

# 瑞必優乾粉注射劑 (RECARBRI0 Powder for solution for infusion)

## 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            | RECARBRI0 Powder for solution for infusion  | 成分 | imipenem/ cilastatin/ relebactam |
| 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          | imipenem/cilastatin/relebactam (0.5g/0.5g/0.25g)；乾粉注射劑  |    |                                  |
| 主管機關許可適應症       | 適用於治療成人病人患有對 RECARBRI0 具感受性的革蘭氏陰性微生物(susceptible Gram-negative microorganisms)引起之下列感染：<br>-院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎(HABP/VABP)<br>-複雜性泌尿道感染(cUTI)，包括腎盂腎炎<br>-複雜性腹內感染(cIAI)   |    |                                  |
| 建議健保給付之適應症內容    | 限下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，證實或高度懷疑 carbapenem 類抗生素不具感受性且需使用者<br>(1)複雜性腹腔內感染<br>(2)複雜性泌尿道感染<br>(3)院內感染型肺炎<br>(4)其他臨床感染症   |    |                                  |
| 建議健保給付條件        | <input type="checkbox"/> 無<br><input checked="" type="checkbox"/> 有，限下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，證實或高度懷疑 carbapenem 類抗生素不具感受性且需使用者<br><u>(1)複雜性腹腔內感染</u><br><u>(2)複雜性泌尿道感染</u><br><u>(3)院內感染型肺炎</u><br><u>(4)其他臨床感染症</u> |    |                                  |
| 建議療程            | 一天四次，每次 1.25g。每次輸注時間為 30 分鐘，持續治療時間為 7 天。  |    |                                  |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥  | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥<br><input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥  |    |                                  |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品<br><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：參考本案藥品抗菌範圍涵蓋 ESBL<sup>a</sup>菌種、CRE 菌種<sup>b</sup>(KPC 菌<sup>c</sup>、PDC 菌<sup>d</sup>)，再根據相關指引、WHO ATC code、我國藥品核准適應症、我國藥品收載現況以及健保給付規定，針對上列菌種感染之 cIAI、cUTI、HABP/VABP，主要參考品為 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、tigecycline 與 colistin 為基礎的治療組合。

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）：

Imipenem/cilastatin/relebactam 主要相對療效證據來源為兩項雙盲、隨機對照第 3 期臨床試驗。其中，RESTORE-IMI-1 試驗為探索性質，不具統計檢定效力；雖然收案族群包含 cIAI、cUTI 及 HABP/VABP 需要住院的病人，但整體人數有限，且兩組共 4 名 cIAI 病人皆未達整體反應。RESTORE-IMI-2 試驗樣本數較大，結果亦顯示 imipenem/cilastatin/relebactam 與 piperacillin/tazobactam 相比在療效方面具有不劣性，但並未針對感染 CRE 菌的病人收案。此外，兩項試驗皆未於台灣收案，需留意外推性。綜合兩項試驗，在治療遭 CRE 菌種感染之 cIAI、cUTI、HABP/VABP 的人數仍然相當有限，為考量本案藥品治療此類病人需留意之處。

| 試驗     | RESTORE-IMI-1 試驗<br>(mMITT N=31)  | RESTORE-IMI-2 試驗<br>(MITT N=531)  |
|--------|---|---|
| 病人條件摘要 | <ul style="list-style-type: none"> <li>18 以上需住院接受靜脈注射抗生素治療的 HABP/VABP、cUTI 或 cIAI 病人。</li> <li>致病菌為對 imipenem 不具感受性，但對 imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL 組) 和合併 colistin, imipenem, cilastatin (colistin, IMI 組) 具感受性之病人。</li> <li>先前曾接受 colistin 治療但缺乏有臨床意義的改善。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>18 歲以上需住院接受靜脈注射抗生素，不需呼吸器之 HABP、需呼吸器之 HABP 或 VABP 的病人。</li> <li>排除預估存活 &lt; 72 小時的病人與隨機分派前 72 小時曾針對 HABP/VABP 以抗生素治療超過 24 小時(除治療失敗者外)。</li> </ul> |

<sup>a</sup> extended spectrum  $\beta$ -lactamase，廣效性乙內醯胺酶。

<sup>b</sup> carbapenem-resistant Enterobacteriaceae，對於 carbapenem 類抗生素出現抗藥性腸道菌。

<sup>c</sup> 可產生 *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 之抗藥性菌種。

<sup>d</sup> *Pseudomonas aeruginosa* cephalosporinase。

|   |   |                         |   |                      |
|---|---|-------------------------|---|----------------------|
| 病人群體<br>特徵摘要  | 年齡中位數為 60 歲、男性有 20 人、有 22 人 APACHE II 分數低於 15 分、4 人為 cIAI、16 人為 cUTI、9 人為 VABP、2 人為 HABP。 |                         | 年齡中位數為 62 歲、男性有約 70%、APACHE II < 15 分約有 52%、約 94%病人未併有菌血症、約 6 成病人有培養出下呼吸道病原菌。 |                      |
| 分組  | mMITT 受試者族群   |                         | MITT 受試者族群  |                      |
|   | IMI/REL 組<br>21 人   | colistin, IMI 組<br>10 人 | IMI/REL 組<br>264 人  | PIP/TAZ 組<br>267 人   |
| 主要指標  | 整體反應率 <sup>†</sup>  |                         | 第 28 天的全因死亡率 <sup>‡</sup>   |                      |
| 校正後<br>差值   | -7.3% (-27.5 to 21.4)   |                         | -5.3% (-11.9 to 1.2)  |                      |
| 次要指標  | 第 28 天達良好臨床反應率(90% CI)  |                         | EFU 時達良好臨床反應*(95% CI)   |                      |
| 校正後<br>差值   | 26.3% (1.3 to 51.5)   |                         | 5.0% (-3.2 to 13.2)   |                      |
| 校正後<br>差值   | 第 28 天的全因死亡率 (95% CI)   |                         | 第 28 天全因死亡率 (95% CI)<br>(mMITT 受試者族群)   |                      |
|   |   |                         | IMI/REL 組<br>n=215  | PIP/TAZ 組<br>n=218   |
| 校正後<br>差值   | -17.3% (-46.4 to 6.7)   |                         | -3.5% (-10.9 to 3.6)  |                      |
| 安全性指<br>標，人數<br>(%)   | IMI/REL 組<br>31 人   | colistin, IMI 組<br>16 人 | IMI/REL 組<br>n= 266   | PIP/TAZ 組<br>n = 269 |
|   | 腎毒性   |                         |   |                      |
|   | 3 人 (10.3)  | 9 人 (56.3)              |   |                      |
|   | 藥物相關不良事件  |                         |   |                      |
|   | 5 (16.1)  | 5 (31.3)                | 31 (11.7)   | 26 (9.7)             |
|   | 死亡  |                         |   |                      |
|   | 2 (6.5)   | 3 (18.8)                | 40 (15.0)   | 57 (21.2)            |
|   | 藥物相關不良事件導致治療中斷  |                         |   |                      |
|   | 0   | 2 (12.5)                | 6 (2.3)   | 4 (1.5)              |
| <sup>†</sup> 根據不同感染症有不同標準：HABP/VABP 為 28 天全因死亡率、cIAI 為第 28 天臨床反應 <sup>e</sup> 、cUTI 為在結束治療後 5 至 9 天時（早期追蹤[early follow-up visit, EFU]）的臨床與微生物反應 <sup>f</sup> 。死亡或資料缺失者視為治療失敗。<br><sup>‡</sup> 不劣性檢定，第 28 天的全因死亡率閾值為雙尾 95% CI 下限 < 10%。<br>*良好臨床反應閾值為雙尾 95% CI 的下限 > -12.5%。<br>註：PIP/TAZ, Piperacillin/tazobactam；CI, confidence interval；mMITT, microbiologically modified intention-to-treat，包括接受至少一次治療劑量以及原發感染部位細菌培養為革蘭氏陰性菌的病原體； |   |                         |   |                      |

<sup>e</sup> 良好的臨床反應，定義為：解決基期病徵與症狀。

<sup>f</sup> 良好的微生物反應，定義為：基期尿路病原體根除。

MITT, 接受至少一次治療劑量以及基期細菌培養結果並非僅有革蘭氏陽性球菌者；APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, 為一急性生理和慢性健康評分工具，共有 12 個評估項目，包括體溫、心搏、平均動脈壓、動脈血氧分壓、吸入氧氣分壓、呼吸速率、血鈉、白血球計數、血小板數目、昏迷指數。前述 12 項評估以進入加護病房後 24 小時內最差的數據為主，進行加權計分，未知數值則以 0 分計算，總分愈高表示病況愈嚴重、死亡率愈高；EFU, early follow-up visit, 在結束治療後 7 至 14 天進行之追蹤訪視。

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：

截至 2023 年 6 月 19 日止，本報告於英國 NICE、澳洲 PBAC、加拿大 CADTH 及蘇格蘭 SMC 等國際醫療組織網站皆查無與本品相關醫療科技評估報告。

六、財務衝擊：

1. 建議者表示本品若納入健保給付，推估未來五年（民國 113 年至民國 117 年）用藥人數約第一年 150 人至第五年 1,260 人，本品年度藥費約第一年 0.24 億元至第五年 2.00 億元，預期本品可能部分取代 ceftazidime/avibactam 及 ceftolozane/tazobactam，財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 1.73 億元。若調整本品市佔率進行敏感度分析，財務影響範圍為第一年 950 萬元，而第五年 1.14 億元至 2.67 億元。
2. 本報告認為建議者提出的財務影響推估，在本品臨床地位、目標族群、市佔率、已給付藥品的每人每次藥費等有較大不確定性，本報告予以調整後，重新推估本品納入健保給付後可能取代的已給付藥品包括：ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline，重新推估未來五年本品用藥人次約第一年 770 人次至第五年 5,100 人次，本品年度藥費約為第一年 1.21 億元至第五年 8.02 億元，合計其他已給付藥品的新情境整體藥費約為第一年 8.01 億元至第五年 19.24 億元，本品尚未納入給付之原情境整體藥費約為第一年 7.01 億元至第五年 13.01 億元，財務影響約為第一年 1.00 億元至第五年 6.23 億元。
3. 本報告另針對藥品市佔率進行敏感度分析，若維持建議者原先設定藥品市佔率，本品用藥人次減少為第一年 150 人次至第五年 2,000 人次，本品年度藥費減少為第一年 0.24 億元至第五年 3.09 億元，財務影響減少為第一年 0.21 億元至第五年 2.65 億元。

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告根據民國 113 年 6 月份健保署藥品專家諮詢會議建議之給付規定，重新計算本品用藥人數為第一年約 600 人至第五年 2,000 人，以本品建議支付價格計算本品年度藥費約第一年 0.80 億元至第五年 2.73 億元；再依健保署最新公告藥品支付價，更新被

取代品之藥費節省（如 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline），推估財務影響為第一年 0.58 億元至第五年 1.98 億元。本報告考量「本品市占率」推估有高度不確定性，故另進行敏感度分析，若將市占率採高推估值，本品未來五年用藥人數增加為第一年 1,100 人至第五年 3,400 人，本品年度藥費為第一年 1.41 億元至第五年 4.68 億元，財務影響為第一年 1.02 億元至第五年 3.40 億元。

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   | 參考品 2   | 參考品 3                           | 參考品 4   |
|---------------|--|---|---|---------------------------------|---|
| 商品名           | Recarbrio®   | Zavicefta®  | Zerbaxa®  | Colimycin® <sup>¶</sup>         | Tygacil® <sup>¶</sup>                                     |
| 主成分/含量        | imipenem/ cilastatin/<br>relebactam (0.5g/ 0.5g/<br>0.25g)   | ceftazidime/ avibactam<br>(2g/ 0.5g)  | ceftolozane/ tazobactam<br>(1g/ 0.5g)   | colistin 200 萬單位<br>(66.8mg)    | tigecycline 50 mg   |
| 劑型/包裝         | 乾粉注射劑/玻璃小瓶裝  | 乾粉注射劑/玻璃小瓶<br>裝   | 乾粉注射劑/玻璃小瓶<br>裝   | 乾粉注射劑/小瓶                        | 凍晶注射劑   |
| WHO/ATC 碼     | J01DH56  | J01DD52   | J01DI54   | J01XB01                         | J01AA12   |
| 主管機關許可<br>適應症 | 適用於治療成人病人患有對 RECARBRIO 具感受性的革蘭氏陰性微生物 (susceptible Gram-negative microorganisms) 引起之下列感染：<br>-院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎 (HABP/VABP) | 用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的革蘭氏陰性微生物所引起的下列感染：<br>1. 複雜性腹腔內感染 (cIAI)<br>2. 複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎<br>3. 院內感染型肺炎 (HAP)，包括呼吸器相關 | 治療 18 歲(含)以上成人，患有對 ceftolozone 與 tazobactam 具感受性的致病菌所引起的以下感染症：<br>1. 複雜性腹腔內感染，需與 metronidazole 併用<br>2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎 | 限用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染。 | 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。 |

|        |   |  |   |  |   |
|--------|---|--|---|--|---|
|        | - 複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎<br>- 複雜性腹內感染(cIAI) | 肺炎(VAP)  | 3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎  |  |   |
| 健保給付條件 | 擬訂中   | <p>1. 限下列條件之一且經感染症專科醫師會診確認需使用者：</p> <p>(1) 複雜性腹腔內感染<br/>(2) 複雜性泌尿道感染<br/>(3) 院內感染型肺炎<br/>(4) 其他臨床感染症</p> <p>2. 申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。</p> | <p>1. 治療 18 歲以上成人，患有對 ceftolozane/tazobactam 有感受性的致病菌引起的以下感染症：</p> <p>(1) 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用。<br/>(2) 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。<br/>(3) 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。</p> <p>2. 需經會診感染科醫師同意後使用。申報費用時，需檢附感染科醫師會診報告。</p> | <p>限經感染症專科醫師會診，確定使用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染。</p> | <p>1. 限下列條件之一使用：</p> <p>(1) 經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對 tigeacycline 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。</p> <p>(2) 其他經感染症專科醫師會診，認定需使用之下列感染症：複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染、社區感染性肺炎。(100/7/1)</p> <p>2. 申報費用時需檢附會</p> |

|                        |   |   |   |  |   |
|------------------------|---|---|---|--|---|
|                        |   |   |   |  | 診紀錄或相關之病歷資料。                              |
| 健保給付價                  | 擬訂中   | 3,219 元   | 1,395 元   | 314 元  | 1,390 元                                   |
| 仿單建議劑量與用法 <sup>†</sup> | 一天四次，每次 1.25g (imipenem 0.5g/cilastatin 0.5g/relebactam 0.25g)。<br>每次輸注時間為 30 分鐘。 | 每 8 小時 1 次，靜脈輸注 2.5 g (ceftazidime 2 g/avibactam 0.5 g)   | 1. cUTI、cIAI: 每 8 小時 1 次，靜脈輸注 1.5(ceftolozane 1 克與 tazobactam 0.5 克)<br>2. HAP: 每 8 小時 1 次，靜脈輸注 3 克 (ceftolozane 2 克與 tazobactam 1 克) | 每天每公斤 2.5 至 5mg，可以分 2 至 4 次肌肉注射也可以分 2 次直接間歇靜脈注射或靜脈點滴輸注注射 | 每 12 小時靜脈輸注 1 次，首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg  |
| 療程                     | 7 天   | 1. cIAI: 5 至 14 天，應與 metronidazole 併用。<br>2. cUTI: 5 至 14 天，包含靜脈輸注 Zavicefta 加上適當口服治療。<br>3. HAP/VAP: 7 至 14 天。 | 7 天   | 仿單未刊載此資訊   | 1. cIAI: 5 至 14 天<br>2. 社區感染性肺炎: 7 至 14 天 |

|                                      |  |                                     |   |                                    |                                    |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|
| 每療程<br>花費<br>(以每日藥費<br>呈現)           | 擬訂中  | 9,657 元                             | 1. HAP : 8,370 元<br>2. cUTI、cIAI : 4,185<br>元 | 6,280 元                            | 27,800 元                           |
| 參考品建議理由 (請打勾"✓")                     |  |                                     |   |                                    |                                    |
| 具直接比較試驗<br>(head-to-head comparison) | -  | -                                   | -   | ✓                                  | -                                  |
| 具間接比較<br>(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:                          | ✓<br>(抗菌範圍涵蓋<br>ESBL 菌種、CRE 菌種<br>及臨床醫師意見) | ✓<br>(抗菌範圍涵蓋<br>ESBL 菌種及臨床醫師<br>意見) | ✓<br>(抗菌範圍涵蓋<br>CRE 菌種及臨床醫師意<br>見)            | ✓<br>(抗菌範圍涵蓋<br>CRE 菌種及臨床醫師意<br>見) | ✓<br>(抗菌範圍涵蓋<br>CRE 菌種及臨床醫師意<br>見) |

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

縮寫：ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; cUTI, complicated urinary tract infection; cIAI, complicated intra-abdominal infections; HAP, hospital Acquired Pneumonia; VAP, ventilator-Associated Pneumonia。

¶藥品已有學名藥上市，此處以原廠藥商品名或選擇其中一項學名藥商品名為代表。

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源                   | 最新給付建議  |
|----------------------|---|
| CADTH/pCODR<br>(加拿大) | 至民國 112 年 5 月 22 日止，查無相關資料。   |
| PBAC (澳洲)            | 至民國 112 年 5 月 22 日止，查無相關資料。   |
| NICE (英國)            | 於民國 112 年 5 月 22 日止，僅查獲 NICE 於民國 109 年 10 月公告之證據總結 (evidence summary) 與證據回顧 (evidence review)，未有相關給付建議。 |

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

## 【瑞必優乾粉注射劑】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 112 年 10 月 08 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

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

感染通常因為腹腔內感染或胃腸道破壞（disruption of gastrointestinal tract）所引起，且為多種微生物感染；而複雜性腹腔內感染定義為感染症延伸至原發臟器以外的無菌區域（如腹腔膜、腸繫膜、腹膜後腔、另一個腹部器官或腹壁），造成腹腔內膿腫（abscess）或繼發性腹膜炎（secondary peritonitis），臨床表徵可能是全身性或局部性的組織炎症（phlegmon）[1, 2]。

腹腔內感染的致病菌，與病人醫療照護的暴露與否有關。社區型腹腔內感染（community-acquired IAI, CA-IAI）致病菌多為混合型腸內菌，主要革蘭氏陰性菌為大腸桿菌（*Escherichia coli*），次為克雷伯氏菌屬（*Klebsiella spp.*）及綠膿桿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）；革蘭氏陽性菌，以咽峽炎鏈球菌（*Streptococcus milleri*）較為常見。醫療照護相關/醫院腹腔內感染（healthcare-associated/hospital-acquired IAI, HA-IAI）的致病菌則有相當大的變化，常見致病菌仍為腸內菌為主，但也可能出現葡萄球菌（*Staphylococci*）；而綠膿桿菌、不動桿菌屬（*Acinetobacter spp.*）及其他腸道菌（*Enterobacteriaceae*）如腸

桿菌屬 (*Enterobacter spp.*) 的發生率有上升的趨勢；而手術後最常見的致病菌為革蘭氏陽性腸球菌屬 (*Enterococcus spp.*)；對於曾經接受廣效抗生素治療的病人，則以非細菌性的致病源，白色念珠菌屬 (*Candida spp.*) 較容易出現[1]。對於 IAI 的治療，首先為控制感染源 (source control)，如引流感染的膿液、清創壞死的組織以及抗生素治療；其次，在經驗性抗生素原則方面，建議使用對革蘭氏陰性腸桿菌科 (*Enterobacteriaceae*)、需氧鏈球菌 (*aerobic streptococci*) 及腸道專性厭氧菌 (*obligate enteric anaerobic*) 有效的抗生素。

然而腹腔內感染面臨主要的抗藥性問題，是出現具現具廣效性乙內醯胺酶 (extended spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL) 的腸桿菌科 (ESBL-E) 或克雷伯氏菌屬細菌，尤其在拉丁美洲、亞洲及部分歐洲這類抗藥性情況盛行逐漸增加。此外，其他多重抗藥性 (MDR) 的革蘭氏陰性菌，則如綠膿桿菌、不動桿菌屬；革蘭氏陽性球菌，如萬克黴素抗藥性球菌屬 (*vancomycin-resistant Enterococcus spp.*) 及 MRSA (*methicillin-resistant S. aureus*)、非白色念珠菌屬 (*non-C. albicans spp.*) 等亦為抗藥性細菌來源[1, 3]。過去十年來，carbapenems 類抗生素 (ertapenem、imipenem、meropenem、doripenem) 是 ESBL 的治療首選，但是為防止 carbapenem 抗藥性的情況發生，因此做為較後線的治療選擇[3]。另外近年來革蘭氏陰性菌，尤其是腸道菌，對於 carbapenem 類抗生素出現抗藥性 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 與日俱增，備受國際間高度關注；而根據美國感染症醫學會 (Infectious Disease Society of America, IDSA) 2022 年的指引中說明，美國常見的 CRE 細菌有肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) carbapenemases (KPCs)、oxacillinases (如 OXO-48 like)、metallo-beta-lactamase 等[4]。

