

# 伏驥佳注射劑 1 公克藥 (FETROJA for Injection 1g)

## 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	FETROJA for Injection 1g	成分	cefiderocol
建議者	台灣塩野義製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣塩野義製藥股份有限公司		
含量規格劑型	1g/14ml；凍晶乾燥注射劑		
主管機關許可適應症	<p>適用於治療成人病人對 Fetroja<sup>®</sup> 具有感受性之革蘭氏陰性微生物 (susceptible Gram-negative microorganisms) 所引起的下列感染：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雜性泌尿道感染 (Complicated Urinary Tract Infections, cUTI)，包含腎盂腎炎 (Pyelonephritis)</li> <li>2. 院內感染型肺炎 (Hospital-acquired Bacterial Pneumonia, HABP) 和呼吸器相關肺炎 (Ventilator-associated Bacterial Pneumonia, VABP)</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 適應症相關說明： Fetroja<sup>®</sup> 應僅用於治療已證實或強烈懷疑由具感受性細菌引起的感染。當有培養結果及感受性方面的資訊時，應依據這些資訊來選擇或調整抗生素療法。若缺乏上述資訊，當地流行病學資料與感受性態樣可做為經驗療法選擇的依據。</li> </ul>		
建議健保給付之適應症內容	同許可適應症；以及「其他高度懷疑或證實為多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染之臨床感染症」。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，限下列條件之一且經感染症專科醫師會診確認需使用者： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>複雜性泌尿道感染，包含腎盂腎炎</u></li> <li>2. <u>院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎</u></li> <li>3. <u>其他高度懷疑或證實為多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染之臨床感染症</u></li> </ol>		
建議療程	正常腎功能者 (CrCL ≥ 90 至 < 120 mL/min)，每 8 小時使用一次，每次 2 g，每次輸注時間為 3 小時 (用法用量根據腎功能調整，參見仿單)；建議治療持續時間為 7 至 14 天，取決於病人實際臨床狀況。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		

健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付
-----------------	---

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、參考品：建議者以突破創新新藥建議本案藥品 cefiderocol 納入健保給付，若審議結果認可本品屬於第一類新藥，則不需核價參考品；若審議結果認定非屬突破創新新藥，本報告在綜合考量 WHO ATC code、相對療效實證、臨床治療指引建議、健保收載現況與臨床專家意見後，認為 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、imipenem/cilastatin/relebactam 可為本案參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。其中，英國 NICE 建議給付評估基礎是為以抗生素價值考量，設定成本效益評估模型與方式，且 NHS 採用特殊給付協議方式，詳如成本效益段落與內文描述。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 3 項與 carbapenem 類抗生素比較之隨機對照試驗（APEKS-cUTI、APEKS-NP、CREDIBLE-CR），與合併前三項隨機對照試驗之 2 項統合分析（Hseuh 等人與 Wang 等人）、3 項系統性文獻回顧暨網絡統合分析、2 項統合分析<sup>a</sup>。

(二) 相對療效

1. 隨機對照試驗

(1) 三項隨機對照試驗皆納入 18 歲以上，且發生急性感染的病人。其中，APEKS-cUTI 試驗與 APEKS-NP 試驗分別納入懷疑為革蘭氏陰性菌感染的 cUTI 和 HAP/VAP 的病人，而 CREDIBLE-CR 試驗則納入懷疑為具 cabapenem 抗藥性的菌株感染，部位包含 cUTI、HAP/VAP、或是菌血症、敗血症病人。三項試驗設計、條件對照詳如下表。

	APEKS-cUTI 試驗	APEKS-NP 試驗	CREDIBLE-CR 試驗
試驗分期	第 II 期	第 III 期	
試驗設計	雙盲、隨機分派、不劣性試驗		開放式、隨機分派、描述性研究

<sup>a</sup> Zhan 等人，和 Gatti 等人之統合分析均主要納入觀察性研究，故應謹慎解讀其結果。

受試者族群	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡≥ 18 歲</li> <li>• 患有 cUTI 伴隨腎盂腎炎與否或急性非複雜性腎盂腎炎（後者占比不超過 30%）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡≥ 18 歲</li> <li>• 患有 HAP/VAP/醫療照護相關肺炎</li> <li>• 懷疑為革蘭氏陰性菌感染</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡≥ 18 歲</li> <li>• 患有 cUTI、HAP/VAP/醫療照護相關肺炎或菌血症/敗血症</li> <li>• 懷疑為 carbapenem-resistant 菌株（如：S. maltophilia、抗藥性分析報告顯示對 carbapenem &gt;90% 不敏感或抗藥等）</li> </ul>
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染病原菌為已知對 carbapenem-resistant 者</li> <li>• 基期尿液培養出現超過 2 種泌尿道病原菌者</li> <li>• 真菌性感染者</li> <li>• 腎功能不全嚴重者（CrCl &lt; 20 mL/min）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染病原菌為已知對 carbapenem-resistant 者</li> <li>• 社區型/非典型/病毒性/化學性肺炎</li> <li>• 合併黴菌感染者</li> <li>• 合併中樞神經系統感染者</li> <li>• 難治性敗血性休克者</li> <li>• APACHE II<sup>†</sup> 分數 &gt;35 分者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 隨機分派前 72 小時內，接受針對 cUTIs 可能有效的治療超過 24 小時；針對其他感染治療則超過 36 小時</li> <li>• 需同時接受超過 3 種革蘭氏陰性菌全身性抗生素</li> <li>• 難治性敗血性休克者</li> <li>• APACHE II<sup>†</sup> 分數 &gt;30 分者</li> </ul>
試驗分組/療程	試驗組	Cefiderocol（本品組）每 8 小時注射一次，每次 2 g；7~14 天	合併下列治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefiderocol（本品組）每 8 小時注射一次，每次 2g；7~14 天</li> <li>• Linezolid [cover G(+), MRSA]；至少 5 天</li> </ul>	Cefiderocol（本品組）每 8 小時注射一次，每次 2g；7~14 天
	對照組	imipenem-cilastatin（IMI 組）：每 8 小時注射一次，每次 1 g；7~14 天	合併下列治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>• meropenem（MEM 組）：每 8 小時注射一次，每次 2g；7~14 天</li> <li>• Linezolid [主要 cover MRSA]；至少 5 天</li> </ul>	現行可用最佳治療（BAT 組）： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 66% 使用 colistin-based 治療</li> <li>• 34% 使用 non colistin-based 治療</li> </ul>
<p>FDA, US Food and Drug Administration; MRSA, methicillin-resistant <i>S. aureus</i>;  <sup>†</sup>APACHE II 急性生理與慢性健康評分：包含體溫、心跳數、平均動脈壓、呼吸速率、動脈血氧分壓、吸入氧氣分壓、血鈉、白血球計數、血小板數目、Glasgow 昏迷指數等 12 項客觀生理指標（以住進加護病房 24 小時內最差數據為準），年齡和慢性健康狀態（器官衰竭、免疫功能低下）為加權計分，總分介於 0 至 71 分，分數越高代表病情越嚴重，死亡率越高。</p>				

(2) 三項試驗納入的受試者平均約在 61 至 65 歲左右；亞裔病人在 APEKS-NP 與 CREDIBLE-CR 試驗中佔比約 30%，但 APEKS-cUTI 試驗中僅不到 5%；腎功能方面，CrCl 平均值大於 50 ml/min 者，在 APEKS-cUTI、APEKS-NP、CREDIBLE-CR 試驗中大約分別有 20%、35%、40%。詳細試驗納入病人特徵參見內文表八。在 APEKS-cUTI 試驗之主要療效指標「臨床和微生物綜合性結果」，以及 APEKS-NP 試驗主要療效指標「第 14 天全因死亡率」，cefiderocol 組與對照組相比均達到不劣性；而 CREDIBLE-CR 試驗為描述性質，未進行正式統計

檢定<sup>bc</sup>。

- (3) Hsueh 等人將三項試驗結果進行統合分析後之結果如下表。結果顯示，cefiderocol 組與對照組相比時，四項指標均無明顯差異。然而，在解讀此統合分析結果時，需留意 APEKS-cUTI、APEKS-NP 兩項試驗納入受試者懷疑的感染菌種並非對 carbapenems 具抗性，且對照組為 carbapenems；CREDIBLE-CR 試驗納入分析的受試者，其感染菌種需為抗碳青霉烯酶鮑氏不動桿菌 (CRAB)，且對照組為對應抗 carbapenems 的治療方案。

mITT 族群	本品組		對照組		權重	Odds ratio (95%信賴區間)
	事件數	總人數	事件數	總人數		
I. 臨床反應率 (治療結束後第 7 天, TOC) (異質性檢定: $I^2=0\%$ )						
CREDIBLE-CR 試驗	42	80	19	38	26.8%	1.11 (0.51 to 2.39)
APEKS-cUTI 試驗	226	252	104	119	20.6%	1.25 (0.64 to 2.47)
APEKS-NP 試驗	94	145	98	147	52.6%	0.92 (0.57 to 1.49)
加總	362	477	221	304	100%	1.04 (0.73 to 1.48)
II. 微生物根除率 (治療結束後第 7 天, TOC) (異質性檢定: $I^2=63\%$ )						
CREDIBLE-CR 試驗	25	80	9	38	22.1%	1.46 (0.60 to 3.55)
APEKS-cUTI 試驗	184	252	67	119	39.2%	2.10 (1.33 to 3.32)
APEKS-NP 試驗	59	145	61	147	38.7%	0.97 (0.61 to 1.54)
加總	268	477	137	304	100%	1.44 (0.84 to 2.47)
III. 第 14 天全因死亡率 (異質性檢定: $I^2=0\%$ )						
APEKS-NP 試驗	18	145	17	146	—	—
CREDIBLE-CR 試驗	17	80	5	38	—	—
加總	35	225	22	184	100%	1.25 (0.69 to 2.26)
IV. 第 28 天全因死亡率 (異質性檢定: $I^2=0\%$ )						
APEKS-NP 試驗	30	143	30	176	—	—
CREDIBLE-CR 試驗	22	80	8	38	—	—
加總	52	223	38	184	100%	1.12 (0.69 to 1.82)

<sup>b</sup> APEKS-cUTI 試驗主要療效指標為臨床和微生物綜合性結果校正後差異為 18.6%，95%信賴區間為 8.23 至 28.92，下限超過不劣性邊界-15%，達到不劣性檢定。APEKS-NP 試驗主要療效指標為第 14 天全因死亡率，校正後差異為 0.8%，95%信賴區間為-6.7 至 8.2，上限低於不劣性邊界 12.5%，達到不劣性檢定。CREDIBLE-CR 試驗主要療效指標第 7 天時 cUTI 群體達微生物根除率人數比例 53% vs. 20%；HAP/VAP/醫療照護相關肺炎族群之兩組間達臨床治癒率人數比例 50% vs. 53%。

<sup>c</sup> CREDIBLE-CR 試驗中證實患有不分感染部位之金屬  $\beta$ -內醯胺酶腸桿菌 (metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriales*) 菌株受試者，治療結束後第 7 天時，兩組間達臨床治癒率人數比例分別為 75% (12 人/共 16 人) 和 29% (2 人/共 7 人)；兩組間達微生物根除率人數比例分別為 44% (7 人/共 16 人) 和 14% (1 人/共 7 人)。

## 2. 間接比較

- (1) 依感染部位區分，2 項網絡統合分析是針對 cUTI 或有提供次群體分析；2 項是針對 HAP/VAP，但皆未限制懷疑感染菌種是否具廣泛抗藥性。各研究分析比較結果如內文表十二。
  - (2) 在 cUTI 方面，Wagenlehner 等人於 2025 年發表研究結果顯示 cefiderocol 在臨床和微生物綜合性結果方面優於 carbapenem 類抗生素與 imipenem/cilastatin/relebactam（與 carbapenem 類比較時 risk ratio[RR] 為 1.15，95% credible interval[CrI] 為 1.04 to 1.43；與 imipenem/cilastatin/relebactam 比較時 RR 為 1.26，95% CrI 1.04 to 1.96）；但與 ceftazidime/avibactam、ceftozolane/tazobactam 相比，則無統計上顯著差異。Lin 等人於 2023 年發表研究之次群體分析結果則顯示 cefiderocol 在「臨床反應率」相比 carbapenem 與其他抗生素均無差異。
  - (3) 在 HAP/VAP 族群中，Luque Paz 等人於 2024 年發表之網絡統合分析研究，顯示 cefiderocol 組之「臨床治癒率」、「微生物根除率」、「第 28 天全因死亡率」相比於其他抗生素並無顯著差異；Lin 等人於 2023 年發表的臨床反應率次群體分析結果亦顯示 cefiderocol 與 ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam、ceftozolane/tazobactam 相比，並無統計上顯著差異。
3. 針對廣泛抗藥性或抗碳青黴烯酶鮑氏不動桿菌（CRAB）菌種，兩項統合分析結果主要顯示 cefiderocol 在全因死亡率有較 colistin 治療組合佳的傾向；而臨床治癒率則無統計上明顯差異。

	Cefiderocol 治療組合 vs. colistin 治療組合	
	全因死亡率	臨床治癒率
Zhan 等人	<b>0.71 (0.54 to 0.92)</b>	1.10 (0.88 to 1.37)
Gatti 等人 <sup>‡</sup>	0.64 (0.40 to 1.04) <sup>†</sup>	1.41 (0.87 to 2.28)

單位：risk ratio (95%信賴區間)  
<sup>‡</sup>納入研究對照組為「非 cefiderocol 治療組合」，惟多數研究為 colistin 治療組合。  
<sup>†</sup>納入臨床試驗與觀察性研究；排除臨床試驗後 RR 為 0.53 (95% CI：0.39 to 0.71)。

### (三) 相對安全性

#### 1. 臨床試驗

- (1) 三項試驗的中符合個別感染症診斷標準且接受至少一劑治療的受試者，常見不良事件為胃腸道症狀（如：腹瀉、便秘）。三項試驗中均有少數人發生困難梭狀桿菌引起之結腸炎(*C. difficile* colitis)，導致治療中斷；CREDIBLE-CR 試驗中則是 cefiderocol 組有 1 人發生困難梭狀桿菌引起之結腸炎，對照組無受試者發生。相比於對照組，與本品治療相關不良事件常見為肝臟酵素檢驗值上升。

- (2) 另外，CREDIBLE-CR 試驗中本品組無人(0%)發生藥物相關急性腎損傷，BAT 組則有 4 人(8%)；其中一例與 fosfomycin/colistin 相關，導致該受試者死亡。
- (3) 值得注意的是，相比於 APEKS 系列試驗，CREDIBLE-CR 試驗本品組死亡率高於 BAT 組(試驗結束時 34% vs 18%)，也全部都判定為因不良事件致死；但本品組死因經研究者判定與本品無關。
- (4) Hsueh 等人進行之統合分析結果顯示，相較於對照組，cefiderocol 組發生治療期間不良事件的風險大致上傾向較低，但均未達統計上顯著差異。

Safety 族群	統合分析 Odds ratio (95%信賴區間)	異質性檢定
治療期間不良事件 (TEAE)	0.76 (0.49 to 1.19)	I <sup>2</sup> =25%
嚴重不良事件 (SAE)	1.01 (0.62 to 1.65)	I <sup>2</sup> =42%
藥物相關不良事件 (Drug-related AE)	0.74 (0.48 to 1.13)	I <sup>2</sup> =0%
因不良事件而中斷治療	0.98 (0.53 to 1.84)	I <sup>2</sup> =0%
因藥物相關不良事件而中斷治療	0.84 (0.22 to 3.21)	I <sup>2</sup> =0%

SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

## 2. 間接比較

- (1) Luque Paz 等人 (113 年) 針對 HAP/VAP 族群進行之網絡統合分析顯示本品之「任何不良事件發生率」相比於其他抗生素並無顯著差異；
- (2) Lin, M. H. 等人 (112 年) 納入 cUTI、HAP/VAP、cIAI 族群之網絡統合分析則顯示 cefiderocol 之「任何不良事件發生率」與 meropenem、ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam、ceftozolane/tazobactam 並無統計上顯著差異。

3. 兩項統合分析 (Zhan 等人和 Gatti 等人) 研究均顯示 cefiderocol 治療組合發生急性腎損傷風險傾向較 colistin 治療組合低 (參見內文表十三)，但未達統計上顯著差異。

## 四、醫療倫理：

- (一) 本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，於此摘述主要醫療科技評估組織醫療科技評估報告所收集之病友專家意見。
- (二) 英國 NICE 報告提供病人專家意見，認為多重抗藥性細菌感染 (尤其是免疫低下病人) 尚存在未獲滿足之醫療需求，一則現有治療可能帶來嚴重影響病人生活品質的不良反應，二則已知治療選擇有限且需被隔離住院可能對病人產生心理健康負面影響，三則對於提供病人支持的照護成員亦可能產生家庭經濟負面影響。

## 五、成本效益：

### (一) 國內藥物經濟學研究

1. 建議者提交一份國內藥物經濟學研究，評估本品做為經驗性療法用於疑似 carbapenem-resistant(CR)的 cUTI、HAP/VAP 病人，相比於 ceftazidime/avibactam 的成本效益。研究採用決策樹模型，病人接受治療後會分為 CR 或 carbapenem-susceptible(CS)，並依據體外抗菌研究(SMART study)的感受性數據，評估兩組病人接受的治療為合適治療(appropriate)或不合適治療(inappropriate)，在本品和比較品的治療反應率，採用臨床試驗數據並依照不同感染部位進行設定。成本部分納入抗生素藥費、住院費用、不良事件成本等，主要參考本土文獻。分析結果顯示，與 ceftazidime/avibactam 相比，經驗性使用本品的 ICER 為 73.8 萬元/QALY gained；若依不同感染部位，經驗性使用本品用於 cUTI 或 VAP/HAP 的 ICER 分別為 142.7 萬元/QALY gained 和 35.4 萬元/QALY gained。
2. 本報告認為本品的建議給付範圍包含核准適應症 cUTI、HAP/VAP 以外其他的感染，且建議給付規定並未限制 cefiderocol 用於疑似 CR 的病人族群，然而此份藥物經濟學研究設定的目標族群為疑似 CR 的 cUTI、VAP/HAP 病人，基於建議者申請的給付條件較為寬鬆，故認為此份研究的目標族群未能完全符合建議者申請主張。針對比較策略選擇 ceftazidime/avibactam，本報告考量與本品具有類似治療地位的藥品眾多，認為可能需要納入更多治療選項或需有合理說明。療效反應率部分，所引用的 APEKS-cUTI、APEKS-NP 試驗為排除感染病原菌為確認為 CR 者，且反應率有依據感染部位的占比（cUTI 占 7 成、肺炎占 3 成）予以加權，但本報告經分析健保資料庫發現 ceftazidime/avibactam 用於肺炎的比例較高，上述療效參數的設定可能有利於本品，本報告對此具有疑慮。綜上，本報告認為此份研究設計大致合宜，成本參數收集品質良好，亦有針對重要情境進行敏感度分析，但主要對於目標族群、比較策略及療效參數的設定存有疑慮，經綜合評估後認為研究整體執行品質為尚可。

### (二) 其他醫療科技評估組織報告

根據英國 NICE 於民國 111 年 8 月公告的評估報告，政策評估單位 EEPRU 於 107 年發布新型抗菌藥物價值評估架構，108 年英國政府同意其抗生素抗藥性的 5 年計劃，此計畫包括建立一套抗生素新藥的支付模式，而 cefiderocol 的評估屬於 EEPRU 建立抗生素新藥支付模式的一環，其支付模式為 NHS 支付廠商的費用，不取決於所供應的藥品數量，亦稱為「脫鉤(delinked)」或「基於訂閱(subscription-based)」的合約。廠商與 NHS England 之間的訂閱合約為期 3 年，首要目標是評估 cefiderocol 相較於標準治療，用於英國可能增加的淨健康效益，以 QALYs 為單位進行估算，模型評估時間設定為 20 年。委員會認為 EEPRU 經濟模型設定的比較品和分次族群進行評估是適當的，經考量適用人數、比較品的抗藥性增加以及其他價值因素後，預計 cefiderocol 在 20 年間可增加 16,200 QALYs。

### 六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品納入給付後會取代 ceftazidime/avibactam (Zavicefta)、ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa)、colistin 併用療法、meropenem、tigecycline，其參考醫療統計年報之肺炎和泌尿系統疾病住院人次，並分別設定細菌性感染比例、腎盂腎炎比例、革蘭氏陰性菌感染比例、carbapenem 抗藥菌種感染比例等，推估符合給付規定的 HAP/VAP 和 cUTI 人次，進一步參考 Zavicefta 市佔率後設定本品市佔率 (3%至 7.5%)。本品治療天數假設 HAP/VAP 使用 10.4 日、cUTI 使用 9 日，並依據本品仿單建議劑量計算本品藥費。
2. 本報告考量近年有其他革蘭氏陰性抗藥菌株的治療藥品 (如 RECARBRIO) 陸續納入給付，故調整被取代的藥品品項。經檢視建議者引用的資料後，本報告認為其推估的目標族群人數尚可接受，然在本品市佔率部分，建議者係參考 Zavicefta 的市佔率進行設定，本報告經分析健保資料庫 Zavicefta 的住院人次後認為建議者設定的本品市佔率可能低估，故綜合參考建議者的市佔率假設、市調報告結果、Zavicefta 實際使用人次以及近期新納入給付的抗生素治療後，假設本品市佔率為 10%至 20%。由於本品市佔率有較高的不確定性，故進行敏感度分析。建議者與本報告推估結果如後表。

