



衛復守[®]錠劑 (Vafseo[®] Tablets)

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	Vafseo [®] Tablets	成分	vadadustat
建議者	台田藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	台田藥品股份有限公司		
含量規格劑型	每錠 150 mg 和每錠 300 mg；錠劑		
主管機關許可適應症	治療透析成人病人因慢性腎臟疾病導致之貧血。		
建議健保給付之適應症內容	治療透析成人病人因慢性腎臟疾病導致之貧血。		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有，同 4.1.1 紅血球生成素（簡稱 EPO）hu-erythropoietin（如 Eprex、Recormon）、darbepoetin alfa（如 Aranesp）、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta（如 Mircera solution for injection in pre-filled syringe）給付規定中，針對透析病人的條件。詳見附錄一。		
建議療程	成人的起始劑量為每日一次口服 300 毫克 vadadustat。之後可依據病人的情況調整劑量，但最大劑量為每日一次 600 毫克。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：對於本案建議給付之目標病人群，經考量 WHO ATC code、臨床治療指引、我國具許可證藥品與其適應症、健保給付規定後，本報告認為適合之參考品包含 darbepoetin alfa、erythropoietin 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - (一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 3 個符合本案 PICO 之隨機對照試驗 CI-0016 與 CI-0017（合稱 INNO₂VATE 試驗），以及一項於日本進行之第三期隨機對照試驗 MT-6548-J03。此外，本報告另搜尋獲得 2 項比較 vadadustat 與安慰劑



或 darbepoetin alfa 之系統性文獻回顧暨統合分析（混合透析與未透析之慢性腎臟病人），以及 1 項比較各項缺氧誘導因子脯胺酸羥化酶抑制劑（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI）、ESA 之網絡統合分析。

- (二) 兩項 INNOVATE 試驗設計相同，目的皆為探討 vadadustat 與 darbepoetin alfa 在治療需要透析之慢性腎臟病病人之貧血時之療效與安全性，而不同處為 CI-0016 試驗受試者納入條件為剛開始接受慢性透析且僅接受過少量紅血球生成刺激劑（erythropoiesis-stimulating agents, ESAs）（以下稱為新發 DD-CKD 試驗），而 CI-0017 納入已持續穩定透析且已長期接受 ESA 治療的病人（以下稱為盛行 DD-CKD 試驗）。兩項試驗共有 3,923 位受試者進入隨機分派（1,958 位受試者接受 vadadustat，1,965 位接受 darbepoetin alfa），分別為新發 DD-CKD 試驗 369 位，盛行 DD-CKD 試驗 3,554 位。主要安全性指標統計分析是結合兩項試驗數據，主要療效指標統計分析則分別進行；安全性與療效統計分析方式為不劣性分析^a。整體而言，兩個治療組別在兩個試驗的基期特徵具有良好的平衡，平均年齡 56 至 58 歲，約 60% 的男性，約六成至八成的白人，透析方式有 90% 使用 HD；新發 DD-CKD 試驗的平均透析時間近 2 個月，盛行 DD-CKD 試驗的平均透析時間約 4 年。主要結果如下表所示；主要安全性指標、關鍵次要安全性指標、主要療效指標皆達到試驗計畫書預先訂定之不劣性檢定。

	Vadadustat 組 (N=1,947)	Darbepoetin alfa 組 (N=1,955)
安全性指標		
主要指標：第一次發生 MACE*，人數 (%)	355 (18.2)	377 (19.3)
	HR：0.96，95% CI：0.83 至 1.11	
關鍵次要安全性指標		
第一次發生擴展 MACE†，人數 (%)	420 (21.6)	449 (23.0)
	HR：0.96，95% CI：0.84 至 1.10	
心血管死亡或非致命性 MI 或非致命性中風	HR：0.95，95% CI 為 0.80 至 1.14	
心血管死亡	HR：0.96，95% CI 為 0.77 至 1.20	
全因性死亡	HR：0.95，95% CI 為 0.81 至 1.12	
療效指標		
主要療效指標： 兩組「第 24 週至第 36 週與基期 Hb 濃度變化」的平均差異±標準誤 (g/dL) *	-0.31±0.11 95% CI：-0.53 至 -0.10	-0.17±0.03 95% CI：-0.23 至 -0.10

^a 安全性指標之不劣性邊界為 95% 信賴區間上限 1.25；療效指標「第 24 週至第 36 週 Hb 濃度變化的平均差異±標準誤」之不劣性邊界為 95% 信賴區間下限 -0.75 g/dL。

**關鍵次要療效指標：**

兩組「第 40 週至第 52 週與基期 Hb 濃度變化」的平均差異±標準誤 (g/dL)

-0.07±0.13
95% CI：-0.34 至 0.19

-0.18±0.04
95% CI：-0.25 至 -0.12

*MACE：事件包含全因性死亡、非致命性 MI 或非致命性中風，取先發生者。

†擴展 MACE：事件包含 MACE 事件、以及因 HF 住院或血栓栓塞事件，取先發生者。

縮寫：CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; HF, heart failure; HR, hazard ratio。

在其他療效指標方面，兩個試驗中，兩組在「第 24 週至 36 週」達到目標血紅素濃度的比例，與「第 40 週至 52 週」達到目標血紅素濃度比例則稍有差異，以 darbepoetin alfa 組略高，詳如內文表七。

在其他安全性方面，INNO₂VATE 試驗中常見的不良事件主要為高血壓、腹瀉。Vadadustat 組發生任何不良事件導致中斷治療之比例較對照組高。另一項合併 INNO₂VATE 試驗與 PRO₂TECT 試驗^b之安全性分析則顯示，治療期間發生之常見嚴重不良事件為感染或寄生蟲感染，但兩組發生比例相似。特別關注之不良事件中，兩組並無明顯差異（參見內文表九）。針對栓塞事件，兩組發生首次血栓栓塞事件（包含血管通路血栓、動脈血栓、深部靜脈血栓和肺栓塞）的比例在 vadadustat 組為 169 位（8.7%），在 darbepoetin alfa 組為 148 位（7.6%），HR 為 1.20，95% CI 為 0.96 至 1.49。

(三) 另一項在日本進行，同樣針對透析依賴之慢性腎臟病病人進行之隨機對照試驗納入 323 名受試者，162 人經隨機分派至 vadadustat 組，161 人至 darbepoetin alfa 組。此試驗旨在比較兩組間在第 20 週和第 24 週平均血紅素濃度是否具不劣性。試驗結果顯示，兩組受試者基期特徵大致相似，第 20 週和第 24 週的平均 Hb 濃度的差異為 -0.05 g/dL，95% CI 為 -0.26 至 0.17，下限在不劣性臨界值（-0.75 g/dL）之上；此外，兩組在第 52 週與基期相比的血清鐵蛋白、運鐵蛋白飽和度皆無統計上顯著差異。在安全性方面，兩組各項不良事件分析結果並無統計上顯著差異。

(四) 在系統性文獻回顧暨統合分析方面，3 項主要研究提供 vadadustat 與 darbepoetin alfa 或 ESA 比較結果摘錄如下：

納入透析病人與未透析病人試驗	納入 10 項隨機對照試驗之統合分析（Xiong et al. 2021）： - 達血紅素濃度反應：vadadustat 組與 darbepoetin alfa 組相比無統計上顯著差異（RR=0.96；95% CI：0.90 to 1.03；$p=0.29$），$I^2=68\%$，對證據的信心程度低。 - 血紅素濃度與基期變化：vadadustat 組的血紅素變化量統計上顯著少於 darbepoetin alfa 組（平均差異 -0.27；95% CI：-0.52 to -0.01；
----------------	---

^b 針對非透析依賴型慢性腎臟病病人進行的試驗，一樣由 2 個試驗組成，分別為新發和盛行病人。



	$p=0.04$)，$I^2=68\%$，對證據的信心程度中等。 - 高血鉀發生風險：vadadustat 組與 darbepoetin alfa 組相比無統計上顯著差異 (RR=0.84；95% CI：0.73 to 0.96；$p<0.001$；$I^2=0\%$)。 - 使用 ESA 救援治療發生比例：vadadustat 組與 darbepoetin alfa 組相比有傾向較低但無統計上顯著差異 (RR=0.75；95% CI：0.37 to 1.49；$p=0.41$；$I^2=94\%$)。 - 紅血球輸注發生比例：vadadustat 組與 darbepoetin alfa 組相比，略為傾向較高但無統計上顯著差異 (RR=1.11；95% CI：0.77 to 1.60；$p=0.56$；$I^2=0\%$)。
只納入需要透析病人試驗	- 納入 3 項試驗之統合分析結果顯示 (Huang et al. 2023)： ■ 與 darbepoetin alfa 相比，血紅素與基期的差異在 vadadustat 組統計上顯著較少 (平均差異 -0.19；95% CI：-0.21 to -0.17；$p<0.00001$)。 ■ 與 darbepoetin alfa 相比，血紅素濃度達到目標範圍的比例在 vadadustat 組統計上顯著較少 (平均差異 0.9；95% CI：0.86 to 0.94；$p<0.00001$)。 - 一項網絡統合分析 (Chen et al. 2023) 比較 vadadustat 與 ESA，顯示 vadadustat 發生高血壓的風險統計上顯著較低 (RR=0.81；95% CI：0.69 to 0.96, $p = 0.01$)；vadadustat 達到 Hb 反應統計上顯著較低 (RR=0.88；95% CI：0.82 to 0.98, $p < 0.01$)。
縮寫：CI, confidence interval; RR: relative risk。	