另根據 2021 年發表的一篇全球 IAI 病人臨床途徑指引 (global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections) [3]<sup>a</sup>，針對複雜性腹腔內感染 (cIAI)，經驗性建議使用對厭氧菌、腸球菌、部分 ESBL 及 CRE 有效的 tigecycline 及 eravacycline。另外 ceftolozone/tazobactam 及 ceftazidime/avibactam，建議與 metronidazole 合併使用於 cIAI，其中 ceftolozone/tazobactam 可對抗 ESBL 但對 carbapenemases 無效。而 ceftazidime/avibactam 對 KPC 及 OXO-48 like 有效 (但對 metallo-beta-lactamase 無治療效果)。而台灣微生物學會、感染症醫學會、寄生蟲學會及中華民國免疫學會，於 2022 年共同發表的多重抗藥性感染症治療建議指引中[5]，對於 cIAI 之 CRE 感染，除前述藥品外尚建議以本案藥品 imipenem/cilastatin/relebactam、polymixin、合併 colistin, tigecycline 或合併 colistin, tigecycline 治療。

<sup>a</sup> 由世界急診外科學會 (the World Society of Emergency Surgery, WSES)、全球外科感染學會 (the Global Alliance for Infections in Surgery, GAIS)、歐洲外科感染學會 (the Surgical Infection Society-Europe, SIS-E)、世界外科感染學會 (the World Surgical Infection Society, WSIS) 及美國外科創傷手術協會 (the American Association for the Surgery of Trauma, AAST) 共同編輯完成。

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

泌尿道感染包括膀胱炎(膀胱/下泌尿道感染)、腎盂腎炎(腎臟/上泌尿道感染)。對於泌尿道系統異常(如腎結石、泌尿道阻塞、逼尿肌功能障礙導致排尿不全)、免疫功能低下(如嗜中性白血球減少症、晚期 HIV)、糖尿病控制不佳者，有較高的風險發生複雜性泌尿道感染(cUTI)。典型臨床表現根據感染位置有所不同：膀胱/下泌尿道感染，可能出現排尿困難、頻尿和尿急、恥骨上方疼痛、血尿、發燒、其他全身性症狀(如寒顫、明顯疲勞不適)；腎臟/上泌尿道感染，可能出現發燒、寒顫、腰痛、肋脊角疼痛／壓痛(costovertebral angle pain or tenderness)、噁心、嘔吐，通常也存在膀胱炎的症狀(部分病人有上腹或下腹痛)。而對於尿路阻塞(urinary tract obstruction)的病人如使用尿路儀器、老年人或糖尿病患者，則可能發生菌血症、敗血症、器官衰竭、休克等併發症[6, 7]。

複雜性泌尿道感染相較於非複雜性泌尿道感染，致病菌種類更多且更容易出現具有抗藥性的細菌。常見致病菌有大腸桿菌(*E. coli*)、變形桿菌屬(*Proteus spp.*)、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella spp.*)、假單胞菌屬(*Pseudomonas spp.*)、沙雷氏菌屬(*Serratia spp.*)與腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)，其中，腸道菌最常出現，約佔60%至75%，且以大腸桿菌最為常見，特別是在第一次泌尿道感染[6]。泌尿道感染所面臨的抗藥性問題主要為ESBL，而CRE的盛行率也是逐漸上升[7]。

根據歐洲泌尿科學會(European Association of Urology, EAU)於2023年更新的泌尿學感染(urological infections)治療指引[6]，針對cUTI的抗生素治療原則，需考量疾病嚴重程度及病人的本身特性(如過敏史、共病症等)、當地的抗藥性樣態，再依據分離出的泌尿道致病菌及抗生素感受性測試結果，選擇出最佳的治療路徑。具全身性症狀需要住院的UTI病人，建議以靜脈注射的方式給藥，抗生素的選擇：aminoglycoside(如gentamicin、amikacin)合併或不合併 amoxicillin、廣效型(第二代或第三代)cephalosporin(如cefotaxime、ceftriaxone、cefepime、ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam)、廣效型 penicillin(如piperacillin/tazobactam)合併或不合併 aminoglycoside。

對於cUTI具有全身性症狀的病人，建議選擇對ESBL有效的抗生素，有多重抗藥性的cUTI，針對ESBL-E，ceftolozone/tazobactam顯示具有臨床療效；imipenem/cilastatin/relebactam於第二期臨床試驗中亦顯示與imipenem/cilastatin治療cUTI的療效相當；ceftazidime/avibactam與carbapenem類抗生素療效相當(證據來源為一項系統性文獻回顧，其中cUTI有25%的人為ESBL的腸桿菌感染[ESBL-E])；plazomicin亦顯示療效不劣於meropenem。另參考台灣2022年所發表的治療建議指引[5]，針對cUTI之CRE感染，建議可使用ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam、imipenem/cilastatin/relebactam以及aminoglycoside類抗生素(如gentamicin、amikacin、plazomicin)。

(三) 院內感染型肺炎 (hospital-acquired bacterial pneumonia, HABP[又稱 hospital-acquired pneumonia, HAP])

依據 2018 年台灣肺炎診治指引[8]，肺炎定義為病患（包括兒童、免疫不全宿主）下呼吸道肺部實質等處，受到病原菌（包括細菌、病毒、黴菌、真菌、結核菌等）感染之肺部發炎。常見臨床表徵，急性下呼吸道症狀（有[膿]痰、氣促、喘鳴、胸部不適或胸痛）、全身性症狀（發燒、出汗、寒顫、或其他非特異性症狀如頭痛、肌肉痠痛等）。肺炎的類型，依據感染源進行分類，可分為社區型肺炎（community-acquired pneumonia, CAP）、院內感染型肺炎、呼吸器感染型肺炎（ventilator-associated bacterial pneumonia, VABP，[又稱 ventilator-associated pneumonia, VAP]）。院內感染型肺炎的定義為住院 48 小時以後，或距上次住院結束後 14 天內發生之肺炎。

HAP 常見的致病菌包括金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (包括 MRSA)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 以及其他好氧革蘭氏陰性桿菌 (如大腸桿菌、克雷伯氏肺炎菌、腸桿菌屬 [*Enterobacter spp.*]、不動桿菌屬 [*Acinetobacter spp.*])。而根據 2018 年台灣肺炎診治指引，台灣較常見的致病菌為綠膿桿菌與克雷伯氏菌，且這類細菌對 carbapenem 類抗生素的抗藥性有逐年上升的趨勢。院內感染型肺炎的多重抗藥菌種，各有不同的危險因子，主要多重抗藥菌種有 5 類：MDR 或 carbapenem-resistant *P. aeruginosa*、ESBL 或 carbapenem-non-susceptible 的腸桿菌科細菌、carbapenem-resistant 或 extensively drug resistant (XDR) -鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*)、MRSA、嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)。

HABP 的治療原則，根據 2016 年 IDSA 之指引[9]，須考量臨床嚴重度、當地抗藥性比率以評估多重抗藥性風險的高低(感染多重抗藥性細菌肺炎之危險因子：肺炎併敗血性休克、肺炎併急性呼吸窘迫症、發生肺炎前曾因急性腎衰竭洗腎、之前檢驗有多重抗藥性細菌移生、結構性肺病變、90 天內接受過靜脈滴注型抗生素治療)，進而選擇適當的抗生素治療。經驗性抗生素的選擇，原則上須對金黃色葡萄球菌及綠膿桿菌有治療效果的抗生素，若為多重抗藥性高風險，則選擇兩種抗綠膿桿菌抗生素治療。又參考 2018 年台灣肺炎診治指引，對多重抗藥鮑氏不動桿菌，建議以 colistin 治療，並考慮合併 imipenem/cilastatin、meropenem、或是 ampicillin/sulbactam；carbapenem-resistant 的細菌感染，建議以 colistin 治療，並考慮合併 imipenem/cilastatin 或 meropenem。

然而 HABP 之相關治療指引，如台灣肺炎診治指引、美國 IDSA 之 HAP/VAP 指引、歐洲 HAP/VAP 處置指引[10]，所發表的年份分別為 2018 年、2016 年、2017 年，本案藥品 imipenem/cilastatin/relebactam 取得許可適應症用於 HABP 的時間，台灣為 2022 年、美國為 2019 年、歐洲為 2020 年。故前述相關臨床指引均未提

及本案藥品之於 HABP 的臨床治療地位。

#### (四) 多重抗藥性革蘭氏陰性菌的治療

多重抗藥性革蘭氏陰性菌，以多重抗藥性腸桿菌科 (*Enterobacteriaceae*) 為全球重視的抗藥性問題，且廣效性乙內醯胺酶 (ESBL) 感染的盛行率也逐漸升高。對  $\beta$ -lactam 產生抗藥性的微生物 (產生  $\beta$ -lactamase)，依據 Ambler scheme 分類法，可將之分為 class A、B、C、D 四類，class A、D 是產生廣譜 (broad-spectrum)、抗抑制、超廣譜 (extended-spectrum) 的 beta-lactamase (ESBL) 及 carbapenemases (如 *K. pneumoniae* carbapenemase, KPC); class C 類為 AmpC 型  $\beta$ -lactamase，主要是產生 cephalosporinases (如假單孢菌衍伸之 cephalosporinases)。而 class B 屬於 metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) [11]。然而隨著 ESBL-E 的增加，臨床上對於 carbapenem 類抗生素的使用也隨之增加，因此具有 carbapenemase 的腸桿菌科細菌 (CRE) 也逐漸上升，其中 KPC 為全球最常見的 CRE[12]。

由於臨床上感染症之治療，多以抗生素的抗菌範圍進行選擇，因此針對 cIAI、cUTI 與 HAP 的多重抗藥性、ESBL、CRE 抗生素選擇，另參考 2022 年 IDSA ESBL-E、CRE 及難治性綠膿桿菌 (difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa*, DTR-PA) 之治療指引[4]、2022 年台灣微生物學會、感染症醫學會、寄生蟲學會及中華民國免疫學會共同發表的多重抗藥性感染症治療建議指引[5]及 2019 年熱病[13]。彙整於表三。

表三、各指引 ESBL、Amp C、CRE、DTR 感染之抗生素選擇建議整理

| 抗藥菌種          | 抗生素   |
|---------------|---|
| ESBL[4, 13]   | aminoglycosides ( amikacin 、 gentamicin 、 plazomicin 、 Tobramycin ) 、 ciprofloxacin 、 ertapenem 、 fosfomicin 、 imipenem/cilastatin 、 levofloxacin 、 meropenem 、 nitrofurantoin 、 trimethoprim/sulfamethoxazole 、 ceftazidime/avibactam 、 meropenem/vaborbactam 、 ceftolozane/tazobactam             |
| Amp C-E[4]    | aminoglycosides ( amikacin 、 gentamicin 、 plazomicin 、 Tobramycin ) 、 cefepime 、 ciprofloxacin 、 ertapenem 、 imipenem/cilastatin 、 levofloxacin 、 meropenem 、 trimethoprim/sulfamethoxazole   |
| CRE[4, 5, 13] | ceftazidime/avibactam 、 meropenem/vaborbactam 、 imipenem/cilastatin 、 <b>imipenem/cilastatin/relebactam</b> 、 aminoglycosides ( amikacin 、 gentamicin 、 plazomicin 、 tobramycin ) 、 tigecycline 、 eravacycline 、 polymyxin based 、 <u>colistin,tigecycline</u> 、 cefiderocol 、 colistin 、 meropenem |
| DTR-PA[4, 5]  | Colistin 單一治療或合併治療、aminoglycosides ( amikacin 、   |

|   |   |
|---|---|
|   | gentamicin、plazomicin、tobramycin)、ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、 <b>imipenem/cilastatin/relebactam</b> 、cefiderocol。 |
| 縮寫：ESBL, extended-spectrum $\beta$ -lactamase；AmpC-E, AmpC $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales；DTR-P. aeruginosa, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> with difficult-to-treat resistance；CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales |   |

### (五) 臨床專家建議

本報告根據台灣 2022 年發表的多重抗藥性感染症治療建議指引以及前述國際相關治療指引，諮詢臨床專家關於目前我國對於任何情境下難治性綠膿桿菌感染、CRE 感染之 cIAI 與 cUTI 的抗生素選擇。臨床專家說明， $\beta$ -lactamase 的抑制劑，有新舊、廣窄之分，如 tazobactam 屬較舊之  $\beta$ -lactamase 的抑制劑，主要針對 class A 類；avibactam 與 relebactam 為較新的  $\beta$ -lactamase 的抑制劑，且作用較強範圍較廣，對 class A、C 類有效，而 avibactam 又對部分 D 類有效。再者，具有抗菌性之抗生素本身亦有窄廣譜之分，因此以 ceftolozane/tazobactam 的組合來說，較為窄譜、因此傾向用於細菌培養結果確定後使用；而 ceftazidime 為抗革蘭氏陰性菌，又對綠膿桿菌有較強的感受性，對革蘭氏陰性菌則部份有效；imipenem 則為較廣譜之抗生素，對革蘭氏陽性、陰性菌均有效。因此若以臨床考量 imipenem/cilastatin/relebactam 屬於較廣譜的抗生素，可能作為多重抗藥性的經驗性治療的優先選擇；當細菌培養確定後則會選擇窄譜的抗生素治療。而 colistin 為基礎的治療組合，因其腎毒性問題，因此臨床上不偏好使用；另外 tigecycline 的副作用大，臨床上亦不偏好，兩者均屬於後線抗生素，且主要是用於鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 的治療。

## 二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品瑞必優乾粉注射劑 (RECARBRIO®) 為一複方，主成分為 imipenem/cilastatin/relebactam(0.5g/0.5g/0.25g)，imipenem 為抗  $\beta$ -lactam 抗生素；cilastatin 為 dehydropeptidase 的抑制劑，為阻斷 imipenem 的腎臟代謝；relebactam 為 Ambler class A 及 C 類  $\beta$ -lactamase 的抑制劑(class A 類包括 ESBL、KPC；class C 類，如綠膿桿菌衍伸 cephalosporinase [PDC、AmpC])，以保護 imipenem 不受  $\beta$ -lactamase [如 Sulphydryl Variable (SHV)、Temoneira (TEM)、Cefotaximase-Munich (CTX-M)、Enterobacter cloacae P99 (P99) 及前述 KPC、PDC 與 AmpC] 的降解；cilastatin 及 relebactam 均不具有抗菌活性[14]。

本案藥品之許可適應症範圍是「適用於治療成人病人患有對 RECARBRIO 具感受性的革蘭氏陰性微生物 (susceptible Gram-negative microorganisms) 引起

之下列感染：院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎（HABP/VABP）、複雜性泌尿道感染（cUTI），包括腎盂腎炎、複雜性腹內感染（cIAI）。美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議本案藥品納入健保給付，用於「複雜性腹腔內感染（cIAI）、複雜性泌尿道感染（cUTI）、院內感染型肺炎（HAP）及其他臨床感染症狀的治療」且經感染症專科醫師會診，證實或高度懷疑 carbapenem 類抗生素不具感受性且需使用者。一般治療建議劑量為每 6 小時一次，以 30 分鐘的時間靜脈輸注 1.25 克（imipenem 0.5g /cilastatin 0.5g /relebactam 0.25g）；腎功能不全的患者（CrCl < 90 ml/min）建議降低劑量（CrCl 60 至 89 ml/min：imipenem 400mg /cilastatin 400mg /relebactam 200mg；CrCl 30 至 59 ml/min：imipenem 300mg /cilastatin 300mg /relebactam 150mg；CrCl 15 至 29 ml/min 或接受血液透析之末期腎病：imipenem 200mg /cilastatin 200mg /relebactam 100mg）。療程則視疾病治療狀況決定治療天數，平均治療天數是 7 天。本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與本案藥品具有相近治療地位之藥品，說明如後。

#### （一）WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）之 ATC/DDD Index 頁面 [15]，本案藥品 imipenem/cilastatin/relebactam 之 ATC 分類碼為「J01DH56」，屬於其他  $\beta$ -lactam 抗生素（J01D, other beta-lactam antibacterials）。而 ATC 分類前 5 碼同屬「J01DH」（carbapenems 類抗生素）之藥品尚有 meropenem、ertapenem、doripenem、biapenem、tebipenem pivoxil、imipenem/cilastatin、meropenem/vaborbactam、panipenem/betamipron。

#### （二）衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁 [14]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前 5 碼同屬「J01DH」的八項藥品成分，其中 meropenem 相關許可適應症為「對 meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症。」；ertapenem 之相關許可適應症為「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。」；doripenem 相關許可適應症為「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」；imipenem/cilastatin 相關許可適應症為「對 imipenem 具有感受性之革蘭氏陰性菌、陽性菌感染症。」；其餘 4 項未於我國取得核准適應症。

其次以適應症關鍵字搜尋，針對複雜性腹腔內感染以「腹腔內感染」、「腹內感染」作為關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」<sup>b</sup>，除本案藥品外，共有 8 種成分之許可適應症涵括「腹腔內感染」或「腹內感染」，包括 cefoperazone、cefoperazone/sulbactam、moxifloxacin、doripenem、ertapenem、tigecycline、ceftazidime/avibactam 與 ceftolozone/tazobactam；針對複雜性泌尿道感染（包括腎盂腎炎），以「尿道感染」、「腎盂腎炎」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」，除本案藥品外，共有 14 種成分之許可適應症涵括「尿道感染」或「腎盂腎炎」，包括 sulfamethoxazole/trimethoprim、cefotaxime、cefoperazone、ciprofloxacin、levofloxacin、ertapenem、doripenem、oxytetracyclin、kanamycin、cefoperazone/sulbactam、ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、fosfomycin、amikacin；針對院內感染性肺炎（包括呼吸器相關肺炎），以「院內感染性肺炎」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、劑型為「注射劑型」，除本案藥品外，ceftazidime/avibactam 與 ceftolozone/tazobactam 之許可適應症涵蓋「院內感染性肺炎（包括呼吸器相關肺炎）」。

綜合各治療指引建議、我國健保收載與藥品給付規定現況[16]以及臨床專家建議，彙整與本案藥品具相近治療地位可用於「感染症治療且抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌、CRE 菌、KPC 菌」的藥品相關資訊呈現如表四。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

| ATC 分類碼<br>成分名                                      | 我國許可適應症   | 劑型        | 單位<br>含量 | 健保現行給付條件 |
|---|---|-----------|----------|----------|
| J01DH56<br>imipenem/cilastatin/relebactam<br>(本案藥品) | 適用於治療成人病人患有對 RECARBRIO 具感受性的革蘭氏陰性微生物 (susceptible Gram-negative microorganisms) 引起之下列感染：院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎 (HABP/VABP)；複 | 乾粉<br>注射劑 | 1.25 g   | 健保收載中    |

