecycline、colistin。上列藥品除 ceftolozane/tazobactam 仍為建議健保收載中外，其餘藥品均已被健保收載。

最後，考量與本案藥品有執行直接比較臨床試驗之藥品包括 meropenem 與 doripenem，且 ESBL 菌種感染臨床指引建議首選抗生素為 carbapenem 類藥品，但 doripenem 於我國未有主管機關核准適應症用於院內感染型肺炎，因此，針對 ESBL 菌種引起之複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染、院內感染型肺炎，本案藥品主要的療效參考品為 meropenem，次要的療效參考品為 doripenem、

imipenem、ertapenem，潛在的療效參考品為 ceftolozane/tazobactam、fosfomycinⁿ。針對 KPC 菌種引起之複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染、院內感染型肺炎，本案藥品主要的療效參考品為 tigecycline 與 colistin。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2019 年 12 月 3 日在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「avibactam」進行搜尋，未尋獲與本案藥品 ceftazidime/avibactam 相關之醫療科技評估報告，僅在英國 NICE 尋獲一份於 2017 年 11 月公告之處方抗微生物製劑 ceftazidime/avibactam 的證據回顧，惟該證據回顧未有關於本案藥品 ceftazidime/avibactam 的給付建議，僅在可能較為相關的治療定位 (place in therapy) 部分提及，專家建議 ceftazidime/avibactam 可能可以做為複雜性腹腔內感染或複雜性泌尿道感染病人對一般常用抗生素沒有反應且已知對其他抗生素有抗藥性時的治療選項(此份證據回顧於 2017 年公告，當時本案藥品尚未完成院內感染型肺炎之臨床試驗 REPROVE)。

(三) 相對療效與安全性

整體而言，針對複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染與院內感染型肺炎，ceftazidime/avibactam 相對 carbapenem 類藥品包括 meropenem 與 doripenem 等一般用以治療多重抗藥性格蘭氏陰性菌如 ESBL 菌種引起感染的抗生素，在臨床試驗中療效指標如臨床治癒與微生物清除方面，均顯示其不劣性，可以是臨床情境考慮使用 carbapenem 類藥品治療上述感染症時的另一治療選項，惟在複雜性腹腔內感染部分，本品須與 metronidazole 併用。

值得注意的是，ceftazidime/avibactam 在體外測試顯示可以對抗 Ambler A 類、C 類及少許 D 類 β -lactamase，包括 A 類廣效性 β -lactamase (ESBL) 與碳青黴烯酶 (carbapenemases，如 KPC)、C 類 β -lactamase (如 AmpC)、D 類 oxacillinases 與 carbapenemases (如 OXA-48)，然而，臨床試驗中僅有 RECAPTURE 1&2 試驗提及約有 20% 複雜性泌尿道感染病人之致病菌為 ESBL 腸道菌，其他試驗僅提及 ceftazidime-resistant 致病菌引起病人感染的比例，雖可預期造成 ceftazidime-resistant 的原因可能包括 ESBL producing，但不確定有多少 ESBL 菌種，另外，沒有臨床試驗證實 ceftazidime/avibactam 對 KPC 菌種的療效。

1. 複雜性腹腔內感染

針對複雜性腹腔內感染成年病人使用 ceftazidime/avibactam 治療的有效性，主要來自兩項直接比較、第三期、隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣

ⁿ Fosfomycin 單用易誘導細菌產生抗藥性，一般與其他抗生素合併使用，屬潛在療效參考品。

性試驗 RECLAIM 1&2 併有整合之結果以及一項於亞洲族群執行之直接比較、第三期、隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣性試驗 RECLAIM 3。

RECLAIM 1&2 試驗結果顯示，於治癒檢測（隨機分派後 28 至 35 天）時的臨床治癒比例，在三個主要分析族群中，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組均不劣於 meropenem 組：mMITT 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 81.6% 與 85.1%（組間差異-3.5%，95% CI -8.64 至 1.58）、MITT 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 82.5% 與 84.9%（組間差異-2.4%，95% CI -6.90 至 2.10）、CE 族群兩組病人的臨床治癒比例分別為 91.7% 與 82.5%（組間差異-0.8%，95% CI -4.61 至 2.89），組間差異的 95% 信賴區間下限均高於預先設定的不劣性臨界值-10%（90% power）或-12.5%（95% power）。

RECLAIM 3 試驗結果顯示，CE 族群於治癒檢測（隨機分派後 28 至 35 天）時的臨床治癒比例，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組分別為 93.8%（166/177）與 94.0%（173/184），組間差異為-0.2%（95% CI -5.53 至 4.97），組間差異的 95% 信賴區間下限高於預先設定的不劣性臨界值-12.5%。

安全性部分，ceftazidime/avibactam 合併 metronidazole 組與 meropenem 組在各不良事件的發生比例相似，最常見的是腸胃道相關症狀，如腹瀉、噁心、嘔吐。

2. 複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）

針對複雜性泌尿道感染成年病人使用 ceftazidime/avibactam 治療的有效性，主要來自兩項直接比較、第三期、隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣性試驗 RECAPTURE 1&2 併有整合之結果。

RECAPTURE 1&2 試驗結果顯示，ceftazidime/avibactam 不論是在 FDA 共同療效指標或是在 EMA 療效指標，均不劣於 doripenem：針對 FDA 的共同療效指標，ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組於第 5 天訪視時病人自述症狀解決的比例分別為 70.2%（276/393）與 66.2%（276/417），組間差異 4.0%（95% CI -2.39 至 10.42）、於 TOC 時同時有症狀解決與微生物清除的病人比例分別為 71.2%（280/393）與 64.5%（269/417），組間差異 6.7%（95% CI 0.30 至 13.12），組間差異的 95% 信賴區間下限均高於 FDA 規定與預先設定的不劣性臨界值-10.0%；針對 EMA 療效指標，ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組於 TOC 時微生物反應屬於良好的病人比例分別為 77.4%（304/393）與 71.0%（296/417），組間差異 6.4%（95% CI 0.33 至 12.36），組間差異的 95% 信賴區間下限高於 EMA 規定與預先設定的不劣性臨界值-12.5%。

安全性部分，ceftazidime/avibactam 組與 doripenem 組分別有 36.2% 與 31.0% 病人發生任一不良事件、分別有 1.4% 與 1.2% 病人因不良事件導致退出試驗、沒

有病人因不良事件導致死亡。各組超過 2% 病人發生的不良事件包括頭痛、噁心、腹瀉與便秘。

另有一項第三期、隨機分派、開放性、活性藥品對照試驗 REPRISE，針對由 ceftazidime-resistant 腸道菌與綠膿桿菌引起的複雜性泌尿道感染或複雜性腹腔內感染病人（泌尿道感染病人佔 92%），比較使用 ceftazidime/avibactam 與最佳可使用治療（meropenem、imipenem、doripenem、colistin、tigecycline）的相對療效與安全性。REPRISE 試驗結果顯示，mMITT 族群中，治癒檢測（接受最後一劑試驗藥品後 7 至 10 天）時的臨床治癒比例，ceftazidime/avibactam 組與最佳可使用治療組分別為 91%（140/154, 95% CI 85.6 至 94.7）與 91%（135/148, 95% CI 85.9 至 95.0），數值上近似但未進行組間差異的統計分析。

