



寶比黴素凍晶注射劑 (Bobimixyn for injection)

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	Bobimixyn for injection	成分	POLYMYXIN B SULFATE
建議者	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	凍晶乾燥注射劑；每小瓶含 Polymyxin B sulfate 500,000 units		
主管機關許可適應症	用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染		
建議健保給付之適應症內容	用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染		
建議健保給付條件	☒ 無 ☐ 有，_____		
建議療程	每日以靜脈輸注給予 15,000 至 25,000 units/kg，每 12 小時給藥一次，連續輸注時間 60 至 90 分鐘，最高輸注劑量為每日 25,000 units/kg。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本報告在綜合考量 ATC 分類碼、我國許可適應症、健保給付情形及給付規定，及相對療效資料、參酌指引針對多重抗藥性之革蘭氏陰性菌建議之治療藥品及諮詢專家後，本報告認為 colistin 為合適的參考品，另外，ceftazidime/avibactam、tigecycline、minocycline 為潛在療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二（尚無相關資料公開發表）。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告經快速文獻搜尋，主要尋獲一篇 polymyxin B 的隨機對照試驗 (PMB-CROS 試驗)，然該文獻的比較組與對照組皆以 polymyxin B 治療，因此未能提供本案藥品與其他相近臨床地位藥品之相對療效結果，有關該試驗之療效分析結果詳見內文表八。本報告進一步搜尋相關系統性文獻回顧及統合分析研究，共計尋獲三項研究結果，研究主題主要涵蓋 polymyxin B 單一治療或合併治療、polymyxin B 相對於 colistin，以及 ceftazidime/avibactam 相對其它抗生素（包含 polymyxin B）的相對療效及安全性分析。

有關 polymyxin B 與 colistin 用於治療具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌的病人之相對療效實證，根據 Vardakas KZ 等人於 106 年進行一項系統性文獻回顧暨統合分析研究顯示，colistin 組相較 polymyxin B 組之死亡率，在校正前 colistin 組風險較低，但未達統計顯著 (Risk Ratio=0.71, 95% CI 0.45 至 1.13)，校正後之數據作者未呈現。在腎毒性方面，colistin 相較於 polymyxin B 較常出現腎毒性 (Risk Ratio=1.55, 95% CI 1.36 至 1.78)；校正後之數據亦顯示，colistin 組發生腎毒性的風險較高。有關 ceftazidime/avibactam 與 colistin 的相對療效實證，則主要來自 Soriano A 等人於 110 年執行的系統性文獻回顧，該研究未執行統合分析，僅能由集結之文獻歸納出 ceftazidime/avibactam 的療效及安全性大致上相近或優於 polymyxin B。然而，於解讀上述研究結果時須注意，兩篇文獻納入分析的試驗多為觀察性研究，病人接受治療之藥品主要由醫師評估病人整體情形決定，因此可能存在選擇性偏誤；此外，各試驗異質性高（如病人族群不同、使用不同定義死亡率和腎毒性、藥品使用劑量等），因此應謹慎解讀統合分析之數據。

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資料可供參考。

五、成本效益：

本案建議者無提供國內藥物經濟學研究，本報告亦查無加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 以及英國 NICE 公告與本品相關之成本效益評估資料。

六、財務衝擊：

1. 建議者預估本品納入健保給付用於多重抗藥性之革蘭氏陰性菌感染(排除泌尿道感染)，將取代 colistin 靜脈注射治療，及 ceftazidime/avibactam 用於洗腎和肺炎病人，推估本品納入給付後，114 年至 118 年本品用藥病人天約為第一年 6,597 病人天至第五年 50,464 病人天，本品年度藥費約第一年 1,290 萬元至第五年 9,871 萬元，藥費財務影響約為第一年節省 309 萬元至第五年節省 2,986 萬元，總額財務影響約為第一年節省 1,024 萬元至第五年節省 8,107 萬元。
2. 在本品臨床地位之設定上，本報告參考所詢專家意見及文獻搜尋結果，認為 ceftazidime/avibactam 用於肺炎治療在臨床上的看法不一，又建議者於模型中所引用之參數部分與臨床現況不符，另有部分參數有計算邏輯錯誤的狀況，綜合上述因素，本報告認為建議者財務影響推估結果具有不確定性。
3. 經本報告調整本案之臨床地位，設定本品納入健保給付後僅會取代 colistin，和

ceftazidime/avibactam 用於接受腎臟替代療法的病人，並經調整 UTI 病人扣除比例、取代藥品之平均每日耗量、ICU 每日病床費加計比例、每病人天之洗腎費用等參數後，估計本品納入給付後，2025 年至 2029 年本品用藥病人天約為第一年 10,337 病人天至第五年 76,379 病人天，本品年度藥費約第一年 2,022 萬元至第五年 1 億 4,940 萬元，藥費財務影響約為第一年增加 713 萬元至第五年增加 5,370 萬元，總額財務影響約為第一年節省 26 萬元至第五年增加 26 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

	本案藥品	參考品 1
商品名	Bobimixyn [®]	Colimycin [®]
主成分/含量	Polymyxin B sulfate 50 萬單位	Colistin 200 萬單位（66.8 mg）
劑型/包裝	凍晶乾燥注射劑/玻璃小瓶	乾粉注射劑/玻璃小瓶
WHO/ATC 碼	J01XB02	J01XB01
主管機關許可適應症	用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染。	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。
健保給付條件	擬訂中	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。
健保給付價	擬訂中	314 元
仿單建議劑量與用法	每日以靜脈輸注給予 15,000-25,000 units/kg，每 12 小時給藥一次，連續輸注時間 60 至 90 分鐘，最高輸注劑量為每日 25,000 units/kg。	每天每公斤 2.5 至 5 mg，可分 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	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。	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。
每療程花費	擬訂中	依據 112 年健保資料庫分析結果，每人每日平均使用 4.3 vial，每日藥費 1,339 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 CRE、CRAB、CRPA 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。

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
CDA-AMC (加拿大)	至民國 113 年 5 月 13 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 5 月 13 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	至民國 113 年 5 月 13 日止，查無相關評估報告。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

【寶比黴素凍晶注射劑】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 113 年 06 月 04 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，讀者不宜自行引伸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

革蘭氏陰性菌（gram-negative bacteria, GNB）泛指革蘭氏染色反應呈紅色的細菌，其中，最常從臨床分離出腸道菌（*Enterobacteriaceae*）及非發酵性革蘭氏陰性菌（non-fermentative gram-negative bacilli, NFGNB）[1]；在眾多菌種中，彙整台灣醫院內常見的革蘭氏陰性菌及其引發之感染症呈現於表三[2]。

表三、台灣醫院內常見的革蘭氏陰性菌及其引發之感染症

• 腸道菌（ <i>Enterobacteriaceae</i> ）	
大腸桿菌（ <i>Escherichia coli</i> ）	院內感染肺炎
腸內菌屬（ <i>Enterobacter spp.</i> ）	泌尿道感染、菌血症、抗藥性的院內型肺炎及呼吸器相關肺炎等
肺炎克雷伯氏菌（ <i>Klebsiella pneumoniae</i> ）	肺炎、尿道感染、菌血症、腦膜炎、肝膿瘍及傷口感染等
粘質沙雷氏菌（ <i>Serratia marcescens</i> ）	泌尿道感染、傷口感染、呼吸道感染、肺炎、菌血症、結膜炎及心內膜炎等
• 非發酵性革蘭氏陰性菌（non-fermentative gram-negative bacilli, NFGNB）	

綠膿桿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	肺炎、心內膜炎、泌尿道、腸胃道及血流感染等
不動桿菌屬 (<i>Acinetobacter spp.</i>) 及鮑氏不動桿菌 (<i>Acinetobacter baumannii</i>)	菌血症、院內感染肺炎及嚴重致命的感染等
嗜麥芽窄食單胞菌 (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	肺炎、血流感染及泌尿道感染等

治療革蘭氏陰性菌感染的策略可分為經驗性治療 (empirical therapy) 和確定性治療 (definite therapy)。經驗性治療一般考慮所在地或執業醫院常見菌株及病人特性等因素選擇單方/複方、廣效/窄效、單一/合併抗生素治療；確定性抗生素治療則以感受性試驗^a結果為主要參考依據，其次參考具感受性的抗生素是否具有病人感染部位的適應症、藥物動力學、安全性等資訊選擇適當抗生素。此外，依據治療結果降階或升階治療、減少非必要的併用治療或將靜脈注射轉換為口服治療，以達到合理使用抗生素的目標[3]。但隨著抗生素被廣泛使用，抗藥性革蘭氏陰性菌 (multidrug resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB) 的出現與逐漸盛行已成為一大挑戰。近年來需留意控制的 MDR-GNB 包括：對主要後線藥物碳青黴烯類抗生素^b產生抗藥性的腸道菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)、鮑氏不動桿菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 以及綠膿桿菌 (carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)、帶有 AmpC β -lactamase 或 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 合併孔蛋白突變，因而對 β -內醯胺類抗生素不具感受性的腸道菌 (AmpC β -lactamase-producing *Enterobacterales*、ESBL-producing *Enterobacterales*)、對第三代頭孢子菌素類抗生素^c產生抗藥性的腸道菌 (third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacterales*, 3GCephRE) 以及對多類抗生素 (如 β -lactam、aminoglycosides、sulfonamides) 具抗藥性的嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) [3, 5, 6]。

由於本案藥品目標族群為「對 polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染」，因此，彙整

^a 感受性試驗可大致分為定性型抗生素紙錠擴散法，測量抑制環的大小、以及定量型稀釋法 (broth or agar dilution)，測量抗生素最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)，其依據為臨床與實驗室標準協會 (Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI) 公告之感受性 (susceptible)、中間性 (intermediate) 及抗藥性 (resistant) 臨床指標 (breakpoint)；其原理為將欲測試的病原菌加入至各種不同濃度抗生素的培養基中，經隔夜培養後，判斷其對抗生素最小抑制濃度，MIC 越低說明該藥物對病原菌作用越強。

^b 碳青黴烯類抗生素，如：doripenem、ertapenem、imipenem-cilastatin、meropenem 為廣效性抗生素 (WHO watch 類別)，產生抗生素抗藥性的機率較高，通常用於病情較重的病人，應避免過度使用[4]。

^c 第三代頭孢子菌素類抗生素，如：cefixime、cefoperazone、cefotaxime、cefpodoxime-proxetil、ceftazidime、ceftazidime-avibactam、ceftibuten、ceftizoxime、ceftriaxone；其中 ceftazidime-avibactam 被視為最後一線抗生素 (WHO reserve 類別)，用於治療多重抗藥性細菌感染，應謹慎選擇[4]。

美國抗生素藥敏試驗委員會（United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, USCAST）以及臨床與實驗室標準協會（Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI）對於 polymyxin B 感受性試驗的最小抑菌濃度指標（minimum inhibitory concentration, MIC breakpoint）呈現於附錄二[7, 8]。

在藥物治療選擇方面，參考 2021 年歐洲臨床微生物學和傳染病學會（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID）之多重抗藥性革蘭氏陰性菌治療指引[5]、2023 年美國感染症醫學會（Infectious Diseases Society of America, IDSA）之抗藥性革蘭氏陰性菌感染治療指引[6]以及 2022 年台灣抗微生物製劑使用實證醫學準則制定建議工作小組（Guidelines Recommendations for Evidenced-based Antimicrobial use in Taiwan, GREAT working group）之多重抗藥性微生物感染治療指引[9]，將治療 CRE、CRAB、CRPA、AmpC β -lactamase-producing *Enterobacterales*、ESBL-producing *Enterobacterales* 以及 *Stenotrophomonas maltophilia* 引起之各種感染症（排除輕微感染^d、泌尿道感染^e）及相對應之抗生素選擇呈現於附錄三，並簡要摘錄建議藥品如表四。整體而言，針對 CRE 引起之感染，三項指引建議使用的抗生素有 meropenem/vaborbactam、ceftazidime/avibactam、cefiderocol、ceftazidime/avibactam、aztreonam、imipenem/cilastatin/relebactam、ceftazidime/avibactam、metronidazole、tigecycline、eravacycline 或 polymyxins 加上其他抗生素合併治療（如 colistin、tigecycline、colistin、meropenem）。針對 CRAB 引起之感染，三項指引建議使用的抗生素有 ampicillin/sulbactam、polymyxins、tigecycline；或與 ampicillin/sulbactam 合併治療，可合併的抗生素包括 polymyxins（如 polymyxin B、colistin）、aminoglycosides、minocycline、tigecycline、sulbactam、cefiderocol；或與 colistin 合併治療如 colistin、imipenem/cilastatin、colistin、meropenem、colistin、tigecycline、colistin、sulbactam。針對 DTR-PA 引起之感染，指引建議使用的抗生素有 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam、cefiderocol、colistin 單一治療或 colistin 加上其他抗生素合併治療。其他如針對帶有 AmpC β -lactamase 或帶有 ESBL 而對 β -lactams 不具感受性的腸道菌所引起之感染、*S. maltophilia* 以及 3GCephRE 引起之感染之治療藥物選擇建議詳見表四。

此外，三項指引針對與本案藥品相關，如 polymyxin B、polymyxins 或 polymyxin-based 治療組合之評述與建議摘述如下：

^d 輕微感染，如下泌尿生殖道感染、輕微皮膚組織感染等；一般感染，如肺炎、腦炎或腦膜炎、腹膜炎、膽管炎、骨盆腔炎、手術傷口感染、血流感染、呼吸道感染、上泌尿道感染及腸胃道感染等；深部及嚴重感染，如敗血症、骨骼感染、心臟血管感染（特別是心內膜炎）、內臟膿瘍（如肝膿瘍）等[3]。

^e 泌尿道感染（urinary tract infection, UTI）為細菌侵犯到腎臟、膀胱或其它尿路而造成發炎現象，以腎盂腎炎（pyelonephritis）、膀胱炎（cystitis）為最常見[10]。

2021 年歐洲 ESCMID 指引相關建議：

- 由 CRE 引起之嚴重感染且體外試驗對 polymyxins、aminoglycosides、tigecyclines 或 fosfomycin 具感受性者，建議合併一種以上體外試驗具抗菌活性之抗生素治療，但目前無法提供建議或不建議合併使用的抗生素組合。
- 治療由 CRPA 引起之嚴重感染，使用 polymyxins、aminoglycosides、或 fosfomycin 時，建議合併兩種體外試驗具抗菌活性之抗生素治療，但目前無法提供建議或不建議合併使用的抗生素組合。
- 對 sulbactam 有抗藥性之 CRAB，建議使用 polymyxins 單一治療或高劑量 tigecycline，如果體外試驗具抗菌活性。
- 由 CRAB 引起之感染，不建議使用 polymyxin, meropenem 合併治療、polymyxin, rifampin 合併治療
- 由 CRAB 引起之嚴重、且為高感染風險者，建議合併兩種抗生素治療，可合併使用的抗生素包括 polymyxins、aminoglycosides、tigecycline、sulbactam，如果體外試驗具抗菌活性

2023 年美國 IDSA 指引相關建議：

- 由 CRE 引起之感染，不建議使用 polymyxin B 或 colistin；但 colistin 可做為治療由 CRE 引起之非複雜性膀胱炎的替代選項；亦不建議合併抗生素治療（如： β -lactams 與 aminoglycosides、fluoroquinolones、tetracyclines 或 polymyxins 合併）。
- 由 CRAB 引起之感染，一般建議使用高劑量 ampicillin-sulbactam 再加上至少一種其他類抗生素合併治療，無論是否對 ampicillin-sulbactam 具感受性；合併抗生素的選擇如：polymyxin B、高劑量 minocycline、高劑量 tigecycline 或 cefiderocol。

2022 年台灣 GREAT working group 指引相關建議

- 由 CRE 引起之血流感染、複雜性腹腔內感染，建議使用 polymyxins 加上其他抗生素合併治療，如 colistin, tigecycline、colistin, meropenem
- 由 DTR-PA 引起之臨床症狀，建議使用 colistin 單一治療或再加上至少一種其他類抗生素合併治療。
- 由 CRAB 引起之肺炎、血流感染，建議使用 colistin, imipenem/cilastatin、colistin, meropenem。

表四、2021 年歐洲 ESCMID、2023 年美國 IDSA 以及 2022 年台灣 GREAT working group 指引，針對 CRE、CRAB、DTR-PA、AmpC β -lactamase-producing *Enterobacterales*、ESBL-producing *Enterobacterales*、3GcephRE 以及 *S. maltophilia* 引起之感染症，所建議使用的抗生素選項（依字母排序）