<sup>b</sup> 考量本案藥品為注射劑型，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。

| ATC<br>分類碼<br>成分名                  | 我國許可適應症   | 劑<br>型 | 單 位<br>含 量       | 健保現行給付條件  |
|------------------------------------|---|--------|------------------|---|
|                                    | 雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎；複雜性腹內感染 (cIAI)。                 |        |                  |   |
| J01DH51<br>imipenem/<br>cilastatin | 對 imipenem 具有感受性之革蘭氏陰性菌、陽性菌感染症                        | 注射劑    | 250、500 mg/瓶     | 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  |
| J01DH02<br>meropenem               | 對 meropenem 具有感受性之細菌引起之感染症                            | 注射劑    | 250、500 mg、1 g/瓶 | 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<br>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<br>4. 經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者   |
| J01DH04<br>doripenem               | 對 doripenem hydrate 具感受性之菌種的複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染 | 注射劑    | 0.25 g/瓶         | 1. 經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對 carbapenem 具有感受性之複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)及複雜性腹腔內感染<br>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<br>3. 經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者 |
| J01DH03                            | 適用於治療病患由  | 注      | 1 g/             | 1. 臨床上為中、重度細菌感  |

| ATC<br>分類碼<br>成分名                     | 我國許可適應症   | 劑<br>型      | 單 位<br>含 量  | 健保現行給付條件  |
|---------------------------------------|---|-------------|-------------|---|
| ertapenem                             | 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，包括產後子宮內膜炎、敗血性流產和手術後婦科感染。 | 射<br>劑      | 瓶           | 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：<br>(1)複雜的腹腔內感染<br>(2)感染性肺炎<br>(3)急性骨盆感染<br>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）。   |
| J01DI54<br>ceftolozane/<br>tazobactam | 治療 18 歲(含)以上成人，患有對 ceftolozane 與 tazobactam 具感受性的致病菌所引起的以下感染症：<br>1. 複雜性腹腔內感染，需與 metronidazole 併用<br>2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎<br>3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎   | 注<br>射<br>劑 | 1.5 g/<br>瓶 | 1.治療 18 歲以上成人，患有對 ceftolozane/tazobactam 有感受性的致病菌引起的以下感染症：<br>(1)複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用。<br>(2)複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。<br>(3)院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。<br>2.需經會診感染科醫師同意後使用。申報費用時，需檢附感染科醫師會診報告。 |
| J01DD52<br>ceftazidime/<br>avibactam  | 用於治療成人對 Zavicefta 具感受性的格蘭氏陰性微生  | 注<br>射<br>劑 | 2.5 g/<br>瓶 | 1.限下列條件之一且經感染症專科醫師會診確認需使用者：<br>(1)複雜性腹腔內感染  |

| ATC<br>分類碼<br>成分名      | 我國許可適應症   | 劑<br>型      | 單 位<br>含 量        | 健保現行給付條件   |
|------------------------|---|-------------|-------------------|--|
|                        | 物所引起的下列感染：<br>1. 複雜性腹腔內感染(cIAI)<br>2. 複雜性泌尿道感染(cUTI)，包括腎盂腎炎<br>3. 院內感染型肺炎(HAP)，包括呼吸器相關肺炎(VAP) |             |                   | (2)複雜性泌尿道感染<br>(3)院內感染型肺炎<br>(4)其他臨床感染症<br>2.申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。   |
| J01XX01<br>fosfomycin  | 綠膿菌、變形菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、大腸菌等具有感受性細菌所引起之下列感染症(敗血症、支氣管炎、細支氣管炎、支氣管擴張症、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎)。        | 注<br>射<br>劑 | 1、2、<br>4 g/<br>瓶 | -  |
| J01AA12<br>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<br>射<br>劑 | 50<br>mg/<br>瓶    | 1.限下列條件之一使用：<br>(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。<br>(2)其他經感染症專科醫師會診，認定需使用之下列感染症：複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染、社區感染性肺炎。(100/7/1) |

| ATC<br>分類碼<br>成分名   | 我國許可適應症                                     | 劑<br>型      | 單 位<br>含 量                             | 健保現行給付條件  |
|---------------------|---|-------------|--|---|
|                     |   |             |  | 2.申報費用時需檢附會診紀錄<br>或相關之病歷資料。                               |
| J01XB01<br>colistin | 限用於一般抗生素<br>無效，且具多重抗<br>藥性之革蘭氏陰性<br>菌之嚴重感染。 | 注<br>射<br>劑 | 200<br>萬單<br>位<br>(66.8<br>毫 克<br>力 價) | 限經感染症專科醫師會診，確<br>定使用於一般抗生素無效，且<br>具多重抗藥性之革蘭氏陰性<br>菌之嚴重感染。 |

### 三、 療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

|                      |   |
|----------------------|---|
| 來源                   | 報告日期  |
| CADTH/pCODR<br>(加拿大) | 至 2023 年 5 月 22 日止查無資料。   |
| PBAC (澳洲)            | 至 2023 年 5 月 22 日止查無資料。   |
| NICE (英國)            | 於 2020 年 10 月公告之 1 份證據總結 (evidence summary)、證據回顧 (evidence review)。 |
| 其他實證資料               | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2021 年 02 月、07 月公告- Non submission。             |
|                      | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。                                       |
| 建議者提供之資料             | 於 2023 年 5 月收訖。   |

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

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大) [17]

至 2023 年 05 月 22 日止，於加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 公開網站以關鍵字「relebactam」進行搜尋，結果未尋獲

相關評估報告。

## (二) PBAC (澳洲) [18]

至 2023 年 05 月 22 日止，於澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 公開網站以關鍵字「relebactam」進行搜尋，結果未尋獲相關評估報告。

## (三) NICE (英國) [19]

2023 年 05 月 22 日止，於英國 NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) 公開網站以關鍵字「relebactam」進行搜尋，結果未尋獲相關科技評議指引 (technology appraisal guidance)；僅尋獲 NICE 於 2020 年 10 月針對處方抗微生物製劑 imipenem/cilastatin/relebactam 所發布之證據總結 (evidence summary) 與證據回顧 (evidence review)。

英國 NICE 認為成人的好氧性革蘭氏陰性菌感染的治療選擇有限，尤其當其他抗生素都治療失敗後，而 imipenem/cilastatin/relebactam 可作為其中一項治療選擇。主要療效與安全性的證據資料來自兩項第三期隨機對照試驗 (RESTORE-IMI-1 及 RESTORE-IMI-2)；RESTORE-IMI-1 是評估 imipenem/cilastatin/relebactam 用於 HAP/VABP、cIAI、cUTI 之療效與安全性；RESTORE-IMI-2 則是一項不劣性試驗，評估 imipenem/cilastatin/relebactam 用於 HAP/VAP 之療效與安全性。於後摘錄 RESTORE-IMI-1 及 RESTORE-IMI-2 試驗資料，以及 NICE 討論要點。

### 1. 臨床療效與安全性證據

#### (1) 【RESTORE-IMI-1 試驗】 [20]

試驗目的為評估 imipenem/cilastatin/relebactam 治療 imipenem-nonsusceptible 之感染 (但對 colistin 和 imipenem/cilastatin/relebactam 具感受性) 需要住院的病人 (包括 HAP/VABP、cIAI、cUTI) 的療效與安全性。此試驗由 Merck Sharp & Dohme (MSD) Corp. 出資進行。

表五、RESTORE-IMI-1 試驗方法

|      |  |
|------|--|
| 試驗設計 | <ul style="list-style-type: none"> <li>多國(17 國家)、多中心(35 中心)、雙盲、隨機分派對照 (2:1) [imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL) vs. 合併 <u>colistin</u>, <u>imipenem</u> (<u>colisitn</u>, IMI)] 之第 3 期臨床試驗。</li> </ul> |
|------|--|

|        |   |   |
|--------|---|---|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 隨機分派依據病人的感染類型進行分層。</li> </ul>  |   |
| 試驗族群   | 主要納入條件  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥ 18 歲。</li> <li>● 需住院接受靜脈注射抗生素治療的 HABP/VABP、cUTI 或 cIAI 病人。</li> <li>● 致病菌為對 imipenem 不具感受性，但對 IMI/REL 及 <u>colistin,IMI</u> 具感受性。</li> <li>● 先前接受過任何治療但缺乏具臨床意義的改善。</li> </ul>  |
|        | 主要排除條件  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) <sup>1</sup>分數超過 30 分。</li> <li>● CrCl ≤ 15 ml/min。</li> <li>● 需要接受血液或腹膜透析者。</li> <li>● 合併使用全身性或吸入性抗腸球菌屬 (Enterobacteriaceae)、假單孢菌屬 (<i>Pseudomonas spp.</i>) 及革蘭氏陰性厭氧桿菌之抗生素。</li> <li>● 曾接受以 colistin 為基礎的治療。</li> <li>● HABP/VABP 病人有肺阻塞 (如肺癌)。</li> <li>● cUTI 病人之泌尿道有部分或完全阻塞。</li> </ul> |
| 分組給藥方式 | IMI/REL 組   | <u>colistin, IMI</u> 組  |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● imipenem 500mg /cilastatin 500mg /relebactam 250mg; 每 6 小時給藥。</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● colistin 起始劑量為 300 mg, 維持劑量為 150 mg (每 12 小時靜脈輸注); imipenem 500 mg /cilastatin 500 mg (每 6 小時給藥)。</li> </ul>   |
| 追蹤時間指標 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 隨機分派至兩組前 24 小時會進行監測, 再確認是否符合納入條件。</li> <li>● 2 組均需根據病人腎功能進行劑量調整, 每 6 小時給藥一次, 每次輸注時間 30 ± 5 分鐘。</li> <li>● 最小治療天數: cIAI 及 cUTI 為 5 天; HABP/VABP 為 7 天。</li> <li>● 最大治療天數為 21 天。</li> </ul>  |   |
|        | <p>追蹤時間點: 第一天 (隨機分派當日)、第三天 (治療期間 on-therapy visit, OTX)、治療結束 (end of therapy, EOT)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追蹤治療完成度, 評估時間點: EOT 後 5 至 9 天 (早期追蹤 early follow-up visit, EFU)、隨機分派後第 28 天 (可能與 EFU 同日)</li> <li>● 不良事件的評估, 從第一次給藥到治療結束後 14 天蒐集資料。</li> </ul> |   |
| 主要療效指標 | <p>主要療效指標評估族群為 microbiologically modified intention-to-treat (mMITT), 包括接受至少一次治療劑量以及原發感染部位細菌培養為革蘭氏陰性菌的病原體 (根據中央實驗室, 於納入後一週內培養之結果)。</p>  |   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 整體反應率 (overall response)，治療反應根據不同感染症有不同標準：HABP/VABP 為 28 天全因死亡率、cIAI 為第 28 天臨床反應 (clinical response)<sup>c</sup>、cUTI 為在 EFU 時的臨床與微生物反應 (clinical and microbiologic response)<sup>d</sup>。死亡或資料缺失者視為治療失敗。</li> <li>● 不良事件發生率：安全性評估族群為所有接受至少一次治療劑量的隨機分派病人。</li> </ul>                                  |
| 次要療效指標   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● mMITT 族群之第 28 天的臨床反應、28 天全因死亡率。</li> <li>● 安全性評估族群之治療引起腎毒性。腎毒性，依據病人基期腎功能狀況有不同標準：(1)基期腎功能正常者 (血清肌酸酐 &lt; 1.2 mg/dL) 之腎毒性定義為，血清肌酸酐加倍 (&gt; 1.2 mg/dL) 或 CrCL 減少 ≥ 50%；(2)已存在腎功能不全者 (血清肌酸酐 ≥ 1.2 mg/dL) 之腎毒性定義為，血清肌酸酐增加 ≥ 1 mg/dL、CrCL 減少 ≥ 20% 或需要腎臟替代治療。</li> </ul>                                    |
| 統計分析方法   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 此試驗無正式統計分析療效終點。</li> <li>● 以 Agresti and Coull method 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 分析組內差異；以 Miettinen and Nurminen method 90% CI 分析組間差異，並依據感染類型進行分層。</li> <li>● 治療引起的腎毒性發生率，使用費雪正確機率檢定 (Fisher exact test)，以雙尾 P 值進行前瞻性的比較。</li> <li>● 其他安全性資料以分層分類 (tiered classification) 的方法進行分析。</li> </ul> |
| <p>¶ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II，為一急性生理和慢性健康評分工具，共有 12 個評估項目，包括體溫、心搏、平均動脈壓、動脈血氧分壓、吸入氧氣分壓、呼吸速率、血鈉、白血球計數、血小板數目、昏迷指數。前述 12 項評估以進入加護病房後 24 小時內最差的數據為主，進行加權計分，未知數值則以 0 分計算，總分愈高表示病況愈嚴重、死亡率愈高。</p> |  |

#### A. 病人基期特徵資料

自 2015 年 10 月至 2017 年 9 月，共 47 名病人符合條件並接受隨機分派，其中 IMI/REL 組有 31 名，colistin, IMI 組有 16 名，且所有人均接受至少一次治療劑量。mMITT 族群共有 31 名 (IMI/REL 組 21 名、colistin, IMI 組 10 名)，其中 11 名為 HAP/VAP、16 名為 cUTI、4 名為 cIAI。mMITT 族群之 IMI/REL 組與 colistin, IMI 組，兩組之間基期特徵均相似，詳細內容如表六。

<sup>c</sup> 良好的臨床反應，定義為：解決基期病徵與症狀。

<sup>d</sup> 良好的微生物反應，定義為：基期尿路病原體根除。

表六、RESTORE-IMI-1 試驗 mMITT 病人基期特徵

| 特徵                                    | IMI/REL 組<br>(21 人) | colistin, IMI 組<br>(10 人) |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 年齡                                    |                     |                           |
| < 65 歲(%)                             | 15 (71.4)           | 5 (50.0)                  |
| ≥ 65 歲(%)                             | 6 (28.6)            | 5 (50.0)                  |
| 年齡中位數, 歲(範圍)                          | 59 (19 to 75)       | 61 (49 to 80)             |
| 性別, n (%)                             |                     |                           |
| 男性                                    | 13 (61.9)           | 7 (70.0)                  |
| Creatinine Clearance (CrCL) mL/min    |                     |                           |
| ≥ 90, n (%)                           | 8 (38.1)            | 3 (30.0)                  |
| < 90 to ≥ 60, n (%)                   | 8 (38.1)            | 4 (40.0)                  |
| < 60 to ≥ 30, n (%)                   | 3 (14.3)            | 2 (20.0)                  |
| < 30 to ≥ 15, n (%)                   | 1 (4.8)             | 1 (10.0)                  |
| 無法取得, n (%)                           | 1 (4.8)             | 0 (0.0)                   |
| APACHE II 分數                          |                     |                           |
| < 15, n (%)                           | 14 (66.7)           | 8 (80.0)                  |
| ≥ 15, n (%)                           | 7 (33.3)            | 2 (20.0)                  |
| HABP/VABP, 分數中位數 (範圍)                 | 16 (0 to 26)        | 22 (14 to 23)             |
| cIAI, 分數中位數 (範圍)                      | 18 (17 to 19)       | 14.5 (14 to 15)           |
| cUTI, 分數中位數 (範圍)                      | 5 (0 to 17)         | 7 (4 to 15)               |
| 初診斷感染類型                               |                     |                           |
| HABP, n (%)                           | 1 (4.8)             | 1 (10.0)                  |
| VABP, n (%)                           | 7 (33.3)            | 2 (20.0)                  |
| cUTI (泌尿道異常), n (%)                   | 5 (23.8)            | 3 (30.0)                  |
| cUTI (急性腎盂腎炎), n (%)                  | 6 (28.6)            | 2 (20.0)                  |
| cIAI, n (%) <sup>¶</sup>              | 2 (9.5)             | 2 (20.0)                  |
| 確認的致病病原體, n (%)                       |                     |                           |
| <i>Citrobacter freundii</i> , n (%)   | 1 (4.8)             | 0 (0.0)                   |
| <i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)   | 1 (4.8)             | 0 (0.0)                   |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)     | 0 (0.0)             | 1 (10.0)                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)  | 3 (14.3)            | 1 (10.0)                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%) | 16 (76.2)           | 8 (80.0)                  |
| β-lactamases 基因型態                     |                     |                           |
| Class A                               |                     |                           |
| Older spectrum β-lactamases           |                     |                           |
| SHV, n (%)                            | 2 (9.5)             | 1 (10.0)                  |

| 特徵   | IMI/REL 組<br>(21 人) | colistin, IMI 組<br>(10 人) |
|--|---------------------|---------------------------|
| TEM, n (%)   | 7 (33.3)            | 3 (30.0)                  |
| Extended spectrum $\beta$ -lactamases  |                     |                           |
| CTX-M, n (%)   | 7 (33.3)            | 4 (40.0)                  |
| SHV, n (%)   | 1 (4.8)             | 0 (0.0)                   |
| Serine carbapenemases  |                     |                           |
| KPC, n (%)   | 4 (19.0)            | 1 (10.0)                  |
| Class C  |                     |                           |
| Chromosomal AmpC   |                     |                           |
| PDC, n (%)   | 16 (76.2)           | 8 (80.0)                  |
| Plasmid-mediated AmpC  |                     |                           |
| ACT, n (%)   | 0 (0.0)             | 0 (0.0)                   |
| CMY, n (%)   | 1 (4.8)             | 0 (0.0)                   |
| DHA, n (%)   | 1 (4.8)             | 0 (0.0)                   |
| Class D  |                     |                           |
| OXA-48, n (%)  | 0 (0.0)             | 1 (10.0)                  |
| 抗生素治療史 <sup>§</sup>  |                     |                           |
| 曾接受至少一種抗生素, n (%)  | 18 (85.7)           | 8 (80.0)                  |
| Meropenem  | 8 (38.1)            | 1 (10.0)                  |
| APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II ; HABP/VABP, hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia。 |                     |                           |
| ¶ cIAI : IMI/REL 組, 結腸穿孔 1 名、肝膿腫 1 名 ; colistin, IMI 組, 空腸、迴腸、結腸穿孔及術後腹膜炎 1 名、腹腔內膿腫 1 名。  |                     |                           |
| §此部分資訊應謹慎解讀, 因病人過去抗生素治療的實際情形 (合併用藥或是接續治療) 無法清楚得知。另外, 許多情況下未蒐集先前給藥的方式 (如劑量、頻次), 因此亦不清楚病人是否接受足夠的治療劑量。  |                     |                           |

## B. 療效指標分析結果

mMITT 族群平均治療時間長度 (範圍), IMI/REL 組為 11.4 (2 至 18 天)、colistin, IMI 組為 10.8 (2 至 20) 天, 中位治療時間分別是 12.5 天與 9.8 天。大部分的 mMITT 族群均達到主要療效指標—良好整體反應 (favorable overall response), 反應率分別為 IMI/REL 組 71%、colistin, IMI 組 70% (根據感染部位校正後的組間差異為 -7.3 ; 90% CI -27.5 to 21.4), 然而兩組別中之 cIAI 的病人均未達到良好整體反應。IMI/REL 組其中 1 名 cIAI 病人於接受治療後第 3 天因肺炎死亡, 認為死亡與 cIAI 無關 (整體反應屬於不確定); 另 1 名病人於治療期間的追蹤, 致病菌持續存在, 並於 EOT、EFU 及第 28 天治療失敗 (整體治療反應不佳)。

colistin, IMI 組 cIAI 的病人方面，其中 1 名病人於治療期間的追蹤、EFU、第 28 天時的治療反應為不確定，但 EOT 時治療反應為改善（整體反應屬於不確定]；另 1 名病人的治療反應，於治療期間的追蹤為改善、EOT 時為治癒、EFU 及第 28 天為持續治癒，但該名患者於解盲前，被認為使用了計劃書所禁止的抗生素治療，因此認為整體治療反應不佳。從不同感染病原體的良好整體反應率結果而言，抗綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 反應率，IMI/REL 組 81%、colistin, IMI 組 63%；抗腸桿菌科 (Enterobacteriaceae) 反應率，IMI/REL 組 40%、colistin, IMI 組 100%。而針對 mMITT 族群中是否曾使用 meropenem 次族群的分析結果表明，曾使用 meropenem 並不影響整體反應。

第 28 天的良好臨床反應率 (favorable clinical response rates)，IMI/REL 組相較於 colistin, IMI 組，高出 31%；且於 EOT 及 EFU 亦觀察到 IMI/REL 組的良好臨床反應率高於 colistin, IMI 組。而第 28 天的全因死亡率，IMI/REL 組為 9.5%、colistin, IMI 組為 30.0% (未校正之組間差異為 -20.5%；經校正感染部位後之組間差異為 -17.3%，90% CI -46.4 to 6.7)。相對療效相關內容彙整於表七。

### C. 安全性分析結果

列為主要安全性指標的治療引起腎毒性 (treatment-emergent nephrotoxicity) 發生率，IMI/REL 組與 colistin, IMI 組相比顯著較低 (10% vs. 56%; 95% CI -69.1% to -18.4%， $p=0.002$ )。其他安全性分析結果，兩組間未達統計顯著差異，但以 IMI/REL 組發生率低於 colistin, IMI 組；大部分病人均出現至少一個不良事件 (IMI/REL 組 71%、colistin, IMI 組 81%)；藥物相關不良事件，IMI/REL 組為 16%、colistin, IMI 組為 31%；嚴重不良事件 (serious adverse events, SAE) 及死亡事件，IMI/REL 組亦低於 colistin, IMI 組 (10% vs. 31%；6% vs. 19%)，且死亡事件均認為與藥物無關。IMI/REL 組中無人因為不良事件或治療引起的不良事件而中斷治療。所有 mMITT 族群，最常見之不良事件為發熱 (pyrexia) 與 AST (aspartate aminotransferase) 上升，各佔約 13%；其次為 ALT (alanine aminotransferase) 上升與噁心，各佔約 11%。發熱之發生率兩組間相當，而 AST、ALT 的上升及噁心的發生率均以 colistin, IMI 組高於 IMI/REL 組。安全性相關內容彙整於表八。

