



磷能解錠 800 公絲 (Renagel Tablets 800mg)

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	Renagel Tablets 800mg	成分	Sevelamer Hydrochloride
建議者	台灣中外製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1). 單位含量：800mg/錠 (2). 劑型：膜衣錠 (3). 包裝規格量：180 錠/瓶		
主管機關許可適應症	適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者的高磷血症		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	(1). 一般劑量：3-6 錠/日(依據病人血磷程度每餐服用 1~2 錠) (2). 最大劑量：9 錠/日		
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：建議者循突破創新新藥申請收載 sevelamer，若經審議認定 sevelamer 屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品。但若審議認定 sevelamer 尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心建議可以醋酸鈣作為核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。
- 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

相對療效實證係來自三項臨床樞紐試驗，以及電子資料庫文獻搜尋查獲 5 篇文獻結果。三項臨床樞紐試驗分別為試驗 301、試驗 901 及試驗 304，均是以醋酸鈣作為活性

對照藥品，比較 sevelamer 與醋酸鈣治療血液或腹膜透析病人的療效試驗。主要療效指標為病人血清磷濃度、血清鈣濃度、鈣磷乘積的分析。系統性文獻回顧之文獻搜尋結果，主要分析不同磷結合劑(包括鈣鹽磷結合劑、含鋁磷結合劑、sevelamer 以及 lanthanum)在治療腎臟衰竭或透析病人的療效表現，包括病人的血清磷、血清鈣、副甲狀腺素濃度，病人主動脈、冠狀動脈、心臟瓣膜鈣化程度的評估，以及住院率、死亡率的分析。

■ Sevelamer 比較醋酸鈣的樞紐試驗：試驗 301、試驗 901 及試驗 304

1. 試驗 301 為一項活性對照、公開標籤、隨機分派、交叉設計的研究，主要觀察 sevelamer 與醋酸鈣在治療接受血液透析病人高磷血症的表現。受試者接受前後兩段各為期 8 週的交叉設計試驗期。
 - 試驗結果顯示 sevelamer 與醋酸鈣兩組降低血清磷濃度的中位數皆約為 2mg/dL，約有 50% 的受試者降低血清磷濃度在 1~3mg/dL 之間。
 - 接受 sevelamer 治療出現高血鈣的風險較接受醋酸鈣治療組為低(5% 比 22%)。
2. 試驗 901 為一項活性對照、公開標籤、平行設計、針對血液透析病人的延伸性試驗。共有 192 位受試者，主要來自於先前其他試驗(試驗 202、203、301 或 302)的受試者，試驗追蹤最長至 44 週。
 - 試驗結果顯示 sevelamer 和醋酸鈣兩組受試者的血清磷濃度(平均值)與基礎值相比較都顯著降低(-2.1mg/dL vs. -1.8 mg/dL)
 - Sevelamer 和醋酸鈣兩組之鈣磷乘積值與基礎值相比，分別有顯著的降低(-19.4mg/dL vs. -14.2mg/dL)。
3. 試驗 304 為一項活性對照、公開標籤、平行設計、針對腹膜透析病人的試驗，共為期 12 週，納入 143 位受試者以 2:1 的比例隨機分派至 sevelamer 組或醋酸鈣組。主要療效指標為比較兩組受試者血清磷濃度表現，以及觀察 sevelamer 的藥物安全性與病人耐受度情況。次要療效指標則包括比較兩組受試者的鈣磷乘積值、血脂數據等。
 - 試驗結果顯示以 sevelamer 治療 12 週降低血清磷濃度的療效不劣於醋酸鈣 (-1.61 mg/dL vs. -1.81 mg/dL)。
 - 兩組受試者在第 12 週鈣磷乘積值與基礎值相比，分別有統計顯著之降低($p < 0.001$)。但是，兩組之間的比較，在試驗各個試驗點皆未有具統計顯著之差異出現。
 - 藥物安全性：受試者接受 sevelamer 治療的平均時間為 10.3 週，接受醋酸鈣治療的時間為 9.4 週。兩組受試者的服藥配合度相近(91.3% vs. 88.5%)。治療後出現的不良事件發生率(treatment-emergent adverse events, TEAEs)兩組相近，sevelamer 組有 75 位(77.3%)受試者、醋酸鈣組有 33 位(71.7%)

受試者出現 TEAEs。兩組發生頻率最高之 TEAEs 皆為胃腸道副作用，且 sevelamer 組的發生人數顯著較醋酸鈣組為多($p=0.003$)。

- 系統性文獻搜尋結果：共有 3 篇系統性文獻回顧以及 2 篇臨床試驗文獻被納入分析。總結這 5 篇文獻多項研究結果呈現方向一致的指標：
 - 與使用鈣鹽磷結合劑病人相比，使用 sevelamer 的病人，較不易出現高血鈣的情況。
 - 將 sevelamer 組與鈣鹽磷結合劑組相比，病人住院比例表現相近。

四、 醫療倫理：查無相關資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效果研究可供參考。

六、 財務衝擊：廠商預估若本品納入健保給付，每年藥費約 2.9 億元-3.2 億元，查驗中心認為廠商所評估的財務預估受給付條件影響甚鉅，若本品納入健保後給付條件等同適應症，則每年 7-8 萬名洗腎病人可能申請給付本品；其中使用於血液透析病人部份，應有可能包含於血液透析支付點數當中，將不會增加健保藥費支出；另外 6 千-9 千名腹膜透析病人若獲得本品給付，在未考量市場滲透率而假設腹膜透析病人均使用本品，每年藥費約 5.2 億元-6.5 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
商品名	Renagel	醋酸鈣 以鈣臨錠 667 公絲 (醋酸鈣) 為例	
主成分/含量	Sevelamer Hydrochloride/800mg	醋酸鈣/667mg;相當於 鈣離子 169mg(8.45mg Eq.)	
劑型/包裝	膜衣錠/180 錠/瓶	6~1000 錠瓶裝、 6~1000 錠鋁箔盒裝	
WHO/ATC 碼	V03AE02	A12AA12	
主管機關許 可適應症	適用於控制接受透析 治療的成年慢性腎病 患者的高磷血症	腎衰竭末期之高磷酸 鹽血症	
健保給付 條件	擬訂中	口服鈣質補充劑限下 列病患使用：(1)骨質 疏鬆或軟骨病病患； (2)高磷酸鹽血症或低 血鈣症；(3)長期使用 糖皮質類固醇病患； (4)腎衰竭病患。	
健保給付價	擬訂中	2.03 元	
仿單建議 劑量與用法	(1). 一般劑量：3-6 錠 /日(依據病人血磷程 度每餐服用 1~2 錠) (2). 最大劑量：9 錠/ 日	成人透析患者之初劑 量為三餐時各服二 錠，逐漸增加劑量至 血清磷酸值降至 6mg/dL 以下;大多數 患者須至三餐各服 3-4 錠時達此治療目 標。	
療程			

每療程 花費	擬訂中	每日藥費:12.18-24.36 元	
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓	
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	至民國 103 年 6 月 10 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	於民國 96 年 7 月公告，給付條件如下： 治療在接受透析之慢性腎病成年患者的高磷血症，病人之血磷濃度無法以其他藥品控制： <ul style="list-style-type: none"> ■ 血清磷濃度大於 1.6mmol/L，或 ■ 血清鈣磷乘積大於 4.0mmol²/L²。
NICE（英國）	至民國 103 年 6 月 10 日止查無資料。

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

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

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

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

【磷能解錠 800 公絲】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 103 年 6 月 23 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[1-6]

針對本案申請藥品 sevelamer hydrochloride 的適應症「慢性腎病患者的高磷血症」，以關鍵字為“高磷血症”、“hyperphosphatemia”或“慢性腎病”進行網頁搜尋。國內部分，除搜尋到數篇由醫事人員所發表的文章外，尚有國民健康署 2010 年公告由台灣腎臟醫學會編(譯)著之「慢性腎臟病防治手冊」。國外部分，則搜尋到由美國國家腎臟基金會(National Kidney Foundation)、國際腎臟病學會(International Society of Nephrology, ISN)、英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)等機構發表的治療指引。故而，此處綜合整理上述資料以供參考。根據國民健康署之慢性腎臟病防治手冊說明，台灣與外國對於一些慣用名詞定義不同，即台灣醫界將末期腎臟疾病(end-stage renal disease, ESRD)一詞用於慢性腎病(chronic kidney disease, CKD)第 5 期且進入透析或移植的患者，而國外文獻則將之運用於 CKD 第 5 期慢性腎病患者[6]，因此敬請讀者在閱讀本文時了解其中差異。

慢性腎病是一項國際性的公共衛生問題，病人數達全球總人口的 5~10%。在台灣，依據腎臟科醫學會資料，至 2008 年年終為止，共有透析病患 53,242 人，

新進入透析病人 8,647 人，發生率每百萬人 384 人，盛行率每百萬人 2,311 人，其中，糖尿病和老年病患為主要兩大族群[6]。

慢性腎病病人隨著腎臟功能逐漸下降，體內礦物質的平衡狀態出現進行性惡化，亦即血清與組織中的磷、鈣、荷爾蒙正常濃度被破壞。慢性腎病從第 3 期^a開始，腎臟排泄磷的能力降低，產生高磷血症，並使得副甲狀腺素(parathyroid hormone, PTH)合成增加、活性維生素 D3 的合成減少。許多世代研究結果發現，體內礦物質代謝失衡與骨折、心血管疾病和死亡有關聯性。慢性腎病骨礦物質代謝異常(CKD-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD)即指礦物質、骨質以及心血管鈣化等異常的臨床症狀，屬慢性腎病的併發症。治療方式主要在於矯正這些生化與荷爾蒙的異常，並減少因為這些礦物質失衡狀態導致對身體造成進一步的影響。

對於 CKD-MBD 的診斷，在生化數值異常部分，我國慢性腎臟病防治手冊建議，自慢性腎病第 3 期開始監測病人之血清鈣、磷、副甲狀腺素濃度，監測頻率為每年一次。如果病人屬於慢性腎病第 4~5D 期，則監測頻率為每三個月一次。

我國慢性腎臟病防治手冊建議，慢性腎病患者血清鈣、磷、鈣磷乘積與副甲狀腺素的治療目標值如下表：

	慢性腎病第 3 期	慢性腎病第 4 期	慢性腎病第 5 期(包含 5D 期)
血鈣(mg/dL)	8.4 ~ 10.2	8.4 ~ 10.2	8.4 ~ 9.5
血磷(mg/dL)	2.7 ~ 4.6	2.7 ~ 4.6	3.5 ~ 5.5
鈣磷乘積	< 55	< 55	< 55
副甲狀腺素(pg/mL)	35 ~ 70	70 ~ 110	150 ~ 300

對於 CKD-MBD 的治療，在降低高磷血症與維持血清鈣離子濃度部分，主要包含飲食調整(減少含磷食物攝取)、服用磷結合劑(phosphate-binding agents)、增加透析次數(針對慢性腎病 5D 期病人)等方式。在藥物治療部分，我國慢性腎臟病防治手冊與英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)指引的建議內容如下：

慢性腎病患者高磷血症的藥物治療	
台灣	英國 ^b
含鈣的磷結合劑(如碳酸鈣和醋酸鈣)、含鋁的	針對成人患者，在飲食治療之外，應提供醋酸

^a 美國腎臟基金會指引依據病人腎絲球濾過率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)高低，將慢性腎病病程分為 5 期。第 1 期代表病人腎功能正常，但腎臟有實質傷害如微量蛋白尿；第 2 期代表病人有輕度慢性腎功能障礙與腎臟實質傷害；第 3 期代表病人有中度慢性腎功能障礙；第 4 期代表病人為重度慢性腎衰竭，GFR 為 15-29 ml/min/1.73m²；第 5 期代表病人屬末期腎臟疾病，GFR 小於 15 ml/min/1.73m²；5D 期則代表病人在接受透析治療[6]。

^b 為配合本案藥品適應症範圍「接受透析治療的慢性腎病成年患者」，此處僅摘要與成年透析病人相關的內容。

磷結合劑(如鋁氫氧化物)、不含鋁也不含鈣的磷結合劑(如磷能解和福斯利諾 ^c)。	鈣(calcium acetate)作為第一線用藥。
	如果成人患者無法耐受醋酸鈣，或者，覺得醋酸鈣不適口(unpalatable)，可以給予碳酸鈣(calcium carbonate)。
	針對慢性腎病第5期在接受透析且仍有高磷血症之成年病患，除了持續使用最大建議劑量或最大耐受劑量之鈣鹽磷結合劑，可以考慮合併使用或轉而使用不含鈣的磷結合劑。
	針對慢性腎病第5期在接受透析且仍有高磷血症之成年病患，雖然血清磷濃度因為目前的飲食與服用含鈣磷結合劑治療而控制住，但是， <ul style="list-style-type: none"> • 血清鈣濃度高於正常值上限，或 • 血清副甲狀腺素濃度低， 則在考量其他造成血鈣濃度上升的原因之後，可以考慮合併或轉而使用 sevelamer hydrochloride 或 lanthanum carbonate 治療。

除此之外，國際腎臟病學會指引的詳細建議內容如下：

- (1). 針對慢性腎病第3~5期病人，學會建議應將血清磷濃度維持在標準範圍內(證據等級 2C^d)。針對慢性腎病 5D 期病人，學會建議應將血清磷濃度降低至接近正常範圍(證據等級 2C)。
- (2). 針對慢性腎病第3~5D期病人，學會建議應將血清鈣濃度維持在標準範圍內(證據等級 2D)。
- (3). 針對慢性腎病 5D 期病人，學會建議透析液鈣濃度應介於 1.25~1.50mmol/l (2.5~3.0mEq/l)之間(證據等級 2D)。
- (4). 針對慢性腎病 3~5 期(證據等級 2D)以及 5D(證據等級 2B)期病人，學會建議應使用磷結合劑以治療高磷血症。對於磷結合劑的選擇，應綜合考量慢性腎病的分期、是否出現其他 CKD-MBD 之代謝異常現象、目前已經接受的治療、藥物副作用等因素(無證據等級)。
- (5). 針對慢性腎病 3~5D 期且有高磷血症的病人，如果也出現高血鈣(hypercalcemia)或有復發現象，學會建議限制鈣鹽磷結合劑(calcium-based phosphate binders)的劑量和/或限制活性維生素 D₃(calcitriol)或維生素 D 的劑量。

^c 福斯利諾(Fosrenol)錠劑成分為 lanthanum carbonate，目前健保尚未收載該成份，病人需自費購買。

^d 國際腎臟病學會指引對於建議內容進行證據等級分類，共有兩項分類數值以供參考。等級 1 代表學會推薦執行(We recommend)，等級 2 代表學會建議推薦執行(We suggest)。等級 A(實證資料品質高)代表學會認為實證資料的推估結果與臨床實際表現相近；等級 B(實證資料品質中等)代表學會認為雖然實證資料的推估結果應與臨床實際表現相近，但是，仍有可能與臨床表現出現明顯差異；等級 C(實證資料品質低)代表學會認為臨床實際表現應與實證資料的推估結果明顯不同；等級 D(實證資料品質非常低)代表學會認為實證資料的不確定性很高，通常與臨床實際結果相距甚遠。