感染症		
- 包含肺炎、血流感染、院內型肺炎、使用呼吸器 48 小時後產生的肺部感染、複雜性腹腔內感染、侵襲性感染、嚴重感染，如敗血症、敗血性休克等 - 排除輕微感染，如下泌尿生殖道感染、輕微皮膚組織感染、以及泌尿道感染，如腎盂腎炎、膀胱炎等		
病原菌		
CRE	CRAB	DTR-PA
- cefiderocol - ceftazidime/avibactam <u>ceftazidime/avibactam, aztreonam</u> <u>ceftazidime/avibactam, metronidazole</u> - eravacycline - imipenem/cilastatin/relebactam - meropenem/vaborbactam - polymyxins 加上其他抗生素合併治療（如 <u>colistin</u>, <u>tigecycline</u>、<u>colistin</u>, <u>meropenem</u>） - tigecycline	- ampicillin/sulbactam <u>colistin, imipenem/cilastatin</u> <u>colistin, meropenem</u> - polymyxins - tigecycline - 合併治療，可合併的抗生素： ✧ aminoglycosides ✧ cefiderocol ✧ minocycline ✧ polymyxins （如 polymyxin B、colistin） ✧ sulbactam ✧ tigecycline	- cefiderocol - ceftazidime/avibactam - ceftolozane/tazobactam - colistin 單一治療或加上其他抗生素合併治療 - imipenem/cilastatin/relebactam
帶有 AmpC β -lactamase 或 ESBL 而對 β -lactams 不具感受性的腸道菌	3GCephRE	<i>S. maltophilia</i>
- cefepime - ertapenem - fluoroquinolones - imipenem/cilastatin - meropenem - trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX)	- ertapenem - imipenem - meropenem	- 合併治療，可合併的抗生素： ✧ cefiderocol ✧ levofloxacin ✧ minocycline ✧ tigecycline ✧ trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX) <u>ceftazidime/avibactam, aztreonam</u>
CRE=carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> 。 CRAB=carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> 。 DTR-PA=difficult to treat resistance-<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 。 ESBL=extended-spectrum β-lactamase 。 3GCephRE=third-generation cephalosporin-resistant <i>Enterobacterales</i> 。 <i>S. maltophilia</i>=<i>Stenotrophomonas</i>		

maltophilia。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Bobimixyn[®] 寶比黴素注射劑，成分為 polymyxin B (多黏菌素 B)。多黏菌素類抗生素在 1950 年代開始於臨床上使用，因此並未經過現代的藥物研發流程[11]。除了 *Proteus* 菌屬以外，polymyxin B 對於絕大多數的革蘭氏陰性菌都具有殺菌作用，其作用原理為，多黏菌素可以提高細菌細胞膜的通透性，導致細菌死亡[12]。Polymyxin B 的組織擴散效果不佳，且不會通過血腦屏障進入腦脊髓液，在治療劑量下，polymyxin B 會引起某些輕微腎小管損傷之腎毒性[12]。

本案藥品 polymyxin B 於我國主管機關取得的許可適應症為「用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染」，建議者申請的給付範圍與適應症內容相同。

(一) WHO ATC code 前五碼

於 2024 年 5 月 6 日止，查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) ATC/DDD Index 2024 網頁[13]，本案藥品 polymyxin B 之 ATC 分類碼為「J01XB02」，同屬「J01XB」(Polymyxins) 的藥品成分為 colistin，於我國核有「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」之適應症。

(二) 西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢

於 2024 年 5 月 6 日止，查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢》網頁[14]，以「革蘭氏陰性菌」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制註銷狀態為「未註銷」，共查獲 58 筆許可證資料。經逐項比對，如表五所示，共查獲 9 種藥品成分核有治療革蘭氏陰性菌感染之適應症，包括：nalidixic acid、doxycycline、cephalexin、thiamphenicol、imipenem/cilastatin、meropenem、moxifloxacin、colistin 及本案藥品 polymyxin B。

表五、我國 9 種藥品成分核有治療革蘭氏陰性菌感染之適應症

革蘭氏陰性菌引起之感染症	nalidixic acid、doxycycline、cephalexin、thiamphenicol、imipenem/cilastatin、meropenem、moxifloxacin
具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染	colistin、polymyxin B

(三) 全民健康保險藥物給付項目及支付標準

於 2024 年 5 月 6 日止，查詢衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定[15]，共查獲 ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin、meropenem、ertapenem、doripenem、tigecycline、colistin 以及 minocycline，共 8 種藥品成分給付用於治療抗藥性細菌、抗藥性革蘭氏陰性菌或抗藥性鮑氏不動桿菌引起之感染。

(四) 具有相近治療地位之藥品

依據本案藥品 polymyxin B 建議給付之適應症內容「用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染」，經參考 2021 年歐洲 ESCMID、2023 年美國 IDSA 以及 2022 年台灣 GREAT working group 指引，具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌主要為對 carbapenems 產生抗藥性的腸道菌 (CRE)、鮑氏不動桿菌 (CRAB) 以及困難治療的綠膿桿菌 (DTR-PA)、帶有 AmpC β -lactamase 或 ESBL 因而對 β -lactams 不具感受性的腸道菌、對第三代 cephalosporins 產生抗藥性的腸道菌 (3GCephRE) 以及對多類抗生素具抗藥性的嗜麥芽窄食單胞菌 (*S. maltophilia*)，其中又以 CRE、CRAB，以及 CRPA，polymyxin 於臨床指引獲推薦為治療選項之一。

最後，綜合考量指引 (表四)，我國適應症、健保收載情況及藥品給付規定，與本案藥品具相近治療地位之藥品主要為被視為最後一線抗生素，包括 ceftazidime/avibactam、tigecycline、minocycline、colistin。以上藥品相關資訊彙整如表六。

表六、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
Polymyxins (多黏菌素)				
J01XB02 polymyxin B (本案藥品)	用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染	注射劑	50 萬 units	建議收載中
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 units	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。
Cephalosporins + beta-lactamase inhibitor (頭孢子菌素 + beta-lactamase 抑制劑)				
J01DD52 ceftazidime/avibactam	適用於治療 3 個月以上兒童及成人病人對 Zavicefta 具感受性的革蘭氏陰性微生物 (susceptible Gram-negative microorganisms) 所引起的下列感染： 1. 複雜性腹腔內感染 (complicated intra-abdominal infection, cIAI) 2. 複雜性泌尿道感染 (complicated urinary tract infection, cUTI)，包括腎盂腎炎 (pyelonephritis) 3. 院內感染型肺炎 (Hospital-acquired pneumonia, HAP)，包括呼吸器相關肺	注射劑	2 克 ceftazidime /0.5 克 avibactam	1. 限使用於病人有下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，確認有 carbapenem 抗藥性革蘭氏陰性菌感染之可能或明確證據而需使用者；申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料： (1) 複雜性腹腔內感染 (2) 複雜性泌尿道感染 (3) 院內感染型肺炎 (4) 其他臨床感染症懷疑為對 carbapenem 具抗藥性之感染 2. 在經感染症專科醫師會診確認使用者，以經

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
	炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) 治療與上列任何感染相關，或疑似與上列任何感染相關之菌血症成人病人。應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑。			驗療法使用後細菌培養結果，若非對 carbapenem 具抗藥性，則限定使用 7 天。 3. 使用不得超過 14 天，如因臨床需要而確有延長治療之必要，需經感染科醫師再照會評估認可，且照會紀錄應留存病歷備查。
Tetracyclines (四環素)				
J01AA08 minocycline	1. 革蘭氏陽性、陰性菌、立克次氏體及巨型濾過性病毒感染症 2. 用於預防自發性氣胸而施行之肋膜沾黏術	注射劑	100 毫克	限經感染症專科醫師會診，同時符合下列條件： 1. 對 Carbapenem 具抗藥性之 <i>Acinetobacter baumannii</i> 感染。 2. 無其他藥物可供選用或對其他抗微生物製劑過敏。
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	1. 限下列條件之一使用： (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 (sensitivity) 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

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
				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

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 5 月 13 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 5 月 13 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2024 年 5 月 13 日止，查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2024 年 5 月 13 日止，查無相關資料。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 4 月收到建議者光碟資料一份。

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

2024 年 5 月 13 日止，於 CDA-AMC 首頁，輸入關鍵字“polymyxin B”，查無相關之評估報告可供參考。

(二) PBAC (澳洲)

2024 年 5 月 13 日止，於 PBAC 首頁，輸入關鍵字“polymyxin B”，查無相關之評估報告可供參考。

(三) NICE (英國)

2024 年 5 月 13 日止，於 NICE 首頁，輸入關鍵字“polymyxin B”，查無相關之評估報告可供參考。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

2024 年 5 月 13 日止，於 SMC 首頁，輸入關鍵字“polymyxin B”，查無相關之評估報告可供參考。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人
Intervention	Polymyxin B
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）、系統性文獻回顧（systematic review, SR）或統合分析（meta-analysis, MA）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 5 月 13 日止，以「polymyxin B」、「resistant」、「gram negative」、「*Enterobacteriaceae*」、「*Acinetobacter baumannii*」、「*Pseudomonas aeruginosa*」、「*Stenotrophomonas maltophilia*」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

為搜尋與本案藥品相關之直接比較臨床試驗，首先，本報告搜尋我國藥品仿單查詢平台及歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）首頁[16]。搜尋結果顯示，Bobimixyn[®]仿單[12]記載目前本案藥品並未執行具隨機分派及對照組設計的樞紐試驗，僅曾於腎功能正常之健康受試者、輕度腎功能不全以及接受間歇性血液透析末期腎病受試者評估本案藥品之藥物動力學；於 EMA 亦查無相關仿單或樞紐試驗可供參考。接續搜尋電子資料庫，依照 PICOS 於 PubMed、

Embase 及 Cochrane Library 查獲 7、30 及 53 筆臨床試驗文獻。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合 PICO、體外 (*in vitro*) 以及第一期、第二期臨床試驗之文獻，查獲一項 Guangxue Hu 等人比較 polymyxin B, cefoperazone sodium/sulbactam sodium (CSSS)，tigecycline 與 cefoperazone sodium/sulbactam sodium (CSSS)，tigecycline 用於多重抗藥性鮑氏不動桿菌引起之肺炎，其療效及安全性之隨機對照試驗[17]，但該篇文獻因出版商無法保證研究結果的信度及完整性而被撤回 (retracted)[18]，因此不納入療效評估範圍；亦查獲一項 Shaohua Liu 等人比較高劑量與低劑量 polymyxin B 用於治療對 polymyxin B 具感受性且具 carbapenems 抗藥性革蘭氏陰性菌 (CR-GNB) 引起之敗血症，其療效及安全性之隨機對照試驗[19]，將摘述重點於後。

同時，為了解本案藥品與其他相近臨床地位之不同抗生素治療效果的差異，本報告搜尋電子資料庫，於 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 查獲 26、180 及 29 筆系統性文獻回顧或統合分析的文獻。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合 PICO 的文獻，最終納入 (1) Falagas ME 等人評估靜脈注射 polymyxin B 單一或合併用於治療抗藥性革蘭氏陰性菌 (MDR-GNB) 感染症之療效與安全性、(2) Vardakas KZ 等人比較 colistin 與 polymyxin B 用於治療 MDR-GNB 感染症之療效及安全性、以及 (3) Soriano A 等人評估 ceftazidime/avibactam 用於治療嗜氧性 (aerobic) 革蘭氏陰性菌感染症之療效與安全性。

納入文獻之重點摘要如下：

- A. Shaohua Liu 等人比較高劑量與低劑量 polymyxin B 用於治療對 polymyxin B 具感受性且具 carbapenems 抗藥性革蘭氏陰性菌 (CR-GNB) 引起之敗血症，其療效及安全性的 PMB-CROS 隨機對照試驗[19]

臨床指引[11]建議使用實際體重 (total body weight, TBW) 換算 polymyxin B 劑量。可能合適的起始劑量 (loading dose) 為 2.0 至 2.5 mg/kg，維持劑量則為每 12 小時給予 1.25 至 1.5 mg/kg，以利 0 至 24 小時血中濃度曲線下面積落在 50 至 100 mg·h/L 之穩定狀態 (ssAUC₀₋₂₄, ss=steady state)。但 polymyxin B 治療劑量區間狹窄 (narrow therapeutic window) 且具有損傷腎臟可能的特性 (nephrotoxicity)。

為了解 polymyxin B 治療 CR-GNB 之最適劑量，Shaohua Liu 等人於中國河南省 26 家醫院進行了一項開放式、多中心、隨機對照 PMB-CROS 試驗 (ClinicalTrials.gov: ChiCTR2100043208)。主要納入條件為：(1) 年齡 18 至 75 歲、(2) 對 polymyxin B 具感受性且具 CR-GNB 引起之嚴重感染、(3) 臨床診斷為敗血症或敗血性休克、(4) 患有菌血症、肺炎、腹腔內感染、皮膚和軟組織感

染、中樞神經系統感染；主要排除條件為先前接受過 polymyxin B 治療、孕婦或哺乳期女性或對 polymyxin B 過敏。依照年齡、感染部位進行分層，並隨機分派至 polymyxin B 高劑量組（HD 組）或 polymyxin B 低劑量組（LD 組）。HD 組藥品給予方式為靜脈輸注給予起始劑量 150 mg，維持劑量 75 mg/12 小時；LD 組之藥品給予方式則為靜脈輸注給予起始劑量 100 mg，維持劑量 50 mg/12 小時^f；除了 polymyxin B 之外，臨床醫師可以選擇一至兩種抗生素作為合併治療（如： β -lactam、aminoglycosides、cephalosporin、quinolone、oxazolidinone、minocycline、fosfomycin）。

主要療效指標為第 14 天臨床反應率。符合評估第 14 天臨床反應率的條件包括，敗血性休克病人之血流動力學穩定（意即無須血管加壓劑亦可維持血壓>65 mmHg）、肺炎病人之氧合指數（PaO₂/FiO₂）獲得改善或穩定、菌血症病人達到微生物治癒（microbiological cure，意即第 14 天感染部位細菌培養為無生長）及 SOFA 分數獲得改善或穩定（意即基期 SOFA $\geq$ 3 分者，其 SOFA 相對於基期需改善 $\geq$ 30%；若基期 SOFA<3 分者，其 SOFA 相對於基期需保持不變或更低）。次要療效指標包含：28 天死亡率、14 天死亡率、細菌清除率、第 28 天無使用呼吸器天數、住院天數、重複感染，以及不良事件。主要分析主要基於意向族群分析（intention-to-treat analysis）。

從 2021 年 1 月至 2022 年 1 月，PMB-CROS 試驗共納入 311 位受試者，HD 組和 LD 組各有 152 位、159 位。受試者以男性居多（74%），感染部位以肺部（78.5%）佔大多數；病原菌以 CRAB（52.1%）和 CRE（46.6%）居多；96.5%受試者接受 polymyxin B 與其他抗生素之合併治療，其中，carbapenems（53.7%）為最常與 polymyxin B 合併使用之抗生素。兩組之基期特徵整理於表七。兩組各項特徵大致平衡，惟 HD 組男性比例略高、BMI 較高、體重較重。

表七、PMB-CROS 試驗受試者基期特徵

	HD 組 (N=152)	LD 組 (N=159)	p value
年齡 Q2 (Q1, Q3)	58 (48, 66)	58 (50, 68)	0.360
男性	121 (79.6)	109 (68.6)	0.026
女性	31 (20.4)	50 (31.4)	-
BMI kg/m ² , Q2 (Q1, Q3)	23.6 (21.6, 25.4)	22.9 (20.9, 24.5)	0.010
體重 kg, Q2 (Q1, Q3)	70.0 (60.0, 75.0)	65.0 (57.0, 71.0)	0.006

^f 如果 ssAUC₀₋₂₄ 達到 50 至 100mg · h/L 的目標，維持當前劑量不變，如果沒有達到，於當天或第二天將維持劑量每次增加或減少 25 mg，給藥 4 次後檢查 polymyxin B 血中濃度，直至 polymyxin B 劑量超過 50 至 200 mg 範圍或 ssAUC₀₋₂₄ 達到 50 至 100 mg · h/L。對於藥品血中濃度監測方式（therapeutic drug monitoring, TDM），則是在第二次和第七次給予 polymyxin B 時，於輸注前立即和開始輸注後兩小時抽取血液樣本，以便測量 ssAUC₀₋₂₄ 是否落於 50 至 100 mg · h/L。

