

諾倍適乾粉注射劑 (ZERBAXA for Injection 1.5g)

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	ZERBAXA for Injection 1.5g	成分	ceftolozane/tazobactam
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	乾粉注射劑；每小瓶含 ceftolozane 1 克及 tazobactam 0.5 克		
主管機關許可適應症	治療成人對 ceftolozane 及 tazobactam 有感受性的致病菌所引起之複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。 適用於治療下列革蘭氏陰性菌所引起的複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎：Escherichia coli、Klebsiella pneumoniae、Proteus mirabilis、以及 Pseudomonas aeruginosa。		
建議健保給付之適應症內容	治療成人對 ceftolozane 及 tazobactam 有感受性的致病菌所引起之複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。 適用於治療下列革蘭氏陰性菌所引起的複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎：Escherichia coli、Klebsiella pneumoniae、Proteus mirabilis、以及 Pseudomonas aeruginosa。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	對於 18 歲(含)以上且肌酸酐廓清率(creatinine clearance, CrCl)大於 50 毫升/分鐘的病人，建議劑量為每 8 小時一次，以 1 小時的時間靜脈輸注 1.5 克 (ceftolozane 1 克與 tazobactam 0.5 克)；治療持續時間為 7 天。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
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：

本報告認為本案藥品的主要療效參考品為具有直接比較資料的 levofloxacin；而其他可用於治療革蘭氏陰性菌所引起之複雜性泌尿道感染及腎盂腎炎之靜脈注射用抗生素皆可能為潛在的療效參考品，包括其他 fluoroquinolone 類抗生素、aminoglycoside 類抗生素、廣效性 penicillin 類抗生素、廣效性 cephalosporin 類抗生素、carbapenem 類抗生素；惟參考臨床專家意見，如若考量本品可能的臨床定位，則其中最合適的潛在療效參考品為 carbapenem 類抗生素（已於我國上市並獲健保給付之藥品成分有 doripenem、meropenem、imipenem/cilastatin、ertapenem）；此外，在實務中，重要的參考品將為在細菌培養結果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）：

本報告共納入 1 筆隨機對照試驗資料（即 ASPECT-cUTI 試驗）。

ASPECT-cUTI 試驗為一項第 III 期、雙盲、隨機分派、活性藥品對照、不劣性試驗，旨在評估 ceftolozane/tazobactam 用於治療患有複雜性下泌尿道感染或腎盂腎炎病人的療效及安全性。

- (1) 受試族群為診斷為腎盂腎炎或複雜性下泌尿道感染，且需住院接受靜脈注射抗生素治療的成年病人。
- (2) 將受試者以 1：1 的比例隨機分派至接受①靜脈輸注 ceftolozane/tazobactam 1.5 克，每 8 小時 1 次，或②靜脈輸注 levofloxacin 750 毫克，每天 1 次；治療期間皆為 7 天；受試者在得知尿液培養結果前，即開始接受研究藥品治療。
- (3) 主要療效指標：於治癒評估（test-of-cure, TOC）回診時（最後 1 劑研究藥品投予後 5 至 9 天），微生物學修正意向治療族群（microbiological modified intention-to-treat [mMITT] population）中同時達到臨床治癒及微生物清除的受試者比例；不劣性臨界值設定為 10 %。
- (4) 研究結果：

共有 1083 位受試者接受隨機分派；其中有 800 位納入 mMITT 族群，而有 694 位納入 PP 族群。於 TOC 回診時，在 mMITT 族群中，ceftolozane/tazobactam 組同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例不劣於 levofloxacin（76.9 % vs. 68.4 %；百分比差值為 8.5 %，95% CI= 2.3 to 14.6 %）；另在 PP 族群中，亦獲得相似結果。次族群分析結果顯示，於 TOC 回診時，在 mMITT 族群中，ceftolozane/tazobactam 組同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例，在下列次族群中顯著高於 levofloxacin 組：年齡 ≥ 65 歲者、診斷為複雜性下泌尿道感染者、基期時不具有菌血症者、帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌者、帶有會產生 ESBL 的致病菌者。

四、醫療倫理：

雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告

重點摘要段落，呈現加拿大 CADTH 快速回應報告與蘇格蘭評估意見中指出，其所諮詢的臨床專家認為對於抗藥性感染，缺乏有效的抗微生物製劑，故在此治療領域中存有未被滿足的臨床需求。

五、成本效益：

CADTH、PBAC 及 NICE 於 2018 年 6 月 13 日止並無提供相關醫療科技評估報告，SMC 於 2016 年 5 月公佈一份醫療科技評估報告 (SMC No.(1146/16)) 不建議收載本品用於治療複雜性腹腔內感染、急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染，主要基於廠商提供之治療成本和其相關的健康效益間，無法充份合理說明兩者的相關性，此外廠商未能提供穩健的臨床和經濟分析以獲得 SMC 的認可。

六、財務衝擊：

本報告認為建議者提出之架構，在本品之臨床地位、部分計算邏輯未詳細描述。雖多項參數來自臨床專家諮詢、及其公司跨國評估及市調公司資料，但在未提供相關佐證資料之情況下，因無法驗證，導致其整體財務影響具不確定性。因此本報告調整本品之臨床地位及目標族群人數後，若本品納入健保給付後，未來五年本品年度藥費第 1 年約 2,700 萬元至第 5 年約 1 億 5,600 萬元，預估未來 5 年取代藥費第 1 年約 1,400 萬元至第 5 年約 8,300 萬元，則整體財務影響第 1 年約增加 1,300 萬元至第 5 年約增加 7,300 萬元。

本報告設定之臨床地位與建議者有所不同。因此，市佔率僅能就類似治療類別之 doripenem 為參考，並以其給付後 5 年內，於使用 carbapenem 類抗生素，且為泌尿道感染住院患者之使用比例進行計算。考量本品於納入健保給付後之實際市佔率仍具不確定性，故以增減幅 50% 進行市佔率進行敏感度分析。假設未來高推估市佔率約為 4% 至 21%；低推估市佔率約為 1.3% 至 7%。經調整市佔率參數後，預估未來 5 年財務影響第 1 年約增加 600 萬元~1,900 萬元至第 5 年約增加 3,600 萬元~1 億 900 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料^a

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5
商品名	Zerbaxa [®]	Cravit [®] （以研發廠牌為例）	Finibax [®]	Invanz [®] （以研發廠牌為例）	Tienam [®] （以研發廠牌為例）	Mepem [®] （以研發廠牌為例）
主成分/含量	ceftolozane 及 tazobactam； 1 克及 0.5 克/瓶	levofloxacin； 250 毫克/50 毫升/瓶、500 毫克/100 毫升/瓶	doripenem； 0.25 克/瓶	ertapenem； 1 克/瓶	imipenem 及 cilastatin； 0.5 克及 0.5 克/瓶	meropenem； 0.25 克/瓶、0.5 克/瓶
劑型/包裝 ^b	乾粉注射劑； 小瓶裝	注射液劑； 小瓶裝	乾粉注射劑； 小瓶裝	凍晶注射劑； 小瓶裝	乾粉注射劑； 小瓶裝	乾粉注射劑； 小瓶裝
WHO/ATC 碼	J01DI54	J01MA12	J01DH04	J01DH03	J01DH51	J01DH02

^a 表一所列之參考品無特別排序。

^b 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，故僅列載同為「注射劑型」之藥品許可證內容。

主管機關 許可適應 症	治療成人對 ceftolozane 及 tazobactam 有感受 性的致病菌所引 起之複雜性泌尿 道感染，包括腎盂 腎炎	治療成人因對 levofloxacin 有感受 性的致病菌所 引起之下列感 染：複雜性尿道感 染（包括：腎盂腎 炎），皮膚和軟組 織感染。慢性細菌 性前列腺炎。	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	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. 複雜的尿道感 染，包括腎盂腎 炎 2. 其餘感染症 （略）	對 imipenem 具有 感受性之革蘭氏 陰性菌、陽性菌感 染症	對 meropenem 具 有感受性之細菌 引起之感染症
健保給付 條件	擬訂中	詳見附錄一	詳見附錄一	詳見附錄一	詳見附錄一	詳見附錄一
健保給付 價	擬訂中	250mg：456 元 500mg：851 元	250mg：333 元	1,000mg：719 元	500mg：351 元	250mg：327 元 500mg：333 元

仿單建議劑量與用法 ^c	每 8 小時 1 次，靜脈輸注 1.5 克（ceftolozane 1 克與 tazobactam 0.5 克）	每日 1 次，緩慢靜脈注射 250 毫克；嚴重感染案例應考慮增加劑量。	每 8 小時 1 次，點滴靜注 500 毫克	每天 1 次，每次 1 公克；可採取靜脈輸注或肌肉注射	對大多數感染可使用每天靜脈滴注 1 至 2 克，分成 3 至 4 次投與；對感受性較差之病菌所引起之感染，每日總劑量可增至 4 克或每公斤 50 毫克（取較低劑量）	每天靜脈點滴注射 0.5 至 1 克，分成 2 至 3 次投與；對於嚴重病人或難治性感染病人，每天劑量可增至 2 克
療程	7 天	治療持續時間視病情而定；在病人復原或有證據顯示細菌根除後，應持續施用至少 48 到 72 小時	10 天（其中注射療程須至少 3 天以上）；若併發菌血症，則療程可延長至 14 天	3 至 14 天；依感染型態和病原菌而有所不同	仿單未刊載此資訊	以 14 天為原則
每療程花費	擬訂中	以每日使用 250mg~750mg 計算，每日費用約為 456 元~1,368 元	以每日劑量計算，每日費用約為 1,998 元	以每日劑量計算，每日費用約為 719 元	以每日使用 1g~2g 進行計算，每日費用約為 702 元~1,404 元	以每日使用 0.5g~2g 進行計算，每日費用約 333 元~2,616 元

^c 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。

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：		✓ （臨床醫師意見）	✓ （臨床醫師意見）	✓ （臨床醫師意見）	✓ （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。					

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 107 年 6 月 21 日止，僅查獲 CADTH 於民國 105 年 11 月 3 日公告之 1 份快速回應報告 (rapid response report)，詳如本報告內文摘述。
PBAC (澳洲)	至民國 107 年 6 月 21 日止查無公開摘要文件 (public summary document)。
NICE (英國)	至民國 107 年 6 月 21 日止查無科技評議指引 (technology appraisal guidance)。 僅查獲 NICE 於民國 105 年 6 月 9 日公告之 1 份證據摘要 (evidence summary)，請如本報告內文摘述。

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。

【諾倍適乾粉注射劑】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 107 年 08 月 28 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

泌尿道感染（urinary tract infection, UTI）可能發生於泌尿道的任何位置，自尿道至膀胱，與自輸尿管至腎臟。而複雜性泌尿道感染（complicated UTI, cUTI）係與特定情形相關，如病人本身特性（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性異常（如泌尿道阻塞[結石或腫瘤]、因逼尿肌異常[detrusor muscle dysfunction]導致不完全排尿）等，致使感染容易反覆發生或較難根除[1, 2]。

腎盂腎炎為上泌尿道感染症，可能涉及單側或雙側腎臟，致病菌可能來自下泌尿道上行，或經由血流擴散至腎臟。如同 UTI，當急性腎盂腎炎發生於易受感染的病人（如兒童或老年人、生殖泌尿道具有結構或功能性異常者、免疫功能低下者）時，被認為是屬於複雜性的，且感染症可能較為嚴重；不過大部分事件為非複雜性的，可被治癒且不殘留腎臟損傷[2]。

cUTI 及腎盂腎炎相關的臨床症狀包括發燒（ $> 38^{\circ}\text{C}$ ）、寒顫、腰部疼痛（flank pain）、噁心、嘔吐、肋脊角壓痛（costovertebral angle tenderness）、膿尿（dysuria）、急尿（urgency）、頻尿（frequency）、恥骨上壓痛（suprapubic tenderness）等[1]。

cUTI 為常見的入院原因，亦為常見的健康照護相關併發症。可能導致 cUTI 的微生物範圍很廣泛，且相對於非複雜性泌尿道感染，較有可能具有抗藥性；最常見的致病菌為革蘭氏陰性菌，包括 *Escherichia coli*、其他常見的腸桿菌 (*Enterobacteriaceae*；如 *Proteus spp.*、*Klebsiella spp.*、*Citrobacter spp.*) 及 *Pseudomonas spp.*，並以前兩類佔絕大多數 (60 至 75%)。成功地治療醫療照護相關 cUTI (包括導尿管相關感染症) 的挑戰性已逐漸升高，因大多數致病菌現在常對於多種抗微生物製劑具有抗藥性[1, 2]。