整體而言，系統性文獻回顧結果顯示針對需要透析病人，vadadustat 相較於 darbepoetin alfa 達到血紅素目標範圍比例可能較低；若加入不需透析病人，則兩組未有統計上顯著差異。而與基期相比之血紅素變化量，無論是否加入不需透析病人，vadadustat 皆低於 darbepoetin alfa。以 vadadustat 與 ESA 整類藥品進行比較時，除在發生高血壓風險顯著較低外，在其餘安全性指標無統計上顯著差異；但達血紅素目標反應方面則明顯不及 ESA。然而，上述結果與合併 HIF-PHI 類藥品與 ESA 類比較結果並不一致 (整類比較時顯示沒有統計上顯著差異，Natale et al. 2022)，因此，vadadustat 與其他 ESA 相比之相對療效不劣性，可能具有不確定性。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：

至 113 年 2 月 2 日止，未於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 公開網頁尋獲相關評估報告。

六、財務衝擊：

(一). 建議者預估健保收載本品後，未來五年(113 年至 117 年)轉換使用人數在第一年約 140 人至第五年約 610 人。本品年度藥費在第一年約 490 萬元至第五年約



- 2,182 萬元；被取代品年度藥費在第一年約 565 萬元至第五年約 2,516 萬元；財務影響在第一年約節省 75 萬元至第五年約節省 334 萬元。
- (二). 本報告調整財務影響年度為 114 年至 118 年，並參考健保資料庫分析結果、查驗中心透析病人相關研究報告、專家意見及本土文獻，調降腹膜透析病人接受 ESA 比例(自 84.5%降至 80.6%)、本品每人年藥費(自 3.6 萬元增至 3.7 萬元)，並調降被取代品年藥費(自 4.2 萬元降至 2.7 萬元)。
- (三). 經本報告調整後，使用本品人數在第一年約 130 人至 590 人(僅腹膜透析病人)，本品藥費在第一年 489 萬元至第五年 2,168 萬元，被取代品藥費約為第一年減少 360 萬元至第五年減少 1,595 萬元，財務影響約第一年 129 萬元至第五年 574 萬元。
- (四). 本報告與建議者財務影響估算結果之差異，主要來自本報告調降被取代品藥費，使調整後財務影響較建議者估算為高。值得提醒的是，若血液透析定額給付不包含本品，則須加計血液透析病人使用本品之藥費，將可能大幅增加財務影響。
- (五). 本案經 114 年健保署藥品專家諮詢會議討論，建議納入健保給付，用於治療血液透析病人且不另外核價。由於血液透析採定額支付，且給付費用「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。」，預期健保收載本品後應不致有財務影響。



表一、本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	Vafseo Tablets	EPREX	Recormon	NESP	Mircera solution for injection in pre-filled syringe
主成分/含量	vadadustat/ 150 mg、 300 mg	epoetin alfa/ 2000 IU/mL、 4000 IU/mL、 10000 IU/mL、 40000 IU/mL	epoetin beta/ 2000・5000 IU/0.3 mL	darbepoetin alfa/ 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180 mcg/0.5 mL	methoxy polyethylene glycol-epoetin beta/ 30, 50, 75, 100, 120 mcg/0.3 mL
劑型/包裝	錠劑/ 1000 錠 blister sheet/ aluminum pouch 包裝	注射劑/ 注射 針筒，含針頭防 刺/護裝置	注射劑/ 0.3 mL 針筒裝	注射劑/ 0.5 mL 塑膠注射 針筒裝	注射劑/ 0.3 mL 注 射針筒
WHO/ATC 碼	B03XA08	B03XA01	B03XA01	B03XA02	B03XA03
主管機關 許可適應 症	治療透析 成人病人因慢性腎 臟疾病導致之貧血。	- 治療與慢性腎臟功能失調有關的貧血症狀或因此而需要輸血之患者。 - 治療與癌症化學治療有關的症狀性貧血。	- 治療慢性腎衰竭且伴隨症狀性貧血病人。 - 治療與癌症化學治療有關的症狀性貧血。 - 治療正在接受腫瘤治療之多發性骨髓瘤、低度非何杰金氏淋巴瘤或慢性淋巴性白血病成人患者的症狀性貧血。	- 治療與慢性腎臟功能失調有關的貧血症狀或因此而需要輸血的患者。 - 治療與癌症化學治療有關的症狀性貧血。	治療慢性腎病所引起的症狀性貧血。
健保給付 條件	擬訂中	4.1.1. 紅血球生成素（簡稱 EPO）hu-erythropoietin（如 Eprex、Recormon）、darbepoetin alfa（如 Aranesp）、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta（如 Mircera solution for injection in pre-filled syringe）			
健保給付 價	擬訂中	依規格量： 1000 IU：199	依規格量： 2000 IU：255	依含量*： 20 mcg：752	依含量*： 50 mcg：1700

		2000 IU：264 3000 IU：515 4000 IU：515 5000 IU：1300 6000 IU：1404 7000 IU：1474 8000 IU：1872 9000 IU：1895 10000 IU：2051 20000 IU：4125 40000 IU：7453	5000 IU：595	30 mcg：1109 40 mcg：1405 60 mcg：2718 120 mcg：4927 180 mcg：6920 *10 mcg 尚查無健保給付價。	75 mcg：2915 100 mcg：2834 *30 mcg 和 120 mcg 尚查無健保給付價。
仿單建議劑量與用法 （僅呈現與本案相關的透析成人病人資訊）	成人起始劑量為每日一次口服 300 mg vadadustat。之後可依據病人的情況調整劑量，但最大劑量為每日一次 600 mg。	- 血液透析之成年病人（靜脈注射）：調整期每次 50 IU/kg，每週給藥三次；持續期建議每週劑量為 75 至 300 IU/kg。 - 腹膜透析之成年病人（皮下注射）：調整期每次 50 IU/kg，每週給藥兩次；持續期的常用劑量為 25 至 50 IU/kg，每週二次等量注射。	血液透析病人可使用靜脈注射，非血液透析病人可使用皮下注射。 劑量調整可分為兩階段： 1. 調整劑量階段（最大劑量不應超過每週 720 IU/kg） - 皮下：初劑量每週 60 IU/kg，可以每四週為間隔，每週增加 60 IU/kg。每週劑量可分成每日投予。 - 靜脈：初劑量每週 120 IU/kg。劑量可在四週後增加到 80 IU/kg，每週給三次。若需進一步增加劑量，可以以月為間隔，增加幅度為每週 60 IU/kg。 2. 維持劑量階段：劑量先降為	靜脈注射或皮下注射每週一次，血液透析病人建議靜脈注射給予。 - 起始劑量：0.45 mcg/kg 每週一次，劑量調整方式詳見仿單。 - 維持劑量：應個人以維持血紅素值在 10 至 12 g/dL，劑量調整方式詳見仿單。對許多病人而言，維持劑量通常會低於起始劑量。	以靜脈或皮下注射給藥。血液透析的病人，建議採用靜脈途徑給藥。 - 起始劑量： 1. 未使用任何紅血球生成刺激劑的病人：每兩週一次注射 0.6 mcg/kg。一旦血紅素值維持在 10 至 12 g/dL，可改成每月施打一次，使用每兩週一次的兩倍劑量，然後再視需要調整。 2. 正在使用紅血球生成刺激劑的病人：可改成每兩週或每月施打一劑 Mircera。劑量應視原先紅血球生成刺激劑的每週總劑量而定。 - 劑量調整：可視須要增減 25% 左右的劑量，調

			先前使用量的一半。隨後，以一到二週為間隔，個別為病人調整劑量。在皮下注射時，可一次注射一週的劑量或將一週的劑量分成三或七次注射。		整方式詳見仿單。
療程	依病人病情評估決定。如果血紅素濃度未達到臨床意義的增加，則不應持續治療超過24週。	持續治療；一旦血紅素達到預期濃度，要以25 IU/kg/dose的速度降低劑量以避免血紅素超過預期範圍。此外，當血紅素濃度超過12 g/dL，應降低劑量。	持續治療；對慢性腎衰竭病患，其治療的目標在血紅素值達到10-12 g/dl，不可超出12 g/dl。如果血紅素在4週內升高至超過2 g/dl (1.3 mmol/l)的程度，則應考慮將劑量降低。本藥能隨時因需要而中斷治療。	持續治療並調整劑量；當反應無法給善且病人需重複紅血球輸血時，停止使用。	持續治療並調整劑量；如果治療反應未見改善，且病人須再度輸注紅血球，則應停用。
每療程花費	擬訂中	依據111年EPREX申報品項(10000, 4000, 2000 IU/mL)平均單價153元/1,000 IU，及健保給付規定每月使用劑量上限20,000 IU，計算每人年藥費約為3.7萬元。	依據111年Recormon申報品項(2000, 5000 IU/0.3 mL)平均單價123元/1,000 IU，及健保給付規定每月使用劑量上限20,000 IU，計算每人年藥費約為3.0萬元。	依據111年NESP申報品項(20, 40, 60 mcg/0.5 mL)平均單價34元/mcg，及健保給付規定每月使用劑量上限100 mcg，計算每人年藥費約為4.0萬元。	依據111年Mircera申報品項(50, 75, 100 mcg/0.3 mL)平均單價39元/mcg，及健保給付規定每月使用劑量上限100 mcg，計算每人年藥費約為4.7萬元。
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 113 年 2 月 2 日止，查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 2 月 2 日止，查無資料。
NICE (英國)	至民國 113 年 2 月 2 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。