針對慢性腎病 3~5D 期且有高磷血症的病人，如果也出現動脈鈣化(arterial calcification，證據等級 2C)和/或無動力性骨病變(adynamic bone disease，證據等級 2C)和/或血清副甲狀腺素濃度持續偏低(證據等級 2C)的情況，學會建議限制鈣鹽磷結合劑的劑量。

- (6). 針對慢性腎病 3~5D 期的病人，學會建議避免長期服用含鋁磷結合劑(aluminum-containing phosphate binders)以防止鋁中毒(aluminum intoxication)(證據等級 1C)。針對慢性腎病 5D 期病人，學會建議透析時應避免透析液鋁污染(dialysate aluminum contamination)，以防止鋁中毒(證據等級 1C)。
- (7). 針對慢性腎病 3~5D 期的病人，學會建議限制病人含磷食物的攝取，或者，合併其他方式進行治療(證據等級 2D)。
- (8). 針對慢性腎病 5D 期病人，學會建議增加透析血磷的移除，以治療持續性的高磷血症(證據等級 2C)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[7-9]

本案申請藥品 sevelamer 之 WHO ATC 碼為 V03AE02，屬所有其他治療用藥類(V03A，all other therapeutic products)之高血鉀症與高磷血症類成分(V03AE，drugs for treatment of hyperkalemia and hyperphosphatemia)。此一分類層級之下，共有 6 項不同的藥物成分，即 polystyrene sulfonate、sevelamer、lanthanum carbonate、calcium acetate and magnesium carbonate、sucroferric oxyhydroxide 與 colestilan。經逐一查核，目前已經獲得我國上市許可共有四種成分，即 polystyrene sulfonate、sevelamer、lanthanum carbonate 與 calcium acetate。其中除 polystyrene sulfonate^e外，在我國皆可用於治療接受透析的慢性腎病患者的高磷血症，惟目前獲得健保給付者僅 calcium acetate(醋酸鈣)此一成分。

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，分別鍵入關鍵字「未註銷、高磷血症」，可獲得 9 筆資料，扣除兩個品項為製劑原料，共有 7 個品項之兩種成分“sevelamer hydrochloride”(5 個品項，劑型皆為錠劑)以及“sevelamer carbonate”(2 個品項，劑型有粉劑與錠劑)。若進一步以關鍵字「未註銷、高磷酸鹽血症」，則可以獲得 16 筆資料，其中 14 個品項之成分為 calcium acetate(醋酸鈣)，2 個品項成分為 lanthanum carbonate(劑型皆為錠劑)。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件

^e Polystyrene sulfonate 在我國獲得的上市許可適應症為「高鉀血症及由尿少症和由急性腎壞死(如腎小管病變、腎血色素白尿性病變、狹變性腎病、壓碎性腎病)所引起的尿閉症、高鉀血症。」以及「急性及慢性腎不全隨伴之高血鉀症」。

V03AE02 Sevelamer	適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者的高磷血症。	錠劑 粉劑	本案申請藥品
V03AE03 Lanthanum carbonate	適用於正在進行血液透析或連續性腹膜透析(CAPD)的慢性腎衰竭病人之高磷酸鹽血症的第二線治療。	錠劑	健保未收載
V03AE04 Calcium acetate	腎衰竭末期高磷酸鹽血症。	錠劑	健保共收載 19 個品項，皆為錠劑。健保給付口服鈣質補充劑限用於高磷酸鹽血症或腎衰竭病患 ^f 。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	至 2014 年 6 月 10 日止查無醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2006 年 3 月、2006 年 11 月、2007 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2014 年 6 月 10 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	US FDA / EMA 審查報告
	Cochrane/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	至報告完成日(2014 年 6 月 10 日)尚未收到完整送審資料

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [10-12]

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“sevelamer”或“renagel”後，獲得兩份報告。一份為 2006 年 11 月公告之報告，主題為「針對 sevelamer 治療末期腎

^f 此處之給付條件內容係源自於全民健康保險藥品給付規定(103 年版)3.3.4 節條文，條文全文為「口服鈣質補充劑限下列病患使用：(1)骨質疏鬆或軟骨病病患；(2)高磷酸鹽血症或低血鈣症；(3)長期使用糖皮質類固醇病患；(4)腎衰竭病患。

臟疾病的系統性文獻回顧與經濟分析^g」[12]，另一份為 2009 年 9 月公告之醫療科技諮詢服務^h(Health Technology Inquiry Service, HTIS)的回覆報告[11]，主題為「sevelamer hydrochloride 用於治療慢性腎病患者的臨床療效回顧ⁱ」。以下重點摘要這兩份報告內容以供參考。

■ CADTH 於 2006 年之系統性文獻回顧報告

1. 研究主題：

針對末期腎臟疾病患者，使用 sevelamer 與鈣鹽磷結合劑的情況，進行系統性文獻回顧、經濟分析與預算衝擊分析。

2. 研究方法：

使用“sevelamer”與“renagel”兩個關鍵字，在 MEDLINE、EMBASE、TOXNET、BIOSIS Previews、所有實證醫學回顧類文獻、經濟分析資料庫、灰色文獻(grey literature)等處進行廣泛的文獻搜尋。搜尋設定條件如下表，無語文限制。納入分析之文獻由兩位研究人員選出，並進行品質評估。考量到各項研究之間存在的差異，該研究以隨機效應模式(random effects model)進行統合分析。

病人群 (population)	末期腎臟疾病成年患者(慢性腎病、接受透析治療、腎臟移植的患者)。
治療方法 (intervention)	sevelamer
療效對照品 (comparator)	鈣鹽磷結合劑(單方或合併其他治療)或安慰劑
療效測量指標 (outcome)	臨床相關指標(如死亡率、血清磷濃度、心血管事件、住院率、生活品質)
研究設計與方法 (study design)	隨機分派試驗(平行設計或交叉設計)

3. 研究結果：

最終，共納入 10 篇隨機分派研究(包含 3025 位受試者)進入分析。其中，8 篇研究呈現血清磷與血清鈣濃度的數據，4 篇研究呈現全死因死亡率的數據。

^g 原文為“Sevelamer in patients with end-stage renal disease: A systematic review and economic evaluation.”

^h 醫療科技諮詢服務(HTIS)是 CADTH 提供加拿大醫療照護者的資訊服務，主要是針對其詢問議題，在特定的時間及資源內，搜尋相關文獻，並總結在此狀況下所得最佳實證資料以供參考。

ⁱ 原文為“Sevelamer hydrochloride for the treatment of patients with chronic kidney disease: A review of the clinical effectiveness.”

統合 8 篇研究(2445 位受試者)結果，顯示血清磷濃度控制狀況以服用鈣鹽磷結合劑組表現較佳(0.09mmol/L，95%CI 0.02~0.16)，鈣磷乘積的結果兩組表現沒有差異(WMD^k 0.09mmol²/L²，95%CI -0.07~0.25)，血清鈣濃度則以服用 sevelamer 組表現較佳(WMD 0.10mmol/L，95%CI -0.12~-0.07)。統合 4 篇呈現全死因死亡率數據的研究(2302 位受試者)，追蹤期 2~45 個月，全死因死亡率的風險差值(risk difference)兩組表現沒有差異(-1%，95%CI -4~2)。

藥物副作用的分析，係根據 28 篇前瞻性研究(16 篇隨機分派研究以及 12 篇無對照組之單組試驗，受試者共 3983 人)。其中，3 篇隨機分派研究呈現 2185 位受試者嚴重副作用(serious adverse events, SAEs)的結果，顯示服用鈣鹽磷結合劑受試者的嚴重副作用發生風險雖整體數值較低，但未達統計顯著意義(-13%，95%CI -2~29)。

研究中並未搜尋到任何研究針對同時患有高磷血症與高鈣血症之慢性腎病患者，服用 sevelamer 的療效表現進行探討，也沒有任何實證資料顯示服用 sevelamer 會降低此類病人之發病率或死亡率。

4. 結論：

與鈣鹽磷結合劑相比，並沒有實證資料顯示服用 sevelamer 的病人可以降低其全死因死亡率、心血管死亡率、住院率、出現骨病變(bone disease)的頻率，或者改善生活品質。基於可以獲得的實證資料，與鈣鹽磷結合劑治療相比，給予接受透析之末期腎臟疾病患者 sevelamer 治療，病人有相近至微量增高的血清磷濃度、相近的鈣磷乘積、稍低的血清鈣濃度表現。

基於可以獲得的實證資料，與接受 sevelamer 治療的病人相比，接受鈣鹽磷結合劑治療的病人發生嚴重副作用的風險並未顯著較低，也沒有實證資料得以支持給予末期腎臟疾病患者常規使用 sevelamer。

加拿大許多省份給付 sevelamer 用於出現礦物質代謝異常之末期腎臟疾病患者，這些通常都是合併高磷血症與高鈣血症的病人。然而，並沒有實證資料支持這樣的政策可以降低病人的發病率或死亡率，其相對應的成本效益結果也仍未知。由於鈣鹽磷結合劑降低血清磷濃度的程度與 sevelamer 相同，因此，針對這群病人給予 sevelamer 將不會比較符合成本效益。

^k WMD(weighted mean difference)即加權平均差。對於多項研究結果進行統合分析時，如果數據屬連續性資料(如平均血脂量 x mmol/L)，可以使用加權平均差此一統計值代表其考量了多個試驗之後的兩組研究結果差異。

■ CADTH 於 2009 年之醫療科技諮詢服務回覆報告

1. 研究問題：

- (1). Sevelamer hydrochloride 用於治療慢性腎病的療效如何？
- (2). Sevelamer hydrochloride 與 lanthanum carbonate 的相對療效比較結果如何？

2. 研究方法：

在 PubMed、The Cochrane Library(2009 年第三期)、英國約克大學的全文型資料庫¹、ECRI^m、EuroScanⁿ、國際醫療科技組織網頁、網際網路(internet search)等處，進行有限的文獻搜尋。搜尋限制於以英文發表於 2004 年~2009 年 8 月的醫療科技評估報告、系統性文獻回顧、統合分析、隨機分派試驗以及具對照組之試驗(controlled clinical trials)。

3. 研究結果：

共有 3 份系統性文獻回顧與統合分析以及 21 篇隨機分派試驗研究結果被納入分析。

系統性文獻回顧與統合分析

因為被納入之 3 份文獻係源自於相同的病人群，所以，此處僅總結最新發表者。Tonelli 等人於 2007 年發表之研究，納入 14 項試驗共 3193 位受試者，想要瞭解與鈣鹽磷結合劑相比，sevelamer 對於透析病人的療效和安全性表現。統合分析結果如下表：

療效指標	試驗數	總受試者人數	統合分析結果
療效			
Sevelamer 與鈣鹽磷結合劑相互比較			
血清鈣濃度(mmol/l)	10	2501	WMD(95%CI): -0.10(-0.12~-0.07)
血清磷濃度(mmol/l)	10	2501	WMD(95%CI): 0.12(0.09~0.19)
血清鈣磷乘積(mmol ² /l ²)	9	2271	WMD(95%CI): 0.12(-0.05~0.29)
intact 副甲狀腺素濃度 (iPTH) (pmol/l)	10	2501	Mean difference: 5.7(範圍 0.7~9.5)
血清碳酸氫鹽濃度(mmol/l)	4	338	WMD(95%CI): -2.81(-3.45~-2.17)
安全性			

¹ 即 University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases。

^m ECRI Institute 為一獨立之非營利性機構，對於改善病人照護之安全性、品質以及成本效益進行研究[13]。

ⁿ EuroScan 為一國際性的資訊網絡平台，提供新藥、新醫療器材、及醫療技術的資訊[14]。

Sevelamer 與鈣鹽磷結合劑相互比較			
嚴重副作用(%)	3	2185	RD(95%CI): 13(-2~29)
嚴重胃腸道事件(%)	1	31	RD(95%CI): 33(9~58)
高血鈣(%)	7	554	RD(95%CI): -21(-29~-13)
全死因死亡率(%)	5	2429	RD(95%CI): -2(-6~2)
心血管死亡率(%)	3	2102	RD(95%CI): -1(-4~2)

作者總結分析結果，相較於鈣鹽磷結合劑，透析病人接受 sevelamer 治療，會使得血清磷濃度稍高、血清鈣濃度稍低、相近的鈣磷乘積、稍低的血清碳酸氫鹽濃度、相同的全死因死亡率以及相同的心血管死亡率。

隨機分派試驗

21 篇文獻呈現 18 項隨機分派試驗結果，這些試驗分別比較 sevelamer 與醋酸鈣(9 項試驗)、碳酸鈣(6 項試驗)、碳酸鈣與醋酸鈣(2 項試驗)、氫氧化鋁(aluminum hydroxide, 1 項試驗)。查無任何 sevelamer 與 lanthanum carbonate 直接比較的試驗。所有被納入研究的受試者為穩定接受腹膜透析的成年病人(2 項試驗，共 173 人)、穩定接受血液透析的成年病人(15 項試驗，共 3566 人)、接受腹膜或血異透析的孩童或青少年(1 項試驗，共 18 人)。追蹤期為 8 周~45 個月。其中 13 項研究揭露其研究經費來自藥廠贊助。

Sevelamer 與其他磷結合劑的療效比較結果如下表：

療效指標	試驗結果
血清鈣濃度	(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，9 項試驗顯示接受 sevelamer 病人的血清鈣濃度顯著較低，6 項試驗結果則顯示兩者表現沒有差異。 (b) 與氫氧化鋁相比，兩者表現沒有顯著差異。
血清磷濃度	(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，4 項試驗顯示接受 sevelamer 病人的血清磷濃度微量增高或顯著增高，11 項試驗結果則顯示兩者表現沒有差異。 (b) 與氫氧化鋁相比，兩者表現沒有顯著差異。
副甲狀腺素濃度	(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，10 項試驗顯示接受 sevelamer 病人的 intact 副甲狀腺素濃度顯著較高，5 項試驗結果則顯示兩者表現沒有差異。 (b) 與氫氧化鋁相比，兩者表現沒有顯著差異。
鈣磷乘積	(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，2 項試驗顯示接受 sevelamer 病人的鈣磷乘積較高，9 項試驗結果則顯示兩者表現沒有差異。 (b) 沒有與氫氧化鋁相比的資料。
血清碳酸氫鹽濃度	(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，4 項試驗顯示接受 sevelamer 病人的血清碳酸氫鹽濃度較低，1 項試驗顯示接受 sevelamer 病人較容易出現代謝性酸中