在診斷評估方面^d：

- (一) 應進行尿液培養及抗生素感受性測試。
- (二) 如係急性非複雜性腎盂腎炎^e，建議進行尿液分析 (紅血球、白血球及亞硝酸鹽[nitrite]) 作為例行性診斷，並進行泌尿道影像學檢查，以排除泌尿道阻塞或腎結石等疾病。
- (三) 對於複雜性泌尿道感染，依據病人本身帶有的複雜性因子不同，疾病評估和治療方式亦有不同；建議適當地處置病人泌尿學上的異常或根本的複雜性因子。舉例來說，如為導尿管相關泌尿道感染 (catheter-associated urinary tract infection) 的病人^f，應將留置導尿管的時間縮至最短；如導尿管已留置超過 2 週且仍需繼續使用，應替換導尿管。

在治療方面：

- (一) 初始治療的選擇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。
- (二) 對於需住院治療的病人，應以靜脈注射抗生素作為初始治療，如 fluoroquinolone^g、aminoglycoside^h (合併或不合併 ampicillin)、廣效性 cephalosporinⁱ (合併或不合併 aminoglycoside)、廣效性 penicillin^j (合併

^d 在診斷評估及治療方面，本報告所摘錄內容係綜合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[1]、美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 與及歐洲臨床微生物和感染病學會 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) 於 2010 年針對女性急性非複雜性膀胱炎及腎盂腎炎 (acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis) 之治療所發布的更新版臨床治療指引[3]、以及 IDSA 於 2009 年針對成人導尿管相關泌尿道感染之診斷、預防及治療所發布的臨床治療指引[4]。

^e 針對急性非複雜性腎盂腎炎，兩份指引的討論範疇僅在已知不具有泌尿學異常或共病症的停經前且未懷孕女性。

^f 補充導尿管相關泌尿道感染之疾病特性：常為多菌性 (polymicrobial)，且常由具有多重藥品抗藥性的泌尿道致病菌所引起。

^g 如 ciprofloxacin (400 mg BID)、levofloxacin (750 mg QD)。

^h 如 gentamicin (5 mg/kg QD)、amikacin (15 mg/kg QD)。

ⁱ 如 cefotaxime (2 g TID)、ceftriaxone (1 to 2 g QD)、cefepime (1 to 2 g BID)、ceftolozane/tazobactam (1.5 g TID)、ceftazidime/avibactam (2.5 g TID)。

^j 如 piperacillin/tazobactam (2.5 to 4.5 g TID)。

或不合併 aminoglycoside)；僅在早期細菌培養結果顯示有多重藥品抗藥性菌株時，考慮使用 carbapenem 類抗生素^k。

- (三) 若病人在泌尿科病房或於過去 6 個月內曾使用 ciprofloxacin 治療，則不建議使用 ciprofloxacin 或其他 fluoroquinolone 類抗生素。
- (四) 若病人使用注射藥品治療後有臨床上改善，且可耐受口服液體，可考慮轉換使用口服抗生素治療。
- (五) 建議的治療期間多為 7 至 14 天，依據病人反應及疾病情況而定。舉例來說，對於導尿管相關泌尿道感染的病人，如若病症不嚴重，可考慮使用為期 5 天的 levofloxacin 療程；如若感染發生於導尿管移除後、病人未有上泌尿道症狀且為年齡小於 65 歲的女性，可考慮使用為期 3 天的抗生素療程。

本案藥品「諾倍適乾粉注射劑 (ZERBAXA for Injection)」，是由新型第五代頭孢子菌素類抗生素 (cephalosporins)「ceftolozane sulfate」及 β 內醯胺酶抑制劑 (beta-lactamase inhibitors)「tazobactam sodium」所組成的靜脈輸注用複方抗菌藥品；每小瓶含有 ceftolozane 1 克及 tazobactam 0.5 克。於我國獲准適應症為「治療成人對 ceftolozane 及 tazobactam 有感受性的致病菌所引起之複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎」；適用於治療的革蘭氏陰性菌如下：*Escherichia coli* (大腸桿菌)、*Klebsiella pneumoniae* (克雷白氏肺炎桿菌)、*Proteus mirabilis* (奇異變形桿菌)、以及 *Pseudomonas aeruginosa* (綠膿桿菌) [5]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁 [6]，本案藥品 ceftolozane/tazobactam 之 ATC 分類碼為「J01DI54」(ceftolozane and beta-lactamase inhibitor)，而 ATC 分類碼前五碼同屬「J01DI」(other cephalosporins and penems/other beta-lactam antibacterials/ antibacterials for systemic use/ antiinfectives for systemic use) 之藥品成分尚有 ceftobiprole medocaril、ceftaroline fosamil 及 faropenem 等 3 項，其中僅有 ceftaroline fosamil 已於我國上市，惟其藥品許可證之核准適應症為「用於治療成年及 2 個月以上兒童對 ceftaroline fosamil 具感受性菌種的社區性肺炎」，而非泌尿系統感染。

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁 [7]，以「複雜性尿道/泌尿道/尿路感染」或「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

^k 如 imipenem/cilastatin (0.5 g TID)、meropenem (1 g TID)。

劑型」^l；經逐項篩選，除本案藥品 ceftolozane/tazobactam 外，尚尋獲數項其他藥品成分，依關鍵字分述如下^m：

- (一) 獲准用於治療「複雜性尿道/泌尿道/尿路感染」之其他藥品成分：ciprofloxacin、levofloxacin、doripenem。
- (二) 獲准用於治療「腎盂腎炎」之其他藥品成分：ciprofloxacin、levofloxacin、amikacin、fosfomycin、ertapenem、doripenem、oxytetracycline。

經查衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第十節 抗微生物劑》內容[8]，針對「複雜性尿道/泌尿道/尿路感染」或「腎盂腎炎」治療，共查獲 doripenem 及 levofloxacin 具適用之藥品給付規定ⁿ。

依本報告於「電子資料庫相關文獻」一節之搜尋結果，僅納入 1 項直接比較試驗 (ASPECT-cUTI 試驗)，參考品為 levofloxacin；未查獲間接比較研究。

依前一章節所摘要之國外臨床治療指引建議內容，可用於治療複雜性泌尿道感染及腎盂腎炎之抗生素藥品包括 fluoroquinolone 類抗生素、aminoglycoside 類抗生素、廣效性 penicillin 類抗生素、廣效性 cephalosporin 類抗生素、carbapenem 類抗生素；而經諮詢臨床專家意見，本品的臨床定位可能在於對抗多重藥品抗藥性 (multidrug-resistant) *Pseudomonas aeruginosa* 及會產生廣泛性 β 內醯胺酶 (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) 的腸桿菌，如此，則合適的參考品為 carbapenem 類抗生素。

綜上所述，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品涵蓋獲國外臨床治療指引建議使用的各類抗生素，且為其中於我國核有注射劑型之藥品許可證者；考量符合前述條件之抗生素藥品品項眾多，故本報告僅就與本案藥品進行直接比較試驗之 levofloxacin，並參考臨床專家對本案藥品臨床定位之意見，再列入 carbapenem 類抗生素，彙整其 ATC 分類碼、我國許可適應症、健保現行給付條件等資訊於表三，供作參考。

^l 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。

^m 須注意的是，許多抗生素藥品於我國獲准之適應症內容為對該抗生素具有感受性之細菌引起之感染症，而本報告係以「複雜性尿道/泌尿道/尿路感染」或「腎盂腎炎」作為適應症關鍵字進行搜尋，故此部分搜尋結果未能代表所有於我國取得相近適應症的藥品。

ⁿ 須注意的是，部分抗生素藥品之給付規定載有「經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者」之條文，而本報告係搜尋給付規定明定有用於治療「複雜性尿道/泌尿道/尿路感染」或「腎盂腎炎」的藥品，故此部分搜尋結果未能代表所有具適用之給付規定的藥品。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[6-9]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
J01MA12 levofloxacin	治療成人因對 levofloxacin 有感受性的致病菌所引起之下列感染：社區性肺炎、複雜性尿道感染（包括：腎盂腎炎），皮膚和軟組織感染。慢性細菌性前列腺炎	注射劑	健保已收載；給付規定請詳見附錄一。
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	健保已收載；給付規定請詳見附錄一。
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織感染 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	注射劑	健保已收載；給付規定請詳見附錄一。
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	健保已收載；給付規定請詳見附錄一。
J01DH02 meropenem	對 meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症	注射劑	健保已收載；給付規定請詳見附錄一。

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 2018 年 6 月 21 日止，查無相關評估報告。 僅查獲 CADTH 於 2016 年 11 月 3 日公告之 1 份快速回應報告 (rapid response report)。
PBAC (澳洲)	至 2018 年 6 月 21 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	至 2018 年 6 月 21 日止，僅查獲 NICE 於 2016 年 6 月 9 日公告之 1 份證據摘要 (evidence summary)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2016 年 5 月 9 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果 (搜尋日期為 2018 年 6 月 29 日)。
建議者提供之資料	2018 年 6 月 6 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2018 年 6 月 21 日止，於 CADTH 之公開網頁[10]，鍵入關鍵字「ceftolozane」，未查獲經共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 發表之藥品評估報告；僅尋獲 CADTH 於 2016 年 11 月 3 日針對 ceftolozane/tazobactam 用於治療細菌感染之「臨床療效」、「成本效益」和「實證基礎治療指引」所發布的 1 份快速回應報告 (rapid response report) [11]。

此份快速回應報告僅在「臨床療效」部分尋獲重要證據資料；此外，其評估範疇涵括 ceftolozane/tazobactam 用於複雜性腹腔內感染及複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎) 之住院病人，而本報告在此將僅摘要說明「複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)」相關論述。

1. 背景及政策議題 (context and policy issues)

抗微生物製劑的抗藥性是重要的全球性公共健康議題，由抗藥性革蘭氏陰性菌所導致的感染逐漸變得常見；舉例來說，約有三分之一的院內感染是由會產生廣效性 β 內醯胺酶 (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) 的腸桿菌 (*Enterobacteriaceae*) 所引起，而其對於常用的 beta-lactam 類及 non-beta-lactam 類抗生素是具有抗藥性的；此現象致使鼓勵發展可有效對抗這些抗藥性致病菌的

新治療選擇。

2. 臨床療效證據資料相關評議

- (1) 共納入 1 項隨機對照試驗（即 ASPECT-cUTI 試驗）及其次族群分析發表資料（針對基期時帶有至少 1 種 levofloxacin 抗藥性致病菌的次族群）^o。
- (2) ASPECT-cUTI 試驗結果顯示在複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）的治療上，ceftolozane/tazobactam 的療效在統計上不劣於且優於靜脈注射 levofloxacin；而次族群分析結果顯示此效果在基期時帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌的受試者中更為顯著。安全性資料方面，則與對照組 levofloxacin 相似。
- (3) 整體而言，ASPECT-cUTI 試驗的設計良好且具有高品質；而主要的限制來自其外在效度（external validity），舉例說明如下：
 - A. 大部分受試者為女性且年齡小於 65 歲，然而複雜性泌尿道感染可能發生於任何年齡層之男性或女性；故其結果對老年病人的外推性有限；此外，男性泌尿道感染通常被認為是複雜性的，故男性所佔比例低可能是有疑慮的。
 - B. 超過 80% 受試者的診斷為腎盂腎炎，故所觀察到的治療結果可能無法外推至複雜性泌尿道感染的病人。
 - C. 受試者排除條件包括永久性留置導尿管（此為複雜性泌尿道感染常見的危險因子），故無法確定 ceftolozane/tazobactam 用於此病人族群的療效。
 - D. 受試者排除條件亦包括懷孕或哺乳中女性，及嚴重腎功能不全病人，故 ceftolozane/tazobactam 用於這些病人族群的療效及安全性亦是不清楚的。
- (4) 在次族群分析結果方面，具有一些方法學上的限制，說明如下：
 - A. 受限於樣本數大小，次族群分析結果可能不具有足夠的統計效力。
 - B. 未將基期時是否帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌列為隨機分派的分層因子，故部分受試者的基本特性（如年齡、性別及診斷）未平均分布，而這些或其他潛在干擾因子的影響未被加以討論。
 - C. 在微生物學修正意向治療族群（microbiological modified intention-to-treat population）中，有 57 位受試者被排除在次族群分析之外，惟未說明原因。