安全性部分，ceftazidime/avibactam 組與最佳可使用治療組分別有 31% 與 39% 病人出現不良事件，大部分的嚴重程度屬於輕度或中度，兩組最常發生的治療相關不良事件為腸胃道不適。

3. 院內感染型肺炎（包括呼吸器相關肺炎）

針對院內感染型肺炎成年病人使用 ceftazidime/avibactam 治療的有效性，主要來自一項直接比較、第三期、隨機分派、雙盲雙模擬、活性藥品對照、不劣性試驗 REPROVE。

REPROVE 試驗結果顯示，於治癒檢測（隨機分派後 21 至 25 天）時的臨床治癒比例，在兩個主要分析族群中，ceftazidime/avibactam 組均不劣於 meropenem 組：cMITT 族群中，ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組的臨床治癒比例分別為 68.8%（245/356）與 73.0%（270/370），組間差異 -4.2%（95% CI -10.8 至 2.5），組間差異的 95% 信賴區間下限高於預先設定的不劣性臨界值 -12.5%；在 CE 族群，ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組的臨床治癒比例分別為 77.4%（199/257）與 78.1%（211/270），組間差異 -0.7%（95% CI -7.9 至 6.4），組間差異的 95% 信賴區間下限高於預先設定的不劣性臨界值 -12.5%。

安全性部分，與試驗藥品相關的不良事件在 ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組分別有 16% 與 13%；嚴重不良事件兩組分別有 19% 與 13%；在其中一組或兩組發生率 5% 以上的不良事件包括腹瀉、低血鉀、貧血、便秘與嘔吐。

(四) 醫療倫理

本研究雖無相關系統性收集之醫療倫理資訊可供參考，但本報告在諮詢相關臨床專家指出，抗生素抗藥性問題為全球重大公共衛生安全議題之一，新的抗生素增加醫師於臨床上抗生素選擇的多樣性（diversity、heterogeneity）是緩解抗生

素抗藥性壓力的方法之一。基於本案藥品 ceftazidime/avibactam 有對抗 ESBL 菌種的能力但沒有對抗厭氧菌的效果，因此，針對 ESBL 菌種引起病人感染時，本案藥品可以減少使用後線的 carbapenem 類抗生素同時對腸道正常菌落影響可能較小，並提供臨床上抗生素選擇的多樣性，減少過度使用 carbapenem 類抗生素所造成的單一選擇性壓力（carbapenem-sparing）。基於本案藥品 ceftazidime/avibactam 有對抗 CRE 菌種的能力，CRE 所造成之侵入性感染如血流感染與高死亡率有關加上治療選項有限且近年有持續增加的趨勢，根據 2018 年台灣院內感染監視資訊系統監視季報（第 4 季），醫學中心加護病房 CRE 比率由 2009 年的 5.0% 增加至 2018 年截至第 4 季 22.8%、區域醫院則由 4.2% 上升至 16.3%，因此，針對 CRE 菌種引起病人感染時，本案藥品可提供臨床上除 tigecycline 與 colistin 外另一治療選項。

另外，由於像本案藥品此類可治療抗藥性細菌引起感染的抗生素往往只有在少數與特定情況使用，若以過往使用量支付模式（volume-based payment model）給付此類抗生素將導致製藥公司投資抗生素開發的風險過高，因此，為了克服抗生素抗藥性的全球公共衛生議題，英國國民保健署（National Health Service, NHS）與國家健康暨照護卓越研究院 NICE 正嘗試使用一種類似 Netflix 的訂閱支付模式（Netflix-style subscription model），針對藥品的有效性而非使用量，透過認購以及預先支付（upfront payment）的方式促進製藥公司開發新的抗生素[30, 31]。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供之本土經濟評估報告係採用健保署觀點，執行本品用於治療包括複雜性腹腔內感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI)、複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection, cUTI)及院內感染肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)，含呼吸器相關肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)等適應症的3篇成本效果分析報告。該藥物經濟學研究方法是採用義大利開發的一個核心成本效果分析模型，模型中治療組納入10,000名虛擬病人，並複製同樣一組人到對照組，這些病人根據病原菌種類、有無抗藥性等特性計算可能事件發生的時間點，同時檢測事件發生時的情況，直到5年的評估期間結束。分析模型以經健康生活品質校正人年(quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs)為健康效果指標，並考量各藥品用於臺灣本土情境之藥費、門診、檢查及副作用處理費等成本參數。QALYs 與成本皆以3%為年折現率進行折現。

根據不同適應症的臨床治療模式，在複雜性腹腔內感染著重於因大腸桿菌(*E. Coli*)、克雷伯氏肺炎菌(*K. Pneumonia*)或綠膿桿菌(*P. Aeruginosa*)所引起的cIAI。本品併用 metronidazole 做為第一線用藥，比較品為 meropenem。兩組的第二線用藥相同，感染大腸桿菌或克雷伯氏肺炎菌的病人接受 colistin 併用 tigecycline 及高劑量 meropenem 治療，感染綠膿桿菌的病人接受 colistin 併用高劑量 meropenem 治療。

在複雜性泌尿道感染則著重於病人在接受最適當的 arbapenem 藥品，包括 doripenem、imipenem 或 meropenem 後，因碳青黴烯抗藥性腸道菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, 簡稱 CRE)所引起的cUTI治療。第二線用藥為本品，比較品為 colistin 加上高劑量 carbapenem。

在院內感染肺炎含呼吸器相關肺炎部份，著重於克雷伯氏肺炎菌(*K. Pneumonia*)、綠膿桿菌(*P. Aeruginosa*)、陰溝腸桿菌(*E. Cloacae*)或大腸桿菌(*E. Coli*)所引起的HAP(含VAP)治療。本品設定為第一線治療，比較品為 meropenem。兩組的第二線用藥相同，皆為 colistin 加上 tigecycline。

模型亦將抗藥性所產生的影響納入考量，因此為呈現產生抗藥性病人需使用更多醫療資源，模型假定抗藥性問題將增加住院費用及死亡風險，並會降低後續治療的療效。有關複雜性腹腔內感染病原菌抗藥性參數，皆採用臺灣本土研究結果與疾病管制署公告數據；有關複雜性泌尿道感染病原菌各對照藥物的抗藥性發生率參數，來自文獻報告，惟缺乏針對cUTI病人的抗藥性數據；有關院內感染