	<p>毒(metabolic acidosis)，2 項試驗結果則顯示兩者表現沒有差異。</p> <p>(b) 沒有與氫氧化鋁相比的資料。</p>
血脂濃度	<p>(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，8 項試驗顯示 sevelamer 可以顯著降低病人的總膽固醇(total cholesterol)或低密度脂蛋白(LDL)，1 項試驗結果則顯示兩者表現沒有顯著差異。另外，有 3 項試驗結果顯示，接受 sevelamer 治療病人的血清 ApoB^P濃度亦顯著較低。</p> <p>(b) 與氫氧化鋁相比，1 項試驗顯示 sevelamer 可以顯著降低病人的總膽固醇(total cholesterol)或低密度脂蛋白(LDL)。</p>
骨質特異性鹼性磷酸酶 ^Q	<p>(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，3 項試驗顯示接受 sevelamer 病人的骨質特異性鹼性磷酸酶濃度較高，1 項試驗結果則顯示兩者表現沒有差異。</p> <p>(b) 與氫氧化鋁相比，兩者表現沒有顯著差異。</p>
主動脈鈣化	<p>(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，6 項試驗顯示接受 sevelamer 病人主動脈鈣化進展較慢，特別是同時罹患糖尿病的患者。1 項試驗結果則顯示兩者表現沒有差異。</p> <p>(b) 沒有與氫氧化鋁相比的資料。</p>
尿酸	<p>(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，2 項試驗顯示接受 sevelamer 病人尿酸較低。</p> <p>(b) 沒有與氫氧化鋁相比的資料。</p>
死亡率	<p>(a) 根據納入最多透析病人的 DECOR 試驗結果(2103 人)，與鈣鹽磷結合劑相比，在全死因死亡率、心血管死亡率、住院人數等指標，兩組表現沒有顯著差異。但是，對於年齡較長的患者(大於等於 65 歲)，接受 sevelamer 治療病人有較低的死亡風險。</p> <p>(b) 沒有與氫氧化鋁相比的資料。</p>
副作用	<p>(a) 與鈣鹽磷結合劑相比，1 項試驗顯示接受 sevelamer 病人有較多胃腸道不適的情形。另一項試驗則顯示，接受 sevelamer 病人有較多消化不良的情形。但是，另外兩項試驗則顯示兩組副作用表現相近。</p> <p>(b) 沒有與氫氧化鋁相比的資料。</p>

4. 結論：

根據已經發表的研究結果，sevelamer 與鈣鹽磷結合劑在治療透析病人的高磷血症時療效相近，雖然病人有血清磷濃度微量升高的情況，但是，沒有血清鈣濃度升高的情況。系統性文獻回顧與隨機分派試驗結果則顯示，雖然 sevelamer 可能可以使得病人血管鈣化的進展變慢，但是，對於全死因死亡率或心血管死亡率的效益尚未獲得臨床證實。各項試驗分析主動脈鈣化的結果方向並不一致。從被納入分析的隨機分派試驗得

^P Apolipoprotein B (Apo-B)是低密度脂蛋白(LDL)中的主要結構蛋白，它在脂肪的代謝及運送上扮演者重要的角色。血中 Apo-B 濃度上升會明顯增加冠狀動脈硬化(CAD ;Coronary atherosclerosis disease)的危險機率，臨床常利用 Apo-B /Apo-A1 的比值來評估 CAD[15]。

^Q 骨質特異性鹼性磷酸酶是一種附著於骨細胞膜上的醣蛋白，在骨質生成作用(bone formation)中釋出於血液循環中，因此偵測血液中骨質特異性鹼性磷酸酶濃度可以作為骨質生成速率的生物指標[16]。

知，sevelamer 較明顯的效益為降低血脂的能力(特別是降低總膽固醇與低密度脂蛋白的能力)，以及降低病人尿酸的能力。相反地，有兩項試驗也提出他們對於 sevelamer 可能使得病人的代謝性酸中毒情況惡化表達關切，因為，這可能影響到透析病人的預後以及骨骼代謝(bone metabolism)。

文獻搜尋過程中並未發現任何 sevelamer 與 lanthanum carbonate 直接比較的研究可供參考。

有一項試驗結果顯示，sevelamer 對於 65 歲以上病人可能有效益，但是沒有驗證其他次族群的表現。納入分析的研究也未發現 sevelamer 對於腹膜透析或血液透析病人的療效具有差異。對於透析病人常規使用 sevelamer 的研究結果方向並不一致。

(二)PBAC (澳洲) [17-22]

在 PBAC 網頁，鍵入關鍵字“sevelamer”或“renagel”後，獲得公告於 2006 年 3 月、2006 年 11 月以及 2007 年 7 月的三份評估報告。以下將重點摘要各份報告內容以供參考。

■ 2006 年 3 月份報告 (首次申請)

1. 藥品許可證內容：

2005 年 6 月澳洲醫療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准，給予 sevelamer 藥品上市許可「用於治療第 4 和第 5 期慢性腎病成年病人之高磷血症」。

2. 廠商申請給付條件：

用於接受透析之慢性腎病成年病患，其血磷濃度無法藉由其他藥品控制，血磷值大於 1.8mmol/L 而且鈣磷乘積大於 4.5mmol/L。

3. Sevelamer 之臨床治療地位：

針對需要接受高磷血症治療的慢性腎病患者，sevelamer 可作為鈣鹽磷結合劑之外的另一項選擇。

4. 比較品：

廠商送審資料中，經濟評估部分以碳酸鈣和醋酸鈣(a combination of calcium carbonate and calcium citrate)作為主要比較品，但是，療效部分提供之 DCOR 試驗(dialysis clinical outcomes revisited trial)，則比較 sevelamer 與鈣鹽磷結合劑(碳酸鈣或醋酸鈣)。

PBAC 委員會認為鈣鹽磷結合劑是適宜的比較品，但是，並不認為鈣鹽(calcium salt)的種類是一項需考量的因素。

5. 臨床試驗：

送審資料中主要的實證資料為一份於當時尚未發表的隨機分派試驗(即 DCOR 試驗)結果。DCOR 試驗為一項多中心、隨機分派、公開標籤、平行分組的臨床試驗。在進行隨機分派時，病人被分至 sevelamer 或鈣鹽磷結合劑組並追蹤至 45 個月。療效指標包括死亡率、住院率等。除此之外，廠商另外提供 7 份短期臨床試驗結果作為支持性實證資料。這些支持性實證資料中，並未有任何試驗觀察死亡率此一指標。

試驗結果顯示，針對所有被納入的受試者，兩組在全死因死亡率(all-cause mortality)方面的表現，並未有具統計顯著的差異存在。依據受試者年齡進行次族群分析，結果發現，大於等於 65 歲受試者接受 sevelamer 治療的全死因死亡率表現略為優於鈣鹽磷結合劑(每百人年 18.4 人死亡 vs. 23.6 人死亡，危險比(hazard ratio)=0.78，95%CI 0.62-0.97)。在藥物安全性方面的表現，sevelamer 組受試者較多出現胃腸道副作用(例如消化不良 16.2% vs. 6.9%)。2000~2003 年的上市後監測(post-marketing surveillance)則顯示，(病情不嚴重的)脹氣和便秘回報人數增加。另外，也有腸阻塞(intestinal obstruction)和腸穿孔(intestinal perforation)的報告。鈣鹽磷結合劑則比較容易造成高鈣血症和心血管鈣化。

6. 廠商宣稱：

廠商於送審資料中宣稱，sevelamer 的療效顯著優於鈣鹽磷結合劑，藥物毒性則與鈣鹽磷結合劑相近或毒性較鈣鹽磷結合劑少。

PBAC 委員會不接受廠商的宣稱^r。

7. 委員會建議與理由：

PBAC 委員會瞭解到，根據廠商提供的一份尚未發表的隨機分派試驗

^r 報告中並未敘述 PBAC 委員會不接受廠商宣稱的理由。

(DCOR 試驗)結果，所有受試者的全死因死亡率在 sevelamer 組與鈣鹽磷結合劑組的表現，並未有具統計顯著的差異。除此之外，委員會也對試驗設計的檢定力是否足夠去檢測兩組表現的差異提出關切。

DCOR 試驗依據受試者年齡進行次族群分析，廠商陳述此項分析在試驗之初即已規劃。但是，廠商也說明進行隨機分配時考量年齡的因素，是為了確保兩組受試者年齡分層相近，並非為了測試年齡因素的影響。另外，廠商也並未對大樣本次族群分析時，個別次族群的 P 值是否需要調整的問題提出適當說明。再者，委員會對於「年齡大於等於 65 歲受試者的療效會不同於所有受試者療效表現」的結果，認為並不具生物學上的贊同性(biological plausibility)。Cox 迴歸分析顯示治療與年齡有顯著關聯性者，僅在全死因死亡率此一分析上(P=0.03)。但是，廠商並未進行異質性分析，以顯示不同次族群分析結果之間有顯著差異。

總結來說，因為臨床試驗結果並未得到 sevelamer 與鈣鹽磷結合劑在全死因死亡率表現上，具統計顯著的差異結果，而且也沒有得到病人血清磷濃度與鈣磷乘積表現在兩組之間差異的結果，所以，基於缺乏 sevelamer 優於鈣鹽磷結合劑的實證資料，委員會認為，送審資料的成本效益分析是不合宜的。故而，雖然委員會瞭解到，慢性成年腎病患者需要鈣鹽磷結合劑之外的其他治療藥品控制高磷血症，仍決議拒絕收載 sevelamer。

■ 2006 年 11 月份報告 (申覆)

1. 藥品許可證內容：

同前次會議內容。

2. 廠商申請給付條件：

於申覆資料中，廠商提出 3 種給付條件選項。PBAC 委員會認為這些選項當中條件最嚴謹者(即第 3 個選項)，為最有可能使得給付 sevelamer 符合成本效益之給付條件。

選項 1 –

治療接受透析之慢性腎病成年患者的高磷血症。

選項 2 –

治療接受透析之慢性腎病成年患者的高磷血症，病人之血磷濃度無法以

其他藥品控制：

- 血清磷濃度大於 1.6mmol/L，或
- 血清鈣磷乘積大於 4.0mmol²/L²

選項 3 –

治療接受透析之慢性腎病成年患者的高磷血症，病人之血磷濃度無法以其他藥品控制：

- 血清磷濃度大於 1.6mmol/L，或
- 血清鈣磷乘積大於 4.0mmol²/L²。

而且病人需：

- 年齡大於等於 65 歲，或
- 剛剛開始接受透析治療，或
- 為原住民或為 Torres Strait Island 島居民。

3. Sevelamer hydrochloride 之臨床治療地位：

同前次會議內容。

4. 比較品：

同前次會議內容。

5. 臨床試驗^s：

廠商於申覆資料中提出 DCOR 試驗新的數據結果，以及一項新的試驗 (RIND 試驗) 結果。於委員會接到申覆資料時，DCOR 試驗結果仍未發表，RIND 試驗結果已經發表。RIND 試驗為一隨機分派、公開標籤、平行分組，收納 114 位剛開始接受透析的成年病人的試驗。

DCOR 試驗以死亡率做為主要療效指標，而 RIND 試驗的主要療效指標則為，試驗第 18 個月冠狀動脈鈣化評分。針對 RIND 試驗所有受試者的評估，在死亡率此一指標上獲得具統計顯著的結果。試驗結果和流行病學資料顯示，血管鈣化是造成心血管疾病發病或死亡的一項危險因子，並假定服用 sevelamer 使得受試者血管鈣化情況轉變，會影響其心血管發病或死亡相關的指標結果。

^s PBAC 此份報告中，針對試驗結果部分，並未呈現任何數據以供參考。

RIND 試驗和 Treat to Goal 試驗提供冠狀動脈鈣化數據。受試者冠狀動脈鈣化分數(coronary artery calcium, CAC)與基礎值的改變量為 RIND 試驗的主要療效指標，以及 Treat to Goal 試驗的次要療效指標。分析結果僅顯示，當冠狀動脈鈣化分數高時，全死因死亡率也高，但是並沒有顯示替代性指標(surrogate)與死亡率的關聯性。

廠商申覆資料提供關於藥物毒性的統合分析結果，顯示 sevelamer 組受試者有較少的高鈣血症與較多的消化不良情形，但是，整體而言，兩組在胃腸道副作用的表現沒有差異。

6. 廠商宣稱：

廠商於送審資料中宣稱，sevelamer 的療效顯著優於鈣鹽磷結合劑，藥物毒性則與鈣鹽磷結合劑相近或毒性較鈣鹽磷結合劑少。

7. 委員會建議與理由：

PBAC 委員會認為廠商提出給付條件選項中，條件最嚴謹者最有可能使得給付 sevelamer 符合成本效益。即，

治療在接受透析之慢性腎病成年患者的高磷血症，病人之血磷濃度無法以其他藥品控制：

- 血清磷濃度大於 1.6mmol/L，或
- 血清鈣磷乘積大於 4.0mmol²/L²。

而且病人需：

- 年齡大於等於 65 歲，或
- 剛剛開始接受透析治療，或
- 為原住民或為 Torres Strait Island 島居民。

針對 DCOR 試驗與 RIND 試驗在死亡率此一指標的評估結果，委員會對其效度(validity)提出質疑。舉例來說，DCOR 試驗結果立基於一項事先定義的次族群分析，但是，主要療效指標並未達統計顯著。除此之外，接受次族群分析結果的異質性也意味著，不同年齡分層其療效是不同的。RIND 試驗中，死亡率是事先定義的次要療效指標，但是，兩組受試者中途退出試驗的比例(drop-out rates)不同。冠狀動脈鈣化的試驗結果源自於受試者資料缺失(missing data)明顯的數據，也沒有其他已經發表的實證資料支持，試驗中觀察到服用 sevelamer 使得受試者血管鈣化情況轉變的假設，並將之轉化為心血管方面的效益。

委員會認為這些試驗結果的不確定性在於，受試者鈣化減少是否為一適當的替代性指標去預測受試者的死亡率，以及病人因服用 sevelamer 而獲得死亡率方面的效益^t。雖然，廠商提出 CARI 指引用以支持他們的宣稱，但是，委員會也注意到相同指引之中，也有對於這些宣稱提出質疑的內容。例如，Shaheen 等人於 2004 年發表的文獻即指出，應進行試驗(mortality study)以釐清服用 sevelamer 對於病人死亡率的影響。並認為 Treat to Goal 試驗結果中，血管鈣化情況轉變並不一定是因為沒有服用鈣片導致，有可能是因為 sevelamer 降低血脂(LDL-cholesterol)導致。

基於可以獲得的資料，委員會總結認為，雖然降低鈣化導致死亡率降低有其生物合理性，但是，申覆資料仍未提供充足的證據支持此項宣稱。而且，死亡率下降也有可能是因為 sevelamer 降低血脂導致。

基於療效部分降低死亡率程度的不確定性，使得經濟模型分析也產生不確定性，因此，委員會拒絕收載 sevelamer。

■ 2007 年 7 月份報告 (再次申覆)

1. 藥品許可證內容：

同前次會議內容。

2. 廠商申請給付條件：

廠商提出 4 種不同的給付條件，差異分別在於是否有年齡限制、疾病嚴重程度的限制等^u。

3. Sevelamer hydrochloride 之臨床治療地位：

同前次會議內容。

4. 比較品：

廠商提出碳酸鈣作為比較品。PBAC 委員會認為是合宜的選擇。

5. 臨床試驗：

^t 查驗中心註：最近幾篇基於 MESA(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)試驗發表的文獻顯示，與佛萊明漢危險預估評分表(Framingham Risk Score)對於心血管事件的預測能力相比，冠狀動脈鈣化分數(coronary artery calcium)為一最佳的預測依據[23, 24]。