	HD 組 (N=152)	LD 組 (N=159)	p value
侵入性機械通氣	108 (71.1)	114 (71.7)	0.721
血液透析	20 (13.2)	19 (11.9)	0.677
感染部位			
• 肺部感染	122 (80.3)	122 (76.7)	0.449
• 血流感染	31 (20.4)	37 (23.3)	0.540
▪ 腹部感染	13 (8.6)	14 (8.8)	0.937
▪ 顱內感染	6 (3.9)	12 (7.5)	0.174
▪ 皮膚與軟組織感染	4 (2.6)	9 (5.7)	0.182
▪ 其他感染	9 (5.9)	6 (3.8)	0.377
病原菌			
CRE	66 (43.4)	79 (49.7)	0.268
CRAB	80 (52.6)	82 (51.6)	0.852
CRPA	20 (13.2)	19 (11.9)	0.748
其他	2 (1.3)	3 (1.9)	1.000
抗生素治療			
Polymyxin B 單一治療	6 (3.9)	5 (3.1)	0.702
<u>Polymyxin B, carbapenem</u>	44 (28.9)	47 (29.6)	0.906
<u>Polymyxin B, tigecycline</u>	13 (8.6)	18 (11.3)	0.415
<u>Polymyxin B, β-lactam</u>	27 (17.8)	24 (15.1)	0.525
<u>Polymyxin B, ceftazidime/avibactam</u>	2 (1.3)	7 (4.4)	0.174
<u>Polymyxin B, X</u>	5 (3.3)	6 (3.8)	0.817
<u>Polymyxin B, carbapenem, tigecycline</u>	21 (13.8)	25 (15.7)	0.636
<u>Polymyxin B, tigecycline, X</u>	14 (9.2)	10 (6.3)	0.335
<u>Polymyxin B, β-lactam, X</u>	3 (2.0)	3 (1.9)	1.000
<u>Polymyxin B, carbapenem, X</u>	17 (11.2)	13 (8.2)	0.369
GCS, Q2 (Q1, Q3)	9.0 (6.0, 13.8)	8.0 (5.0, 14.0)	0.771
APACHE II, M $\pm$ SD	19.0 $\pm$ 7.6	18.8 $\pm$ 6.9	0.819
SOFA, Q2 (Q1, Q3)	7.0 (5.0, 10.0)	8.0 (5.0, 10.0)	0.774
HD=high dose。LD=low dose。Q1=first quartile。Q2=second quartile。Q3=third quartile。 CRE=carbapenem-resistant <i>Enterobacteriales</i> 。CRAB=carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> 。 CRPA=carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 。 X= β -lactam/aminoglycosides/cephalosporin/quinolone/oxazolidinone/minocycline/fosfomycin。M=mean。 SD=standard deviation。GCS=Glasgow Coma Scale 格拉斯哥昏迷量表。APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II 急性生理和慢性健康評分。SOFA=Sequential Organ Failure Assessment 敗血症引發器官衰竭分數。			

• 療效結果分析

PMB-CROS 試驗之療效結果整理於表八。整體第 28 天死亡率為 32.2% (107/311)，整體第 180 天死亡率為 75.3% (232/308)。主要療效指標結果顯示，HD 組有 95 位 (62.5%) 及 LD 組有 95 位 (59.7%) 達到第 14 天反應率，Risk Difference 2.75%，Relative Risk 為 1.046，95% CI 0.876 至 1.249，兩組無統計顯著差異 ($p=0.619$)。在死亡率方面，兩組之第 14 天死亡率分別為 23.7%、27.8%，第 28 天死亡率分別為 30.9%、37.7%，均未達統計顯著差異。第 28 天出院回家的比例分別為 16.4%、9.4%。此外，延長追蹤時間的結果顯示，HD 組與 LD 組之第 180 天存活率分別為 34.7%、23.4%， $HR=0.754$ ，95% CI 0.577 至 0.984， $p=0.037$ 。

表八、PMB-CROS 試驗之療效結果

	HD 組 (N=152)	LD 組 (N=159)	RR 或 HR (95%CI)	RD (95%CI)	p value
第 14 天反應率，%	62.5 (95/152)	59.7 (95/159)	1.046 (0.876, 1.249)	2.75 (-8.08, 13.58)	0.619
死亡率 (mortality, %)					
第 14 天死亡率	23.7 (36/152)	27.8 (44/159)	0.856 (0.585, 1.252)	-3.99 (-13.57, 5.74)	0.421
第 28 天死亡率	30.9 (47/152)	37.7 (60/159)	0.819 (0.601, 1.118)	-6.81 (-17.12, 3.73)	0.206
72 小時死亡率	9.9 (15/152)	9.4 (15/159)	1.046 (0.530, 2.066)	0.43 (-6.13, 7.00)	0.897
第 28 天動向 (disposition at day 28, %)					
死亡	30.9 (47/152)	37.7 (60/159)	0.819 (0.601, 1.118)	-6.81 (-17.12, 3.73)	0.250
ICU	25 (38/152)	30.2 (48/159)	0.828 (0.576, 1.190)	-5.19 (-15.10, 4.73)	0.306
出院回家	16.4 (25/152)	9.4 (15/159)	1.743 (0.956, 3.175)	7.0 (-0.42, 14.45)	0.065
安寧療護	2.6 (4/152)	1.9 (3/159)	1.395 (0.163, 3.151)	0.74 (-2.56, 4.05)	0.718
仍在住院	25 (38/152)	21.4 (34/159)	0.872 (0.317, 1.721)	3.6 (-5.76, 13.00)	0.506
細菌清除率 (bacterial clearance, %)					
微生物治癒	35.2 (50/142)	33.3 (48/144)	1.056 (0.766, 1.456)	1.88 (-9.03, 12.74)	0.738
細菌持續存在	56.3 (80/142)	55.6 (80/144)	1.014 (0.826, 1.246)	0.78 (-10.59, 12.13)	0.894
二度感染 (superinfection)	11.3 (16/142)	12.5 (18/144)	0.901 (0.479, 1.696)	-1.23 (-8.89, 6.44)	0.748
事件發生所需時間 (time to event, Q2 [Q1, Q3])					

	HD 組 (N=152)	LD 組 (N=159)	RR 或 HR (95%CI)	RD (95%CI)	p value
無使用呼吸器天數	14 (6, 21)	15 (6, 22)	1.064 (0.831, 1.362)	NA	0.613
ICU 停留天數	21 (15, 31)	21 (13, 30)	0.924 (0.738, 1.158)	NA	0.495
住院天數	30 (19, 42)	28 (17, 45)	0.943 (0.752, 1.182)	NA	0.611
HD=high dose。LD=low dose。Q1=first quartile。Q2=second quartile。Q3=third quartile。RR=relative risk。HR=hazard ratio。RD=risk difference。CI=confidence interval。NA=Not Applicable。					

- 安全性結果

如表九所示，HD 組和 LD 組不良事件的發生率並沒有統計顯著差異；兩組不良事件發生率分別為 48.7% 和 43.4%，RR=0.891，95% CI 0.700 至 1.134，p=0.350。急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI) 是最常見的不良事件，兩組的發生率分別為 19.7% 和 20.1%，其中，多數為 KDIGO^g Stage 1 AKI (56.7% vs. 67.7%) 和 Stage 2 AKI (33.3% vs. 25.8%)。此外，兩組常見的不良事件包含：腹瀉 (18.4% vs. 18.2%)、色素沉澱 (15.8% vs. 12.6%) 和二度感染 (11.2% vs. 12.6%)。停止治療後未檢測到相關不良事件。

表九、PMB-CROS 試驗之不良事件

	HD 組	LD 組	RR (95%CI)	p value
不良事件	48.7 (74/152)	43.4 (69/159)	0.891 (0.700, 1.134)	0.350
急性腎損傷	19.7 (30/152)	20.1 (32/159)	1.020 (0.653, 1.592)	0.932
KDIGO Stage 1	56.7 (17/30)	67.7 (21/31)	1.195 (0.804, 1.777)	0.372
KDIGO Stage 2	33.3 (10/30)	25.8 (8/31)	0.774 (0.354, 1.693)	0.519
KDIGO Stage 3	10.0 (3/30)	6.5 (2/31)	0.645 (0.116, 3.593)	0.614
腹瀉	18.4 (28/152)	18.2 (29/159)	0.999 (0.619, 1.583)	0.967
色素沉澱	15.8 (24/152)	12.6 (20/159)	0.797 (0.460, 1.381)	0.417
二度感染 (superinfection)	11.2 (17/152)	12.6 (20/159)	1.125 (0.613, 2.064)	0.704
凝血異常	6.6 (10/152)	5.7 (9/159)	0.860 (0.359, 2.059)	0.735
感覺異常 (paresthesia)	0.7 (1/152)	0.0 (0/159)	NA	0.489

^g KDIGO Stage 1：血中肌酸酐濃度上升超過血中基準值的 1.5 至 2 倍或上升超過 0.3 mg/dL 或尿量小於每小時每公斤 0.5 ml 持續達 6 小時。KDIGO Stage 2：血中肌酸酐濃度上升超過血中基準值的 2 至 3 倍或尿量小於每小時每公斤 0.5 ml 持續達 12 小時。KDIGO Stage 3：血中肌酸酐濃度上升超過血中基準值的 3 倍以上或上升至超過 4 mg/dL 以上或接受腎臟替代療法或尿量小於每小時每公斤 0.3 ml 持續達 24 小時或無尿狀態持續達 12 小時[20]。

HD=high dose。LD=low dose。RR=relative risk。CI=confidence interval。KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes。NA=Not Applicable。

• 藥品血中濃度監測結果分析 (therapeutic drug monitoring, TDM)

依據第七次給予 polymyxin B 的 TDM 結果顯示 (表十), HD 組受試者 ssAUC₀₋₂₄ 落於 50 至 100 mg·h/L 之比例顯著高於 LD 組 (63.8% vs 38.9%, Relative Risk=1.638, 95% CI 1.274 至 2.106, p<0.001)。進一步分析 ssAUC₀₋₂₄ 與臨床指標之間的相關性 (correlation) 時, 結果顯示 (表十一), ssAUC₀₋₂₄ 與第 14 天反應率、第 14 天死亡率以及不良事件均不具相關性, 但急性腎損傷的發生率在 ssAUC₀₋₂₄ <50、50-100、>100 mg·h/L 三組之間具統計顯著差異 (p=0.019), ssAUC₀₋₂₄ 越高與增加急性腎損傷發生率相關。

表十、PMB-CROS 試驗之藥品血中濃度監測結果

	HD 組 (N=152)	LD 組 (N=159)	RR 或 HR (95%CI)	RD (95%CI)	p value
第二次給予 polymyxin B					
ssAUC ₀₋₂₄ 落於 50 至 100 mg·h/L	54.1 (80/148)	26.8 (42/157)	2.021 (1.499, 2.723)	27.30 (16.37, 37.35)	<0.001
ssAUC ₀₋₂₄ 大於 100 mg·h/L	8.8 (13/148)	5.1 (8/157)	1.724 (0.736, 4.040)	3.69 (-2.17, 9.88)	0.204
第七次給予 polymyxin B					
ssAUC ₀₋₂₄ 落於 50 至 100 mg·h/L	63.8 (81/127)	38.9 (51/131)	1.638 (1.274, 2.106)	24.85 (12.68, 35.99)	<0.001
ssAUC ₀₋₂₄ 大於 100 mg·h/L	11.8 (15/127)	3.1 (4/131)	3.868 (1.319, 11.340)	8.76 (2.35, 15.77)	0.007
HD=high dose。LD=low dose。RR=relative risk。HR=hazard ratio。CI=confidence interval。RD=risk difference。ss=steady state。AUC=area under the curve。					

表十一、ssAUC₀₋₂₄ 與療效、安全性指標之間的相關性 (correlation)

臨床指標 (clinical outcomes)	第七次給予 polymyxin B 的 ssAUC ₀₋₂₄ 值			
	<50 mg·h/L	50 至 100 mg·h/L	>100 mg·h/L	p value
第 14 天反應率, %	72.0 (77/107)	66.7 (88/132)	57.9 (11/19)	0.412
第 14 天死亡率, %	17.8 (19/107)	18.2 (24/132)	15.8 (3/19)	0.968
第 28 天死亡率, %	27.1 (29/107)	30.0 (39/132)	21.1 (4/19)	0.721
不良事件, %	47.7 (51/107)	53.0 (70/132)	42.1 (8/19)	0.551

臨床指標 (clinical outcomes)	第七次給予 polymyxin B 的 ssAUC ₀₋₂₄ 值			
	<50 mg · h/L	50 至 100 mg · h/L	>100 mg · h/L	p value
急性腎損傷, %	14.0 (15/107)	26.5 (35/132)	36.8 (7/19)	0.019
KDIGO Stage 1	78.6 (11/14)	54.3 (19/35)	42.9 (3/7)	0.193
KDIGO Stage 2	21.4 (3/14)	37.1 (13/35)	28.6 (2/7)	0.555
KDIGO Stage 3	0.0 (0/14)	8.6 (3/35)	28.6 (2/7)	0.095
ss=steady state。AUC=area under the curve。KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes。				

B. Falagas ME 等人進行一項系統性文獻回顧暨統合分析研究，評估靜脈注射 polymyxin B 單一或合併用於治療抗藥性革蘭氏陰性菌 (MDR-GNB) 感染症之療效與安全性[21]

Falagas ME 等人以 polymyxin B 作為關鍵字檢索 PubMed。最終納入 43 篇文獻，包含 5 項前瞻性研究、28 項回溯性研究、1 項橫斷研究、2 項回溯性病例系列研究以及 7 份病例報告；大多數研究在美國 (N=19) 或巴西 (N=15) 進行；若研究受試者 ≥10 位，該研究結果有可能納入統合分析，以評估第 30 天死亡率（或院內死亡率）和腎毒性。使用隨機效應模式進行統合估計。研究的異質性則是透過 χ^2 (p value <0.10 為顯著，表示有異質性)、 I^2 進行分析。使用 ROBINS-I 偏差風險評估工具。

合併 27 項研究，2,910 位靜脈注射 polymyxin B 病人數據之統合分析結果顯示，全因死亡率為 41.2%，95% CI 35.5% 至 47.0%，研究間具顯著異質性 p value <0.001， $I^2=89.3\%$ 。在腎毒性方面，合併 28 項研究，2,994 位靜脈注射 polymyxin B 病人數據之統合分析結果顯示，發生全因腎毒性的比率為 40.7%，95% CI 35.0% 至 46.6%。此外，合併 14 項研究，2,111 位受試者數據之統合分析結果顯示，發生腎衰竭的比率為 11.2%，95% CI 8.7% 至 13.9%。

Polymyxin B 單一治療或與其他抗生素合併治療^h，於死亡率並無統計顯著差異 Risk Ratio=0.91，95% CI 0.53 至 1.57，p value=0.75，具顯著異質性 $I^2=72\%$ ；於腎毒性則具統計顯著差異，結果傾向 polymyxin B 單一治療，Risk Ratio=0.60，95% CI 0.40 至 0.91，p value=0.02，異質性 $I^2=27\%$ 。

作者提及在結果的解讀上仍須特別留意之處：(1) 全因死亡率之統合分析合併的數據包括 polymyxin B 單一治療或與其他抗生素合併治療之第 30 天死亡率

^h 主要納入 4 篇文獻進行分析，僅有一篇(Cai 2016)為 Polymyxin B 單一治療相對於 Polymyxin B 合併其他抗生素治療，合併治療的抗生素包含 carbapenems(meropenem、ertapenem、doripenem、imipenem-cilastin)、fluoroquinolones(levofloxacin、ciprofloxacin)、 β -lactam- β -lactamase inhibitor (piperacillin-tazobactam、ampicillin-sulbactam、amoxicillin-clavulanate)、aminoglycosides (amikacin、gentamicin)、cephalosporins(ceftazidime、ceftriaxone、cefepime)、aztreonam、rifampin、tigecycline。

或院內死亡率，可能因此造成異質性、(2) 納入統合的研究數據缺乏隨機對照試驗的結果、(3) 不同研究使用不同標準（如 AKINⁱ、RIFLE^j、KDIGO）定義腎毒性嚴重度、polymyxin B 使用劑量也並非標準的 2.5 mg/kg/day，而是 1 至 3 mg/kg/day 都有，上述之異質性有可能影響腎毒性統合分析結果(4) 大多數納入之研究並未提供是否使用其他腎毒性藥物、受試者基期時候的腎臟功能等資訊、(5) 有限的追蹤時間導致大多數研究並未提供受試者腎功能之變化。