肺炎含呼吸器相關肺炎病原菌抗藥性參數，皆採用臺灣本土研究結果與疾病管制署公告數據。

在模型參數推估的部分，首先在療效參數上，建議者於此模型所應用的比較療效證據，由於缺乏相關資料，未依臺灣情況調整，分述如後：抗生素對複雜性腹腔內感染療效參數，合併 CAZ/AVI, metronidazole 和 meropenem 的療效資料來自 RECLAIM 試驗，合併 colistin, tigecycline, 高劑量 meropenem 的療效是參考關鍵意見領袖(key opinion leader; KOL) 的看法，抗生素對複雜性泌尿道感染之療效參數來自 REPRISE 試驗或 RECAPTURE 試驗；抗生素對院內感染肺炎含呼吸器相關肺炎之療效參數，CAZ/AVI 和 meropenem 的效果資料來自 REPROVE 試驗，合併 colistin, tigecycline 的效果資料來自 KOL 意見。

在醫療成本推估的部分，治療天數和劑量參數來自基本案例模型，未依臺灣情況調整。藥品價格採用衛生福利部中央健康保險署的資料，有多個供應藥商的藥品則採平均藥價。其它醫療費用參數，住院費用及復發費用的資料來自全民健康保險研究資料庫，不良事件費用資料來自臺灣本土研究文獻。而在成本效用分析結果的部分，由於沒有臺灣的效用資料，因此採用基本案例模型數據，對治療無反應的效用值設定為 0.61，有反應(痊癒)的效用值設定為 0.92。

而在成本效益分析的結果上，以下分述 3 個適應的分析結果：

(1) 複雜性腹腔內感染 (cIAI)

分析結果顯示，合併本品 CAZ/AVI, metronidazole 作為對臺灣 cIAI 病人的第一線治療，相對於 meropenem 具有成本效果。合併本品 CAZ/AVI, metronidazole 治療組的遞增成本增加 78,248 元，治療提高了 0.02 個生命年和 0.05 個生活品質調整人年，平均 QALY 遞增成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 1,488,205 元/QALY。而針對住院天數、不良事件比率、死亡率進行的情境分析，結果也顯示合併本品 CAZ/AVI, metronidazole 做為 cIAI 第一線治療相對於 meropenem 具有成本效果。

(2) 複雜性泌尿道感染 (cUTI)

本品用於對臺灣 cUTI 病人的第二線治療，相對於合併 colistin, 高劑量 carbapenem 具有成本效果。本品治療費用較比較組高 7,068 元，提升了病人 0.01 個 QALY，ICER 為 681,146 元/QALY。而針對住院天數、不良事件比率、死亡率所進行的情境分析，結果也顯本品做為 cUTI 第二線治療相對於 colistin, 高劑量 carbapenem 具有成本效果。

(3) 院內感染肺炎含呼吸器相關肺炎 (HAP/VAP)

本品用於對臺灣 HAP/VAP 病人作為第一線治療相對於 meropenem 具有成本效果。本品組相對於 meropenem 遞增總費用為 84,095 元，遞增 QALY 為 0.06 年，ICER 為 1,339,094 元/QALY。而針對住院天數、不良事件比率、死亡率所進行的情境分析，結果也顯示本品作為 HAP/VAP 第一線治療相對於 meropenem 具有成本效果。

本報告對建議者提出之國內藥物經濟學研究所做評論如下：

建議者所提 3 份國內實施藥物經濟學研究資料，主題與研究設計均合宜，研究架構堪稱完整，建議者針對本品所涉三項適應症，包括複雜性腹腔內感染(cIAI)、複雜性泌尿道感染(cUTI)及院內感染肺炎(HAP，含 VAP)，進行個別病人層級的模擬模型，有助於瞭解 Zavicefta[®] 在我國健保觀點下的成本效用。模型中所採用的假設與參數多有詳細說明並提供文獻來源，然而建議者未提供可供驗證之電子檔以輔佐相關參數評估驗證，且所引用參數部分取自國外研究，於反映國情上存有部分限制。本報告對於建議者之研究主要疑慮彙整如後：

1. 建議者針對克雷伯氏肺炎菌(*K.Pneumonia*)或綠膿桿菌(*P.Aeruginosa*)引起的複雜性腹腔內感染(cIAI)病人，對碳青黴烯抗藥性腸道菌(CRE)引起的 cUTI 病人，以及對克雷伯氏肺炎菌(*K.Pneumonia*)、綠膿桿菌(*P.Aeruginosa*)、陰溝腸桿菌(*E.Cloacae*)或大腸桿菌(*E.Coli*)所引起的 HAP(包括 VAP)病人，分別進行個別病人層級的長期複雜流程模擬模型，該方法相較於馬可夫模型(Markov model)，可模擬更多細節，也更能反映真實臨床情況，有助於瞭解本品在我國健保觀點下的成本效用。
2. 在 cIAI 的研究部分，設定合併本品 CAZ/AVI, metronidazole 為第一線用藥，與 meropenem 相比較。在比較品的選用上，與 meropenem 同屬碳青黴烯(carbapenem)類抗生素尚有 ertapenem、imipenem、doripenem 等，療程藥費也不盡相同，建議者並未說明為何僅選用 meropenem 做為比較品之理由，本報告認為建議者在比較品的選擇上未能充分符合現況。
3. 在 cUTI 的研究部分，設定兩組的全部病人都先使用最適當的 carbapenem 藥物(best available carbapenem therapy, BAT)，本品為第二線用藥，比較品是合併 colistin, 高劑量 carbapenem。然而臨床上，可能會先考慮只用 colistin，不會直接加上高劑量 carbapenem，其他用藥選擇還有 tigcyline。研究設定直接與合併 colistin, 高劑量 carbapenem，可能會造成比較品藥費的高估。
4. 在 HAP/VAP 的研究部分，設定本品為第一線用藥，與 meropenem 相比較。在比較品的選用上，與 meropenem 同屬碳青黴烯(carbapenem)類抗生素尚有 ertapenem、imipenem、doripenem 等，療程藥費也不盡相同，建議者並未說明為何僅選用 meropenem 做為比較品之理由，本報告認為建議者在比較品的選擇上未能充分符合現況。
5. 本研究基本案例模型是在義大利所開發，從個別病人層級開始模擬一連串事

- 件。模擬臺灣 cIAI、cUTI、HAP/VAP 病人在開始抗生素治療之後的病程，所需許多臺灣本土參數均付之闕如，本品與比較組兩種策略的療效、不良事件發生率、對照治療的事件發生率等參數，皆來自本品基本案例模型(包括 RECLAIM、REPRISE、RECAPTURE、REPROVE 等試驗)，其中僅 RECLAIM 試驗納入包括中國大陸、南韓、越南等國亞洲人數據，但仍無法獲知臺灣本土參數，實屬研究上限制，分析結果是否能反映臺灣實況，存在不確定性。
6. 3 份研究均表示由於沒有台灣的效用資料，因此採用基本案例模型的數據，經本報告重新搜尋後確定無法獲得本土效用資料；惟本土效用資料對本藥物經濟學研究結果在臺灣情境下的外在效度影響甚深，效用分析結果是否能反映臺灣實況，存在不確定性。
 7. 有關研究者與贊助者關係之揭露，3 份研究皆未對研究者與贊助者之間關係及經費來源關係進行說明與揭露，研究資助者與研究執行者間是否存在有任何形式的利益衝突，不得而知。