項目	建議者推估(114 至 118 年)	本報告推估(115 至 119 年)
本品使用人次	596 人次至 1,611 人次	2,025 人次至 4,380 人次
本品年度藥費	1.61 億元至 4.33 億元	5.83 億元至 12.61 億元
財務影響	1.29 億元至 3.48 億元	3.82 億元至 8.25 億元
敏感度分析 低推估	市佔率 2%至 6.5% 財務影響 0.86 億至 3.01 億元	市佔率 3%至 7.5% 財務影響 1.14 億至 3.10 億元
敏感度分析 高推估	市佔率 4%至 8.5% 財務影響 1.72 億至 3.95 億元	市佔率 15%至 30% 財務影響 5.72 億至 12.38 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
商品名	Fetroja®	Zavicefta®	Recarbrio®	Zerbaxa®
主成分/含量	cefiderocol ; 1g/14ml	ceftazidime/avibactam 2 g/0.5 g	imipenem/cilastatin/relebactam 0.5g/ 0.5g/ 0.25g	ceftolozane/tazobactam 1g/0.5g
劑型/包裝	凍晶乾燥注射劑	乾粉注射劑	乾粉注射劑	乾粉注射劑
WHO/ATC 碼	J01DI04	J01DD52	J01DH56	J01DI54
主管機關許可適應症	適用於治療成人病人對 Fetroja® 具有感受性之革蘭氏陰性微生物所引起的下列感染： 1. 複雜性泌尿道感染，包含腎盂腎炎 2. 院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎	適用於治療自出生起之兒童病人及成人病人對 Zavicefta 具感受性的革蘭氏陰性微生物所引起的下列感染： 1. 複雜性腹腔內感染 2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎 3. 院內感染型肺炎，包括呼吸器相關肺炎	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引起之下列感染： 1. 複雜性腹內感染 2. 院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎 3. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎	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： 1. 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用。 2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎 3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎

健保給付條件	擬訂中	限使用於病人有下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，確認有 carbapenem 抗藥性革蘭氏陰性菌感染之可能或明確證據而需使用者；申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料： 1. 複雜性腹腔內感染 2. 複雜性泌尿道感染 3. 院內感染型肺炎 4. 其他臨床感染症懷疑為對 carbapenem 具抗藥性之感染。[詳見附錄一]	治療 18 歲以上成人，患有對 carbapenem 有抗藥性且對 imipenem/cilastatin/relebactam 有感受性的致病菌引起的以下感染症： 1. 複雜性腹腔內感染 2. 複雜性泌尿道感染 3. 院內感染型肺炎 [詳見附錄二]	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： 1. 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用 2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎 3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎 [詳見附錄三]
健保給付價	擬訂中	2,905 元	4,938 元	1,253 元
仿單建議劑量與用法*	正常腎功能者 (CrCL ≥ 90 至 < 120 mL/min)：每 8 小時使用一次，每次 2 g，每次輸注時間為 3 小時。	腎功能正常或輕度腎功能不全者 (CrCL ≥ 50 mL/min)：每 8 小時使用一次，每次 2.5 g (2 g/ 0.5 g)，每次輸注時間為 2 小時。	正常腎功能者 (CrCL ≥ 90 mL/min)：每 6 小時使用一次，每次 1.25g (0.5g/ 0.5g/ 0.25g)，每次輸注時間為 30 分鐘。	腎功能正常或輕度腎功能不全者 (CrCL ≥ 50 mL/min)：每 8 小時使用一次，每次 1.5 g ([cUTI] 1 g/ 0.5 g)；3g ([HAP/VAP] 2 g/ 1 g)，每次輸注時間為 1 小時
療程	7 至 14 天，取決於病人實	5 至 14 天 (cUTI)、7 至 14 天 (HAP/VAP)，取決於病人實	仿單未刊載建議療程天數；參考該藥品臨床試驗病人使用	7 天 (cUTI)、8 至 14 天 (HAP/VAP)，取決於病人實

	際臨床狀況。	際臨床狀況。	天數，4 至 14 天 (cUTI)、7 至 14 天 (HAP/VAP)，取決於病人實際臨床狀況。	際臨床狀況。
每療程花費	擬訂中	每日 8,715 元	每日 19,752 元	cUTI 為每日 3,759 元 HAP/VAP 為每日 7,518 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)				
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)	—	—	—	—
具間接比較 (indirect comparison)	✓ <sup>‡</sup>	✓ <sup>‡</sup>	✓ <sup>‡</sup>	✓ <sup>‡</sup>
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	—	—	—	—
目前臨床治療指引建議的首選	✓	✓	✓	✓
其他考量因素，請說明：	✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL-E、 CRE、DTR-P. A 及臨床醫師意見)	✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL-E、 CRE、DTR-P. A 及臨床醫師意見)	✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL-E、 CRE、DTR-P. A 及臨床醫師意見)	✓ (抗菌範圍涵蓋 ESBL-E 及 臨床醫師意見)

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

縮寫：ESBL-E, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase *Enterobacteriaceae*；CRE, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*；DTR-P. A, difficult-to-treat resistance *Pseudomonas aeruginosa*

\* 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。

<sup>†</sup> 參考品 1 與參考品 2 並無先後之分，但考量抗菌範圍可比較性，本報告認為兩者優先於參考品 3。

<sup>‡</sup> 未納入於以 CRAB 病人作為研究對象的網絡統合分析 (Zhan 等人、Gatti 等人)。

表二、主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 114 年 3 月 14 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 114 年 3 月 14 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	<p>於民國 111 年 8 月 17 日公告，建議給付 cefiderocol 依其上市許可<sup>d</sup>，用於治療嚴重革蘭氏陰性菌感染病人，病原菌包含但不限於金屬 β-內醯胺酶腸道菌 (metallo-β-lactamase-producing <i>Enterobacterale</i>)、綠膿桿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)、嗜麥芽寡養單胞菌 (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)；英國廠商須依商業協議中條件供貨。</p> <p>建議理由：鑒於多重抗藥性革蘭氏陰性菌日益盛行，尤以具 carbapenem-resistant 菌株 (英國常見為 CRKP、OXA-48)、具 MBL 菌株 (英國常見為 NDM-1、VIM、IMP) 較少現有治療選擇，臨床上尚存在未被滿足之醫療需求。</p>

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

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

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

<sup>d</sup> cefiderocol 於英國適應症為「用於治療選擇有限之好氧革蘭氏陰性菌成年病人」。

# 【伏驥佳注射劑 1 公克藥】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 114 年 05 月 12 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

根據衛生福利部疾病管制署於 2024 年 12 月公布之傳染病統計暨監視年報統計，2023 年度我國醫學中心與區域醫院加護病房病人之醫療照護相關感染發生密度分別為 6.5‰<sup>o</sup>和 4.4‰<sup>o</sup>。若依「感染部位」區分共計 3,507 人（35%）發生泌尿道感染、904 人（9%）發生肺炎，位列院內感染第二名、第三名；若依「感染菌種」區分常見為屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)、克雷伯氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)和綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等細菌，其中又有一定比例病人檢測到具抗藥性菌株[1]。以下依感染部位，分別說明本案三項感染治療現況。

### (一) 複雜性泌尿道感染 (cUTI) 與其治療建議

泌尿道感染泛指病原體於陰道口或尿道口定植再經由尿道上升到膀胱、腎臟，輕者無症狀，重者可能導致器官發炎、嚴重敗血性休克等併發症；伴隨擴散至膀胱以外臨床症狀者（如：排尿困難、尿急、頻尿、腰痛、肋脊角壓痛、恥骨上疼

<sup>o</sup> 感染密度 = (醫療照護相關感染人次/住院人日) × 1000‰

痛、發燒和腎盂腎炎)、導管相關泌尿道感染者,即屬於複雜性泌尿道感染(Complicated Urinary Tract Infections, cUTI) [2, 3]。

cUTI 常見致病菌包括屬於革蘭氏陰性菌<sup>f</sup>的大腸桿菌(*E. coli*)、變形桿菌屬(*Proteus spp.*)、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella spp.*)、沙雷氏菌屬(*Serratia spp.*)、假單胞菌屬(*Pseudomonas spp.*)以及屬於革蘭氏陽性菌的腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)、葡萄球菌屬(*Staphylococcus spp.*) [3, 4]。相較於非複雜性泌尿道感染, cUTI 不僅致病菌種類較多且容易出現抗藥性菌株, 諸如: 產廣效性乙內醯胺酶腸桿菌(extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacterales*, ESBL-E)、抗碳青黴烯酶腸桿菌腸桿菌(carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE) [4]。

參考 2024 年歐洲泌尿科學會(European Association of Urology) 指引[3], 針對伴有全身性症狀且需住院治療的 cUTI 病人, 建議應基於當地抗藥性數據及抗生素感受性結果<sup>g</sup>來決定經驗性靜脈注射藥物。當早期細菌培養檢測到可能是多重抗藥性細菌感染時經驗性治療可選用替代性治療, 如 cefiderocol 用於多重抗藥性革蘭氏陰性菌相關 cUTI (第II期試驗顯示其療效不劣於 imipenem/cilastatin), 其他藥品亦包含 ceftolozane/tazobactam 與 ceftazidime/avibactam 用於 ESBL-E 相關 cUTI、imipenem/cilastatin/relebactam 用於 cUTI、plazomicin 用於多重抗藥性腸桿菌相關 cUTI。2025 年美國感染病醫學會(Infectious Diseases Society of America) 指引初稿[2], 建議需依病人感染嚴重程度(如: 發生敗血症/休克)、抗藥性菌株感染危險因子、病人相關考量(如: 過敏)及當地抗菌譜(僅發生敗血症時需參考), 選用抗生素; cUTI 病人發生敗血症無論是否合併休克, 除首選治療以外之替代性治療可選用 cefiderocol、新  $\beta$ -lactam 類抗生素/ $\beta$ -lactamase 抑制劑(ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam、imipenem/cilastatin/relebactam)或 aminoglycoside 類抗生素(plazomicin、gentamicin、tobramycin、amikacin); 未發生敗血症但需接受靜脈注射治療的 cUTI 病人, 替代性治療除前述藥物, 亦可選用 carbapenem 類抗生素(imipenem/cilastatin、doripenem、meropenem、ertapenem)。2024 年台灣泌尿科學會(TUA) 治療指引則未有與本案藥品用於 cUTI 相關治療建議[5]。

## (二) 院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎(HAP/VAP) 與其治療建議

肺炎泛指下呼吸道肺部實質組織遭病原體入侵, 導致器官發炎的疾病, 會出現胸腔病徵(如: 聽診囉音、肺浸潤)伴隨急性下呼吸道症狀(如: 膿痰、氣促、

<sup>f</sup> 革蘭氏染色(Gram stain): 常用於鑑別細菌種類, 利用細菌細胞壁脂質含量多寡而將細菌染成不同顏色, 染成藍紫色的細菌(脂質含量較少)為革蘭氏陽性菌(G[+]); 染成紅色的細菌(脂質含量較多)為革蘭氏陰性菌(G[-])。兩類細菌對於抗生素反應並不一樣, 臨床可藉由該方法快速確認細菌性質, 於耗時的細菌培養結果出來前, 給予病人經驗性抗生素治療。

<sup>g</sup> 抗生素感受性測試: 指透過體外培養病人細菌樣本並增加抗生素的濃度來評估敏感性, 以確定抗生素減緩細菌生長的效果。

胸痛)及全身性非特異性症狀(如:發燒、肌肉痠痛、食慾差)[6];依感染源可粗分為社區感染型肺炎(CAP)和院內感染型肺炎<sup>h</sup>(Hospital-acquired Bacterial Pneumonia, HABP;亦簡稱HAP),後者包括呼吸器相關肺炎<sup>i</sup>(Ventilator-associated Bacterial Pneumonia, VABP;亦簡稱VAP)[7]。

HAP/VAP常見致病菌包括屬於革蘭氏陰性菌的綠膿桿菌(*P. aeruginosa*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)、腸桿菌屬(*Enterobacteriaceae spp.*)以及屬於革蘭氏陽性菌的金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)[6]。相較於CAP, HAP/VAP病人因免疫力低下、住院時間拖長和過去90天曾接受靜脈注射抗生素治療等原因而更容易感染到抗藥性菌株,諸如:多重抗藥性或抗碳青黴烯酶綠膿桿菌(MDR- or carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, CRPA)、產廣效性乙內醯胺酶腸桿菌(ESBL-E,包括抗碳青黴烯酶克雷伯氏肺炎桿菌[carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, CRKP])、廣泛抗藥性或抗碳青黴烯酶鮑氏不動桿菌(XDR- or carbapenem-resistant *A. baumannii*, CRAB)、抗甲氧西林金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*, SM)[6]。

參考2017年歐洲呼吸醫學會/加護醫學會/臨床細菌與感染性疾病學會/拉丁美洲胸腔學會(ERS/ESICM/ESCMID/ALAT)聯合指引[7]與2018年更新資訊[8],當HAP/VAP病人經評估具有多重抗藥性細菌感染風險和/或>15%死亡率風險,未發生敗血性休克者可依當地抗生素感受性結果,經驗性治療選用一種抗菌範圍涵蓋>90%革蘭氏陰性菌之廣效性抗生素,包含可抗綠膿桿菌之piperacillin/tazobactam、ceftazidime、cefepime、imipenem、meropenem、levofloxacin,若有MRSA感染風險另外加上vancomycin或linezolid;而發生敗血性休克者則合併使用兩種抗綠膿桿菌抗生素再加上抗MRSA抗生素,選用一種β-lactam類抗生素(imipenem、meropenem、cefepime、piperacillin/tazobactam、ceftazidime、ceftolozane/tazobactam)搭配一種aminoglycoside類抗生素(gentamicin、tobramycin、amikacin)或quinolone類(ciprofloxacin、levofloxacin)。若考量抗菌範圍需涵蓋不動桿菌屬(*Acinetobacter spp.*)則第二種抗生素改搭配colistin;若需涵蓋至ESBL細菌則改搭配carbapenem類抗生素、cefepime、piperacillin/tazobactam、ceftazidime/avibactam;2018年台灣感染科醫學會(IDST)肺炎診治指引與歐洲指引經驗性用藥原則大致相仿,惟提及我國MRSA感染比例相對不高,除非病人曾培養出MRSA或該醫療單位MRSA感染風險較高,否則不建議例行性給予抗MRSA抗生素。針對多重抗藥性鮑氏不動桿菌(*A. baumannii*)和抗碳青黴烯酶類(carbapenem-resistant)細菌,則建議使用colistin,並考慮搭配imipenem/cilastatin、meropenem或ampicillin/sulbactam<sup>j</sup>[6]。2020年Zaragoza等

<sup>h</sup> 院內感染型肺炎定義:住院48小時以後或距上次住院結束後14天內發生之肺炎。

<sup>i</sup> 呼吸器肺炎定義:使用呼吸器(如:使用氣管內管連接病人和呼吸器)48小時以後發生之肺炎。

<sup>j</sup> 指引建議該藥品適用於多重抗藥性鮑氏不動桿菌(CRAB)。

人更新歐洲指引[9]則針對 HAP/VAP 病人之確定性治療建議感染 metallo  $\beta$ -lactamase (MBL) 菌株者可使用 cefiderocol、colistin 或 ceftazidime/avibactam 合併 aztreonam；感染不動桿菌者，可使用 cefiderocol 或 colistin。

### (三) 多重抗藥性革蘭氏陰性菌 (MDR-GNB) 與其治療建議

臨床上抗藥性菌株的出現已對國民健康造成威脅，尤以「多重抗藥性革蘭氏陰性菌 (multidrug resistant Gram-negative bacteria, 以下簡稱 MDR-GNB)」影響最甚，其中一項抗藥機轉即包括  $\beta$ -lactamase；根據 Ambler 分類系統可將細菌依  $\beta$ -lactamase 分為 Class A、B、C 和 D 四類[10] (如表三)，而不同抗生素涵蓋之抗菌範圍亦各有差異。

表三、產  $\beta$ -lactamase 細菌之 Ambler 分類系統

Ambler 分類	作用原理	細菌 $\beta$ -lactamase
Class A	利用絲胺酸 (serine) 結合並水解 $\beta$ -lactam 類抗生素	<ul style="list-style-type: none"> <li>extended spectrum <math>\beta</math>-lactamases, ESBL (TEM, SHV, CTX-M 等)</li> <li>carbapenemases (KPC、IMI/NMC-A 等)</li> </ul>
Class D		<ul style="list-style-type: none"> <li>extended spectrum <math>\beta</math>-lactamases, ESBL — OXA <math>\beta</math>-lactamases (OXA-48 等)</li> </ul>
Class C		<ul style="list-style-type: none"> <li>AmpC <math>\beta</math>-lactamases</li> </ul>
Class B	取用金屬 (如： $Zn^{2+}$ ) 為受質，水解 $\beta$ -lactam 類抗生素	<ul style="list-style-type: none"> <li>metallo <math>\beta</math>-lactamases, MBL (NDM-1, IMP 等)</li> </ul>

考量臨床治療感染症常以「抗生素體外活性抗菌範圍」與「菌株感受性測試結果」選擇用藥，故本報告另參考 2024 年美國感染病醫學會 (IDSA) 抗藥性革蘭氏陰性菌治療指引[11]、2022 年台灣感染科醫學會 (IDST) 多重抗藥性微生物治療指引[12]和 2021 年歐洲臨床微生物與傳染病學會 (ESCMID) 多重抗藥性革蘭氏陰性菌治療指引[13]，針對 ESBL-E、AmpC-E (AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriales*)、CRE、CRAB、DTR (difficult-to-treat) -*P. aeruginosa*、*S. maltophilia* 等 MDR-GNB 引起之感染用藥建議彙整於表四。

針對 ESBL-E 細菌感染，美國 IDSA 建議具 carbapenem-resistant 菌株可選用 cefiderocol 和 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、meropenem/vaborbactam、imipenem/cilastatin/relebactam。

針對 AmpC-E 細菌感染，美國 IDSA 建議具 carbapenem-resistant 菌株可選用 cefiderocol 和 ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam、imipenem/cilastatin/relebactam；但不建議使用 ceftolozane/tazobactam。

針對 CRE 細菌感染，美國 IDSA 建議具 KPC 菌株可選用

ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam、imipenem/cilastatin/relebactam，替代性選擇為 cefiderocol；具 OXA-48 菌株可選用 ceftazidime/avibactam，替代性選擇為 cefiderocol；具 NDM / 其他 MBL 菌株可選用 cefiderocol、ceftazidime/avibactam 合併 aztreonam。歐洲 ESCMID 建議嚴重感染者可選用 ceftazidime/avibactam、meropenem/vaborbactam，若對前述兩藥具抗藥性或具 MBL 菌株，則可選用 cefiderocol 或 ceftazidime/avibactam 合併 aztreonam。台灣 IDST 則建議血流感染者可選用 ceftazidime/avibactam[2D<sup>k</sup>]、meropenem/vaborbactam[2C]、imipenem/cilastatin/relebactam[2C]、colistin 合併 tigecycline 或 meropenem[2D]；cUTI 者可選用 ceftazidime/avibactam[2D]、meropenem/vaborbactam[2C]、imipenem/cilastatin/relebactam[2C]、aminoglycoside 類抗生素(amikacin、gentamicin) [2D]。

針對 CRAB 細菌感染，美國 IDSA 建議可選用 subactam 合併 carbapenem 類 抗生素 (imipenem/cilastatin、meropenem)，替代性選擇為高劑量 ampicillin/subactam 合併 polymyxin B、minocycline、tigecycline 或 cefiderocol。歐洲 ESCMID 建議可選用 cefiderocol、ampicillin/subactam，若 ampicillin/subactam 具抗藥性可選用 polymixin、高劑量 tigecycline；不建議使用 polymixin 合併 meropenem。台灣 IDST 則建議血流感染者和肺炎者可選用 colistin 合併 imipenem/cilastatin[2D]或 meropenem[2D]。

針對 DTR-*P. aeruginosa* 細菌感染，美國 IDSA 建議可選用 cefiderocol (用於泌尿道以外感染為替代性選擇)和 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、imipenem/cilastatin/relebactam；具 MBL 菌株首選為 cefiderocol。歐洲 ESCMID 建議具 carbapenem-resistant 菌株 (CRPA) 可選用 ceftolozane/tazobactam。台灣 IDST 則建議可選用 colistin[2C]、colistin 合併治療[2C]、ceftazidime/avibactam[2C]、ceftolozane/tazobactam[2C]、imipenem/cilastatin/relebactam[2C]；具 carbapenem-resistant 菌株 (CRPA) 可選用 piperacilin[2D]、piperacilin/tazobactam[2D]、ceftazidime[2D]、cefepime[2D]、cefpirome[2D]、amikacin[2D]、ciprofloxacin[2D]、levofloxacin[2D]。

針對 *S. maltophilia* (S.M) 細菌感染，美國 IDSA 主要建議可選用其中一項治療組合：(1) 合併以下兩個藥品成分治療：cefiderocol、trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)、minocycline 或 levofloxacin (2) ceftazidime/avibactam 合併 aztreonam。其中，cefiderocol 和(2)的治療組合為美國 IDSA 指引首選建議。

<sup>k</sup> 台灣 IDST 治療建議分為建議強度 (1：強建議、2：弱建議) 和證據等級 (A：高、B：中、C：低、D：非常低)。

表四、2024 年美國 IDSA 指引、2022 年台灣 IDST 指引和 2021 年 ESCMID 指引  
— 針對 MDR-GNB 引起之感染用藥建議

Ambler 分類	A	C	A,B,D	B,D	A,B,C,D	A,B
抗藥性菌株	ESBL -E	Amp C-E	CRE	CRAB	DTR- <i>P. aeruginosa</i> (包括 CRPA)	S, M
國際指引建議	美	美	美 台 歐	美 台 歐	美 台 歐	美
<b>β-lactam 類抗生素/β-lactamase 抑制劑</b>						
ampicillin/sulbactam				○ ●		
piperacilin/tazobactam	X	X			●	
ceftazidime/avibactam	●	●	● ● ●		● ● 證據不足	●
cefepime	X	●			●	
ceftolozane/tazobactam	●	X			● ● ●	
<b>cefiderocol</b>	●	●	●/○ ●	○ ●	●/○ 證據不足	●
ertapenem	●					
imipenem/cilastatin	●			● ●		
imipenem/cilastatin/relebactam	●	●	● ●		● ● 證據不足	
meropenem	●		●	● ● X		
meropenem/vaborbactam	●	●	● ● ●			
aztreonam			●			●
<b>其他類抗生素</b>						
polymixin B			X	○ ●	○ ●	
polymixin E(colistin)			X ●	● ●	●	
TMP/SMX	●	●	●			●
amikacin	○		○ ● ●		○ ●	
gentamicin	○		○ ● ●			
plazomicin	○		○ ●			
tobramycin	○		○ ●		○	
minocycline				○		●
tigecycline			○ ● X	○ ○ ●		
eravacycline			○ ●			
ciprofloxacin	●	●	●		●	●
levofloxacin	●	●	●		●	●
備註：● 代表偏好治療/建議使用；○ 代表替代性治療；X 代表不建議；灰底者代表建議須併用治療；斜線底者代表建議用在具 carbapenem-resistant 菌株（原屬 carbapenem-resistant 細菌[如：CRE、CRAB]則不特別標註）。						