表七、RESTORE-IMI-1 試驗相對療效分析結果彙整

| 療效指標  |  | 組別 | IMI/REL 組 (21 人)            | colistin, IMI 組 (10 人)      | 校正差 (adjusted difference) |
|---|--|----|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 追蹤時間中位數   |  |    | 12.5 天                      | 9.8 天                       |                           |
| 主要療效指標  |  |    | n/N ; % (95% CI)            | n/N ; % (95% CI)            | % (90% CI)                |
| 良好整體反應率   |  |    | 15/21 ; 71.4 (49.8 to 86.4) | 7/10 ; 70.0 (39.2 to 89.7)  | -7.3 (-27.5 to 21.4)      |
| 依感染<br>部位   | HABP/VABP                              |    | 7/8 ; 87.5 (50.8 to 99.9)   | 2/3 ; 66.7                  | 20.8                      |
|   | cIAI*                                  |    | 0/2 ; 0.0                   | 0/2 ; 0.0                   | 0.0                       |
|   | cUTI                                   |    | 8/11 ; 72.7 (42.9 to 90.8)  | 5/5 ; 100.0 (51.1 to 100.0) | -27.3 (-52.8 to 12.8)     |
| 依病原<br>菌  | <i>Citrobacter freundii</i>            |    | 0/1 ; 0.0                   | 0/0                         | NC                        |
|   | <i>Enterobacter cloacae</i>            |    | 1/1 ; 100.0                 | 0/0                         | NC                        |
|   | <i>Klebsiella oxytoca</i>              |    | 0/0                         | 1/1 ; 100.0                 | NC                        |
|   | <i>Klebsiella pneumoniae</i>           |    | 1/3 ; 33.3                  | 1/1 ; 100.0                 | -66.7 (NC)                |
|   | KPC-positive <i>Enterobacteriaceae</i> |    | 1/4 ; 25.0 (3.4 to 71.1)    | 1/1 ; 100.0                 | -66.7 (NC)                |
|   | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          |    | 13/16 ; 81.3 (56.2 to 94.2) | 5/8 ; 62.5 (30.4 to 86.5)   | 3.1 (-19.8 to 38.2)       |
| 次要療效指標  |  |    |                             |                             | % (90% CI)                |
| 第 28 天良好臨床反應率   |  |    | 15 ; 71.4 (49.8 to 86.4)    | 4 ; 40.0 (16.7 to 68.8)     | 26.3 (1.3 to 51.5)        |
| 28 天全因死亡率   |  |    | 2 ; 9.5 (1.4 to 30.1)       | 3 ; 30 (10.3 to 60.8)       | -17.3 (-46.4 to 6.7)      |
| 縮寫： NC, not calculated ; IMI/REL, imipenem/cilastatin/relebactam ; cIAI, complicated intra-abdominal infection ; cUTI, complicated urinary tract infections ; HABP/VABP, hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia。   |  |    |                             |                             |                           |
| ※IMI/REL 組，其中 1 名病人於接受治療後第 3 天因肺炎死亡，認為死亡與 cIAI 無關 [整體反應屬於不確定]；另 1 名病人於治療期間的追蹤，致病菌持續存在，並於 EOT、EFU 及第 28 天治療失敗[整體治療反應不佳]。colistin, IMI 組，其中 1 名病人於治療期間的追蹤、EFU、第 28 天時的治療反應不確定，但 EOT 時治療反應為改善 [整體反應屬於不確定]；另 1 名病人的治療反應，於治療期間的追蹤為改善、EOT 時為治癒、EFU 及第 28 天為持續治癒，但該名患者於揭盲前，被認為使用了計劃書所禁止的抗生素治療，因此認為整體治療反應不佳 |  |    |                             |                             |                           |

表八、RESTORE-IMI-1 試驗相對安全性分析結果彙整

| 療效指標   | 組別 | IMI/REL 組 (31 人)          | colistin, IMI 組 (16 人)     |                        |
|--|----|---------------------------|----------------------------|------------------------|
| 主要安全性指標  |    | n/N ; % (95% CI)          | n/N ; % (95% CI)           | 95% CI ; p-value       |
| 治療引起腎毒性  |    | 3/29 ; 10.3 (2.8 to 27.2) | 9/16 ; 56.3 (33.2 to 76.9) | -69.1 to -18.4 ; 0.002 |
| 其他安全性分析  |    | n (%)                     | n (%)                      | 未校正差 % (95% CI)        |
| 至少發生一次 AEs   |    | 22 (71.0)                 | 13 (81.3)                  | -10.3 (-33.1 to 18.0)  |
| 藥物相關 AEs   |    | 5 (16.1)                  | 5 (31.3)                   | -15.1 (-42.3 to 9.2)   |
| 嚴重不良事件 (SAE)   |    | 3 (9.7)                   | 5 (31.3)                   | -26.1 (-47.8 to 1.3)   |
| 死亡   |    | 2 (6.5)                   | 3 (18.8)                   | -12.3 (-37.8 to 6.5)   |
| AEs 導致治療中斷   |    | 0 (0.0)                   | 3 (18.8)                   | -18.8 (-43.3 to -6.2)  |
| 藥物相關 AEs 導致治療中斷  |    | 0 (0.0)                   | 2 (12.5)                   | -12.5 (-36.3 to -0.3)  |
| 治療引起 AEs   |    |                           |                            |                        |
| 發熱 (pyrexia)   |    | 4 (12.9)                  | 2 (12.5)                   |                        |
| AST 升高   |    | 3 (9.7)                   | 3 (18.8)                   |                        |
| ALT 升高   |    | 2 (6.5)                   | 3 (18.8)                   |                        |
| 噁心   |    | 2 (6.5)                   | 3 (18.8)                   |                        |
| CrCL 減低  |    | 2 (6.5)                   | 2 (12.5)                   |                        |
| 縮寫：IMI/REL, imipenem/cilastatin/relebactam；AEs, adverse events；SAE, serious adverse events；AST, aspartate aminotransferase；ALT, alanine aminotransferase；CrCL, Creatinine Clearance。 |    |                           |                            |                        |

## (2) 【RESTORE-IMI-2 試驗】 [21]

試驗目的為評估 imipenem/cilastatin/relebactam 治療需接受靜脈抗生素治療的院內感染 (hospital-acquired) / 呼吸器感染 (ventilator-associated) 細菌感染肺炎 (bacterial pneumonia) (以下簡稱 HABP/VABP) 的療效與安全性。此試驗由 Merck Sharp & Dohme (MSD) Corp. 出資進行。

表九、RESTORE-IMI-2 試驗方法

|      |  |
|------|--|
| 試驗設計 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 雙盲、隨機分派對照 (1:1) [imipenem/cilastatin/relebactam 500 mg/500 mg/250mg (IMI/REL) vs. piperacillin/tazobactam 4 g/500 mg (PIP/TAZ)] 之第 3 期臨床試驗。</li> <li>● 隨機分派依據病人的感染類型 (不用呼吸器的 HABP vs. 需要呼吸器的 HABP、VABP 及 APACHE II 分數 &lt;15 vs. ≥ 15) 進行分層。</li> </ul>   |
| 試驗族群 | <p>主要納入條件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡 ≥ 18 歲。</li> <li>● 需住院接受靜脈注射抗生素治療的不需要呼吸器 HABP、需要呼吸器 HABP、VABP 病人。</li> <li>● VABP 發病時間為使用呼吸器後 48 小時內；HABP 發病時間為住院後 48 小時內或出院後 7 天內，且須滿足 3 個診斷標準：A. 有至少一個臨床特徵：新發或惡化的肺部症狀 (如咳嗽、呼吸困難、呼吸急促、需要呼吸器)、低血氧症、需要改變急性呼吸支持系統以增加氧合 (oxygenation) 作用及/或開始需要將呼吸道分泌物抽出；B. 有至少一項病徵：發燒、低溫、總周邊白血球數 ≥ 10,000 cells/μL、白血球減少症 (總白血球數 ≤ 4,500 cells/μL) 及/或超過 15% 的不成熟嗜中性球；C. 胸部影像學呈現至少 1 處的新/進行性浸潤病灶顯示可能為細菌性肺炎。</li> </ul> |
|      | <p>主要排除條件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 隨機分派前 72 小時，針對 HABP/VABP 曾接受有效抗生素治療超過 24 小時者。(除非先前治療失敗，意指治療超過 48 小時，但仍持續惡化)</li> <li>● 基期下呼吸道 (lower respiratory tract, LRT) 細菌培養，僅呈現革蘭氏陽性球菌的結果。</li> <li>● CrCL &lt; 15 ml/min 或需要透析者。</li> <li>● 確認或懷疑為社區感染型病毒、黴菌或寄生蟲感染肺炎。</li> <li>● HABP/VABP 的病因為任何的氣道阻塞，包括肺癌。</li> <li>● 免疫缺乏或使用免疫抑制劑。</li> <li>● 預期生存期 &lt; 72 小時。</li> <li>● 可能影響治療反應評估的共病症 (如肺結核、囊性纖維</li> </ul>                               |

|        |   |  |
|--------|---|--|
|        |   | 化或心內膜炎)。   |
| 分組給藥方式 | IMI/REL 組   | PIP/TAZ 組  |
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>imipenem 500mg /cilastatin 500mg /relebactam 250mg</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>piperacillin 4 g/tazobactam 500 mg</li> </ul> |
| 追蹤時間指標 | <ul style="list-style-type: none"> <li>需根據病人腎功能進行劑量調，每 6 小時給藥一次，每次靜脈輸注 30 分鐘。</li> <li>治療時間為持續 7 至 14 天。(若有 <i>P. aeruginosa</i> 或其他細菌感染則治療 14 天)</li> <li>所有患者都須先接受 linezolid (600 mg 每 12 小時) 直到確認基期呼吸道培養不存在 MRSA (methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)。若存在 MRSA 則繼續使用 linezolid 7 天以上。</li> </ul>   |  |
| 評估族群定義 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Modified intention-to-treat (MITT)，包括接受至少一次治療劑量以及基期細菌培養結果並非僅有革蘭氏陽性球菌者。</li> <li>Microbiologically modified intention-to-treat (mMITT)，為 MITT 族群具有至少 1 種基期 LRT 病原體對 IMI/REL 具有感受性。</li> <li>Clinically evaluable (CE)，臨床可評估族群定義為：MITT 族群符合 HABP/VABP 診斷標準，未嚴重違反計畫書協議，並接受最短持續治療時間，有進行相應的療效評估。</li> <li>安全性評估族群為所有接受至少一次治療劑量的隨機分派病人。</li> </ul> |  |
| 主要療效指標 | <ul style="list-style-type: none"> <li>主要療效指標為 MITT 族群 28 天全因死亡率 (28-all cause mortality, ACM)。</li> </ul>  |  |
| 次要療效指標 | <ul style="list-style-type: none"> <li>關鍵次要療效指標為 MITT 族群於 EFU 時之良好臨床反應 (favorable clinical response)。</li> <li>mMITT 族群之第 28 天的死亡率。</li> <li>mMITT 族群於 EOT 及 EFU 時之微生物反應 (microbiologic response)<sup>e</sup>。</li> <li>CE 族群於 EFU 時之臨床反應 (clinical response)<sup>f</sup>。</li> </ul>   |  |

<sup>e</sup> 微生物反應，依據基期病原菌的存在與否分為根除、推定根除、持續存在、推定持續存在或不確定 (包括不完整的數據)；根除、推定根除屬於良好反應 (favorable responses)。

<sup>f</sup> 臨床反應分為 2 類，總體良好反應 (overall favorable) 及總體差反應 (overall unfavorable)。前

|        |  |
|--------|--|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>若有不確定的臨床反應與微生物反應，則認定為 MITT 和 mMITT 分析失敗並自 CE 分析中排除。</li> </ul>  |
| 統計分析方法 | <ul style="list-style-type: none"> <li>此試驗為一項不劣性試驗 (noninferiority)</li> <li>主要療效指標不劣性定義為：校正後的治療差異 (IMI/REL 減去 PIP/TAZ) 雙尾 95% CI 的上限 &lt; 10%。</li> <li>關鍵次要療效指標不劣性定義為：校正後的治療差異，雙尾 95% CI 的下限 &gt; -12.5%。</li> </ul> |

#### A. 病人基期特徵資料

自 2016 年 1 月至 2019 年 4 月，共 537 名病人符合條件並接受隨機分派，其中至少接受一次治療劑量者在 IMI/REL 組有 266 名，PIP/TAZ 組有 269 名 (安全性分析族群)。符合 MITT 族群共有 531 名 (IMI/REL 組 264 名、PIP/TAZ 組 267 名)，兩組之間基期特徵均相似，平均年齡分別為 60.5 歲及 58.8 歲；性別以男性為主 (IMI/REL 組 67.4%、PIP/TAZ 組 70.8%)；地區分佈以歐洲為主佔 MITT 族群約 61.4%，亞洲及澳洲佔 MITT 族群 14.1%；不需要呼吸器之 HABP，IMI/REL 組 53.8% (142 人)、PIP/TAZ 組 49.1% (131 人)；需要呼吸器之 HABP/VABP，IMI/REL 組 46.2% (122 人)、PIP/TAZ 組 50.9% (136 人)；兩組別之詳細病人基期特徵內容如表十。

表十、RESTORE-IMI-2 試驗 MITT 病人基期特徵

| 特徵            | IMI/REL 組<br>(264 人) | PIP/TAZ 組<br>(267 人) |
|---------------|----------------------|----------------------|
| 年齡            |                      |                      |
| < 65 歲(%)     | 151 (57.2)           | 152 (56.9)           |
| ≥ 65 歲(%)     | 113 (42.8)           | 115 (43.1)           |
| 年齡中位數，歲(範圍)   | 62.0 (18 to 96)      | 62.0 (18 to 98)      |
| 性別, n (%)     |                      |                      |
| 男性            | 178 (67.4)           | 189 (70.8)           |
| 地區分佈, n (%)   |                      |                      |
| 美國            | 59 (22.3)            | 71 (26.6)            |
| 歐洲            | 166 (62.9)           | 160 (59.9)           |
| 亞洲及澳洲         | 39 (14.8)            | 36 (13.5)            |
| CrCL (mL/min) |                      |                      |
| ≥ 150, n (%)  | 38 (14.4)            | 50 (18.7)            |

定義為基期病徵、症狀的改善，且無相關抗生素治療；後者定義為基期病徵、症狀未改善、惡化或改善不足，因缺乏治療效果而中斷治療，或因為 HABP/VABP 的感染而死亡者，或資料缺失。

| 特徵  | IMI/REL 組<br>(264 人) | PIP/TAZ 組<br>(267 人) |
|---|----------------------|----------------------|
| ≥ 90 to < 150, n (%)  | 103 (39.0)           | 85 (31.8)            |
| < 90 to ≥ 60, n (%)   | 52 (19.7)            | 72 (27.0)            |
| < 60 to ≥ 30, n (%)   | 61 (23.1)            | 48 (18.0)            |
| < 30 to ≥ 15, n (%)   | 10 (3.8)             | 12 (4.5)             |
| APACHE II 分數  |                      |                      |
| < 15, n (%)   | 139 (52.7)           | 140 (52.4)           |
| ≥ 15, n (%)   | 125 (47.3)           | 127 (47.6)           |
| 分數平均 (SD)   | 14.6 (6.2)           | 14.6 (6.7)           |
| 分數中位數 (範圍)  | 14.0 (2 to 31)       | 14.0 (1 to 37)       |
| 初診斷感染類型, n (%)  |                      |                      |
| 不需呼吸器 HABP  | 142 (53.8)           | 131 (49.1)           |
| 需呼吸器 HABP   | 31 (11.7)            | 35 (13.1)            |
| VABP  | 91 (34.5)            | 101 (37.8)           |
| 臨床肺部感染分數 (clinical pulmonary infection score, CPIS) §       |                      |                      |
| < 6, n (%)  | 114 (43.2)           | 95 (35.6)            |
| ≥ 6, n (%)  | 150 (56.8)           | 172 (64.4)           |
| 分數平均 (SD)   | 5.9 (1.8)            | 6.1 (1.8)            |
| 分數中位數 (範圍)  | 6.0 (1 to 10)        | 6.0 (1 to 10)        |
| 第一次劑量前 72 小時內，曾接受全身性抗革蘭氏陰性菌抗生素治療, n (%)                     |                      |                      |
| 無   | 155 (58.7)           | 136 (50.9)           |
| 有 (≤ 24 小時)   | 54 (20.5)            | 68 (25.5)            |
| 有 (> 24 小時至 ≤ 72 小時)  | 55 (20.8)            | 63 (23.6)            |
| 併發菌血症 (Concurrent bacteremia), n (%)                        |                      |                      |
| 有 (任何病原菌)   | 15 (5.7)             | 16 (6.0)             |
| 有 (基期下呼吸道病原菌)   | 5 (1.9)              | 7 (2.6)              |
| 無   | 249 (94.3)           | 251 (94.0)           |
| mMITT 族群基期下呼吸道病原菌 (僅列出 ≥ 10% 的)                             |                      |                      |
| mMITT 族群  | n=215 人              | n=218 人              |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)                        | 58 (27.0)            | 53 (24.3)            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)                       | 34 (15.8)            | 48 (22.0)            |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex, n (%) | 32 (14.9)            | 36 (16.5)            |
| <i>Escherichia coli</i> , n (%)                             | 30 (14.0)            | 37 (17.0)            |
| MSSA, n (%)   | 23 (10.7)            | 22 (10.1)            |

| 特徵  | IMI/REL 組<br>(264 人) | PIP/TAZ 組<br>(267 人) |
|---|----------------------|----------------------|
| 縮寫：SD, standard deviation；APACHE II, Acute physiology and chronic health evaluation II；MSSA, methicilin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> ；CrCL, Creatinine clearance；IMI/REL, imipenem/cilastatin/relebactam；PIP/TAZ, piperacillin/tazobactam；mMITT, microbiologically modified intention-to-treat；HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia。 |                      |                      |
| § CPIS：評分項目包括體溫、血中白血球數目、痰液、血氧、胸部 X 光與痰液培養，六大項，各項目分數從 0 至 2 分，總分自 0 至 12 分，分數愈高感染嚴重程度愈高。   |                      |                      |

## B. 療效指標分析結果（分析結果彙整於表十一）

療效指標族群 MITT，IMI/REL 組有 209 名（78.6%），PIP/TAZ 組有 187 名（69.5%）完成研究的治療。平均治療天數 IMI/REL 組為 8.7 天、PIP/TAZ 組為 8.3 天，兩組之治療中位時間均為 6.8 天（範圍皆為 0 至 14 天）。主要療效指標 28 天全因死亡率之結果為，IMI/REL 組（15.9%）不劣於 PIP/TAZ 組（21.3%）（兩組校正差-5.3%；95% CI -11.9% to 1.2%；不劣性  $p < 0.001$ ）；次族群分析結果，需要呼吸器 HABP/VABP（兩組校正差-11.2；95% CI -21.6 to -0.5）與 APACHE II 分數  $\geq 15$  分（兩組校正差-15.4；95% CI -26.2 to -4.4），IMI/REL 組的 28 天全因死亡率均低於 PIP/TAZ 組，且具有統計顯著性；其他次族群（性別、年齡、腎功能、菌血症有無、CPIS、受試者所在地區、先前抗生素治療以及病原菌種類）之結果，兩組間的 28 天全因死亡率相當，無統計顯著差異。

關鍵次要療效指標，良好臨床反應（favorable clinical response），IMI/REL 組（61.0%）亦不劣於 PIP/TAZ 組（55.8%）（兩組校正差 5.0%；95% CI -3.2% to 13.2%；不劣性  $p < 0.001$ ）；而在 EFU 時的良好臨床反應率次族群分析中，除了 APACHE II 分數  $\geq 15$  以 IMI/REL 組顯著較高（兩組校正差 16.6；95% CI 4.3 to 28.5）外，其餘次族群之結果 IMI/REL 組與 PIP/TAZ 組均相當，無統計顯著差異。其他次要療效指標（mMITT 族群第 28 天全因死亡率、mMITT 於 EFU 時之良好微生物反應、CE 族群於 EFU 時之良好臨床反應），觀察到相似的結果，兩組間均無顯著差異。另外確定基期病原菌對於試驗藥物具有感受性的族群分析，並不影響療效指標的結果（兩組間均無顯著差異）；且於 EOT 時進行對 IMI/REL 與 PIP/TAZ 具有感受性的病原菌評估良好微生物反應，不論腸球菌科（Enterobacterales）、綠膿桿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）或 *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex，兩組之結果均相當，無統計顯著差異。

## C. 安全性分析結果（安全性相關內容彙整於表十二）

所有接受過至少一次治療劑量的病人（IMI/REL 組：266 人；PIP/TAZ 組：269 人），均進行安全性分析。85.0% IMI/REL 組的病人與 86.6% PIP/TAZ 組的病