(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/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 12 月 22 日止查無資料。
PBAC(澳洲)	至 2019 年 12 月 22 日止查無資料。
NICE(英國)	至 2019 年 12 月 22 日止查無資料。 於 2018 年 1 月 15 日，刊登一篇證據回顧報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC: 2017 年 12 月 8 日發表一篇建議，聲明由於廠商未提出申請，因此無法做出給付建議。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

1. CADTH/pCODR(加拿大)

2019 年 10 月 26 日於 CADTH 網頁中，以「ceftazidime/avibactam」為關鍵字進行檢索，搜尋到一則 2016 年 7 月 27 日發表以「Carbapenems for Multi-Drug

Resistant Infections: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness」為題的快速回應報告[32]，該報告為一系統性文獻回顧，旨在比較多種碳青黴烯類(carbapenems) 抗生素與 β 內醯胺/ β 內醯胺酶抑制劑(BLBI)對治療高風險族群的有效性(efficacy)、安全性與成本效果分析(CEA)。Ceftazidime/avibactam 在該報告中，只是諸多 BLBIs 藥品的一種，與本品的成本效益評估無關。

2. PBAC(澳洲)

至 2019 年 10 月 26 日止查無資料。

3. NICE(英國)

2019 年 10 月 26 日於 NICE 網頁中，以「ceftazidime/avibactam」為關鍵字進行檢索，搜尋到一則 2017 年 11 月 13 日刊登的建議[33]，篇題為「Antimicrobial prescribing: Ceftazidime/avibactam」，內容主要為本品適應症的證據摘要，與本品的成本效益評估無關。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC(蘇格蘭)

2019 年 10 月 26 日於 SMC 網頁中，以「ceftazidime/avibactam」為關鍵字進行檢索，搜尋到一則 2017 年 12 月 8 日發表一篇建議[18]，聲明由於廠商未提出申請，因此無法做出給付建議。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	無設限
Intervention	ceftazidime/avibactam
Comparator	無設限

Outcome	無設限
Study design	cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti Library 等文獻資料庫，於 2019 年 11 月 1 日，以 “ceftazidime/avibactam”、“cost analysis” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

經前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，尋獲 3 篇針對 ceftazidime/avibactam 的經濟評估文獻[34-36]，1 篇是新型抗生素 CAZ/AVI 用於治療具碳青黴烯抗藥性腸道菌(CRE)菌血症與肺炎的成本效果分析，另 1 篇是比較新型抗生素 CAZ/AVI 與 imipenem 用在複雜性尿路感染的經驗性治療之成本效果分析，第 3 篇為比較 CAZ/AVI 與粘桿菌素治療(colistin)在治療多重抗藥性(MDR)腸桿菌和假單胞菌感染的成本效果。重點摘要如後：

研究一、CAZ/AVI 治療 CRE 菌血症與肺炎的成本效果分析[34]

此篇研究提到新型抗生素 CAZ/AVI 治療該 CRE 菌血症與肺炎，已被證實比傳統療法好，而此研究想進一步探討 CAZ/AVI 是否具有成本效果。該研究採用決策分析模型評估接受 CAZ/AVI 治療與粘桿菌素治療(colistin-based therapy, COL)的病人在 5 年內的健康和經濟效益結果。

模型輸入資料為已發表的文獻，包括接受 COL 治療的 CRE 患者死亡率(41%)、CAZ/AVI 可降低 CRE 死亡率的絕對風險(23%)、CAZ/AVI 的每日成本(926 美元)、COL 腎毒性的風險(42%)、CRE 感染後需長期護理(LTC)的比例(56%)。模型結果包括經健康生活品質校正人年(QALYs)與遞增成本效果比值(ICER)，亦進行了單維與機率性敏感度分析，並將 ICER 與不同的願付標準(Willingness to Pay, WTP)100,000 美元和 150,000 美元進行比較。

模型評估結果為在一般情況下，CAZ/AVI 的 ICER 為 95,000 美元/QALY，在 ICER 為 100,000 美元閾值下，結果對許多參數具有敏感度，包括長期護理需求的可能性和成本、CRE 感染後的生活品質、CAZ/AVI 可降低的死亡率絕對風險、全因死亡率、CAZ/AVI 的每天成本，以及 CRE 感染後的醫療費用。

在調整各種可能的參數合理值後，ICER 均不超過 150,000 美元/QALY；機率性敏感度分析結果顯示，在 ICER 閾值分別為 100,000 美元和 150,000 美元時，59%和 99%的 CAZ/AVI 是模擬的最佳策略。據此結果，根據美國公認的支付標

準，CAZ/AVI 在治療 CRE 菌血症和肺炎是具有成本效果的治療方法。

研究二、CAZ/AVI 與 imipenemm 用於 cUTI 的經驗療法之成本效果分析[35]

CAZ/AVI 是一種新型的固定劑量複合劑抗生素，目前已被歐洲和美國批准用於複雜性尿路感染(cUTI)患者。此研究從意大利公共健康照顧(第三方付費者)的觀點去評估 CAZ/AVI 用於住院 cUTI 病人的經驗療法(empirical treatment)之成本效益。

該研究根據 cUTI 的臨床過程發展序列性的病人層級模擬模型，以 CAZ/AVI 與 imipenemm 做為經驗療法，治療群組涵蓋 5,000 組配對病人(10,000 人)。評估模型考慮抗藥性病原的影響，對經驗性療法無反應的患者，均改為粘桿菌素治療(colistin)加高劑量 carbapenem 的第二線治療；模型評估時間範圍為 5 年，成本和 QALY 均採用 3% 的年度折現率。

該研究分析結果治療序列 CAZ/AVI→合併 colistin, 高劑量 carbapenem，比上 imipenem→合併 colistin, 高劑量 carbapenem，每位病人增加淨成本 1,015 歐元，但是其它的健康指標則提供了較佳的結果，包括臨床治癒率(97.65% vs. 91.08%； $\Delta=6.57\%$)、縮短住院日數(10.65 vs. 12.55 天； $\Delta=1.90$ 天)、QALY 的改善(4.190 vs. 4.063； $\Delta=0.126$)；ICER 為 8,039 歐元，遠低於義大利每個 QALY 的願付價格 30,000 歐元。結果顯示相較於 imipenemm，CAZ/AVI 在治療 cUTI 可能是一種具成本效果的介入方法。

研究三、CAZ/AVI 與 colistin 治療 MDR 腸桿菌和假單胞菌感染的成本效果分析 [36]