（二）PBAC（澳洲）

至 2018 年 6 月 21 日止，於 PBAC 之公開網頁[12]，鍵入關鍵字「ceftolozane」，未查獲公開摘要文件（public summary document）。

（三）NICE（英國）

^o 有關此試驗之詳細資訊，請詳見本報告於「電子資料庫相關文獻」一節的摘要說明。

至 2018 年 6 月 21 日止，於 NICE 之公開網頁[13]，鍵入關鍵字「ceftolozane」，未查獲科技評議指引（technology appraisal guidance）；僅尋獲 NICE 於 2016 年 6 月 9 日針對 ceftolozane/tazobactam 用於治療複雜性泌尿道感染所發布的 1 份證據摘要（evidence summary）[2]。

在證據資料方面，係綜合參考 ASPECT-cUTI 試驗結果^P及歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）之上市審查報告，摘要說明如下：

1. 在 1 項隨機對照試驗（ASPECT-cUTI 試驗）中，對於患有複雜性下泌尿道感染或急性腎盂腎炎的成年病人，靜脈輸注 ceftolozane/tazobactam 在微生物清除率及臨床治癒率所組成的複合性指標結果上，係不劣於靜脈注射 levofloxacin。
2. 綜合 ASPECT-cUTI 試驗及另 1 項 ceftolozane/tazobactam 用於複雜性腹腔內感染的隨機對照試驗（ASPECT-cIAI 試驗）結果，ceftolozane/tazobactam 最常被報告的不良事件包括噁心、頭痛、便秘、腹瀉、發熱；嚴重程度大多為輕微至中度。
3. 對於患有急性腎盂腎炎的部分成年病人，ceftolozane/tazobactam 可能是一項治療選擇，如若致病菌對第一線經驗性治療具有抗藥性而對 ceftolozane/tazobactam 具有感受性，抑或病人對第一線治療選擇具有禁忌症時。雖然 ceftolozane/tazobactam 亦核准用於治療患有複雜性下泌尿道感染的成年病人，但對此病人族群的臨床療效資料是有限的。
4. Ceftolozane/tazobactam 的藥價高於其他常用於治療複雜性泌尿道感染的靜脈注射用抗生素。
5. 證據資料的長處（strength）與限制（limitation）：
 - （1） ASPECT-cUTI 試驗的設計（如受試族群、資料分析及不劣性臨界值）大致依循歐盟 EMA 指引，除複雜性泌尿道感染與急性腎盂腎炎的受試者比例外。歐盟 EMA 指引建議應另針對急性腎盂腎炎病人進行試驗，因其並非總是需要靜脈注射治療；而試驗如係針對無法使用口服抗生素的病人，則所收納的腎盂腎炎病人比例應有所限制。然而，ASPECT-cUTI 試驗的受試者大多為腎盂腎炎（82%），且未說明這些受試者試是否無法接受口服抗生素治療或基於其他原因而需要接受靜脈注射治療。
 - （2） 由會產生 beta-lactamase 的 *E. coli* 所導致的複雜性泌尿道感染漸為盛行，ASPECT-cUTI 試驗結果顯示 ceftolozane/tazobactam 具有對抗此致病菌的活性^Q，故可為病人提供其他治療選擇。此外，ASPECT-cUTI 試驗結果亦驗證先前體外試驗結果，顯示 ceftolozane/tazobactam 具有對抗多重藥品

^P 有關此試驗之詳細資訊，請詳見本報告於「電子資料庫相關文獻」一節的摘要說明。

^Q 在依計畫書分析族群（per-protocol [PP] population）中，針對致病菌 *E. coli*，ceftolozane/tazobactam 組及 levofloxacin 組的微生物清除率分別為 90.5% [237/262 位]及 79.6% [226/284 位]（百分比差值為 10.9%；95% CI= 4.9 to 16.8%）。

抗藥性 (multidrug resistant) *P. aeruginosa* 的活性^r；然而，由於試驗中受此致病菌感染的受試者比例低，統計分析很可能不具有足夠的檢定力 (underpowered)，故未顯示出統計上顯著差異。

- (3) 將 ASPECT-cUTI 試驗結果應用在實務中的限制：男性、老年人、診斷為複雜性下泌尿道感染者、具有中等至嚴重腎功能不全者在受試族群所佔比例皆低；此外，試驗未收納免疫功能低下者、嚴重嗜中性球減少症者、患有嚴重或快速惡化的疾病 (包括敗血性休克) 者、預期餘命不超過 4 至 5 週者、懷孕或哺乳中的女性、兒童等。
- (4) 試驗採用的 levofloxacin 劑量 (每天 750 毫克) 高於英國仿單建議使用劑量 (每天 500 毫克)；但與美國核准劑量及歐洲泌尿科學會 (European Association of Urology, EAU) 建議使用劑量相符。
- (5) 在基期時，大約有 30 % 革蘭氏陰性致病菌及 57 % 革蘭氏陽性致病菌對 levofloxacin 具有抗藥性；而基期時抗生素抗藥性的差異可能對結果造成偏差，致使結果傾向於 ceftolozane/tazobactam，並顯示 levofloxacin 不是一個好的參考品選擇。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2018 年 6 月 21 日止，於 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字「ceftolozane」，共查獲 1 份 SMC 評估意見 (SMC advice) [14]，公告日期為 2016 年 5 月 9 日；評估內容係涵括 ceftolozane/tazobactam 用於複雜性腹腔內感染及複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)，而本報告在此將僅摘要說明「複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎)」相關論述。

A. 給付建議及理由

SMC 不建議收載 ceftolozane/tazobactam 用於治療患有急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染的成年病人；理由如下：

在 1 項第 III 期、雙盲、隨機對照、不劣性試驗中，針對患有急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染的病人，證實 ceftolozane/tazobactam 的療效不劣於 quinolone 類抗生素；惟送件廠商對於 ceftolozane/tazobactam 健康效益相關的治療成本未能提供充足的合理性說明；此外，送件廠商未能呈現足夠穩健的臨床及經濟分析以

^r 在 PP 族群中，針對致病菌 *P. aeruginosa*，ceftolozane/tazobactam 組及 levofloxacin 組的微生物清除率分別為 85.7 % [6/7 位] 及 58.3 % [7/12 位] (百分比差值為 27.4 %；95% CI= -15.9 to 56.3 %)。

獲取 SMC 的認可。

B. 相對療效及安全性證據摘要

針對 ceftolozane/tazobactam 用於治療複雜性泌尿道感染或急性腎盂腎炎的證據資料係來自 ASPECT-cUTI 試驗^s。

C. 臨床療效議題摘要

- (a) 送件廠商要求 SMC 在審查 ceftolozane/tazobactam 時，視其臨床定位為用於經驗性療法之後（意即當確認致病菌對初始治療選擇具有抗藥性及/或不具有感受性，而對 ceftolozane/tazobactam 具有感受性時）；臨床專家認為現有許多抗生素可依細菌培養結果作為第二線治療選擇。
- (b) SMC 所諮詢的臨床專家認為對於抗藥性感染，缺乏有效的抗微生物製劑，故在此治療領域中存有未被滿足的臨床需求。
- (c) 針對 ASPECT-cUTI 試驗，論及下列觀點：
 - I. 試驗結果顯示 ceftolozane/tazobactam 在微生物清除率及臨床治癒率所組成的複合性指標上不劣於 levofloxacin；雖然進一步宣稱 ceftolozane/tazobactam 相較於 levofloxacin 的優越性，惟此並非預先設定評估的指標，且是由帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌之次族群所驅使的結果。
 - II. 大部分受試者的診斷為腎盂腎炎，故對於複雜性泌尿道感染的證據有限（在依計畫書分析族群中，ceftolozane/tazobactam 組僅有 60 位受試者）；而此兩種診斷的受試族群具有顯著不同的基本特性，包括診斷為腎盂腎炎的受試者相對較為年輕、大多為女性，且大致有較佳的腎功能。
 - III. 於基期時，革蘭氏陰性致病菌對 ceftolozane/tazobactam 具有抗藥性的比例遠低於 levofloxacin（2.7 % vs. 27 %）。
 - IV. 試驗中 levofloxacin 的每日劑量為 750 毫克，而非於英國建議劑量（500 毫克）。
 - V. 試驗中研究藥品是作為經驗性療法投予，而送件廠商要求審查 ceftolozane/tazobactam 的臨床定位卻是在經驗性療法失敗後，依細菌培養的敏感性結果作為標的治療。
 - VI. 有 75 % 受試者來自東歐地區，而當地具有 ESBL 抗生素抗藥性的比例係高於蘇格蘭；是以，不清楚臨床實務及微生物抗藥性態樣的差異是否可能影響此試驗結果外推至蘇格蘭族群。
- (d) 送件廠商承認在蘇格蘭，levofloxacin 不太可能用於治療複雜性泌尿道感染病人，故在經濟評估中採用的參考品是為 ciprofloxacin。
- (e) 在蘇格蘭實務中，設有特殊管制以限制使用可能引起困難梭狀芽孢桿菌（*Clostridium difficile*）感染的抗生素，如 cephalosporine 及 carbapenem 類抗生素；這類抗生素的處方建議應由微生物學家或感染科醫師評估

^s 有關此試驗之詳細資訊，請詳見本報告於「電子資料庫相關文獻」一節的摘要說明。

後，方可開立。

- (f) SMC 所諮詢的臨床專家認為 ceftolozane/tazobactam 可能做為 carbapenem 類抗生素的替代選擇 (a potential carbapenem-sparing option)，可納入抗生素的限制使用清單，用於涉及抗藥性微生物的非常特殊情況。
- (g) SMC 另有評估其他涉及商業機密的資料，惟並未公開。

D. 病人及公眾參與摘要

- (a) 有 1 個病人團體 (The UK Sepsis Trust) 提交意見，主要著重在敗血症的衝擊 (若未及早發現並立即治療，會導致休克、多重器官衰竭及死亡)。
- (b) 為避免感染擴散、降低感染發展為全身性病變及敗血症的風險，及時使用適當的抗生素治療感染是為關鍵。對此，取得新的抗生素治療選擇是很重要的，以確保臨床醫師可選擇最有效的抗生素來控制感染擴散。
- (c) 為確保有效治療感染，已證實具有療效的新興抗生素是有價值的；病人的經驗顯示，他們的恢復及長期結果，大大仰賴於儘速有效地控制感染源。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：患有複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎) 之成年病人 排除條件：無
Intervention	ceftolozane/tazobactam
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析

	(meta-analysis)
--	-----------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 29 日，以 (ceftolozane) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

【Cochrane Library】

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字「ceftolozane」後，共查獲 30 筆資料，皆為臨床試驗類文獻 (Trials)。經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 2 筆臨床試驗資料符合本報告訂定的 PICOS；係來自 1 項試驗，即 ASPECT-cUTI 試驗，分別報告主要研究結果[15]及次族群分析結果[16]。

【PubMed】

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字「ceftolozane」後，共查獲 258 筆資料；進一步限縮研究設計後，分別剩餘 8 筆系統性文獻回顧及統合分析資料與 17 筆隨機對照試驗資料；經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 1 筆系統性文獻回顧及統合分析資料及 2 筆隨機對照試驗資料初步符合本報告訂定的 PICOS；說明如下：

- A. 系統性文獻回顧及統合分析：此筆資料 [17] 旨在比較新興 beta-lactam/beta-lactamase 抑制劑 (包括 ceftazidime/avibactam 及 ceftolozane/tazobactam) 相較於其他抗生素用於治療複雜性腹腔內感染和複雜性泌尿道感染之療效及安全性，惟並未就個別藥品進行統合分析，僅係比較「新興抗生素」和「其他抗生素」等兩類藥品，故本報告後續不做摘要說明。
- B. 隨機對照試驗：2 筆資料同於在 Cochrane Library 網頁中的搜尋結果。

【Embase】

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字「ceftolozane」後，共查獲 498 筆資料；進一步限縮研究設計後，分別剩餘 15 筆系統性文獻回顧及統合分析資料與 10 筆隨機對照試驗資料；經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 1 筆系統性文獻回顧及統合分析資料及 2 筆隨機對照試驗資料初步符合本報告訂定的 PICOS；皆與在 PubMed 資料庫中的搜尋結果重複。