^u PBAC 報告中並未列出任何給付條件內容以供參考。

再次申覆資料中，廠商更新 RIND 試驗結果^v，DCOR 試驗沒有新數據呈現。源自於 RIND 試驗以及 Treat-to-Goal 試驗的冠狀動脈鈣化數據也沒有更新。另外一項試驗(CARE-2 試驗)的受試者冠狀動脈鈣化變化結果被提出，但是，提出的數據僅屬初步的試驗結果(preliminary results)。另外，廠商也針對於與血管鈣化和死亡率相關的前瞻性觀察試驗進行系統性文獻回顧。

廠商更新的 RIND 試驗結果顯示，死亡率(次要療效指標)達統計顯著結果($P=0.02$)，但是，由於樣本數少、受試者資料缺失(missing data)、死亡率非主要療效指標等問題，使得試驗結果仍存在不確定性。

前瞻性觀察試驗的系統性文獻回顧結果顯示，血管鈣化為病人死亡的危險因子之一。

CARE-2 試驗則呈現藥物毒性相關數據，但是，結果並未與先前獲得的資料有差異之處，即 sevelamer 組受試者有較高的消化不良發生率(具統計顯著)，但是，胃腸道相關副作用方面則兩組表現未具統計顯著差異。

6. 廠商宣稱：

廠商於送審資料中宣稱，sevelamer 的療效顯著優於鈣鹽磷結合劑，藥物毒性則與鈣鹽磷結合劑相近或毒性較鈣鹽磷結合劑少。

PBAC 委員會接受廠商的宣稱。

7. 委員會建議與理由：

基於(與碳酸鈣相比)可以接受的成本效益比值以及臨床的高需求，PBAC 委員會同意收載 sevelamer。

針對前次會議認為使用替代性指標去預測受試者的死亡率存在不確定性的問題，委員會瞭解到並未有隨機分派試驗前瞻性的確認血管鈣化與慢性腎病病人死亡率的關係，因此，接受冠狀動脈鈣化可能是死亡率一項合理的替代性指標。

另一方面，委員會也注意到再次申覆資料中，廠商進一步降低給付價格，這也幫助解決前次會議成本效益不確定性的問題。

在設定給付條件問題上，委員會認為如果加入年齡限制是不合理的，因

^v 更新之數據為額外 13 位受試者的追蹤資料(總受試者 148 人)。

為沒有額外的實證資料顯示年齡大於 65 歲的病人的治療成效，與 65 歲以下病人的治療成效不同。腎病專家建議擴增使用條件於未接受透析治療的第 4~5 期慢性腎病患者，但是，委員會認為此項建議並不合理，因為並沒有實證資料評估未接受透析病人的療效。

給付條件內容：

治療在接受透析之慢性腎病成年患者的高磷血症，病人之血磷濃度無法以其他藥品控制：

- 血清磷濃度大於 1.6mmol/L，或
- 血清鈣磷乘積大於 4.0mmol²/L²。

(三)NICE (英國) [25]

在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“sevelamer”或“renagel”後，僅搜尋到慢性腎臟疾病患者之高磷血症治療指引一份[25]，查無相關醫療科技評估報告可供參考。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [26]

在蘇格蘭醫藥協會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“sevelamer”或“renagel”後，搜尋到 2007 年 11 月公告之報告一份[26]，建議不收載 sevelamer 於蘇格蘭地區使用。委員會認為 sevelamer 降低血清磷濃度的能力不劣於與鈣鹽磷結合劑，而且較少病人出現高鈣血症的情況。但是，廠商並未提出一份穩健的經濟分析以獲得委員會同意收載。

2. US FDA/EMA 審查報告

美國食品藥物管理局(US FDA)與歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)分別於 2000 年 7 月與 10 月核准 Renagel (sevelamer hydrochloride)上市，核准之適應症與用法用量略有不同。試驗之詳細內容請參見附錄一。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：接受透析治療的成年慢性腎病患者 排除條件：接受透析治療的青少年慢性腎病患者
Intervention	sevelamer
Comparator	鈣鹽磷結合劑(calcium-based phosphate binders)
Outcome	未設限
Study design	(1). 系統性文獻回顧類 (2). 臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 5 月 13 日，以（sevelamer）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. The Cochrane Library

在 The Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字“sevelamer”，共獲得 160 筆資料，其中，包括 Cochrane Review 2 篇[27, 28]、臨床試驗 144 篇、科技評估報告 3 篇[11, 12, 29]、經濟評估報告 9 篇。針對 Cochrane Review 與科技評估報告，進行標題以及摘要閱讀。最終，並未有任何文獻被納入分析。排除 2 篇 Cochrane Review 的主要原因為研究主題不符^w。3 篇科技評估報告中有 2 篇為加拿大 CADTH 進行的研究^x、1 篇為以西班牙文發表的文獻，故而同時被排除於分析之外。

B. EMBASE

在 EMBASE 網頁，經鍵入“sevelamer hydrochloride”、“hyperphosphatemia”、“chronic kidney disease”、“adult”、“dialysis”等關鍵字，並設定以英文發表、研究對象為人類之文獻，共搜尋到系統性文獻回顧與統合分析 38 篇，隨機分派試驗 9 篇。經過標題與摘要閱讀，共有 13 篇[30-42]系統性文獻回顧與統合分析以及 4 篇

^w 兩篇 Cochrane Review 的研究主題分別為「磷結合劑用以預防和治療慢性腎病患者的骨病變」以及「慢性腎病孩童的骨病變治療」。

^x 兩篇加拿大 CADTH 進行的研究已節錄於本報告 CADTH/pCODR 章節。

[43-46]隨機分派試驗被納入初步分析。經過全文閱讀後，排除研討會海報、研究主題不符與發表年代較久遠者，最終，共有 3 篇[32, 33, 36]系統性文獻回顧以及 2 篇[43, 45]隨機分派試驗被納入分析。以下，將依照發表年代順序，重點摘要各篇文獻內容以供參考。

系統性文獻回顧類文獻

(A) 磷結合劑用於治療血液透析病人的療效與成本效益分析^y[32]

Brunner-Ziegler 等人 2011 年 10 月在 *Annals of Nutrition & Metabolism* 期刊上發表的文獻，此項研究係由德國聯邦衛生部之醫學文獻及資訊研究院(Deutsches Institute of medical documentation and information, DIMDI)支持進行。主要目的是分析不同磷結合劑(包括鈣鹽磷結合劑、含鋁磷結合劑、sevelamer 以及 lanthanum)在治療腎臟衰竭或透析病人的療效表現。

根據已經設定好的條件，在 DIMDI 資料庫中搜尋 1999~2008 年 2 月間，以英文或德文發表之文獻。初步共納入 1251 項文獻，經過兩階段篩選，有 13 篇文獻被納入分析。除此之外，有 15 篇文獻係經由徒手搜尋相關期刊(hand search)後被納入分析。

被納入之文獻中，包括一篇系統性文獻回顧研究，比較 sevelamer 與其他磷結合劑的療效。該篇作者總結指出，sevelamer 對特定族群(有高血鈣的病人)有其療效，但是，尚未有無偏差之實證資料支持病人常規使用 sevelamer。

被納入分析之臨床試驗主要源自五群病人，總人數為 539 人。這些試驗結果一致性的指出，所有磷結合劑皆可以有效控制病人的血清磷、血清鈣、副甲狀腺素濃度，使用鈣鹽磷結合劑的病人，較使用 sevelamer 或 lanthanum 的病人容易出現高血鈣的情形。而使用 sevelamer 的病人，其總膽固醇、低密度脂蛋白濃度會顯著降低。藥物安全性部分，所有磷結合劑的副作用發生率相當。關於整體死亡風險(overall mortality risk)，試驗結果顯示，與鈣鹽磷結合劑相比，年齡大於 65 歲的病人可以從 sevelamer 治療中獲得利益。大部分被納入分析的研究，都針對病人接受 26~52 週 sevelamer 或鈣鹽磷結合劑治療後，其主動脈、冠狀動脈、心臟瓣膜鈣化程度進行評估。試驗結果顯示，接受鈣鹽磷結合劑治療 18 個月之後，病人冠狀動脈鈣化分數增加的比例，為接受 sevelamer 治療病人的 11 倍，

^y 原文為“Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis.”

如果在試驗之初，病人即已呈現血管或瓣膜鈣化現象者，在整個試驗期間的所有觀測時間點，其鈣化進展狀況皆較接受 sevelamer 者快速。

- (B) 比較 sevelamer 與鈣鹽磷結合劑在治療血液透析病人時，心血管鈣化此一指標的統合分析^z[33]

Zhang 等人 2010 年 4 月在 Nephron Clinical Practice 期刊上發表的文獻，此項研究係由上海市衛生局支持進行，主要目的是想要瞭解，接受 sevelamer 治療的血液透析病人，其冠狀動脈鈣化情況以及相關生化指標(如 C 反應蛋白、鹼性磷酸酶、副甲狀腺素)結果。

作者在 MEDLINE、Embase 以及 CENTRAL 等電子資料庫，以“sevelamer”或“renagel”等關鍵字，針對 1996~2008 年間發表的隨機分派試驗進行文獻搜尋。文獻發表狀態或者以何種語言發表並未設限。

初步共納入 1283 項文獻，經過篩選，有 34 篇文獻符合篩選標準，其中，包括 14 項臨床試驗，3271 位接受血液透析的病人。這些試驗主要比較 sevelamer 與醋酸鈣或碳酸鈣的療效差異，試驗時間在 8 週至 45 個月之間。作者同時以 Jadad 方法對納入的試驗進行品質評估，並進行敏感度分析。試驗結果如下表：

療效指標	試驗結果
主要療效指標	
心血管鈣化	統合 4 項試驗的研究結果，sevelamer 組與鈣鹽磷結合劑組的表現沒有顯著差異 (WMD -74.87; 95%CI -159.96~10.22)。各項試驗結果間沒有顯著的異質性存在 ($X^2=3.56$; $p=0.31$, $I^2=15.7\%$)。
次要療效指標	
副甲狀腺素濃度	與鈣鹽磷結合劑組相比，sevelamer 組病人的副甲狀腺素濃度顯著較高(WMD 55.85; 95%CI 14.47~97.24)。各項試驗結果之間沒有顯著的異質性存在($X^2=2.62$; $p=0.45$, $I^2=0$)。
C 反應蛋白濃度	與鈣鹽磷結合劑組相比，sevelamer 組病人的 C 反應蛋白濃度顯著較低(WMD -1.42; 95%CI -2.09~-0.74)。各項試驗結果間沒有顯著的異質性存在($X^2=0.85$; $p=0.84$, $I^2=0$)。
鹼性磷酸酶濃度	與鈣鹽磷結合劑組相比，sevelamer 組病人的鹼性磷酸酶濃度顯著較高(WMD 22.66; 95%CI 13.81~31.5)。各項試驗結果之間沒有顯著的異質性存在($X^2=0.66$;

^z 原文為“Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients.”

p=0.96, I ² =0)。

作者選用 Jadad 文獻品質量表對所有納入分析的試驗進行評估，並排除分數為 1 分者以進行敏感度分析，結果並未與先前的分析結果有所差異。對於出版偏誤的問題，作者亦使用 Egger 回歸模型進行檢測，結果未達統計顯著(p=0.139)，漏斗圖亦顯示對稱的圖形，表示出版偏誤很有可能並不存在。

作者總結分析結果，認為接受 sevelamer 治療並未影響病人心血管鈣化情況，但是，有較低的 C 反應蛋白、較高的副甲狀腺素濃度與鹼性磷酸酶濃度。

(C) 磷結合劑用於治療慢性腎病病人的利與弊：針對隨機分派試驗的系統性文獻回顧^{aa}[36]

Navaneethan 等人 2009 年 10 月在 American Journal of Kidney Disease 期刊上發表的文獻，主要目的是藉助系統性文獻回顧的方法，比較磷結合劑、鈣鹽與安慰劑，是否新的藥物有改善病人的生化與其他相關指標，如肌肉骨骼與心血管疾病、住院率、死亡率等。本研究係由作者自行進行，未與廠商或學會有任何財務關係。

作者在 MEDLINE、CENTRAL 以及 Cochrane 腎臟小組註冊試驗 (Cochrane Renal Group Specialized Register) 等電子資料庫，針對 2009 年以前發表的隨機分派試驗進行文獻搜尋，並無語言的限制，病人群則限制為年齡 18 歲以上第 3~5D 期的慢性腎病病人。

初步共納入 2381 項文獻，經過篩選，有 83 篇文獻符合篩選標準，其中，包括 40 項臨床試驗 6406 位病人。這些試驗可以歸納為三個群體。第一個群體包含 7 項試驗 307 位病人，主要比較不同鈣鹽以及安慰劑之間的療效差異；第二個群體包含 5 項試驗 476 位病人，主要比較 sevelamer、鈣鹽以及安慰劑之間的療效差異；第三個群體則包含 10 項試驗 2239 位病人，主要比較 lanthanum、鈣鹽以及安慰劑之間的療效差異。大部分試驗的追蹤期短(1~18 個月)，每項試驗受試者介於 10~2103 人之間，67% 的試驗人數少於 100 人。各項試驗品質參差不齊，25% 的試驗妥善執行分組隱匿^{bb}、20% 的試驗為雙盲試驗、33% 的試驗以目標治療族群為分析對象。試驗結果整理如下表：

^{aa} 原文為“Benefits and harms of phosphate binders in CKD: A systematic review of randomized controlled trials.”