此研究在葡萄牙社會觀點下利用生命週期決策樹分析方法，估算生命年(LY)、QALY、以及不同替代方案的成本。以系統性文獻回顧與統合分析(meta-analysis)，估計臨床治癒率、復發率與死亡率。根據 2016 年診斷關聯群(Diagnosis Related Group, DRG)資料庫，以傾分數配對法(propensity-score matching)計算因感染而增加的住院費用。藥價費用資料取自政府官方的藥費資料庫，利用決定性和機率性敏感性分析來檢視分析結果的穩定性。

分析結果顯示，在多重抗藥性腸桿菌感染病人中，CAZ/AVI 組病人預期壽命平均可延長 2 年，相當於增加 1.3 個 QALY；成本分析顯示 CAZ/AVI 組的高成本主要是來自於藥費，未校正健康生活品質前 ICER 為 1,804 歐元/人年，校正健康生活品質後 ICER 為 2,730 歐元/QALY。

在多重抗藥性假單胞菌感染病人中，CAZ/AVI 組病人預期壽命平均可延長 0.6 年，相當於增加 0.4 個 QALY；未校正健康生活品質前 ICER 為 7,959 歐元/

人年，校正健康生活品質後 ICER 為 11,870 歐元/QALY。

確定性敏感性分析顯示，所獲的結果在大多數情況下是可靠的，除了與治癒後平均預期壽命估計有關的參數敏感度變化，包括折現率、患者年齡和與一般族群的相對死亡率。根據機率性敏感度分析，腸桿菌感染的所有模擬結果 ICER 均小於 5,600 歐元/LY(8,500 歐元/ QALY)。

雖然模擬結果在單胞菌感染病人組中，有 71% 的健康狀況改善，無論是否矯正健康生活品質，有 2/3 的 ICER 值低於 30,000 歐元，但是單胞菌感染病人組中，仍在存在許多不確定性。

該研究結論認為 CAZ/AVI 是具有經濟效果的治療方法，對於治療選擇有限的患者而言，可以大幅增加健康效果。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

複雜性腹腔內感染是 ICU 中第二大流行的感染部位，也是導致 ICU 感染相關死亡的第二大原因，參考 2015 年全民健康保險醫療統計年報中，住院就醫人次統計、住院醫療費用(點數)統計及相關文獻設定 ICD-9-CM 代碼為 533、543、562、575.1。於消化系統之其他部位疾病中，屬「531-533：胃及十二指腸之潰瘍」、「540-543：闌尾炎」、「562：腸憩室」及「574-5751：膽石病及膽囊炎」之住院總人次為 230,124 人次，住院醫療總費用為 5,042,339 千點[37]。

因複雜性泌尿道感染缺乏本土流行病學資料，本報告參考 2015 年全民健康保險醫療統計年報中，住院就醫人次統計、住院醫療費用(點數)統計及相關文獻設定 ICD-9-CM 代碼為 590、595.0、595.9、599.0。於泌尿生殖器官之疾病中，屬「590：腎臟感染」、「5950：急性膀胱炎」、「5954-5959：其他膀胱炎」及「591、593、596-599：其他泌尿系統之疾病」之住院總人次為 482,698 人次；住院醫療總費用為 3,627,277 千點[37]。

根據臺灣院內感染監視資訊系統(TNIS)的調查[3]，院內感染肺炎我國是排名第三常見的院內感染，院內感染肺炎的發生，會增加住院的天數與花費，是 ICU 病人死於院內感染的主因。本報告參考 2015 年全民健康保險醫療統計年報中，

住院就醫人次統計、住院醫療費用(點數)統計及相關文獻設定 ICD-9-CM 代碼為 481-486。於肺炎疾病中，屬「481：肺炎球菌性肺炎」、「482：其他細菌性肺炎」、「483：其他明示病原菌所致之肺炎」、「484：他處已歸類之傳染性疾病合併肺炎」、「485-486：其他肺炎」之住院總人次為 378,331 人次；住院醫療總費用為 10,902,906 千點[37]。由於肺炎診斷碼並無法定義社區型(CAP)或院內感染，經諮詢國感染症專家意見，臺灣因肺炎住院之 CAP 與 HAP 之比例分別約為 80%與 20%。據此比例，臺灣因院內感染肺炎之住院總人次為 75,666 人次；住院醫療總費用為 2,180,581 千點[37]。

(二) 核價參考品之建議

本品建議者以第一類新藥提出收載申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定尚不屬於突破創新新藥，則可參考以下本報告依全民健康保險藥物給付項目及支付標準所綜合考量提出之核價參考品建議。

本品在 WHO ATC/DDD [12] Index 2019 編碼為 J01DD52 (ceftazidime and beta-lactamase inhibitor)，屬「J01D：OTHER BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS」的「J01DD：Third-generation cephalosporins」類；若考慮本品之申請適應症，除本品外，屬於為第三代 cephalosporin 合併 beta-lactamase 抑制劑之複方製劑尚有 cefotaxime and beta-lactamase inhibitor、cefoperazone and beta-lactamase inhibitor、ceftriaxone and beta-lactamase inhibitor、cefpodoxime and beta-lactamase inhibitor 等 4 種成分，其中，cefoperazone/sulbactam (J01DD62) 目前已經獲得我國上市許可，用於上、下呼吸道感染、上、下泌尿道感染、腹膜炎、膽囊炎及其他腹腔內感染等之治療。

另就健保給付之適應症作考量，查詢衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[13]、衛生福利部中央健康保險署之健保給付規定及「全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議」記錄，顯示除本案藥品外，另有 6 種成分許可適應症涵括「腹腔內感染」，包括：cefoperazone、cefoperazone/sulbactam、moxifloxacin、doripenem、ertapenem 與 tigecycline；13 種成分可適應症涵括「尿道感染」或「腎盂腎炎」，包括：sulfamethoxazole/trimethoprim、cefotaxime、cefoperazone、ciprofloxacin、levofloxacin、ertapenem、doripenem、oxytetracyclin、kanamycin、cefoperazone/sulbactam、ceftolozane/tazobactam、fosfomicin、amikacin；1 種成分之許可適應症涵括院內感染型肺炎(包括呼吸器相關肺炎)，及 ceftolozane/tazobactam。

本品的抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌與 KPC 菌，考量抗菌範圍，與本品具相同抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌的抗生素，有 imipenem、meropenem、doripenem、ertapenem、meropenem/vaborbactam、ceftolozane/tazobactam、plazomicin、eravacycline、omadacycline、tigecycline、fosfomicin、polymyxin B、colistin；抗菌範圍涵蓋 KPC 菌的抗生素，有 meropenem/vaborbactam、plazomicin、eravacycline、omadacycline、tigecycline、polymyxin B、colistin。

再者，臨床醫師治療感染症時，經驗性治療一般考慮所在地與執業醫院細菌流行態樣以及病人特性、現在與過去感染情形投予抗生素；確定性治療則以感受性測試結果為投予抗生素的主要參考依據，其次參考抗生素抗菌範圍、藥物動力學、安全性與是否有主管機關核給的感染部位適應症以及健保給付條件。