C. Vardakas KZ 等人進行一項系統性文獻回顧暨統合分析研究，比較 colistin 與 polymyxin B 用於治療抗藥性革蘭氏陰性菌（MDR-GNB）感染症之療效及安全性[22]

Vardakas KZ 等人檢索 PubMed、Cochrane Library 及 Scopus 截至 2016 年 3 月的文獻。最終納入 5 項研究，包含 4 項回溯性研究、1 項前瞻性研究。對於校正前數據（unadjusted data）和校正後數據（adjusted data），分別使用隨機效應模式（Random-effects model）和 inverse variance 方法進行統合估計。研究的異質性則是透過 x^2 （p value < 0.10 為顯著，表示有異質性）、 I^2 進行分析。統合分析指標主要包含死亡率（30 天死亡率或院內死亡率）和腎毒性（主要依據各收納研究之定義，並進一步轉換成 RIFLE 標準）。

統合分析結果顯示，colistin 組相較 polymyxin B 組之死亡率，在校正前 colistin 組風險較低，但未達統計顯著（Risk Ratio=0.71，95% CI 0.45 至 1.13， $I^2=80\%$ ）。在腎毒性方面，校正前數據顯示，相較於 polymyxin B 組，colistin 組較常出現腎毒性（Risk Ratio=1.55，95% CI 1.36 至 1.78， $I^2=0\%$ ）；校正後之數據亦顯示，colistin 組發生腎毒性的風險較高，發生腎毒性的時間也較早（Hazard Ratio=2.16，95% CI 1.43 至 3.27， $I^2=46\%$ ）；雖然腎功能喪失事件一般很少發生（僅兩篇研究提及，共計 11 位病人發生[1.08%]），但主要發生在 colistin 組（Risk Ratio=8.55，95% CI 1.48 至 49.49， $I^2=0\%$ ）。Colistin 組與 polymyxin B 組於 RIFLE 基準評估下的急性腎損傷嚴重等級則無顯著差異。

作者提及在結果的解讀上仍須特別留意之處：(1) 部分結果之 I^2 值顯示研究存在高度異質性、少數受試者在未確診為微生物感染的情況下就接受了多黏菌素類抗生素治療等因素都可能影響死亡率分析結果、(2) 儘管統合分析結果顯示 colistin 有較高風險發生腎毒性，但並沒有因此造成較高死亡率，這意味著可能有干擾因子存在，或是腎毒性事件的嚴重度並未嚴重到增加死亡機率、(3) 並非每個研究都採用 RIFLE 標準評估，亦未非每個研究皆提供可能造成腎損傷之合併使用藥品、(4) 納入的觀察性研究可能會受抗生素的選擇和劑量、感染部位

ⁱ AKIN：診斷考量尿量、血中肌酸酐變化值，其中對於血中肌酸酐上升程度相較於 RIFLE 基準有更嚴格的規範。

^j RIFLE：診斷考量尿量、血中肌酸酐變化值及持續時間，將急性腎損傷依嚴重程度及是否恢復分為 risk、injury、failure 三個嚴重度等級，以及 loss、end-stage kidney disease 兩個預後等級。

等因素影響相關結果。

D. Soriano A 等人進行一項系統性文獻回顧研究，評估 ceftazidime/avibactam 用於治療嗜氧性（aerobic）革蘭氏陰性菌感染症之療效與安全性[23]

Soriano A 等人首先定義嗜氧性革蘭氏陰性菌的範圍包括：ESBL 及/或 carbapenemase-producing GNB、non Metallo- β -lactamase *Enterobacterales*、*Pseudomonas aeruginosa*；其引起之感染症包括：複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染、院內型肺炎、呼吸器相關肺炎、原發性或續發性菌血症/血流感染，如：敗血症/中毒性休克、細菌性腦膜炎、嗜中性白血球減少症合併高體溫、與設備、移植相關的感染、骨關節感染、與囊狀纖維化相關的支氣管性肺部感染、皮膚和軟組織感染。以 ceftazidime AND avibactam 作為關鍵字檢索 PubMed 2015 年至 2021 年 2 月的文獻，並額外檢索主要國際臨床微生物及感染症研討會 2015 年至 2019 年的摘要，最終納入 63 篇期刊文獻及 10 篇研討會摘要，包含 26 份病例報告、17 項病例系列研究、16 項回溯性研究/病歷回顧研究、12 項回溯性病例對照研究以及 2 項前瞻性觀察型研究，涵蓋 1,926 位病人 ceftazidime/avibactam 單一治療或合併治療的數據。多數研究來自歐洲（47%）及北美（40%）、最常見的病原菌為 *Enterobacterales*，菌株包括 CRE、產碳青霉烯酶腸道菌（CPE），其次常見的病原菌為 *Pseudomonas aeruginosa*，菌株包括 CRPA、MDR-PA、XDR-PA（extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*）。

由於本案藥品為 polymyxin B，因此僅摘錄 ceftazidime/avibactam vs. polymyxin B 相關文獻回顧內容如下：

- 整體而言，ceftazidime/avibactam 的成功率（clinical success rate）為 45%至 100%，第 30 天死亡率為 0%至 63%。
- 表十二呈現 12 項回溯性病例對照研究，共 481 位病人 ceftazidime/avibactam 治療結果。多數為 CRE 引起之感染症，且大多數病人患有菌血症。療效對照品為最佳現有療法（best, available therapy, BAT），包括：polymyxin B、colistin、aminoglycosides、tigecycline 單一治療或與 carbapenems 合併治療等。總體而言，針對死亡率，ceftazidime/avibactam 的療效相近或優於最佳現有療法。在腎毒性方面，與 ceftazidime/avibactam 相比，polymyxin B、colistin、aminoglycosides 與較高的腎毒性發生率相關。

表十二、ceftazidime/avibactam 與最佳現有療法（包括：polymyxin B、colistin、aminoglycosides、tigecycline 等）之相對療效與安全性

研究	納入分析族群	納入分析的藥品	臨床治癒率	死亡率/存活率	不良事件/安全性
Alraddadi 2019[24]	38 位/由 CRE 引起之感染	CAZ/AVI vs. other agents	4/10 (40%) vs. 11/28 (39%)	• 第 30 天全因死亡率：5/10 (50%) vs. 16/28 (57%)	NR
Bandali 2018[25]	150 位/由 CRE 引起之感染	CAZ/AVI vs. BAT (colistin、tigecycline 或 aminoglycoside)	20/25 (80%) vs. 90/125 (72%)，p=0.469	• 全因死亡率：6/25 (24%) vs. 91/125 (73%)，p=0.006	NR
Borjan 2019[26]	43 位/由 CRE 引起之菌血症	CAZ/AVI vs. polymyxin-based regimens	NR	• 第 14 天死亡率：2/24 (8%) vs. 5/19 (26%)，p=0.03	NR
Casto'n 2017[27]	31 位/由 CPE 引起之菌血症	CAZ/AVI vs. other agents	6/8 (75%) vs. 8/23 (35%)，p=0.031	• 第 30 天死亡率：2/8 (25%) vs. 12/23 (52%)，p=0.19	NR
John 2019[28]	117 位/由 CRE 引起之感染	CAZ/AVI vs. polymyxin B	NR	• 第 30 天死亡率：9/42 (21%) vs. 19/75 (25%)，p=0.653	polymyxin B 與較高的腎毒性發生率相關 (19% vs. 43%，p=0.048)
Karaiskos 2021[29]	147 位/由 KPC 或 OXA-48-KP 引起之感染	CAZ/AVI 單一治療或 CAZ/AVI 合併治療	第 14 天治癒率：119/147 (81%)	• 第 14 天死亡率：9% • 第 28 天死亡率：20%	NR
Pillinger 2017[30]	73 位/由 CRE 引起之菌血症	CAZ/AVI 單一治療或 CAZ/AVI 合併治療	NR	• 第 28 天死亡率：26%	NR
Shen 2021[31]	89 位/由 CRKP 引起之 BSI	Tigecycline、polymyxin B、CAZ/AVI、ciprofloxacin、	NR	• 第 28 天死亡率：42/89 (47%)	NR

研究	納入分析族群	納入分析的藥品	臨床治癒率	死亡率/存活率	不良事件/安全性
		amikacin、cotrimoxazole			
Shields 2017[32]	109 位/由 CRKP 引起之菌血症	CAZ/AVI vs. other agents	NR	- 第 30 天死亡率：1/13 (8%) vs. 30/96 (31%), p=0.10 - 第 90 天死亡率：1/13 (8%) vs. 43/96 (45%), p=0.01	Aminoglycosides、colistin 與較高的腎毒性發生率相關 p=0.002)
Sun 2019[33]	235 位/由 CRE 引起之感染	CAZ/AVI vs. salvage agents	NR	- 第 30 天死亡率：0/16 (0%) vs. 5/19 (26%), p=0.049 - 第 90 天死亡率：1/16 (6%) vs. 7/19 (37%), p=0.047	NR
Tsolaki 2020[34]	77 位/由 CRE 引起之感染	CAZ/AVI vs. other agents	33/41 (80%) vs. 19/36 (53%), p<0.05	✧ 第 28 天存活率：85% vs. 61%, p<0.05	NR
Tumbarello 2019[35]	242 位/由 KPC-KP 引起之菌血症	CAZ/AVI vs. other agents	NR	✧ 第 30 天死亡率：37% vs. 56%, p=0.005	NR
CRE=carbapenem-resistant <i>Enterobacteriales</i> 。CPE=carbapenemase-producing <i>Enterobacteriales</i> 。KPC= <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase。OXA-48-KP=OXA-48 <i>K. pneumoniae</i> 。CRKP=carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> 。BSI=bloodstream infection。KPC-KP= <i>K. pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> 。CAZ/AVI=ceftazidime/avibactam。BAT=best available therapy。NR=not reported。					

(五) 建議者提供之資料

本案建議者台灣東洋藥品工業股份有限公司針對 polymyxin B 療效，進行如表十三所列之檢索，共提供 21 篇文獻，包含 3 項前瞻性研究、10 項回溯性研究、4 項文獻回顧以及 4 項系統性文獻回顧暨統合分析研究。

針對建議者所提供的系統性文獻回顧暨統合分析研究，其中 1 項[22]已於前摘述，於此不再贅述。其餘 3 項之探討主題主要為分析 polymyxins 與腎毒性之研究，3 項研究分別為：(1) 評估危急病人 (critically ill) 患有 polymyxins 誘導的腎毒性之盛行率及預測因子[36]，該研究共合併 89 項研究，涵蓋 12,234 位危急病人。統合分析結果顯示，polymyxins 誘導的腎毒性發生率為 34.8%， $I^2=95.90\%$ 、(2) 評估病人接受 polymyxins 治療後患有腎毒性之盛行率[37]，該研究共合併 95 項研究，涵蓋 7,911 位成人病人。統合分析結果顯示，polymyxins、colistin 和 polymyxin B 誘導的腎毒性盛行率分別為 27.5%、26.7%和 29.8%，異質性 I^2 分別為 88.903%、89.603%和 87.201%，colistin 腎毒性盛行率略低於 polymyxin B 但不具統計顯著差異、以及 (3) 評估病人接受 polymyxins 治療後，發生腎毒性的比率[38]，該研究共合併 48 項世代研究，涵蓋 6,199 位成人病人。統合分析結果顯示，polymyxins、colistin 和 polymyxin B 誘導的腎毒性發生率分別為 45%、48%和 38%，異質性 I^2 分別為 92.52%、93.36%和 87.75%。與 polymyxin B 相比，colistin 發生腎毒性的相對風險為 1.37 倍 (RR=1.37，95% CI 1.13 至 1.67， $I^2=57\%$)。然而於解讀上述統合分析結果須注意，各研究間的異質性 (I^2 值) 非常高，應謹慎解讀分析結果。

基於針對本案藥品及目標族群進行的隨機對照試驗有限，因此，針對建議者所提供的前瞻性及回溯性研究，在排除與本案目標族群不一致的研究之後，重點摘述相關療效結果呈現於表十四。然而於解讀上需注意，鑒於前瞻性研究等觀察性研究中，病人接受的治療是由醫師依據病況決定而非隨機分派，不僅容易產生偏差且較難確立治療方法與療效之間的因果關係。

表十三、建議者提供之療效文獻

執行檢 索時間	文獻 來源	搜尋策略	建議者最終篩選結果
2023 年 10 月 18 日	Pub Med	(colistin[Title] OR colistimethate sodium[Title]) AND (polymyxin B[Title]) AND (treatment[Title] OR versus[Title])	6 篇：[22, 39-43]，包含 1 項前 瞻性研究、4 項回溯性研究、1 項系統性文獻回顧暨統合分析 研究
2023 年		((polymyxin B) AND (colistin	14 篇：[36-38, 44-54]，包含 2

10 月 11 日		or colistimethate sodium)) AND (kidney injury[Title] OR nephrotoxicity[Title])	項前瞻性研究、5 項回溯性研究、4 項文獻回顧、3 項系統性文獻回顧暨統合分析研究
2023 年 10 月 18 日		"ceftazidime avibactam"[Title] AND "failures"[Title] AND "risk factors"[Title]	1 篇：[55]，包含 1 項回溯性研究

表十四、與本案藥品可能相關的療效結果，出自前瞻性或回溯性研究（非出自隨機對照試驗）

文獻	病原菌/感染症	藥品	臨床療效結果
[39]	MDR-GNB 引起之感染	PMB (N=54) vs. CMS (N=108)	• 微生物清除率：46.3% vs. 73.1%，p=0.001 • 第 30 天全因死亡率：42.6% vs. 19.4%，p=0.002 • 腎毒性發生率：55.6% vs. 59.3%，p=0.653 • 神經毒性發生率：5.6% vs. 8.3%，p=0.525
[40]	<i>A. baumannii</i> 及 <i>P. aeruginosa</i> 引起之 BSI	PMB (N=212) vs. CMS (N=47)	• 死亡率：adjusted Hazard Ratio=0.82，95% CI 0.52 至 1.30，p=0.40
[41]	<i>K. pneumoniae</i> 引起之 VAP	PMB (N=106) vs. CMS (N=116)	• 微生物清除率：83% vs. 68.1%，p=0.001 • 第 60 天全因死亡率：15% vs. 21.55% • 腎毒性發生率：11.32% vs. 28.44%，p=0.002
[42]	CR-GNB 引起之感染	PMB (N=68) vs. CMS (N=36)	• 微生物清除率：30.8% vs. 57.1%，p=0.022 • 第 14 天死亡率：30.9% vs. 25.0%，p=0.529 • 血清肌酸酐異常：14.6% vs. 15.0%，p=1.000
[43]	GNB 引起之院內感染	PMB (N=51) vs. CMS (N=51)	• 第 30 天死亡率：33.33% vs. 25.49%，p=0.38 • 腎毒性發生率：54.90% vs. 43.14%，p=0.23
[55]	CRE 引起之感染	CAZ/AVI only (N=77)	• 治療成功率：55%，若依照感染部位： • 治療肺炎成功率：36% • 治療菌血症成功率：75% • 治療泌尿道感染成功率：88% • 第 30 天存活率：81% • 第 90 天存活率：69%

PMB=polymyxin B。CMS=colistimethate sodium。MDR-GNB=multidrug resistant Gram-negative bacteria。A. baumannii=Acinetobacter baumannii。P. aeruginosa= Pseudomonas aeruginosa。K. pneumoniae=Klebsiella pneumoniae。CR-GNB= carbapenem-resistant Gram-negative bacteria。GNB=Gram-negative bacteria。CRE= carbapenem-resistant Enterobacterales。CAZ/AVI=ceftazidime/avibactam。CI=confidence interval。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Bobimixyn[®] 寶比黴素注射劑（成分為 polymyxin B）於我國主管機關取得的許可適應症為「用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染」，與本次建議者所訴求的健保給付適應症內容相同。經參考 2021 年歐洲 ESCMID 指引、2023 年美國 IDSA 指引以及 2022 年台灣 GREAT working group 指引，認為本案藥品可能主要用於治療後線藥物 carbapenems 產生抗藥性的腸道菌（CRE）、鮑氏不動桿菌（CRAB）以及困難治療的綠膿桿菌（DTR-PA）。經排除輕微感染以及泌尿道感染，如腎盂腎炎、膀胱炎之後，可能涵蓋的感染部位包含肺炎、血流感染、院內型肺炎、呼吸器相關肺炎、複雜性腹腔內感染、侵襲性感染、嚴重感染，如敗血症、敗血性休克等。本案經諮詢臨床專家，專家表示治療多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染的藥物包括 ceftazidime/avibactam、tigecycline、minocycline、colistin 等被視為後線的抗生素。由於本案藥品所訴求的健保給付適應症內容與 colistin 相近，因此本案藥品可能的價值是提供 colistin 之外的另一種選擇。