人有至少一項不良事件，但藥物相關不良事件僅各佔 11.7%與 9.7%。而常見藥物相關不良事件，如血液和淋巴系統失調、胃腸道失調、注射部位常見症狀等，IMI/REL 組與 PIP/TAZ 組的發生率均相似，其中 IMI/REL 組最常見藥物相關不良事件為腹瀉、AST 及 ALT 上升（發生率均為 2.3%）。因藥物相關不良事件導致中斷治療，IMI/REL 組與 PIP/TAZ 組分別有 6 人（2.3%）、4 人（1.5%）。死亡事件均不認為與藥物相關。

表十一、RESTORE-IMI-2 相對療效分析結果

| 組別<br>療效指標                         | IMI/REL 組<br>(MITT：264 人) | PIP/TAZ 組<br>(MITT：267 人) | 校正差<br>(adjusted<br>difference) § |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 用藥時間中位數                            | 6.8 天 (0 至 14 天)          |                           | -                                 |
| 主要療效指標                             | n/N (%)                   | n/N (%)                   | % (95% CI)                        |
| 第 28 天全因死亡率                        | 42/264 (15.9)             | 57/267 (21.3)             | -5.3<br>(-11.9 to 1.2) ©          |
| 次族群第 28 天全因死亡率分析結果 (僅列兩組間具顯著差異者)   |                           |                           |                                   |
| 需要呼吸器<br>HABP/VABP                 | 24/122 (19.7)             | 42/136 (30.9)             | -11.2<br>(-21.6 to -0.5)          |
| APACHE II 分數 ≥ 15                  | 25/125 (20.0)             | 45/127 (35.4)             | -15.4<br>(-26.2 to -4.4)          |
| 關鍵次要療效指標                           |                           |                           |                                   |
| EFU 時<br>良好臨床反應率                   | 161/264 (61.0)            | 149/26 (55.8)             | 5.0<br>(-3.2 to 13.2) #           |
| 次族群 EFU 時良好臨床反應率分析結果 (僅列兩組間具顯著差異者) |                           |                           |                                   |
| APACHE II 分數 ≥ 15                  | 71/125 (56.8)             | 51/127 (40.2)             | 16.6<br>(4.3 to 28.5)             |
| 其他次要療效指標                           |                           |                           |                                   |
| mMITT 族群<br>第 28 天全因死亡率            | 36/215 (16.7)             | 44/218 (20.2)             | -3.5<br>(-10.9 to 3.6)            |
| mMITT 族群 EFU 時良<br>好微生物反應          | 146/215 (67.9)            | 135/218 (61.9)            | 6.2<br>(-2.7 to 15.0)             |
| CE 族群 EFU 時<br>良好臨床反應              | 101/136 (74.3)            | 100/126 (79.4)            | -3.7<br>(-13.6 to 6.4)            |
| mMITT 族群中特定病原菌於 EOT 時良好微生物反應       |                           |                           |                                   |
| Enterobacterales                   | 56/68 (82.4)              | 49/66 (74.2)              | 10.9<br>(-2.7, 25.1)              |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | 10/15 (66.7)              | 18/25 (72.0)              | -5.3<br>(-35.3, 22.7)             |

| 組別<br>療效指標  | IMI/REL 組<br>(MITT : 264 人) | PIP/TAZ 組<br>(MITT : 267 人) | 校正差<br>(adjusted<br>difference) § |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex  | 1/1 (100)                   | 3/4 (75.0)                  | 25.0 <sup>♠</sup>                 |
| 縮寫：EFU, early follow-up；CI, confidence interval；IMI/REL, imipenem/cilastatin/relebactam；PIP/TAZ, piperacillin/tazobactam；MITT, modified intention-to-treat；mMITT, microbiologically modified intention-to-treat；CE, clinically evaluable；EOT, end of therapy；APACHE II, Acute physiology and chronic health evaluation II；HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia |                             |                             |                                   |
| §校正差以及信賴區間以肺炎型態（不需呼吸器的 HABP vs. 需要呼吸器的 HABP、VABP）及 APACHE II 分數（<15 vs. ≥15）分層。   |                             |                             |                                   |
| ◎信賴區間的上限小於 10 個百分點，符合不劣性的假說。  |                             |                             |                                   |
| ♠信賴區間的下線大於-12.5 個百分點，符合不劣性的假說。  |                             |                             |                                   |
| ♣因為兩組的次族群樣本數太小（均<5），因此未計算信賴區間。  |                             |                             |                                   |

表十二、RESTORE-IMI-2 試驗相對安全性分析結果彙整

| 組別<br>療效指標  | IMI/REL 組<br>(266 人) | PIP/TAZ 組<br>(269 人) | 未校正差 %<br>(95% CI)  |
|---|----------------------|----------------------|---------------------|
|   | n (%)                | n (%)                |                     |
| 至少發生一次 AEs  | 226 (85.0)           | 233 (86.6)           | -1.7 (-7.7 to 4.3)  |
| 藥物相關 AEs  | 31 (11.7)            | 26 (9.7)             | 2.0 (-3.3 to 7.4)   |
| 嚴重不良事件 (SAEs)   | 71 (26.7)            | 86 (32.0)            | -5.3 (-13.0 to 2.5) |
| 藥物相關 SAEs   | 3 (1.1)              | 2 (0.7)              | 0.4 (-1.7 to 2.6)   |
| 死亡  | 40 (15.0)            | 57 (21.2)            | -6.2 (-12.7 to 0.4) |
| 藥物相關死亡  | 0 (0.0)              | 0 (0.0)              | 0.0 (-1.4 to 1.4)   |
| AEs 導致治療中斷  | 15 (5.6)             | 22 (8.2)             | -2.5 (-7.1 to 1.8)  |
| 藥物相關 AEs 導致治療中斷   | 6 (2.3)              | 4 (1.5)              | 0.8 (-1.8 to 3.5)   |
| 藥物相關 AEs  |                      |                      |                     |
| 腹瀉  | 6 (2.3)              | 6 (2.2)              |                     |
| ALT 升高  | 6 (2.3)              | 3 (1.1)              |                     |
| AST 升高  | 6 (2.3)              | 0 (0.0)              |                     |
| 縮寫：IMI/REL, imipenem/cilastatin/relebactam；AEs, adverse events；SAE, serious adverse events；AST, aspartate aminotransferase；ALT, alanine aminotransferase。 |                      |                      |                     |

## 2. 英國 NICE 討論要點[19]

- (1) RESTORE-IMI-1 無正式的統計分析（腎毒性評估除外），因此很難釐清該試驗的結論。
- (2) 另根據仿單，提及常見的不良事件（發生頻率 1 至 10%）為腹瀉、噁心、嘔吐、ALT、AST 上升。亦指出曾發生困難梭狀桿菌（*Clostridium difficile*）相關腹瀉。
- (3) 證據的限制：僅有兩項試驗證據，兩項證據的對照組分別為合併 colistin, imipenem/cilastatin、piperacillin/tazobactam，缺乏與其他抗生素治療相比，療效與安全性之結果。受試族群僅限於 HABP/VABP、cIAI 及 cUTI。此外，RESTORE-IMI-1 試驗，由於其非推理性的描述性研究設計（non-inferential descriptive study design）以及受試者數目小，較難得出明確的結論；且所納入的族群相對較少 CRE 感染者及 cIAI 的病人。而 RESTORE-IMI-2 試驗，雖研究規模較大，但未評估 carbapenem-resistant 病原菌的有效性與安全性。
- (4) 人為因素的考量：imipenem/cilastatin/relebactam 的給藥方式為每 6 小時一次，每次靜脈輸注 30 分鐘以上，因此必須在醫院環境下進行治療。
- (5) 抗藥性議題：根據英國抗生素利用和抗藥性監測計畫（English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance, ESPAUR）2018 年至 2019 年的報告，carbapenemase-resistant Enterobacterale（CRE）中以 Class B 類 enzymes 及 D 類 carbarpenemase 佔 84%。然而 imipenem/cilastatin/relebactam 並不抑制 Class B 類 enzymes 及 D 類 carbarpenemase，因此對於產生這類酶的細菌感染，不應考慮以 imipenem/cilastatin/relebactam 治療。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭) [22]

至 2023 年 05 月 22 日止，於 SMC 公開網站以關鍵字「relebactam」進行搜尋，SMC 於 2021 年 2 月及同年 7 月各公告一份評估報告，分別評估 imipenem/cilastatin/relebactam 用於 HABP (包括 VABP) 及治療選擇有限且因好氧性革蘭氏陰性菌感染之成人患者。由於英國廠商未提交相關證據資料，致使委員會無法做出 imipenem/cilastatin/relebactam 用於述適應症之給付建議。

##### 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：

###### I. 適應症一、複雜性腹腔內感染

|              |  |
|--------------|--|
| Population   | 複雜性腹腔內感染之成年患者  |
| Intervention | imipenem/cilastatin/relebactam   |
| Comparator   | 未設限  |
| Outcome      | 未設限  |
| Study design | 系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial) |

###### II. 適應症二、複雜性泌尿道感染

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| Population   | 複雜性泌尿道感染之成年患者                  |
| Intervention | imipenem/cilastatin/relebactam |

|              |  |
|--------------|--|
| Comparator   | 未設限  |
| Outcome      | 未設限  |
| Study design | 系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial) |

### III. 院內感染型肺炎

|              |  |
|--------------|--|
| Population   | 院內感染型肺炎之成年患者   |
| Intervention | imipenem/cilastatin/relebactam   |
| Comparator   | 未設限  |
| Outcome      | 未設限  |
| Study design | 系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial) |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 05 月 31 日，以「imipenem/cilastatin/relebactam」、「cIAI」、「cUTI」、「HAP」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一至三。

#### (2) 搜尋結果

至 2023 年 5 月 31 日止，透過前述之搜尋策略，cIAI、cUTI、HABP 三個適應症分別於 Cochrane、PubMed、Embase 共獲取 36 筆、50 筆、47 筆資料。經排除重複、逐筆審閱標題與摘要、與 PICO 不符之資料以及第一期或第二期臨床試驗(研究旨在確認 relebactam 劑量範圍且對照組為 imipenem/cilastatin/安慰劑)之文獻後，本報告初步共納入 19 篇文獻。再經閱讀內文，於初步納入的 19 篇文獻中，進一步排除與 PICO 不符之文獻、臨床試驗登錄資料後，最終納入 14 篇文獻[23-36]，其中包括 RESTORE-IMI-1 試驗之相關文獻資料共 4 篇[23, 25, 29, 31]、RESTORE-IMI-2 試驗之相關文獻資料共 5 篇[21, 27, 30, 33, 35] (以上文獻類型包含研討會摘要)；另納入 1 篇針對日本 cIAI 或 cUTI 病人的第三期臨床試驗以進一步了解亞洲族群之臨床療效與安全性[32]與 4 篇系統性文獻回顧暨統合分析[24, 26, 28, 34]。於後摘述以上納入文獻資料內容。

### 【RESTORE-IMI-1 試驗之相關資料】

RESTORE-IMI-1 試驗之詳細內容已於本報告三、療效評估報告（三）NICE（英國）中說明。而於此納入之 4 篇相關文獻資料，分別為 2 篇針對腎毒性的分析（包括一篇研討會摘要及一篇完整文章）[23, 29]；2 篇進一步分析額外地區實驗室微生物數據的族群（supplemental analysis population based on local microbiology data, SmMITT）與主要分析族群（mMITT）的結果差異（包括一篇研討會摘要及一篇完整文章）[25, 31]。

腎毒性是 colistin 為基礎治療的常見併發症，因而限制了 carbapenem 抗藥性感染的治療選擇；於 RESTORE-IMI-1 主要試驗中，已顯示 imipenem/cilastatin/relebactam 的組合與合併 colistin, imipenem 相比，對於 carbapenem 抗藥性感染兩組間有相當的療效，而 imipenem/cilastatin/relebactam 有較好的耐受性（治療引起的腎毒性發生率顯著較低）。有別於主要試驗的腎毒性定義，於腎毒性的補充分析文獻資料中，腎毒性的標準以兩項急性腎損傷評估標準（Kidney Disease Improving Global Outcomes [KDIGO]<sup>g</sup>與 Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney Disease [RIFLE]<sup>h</sup>）比較 imipenem/cilastatin/relebactam 的組合與合併 colistin, imipenem 兩組之間的差異。

當根據 KDIGO 標準，發生急性腎損傷（stage 1 to 3）的病人比例，imipenem/cilastatin/relebactam 組相較於合併 colistin, imipenem 組顯著較低（20.7% vs. 81.3%；兩組差-60.6%； $p < 0.001$ ），且 imipenem/cilastatin/relebactam 組無人發生 stage 3 的急性腎損傷（colistin, imipenem 組 31.3%）。當根據 RIFLE 標準（risk、injury、failure），亦觀察到一致的結果，imipenem/cilastatin/relebactam 組相較於合併 colistin, imipenem 組腎毒性比例顯著較低（17.2% vs. 75.0%；兩組差-57.8%； $p < 0.001$ ），且 imipenem/cilastatin/relebactam 組無人發生腎衰竭（failure）的急性腎損傷（colistin, imipenem 組 25.0%）。

額外實驗室微生物數據的族群（SmMITT）之分析，額外實驗室微生物數據的族群是包括原 mMITT 族群，以及地區實驗室微生物數據符合納入標準的族群。而分析結果顯示，SmMITT 族群不論在整體良好反應、良好臨床反應、第 28 天全因死亡率的結果均與主要分析族群 mMITT 結果近乎一致。

### 【RESTORE-IMI-2 試驗之相關資料】

<sup>g</sup> KDIGO 依據病人 creatinine 變化，將急性腎損傷分為 stage 1 至 3。Stage 1：creatinine 是基期的 1.5 至 1.9 倍或升高 0.3 mg/dL；stage 2：creatinine 是基期的 2.0 至 2.9 倍；stage 3：creatinine 是基期的 3.0 或超過 4.0 mg/dL 或開始血液透析（或其他替代治療）。

<sup>h</sup> RIFLE 將腎損傷分為五階段 risk, injury, failure, loss, end-stage。Risk：creatinine 上升 1.5 倍或 GFR 下降 > 25%；injury：creatinine 上升 3 倍或 GFR 下降 > 50%；Failure：creatinine 上升 3 倍或 GFR 下降 > 75% 或 creatinine  $\geq 4$  mg/dL (acute rise  $\geq 0.5$  mg/dL)；loss：需要接受透析 > 4 週；end-stage：接受透析 > 3 月。

RESTORE-IMI-2 試驗之詳細內容已於本報告 三、療效評估報告 (三) NICE (英國) 中說明，主要族群為 HABP/VABP 病人。而於此納入之 5 篇相關文獻資料，1 篇為 RESTORE-IMI-2 試驗主要結果[21]，因此不再贅述；其餘 4 篇均為研討會摘要[27, 30, 33, 35]，分別為：(1)討論嚴重感染的病人（定義為住加護病房或 APACHE II 分數  $\geq 15$ 、中重度腎功能損傷以及接受升壓劑的病人）之療效指標結果[30]；(2)多變量回歸分析，分析預測因子與治療組間沒有相互作用以支持主要研究結果[35]；(3)病人地理區域次族群的分析[33]；(4) RESTORE-IMI-2 試驗結果之研討會摘要內容[27]。

針對嚴重感染的病人，RESTORE-IMI-2 試驗中 531 名 MITT 受試者，66.1% 住在加護病房（imipenem/cilastatin/relebactam 組：175 名；piperacillin/tazobactam 組：176 名）、47.5% APACHE II 分數  $\geq 15$ （imipenem/cilastatin/relebactam 組：125 名；piperacillin/tazobactam 組：127 名）、24.7% 中重度腎損傷（imipenem/cilastatin/relebactam 組：71 名；piperacillin/tazobactam 組：60 名）、20.9% 於首次劑量後 72 小時內接受升壓劑（imipenem/cilastatin/relebactam 組：54 名；piperacillin/tazobactam 組：57 名）。各次族群於 imipenem/cilastatin/relebactam 組及 piperacillin/tazobactam 組的基期特性均相似，而分析結果顯示，第 28 天全因死亡率在 APACHE II 分數  $\geq 15$  及接受升壓劑的族群中，imipenem/cilastatin/relebactam 組有顯著較好的結果（兩組差分別為： $-15.4\%$  [95% CI  $-26.2$  to  $-4.4$ ]； $-19.1\%$  [95% CI  $-36.5$  to  $-0.4$ ]）；於 EFU 時的良好臨床反應，則在 APACHE II 分數  $\geq 15$  觀察到顯著偏好於 imipenem/cilastatin/relebactam 組（兩組差： $16.6\%$  [95% CI  $4.3$  to  $28.5$ ]）。其他次族群結果，兩組無統計顯著差異。

依據病人地理區域（亞洲、北/中美洲、南美洲、東歐、西歐）的次族群分析，其中亞洲族群的部分，imipenem/cilastatin/relebactam 組 264 名中有 39 名、piperacillin/tazobactam 組 267 名中有 36 名。而亞洲地區族群，在 28 天全因死亡率（兩組差： $-9.4\%$  [95% CI  $-27.5$  to  $8.2$ ]）、EFU 時的良好臨床反應（兩組差： $11.3\%$  [95% CI  $-11.0$  to  $32.7$ ]）、EOT 時的微生物反應（兩組差： $8.7\%$  [95% CI  $-14.7$  to  $31.5$ ]），兩組間均無顯著差異。然而此次族群為地理區域之分析，並非人種，因此亞洲地區族群的結果，是否能夠外推至亞洲人種，是存有疑慮的。

【The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection: A multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study】(NCT03293485 試驗) [32]

#### A. 目的

為一項第三期開放性單臂試驗，評估 imipenem/cilastatin/relebactam 用於 cIAI、cUTI（包括繼發性敗血症）的日本病人之療效與安全性。

## B. 病人族群與特性

自 2017 年 10 月至 2018 年 9 月，共收案 83 名病人(cIAI 39 名;cUTI 44 名)，其中 81 名病人 (cIAI 37 名；cUTI 44 名) 接受至少一次治療劑量，為 MITT 族群及所有接受治療族群 (all-patients-as-treated, APaT)。主要療效指標分析族群為微生物學可評估者 (microbiologically evaluable, ME)，cIAI 有 28 名符合、cUTI 有 39 符合。年齡中位數> 60 歲；14 名 (cIAI 2 名；cUTI 12 名) 病人有菌血症、7 名 (cIAI 1 名；cUTI 6 名) 符合敗血症的標準；大部分病人具有正常或輕度損傷腎功能 (約佔 70%)，且大部分病人 APACHE II 分數≤ 15 (cIAI 36 名；cUTI 未評估)。常見病原菌為大腸桿菌 (cIAI 20 名；cUTI 31 名)，而 ESBL 陽性的大腸桿菌在 4 名病人中觀察到。

## C. 主要療效指標結果

cIAI 病人於 EOT 時，有 85.7% (24/28；95% CI 67.9 to 94.9) 達到良好臨床反應；於治癒檢測時 (test of cure, TOC) 有 82.1% (23/28；95% CI 63.9 to 92.6) 達到良好臨床反應；微生物反應的結果相似。cUTI 病人於 EOT 時，100% (39/39；95% CI 89.3 to 100.0) 達到良好臨床反應；於 TOC 有 92.3% (36/39；95% CI 79.0 to 98.1) 達到良好臨床反應。所有敗血症病人於 EOT 時，均達到良好臨床反應與微生物反應。依據不同病原菌分析之結果，cIAI 大腸桿菌感染的病人 78.9% (15/19) 達到良好微生物反應；cUTI 大腸桿菌感染的病人 100% (29/29) 達到良好微生物反應。

## D. 安全性結果

所有接受過至少一次劑量的病人均進行安全性分析，74.1% 的病人發生不良事件，18.5% 病人發生藥物相關不良事件。最常見不良事件 (≥ 5%) 為腹瀉、噁與鼻咽炎 (nasopharyngitis)。4 名病人因發生 1 件以上的不良事件而中斷治療，9 名病人有 1 件以上的嚴重不良事件，1 名 cIAI 病人因先前存在的腸穿孔死亡；所有嚴重不良事件，包括死亡均不被認為與治療藥物相關。

### 【系統性文獻回顧暨統合分析】

綜合疾病治療現況、疾病治療藥品於我國之收載現況、給付規定以及專家諮詢建議，目前我國用於治療多重抗藥性、ESBL、CRE 感染的 cIAI、cUTI 與 HABP/VABP 之抗生素選擇有 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、colistin 為基礎的治療組合以及 tigecycline，以上治療選擇亦為本報告認為合適之療效參考品。然而經文獻搜尋，並無查獲 imipenem/cilastatin/relebactam 與 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam 或 tigecycline 的直接比較試驗，而與 colistin 為基礎的治療組合之討論則有前述之 RESTORE-IMI-1 試驗，且感染類