## 二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一) 本案藥品簡介

本案藥品 Fetroja<sup>®</sup> (cefiderocol, 又名 S-649266) 屬於含鐵載體結構之廣效  $\beta$ -lactam 類頭孢菌素 (siderophore cephalosporin), 除了被動運輸通過孔蛋白途徑之外, 可利用細菌嗜鐵特性與細胞外鐵離子結合, 以主動運輸通過細菌外膜上的鐵運輸系統 (克服通道蛋白突變) 進入細菌, 再與細菌內膜上青黴素結合蛋白 (penicillin-binding proteins, PBPs) 結合, 抑制細菌細胞壁合成進而達到殺菌效果[14, 15]。與此同時, 其藥物結構中 C<sub>3</sub> 側鏈因結合鐵離子故能避免被細菌  $\beta$ -lactamase 所辨識而水解, C<sub>7</sub> 側鏈則能加強對於 Ambler 分類 Class A 至 D 之  $\beta$ -lactamase (如: ESBLs、AmpC 和 carbapenemases) 的穩定性; 其次, 藥物結構大, 亦可避免被外排幫浦排出, 而三項因應細菌抗藥性機制使其足以對抗臨床上重要 MDR-GNB 感染[15]; 回顧性文章則指出體外測試抗菌範圍涵蓋至多重抗藥性 *Enterobacteriales*、*P. aeruginosa*、*A. baumannii* 和 *S. maltophilia* 等 MDR-GNB[13, 15]。

2024 年 1 月, 本案藥品經我國主管機關核准用於「治療對 Fetroja<sup>®</sup> 具有感受性之革蘭氏陰性微生物 (susceptible Gram-negative microorganisms) 所引起的下列感染: 複雜性泌尿道感染 (cUTI; 包含腎盂腎炎)、院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎 (HABP/VABP) 之成年病人」。藥品仿單建議正常腎功能者 (即 CrCL  $\geq 90$  至  $< 120$  mL/min), 每 8 小時使用一次, 每次 2 g, 每次輸注時間為 3 小時 (用法用量需根據「病人腎功能」調整, 如表五); 建議治療持續時間為 7 至 14 天, 取決於病人實際臨床狀況[14]。

表五、本案藥品仿單建議劑量用法

病人腎功能	劑量	投與頻率	輸注時間
腎臟清除率增強 (CrCL $\geq 120$ mL/min)	2 g	Q6H	3 hr
<b>正常腎功能 (CrCL <math>\geq 90</math> 至 <math>&lt; 120</math> mL/min)</b>		Q8H	
輕度腎功能不全 (CrCL $\geq 60$ 至 $< 90$ mL/min)			
中度腎功能不全 (CrCL $\geq 30$ 至 $< 60$ mL/min)	1.5 g	Q12H	
重度腎功能不全 (CrCL $\geq 15$ 至 $< 30$ mL/min)	1 g		
ESRD (CrCL $< 15$ mL/min)	0.75 g	Q12H	3 hr
間歇性血液透析病人			
接受連續性腎臟替代療法 (CRRT) 病人			
流出液速率			
2 L/hr	1.5 g	Q12H	
2.1~3 L/hr	2 g		

病人腎功能	劑量	投與頻率	輸注時間
3.1~4 L/hr	1.5 g	Q8H	
4.1 L/hr 以上	2 g		

此次台灣塩野義製藥股份有限公司（以下簡稱建議者），建議將本案藥品納入健保給付，限用於符合下列條件之一且經感染症專科醫師會診確認需使用者。

1. 複雜性泌尿道感染（cUTI；包含腎盂腎炎）
2. 院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎（HABP/VABP）
3. 其他高度懷疑或證實為多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染之臨床感染症

## (二) 與本案藥品具相近治療地位之藥品

檢索世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）之 ATC/DDD Index 網頁[16]，本案藥品 cefiderocol 之 ATC 分類碼為「J01DI04」，屬於全身性抗感染藥物的其他  $\beta$ -lactam 抗生素（J01D, Other beta-lactam antibacterials）。而與本案藥品 ATC 分類前五碼同為「J01DI, Other cephalosporins and penems」者尚有 ceftobiprole medocaril、ceftaroline fosamil、faropenem 以及 ceftolozane and beta-lactamase inhibitor 等 4 項藥品，以藥品學名查詢衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、化粧品許可證網頁中成分欄位[17]，僅 ceftaroline fosamil<sup>1</sup>、ceftolozane/tazobactam 同本案藥品取得我國藥品許可證。

另以適應症關鍵字反向查詢相關藥品，針對複雜性泌尿道感染（包含腎盂腎炎）以「尿道感染」、「腎盂腎炎」搜尋適應症(藥品)欄位，並限制為未註銷、注射劑型<sup>m</sup>，分別查獲 55 筆、36 筆，經逐項篩選後，除本案藥品 cefiderocol 外，尚包含 doripenem、ertapenem、ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、imipenem/relebactam/cilastatin、amikacin、trimethoprim/sulfamethoxazole、ciprofloxacin、levofloxacin、fosfomycin；針對院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎以「院內感染型肺炎」、「院內感染性肺炎」和「呼吸器相關肺炎」搜尋適應症(藥品)欄位，並限制為未註銷、注射劑型，分別查獲 2 筆、2 筆和 9 筆，經逐項篩選後，除本案藥品 cefiderocol 外，尚包含 ceftolozane/tazobactam、ceftazidime/avibactam、imipenem/relebactam/cilastatin、fosfomycin；針對多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染以「革蘭氏陰性菌」搜尋適應症(藥品)欄位，並限制為未註銷、注射劑型，查獲 25 筆，經逐項篩選後，包含 imipenem/cilastatin、polymyxin B、colistin、amikacin、

<sup>1</sup> ceftaroline fosamil 經我國主管機關核准適用於「治療新生兒、嬰兒、兒童、青少年及成人對 ceftaroline fosamil 具感受性菌種的社區性肺炎(CAP)及複雜性皮膚與軟組織感染(cSSTI)」。

<sup>m</sup> 係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。

gentamicin、pefloxacin。

截至 2025 年 4 月 2 日止，查詢衛生福利部中央健康保險署公告之藥品給付規定[18]，分別查獲 doripenem、ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、imipenem/relebactam/cilastatin、levofloxacin 給付用於複雜性泌尿道感染；ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、imipenem/relebactam/cilastatin 給付用於院內感染型肺炎；minocycline 給付用於 carbapenem-resistant 鮑氏不動桿菌（CRAB）引起之感染症；ceftazidime/avibactam、imipenem/relebactam/cilastatin 給付用於 carbapenem-resistant 革蘭氏陰性菌；colistin、polymyxin B 給付用於多重抗藥性革蘭氏陰性菌。

參考前一章節感染症治療指引建議，本案藥品 cefiderocol 治療範圍涵蓋 ESBL-E、AmpC-E、CRE、DTR-P. aeruginosa、CRAB、*S. maltophilia* 等 MDR-GNB 引起之感染症（如：cUTI、HAP/VAP），藉其獨特藥理結構和因應細菌抗藥性機制，亦可對抗過往抗生素較難治療之具 MBL 菌株（包括 *S. maltophilia*）、具 carbapenem-resistant 菌株。

綜合考量指引建議、我國藥品許可適應症、健保藥品收載現況/給付條件與臨床專家意見，評估本案藥品臨床角色應為「高度懷疑/細菌培養證實為 MDR-GNB 引起嚴重感染症之廣效/後線抗生素」；考量本案藥品抗菌範圍寬廣，與之重疊部分抗菌範圍之抗生素比較品項繁多，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品有新  $\beta$ -lactam 類抗生素/ $\beta$ -lactamase 抑制劑（ceftazidime/avibactam[簡稱 cefta/avi]、imipenem/cilastatin/relebactam[簡稱 imi/cila/rele]、ceftolozane/tazobactam[簡稱 cefto/tazo]）和 polymyxin 類抗生素（colistin、polymyxin B）（如表六）。

表六、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 (重點摘錄)
$\beta$ -lactam 類抗生素/ $\beta$ -lactamase 抑制劑				
J01DI04 cefiderocol (本案藥品)	適用於治療成人病人對 Fetroja® 具有感受性之革蘭氏陰性微生物所引起的下列感染： 1. 複雜性泌尿道感染（cUTI），包含腎盂腎炎。 2. 院內感染型肺炎（HAP）和呼吸器相關肺炎（VAP）。	凍晶乾燥注射劑	1 g	健保收載中

ATC 分類 碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行給付條件 (重點摘錄)
ceftazidime/ avibactam	<p>適用於治療自出生起之兒童病人及成人病人對 Zavicefta 具感受性的革蘭氏陰性微生物所引起的下列感染：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雜性腹腔內感染 (cIAI)</li> <li>2. 複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎</li> <li>3. 院內感染型肺炎 (HAP)，包括呼吸器相關肺炎 (VAP)</li> </ol> <p>治療與上列任何感染相關，或疑似與上列任何感染相關之菌血症成人病人。應考量抗生素的使用準則來合理使用抗生素製劑。</p>	乾 粉 注 射 劑	2 g/ 0.5 g	<p>限使用於病人有下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，確認有 carbapenem 抗藥性革蘭氏陰性菌感染之可能或明確證據而需使用者；申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雜性腹腔內感染</li> <li>2. 複雜性泌尿道感染</li> <li>3. 院內感染型肺炎</li> <li>4. 其他臨床感染症懷疑為對 carbapenem 具抗藥性之感染。</li> </ol> <p>[詳見附錄一]</p>
imipenem/ cilastatin/ relebactam	<p>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引起之下列感染：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雜性腹內感染 (cIAI)</li> <li>2. 院內感染性肺炎及呼吸器相關肺炎 (HAP/VAP)</li> <li>3. 複雜性泌尿道感染 (cUTI)，包括腎盂腎炎</li> </ol>	乾 粉 注 射 劑	0.5g/ 0.5g/ 0.25g	<p>治療 18 歲以上成人，患有對 carbapenem 有抗藥性且對 imipenem/cilastatin/relebactam 有感受性的致病菌引起的以下感染症：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雜性腹腔內感染</li> <li>2. 複雜性泌尿道感染</li> <li>3. 院內感染型肺炎</li> </ol> <p>[詳見附錄二]</p>
ceftolozane/ tazobactam	<p>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：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用。</li> <li>2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎</li> <li>3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎</li> </ol>	乾 粉 注 射 劑	1.5g	<p>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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用</li> <li>2. 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎</li> <li>3. 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。</li> </ol> <p>[詳見附錄三]</p>

ATC 分類 碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行給付條件 (重點摘錄)
Polymyxin 類抗生素				
colistin	限用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染。	乾 粉 注 射 劑	66.8mg	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 [詳見附錄四]
polymyxin B	用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染。	凍 晶 乾 燥 注 射 劑	50mg (50 萬 單位)	確定使用於一般抗生素無效，用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染。[詳見附錄五]

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CDA-AMC（加拿大）	至 2025 年 3 月 18 日止，查無相關資料。
PBAC（澳洲）	至 2025 年 3 月 18 日止，查無相關資料。
NICE（英國）	於 2022 年 8 月公告。
其他：SMC（蘇格蘭）	至 2025 年 3 月 18 日止，查無相關資料。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	送審資料於 2025 年 3 月收訖。

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

#### （一）CDA-AMC（加拿大）

截至 2025 年 3 月 18 日止，以「cefiderocol」為關鍵字搜尋 CDA-AMC 網頁

[19]，未查獲本案藥品相關評估報告。

## (二) PBAC (澳洲)

截至 2025 年 3 月 18 日止，以「cefiderocol」為關鍵字搜尋 PBAC 網頁[20]，未查獲本案藥品相關評估報告。

## (三) NICE (英國)

截至 2025 年 3 月 18 日止，以「cefiderocol」為關鍵字搜尋 NICE 網頁，查獲一篇 2022 年 8 月發布之本案藥品用於治療嚴重革蘭氏陰性菌感染病人相關評估報告[21]。值得注意的是，該報告評估目的與流程有別於一般評估報告 (NICE Technology Appraisals)，而是做為抗生素新醫療科技評估流程試點計畫 (pilot project)，旨在提供未來抗菌藥物評估政策之參考依據。評估流程主要參考 NICE 現行技術評估方法，額外納入五大抗生素價值面向 (增加治療選項多樣性 [diversity value]、抑制病原體傳播 [transmission value]、促進手術等醫療行為有效性 [enablement value]、窄譜抗生素取代廣譜抗生素帶來的好處 [spectrum value]、作為抗藥性菌株備用藥物 [insurance value])，進行模型分析，NICE 委員會採「價值判斷取向 (value judgment approach)」提供建議[22]，以下重點摘要：

### 1. 給付建議與理由

NICE 委員會建議給付<sup>n</sup>cefiderocol 依其上市許可<sup>o</sup>，用於治療「嚴重革蘭氏陰性菌感染病人，病原菌包含但不限於金屬 β-內醯胺酶腸桿菌 (metallo-β-lactamase-producing *Enterobacteriales*，以下簡稱 MBL-E)、綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*)、嗜麥芽寡養單胞菌 (*S. maltophilia*)」。

臨床醫師需依循微生物學/感染病專家建議與抗生素管理計劃 (antimicrobial stewardship)，考量藥物毒性、與其他藥物交互作用以及抗菌範圍，在沒有合適替代治療方案時 (經抗生素感受性、抗藥性機轉檢測結果確認病原菌對本案藥品具感受性/對於其他抗生素不具感受性)，方才使用本案藥品；若尚未取得感受性測試結果，則當感染需緊急治療 (即病情快速進展且對於其他抗生素治療未有反應) 並可預期具本案藥品感受性但不具其他抗生素感受性時，亦可使用本案藥品。

鑒於多重抗藥性革蘭氏陰性菌日益盛行，尤以具 carbapenem-resistant 菌株

<sup>n</sup> 英國廠商已與 NHS England 達成商業協議，具體協議內容詳見本報告經濟評估 NICE 報告摘錄。

<sup>o</sup> cefiderocol 於英國適應症為「用於治療選擇有限之嗜氧 (aerobic) 革蘭氏陰性菌感染成年病人」。

(英國常見為 CRKP、OXA-48)、具 MBL 菌株(英國常見為 NDM-1、VIM、IMP)較少現有治療選擇，臨床上尚存在未被滿足之醫療需求。

## 2. 參考品

該評估報告採用「健康和社會照護介入政策研究單位 (Economic Methods of Evaluation in Health and Social Care Interventions, 以下簡稱 EEPRU)」提供之實證回顧與經濟評估模型，針對懷疑或證實為 MBL-E 或 *P. aeruginosa* 兩類族群病人，參考感染部位、病原菌和微生物抗藥性測試，前者選取 aminoglycosides、aztreonam、tigecycline、併用 fosfomycin/colistin 做為參考品；後者選取 meropenem、併用 fosfomycin/colistin 做為參考品。

## 3. 試驗相關議題

### (1) 臨床證據之療效外推性受限

EEPRU 於文獻回顧提及三項隨機分派臨床試驗 APEKS- cUTI[23]、APEKS-NP[24]、CREDIBLE-CR[25]以及三項觀察性研究[26-28]。

臨床試驗療效結果顯示本品用於治療相關感染部位具有療效，然 APEKS-cUTI、APEKS-NP 僅納入對 carbapenem 具感受性受試者，排除具 carbapenem-resistant 菌株受試者，與高度抗藥性感染（尤其是 MBL 菌株）之療效相關性低；CREDIBLE-CR 雖納入具 carbapenem-resistant 菌株受試者，但因具 MBL 菌株樣本數過少（本品組[n=16] vs 現行可用最佳治療組 [n=7]），存在基期特性不平衡可能導致偏差而未能納入分析[29]。觀察性研究雖探討本品治療不分部位感染 MBL 菌株病人的治療結果，卻缺乏療效比較性數據，同樣存在納入病人群樣本數少（介於 2 人至 17 人）、基期特性（如：感染部位、病原體、治療階段）差異大恐影響預後、抗生素治療反應差異等疑慮，若進行整合分析將產生高度不確定性，考量上述情形 NICE 委員會認為對於患有 MBL-E 或 *P. aeruginosa* 引起感染的病人，現有臨床證據之療效外推性較為受限。

### (2) 使用體外感受性結果作為替代性指標推估療效

由於缺乏聚焦在具 MBL 菌株（意即具高度價值臨床情境）的臨床試驗或觀察性資料，EEPRU 採用體外感受性數據以評估本案藥品與其他抗生素之相對臨床有效性，而非採用病人治療結果等直接性證據。透過實驗室培養病人的細菌樣本，增加抗生素濃度並評估其抑制細菌生長的效果；當最低抑菌濃度（MIC）低於臨床斷點<sup>P</sup>，即感染被視為具有感受性（susceptible），評估治療可能會成功。此外，委員會亦了解不同組織（如：歐洲藥敏試驗聯合委員會 [EUCAST]、美國

<sup>P</sup> 臨床斷點（clinical breakpoint）：評估治療成功或失敗可能性抗菌濃度閾值。

臨床實驗室標準協會[CLSI] ) 可能使用不同實驗室方法評估感受性、設定臨床斷點。

EEPRU 雖發現有報告將體外感受性數據連結至臨床結果，但與本次評估之病原體與其抗藥性機轉無關。因此，EEPRU 引用文獻回顧兩項研究具感受性病人的死亡率、住院時間作為經濟評估模型中「經驗性治療(empiric treatment setting)」臨床結果；另諮詢專家有關死亡率、住院時間和病房類型作為經濟評估模型中「微生物學導向治療(microbiology-directed treatment setting)」臨床結果，並假設臨床結果僅取決於體外感受性，而非抗藥性機轉。然委員會意見認為前述假設並不合理，源於體外感受性數據並無法反映影響病人治療反應的臨床因素以及抗生素組織滲透性是否因感染部位而異，將會為經濟評估模型帶來不確定性；廠商則表示體外感受性數據雖無法反映本案藥品相較於其他抗生素可能具有更佳的組織滲透性，但會增加其相對有效性；委員會臨床專家確認除了感受性和 EEPRU 已確定因素外，仍有許多因素會影響療效和結果。是以在缺乏其他證據和更好估計值的情況下，EEPRU 經濟評估模型中使用體外感受性數據作為臨床結果的預測因子是合理的；最終 NICE 委員會認可體外感受性數據是臨床結果合理的替代性指標，惟為模型帶來不確定性因素。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭)

截至 2025 年 3 月 18 日止，以「cefiderocol」為關鍵字搜尋 SMC 網頁，查獲一項 2021 年 5 月發布與本案藥品有關之英國 NICE 與 NHS 合作之抗生素新醫療科技評估流程試點計畫，內容提及計畫期間 SMC 僅做為觀察員且不會針對計畫所納入抗生素（如本案藥品）發布給付建議[30]，而英國 NICE 已於 2022 年正式發布評估報告（詳見前節）。

##### 2. 電子資料庫相關文獻

###### (1) 搜尋方法

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

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

Population	GNB 引起複雜性泌尿道感染之成年病人
	GNB 引起院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎之成年病人
Intervention	Cefiderocol
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	網路統合分析、統合分析/系統性文獻回顧、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 4 月 9 日止，以「cefiderocol」、「complicated urinary tract infection (cUTI)」、「hospital-acquired pneumonia (HAP)」、「ventilator-associated pneumonia (VAP)」等關鍵字，搜尋策略請見附錄五與六。

## (2) 搜尋結果

經文獻資料庫搜尋，針對本案適應症 cUTI 和 HAP/VAP，分別於 Pubmed 查獲 10 筆、11 筆資料；Embase 查獲 13 筆、39 筆資料；Cochrane library 查獲 0 筆、0 筆 Cochrane review，排除重複資料、逐筆檢視標題與摘要，篩除不符合本案評估需求文獻（如：指引、本品評論性文章、本品於英國 NHS 訂閱制給付模型、本品用於非核准適應症之第 II 期臨床試驗 [GAME CHANGER] 計畫書<sup>9</sup>、本品用於非核准適應症之系統性文獻回顧、未獨立分析本品之統合分析），整合後初步納入 24 筆資料。經全文評讀後，進一步篩除 1 筆未有統整性結果之系統性文獻回顧、1 筆雖為本案適應症但其菌株非聚焦於 GNB 之統合分析和 2 筆不分感染部位且非為 MDR-GNB 菌株之統合分析、10 筆主要臨床試驗研討會摘要，最終收入 10 筆文獻，包括 3 筆由 Shionogi & Co Ltd 出資執行之本品主要臨床試驗—APEKS-cUTI、APEKS-NP、CREDIBLE-CR 和 2 筆主要臨床試驗統合分析、5 筆本案相關網路統合分析/統合分析。

### A. 主要臨床試驗—APEKS-cUTI、APEKS-NP、CREDIBLE-CR 與其統合分析

本品主要臨床試驗 APEKS-cUTI、APEKS-NP、CREDIBLE-CR 基本資料詳見表七，皆為多國、多中心、隨機分派之第 II/III 期臨床試驗，旨在探討本品用於治療本案適應症之療效與安全性。試驗收入部分受試者為 cUTI 和 HAP/VAP 族群，試驗組接受每 8 小時注射一次，每次 2 g cefiderocol；對照組各別接受

<sup>9</sup> 第 II 期臨床試驗 GAME CHANGER (NCT03869437) [31]，由澳洲昆士蘭大學研究者發起，旨在探討本品用於治療院內革蘭氏陰性菌血流感染是否與現行最佳治療療效相當。根據 clinicaltrials.gov 登錄資料，研究已於 2024 年 1 月 29 日完成，共收入 513 位受試者（台灣有 4 家醫學中心參與收案）；然截至 2025 年 4 月 9 日止，本報告尚未能查獲其公開發表結果。

imipenem/cilastatin (APEKS- cUTI 試驗)、meropenem (APEKS-NP 試驗) 和現行可用最佳治療 (CREDIBLE-CR 試驗)，每位受試者進行為期 7 至 14 天不等之治療。此外，根據 FDA 藥品審查報告描述[32, 33]，考量不同感染部位之臨床表現、嚴重程度和死亡風險有所差異，難以單一標準評估所有受試者治療成效，故主要療效指標採「微生物根除率」和「臨床治癒率」評估死亡率較低的 cUTI 族群；採「全因死亡率」和「臨床治癒率」用於評估死亡率較高的 HAP/VAP 族群，以下統整摘錄試驗與相關統合分析內容：