最後，綜合考量我國適應症、健保收載情況及藥品給付規定，認為本案藥品療效參考品為被視為最後一線的抗生素，包括 ceftazidime/avibactam、tigecycline、minocycline、colistin；其中又以 colistin 於藥物結構與本案藥品相近且具相同 ATC 前五碼，為主要的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告截至 2024 年 5 月 13 日止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 首頁搜尋 polymyxin B 相關醫療科技評估報告，均未尋獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

(三) 相對療效及安全性

多黏菌素類抗生素在 1950 年代開始於臨床上治療革蘭氏陰性菌感染，因此並未經過現代的藥物研發流程。在使用多黏菌素類抗生素不久之後，由於有報告顯示多黏菌素類抗生素具有可能損傷腎臟的特性，因此幾乎被放棄使用[11, 38]。

近年來，由於抗生素被廣泛使用，抗藥性革蘭氏陰性菌逐漸盛行，多黏菌素類抗生素的臨床應用再度引起討論。基於上述發展脈絡，針對本案藥品及目標族群進行的隨機對照試驗非常少，經查詢 EMA 首頁，亦無相關仿單或樞紐試驗可供參考。因此，本報告主要證據來源為 1 項隨機對照 PMB-CROS 試驗比較高劑量 vs. 低劑量 polymyxin B 用於 carbapenems 抗藥性革蘭氏陰性菌引起之敗血症，其療效及安全性。受限於缺乏與前述療效參考品直接比較的隨機對照試驗，因此另外納入 3 項系統性文獻回顧暨統合分析結果，分別探討：polymyxin B 單一治療或合併治療用於抗藥性革蘭氏陰性菌感染症的療效與安全性、polymyxin B vs. colistin 用於抗藥性革蘭氏陰性菌感染症的療效與安全性以及 polymyxin B vs. ceftazidime/avibactam 用於嗜氧性革蘭氏陰性菌感染症的療效與安全性。最後，針對建議者所提供的前瞻性及回溯性研究，在排除與本案目標族群不一致的研究之後，相關療效與安全性結果亦納入考量。

PMB-CROS 試驗是一項在中國河南省 26 家醫院進行的開放式、多中心、隨機對照試驗。試驗目的為評估 polymyxin B 治療 CR-GNB 之最適劑量。311 位對 polymyxin B 具感受性且具 CR-GNB 嚴重感染症之受試者隨機分派至高劑量組（靜脈輸注 polymyxin B 起始劑量 150 mg，維持劑量 75 mg/12 小時，N=152）或低劑量組（靜脈輸注 polymyxin B 起始劑量 100 mg，維持劑量 50 mg/12 小時，N=159）。主要療效指標結果顯示，高劑量組相較低劑量組，有較高的比率達到第 14 天反應率（62.5% vs. 59.7%），但未達統計顯著差異（Relative Risk=1.046，95% CI 0.876 至 1.249，p=0.619）。在次要療效指標方面，兩組於第 14 天死亡率、第 28 天死亡率、微生物治癒率，均未達統計顯著差異。延長追蹤時間的結果顯示，高劑量組與低劑量組之第 180 天存活率分別為 34.7%、23.4%，HR=0.754，95% CI 0.577 至 0.984，p=0.037，達統計顯著差異。在安全性方面，兩組於不良事件發生率（48.7% vs. 43.4%）未達統計顯著差異（Relative Risk=0.891，95% CI 0.700 至 1.134，p=0.350）。急性腎損傷（AKI）是最常見的不良事件（19.7% vs. 20.1%），多數為 KDIGO stage 1 AKI（56.7% vs. 67.7%）和 KDIGO stage 2 AKI（33.3% vs. 25.8%），其餘常見的不良事件還包含腹瀉、色素沉澱和二度感染。

本報告綜合考量 3 項系統性文獻回顧暨統合分析結果，包括：polymyxin B 單一治療或合併治療、polymyxin B vs. colistin、polymyxin B vs. ceftazidime/avibactam 的相對療效（死亡率）及安全性（腎毒性）、6 項由建議者篩選且符合 PICO 之前瞻性或回溯性研究結果以及 3 篇抗藥性革蘭氏陰性菌治療指引建議，大致歸納出以下結果；然而，考量各研究間之高異質性且主要納入分析的研究為觀察性研究而非隨機對照試驗的結果，因此解讀分析結果時宜謹慎。

- 針對 CRE、DTR-PA 等病原菌引起之感染：ceftazidime/avibactam 的療效及安全性大致上相近或優於 polymyxin B、colistin。
- 針對 MDR-GNB 引起之感染：

- Polymyxin B 的療效大致上與 colistin 相近；polymyxin B 的安全性大致上優於 colistin；另一方面，colistin 相較 polymyxin B，雖然有較高風險發生腎毒性，但大致上未觀察到較高死亡率。
- Polymyxin B 單一治療的安全性大致上優於 polymyxin B 與其他抗生素合併治療。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性蒐集相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2024 年 5 月 26 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 5 月 26 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2024 年 5 月 26 日止，查無相關資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 5 月 26 日止，查無相關資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。
INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CDA-AMC (加拿大)

至 2024 年 5 月 26 日止，於 CDA-AMC 網頁並未查詢到相關報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 5 月 26 日止，於 PBAC 網頁並未查詢到相關報告。

3. NICE (英國)

至 2024 年 5 月 26 日止，於 NICE 網頁並未查詢到相關報告。

4. 其他醫療科技評估組織

至 2024 年 5 月 26 日止，於 SMC 網頁並未查詢到相關報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人 排除條件：未設限
Intervention	polymyxin B
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、cost-consequence analysis 及 cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 5 月 26 日止，以“polymyxin B”、“resistance”、“resistant”、“gram negative”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

本報告經排除非經濟評估相關研究後，未尋獲與本品有關之經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提交其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統(Taiwan Healthcare-associated Infection and Antimicrobial Resistance Surveillance System, 以下簡稱 THAS 系統) 2022 年台灣抗生素抗藥性監視年報[56], 關於多重抗藥菌抗藥性之趨勢監測, 2022 年地區醫院檢出 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) 之比例達 77.9%, 高於醫學中心 (59.0%) 與區域醫院 (66.5%); 而全國 *P. aeruginosa* 為 Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) 之比例逐年緩慢攀升, 由 2017 年之 11.3% 上升至 2022 年之 13.0%, 且 2022 年地區醫院檢出 CRPA 之比例 (22.3%) 高於醫學中心 (11.5%) 與區域醫院 (12.1%)。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準, 建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查含 polymyxin B 成分藥品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 J01XB02[13], 屬「J01X: OTHER ANTIBACTERIALS」的「J01XB: Polymyxins」類。同屬此分類的藥品成分共有 2 項, 包含 colistin 及 polymyxin B。另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網頁[14], 設定查詢條件為「註銷狀態: 未註銷、適應症 (藥品): 多重抗藥性」進行搜尋, 其中適應症包含「革蘭氏陰性菌感染」之成分品項, 除了本品外, 尚包含 colistin, 且 colistin 已被納入健保給付用於治療多重抗藥性之革蘭氏陰性菌感染。

綜上所述, 本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別及考量臨床地位之選取原則, 本報告認為本品之核價參考品應為 colistin。

(三) 財務影響

建議者推估

建議者表示本品若納入健保給付, 推估未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品用藥病人天約第一年 6,597 病人天至第五年 50,464 病人天, 本品年度藥費約第一年 1,290 萬元至第五年 9,871 萬元, 建議者認為本品的給付預期可取代 colistin 及

ceftazidime/avibactam 的部分市場，故在扣除取代藥品年度藥費後之藥費財務影響第一年約節省 309 萬元至第五年節省 2,986 萬元；若進一步考量其他醫療費用的節省，則總額財務影響第一年約節省 1,024 萬元至第五年節省 8,107 萬元。以下簡述建議者之計算邏輯及推估過程。

1. 臨床地位

根據建議者本次所提出的建議給付條件，表示本品用於治療多重抗藥性之革蘭氏陰性菌感染（排除泌尿道感染），預期可取代 colistin 靜脈注射治療，以及使用 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群（包含肺炎以及接受腎臟替代療法）之部分市場，對於健保財務而言屬取代關係。

在本品可取代 colistin 靜脈注射治療方面，建議者認為本品和 colistin 療效相近，但有更低的急性腎損傷（acute kidney injury, AKI）發生率，且本品不需根據腎功能調整劑量；另外由於本品對肺部上皮細胞具潛在風險[57]，因此不建議本品用於吸入性治療。綜上，建議者認為在本品的腎毒性較低且與 colistin 療效相似的前提下，認為本品的給付可取代 colistin 的部分市場。

而在本品可取代 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群方面，建議者認為肺炎以及接受腎臟替代療法的病人使用 ceftazidime/avibactam 治療失敗的比例很高，當 ceftazidime/avibactam 在肺組織達最大藥物濃度時，在上皮內襯液（epithelial lining fluid, ELF）濃度只有血漿濃度的 20%至 30%[58]，可能不利於肺炎適應症[59]，此外有臨床研究指出，肺炎、接受腎臟替代療法的病人，使用 ceftazidime/avibactam 治療失敗的比例顯著高於治療成功的組別[55, 60]；而 ceftazidime/avibactam 對於腎功能不全病人需延長給藥間隔，過久的給藥間隔可能會增加重症病人的死亡率[61]。綜上，在 ceftazidime/avibactam 目前健保給付條件與本品建議給付條件有所重疊的前提下，建議者認為本品的給付將取代 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群的部分市場。

2. 本品給付條件下之可能市場規模推估

在建議者進行本品給付條件下之可能市場推估部分，將分為「colistin 靜脈注射病人天推估」以及「ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群病人天推估」兩部分，最終合計未來五年在本品給付條件下之可能市場規模推估約為 65,968 病人天至 72,091 病人天，相關推估過程如下所述。

(1) colistin 靜脈注射病人天推估

建議者使用健保署網站公告之藥品使用量分析[62]，以 2020 至 2022 年 colistin 靜脈注射劑申報量為基礎，採對數回歸公式推估未來使用量。另參考台

灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (Taiwan Healthcare-associated Infection and Antimicrobial Resistance Surveillance System, 以下簡稱 THAS 系統) 2022 年第 4 季監視報告[63], 以 2022 年醫學中心加護病房醫療照護相關感染部位分布, 其中泌尿道感染 (urinary tract infection, UTI) 佔全部感染部位 32%, 以此設定 colistin 靜脈注射劑之使用量, 有 32% 用於治療 UTI 而予以扣除。最後, 再根據 2018 台灣肺炎診治指引[2]及 WHO 所提供之定義每日劑量 (defined daily dose, DDD) [13] 估算 colistin 平均每日耗量為 9.74MU (colistin: 2MU/vial, 每日使用 4.87 vial)^k, 回推各藥品之使用病人天。由於 colistin 靜脈注射劑目前給藥方式可透過靜脈注射給藥或吸入性給藥, 故建議者根據一篇 2021 年台灣肺炎病人多中心研究[64], 以該研究中使用 colistin 靜脈注射給藥病人數(212 人), 除以 colistin 靜脈注射給藥病人數 (212 人) 及 colistin 吸入給藥病人數 (181 人) 之和後, 推算出 colistin 靜脈注射給藥的比率約佔所有 colistin 注射劑使用量市場的 54%。最終推估未來五年 colistin 靜脈注射病人天第一年約 47,847 病人天至第五年 49,558 病人天。

(2) ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群病人天推估

ceftazidime/avibactam 的病人天推估部分, 同樣是以 2020 年至 2022 年 ceftazidime/avibactam 的申報量為主[62], 並以對數回歸方式推估未來申報量, 在 UTI 使用量的排除上, 相關邏輯與參數與 colistin 相同, 在此不另贅述。而在 ceftazidime/avibactam 的每日耗量部分, 則根據仿單估算 ceftazidime/avibactam 平均每日耗量為 6 g/1.5g (ceftazidime/avibactam: 2 g/0.5 g/vial, 每日使用 3 vial), 回推各藥品之使用病人天。由於建議者認為本品給付後可能取代 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群 (包含肺炎以及接受腎臟替代療法), 故根據 2019 年美國研究顯示 ceftazidime/avibactam 用於肺炎、進行洗腎的比例分別為 37.4% 及 14.8%[65], 將上述兩比例加總後扣除台灣肺炎病人研究中觀察到的 ceftazidime/avibactam 用於透析及連續腎臟替代療法的比率 11.4%[64], 設定 ceftazidime/avibactam 用於洗腎及肺炎病人比率為 40.8%。最終建議者推估未來五年 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群病人天第一年約 18,121 病人天至第五年 22,533 病人天。

綜上, 建議者推估本品建議給付條件下之可能市場規模如表十五所示。

^k Colistin 劑量: loading dose 根據 2018 台灣肺炎診治指引, 第 1 天, colistin 5 mg/kg IV 給予 1 劑後, 2.5 mg * (1.5*CrCl + 30) IV 分為 q12h 給予。並依 2017 至 2020 年國民營養健康狀況調查之 19 歲以上全體國民體重平均值 65.5 公斤, 假設全數病人為 65 公斤; maintain dose 根據 WHO 所提供之 DDD, 9MU/天, 連續使用第 2~7 天。

表十五、建議者計算未來五年本品建議給付條件下之可能市場規模

	本品建議給付條件下之可能市場規模（病人天）
取代 colistin 靜脈注射劑	47,847 至 49,558
取代 ceftazidime/avibactam	18,121 至 22,533
合計	65,968 至 72,091

3. 本品用藥病人天推估

建議者預期本品納入健保給付後，未來五年 colistin 靜脈注射劑及 ceftazidime/avibactam 被本品取代的比率皆為 10%至 70%，推估未來五年本品用藥病人天為第一年 6,597 病人天至第五年 50,464 病人天，各項參數詳如表十六。

表十六、建議者計算未來五年本品用藥病人天以及取代藥品用藥病人天

	本品用藥病人天
取代 colistin 靜脈注射劑	4,785 至 34,691
取代 ceftazidime/avibactam	1,812 至 15,773
合計	6,597 至 50,464

4. 本品年度藥費推估

建議者依據 ATC/DDD Index 統計之 DDD 估算本品每日用量，預計本品每人每日需使用 3 瓶，結合前段推估之本品用藥病人天以及本品建議支付價，推估新情境下未來五年本品年度藥費約為第一年 1,290 萬元至第五年 9,871 萬元。

5. 取代藥品年度藥費推估

建議者先依臨床指引、WHO 提供之 DDD、仿單用法用量，估計出 colistin 及 ceftazidime/avibactam 之每病人天藥費，各項參數詳如表十七。另考量 ceftazidime/avibactam 於洗腎病人需延長給藥隔，因此個別計算洗腎病人（含肺炎合併洗腎）、肺炎病人扣除洗腎病人之每病人天藥費。而關於 ceftazidime/avibactam 用於洗腎病人比例、肺炎病人扣除肺炎合併洗腎病人比例推估部分，建議者根據美國研究顯示 ceftazidime/avibactam 用於肺炎、進行洗腎的比例分別為 37.4%及 14.8%[65]，以及台灣肺炎病人研究中觀察到的 ceftazidime/avibactam 用於透析及連續腎臟替代療法的比率 11.4%[64]，以此進行比例推估，相關計算式如下：

- 洗腎病人比例加上肺炎合併洗腎病人比例 = $14.8\% + 11.4\% = 26.2\%$
- 肺炎病人扣除肺炎合併洗腎病人比例 = $37.4\% - 11.4\% = 26\%$

建議者由上式計算出的結果，進一步推算兩次族群於 ceftazidime/avibactam

易治療失敗族群占比分別為 51%及 49%。

基於新情境下使用本品者於原情境下均是使用現行給付藥品(即取代藥品)，故建議者以前述取代藥品年度藥費的相關計算結果，結合表十六各取代藥品用藥病人天，推估未來五年原情境下取代藥品年度藥費第一年約 1,599 萬元至第五年約 1 億 2,856 萬元。