^{bb} 分組隱匿(allocation concealment)是指在臨床試驗中，不管是臨床照護人員或病患，都不知道下一個收案的病患會被分到對照組或控制組的哪一組。分組隱匿為確保隨機對照試驗的正確執行之重要原則之一[47]。

療效指標	試驗結果
病人層次的相關指標 (patient-level outcomes)	
全死因死亡率	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：與碳酸鈣組相比，接受醋酸鈣治療病人的全死因死亡率風險並未顯著降低。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 sevelamer 治療病人的全死因死亡率風險並未顯著降低(10 項試驗；3079 位病人；RR: 0.73, 95%CI 0.46~1.16)^{cc}。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣的比較</u>：無相關資料。</p>
住院率	共有兩項試驗呈現住院率的數據，但是，由於數據呈現方法各異，因此無法進行統合分析。其中一項試驗呈現試驗 52 週內病人的住院情況。結果顯示 sevelamer 組與鈣鹽組的表現沒有顯著差異(p=0.15)。另一項試驗，則以每病人年住院多少天的方法呈現病人的住院情況。結果亦顯示 sevelamer 組與鈣鹽組的表現沒有差異(p=0.09)。
高血鈣	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 sevelamer 治療病人高血鈣的風險顯著降低(RR 0.47; 95%CI 0.36~0.62)。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣的比較</u>：與碳酸鈣組相比，接受 lanthanum 病人高血鈣風險顯著減少(RR 0.08; 95%CI 0.02~0.32)。</p>
胃腸道副作用	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 sevelamer 治療病人顯著增加胃腸道副作用的風險(RR 1.39; 95%CI 1.04~1.87)。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p>
生化及其他替代性指標 (biochemical and other surrogate endpoints)	
血清磷濃度	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 sevelamer 治療病人於治療完成後，其血清磷濃度顯著較高(WMD 0.21mg/dL; 95%CI 0.01~0.41)。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(4). <u>Sevelamer 或鈣鹽與安慰劑相比</u>：Sevelamer 組病人(2 項試驗，90 位病人，WMD -1.41mg/dL; 95%CI -2.52~-0.29)與鈣鹽組病人(1 項試驗，36 位病人，WMD -1.80mg/dL; 95%CI -3.32~-0.28)的血清磷濃度皆顯著降低。</p>
血清鈣濃度	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 sevelamer 治療病人於治療完成後，其血清鈣濃度顯著較低(WMD -0.35mg/dL; 95%CI</p>

^{cc} 絕大部分數據源自於 DCOR 試驗。

	<p>-0.46~-0.24)。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 lanthanum 治療病人於治療完成後，其血清鈣濃度顯著較低(WMD -0.45mg/dL; 95%CI -0.64~-0.25)。</p>
血清副甲狀腺素濃度	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 sevelamer 治療病人於治療完成後，其血清副甲狀腺素濃度顯著較高(WMD55.57pg/mL; 95%CI 26.69~84.45)。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣或安慰劑的比較</u>：試驗結果顯示，lanthanum 組與碳酸鈣組的表現沒有顯著差異，但是，在與安慰劑比較時，lanthanum 組病人於治療完成後，其血清副甲狀腺素濃度顯著減少(WMD -83.00pg/mL; 95%CI -154.63~-11.37)。</p>
鈣磷乘積	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣或安慰劑的比較</u>：試驗結果顯示，lanthanum 組病人治療完成時的鈣磷乘積值，顯著較碳酸鈣組病人(WMD -14.20mg²/dL²; 95%CI -21.03~-7.37) 或安慰劑組病人(WMD -3.82mg²/dL²; 95%CI -7.47~-0.16)為低。</p>
血清碳酸氫鹽濃度	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：試驗結果兩組沒有顯著差異。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：與鈣鹽組相比，接受 sevelamer 治療病人於治療完成後，其血清碳酸氫鹽濃度顯著較低(WMD -1.43mEq/L; 95%CI -2.07~0.79)。</p> <p>(3). <u>Lanthanum 與碳酸鈣的比較</u>：無相關資料。</p>
其他生化指標	接受 sevelamer 治療病人於治療完成後，其鹼性磷酸酶濃度以及總膽固醇濃度與鈣鹽組病人相近。
血管鈣化	共有 5 項試驗呈現 sevelamer 與鈣鹽比較的結果，但是因為各個試驗用以評估血管鈣化的量表不一致，因此無法進行統合分析。試驗結果部分，其中有一項試驗呈現接受 sevelamer 治療病人，其冠狀動脈、主動脈與心臟瓣膜鈣化的進展減緩，另一項試驗亦顯示接受 sevelamer 治療的血液透析病人，其冠狀動脈鈣化情況趨緩。相對地，另外有一項試驗顯示，sevelamer 合併 atorvastatin 與鈣鹽合併 atorvastatin 治療，在冠狀動脈鈣化的表現相近。另一項試驗亦顯示 sevelamer 與鈣鹽治療，在病人血管鈣化的表現沒有差異(p=0.59)。
骨骼相關指標	<p>(1). <u>醋酸鈣與碳酸鈣的比較</u>：無相關資料。</p> <p>(2). <u>Sevelamer 與鈣鹽的比較</u>：一項試驗在追蹤一年後，兩組病人的骨骼重塑^{dd}(bone remodeling)程度沒有差異。另一項試驗則顯示，接受</p>

^{dd} 人體之骨骼終身都在不停地進行汰舊換新，稱為骨骼重塑。如此除了可以修補微小創傷以外，尚能使骨骼維持機械性之完整性，以便能承受更多壓力。骨骼重塑包含骨骼之溶蝕作用(bone resorption)，以及隨之而來的生成作用(bone

	<p>sevelamer 治療病人骨骼重塑情況增加、骨小樑結構(trabecular architecture)改善，但是，病人骨週轉率或礦物質代謝並未出現顯著改變。</p> <p>(3). Lanthanum 與磷結合劑的比較：與磷結合劑相比，lanthanum 降低病人發展出低週轉性骨病^{cc}。</p>
--	--

作者總結認為，仍缺乏足夠的資料以建立「非鈣鹽磷結合劑在全死因死亡率以及心血管相關指標上優於鈣鹽磷結合劑」的結果。

臨床試驗類文獻

(A) 服用磷結合劑治療有較低險的死亡率^{ff}[43]

Cannata-Andia 等人 2013 年 7 月發表在 *Kidney International* 期刊上的研究，主要目的是運用 COSMOS 試驗資料，分析磷結合劑的使用與透析病人死亡率的關係。所有作者皆揭露未與廠商或學會有資助關係。

COSMOS (Current management Of Secondary hyperparathyroidism: A Multicenter Observational Study) 試驗是一項橫跨 20 個歐洲國家 227 個透析中心的研究，共有 6297 位病人被納入試驗，其中，4313 位病人進入隨機分組，1984 位病人則做為隨機分組病人失去聯繫時的替補。

所有病人中，85.1%(5359)的人持續使用磷結合劑，14.9%(938)的人沒有使用磷結合劑。如果以傾向分數(propensity score)將所有資料進行配對(matching)，則接受磷結合劑治療的病人組與沒有接受磷結合劑治療的病人組之間，其基礎特徵相近。經過 3 年的追蹤，仍有 4430 位病人持續使用磷結合劑，451 位病人從未接受磷結合劑治療，1416 位病人要求停止或開始使用磷結合劑。

根據單變量分析(univariate analyses)結果，與未接受磷結合劑病人相比，接受磷結合劑治療病人的全死因死亡風險有 53% (95%CI 48%~58%)的降低，心血管死亡風險有 42% (95%CI 31%~51%)的降低。如果使用多變量模型分析(multivariate models)，則接受磷結合

formation)[48]。

^{cc} 慢性腎臟病會造成礦物質和骨頭代謝的異常。其中，骨頭代謝異常稱為腎性骨病變。腎性骨病變又可由骨頭的週轉率區分為高週轉性骨病變(high turnover bone disease)和低週轉性骨病變(lower turnover bone disease)。高週轉性骨病變嚴重時會造成骨髓腔纖維化即纖維性骨炎，低週轉性骨病變則包括無動力性骨病變(adynamic bone disease)和骨軟化症(osteomalacia)。由於腎性骨病變受諸多礦物質代謝異常因子所影響，故其表現依骨週轉率、骨礦化程度以及骨容積等三方面之高低組合後，在個別病人有不同表現[49]。

^{ff} 原文為“Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality.”

劑治療病人的全死因死亡以及心血管死亡風險分別有 29%與 22% 的降低。詳細數據請參考下表：

	全死因死亡率			心血管死亡率		
	病人數	危險比 (95%信賴區間)	P 值	病人數	危險比 (95%信賴區間)	P 值
單變量分析	6297	0.47(0.42~0.52)	<0.001	6297	0.58(0.49~0.69)	<0.001
多變量分析 1 (general and demographic characteristics)	5912	0.59(0.52~0.67)	<0.001	5181	0.75(0.61~0.91)	0.004
多變量分析 2 (多變量分析 1 + treatments)	5666	0.63(0.55~0.72)	<0.001	4885	0.76(0.62~0.93)	0.009
多變量分析 3 (多變量分析 1 + 多變量分析 2 + biochemical parameters)	5276	0.71(0.61~0.82)	<0.001	4531	0.78(0.62~0.97)	0.029

如果針對幾項磷結合劑(包括鈣鹽、sevelamer、lanthanum 以及這些藥品以不同方式組合之複方，排除其他磷結合劑)，在全死因死亡率此一指標的表現進行分析，經過幾項變數的校正後，作者瞭解到，無論這些藥品屬單方使用或複方使用，除了鋁鹽(aluminum salts)之外，其他所有的磷結合劑皆可以顯著降低病人的死亡率 27%~72%之間(危險比範圍 0.28~0.73)。

作者總結，藉由多變量分析，病人服用磷結合劑可以分別降低 29% 的全死因死亡率以及 22% 的心血管死亡率風險。這些數據經由傾向分數再次進行分析，仍獲得具統計顯著之結果。所有單方與複方磷結合劑，除了鋁鹽之外，皆顯示其增加病人存活時間的效益。

- (B) 比較 sevelamer 與鈣鹽磷結合劑在治療血液透析病人的死亡率、住院率以及發病率：DCOR 試驗數據的二次分析(secondary analysis) 結果⁸⁸[45]

St. Peter 等人 2008 年在 American Journal of Kidney Disease 期刊上發表的研究，主要目的是連結 DCOR 試驗的病人資料與聯邦醫療保險和醫療輔助服務中心(Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS)的資料，並再次分析死亡率、住院率等相關指標。本研究由 sevelamer 廠商支持完成。

DCOR 試驗是一項多中心、隨機分派、公開標籤、平行分組的試驗。

⁸⁸ 原文為“A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: A secondary analysis of the dialysis clinical outcomes revisited (DCOR) randomized trial using claims data.”

主要納入年齡 18 歲以上、接受血液透析 3 個月以上，而且獲得醫療保險補助的病人。病人進入試驗後被隨機分派至 sevelamer 組或鈣鹽磷結合劑組(碳酸鈣或醋酸鈣)。如果病人退回受試同意書、改為進行腹膜透析、接受移植、失去聯繫(lost to follow-up)，或者因為藥物副作用醫師將其退出試驗時，則該名病人將終止試驗。療效指標包括死亡率、發病率、住院率等。

DCOR 試驗所蒐集的病人數據主要源自於透析中心的病人資料庫(case report form database)，而本研究的病人資料大部分來自聯邦醫療保險和醫療輔助服務中心的末期腎臟病資料庫(CMS ESRD database)，少部分病人的基礎資料則取自透析中心的病人資料庫。所有的療效指標分析是以治療意向族群(intent-to-treat)為範圍進行。

2101 位病人數據之分析結果經過 10 項基礎值(baseline characteristics)校正後顯示，除了鈣鹽磷結合劑組病人有較高的動脈粥樣硬化心臟病外，各組病人的基礎值大致相近。結果如下：

- 兩組病人在全死因死亡率(17.7 vs. 17.4 死亡/100 病人年；P=0.8(未經變數校正)；P=0.9(經過變數校正))以及心血管死亡率(9.0 vs. 8.2 死亡/100 病人年；P=0.3(未經變數校正)；P=0.4(經過變數校正))的表現上沒有顯著差異。
- 病人第一次住院(first hospitalization)或特別原因多次住院(cause-specific multiple hospitalizations)的比例，兩組表現沒有顯著差異。病人因為各種原因多次住院的比例(1.7 vs. 1.9 次住院/病人年；P=0.03(未經變數校正)；P=0.02(經過變數校正))以及住院天數(12.3 天 vs. 13.9 天/病人年；P=0.05(未經變數校正)；P=0.03(經過變數校正))，sevelamer 組病人比例(或天數)較低。
- 病人首次發病或多次發病的比例，兩組表現沒有顯著差異。

作者總結，本研究發現 sevelamer 與鈣鹽磷結合劑在全死因死亡率(主要療效指標)、特別原因死亡率、發病率、第一次住院率、特別原因多次住院率(次要療效指標)等指標，表現沒有顯著差異。但是，在各種原因多次住院的比例以及住院天數等指標，sevelamer 表現略佳。

(3) 文獻搜尋結果總結

總結被納入分析的 3 篇系統性文獻回顧以及 2 篇隨機分派試驗結果，我們瞭

解到：

多項研究結果方向一致的指標：

- 與使用鈣鹽磷結合劑病人相比，使用 sevelamer 或 lanthanum 的病人，較不易出現高血鈣的情況。
- 將 sevelamer 組與鈣鹽磷結合劑組相比，病人住院比例表現相近。

多項研究結果方向不一致的指標：(sevelamer 與鈣鹽磷結合劑相比)

- 血清磷濃度
- 副甲狀腺素濃度
- 血管(或瓣膜)鈣化改善情況
- 全死因死亡率

(五)建議者提供之資料

針對本中心由健保署轉送之建議者送審資料內容，廠商在第 13 頁中述及「Renagel 已被 K/DOQI guidelines 建議為腎衰竭患者的第一線用藥…」，經查證，K/DOQI 指引(2003 年版)第 S13 頁，針對慢性腎病患者使用磷結合劑的建議，依照病人的疾病分期，可以分為對第 3~4 期病人的建議，以及對第 5 期病人的建議。其中，廠商所引用者為針對第 5 期病人的建議，建議內容為「含鈣磷結合劑以及其他不含鈣、不含鋁、不含鎂之磷結合劑(例如 sevelamer HCL)，都可以有效降低病人之血清磷濃度(證據等級:根據實證資料)，而且，這兩大類磷結合劑的其中任何一類應該都可以做為第一線治療用藥(證據等級: 專家意見)」^{hh}。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

根據本案申請藥品之適應症內容，並綜合考量治療指引、樞紐試驗、針對直接比較試驗之文獻搜尋結果、國內健保已給付藥品等因素，查驗中心建議可以鈣鹽磷結合劑(醋酸鈣)作為療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

^{hh} 原文為“5.3 Both calcium-based phosphate binders and other noncalcium-, nonaluminum-, and nonmagnesium-containing phosphate-binding agents (such as sevelamer HCL) are effective in lowering serum phosphorus levels (EVIDENCE) and either may be used as the primary therapy. (OPINION)”[2]

(1). 加拿大 CADTH

在 CADTH 網頁，並未搜尋到相關醫療科技評估報告(Common Drug Review)，僅尋到一份系統性文獻回顧(2006 年)以及一篇醫療科技諮詢服務報告(HTIS, 2009 年)。

2006 年報告之結論：

與鈣鹽磷結合劑相比，並沒有實證資料顯示服用 sevelamer 的病人可以降低其全死因死亡率、心血管死亡率、住院率、出現骨病變(bone disease)的頻率，或者改善生活品質。基於可以獲得的實證資料，與鈣鹽磷結合劑治療相比，給予接受透析之末期腎臟疾病患者 sevelamer 治療，病人有相近至微量增高的血清磷濃度、相近的鈣磷乘積、稍低的血清鈣濃度表現。

基於可以獲得的實證資料，與接受 sevelamer 治療的病人相比，接受鈣鹽磷結合劑治療的病人發生嚴重副作用的風險並未顯著較低(-13%，95%CI -2~29)。亦無實證資料得以支持給予末期腎臟疾病患者常規使用 sevelamer。

加拿大許多省份給付 sevelamer 用於出現礦物質代謝異常之末期腎臟疾病患者，這些通常都是合併高磷血症與高鈣血症的病人。然而，並沒有實證資料支持這樣的政策可以降低病人的發病率或死亡率，其相對應的成本效益結果也仍未知。由於鈣鹽磷結合劑降低血清磷濃度的程度與 sevelamer 相同，因此，針對這群病人給予 sevelamer 將不會比較符合成本效益。