表七、本品主要臨床試驗基本資料彙整表

		APEKS-cUTI 試驗[23]	APEKS-NP 試驗[24]	CREDIBLE-CR 試驗[25]
試驗編號		NCT02321800	NCT03032380	NCT02714595
作者/ 期刊/發表年份		Portsmouth, S.等人 Lancet Infect Dis (2018)	Wunderink, R. G.等人 Lancet Infect Dis (2021)	Bassetti, M.等人 Lancet Infect Dis (2021)
試驗分期		第II期	第III期	
試驗設計		雙盲、隨機分派、不劣性試驗		開放式、隨機分派、描述性研究
篩選區間		2015/2~2016/8	2017/10~2019/4	2016/9~2019/4
受試者族 群	主要 納入	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡≥ 18 歲</li> <li>• 患有 cUTI 伴隨腎盂腎炎與否，或急性非複雜性腎盂腎炎（後者占比不超過 30%）</li> <li>• 符合 FDA 之 cUTI 診斷標準（包含：膿尿、尿液/血液檢出確定或疑似病原菌、出現局部與全身感染症狀且合併泌尿道功能性或解剖異常或使用導尿管、需接受 IV 抗生素治療等）；免疫功能受抑制者（如腎移植病人）亦可納入。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡≥ 18 歲</li> <li>• 患有 HAP/VAP/醫療照護相關肺炎</li> <li>• 符合 FDA 之 HAP/VAP 診斷標準（包含：新發或急性惡化的肺部症狀、不正常檢驗值和檢查值等）</li> <li>• 懷疑為革蘭氏陰性菌感染</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齡≥ 18 歲</li> <li>• 患有 cUTI、HAP/VAP/醫療照護相關肺炎或菌血症/敗血症</li> <li>• 懷疑為 carbapenem-resistant 菌株（如：S. maltophilia、抗藥性分析報告顯示對 carbapenem &gt;90%不敏感或抗藥等）</li> </ul>
	主要 排除	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染病原菌為已知對 carbapenem-resistant 者</li> <li>• 基期尿液培養出現超過 2 種泌尿道病原菌者</li> <li>• 真菌性感染者</li> <li>• 腎功能不全嚴重者（CrCl &lt; 20 mL/min）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染病原菌為已知對 carbapenem-resistant 者</li> <li>• 社區型/非典型/病毒性/化學性肺炎</li> <li>• 合併黴菌感染者</li> <li>• 合併中樞神經系統感染者</li> <li>• 難治性敗血性休克者</li> <li>• APACHE II<sup>†</sup> 分數 &gt;35 分者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 隨機分派前 72 小時內，接受超過 24 小時對於 carbapenem-resistant 菌株可能有效抗生素治療的 cUTIs 受試者和接受超過 36 小時治療的其他感染部分受試者</li> <li>• 需同時接受超過 3 種革蘭氏陰性菌全身性抗生素</li> <li>• 難治性敗血性休克者</li> <li>• APACHE II<sup>†</sup> 分數 &gt;30 分者</li> </ul>
試驗 分組/ 試驗組		cefiderocol (本品組) 每 8 小時注射一次，每次 2g；7~14 天	cefiderocol (本品組) 每 8 小時注射一次，每次 2g；7~14 天 + linezolid [主要 cover G(+), MRSA]；至少 5 天	Cefiderocol (本品組) 每 8 小時注射一次，每次 2g；7~14 天

		APEKS-cUTI 試驗[23]	APEKS-NP 試驗[24]	CREDIBLE-CR 試驗[25]
療程	對照組	imipenem-cilastatin (IMI 組) 每 8 小時注射一次，每次 1 g；7~14 天	meropenem (MEM 組) 每 8 小時注射一次，每次 2g；7~14 天 + linezolid [主要 cover MRSA]；至少 5 天	現行可用最佳治療 (BAT 組) → 66%使用 colistin-based Tx → 34%使用 non colistin-based Tx
各項試驗療效指標		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 臨床/微生物綜合性結果[23]—臨床反應率+微生物根除率（需要同時達成兩項指標，方才達到臨床/微生物綜合性結果）</li> <li>■ 臨床治療結果—臨床反應率（cUTI：當治療前後 cUTI 症狀解除或緩解且未出現新症狀，即達到臨床反應[23]）、臨床治癒率（cUTI：cUTI 基期徵候與症狀緩解或顯著改善或回復至感染前基期狀態，而毋須額外抗生素治療[25]；HAP/VAP/HCAP：肺炎基期徵候與症狀緩解或顯著改善，包括 SOFA 和 CPIS 分數下降、胸部 X 光異常之改善或無惡化，而毋須額外抗生素治療[24, 25]）</li> <li>■ 微生物治療結果—微生物根除率（cUTI：尿液檢體細菌數量值由治療前<math>&gt;1 \times 10^5</math> CFU/mL 減少至 <math>1 \times 10^4</math>[23]或 <math>10^3</math> [25]CFU/mL 以下）；HAP/VAP/HCAP：合適的臨床檢體[如痰液、氣管抽吸物、支氣管肺泡灌洗術、保護性檢體刷拭術、肋膜積液或肺部切片]中不存在所有基期檢出之革蘭氏陰性病原體，即達微生物根除。倘無法獲得適當臨床培養，但參與者獲得成功的臨床結果，亦被推定為微生物根除[24, 25]）</li> <li>■ 死亡率—第 14 天全因死亡率（不分原因導致之死亡）[24, 25]、第 28 天全因死亡率[24, 25]</li> </ul>		
主要療效指標與統計		治療結束後第 7 天 (TOC) 時，兩組間校正後臨床和微生物綜合性結果差異 (difference) 的 95%信賴區間下限值大於預設療效不劣性邊界值-15% (>80%統計檢定力)。	治療後第 14 天時，兩組間校正後全因死亡率差異之雙尾 95%信賴區間上限值小於預設療效不劣性邊界值 12.5% (達 90%統計檢定力，單尾顯著水準為 0.025)。	描述性統計，未設有檢定假說。 cUTI 族群主要療效指標：治療結束後第 7 天 (TOC) 時，達微生物根除率人數比例。 HAP/VAP/醫療照護相關肺炎、菌血症/敗血症族群主要療效指標：治療結束後第 7 天 (TOC) 時，達臨床治癒率人數比例。
安全性指標		不良事件—治療中不良事件 (TEAE)、嚴重不良事件 (SAE)、藥物相關不良事件、因不良事件而中斷治療		

		APEKS-cUTI 試驗[23]	APEKS-NP 試驗[24]	CREDIBLE-CR 試驗[25]
<b>臨床追蹤時間點</b>		<p>全因死亡率評估時間點</p> <p>2. 結束治療(EOT) end of treatment</p> <p>全因死亡率評估時間點</p> <p>臨床反應/微生物結果評估時間點</p> <p>3. 治療性檢測(TOC) test of cure</p> <p>4. 追蹤(F/U) follow up</p> <p>持續性結果評估時間點</p> <p>全因死亡率評估時間點</p> <p>起始治療日 DAY 1</p> <p>1. 早期評估(EA) early assessment DAY 3~4</p> <p>DAY 7~14 DAY 14 EOT+7天 EOT+14天 DAY 28</p>		
<b>試驗族群人數</b>	<b>Safety</b>	300 人 vs. 148 人 (隨機分派後接受至少一劑治療)	148 人 vs. 150 人 (隨機分派後接受至少一劑治療，且依其實際接受治療分組)	101 人 vs. 49 人 (隨機分派後接受至少一劑治療，且依其實際接受治療分組)
	<b>mITT</b>	252 人 vs. 119 人 (隨機分派後接受至少一劑治療，且基期尿液檢體檢出 GNB)	145 人 vs. 147 人 (隨機分派後接受至少一劑治療，且排除僅由 G(+)細菌引起之肺炎)	80 人 vs. 38 人 (隨機分派後接受至少一劑治療，且感染證實由 CR-GNB 引起)
<p>† APACHE II 急性生理與慢性健康評分: 包含體溫、心跳數、平均動脈壓、呼吸速率、動脈血氧分壓、吸入氧氣分壓、血鈉、白血球計數、血小板數目、Glasgow 昏迷指數等 12 項客觀生理指標 (以住進加護病房 24 小時內最差數據為準)，年齡和慢性健康狀態 (器官衰竭、免疫功能低下) 為加權計分，總分介於 0 至 71 分，分數越高代表病情越嚴重，死亡率越高。</p>				

## (a) 受試者族群與特性 (如表八)

由人口特性可見，各試驗兩組間受試者年齡、性別分布比例相近，APEKS-cUTI 試驗亞洲人比例較低，其餘兩試驗亞洲人比例接近三成；檢測腎功能，APEKS 系列試驗兩組間受試者腎功能分布比例相近，CREDIBLE-CR 試驗腎功能中/重度受損者占比本品組高於 BAT 組 (43% vs. 30%)；感染種類與病情，測得革蘭氏陰性菌，於 APEKS-cUTI 試驗 cUTI 感染者以 *E. Coli* 為主，於 APEKS-NP 試驗 HAP/VAP 感染者以 *K. pneumoniae* 菌為主，於 CREDIBLE-CR 試驗 cUTI 感染者以 CRKP 菌為主、HAP/VAP 感染者以 CRAB 菌為主。此外，APEKS-cUTI 和 CREDIBLE-CR 試驗中等和重度疾病嚴重度病人兩組分布比例較為相近，APEKS-NP 試驗中等疾病嚴重度者占比本品組低於 MEM 組 (48% vs. 62%)、重度疾病嚴重度者占比本品組高於 MEM 組 (49% vs. 33%)。

表八、主要臨床試驗－受試者族群與特性

	APEKS-cUTI 試驗		APEKS-NP 試驗		CREDIBLE-CR 試驗	
	mITT 族群		mITT 族群		Safety 族群	
	本品組 (N=252)	IMI 組 (N=119)	本品組 (N=145)	MEM 組 (N=147)	本品組 (N=101)	BAT 組 (N=49)
人口特性						
年齡	62.3 歲(16.1)	61.3 歲(18.5)	64.6 歲(14.6)	65.4 歲(15.1)	63.1 歲(19.0)	63.0 歲(16.7)
≥ 65 歲	139 人(55%)	65 人(55%)	80 人(55%)	89 人(61%)	64 人(63%)	22 人(45%)
≥ 75 歲	61 人(24%)	29 人(24%)	40 人(28%)	44 人(30%)	29 人(29%)	14 人(29%)
性別—男性	119 人(47%)	48 人(40%)	99 人(68%)	101 人(69%)	66 人(65%)	35 人(71%)
種族—亞洲人	9 人(4%)	4 人(3%)	41 人(28%)	43 人(29%)	29 人(29%)	14 人(29%)
檢驗值						
腎功能 CrCl	—	—	78.5 (55.4)	82.7 (56.6)	85.8 (79.3)	88.9 (64.2)
>50 to 80 ml/min	78 人(31%)	41 人(34%)	43 人(30%)	35 人(24%)	20 人(20%)	12 人(24%)
30 to 50 ml/min	41 人(16%)	23 人(19%)	27 人(19%)	31 人(21%)	23 人(23%)	8 人(16%)
<30 ml/min	7 人(3%)	4 人(3%)	20 人(14%)	20 人(14%)	20 人(20%)	7 人(14%)
感染種類與病情						
基期診斷*						
cUTI	187 人(74%)	84 人(71%)	未收此類病人	未收此類病人	26 人(26%)	10 人(20%)
HAP	未收此類病人	未收此類病人	59 人(41%)	60 人(41%)	20 人(20%)	7 人(14%)
VAP	未收此類病人	未收此類病人	59 人(41%)	64 人(44%)	24 人(24%)	13 人(27%)
檢出 GNB <sup>II</sup>					以下皆為 carbapenem-resistant 菌株	

	APEKS-cUTI 試驗		APEKS-NP 試驗		CREDIBLE-CR 試驗	
	mITT 族群		mITT 族群		Safety 族群	
	本品組 (N=252)	IMI 組 (N=119)	本品組 (N=145)	MEM 組 (N=147)	本品組 (N=101)	BAT 組 (N=49)
<i>E. Coli</i>	152 人(60%)	79 人(66%)	19 (13%)	22 人(15%)	2 人/87(2.3%)	1 人/40(2.5%)
<i>K. pneumoniae</i>	48 人(19%)	25 人(21%)	48 (33%)	44 人(30%)	27 人/87(31%)	12 人/40(30%)
<i>P. aeruginosa</i>	18 人(7.1%)	5 人(4.2%)	24 (17%)	24 人(16%)	12 人/87(14%)	10 人/40(25%)
<i>Proteus mirabilis</i>	17 人(6.7%)	2 人(1.7%)	—	—	0	0
<i>E. cloacae</i>	9 人(3.6%)	1 人(0.8%)	7 人(5%)	8 人(5%)	2 人/87(2.3%)	0
<i>A. baumannii</i>	0	0	23 人(16%)	24 人(16%)	37 人/87(43%)	17 人/40 (43%)
<i>S. maltophilia</i>	0	0	1 人(0.7%)	3 人(2%)	5 人/87(6%)	0
<i>Others</i>	8 人(3.3%)	7 人(5.9%)	38 人(26%)	42 人(29%)	2 人/87(2.3%)	0
感染嚴重度§						
輕微	26 人(10%)	11 人(9%)	4 人(3%)	7 人(5%)	5 人(5%)	4 人(8%)
中等	176 人(70%)	88 人(74%)	70 人(48%)	91 人(62%)	41 人(41%)	22 人(45%)
重度	50 人(20%)	20 人(17%)	71 人(49%)	49 人(33%)	55 人(55%)	23 人(47%)
APACHE II 分數¶	—	—	16.0 分(6.1)	16.4 分(6.9)	15.3 分(6.5)	15.4 分(6.2)
CPIS 分數†	—	—	5.4 分(1.7)	5.2 分(1.9)	4.9 分(1.7)	4.6 分(1.5)
SOFA 分數‡	—	—	4.7 分(3.0)	4.9 分(3.4)	5.1 分(4.0)	5.1 分(3.8)
先前用藥史						
抗生素	23 人(9%)	12 人(10%)	105 人(72%)	101 人(69%)	93 人(92%)	49 人(100%)
Carbapenems	—	—	11 人(8%)	10 人(7%)	60 人(59%)	26 人(53%)
全身性類固醇	—	—	61 人(42%)	39 人(27%)	44 人(44%)	17 人(35%)

單位：人數（比例）、平均值（標準差）

\* 三項試驗亦收入基期診斷為 cUTI、HAP/VAP 以外之感染受試者，詳見表七受試者納入條件。

|| 每位受試者於基期檢出 GNB 數量可能為 0 種或 1 種以上。

§ 感染嚴重度判定取決於研究者臨床經驗判斷，未有預設標準。

¶ APACHE II 急性生理與慢性健康評分：包含體溫、心跳數、平均動脈壓、呼吸速率、動脈血氧分壓、吸入氧氣分壓、血鈉、白血球計數、血小板數目、Glasgow 昏迷指數等 12 項客觀生理指標（以住進加護病房 24 小時內最差數據為準），年齡和慢性健康狀態（器官衰竭、免疫功能低下）為加權計分，總分介於 0 至 71 分，分數越高代表病情越嚴重，死亡率越高；據臨床研究統計，分數介於 15 至 19 分者，非術後死亡率為 25%、術後死亡率為 12%[34]。

† CPIS 臨床肺部感染指數：僅適用於院內感染型肺炎評估，包含體溫、白血球計數、血氧狀態（PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>）、痰液特徵、痰液培養、肺部浸潤、胸部 X 光等 6 項指標，總分 0 至 12 分，分數越高代表肺炎越嚴重。

‡ SOFA 相繼器官衰竭評估：包含平均動脈壓、血氧狀態（PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>）、血小板數、肝臟總膽紅素值、腎臟肌酐值、Glasgow 昏迷指數等 6 項指標，總分介於 0 至 24 分，分數越高代表病情越嚴重；據臨床研究統計，初始分數介於 4 至 5 分者，死亡率為 20.2%[35]。

## (b) 相對療效結果

三項試驗療效分析均採修正意向治療族群（modified intention-to-treat population, mITT population），即符合個別感染症診斷標準且證實為 GNB 或

carbapenem-resistant GNB 引起感染的受試者們。三項試驗治療時長中位數，於本品組分別為 9 天、10.4 天、11 天；於對照組分別為 9 天、10.1 天、13 天。

各試驗主要療效指標結果如下：

- APEKS-cUTI 試驗—治療結束後第 7 天時，兩組間臨床和微生物綜合性結果 (the composite of clinical and microbiological outcome) 校正後差異為 18.6%[95%信賴區間：8.23 to 28.92]， $p=0.0004$ ；95%信賴區間下限值大於不劣性邊界 (-15%)。
- APEKS-NP 試驗—兩組間第 14 天全因死亡率 (All-cause mortality at day 14) 校正後差異為 0.8%[95%信賴區間：-6.7 to 8.2]，不劣性  $p=0.002^r$ ，其 95%信賴區間上限值小於不劣性邊界 (12.5%)。
- CREDIBLE-CR 試驗—治療結束後第 7 天時，cUTI 族群之兩組間達微生物根除率人數比例分別為 53% (9 人/共 17 人) 和 20% (1 人/共 5 人)；HAP/VAP/醫療照護相關肺炎族群之兩組間達臨床治癒率人數比例分別為 50% (20 人/共 40 人) 和 53% (10 人/共 19 人)。

此外，CREDIBLE-CR 試驗中證實患有不分感染部位之 MBL 菌株受試者，治療結束後第 7 天時，兩組間達臨床治癒率人數比例分別為 75% (12 人/共 16 人) 和 29% (2 人/共 7 人)；兩組間達微生物根除率人數比例分別為 44% (7 人/共 16 人) 和 14% (1 人/共 7 人)。

而根據 Hsueh, S. C. 等人 (2021) [36] 統合分析主要試驗各項療效指標顯示 (詳見表九)，本品組與對照組其「臨床反應率」並無顯著差異 (OR=1.04 [95% CI: 0.73 to 1.48])，分析 cUTI 次族群、HAP/VAP 次族群、證實為 *E. coli*/*K. pneumoniae*/*P. aeruginosa* /*A. baumannii* 感染次族群之兩組臨床反應率亦無顯著差異；本品組與對照組其「微生物根除率」相似 (OR=1.44 [95% CI: 0.84 to 2.47])，分析證實為 *K. pneumoniae*/*P. aeruginosa* /*A. baumannii* 感染次族群之兩組微生物根除率亦觀察到相似表現，而證實為 *E. coli* 感染次族群則不同，本品組微生物根除率高於對照組 (OR=1.91 [95% CI: 1.13 to 3.22])。本品組與對照組其「第 14 天全因死亡率」和「第 28 天全因死亡率」同樣未有顯著差異 (OR=1.25 [95% CI: 0.69 to 2.26]；OR=1.12 [95% CI: 0.69 to 1.82])，分析 HAP/VAP 次族群之兩組全因死亡率亦觀察到相似表現。

Wang, C. 等人 (2022) [37] 統合分析療效結論則與 Hsueh, S. C. 等人 (2021) 相近，本品組與對照組其「臨床反應率」、「微生物根除率」、「第 28 天全因死亡率」未有顯著差異，分析證實為 *E. coli*/*K. pneumoniae*/*P. aeruginosa* /*A. baumannii*/*E.*

<sup>r</sup>  $H_0: \pi_1 - \pi_2 > +12.5\%$ ;  $H_1: \pi_1 - \pi_2 \leq +12.5\%$ 。  $\pi_1$  為本品組的全因死亡率； $\pi_2$  為對照組的全因死亡率。

*coli/Enterobacter cloacae* 感染次族群之兩組臨床反應率相似；證實為 *E. coli* 和 *K. pneumoniae* 感染次族群之本品組微生物根除率高於對照組 (RR=1.3 [95%CI: 1.1 to 1.6] ; RR = 1.6[95% CI : 1.1 to 2.5],  $I^2 = 15.7\%$ )。