【衛復守[®]錠劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 08 月 05 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引伸為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

腎性貧血是因腎功能損傷而引起的貧血，為慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD）常見的併發症之一。根據台灣腎臟醫學會出版之台灣慢性腎臟病臨床診療指引，其定義為 18 歲以上男性的血紅素(hemoglobin, Hb)濃度<13 g/dL，18 歲以上且非懷孕狀態女性的 Hb 濃度 <12 g/dL[1]。隨著 CKD 期別越高，貧血的嚴重程度有上升的趨勢，尤其是接受透析的病人；以我國 2020 年領有慢性透析重大傷病卡病人之 Hb 濃度分布為例，隨著 Hb 濃度增加，病人占比則遞減，血紅素在 11 g/dL 以上歷年皆小於 10%[2]。一般而言，透析病人至少有 90%最終會出現貧血[3]。

正常運作的腎臟在人體貧血或組織缺氧時，會誘導腎周細胞（pericyte）^c產生紅血球生成素（erythropoietin, EPO），刺激骨髓造血，進而增加輸送至各組織的氧氣；當腎臟因受損導致纖維化時，將無法製造足量的 EPO，導致紅血球生成較少，因此發生腎性貧血[1]。導致透析病人貧血的主要原因除了 EPO 生成減

^c 位於腎臟微血管和腎臟皮質小管的周圍，是一種纖維母細胞，會嵌入微血管的基底膜，與內皮細胞緊密結合。腎周細胞會分泌血管內皮生長因子，穩定微血管循環並調節腎臟血流。

少，亦包含功能性缺鐵^d、透析造成的血液流失、慢性發炎[4]，其他原因尚有葉酸或維生素 B12 缺乏、絕對性缺鐵^d、副甲狀腺機能亢進、遺傳性血紅素疾病，以及全身性感染等。貧血常見的症狀包含頭暈目眩、頭痛、注意力下降、容易疲倦、活動時容易心悸、呼吸急促和呼吸困難等。由於 CKD 病人的腎性貧血常合併缺鐵性貧血出現，因此在診斷有無貧血時，除檢測 Hb 濃度、各血球數指標、血清葉酸和維生素 B12 濃度外，血清鐵蛋白（serum ferritin, SF）、運鐵蛋白飽和度（transferrin saturation, TSAT）等項目也應納入評估[1]，且後續應定期監測。

用於治療腎性貧血的藥品包含靜脈注射（intravenous injection, IV）或皮下注射（subcutaneous injection, SC）的紅血球生成刺激劑（erythropoiesis-stimulating agents, ESAs）、口服或 IV 的鐵劑、口服的缺氧誘導因子脯胺酸羥化酶抑制劑（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI）^e，以及特定情況^f下可能需要輸血[1]。

當成年透析病人的 Hb 濃度介於 9 至 10 g/dL 時[4, 5]，即可考慮開始使用 ESA。起始 ESA 治療之前，應先檢查有無其他可矯正的貧血原因^g，並個人化評估 ESA 對病人的影響（例如高血壓、腦中風及癌症等風險）[1]。不論透析與否，CKD 病人均不應以 ESA 來維持 Hb 濃度在 13 g/dL 以上[1, 5]。血液透析（hemodialysis, HD）的病人，可透過 IV 或 SC 接受 ESA；腹膜透析（peritoneal dialysis, PD）的病人則建議以 SC 的途徑[1, 5]。接受 ESA 治療的病人可能對 ESA 反應不良，定義為「若注射依體重計算之 ESA 起始劑量一個月後，仍無法達到 Hb 濃度目標值或 Hb 濃度上升幅度未超過 2%」^h，最常見的原因為鐵質缺乏[1]。當出現 ESA 反應不良時，可繼續給予 ESA，但劑量不宜超過起始劑量或原本維持劑量的兩倍[5]。

當 CKD 病人的 SF ≤ 300 ng/mL 或 TSAT $\leq 30\%$ 時，可考慮使用鐵劑治療[5]，且治療目標以 SF 及 TSAT 分別不超過 800 ng/mL 及 40% 為原則。一般建議 HD 病人以 IV 補充鐵劑，而 PD 病人可口服或 IV 擇一使用。

HIF-PHI 為治療腎性貧血的新型藥品，可作為 ESA 的替代治療以維持 CKD 或透析病人的 Hb 濃度，或是用於 ESA 反應不良的病人。與起始 ESA 的原則相

^d 透析病人的缺鐵性貧血可分為絕對性缺鐵和功能性缺鐵。絕對性缺鐵表示鐵離子不足，可能原因為血液殘留於透析管路或儀器、抽血檢查流失、潛在胃腸道出血、飲食攝取不足或服用特定藥品導致吸收降低。功能性缺鐵表示鐵離子使用不及，常見於注射 EPO 時，儲存於體內的鐵離子釋放速度較慢，來不及被 EPO 利用，而導致的暫時性缺鐵。

^e 又稱為缺氧誘導因子穩定劑，hypoxia-inducible factor stabilizers（HIF stabilizers）。

^f CKD 病人的慢性貧血在特定情況下以輸血治療的好處可能大於風險，例如地中海型貧血、鐮刀型血球性貧血、骨髓造血功能衰竭或 ESA 治療無效等；在特定急性情況需迅速治療貧血時，可考慮接受紅血球輸血，例如急性出血、不穩定性冠狀動脈疾病、緊急手術或介入性治療等[5]。

^g 當病人有未穩定控制的絕對性缺鐵時，不應起始 ESA 治療。

^h 若注射的是長效型 erythropoiesis ESA 時，評估時間應延長為 2 個月[1]。

似，在起始 HIF-PHI 治療前，應同時矯正缺鐵性貧血ⁱ[1]。若病人患有心血管疾病、心衰竭病史、肺動脈高壓、多囊性腎病變和惡性腫瘤病史等，應審慎評估是否使用 HIF-PHI[1]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 vadadustat 屬於 HIF-PHI，為口服的新型抗貧血藥品[6]。缺氧誘導因子（hypoxia-inducible factor, HIF）是一種轉錄因子，在人體組織在缺氧時會被活化，進而刺激 EPO 的生合成；在非缺氧時 HIF 則會被缺氧誘導因子脯胺酸羧化酶（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase, HIF-PH）分解而失去功能。HIF-PHI 藉由抑制 HIF-PH 作用，阻止 HIF 被分解，進而促進內生性 EPO 產生、體內鐵的調動和 Hb 及紅血球的製造，以改善腎性貧血[6]。本案藥品的我國許可適應症為「治療透析成人病人因慢性腎臟疾病導致之貧血」，與建議者此次申請健保給付的適應症相同。建議者提出的給付條件，基本上比照現行給付規定「4.1.1. 紅血球生成素」章節中針對透析病人的內容，詳見附錄一。

本報告於世界衛生組織藥物統計方法整合中心網站 ATC/DDD Index 頁面查詢[7]，得知本案藥品 vadadustat 的 ATC 代碼為 B03XA08。同屬前五碼 B03XA 分類（other antianemic preparations，其它抗貧血藥）者尚有 7 種成分，其中 3 種（erythropoietin^j、darbepoetin alfa、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta）屬於 ESAs 類藥品，於我國皆有取得本案相關的適應症；另 3 種（peginesatide、roxadustat、daprodustat）^k目前皆未有我國許可適應症；luspatercept 雖有我國許可適應症^l，但與本案無直接相關。

另於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁[8]，以「貧血」作為適應症欄位之關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」進行查詢，查獲之成分除本案藥品及前述 3 種 ESAs 外，多為鐵劑、維他命 B 群、葉酸、前述三種成分的複方組合、免疫抑制劑（例如類固醇、ciclosporin）、多發性骨髓瘤藥品（例如 lenalidomide）和再生不良性貧血藥品（例如 romiplostim）等，與本案適應症不相關。

經查詢健保署公告之現行藥品給付規定[9]，得知健保已給付於腎性貧血的成分包含前述 3 種 ESAs：erythropoietin、darbepoetin alfa、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta。前述 3 種 ESAs 之給付範圍包含非透析病人和透析病人，其

ⁱ 至少維持 SF > 100 ng/mL 且 TSAT > 20%[1]。

^j 此處 erythropoietin 的化學名為重組人類紅血球生成素，英文名稱為 recombinant human erythropoietin，hu-erythropoietin 為其縮寫。成分可細分為 epoetin alpha 和 beta，epoetin beta 的分子量較大，唾液酸化聚醣殘基（sialylated glycan residues）較少，有較長的半衰期。

^k Roxadustat 和 daprodustat 與本案藥品同屬 HIF-PHI 類藥品。

^l 用於治療與 β 型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人。

中 erythropoietin 和 darbepoetin alfa 尚可用於癌症病人合併化療有關的貧血，而本次建議者申請給付的目標族群僅有透析成人病人。

綜合前述治療指引、ATC 代碼、我國許可適應症、健保給付規定以及諮詢臨床醫師的資訊，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品為 erythropoietin、darbepoetin alfa 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta。與本案藥品具有相近治療地位之藥品彙整於表三，各藥品的完整給付規定詳見附錄一。