表十七、建議者計算之取代藥品每病人天藥費

品項	健保支付價 (/vial)	每日用量 (vial)		每病人天藥費
colistin (2MU/vial)	314 元	4.87		1,529 元
ceftazidime/avibactam	3,058 元	洗腎病人 (51%)	0.1875	573 元
		肺炎病人扣 除洗腎病人 (49%)	3	9,174 元

6. 其他醫療費用之節省推估

建議者依據一篇 2018 年比較 colistin 及 polymyxin B 發生腎毒性風險的前瞻性研究[48]，設定使用 colistin、本品導致透析的比率分別為 14.8%及 2%，並根據健保醫療服務給付項目及支付標準，血液透析—急重症透析的點數為 4,100 點、加護病床 (床/天) —病房費的點數為 2,852 點，將每位因腎毒性而需要洗腎的病人均納入前述費用。建議者另根據 2020 台灣急性腎損傷處置指引，設定急性腎損傷需要透析的病人平均透析時間為 12.5 天[20]，最後再根據 2022 年台灣感染症醫學會建議，肺炎病人每次至少治療 7 天，進而假設 7 天為一個療程[9]。

綜合上述相關參數，建議者推算原情境下使用 colistin 治療每病人天所衍生出的透析費用為 1,837 元、新情境下使用本品治療每病人天所衍生出的透析費為 248 元，並預期本品納入健保給付後，可節省因藥品導致的急性腎損傷而需要進行腎臟替代療法所產生的其他醫療支出。最終，建議者估算本品納入健保給付後，透析費用約為第一年節省 715 萬元至第五年節省 5,121 萬元。

7. 財務影響

綜上所述，在本品納入給付後，以本品年度藥費扣除被取代藥品年度藥費所得之藥費財務影響約為第一年節省 309 萬元至第五年節省 2,986 萬元；若另外考量其他醫療費用之節省，總額財務影響約為第一年節省 1,024 萬元至第五年節省 8,107 萬元。

8. 敏感度分析

建議者針對本品給付條件下之可能市場規模推估以及 colistin 與 ceftazidime/avibactam 被本品取代比例，執行之敏感度分析，相關結果如表十八。

表十八、建議者敏感度分析結果

調整參數	未來五年財務影響（自 2025 年至 2029 年）
基礎分析 - 使用量推估結果未調整 - colistin 與 ceftazidime/avibactam 被本品取代比例 10%~70%	- 藥費 BIA：節省 309 萬元至節省 2,986 萬元 - 總額 BIA：節省 1,024 萬元至節省 8,107 萬元
敏感度分析一 - 使用量推估結果調降 10% - colistin 與 ceftazidime/avibactam 被本品取代比例 15%~70%	- 藥費 BIA：節省 417 萬元至節省 2,687 萬元 - 總額 BIA：節省 1,383 萬元至節省 7,296 萬元
敏感度分析二 - 使用量推估結果調升 10% - colistin 與 ceftazidime/avibactam 被本品取代比例 15%~70%	- 藥費 BIA：節省 510 萬元至節省 3,284 萬元 - 總額 BIA：節省 1,690 萬元至節省 8,917 萬元
敏感度分析三 - colistin 被本品取代比例 15%~70% - ceftazidime/avibactam 被本品取代比例 11%~49%	- 藥費 BIA：節省 232 萬元至節省 1,646 萬元 - 總額 BIA：節省 1,326 萬元至節省 6,884 萬元
敏感度分析四 - colistin 被本品取代比例 15%~70% - ceftazidime/avibactam 被本品取代比例 17%~77%	- 藥費 BIA：節省 540 萬元至節省 3,432 萬元 - 總額 BIA：節省 1,607 萬元至節省 8,514 萬元

查驗中心推估

1. 臨床地位

建議者認為本品納入健保給付用於治療多重抗藥性之革蘭氏陰性菌感染(排除 UTI)，可取代 colistin 靜脈注射治療以及使用 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群之市場(包含肺炎以及接受腎臟替代療法)。本報告另參考臨床指引、現行抗生素相關藥品之健保給付規定，除建議者設定之 colistin 及 ceftazidime/avibactam 外，發現尚有其他藥品如 minocycline 及 tigecycline 等抗生素皆可能用於多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染。然而經諮詢臨床專家，專家認為建議者設定之 colistin 及 ceftazidime/avibactam 應可含括大部分的取代情形，其餘抗生素雖亦可能被本品取代，但頻率應較低，應不至於對整體財務影響估計帶來影響，故本報告以建議者設定本品可能取代 colistin 及 ceftazidime/avibactam 之情境進行後續的財務影響評估。

本報告經參考臨床指引並諮詢專家，由於本品在尿液所呈現的藥物濃度不高，故無法治療泌尿道感染病人，而本品與 colistin 的抗菌範圍相近，但有較低的腎毒性，因此認同建議者對於本品可取代 colistin 靜脈注射治療之設定。

然而，針對建議者對於本品能取代 ceftazidime/avibactam 用於肺炎以及接受腎臟替代療法的病人之設定，本報告所詢之專家認同接受腎臟替代療法的病人確實為 ceftazidime/avibactam 治療失敗的高危險群，而本品的優點是腎毒性較低，故本品確實可能會取代 ceftazidime/avibactam 用於接受腎臟替代療法的病人；至於本品是否能取代 ceftazidime/avibactam 用於肺炎病人，建議者雖有提出研究證據支持 ceftazidime/avibactam 在肺部的藥物濃度不高、使用 ceftazidime/avibactam 治療失敗的比例顯著高於治療成功的比例，但本報告所詢專家表示，依其臨床經驗仍會為肺炎病人開立 ceftazidime/avibactam，建議者之設定可能不符合臨床現況，故建議或可不用考量肺炎病人的轉用。除此之外，本報告亦查獲與建議者觀點反向之研究，一篇 2022 年收納 136 位大部分為肺炎病人(99.3%)的中國回溯性研究顯示，ceftazidime/avibactam 用於 CRPA 感染之治療，相較於 polymyxin B，有顯著較低的 14 天死亡率、30 天死亡率、及院內死亡發生率[66]。除此之外，亦有其他研究指出，ceftazidime/avibactam 用於社區型肺炎或院內型肺炎，治療成功的比例顯著高於治療失敗的比例[67]。

綜合上述，根據現有文獻證據及臨床專家諮詢結果，本報告認為本品可能不會取代 ceftazidime/avibactam 用於肺炎的治療，故僅針對本品納入健保給付後會取代 colistin，和 ceftazidime/avibactam 用於接受腎臟替代療法的病人，進行後續的財務影響評估。本報告考量 ceftazidime/avibactam 用於肺炎病人的現有文獻證據結果不一致，推斷臨床上肺炎病人轉用本品或維持使用 ceftazidime/avibactam，可能取決於醫師處方習慣及臨床經驗，故另以本品納入健保給付後會使半數肺炎病人轉用本品進行情境分析。

2. 本品給付條件下之可能市場規模推估

在本報告進行本品給付條件下之可能市場推估部分，將分為「colistin 靜脈注射病人天推估」以及「ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群病人天推估」兩部分，最終合計未來五年在本品給付條件下之可能市場規模推估約為 103,374 病人天至 109,113 病人天，相關推估過程如下所述。

(1) colistin 靜脈注射病人天推估

建議者依據 THAS 系統 2022 年統計，逕行假設現行 colistin 的健保申報量中，有 32% 的使用量為用於治療 UTI，並在估算使用量時予以扣除。本報告所詢醫師表示，就其臨床觀察，colistin 臨床上用於 UTI 病人的狀況極少，幾乎趨近於 0；又本報告經文獻搜尋，在 2009 發表之本土研究中述及 115 個接受 colistin 靜脈注射治療的病人中有 10 位為 UTI，約為 8.7%[68]，故本報告以該比例作為後續估算代表。此外，關於建議者在 colistin 平均每日耗量推估部分，考量 colistin 需根據體重及腎功能計算劑量，但建議者估算劑量時未清楚說明其所設定的病人腎功能狀態，故相關參數本報告無從驗證，因此本報告改以參考 2023 年健保資料庫分析結果，設定 colistin 之平均每日耗量為 4.26 vial (2MU/vial)。最後在 colistin 的使用屬靜脈注射的比例計算上，本報告對於建議者之文獻選用沒有疑議[64]，然而，建議者於估算比例時，於分母未扣除同時使用靜脈注射及吸入給藥的病人，造成該比例的錯估，本報告重新調整計算方式後，推估 colistin 注射劑用於注射之比例約為 69%。

在 colistin 申報量數據與未來申報量的推估邏輯均同建議者之前提下，結合本報告前段調整之 UTI 參數、colistin 之平均每日耗量以及 colistin 注射劑用於注射之比例，重新推估未來五年 colistin 靜脈注射病人天第一年約 93,536 病人天至第五年 96,880 病人天。

(2) ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群病人天推估

在 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群病人天推估部分，建議者同樣假設 ceftazidime/avibactam 的申報量中，有 32% 的使用量為用於治療 UTI，而在估算使用量時予以扣除。然而根據健保資料庫分析結果，2020 至 2022 年使用 ceftazidime/avibactam 的病人中，複雜泌尿道感染 (complicated UTI, cUTI) 的比例為 19.2%，相較於建議者假設為低，故本報告改以健保資料庫分析結果作為後續分析的比例代表。而在 ceftazidime/avibactam 之平均每日耗量推估部分，ceftazidime/avibactam 臨床用於透析病人需調整劑量，但建議者在回推 ceftazidime/avibactam 使用病人天時，未考量透析病人之每日耗量不同於腎功能正常之病人，因此本報告對於該推估結果具有疑慮，故本報告另參考 2023 年健保資料庫分析結果，以 ceftazidime/avibactam 之平均每日耗量為 2.4vial (2 g/0.5

g/vial) 作為參數代表。最後在估算 ceftazidime/avibactam 用於洗腎及肺炎病人比率，本報告對於建議者之文獻選用沒有疑議[64, 65]，但建議者逕以兩不同研究所得之參數比例進行相互加減，由於不同研究所收納之病人母數與特性不同，故不宜將結果比例直接進行相互加減。本報告以該文獻為基礎，根據臨床地位一段所述，設定 ceftazidime/avibactam 僅用於接受腎臟替代療法的病人，並以 14.8% 做為後續推估代表[65]。

在 ceftazidime/avibactam 申報量數據與未來申報量的推估邏輯均同建議者之前提下，結合本報告前段調整之 UTI 參數、ceftazidime/avibactam 之平均每日耗量以及 ceftazidime/avibactam 用於腎臟替代療法之病人比例，重新推估未來五年 ceftazidime/avibactam 容易治療失敗族群病人天第一年約 9,838 病人天至第五年 12,233 病人天。

綜上，本報告推估本品建議給付條件下之可能市場規模如表十九所示。

表十九、本報告推估本品建議給付條件下之可能市場規模

	本品建議給付條件下之可能市場規模（病人天）
取代 colistin 靜脈注射劑	93,536 至 96,880
取代 ceftazidime/avibactam	9,838 至 12,233
合計	103,374 至 109,113

3. 本品用藥病人天推估

在本品用藥病人天推估部分，本報告同建議者之設定，假設未來五年 colistin 靜脈注射劑及 ceftazidime/avibactam 被本品取代的比率皆為 10%至 70%，推估未來五年本品用藥病人天為第一年 10,337 病人天至第五年 76,379 病人天，各項參數詳如表二十。

表二十、本報告計算未來五年本品用藥病人天以及取代藥品用藥病人天

	本品用藥病人天
取代 colistin 靜脈注射劑	9,354 至 67,816
取代 ceftazidime/avibactam	984 至 8,563
合計	10,337 至 76,379

4. 本品年度藥費

本報告經參考本品仿單療程劑量，認為建議者設定本品每日用量為 3 vial 應屬合理。依據前述推估的本品用藥病人天（表二十）及本品建議支付價格，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2,022 萬元至第五年 1 億 4,940 萬元。

5. 取代藥品年度藥費

由於本報告僅設定本品納入健保給付後會取代 colistin，和 ceftazidime/avibactam 用於接受腎臟替代療法的病人，因此，關於已給付藥品之個別藥費計算，本報告除刪除 ceftazidime/avibactam 用於肺炎扣除透析病人藥費外，並根據健保資料庫分析結果，將 colistin 之平均每日耗量調整為 4.26 vial，相關參數詳如表二十一。

表二十一、本報告計算之取代藥品每病人天藥費

品項	健保支付價 (/vial)	每日用量 (vial)		每病人天藥費
colistin (2MU/vial)	314 元 ^a	4.26		1,339 元
ceftazidime/avibactam	3,058 元	洗腎病人 (100%)	0.1875	573 元

a. colistin (2MU/vial) 包含乾粉注射劑 (健保支付價 130 元/vial) 及凍晶注射劑 (健保支付價 314 元/vial)，此處依建議者之估算，假設全數病人皆使用凍晶注射劑。

基於新情境下使用本品者於原情境下均是使用現行給付藥品(即取代藥品)，故本報告以前述取代藥品年度藥費的相關計算結果，結合表二十各取代藥品用藥病人天，推估未來五年原情境下取代藥品年度藥費第一年約 1,309 萬元至第五年約 9,570 萬元。

6. 其他相關醫療費用

建議者針對發生 colistin 腎毒性而需要透析的病人，全數加計「每日加護病床費」，然本報告經諮詢臨床醫師，認為部分使用 colistin 的病人原先已為 ICU 病人，不應額外加計 ICU 每日病床費。故參考諮詢專家之臨床經驗，僅針對 50% 病人加計 ICU 每日病床費。

此外，針對建議者假設 7 天為一個療程，臨床專家表示臨床上病人有可能使用 colistin 治療超過 7 天，又本報告參考 2020 至 2023 年健保資料庫分析結果，病人使用 colistin、ceftazidime/avibactam 的使用天數中位數，大致皆為 11 天，故調整為每療程 11 天，其餘相關參數皆依照建議者設定。

經調降 ICU 每日病床費加計比例，並將療程天數調整為 11 天後，本報告推算原情境使用 colistin 治療每病人天所衍生出的透析費用為 929 元、新情境使用本品治療每病人天所衍生出的透析費為 126 元。估計本品納入健保給付後，未來五年透析費用約為第一年節省 739 萬元至第五年節省 5,343 萬元。

7. 財務影響

綜上所述，在本品納入給付後，以本品年度藥費扣除被取代藥品年度藥費所

得之藥費財務影響約為第一年增加 713 萬元至第五年增加 5,370 萬元；若另外考量其他醫療費用之節省，總額財務影響約為第一年節省 26 萬元至第五年增加 26 萬元。

8. 情境分析

本報告考量現有文獻對於肺炎病人使用 ceftazidime/avibactam 是否為治療失敗高危險群的研究結果不一致，考量肺炎病人是否轉用本品可能取決於臨床醫師的處方習慣與經驗，故另以本品納入健保給付後會使半數 ceftazidime/avibactam 肺炎病人轉用本品進行情境分析。推估本品納入健保給付後未來五年，本品用藥病人天約第一年 11,439 病人天至第五年 85,966 病人天，本品年度藥費約為第一年 2,237 萬元至第五年 1 億 6,815 萬元，藥費財務影響約為第一年節省 85 萬元至第五年節省 1,578 萬元，總額財務影響約為第一年節省 810 萬元至第五年節省 6,801 萬元。

9. 敏感度分析

本報告考量 colistin 與本品臨床上抗菌範圍相近，且本品相較於 colistin 有較低的腎毒性，故調高本品取代 colistin 每年市占 10%，進行敏感度分析，推估本品納入健保給付後，未來五年本品用藥病人天約第一年 19,691 病人天至第五年 86,067 病人天，本品年度藥費約為第一年 3,852 萬元至第五年 1 億 6,835 萬元，藥費財務影響約為第一年增加 1,291 萬元至第五年增加 5,968 萬元，總額財務影響約為第一年節省 201 萬元至第五年節省 154 萬元。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2024 年 5 月 26 日止，查無相關資料。