表九、Hsueh, S. C.等人 (2021) 統合分析—相對療效結果

mITT 族群	本品組		對照組		權重	Odds ratio [95%信賴區間]
	事件數	總人數	事件數	總人數		
<b>I. 臨床反應率 (治療結束後第 7 天, TOC)</b>						
CREDIBLE-CR 試驗	42	80	19	38	20.6%	1.11[0.51 to 2.39]
APEKS-cUTI 試驗	226	252	104	119	26.8%	1.25[0.64 to 2.47]
APEKS-NP 試驗	94	145	98	147	52.6%	0.92[0.57 to 1.49]
加總	362	477	221	304	100%	<b>1.04[0.73 to 1.48]</b>
異質性檢定：Tau <sup>2</sup> =0.00；Chi <sup>2</sup> =0.56, df=2 (p=0.76)；I <sup>2</sup> =0%						
整體效果檢定：Z=0.21 (p=0.783)						
→次族群分析					異質性	
cUTI 者	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	1.28[0.67 to 2.44]
HAP/VAP 者	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	0.92[0.59 to 1.43]
<i>E. coli</i> 感染者	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	1.20[0.59 to 2.44]
<i>K. pneumoniae</i> 感染	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	1.24[0.65 to 2.37]
<i>P. aeruginosa</i> 感染	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	0.98[0.39 to 2.46]
<i>A. baumannii</i> 感染	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	0.73[0.32 to 1.64]
<b>II. 微生物根除率 (治療結束後第 7 天, TOC)</b>						
CREDIBLE-CR 試驗	25	80	9	38	22.1%	1.46[0.60 to 3.55]
APEKS-cUTI 試驗	184	252	67	119	39.2%	2.10[1.33 to 3.32]
APEKS-NP 試驗	59	145	61	147	38.7%	0.97[0.61 to 1.54]
加總	268	477	137	304	100%	<b>1.44[0.84 to 2.47]</b>
異質性檢定：Tau <sup>2</sup> =0.14；Chi <sup>2</sup> =5.42, df=2 (p=0.07)；I <sup>2</sup> =63%						
整體效果檢定：Z=1.31 (p=0.19)						
→次族群分析					異質性	
<i>E. coli</i> 感染者	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	1.91[1.13 to 3.22]
<i>K. pneumoniae</i> 感染	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =55%	1.64[0.65 to 4.17]
<i>P. aeruginosa</i> 感染	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	0.61[0.24 to 1.55]
<i>A. baumannii</i> 感染	—	—	—	—	I <sup>2</sup> =0%	1.08[0.45 to 2.58]
<b>III. 第 14 天全因死亡率</b>						
APEKS-NP 試驗	18	145	17	146	—	—
CREDIBLE-CR 試驗	17	80	5	38	—	—

mITT 族群	本品組		對照組		權重	Odds ratio [95%信賴區間]
	事件數	總人數	事件數	總人數		
加總[24, 25]	35	225	22	184	100%	<b>1.25[0.69 to 2.26]</b>
異質性檢定：I <sup>2</sup> =0%						
→次族群分析 HAP/VAP 者	—	—	—	—	異質性 I <sup>2</sup> =13%	1.31[0.61 to 2.81]
IV. 第 28 天全因死亡率						
APEKS-NP 試驗	30	143	30	146	—	—
CREDIBLE-CR 試驗	22	80	8	38	—	—
加總[24, 25]	52	223	38	184	100%	<b>1.12[0.69 to 1.82]</b>
異質性檢定：I <sup>2</sup> =0%						
→次族群分析 HAP/VAP 者	—	—	—	—	異質性 I <sup>2</sup> =30%	1.29[0.52 to 2.80]

## (c) 相對安全性結果

三項試驗安全性分析皆採安全性族群 (safety population)，即符合個別感染症診斷標準且接受至少一劑治療的受試者們。三項試驗中兩組受試者常見不良事件為胃腸道症狀 (如：腹瀉、便秘)，少部分受試者曾發生困難梭狀桿菌引起之結腸炎 (*C. difficile colitis*) 等嚴重不良事件 (APEKS-cUTI：1 人[<1%] vs 4 人[3%]; APEKS-NP：4 人[3%] vs 4 人[3%]; CREDIBLE-CR：1 人[1%] vs 0 人[0%])，導致治療中斷；相比於對照組，與本品相關不良事件常見為肝臟酵素檢驗值上升；相比於本品組 (0%)，CREDIBLE-CR 試驗中 BAT 組則有 4 人 (8%) 曾發生藥物相關急性腎損傷，其中一例與 fosfomycin/colistin 相關，導致該受試者死亡；惟值得注意的是，相比於 APEKS 系列試驗，CREDIBLE-CR 試驗本品組死亡率尤其高於 BAT 組 (試驗結束時 34% vs. 18%)，研究者認為無一案例死因與本品相關，僅提及本品組死亡案例主要為基期患有 *Acinetobacter spp* 之 HAP/VAP 或血流感染或休克之受試者。

而根據 Hsueh, S. C. 等人 (2021) 統合分析安全性結果顯示 (詳見表十)，本品組與對照組其整體不良事件發生風險相似，包括治療中不良事件 (OR=0.76 [95%CI：0.49 to 1.19])、嚴重不良事件 (OR=1.01 [95%CI：0.62 to 1.65])、藥物相關不良事件 (OR=0.74 [95%CI：0.48 to 1.13]) 和因不良事件而中斷治療 (OR=0.98 [95%CI：0.53 to 1.84])。

表十、Hsueh, S. C.等人 (2021) 統合分析－相對安全性結果

Safety 族群	本品組		對照組		權重	Odds ratio [95%信賴區間]
	事件數	總人數	事件數	總人數		
治療中不良事件 (TEAE)						
CREDIBLE-CR 試驗	92	101	47	49	7.5%	0.43[0.09 to 2.09]
APEKS-cUTI 試驗	122	300	76	148	60.7%	0.65[0.44 to 0.96]
APEKS-NP 試驗	130	148	129	150	31.8%	1.18[0.60 to 2.31]
加總	344	549	252	347	100%	<b>0.76[0.49 to 1.19]</b>
異質性檢定：Tau <sup>2</sup> =0.04；Chi <sup>2</sup> =2.66, df=2 (p=0.26)；I <sup>2</sup> =25% 整體效果檢定：Z=1.20 (p=0.23)						
嚴重不良事件 (SAE)						
CREDIBLE-CR 試驗	50	101	23	49	30.7%	1.11[0.56 to 2.19]
APEKS-cUTI 試驗	14	300	12	148	25.2%	0.55[0.25 to 1.23]
APEKS-NP 試驗	54	148	45	150	44.1%	1.34[0.83 to 2.17]
加總	118	549	80	347	100%	<b>1.01[0.62 to 1.65]</b>
異質性檢定：Tau <sup>2</sup> =0.08；Chi <sup>2</sup> =3.45, df=2 (p=0.18)；I <sup>2</sup> =42% 整體效果檢定：Z=0.05 (p=0.96)						
藥物相關不良事件 (Drug-related AE)						
CREDIBLE-CR 試驗	15	101	11	49	24.0%	0.60[0.25 to 1.43]
APEKS-cUTI 試驗	27	300	17	148	43.7%	0.76[0.40 to 1.45]
APEKS-NP 試驗	14	148	17	150	32.3%	0.82[0.39 to 1.73]
加總	56	549	45	347	100%	<b>0.74[0.48 to 1.13]</b>
異質性檢定：Tau <sup>2</sup> =0.00；Chi <sup>2</sup> =0.29, df=2 (p=0.86)；I <sup>2</sup> =0% 整體效果檢定：Z=1.41 (p=0.16)						
因不良事件而中斷治療						
CREDIBLE-CR 試驗	10	101	3	49	21.7%	1.68[0.44 to 6.42]
APEKS-cUTI 試驗	5	300	3	148	18.6%	0.82[0.19 to 3.48]
APEKS-NP 試驗	12	148	14	150	59.7%	0.86[0.38 to 1.92]
加總	27	549	20	347	100%	<b>0.98[0.53 to 1.84]</b>
異質性檢定：Tau <sup>2</sup> =0.00；Chi <sup>2</sup> =0.80, df=2 (p=0.67)；I <sup>2</sup> =0% 整體效果檢定：Z=0.05 (p=0.96)						
因藥物相關不良事件而中斷治療						
CREDIBLE-CR 試驗	3	101	2	49	54.0%	0.72[0.12 to 4.45]
APEKS-NP 試驗	2	148	2	150	46.0%	1.01[0.14 to 7.29]
加總	5	249	4	199	100%	0.84[0.22 to 3.21]
異質性檢定：Tau <sup>2</sup> =0.00；Chi <sup>2</sup> =0.06, df=1 (p=0.80)；I <sup>2</sup> =0%						

Safety 族群	本品組		對照組		權重	Odds ratio [95%信賴區間]
	事件數	總人數	事件數	總人數		
整體效果檢定：Z=0.25 (p=0.80)						

## (d) 研究限制

統合分析三項樞紐試驗結果仍存在以下限制：一、病人樣本數有限，仍需更多樣本數之隨機臨床試驗用以確認療效結論；二、本品體外活性測試可用於治療具 carbapenem-resistant 菌株，然而僅能由 CREDIBLE-CR 試驗獲得相關臨床治療結果；三、Hsueh, S. C. 等人提及 CREDIBLE-CR 試驗中本品組之死亡率高於 BAT 組 (34%>18%)，可能原因來自於 *Acinetobacter spp.* 感染 (CRAB) 次族群，其本品組受試者於基期時發生嚴重潛在性疾病 (如：中度或重度腎功能不全、隨機分組時進入重症監護病房和休克) 比例高於 BAT 組，故仍需進一步研究來評估本品治療 *Acinetobacter spp.* 感染病人之有效性。

## (e) 小結

樞紐試驗指出，對於患有 GNB 引起嚴重感染症的病人而言，本品具有與對照組相似的臨床/微生物療效和安全性結果。

## B. 網路統合分析/統合分析

與本案相關網路統合分析/統合分析文獻列表詳見表十一，旨在比較不同抗生素用於治療 cUTI、HAP/VAP 或不分感染部位且為 MDR-GNB 菌株感染之療效差異，療效指標包含臨床和微生物綜合性結果、微生物根除率、臨床反應率、臨床治癒率、全因死亡率、住院時長；安全性指標包含不良事件發生率、急性腎衰竭發生率，以下重點摘錄本品相關統合分析結果 (比較品僅呈現已取得我國藥物許可證品項)：

表十一、與本案相關網路統合分析/統合分析文獻列表（依發表年份排序）

作者/年份	類型	出資單位	Patient	Intervention	年限	納入本品臨床療效相關文獻
針對 cUTI 族群						
Wagenlehner, F. 等人(2025) [38]	網路統合分析	Advanz Pharma.	cUTI(包括腎盂腎炎)	cUTI 治療抗生素 (如: cefiderocol)	截至 2022/7	40 篇臨床試驗, 其中 28 篇用於統合分析 (包括 APEKS-cUTI、CREDIBLE-CR)
Lin, M. H. 等人 (2023) [39]	網路統合分析	中國醫藥大學附設醫院、國家科學委員會	cUTI、HAP/VAP、cIAI	非 polymyxin 類抗生素 (如: cefiderocol)	截至 2022/8	26 篇臨床試驗 (包括 APEKS-cUTI、APEKS-NP)
針對 HAP/VAP 族群						
Luque Paz, D. 等人(2024) [40]	網路統合分析	作者聲明此研究未接受任何贊助	HAP/VAP	HAP/VAP 相關 GNB 治療抗生素 (如: cefiderocol)	2000/1~2020/31	16 篇臨床試驗 (包括 APEKS-NP)
Lin, M. H. 等人 (2023) [39]	網路統合分析	中國醫藥大學附設醫院、國家科學委員會	cUTI、HAP/VAP、cIAI	非 polymyxin 類抗生素 (如: cefiderocol)	截至 2022/8	26 篇臨床試驗 (包括 APEKS-cUTI、包括 APEKS-NP)
針對不分感染部位且為 MDR-GNB 菌株感染族群						
Zhan, Y. 等人 (2024) [41]	統合分析	中國浙江省醫藥衛生科技計畫	CRAB	cefiderocol 治療組合、colistin 治療組合	截至 2024/8	6 篇觀察性研究, 包含 1 篇前瞻性研究、5 篇回溯性研究
Gatti, M. 等人 (2024) [42]	統合分析	歐盟新興傳染病或展合作夥伴計畫	CRAB	cefiderocol 治療組合、非 cefiderocol 治療組合	截至 2023/7	1 篇臨床試驗 (CREDIBLE-CR)、5 篇觀察性研究
縮寫: MDR-GNB, multidrug resistant Gram-negative bacteria; CRAB, carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i> ; cIAI, Complicated intra-abdominal infection						

## (a) 相對療效結果 (詳見表十二)

有關 cUTI 族群，Wagenlehner, F. 等人 (2025) 研究[38]顯示本品之「臨床和微生物綜合性結果」統計上顯著高於 carbapenem 類抗生素、imi/cila/rele，相比於 cefta/avi、cefto/tazo 並無統計上顯著差異；本品之「臨床治癒率」相比於 Carbapenem 類抗生素、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無統計上顯著差異；本品之「微生物根除率」統計上顯著高於 carbapenem 類抗生、imi/cila/rele，相比於 cefta/avi、cefto/tazo 並無統計上顯著差異。Lin, M. H. 等人 (2023) 研究[39]顯示本品之「臨床反應率」相比於 carbapenem 類抗生素、cefta/avi、imi/cila/rele 並無顯著差異，而根據 P-score<sup>s</sup>分析，cUTI 族群於該療效指標之治療表現排名依序遞降為本品 (0.74)、cefta/avi (0.54)、carbapenem 類抗生素 (0.48)、imi/cila/rele (0.23)。

有關 HAP/VAP 族群，Luque Paz, D. 等人 (2024) 研究[40]顯示本品之「臨床治癒率」、「微生物根除率」、「第 28 天全因死亡率」相比於 Carbapenem 類抗生素 (meropenem、doripenem、imi/cila)、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無統計上顯著差異；Lin, M. H. 等人 (2023) 研究[39]顯示本品之「臨床反應率」相比於 Carbapenem 類抗生素、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無顯著差異，而根據 P-score 分析，HAP/VAP 族群於該療效指標之治療表現排名依序遞降為 Carbapenem 類抗生素 (0.68)、piperacillin/tazobactam (0.63)、cefto/tazo (0.58)、本品 (0.52)、cefta/avi (0.32)。

有關不分感染部位且為 MDR-GNB 菌株感染族群，Zhan, Y. 等人 (2024) 研究[41]分析 CRAB 感染者使用 cefiderocol 治療組合之「全因死亡率」統計上顯著低於 colistin 治療組合，cefiderocol 治療組合之「臨床治癒率」、「微生物根除率」、「第 28 天死亡率」、「住院時長」相比於 colistin 治療組合則並無顯著差異。Gatti, M. 等人 (2024) 研究[42]分析 CRAB 感染者使用 cefiderocol 治療組合之「全因死亡率」雖低於 colistin 治療組合 (RR=0.64 [95% CI: 0.40 to 1.04]; I<sup>2</sup>=57.5%) 但未有顯著差異，若排除臨床試驗僅分析觀察性研究時，則 cefiderocol 治療組合之「全因死亡率」統計上顯著低於 colistin 治療組合 (RR=0.53 [95% CI: 0.39 to 0.71]; I<sup>2</sup>=0%); 另分析 cefiderocol 治療組合之「臨床治癒率」、「微生物根除率」相比於 colistin 治療組合並無統計上顯著差異。

<sup>s</sup> P-score: 與 SUCRA 概念相近，用於網路統合分析中評估多項治療於整體比較之表現優劣，分數介於 0 至 1 分，分數越高，代表該治療相比於其他治療取得表現更好平均機率越高，整體排名越靠前。

表十二、與本案相關網路統合分析/統合分析－相對療效結果

作者/年份	Treatment	Comparator	療效指標					
			I. 臨床微生物 綜合性結果	II. 臨床治癒 率	III. 微生物根 除率	IV. 第 28 天 死亡率	V. 全因死亡率	VI. 住院時長 (天數)
有關 cUTI 族群			Relative risk [95%CrI] (粗體表示具有顯著差異者)					
Wagenlehner, F. 等人 (2025)	cefiderocol	carbapenems	<b>1.15</b> [1.04 to 1.43]	1.02 [0.94 to 1.14]	<b>1.14</b> [1.03 to 1.52]	NA	NA	NA
		cefta/avi	1.07 [0.99 to 1.28]	1.02 [0.94 to 1.2]	1.04 [0.95 to 1.22]	NA	NA	NA
		imi/cila/rele	<b>1.26</b> [1.04 to 1.96]	1.09 [0.98 to 1.71]	<b>1.25</b> [1.03 to 2.11]	NA	NA	NA
		cefto/tazo	0.96 [0.82 to 1.05]	1.05 [0.95 to 1.46]	1.03 [0.91 to 1.27]	NA	NA	NA
			Odds ratio [95%CrI]					
Lin, M. H. 等人 (2023)	cefiderocol	imi/cila/rele	NA	2.87 [0.23 to 35.5]	NA	NA	NA	NA
	carbapenems	cefiderocol	NA	0.80 [0.41 to 1.57]	NA		NA	NA
	cefta/avi		NA	0.82 [0.37 to 1.85]	NA	NA	NA	NA
	cefto/tazo		NA	NA	NA	NA	NA	NA
有關 HAP/VAP 族群			Odds ratio [95%CrI]					
Luque Paz, D. 等人 (2024)	cefiderocol	meropenem	NA	0.97 [0.82 to 1.15]	0.97 [0.74 to 1.28]	0.99 [0.63 to 1.55]	NA	NA
		doripenem	NA	0.84 [0.56 to 1.29]	0.13 [0.77 to 1.72]	0.95 [0.37 to 2.42]	NA	NA
		imi/cila	NA	0.84 [0.56 to 1.29]	0.10 [0.75 to 1.67]	1.25 [0.48 to 3.15]	NA	NA
		cefta/avi	NA	0.92 [0.72 to 1.17]	1.13 [0.81 to 1.56]	0.85 [0.43 to 1.68]	NA	NA
		imi/cila/rele	NA	0.78 [0.52 to 2.21]	1.09 [0.74 to 1.68]	1.22 [0.47 to 3.15]	NA	NA
		cefto/tazo	NA	0.95 [0.77 to 1.18]	0.84 [0.62 to 1.15]	1.05 [0.63 to 1.77]	NA	NA

作者/年份	Treatment	Comparator	療效指標					
			I. 臨床微生物 綜合性結果	II. 臨床治癒 率	III. 微生物根 除率	IV. 第 28 天 死亡率	V. 全因死亡率	VI. 住院時長 (天數)
Lin, M. H. 等人 (2023)	cefiderocol	imi/cila/rele	NA	1.24 [0.50 to 3.07]	NA	NA	NA	NA
	carbapenems	cefiderocol	NA	1.09 [0.67 to 1.76]	NA	NA	NA	NA
	cefta/avi		NA	0.89 [0.50 to 1.58]	NA	NA	NA	NA
	cefto/tazo		NA	1.04 [0.56 to 1.94]	NA	NA	NA	NA
有關不分感染部位且為 MDR-GNB 菌株 感染族群 (此處為 CRAB 感染者)			Risk ratio [95% CI]					Mean difference [95%CI]
Zhan, Y. 等 人 (2024)	cefiderocol 治療組合	colistin 治療組合	NA	1.10 [0.88 to 1.37]	1.13 [0.78 to 1.63]	0.84 [0.61 to 1.14]	<b>0.71 [0.54 to 0.92]</b>	7.23[-2.02 to 16.4]
Gatti, M. 等 人 (2024) 研 究	cefiderocol 治療組合	非 cefiderocol 治療組合(主 要是 colistin 治療組合)	NA	1.41 [0.87 to 2.28]	1.26 [0.67 to 2.36]	NA	0.64 [0.40 to 1.04] <b>0.53<sup>§</sup>[0.39 to 0.71]</b>	NA
§ 為排除臨床試驗僅分析觀察性研究再計算之 RR[95%CI]。								

## (b) 相對安全性結果 (如表十三)

有關 cUTI 族群，Wagenlehner, F. 等人 (2025) 研究[38]未有安全性分析結果。有關 HAP/VAP 族群，Luque Paz, D. 等人 (2024) 研究[40]顯示本品之「任何不良事件發生率」相比於 Carbapenem 類抗生素 (meropenem、doripenem、imi/cila)、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無統計上顯著差異。

Lin, M. H. 等人 (2023) 綜合 cUTI、HAP/VAP、cIAI 族群的研究[39]顯示本品之「任何不良事件發生率」相比於 Carbapenem 類抗生素 (meropenem、doripenem、imi/cila)、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無統計上顯著差異。

有關不分感染部位且為 MDR-GNB 菌株感染族群，Zhan, Y. 等人 (2024) 研究[41]分析觀察性研究的 CRAB 感染者使用 cefiderocol 治療組合之「急性腎損傷發生率」雖低於 colistin 治療組合但未有顯著差異 (RR=0.71 [95%CI: 0.44 to 1.14]; I<sup>2</sup>=30%)。Gatti, M. 等人 (2024) 研究[42]分析 CRAB 感染者使用 cefiderocol 治療組合之「急性腎損傷發生率」亦低於 colistin 治療組合 (RR=0.50 [95%CI: 0.20 to 1.24]; I<sup>2</sup>=53.1%) 但未有統計上顯著差異。

表十三、與本案相關網路統合分析/統合分析—相對安全性結果

作者/年份	Treatment	Comparator	安全性指標	
			任何不良事件發生率	急性腎損傷發生率
有關 HAP/VAP 族群			Odds ratio [95%CrI]	
Luque Paz, D. 等人 (2024)	cefiderocol	meropenem	1.02 [0.93 to 1.12]	NA
		doripenem	0.84 [0.25 to 1.37]	NA
		imi/cila	0.81 [0.43 to 1.31]	NA
		cefta/avi	1.02 [0.90 to 1.15]	NA
		imi/cila/rele	0.82 [0.44 to 1.33]	NA
		cefto/tazo	0.99 [0.89 to 1.11]	NA
有關 cUTI、HAP/VAP、cIAI 族群 (未有針對 cUTI、HAP/VAP 之次族群安全性指標分析)			Odds ratio [95%CrI]	
Lin, M. H. 等人 (2023)	cefiderocol	meropenem	1.21 [0.58 to 2.56]	NA
		imi/cila	0.64 [0.32 to 1.25]	NA
		imi/cila/rele	0.83 [0.32 to 1.25]	NA
	doripenem	cefiderocol	0.94 [0.41 to 2.15]	NA
	cefta/avi		0.96 [0.43 to 2.16]	NA
	cefto/tazo		1.00 [0.34 to 2.98]	NA

作者/年份	Treatment	Comparator	安全性指標	
			任何不良事件發生率	急性腎損傷發生率
有關不分感染部位且為MDR-GNB 菌株感染族群（此處為 CRAB 感染者）			Risk ratio [95% CI]	
Zhan, Y. 等人 (2024)	cefiderocol 治療組合	colistin 治療組合	NA	0.71 [0.44 to 1.14]
Gatti, M. 等人 (2024) 研究	cefiderocol 治療組合	非 cefiderocol 治療組合(主要是 colistin 治療組合)	NA	0.50 [0.20 to 1.24]

### (c) 小結

網路統合分析和統合分析可能因納入文獻研究設計（如：臨床試驗/觀察性研究）、語言限制納入文獻範圍、研究對象（如：不同感染部位/菌株）、比較品、樣本數大小和統計方法學等差異產生研究間異質性，進而影響統合分析之療效和安全性結論。整體而言，前述網路統合分析和統合分析研究指出本品治療 cUTI 族群、不分感染部位且為 MDR-GNB 菌株感染族群於特定療效指標表現優於部分比較品；治療 HAP/VAP 族群，其療效指標表現則與所有比較品未有統計上顯著差異。安全性方面，本品治療 cUTI、HAP/VAP 和 cIAI 族群其任何不良事件發生率與比較品未有統計上顯著差異；治療 CRAB 感染者其急性腎損傷發生率雖低於 colistin 治療組合但未有顯著差異。