表三、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(僅 擷取透析成人病人 相關適應症)	劑 型	單位含量	健保給付條件
B03XA08 vadadustat (本案藥品)	治療透析成人病人 因慢性腎臟疾病導 致之貧血。	錠 劑	150 mg/tab、300 mg/tab	建議收載中。
B03XA01 epoetin alfa	治療與慢性腎臟功 能失調有關的貧血 症狀或因此而需要 輸血之患者。	注 射 劑	濃度與規格量如下： • 2000 IU/mL: 0.5 mL • 4000 IU/mL: 0.5 mL • 10000 IU/mL: 0.3 mL、0.4 mL、0.5 mL、0.6 mL、0.7 mL、0.8 mL、0.9 mL、1 mL • 40000 IU/mL: 0.5 mL、1.0 mL	已收載，給付 條件詳見附錄 一。
B03XA01 epoetin beta	治療慢性腎衰竭且 伴隨症狀性貧血病 人。	注 射 劑	單支注射針筒為 0.3 mL，有 2000 和 5000 IU/0.3 mL 共 2 種濃度。	已收載，給付 條件詳見附錄 一。
B03XA02 darbepoetin alfa	治療與慢性腎臟功 能失調有關的貧血 症狀或因此而需要 輸血的患者。	注 射 劑	單支注射針筒為 0.5 mL，有 10、20、30、40、60、120、 180 mcg/0.5 mL 共 7 種濃 度，其中 10 mcg 尚無健保給 付。	已收載，給付 條件詳見附錄 一。
B03XA03 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	治療慢性腎病所引 起的症狀性貧血。	注 射 劑	單支注射針筒為 0.3 mL，有 30、50、75、100、120 mcg/0.3 mL 共 5 種濃度，其中 30 和 120 mcg 尚無健保給付。	已收載，給付 條件詳見附錄 一。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Embase/PubMed/Cochrane Library 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)	截至 2024 年 2 月 2 日為止，查無資料。
PBAC (澳洲)	截至 2024 年 2 月 2 日為止，查無資料。
NICE (英國)	截至 2024 年 2 月 2 日為止，查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：截至 2024 年 2 月 2 日為止，查無資料。
	Embase/PubMed/Cochrane Library 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 1 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2024 年 2 月 2 日為止，於 CADTH 之公開網頁[10]輸入關鍵字“vadadustat”，未查獲相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2024 年 2 月 2 日為止，於澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 網頁「Medicine Status Website」[11]輸入關鍵字“vadadustat”查詢藥品收載進程，未查獲相關評估報告。

(三) NICE (英國)

於 NICE 之公開網頁[12]輸入關鍵字“vadadustat”，於發展中 (in development) 頁面查獲一份正在進行的評估報告[13]，預計於 2024 年 11 月 20 日發表完整評估報告。

(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 2024 年 2 月 2 日為止，於 SMC 之公開網頁[14]輸入關鍵“vadadustat”，未查獲相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Embase/PubMed/Cochrane Library 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：有貧血的慢性腎臟病透析病人（dialysis-dependent chronic kidney disease, DD-CKD）。 排除條件：未透析的病人。
Intervention	vadadustat
Comparator	未設限，但以 erythropoiesis-stimulating agents 為主。
Outcome	相對療效、相對安全性與健康相關生活品質。
Study design	未設限，但以隨機分派對照試驗（randomized controlled trial, RCT）、系統性文獻回顧（systematic review, SR）、統合分析（meta-analysis, MA）為主。

依照上述之 PICOS，透過 Embase/PubMed/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2024 年 2 月 19 日止，以“chronic kidney disease”結合“vadadustat”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 2 月 19 日使用前述關鍵字及附錄二之檢索策略進行療效文獻搜索，於 Embase 查獲 169 筆資料，於 PubMed 查獲 52 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 59 筆資料。排除重複的 94 筆資料後，共得到 186 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 150 筆與 PICOS 不符的資料後，初步納入 36 筆資料。後續經全文閱讀後，排除 6 筆本案藥品單獨的第二期臨床試驗文獻（沒有比較組）、2 筆本案藥品用於日本透析病人的第三期單臂臨床試驗文獻，以及 2 筆納入早期（第一期或第二期）臨床試驗的 MA，本報告最終納入 14 篇 RCT 類文獻，以及 12 篇 SR 或 MA 類文獻。

在 14 篇 RCT 類文獻中，有 8 篇皆來自本案藥品的樞紐試驗

INNO₂VATE[15-22]，由 2 個試驗組成（美國臨床試驗登錄網站 ClinicalTrials.gov 編號：NCT02865850 和 NCT02892149），研究族群分別為新發和盛行的透析依賴型 CKD（dialysis dependent CKD, DD-CKD）病人；有 2 篇來自同一項日本 HD 病人的第三期試驗（ClinicalTrials.gov 編號：NCT03439137）[23, 24]；有 1 篇本案藥品使用方式為一週 3 次的臨床試驗^m[25]，以及 3 篇統整本案藥品用於 DD-CKD 及 NDD-CKD 病人安全性事件的文獻ⁿ[26-28]。來自 INNO₂VATE 試驗的 8 篇文獻分別為病人基期特徵結果[15]、完整結果[16]、不同結果指標和安全性事件[17-20]和 PD 次族群[21, 22]等，內容重點整理於後。由於使用方式為一週 3 次的臨床試驗與目前我國仿單用法不同，因此不另摘錄於後。

在 12 篇 SR 或 MA 類文獻中，有 2 篇是針對 vadadustat 的 SR 或 MA 類文獻[29, 30]，其餘 10 篇皆是 HIF-PHI 類藥品的 SR 或 MA 類文獻[31-40]；而 10 篇當中有 4 篇是 network meta-analysis (NMA) [37-40]。與本案目標族群（透析病人）相關的重點整理於後。

A. INNO₂VATE 試驗

(a) 試驗設計[15, 16]

INNO₂VATE 試驗由兩項開放式、不劣性、具有活性對照組的第三期 RCT，針對新發病人的 DD-CKD 試驗和針對盛行病人 DD-CKD 試驗組成；兩項試驗皆從 2016 年開始納入受試者，試驗贊助者為 Akebia Therapeutics 和 Otsuka Pharmaceutical。試驗目的為檢視比較 vadadustat 與 darbepoetin alfa 在治療透析病人時，兩者之間安全性與療效差異。兩個試驗受試者來自 18 個國家^o，兩個試驗篩選受試者的納入和排除條件詳列於表四。新發 DD-CKD 是指剛開始慢性透析且僅接受過少量 ESA 的 CKD 病人，盛行 DD-CKD 表示已持續透析並長期使用 ESA 的 CKD 病人。在篩選期後，符合條件的受試者會以 1:1 隨機分派至 vadadustat 組或 darbepoetin alfa 組，隨機分派的分層因子有 3 項，包含地理區域（美國 vs. 歐洲 vs. 其他區域）、美國紐約心臟協會心衰竭分類（New York Heart Association Heart Failure Class, NYHA HF Class；0/I vs. II/III）以及進入試驗時 Hb 濃度（新發 DD-CKD：<9.5 vs. ≥9.5 g/dL；盛行 DD-CKD：<10 vs. ≥10 g/dL）。隨

^m 此文獻未提供 ClinicalTrials.gov 編號，文獻出版類型為研討會摘要。研究族群為透析病人，治療組別有三，分別為 vadadustat 起始劑量為 600 mg 一週三次、vadadustat 起始劑量為 900 mg 一週三次，以及長效 ESA（methoxy polyethylene glycol-epoetin beta）。研究結果顯示，一週三次 vadadustat 對於 Hb 濃度的改善不劣於長效 ESA，兩種藥品在治療引起的不良事件和嚴重不良事件的發生比例相似。

ⁿ NDD 為非透析依賴型，英文全名為 non dialysis dependent。本案藥品用於 NDD-CKD 的試驗（PRO₂TECT）一樣由 2 個試驗組成，分別為新發和盛行病人。須留意本案藥品目前於我國之許可適應症僅用於 DD-CKD 病人。