此外，臨床醫生對感染症進行經驗性治療時，會考慮所在地區病人族群特性與該醫院中細菌流行樣態，以及病人感染史，作為抗生素選用的判斷依據，其次才考慮抗菌範圍及其他條件。

綜合上述，本報告根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十九條新藥之核價參考品選取原則，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則，本報告認為 meropenem、imipenem/cilastatin、doripenem、ertapenem、tigecycline、colistin 皆為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，若本品納入健保給付，預期將取代目前已給付用於複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)、院內感染型肺炎(包括呼吸器相關肺炎)的抗生素藥品，包括 meropenem (Mepem[®])、ertapenem (Invanz[®])、imipenem/cilastatin (Tienem[®])、tigecycline (Tygacil[®])、colistin (Colimycin[®])。未來五年本品預估使用人數將從第一年 307 人成長至第五年 1,781 人，依據建議者提出的建議價格計算，藥費財務影響從 2,253 萬元至 1 億 3,081 萬元。

建議者送審資料中之針對財務影響推估所採用的主要假設與理由相關論述，摘述如後：

1. 本品臨床地位

在建議者設定之給付規定下，本品將用於治療複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)、院內感染型肺炎(包括呼吸器相關肺炎)，將取代目前

使用之相關治療藥品，因此對於健保財務而言為取代關係。

2. 可能目標族群人次推估

建議者以2011年至2015年健保資料庫分析，擷取複雜性腹腔內感染(cIAI)、複雜性泌尿道感染(cUTI)、院內感染型肺炎與呼吸器相關肺炎(HAP/VAP)三項感染症之各年新發感染人次數，並以複合成長率方式推估未來五年可能患者人次。

3. 適用本品人次推估

三項感染症之人次以一定比例篩選出可能適用本品之族群，其推算方式說明如下：

(1) 複雜性腹腔內感染

依據Zavicefta臨床試驗，對於體外試驗具感受性且臨床試驗展現cIAI療效之菌種，根據Lee等人的研究[38]，佔所有造成cIAI感染菌種比例約為81.9%，包括弗氏檸檬酸桿菌(*Citrobacter freundii*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloaca*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、產酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)，以此比例估算未來五年之可能新發生感染症人次數約為第1年2,600人次至第5年2,900人次。

(2) 複雜性泌尿道感染

依據Zavicefta仿單，對於體外試驗具感受性且臨床試驗展現cUTI療效之菌種，根據Chiu等人的研究[39]，佔所有造成cUTI感染菌種比例約為75.8%，包括大腸桿菌(*Escherichia coli*)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)，以此比例估算未來五年之可能新發生感染症人次數為第1年約4,000人次至第5年約4,750人次。

(3) 院內感染型肺炎與呼吸器相關肺炎

依據Zavicefta臨床試驗，對於體外試驗具感受性且臨床試驗展現HAP與VAP療效之菌種，依據2018台灣肺炎診治指引及專家意見佔所有造成HAP與VAP感染菌種比例約為70%，包括陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、黏質沙雷菌(*Serratia marcescens*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。然而由於肺炎診斷碼並無法定義社區型(CAP)或院內感染，經諮詢國感染症專家意見，台灣肺炎住院事件中CAP與HAP之比例約分別為80%與20%，以此比例估算未來五年之可能新發生感染症人次數為第1年約3,200人次至第5年約3,000人次。

4. 使用本品人次推估

建議者根據專家意見及IQVIA公司之市場調查報告推算，本品被收載後將取代部分原有治療藥品組合之市佔率，並以推估之市占率估算因cIAI使用本品人次第1年約80人次至第5年約590人次、因cUTI使用本品人次第1年約120人次至第5年約480人次、因HAP/VAP使用本品人次第1年約100人次至第5年約600人次。

5. 年度藥費

建議者設定之比較參考品包括carbapenems、tigecycline、colistin，採用目前健保藥品市占率最高之品牌計算其健保支付價格。比較參考品劑量依據各藥品仿單建議治療複雜性感染之劑量，治療天數則分別由Zavicefta臨床試驗中取得其治療天數中位數，分別是cIAI使用8天、cUTI使用7天、HAP/VAP使用10天，根據健保資料庫分析結果，考慮各藥品相對市佔率之加權平均，計算整體比較參考品治療組合之藥費。在本品未被收載前(原情境)之治療組合年度藥費為cIAI第1年約4,400萬元至第5年約5,000萬元、cUTI第1年約5,900萬元至第5年約7,000萬元、HAP/VAP第1年約5,500萬元至第5年約5,200萬元。

本品被收載後(新情境)，考慮本品對原有治療組合市占率取代比例，計算本品之藥費為cIAI第1年約700萬元至第5年約5,300萬元、cUTI第1年約950萬元至第5年約3,700萬元、HAP/VAP為第1年約1,100萬元至第5年約6,800萬元。

6. 整體財務影響

依據上述之估算，推估本品納入健保給付後未來5年之財務影響，第1年增加約2,300萬元至第5年增加約1億3,000萬元。

7. 敏感度分析

建議者認為HAP/VAP在2015年發生人次明顯較2011年至2014年為低，為避免推估失真，採2011年至2014年HAP/VAP人次數平均作為2015年之人次，以進行敏感度分析，財務影響約第一年2,369萬元至第五年1億4,000萬元。

本報告對建議者財務影響分析所做的評論如下：

本報告認為，感染症會因不同地區及醫院而造成不同抗藥性菌種之分布，臨床實務上，還是應根據感染科醫師對於患者不同情況的專業判斷進行選擇，故應用經濟模型對真實情境評斷時可能存在不確定性。

1. 建議者財務影響分析之架構清楚且說明完整，參數皆有其說明與出處，並提供文獻便於驗證。

2. 本報告對建議者財務影響分析所提供之數據，另以 Microsoft Excel 2010 重新建模分析，結果與建議者所提財務影響分析報告結果一致。
3. 建議者根據專家意見及 IQVIA 公司之市場調查報告推算與設定本品市佔率，然而，本報告所諮詢之臨床醫師表示基於本案藥品有對抗 CRKP 菌種的能力，若未來 CRKP 菌種的盛行率持續攀升，則不排除未來 2 至 3 年有越來越多 empirical 使用 ceftazidime/avibactam 的情況，且大多數情況是 definitive therapy，用於 CRKP 的治療，由於目前抗菌範圍涵蓋 CRKP 的抗生素 colistin 在台灣約有 50% 的 CRKP 對 colistin 有抗藥性；另外，臨床醫師表示由於本品沒有抗厭氧菌效果，不會更動腸道菌落，因此，若病人先前使用的抗生素尚未影響腸道菌落，可能會選用本案藥品做為下一線治療，以持續維持病人腸道菌落。再者，目前臨床上對 CRE 菌種有效的抗生素包括 tigecycline、colistin，但這兩者的副作用較多，由於 tigecycline 在體內的濃度往往不高，因此，當敏感性測試結果 tigecycline 的 MIC \leq 0.5 才比較適用；又 colistin 在台灣有 50% 的 CRE 菌對其有抗藥性，且對腎功能影響甚鉅，若本案藥品可供臨床上做選擇，多數醫師可能會嘗試對 CRE 菌使用本案藥品。綜合上述，故本報告認為本品市佔率預估具有不確定性。若本品未來取代更多 colistin 之市場，則預期整體財務影響將會更大。