型包括 cIAI、cUTI 與 HAP/VAP。

納入之 4 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究中，1 篇目的在比較不同 carbapenem 類抗生素與 tigecycline 治療 cIAI 病人療效與安全性[24]，然而該篇研究所納入 imipenem/cilastatin/relebactam 的相關研究僅有一項第二期臨床試驗；分析結果顯示 imipenem/cilastatin/relebactam 與 tigecycline 相比，臨床治療成功(Odds ratio 1.22; 95% credible intervals [CrI] 0.19 to 8.75)以及微生物治療成功(OR 1.11; 95% CrI 0.07 to 20.59)，無統計顯著差異。1 篇目的在比較不同 carbapenem 類抗生素與其他治療用於 cUTI 病人療效與安全性 [34]，所納入 imipenem/cilastatin/relebactam 的相關研究僅一項病人族群為 cUTI 之第二期臨床試驗，而其他治療包括 ceftazidime/avibactam；imipenem/cilastatin/relebactam 與 ceftazidime/avibactam 相比有顯著較好的臨床治療成功結果(risk ratio [RR] 2.10；95% CrI 1.05 to 7.75)，然而微生物治療成功 (RR 0.95；95% CI 0.81 to 1.08) 兩治療組間無顯著差異。1 篇旨在評估 imipenem/cilastatin/relebactam 與 cIAI、cUTI、HAP/VAP 其他標準治療的臨床與微生物反應[26]，然而此統合分析研究最終納入 2 篇第二期臨床試驗以及 RESTORE-IMI-1 試驗與 RESTORE-IMI-2 試驗，對於本案無其他可參考之資訊。1 篇目的為統合分析新 carbapenem- $\beta$ -lactamase 抑制劑 (imipenem/cilastatin/relebactam 與 meropenem/vaborbactam) 之第二與第三期臨床試驗之臨床療效與安全性[28]；值得注意的是此統合分析試驗中所納入之其他文獻，並無本報告所關注之療效參考品 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam 或 tigecycline。

綜合以上 4 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究，雖有本案藥品 (imipenem/cilastatin/relebactam) 與本報告認為的合適參考品 (tigecycline、ceftazidime/avibactam) 之間接比較分析[24, 34]，然僅限於 cIAI 與 cUTI 族群，且所納入與本案藥品相關之試驗均僅有各 1 篇第二期臨床試驗，因此對於分析結果宜作保守解讀；另 2 篇[26, 28]本案藥品與嚴重感染症的其他標準治療，以及新 carbapenem- $\beta$ -lactamase 抑制劑第二與第三期臨床試驗之間接比較分析，因所納入之試驗與相關對照組無本報告認為之合適療效參考品，對於本案無其他可參考資訊，故不做討論。

##### (五) 建議者提供之資料

建議者自評本案藥品 imipenem/cilastatin/relebactam 屬於「突破創新新藥」，共提供 4 篇療效評估文獻，惟建議者未進行系統性文獻搜尋步驟，因此無法清楚瞭解建議者納入之文獻是否支持建議者論述，於後簡要說明建議者所納入之文獻。其中 2 篇為 RESTORE-IMI-1[20]及 RESTORE-IMI-2 試驗[21]，1 篇為 2022 年台灣微生物學會、感染症醫學會、寄生蟲學會及中華民國免疫學會共同發表的多重

抗藥性感染症治療建議指引[5]。前述三篇分別於本報告一、疾病治療線況與三、療效評估報告說明，故不再於此贅述。另有 1 篇為評估台灣 2019 年間，cIAI 與 cUTI 患者之細菌分離株對於抗生素（包括 imipenem/cilastatin/relebactam）的感受性[37]，分析方法以計算之最小抑菌濃度，評估藥物感受性，結果指出，對 imipenem 不具感受菌株，包括 *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*，imipenem/cilastatin/relebactam 的感受性分別為 100%、94.6%/95.7%、92.9%（*Klebsiella pneumoniae* 菌株的感受性評估，以臨床與實驗室標準協會 [Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI] 2021/歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST] 2021 的感受性標準進行解釋）。然此為分離菌株之體外最小抑菌濃度感受性試驗，是否能外推至臨床實務，宜保守解讀。

#### 四、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

本案藥品為 imipenem/cilastatin/relebactam，建議者建議納入健保給付用於「腹腔內感染（cIAI）、複雜性泌尿道感染（cUTI）、院內感染型肺炎（HABP）及其他臨床感染症狀」，給付條件為限前述條件之一，且經感染症專科醫師會診，證實或高度懷疑 carbapenem 類抗生素不具感受性且需使用者。與主管機關許可適應症「適用於治療成人病人患有對 RECARBRIO 具感受性的革蘭氏陰性微生物（susceptible Gram-negative microorganisms）引起之下列感染：院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎（HABP/VABP）、複雜性泌尿道感染（cUTI），包括腎盂腎炎、複雜性腹內感染（cIAI）」略有不同。

本案經諮詢臨床專家，專家說明臨床上對於感染症的抗生素考量，根據細菌培養的結果前後根據抗菌範圍，選擇窄譜或廣譜之抗生素。本案藥品 imipenem/cilastatin/relebactam 為抗革蘭氏陽性及陰性菌抗生素，抗菌範圍廣，對於 ESBL 菌種、CRE 菌種之 KPC 菌、PDC 菌具有感受性；目前臨床上針對前述菌種之治療選擇有 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、tigecycline 與 colisitn 為基礎的治療組合。臨床專家進一步指出 ceftazidime/avibactam 因其抗菌範圍較廣，因此又相比於 ceftolozane/tazobactam 更常使用，而 tigecycline 與 colisitn 為基礎的治療組合則分別因副作用大與腎毒性問題，通常做為後現治療使用。

基於主管機關核給抗生素之適應症多以「對該抗生素具感受性的微生物所引起之感染症」為其內容，因此進一步參考本案藥品 imipenem/cilastatin/relebactam 之抗菌範圍，涵蓋 ESBL 菌種、CRE 菌種（KPC 菌、PDC 菌），均應屬本案藥品之合適療效參考品。而根據指引、我國藥品核准適應症、我國藥品收載現況以及

健保給付規定，抗菌範圍涵蓋 ESBL 菌種且以於我國上市的抗生素，除本案藥品外，包括 imipenem/cilastatin、meropenem、doripenem、ertapenem 等 carbapenem 類抗生素，以及 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、fosfomycin、tigecycline、colistin；抗菌範圍涵蓋 CRE 菌種且以於我國上市之抗生素除本案藥品外，包括 ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin、tigecycline、colistin、meropenem。再綜合我國許可適應症、台灣 2022 年發表的多重抗藥性感染症治療建議指引以及臨床專家諮詢結果，針對 ESBL 菌種、CRE 菌種感染 cIAI、cUTI 與 HABP/VABP，主要療效參考品為 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、tigecycline 與 colistin 為基礎的治療組合；潛在療效參考品為 meropenem、doripenem、ertapenem、imipenem/cilastatin、fosfomycin。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告截至 2023 年 5 月 22 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 公開網站搜尋 imipenem/cilastatin/relebactam 相關醫療科技評估報告，未尋獲與與本案藥品相關之醫療科技評估報告，僅在英國 NICE 尋獲於 2020 年 10 針對處方抗微生物製劑 imipenem/cilastatin/relebactam 所發布之證據總結 (evidence summary) 與證據回顧 (evidence review)，並無相關給付建議。

在治療定位的部分，NICE 認為成人的好氧性革蘭氏陰性菌感染的治療選擇有限，尤其當其他抗生素都治療失敗後，而 imipenem/cilastatin/relebactam 可作為其中一項治療選擇。臨床專家係根據 RESTORE-IMI-1、RESTORE-IMI-2 兩項試驗證據，進行討論。其中，RESTORE-IMI-1 試驗，受限於統計分析設計以及受試者數目小；而 RESTORE-IMI-2 試驗，雖研究規模較大，但未評估 carbapenem-resistant 病原菌的有效性與安全性。因此，臨床專家認為對於試驗結果應保守解讀。再者，英國地區之 CRE 抗藥性的菌種以 Class B 及 D 類佔 84%，因此對於產生這類酶的細菌感染，不應考慮以僅對 class A、C 類有效的 imipenem/cilastatin/relebactam 治療。

## (三) 相對療效及安全性

本報告主要證據來源為多國多中心、雙盲、隨機分派對照之第 3 期臨床試驗 RESTORE-IMI-1、RESTORE-IMI-2 試驗，於後摘述療效與安全性結論重點。另外尚有一篇第 3 期開放性單臂試驗，評估 imipenem/cilastatin/relebactam 用於 cIAI、cUTI (包括繼發性敗血症) 的日本病人之療效與安全性；受限於單臂試驗，因此無法得知相對療效之結果。由於無查獲 imipenem/cilastatin/relebactam 與本報告認為合適之參考品 (ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam 或 tigecycline) 的直接比較試驗，因此另納入 4 篇系統性文獻回顧暨統合分析文獻，雖有查獲本案藥品與前述合適參考品 (tigecycline、ceftazidime/avibactam) 之間接比較分析，

但未涵蓋 cIAI、cUTI 及 HAP 之病人，且所納入與本案藥品相關之試驗均僅有各 1 篇第 2 期臨床試驗；另 2 篇間接比較分析，因所納入之試驗與相關對照組無本報告認為之合適療效參考品，對於本案無其他可參考資訊，故不做討論。

整體來說，RESTORE-IMI-1 試驗人數較少，且不具統計檢定效力；RESTORE-IMI-2 試驗雖然人數較多，但僅收案 HABP/VABP 病人，導致綜合兩項試驗而言，imipenem/cilastatin/relebactam 用於 cIAI 與 cUTI 之人數不足。此外，RESTORE-IMI-2 試驗並未限制病人所感染的菌種需具有 CRE，故亦無法支持 imipenem/cilastatin/relebactam 用於治療 CRE 菌感染導致之 HABP/VABP。

## 1. RESTORE-IMI-1 試驗

試驗目的為評估 imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL) 治療 imipenem-nonsusceptible 之感染(但對 colistin 和 imipenem/cilastatin/relebactam 具感受性)需要住院的病人(包括 HABP/VABP、cIAI、cUTI)的療效與安全性。最終納入 47 名接受隨機分派至 IMI/REL 組(31 名)與 colistin, imipenem/cilastatin (colistin,IMI) 組(16 名)。

主要療效指標結果顯示，mMITT 族群均達到良好整體反應 (favorable overall response) 之反應率分別為 IMI/REL 組 71%、colistin, IMI 組 70% (根據感染部位校正後的組間差異為-7.3；90% CI -27.5 to 21.4)。第 28 天的良好臨床反應率 IMI/REL 組相較於 colistin, IMI 組，高出 31%；且於 EOT 及 EFU 亦觀察到 IMI/REL 組的良好臨床反應率高於 colistin, IMI 組。治療引起腎毒性發生率，IMI/REL 組與 colistin, IMI 組相比顯著較低 (10% vs. 56%；95% CI -69.1% to -18.4%， $p=0.002$ )。其他安全性分析結果，兩組間未達統計顯著差異，但以 IMI/REL 組發生率低於 colistin, IMI 組。最常見之不良事件為發熱 (pyrexia) 與 AST 上升；其次為 ALT 上升與噁心。

然而 RESTORE-IMI-1 試驗之療效指標分析，未進行正式統計分析，且樣本數小，受試族群雖涵蓋 cIAI、cUTI 及 HABP/VABP 的病人，但是 cIAI 的人數僅有 4 名，因此建議宜作保守解讀。在腎毒性的部分 IMI/REL 組顯著低於 colistin, IMI 組，整體而言 imipenem/cilastatin/relebactam 有較好的安全性。

## 2. RESTORE-IMI-2 試驗

試驗目的為評估 imipenem/cilastatin/relebactam 治療需接受靜脈抗生素治療的院內感染/呼吸器感染細菌感染肺炎 (HABP/VABP) 的療效與安全性。最終符合主要療效指標分析之 MITT 族群共有 531 名 (IMI/REL 組 264 名、piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) 組 267 名)。28 天全因死亡率之分析結果為，IMI/REL 組 (15.9%) 不劣於 PIP/TAZ 組 (21.3%) (兩組校正差-5.3%；95% CI

-11.9% to 1.2%；不劣性  $p < 0.001$ )。關鍵次要療效指標，良好臨床反應 (favorable clinical response)，IMI/REL 組 (61.0%) 亦不劣於 PIP/TAZ 組 (55.8%) (兩組校正差 5.0%；95% CI -3.2% to 13.2%；不劣性  $p < 0.001$ )。兩組別間發生不良事件之情形相似，IMI/REL 組最常見藥物相關不良事件為腹瀉、AST 及 ALT 上升 (發生率均為 2.3%)。因藥物相關不良事件導致中斷治療，IMI/REL 組與 PIP/TAZ 組分別有 6 人 (2.3%)、4 人 (1.5%)，且無人被認為是因治療藥物造成死亡。

RESTORE-IMI-2 試驗，對於院內感染/呼吸器感染細菌感染肺炎之治療效果，IMI/REL 組不劣於 PIP/TAZ 組，而安全性的部份兩組之間亦相似，然此試驗雖樣本數較 RESTORE-IMI-1 試驗大，但值得注意的是未評估對 CRE 病原菌的有效性與安全性。另須留意，RESTORE-IMI-1 及 2 試驗均無台灣受試者，因此試驗結果是否足以外推至我國臨床情境，宜做保守解讀。

#### (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 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<br>(加拿大) | 至 2023 年 6 月 19 日止查無相關資料。                         |
| PBAC (澳洲)            | 至 2023 年 6 月 19 日止查無相關資料。                         |
| NICE (英國)            | 查獲 1 篇關於 imipenem/cilastatin/relebactam 療效文獻證據摘要。 |
| 其他醫療科技評估<br>組織       | SMC (蘇格蘭) 於 2021 年 02 月、07 月發布不建議收載公告。            |
| 電子資料庫                | PubMed/Embase 的搜尋結果。                              |
| 建議者提供之資料             | 提供 2 篇成本效用分析文獻。                                   |

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [17]

本報告於 2023 年 6 月 19 日止，查詢加拿大 CADTH 網站，並無查獲 imipenem/cilastatin/relebactam 相關醫療科技評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲) [18]

本報告於 2023 年 6 月 19 日止，查詢澳洲 PBAC 網站，並無查獲 imipenem/cilastatin/relebactam 相關醫療科技評估報告。

#### 3. NICE (英國) [19]

本報告於 2023 年 6 月 19 日止，查詢英國 NICE 網站，查詢到 1 篇

imipenem/cilastatin/relebactam 證據摘要報告[19]，由於其中無經濟相關內容，在此不加贅述。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [22]

本報告於 2023 年 6 月 19 日止，查詢蘇格蘭 SMC 網站，查詢到 2 篇分別於 2021 年 02 月、07 月發布 imipenem/cilastatin/relebactam 建議公告，其中表示在上市許可持有者尚未提交相關送審資料前，蘇格蘭 SMC 不建議給付 imipenem/cilastatin/relebactam[22]。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

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

|              |  |
|--------------|--|
| Population   | 納入條件：任何感染症之病人<br>排除條件：無  |
| Intervention | imipenem/cilastatin/relebactam   |
| Comparator   | 無設限  |
| Outcome      | 無設限  |
| Study design | cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、<br>cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、<br>cost-consequence analysis |

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2023 年 6 月 16 日止，以“imipenem”、“cilastatin”、“relebactam”、“cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

##### (2) 搜尋結果

本報告依據上述關鍵字共查獲 5 篇文獻，其中 3 篇與本次搜尋主題並無關聯，故最終納入 2 篇文獻[38, 39]，值得注意的是，此 2 篇文獻皆為廠商贊助，分析內容應謹慎解讀，相關內容摘要如後。

- Cost-effectiveness of imipenem/cilastatin/relebactam for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia[38]

|      |   |
|------|---|
| 作者   | Jaesh Naik 等人   |
| 國家   | 美國  |
| 研究族群 | 院內感染或呼吸器相關肺炎  |
| 比較策略 | 1. imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL)<br>2. piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ)   |
| 分析方法 | 成本效用分析  |
| 評估觀點 | 第三方付費者  |
| 模型建立 | <p>決策樹加上馬可夫模型。</p> <p>病人剛進入決策樹時會先以 IMI/REL 或 PIP/TAZ 作為經驗性治療，後續若藥敏測試發現不具感受性，或經驗性抗生素的療程結束後仍未治癒則會改為 colistin+imipenem/cilastatin (CMS+IMI)，模型終點包括治癒、存活但未治癒、死亡。</p> <p>若病人在上述短期決策樹的住院期間存活下來，後續則會再進入長期的馬可夫模型，共區分三種健康狀態：治癒、未治癒、死亡；並假設在決策樹終點為未治癒者，進入馬可夫模型一年後則會死亡。</p> |
| 分析期間 | 40 年  |
| 療效參數 | 主要參考 RESTORE-IMI 1、RESTORE-IMI 2 臨床試驗；抗生素的感受性相關數據來自美國本土資料庫數據 (SMART database)   |
| 成本參數 | 藥品單價參考 Micromedex REDBOOK，其他醫療費用 (住院、副作用處置、門診追蹤等) 參考文獻  |
| 效用參數 | 參考已發表文獻   |
| 分析結果 | IMI/REL 相較 PIP/TAZ 可增加 0.84 個 QALYs，且增加 14,741 美金，ICER 值為 17,529 美金/QALY，低於美國的願付額閾值。作者認為 IMI/REL 可作為具有成本效益的治療選擇之前提，係需一併考量當地的抗生素藥物管理以及藥敏數據。  |

- Cost-Effectiveness of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Compared with Colistin in Treatment of Gram-Negative Infections Caused by Carbapenem-Non-Susceptible Organisms[39]

|      |   |
|------|---|
| 作者   | Joe Yang 等人   |
| 國家   | 美國  |
| 研究族群 | 因 carbapenem 不具感性之格蘭氏陰性菌引起的感染症  |
| 比較策略 | 1. imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL)<br>2. colistin+imipenem (CMS+IMI) |

|      |  |
|------|--|
| 分析方法 | 成本效用分析   |
| 評估觀點 | 第三方付費者   |
| 模型建立 | <p>決策樹加上馬可夫模型。</p> <p>當病人確診為由 carbapenem 不具感性之格蘭氏陰性菌引起的感染症，則會接受 IMI/REL 或 CMS+IMI，若 IMI/REL 治療無效者可轉用 CMS+IMI，而 CMS+IMI 治療無效者可延長治療天數。模型終點包括治癒、存活但未治癒、死亡。</p> <p>若病人在上述短期決策樹的住院期間存活下來，後續則會再進入長期的馬可夫模型，共區分三種健康狀態：治癒、未治癒、死亡；並假設在決策樹終點為未治癒者，進入馬可夫模型一年後則會死亡。</p> |
| 分析期間 | 終生   |
| 療效參數 | 主要參考 RESTORE-IMI 1 臨床試驗  |
| 成本參數 | 藥品單價參考 Micromedex REDBOOK、醫療費用（住院、門診追蹤等）參考文獻、副作用處置參考美國醫療照護成本及利用計畫（HCUPnet）   |
| 效用參數 | 參考已發表文獻  |
| 分析結果 | IMI/REL 相較 CMS+IMI 可增加 3.7 個 QALYs，且可減少成本約 11,090 美金，ICER 值為 1,988 美金/QALY，IMI/REL 具有絕對優勢；成本差異主要在於 IMI/REL 相較於 CMS+IMI 有明顯較少腎毒性相關副作用醫療處置。  |

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 2 篇 imipenem/cilastatin/relebactam 成本效用分析文獻[38, 39]，與前述 PubMed 電子資料庫所蒐尋到的文獻相同，故不再贅述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (三) 疾病負擔

依據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[40]，2022 年截至第 4 季醫學中心加護病房不分部位常見之醫療照護相關感染菌種排名，依序為 *Enterococcus faecium* 約 10.4%、*Klebsiella pneumoniae* 約 10.1%、及 *Candida albicans* 約 7.6%；而區域醫院則依序為 *Klebsiella pneumoniae* 約 11.8%、*Candida albicans* 約 9.7% 及 *Enterococcus faecium* 約 9.6%；另查看加護病房抗藥菌監測報表，*Enterobacteriaceae*（包括 *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*）與 *Pseudomonas aeruginosa* 對 carbapenem 類抗生素具抗藥性之情形詳見表十三。