^o 阿根廷、澳洲、巴西、保加利亞、加拿大、法國、德國、以色列、義大利、墨西哥、波蘭、葡萄牙、南韓、俄羅斯、塞爾維亞、英國、烏克蘭及美國，沒有我國病人參與。

後進入 4 個階段的觀察期，試驗流程和試驗指標詳見表四。

表四、INNO₂VATE 試驗簡介

納入條件 (需全部符合)	I. 年齡：18 歲以上。 II. 診斷為末期腎臟病且 i. 新發 DD-CKD 試驗：篩選前 16 週內開始慢性透析（血液透析或腹膜透析皆可）。 ii. 盛行 DD-CKD 試驗：篩選前至少已接受 12 週的慢性透析（血液透析或腹膜透析皆可）。 III. SF 濃度 ≥ 100 ng/mL，且 TSAT $\geq 20\%$。 IV. 葉酸及維他命 B12 的濃度：大於等於正常範圍下限。 V. Hb 濃度 i. 新發 DD-CKD 試驗：8 至 11 g/dL（試驗計畫書變更前為 <10 g/dL）。 ii. 盛行 DD-CKD 試驗：美國為 8 至 11 g/dL，其他國家為 9 至 12 g/dL。 VI. ESA 藥品史 i. 新發 DD-CKD 試驗：僅接受過少量 ESA*。 ii. 盛行 DD-CKD 試驗：已穩定使用 ESA，且至少有一次劑量是在篩選前 6 週或篩選期接受。 VII. 隨機分派前 8 週未接受紅血球輸注。
主要排除條件† (符合一項即排除)	I. 具有 CKD 以外的原因造成之貧血，或有活動性出血或近期有血液流失。 II. 疾病史：骨髓再生不良、骨髓纖維化、鐮刀型貧血、純紅血球再生不良、地中海貧血、溶血性貧血、篩選期或前兩年內有活動性惡性腫瘤或血液腫瘤、骨髓瘤、隨機分派前 12 週內發生 DVT 或 PE、血色素沉積症、器官或造血幹細胞或骨髓移植。 III. 特定肝臟酵素超過正常值上限的 2 倍。 IV. 具有未獲得控制的高血壓（SBP >190 mmHg 或 DBP >110 mmHg）。 V. 篩選期具有嚴重 HF（NYHA HF Class IV）。 VI. 近期發生心血管事件，例如篩選期或前 12 週發生 ACS、冠狀動脈手術、腦血管或周邊動脈疾病、瓣膜手術或因 HF 或中風住院。 VII. 先前曾參加本研究或其他 HIF-PHI（非 vadadustat）的研究。
研究藥品	- 介入組：口服 vadadustat，起始劑量為每日一次 300 mg，使用 4 週，隨後研究期間可調整為每日一次 150 mg、300 mg、450 mg 或 600 mg，以達目標 Hb 濃度（美國：10 至 11 g/dL；非美國：10 至 12 g/dL）。 - Darbepoetin alfa 組：皮下或靜脈注射 darbepoetin alfa；若先前曾用過，則起始劑量依照先前劑量；若未曾用過，則依照藥品仿單。隨後劑量會根據目標 Hb 濃度（與介入組相同）調整，依照計劃書事先訂定的方式。
研究設計及流程	I. 篩選期（screening）：為期 8 週 II. 1:1 隨機分派至 vadadustat 組或 darbepoetin alfa 組，試驗藥品會持續使用至

	長期治療期結束 III. 矯正或轉換期 (correction 或 conversion) ‡: 第 0 週至第 23 週 IV. 維持期 (maintenance): 第 24 週至第 52 週, 其中第 24 週至第 36 週為主要療效評估, 第 40 週至第 52 週為次要療效評估 V. 長期治療期: 第 53 週至治療結束 VI. 安全性追蹤: 治療結束後, 為期 4 週 試驗期間可以使用鐵劑維持 SF 濃度 ≥ 100 ng/mL 和 TSAT $\geq 20\%$, ESA 和紅血球輸注可作為救援治療。使用 ESA 作為救援治療時會短暫中斷研究藥品; 使用紅血球輸注則不會中斷研究藥品。
試驗指標 (僅列主要及關鍵次要)	【安全性指標】 • 主要: 第一次 MACE 發生時間 (time to first MACE, 事件包含全因性死亡、非致命性 MI 或非致命性中風)。 • 關鍵次要: 第一次擴展 MACE 發生時間 (包含 MACE、因 HF 或血栓栓塞事件住院§)、心血管死亡或非致命性 MI 或非致命性中風發生時間、心血管死亡發生時間、全因性死亡發生時間。 【療效指標】 • 主要: 「基期平均 Hb 濃度與『第 24 週至第 36 週平均 Hb 濃度』之變化量」, 的組內平均。 • 關鍵次要: ■ 「基期平均 Hb 濃度與『第 40 週至第 52 週平均 Hb 濃度』之變化量」, 的組內平均。 • 其他: ■ 第 24 週至第 36 週時 Hb 濃度達到目標區間之比例。 ■ 第 40 週至第 52 週時 Hb 濃度達到目標區間之比例。
統計分析	【安全性指標 (兩項試驗合併分析)】 • 主要: 只要用過一次劑量以上的研究藥品受試者皆會納入分析; 兩項試驗第一次發生 MACE 的事件會合併彙整, 95%信賴區間不劣性臨界值 (margin) 上限為 1.25; 以分層 Cox 迴歸模型¶分析。 • 次要: 以事先預定的 hierarchical testing¶分析。 【療效指標 (兩項試驗各自分析)】 • 主要: 兩組 Hb 濃度平均變化的 95%信賴區間下限不劣性臨界值為 -0.75 g/dL**; 以共變異數 (analysis of covariance, ANCOVA) 模型††分析, 缺失數據使用多重插補法。 • 關鍵次要: 以 ANCOVA 模型分析, 缺失數據使用多重插補法。

*在篩選期間或篩選期前 8 週, 用量不可達到以下條件: epoetin >7,700 U/dose (一週三次) 或 >23,000 U/週; darbepoetin alfa >100 mcg/週; methoxy polyethylene glycol-epoetin beta >100 mcg (兩週一次) 或 >200 mcg/月。

†此表格未逐項呈現, 詳細排除條件請參考 INNOVATE 試驗的研究設計[15]。

‡在新發 DD-CKD 病人的試驗稱為矯正或轉換期 (correction 或 conversion), 在盛行 DD-CKD 病人的試驗稱為

轉換期 (conversion)。

§ 血栓栓塞事件包含動脈血栓、深部靜脈血栓、肺栓塞和血管通路血栓，但排除 vascular access failure。MACE、因 HF 住院、血栓栓塞事件以及 vascular access failure 等事件皆由對治療分派不知情的獨立裁決委員會判定。

|| 以試驗 (新發 vs. 盛行) 作為分層因子；模型包含的共變項 (covariates) 為基期 Hb 濃度、地理區域 (美國 vs. 歐洲 vs. 其他區域)、NYHA HF Class (0/I vs. II/III)、性別、年齡 (>65 vs. ≤65)、種族 (白人 vs. 非白人)、是否具有心血管疾病、是否具有糖尿病。

¶ 當主要安全性指標不劣性檢定通過時，再依下列順序檢定：擴展 MACE、心血管死亡或非致命性 MI 或非致命性中風、心血管死亡、全因性死亡。各項指標檢定統計方法、分層因子、共變數皆與主要安全指標 MACE 相同；但「心血管死亡或非致命性 MI 或非致命性中風」統計方法是使用競爭事件 (competing risk) 存活分析 (死因與心血管事件無關、或不明死亡為競爭事件)，分層因子與共變數則與 MACE 統計分析相同。

** 若下限超過 0，則認為 vadadustat 組優於 darbepoetin alfa 組。

†† 主要療效分析模型包含的變項有：治療組別、基期 Hb 濃度、地理區域及 NYHA HF Class。

縮寫：CKD, chronic kidney disease; SF, serum ferritin; TSAT, transferrin saturation; Hb, hemoglobin concentration; DD, dialysis dependent; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HF, heart failure; NYHA, New York Heart Association; ACS, acute coronary syndrome (因不穩定心絞痛或心肌梗塞住院)；MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction。

(b) 試驗結果

兩項試驗共有 3,923 位受試者進入隨機分派 (1,958 位受試者接受 vadadustat，1,965 位接受 darbepoetin alfa)，分別為新發 DD-CKD 試驗 369 位，盛行 DD-CKD 試驗 3,554 位，追蹤時間中位數分別為 1.2 年 (四分位距 0.8 至 1.7) 和 1.7 年 (四分位距 1.2 至 2.2)。整體而言，兩個治療組別在兩個試驗的基期特徵具有良好的平衡，如表五所示，平均年齡 56 至 58 歲，約 60% 的男性，約六成至八成的白人，透析方式有 90% 使用 HD；新發 DD-CKD 試驗的平均透析時間近 2 個月，盛行 DD-CKD 試驗的平均透析時間約 4 年。以肉眼觀察數據，差異較明顯 (比例差超過 5%) 的基期特徵為新發 DD-CKD 試驗中患有糖尿病的受試者，vadadustat 組高於 darbepoetin alfa 組 (58.0% vs. 51.1%)，以及基期時使用注射鐵劑的比例，darbepoetin alfa 組高於 vadadustat 組 (58.5% vs. 50.8%)。

表五、新發 DD-CKD 試驗和盛行 DD-CKD 試驗的基期特徵 (僅部分) [15, 16]

基期特徵*	新發 DD-CKD 試驗		盛行 DD-CKD 試驗	
	Vadadustat 組	Darbepoetin alfa 組	Vadadustat 組	Darbepoetin alfa 組
人數	181	188	1,777	1,777
年齡	56.5±14.8	55.6±14.6	57.9±13.9	58.4±13.8
男性人數 (%)	107 (59.1)	113 (60.1)	990 (55.7)	1,004 (56.5)
人種或族裔，人數 (%)				
白人	129 (71.3)	143 (76.1)	1,135 (63.9)	1,096 (61.7)

基期特徵*	新發 DD-CKD 試驗		盛行 DD-CKD 試驗	
	Vadadustat 組	Darbepoetin alfa 組	Vadadustat 組	Darbepoetin alfa 組
黑人	38 (21.0)	35 (18.6)	432 (24.3)	444 (25.0)
亞洲人	12 (6.6)	8 (4.3)	76 (4.3)	99 (5.6)
美國印地安人	1 (0.6)	0	19 (1.1)	30 (1.7)
夏威夷原住民	0	0	13 (0.7)	6 (0.3)
其他種族	0	1 (0.5)	42 (2.4)	45 (2.5)
多種族	1 (0.6)	0	8 (0.5)	5 (0.3)
未回報	0	1 (0.5)	52 (2.9)	52 (2.9)
起始透析以來的時間 (年)†	0.14±0.09	0.15±0.28	4.00±4.02	3.94±4.01
透析方式，人數 (%) †‡				
In-center HD	158 (87.3)	169 (90.9)	1652 (93.0)	1633 (91.9)
PD	22 (12.2)	16 (8.6)	137 (7.7)	143 (8.0)
未知或併用	3 (1.7)	1 (0.5)	17 (1.0)	18 (1.0)
疾病史，人數 (%)				
糖尿病	105 (58.0)	96 (51.1)	971 (54.6)	998 (56.2)
心血管疾病	69 (38.1)	73 (38.8)	868 (48.8)	932 (52.4)
Hb 濃度 (g/dL)	9.4±1.1	9.2±1.1	10.6±0.9	10.2±0.8
基期時的鐵劑使用，人數 (%)				
未接受	52 (28.7)	56 (29.8)	660 (37.1)	721 (40.6)
僅使用口服	19 (10.5)	9 (4.8)	123 (6.9)	118 (6.6)
僅使用注射	92 (50.8)	110 (58.5)	911 (51.3)	853 (48.0)
合併使用	18 (9.9)	13 (6.9)	83 (4.7)	85 (4.8)
隨機分派前的 4 週至首次接受研究藥物期間曾接受輸血§，人數 (%)	6 (3.3)	9 (4.8)	31 (1.7)	29 (1.6)
*具有±的數據代表平均值±標準差。百分比數值可能由於四捨五入而造成總和不是 100%。 †計算時受試者群體為安全性分析群體（至少接受過一劑試驗藥品）。 ‡受試者可能不只被納入一種類別。 §輸血直到接受第一劑研究藥品。 縮寫：DD-CKD, dialysis-dependent chronic kidney disease; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; Hb, hemoglobin。				