2009 年 HTIS 報告之結論：

根據已經發表的研究結果，sevelamer 與鈣鹽磷結合劑在治療透析病人的高磷血症時療效相近，雖然病人有血清磷濃度微量升高的情況，但是，沒有血清鈣濃度升高的情況。系統性文獻回顧與隨機分派試驗結果則顯示，雖然 sevelamer 可能可以使得病人血管鈣化的進展變慢，但是，對於全死因死亡率或心血管死亡率的效益尚未獲得臨床證實。各項試驗分析主動脈鈣化的結果方向並不一致。從被納入分析的隨機分派試驗得知，sevelamer 較為明顯的效益為降低血脂的能力(特別是降低總膽固醇與低密度脂蛋白的能力)，以及降低病人尿酸的能力。相反地，有兩項試驗也提出他們對於 sevelamer 可能使得病人的代謝性酸中毒情況惡化表達關切，因為這可能影響到透析病人的預後以及骨骼代謝(bone metabolism)。

(2). 澳洲 PBAC

在 PBAC 網頁共搜尋到三份報告，即澳洲廠商第一次申請 sevelamer 給付之評估報告，以及後續兩次廠商申覆之評估報告。

首次申請之時，廠商提出的主要實證資料為一份於當時尚未發表的隨機分派試驗結果，即 DCOR 試驗。DCOR 試驗為一項多中心、隨機分派、公開標籤、平行分組的臨床試驗。經過評估 PBAC 委員會基於臨床試驗結果並未得到 sevelamer 與鈣鹽磷結合劑在全死因死亡率表現上具統計顯著的差異結果，而且也沒有得到病人血清磷濃度與鈣磷乘積表現在兩組之間差異的結果，所以，委員會認為送審資料的成本效益分析是不合宜的。故而，雖然委員會瞭解到慢性成年腎病患者需要鈣鹽磷結合劑之外的其他治療藥品以控制其高磷血症，仍決議拒絕收載。

首次申覆之時，廠商提出 DCOR 試驗新的數據結果，以及一項新的試驗(RIND 試驗)結果。委員會評估時，DCOR 試驗結果仍未發表，RIND 試驗結果已經發表。RIND 試驗為一隨機分派、公開標籤、平行分組，收納 114 位新開始接受透析的成年病人的試驗。DCOR 試驗以死亡率做為主要療效指標，而 RIND 試驗的主要療效指標為試驗第 18 個月冠狀動脈鈣化評分。針對 DCOR 試驗與 RIND 試驗在死亡率此一指標的評估結果，委員會對其效度(validity)提出質疑。RIND 試驗中，死亡率是事先定義的次要療效指標，但是，兩組受試者中途退出試驗的比例(drop-out rates)不同。冠狀動脈鈣化的試驗結果源自於受試者資料缺失(missing data)明顯的數據，也沒有其他已經發表的實證資料支持，試驗中觀察到服用 sevelamer 使得受試者血管鈣化情況轉變的假設，並將之轉化為心血管方面的效益。委員會認為受試者鈣化減少是否為一適當的替代性指標去預測受試者的死亡率，以及病人因服用 sevelamer 而獲得死亡率方面的效益。基於可以獲得的資料，委員會總結認為，雖然降低鈣化導致死亡率降低有其生物合理性，但是，申覆資料仍未提供充足的證據支持此項宣稱。而且，死亡率下降也有可能是因為 sevelamer 降低血脂導致。亦即療效部分降低死亡率程度的不確定性，使得經濟模型分析也產生不確定性，因此，委員會再次拒絕收載 sevelamer。

廠商再次申覆之時，廠商更新 RIND 試驗結果，其他試驗結果沒有更新。另外，廠商也針對於與血管鈣化和死亡率相關的前瞻性觀察試驗進行系統性文獻回顧。更新的 RIND 試驗結果顯示，死亡率(次要療效指標)達統計顯著結果($P=0.02$)，但是，由於樣本數少、受試

者資料缺失(missing data)、死亡率非主要療效指標等問題，使得試驗結果仍存在不確定性。前瞻性觀察試驗的系統性文獻回顧結果顯示，血管鈣化為病人死亡的風險因子之一。針對前次會議認為使用替代性指標去預測受試者的死亡率存在不確定性的問題，委員會瞭解到並未有隨機分派試驗前瞻性的確認血管鈣化與慢性腎病病人死亡率的關係，因此，接受冠狀動脈鈣化可能是死亡率一項合理的替代性指標。另一方面，委員會也注意到再次申覆資料中，廠商進一步降低給付價格，這也幫助解決前次會議成本效益不確定性的問題。最終，基於(與碳酸鈣相比)可以接受的成本效益比值以及臨床的高需求，PBAC 委員會同意收載 sevelamer。

給付條件內容：

治療在接受透析之慢性腎病成年患者的高磷血症，病人之血磷濃度無法以其他藥品控制：

- 血清磷濃度大於 1.6mmol/L，或
- 血清鈣磷乘積大於 4.0mmol²/L²。

(3). 英國 NICE

查無相關醫療科技評估報告可供參考。

3. 相對療效與安全性（人體健康）：

(1). 根據美國食品藥物管理局之仿單內容，有以下三項公開標籤、活性對照試驗結果可以參考：

■ 活性對照、交叉設計、針對血液透析病人的試驗(試驗 301)

表一、血清磷濃度之平均值(mg/dL)

	Sevelamer (N=81)	醋酸鈣 (N=83)
基礎值(沖洗期末之結果)	8.4	8.0
試驗終點	6.4	5.9
改變量(95%信賴區間)	-2.0 (-2.5, -1.5); p<0.0001	-2.1 (-2.6, -1.7); p<0.0001

由上表得知兩組受試者表現相近。兩組降低血清磷濃度的中位數皆約為 2mg/dL，約有 50% 的受試者降低血清磷濃度在 1~3mg/dL 之間。接受醋酸鈣治療期間，22% 的受試者至少出現一次血清鈣大於等於 11.0mg/dL 的情形，而接受 sevelamer 治療期間，則僅有 5% 受試者出現這種情形(p<0.05)。亦即，接受 sevelamer 治療出現高血鈣的風

險較接受醋酸鈣治療時為低。

Sevelamer 組受試者的總膽固醇與低密度脂蛋白平均值皆顯著降低(分別下降 24%與 15%)，而醋酸鈣組受試者這兩項血脂值皆無變化。兩組受試者的三酸甘油脂、高密度脂蛋白、白蛋白值亦無變化。

■ 活性對照、平行設計、針對血液透析病人的試驗(試驗 901)

本試驗為一包含 192 位受試者的延伸性試驗，目的為觀察試驗藥物的長期安全性表現。主要受試者來自於先前其他試驗(試驗 202、203、301 或 302)受試者，試驗追蹤最長至 44 週。

在試驗終點，sevelamer 組有 61%受試者完成試驗，醋酸鈣組有 73%受試者完成試驗。結果顯示兩組受試者的血清磷濃度(平均值)都顯著降低。試驗結果請參見下表。

表二、血清磷濃度之平均值(mg/dL)及鈣磷乘積

	Sevelamer (N=94)	醋酸鈣 (N=98)
血清磷濃度		
基礎值	7.5	7.3
試驗終點與基礎值之改變量	-2.1	-1.8
鈣磷乘積		
基礎值	70.5	68.4
試驗終點與基礎值之改變量	-19.4	-14.2

■ 活性對照、平行設計、針對腹膜透析病人的試驗(試驗 304)

本試驗為一為期 12 週、多國多中心、公開標籤、隨機分派、平行分組的第 3 期臨床試驗，共納入 143 位患有慢性腎病與接受腹膜透析的病人，以 2:1 的比例隨機分派至 sevelamer 組或醋酸鈣組。試驗目的為比較 sevelamer 與醋酸鈣在治療腹膜透析病人的療效和安全性差異。主要療效指標為比較兩組受試者血清磷濃度表現，以及觀察 sevelamer 的藥物安全性與病人耐受度情況。次要療效指標則包括比較兩組受試者的鈣磷乘積值、血脂數據(包括總膽固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、非高密度脂蛋白等)。

143 位受試者(包含 93 位男性與 50 位女性)平均年齡為 54.4 歲(範圍 19~91 歲)，90%的受試者為白人，亞裔族群佔 5%。所有受試者進入試驗時皆已服用磷結合劑。兩組受試者基礎資料與同時服用的其他藥品相近。

有 104 位受試者完成全部試驗，未完成試驗的原因為副作用(30 位)、無服藥配合度(1 位)、退回受試同意書(1 位)、其他原因(7 位)。

主要療效指標是以實際治療分析法(per protocol analysis)進行，試驗結果如下表。若以全分析集分析法(full analysis set)進行，結果亦相近。

表二、血清磷濃度(mg/dL)、鈣磷乘積與血脂結果

	Sevelamer (N=97)	醋酸鈣 (N=46)
血清磷濃度		
基礎值	7.48	7.29
試驗第 12 週	5.86	5.48
試驗第 12 週與基礎值之改變量	-1.61 (p<0.001)	-1.81 (p<0.001)
鈣磷乘積		
兩組受試者試驗第 12 週鈣磷乘積值與基礎值相比，分別有統計顯著之降低(p<0.001)。但是，兩組之間的比較，在試驗各個試驗點皆未有具統計顯著之差異出現。		
血脂		
基於全分析集(full analysis set)的分析結果，sevelamer 組受試者試驗第 12 週之總膽固醇、低密度脂蛋白與非高密度脂蛋白數值與其基礎值相比，皆有具統計顯著之降低(p<0.001)，但是，醋酸鈣組受試者則無此一結果。兩組受試者之間差異的比較達統計顯著差異(p<0.001)。在三酸甘油酯部分，兩組受試者試驗第 12 週的結果與基礎值相比，皆有具統計顯著增加的情況。		

總結來說，sevelamer 治療 12 週降低受試者血清磷濃度的療效，不劣於醋酸鈣治療。根據本試驗與其他試驗結果，對於接受血液透析或腹膜透析病人，sevelamer 降低血清磷濃度的程度相近。

在藥物安全性部分，受試者接受 sevelamer 治療的平均時間為 10.3 週，接受醋酸鈣治療的時間為 9.4 週(p=0.236)。兩組受試者的服藥配合度相近(91.3% vs. 88.5%)。治療後出現的不良事件發生率(treatment-emergent adverse events, TEAEs)兩組相近，sevelamer 組有 75 位(77.3%)受試者、醋酸鈣組有 33 位(71.7%)受試者出現 TEAEs。兩組發生頻率最高之 TEAEs 皆為胃腸道副作用，且 sevelamer 組的發生人數顯著較醋酸鈣組為多(p=0.003)。

(2) 電子資料庫文獻搜尋結果

依照事前設定之 PICOS 條件，在 The Cochrane Library、EMBASE 等電子資料庫進行文獻搜尋，共有 3 篇系統性文獻回故文獻以及 2 篇臨床試驗文獻被納入分析。總結這 5 篇文獻，我們瞭解到：

多項研究結果方向一致的指標：

- 與使用鈣鹽磷結合劑病人相比，使用 sevelamer 或 lanthanum 的病人，較不易出現高血鈣的情況。
- 將 sevelamer 組與鈣鹽磷結合劑組相比，病人住院比例表現相近。

多項研究結果方向不一致的指標：(sevelamer 與鈣鹽磷結合劑相比)

- 血清磷濃度
- 副甲狀腺素濃度
- 血管(或瓣膜)鈣化改善情況

4. 醫療倫理

文獻搜尋過程中，並未觀察到國內外文獻與醫學倫理相關之報導。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2014 年 6 月 10 日止，查無醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2006 年 3 月、2006 年 11 月、2007 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2014 年 6 月 10 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果：1 篇成本效益分析文獻。
建議者提供之資料	摘要一篇國外費用分析文獻並分析 2002 年度健保資料庫。

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. CADTH/pCODR (加拿大)

於 CADTH 網頁尋獲一份為 2006 年 11 月公告之報告，主題為「針對 sevelamer 治療末期腎臟疾病的系統性文獻回顧與經濟評估」[12]，經濟部份摘要如下：

經濟評估利用一個馬可夫模型(Markov model)，基礎方案分析模擬一群(cohort)加拿大的洗腎病人，以省健康管理者的觀點，比較病人使用 sevelamer 或碳酸鈣之終身成本效益。另外，考量模型可能具有不確定性，因此經濟評估模型納入四

種不同的評估策略：(1)模型之療效參數納入 DCOR 試驗之存活分析結果、(2)以最小成本分析法進行評估、(3) 模型之療效參數係由病人存活數據外推、(4)年齡不到 65 歲與年齡高於 65 歲之病人，個別進行外推以納入模型。

4 種評估方式結果分別為：(1)sevelamer 相較於含鈣結合劑，每增加一個品質校正生活年(QALY)需多花費 157,500 加幣；(2)最小成本分析結果為，使用 sevelamer 相較於使用含鈣結合劑，將多花費 17,000 加幣；(3)與(4)結果為 sevelamer 相較於含鈣結合劑，每增加一個 QALY 需多花費 127,000 加幣到 278,000 加幣。

次族群分析結果，若病人年紀大於 65 歲，每增加一個 QALY 需多花費 105,000 加幣。雖然若限制 sevelamer 給付於年齡大於 65 歲之病人，將有助於 sevelamer 的成本效益，然而這樣的次族群經濟評估結果仍具不確定性。機率敏感度分析結果呈現，不論選擇何種經濟評估方式，成本效益分析結果皆具有不確定性。並且，因 sevelamer 用於目標病人族群(同時罹患高磷血症與高鈣血症)，尚無療效數據，以致無法評估 sevelamer 用於目標族群的成效。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 先後發布的三則公開摘要文件[17-19]，先於 2006 年 3 月、2006 年 11 月建議不收載 sevelamer，其後於 2007 年 7 月公布的評估報告，廠商依據 RIND 試驗最新的數據，重新進行經濟評估分析，終獲得 PBAC 建議納入給付。經濟評估部分摘要如下：

經濟評估報告納入 RIND 試驗最新的劑量數據、調降後的 sevelamer 價格、以及更新之住院與處理消化不良的費用。此版本的基礎方案分析，不論模型納入 DCOR 試驗中 65 歲以上的病人族群，或是 RIND 試驗病人族群，結果皆為每增加一個生命年可能需多花費 45,000 澳幣至 75,000 澳幣。

預估使用人數部分，PBAC 認為於納入給付後第四年，sevelamer 每年使用人數不到 10,000 人，每年藥物費用約 3-6 億澳幣。

最後，PBAC 認為相較於碳酸鈣，sevelamer 具可以接受的成本效益，並且考量臨床上之需求，因此 PBAC 委員會同意收載 sevelamer。

3. NICE (英國)

查無相關醫療科技評估報告。

4. 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	透析病人
Intervention	sevelamer
Comparator	鈣性磷結合劑(calcium-based phosphate binders)
Outcome	ICER
Study design	Cost-effective analysis, Cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 6 月 3 日，以（sevelamer、dialysis、cost）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，最終尋獲與本案相關的經濟評估文獻 1 篇，內容摘要如下：

Taylor 等人於 2008 年發表的研究[54]，採取英國國家衛生體系立場，比較 sevelamer 與含鈣結合劑用於高磷血症病人的成本效益。

Taylor 等人的研究使用馬可夫模型，以預估於慢性腎臟疾病病人開始接受血液透析不久後，使用 sevelamer 或是含鈣結合劑治療高磷血症的療效與成本，並將已發表文獻中的死亡率與住院率納入模型，基礎案例分析時限為五年。