總結來說，有關電子資料庫相關文獻搜尋結果，本報告共納入 1 項隨機對照試驗 (為 ASPECT-cUTI 試驗；共 2 筆發表資料)；摘要說明如後。

【隨機對照試驗】— ASPECT-cUTI 試驗 (ClinicalTrials.gov 編號：NCT01345929 及 NCT01345955)

- 主要研究結果：Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)；由 Florian M Wagenlehner 等人於 2015 年發表於 *Lancet* [15]。
- 針對帶有具 levofloxacin 抗藥性致病菌之次族群事後分析結果：Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial.；由 Jennifer A. Huntington 等人於 2015 年發表於 *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [16]

A. 主旨：評估 ceftolozane/tazobactam 用於治療患有複雜性下泌尿道感染或腎盂腎炎病人的療效及安全性。

B. 研究設計：第 III 期、多國 (25 個)、多中心 (209 個)、隨機分派、雙盲、雙虛擬 (double-dummy)、活性藥品對照、不劣性試驗 (non-inferiority trial)。

C. 受試者條件：

主要納入條件	主要排除條件
<ul style="list-style-type: none"> - 年齡 ≥ 18 歲 - 膿尿 (pyuria)^t - 診斷為腎盂腎炎^u或複雜性下泌尿道感染^v - 需住院接受靜脈注射抗生素治療 - 已在接受第 1 劑研究藥品前 36 小時取得尿液培養檢體 	<ul style="list-style-type: none"> - 患有其他感染而需使用其他對革蘭氏陰性菌具有活性的抗生素藥品 - 基期時的感染病症經研究者判斷將需要接受超過 7 天療程 - 在基期尿液檢體收集前 48 小時內，或在尿液檢體收集後而尚未接受第 1 劑研究藥品前使用其他抗生素藥品 - 嚴重腎功能不全 (CrCl < 30 mL/min) - 完全且永久性泌尿道阻塞，或永久性留置導尿管 - 疑似或確診為前列腺炎、腎週邊膿瘍 (perirenal abscess) 或腎內膿瘍 (intrarenal abscess) - 患有任何快速惡化或立即危及生命的疾病 (包括敗血性休克) - 免疫功能低下，或於隨機分派前已使用免疫抑制治療超過 14 天 - 懷孕或哺乳中的女性

D. 研究流程：

^t 未離心尿液中白血球數 > 0.01x10⁹/L；或在高倍鏡檢下，離心尿液中白血球數 ≥ 0.01x10⁹/L。

^u 「腎盂腎炎」定義為出現至少 2 項下列症狀：發燒 (口腔溫度 > 38°C) 伴隨僵直、寒顫或溫熱；腰部疼痛；身體檢查發現肋脊角或恥骨上壓痛；噁心或嘔吐。

^v 「複雜性下泌尿道感染」定義為出現至少 2 項下列症狀 (以底線標示與腎盂腎炎不同之處)：排尿困難；急尿或頻尿；發燒 (口腔溫度 > 38°C) 伴隨僵直、寒顫或溫熱；恥骨上或腰部疼痛；身體檢查發現肋脊角或恥骨上壓痛；噁心或嘔吐。並具有至少 1 項下列複雜性因子 (complicated factor)：男性且有尿滯留；留置導尿管 (且計畫於靜脈注射藥品期間至治療結束前移除)、現有阻塞性尿路疾病 (且計畫於靜脈注射藥品期間至治療結束前採取藥品或手術治療)；任何解剖學上或功能上的生殖泌尿道異常並對膀胱排空尿液造成影響。

- (a) 以 1:1 的比例將受試者隨機分派 (以地理區域^w作分層) 至接受①靜脈輸注 ceftolozane/tazobactam 1.5 克, 每 8 小時 1 次, 或②靜脈輸注 levofloxacin 750 毫克, 每天 1 次; 治療期間皆為 7 天。
- (b) 可依基期時的肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 調整研究藥品的劑量。
- (c) 不可併用其他抗生素, 除非該抗生素僅對革蘭氏陽性菌有效。
- (d) 所有受試者在得知尿液培養結果前 (通常需要等待 3 天), 即開始接受研究藥品治療。
- (e) 若尿液培養結果顯示對 1 或 2 種研究藥品具有抗藥性, 研究者可依受試者的臨床反應調整治療, 如停用研究藥品、加入其他抗生素或以之取代研究藥品。
- (f) 須在尿液培養結果中確認受試者帶有至少 1 種泌尿道致病菌 ($\geq 10^5$ CFU/mL), 以在第 3 天以後持續使用研究藥品。
- (g) 療效指標評估時間點: ①治癒評估 (test-of-cure, TOC) 回診, 為最後 1 劑研究藥品投予後 5 至 9 天, 進行臨床及微生物評估; ②後續追蹤訪視, 為最後 1 劑研究藥品投予後 21 至 42 天, 僅進行臨床評估。

E. 療效指標說明:

- (a) 主要療效指標 (為複合性指標[composite endpoint]): 於 TOC 回診時, 微生物學修正意向治療族群 (microbiological modified intention-to-treat [mMITT] population)^x 中同時達到臨床治癒^y及微生物清除^z的受試者比例。不劣性臨界值 (non-inferiority margin) 設定為 10% (意即不劣性成立於 95% CI 下限值大於-10%時)。
- (b) 重要次要療效指標: 於 TOC 回診時, 依計畫書分析族群 (per-protocol [PP] population)^{aa} 中同時達到臨床治癒及微生物清除的受試者比例。

F. 研究結果:

- (a) 共有 1083 位受試者接受隨機分派^{bb}; 其中有 800 位 (74%) 納入 mMITT 族群, 而有 694 位 (64%) 納入 PP 族群。

I. 在 mMITT 族群中, 兩組受試者的基本特性大致相當。74% 為女性, 平均年

^w 分為東歐 (佔 75% 受試族群)、北美 (4.6%)、南美 (8.4%) 及其他地理區域 (印度、以色列、南非、南韓及泰國, 12%)。

^x mMITT 族群包括所有接受至少 1 劑研究藥品治療, 且在基期的尿液培養檢體中發現有 1 至 2 種菌落數 $\geq 10^5$ CFU/mL 之泌尿道致病菌的受試者。

^y 臨床治癒 (clinical cure) 定義為臨床症狀完全消退或明顯改善, 且不再需要額外抗生素治療。

^z 微生物清除 (microbiological eradication) 定義為基期時菌落數 $\geq 10^5$ CFU/mL 的所有泌尿道致病菌, 皆在 TOC 時取得的尿液培養檢體中顯示已下降至 $< 10^4$ CFU/mL。

^{aa} PP 族群為在 mMITT 族群中, 符合計畫書要求, 且在 TOC 回診時有進行臨床評估並取得尿液培養結果的受試者。對於經研究者判斷需併用其他抗生素的受試者, 若治療失敗則納入 PP 族群中, 而若對治療有反應則予以排除。

^{bb} 其中有 15 位受試者未簽署同意書或不符合納入條件, 故僅有 1068 位受試者接受至少 1 劑研究藥品, 此為安全性資料分析族群。

- 齡為 49 歲 (25 % 受試者的年齡在 65 歲以上)；65.1 % 具有正常腎功能，34.3 % 具有輕至中度腎功能不全；82 % 受試者的診斷為腎盂腎炎 (其餘為複雜性下泌尿道感染)；7.8 % 在基期時具有菌血症 (bacteraemia)，大部分是由大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 造成，且多是診斷為腎盂腎炎的受試者。
- II. 在 mMITT 族群中，97.0 % 受試者為單一微生物感染，於基期時最常分離出的致病菌為 *E. coli* (78.6 %)，其他常見的革蘭氏陰性菌有 *K. pneumoniae* (7.3 %)、*P. mirabilis* (3.0 %) 及 *P. aeruginosa* (2.9 %)；其中 14.8 % 的受試者帶有會產生 ESBL 的腸桿菌科 (ESBL-producing *Enterobacteriaceae spp*) 致病菌。
- III. 依基期時泌尿道致病菌對研究藥品的感受性結果顯示，在 mMITT 族群中，2.7 % (20/731) 革蘭氏陰性菌對 ceftolozane/tazobactam 具有抗藥性，而有 26.5 % (195/731) 對 levofloxacin 具有抗藥性。
- (b) 於 TOC 回診時，在 mMITT 族群中，ceftolozane/tazobactam 組同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例不劣於 levofloxacin (76.9 % vs. 68.4 %；百分比差值為 8.5 %，95% CI= 2.3 to 14.6 %)；且此試驗的研究者認為 ceftolozane/tazobactam 相較於 levofloxacin 的優越性亦成立 (惟此並非預先設定評估的指標)。另在 PP 族群中，亦獲得相似結果。
- (c) 在個別療效指標方面，在 mMITT 族群及 PP 族群中，ceftolozane/tazobactam 組達到微生物清除的受試者比例顯著高於 levofloxacin 組，而達到臨床治癒的受試者比例則兩組相似。

	Ceftolozane/tazobactam	Levofloxacin	百分比差值 (95% CI)
複合性指標 (同時達到微生物清除及臨床治癒)			
mMITT 族群	76.9 % (306/398)	68.4 % (275/402)	8.5 % (2.3 to 14.6) *
PP 族群	83.3 % (284/341)	75.4 % (266/353)	8.0 % (2.0 to 14.0) †
微生物清除 (microbiological eradication)			
mMITT 族群	80.4 % (320/398)	72.1 % (290/402)	8.3 % (2.4 to 14.1)
PP 族群	86.2 % (294/341)	77.6 % (274/353)	8.6 % (2.9 to 14.3)
臨床治癒 (clinical cure)			
mMITT 族群	92.0 % (366/398)	88.6 % (356/402)	3.4 % (-0.7 to 7.6)
PP 族群	95.9 % (327/341)	93.2 % (329/353)	2.7 % (-0.8 to 6.2)

說明：以**粗斜體**標示者，為主要療效指標結果。

* 99% CI= 0.4 to 16.5。

† 99% CI= 0.01 to 15.8。

- (d) 於後續追蹤訪視時，在臨床上可評估的族群 (660 位) 中，ceftolozane/tazobactam 組及 levofloxacin 組分別有 96.4 % (319/331 位) 及 95.4 % (314/329 位) 持續具有臨床治癒反應。
- (e) 於 TOC 回診時，在 PP 族群中，依基期時的致病菌種類分析兩組達到微生物清除的受試者比例，如下表所示：

(PP 族群； 微生物清除率)	Ceftolozane/ tazobactam	Levofloxacin	百分比差值 (95% CI)
<i>Enterobacteriaceae</i>	88.9 % (281/316)	78.0 % (281/316)	10.9 % (5.2 to 16.6)
<i>E. coli</i>	90.5 % (237/262)	79.6 % (226/284)	10.9 % (4.9 to 16.8)
<i>K. pneumoniae</i>	84.0 % (21/25)	60.9 % (14/23)	23.1 % (-2.1 to 45.4)
<i>P. mirabilis</i>	100.0 % (10/10)	72.7 % (8/11)	27.3 % (-5.6 to 56.6)
<i>P. aeruginosa</i>	85.7 % (6/7)	58.3 % (7/12)	27.4 % (-15.9 to 56.3)

(f) 次族群分析結果^{cc}顯示，於 TOC 回診時，在 mMITT 族群中，ceftolozane/tazobactam 組同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例，在下列次族群中顯著高於 levofloxacin 組：

- I. 年齡 ≥ 65 歲者 (70.0 % [70/100 位] vs. 53.5 % [53/99 位]；difference= 16.5 %，95% CI= 3.0 to 29.2)。
- II. 診斷為複雜性下泌尿道感染者 (67.1 % [47/70 位] vs. 47.3 % [35/74 位]；difference= 19.8 %，95% CI= 3.7 to 34.6)。
- III. 基期時不具有菌血症者 (76.7 % [283/369 位] vs. 69.4 % [256/369 位]；difference= 7.3 %，95% CI= 0.9 to 13.6)。
- IV. 帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌者 (60.0 % [60/100 位] vs. 39.3 % [44/112 位]；difference= 20.7 %，95% CI= 7.2 to 33.2)。
- V. 帶有會產生 ESBL 的致病菌者 (62.3 % [38/61 位] vs. 35.1 % [20/57 位]；difference= 27.2 %，95% CI= 9.2 to 42.9)。