(二) 財務影響

1. 建議者預估本品納入健保給付用於多重抗藥性之革蘭氏陰性菌感染(排除泌尿道感染)，將取代 colistin 靜脈注射治療，及 ceftazidime/avibactam 用於洗腎和肺炎病人，推估未來五年(2025 年至 2029 年)本品用藥病人天約為第一年 6,597 病人天至第五年 50,464 病人天，本品年度藥費約第一年 1,290 萬元至第五年 9,871 萬元，藥費財務影響約為第一年節省 309 萬元至第五年節省 2,986 萬元，總額財務影響約為第一年節省 1,024 萬元至第五年節省 8,107 萬元。
2. 本報告經諮詢臨床專家及搜尋相關文獻，認為建議者對於本品可取代 ceftazidime/avibactam 用於肺炎病人之設定具有不確定性，參考所詢專家建議及文獻搜尋結果，改以設定本品納入健保給付後僅會取代 colistin，和 ceftazidime/avibactam 用於接受腎臟替代療法的病人，再經調整 UTI 病人扣除比例、取代藥品之平均每日耗量、ICU 每日病床費加計比例、每病人天之洗腎費用以及調整部分計算過程有誤之參數後，估計本品納入給付後未來五年(2025 年至 2029 年)本品用藥病人天約為第一年 10,337 病人天至第五年 76,379 病人天，本品年度藥費約第一年 2,022 萬元至第五年 1 億 4,940 萬元，藥費財務影響約為第一年增加 713 萬元至第五年增加 5,370 萬元，總額財務影響約為第一年節省 26 萬元至第五年增加 26 萬元。
3. 考量現有文獻對於肺炎病人使用 ceftazidime/avibactam 是否為治療失敗高危險群的研究結果不一致、肺炎病人是否轉用本品可能取決於臨床醫師的處方習慣與經驗，本報告另以本品納入給付後會使「半數 ceftazidime/avibactam 肺炎病人」轉用本品進行情境分析，預估未來五年(2025 年至 2029 年)本品用藥病人天約第一年 11,439 病人天至第五年 85,966 病人天，本品年度藥費約第一年 2,237 萬元至第五年 1 億 6,815 萬元，藥費財務影響約為第一年節省 85 萬元至第五年節省 1,578 萬元，總額財務影響約為第一年節省 810 萬元至第五年節省 6,801 萬元。

參考資料

1. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>. Accessed May 2, 2024.
2. 台灣肺炎診治指引. <https://pneumonia.idtaiwanguideline.org/>. Published 2018. Accessed May 8, 2024.
3. 抗 生 素 管 理 手 冊 . https://www.cdc.gov.tw/InfectionReport/Info/SVtdjRgESOT_EwbAhjIJ4g?infoId=DaGYESBr5VCpEQlSmvEkog. Published 2015. Accessed May 8, 2024.
4. 台 灣 抗 生 素 使 用 量 監 視 年 報 (110 年). https://www.cdc.gov.tw/File/Get?q=t9WnCInvvVMS9kUboNEwG3s1kLw8xEhTE26idJRS56h9FQ2ut-6GESAgxMMrBnKxI8Sij538OOJuhkpvN3Kje4-Q8ONV1TBkOMczymTQJiQUrFI6k_yKQuIWqWIqtdwnZJ7R7IwoNRGazMvegXew. Accessed May 15, 2024.
5. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(4): 521-547.
6. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis* 2023.
7. Pogue JM, Jones RN, Bradley JS, et al. Polymyxin Susceptibility Testing and Interpretive Breakpoints: Recommendations from the United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (USCAST). *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(2).
8. FDA Rationale for Polymyxin Breakpoints for Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/fda-rationale-polymyxin-breakpoints-enterobacterales-pseudomonas-aeruginosa-and-acinetobacter-spp>. Accessed May 16, 2024.
9. Sy CL, Chen PY, Cheng CW, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect* 2022; 55(3): 359-386.
10. Kolman KB. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care* 2019; 46(2): 191-202.

11. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 2019; 39(1): 10-39.
12. 寶比黴素凍晶注射劑 [仿單電子檔]. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC061557%E8%99%9F. Accessed May 6, 2024.
13. ATC/DDD Index 2024. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed May 6, 2024.
14. 西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed May 6, 2024.
15. 藥品給付規定通則 (113/04/22 更新). <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Accessed May 6, 2024.
16. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>. Accessed May 21, 2024.
17. Hu G, Liu W, Wang M. Polymyxin B, Cefoperazone Sodium-Sulbactam Sodium, and Tigecycline against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022; 2022: 1968020.
18. And Alternative Medicine EC. Retracted: Polymyxin B, Cefoperazone Sodium-Sulbactam Sodium, and Tigecycline against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2023; 2023: 9821412.
19. Liu S, Wu Y, Qi S, et al. Polymyxin B therapy based on therapeutic drug monitoring in carbapenem-resistant organisms sepsis: the PMB-CROS randomized clinical trial. *Crit Care* 2023; 27(1): 232
20. 2020 台灣急性腎損傷處置共識. <https://www.tsn.org.tw/guide.html>. Accessed May 20, 2024.
21. Falagas ME, Kyriakidou M, Voulgaris GL, Vokos F, Politi S, Kechagias KS. Clinical use of intravenous polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: An evaluation of the current evidence. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 24: 342-359.

22. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49(2): 233-238.
23. Soriano A, Carmeli Y, Omrani AS, Moore LSP, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther* 2021; 10(4): 1989-2034.
24. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1): 772.
25. Bandali A, Deering C, Bias T, Ganther E. 2410. Clinical Outcomes Associated With Various Treatment Options for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(Suppl 1): S720-721.
26. Borjan J, Shelburne SA, Shelburne SA, Bhatti MM, Aitken SL, Aitken SL. 2246. Improved Outcomes for Cancer Patients Treated With Ceftazidime–Avibactam vs. Polymyxin-Containing Regimens for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(Suppl 2): S768.
27. Caston JJ, Lacort-Peralta I, Martin-Davila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017; 59: 118-123.
28. John J, Nelson B, Macesic N. 2262. Ceftazidime–Avibactam vs. Polymyxin B in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(Suppl 2): S774.
29. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(3): 775-783.
30. Pillinger KE, Patel S, Stilwell A, et al. Factors Associated with Mortality in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia: Focus on Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(Suppl 1): S285.
31. Shen L, Lian C, Zhu B, et al. Bloodstream Infections due to Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: A Single-Center Retrospective Study on Risk Factors and Therapy Options. *Microb Drug Resist* 2021; 27(2): 227-233.
32. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella*

- pneumoniae Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(8).
33. Sun J, Clancy CJ, Shields RK, Nguyen MH. 2667. Does Ceftazidime–Avibactam (CAZ-AVI) Improve Short- and Long-Term Outcomes Among Solid-Organ Transplant (SOT) Recipients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections? *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(Suppl 2): S934-935.
 34. Tsolaki V, Mantzaris K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(3).
 35. 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*. *Clin Infect Dis* 2019; 68(3): 355-364.
 36. Wang JL, Xiang BX, Song XL, Que RM, Zuo XC, Xie YL. Prevalence of polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors in critically ill adult patients: A meta-analysis. *World J Clin Cases* 2022; 10(31): 11466-11485.
 37. Oliota AF, Penteadó ST, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Sanches AC. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 94(1): 41-49.
 38. Sisay M, Hagos B, Edessa D, Tadiwos Y, Mekuria AN. Polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors: a systematic review and meta-analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105328.
 39. Simon V, Viswam A, Alexander PS, James E, Sudhindran S. Colistin versus polymyxin B: A pragmatic assessment of renal and neurological adverse effects and effectiveness in multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Indian J Pharmacol* 2023; 55(4): 229-236.
 40. Garcia RCL, Rodrigues RD, Garcia ECL, Rigatto MH. Comparison between Colistin and Polymyxin B in the Treatment of Bloodstream Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12(8).
 41. Hasan MJ, Sumi CD, Huq SMR, Anam AM, Rabbani R. Aerosolized Plus Intravenous Polymyxin B Versus Colistin in the Treatment of Pandrug-Resistant *Klebsiella* Pneumonia-mediated Ventilator-Associated Pneumonia: A Retrospective Cohort Study in Bangladesh. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2023; 9(2): 106-115.

42. Wang J, Shah BK, Zhao J, Xiong J, Wang C, Xie S. Comparative study of polymyxin B and colistin sulfate in the treatment of severe comorbid patients infected with CR-GNB. *BMC Infect Dis* 2023; 23(1): 351.
43. Quintanilha JCF, Duarte NDC, Lloret GR, et al. Colistin and polymyxin B for treatment of nosocomial infections in intensive care unit patients: pharmacoeconomic analysis. *Int J Clin Pharm* 2019; 41(1): 74-80.
44. Nation RL, Rigatto MHP, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin Acute Kidney Injury: Dosing and Other Strategies to Reduce Toxicity. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8(1).
45. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(3).
46. Pogue JM, Ortwine JK, Kaye KS. Are there any ways around the exposure-limiting nephrotoxicity of the polymyxins? *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48(6): 622-626.
47. Pike M, Saltiel E. Colistin- and polymyxin-induced nephrotoxicity: focus on literature utilizing the RIFLE classification scheme of acute kidney injury. *J Pharm Pract* 2014; 27(6): 554-561.
48. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17(1): 15.
49. Crass RL, Rutter WC, Burgess DR, Martin CA, Burgess DS. Nephrotoxicity in Patients with or without Cystic Fibrosis Treated with Polymyxin B Compared to Colistin. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(4).
50. Bahlis LF, Diogo LP, Lemons D, Klaus D. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at a Tertiary Care Medical Center. *J Bras Nefrol* 2015; 37(4): 446-450.
51. Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(5): 1552-1557.
52. Phe K, Lee Y, McDanel PM, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(5): 2740-2746.
53. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(4): 349-352.

54. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2013; 57(9): 1300-1303.
55. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(5).
56. 台灣抗生素抗藥性監視年報(2022 年). Accessed May 29, 2024.
57. Ahmed Maizbha U, Velkov T, Lin Y-W, et al. Potential Toxicity of Polymyxins in Human Lung Epithelial Cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; 61(6): 10.1128/aac.02690-02616.
58. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(10): 2862-2869.
59. Sy SKB, Zhuang L, Sy S, Derendorf H. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ceftazidime–Avibactam Combination: A Model-Informed Strategy for its Clinical Development. *Clinical Pharmacokinetics* 2019; 58(5): 545-564.
60. Castón JJ, Gallo M, García M, et al. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: factors associated with clinical efficacy in a single-center cohort. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(3): 106075.
61. Gatti M, Fornaro G, Viale P, Pea F, Giannella M. Clinical efficacy of renal dosing adjustments of ceftazidime-avibactam in patients affected by carbapenem-resistant Gram-negative infections: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89(2): 617-629.
62. 藥品使用量分析. 衛生福利部中央健康保險署. Accessed May 29, 2024.
63. 台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (THAS 系統) 2022 年第 4 季監視報告. 衛生福利部疾病管制署. <https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/4G8HuDdUN1k4xaBJhbPzKQ>. Accessed May 29, 2024.
64. Feng J-Y, Peng C-K, Sheu C-C, et al. Efficacy of adjunctive nebulized colistin in critically ill patients with nosocomial carbapenem-resistant Gram-negative bacterial pneumonia: a multi-centre observational study. *Clinical*

- Microbiology and Infection* 2021; 27(10): 1465-1473.
65. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, et al. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(12): ofz522.
 66. Chen J, Liang Q, Chen X, et al. Ceftazidime/Avibactam versus Polymyxin B in the Challenge of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Infect Drug Resist* 2022; 15: 655-667.
 67. Soriano A, Montravers P, Bassetti M, et al. The Use and Effectiveness of Ceftazidime-Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study. *Infect Dis Ther* 2023; 12(3): 891-917.
 68. Cheng C-Y, Sheng W-H, Wang J-T, Chen Y-C, Chang S-C. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 35(3): 297-300.

附錄

附錄一、本次提案藥品 Bobimixyn[®]與目前健保已收載藥品(參考品:Colimycin[®]、Zavicefta[®]、Tygacil[®]、Menocik[®])之健保給付規定(113.04.22 更新)

10.8.6 Colistin 可用於靜脈注射劑(97/9/1、98/9/1、99/2/1) 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。
10.3.6.Ceftazidime/avibactam sodium(如 Zavicefta): (109/6/1、113/4/1) - 限使用於病人有下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，確認有 carbapenem 抗藥性革蘭氏陰性菌感染之可能或明確證據而需使用者；申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料：(109/6/1、113/4/1) - 複雜性腹腔內感染 - 複雜性泌尿道感染 - 院內感染型肺炎 - 其他臨床感染症懷疑為對 carbapenem 具抗藥性之感染。(113/4/1) - 在經感染症專科醫師會診確認使用者，以經驗療法使用後細菌培養結果，若非對 carbapenem 具抗藥性，則限定使用 7 天。(113/4/1) - 使用不得超過 14 天，如因臨床需要而確有延長治療之必要，需經感染科醫師再照會評估認可，且照會紀錄應留存病歷備查。(113/4/1)
10.8.5.Tigecycline (如 Tygacil)：(95/12/1、100/7/1) - 限下列條件之一使用： - 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(sensitivity)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。 - 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。(100/7/1) - 申報費用時需檢附會診紀錄或相關之病歷資料。
10.8.9.Minocycline 注射劑：(112/4/1) 限經感染症專科醫師會診，且同時符合下列條件: - 對 Carbapenem 具抗藥性之 Acinetobacter baumannii 感染。 - 無其他藥物可供選用或對其他抗微生物製劑過敏。

附錄二、USCAST/CLSI 對於 polymyxin B 感受性試驗的最小抑菌濃度指標 (MIC breakpoint)

	MIC breakpoint (mg/L)				
	USCAST*		CLSI		
	Susceptible	Resistant	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Enterobacterales</i> 、 <i>P. aeruginosa</i> 、 <i>Acinetobacter spp.</i>	≤2	≥4	-	≤2	≥4
USCAST=United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 。 CLSI= Clinical & Laboratory Standards Institute 。 <i>P. aeruginosa</i> = <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 。 MIC=minimum inhibitory concentration 。 Susceptible=具感受性 。 Intermediate=中間性 。 Resistant=具抗藥性 。 * USCAST 的 MIC breakpoint 不適用於評估是否使用 polymyxin B 治療呼吸道感染或下泌尿道感染 。					

附錄三、2021 年歐洲 ESCMID、2023 年美國 IDSA 以及 2022 年台灣 GREAT working group 指引：治療 CRE、CRAB、CRPA、AmpC β -lactamase-producing *Enterobacterales*、ESBL-producing *Enterobacterales* 以及 *Stenotrophomonas maltophilia* 引起之感染，但輕微感染、泌尿道感染除外之抗生素選擇

Carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> (CRE) 治療建議	
2021 年 ESCMID 指引 [¶]	
由 CRE 引起之嚴重感染 [¶]	- 建議使用 meropenem/vaborbactam，如果體外試驗具抗菌活性（有條件建議、證據確定性：中） - 建議使用 ceftazidime/avibactam，如果體外試驗具抗菌活性（有條件建議、證據確定性：低）
由帶有 metallo- β -lactamases 之 CRE 所引起之嚴重感染 [¶] 及/或對所有其他的抗生素，包括 ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam 具抗藥性	- 建議使用 cefiderocol（有條件建議、證據確定性：低） - 建議合併 <u>ceftazidime/avibactam</u> 和 <u>aztreonam</u>（有條件建議、證據確定性：中）
且由 CRE 引起之嚴重感染 [¶] 且體外試驗只對 polymyxins、aminoglycosides、tigecyclines 或 fosfomycin 具感受性	建議合併一種以上體外試驗具抗菌活性之抗生素治療，但目前無法提供建議或不建議合併使用的抗生素組合（有條件建議、證據確定性：中）
由 CRE 引起之感染	- 若對 ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam 或 cefiderocol 具感受性，不建議合併抗生素治療（建議程度：強、證據確定性：低） - 不建議將 carbapenem 類抗生素作為合併治療之一部分（有條件不建議、證據確定性：低） - 若 meropenem 最小抑菌濃度（MIC）≤ 8 mg/L，在未使用新的 BLBLI（如 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam）狀態下，建議將高劑量與延長 meropenem 輸注時間做為合併治療的一部分（有條件建議、證據確定性：低）
由 CRE 引起之 BSI、HAP/VAP	不建議使用 tigecycline，但若需要使用 tigecycline 的情況下，在肺炎病人可以採取高劑量 tigecycline（有條件不建議、證據確定性：低）