七、經濟評估結論

1. 建議者針對本案遞送 3 份國內藥物經濟學研究，分別針對本品 3 項適應症進行研究分析。建議者的分析結果顯示，合併本品，metronidazole 作為對臺灣 cIAI 患者的第一線治療，相對於 meropenem 具有成本效果，合併本品，metronidazole 治療提高了 0.02 個生命年和 0.05 個 QALY，ICER 為 1,488,205 元/QALY。本品用於對臺灣 cUTI 患者的第二線治療，相對於合併 colistin, 高劑量 carbapenem 具有成本效果，相較於合併 colistin, 高劑量 carbapenem 組，本品治療的 ICER 為 681,146 元/QALY。本品用於對臺灣 HAP/VAP 患者作為第一線治療，相對於 meropenem 具有成本效果，相對於 meropenem，ICER 為 1,339,094 元/QALY，因此建議者認為本品是符合成本效益的治療選擇。
2. 建議者所提 3 份國內實施藥物經濟學研究資料，主題與研究設計均合宜，研究架構堪稱完整，建議者針對本品所涉三項適應症，包括 cIAI、cUTI 及 HAP(含 VAP)，進行個別病人層級的模擬模型，有助於瞭解 Zavicefta[®] 在我國健保觀點下的成本效用。模型中所採用的假設與參數多有詳細說明並提供文獻來源，然而建議者未提供電子檔以供驗證，且部分參數推估取自國外研究，因此於本土國情反映上存有部分疑義與限制。
3. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 之 HTA 組織對本品用於治療 cIAI、cUTI 及 HAP(含 VAP) 等適應症之醫療科技評估，至 2019 年 12 月 22 日止查無公開資料發表。

4. 財務影響分析方面，建議者之分析架構清楚且說明完整，參數皆有其說明與引述出處。然由於感染症會因地區及醫院不同而造成不同抗藥性菌種之分布，且醫師的臨床判斷與用藥選擇均會影響本品對既有治療組合的取代情形。故本報告認為建議者僅根據文獻與國外市調公司提出本品對既有醫療組合的取代率假設所作出之預算影響估計，在本品納入健保收載後 3 至 5 年的市佔率與財務影響評估具有不確定性。

參考資料

1. Barshak MB. Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>. Published last updated: Feb 15th, 2019. Accessed December 3rd, 2019.
2. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surgical infections* 2017; 18(1): 1-76.
3. 台灣院內感染監視資訊系統 (TNIS 系統) 2018 年 第 4 季 監視報告. 衛生福利部疾病管制署.
https://www.cdc.gov.tw/File/Get/sqrAKrJg_Uq8Ki5B0HtO3g?path=KeApkaWKdLFpqNiCimY_vSv8bTwCuQ6zFqLcr3UKIo-Yp0spaPfmInBaV8WMaxAr&name=YL7km47kfuJYYn5ncuK-8DwBOdCuuq7DvbMlwzoZAD-IV35TYOGirOqOiF8mXBLt-2a6j3AZ8VaVPhJts7d8rVQRVKQ7dKd_xWVniD-22e4.
Published 2018. Accessed December 3rd, 2019.
4. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(2): 133-164.
5. Thomas M Hooton KG. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>. Published last updated: Aug 21st, 2019. Accessed December 3rd, 2019.
6. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, et al. Urological infections. Arnheim: European Association of Urology 2018.
7. 2018 年區域級以上醫院醫療照護相關感染監視年報. 衛生福利部疾病管制署.
https://www.cdc.gov.tw/File/Get/sqrAKrJg_Uq8Ki5B0HtO3g?path=BGcFlh_2F9lWdKJR2UkAANN_SOWUqytYUZ_y1ccnisfbXMjTpVufMmLcqndRLqA&name=uqkwTZI_m0HQF-riD2S6dqzZlhBwBuA9nLP4EF6TeiLgHpF_2y9uSZ0xbTYezoTwfflMzYbFtmmLOINq7xQCOtOTX0ckyaBjxgFD9w7Fj84.
Published 2018. Accessed December 3rd 2019.
8. 台灣肺炎診治指引 (2018 年中文版). 台灣感染症醫學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、財團法人鄭德齡醫學發展基金會.
<https://pneumonia.idtaiwanguideline.org/>. Published March 15th, 2019. Accessed December 3rd, 2019.
9. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American

- Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63(5): e61-e111.
10. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng139. Published September 16th, 2019. Accessed December 3rd, 2019.
 11. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of infections due to MDR Gram-negative bacteria. *Frontiers in Medicine* 2019; 6.
 12. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed December 3rd, 2019.
 13. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed December 3rd, 2019.
 14. Gilbert DN. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019: Sperryville, VA, USA : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2019.
 15. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed December 3rd, 2019.
 16. 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. Accessed December 3rd, 2019.
 17. Antimicrobial prescribing: Ceftazidime/avibactam (Evidence review on ceftazidime/avibactam). NICE. <https://www.nice.org.uk/advice/es16>. Published November 2017. Accessed December 3rd, 2019.
 18. ceftazidime/avibactam 2g/0.5g powder for concentrate for solution for infusion (Zavicefta®). SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ceftazidime-avibactam-zavicefta-nonsubmission-130718/>. Published December 8th, 2017. Accessed December 3rd, 2019.
 19. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016; 62(11): 1380-1389.
 20. Qin X, Tran BG, Kim MJ, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *International journal of antimicrobial agents* 2017; 49(5): 579-588.

21. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016; 63(6): 754-762.
22. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *The Lancet Infectious diseases* 2016; 16(6): 661-673.
23. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Infectious diseases* 2018; 18(3): 285-295.
24. Zhang Y, Tao LN, Qu XY, Niu JQ, Ding YH, Zhang SX. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (CIAIs) and complicated urinary tract infections (CUTIs): A meta-analysis of randomized controlled trials. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)* 2018; 64(3): 253-263.
25. Stone GG, Newell P, Gasink LB, et al. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018; 73(9): 2519-2523.
26. Zhong H, Zhao XY, Zhang ZL, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents* 2018; 52(4): 443-450.
27. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018; 66(2): 163-171.
28. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing K. pneumoniae. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019; 68(3): 355-364.
29. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant Klebsiella

- pneumoniae Bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2017; 61(8).
30. Development of new antibiotics encouraged with new pharmaceutical payment system. UK government, Department of Health and Social Care.
<https://www.gov.uk/government/news/development-of-new-antibiotics-encouraged-with-new-pharmaceutical-payment-system>. Published July 9th, 2019.
 Accessed December 3rd, 2019.
 31. Could Netflix-style subscription models work for medicines? Allie Nawrat.
<https://www.pharmaceutical-technology.com/features/subscription-payment-for-medicines/>. Published September 24th, 2019. Accessed Dec 3rd, 2019.
 32. CADTH Rapid Response: Carbapenems for Multi-Drug Resistant Infections: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/july-2016/RC0792%20Carbapenems%20Final.pdf>. Published 2016. Accessed October 26, 2019.
 33. NICE Evidence summary [ES16]: Antimicrobial prescribing: Ceftazidime/avibactam.
<https://www.nice.org.uk/advice/es16/resources/2page-summary-pdf-4662947053>.
 Published 2017. Accessed October 26, 2019.
 34. Simon MS, Sfeir MM, Calfee DP, et al. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. Published 2019.
 Accessed November 1, 2019.
 35. Kongnakorn T, Wagenlehner F, Falcone M, et al. Cost-effectiveness analysis of ceftazidime/avibactam compared to imipenem as empirical treatment for complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Nov;54(5):633-641.
 36. 37L. Silva Miguel, J. Alarcão, B.A. Pinheiro, et al. Cost-effectiveness of ceftazidime/avibactam for the treatment of infections due to aerobic gram-negative organisms in patients with limited treatment options. October 2018 Volume 21, Supplement 3, Page S228.
 37. 衛生福利部. 中華民國 104 年全民健康保險醫療統計年報.
<https://www.mohw.gov.tw/dl-16333-e123ec54-7f0d-4db8-bba0-8d313c11a905.html>.
 Published 2017. Accessed November 30, 2019.
 38. Yu-Lin Lee, Yao-Shen Chen, Han-Siong Toh, et al. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan that continuously participated in the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2006 to 2010. *In Int J Antimicrob Agents*. 2012; Suppl:S29-36. doi: 10.1016/S0924-8579(12)70007-9.
 39. Chih-Chien Chiu, Tzu-Chao Lin, Rui-Xin Wu, et al. Etiologies of

community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of causative microorganisms. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50: 879-885.

附錄

附錄一 療效評估文獻回顧搜尋策略

1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2019/12/3	"ceftazidime-avibactam": ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	0
納入篇數：0			

2. Pubmed

	搜尋時間	搜尋策略 (cIAI)	期刊篇數
#1	2019/12/3	"avibactam, ceftazidime drug combination" [Supplementary Concept] or ceftazidime-Avibactam or ceftazidime/Avibactam	499
#2	2019/12/3	"Intraabdominal Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Intraabdominal Infections/therapy"[Mesh] OR "Complicated intra-abdominal infection" OR "cIAI"	26,016
#3	2019/12/3	(#1 and #2) AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	12
納入篇數：5			

	搜尋時間	搜尋策略 (cUTI)	期刊篇數
#1	2019/12/3	"avibactam, ceftazidime drug combination" [Supplementary Concept] or ceftazidime-Avibactam or ceftazidime/Avibactam	499
#2	2019/12/3	"Urinary Tract Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Urinary Tract Infections/therapy"[Mesh] OR "Complicated Urinary Tract Infections" OR "cUTI"	18,777
#3	2019/12/3	(#1 and #2) AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled	12

	Trial" [Publication Type])	
納入篇數：5 (其中 3 篇與 cIAI 搜尋結果重複)		

	搜尋時間	搜尋策略 (HAP/VAP)	期刊篇數
#1	2019/12/3	"avibactam, ceftazidime drug combination" [Supplementary Concept] or ceftazidime-Avibactam or ceftazidime/Avibactam	499
#2	2019/12/3	"Healthcare-Associated Pneumonia/drug therapy"[Mesh] OR "Healthcare-Associated Pneumonia/therapy"[Mesh] OR "hospital-acquired pneumonia" OR "ventilator associated pneumonia" OR "nosocomial pneumonia"	8,741
#3	2019/12/3	(#1 and #2) AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	3
納入篇數：2 (其中 1 篇與 cIAI、cUTI 搜尋結果重複)			

附錄二 REPROVE 試驗針對符合 FDA 規定的療效指標進行分析

Randomized Trial of Ceftazidime-Avibactam vs Meropenem for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA–Specified End Points (Torres A et al. Open Forum Infect Dis. 2019)

1. 目的

將 ceftazidime/avibactam 相比 meropenem 用於院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎成年病人的相對療效與安全性，針對符合 FDA 規定的療效指標結果在此篇研究報告。

2. 病人族群與特性

共 879 人進行隨機分派，其中，接受任何數量試驗藥品的病人，屬於意向治療族群 (intention-to-treat, ITT)，共有 870 人；ITT 族群中帶有至少一個格蘭氏陰性病原菌的病人，並排除預期不會對試驗藥品有反應的病原菌 (如 **鮑氏不動桿菌**、**嗜麥芽窄食單胞菌**等)，此類病人屬於微生物修正意向治療族群 (microbiologically modified intention-to-treat, mMITT)，共有 382 人。試驗藥品 ceftazidime/avibactam 與 meropenem 之中位數治療期間均為 10 天。大部分病人 (73.8%) 腎功能 creatinine clearance 介於 50 至 150 mL/min 之間。造成感染的主要病原菌為腸道菌。

3. 療效指標結果

主要療效指標為 ITT 族群 28 天任何原因死亡率，ceftazidime/avibactam 組為 9.6% (42/436)，meropenem 組為 8.3% (36/434)，Kaplan-Meier 估計累積存活比例之組間差異 1.5% (95% CI -2.4 至 5.3)，組間差異的 95% 信賴區間上限小於預先設定的不劣性臨界值 10%。

次要療效指標結果包括 ITT 族群於治癒檢測 (test-of-cure, TOC, 隨機分派後 21 至 25 天) 時的臨床治癒比例，ceftazidime/avibactam 組與 meropenem 組分別為 67.2% 與 69.1%，組間差異 -1.9% (95% CI -8.1 至 4.3)，組間差異的 95% 信賴區間下限高於預先設定的不劣性臨界值 -10%；MITT 族群中，針對 ceftazidime-resistant 病原菌病人，TOC 時的臨床治癒比例在兩組相似，分別為 75.5% 與 71.2%。

4. 結論

Ceftazidime/avibactam 提供由格蘭氏陰性菌引起院內感染型肺炎包括呼吸器相關肺炎病人一個新的治療選項。

附錄三 經濟評估文獻搜尋記錄

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/11/01	#1	ceftazidime/avibactam & cost analysis	1
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/11/01	#1	ceftazidime/avibactam[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])	5
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2019/11/01	#1	'ceftazidime avibactam':ab,ti AND 'cost effectiveness':ab,ti	5