研究結果呈現，在 5 年模擬期間，若病人使用 sevelamer，折現後的成本費用為 24,216 英鎊，若病人使用碳酸鈣，折現後的成本費用為 17,695 英鎊；病人使用 sevelamer 可累積 2.70 個品質校正生活年數(QALY)，使用碳酸鈣可累積 2.46 個 QALY。相較於碳酸鈣，若病人使用 sevelamer，每增加一個 QALY 需多花費 15,508 英鎊；sevelamer 與醋酸鈣相比較，成本效益分析結果亦相似。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者(廠商)摘要一篇發表於 2000 年的國外文獻，文中分析病人以 sevelamer 治療或非 sevelamer 治療的住院率，以及追蹤期中每人每月(per-member per-month)的醫療支出；廠商進行分析民國 91 年度全民健保的住院明細檔，且以前述文獻之住院率降低數據，假設若病人使用 sevelamer 可以降低同樣的住院率，繼而計算出可減少相關醫療費用。惟此估算方法並非一完整的成本效果評估研究。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據健保署統計資料顯示，台灣自 2006 年起透析發生率為每百萬人口即有 372.2 位病人，至 2012 年上升到 445.3 人/百萬人口，若以 2006 年人口進行年齡標準化，則 2012 年年齡標準化後透析發生率為 381.86 人/百萬人口；盛行率方面 2006 年為 2137.7 人/百萬人口，至 2012 年成長為 2833.5 人/百萬人口[55]。另外，於 2013 年底因定期透析領有重大傷病卡的有效領證數為 73,867 張[56]。

根據衛生福利部資料，2008-2012 年血液透析病人數為由 50,832 人增加到 60,125 人，平均年齡約為 61 歲至 63 歲；腹膜透析病人數由為 5,862 人增加到 6,481 人，平均年齡約為 52 歲至 53 歲[57]。

2008 年-2012 年血液透析與腹膜透析病人總數、平均年齡

年度	血液透析病人總數	平均年齡	腹膜透析病人總數	平均年齡
2008	50,832	61.59	5,247	52.08
2009	53,441	62.09	5,720	52.71
2010	55,825	62.56	6,110	52.85
2011	57,615	62.89	6,384	53.19
2012	60,125	63.17	6,481	53.49

資料來源:102 年全民健康保險總額支付制度協商參考指標要覽

依據健保署公布資料，2010 年醫院門診透析案件數為 45.1 萬件，醫療點數為 211.2 億點，持續成長至 2013 年醫院門診透析案件數為 48.9 萬件，醫療點數為 221.9 億點；2010 年基層門診透析案件數為 29.2 萬件，醫療點數為 141.5 億點，持續成長至 2013 年醫院門診透析案件數為 35.0 萬件，醫療點數為 165.2 億點 [56]。

2010 年-2013 年醫院或基層門診透析件數、醫療點數

年度	醫院門診透析			基層門診透析		
	件數(萬)	成長率	醫療點數 (億)	件數(萬)	成長率	醫療點數 (億)
2010	45.1	4.10%	211.2	29.2	7.90%	141.5
2011	46.7	3.52%	216.3	31.0	6.45%	150.1
2012	47.6	1.90%	217.8	33.1	6.57%	157.8
2013	48.9	2.82%	221.9	35.0	5.70%	165.2

資料來源：103 年 3 月份全民健康保險業務執行報告

(二)核價參考品之建議

建議者循突破創新新藥申請收載sevelamer，若經審議認定sevelamer屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定sevelamer尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，考量sevelamer與醋酸鈣曾執行過直接比較的臨床試驗，因此建議可作為核價參考品。

(三)財務影響

在藥費財務影響方面，建議者評估若 sevelamer 納入健保給付，每年使用人數約 3,000-4,000 人，每年藥費約 2.9 億元~3.2 億元，財務衝擊約 2.75 億元~2.98 億元，查驗中心分別將年度藥費與衝擊的估算方式整理如下：

1. 廠商主要依據健保署公布因罹患慢性腎衰竭(尿毒症)必須定期透析之重大傷病卡領證人數，廠商評估未來五年的透析病患人數約 70,000 人-80,000 人。
2. 接著，引用台灣已發表文獻數據，假設高磷血症病人約占洗腎病人的 23%，高鈣血症約占 22%，另外考慮服藥配合度約 90%，預估可能使用 sevelamer 的病人將低於全部透析病患的 5%，每年約有 3,000-4,000 人。
3. 最後，預估未來五年的年度藥費約 2.9 億元-3.2 億元之間，由於 sevelamer 可能取代現有治療藥物醋酸鈣，每年對於健保藥費衝擊可能縮小至 2.75 億元~2.98 億元。
4. 另外，廠商參考外國文獻，假設使用 sevelamer 相較於使用醋酸鈣可以減少病人住院率，藉此推估若病人使用 sevelamer，可以減少住院醫療成本與間接醫療成本，間接醫療成本包含每日薪資與看護費用，每年可以省下 8,100 萬元-8,800 萬元。

查驗中心就廠商提供之預算衝擊，提出以下意見：

1. 由於廠商建議之健保給付範圍等同於衛生福利部所核可之適應症，查驗中心注意到若依據廠商建議給付條件，本品將給付於所有發生高磷血症的透析病人，經諮詢臨床專家，腎臟專科醫師表示洗腎病人發生高磷血症的比例很高，大部分的病人都需要使用降血磷藥物(如碳酸鈣、醋酸鈣)；而廠商評估只有血鈣與血磷同時偏高的病人數，則可能低估了使用人數。
2. 然而，即使 sevelamer 健保給付限用於同時罹患高鈣血症與高磷血症者，廠商所估算的使用人數仍具不確定性，因查驗中心注意到廠商所引用文獻，研究結果為高磷血症病人約占洗腎病人的 23%，而高鈣血症者約占洗腎病人的 22%，但文獻並未分析同時罹患高鈣血症與高磷血症的病人比例，而廠商將兩項比例參數相乘(22% x 23%)，以求得病人血鈣、血磷同時過高的比例，此估算方式缺乏穩健的實證支持。
3. 另外，考慮現行健保規定血液透析須採定額支付，並且包含「技術費、檢驗費、藥劑費、一般材料費、特殊材料費、特殊藥劑費用(含 EPO)及腎性貧血之輸血費」在內，若本品給付於血液透析病人，本品藥費可能包含於血液透析支付點數當中，將不會增加健保藥費支出；另一方面，現行健保未規定腹膜透析採定額支付，若腹膜透析病人使用特殊材料與特殊藥劑費用可以予以加算，因此若本品給付於腹膜透析病人，將增加健保藥費支出。查驗中心評估若 sevelamer 給付於血液透析病人，每年使用病人數可能介於 60,000-70,000 人，年度藥費約 47 億元-57 億元，因可能包含於血液透析支付點數當中，將不會增加健保藥費支出；另外若 sevelamer 給付於腹膜透析病人，每年使用病人數約約有 6,000-9,000 人，健保藥費支出每年將增加 5.2 億元-6.5 億元。
4. 最後，查驗中心認為廠商預估可節省費用部分亦具不確定性，雖然廠商提供一篇文獻，用以支持若病人使用 sevelamer，將降低病人之住院率，繼而減少醫療費用與間接成本，然而，查驗中心查獲其他文獻[36、45]，研究結果顯示 sevelamer 組與鈣性磷結合劑組相比，兩組病人住院表現相近，因此查驗中心認為廠商主張節省醫療費用之理論基礎不夠穩健。

綜合而言，若依據廠商此次建議之給付條件，予以估算本品納入健保後的使用人數與財務影響，查驗中心評估本品納入健保後五年內，每年的年度藥費將介於 50-60 億元，因健保血液透析採定額支付，若血液透析病人使用本品，藥費可能包含於透析支付點數當中；而腹膜透析病人使用本品，若不考慮市場佔有率並假設腹膜透析病人皆使用本品，則健保藥費支出每年將增加 5.2 億元-6.5 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 查驗中心於澳洲 PBAC 網站查獲醫療科技評估報告，經濟評估結果為若病人使用本品，每增加一個生命年可能需多花費 45,000 澳幣至 75,000 澳幣。
3. 在核價參考品部分，建議者循突破創新新藥申請收載 sevelamer，若經審議認定 sevelamer 屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定 sevelamer 尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，考量 sevelamer 與醋酸鈣曾執行過直接比較的臨床試驗，因此建議可作為核價參考品。
4. 在財務影響方面，建議者預估若本品納入健保給付，每年藥費約 2.9 億元~3.2 億元，查驗中心認為廠商所評估的財務預估受給付條件影響甚鉅，若本品納入健保後給付條件等同適應症，則每年 7-8 萬名洗腎病人可能申請給付本品。

參考資料

1. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Journal of the International Society of Nephrology* 2009; 76: Supplement 113.
2. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Disease* 2003; 42(4): Supplement 3.
3. Hyperphosphateaemia in chronic kidney disease - Management of hyperphosphateaemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://publications.nice.org.uk/hyperphosphataemia-in-chronic-kidney-disease-cg157>. Published 2013. Accessed May 12th 2014.
4. 連澤仁、陳振文、楊五常. 尿毒症鈣磷平衡之治療新趨勢. 腎臟與透析. <http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0CDsQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.tsn.org.tw%2FtsnFile%2Fjournal%2Fcatalog%2F335%2F005-010.pdf&ei=VS1wU-3iEcP68QW9wIGQAg&usg=AFQjCNEjbryEb9XD0VrmiJIDUBUwB5DcAg&bvm=bv.66330100,d.dGc>. Published 2002. Accessed May 12th, 2014.
5. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. National Kidney Foundation. Accessed May 13th 2014.
6. 台灣腎臟醫學會. 慢性腎臟病防治手冊. 衛生福利部國民健康署. www.hpa.gov.tw/bhpnet/Portal/file/.../慢性腎臟病防治手冊&新版.pdf. Published 2000. Accessed May 15th, 2014.
7. ATC / DDD Index 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed, 2014.
8. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed, 2014.
9. 藥品許可證暨相關資料查詢作業 - 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(q4w34t45wt1djd45izhfqo55\)\)/HList.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(q4w34t45wt1djd45izhfqo55))/HList.aspx). Accessed, 2014.
10. Common Drug Reveiw. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/en/products/cdr>. Accessed May 09th, 2014.
11. Sevelamer hydrochloride for the treatment of patients with chronic kidney

- disease: A review of the clinical effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. http://www.cadth.ca/media/pdf/L0120_Sevelamer_for_Chronic_Kidney_Sisease_final.pdf. Published 2009. Accessed May 13th, 2014.
12. Sevelamer in patients with end-stage renal disease: a systematic review and economic evaluation Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. http://www.cadth.ca/media/pdf/HTA_349_sevelamer_tr_e.pdf. Published 2006. Accessed May 13th, 2014.
 13. ECRI Institute. <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>. Accessed.
 14. EuroScan International Network. <http://euroscan.org.uk/>. Accessed May 20th, 2014.
 15. 葉力嘉. 醫檢學園 - ApoA. 新光吳火獅醫院病理檢驗科. <http://www.skh.org.tw/blood/453new.html>. Accessed May 21th, 2014.
 16. 孫玉珍. 血清骨質特異性鹼性磷酸酶(Bone Specific Alkaline Phosphate). 財團法人長庚紀念醫院林口醫學中心檢驗醫學科. https://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CDcQFjAB&url=https%3A%2F%2Fwww1.cgmh.org.tw%2Fintr%2Fintr%2Ffc3920%2FINFOR%2FL72-398.pdf&ei=PP97U_mBIoWfugTcr4HYBA&usg=AFQjCNH1mQdV3aRs0rh3FsL7dhEkpxslew. Published 2010. Accessed May 21th, 2014.
 17. Public Summary Document - Sevelamer Hydrochloride. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sevelamer-nov06>. Published 2006. Accessed May 15th, 2014.
 18. Public Summary Document - Sevelamer Hydrochloride tablet 800mg (Renagel). Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sevelamer-nov06>. Published 2006. Accessed May 09th, 2014.
 19. Public Summary Document - Sevelamer Hydrochloride tablet. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sevelamer-hydrochloride-july07>. Published 2007. Accessed May 09th, 2014.
 20. GEOFFREY A BLOCK, DAVID M SPIEGEL, JAMES EHRlich, RAVINDRA MEHTA, JILL LINDBERGH, ALBERT DREISBACH and PAOLO RAGGI. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney International* 2005; 68: 1815-1824.
 21. Andrea Galassi, David M. Spiegel, Antonio Bellasi, Geoffrey A. Block and

- Paolo Raggi. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(11): 3215-3222.
22. G A Block, P Raggi, A Bellasi, L Kooienga and D M Spiegel. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney International* 2007; 71: 438-441.
 23. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J* 2013: [Epub ahead of print].
 24. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. *Circulation* 2014; 129(1): 77-86.
 25. CG157 Hyperphosphataemia in chronic kidney disease: NICE guideline. National Institute for Health and Care Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/CG157/NICEGuidance/pdf/English>. Published 2013. Accessed May 09th, 2014.
 26. SMC Advice - Sevelamer (Renagel). Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/423_07_sevelamer_Renagel_/sevelamer_Renagel. Published 2007. Accessed May 09th, 2014.
 27. Navaneethan Sankar D, Palmer Suetonia C, Vecchio M, Craig Jonathan C, Elder Grahame J, Strippoli Giovanni FM. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (2). DOI: 10.1002/14651858.CD006023.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006023.pub2/abstract>.
 28. Geary Denis F, Hodson Elisabeth M, Craig Jonathan C. Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (1). DOI: 10.1002/14651858.CD008327. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008327/abstract>.
 29. Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, et al. Sevelamer for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2006; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32006000175/fra>

[me.html](#).