### (五) 建議者提供之資料

療效實證方面，建議者檢附搜尋電子資料庫 pubmed 和 cochrane library 篩選所獲 6 篇文獻，包括 3 篇本品主要臨床試驗 (APEKS-cUTI[23]; APEKS-NP[24]; CREDIBLE-CR[25])、2 篇統合分析與系統性回顧 (Hsueh, S. C. 等人[2021][36]; Gatti, M. 等人[2024][42]) 和 1 篇網路統合分析 (Lin, M. H. 等人[2023][39])，以供參考。經檢視納入 6 篇文獻之 PICOS，皆符合本次療效評估需求，相關結果已摘錄於前一節，此處不贅述。惟搜尋時間截至 2024 年 1 月 31 日，迄今已逾 1 年，比對本報告搜尋結果，亦查獲近期發表之本案相關網路統合分析文獻，實未能呈現本品最新療效實證情形；此外，Pubmed 資料庫搜尋結果因無法獲得全文而排除 4 篇文獻，卻未闡述是否藉其文獻摘要判斷為本案評估所需，若能附上相關說明與文獻來源，應可使搜尋結果更臻完善。

由本案藥物納入全民健康保險給付建議書－藥品專用（A1）文件可知，此次建議者建議給付條件除複雜性泌尿道感染包含腎盂腎炎、院內感染型肺炎和呼吸器相關肺炎之外，亦表列「其他高度懷疑或證實為多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染之臨床感染症」。本報告檢視到建議者檢附系統性文獻回顧報告中，整體感染症（不分感染部位）的療效與安全性文獻彙整結果與結論處「根據 CREDIBLE-CR、APEKS-NP 及 APEKS-cUTI 等臨床試驗，以及許多統合分析及網絡統合分析等結果顯示，cefiderocol 能有效對抗 CRE 及 CRPA，甚至對於目前缺乏治療的 CRAB、SM 及 MBL 同樣具有臨床效益」，可供本次評估參考。然而，本報告認為建議者提供的實證資料尚難有力支持結論處宣稱之本品臨床效益，理由一、該段落引用四項文獻－CREDIBLE-CR 試驗、Hsueh, S. C. 等人 (2021)、Lin, M. H. 等人 (2023)、Gatti, M. 等人 (2024) 中，部分研究（尤其是 Hsueh, S. C. 等人 [2021]、Lin, M. H. 等人 [2023]）其納入統合分析的對象不完全是具有高度懷疑或證實為多重抗藥性 GNB 感染者，療效與安全性結果恐未能適用於該給付條件；理由二、引用的四項文獻並未能提供 CRAB 以外，針對本品治療特定多重抗藥性 GNB 感染菌株（如：CRE、CRPA、SM、MBL）之療效與安全性結果。

#### 四、療效評估結論

##### （一）療效參考品

本案藥品 Fetroja<sup>®</sup>（cefiderocol），經我國主管機關核准適用於「治療成人病人對 Fetroja<sup>®</sup> 具有感受性之革蘭氏陰性微生物所引起的下列感染：(1) 複雜性泌尿道感染（cUTI），包含腎盂腎炎；(2) 院內感染型肺炎（HAP）和呼吸器相關肺炎（VAP）」；此次建議者建議給付範圍與適應症一致，惟給付範圍增列「其他高度懷疑或證實為多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染之臨床感染症」，並建議使用條件為經感染症專科醫師會診確認需使用者。

綜合考量 WHO ATC code、指引建議、相對療效實證、我國藥品許可適應症、健保藥品收載現況/給付條件與臨床專家意見，評估本案藥品臨床角色應為「高度懷疑或細菌培養證實為 MDR-GNB 引起嚴重感染者（如：cUTI、HAP/VAP）之後線抗生素」；考量本案藥品抗菌範圍寬廣，與之重疊部分抗菌範圍之抗生素比較品項繁多，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品為較近期上市之  $\beta$ -lactam 類抗生素/ $\beta$ -lactamase 抑制劑（ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、imipenem/cilastatin/relebactam）和 Polymyxin 類抗生素（colistin、polymyxin B）；主要療效參考品則為藥理分類與機轉相近之廣效抗生素—ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam、ceftolozane/tazobactam。

##### （二）主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議	
CDA-AMC	至 2025 年 3 月 18 日止，查無相關資料。	
PBAC	至 2025 年 3 月 18 日止，查無相關資料。	
NICE	委員會建議	建議給付用於治療「嚴重革蘭氏陰性菌感染病人，病原菌包含但不限於金屬 β-內醯胺酶腸桿菌(MBL-E)、綠膿桿菌 ( <i>P. aeruginosa</i> )、嗜麥芽寡養單胞菌 ( <i>S. maltophilia</i> )」
	參考品	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 針對患有 MBL-E 病人: aminoglycosides、aztreonam、tigecycline、<u>併用 fosfomycin/colistin</u></li> <li>• 針對患有 <i>P. aeruginosa</i> 病人: meropenem、<u>併用 fosfomycin/colistin</u></li> </ul>
	臨床證據討論	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 現有臨床證據對於患有 MBL-E 或 <i>P. aeruginosa</i> 引起感染的病人，療效外推性受限。</li> <li>2. 在缺乏其他證據和更好估計值的情況下，NICE 委員會認可體外感受性數據是臨床結果合理的替代性指標，惟為模型帶來不確定性因素。</li> </ol>
SMC	至 2025 年 3 月 18 日止，查無相關資料。	

### (三) 臨床療效與安全性

由主要臨床試驗 APEKS-cUTI/APEKS-NP/CREDIBLE-CR 與其統合分析、本案相關網路統合分析/統合分析可知，本品治療 GNB 引起嚴重感染症 (cUTI、HAP/VAP) 或 CRAB 感染具有和比較品相似的療效和安全性，然有關本品特有之體外測試抗菌範圍一具 MBL 菌株，本報告仍未能查獲 CREDIBLE-CR 試驗以外，可供本次評估參考之相關次族群臨床實證資料。

#### 1. 相對療效結果

針對 cUTI 族群，APEKS-cUTI 試驗顯示本品組之「臨床和微生物綜合性結果」顯著不劣於 imipenem-cilastatin 組 (校正後組間差異之 95%信賴區間下限值 8.23% > -15% [不劣性標準])；CREDIBLE-CR 試驗顯示該族群患有 carbapenem-resistant 菌株受試者，本品組與 BAT 組達「微生物根除率」人數比例分別為 (53% vs 20%)；樞紐試驗統合分析顯示該族群使用本品組與對照組於各項療效指標未有顯著差異 [36, 37]。網路統合分析顯示本品之「臨床和微生物綜合性結果」和「微生物根除率」顯著高於 Carbapenem 類抗生素、imi/cila/rele，若相比於 cefta/avi、cefto/tazo 並無統計上顯著差異；「臨床反應率」相比於 Carbapenem 類抗生素、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無統計上顯著差異 [38, 39]。

針對 HAP/VAP 族群，APEKS-NP 試驗顯示本品組之「第 14 天全因死亡率」

顯著不劣於 meropenem 組（校正後組間差異 95%信賴區間上限值 8.2%<12.5% [不劣性標準]）；CREDIBLE-CR 試驗顯示該族群患有 carbapenem-resistant 菌株受試者，本品組與 BAT 組達「臨床治癒率」人數比例分別為（50% vs 53%）；樞紐試驗統合分析使用顯示該族群本品組與對照組於各項療效指標未有顯著差異[36, 37]。網路統合分析則顯示本品之各項療效指標相比於 Carbapenem 類抗生素（meropenem、doripenem、imi/cila）、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無統計上顯著差異[39, 40]。

針對不分感染部位且為 CRAB 菌株感染族群，統合分析顯示使用 cefiderocol 治療組合之「全因死亡率」顯著低於 colistin 治療組合（非 cefiderocol 治療組合），其餘療效指標相比於 colistin 治療組合並無統計上顯著差異[41, 42]。

## 2. 相對安全性結果

三項試驗兩組受試者常見不良事件為胃腸道症狀，少部分受試者曾發生困難梭狀桿菌引起之結腸炎（*C. difficile* colitis）嚴重不良事件，因此導致治療中斷。與本品相關不良事件則有肝臟酵素檢驗值上升，據樞紐試驗統合分析統計本品組與對照組其整體不良事件發生風險相似[36]。

網路統合分析顯示針對 cUTI、HAP/VAP、cIAI 族群，本品之「任何不良事件發生率」相比於 Carbapenem 類抗生素（meropenem、doripenem、imi/cila）、cefta/avi、imi/cila/rele、cefto/tazo 並無顯著差異[39]；針對不分感染部位且為 CRAB 菌株感染族群，統合分析則顯示使用 cefiderocol 治療組合之「急性腎損傷發生率」雖低於 colistin 治療組合，但未有統計上顯著差異。

### （四）醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此摘述英國 NICE 之醫療科技評估報告所收集之病友專家意見。

病友專家認為多重抗藥性細菌感染（尤其是免疫抑制病人）尚存在未被滿足之醫療需求，一則現有治療可能帶來嚴重影響病人生活品質的不良反應，二則已知治療選擇有限且需被隔離住院可能對病人產生心理健康負面影響，三則對於提供病人支持的照護成員亦可能產生家庭經濟負面影響。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

#### 1. 建議者提出之報告內容摘要

項目	模型設定
目標族群	疑似 Carbapenem-Resistant(CR)之 cUTI、VAP/HAP 病人
介入策略	cefiderocol
比較策略	ceftazidime/avibactam
模型架構	決策樹模型
研究觀點	健保署
評估期間	五年
折現	年折現率 3%
療效參數	SMART study、本品(APEKS-cUTI、APEKS-NP)、比較品(RECAPTURE、REPROVE)
成本數據	健保資料庫、建議支付價、健保署網站
敏感度分析	單因子敏感度、機率性敏感度、情境敏感度

在基礎方案分析假設 cefiderocol 用於經驗性療法，故經濟評估模型的病人族群包括 Carbapenem-Resistant(以下簡稱 CR)感染病人與 Carbapenem-Susceptible(以下簡稱 CS) 感染病人兩組，經濟評估模型設定 CR 病人族群佔 35.9%，在模型初期，倘若抗生素對該菌種不敏感，則屬於不合適治療(inappropriate treatment)。兩組病人的治療效果依據本土抗生素的體外抗菌研究(SMART study)評估病人接受的治療為合適(appropriate)或不合適(inappropriate)。待細菌的抗生素培養結果完成後，病人若能依據細菌結果選擇較為便宜的抗生素則採降階治療(descalation)，轉而使用 meropenem，在 CR 合適治療組採用降階治療比例為 40%，在 CS 合適治療組採用降階治療比例為 100%。對於治療不合適(inappropriate)的病人，模型設定後續的救援治療皆為 colistin，包括單用 colistin(10%)、colistin, meropenem 合併使用(45%)、colistin, tigecycline 合併使用(45%)。

評估結果顯示經驗性使用 cefiderocol 相較 ceftazidime/avibactam 的 ICER 值為 73.8 萬元/QALY gained，經驗性用於泌尿道感染的 ICER 值為 142.7 萬元/QALY gained，經驗性用於肺炎情境敏感度分析的 ICER 值為 35.4 萬元/QALY gained。值得注意的是，本品用於已經確認 CR 病人，相較於使用 colistin 治療，ICER 值會增加為 262 萬元/QALY gained。詳如後表。

建議者的本土藥物經濟學研究評估結果		
模型設定		ICER 結果
基礎情境分析	經驗性使用 比較品 ceftazidime/avibactam 評估時間:五年 感染部位:cUTI 70.5%、pneumonia 29.5%	73.8 萬元/QALY gained
敏感度分析		
評估時間	一年	311 萬元/QALY gained
	終生	41.8 萬元/QALY gained
感染部位	cUTI	142.7 萬元/QALY gained
	HAP/VAP	35.4 萬元/QALY gained
情境分析	用於確定性治療(definitive therapy) 比較品使用 colistin 為基底的治療	262 萬元/QALY gained

## 2. 查驗中心評論

本報告認為建議者申請 ceftazidime/avibactam 的給付範圍包含核准適應症 cUTI、HAP/VAP 以外其他的感染，且申請的給付規定並未限制 ceftazidime/avibactam 用於疑似 carbapenem 抗藥性的病人族群，然而，在國內藥物經濟學研究報告設定目標族群為疑似 Carbapenem-Resistant(CR)的 cUTI、VAP/HAP 病人，本報告認為建議者申請的給付條件較為寬鬆，故此份研究的目標族群未能完全符合建議者申請主張。倘若未來健保並未限制 ceftazidime/avibactam 須用於 CR 病人族群，本報告認為建議者需要重新遞送本土藥物經濟學研究報告。此次，本報告假設健保預計給付 ceftazidime/avibactam 於 CR 病人族群為前提下，認為此份本土經濟學研究的品質尚可，本報告的評估內容與建議，詳如後述：

- (1) 建議者申請健保給付條件較為寬鬆，與模型設定的目標族群不一致，且有適應症外使用的疑慮。
- (2) 本報告模型的比較策略可能需要納入更多治療選項或合理說明，因為在模型設定基礎情境分析的比較策略採經驗性使用 ceftazidime/avibactam，在情境敏感度分析設定在已經知道細菌培養結果後的確定性治療則以 colistin 作為比較策略，然而，模型並未將 2023 年至 2025 年初健保納入給付革蘭氏陰性抗藥菌株的治療藥品 Menocik 注射劑、imipenem/relebactam/cilastatin、Polymyxin B sulfate 靜脈注射劑納入考量與討論，況且，建議者的評估報告亦未討論為何經驗性療法的比較策略不採用其他抗生素(如 colistin、

meropenem 或其他合併治療等)，或針對已經知道培養結果後的確定性治療不與其他抗生素(如 ceftazidime/avibactam)進行比較。

- (3) 模型療效評估先是依據體外試驗結果(SMART study)決定本品以及比較策略 ceftazidime/avibactam 的初步藥效(susceptibility 敏感度)，由於本品抗菌範圍較廣，使得 cefiderocol 用藥病人屬接受合適治療的比例較高，然而，本報告認為此療效證據來自體外試驗，略具疑慮。在下一個階段，模型設定本品治療組參考 APEKS-cUTI、APEKS-NP 試驗數據，比較策略 ceftazidime/avibactam 組則參考 RECAPTURE、REPROVE 試驗數據，繼而，模型推估本品的臨床反應率(clinical response)優於 ceftazidime/avibactam 組。然而，本報告注意到 APEKS-cUTI、APEKS-NP 試驗皆已排除感染病原菌為確認為 carbapenem-resistant 者，模型並未參考 CREDIBLE-CR 試驗，因此本報告認為本品療效參數的設定具有疑慮。另一方面，模型中反應率數值無法於已發表的公開文獻尋獲。整體而言，本報告認為模型的療效評估存在部分限制。
- (4) 安全性參數的設定未詳細說明為何僅納入兩項安全性的評估指標，包括：困難梭狀桿菌引起結腸炎(*C. difficile colitis*)以及腎臟損傷，本報告參考 Zavicefta 仿單中腎臟和泌尿道異常的不良反應發生頻率屬不常見 ( $\geq 1/1,000$  且  $< 1/100$ )，而模型設定 ceftazidime/avibactam 的腎臟損傷發生率為 10.1%，以致本報告認為模型的安全性評估架構以及參數引用具有疑慮。
- (5) 有關模型設定的合理性，基礎分析假設 cefiderocol 用於經驗性療法，但本報告參考建議者提供諮詢多位臨床醫師的市調報告，評估本品用於依細菌培養結果的確認性治療比例為 67%、經驗性療法的比例為 33%，雖然建議者在情境敏感度分析有設定本品作為確認性治療的情境，但研究相關設定的文字敘述極為簡短，本報告無法評估執行成本效益研究品質是否合宜，且本報告認為模型架構在基礎情境分析應同時考慮本品用於確認性治療以及經驗性療法的情況，或對於本品用於確認性治療的情境，進行完整的成本效益評估。

## (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2025 年 4 月 14 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 4 月 14 日止，查無相關資料。

NICE (英國)	於 2022 年 8 月公告
其他醫療科技評估組織	至 2025 年 4 月 14 日止，查無相關資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	三篇壁報研究

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

### 1. CDA-AMC (加拿大)

至 2025 年 4 月 14 日止，查無資料。

### 2. PBAC (澳洲)

至 2025 年 4 月 14 日止，查無相關資料。

### 3. NICE (英國) [19]

英國 NICE 於 2022 年 8 月公告 cefiderolcol 用嚴重抗藥性的革蘭氏陰性菌感染的評估報告[HTE2]，建議給付 cefiderolcol 用嚴重抗藥性的革蘭氏陰性菌感染，病原菌包含但不限於產生金屬  $\beta$ -內醯胺酶(metallo- $\beta$ -lactamase, 簡稱 MBL) 的腸桿菌、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*, 簡稱 PA)、嗜麥芽寡養單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*, 簡稱 SM)」。

Cefiderolcol 需經感染專科醫師評估，僅在沒有合適替代治療方案時才使用，應在取得抗生素感受性結果和確認病原菌抗藥性機轉，確認對於 cefiderolcol 具感受性，且對於其他抗生素不具感受性的情況下使用。若尚未取得上述檢查結果，cefiderolcol 限用於緊急治療，且限用於預期對於 cefiderolcol 治療具有感受性且對其他抗生素不具感受性的時候。評估是否有其他能用的治療選項時，可將藥物安全性、可取得性、交互作用以及抗菌活性光譜，一併納入考量。

由於評估 NHS 給付 cefiderolcol 的成本效益具有不確定性，因此 NICE 鼓勵進一步建立抗生素的健康經濟學評估模式，用於評估抗生素的成效。

有關商業協議方案，廠商採每季定期收款，此費用的金額不與 cefiderolcol 申報量連結，此費用金額的估算依據是由 NICE 委員會評估 cefiderolcol 的治療好處與估算出來的 QALYs，商業協議的合約為期三年，可延長至 10 年。採購部門將按照商定的保密發票價格採購 cefiderolcol，NHS England 將從其向該公司支付的季度款項中扣除這些採購的成本。NHS 相關機構可在 NHS Pharmacy Catalogue

查詢到保密發票價格，非 NHS 相關機構則須向廠商詢問。廠商與 NHS England 之間的合約，涵蓋了良好抗菌管理職責(good antimicrobial stewardship)、製造層面與臨床處置環境的相關要素，需監測新出現的抗藥性菌株，並確保 cefiderolcol 的供應。

2018 年，由英國 NIHR(National Institute Health and Care Research)委託 Sheffield 大學成立的政策評估單位 EEPRU (Economic Methods of Evaluation of Health and Care Interventions)發布了新型抗菌藥物價值評估架構(framework for value assessment of new antimicrobials)。2019 年，英國政府同意了其抗生素抗藥性的五年計劃，此計畫包括建立一套抗生素新藥的支付模式，用以激勵研究和開發。Cefiderolcol 評估報告屬於 EEPRU 建立抗生素新藥支付模式的一環，EEPRU 給付模式為 NHS 支付廠商的費用，不取決於所供應的藥品數量，亦稱為「脫鉤 (delinked)」或「基於訂閱(subscription-based)」的合約。

廠商與 NHS England 之間的訂閱合約為期 3 年，可選擇延長至 10 年。首要目標是評估 cefiderolcol 相較於標準治療，用於英格蘭可能增加的人口淨健康效益，以 QALYs 為單位進行估算，EEPRU 的模型評估時間設定為 20 年，由廠商和其他利害關係人提供的額外證據，再決定人口淨健康效益有多少比例可分配於合約期間(10 年)。

英國 NICE 對經濟評估模型內容，相關意見摘要如後：

#### ■ EEPRU 評估模型的比較品是合適的

目前治療疑似或確認為 MBL-producing 的腸桿菌或綠膿桿菌(PA)感染，可使用的藥品選項有很多，主要是取決於感染部位、病原體、微生物檢測是否有確認了抗藥性機制，以及病原體是否具有額外的抵抗機制。對於腸桿菌感染，比較品為 aminoglycoside 和 aztreonam、tigecycline 或 fosfomycin, colistin 併用。對於綠膿桿菌感染，比較品為 fosfomycin, colistin 併用或 meropenem。EEPRU 假設所有比較品的使用途徑皆為靜脈注射。臨床專家表示，治療是通常是 2 或 3 種藥物的合併使用，並確認 EEPRU 的比較品是合適的選擇。為了簡化建模方法，EEPRU 將病人分為 2 類感染者：

- 對於以 colistin 或 aminoglycoside 治療具有效果的病人族群
- 對於以 colistin 或 aminoglycoside 治療不具效果的病人族群

委員會和會議上的臨床專家一致認為，將 colistin 或 aminoglycoside 與其他抗菌藥物分開考慮是適當的，因為 colistin 或 aminoglycoside 與腎毒性風險相關，colistin 的腎毒性風險高於 aminoglycoside 藥物。臨床專家表示，即使沒有其他有

效的抗菌藥物，臨床上也不會將 colistin 或 aminoglycoside 用於治療嚴重和潛在不可逆腎損傷風險的病人族群。委員會的結論是，EEPRU 評估設定的比較品與分次族群評估的方式是適當的。

#### ■ EEPRU 分兩個階層進行評估：個別病人層級和族群層級

EEPRU 分兩個階段評估 cefiderocol 的臨床效益，首先，它開發了一種新的決策分析模型用以模擬 cefiderocol 用藥病人族群終身的成本和效益，此為個別病人層級模型(patient-level model)，模型評估 cefiderocol 與比較品的臨床有效性、安全性、生活品質、成本和資源使用，為了呈現 NHS England 和廠商基於藥品的價值導向(value based)所簽訂的脫鉤(de-linked)支付合約，模型是以族群層級(population level)增加的 QALY 來評估人口淨健康效益，這不同於 NICE 常用來評估個別病人層級的 ICER。EEPRU 將藥物的價格設為零，僅估算與本品相關的醫療資源成本，並將與本品相關的成本節省（或損失）（例如，減少或增加住院時間）轉化為以 QALY 衡量的健康效益。EEPRU 使用健康機會成本(health opportunity cost)的估計方式，以每個 QALY 為 20,000 英鎊作為健康機會成本的估計值，這意味著每節省 20,000 英鎊，於 NHS 可產生 1 個 QALY。在第二階段，在估計了 cefiderocol 為每位病人帶來的臨床益處後，EEPRU 考慮了目前符合治療條件的人口規模，以及隨著時間的推移，人口規模將如何變化，以應對感染人數不斷增加以及對本品和其他抗菌藥物出現抗藥性的情況，EEPRU 設定評估時間為 20 年，期能夠估計本品在族群層級的長期成本和效益。