2023 年 IDSA 指引	
由 CRE 引起之感染，泌尿道感染除外，且 carbapenemase 基因檢測結果未知或呈現陰性	• 建議使用 meropenem/vaborbactam 、 ceftazidime/avibactam 、 imipenem/cilastatin/relebactam
由 CRE 引起之感染，泌尿道感染除外，且 CRE 攜帶 KPC (<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase)	• 建議使用 meropenem/vaborbactam 、 ceftazidime/avibactam 、 imipenem/cilastatin/relebactam
由 CRE 引起之感染，泌尿道感染除外，且 CRE 攜帶 NDM (New Delhi Metallo- β -lactamase)	• 建議使用 <u>ceftazidime/avibactam</u> , <u>aztreonam</u> 、cefiderocol
由 CRE 引起之感染，泌尿道感染除外，且 CRE 攜帶 oxacillinase-48-like carbapenemase	• 建議使用 ceftazidime/avibactam、cefiderocol
由 CRE 引起之感染	- 當對 β-lactam 類抗生素不具感受性或無法耐受時，tigecycline、eravacycline 可作為替代選項。 - 由於具有損傷腎臟可能的特性 (nephrotoxicity)，不建議 polymyxin B 和 colistin 用於治療 CRE 引起之感染；但 colistin 可做為治療由 CRE 引起之非複雜性膀胱炎的替代選項。 - CRE 不建議採合併抗生素治療，如：β-lactams 與 aminoglycosides、fluoroquinolones、tetracyclines 或 polymyxins 合併。
2022 年台灣 GREAT working group 指引 [¥]	
由 CRE [§] 引起之 BSI	- ceftazidime/avibactam (建議程度：弱、證據確定性：非常低) - meropenem/vaborbactam (建議程度：弱、證據確定性：低) - imipenem/cilastatin/relebactam (建議程度：弱、證據確定性：低) - polymyxins 再加上其他抗生素合併治療[*]：<u>colistin, tigecycline</u> 或 <u>colistin, meropenem</u> (建議程度：弱、證據確定性：非常低)
由 CRE [§] 引起之複雜性腹腔內感染	<u>ceftazidime/avibactam, metronidazole</u> (建議程度：弱、證據確定性：非常低) - imipenem/cilastatin/relebactam (建議程度：弱、證據確定性：低) - tigecycline (建議程度：弱、證據確定性：非常低) - eravacycline (建議程度：弱、證據確定性：非常低)

	polymyxins 加上其他抗生素合併治療[*]：<u>colistin, tigecycline</u> 或 <u>colistin, meropenem</u>（建議程度：弱、證據確定性：非常低）
AmpC β -lactamase-producing <i>Enterobacterales</i> 、ESBL-producing <i>Enterobacterales</i> 治療建議	
2023 年 IDSA 指引	
由攜帶 AmpC β -lactamase 之 <i>Enterobacterales</i> 引起之感染	- 建議使用 cefepime - 不建議使用 piperacillin/tazobactam、ceftolozane/tazobactam；有關 ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam、imipenem/cilastatin/relebactam、cefiderocol 則建議優先保留至產生 carbapenem 阻抗之後使用。
由攜帶 AmpC β -lactamase 之 <i>Enterobacterales</i> 引起之侵襲性感染	- 建議使用 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX)、fluoroquinolones - 不建議使用 cefotaxime、ceftazidime
由攜帶 ESBL 之 <i>Enterobacterales</i> 引起之感染，泌尿道感染除外	- 建議使用 meropenem、imipenem/cilastatin、ertapenem；達到適當臨床反應後，可以根據感受性試驗結果轉為口服 trimethoprim/sulfamethoxazole、ciprofloxacin、levofloxacin。 - 不建議使用 ceftazidime、cefotetan、ceftolozane/tazobactam；有關 ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam、imipenem/cilastatin/relebactam、cefiderocol 則建議優先保留至產生 carbapenem 阻抗之後使用。
Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB) 治療建議	
2021 年 ESCMID 指引 [‡]	
由 CRAB 引起之 HAP/VAP 且對 sulbactam 具感受性	建議使用 ampicillin/sulbactam（有條件建議、證據確定性：低）
對 sulbactam 有抗藥性之 CRAB	建議使用 polymyxins 或高劑量 tigecycline，如果體外試驗具抗菌活性
由 CRAB 引起之感染	- 若 meropenem 最小抑菌濃度 (MIC) ≤ 8 mg/L，建議採含 carbapenem 的合併抗生素治療，其中 carbapenem 採取高劑量與延長輸注時間之方式（建議程度：GPS、證據確定性：專家意見） - 不建議使用 cefiderocol（有條件不建議、證據確定性：低），亦不建議使用 <u>polymyxin, meropenem</u>

	合併治療（建議程度：強、證據確定性：高）或 <u>polymyxin, rifampin</u> 合併治療（建議程度：強、證據確定性：中）
由 CRAB 引起之嚴重 [¶] 、且為高風險 [‡] 者	建議合併兩種抗生素治療，可合併使用的抗生素包括 polymyxins、aminoglycosides、tigecycline、sulbactam，如果體外試驗具抗菌活性（有條件建議、證據確定性：非常低）
2023 年 IDSA 指引	
由 CRAB 引起之感染	- 一般來說，建議使用高劑量 ampicillin/sulbactam 再加上至少一種其他類抗生素合併治療，無論是否對 ampicillin/sulbactam 具感受性；合併抗生素的選擇如：polymyxin B、高劑量 minocycline、高劑量 tigecycline 或 cefiderocol（cefiderocol 限用於治療 CRAB 後再復發或對其它抗生素具有抗性或不耐受）。 - 不建議使用高劑量及延長 meropenem 或 imipenem/cilastatin 輸注時間、rifabutin
由 CRAB 引起之呼吸道感染	不建議使用吸入型（nebulized）抗生素
2022 年台灣 GREAT working group 指引 [¥]	
由 CRAB [§] 引起之肺炎	- 建議使用 <u>colistin ± carbapenems</u>（imipenem/cilastatin 或 meropenem），並且合併吸入型 colistin 作為治療（建議程度：弱、證據確定性：低） - 替代治療可使用 sulbactam、<u>colistin, tigecycline, sulbactam</u>（建議程度：弱、證據確定性：非常低） - 不建議單獨使用 tigecycline 做為治療（建議程度：強、證據確定性：低）
由 CRAB [§] 引起之 BSI	- 建議使用 <u>colistin, carbapenems</u>（imipenem/cilastatin 或 meropenem）（建議程度：弱、證據確定性：低） - 替代治療可使用 <u>colistin, tigecycline</u> 或 <u>colistin, sulbactam</u>（建議程度：弱、證據確定性：非常低）
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> （CRPA）治療建議	
2021 年 ESCMID 指引 [¥]	
由 DTR [†] -CRPA 引起之嚴重感染 [¶]	建議使用 ceftolozane/tazobactam，如果體外試驗具抗菌活性（有條件建議、證據確定性：非常低）

使用 polymyxins、aminoglycosides、或 fosfomycin 治療由 CRPA 引起之嚴重感染 [¶]	建議合併兩種體外試驗具抗菌活性之抗生素治療，但目前無法提供建議或不建議合併使用的抗生素組合（有條件建議、證據確定性：非常低）
2023 年 IDSA 指引	
由 DTR-PA*引起之感染，泌尿道感染除外	建議使用 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam、cefiderocol。
由 DTR-PA*引起之感染	若確認對 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam、cefiderocol 具感受性，不建議採用合併抗生素治療
由 DTR-PA*引起之呼吸道感染	不建議使用吸入型（nebulized）抗生素
由 DTR-PA* 引起之感染且 DTR-PA*攜帶 Metallo- β -lactamase	建議使用 cefiderocol
2022 年台灣 GREAT working group 指引 [¥]	
由 CRPA [§] 引起之臨床症狀且對其他抗生素具感受性	建議使用 piperacillin、piperacillin/tazobactam、ceftazidime、cefepime、cefpirome、ciprofloxacin、levofloxacin、amikacin（建議程度：弱、證據確定性：非常低）
由 DTR-PA [§] 引起之臨床症狀	建議使用 colistin 單一治療或再加上至少一種其他類抗生素合併治療、ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam（建議程度：弱、證據確定性：低）
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Enterobacterales</i> (3GCephRE) 治療建議	
2021 年 ESCMID 指引 [¥]	
BSI 且由 3GCephRE 引起之嚴重感染 [¶]	建議使用 imipenem、meropenem（建議程度：強、證據確定性：中）
由 3GCephRE 引起之 BSI，但無敗血性休克	建議使用 ertapenem（有條件建議、證據確定性：中）
由 3GCephRE 引起之感染	當接受 carbapenems 類抗生素治療且症狀改善及穩定後，可依據感受性試驗結果進行降階治療，改用舊的 BLBLI（如 amoxicillin/clavulanate、piperacillin/tazobactam）、

	quinolones、co-trimoxazole、或其他類抗生素 不建議使用 tigecycline (建議程度：強、證據確定性：非常低)、新的 BLBLI (如 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam) (建議程度：GPS、證據確定性：專家意見)、cefoxitin、cefmetazole、flomoxef、cefepime (有條件不建議、證據確定性：非常低)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 治療建議	
2023 年 IDSA 指引	
由 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 引起之感染	- 建議合併兩種抗生素治療，可合併使用的抗生素包括 TMP-SMX、高劑量 minocycline、tigecycline、cefiderocol 或 levofloxacin；或使用合併 <u>ceftazidime/avibactam</u>、<u>aztreonam</u>，當症狀未穩定改善或對其他藥物不耐受或不具活性時 - 不建議使用 ceftazidime、polymyxins
BSI=bloodstream infection。HAP=hospital-acquired pneumonia。VAP=ventilator-associated pneumonia。BLBLI=b-lactamase/b-lactamase inhibitors。MIC=minimum inhibitory concentration。DTR=difficult to resistance。 ¶ ESCMID 指引中的嚴重感染係指敗血症或敗血性休克。敗血症採用 sepsis-3 定義為，因宿主對感染的反應失調，導致危及生命的器官功能失常；敗血性休克亦採用 sepsis-3 定義為，因嚴重的循環、細胞代謝異常，導致死亡率顯著上升。 ‡ ESCMID 指引中的低風險和高風險感染之定義是根據 INCREMENT 分數，將源自泌尿道或膽道的感染，包括血流感染定義為低死亡風險的感染，其他感染則為高死亡風險的感染。 † ESCMID 指引中的 DTR，difficult to treat resistance 困難治療的抗藥性，定義為綠膿桿菌對所有的 β-內酰胺類 (beta-lactams)，包括碳青黴烯 (carbapenems)、β-內酰胺酶抑制組合 (b-lactamase inhibitor) 及氟喹諾酮類 (fluoroquinolone) 均產生抗藥性。 ¥ ESCMID 指引中，證據確定性 (certainty) 是採用 GRADE 證據等級系統。接著，專家小組將證據轉譯為建議並給予建議強度，並對建議進行討論直至達成共識，最後經全體專家小組認可及批准。台灣 GREAT working group 指引也是採用 GRADE 證據等級系統評估證據確定性，建議程度高表示建議的預期效果超過可能產生的不良影響，並且是獲大多數人同意的建議；建議程度低表示不良影響可能超過預期效果。 * IDSA 指引中的 DTR，difficult to treat resistance，定義為綠膿桿菌對 piperacillin/tazobactam、ceftazidime、cefepime、aztreonam、meropenem、imipenem/cilastatin、ciprofloxacin、levofloxacin 均不具感受性。 § 台灣 GREAT working group 指引中的 CRAB，定義為鮑氏不動桿菌對任何 carbapenem 類抗生素均不具感受性，包括廣泛抗藥性鮑氏不動桿菌 (extensively drug-resistant <i>A. baumannii</i>, XDR-AB) 對 carbapenem 類抗生素以及其他 ≤2 種類抗生素不具感受性、以及全抗藥性鮑氏不動桿菌 (pan-drug-resistant <i>A. baumannii</i>, PDR-AB) 對所有抗生素均不具感受性。CRPA 定義為綠膿桿菌對任何 carbapenem 類抗生素均不具感受性；DTR-PA	

定義為綠膿桿菌對 piperacillin/tazobactam、ceftazidime、cefepime、aztreonam、meropenem、imipenem/cilastatin、ciprofloxacin、levofloxacin 均不具感受性。CRE 定義為腸道菌對 doripenem、imipenem、meropenem 不具感受性。

※ 根據感受性試驗結果選擇合適的抗生素合併治療

附錄四、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 5 月 13 日)		
#1	Search: polymyxin B	7,275
#2	Search: (resistance) OR (resistant)	1,486,014
#3	Search: gram negative	134,387
#4	Search: (enterobacteriaceae) OR (enterobacterales)	456,773
#5	Search: Acinetobacter baumannii	14,184
#6	Search: Pseudomonas aeruginosa	83,873
#7	Search: Stenotrophomonas maltophilia	3,552
#8	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#3) Filters: Randomized Controlled Trial	5
#9	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#3) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	10
#10	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#4) Filters: Randomized Controlled Trial	0
#11	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#4) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	4
#12	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#5) Filters: Randomized Controlled Trial	0
#13	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#5) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	7
#14	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#6) Filters: Randomized Controlled Trial	2
#15	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#6) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	5
#16	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#7) Filters: Randomized Controlled Trial	0
#17	Search: ((#1) AND (#2)) AND (#7) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	0
Embase (搜尋日期：2024 年 5 月 13 日)		
#1	'polymyxin b'/exp OR 'polymyxin b'	16,707
#2	'drug resistance'/exp OR 'drug resistance' OR 'antibiotic resistance'/exp OR 'antibiotic resistance'	561,208
#3	'gram negative bacterium'/exp OR 'gram negative bacterium'	1,103,224
#4	'enterobacteriaceae'/exp OR enterobacteriaceae	690,972
#5	'acinetobacter baumannii'/exp OR 'acinetobacter baumannii'	27,260

#6	'pseudomonas aeruginosa'/exp OR 'pseudomonas aeruginosa'	147,659
#7	'stenotrophomonas maltophilia'/exp OR 'stenotrophomonas maltophilia'	8,535
#8	#1 AND #2 AND #3 AND 'randomized controlled trial'/de	15
#9	#1 AND #2 AND #3 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	62
#10	#1 AND #2 AND #4 AND 'randomized controlled trial'/de	11
#11	#1 AND #2 AND #4 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	43
#12	#1 AND #2 AND #5 AND 'randomized controlled trial'/de	0
#13	#1 AND #2 AND #5 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	30
#14	#1 AND #2 AND #6 AND 'randomized controlled trial'/de	4
#15	#1 AND #2 AND #6 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	41
#16	#1 AND #2 AND #7 AND 'randomized controlled trial'/de	0
#17	#1 AND #2 AND #7 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	4
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 5 月 16 日)		
#1	(polymyxin B)	474
#2	(resistance) OR (resistant)	100,198
#3	("Gram-negative")	3,729
#4	("Enterobacteriaceae") OR (enterobacterales)	1,260
#5	(" Acinetobacter baumannii")	289
#6	(" Pseudomonas aeruginosa")	2,526
#7	("Stenotrophomonas maltophilia")	70
#8	#1 AND #2 AND #3	31 Trials 14 Reviews
#9	#1 AND #2 AND #4	9 Trials 0 Reviews
#10	#1 AND #2 AND #5	6 Trials 0 Reviews
#11	#1 AND #2 AND #6	7 Trials 15 Reviews
#12	#1 AND #2 AND #7	0

附錄五、經濟評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 5 月 26 日止)		
#1	polymyxin B	7,281
#2	("resistance" OR "resistant") AND "gram negative"	37,670
#3	cost-effectiveness	81,107
#4	#1 and #2 and #3	0
EMBASE (搜尋日期：2024 年 5 月 26 日止)		
#1	polymyxin B	16,736
#2	("resistance" OR "resistant") AND "gram negative"	58,642
#3	cost-effectiveness	222,943
#4	#1 and #2 and #3	4
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 5 月 26 日止)		
	((("polymyxin B") AND (("resistance" OR "resistant") AND "gram negative"))) AND ("cost-effectiveness")	1
INATA (搜尋日期：2024 年 5 月 26 日止)		
	((("polymyxin B") AND (("resistance" OR "resistant") AND "gram negative"))) AND ("cost-effectiveness")	0
CRD (搜尋日期：2024 年 5 月 26 日止)		
	((("polymyxin B") AND (("resistance" OR "resistant") AND "gram negative"))) AND ("cost-effectiveness")	0