30. Kulkarni S, Molony D. Sevelamer (SV) is more cost-effective than calcium-based phosphate binders in ESRD patients: A cost-effectiveness (CE) and sensitivity analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2013; 61(4): A56.
31. Plagemann T, Prenzler A, Mittendorf T. Considerations about the effectiveness and cost effectiveness of therapies in the treatment of hyperphosphataemia. *Health Economics Review* 2011; 1(1): 1-9.
32. Brunner-Ziegler S, Froschl B, Hiebinger C, Zsifkovits J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2011; 58(4): 315-319.
33. Zhang Q, Li M, Lu Y, et al. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron - Clinical Practice* 2010; 115(4): c259-c267.
34. Rivas R, Idrovo J, Zapata L. Cost-effectiveness of sevelamer in the treatment of hyperphosphatemia associated with chronic kidney disease in Argentina. *Value in Health* 2010; 13(3): A210.
35. Rivas R, Idrovo J, Zapata L. Cost-effectiveness of sevelamer in the treatment of hyperphosphatemia associated with chronic kidney disease in Brazil. *Value in Health* 2010; 13(3): A210.
36. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GFM. Benefits and Harms of Phosphate Binders in CKD: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases* 2009; 54(4): 619-637.
37. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn DC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24(10): 3168-3174.
38. Johnson DW. Sevelamer versus calcium-based phosphate binders in chronic kidney disease: What should we conclude from the evidence to date. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24(10): 2970-2972.
39. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22(10): 2856-2866.
40. Nadin C. Sevelamer as a phosphate binder in adult hemodialysis patients: An evidence-based review of its therapeutic value. *Core Evidence* 2005; 1(1): 43-63.
41. Manns B, Stevens L, Miskulin D, Owen Jr WF, Winkelmayr WC, Tonelli M. A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential

- economic impact in Canada and the United States. *Kidney International* 2004; 66(3): 1239-1247.
42. Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, Rezabek MS, Balwit JM. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Advances in Renal Replacement Therapy* 2003; 10(2): 133-145.
 43. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney International* 2013; 84(5): 998-1008.
 44. Fan S, Ross C, Mitra S, et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24(12): 3794-3799.
 45. St. Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders on Mortality, Hospitalization, and Morbidity in Hemodialysis: A Secondary Analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) Randomized Trial Using Claims Data. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; 51(3): 445-454.
 46. Katopodis KP, Andrikos EK, Gouva CD, et al. Sevelamer hydrochloride versus aluminum hydroxide: Effect on serum phosphorus and lipids in CAPD patients. *Peritoneal Dialysis International* 2006; 26(3): 320-327.
 47. 實證臨床指引平台 - 名詞解釋. 國家衛生研究院. <http://ebpg.nhri.org.tw/Module/Content.aspx?catalog=94>. Published 2006. Accessed May 27th, 2014.
 48. 林興中醫師. 骨質疏鬆症之成因. *台灣醫界* 1995; 38: 34-38.
 49. 陳彥旭醫師、林志慶醫師、楊五常醫師. 腎性骨病變. *腎臟與透析* 2008; 20(3): 181-185.
 50. European public assessment report for Renagel. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000254/human_med_001025.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2005. Accessed May 12th 2014.
 51. European public assessment report for Renagel. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000254/human_med_001025.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2007. Accessed May 12th, 2014.
 52. Renagel labeling. U.S. Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-179_Renagel.cf m. Published 2000. Accessed May 12th 2014.

53. Renagel labeling. U.S. Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. Published 2011. Accessed May 12th 2014.
54. Taylor MJ, Elgazzar HA, Chaplin S, Goldsmith D, Molony DA. An economic evaluation of sevelamer in patients new to dialysis. *Current medical research and opinion* 2008; 24(2): 601-608.
55. 衛生福利部中央健康保險署 台灣透析相關數據(含每百萬人透析發生率、年齡標準化每百萬人透析發生率、盛行率與新發個案前一年有糖尿病史比例) <http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/HealthTopic/Topic.aspx?id=200712250019> Accessed 06-10, 2014.
56. 衛生福利部中央健康保險署 103 年 3 月份全民健康保險業務執行報告
57. 衛生福利部中央健康保險署 102 年全民健康保險總額支付制度協商參考指標要覽

附錄

附錄一 Renagel (sevelamer hydrochloride) 樞紐試驗[50-53]

在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“renagel”後，共獲得兩份審查報告，分別是2005年10月公布的報告[50]，renagel於2000年1月獲得歐盟國家的上市許可，適應症內容為“Renagel for the control of hyperphosphatemia in adult patients on haemodialysis, within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium supplements, 1, 25-dihydroxy Vitamin D₃ or one of its analogues to control the development of renal bone disease.”，核准的用法用量為，根據臨床需要和病人血清磷酸數值，起始劑量為每日每餐口服2~4錠，劑量調整與維持劑量則視欲達到的血清磷酸數值而定，劑量範圍可在每天1~10錠之間。另外一份於2007年6月公布的報告[51]，則核准廠商申請擴增適應症至“Renagel for the control of hyperphosphatemia in adult patients receiving peritoneal dialysis.”

美國食品藥物管理局(US FDA)於2000年7月核准Renagel上市，核准的適應症內容為“Renagel is a phosphate binder indicated for the control of serum phosphorus in patients with chronic kidney disease on dialysis.”，核准的用法用量與歐洲藥品管理局所核准者略有不同，即起始劑量根據病人血清磷酸數值，可以每日每餐給予1~2錠800毫克Renagel或2~4錠400毫克Renagel，劑量調整與維持劑量則視欲達到的血清磷酸數值而定(5.5mg/dL或以下)，可以在兩週內以每餐增加(或減少)1錠的速度進行，最大平均每日劑量為13克^a[52, 53]。

由於歐洲藥品管理局與美國食品藥物管理局所審查的樞紐試驗略有不同，而我國食品藥物管理署所核准之Renagel適應症與用法用量與美國核准者相同，故而此處以美國食品藥物管理局仿單中所呈現之臨床試驗內容為主要摘要對象^b。惟美國食品藥物管理局仿單臨床試驗內容過於簡要，不足之處，將參考歐洲藥品管理局之審查報告。

廠商共提出六項臨床試驗結果用以顯示sevelamer降低接受透析之慢性腎病患者的血清磷濃度。這六項試驗為一項雙盲安慰劑對照試驗(為期兩週，sevelamer組24位受試者)、兩項公開標籤無對照試驗(為期八週，220位受試者)、三項公開標籤活性對照試驗(為期8~52週，sevelamer組256位受試者)。仿單中僅呈現三項公開標籤活性對照試驗結果。其中，一項試驗為交叉設計(crossover study)，包含前後兩段為期8週的試驗期，比較sevelamer與活性對照藥品(active-control)治

^a 此處內容出自美國食品藥物管理局公告之Renagel仿單。相關數字係仿單依據第三期臨床試驗結果。

^b 在美國食品藥物管理局網頁查無Renagel(sevelamer hydrochloride)審查報告臨床審查部分資料(medical report)。

療血液透析病人的療效；另一項試驗則為平行設計(parallel study)，為期 52 週比較 sevelamer 與活性對照藥品治療血液透析病人的療效；第三項試驗為平行設計，為期 12 週比較 sevelamer 與活性對照藥品治療腹膜透析病人的療效。

1. 活性對照、交叉設計、針對血液透析病人的試驗(試驗 301)

本試驗為一公開標籤、隨機分派、交叉設計的研究，主要觀察 sevelamer 與醋酸鈣在治療接受血液透析病人高磷血症的表現。試驗開始前，受試者先接受為期兩週的沖洗期(washout period)讓體內殘存的藥物排出體外。進入試驗後，受試者一天接受三次試驗藥物共八週，之後，有一為期兩週的磷結合劑沖洗期。接著，兩組受試者互換試驗藥物再接受八週的試驗。在試驗期間各有三個時間點受試者可以調整藥物劑量^c。試驗結果如下表：

表一、血清磷濃度之平均值(mg/dL)

	Sevelamer (N=81)	醋酸鈣 (N=83)
基礎值(沖洗期末之結果)	8.4	8.0
試驗終點	6.4	5.9
改變量(95%信賴區間)	-2.0 (-2.5, -1.5); p<0.0001	-2.1 (-2.6, -1.7); p<0.0001

由試驗結果得知兩組受試者表現相近。兩組降低血清磷濃度的中位數皆約為 2mg/dL，約有 50%的受試者降低血清磷濃度在 1~3mg/dL 之間。Sevelamer 組受試者在試驗結束時的平均每日藥物劑量為 4.9 克(範圍 0.0~12.6 克)，醋酸鈣組則為 5.0 克(範圍 0.0~17.8 克)。在接受醋酸鈣治療期間，22%的受試者至少出現一次血清鈣大於等於 11.0mg/dL 的情形，而接受 sevelamer 治療期間，則僅有 5%受試者出現這種情形(p<0.05)。亦即，接受 sevelamer 治療出現高血鈣的風險較接受醋酸鈣治療時為低。

Sevelamer 組受試者的總膽固醇與低密度脂蛋白平均值皆顯著降低(分別下降 24%與 15%)，而醋酸鈣組受試者這兩項血脂值皆無變化。兩組受試者的三酸甘油脂、高密度脂蛋白、白蛋白值亦無變化。

2. 活性對照、平行設計、針對血液透析病人的試驗(試驗 901)

本試驗為一包含 192 位受試者的延伸性試驗，目的為觀察試驗藥物的長期安全性表現。主要受試者來自於先前其他試驗(試驗 202、203、301 或 302^d)受試者，試驗追蹤最長至 44 週。在試驗開始前，受試者接受為期兩週的沖洗期，之後，被隨機分派至 sevelamer 或醋酸鈣組。試驗結果如下表：

^c 進行試驗藥物劑量調整時，sevelamer 可以調高至每次多服用一錠(或膠囊)，醋酸鈣劑量則視高磷血症嚴重程度而定。

^d 試驗 202、203 為第二期臨床試驗，試驗 301、302 為第三期臨床試驗。

表二、血清磷濃度之平均值(mg/dL)及鈣磷乘積^e

	Sevelamer (N=94)	醋酸鈣 (N=98)
血清磷濃度		
基礎值	7.5	7.3
試驗終點與基礎值之改變量	-2.1	-1.8
鈣磷乘積		
基礎值	70.5	68.4
試驗終點與基礎值之改變量	-19.4	-14.2

在試驗終點，sevelamer 組有 61% 受試者完成試驗，醋酸鈣組有 73% 受試者完成試驗。結果顯示兩組受試者的血清磷濃度(平均值)都顯著降低^f，試驗期間所有受試者血清磷濃度平均值與基礎值的變化情形請參閱仿單。Sevelamer 組受試者在試驗結束時的平均每日藥物劑量為 6.5 克(範圍 0.8~13 克)。

3. 活性對照、平行設計、針對腹膜透析病人的試驗(試驗 304)

本試驗為一為期 12 週、多國多中心^g、公開標籤、隨機分派、平行分組的第 3 期臨床試驗，共納入 143 位患有慢性腎病與接受腹膜透析的病人^h，以 2:1 的比例隨機分派至 sevelamer 組或醋酸鈣組。試驗目的為比較 sevelamer 與醋酸鈣在治療腹膜透析病人的療效和安全性差異。主要療效指標為比較兩組受試者血清磷濃度表現，以及觀察 sevelamer 的藥物安全性與病人耐受度情況。次要療效指標則包括比較兩組受試者的鈣磷乘積值、血脂數據(包括總膽固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、非高密度脂蛋白ⁱ等)。

143 位受試者(包含 93 位男性與 50 位女性)平均年齡為 54.4 歲(範圍 19~91 歲)，90% 的受試者為白人，亞裔族群佔 5%。在進入試驗時，10% 受試者有吸菸、22% 有糖尿病、84% 有高血壓。所有受試者進入試驗時皆已服用磷結合劑。兩組受試者基礎資料與同時服用的其他藥品相近。

有 104 位受試者完成全部試驗，未完成試驗的原因為副作用(30 位)、無服藥遵醫囑性(1 位)、退回受試同意書(1 位)、其他原因(7 位)。

主要療效指標是以實際治療分析法(per protocol analysis)進行，試驗結果如下表。若以全分析集分析法(full analysis set)進行，結果亦相近。

^c 美國食品藥物管理局仿單中，針對此項試驗結果並未表列相關統計值以供參考。

^f 試驗結果是以最終觀察值來取代缺失值之 LOCF(last-observation-carried-forward)單一數值差補法(simple imputation method)進行。

^g 本試驗在歐洲 17 個試驗中心進行。

^h 本試驗主要納入罹患慢性腎病與接受腹膜透析至少八週以上之病人，且其血清磷濃度需大於 5.50mg/dL(1.77mmol/L)。

ⁱ 非高密度脂蛋白(non-HDL cholesterol)即指總膽固醇數值減去高密度脂蛋白數值所得到的結果。

表二、血清磷濃度(mg/dL)、鈣磷乘積與血脂結果

	Sevelamer (N=97)	醋酸鈣 (N=46)
血清磷濃度		
基礎值	7.48	7.29
試驗第 12 週	5.86	5.48
試驗第 12 週與基礎值之改變量	-1.61 (p<0.001)	-1.81 (p<0.001)
鈣磷乘積		
兩組受試者試驗第 12 週鈣磷乘積值與基礎值相比，分別有統計顯著之降低(p<0.001)。但是，兩組之間的比較，在試驗各個試驗點皆未有具統計顯著之差異出現。		
血脂		
基於全分析集(full analysis set)的分析結果，sevelamer 組受試者試驗第 12 週之總膽固醇、低密度脂蛋白與非高密度脂蛋白數值與其基礎值相比，皆有具統計顯著之降低(p<0.001)，但是，醋酸鈣組受試者則無此一結果。兩組受試者之間差異的比較達統計顯著差異(p<0.001)。在三酸甘油酯部分，兩組受試者試驗第 12 週的結果與基礎值相比，皆有具統計顯著增加的情況。		

總結來說，sevelamer 治療 12 週降低受試者血清磷濃度的療效，不劣於醋酸鈣治療。根據本試驗與其他試驗結果，對於接受血液透析或腹膜透析病人，sevelamer 降低血清磷濃度的程度相近。Sevelamer 組受試者在試驗結束時的平均每日藥物劑量為 5.9 克(範圍 0.8~14.3 克)。

在藥物安全性部分，受試者接受 sevelamer 治療的平均時間為 10.3 週，接受醋酸鈣治療的時間為 9.4 週(p=0.236)。兩組受試者的服藥遵醫囑性相近(91.3% vs. 88.5%)。治療後出現的不良事件發生率(treatment-emergent adverse events, TEAEs)兩組相近，sevelamer 組有 75 位(77.3%)受試者、醋酸鈣組有 33 位(71.7%)受試者出現 TEAEs。兩組發生頻率最高之 TEAEs 皆為胃腸道副作用，且 sevelamer 組的發生人數顯著較醋酸鈣組為多(p=0.003)。相關數據如下表：

參數	總人數	Sevelamer 組 n(%)	醋酸鈣組 n(%)	p 值
受試者	143	97 (100)	46 (100)	
治療後出現的副作用	108	75 (77.3)	33 (71.7)	0.534
治療相關副作用	51	35 (36.1)	16 (34.8)	1.000
因副作用退出試驗	30	17 (18)	13 (28)	
嚴重副作用(SAE)	24	19 (19.6)	5 (10.9)	0.236
嚴重程度屬重度之副作用(severe Aes)	24	14 (14.4)	10 (21.7)	
死亡	2	1 (1.0)	1 (2.2)	

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
EMBASE 1950-2014	20140512	#1 'sevelamer hydrochloride'/exp OR 'sevelamer hydrochloride' AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim	38
		#2 'sevelamer hydrochloride'/exp OR 'sevelamer hydrochloride' AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim	119
		#3 'hyperphosphatemia'/exp OR hyperphosphatemia AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim	239
		#4 #2 AND #3	62
		#5 'adult'/exp OR adult AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim	197845
		#6 #4 AND #5	51
		#7 chronic AND ('kidney'/exp OR kidney) AND ('disease'/exp OR disease) AND on AND ('dialysis'/exp OR dialysis) AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim	732
		#8 #6 AND #7	9
Cochrane Library 1800-2014		'sevelamer'	160

附錄表二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2014	20140603	#1 sevelamer #2 aluminium hydroxide OR calcium carbonate OR calcium acetate #3 ESRD dialysis #4 cost effectiveness #5 #1 and #2 and #3 and #4	9
Cochrane Library 1800-2013	20140603	sevelamer (economic evaluation)	9
NHS Center for Reviews and Dissemination	20140603	sevelamer	0
Chinese Electronic Periodical Services AND Chinese Electronic Theses & Dissertations Service	20140603	sevelamer	6