#### ■ EEPRU 模型評估的目標族群範圍較窄

衛生主管機關核予 cefiderocol 的使用範圍是較為寬廣的，而 EEPRU 模型評估的目標族群較窄，主要是聚焦預期 cefiderocol 治療能夠獲得最大臨床效益的病人族群，並將這些人群稱為「高價值臨床情境(high-value clinical scenarios)」，EEPRU 將臨床治療分為「經驗性(empiric treatment setting)」以及「微生物學導向治療(microbiology-directed treatment setting)」兩種情境。「經驗性」反映了需要「經驗性」的臨床緊急感染，在臨床醫生強烈懷疑某種特定的抗藥性微生物及其抗藥性機制時進行治療，EEPRU 設定經驗性治療須符合下列至少一項標準，包括：病人原先住院的醫院出現抗藥菌的發生率極高、病房爆發疫情，或在目前或之前住院期間進行的培養顯示病人存在感染或細菌定植。「微生物學導向」指的是經過測試和確認的微生物敏感性的已識別病原體。

EEPRU 在個別病人層級分析納入了幾種高價值的臨床情境，包括：院內性肺炎和呼吸器相關肺炎的經驗治療，以及在微生物學導向下治療的複雜尿路感染、院內性肺炎和呼吸器相關肺炎，聚焦於具有 MBL 抗藥性的腸桿菌和綠膿桿菌感染。在族群層級，另外納入 cefiderocol 可能有治療效果的族群：SM 菌的血液感

染以及腹腔內感染。NICE 委員會認為 EEPRU 的評估模型並未納入其他可能因 cefiderolcol 治療獲得益處的病人族群，例如：有 MBL 抗藥機轉的 AB 菌或與 serine 抗藥機轉相關的細菌。

#### ■ 預計 cefiderolcol 在 20 年間可增加 16,200 QALYs

首先，委員會採用 EEPRU 評估模型設定，在 EEPRU 基礎情境分析，使用藥物感受性試驗的網絡統合分析結果，模型假設 20 年時間內，MBL-producing 的腸桿菌感染可能會持續增加，採用臨床專家評估感染部位占比，用以評估可能使用 cefiderolcol 治療的病人數，假設在 20 年內 cefiderolcol 的抗藥性將增加 5%，假設 20% 的病人族群無法使用 colistin 或 aminoglycoside 治療，此階段委員會評估 cefiderolcol 的淨健康效益約 5,400 QALYs。

承上，委員會考慮到 EEPRU 評估模型並未將 cefiderolcol 的淨健康效益完全呈現，例如委員會認為 EEPRU 評估模型估算的 cefiderolcol 適用人數過低，並將其增為 2 倍，另外，委員會認為 EEPRU 假設感染 MBL-producing 之 PA 菌的病人族群不會成長，這可能低估了 cefiderolcol 的效益，且 EEPRU 沒有考慮到隨著時間的推移，比較品的抗藥性會增加，且在 EEPRU 模型中並未充分呈現臨床上多一種抗生素新藥對於臨床照顧或保險機構的價值。委員會的結論是增加 QALYs 的估計值應再增加 50%，以估計未捕獲的價值，預計 cefiderolcol 在 20 年間可增加 16,200 QALYs。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2025 年 4 月 14 日止，查無相關資料。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：任何感染症之病人
------------	---------------

	排除條件：無
<b>Intervention</b>	cefiderocol
<b>Comparator</b>	無設限
<b>Outcome</b>	無設限
<b>Study design</b>	cost-effectiveness analysis 、cost-utility analysis, cost-benefit analysis 、cost-minimization analysis 、 cost-consequence analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 4 月 21 日止，以 (cefiderocol, cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄八。

## (2) 搜尋結果

除了建議者已提供的壁報論文之外，本報告於經濟文獻回顧另外尋獲兩篇壁報摘要，如下：

### ■ 美國文獻[32]

Lopes S 等人建立一個決策樹模型，比較 cefiderocol、以 colistin 為基底的治療、ceftazidime/avibactam 或 ceftolozane/tazobactam 用於治療 CR 感染的成本效益，基於文獻回顧結果，模型評估主要針對三種 CR 細菌(AB 菌、PA 菌、腸桿菌)，加上內生性 CR 的 SM 菌。結果顯示，cefiderocol 相較於以 colistin 為基底的治療，ICER 為 33,950 美金 (遞增成本 5,402 美金、遞增 QALYs 0.159)，若願付閾值為 100,000 美金/QALY gained，則 cefiderocol 具有成本效益。然壁報摘要並未呈現 cefiderocol 相較於 ceftazidime/avibactam 或 ceftolozane/tazobactam 的評估結果。

### ■ 美國文獻[33]

Bukhari K 等人嘗試以人工智能評估 cefiderocol 相較於 imipenem/cilastatin 治療 cUTI 的成本效益，ChatGPT 評估 ICER 為 134,350 美金/QALY gained，Treeage 評估 ICER 為 134,680 美金/QALY gained。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

### ■ 義大利文獻[34]

Bassetti M 等人於 2022 年，建立一個決策樹模型，比較在義大利使用 cefiderocol 或 ceftazidime/avibactam 治療疑似 CR 感染的成本效益。經濟評估結果顯示，cefiderocol 相較於 ceftazidime/avibactam，ICER 為 1,554 歐元，若願付閾值為 40,000 歐元/QALY gained，則 cefiderocol 具有成本效益。

#### ■ 義大利文獻[35]

Bassetti M 等人於 2022 年，建立一個決策樹模型，比較在義大利使用 cefiderocol 或 colistin 用於治療確認 CR 感染的成本效益。經濟評估結果顯示，cefiderocol 相較於 colistin 的 ICER 為 5,972 歐元，若願付閾值為 40,000 歐元/QALY gained，則 cefiderocol 具有成本效益。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

依據 2024 年第 3 季台灣醫療照護相關感染與抗藥性監測季報，泌尿道感染比例佔 34%(醫學中心)至 41%(區域醫院)，肺炎佔 8%(醫學中心)至 11%(區域醫院)。

泌尿道感染最常見的細菌第一名為大腸桿菌(*Escherichia coli*)，其餘非革蘭氏陰性菌，僅 KP 菌(*Klebsiella pneumoniae*)在醫學中心列入第五名。在肺炎感染的細菌以革蘭氏陰性菌較為常見，第一名至第四名皆為革蘭氏陰性菌，包括 KP 菌(*Klebsiella pneumoniae*)、AB 菌(*Acinetobacter baumannii*)、PA 菌(*Pseudomonas aeruginosa*)以及 SM 菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)。

常見感染細菌(醫學中心/區域醫院)		
排名	泌尿道感染	肺炎感染
1	大腸桿菌/大腸桿菌	KP 菌/ KP 菌
2	Yeast-like/ <i>Candida albicans</i>	AB 菌/ PA 菌
3	<i>Candida albicans</i> / <i>Enterococcus faecium</i>	PA 菌/ AB 菌
4	<i>Enterococcus faecium</i> / KP 菌	SM 菌/ SM 菌
5	KP 菌 / Yeast-like	<i>Staphylococcus aureus</i> /大腸桿菌

近年來革蘭氏陰性菌出現對於 carbapenem 類抗生素之抗藥性比例，採醫學中心與區域醫院加護病房合計結果詳見下表。

	細菌出現 carbapenem 類抗生素抗藥性的比例	
	2015 年	2024 年第三季
CRE	13.4%	31.2%
CR <i>E. coli</i>	2.2%	8.3%
CRKP	22.6%	48.7%
CRAB	69.7%	74.8%

於 2015 年至 2024 年第 3 季，醫學中心醫療照護相關感染 CRE 對 amikacin、cefepime、ciprofloxacin 的抗藥性百分比由 60% 至 75% 成長至 80%，對 gentamicin 的抗藥性百分比維持在 50% 左右，對 piperacilin/tazobactam 的抗藥性百分比約 30% 左右，對 tigecycline 的抗藥性百分比約 20% 左右；區域醫院醫療照護相關感染 CRE 對 amikacin、cefepime、ciprofloxacin 的抗藥性百分比 70% 成長至 80%，對 gentamicin 的抗藥性百分比維持在 60% 左右、對 piperacilin/tazobactam 的抗藥性百分比約 20% 左右，對 tigecycline 抗藥性百分比介於 20% 至 40%，在 2024 年第三季降至約 20%，於 2024 年第 3 季對 CRE 可能有效的抗生素包括 gentamicin、piperacilin/tazobactam、tigecycline。

於 2015 年至 2024 年第 3 季，醫學中心醫療照護相關感染 CRAB 對 amikacin、ampicillin/sulbactam (SAM)、cefepime、ceftazidime、ciprofloxacin、gentamicin 的抗藥性百分比約 80 至 90%，除了，對 amikacin 的抗藥性有略為下降，在 2024 年第三季將至約 70%，僅對 tigecycline 抗藥性百分比控制在 40% 至 50%，在 2024 年第三季降至約 40%；區域醫院醫療照護相關感染 CRAB 對 amikacin、ampicillin/sulbactam (SAM)、cefepime、ceftazidime、ciprofloxacin、gentamicin 抗藥性百分比介於 80% 至 100%，僅對 tigecycline 抗藥性百分比控制在 40% 至 50%，在 2024 年第三季降至約 35%，於 2024 年第 3 季對 CRAB 可能有效的抗生素雖僅剩 tigecycline，但近年來 tigecycline 抗藥性有下降的趨勢。

## (二) 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。另一方面，建議者申請的給付規定並未限制 cefiderocol 用於 carbapenem 抗藥性的病人族群，若不限制用於具有抗藥性的病人族群，則適用範圍過寬，本報告未能選取合適的核價參考品，在 cefiderocol 用於 carbapenem 抗藥性的病人族群的前提下，本報告核價參考品的建議與評估考量如下說明。

Cefiderolcol 在 WHOATC/DDD Index 2025 編碼為 J01DI04，屬「J01DI: Other

cephalosporins and penems」類，同分類之品項尚有其他 4 種藥品，包括 ceftobiprole medocartil、ceftaroline fosamil、faropenem、ceftolozane and beta-lactamase inhibitor。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，以上 4 種成分藥品僅 ceftaroline fosamil、ceftolozone/tazobactam 獲得我國上市許可證。其餘適應症包括「泌尿道感染」的注射劑型藥品，包括 cefoperazone、fosfomycin、ciprofloxacin、doripenem、cefoperazone/sulbactam、ceftolozone/ tazobactam、ceftazidime/avibactam、imipenem/relebactam/cilastatin，適應症包括「院內感染型肺炎」或「呼吸器相關肺炎」的注射劑型藥品，包括 fosfomycin、ceftazidime/avibactam、imipenem/relebactam/cilastatin、ceftolozone/tazobactam，適應症包括「多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染」的注射劑型藥品，包括 colistin、Polymyxin B。

本品在臨床試驗的對照組包括接受 imipenem/cilastatin (APEKS- cUTI 試驗)、meropenem (APEKS-NP 試驗)，在 CREDICLE-CR 對照組為現行可用最佳治療 (BAT 組)，其中使用併用療法的比例是 71%，其中 66% 為 colistin 併用其他藥品，因此，colistin, meropenem 併用或 colistin, tigecycline 併用亦為可能的核價參考品，若考量抗菌範圍 colistin, meropenem 併用可能更為合適。

綜合上述，雖然抗菌光譜不盡相同，可能的核價參考品包括：fosfomycin、ceftazidime/avibactam、imipenem/relebactam/cilastatin、ceftolozone/ tazobactam、colistin、Polymyxin B、colistin, meropenem 併用。

### (三) 財務影響

本報告認為建議者申請的給付規定並未限制用於對疑似 Carbapenem 抗藥性的病人族群，但在財務影響分析報告設定目標族群為疑似 Carbapenem-Resistant 病人族群，倘若未來健保並未限制本品須用於 Carbapenem-Resistant 病人族群，本報告認為建議者需要重新遞送財務影響分析報告。以下為假設健保預計給付本品於 Carbapenem-Resistant 病人族群為前提下，所進行的財務影響評估。

#### 1. 建議者之財務影響推估

##### (1) 臨床使用地位

建議者評估本品取代 colistin, meropenem 或 tigecycline 併用療法、ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam、meropenem、tigecycline，屬取代關係。

##### (2) 目標族群

■ 全民健康保險醫療統計年報統計資料

建議者依據全民健康保險醫療統計年報，並且考慮到新冠疫情影響，故以 2022 年人數作為計算基礎，帶入 2016 年至 2019 年成長趨勢，推估未來五年(2026 年-2030 年)肺炎住院次數約 120,534 次至 123,412 次，其他泌尿系統疾病 (N25-N39)約 80,104 次至 89,485 次，腎絲球和腎小管一間質疾病(N00-N16)約 51,660 次至 54,062 次。

■ HAP/VAP 符合給付規定人次

建議者依專家意見評估肺炎住院屬於病毒性感染的比例約 13.8%，屬非細菌性感染，故予以排除，再依 Zavicefta 醫療科技評估報告評估 HAP/VAP 佔 15%，參考專家意見評估革蘭氏陰性菌比例為 75%，再參考台灣醫療照護相關感染與抗藥性監測季報 Carbapenem 抗藥比例，加權後比例約 43%，評估未來五年 Carbapenem 抗藥的 HAP/VAP 肺炎住院次數約 5,030 次至 5,150 次。

■ 複雜泌尿道(包括腎盂腎炎)符合給付規定人次

建議者依據專家意見評估泌尿道感染住院人次中複雜泌尿道感染比例約 49.45%、腎絲球和腎小管一間質疾病中屬腎盂腎炎佔 22.5%，參考專家意見評估革蘭氏陰性菌比例為 88.1%，依台灣醫療照護相關感染與抗藥性監測季報的 Carbapenem 抗藥比例加權後的比例約 32.9%，繼而推估未來五年 Carbapenem 抗藥的複雜泌尿道感染次數約 11,464 次至 12,807 次、Carbapenem 抗藥的腎盂腎炎約 3,364 次至 3,520 次。

■ 符合給付規定人次合計

綜合上述，建議者預估未來五年符合給付規定人次 19,858 次至 21,477 次

(3) 本品用藥人數

建議者表示依據臨床專家建議可以參考 Zavicefta 用藥人數預估 Cefiderocol 的市佔率，因此依據 Zavicefta 申報金額回推 Zavicefta 用藥人數，再假設 Cefiderocol 的市佔率為 Zavicefta 的 30%，推估本品市佔率第一年 3%至第五年 7.5%，最終，建議者推估未來五年本品用藥人次為第一年 596 人次至第五年 1,611 人次。

(4) 本品年度藥費

建議者根據申請支付價、每 8 小時使用 2g，推估本品每日藥費 28,800 元，治療天數則分別參考臨床試驗中的治療天數中位數，評估肺炎使用 10.4 日、

UTI 使用 9 日，建議者推估未來五年本品年度藥費為第一年 1.61 億元至第五年 4.33 億元。

(5) 取代藥品年度藥費

建議者依據六位臨床醫師的市調結果，評估本品納入給付前後對其他藥品市占率的影響(如下表)，整體而言，臨床醫師評估受本品納入給付後，無論感染部位或臨床用法的不同情境，本品主要取代 colistin, meropenem or tigecycline 併用療法，建議者預計本品用藥病人族群中，來自原本使用 colistin 的病人約占 40%至 0%。

建議者評估給付第一年至給付第五年市占率					
藥品	給付前後情境	肺炎		UTI	
		經驗性	確定性	經驗性	確定性
Cefiderocol	新情境	3%-7.5%	3%-7.5%	3%-7.5%	3%-7.5%
ceftazidime/ avibactam	原情境	31.8%- 31.8%	34.7%- 34.7%	35.0%- 35.0%	28.3%- 28.3%
	新情境	31.2%- 30.2%	34.0%- 32.9%	34.1%- 32.7%	27.9%- 27.5%
ceftolozane/ tazobactam	原情境	17.0%- 17.0%	20.0%- 20.0%	17.6%- 17.6%	25.0%- 25.0%
	新情境	16.7%- 16.2%	19.6%- 19.0%	17.1%- 16.3%	24.4%- 23.4%
<u>colistin,</u> <u>meropenem</u> <u>or</u> <u>tigecycline</u>	原情境	28.0%- 28.0%	29.2%- 29.2%	27.5%- 27.5%	46.7%- 46.7%
	新情境	26.7%- 24.7%	27.7%- 25.4%	26.4%- 24.8%	44.7%- 41.6%
Meropenem	原情境	23.2%- 23.2%	0%-0%	19.9%- 19.9%	0%-0%
	新情境	22.5%- 21.4%	0%-0%	19.4%- 18.7%	0%-0%
Tigecycline	原情境	0%-0%	16.1%- 16.1%	0%-0%	0%-0%
	新情境	0%-0%	15.7%- 15.2%	0%-0%	0%-0%

承上，建議者參考市調結果評估經驗性與確定性療法占比分別為 33.1%、66.9%，建議者評估未來五年用藥人次，分別以本品未納入給付的原情境以及本品納入給付後的新情境陳述，詳如下表。

建議者評估未來五年用藥人次			
藥品	給付前後	肺炎	UTI
本品(cefiderocol)	新情境	151 至 386	445 至 1,225
ceftazidime / avibactam	原情境	1,698 至 1,739	4,522 至 4,979
	新情境	1,664 至 1,648	4,446 至 4,769
ceftolozane / tazobactam	原情境	956 至 979	3,344 至 3,682
	新情境	937 至 930	3,256 至 3,438
colistin, meropenem or tigecycline	原情境	1,449 至 1,484	5,985 至 6,591
	新情境	1,377 至 1,297	5,728 至 5,884
meropenem	原情境	387 至 396	977 至 1,076
	新情境	375 至 365	953 至 1,011
tigecycline	原情境	540 至 553	0
	新情境	528 至 523	0

建議者參考仿單，並依據臨床試驗用藥天數評估藥品使用日數與療程費用，用以評估未來五年取代藥品年度藥費。

建議者評估				
藥品	UTI		肺炎	
	日數	療程藥費 (元)	日數	療程藥費 (元)
本品(cefiderocol)	9.0	259,200	10.4	299,520
ceftazidime / avibactam	7.0	61,005	10.0	87,150
ceftolozane / tazobactam	7.0	28,035	10.0	80,100
colistin, meropenem or tigecycline	6.5	44,036	13.0	88,072
meropenem	9.0	52,272	10.1	58,660
tigecycline	-	-	8.9	27,522

建議者評估未來五年各藥品年度藥費			
藥品	給付前後	肺炎	UTI
cefiderocol	原情境	0	0
	新情境	0.45 億元至 1.16 億元	1.15 億元至 3.16 億元
ceftazidime/ avibactam	原情境	1.48 億元至 1.51 億元	2.76 億元至 3.04 億元
	新情境	1.45 億元至 1.44 億元	2.73 億元至 2.93 億元
ceftolozane/	原情境	0.77 億元至 0.78 億元	0.94 億元至 1.03 億元

tazobactam	新情境	0.75 億元至 0.74 億元	0.92 億元至 0.97 億元
<u>colistin, meropenem or tigecycline</u>	原情境	1.28 億元至 1.31 億元	2.64 億元至 2.90 億元
	新情境	1.21 億元至 1.14 億元	2.56 億元至 2.64 億元
meropenem	原情境	0.23 億元至 0.23 億元	5,107 萬元至 5,624 萬元
	新情境	0.22 億元至 0.21 億元	5,008 萬元至 5,316 萬元
tigecycline	原情境	1,486 萬元至 1,522 萬元	0
	新情境	1,453 萬元至 1,493 萬元	0

## (6) 財務影響

建議者以本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，預估未來五年的財務影響為第一年 1.29 億元至第五年 3.48 億元。

	年度費用
本品年度藥費	第一年 1.61 億元至第五年 4.33 億元
取代藥品年度藥費	第一年 0.32 億元至第五年 0.85 億元
財務影響	第一年 1.29 億元至第五年 3.48 億元

## (7) 敏感度分析

建議者以不同市佔率進行敏感度分析，詳如下表。

	市佔率	財務影響
基礎情境分析	3%至 7.5%	第一年 1.29 億元至第五年 3.47 億元
高推估	4%至 8.5%	第一年 1.72 億元至第五年 3.95 億元
低推估	2%至 6.5%	第一年 0.86 億元至第五年 3.01 億元

## 2. 本報告之財務影響推估

### (1) 臨床使用地位

本報告考量建議者於 2023 年諮詢臨床醫師，可能沒有注意到 2023 年至 2024 年間健保納入給付革蘭氏陰性抗藥菌株的治療藥品 Menocik 注射劑、imipenem/relebactam/cilastatin、Polymyxin B sulfate 靜脈注射劑，另外考量 Polymyxin B 與 colistin 較為類似，因此不再特別區分，綜上，本報告評估本品可能主要取代 colistin, meropenem 併用、colistin, tigecycline 併用、colistin, minocycline 併用、ceftazidime / avibactam、ceftolozane / tazobactam、imipenem/relebactam/cilastatin，屬取代關係。

## (2) 目標族群

對於建議者採用全民健康保險醫療統計年報統計資料，推估未來五年肺炎、泌尿道感染(包括腎盂腎炎)的住院次數，再估算符合給付規定人次，本報告注意到建議者採用「住院件數統計」而非「住院人次」，同年度的分析資料顯示皆以「住院件數統計」較低，且受限於住院資料申報診斷欄位有限，有感染且有用藥的住院病人未必有申報感染的診斷欄位，因此，本報告認為建議者的評估方式可能低估感染人次，然而，建議者評估未來五年(2025年至2029年)符合給付規定人次為 19,858 次至 21,477 次，相近於 Recarbrio 醫藥科技評估報告預計 2025 年至 2029 年的目標族群 1.5 萬人次至 2.5 萬人次，因此，本報告沿用建議者的評估模式，僅將未來五年設定為 2026 年至 2030 年，預估未來五年符合給付規定的目標族群為第一年 20,249 人次到第五年 21,902 人次。