I. 相對安全性[16]

安全性指標的分析^P共納入 vadadustat 組 1,947 位受試者，darbepoetin alfa 組

^P 安全性分析之受試者群體為至少接受過一劑治療者。

1,955 位。主要安全性指標(第一次發生 MACE)在 vadadustat 組有 355 位(18.2%)，darbepoetin alfa 組則有 377 位(19.3%)，風險比率(hazard ratio, HR)為 0.96，95%信賴區間(confidence interval, CI)為 0.83 至 1.11，未超過臨界值上限 1.25。組成 MACE 的各個事件發生人數及比例如表六所示。若兩項試驗分開分析，新發 DD-CKD 試驗中第一次發生 MACE 的 HR 為 0.97，95% CI 為 0.54 至 1.76；在盛行 DD-CKD 試驗中 HR 則為 0.96，95% CI 為 0.83 至 1.12，95% CI 較窄。

關鍵次要安全性指標方面，第一次發生擴展 MACE 在 vadadustat 組有 420 位(21.6%)，darbepoetin alfa 組則有 449 位(23.0%)，HR 為 0.96，95% CI 為 0.84 至 1.10。組成擴展 MACE 的各個事件發生人數及比例如表六所示。「心血管死亡或非致命性 MI 或非致命性中風」的 HR 為 0.95，95% CI 為 0.80 至 1.14；心血管死亡的 HR 為 0.96，95% CI 為 0.77 至 1.20；全因性死亡的 HR 為 0.95，95% CI 為 0.81 至 1.12。

事前訂定並作為探索性安全指標的第一次發生 MACE 次族群分析，在各次族群間的結果大致相同，所有指標在名義(nominal)統計上皆無統計上顯著差異；但低 Hb 濃度、地理區域為歐洲或其他、NYHA HF Class 為 II/III、人種為黑人或其他、不具有糖尿病者、沒有心血管病史者、腹膜透析以及基期 TSAT 小於中位數者，95% CI 的上限超過臨界值 1.25。

表六、INNOVATE 試驗的主要及關鍵次要安全性指標

	Vadadustat 組 (N=1,947)	Darbepoetin alfa 組 (N=1,955)
第一次發生 MACE, 人數(%)	355 (18.2)	377 (19.3)
	HR : 0.96, 95% CI : 0.83 至 1.11。	
全因性死亡	253 (13.0)	253 (12.9)
非致命性 MI	76 (3.9)	87 (4.5)
非致命性中風	26 (1.3)	37 (1.9)
第一次發生擴展 MACE, 人數(%)	420 (21.6)	449 (23.0)
	HR : 0.96, 95% CI : 0.84 至 1.10。	
全因性死亡	226 (11.6)	232 (11.9)
非致命性 MI	71 (3.6)	79 (4.0)
非致命性中風	24 (1.2)	33 (1.7)
因 HF 住院	76 (3.9)	79 (4.0)
血栓栓塞事件	23 (1.2)	26 (1.4)
縮寫：MACE, major adverse cardiovascular event; MI, myocardial infarction; HF, heart failure。		

II. 相對療效[16]

Vadadustat 和 darbepoetin alfa 在兩項試驗的主要療效指標皆有達到不劣性，

下限未超過不劣性臨界值 -0.75 g/dL，關鍵次要療效指標亦同，詳細數據整理如表七。

表七、INNO₂VATE 試驗的主要及關鍵次要療效指標

	新發 DD-CKD 試驗		盛行 DD-CKD 試驗	
	VADA 組 (N=181)	DARB 組 (N=188)	VADA 組 (N=1,777)	DARB 組 (N=1,777)
基期至「第 24 週至第 36 週」平均 Hb 濃度的最小平方平均變化±標準誤 (g/dL)	1.26±0.11	1.58±0.11	0.19±0.03	0.36±0.03
主要療效指標： 兩組「第 24 週至第 36 週與基期 Hb 濃度變化」的平均差異±標準誤 (g/dL) *	-0.31±0.11 95% CI：-0.53 至 -0.10		-0.17±0.03 95% CI：-0.23 至 -0.10	
基期至「第 40 週至第 52 週」平均 Hb 濃度的最小平方平均變化±標準誤 (g/dL)	1.42±0.13	1.50±0.14	0.23±0.04	0.41±0.03
關鍵次要療效指標： 兩組「第 40 週至第 52 週與基期 Hb 濃度變化」的平均差異±標準誤 (g/dL)	-0.07±0.13 95% CI：-0.34 至 0.19		-0.18±0.04 95% CI：-0.25 至 -0.12	
其他療效指標				
「第 24 週至第 36 週」達到目標 Hb 濃度†的比例 (%)	43.6%	56.9%	49.2%	53.2%
「第 40 週至第 52 週」達到目標 Hb 濃度†的比例 (%)	39.8%	41.0%	44.3%	50.9%
「第 24 週至第 36 週」接受過輸血的比例 (%)	1.3%	1.8%	2.0%	1.3%
「第 40 週至第 52 週」接受過輸血的比例 (%)	2.4%	0.7%	2.0%	1.9%
「第 0 週至第 23 週」接受 ESA 救援治療的比例 (%)	20.4%	16.0%	27.6%	30.2%
「第 24 週至第 36 週」接受 ESA 救援治療的比例 (%)	14.7%	11.2%	17.2%	18.7%
「第 40 週至第 52 週」接受 ESA 救援治療的比例 (%)	15.2%	9.3%	20.9%	17.5%
*不劣性下限為-0.75 g/dL。 †目標 Hb 濃度在美國為 10 至 11 g/dL，在非美國為 10 至 12 g/dL。 縮寫：VADA, vadadustat; DARB, darbepoetin alfa; Hb, hemoglobin。				

III. 不良事件[16]

在新發 DD-CKD 試驗中，vadadustat 組有 83.8% 的受試者至少發生過一次不良事件，darbepoetin alfa 組則有 85.5%；嚴重不良事件⁹在兩組的比例分別為 49.7% 和 56.5%。在盛行 DD-CKD 試驗中，vadadustat 組有 88.3% 的受試者至少發生過一次不良事件，darbepoetin alfa 組則有 89.3%；嚴重不良事件在兩組的比例分別為 55.0% 和 58.3%。詳細的不良事件相關數據，如表八所示。

表八、INNO₂VATE 試驗的不良事件

組別及人數* (%)	新發 DD-CKD 試驗		盛行 DD-CKD 試驗	
	Vadadustat 組 (N=179)	Darbepoetin alfa 組 (N=186)	Vadadustat 組 (N=1768)	Darbepoetin alfa 組 (N=1769)
任何導致死亡的不良事件	15 (8.4)	20 (10.8)	276 (15.6)	290 (16.4)
任何導致死亡的嚴重不良事件	15 (8.4)	18 (9.7)	266 (15.0)	276 (15.6)
任何不良事件	150 (83.8)	159 (85.5)	1562 (88.3)	1580 (89.3)
任何與藥品相關的不良事件	7 (3.9)	5 (2.7)	169 (9.6)	68 (3.8)
任何嚴重不良事件	89 (49.7)	105 (56.5)	973 (55.0)	1032 (58.3)
任何與藥品相關的嚴重不良事件	1 (0.6)	4 (2.2)	29 (1.6)	27 (1.5)
任何導致治療中斷的不良事件	5 (2.8)	2 (1.1)	91 (5.1)	20 (1.1)
任何與藥品相關而導致治療中斷的不良事件	2 (1.1)	0	42 (2.4)	5 (0.3)
常見†的不良事件				
高血壓	29 (16.2)	24 (12.9)	187 (10.6)	244 (13.8)
腹瀉	18 (10.1)	18 (9.7)	230 (13.0)	178 (10.1)
肺炎	13 (7.3)	15 (8.1)	195 (11.0)	172 (9.7)
高血鉀	8 (4.5)	10 (5.4)	160 (9.0)	191 (10.8)
體液滯留	13 (7.3)	6 (3.2)	156 (8.8)	173 (9.8)
跌倒	11 (6.1)	9 (4.8)	150 (8.5)	159 (9.0)
頭痛	8 (4.5)	11 (5.9)	160 (9.0)	135 (7.6)