(g) 在事後分析中，有另依基期致病菌對 levofloxacin 的感受性結果進行次族群分析，結果如下：

- I. 於 TOC 回診時，在帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌之次族群中，ceftolozane/tazobactam 組同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例，依 mMITT 族群及 PP 族群分析結果皆顯著高於 levofloxacin 組；此結果亦在帶有 levofloxacin 抗藥性且會產生 ESBL 的致病菌之次族群中觀察到，惟各組分析人數更為少數。
- II. 另一方面，在帶有 levofloxacin 感受性致病菌之次族群中，兩組結果則相似。

於 TOC 回診時，同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例：

(次族群分析)	Ceftolozane/tazobactam	Levofloxacin	百分比差值 (95% CI)
帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌			
mMITT 族群	60.0 % (60/100)	39.3 % (44/112)	20.7 % (7.2 to 33.2)
PP 族群	64.0 % (57/89)	43.4 % (43/99)	20.6 % (6.3 to 33.7)
帶有 levofloxacin 感受性致病菌			
mMITT 族群	84.9 % (231/272)	81.1 % (210/259)	3.8 % (-2.6 to 10.3)
PP 族群	91.8 % (214/233)	89.0 % (203/228)	2.8 % (-2.6 to 8.3)
帶有 levofloxacin 抗藥性且會產生 ESBL 的致病菌			

^{cc} 於 NICE 證據摘要中，有指出各次族群的人數少，對偵測治療組間差異的統計效力造成限制。

mMITT 族群	58.3 % (28/48)	34.9 % (15/43)	23.4 % (2.9 to 41.3)
PP 族群	65.1 % (28/43)	41.7 % (15/36)	23.4 % (15 to 42.6)

(h) 安全性結果：

- I. 兩組不良事件資料相似，最常見的不良事件皆為頭痛及胃腸道症狀（便秘、噁心及腹瀉）。大部分事件的嚴重程度為輕微至中度；兩組發生治療限制不良事件（treatment-limiting adverse event）的比例皆低於 2 %。
- II. Ceftolozane/tazobactam 組有 2 件嚴重不良事件（困難梭狀芽孢桿菌 [Clostridium difficile] 感染）被認為是與研究藥品相關；此 2 位病人於後續追蹤訪視時皆已恢復。

	Ceftolozane/tazobactam (533 位)	Levofloxacin (535 位)
不良事件 ^{dd}	34.7 % (185 位)	34.4 % (184 位)
頭痛	5.8 % (31 位)	4.9 % (26 位)
便秘	3.9 % (21 位)	3.2 % (17 位)
噁心	2.8 % (15 位)	1.7 % (9 位)
腹瀉	1.9 % (10 位)	4.3 % (23 位)
嚴重不良事件	2.8 % (15 位)	3.4 % (18 位)
死亡事件	1 位*	0 位

* 死因為膀胱癌，被認為與治療不相關。

- G. 研究結論：**在患有複雜性下泌尿道感染或腎盂腎炎病人中，相較於高劑量 levofloxacin，以 ceftolozane/tazobactam 治療可帶來較佳的反應。

(五) 建議者提供之資料

1. 本案建議者（美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司）此次建議本案藥品「諾倍適乾粉注射劑（ZERBAXA for Injection）」（有效成分為 ceftolozane 及 tazobactam）納入健保給付之適應症內容為「治療成人對 ceftolozane 及 tazobactam 有感受性的致病菌所引起之複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎」；對於 CrCl > 50 毫升/分鐘的病人之建議劑量為「每 8 小時一次，以 1 小時的時間靜脈輸注 1.5 克（ceftolozane 1 克與 tazobactam 0.5 克）」，治療持續時間為 7 天。
2. 臨床定位部分，建議者預期本案藥品將取代部分 piperacillin/tazobactam、levofloxacin、meropenem、imipenem/cilastain、cefepime、ciprofloxacin、doripenem 的市場。
3. 參考品部分，建議者基於現今治療選擇皆於我國上市超過 5 年，故未選取參考品。

^{dd} 於 SMC 評估意見中，另有自歐盟 EMA 上市審查報告摘錄 ceftolozane/tazobactam 組及 levofloxacin 組發生治療相關不良事件的受試者比例，兩組分別為 10 % 及 12 %。

4. 療效實證資料部分，建議者共提供 19 篇文獻資料；惟對於所附文獻的搜尋與篩選過程，並未詳加說明。其中在臨床試驗相關資料（共 4 筆）部分，內容係包括本案藥品用於複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎）之樞紐試驗結果（ASPECT-cUTI 試驗）[15, 16]，以及 ASPECT-cUTI 試驗與本案藥品用於複雜性腹腔內感染之隨機對照試驗（ASPECT-IAI 試驗）所進行之合併分析結果[18, 19]；而單就複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎），除本報告於「電子資料庫相關文獻」一節摘要說明之 ASPECT-cUTI 試驗外，未有其他臨床試驗結果可供參考。

四、療效評估結論

（一）療效參考品

本案藥品 ponatinib 之 ATC 分類碼為「J01DI54」，而 ATC 分類碼前五碼同屬「J01DI」（other cephalosporins and penems）之藥品成分尚有 ceftobiprole medocaril、ceftaroline fosamil 及 faropenem 等 3 項，其中僅有 ceftaroline fosamil 已於我國上市，惟其藥品許可證之核准適應症為「用於治療成年及 2 個月以上兒童對 ceftaroline fosamil 具感受性菌種的社區性肺炎」。

依本報告於「電子資料庫相關文獻」一節之搜尋結果，僅有 1 項直接比較試驗（ASPECT-cUTI 試驗），參考品為 levofloxacin；未查獲間接比較研究。

參考國外臨床治療指引建議，可用於治療複雜性泌尿道感染及腎盂腎炎之抗生素藥品包括 fluoroquinolone 類抗生素、aminoglycoside 類抗生素、廣效性 penicillin 類抗生素、廣效性 cephalosporin 類抗生素、carbapenem 類抗生素。

另外，經諮詢臨床專家意見，其認為本品的臨床定位可能在於對抗多重藥品抗藥性（multidrug-resistant）*Pseudomonas aeruginosa* 及會產生廣泛性 β 內醯胺酶（extended-spectrum beta-lactamase, ESBL）的腸桿菌，故認為合適的參考品為 carbapenem 類抗生素。

綜合上述資料，本報告認為本案藥品的主要療效參考品為具有直接比較資料的 levofloxacin；而其他可用於治療革蘭氏陰性菌所引起之複雜性泌尿道感染及腎盂腎炎之靜脈注射用抗生素皆可能為潛在的療效參考品，包括其他 fluoroquinolone 類抗生素、aminoglycoside 類抗生素、廣效性 penicillin 類抗生素、廣效性 cephalosporin 類抗生素、carbapenem 類抗生素；惟參考臨床專家意見，如若考量本品可能的臨床定位，則其中最合適的潛在療效參考品為 carbapenem 類抗生素（已於我國上市並獲健保給付之藥品成分有 doripenem、meropenem、imipenem/cilastatin、ertapenem）；此外，在實務中，重要的參考品將為在細菌培

養結果中顯示具有活性對抗感染的抗生素。

(二) 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2018 年 6 月 21 日止，未查獲有關 ceftolozane/tazobactam 之藥品評估報告；僅尋獲 CADTH 於 2016 年 11 月 3 日針對 ceftolozane/tazobactam 所發布的 1 份快速回應報告 (rapid response report)。

在 ceftolozane/tazobactam 用於複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎) 的臨床療效證據方面，共納入 1 項隨機對照試驗 (即 ASPECT-cUTI 試驗) 及其次族群分析發表資料 (針對基期時帶有至少 1 種 levofloxacin 抗藥性致病菌的次族群)；相關評議內容如下：

- (1) ASPECT-cUTI 試驗結果顯示在複雜性泌尿道感染 (包括腎盂腎炎) 的治療上，ceftolozane/tazobactam 的療效在統計上不劣於且優於靜脈注射 levofloxacin；而次族群分析結果顯示此效果在基期時帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌的受試者中更為顯著。安全性資料方面，則與對照組 levofloxacin 相似。
- (2) 整體而言，ASPECT-cUTI 試驗的設計良好且具有高品質；主要限制在於其外在效度 (external validity)，意即其結果可能無法外推至部分病人群體，如老年人、複雜性泌尿道感染病人、永久性留置導尿管的病人、嚴重腎功能不全的病人等。
- (3) 次族群分析結果受限於樣本數大小 (可能導致統計效力不足)，且未將基期時是否帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌列為隨機分派的分層因子 (可能干擾試驗結果)。

2. PBAC (澳洲)

至 2018 年 6 月 21 日止，未查獲有關 ceftolozane/tazobactam 之公開摘要文件。

3. NICE (英國)

至 2018 年 6 月 21 日止，未查獲有關 ceftolozane/tazobactam 之科技評議指引 (technology appraisal guidance)；僅尋獲 NICE 於 2016 年 6 月 9 日針對 ceftolozane/tazobactam 用於治療複雜性泌尿道感染所發布的 1 份證據摘要 (evidence summary)。

在證據資料方面，係綜合參考 ASPECT-cUTI 試驗結果及歐盟 EMA 之上市審查報告；摘要重點如下：

- (1) 對於患有急性腎盂腎炎的部分成年病人，ceftolozane/tazobactam 可能是一項治療選擇，如若致病菌對第一線經驗性治療具有抗藥性而對 ceftolozane/tazobactam 具有感受性，抑或病人對第一線治療選擇具有禁忌症時。雖然 ceftolozane/tazobactam 亦核准用於治療患有複雜性下泌尿道感染的成年病人，但對此病人族群的臨床療效資料是有限的。
- (2) Ceftolozane/tazobactam 的藥價高於其他常用於治療複雜性泌尿道感染的靜脈注射用抗生素。
- (3) 證據資料的長處與限制：
 - A. ASPECT-cUTI 試驗結果顯示 ceftolozane/tazobactam 具有活性對抗會產生 beta-lactamase 的 *E. coli*，故可為病人提供其他治療選擇。此外，ASPECT-cUTI 試驗結果亦驗證先前體外試驗結果，顯示 ceftolozane/tazobactam 具有對抗多重藥品抗藥性 *P. aeruginosa* 的活性；然而，由於試驗中受此致病菌感染的受試者比例低，統計分析很可能不具有足夠的檢定力 (underpowered)，故未顯示出統計上顯著差異。
 - B. 在將 ASPECT-cUTI 試驗結果應用在實務中的限制方面，除上述診斷為複雜性下泌尿道感染的病人外，尚包括男性、老年人、具有中等至嚴重腎功能不全者等佔比低的受試族群，以及試驗所排除的病人族群（如免疫功能低下者、嚴重嗜中性球減少症者等）。
 - C. 試驗採用的 levofloxacin 劑量（每天 750 毫克）高於英國仿單建議使用劑量（每天 500 毫克）；但與美國核准劑量及歐洲泌尿科學會建議使用劑量相符。
 - D. 基期時致病菌的抗藥性差異可能對結果造成偏差，致使結果傾向於 ceftolozane/tazobactam，並顯示 levofloxacin 不是一個好的參考品選擇。

4. SMC（蘇格蘭）

(1) 給付建議

依據 SMC 於 2016 年 5 月 9 日公告的評估意見，不建議收載 ceftolozane/tazobactam 用於治療患有急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染的成年病人。

(2) 不建議理由

在 1 項第 III 期、雙盲、隨機對照、不劣性試驗（即 ASPECT-cUTI 試驗）中，針對患有急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染的病人，證實 ceftolozane/tazobactam 的療效不劣於 quinolone 類抗生素；惟送件廠商對於 ceftolozane/tazobactam 健康效益相關的治療成本未能提供充足的合理性說明；此外，送件廠商未能呈現足夠穩健的臨床及經濟分析以獲取 SMC 的認可。