表十三、加護病房 *Enterobacteriaceae* 與 *Pseudomonas aeruginosa* 對 carbapenem 類抗生素具抗藥性之百分比 (2022 年第 4 季) [40]

| 菌種                            | 醫學中心          | 區域醫院         |
|-------------------------------|---------------|--------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>     | 29.5% (19.4%) | 27.2% (5.4%) |
| <i>Escherichia coli</i>       | 4.5% (4.3%)   | 7.5% (5.6%)  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 43.0% (14.1%) | 44.8% (3.9%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 26.0% (1.2%)  | 15.6% (1.9%) |

\*括弧內為 2022 年第 4 季之數據相較 2021 年之增幅

本報告另參考 2020 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告 [41]，於醫學中心及區域醫院 *Enterobacteriaceae* (包括 *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*) 與 *Pseudomonas aeruginosa* 對於 carbapenem 類抗生素感受性如表十四。

表十四、*Enterobacteriaceae* 與 *Pseudomonas aeruginosa* 對 carbapenem 類抗生素感受性之百分比 (2020 年) [41]

| 菌種                            | 醫學中心     | 區域醫院     |
|-------------------------------|----------|----------|
| <i>Escherichia coli</i>       | 98%      | 98%至 99% |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 83%至 90% | 83%至 89% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 83%      | 84%至 86% |

#### (四) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

Imipenem/cilastatin/relebactam (RECARBRIO<sup>®</sup>，以下簡稱本品) 在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為 J01DH56，屬「J01DH：Carbapenems」類[15]，同分類之品項尚有其他 8 種成分，包括 meropenem、ertapenem、doripenem、biapenem、tebipenem pivoxil、imipenem/cilastatin、meropenem/vaborbactam、panipenem/betamipron。另查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[14]，以上 8 種成分藥品僅 meropenem、ertapenem、doripenem、imipenem, cilastatin 等 4 種成分品項有獲得我國上市許可證，其適應症已詳載於表四；另以「腹腔內感染」、「泌尿道感染」或「院內感染肺炎」等為關鍵字查詢目前尚未註銷、劑型為「注射劑型」之成分品項，除了本品之外另有 17 種，包括 cefoperazone、cefoperazone/sulbactam、moxifloxacin、doripenem、ertapenem、tigecycline、ceftazidime/avibactam、ceftolozone/tazobactam、

sulfamethoxazole/trimethoprim、cefotaxime、ciprofloxacin、levofloxacin、oxytetracyclin、kanamycin、cefoperazone/sulbactam、fosfomicin、amikacin 等。

本報告考量以上成分藥品之核准適應症多為「對該抗生素具感受性的微生物所引起之感染症」，較難直接透過適應症辨別是否與本品同樣用於「對 carbapenem 類抗生素不具感受性之感染症」，於此，本報告另參考 2022 年台灣多重抗藥性感症治療建議指引與臨床專家建議[5]，與本品有相近或重疊之抗菌範圍的成份品項為 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、colistin 與 tigecycline。考量 colistin 與 tigecycline 成份品項已納入健保多年，本報告認為本品核價參考品應為 ceftolozane/tazobactam 或 ceftazidime/avibactam。

## (五) 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（2024 年至 2028 年）用藥人數約第一年 150 人至第五年 1,260 人，本品年度藥費約第一年 0.24 億元至第五年 2.00 億元，預期本品可能取代部分 ceftazidime/avibactam（Zavicefta<sup>®</sup>）及 ceftolozane/tazobactam（Zerbaxa<sup>®</sup>），財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 1.73 億元。以下簡述建議者提出的計算邏輯及推估過程。

#### 1. 臨床地位

建議者表示本品主要用於「多重抗藥或 carbapenem 類抗藥 *Pseudomonas aeruginosa*(MDR-PA、CRPA)」或「carbapenem 類抗藥 *Enterobacteriaceae*(CRE)」所引起的感染症，其中 CRE 較常見菌株如 carbapenem 類抗藥 *Escherichia coli*（CRE.coli）、carbapenem 類抗藥 *Klbsiella pneumoniae*（CRKP）；根據以上本品抗菌範圍，預期本品可取代部分 ceftazidime/avibactam（Zavicefta<sup>®</sup>）及 ceftolozane/tazobactam（Zerbaxa<sup>®</sup>）之市場。

#### 2. 目標族群

建議者先計算符合本品適應症之住院人次，包括：複雜性泌尿道感染（簡稱 cUTI）、院內感染性肺炎（簡稱 HAP）、複雜性腹腔內感染（簡稱 cIAI）；再進一步限縮其感染菌株對於 carbapenem 類抗生素具有抗藥性（包括 CRE.coli、CRKP 或 CRPA），推算未來五年目標族群約第一年 1.52 萬人次至第五年 1.65 萬人次（如表十五）。各項參數說明如後。

表十五、目標族群中各項感染症之未來五年人次

| CRE.coli、CRKP 或 CRPA 感染症 | 未來五年人次 (人次)    | 人數比例 |
|--------------------------|----------------|------|
| cUTI                     | 1.14 萬至 1.24 萬 | 75%  |
| HAP                      | 0.19 萬至 0.21 萬 | 13%  |
| cIAI                     | 0.19 萬至 0.20 萬 | 12%  |
| 合計                       | 1.52 萬至 1.65 萬 | 100% |

(1) cUTI/HAP/cIAI 住院人次：建議者依據 2014 年至 2020 年全民健康保險之醫療統計年報數據，分別推估未來五年泌尿道感染、肺炎、腹腔感染而住院的人次，另諮詢專家意見表示約 50%泌尿道感染屬於 cUTI、約 15%肺炎屬於 HAP，另參考國外文獻約 24%腹腔內感染屬於 cIAI；合計以上三種複雜性感染症住院人次約第一年 17.31 萬人次至第五年 18.82 萬人次。

(2) 感染菌株對 carbapenem 有抗藥性之比例(包括 CRE.coli、CRKP 或 CRPA)：建議者參考台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統 (THAS 系統) 2022 年第 2 季監視報告，計算抗藥性比例於未來五年維持每年約 9%。

### 3. 本品用藥人次

建議者表示本品納入健保給付後，未來五年市占率約第一年 1%至第五年 7.7%，推估本品用藥人次約第一年 150 人次至第五年 1,260 人次。

### 4. 原情境年度藥費

建議者表示在本品尚未納入健保的情況下，與本品有相近適應症之已給付藥品包括：ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline 等，建議者依仿單用法用量、cUTI/HAP/cIAI 住院人次比例 (表十五)，加權計算已給付藥品的每人每次藥費如表十六。

表十六、建議者計算已給付藥品的每人每次藥費

| 品項                     | 每日藥費 (元) | 治療天數 (天) <sup>a</sup> |     |      | 加權每人每次藥費 (元) <sup>b</sup> |
|------------------------|----------|-----------------------|-----|------|---------------------------|
|                        |          | cUTI                  | HAP | cIAI |                           |
| Colistin               | 628      | 10                    | 10  | 10   | 6,280                     |
| Tigecycline            | 2,594    | 10                    | 10  | 10   | 25,940                    |
| Ceftazidime/avibactam  | 9,657    | 7                     | 10  | 8    | 82,699                    |
| Ceftolozane/tazobactam | 4,185    | 7                     | 10  | 9    | 40,427                    |

建議者再依健保署公告的藥品申報量和專家意見推估 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline 未來五年市占率 (如表十七)，再以

<sup>a</sup> 治療天數參考仿單建議天數平均值或該品項醫療科技評估報告。

<sup>b</sup> Ceftazidime/avibactam 與 ceftazidime/avibactam 用於治療 cIAI 需同時並用 metronidazole，以每次使用 3 瓶、每瓶 500 mg 健保價 123 元計算。

上述目標族群人次分別計算用藥人次，並以表十六的每人每次藥費推估年度藥費，予以加總原情境整體藥費約第一年 5.86 億元至第五年 7.16 億元，如表十八。

## 5. 新情境年度藥費

加總本品和已給付藥品的年度藥費，新情境整體藥費約為第一年 6.07 億元至第五年 8.89 億元，說明如後。

- (1) 本品：依上述推估的本品用藥人次約第一年 150 人次至第五年 1,260 人次、本品建議價格、每日使用 4 瓶、三種複雜性感染症的每次療程皆為 7 天，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.24 億元至第五年 2.00 億元。
- (2) 已給付藥品：建議者表示本品納入給付後會改變 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline 的市場成長趨勢（如表十七）；依建議者假設的未來五年市占率分別計算用藥人次，再以表十六的每人每次藥費分別計算年度藥費，如表十八。

表十七、建議者推估各項藥品於原情境與新情境之市佔率變化

| 品項                     | 未來五年市占率變化趨勢 |             |
|------------------------|-------------|-------------|
|                        | 新情境         | 原情境         |
| 本品                     | 1%~7.7%     | -           |
| ceftazidime/avibactam  | 34.7%~36.9% | 34.8%~37.5% |
| ceftolozane/tazobactam | 8%~16.8%    | 8%~17.8%    |
| colistin、tigecycline   | 56.3%~38.6% | 57.2%~44.6% |

## 6. 財務影響

依原情境及新情境整體藥費之差異，可推估本品納入健保給付後所造成的財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 1.73 億元，詳細結果請見表十八。

表十八、建議者推估本品納入健保給付後的財務影響結果

| 品項                            | 新情境                     |               | 原情境           |               |
|-------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                               | 用藥人次                    | 年度藥費<br>(元)   | 用藥人次          | 年度藥費<br>(元)   |
| 本品                            | 150~1,260               | 0.24 億~2.00 億 | -             | -             |
| <u>ceftazidime/avibactam</u>  | 5,300~6,100             | 4.35 億~5.03 億 | 5,300~6,200   | 4.37 億~5.12 億 |
| <u>ceftolozane/tazobactam</u> | 1,200~2,800             | 0.49 億~1.12 億 | 1,200~2,900   | 0.49 億~1.19 億 |
| colistin、tigecycline          | 8,500~6,400             | 0.99 億~0.73 億 | 8,700~7,400   | 1.00 億~0.85 億 |
| 合計                            | 15,200~16,500           | 6.07 億~8.89 億 | 15,200~16,500 | 5.86 億~7.16 億 |
| 財務影響                          | 第一年 0.21 億元至第五年 1.73 億元 |               |               |               |

## 7. 敏感度分析

建議者另以本品市占率進行敏感度分析，分析結果如表十九，財務影響約第一年 950 萬元，而第五年 1.14 億元至 2.67 億元。

表十九、建議者依市占率進行敏感度分析

| 敏感度<br>分析 | 2024~2028 年數據 |           |                |               |
|-----------|---------------|-----------|----------------|---------------|
|           | 市占率調整         | 本品用藥人次    | 本品年度藥費         | 財務影響          |
| 高推估       | 1.0%~12.4%    | 150~2,000 | 0.24 億~3.19 億元 | 950 萬~1.14 億元 |
| 低推估       | 1.0%~6.0%     | 150~1,000 | 0.24 億~1.57 億元 | 950 萬~2.67 億元 |

### ● 本報告評論

針對建議者提出的財務影響分析，本報告認為本品臨床地位、目標族群、市占率、已給付藥品的每人每次藥費等有較大不確定性，說明如下。

#### 1. 建議者對於臨床地位的設定有前後不一致

建議者表示本品臨床地位為取代部分 ceftazidime/avibactam 及 ceftolozane/tazobactam，但後續在計算本品用藥人數時，建議者又宣稱本品會影響 colistin 及 tigecycline 市佔率，本報告認為有前後設定不一致之情形。藉此，本報告參考臨床專家建議以及 2022 年台灣多重抗藥性感染症治療建議指引[5]，本品主要用於 MDR-PA 或 CRE 引起的感染症，納入健保給付後應會部分取代 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline，原因如下：

- (1) Ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam：本品與此兩種品項皆屬於  $\beta$  lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor 複方抗生素，且抗菌範圍重疊，故預期本品納入健保給付後會部分取代 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam 之市場。
- (2) Colistin、tigecycline：本品抗菌範圍部分與 colistin、tigecycline 重疊，另外，因 colistin、tigecycline 副作用較大等缺點，在臨床上的使用量逐漸被新型抗生素取代。

#### 2. 建議者有低估本品目標族群之虞

依據以下緣由，本報告將建議者參採 2014 年至 2020 年全民健康保險之醫療統計年報所推估 cUTI、HAP、cIAI 住院人次，額外增加 30%作為其他臨床感染症之住院人次，再調整感染菌株對 carbapenem 類抗生素有抗藥性(包括 CRE 與 CRPA)之比例約第一年 7%至第五年 11%，予以推估未來五年目標族群約為第一年 1.53 萬人次至第五年 2.54 萬人次(建議者原推估第一年 1.52 萬人次至第五年 1.65 萬人次)。參數調整說明如後：

- (1) 本品目標族群應非僅侷限在 cUTI、HAP、cIAI：參考建議者提出的建議給付條件，只要是「經感染科醫師會診，懷疑對 carbapenem 類抗生素不具感受性的臨床感染症」皆可使用本品。為驗證以上論述，本報告利用健保資料庫分析與本品有相似適應症之已給付藥品 ceftazidime/avibactam 實際申報情形，其中約 30%病人於當次住院使用 ceftazidime/avibactam 之任一診斷碼皆非 cUTI、HAP、cIAI<sup>c</sup>。
- (2) 感染菌株對 carbapenem 類抗生素有抗藥性之比例有疑慮：
- A. 本報告進一步檢視建議者所採用 THAS 系統 2022 年第 2 季監視報告的 *CRE.coli*、CRKP 或 CRPA 百分比，發現建議者將報告中的 CRE 百分比誤植成 *CRE.coli* 百分比；另對照本品之抗菌範圍主要用於 CRE 和 CRPA，而建議者選用的 *CRE.coli* 與 CRKP 僅屬於 CRE 其中較常見之菌株，本報告認為應採用 CRE、CRPA 百分比推算抗藥性比例較為恰當。
- B. THAS 監視報告中的 CRE 與 CRPA 百分比呈現逐年上升，可預期未來仍會持續成長，而非建議者設定之維持每年相同。
- C. 由上，本報告參採 THAS 系統監視報告最新版本 2022 年第 4 季，以 CRE 與 CRPA 百分比成長趨勢重新計算未來五年抗藥性比例，約第一年 7% 至第五年 11%（建議者原設定每年固定 9%）。
3. 建議者於新情境的市占率設定有不確定性：可能低估本品市占率，而高估 ceftolozane/tazobactam 市占率

本報告利用健保實際申報情形驗證各項藥品市占率，認為建議者於原情境所設定的藥品市占率應屬合理，但新情境的藥品市占率有較大不確定性。對照表十七，建議者假設新情境的市佔率由高到低依序為 colistin、tigecycline、ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam，本品為最少，但本報告認為 ceftolozane/tazobactam 納入健保截至 2022 年已超過一年半<sup>d</sup>，2022 年申報人次僅 63 人次，況且本品的抗菌範圍大於 ceftolozane/tazobactam，故本報告認為本品納入健保給付後的市占率應高於 ceftolozane/tazobactam。

據此，本報告調高本品市占率為第一年 5%至第五年 20%（建議者原設定第一年 1%至第五年 7.7%），另外，調降 ceftolozane/tazobactam 市占率為第一年 6.3%至第五年 5.1%（建議者原設定第一年 8%至第五年 16.8%），其餘品項市占率僅依實際申報情形微調如表二十。

<sup>c</sup> 使用 ceftazidime/avibactam 之住院病人於當次申報次數最多的非 UTI、HAP、IAI 之診斷碼，包括：敗血症、COVID-19 病毒感染、急性呼吸衰竭等

<sup>d</sup> Ceftolozane/tazobactam 於 2021 年 3 月 1 日起納入健保給付。

表二十、本報告重新推估各品項於原情境與新情境之市佔率變化

| 品項                     | 未來五年市占率變化趨勢       |             |
|------------------------|-------------------|-------------|
|                        | 新情境               | 原情境         |
| <b>本報告重新設定</b>         |                   |             |
| 本品                     | <b>5.0%~20.0%</b> | -           |
| ceftazidime/avibactam  | 36.7%~39.1%       | 36.8%~39.7% |
| ceftolozane/tazobactam | <b>6.3%~5.1%</b>  | 8.5%~18.8%  |
| colistin、tigecycline   | 52.8%~35.9%       | 54.7%~41.5% |
| <b>建議者設定</b>           |                   |             |
| 本品                     | <b>1%~7.7%</b>    | -           |
| ceftazidime/avibactam  | 34.7%~36.9%       | 34.8%~37.5% |
| ceftolozane/tazobactam | <b>8%~16.8%</b>   | 8%~17.8%    |
| colistin、tigecycline   | 56.3%~38.6%       | 57.2%~44.6% |

## 4. 已給付藥品之每人每次藥費有不確定性

本報告調整下列參數，重新計算每人每次藥費如表二十一。

- (1) 依健保資料庫分析結果，調整 ceftazidime/avibactam 及 ceftolozane/tazobactam 用於三種適應症的治療天數皆為 10 天；
- (2) 依仿單用法用量調整 ceftolozane/tazobactam 用於 HAP 為每人每日 2 瓶<sup>e</sup>、metronidazole 用於 cIAI 為每人每日 4 瓶<sup>f</sup>；
- (3) 本報告於 2023 年 6 月 15 日查詢健保署網站公告最新健保價，調整 tigecycline 50 mg 健保價每瓶 1,390 元、metronidazole 500 mg 健保價每瓶 37.3 元。

表二十一、重新計算原情境中各項藥品的每人每次藥費

| 品項                       | 加權每人每次藥費（元） |        |
|--------------------------|-------------|--------|
|                          | 重新推估        | 建議者推估  |
| Colistin                 | 6,280       | 6,280  |
| Tigecycline              | 27,800      | 25,940 |
| Ceftazidime/avibactam*   | 96,703      | 82,699 |
| Ceftazidime/tazobactam * | 41,983      | 40,427 |

\*額外加總併用 metronidazole 之藥費。

<sup>e</sup> 根據 ceftolozane/tazobactam 仿單建議用法用量，治療 HAP 劑量為每次 3 g，每 8 小時輸注一次，ceftolozane/tazobactam 每瓶劑量 1.5g，故每次輸注需使用 2 瓶（建議者原設定為 1 瓶）。

<sup>f</sup> 根據 metronidazole 仿單建議用法用量，用於抗厭氧菌感染的初始劑量為 15 mg/kg，後續為 7.5 mg/kg，每 6 小時輸注一次；若以成人平均體重 60 kg、metronidazole 每瓶含量 500 mg 計算，每次輸注使用 3.6 瓶，本報告以 4 瓶計算。

本報告依循以上評論重新計算財務影響，分析結果如表二十二。本報告認為本品納入健保給付後可能取代的已給付藥品包括：ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline，推估本品未來五年用藥人次約第一年 770 人次至第五年 5,100 人次，本品年度藥費約為第一年 1.21 億元至第五年 8.02 億元，合計其他已給付藥品之年度藥費，新情境整體藥費約為第一年 8.01 億元至第五年 19.24 億元；而在本品尚未納入給付的原情境整體藥費約為第一年 7.01 億元至第五年 13.01 億元，推估本品納入健保給付後的財務影響約為第一年 1.00 億元至第五年 6.23 億元。

本報告另針藥品市占率進行敏感度分析，若維持建議者原先設定藥品市占率，本品用藥人次減少為第一年 150 人次至第五年 2,000 人次，本品年度藥費減少為第一年 0.24 億元至第五年 3.09 億元，財務影響減少為第一年 0.21 億元至第五年 2.65 億元。本報告重新推估財務影響高於建議者推估，主因係為本報告重新調整的目標族群人次與本品市占率明顯高於建議者原先設定。