⁹ 在 INNO₂VATE 試驗計畫書的定義，若一個不良事件符合下列一項以上的條件，即被歸類為嚴重 (serious)：死亡；危及生命；造成住院或延長住院；造成持續或顯著的失能；先天性畸形/缺陷；不符合上述條件，但可能會危害受試者，或可能需要藥品或手術介入以預防前述的任一情境。

低血壓	7 (3.9)	16 (8.6)	146 (8.3)	141 (8.0)
噁心	14 (7.8)	13 (7.0)	149 (8.4)	134 (7.6)
嘔吐	13 (7.3)	10 (5.4)	120 (6.8)	124 (7.0)
泌尿道感染	11 (6.1)	16 (8.6)	110 (6.2)	117 (6.6)
透析相關併發症	8 (4.5)	11 (5.9)	99 (5.6)	122 (6.9)
咳嗽	11 (6.1)	5 (2.7)	99 (5.6)	121 (6.8)
動靜脈瘻管併發症	8 (4.5)	9 (4.8)	94 (5.3)	120 (6.8)
呼吸困難	13 (7.3)	10 (5.4)	92 (5.2)	119 (6.7)
上呼吸道感染	5 (2.8)	9 (4.8)	99 (5.6)	112 (6.3)
四肢疼痛	8 (4.5)	6 (3.2)	91 (5.1)	117 (6.6)
敗血症	6 (3.4)	9 (4.8)	89 (5.0)	101 (5.7)
動靜脈瘻管血栓	6 (3.4)	10 (5.4)	106 (6.0)	78 (4.4)
鼻咽炎	10 (5.6)	8 (4.3)	92 (5.2)	84 (4.7)
背部疼痛	7 (3.9)	4 (2.2)	76 (4.3)	99 (5.6)
低血糖	5 (2.8)	9 (4.8)	92 (5.2)	78 (4.4)
心律不整	5 (2.8)	6 (3.2)	69 (3.9)	95 (5.4)
支氣管炎	5 (2.8)	7 (3.8)	67 (3.8)	95 (5.4)
透析過程低血壓	11 (6.1)	12 (6.5)	69 (3.9)	74 (4.2)

*只要接受過至少一劑研究藥品的受試者皆會納入不良事件分析。

†定義為在試驗的任一治療組別中，至少有 5% 的受試者發生該不良事件。

縮寫：DD-CKD, dialysis-dependent chronic kidney disease; °

IV. 其他結果

i. 與鐵相關指標[17]

一項發表在研討會摘要，彙整兩項試驗 1,958 位 vadadustat 受試者，以及 1,965 位 darbepoetin alfa 受試者的結果發現，vadadustat 組的平均鐵調素（hepcidin）、SF 和 TSAT，從基期至主要療效評估期（第 24 週至第 36 週）和次要療效評估期（第 40 週至第 52 週）皆下降較多；總鐵結合能力（total iron binding capacity, TIBC）亦是 vadadustat 組在兩個評估期上升較多。平均血清鐵濃度則是 darbepoetin alfa 組下降較多。Vadadustat 組和 darbepoetin alfa 組在兩項試驗中，使用口服和靜脈注射鐵劑的情況相似。在兩項試驗中觀察到的 vadadustat 組鐵調素和 SF 相對降低，以及 TIBC 相對上升的現象，與 vadadustat 的作用機轉（誘發儲存在細胞內的鐵進行調動，以刺激紅血球生成）一致。

ii. 其他血液學相關指標[18]

一項發表在研討會之摘要分析顯示，在網狀紅血球（reticulocyte）、平均紅血

球體積 (mean corpuscular volume, MCV) 和平均血紅蛋白量 (mean corpuscular hemoglobin, MCH) 方面, vadadustat 組和 darbepoetin alfa 組在兩項試驗皆有相似的變化。

iii. 其他栓塞事件指標[19, 20]

一項發表在研討會之摘要分析在兩項試驗納入的 vadadustat 組 1,947 位受試者與 darbepoetin alfa 組 1,955 位受試者中, 發生首次血栓栓塞事件 (包含血管通路血栓、動脈血栓、深部靜脈血栓和肺栓塞) 的比例在 vadadustat 組為 169 位 (8.7%), 在 darbepoetin alfa 組為 148 位 (7.6%), HR 為 1.20, 95% CI 為 0.959 至 1.493。在「動脈血栓、深部靜脈血栓或肺栓塞」此複合指標方面, vadadustat 組 26 位 (1.3%), darbepoetin alfa 組為 32 位 (1.6%), HR 為 0.86, 95% CI 為 0.509 至 1.444。在「深部靜脈血栓或肺栓塞」方面, vadadustat 組 19 位 (1.0%), darbepoetin alfa 組為 28 位 (1.4%), HR 為 0.71, 95% CI 為 0.400 至 1.269。血管通路血栓在兩組皆是 6.6 個事件/100 人年。另一篇關於血液透析栓塞事件的研討會摘要[19], 由於呈現結果的表格數據不清晰, 於此不另摘錄。

iv. 腹膜透析病人[21, 22]

兩項試驗進入隨機分派的 3,923 位受試者, 有 309 位接受腹膜透析 (vadadustat 組 152 位, darbepoetin alfa 組為 159 位)。雖然腹膜透析次族群中, 兩組基礎特徵在受試者地區、糖尿病、心血管疾病分布略有差異, 但其餘特徵大致相似。腹膜透析病人在兩組第一次發生 MACE 的機率相似, 分別為 16.4% (25/152) 和 17.2% (27/157), HR 為 1.10, 95% CI 為 0.62 至 1.93, 上限未小於不劣性臨界值 1.25。兩組 Hb 濃度變化的最小平方平均差在「第 24 週至第 36 週」為 -0.10 g/dL (95% CI 為 -0.33 至 0.12), 在「第 40 週至第 52 週」為 -0.19 g/dL (95% CI 為 -0.43 至 0.05), 皆與全體病人主要指標不劣性分析結果一致 (臨界值 -0.75 g/dL)。腹膜透析次族群中, vadadustat 組和 darbepoetin alfa 組治療引起的不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 比例為 88.2% 和 95.5%, 在嚴重 TEAEs 的比例則為 52.6% 和 73.2%。

(c) INNO2VATE 試驗小結

INNO2VATE 試驗的結果顯示, vadadustat 和 darbepoetin alfa 在新發 DD-CKD 受試者和盛行 DD-CKD 受試者統整的心血管安全性, 以及各自試驗的血液學相關療效, 皆有符合事先定義的不劣性。在不良事件方面, 在新發 DD-CKD 試驗中發生嚴重不良事件的比例, 在 vadadustat 組為 49.7%, 在 darbepoetin alfa 組為 56.5%。在盛行 DD-CKD 試驗中發生嚴重不良事件的比例在兩組的比例分別為 55.0% 和 58.3%。常見的不良事件包含高血壓、腹瀉、肺炎和高血鉀等。兩組在鐵相關指標、其他血液學指標以及其他栓塞事件皆有相似的結果。腹膜透析病人

在兩組的主要安全指標未達不劣性，主要療效和關鍵次要療效指標皆符合不劣性。

B. 日本 HD 病人試驗[23, 24]

本案藥品 vadadustat 在日本的第三期臨床試驗為 1:1 隨機分派、多中心的雙盲設計，治療期共 52 週^r，納入的受試者為 20 歲以上的 HD 病人^s，進行一週 3 次 HD 的時長為 12 週以上，活性對照組為 darbepoetin alfa。試驗贊助者為 Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation。主要療效指標為在第 20 週和第 24 週的平均 Hb 濃度，次要療效指標為第 52 週的平均 Hb 濃度。治療的目標為維持 Hb 濃度在 10.0 至 12.0 g/dL。不劣性臨界值 -0.75 g/dL，標準差為 1.73 g/dL。

日本試驗共有 323 位受試者進入隨機分派 (vadadustat 組 162 位，darbepoetin alfa 組 161 位)，兩組的基期特徵大致相似，平均 Hb 濃度約為 10.7 g/dL，平均持續 HD 的時間和具有腎性貧血的時間皆為 7.6 年，過去使用的 ESA 以 darbepoetin alfa 的將近 60% 最高，30% 左右為 epoetin，10% 左右為 epoetin beta pegol。

第 20 週和第 24 週的平均 Hb 濃度 (最小平方平均 least square mean, LSM)^t 在 vadadustat 組和 darbepoetin alfa 組分別為 10.61 (95% CI: 10.45 至 10.76) 和 10.65 (95% CI: 10.50 至 10.80) g/dL，兩組的差異為 -0.05 g/dL，95% CI 為 -0.26 至 0.17，下限在不劣性臨界值之上。兩組的平均 Hb 濃度直至第 52 週幾乎皆能維持在目標範圍。在第 24 週達到目標 Hb 濃度的比例，vadadustat 組和 darbepoetin alfa 組分別為 75.4% 和 75.7%；在第 52 週則分別為 75.7% 和 86.5%。

兩組的與鐵相關指標 (SF 和 TSAT) 在第 52 週與基期皆無統計上顯著差異^u。第 52 週的 TIBC 在 vadadustat 組有增加，在 darbepoetin alfa 組幾乎維持穩定。第 52 週的鐵調素濃度在 vadadustat 組下降，在 darbepoetin alfa 組維持不變。第 52 週的 MCH 和 MCV 僅在 vadadustat 組增加。各項次族群分析的結果顯示，兩組的 LSM Hb 濃度在第 52 週皆能維持在目標範圍。