(3) 臨床療效議題摘要

- A. 送件廠商要求 SMC 在審查 ceftolozane/tazobactam 時，視其臨床定位為用於經驗性療法之後（意即當確認致病菌對初始治療選擇具有抗藥性及/或不具有感受性，而對 ceftolozane/tazobactam 具有感受性時）；臨床專家認為現有許多抗生素可依細菌培養結果作為第二線治療選擇。
- B. 在蘇格蘭實務中，設有特殊管制以限制使用可能引起困難梭狀芽孢桿菌（*Clostridium difficile*）感染的抗生素，如 cephalosporine 及 carbapenem 類抗生素；這類抗生素的處方建議應由微生物學家或感染科醫師評估後，方可開立。
- C. SMC 所諮詢的臨床專家認為 ceftolozane/tazobactam 可能做為 carbapenem 類抗生素的替代選擇（a potential carbapenem-sparing option），可納入抗生素的限制使用清單，用於涉及抗藥性微生物的非常特殊情況。
- D. 針對 ASPECT-cUTI 試驗，論及下列觀點：
 - (a) 試驗結果顯示 ceftolozane/tazobactam 在微生物清除率及臨床治癒率所組成的複合性指標上不劣於 levofloxacin，並進一步宣稱優越性，惟此並非預先設定評估的指標，且是由帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌之次族群所驅使的結果。
 - (b) 於基期時，革蘭氏陰性致病菌對 ceftolozane/tazobactam 具有抗藥性的比例遠低於 levofloxacin（2.7 % vs. 27 %）。
 - (c) 試驗中 levofloxacin 的每日劑量為 750 毫克，而非於英國建議劑量（500 毫克）。
 - (d) 試驗中研究藥品是作為經驗性療法投予，而送件廠商要求審查 ceftolozane/tazobactam 的臨床定位卻是在經驗性療法失敗後，依細菌培養的敏感性結果作為標的治療。
 - (e) 試驗結果的外推性：
 - I. 大部分受試者的診斷為腎盂腎炎，故對於複雜性泌尿道感染的證據有限（在依計畫書分析族群中，ceftolozane/tazobactam 組僅有 60 位受試者）。
 - II. 有 75 % 受試者來自東歐地區，而當地具有 ESBL 抗生素抗藥性的比例係高於蘇格蘭；不清楚臨床實務及微生物抗藥性態樣的差異是否可能影響此試驗結果外推至蘇格蘭族群。

(三) 相對臨床療效與安全性

1. 統合分析及系統性文獻回顧

未納入資料。

2. 隨機對照試驗

本報告共納入 1 筆隨機對照試驗資料（即 ASPECT-cUTI 試驗）。

ASPECT-cUTI 試驗為一項第 III 期、雙盲、隨機分派、活性藥品對照、不劣性試驗，旨在評估 ceftolozane/tazobactam 用於治療患有複雜性下泌尿道感染或腎盂腎炎病人的療效及安全性。

- (1) 受試族群為診斷為腎盂腎炎或複雜性下泌尿道感染，且需住院接受靜脈注射抗生素治療的成年病人。
- (2) 將受試者以 1 : 1 的比例隨機分派至接受 ① 靜脈輸注 ceftolozane/tazobactam 1.5 克，每 8 小時 1 次，或 ② 靜脈輸注 levofloxacin 750 毫克，每天 1 次；治療期間皆為 7 天；受試者在得知尿液培養結果前，即開始接受研究藥品治療。
- (3) 主要療效指標：於治癒評估（test-of-cure, TOC）回診時（最後 1 劑研究藥品投予後 5 至 9 天），微生物學修正意向治療族群（microbiological modified intention-to-treat [mMITT] population）中同時達到臨床治癒及微生物清除的受試者比例；不劣性臨界值設定為 10 %。
- (4) 研究結果：
 - A. 共有 1083 位受試者接受隨機分派；其中有 800 位納入 mMITT 族群，而有 694 位納入 PP 族群。
 - B. 在 mMITT 族群中，於基期時最常分離出的致病菌為 *E. coli* (78.6 %)，其他常見的革蘭氏陰性菌有 *K. pneumoniae* (7.3 %)、*P. mirabilis* (3.0 %) 及 *P. aeruginosa* (2.9 %)；其中 14.8 % 的受試者帶有會產生 ESBL 的腸桿菌科（ESBL-producing *Enterobacteriaceae spp*）致病菌。
 - C. 依基期時泌尿道致病菌對研究藥品的感受性結果顯示，在 mMITT 族群中，2.7 % (20/731) 革蘭氏陰性菌對 ceftolozane/tazobactam 具有抗藥性，而有 26.5 % (195/731) 對 levofloxacin 具有抗藥性。
 - D. 於 TOC 回診時，在 mMITT 族群中，ceftolozane/tazobactam 組同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例不劣於 levofloxacin (76.9 % vs. 68.4 %；百分比差值為 8.5 %，95% CI= 2.3 to 14.6 %)；另在 PP 族群中，亦獲得相似結果。
 - E. 次族群分析結果顯示，於 TOC 回診時，在 mMITT 族群中，ceftolozane/tazobactam 組同時達到微生物清除及臨床治癒的受試者比例，在下列次族群中顯著高於 levofloxacin 組：年齡 ≥ 65 歲者、診斷為複雜性下泌尿道感染者、基期時不具有菌血症者、帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌者、帶有會產生 ESBL 的致病菌者。
 - F. 承上，在帶有 levofloxacin 感受性致病菌之次族群中，兩組結果則相似。

G. 在安全性方面，兩組不良事件資料相似，最常見的不良事件皆為頭痛及胃腸道症狀（便秘、噁心及腹瀉）。Ceftolozane/tazobactam 組通報有 2 件治療相關嚴重不良事件，皆為困難梭狀芽孢桿菌（*Clostridium difficile*）感染。

表中數值為複合性指標（同時達到微生物清除及臨床治癒）結果：

	Ceftolozane/tazobactam	Levofloxacin	百分比差值 (95% CI)
mMITT 族群	76.9 % (306/398)	68.4 % (275/402)	8.5 % (2.3 to 14.6)
PP 族群	83.3 % (284/341)	75.4 % (266/353)	8.0 % (2.0 to 14.0)
➤ 次族群分析：帶有 levofloxacin 抗藥性致病菌			
mMITT 族群	60.0 % (60/100)	39.3 % (44/112)	20.7 % (7.2 to 33.2)
PP 族群	64.0 % (57/89)	43.4 % (43/99)	20.6 % (6.3 to 33.7)
➤ 次族群分析：帶有 levofloxacin 感受性致病菌			
mMITT 族群	84.9 % (231/272)	81.1 % (210/259)	3.8 % (-2.6 to 10.3)
PP 族群	91.8 % (214/233)	89.0 % (203/228)	2.8 % (-2.6 to 8.3)

（四）醫療倫理

CADTH 於快速回應報告中提及抗微生物製劑的抗藥性是重要的全球性公共健康議題，由抗藥性革蘭氏陰性菌所導致的感染逐漸變得常見；舉例來說，約有三分之一的院內感染是由會產生廣效性 β 內醯胺酶（extended-spectrum beta-lactamases, ESBL）的腸桿菌（*Enterobacteriaceae*）所引起，而其對於常用的 beta-lactam 類及 non-beta-lactam 類抗生素是具有抗藥性的；此現象致使鼓勵發展可有效對付這些抗藥性致病菌的新治療選擇。

而 SMC 於評估意見中指出，其所諮詢的臨床專家認為對於抗藥性感染，缺乏有效的抗微生物製劑，故在此治療領域中存有未被滿足的臨床需求。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 6 月 13 日止查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2018 年 6 月 13 日止查無相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	至 2018 年 6 月 13 日止查無相關醫療科技評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 5 月公佈一份醫療科技評估報告，並不建議收載。
電子資料庫	CRD /Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者共提供 2 份其他成本相關研究資料。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2018 年 6 月 13 日止查無相關醫療科技評估報告，僅尋獲一份 CADTH 於 2016 年 11 月公佈的快速回應報告 (rapid Response Report)，其主要針對 ceftolozane/tazobactam (以下簡稱本品) 用於治療感染症 (bacterial infections) 的臨床效益、成本效益及治療指引的文獻回顧[11]，但報告中表示，由於沒有搜尋到本品用於治療感染症的成本效益實證，因此無法提供成本效益的結論。

2. PBAC (澳洲)

至 2018 年 6 月 13 日止查無相關醫療科技評估報告。

3. NICE (英國)

至 2018 年 6 月 13 日止查無相關醫療科技評估報告，僅尋獲一份 NICE 於 2016 年 6 月公佈本品用於治療複雜性泌尿道感染的新藥實證資料的摘要 (Evidence summary) [2]。

報告中陳述本品可能對英國國民健康服務 (NHS) 的影響，報告中分別就本品之療效、安全性、抗藥性等分別描述，除此還提出地區決策者應將本品納入抗生素管理，以降抗生素抗藥性的問題。針對上述，本報告摘錄如下：

在 ASPECT-cIAI 試驗中，針對複雜性泌尿道感染的成人，在最後一劑治療後的 5 至 9 天，比較使用本品治療不劣於使用 levofloxacin 治療在微生物清除率及臨床治癒率所組成的複合性主要療效指標，其結果顯示兩者在臨床治癒率方面，並無顯著差異。但是，目前尚不清楚這些結果是否適用於某些人群，例如，年齡超過 65 歲或免疫功能低下，或者有嚴重嗜中性白血球低下、嚴重腎功能損害，或急性腎盂腎炎以外感染的男性病人。並且本品並沒有用於治療腎盂腎炎或懷孕婦女及兒童的相關研究。

另外，在 2 個樞紐隨機對照試驗中，使用本品相較於比較品 (meropenem 和 levofloxacin) 用於治療複雜腹腔內感染和複雜性泌尿道感染的病人在安全性上沒有顯著差異。然而，使用本品治療的病人更常見噁心，便秘，腹痛，發熱，頭痛，低血壓，低鉀血症和 ALT 和 AST 升高。本品的採購成本高於其他常用於複雜性腹腔內感染的靜脈注射抗生素。

在英國的“Start smart^a”指出適當的使用抗生素是很重要的，由於它可以減少抗生素抗藥性嚴重的威脅以及醫療照護相關感染的風險，例如：困難梭狀芽孢桿菌感染。“Start smart”表示抗生素應在診斷後 1 小時內 (或儘快) 對嚴重和危及生命的感染者 (特別是感染原因尚不確定的地方) 開始進行治療，並符合當地抗生素處方指引。對於感染程度較輕的病人，當地處方指引應建議使用窄效性的抗生素去對抗預期病原體。除此，“Focus”指出應在 48 至 72 小時內審查臨床診斷和對抗生素的持續需求，有 5 個選項可以考慮：(1) 如果沒有感染跡象，請停用抗生素；(2) 從針劑型抗生素轉換使用口服劑型的抗生素 (3) 改變使用的抗生素：理想情況下是改用更窄效性的抗生素，但如果病情需要則仍可使用廣效性抗生素；(4) 繼續使用抗生素，並記錄下一次審查日期；(5) 開始門診病患抗生素治療 (outpatient parenteral antimicrobial therapy)。

除了療效、安全性、個人使用因素和成本考量外，委員會和地區決策者當在管理複雜性腹腔內感染和急性腎盂腎炎，若考慮將本品納入醫院抗生素政策中，

^a Start smart-then focus 在次級醫療照護中抗生素藥物管理最佳的指引。

還需要將其納入抗生素管理原則。地區醫院的抗生素政策通常在合理的經濟考量下並與適當含蓋範圍一致下，會限制治療選擇，以降低多重抗藥性微生物的發展。政策也許會列出一系列一般使用的藥品，並且其他藥品只能由負責控制傳染病的微生物專家或醫師的建議下同意使用。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2016 年 5 月公佈一份醫療科技評估報告 (SMC No.(1146/16)) 不建議收載本品用於治療複雜性腹腔內感染、急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染。主要考量其臨床試驗中，本品在急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染之臨床效益不劣於 quinolone 類抗生素；另，廠商提供之治療成本和其相關的健康效益間，無法充份合理說明兩者的相關性，此外廠商未能提供穩健的臨床和經濟分析以獲得 SMC 的認可[14]

基於本次申請適應症為複雜性泌尿道感染/腎盂腎炎，故僅摘錄此適應症下之內容。

廠商以最低成本分析 (cost-minimisation analyses, 以下簡稱 CMA) 用於治療複雜性泌尿道感染/急性腎盂腎炎之病人，比較使用本品相較於使用 ciprofloxacin 治療之成本效益。臨床地位皆設定在經驗性療法 (empirical treatment) 後，對起始治療選項具抗藥性或不具感受性，但對本品具感受性之族群。另外額外提供以 piperacillin/tazobactam 或 levofloxacin 作為比較品之分析。評估期為抗生素治療期間，則複雜性泌尿道感染/急性腎盂腎炎的治療期為 7 至 10 天。臨床療效參數來自網絡統合分析 (network meta-analysis, 以下簡稱 NMA)，顯示本品與比較品之臨床療效相近。在分析中考慮的成本包括藥品的採購成本、備藥和給藥成本。另，假設兩個治療方案間的結果是相當的基礎下，推估不良事件或後續治療費用。