表二十二、比較本報告重新推估與建議者之財務影響

| 品項                             | 新情境                     |                | 原情境           |                |
|--------------------------------|-------------------------|----------------|---------------|----------------|
|                                | 用藥人次                    | 年度藥費 (元)       | 用藥人次          | 年度藥費 (元)       |
| <b>本報告重新推估</b>                 |                         |                |               |                |
| <b>1.基礎分析</b>                  |                         |                |               |                |
| 本品                             | 770~5,100               | 1.21 億~8.02 億  | -             | -              |
| ceftazidime/avibactam          | 5,600~9,900             | 5.44 億~9.58 億  | 5,600~10,000  | 5.45 億~9.74 億  |
| ceftolozane/tazobactam         | 960~1,300               | 0.40 億~0.54 億  | 1,300~4,800   | 0.54 億~2.01 億  |
| colistin、tigecycline           | 8,000~9,100             | 0.96 億~1.10 億  | 8,400~10,500  | 1.01 億~1.27 億  |
| 合計                             | 15,300~25,400           | 8.01 億~19.24 億 | 21,300~35,300 | 7.00 億~13.01 億 |
| 財務影響                           | 第一年 1.00 億元至第五年 6.23 億元 |                |               |                |
| <b>2.敏感度分析 (維持建議者設定的藥品市占率)</b> |                         |                |               |                |
| 本品                             | 150~2,000               | 0.24 億~3.09 億  | -             | -              |
| ceftazidime/avibactam          | 5,300~9,400             | 5.14 億~9.05 億  | 5,300~9,500   | 5.15 億~9.20 億  |
| ceftolozane/tazobactam         | 1,200~4,300             | 0.51 億~1.79 億  | 1,200~4,500   | 0.51 億~1.90 億  |
| colistin、tigecycline           | 8,600~9,800             | 1.04 億~1.18 億  | 8,800~11,300  | 1.06 億~1.37 億  |
| 合計                             | 15,300~25,400           | 6.94 億~15.11 億 | 21,300~35,300 | 6.73 億~12.47 億 |
| 財務影響                           | 第一年 0.21 億元至第五年 2.65 億元 |                |               |                |
| <b>建議者推估</b>                   |                         |                |               |                |
| 本品                             | 150~1,260               | 0.24 億~2.00 億  | -             | -              |
| ceftazidime/avibactam          | 5,300~6,100             | 4.35 億~5.03 億  | 5,300~6,200   | 4.37 億~5.12 億  |
| ceftolozane/tazobactam         | 1,200~2,800             | 0.49 億~1.12 億  | 1,200~2,900   | 0.49 億~1.19 億  |
| colistin、tigecycline           | 8,500~6,400             | 0.99 億~0.73 億  | 8,700~7,400   | 1.00 億~0.85 億  |
| 合計                             | 15,200~16,500           | 6.07 億~8.89 億  | 15,200~16,500 | 5.86 億~7.16 億  |
| 財務影響                           | 第一年 0.21 億元至第五年 1.73 億元 |                |               |                |

## 七、經濟評估結論

1. 截至 2023 年 6 月 19 日止，本報告於英國 NICE、澳洲 PBAC、加拿大 CADTH 及蘇格蘭 SMC 等網站皆查無與本品相關醫療科技評估報告。
2. 本品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品；若經審議並非屬突破創新新藥，本報告綜合考量相關藥品國內收載情形、台灣感染症醫學會於 2022 年發表的多重抗藥性感症治療建議指引與臨床專家建議，認為本品核價參考品可為 ceftolozane/tazobactam 或 ceftazidime/avibactam。
3. 建議者表示本品若納入健保給付，推估未來五年（2024 年至 2028 年）用藥人數約第一年 150 人至第五年 1,260 人，本品年度藥費約第一年 0.24 億元至第五年 2.00 億元，預期本品可能部分取代 ceftazidime/avibactam 及 ceftolozane/tazobactam，財務影響約為第一年 0.21 億元至第五年 1.73 億元。若調整本品市佔率進行敏感度分析，財務影響範圍為第一年 950 萬元，而第五年 1.14 億元至 2.67 億元。
4. 針對上述建議者提出的財務影響推估，本報告認為在本品臨床地位、目標族群、市佔率、已給付藥品的每人每次藥費等有較大不確定性。本報告予以調整後所重新推估的財務影響高於建議者推估，主因係為本報告重新計算的目標族群人次與本品市佔率明顯高於建議者原先設定。本報告重新分析的結果如後說明：
  - (1) 本品納入健保給付後可能取代的已給付藥品包括：ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline，重新推估未來五年本品用藥人次約第一年 770 人次至第五年 5,100 人次，本品年度藥費約為第一年 1.21 億元至第五年 8.02 億元，合計其他已給付藥品的新情境整體藥費約為第一年 8.01 億元至第五年 19.24 億元，本品尚未納入給付之原情境整體藥費約為第一年 7.01 億元至第五年 13.01 億元，財務影響約為第一年 1.00 億元至第五年 6.23 億元。
  - (2) 本報告另針對藥品市佔率進行敏感度分析，若維持建議者原先設定藥品市佔率，本品用藥人次減少為第一年 150 人次至第五年 2,000 人次，本品年度藥費減少為第一年 0.24 億元至第五年 3.09 億元，財務影響減少為第一年 0.21 億元至第五年 2.65 億元。

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 11 月份及 2024 年 6 月份健保署藥品專家諮詢會議討論，建議給付本品用於「治療 18 歲以上成人，患有對 carbapenem 有抗藥性且有對 imipenem/cilastatin/relebactam 具感受性的致病菌引起之以下感染：複雜性腹腔內感染、複雜性泌尿道感染、院內感染型肺炎」。

本報告根據上述藥品專家諮詢會議建議之給付規定，重新計算本品用藥人數為第一年約 600 人至第五年 2,000 人，以本品建議支付價格計算本品年度藥費約第一年 0.80 億元至第五年 2.73 億元；再依健保署最新公告藥品支付價，更新被取代品之藥費節省（如 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、colistin、tigecycline），推估財務影響為第一年 0.58 億元至第五年 1.98 億元。本報告考量「本品市占率」有高度不確定性，若將市占率採高推估值，本品未來五年用藥人數增加為第一年 1,100 人至第五年 3,400 人，本品年度藥費為第一年 1.41 億元至第五年 4.68 億元，財務影響為第一年 1.02 億元至第五年 3.40 億元。

## 參考資料

1. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017; 18(1): 1-76.
2. Boushey R. Management of intra-abdominal, pelvic, and genitourinary complications of colorectal surgery. UpToDate.  
[https://www.uptodate.com/contents/management-of-intra-abdominal-pelvic-and-genitourinary-complications-of-colorectal-surgery?search=complicated%20intra-abdominal%20infection&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-intra-abdominal-pelvic-and-genitourinary-complications-of-colorectal-surgery?search=complicated%20intra-abdominal%20infection&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Published 2023. Accessed May 25, 2023.
3. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2021; 16(1): 49.
4. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum beta-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2022; 75(2): 187-212.
5. 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.
6. EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023. 2023.
7. Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. UpToDate.  
[https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=complicated%20urinary%20tract%20infections&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=complicated%20urinary%20tract%20infections&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Published 2023. Accessed May 25, 2023.
8. 台灣肺炎診治指引. 台灣感染症醫學會.  
[http://www.idsroc.org.tw/magazine/health\\_info.asp?peo\\_type=1&id=24](http://www.idsroc.org.tw/magazine/health_info.asp?peo_type=1&id=24). Published 2018. Accessed May 25, 2023.
9. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5): e61-e111.
10. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International

- ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50(3).
11. Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg* 2016; 11: 33.
  12. 高雄醫學大學附設中和紀念醫院-內科盧柏樑. 新的超級細菌在台灣 - 具碳青黴烯抗藥性之腸桿菌科細菌. 內科學誌. Published 2015. Accessed May 25, 2023.
  13. DN G. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019. Antimicrobial Therapy, Inc. Published 2019. Accessed May 27, 2023.
  14. 瑞必優 乾粉注射劑® RECARBRIO Powder for solution for infusion 衛部藥輸字第 028392 號. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52028392>. Published 2023. Accessed May 27, 2023.
  15. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2023. Accessed May 27, 2023.
  16. 藥品給付規定-第十節 抗微生物劑 (112.3.21 更新). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2023. Accessed May 27, 2023.
  17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result\\_type%3Aproject](https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result_type%3Aproject). Published 2023. Accessed May 22, 2023.
  18. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2023. Accessed May 22, 2023.
  19. Antimicrobial prescribing: imipenem with cilastatin and relebactam. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/advice/es30/chapter/Product-overview>. Published 2020. Accessed May 22, 2023.

20. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2020; 70(9): 1799-1808.
21. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(11): E4539-E4548.
22. imipenem/cilastatin/relebactam 500mg/500mg/250mg powder for solution for infusion (Recarbrio®). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&node-id=6990&keywords=relebactam&filter-3561=&filter-3567=&filter-3803=&from=&to=&total-results-0=1823&current-page-0=1&max-page-0=92&total-results-1=44&current-page-1=1&max-page-1=3>. Published 2021. Accessed May 22, 2023.
23. Brown M, Motsch J, Kaye K, et al. Nephrotoxicity associated with imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL) vs. imipenem/cilastatin plus colistin (IMI+CST) in patients with imipenem-nonsusceptible (NS) bacterial infections. *Open Forum Infectious Diseases* 2018; 5: S563.
24. Chen L, Liang X, Jiang J, Li X, Li Y. Carbapenems vs tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: A Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (United States)* 2019; 98(40).
25. Kaye K, File T, Boucher HW, et al. Results for the supplemental microbiological modified intent-to-treat (smmitt) population of the RESTORE-IMI 1 Trial of Imipenem/Cilastatin/ Relebactam (IMI/REL) vs. Imipenem/Cilastatin Plus Colistin (IMI+CST) in patients with imipenem-nonsusceptible (NS) bacterial infections. *Open Forum Infectious Diseases* 2018; 5: S409.
26. Sahra S, Jahangir A, Hamadi R, Jahangir A, Glaser A. Clinical and microbiologic efficacy and safety of Imipenem/cilastatin/relebactam in complicated infections: A meta-analysis. *Infection and Chemotherapy* 2021; 53(2): 271-283.
27. Losada MC, Maniar A, Du J, et al. Clinical and Microbiologic Outcomes by Causative Pathogen in Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Bacterial

- Pneumonia (HABP/VABP) Treated with Imipenem/Cilastatin (IMI)/Relebactam (REL) Versus Piperacillin/Tazobactam (PIP/TAZ). *Open Forum Infectious Diseases* 2020; 7(SUPPL 1): S635.
28. Yu W, Shen P, Luo Q, Xiong L, Xiao Y. Efficacy and safety of novel carbapenem- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: Results from phase II and III trials. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2022; 12.
  29. Brown ML, Motsch J, Kaye KS, et al. Evaluation of renal safety between imipenem/relebactam and colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections in the randomized, Phase 3 RESTORE-IMI 1 Study. *Open Forum Infectious Diseases* 2020; 7(3).
  30. Chen LF, Losada MC, Mahoney KA, et al. Imipenem/cilastatin (IMI)/relebactam (REL) in hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP): subgroup analyses of critically ill patients in the restore-imi 2 trial. *Open forum infectious diseases* 2020; 7(SUPPL 1): S732.
  31. Kaye KS, Boucher HW, Brown ML, et al. Comparison of treatment outcomes between analysis populations in the RESTORE-IMI 1 phase 3 trial of imipenem-cilastatin-relebactam versus colistin plus imipenem-cilastatin in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(5).
  32. Kohno S, Bando H, Yoneyama F, et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection: A multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. *J Infect Chemother* 2021; 27(2): 262-270.
  33. Losada M, Du J, Brown M, et al. Efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in patients with hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia by geographic region. *Intensive care medicine experimental* 2020; 8(SUPPL 2).
  34. Tan X, Pan Q, Mo C, et al. Carbapenems vs alternative antibiotics for the treatment of complicated urinary tract infection: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (United States)* 2020; 99(2).
  35. Tipping R, Du J, Losada MC, et al. Multivariate regression analysis to determine independent predictors of treatment outcomes in the restore-IMI 2 trial. *Open forum infectious diseases* 2020; 7(SUPPL 1): S785-S786.
  36. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, et al. Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults

- With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clinical infectious diseases* 2021; 73(11): e4539.
37. Jean SS, Lu MC, Ho MW, Ko WC, Hsueh PR. Non-susceptibilities to antibiotics against important Gram-negative bacteria, and imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam against carbapenem non-susceptible Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates implicated in complicated intra-abdominal and urinary tract infections in Taiwan, 2019. *Int J Antimicrob Agents* 2022; 59(3): 106521.
  38. N J, Dillon R, Massello M, Ralph L, Yang Z. Cost-effectiveness of imipenem/cilastatin/relebactam for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia. *J Comp Eff Res* 2023; 12(3): e220113.
  39. Yang J, Naik J, Massello M, Ralph L, Dillon RJ. Cost-Effectiveness of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Compared with Colistin in Treatment of Gram-Negative Infections Caused by Carbapenem-Non-Susceptible Organisms. *Infect Dis Ther* 2022; 11(4): 1443-1457.
  40. 衛生福利部疾病管制署. 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/File/Get?q=t9WnCInvvVMS9kUboNEwG1yEC8R4gIMB-wKk9VhcHha7TbYcznYbo3o0NuWguVEIfjTzcvJO3o\\_EhZJ24S1L8osLXpKL3VH2abcVkjnfEukqj8v\\_7RG7IFmbYS32EHwNrFkfiBewgPs\\_AYdR4YRZJMbQ5Uo-PBb9jldMPLDedPgyQXZD4aCPYkU3yC2pJkyek\\_pRhb5VDJj3mlbenpOntg](https://www.cdc.gov.tw/File/Get?q=t9WnCInvvVMS9kUboNEwG1yEC8R4gIMB-wKk9VhcHha7TbYcznYbo3o0NuWguVEIfjTzcvJO3o_EhZJ24S1L8osLXpKL3VH2abcVkjnfEukqj8v_7RG7IFmbYS32EHwNrFkfiBewgPs_AYdR4YRZJMbQ5Uo-PBb9jldMPLDedPgyQXZD4aCPYkU3yC2pJkyek_pRhb5VDJj3mlbenpOntg). Published 2022. Accessed June 12, 2023.
  41. 衛生福利部疾病管制署. 2020 年台灣醫院感染管制與抗藥性監測管理系統分析報告—地區級以上醫院實驗室通報常見致病菌臨床菌株之抗生素感受性統計資料分析. *感染控制雜誌* 2022; 32(6): 389-397.

## 附錄

## 附錄一 複雜性腹腔內感染之療效文獻搜尋策略

| 搜尋                                      | 關鍵字   | 篇數    |
|---|---|-------|
| Embase (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日)           |   |       |
| #1                                      | ('imipenem'/exp OR imipenem) AND ('cilastatin'/exp OR cilastatin) AND ('relebactam'/exp OR relebactam)  | 247   |
| #2                                      | 'intraabdominal infections'/exp OR 'intraabdominal infections' OR (intraabdominal AND ('infections'/exp OR infections))   | 48415 |
| #3                                      | 'complicated intra-abdominal infection' OR (complicated AND 'intra abdominal' AND ('infection'/exp OR infection))   | 1813  |
| #4                                      | #2 OR #3  | 48471 |
| #5                                      | #1 AND #4   | 70    |
| #6                                      | #5 AND [meta analysis]/lim  | 2     |
| #7                                      | #5 AND [randomized controlled trial]/lim  | 3     |
| #8                                      | #5 AND [systematic review]/lim  | 6     |
| #9                                      | #6 OR #7 OR #8  | 9     |
| PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日)           |   |       |
| #1                                      | ("imipenem"[MeSH Terms] OR "imipenem"[All Fields] OR "imipenem s"[All Fields] OR "imipeneme"[All Fields]) AND ("cilastatin"[MeSH Terms] OR "cilastatin"[All Fields]) AND ("relebactam"[Supplementary Concept] OR "relebactam"[All Fields])  | 96    |
| #2                                      | "Intraabdominal Infections"[MeSH Terms]   | 49935 |
| #3                                      | ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) AND ("intraabdominal infections"[MeSH Terms] OR ("intraabdominal"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "intraabdominal infections"[All Fields] OR ("intra"[All Fields] AND "abdominal"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "intra abdominal infection"[All Fields]) | 26025 |
| #4                                      | #2 OR #3  | 53141 |
| #5                                      | #1 AND #4   | 18    |
| Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日) |   |       |
| #1                                      | (imipenem) AND (cilastatin) AND (relebactam)  | 37    |
| #2                                      | MeSH descriptor: [Intraabdominal Infections] explode all trees  | 1624  |
| #3                                      | complicated intra-abdominal infection   | 245   |
| #4                                      | #2 or #3  | 1779  |

|    |           |   |
|----|-----------|---|
| #5 | #1 and #4 | 9 |
|----|-----------|---|

## 附錄二 複雜性泌尿道感染之療效文獻搜尋策略

| 搜尋                                      | 關鍵字  | 篇數     |
|---|--|--------|
| Embase (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日)           |  |        |
| #1                                      | ('imipenem'/exp OR imipenem) AND ('cilastatin'/exp OR cilastatin) AND ('relebactam'/exp OR relebactam)   | 247    |
| #2                                      | 'urinary tract infections'/exp OR 'urinary tract infections' OR (urinary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('infections'/exp OR infections))  | 173460 |
| #3                                      | 'complicated urinary tract infections' OR (complicated AND urinary AND ('tract'/exp OR tract) AND ('infections'/exp OR infections))  | 6285   |
| #4                                      | #2 OR #3   | 173460 |
| #5                                      | #1 AND #4  | 89     |
| #6                                      | #5 AND [meta analysis]/lim   | 3      |
| #7                                      | #5 AND [randomized controlled trial]/lim   | 6      |
| #8                                      | #5 AND [systematic review]/lim   | 14     |
| #9                                      | #6 OR #7 OR #8   | 19     |
| PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日)           |  |        |
| #1                                      | ("imipenem"[MeSH Terms] OR "imipenem"[All Fields] OR "imipenem s"[All Fields] OR "imipeneme"[All Fields]) AND ("cilastatin"[MeSH Terms] OR "cilastatin"[All Fields]) AND ("relebactam"[Supplementary Concept] OR "relebactam"[All Fields])   | 96     |
| #2                                      | "Urinary Tract Infections"[MeSH Terms]   | 50573  |
| #3                                      | ("complicances"[All Fields] OR "complicate"[All Fields] OR "complicated"[All Fields] OR "complicates"[All Fields] OR "complicating"[All Fields] OR "complication"[All Fields] OR "complication s"[All Fields] OR "complications"[MeSH Subheading] OR "complications"[All Fields]) AND ("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields]) | 23612  |
| #4                                      | #2 OR #3   | 56652  |
| #5                                      | #1 AND #4  | 22     |
| Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日) |  |        |
| #1                                      | (imipenem) AND (cilastatin) AND (relebactam)   | 37     |
| #2                                      | MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees  | 2997   |
| #3                                      | complicated urinary tract infections   | 668    |
| #4                                      | #2 or #3   | 3345   |
| #5                                      | #1 and #4  | 9      |

## 附錄三 院內感染型肺炎之療效文獻搜尋策略

| 搜尋                                      | 關鍵字  | 篇數    |
|---|--|-------|
| Embase (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日)           |  |       |
| #1                                      | ('imipenem'/exp OR imipenem) AND ('cilastatin'/exp OR cilastatin) AND ('relebactam'/exp OR relebactam)   | 247   |
| #2                                      | 'hospital-acquired pneumonia'/exp OR 'hospital-acquired pneumonia' OR ('hospital acquired' AND ('pneumonia'/exp OR pneumonia))   | 7444  |
| #3                                      | 'healthcare-associated pneumonia'/exp OR 'healthcare-associated pneumonia' OR ('healthcare associated' AND ('pneumonia'/exp OR pneumonia))   | 16211 |
| #4                                      | #2 OR #3   | 21458 |
| #5                                      | #1 AND #4  | 72    |
| #6                                      | #5 AND [meta analysis]/lim   | 1     |
| #7                                      | #5 AND [randomized controlled trial]/lim   | 11    |
| #8                                      | #5 AND [systematic review]/lim   | 9     |
| #9                                      | #6 OR #7 OR #8   | 20    |
| PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日)           |  |       |
| #1                                      | ("imipenem"[MeSH Terms] OR "imipenem"[All Fields] OR "imipenem s"[All Fields] OR "imipeneme"[All Fields]) AND ("cilastatin"[MeSH Terms] OR "cilastatin"[All Fields]) AND ("relebactam"[Supplementary Concept] OR "relebactam"[All Fields]) | 96    |
| #2                                      | "Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH Terms]  | 4492  |
| #3                                      | #1 AND #2  | 4     |
| Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 5 月 31 日) |  |       |
| #1                                      | (imipenem) AND (cilastatin) AND (relebactam)   | 37    |
| #2                                      | hospital-acquired pneumonia  | 508   |
| #3                                      | MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees   | 570   |
| #4                                      | #2 or #3   | 1007  |
| #5                                      | #1 and #4  | 23    |

## 附錄四、經濟評估文獻於 PubMed 電子資料庫的搜尋策略

| 步驟 | 關鍵字 (搜尋日期：2016 年 6 月 16 日) | 文獻篇數       |
|----|----------------------------|------------|
| #1 | imipenem                   | 13,156     |
| #2 | cilastatin                 | 1,765      |
| #3 | relebactam                 | 351        |
| #4 | cost                       | 10,666,264 |
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4    | 5          |