## (3) 本品用藥人數

本報告參考健保資料庫 ceftazidime / avibactam 在 2020 年 6 月納入給付後的申報數據，在 2020 年至 2024 年的住院使用 ceftazidime / avibactam 人次由 1,336 人次成長至 6,665 人次，於 2024 年，colistin 15,917 人次、minocycline 注射劑型 6,887 人次、ceftolozane / tazobactam 1,059 人次，對比建議者預估未來五年本品用藥人次僅 596 人次至 1,611 人次，本報告認為建議者的市占率(3%至 7.5%)可能低估。

對於建議者表示依據臨床專家建議，評估本品的市占率為 ceftazidime / avibactam 的 30%，再依 ceftazidime / avibactam 申報量推估本品市占率為第一年 3%至第五年 7.5%，然而，本報告檢視建議者提供的市調報告書，依據專家意見不論本品用於經驗性療法或確認性療法、用於 cUTI 或 HAP/VAP，臨床醫師評估本品與 ceftazidime / avibactam 的市占率相當，甚至專家認為本品略多，然而，受限於建議者市調諮詢時間為 2023 年底，imipenem/relebactam/cilastatin、Polymyxin B sulfate 靜脈注射劑尚未納入健保給付，minocycline 注射劑型於 2023 年 4 月納入健保給付且於 2025 年初給付規定放寬，近期健保新增多項治療抗藥性的革蘭氏陰性菌感染的治療藥品，市調分析並未將其納入估算考量，因此本報告認為建議者市調報告評估本品市占率的 30%，可能高估。

最終，本報告綜合參考建議者的市占率假設、市調報告書、過去 ceftazidime / avibactam 生效後的使用人次，再考量市調分析並未近期新增的治療納入市占率的估算考量，將本品市占率預測值調整為 10%至 20%，本報告評估未來五年的 cefiderocol 用藥人次由第一年 2,025 人次至第五年 4,380 人次。

## (4) 本品年度藥費

本報告依據申請支付價、每 8 小時使用 2g，推估本品每日藥費 28,800 元，參考 Recarbrio 醫藥科技評估報告中健保資料庫顯示 ceftazidime/avibactam 及 ceftolozane/tazobactam 用於三種適應症的治療天數皆為 10 天。雖然 CREDIBLE-CR 試驗意向分析(in the intention-to-treat)平均使用 11.5 天，但由於未有直接證據顯示本品與 ceftazidime/avibactam 及 ceftolozane/tazobactam 的治療天數有所差異，因此，本報告同樣假設本品每次使用 10 天，推估未來五年本品年度藥費為第一年 5.83 億元至第五年 12.61 億元。

## (5) 取代藥品藥費

## ■ 個別取代藥品占比

對於建議者參考市調結果，預計本品用藥族群多數來自原本使用 colistin 的病人約占 40%至 70%，其餘主要來自 ceftazidime/avibactam 約占 10%至 30%。本報告考量參考市調評估未納入近年給付類似適應症的 Menocik 注射劑、imipenem/relebactam/cilastatin、Polymyxin B sulfate 靜脈注射劑。另外，對於建議者評估本品尚可取代單用 meropenem 及單用 tigecycline，本報告考量目前健保給付於 Carbapenem-Resistant 的抗生素略有增加，評估對於疑似 Carbapenem-Resistant 僅單用 meropenem 的機率下降。再者，考量建議者認為單用 tigecycline 與本品肺炎治療用藥族群略有重疊，無關本品治療泌尿道感染的病人族群，且取代率也偏低，故本報告評估本品取代單用 tigecycline 的機率較低。為了簡化估算流程，本報告的取代藥費不將單用 meropenem 及單用 tigecycline 納入估算。

參考建議者的市調評估本品用於確定性療法為主，且健保資料庫分析 ceftazidime/avibactam 用於肺炎較多，故本報告試以建議者用於確定性治療肺炎的取代率預估值，再考量現行給付情況與個別藥品給付時程予以調整，假設本品使用病人族群來自原先使用 colistin 的比例 50%，考量 minocycline 注射劑使用量不低，且與 tigecycline 機轉一致，因此假設 colistin 之中併用 meropenem 的比例 50%、併用 minocycline 25%、併用 tigecycline 25%，其餘來自 ceftazidime/avibactam 約 25%、imipenem/relebactam/cilastatin 約 15%、ceftolozane/tazobactam 約 10%。

## ■ 取代藥品使用日數

本報告注意到本品每日藥費與取代品差異極大，但是臨床上抗生素使用日數可能相近，本報告參考 Recarbrio 醫藥科技評估報告並為了簡化估算模型，假設本品與取代藥品的使用日數皆為 10 日。

## ■ 取代藥品 10 日藥費

在 colistin 的費用估算，本報告考量 colistin 在臨床上的使用量具有變異性，對於建議者評估每日使用 10 瓶，每瓶 66.8 mg，本報告認為若按仿單用法用量每日每公斤 2.5 至 5mg，建議者評估每日用量可能高估，然而，若依據台灣感染症醫學會的 2018 台灣肺炎診治指引，用於 carbapenem-resistant 感染，colistin 用法為 5mg/kg 給予一劑後，之後每 12 小時依據腎臟功能採靜脈用藥，用法為  $2.5 \text{ mg} * (1.5 * \text{CrCl} + 30)$ ，且每 8 到 12 小時合併吸入 colistin 1.25-15MIU，則建議者假設 colistin 每日使用 10 瓶，尚屬合理。

本報告以 colistin 支付價 314 元、每日使用 10 瓶，meropenem 設定每八小時使用 2 g、支付價 226 元/250 mg，tigecycline 初始劑量 200 mg 接續每 12 小時使用 100 mg、支付價 1,390 元/50 mg，minocycline 每 12 小時使用 200 mg、支付價 812 元/100 mg，加權後評估 colistin 併用治療 10 日藥費約 81,235 元；在 ceftazidime/avibactam 的費用估算，依據仿單每八小時使用一瓶、支付價 2,905 元，10 日藥費約 87,150 元；在 imipenem/relebactam/cilastatin 的費用估算，依據仿單每八小時使用一瓶、支付價 4,938 元，10 日藥費約 197,520 元；在 ceftolozane/tazobactam 的費用估算，依據仿單每八小時使用一瓶、支付價 1,253 元，仿單建議 ceftolozane/tazobactam 用於泌尿道感染的治療天數為 7 天、肺炎 8 至 14 天，本報告參考健保資料分析結果，ceftolozane/tazobactam 幾乎皆用於治療肺炎，因此同樣假設使用 10 日，換算 10 日藥費約 75,180 元。

## ■ 取代藥品年度藥費

綜合上述，本報告評估未來五年取代藥品年度藥費為第一年 2.02 億元至第五年 4.36 億元。

	年度藥費
colistin 併用治療	第一年 0.82 億元至第五年 1.78 億元
ceftazidime / avibactam	第一年 0.44 億元至第五年 0.95 億元
imipenem/ relebactam/cilastatin	第一年 0.60 億元至第五年 1.30 億元
ceftolozane/tazobactam	第一年 0.15 億元至第五年 0.33 億元
合計	第一年 2.02 億元至第五年 4.36 億元。

## (6) 財務影響

對於本品用於治療 CRAB，可能合併的 ampicillin-sulbactam，美國 IDSA 建議高劑量 ampicillin/sulbactam 合併 cefiderocol，參考美國指引建議用法介於 12g 至 27g/日，視病人的病情而決定是否調高劑量，以 UNSYN 健保支付價

50 元/1.5g，每日藥費 400 元至 900 元，本報告考慮到對本項財務影響有限，故不納入估算。

對於 ceftazidime/avibactam、ceftolozane/tazobactam 用於治療複雜性腹內感染需要併用 metronidazole，本報告考慮到本品並無此適應症，雖然，按建議者申請的給付條件涵蓋適應外的使用，仍有機會使用本品，但考慮到本品對厭氧菌並無療效證據，倘若有治療厭氧菌的需求，應該也會需要併用 metronidazole，故不納入估算。

本報告以本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，預估未來五年財務影響為第一年 3.82 億元至第五年 8.25 億元。

## (7) 敏感度分析

本報告以不同市佔率進行敏感度分析，詳如下表。

	市占率	財務影響
基礎情境分析	10%至 20%	第一年 3.82 億元至第五年 8.25 億元
高推估-建議者提供市調結果	15%至 30%	第一年 5.72 億元至第五年 12.38 億元
低推估-建議者預估值	3%至 7.5%	第一年 1.14 億元至第五年 3.10 億元

## 七、經濟評估結論

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者模型評估經驗性使用 cefiderocol 相較 ceftazidime/avibactam 的 ICER 值為 73.8 萬元/QALY gained，用於已經確認 CR 病人，相較於使用 colistin 治療，ICER 增為 262 萬元/QALY gained。本報告認為建議者申請的給付條件較為寬鬆，藥物經濟學研究設定的目標族群與之不同，以致影響執行品質。倘若未來健保並未限制 cefiderocol 須用於 CR 病人族群，本報告認為建議者需要重新遞送本土藥物經濟學研究報告。本報告在假設健保最終給付 cefiderocol 於 CR 病人族群為前提下，認為建議者遞送的本土經濟學研究的品質尚可。

### (二) 其他經濟評估報告

英國 NICE 於 2022 年 8 月公告 cefiderolcol 用嚴重抗藥性的革蘭氏陰性菌感染的評估報告[HTE2]，建議給付 cefiderolcol 用嚴重抗藥性的革蘭氏陰性菌感染，病原菌包含但不限於產生金屬  $\beta$ -內醯胺酶(metallo- $\beta$ -lactamase, 簡稱 MBL)

的腸桿菌、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*, 簡稱 PA)、嗜麥芽寡養單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*, 簡稱 SM)」。NICE 委員會預計 cefiderocol 在 20 年間可增加 16,200 QALYs，最終，廠商與 NHS England 之間簽訂脫鉤合約，廠商採每季定期收款，此費用的金額不與 cefiderocol 申報量連結，此費用金額的估算依據是由 NICE 委員會評估 cefiderocol 的治療好處與估算出來的 QALYs，商業協議的合約為期三年，可延長至 10 年。

### (三) 核價參考品之建議

本報告認為可能的核價參考品包括 fosfomycin、ceftazidime/avibactam、imipenem/relebactam/cilastatin、ceftolozone/ tazobactam、colistin、Polymyxin B、colistin, meropenem 併用。

### (四) 財務影響

本報告認為建議者申請的給付規定並未限制用於對疑似 Carbapenem 抗藥性的病人族群，但財務影響分析設定目標族群為疑似 Carbapenem-Resistant 病人族群，倘若未來健保並未限制本品須用於 Carbapenem-Resistant 病人族群，本報告認為建議者需要重新遞送財務影響分析報告。此次，本報告假設健保最終給付本品於 Carbapenem-Resistant 病人族群為前提下，進行財務影響評估。

建議者推估未來五年本品用藥人次第一年 596 人次至第五年 1,611 人次、年度藥費為第一年 1.61 億元至第五年 4.33 億元，財務影響為第一年 1.29 億元至第五年 3.48 億元。

本報告評估未來五年的 cefiderocol 用藥人次由第一年 2,025 人次至第五年 4,380 人次、年度藥費為第一年 5.83 億元至第五年 12.61 億元，財務影響為第一年 3.82 億元至第五年 8.25 億元，本報告與建議者評估主要差異在於市占率假設。

## 參考資料

1. 傳染病統計暨監視年報-112 年. 衛生福利部疾病管制署 (CDC). <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/xF8LTCjpdizViLCxM-u5Qg>. Published 2024. Accessed Mar 19, 2025.
2. IDSA Guideline on Management and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. The Infectious Diseases Society of America (IDSA). <https://www.idsociety.org/practice-guideline/complicated-uti/#ExecutiveSummary>. Published 2025. Accessed Mar 19, 2025.
3. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology (EAU). <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>. Published 2024. Accessed Mar 19, 2025.
4. 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?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?source=history_widget). Published 2025. Accessed Mar 20, 2025.
5. 2024 台灣泌尿科醫學會治療指引. 台灣泌尿科醫學會 (TUA). <https://www.tua.org.tw/tua/tw/latest-news/67-publicitions>. Published 2024. Accessed Mar 19, 2025.
6. 台灣肺炎診治指引 (2018 年中文版). 台灣感染症醫學會與台灣胸腔暨重症加護醫學會. <http://www.idsroc.org.tw/DB/health/24.pdf?v=2025319133729>. Published 2018. Accessed Mar 19, 2025.
7. 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. *European Respiratory Journal* 2017; 50(3): 1700582.
8. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res* 2018; 4(2).
9. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care* 2020; 24(1): 383.
10. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care* 2020; 8: 13.
11. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of

- Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2024.
12. 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.
  13. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(4): 521-547.
  14. 伏驥佳<sup>®</sup>注射劑 1 公克 FETROJA<sup>®</sup> for Injection 1g 台灣塩野義製藥股份有限公司 .  
[https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028637%E8%99%9F](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028637%E8%99%9F).  
 Published 2024. Accessed Mar 19, 2025.
  15. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs* 2019; 79(3): 271-289.
  16. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Accessed Mar 24, 2025.
  17. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Mar 24, 2025.
  18. 健保藥品給付規定- 第 10 節 抗微生物劑 Antimicrobial agents. 衛生福利部中央健康保險署 .  
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-50614-51b47002f99f4ba38f69bb432ca23477-1.pdf>. Accessed Mar 31, 2025.
  19. Cefiderocol for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections [HTE2]. National Institute for Health and Care Excellence(NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/hte2>. Published 2022. Accessed Mar 14, 2025.
  20. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(12): 1319-1328.
  21. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority

- trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): 213-225.
22. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): 226-240.
  23. Pilot of new health technology evaluation process for antimicrobials. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-update/pilot-of-new-health-technology-evaluation-process-for-antimicrobials/>. Published 2021. Accessed Mar 18, 2025.
  24. Wright H, Harris PNA, Chatfield MD, et al. Investigator-Driven Randomised Controlled Trial of Cefiderocol versus Standard Therapy for Healthcare-Associated and Hospital-Acquired Gram-negative Bloodstream Infection: Study protocol (the GAME CHANGER trial): study protocol for an open-label, randomised controlled trial. *Trials* 2021; 22(1).
  25. Hsueh SC, Chao CM, Wang CY, Lai CC, Chen CH. Clinical efficacy and safety of cefiderocol in the treatment of acute bacterial infections: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 24: 376-382.
  26. Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W. Cefiderocol for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review of Currently Available Evidence. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13.
  27. Wagenlehner F, Caballero VR, Maheshwari V, et al. Efficacy of treatment options for complicated urinary tract infections including acute pyelonephritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2025; 14(3).
  28. Lin MH, Shen YC, Cheng HY, et al. Comparative efficacy and safety of non-polymyxin antibiotics against nosocomial pneumonia, complicated intra-abdominal infection, or complicated urinary tract infection: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *J Glob Antimicrob Resist* 2023; 34: 46-58.
  29. Luque Paz D, Chean D, Tattevin P, et al. Efficacy and safety of antibiotics targeting Gram-negative bacteria in nosocomial pneumonia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Annals of Intensive Care* 2024; 14(1).
  30. Zhan Y, Mao W, Zhao C, et al. Comparison of cefiderocol and colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by

- carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Infectious Diseases* 2024; 24(1).
31. Gatti M, Cosentino F, Giannella M, Viale P, Pea F. Clinical efficacy of cefiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review with meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2024; 63(2): 107047.
  32. Lopes S, Soon J, Franceschini M, et al. Economic evaluation of cefiderocol for the treatment of carbapenem-resistant infections in the United States. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2020; 26: S17-S18.
  33. Bukhari K, Yamaki J, Bermudez BL, et al. EE771 Cost-Effectiveness Analysis of Cefiderocol Versus Imipenem/Cilastatin for Treatment of Complicated Urinary Tract Infection in Hospitalized Patients Using ChatGPT and TreeAge. In; 2024:S206.
  34. Bassetti M, Notarianni ML, Pitrelli A, et al. POSC115 Cost Effectiveness Economic Evaluation of Cefiderocol for the Treatment of Suspected Carbapenem-Resistant Infections in Italy. *Value in Health* 2022; 25(1): S109.
  35. Bassetti M, Notarianni ML, Pitrelli A, et al. POSC116 Economic Evaluation of Cefiderocol in Patients with Confirmed Carbapenem-Resistant Infections in the Italian Healthcare System. *Value in Health* 2022; 25(1): S110.

## 附錄

### 附錄一、ceftazidime/avibactam 現行健保給付規定

#### 10.3.6. Cefazidime+avibactam sodium(如 Zavicefta): (109/6/1、113/4/1)

1. 限使用於病人有下列條件之一，且經感染症專科醫師會診，確認有 carbapenem 抗藥性革蘭氏陰性菌感染之可能或明確證據而需使用者；申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料：(109/6/1、113/4/1)
  - (1) 複雜性腹腔內感染
  - (2) 複雜性泌尿道感染
  - (3) 院內感染型肺炎
  - (4) 其他臨床感染症懷疑為對 carbapenem 具抗藥性之感染。(113/4/1)
2. 在經感染症專科醫師會診確認使用者，以經驗療法使用後細菌培養結果，若非對 carbapenem 具抗藥性，則限定使用 7 天。(113/4/1)
3. 使用不得超過 14 天，如因臨床需要而確有延長治療之必要，需經感染科醫師再照會評估認可，且照會紀錄應留存病歷備查。(113/4/1)

**附錄二、imipenem/cilastatin/relebactam 現行健保給付規定****10.5.4. imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio)：(114/1/1)**

1. 治療 18 歲以上成人，患有對 carbapenem 有抗藥性且對 imipenem/cilastatin/relebactam 有感受性的致病菌引起的以下感染症：
  - (1) 複雜性腹腔內感染。
  - (2) 複雜性泌尿道感染。
  - (3) 院內感染型肺炎。
2. 需經會診感染科醫師同意後使用，申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

**附錄三、ceftolozane/tazobactam 現行健保給付規定**

## 10.3.7. ceftolozane+tazobactam (如 Zerbaxa):(110/3/1)

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：
  - (1) 複雜性腹內感染，需與 metronidazole 併用。
  - (2) 複雜性泌尿道感染，包括腎盂腎炎。
  - (3) 院內感染性肺炎，包括呼吸器相關肺炎。
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。

**附錄四、colistin 現行健保給付規定**

10.8.6 Colistin 可用於靜脈注射劑 (97/9/1、98/9/1、99/2/1)

限經感染症專科醫師會診，確定使用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染。

**附錄五、Polymyxin B 現行健保給付規定****10.8.10.Polymyxin B sulfate 靜脈注射劑：(113/12/1)**

1. 確定使用於一般抗生素無效，用於患有對 Polymyxin B 具感受性且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌引起之嚴重感染成人病人，不適合用於治療泌尿道感染。
2. 需經會診感染科醫師同意後使用，申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

附錄六、療效評估文獻搜尋策略－複雜性泌尿道感染

#	關鍵字	筆數
PubMed (搜尋日期：2025 年 4 月 9 日止)		
1	cefiderocol[Title/Abstract]	984
2	complicated urinary tract infection[Title/Abstract]	1,064
3	#1 AND #2	52
4	Filters: (Meta-Analysis, Systematic Review, Randomized Controlled Trial)	10
Embase (搜尋日期：2025 年 4 月 9 日止)		
1	'cefiderocol'/exp OR 'cefiderocol'	1,721
2	'complicated urinary tract infection'	983
3	#1 AND #2	48
4	Filters: ('meta analysis'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	13
Cochrane library (搜尋日期：2025 年 4 月 9 日止)		
1	cefiderocol [in Title Abstract Keyword]	Cochrane Reviews : 0
2	complicated urinary tract infection [in Title Abstract Keyword]	Cochrane Reviews : 71
3	#1 AND #2	Cochrane Reviews : 0

## 附錄七、療效評估文獻搜尋策略－院內感染型肺炎/呼吸器相關肺炎

#	關鍵字	筆數
PubMed (搜尋日期：2025 年 4 月 9 日止)		
1	cefiderocol[Title/Abstract]	984
2	((("Healthcare-Associated Pneumonia"[Mesh]) OR ("hospital-acquired pneumonia")) OR (ventilator-associated pneumonia)) OR (Nosocomial Pneumonia)	16,615
3	#1 AND #2	107
4	Filters: (Meta-Analysis, Systematic Review, Randomized Controlled Trial)	11
Embase (搜尋日期：2025 年 4 月 9 日止)		
1	'cefiderocol'/exp OR 'cefiderocol'	1,721
2	'health care associated pneumonia' OR 'hospital acquired pneumonia' OR 'ventilator associated pneumonia' OR 'nosocomial pneumonia'	25,922
3	#1 AND #2	272
4	Filters: ('meta analysis'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	39
Cochrane library (搜尋日期：2025 年 4 月 9 日止)		
1	cefiderocol [in Title Abstract Keyword]	Cochrane Reviews : 0
2	("hospital-acquired pneumonia"):ti,ab,kw OR ("ventilator-associated pneumonia"):ti,ab,kw OR (nosocomial pneumonia):ti,ab,kw	Cochrane Reviews : 24
3	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	Cochrane Reviews : 13
4	#1 AND #2 AND #3	Cochrane Reviews : 0

## 附錄八、經濟評估文獻搜尋策略

#	關鍵字	筆數
PubMed (搜尋日期：2025 年 4 月 21 日止)		
1	cefiderocol	16
2	cost	
3	#1 AND #2	
Embase (搜尋日期：2025 年 4 月 21 日止)		
1	cefiderocol	61
2	cost	
3	#1 AND #2	
Cochrane library (搜尋日期：2025 年 4 月 22 日止)		
1	cefiderocol	2
2	cost	
3	#1 AND #2	