於基礎分析之結果顯示，本品相較於 ciprofloxacin 用於治療複雜性泌尿道感染/急性腎盂腎炎時，並未達到最低成本，其遞增成本差異為£ 434 英鎊。

若以情境分析進行評估，若將增加比較品 ciprofloxacin 的劑量為每日使用 3 次，治療 21 天，則本品可達到最低成本，並節省£1,056 英鎊。此情境是唯一達到成本效益之情境，但使用 21 天抗生素之假設並不符合臨床的治療方式。若將比較品 ciprofloxacin 設定每日 2 次，治療 7 天，則本品之遞增成本增加£1,119 英鎊。

另以 levofloxacin 作為比較品之情境下，本品額外成本將增加£906 英鎊。以 piperacillin/tazobactam 作為比較品時，本品額外成本將增加£1,140 英鎊。

整體來說，本品並未符合最低成本。其中，比較品參數之證據來自不同的 NMA，會造成研究上的限制。另，本品的 2 個樞紐試驗是用於經驗性抗生素治療，與廠商申請之臨床地位有所不同。基於上述原因，因相關證據的不確定性，以致於最低成本分析結果也存在不確定性。而在比較品的選擇使否符合臨床治療方式也仍具不確定性，但目前所使用之比較品，大致上符合廠商設定之臨床地位。

在財務影響部分，廠商預估每年約有 3,283 位病人可接受本品治療。五年使用率於第一年約 2% 至第五年約 8%，使用人數於第 1 年約 66 人至第 5 年約 263 人。另，假設治療期間並不會有中斷之情形，且設定死亡率為 11% 進行估算。整體藥費第 1 年約 92,000 英鎊至第 5 年約 370,000 英鎊。假設部分藥品會被取代，故淨藥品財務影響，第 1 年約 32,000 英鎊至第 5 年約 130,000 英鎊。

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 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	Complicated urinary tract infections or cUTI
Intervention	Ceftolozane or tazobactam
Comparator	未限定
Outcome	未限定
Study design	Cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimisation analysis or cost-benefit analysis or CEA or CUA or CMA or CBA

依照上述之 PICOS，透過 CRD /Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 13 日，依上述關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查獲 1 篇美國情境以本品用於複雜性泌尿道感染經驗性療法之經濟研究。

根據 Kauf 等人的研究，考量於經驗性治療中選擇合適的起始抗生素治療 (initial appropriate antibiotic therapy, 以下簡稱 IAAT) 相較於不適合的起始抗生素治療 (initial inappropriate antibiotic therapy, 以下簡稱 IIAT) 可以降低住院時間及死亡率，故抗生素的選擇於複雜性泌尿道感染的經驗性治療是一大挑戰。因此，此研究以成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 評估使用本品相較於使用 piperacillin/tazobactam (標準治療抗生素之一) 用於治療複雜性泌尿道感染住院患者的成本效益。以決策分析蒙地卡羅模擬模型 (decision-analytic Monte Carlo simulation model) 進行分析。目標族群為革蘭氏陰性菌感染之成人複雜性泌尿道感染住院患者。臨床地位設定為經驗性治療。而模型中，抗藥性的資料主要來自國家體外監測數據 (national in-vitro surveillance data)。在 1,000 名患者群體中，總花費以本品治療組較高，為 \$36,413 美元/patient；piperacillin/tazobactam 組為 \$36,028 美元/patient。生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 以本品治療組較高，為 9.19 unit/patient；piperacillin/tazobactam 組為 9.13 unit/patient。遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 \$6,128 美元/QALY。當願意支付價格閾值 (willingness to pay, WTP) 為 \$100,000 美元，在單因子及機率性敏感度分析下，本品治療組合相較於 piperacillin/tazobactam 組，皆具成本效益。根據此研究結果，在美國情境下，將本品以經驗性治療用於複雜性泌尿道感染成人患者，較以 piperacillin/tazobactam 治療具成本效益 [20]。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者共提供 2 份經濟相關文獻，其中 1 份與前述研究相同，為一篇成本效用分析；另一篇研究為複雜性泌尿道感染於住院/急診及院外治療費用情形之研究。

根據 Ralph 等人之觀察性研究，其目的在針對複雜性泌尿道感染患者於住院/急診或院外之治療模式、使用情形和費用等探討。以美國兩個大型資料庫 (HealthCore Integrated Research Environment and Premier Perspective Database)，分析成人複雜性泌尿道感染之住院/急診和門診患者。病人會依其治療方式進行定義，其中，門診患者會以其第 1 次看診作為設定日期 (index date)，並於 30 天內再次因泌尿道感染看診，且使用 2 種不同抗生素；住院/急診患者是以入院當下作為設定日期，於過去 30 天內，有門診泌尿道感染之診斷，且使用

2 種不同抗生素。兩族群皆有持續的保險資格。結果會以單變量及多變量分析進行。根據其結果，共有 1,118 位患者屬住院/急診；76.6% 為女性患者；平均年齡為 62.4 歲。而門診患者共 41,605 位；85.8% 為女性；平均年齡為 52.3 歲。於整個治療過程間，住院/急診患者之平均藥費為 \$2,971 美元，門診患者為 \$1,882 美元。而在住院/急診期間之平均花費為 \$38,422 美元。後續 90 天追蹤之所有原因平均費用於住院/急診患者為 \$34,100 美元，門診患者為 \$11,345 美元。整體來說，本研究之患者皆屬較老較衰弱之族群，於治療期間都有很高的醫療花費，在後續追蹤 90 天中，發現抗生素使用率有降低的情形。因此，避免可預防的住院/急診患者之策略，可能有助於降低複雜性泌尿道感染的成本 [21]。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

因複雜性泌尿道感染缺乏本土流行病學資料，故本報告參考 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[22]。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2018 編碼[6]分別為 J01DI54，同屬「J01DI Other cephalosporins and penems」類其他成分尚有 ceftobiprole medocaril、ceftaroline fosamil 及 faropenem 等 3 種成分，經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[7]及健保用藥查詢系統[9]，上述成分僅 ceftaroline fosamil 持有中央主管機關核發之許可適應症，且其許可適應症為「適用於治療成年及 2 個月以上兒童對 ceftaroline fosamil 具感受性菌種的社區性肺炎」，與本品之適應症不同，且並未納入健保給付。故以 ATC 觀點，並無合適之核價參考品選項。

另以適應症「複雜性泌尿道感染」查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[7]及健保用藥查詢系統[9]，除本品外，共搜出 ciprofloxacin、levofloxacin 及 doripenem 等 3 種成分。若以適應症「複雜性尿道感染」進行搜尋，僅查出 levofloxacin 單一成分。其中，本品有與 levofloxacin 執行臨床對照試驗。根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準中在「新藥之核

價參考品選取原則」，考量 levofloxacin 於民國 87 年納入健保給付，給付時間已超過 5 年，是否能作為合適之核價參考品選項，仍有待商榷。

(三)財務影響

根據本案建議者所提供之財務影響分析，若本品依其建議給付條件收載，預期本品未來五年之使用人次第 1 年約 400 人至第 5 年約 2,400 人；依本組合建議給付價進行年度藥費估計，預估未來 5 年藥費，第 1 年約 1,600 萬元至第 5 年約 9,800 萬元；未來 5 年取代藥費，第 1 年約 500 萬元至第 5 年約 2,800 萬元，估計本品未來 5 年所造成財務影響，第 1 年約 1,100 萬元至第 5 年約 7,000 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 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泌尿道感染，包括腎盂腎炎，對於健保署而言為取代關係。

2. 可能患者人次推估：

建議者根據 2011 年至 2015 年全民健康保險醫療統計年報之住院件數統計，以其中主診斷碼被診斷為泌尿生殖系統疾病（ICD-9-CM 為 580-629）的住院件數進行估計[22]。以複合成長率推估 2019 年至 2023 年之住院件數。另諮詢 5 位感染科專家意見，預估因泌尿生殖系統疾病而住院之件數中，屬複雜性泌尿道感染之比例。另，依其公司跨國市場調查資料，以「可能對抗生素產生抗藥性之比例」及「使用 IV 抗生素治療比例」兩項參數，推估符合其治療市場之病人數。預估為來 5 年患者人次數第 1 年約 49,000 人次至第 5 年約 52,000 人次。

3. 使用人日數推估：

依據上述可能患者人次，將此符合治療條件之病人族群，分成兩群進行推估，分別為「以本品作為經驗性治療族群」及「非以本品作為經驗性治療族群」。

「以本品作為經驗性治療族群」部分，建議者依其設定之 5 年市佔率，約 0.65% 至 3.8% 進行推估。假設部分患者經接受 3 天本品之經驗性治療後，會轉而使用其他抗生素治療；而另外一部份患者會於經驗性治療後，持續接受本品治療，並依其仿單用法，治療期間以 7 天進行估算。依上述邏輯推估則未來五年，「以本品作為經驗性治療族群」中，使用本品之人日數，第 1 年約 2,000 人日至第 5 年約 12,300 人日。

「非以本品作為經驗性治療族群」部分，建議者扣除以本品作為經驗性治療之人數，並考量經使用其他抗生素做為經驗性治療後，會有部分患者轉往使用不同品項之抗生素，而其中以本品市佔率（0.65%至 3.8%）作為可能轉往使用本品之比例，並依其仿單用法，會持續接受 7 天治療。預估未來 5 年，「非以本品作為經驗性治療族群」中，使用本品治療之人日數，第 1 年約 400 人日至第 5 年約 2,700 人日。

整體而言，未來 5 年使用本品之人日數，第 1 年約 2,400 人日至第 5 年約 15,000 人日。

4. 本品年度藥費：

建議者依其建議給付價，並根據仿單之每日用量，投藥頻率設定為每 8 小時 1 次，每日 3 次。預估本品年度藥費第 1 年約 1,600 萬元至第 5 年約 9,800 萬元。

5. 本品取代藥費：

建議者經諮詢感染科專家意見，假設本品納入給付後，會取代 piperacillin/tazobactam、levofloxacin、cefepime、ciprofloxacin、meropenem、cilastatin/imipenem 及 doripenem 等注射劑型之藥品。另依專家建議，以市調公司資料之個別藥品使用量進行市佔率之估計。假設於經驗性療法會接受 3 天治療；於非經驗性療法會接受 7 天治療。預估未來 5 年取代藥費，第 1 年約 500 萬元至第 5 年約 2,800 萬元。

6. 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 年約增加 1,100 萬元至第 5 年約增加 7,000 萬元。

7. 敏感度分析：

建議者調整泌尿生殖系統疾病住院案件中，屬複雜性泌尿道感染患者比例及持續以本品治療之比例兩項參數，進行敏感度分析。

經以增減 5%，調整泌尿生殖系統疾病住院案件中，屬複雜性泌尿道感染患者比例後，預估未來 5 年財務影響，第 1 年約介於增加 1,000 萬~1,200 萬元間至第 5 年約介於增加 6,300 萬~7,700 萬元間。

以增減 5%，調整持續使用本品比例後，預估未來 5 年財務影響，第 1 年約介於增加 1,100 萬~1,200 萬元間至第 5 年約介於增加 6,900 萬~7,200 萬元間。

本報告針對建議者前述假設的評論如下：

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。且臨床實務上，還是要根據感染科醫師對於患者不同情況的專業判斷進行選擇。此不確定性導致難以評斷可能的真實情境。本次建議者提出之架構，部分計算邏輯未詳細描述。雖多項參數來自臨床專家諮詢、及其公司跨國評估及市調公司資料，但在未提供相關佐證資料之情況下，因無法驗證，導致其整體財務影響具不確定性。

1. 臨床地位：

建議者假設本品於納入健保給付後屬取代關係，應屬合理。根據建議者申請之給付條件為「治療成人對 ceftolozane 及 tazobactam 有感受性的致病菌所引起之複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。ZERBAXA 適用於治療下列革蘭氏陰性菌所引起的複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎：*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、以及 *Pseudomonas aeruginosa*」，經諮詢臨床醫師「因本品是適用於感受性的致病菌所引起之複雜性泌尿道感染」，因此將於經驗性治療之後，再依血液、尿液培養之結果，若屬「廣泛性 β 內醯胺酶（extended-spectrum beta-lactamase，以下簡稱 ESBL）致病菌或多重藥品抗藥性綠膿桿菌（multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*，以下簡稱 MDR-PA）」所導致之複雜性泌尿道感染，將會考慮使用本品進行治療，這也符合一般在抗生素的選擇上的方式及健保給付之「抗微生物劑用藥給付規定通則第五項之規定」[8]。

本報告經諮詢臨床專家，認為本案藥品若納入健保給付後，主要的臨床定位較可能用於，病人是對 ESBL 致病菌及 MDR-PA 具感受性之報告出來後，則目前臨床主要治療選項為 carbapenem 類抗生素，因此本品將可能取代的藥品為 carbapenem 類抗生素，後續財務影響評估均在此臨床地位進行。

2. 可能患者推估：

建議者之人數估算主要來自全民健康保險醫療統計年報中，屬泌尿生殖器官疾病（ICD-9-CM 為 580-629）之住院件數，作為人次計算依據[22]，並以諮詢臨床專家之參數進行族群限縮。本報告考量就醫件數是以主診斷碼計算得出，於計算上可能會有低估之情形。另該年報中泌尿生殖器官疾病尚包含其他非感染症之疾病，雖建議者透過臨床專家諮詢之方式，以諮詢之參數，限縮此族群至屬複雜性泌尿道感染之可能患者人次，但在無提供相關佐證資料之情況下，因無法驗證該參數，認為此人次估算具不確定性。另，考量抗藥性相關指標，應會於感受性報告出來後才能確認。且該參數來自跨國市場調查，在無法驗證相關佐證資料

下，認為建議者設定之「可能對抗生素產生抗藥性之比例」具不確定性。經諮詢臨床醫師，認為此參數有低估可能。在「使用 IV 抗生素治療之比例」參數部分，其來源也為跨國市場調查，經諮詢臨床專家，認為住院患者應會全數使用注射劑治療。

本報告考量因無特定複雜性泌尿道感染之診斷碼，且無相關流行病學資料。經諮詢臨床專家，假設泌尿道感染住院患者皆屬複雜性泌尿道感染。以 2013 年至 2015 年之健保資料庫進行分析，並依任一主、次診斷碼為 ICD-9-CM：590、595.0、595.9、599.0 者，即將曾被診斷為泌尿道感染之住院病人視為複雜性泌尿道感染患者。診斷碼部分經諮詢臨床專家，以 Chen 等人於 2010 年發表之研究及 Turner 等人於 2015 年發表之研究中，使用之泌尿道感染做為條件進行分析[21, 23]。另考量經驗性抗生素治療之使用取決於不同地區與醫院之菌種分布及感染科醫師之專業判斷，評估上具高度不確定性，且以本品作為經驗性治療之可能性低。

另外，本報告經諮詢臨床專家，認為經菌種感受性報告出來後，本品應會用於對 ESBL 致病菌或 MDR-PA 具感受性之病人群，並且目前主要治療選項為 carbapenem 類藥品之治療，故本品將以曾接受「經驗性治療」之後的情境進行估算，並以健保資料庫進行分析，假設泌尿道感染住院患者，且曾使用 carbapenem 類抗生素之患者屬本品之目標族群。預估未來 5 年可能患者人次，第 1 年約 22,000 萬人次至第 5 年約 24,000 人次。

3. 使用者人數推估：

因計算情境與建議者有所不同，建議者假設之本品市佔率並不適用於此情境。考量 doripenem 治療類別與本品相近，且相對其他抗生素，屬較近期被給付之藥品。故假設 doripenem 給付後 5 年內，用於曾使用 carbapenem 類抗生素治療之泌尿道感染住院患者人次中之使用比例，作為市佔率計算之參考依據（市佔率約為 2.7% 至 14%）。推估未來 5 年使用人次，第 1 年約 600 人次至第 5 年約 3,400 人次。

4. 本品年度藥費：

本報告依建議給付價及仿單用法用量進行計算，預估本品在納入健保後，未來 5 年年度藥費第 1 年約 2,700 萬元至第 5 年約 1 億 5,600 萬元。

5. 本品取代藥費：

建議者假設會取代 piperacillin/tazobactam、levofloxacin、cefepime、ciprofloxacin、meropenem、cilastatin/imipenem 及 doripenem 等品項之注射劑型抗

生素。經諮詢臨床專家，認為本品若納入給付後，可能取代品項主要為 carbapenem 類抗生素。

本報告經諮詢臨床專家，假設可能被取代藥品為 carbapenem 類抗生素。而我國目前納入給付之品項包含 ertapenem、meropenem、cilastatin/imipenem 及 doripenem。經考量 ertapenem 之健保給付規定主要用於複雜的腹腔內感染、感染性肺炎及急性骨盆感染之治療。故假設 meropenem、cilastatin/imipenem 及 doripenem 為主要可能被取代藥品進行計算。另進行健保資料庫分析，以主、次診斷碼曾被診斷為泌尿道感染之住院患者，且曾使用過上述藥品之使用比例進行加權平均費用之計算。預估未來 5 年取代藥費第 1 年約 1,400 萬元至第 5 年約 8,300 萬元。

6. 財務影響：

本報告經諮詢臨床專家，假設本品若納入健保給付，於臨床上較可能用於複雜性泌尿道感染且為 ESBL-producing 致病菌或 MDR-PA 之情況，而目前主要治療選項為 carbapenem 之治療。故以泌尿道感染之住院患者，且曾使用過 carbapenem 類抗生素之人次進行估算。

預估本品納入健保給付後，未來 5 年財務影響於第 1 年約增加 1,300 萬元至第 5 年約增加 7,300 萬元。

7. 敏感度分析：

本報告設定之臨床地位與建議者有所不同。因此，市佔率僅能就類似治療類別之 doripenem 為參考，並以其給付後 5 年內，於使用 carbapenem 類抗生素，且為泌尿道感染住院患者之使用比例進行計算。考量本品於納入健保給付後之實際市佔率仍具不確定性，故以增減幅 50% 進行市佔率進行敏感度分析。假設未來高推估市佔率約為 4% 至 21%；低推估市佔率約為 1.3% 至 7%。經調整市佔率參數後，預估未來 5 年財務影響第 1 年約增加 600 萬元~1,900 萬元至第 5 年約增加 3,600 萬元~1 億 900 萬元。

七、經濟評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CADTH) 僅公佈一份 ceftolozane/tazobactam 用於治療細菌感染之「Rapid Response Report」，文中並無經濟評估。

- (2) 澳洲藥品諮詢委員會 (PBAC) 網頁查無本案相關評估資料。
 - (3) 英國國家健康及照護卓越研究院 (NICE) 僅公佈一份 ceftolozane/tazobactam 用於治療複雜性泌尿道感染之「Evidence summary」。
 - (4) 蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 基於本品臨床效益不劣於 quinolone 類抗生素。且廠商未能提供穩健的臨床和經濟分析以獲得 SMC 的認可。因此，不建議收載 ceftolozane/tazobactam 用於治療急性腎盂腎炎或複雜性泌尿道感染。
2. 本報告經考量建議者申請之給付規定，並諮詢臨床專家，認為本品納入健保給付後，於臨床上較可能用於複雜性泌尿道感染且為 ESBL 致病菌或 MDR-PA 之情況，而目前主要治療選項為 carbapenem 之治療，故以此情境估算。預估未來 5 年之使用人次第 1 年約 600 人次至第 5 年約 3,400 人次；未來 5 年各年度藥費第 1 年約 2,700 萬元至第 5 年約 1 億 5,600 萬元；取代費用第 1 年約 1,400 萬元至第 5 年約 8,300 萬元。整體財務影響第 1 年約增加 1,300 萬元至第 5 年約增加 7,300 萬元。

參考資料

1. G. Bonkat (Co-chair), R. Pickard (Co-chair), R. Bartoletti, T. Cai, F. Bruyère, S.E. Geerlings, B. Köves, F. Wagenlehner Guidelines Associates: A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Urological Infections Guidelines. Retrieved from: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Access date July 3, 2018. .
2. Complicated urinary tract infections: ceftolozane/tazobactam. National Institute for Health and Care Excellence (NICE evidence summary: new medicine; no. 74). Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm74/chapter/Key-points-from-the-evidence>. Published: June 2016. Accessed June 21, 2018.
3. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(5): e103-e120.
4. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(5): 625-663.
5. 諾倍適乾粉注射劑（ZERBAXA for Injection）. 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司. Published July 24, 2017. Accessed June 28, 2018.
6. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed June 28, 2018.
7. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed June 28, 2018.
8. 藥品給付規定《第十節 抗微生物劑》. 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 June 28, 2018.
9. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed June 28, 2018.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/about-cadth/what-we-do/products-services/cdr/reports>. Accessed June 21, 2018.
11. Ceftolozane and Tazobactam for the Treatment of Bacterial Infections: A

- Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH Rapid Response; Project Number: RC0819-000). Available from:
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2016/RC0819%20Zerbaxa%20Final.pdf>. Published November 3, 2016. Accessed June 21, 2018.
12. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed June 21, 2018.
 13. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>. Accessed June 21, 2018.
 14. Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa). Scottish Medicines Consortium (SMC). Available from:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1443/ceftolozane-tazobactam_zerbaxa_final_april_2016_for_website.pdf. Published May 9, 2016. Accessed June 21, 2018.
 15. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385(9981): 1949-1956.
 16. Huntington JA, Sakoulas G, Umeh O, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016; 71(7): 2014-2021.
 17. Chen M, Zhang M, Huang P, et al. Novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus alternative antibiotics for the treatment of complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert review of anti-infective therapy* 2018; 16(2): 111-120.
 18. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2017; 72(1): 268-272.
 19. Popejoy MW, Long J, Huntington JA. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam. *BMC Infectious Diseases* 2017;

- 17(1).
20. Kauf TL, Prabhu VS. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the United States for the treatment of complicated urinary tract infections. 2017; 17(1): 314.
 21. Turner RM, Wu B, Lawrence K, Hackett J, Karve S, Tunceli O. Assessment of Outpatient and Inpatient Antibiotic Treatment Patterns and Health Care Costs of Patients with Complicated Urinary Tract Infections. *Clinical therapeutics* 2015; 37(9): 2037-2047.
 22. 衛生福利部統計處. 全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-1928-113.html>. Published 2015. Accessed Jun 21, 2018.
 23. Chen YK, Chen SF, Li HC, Lin HC. No increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with urinary tract infections: a nationwide population-based study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2010; 89(7): 882-888.

附錄

附錄一 Levofloxacin、doripenem、ertapenem、imipenem/cilastatin 及 meropenem 之藥品給付規定[8]

(一) Levofloxacin (如 Cravit[®])

限用於成人 (18 歲以上) 之慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎、複雜性泌尿道感染。

(二) Doripenem (如 Finibax[®]):

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 (sensitivity) 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 (申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料)。

(三) Ertapenem (如 Invanz[®] inj.):

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：
 - (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 (申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料)。

(四) Imipenem + cilastatin (如 Tienam[®]); meropenem (如 Mepem[®]):

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 (sensitivity)。
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。
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 (申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料)。

附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	107/6/29	#1 ceftolozane	30
PubMed	107/6/29	#1 "ceftolozane"[Supplementary Concept] OR "ceftolozane"[All Fields]	258
		#2 #1 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	8
		#3 ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields])) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields] OR randomised[All Fields]	842,868
		#4 #1 AND (("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields])) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields] OR randomised[All Fields])	17
Embase	107/6/29	#1 ceftolozane	498
		#2 #1 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	15
		#3 #1 AND [randomized controlled trial]/lim	10

附錄三、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2018.6.13	1	(Complicated urinary tract infections) OR cUTI	2,130
		2	(Ceftolozane) OR tazobactam	4,232
		3	(((((Cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-minimisation analysis) OR cost-benefit analysis) OR CEA) OR CUA) OR CMA) OR CBA	161,961
		4	#1 and #2 and #3	2
Cochrane Library	2018.6.13	1	'(Complicated urinary tract infections or cUTI) AND (Ceftolozane or tazobactam) AND (Cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimisation analysis or cost-benefit analysis or CEA or CUA or CMA or CBA) in Title, Abstract, Keywords '	0
CRD	2018.6.13	1	(Complicated urinary tract infections or cUTI) AND (Ceftolozane or tazobactam) AND (Cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimisation analysis or cost-benefit analysis or CEA or CUA or CMA or CBA) IN DARE, NHSEED, HTA	0