Vadadustat 組有 95.1% 的受試者至少發生過一次不良事件，darbepoetin alfa 組則有 98.1%。嚴重不良事件在兩組的比例分別為 25.3% 和 27.3%。因不良事件死亡的人數在 vadadustat 組為 2 位，在 darbepoetin alfa 組為 1 位。最常見的不良

^r 治療期之前有 6 週的篩選期，治療期之後有 2 週的後續追蹤期。

^s 須接受相同的 ESA 持續 8 週以上，平均 Hb 濃度在 9.5 g/dL 以上，在 12 g/dL 以下，SF 濃度 ≥ 100 ng/mL，且 TSAT $\geq 20\%$ 。

^t 使用混合模型重複測量 (mixed-model repeated measure)，並將治療組別、追蹤次數、治療組別—追蹤次數交互作用納入控制並設定為固定效應；基期數值作為共變數；受試者本身則為隨機效應。共變異數矩陣設定為非結構化 (unstructured)。

^u 以最後觀察值插補 (last observation carried forward)，paired-t test 檢定。

事件為鼻咽炎（約 45%）、腹瀉（約 15%）及瘻管狹窄（14 至 16%），兩組的發生比例相似。兩組在發生特別關注不良事件（adverse events of special interest, AESIs）的比例無顯著差異，分別如下：心血管事件（8.0% vs. 9.3%）、視網膜疾病（13.0% vs. 9.9%）、惡性腫瘤（4.3% vs. 5.6%）、高血鉀（0.6% vs. 0.6%）、血栓栓塞（7.4% vs. 8.7%）、肺高壓（0% vs. 0%）。

在此試驗中，vadadustat 組停藥的受試者較多，有 42 位，darbepoetin alfa 組為 26 位。其中，因 AEs 而停藥的比例分別為 9.9%和 8.7%。研究團隊表示根據敏感度分析的結果，即使假設所有的缺失數據並非隨機發生，vadadustat 仍然不劣於 darbepoetin alfa，然而相關數據未呈現於文獻中。

C. DD-CKD 及 NDD-CKD 病人安全性事件[26-28]

INNO₂VATE 試驗（DD-CKD）和 PRO₂TECT 試驗ⁿ（NDD-CKD）統整後的基期特徵和 TEAEs 結果如表九所示，vadadustat 組共有 3,686 位受試者，darbepoetin alfa 組共 3,687 位，藥品持續暴露時間中位數分別為 56.7 週（四分位距 31.9 至 91.7）和 70.0 週（四分位距 39.9 至 102.1）。與 INNO₂VATE 試驗相比，PRO₂TECT 試驗的病人年齡較大，且較多為女性，具有糖尿病的比例較多，使用 statins 的比例亦較多。

若以器官類別區分，治療期間最常見的嚴重不良事件為感染與寄生蟲感染，vadadustat 組為 23.3%，darbepoetin alfa 組為 24%。兩組在發生 AESIs 的 rate ratio（95% CI）分別如下：高血壓 0.86（0.78, 0.94）、鬱血性心衰竭 0.90（0.79, 1.02）、高血鉀 0.83（0.73, 0.95）、過敏 0.97（0.83, 1.13）、肝毒性 1.06（0.89, 1.25）、惡性腫瘤或未特定腫瘤 0.81（0.64, 1.03）、肺高壓 0.92（0.69, 1.22）、心臟瓣膜疾病 1.00（0.74, 1.35）、對視網膜的影響 0.94（0.68, 1.28）。

表九、INNO₂VATE 試驗和 PRO₂TECT 試驗的基期特徵和不良事件

Total safety population	Vadadustat 組 (N=3686)	Darbepoetin alfa 組 (N=3687)
年齡，平均（標準差）	61.8（14.5）	61.7（14.3）
男性人數（%）	1886（51.2）	1848（50.1）
人種或族裔，人數（%）		
白人	2432（66.0）	2403（65.2）
黑人	750（20.3）	780（21.2）
亞洲人	198（5.4）	198（5.4）
美國原住民	74（2.0）	79（2.1）
其他	162（4.4）	155（4.2）
不良事件，人數（%）		

任何不良事件	3277 (88.9)	3292 (89.3)
任何與藥品相關的不良事件	371 (10.1)	174 (4.7)
任何嚴重不良事件	2139 (58.0)	2186 (59.3)
任何與藥品相關的嚴重不良事件	66 (1.8)	55 (1.5)
任何與藥品相關而導致治療中斷的不良事件	73 (2.0)	11 (0.3)
任何導致死亡的嚴重不良事件	593 (16.1)	596 (16.2)
任何與藥品相關而導致死亡的不良事件	0	1 (0.03)
特別關注不良事件的比例		
高血壓	18%	21%
鬱血性心衰竭	10.3%	11.5%
高血鉀	9.9%	11.9%
過敏	7.7%	7.9%
肝毒性	6.8%	6.5%
惡性腫瘤或未特定腫瘤	3.3%	4.0%
肺高壓	2.4%	2.6%
心臟瓣膜疾病	2.3%	2.3%
對視網膜的影響	2.0%	2.1%
縮寫：CI, confidence interval。		

D. SR 或 MA 類文獻

(a) Vadadustat 的 SR 或 MA 類文獻[29, 30]

I. Xiong 等人的 MA[29]

該研究由中國四川省科學技術廳的經費贊助。為完整評估 vadadustat 相較於安慰劑或 darbepoetin alfa 在腎性貧血病人的療效和安全性，最終共納入 7 篇文獻，包含 10 項第二期或第三期的 RCTs，其中 6 項 RCTs 為 NDD-CKD 族群（有 3 項 RCTs 的對照組為安慰劑，另 3 項的對照組為 darbepoetin alfa），另外 4 項 RCTs 為 DD-CKD 族群（其中 1 項 RCTs 的對照組為安慰劑，其餘的皆為 darbepoetin alfa；這 3 項 RCTs 即包含在前述的 INNO₂VATE 試驗及日本 HD 病人試驗）。受試者分別來自美國、歐洲、日本及其他國家，共 8,438 位，試驗追蹤時間為 6 至 52 週不等，各 RCTs 在兩治療組的基期特徵皆相似，但 vadadustat 的劑量不盡相同。

偏差風險（risk of bias）方面，10 項 RCTs 在隨機分派的過程、allocation concealment 和 blinding of outcome assessment 皆被評為低偏差風險；有 5 項 RCTs 因開放式設計可能影響不良事件通報，因此在 blinding of participant and personnel 被評為未知的偏差風險；有 3 項 RCTs 因介入組和對照組的缺失資料不平衡且缺失的指標不同，所以在 incomplete outcome data 被評為高偏差風險；僅有一項 RCT

在 selective reporting 被評為高偏差風險，其餘皆為低偏差風險；其他偏差方面皆為低偏差風險。

MA 的主要指標和次要指標的結果摘錄如下（須留意分析 Hb 濃度的反應率和 Hb 濃度與基期的變化時，未將 DD-CKD 和 NDD-CKD 分開分析）：

主要指標	結果
Hb 濃度的反應率*	• 所有試驗（8 項）：vadadustat 組與對照組無統計上顯著差異（RR=1.0；95% CI：0.90 to 1.12；$p=0.96$）[†]，文獻異質性高（$I^2=83\%$）[‡]，對證據的信心程度低（low certainty of evidence）。 • 安慰劑對照試驗（2 項）：vadadustat 組顯著高於安慰劑組（RR=5.27；95% CI：2.69 to 10.31；$p<0.001$），$I^2=0\%$，對證據的信心程度高。 • Darbepoetin alfa 對照試驗（6 項）：兩組無統計上顯著差異（RR=0.96；95% CI：0.90 to 1.03；$p=0.29$），$I^2=68\%$，對證據的信心程度低。
Hb 濃度與基期的變化（ Δ Hb）	• 所有試驗（6 項）：相較於對照組，vadadustat 組可顯著增加 Hb 濃度（平均差異 0.76；95% CI：0.11 to 1.40；$p=0.02$），$I^2=98\%$，對證據的信心程度低。 • 安慰劑對照試驗（4 項）：vadadustat 組可統計上顯著增加 Hb 濃度（平均差異 1.28；95% CI：0.83 to 1.73；$p=0.001$），$I^2=84\%$，對證據的信心程度低。 • Darbepoetin alfa 對照試驗（2 項）：vadadustat 組的 ΔHb 顯著少於 darbepoetin alfa 組（平均差異 -0.27；95% CI：-0.52 to -0.01；$p=0.04$），$I^2=68\%$，對證據的信心程度中等。
不良事件	• 所有試驗（10 項）：與對照組相比，vadadustat 統計上未顯著增加任何不良事件（RR=0.99；95% CI：0.98 to 1.01；$p=0.24$），$I^2=0\%$，對證據的信心程度高。 • 依接受透析與否、不同對照組、不同試驗長度進行次族群分析，結果仍為 vadadustat 未顯著增加任何不良事件。
嚴重不良事件	• 所有試驗（10 項）：與對照組相比，vadadustat 統計上未顯著增加嚴重不良事件（RR=0.98；95% CI：0.94 to 1.02；$p=0.38$），$I^2=6\%$，對證據的信心程度高。 • DD-CKD 試驗（4 項）：與對照組相比，vadadustat 發生嚴重不良事件可能性較低，但無統計上顯著差異（RR=0.94；95% CI：0.89 to 0.99；$p=0.02$），$I^2=0\%$。 • 依未接受透析、不同對照組、不同試驗長度進行次族群分析，結果顯示 vadadustat 組與對照組發生嚴重不良事件的比例無統計上顯著差異。

次要指標	結果
主要不良事件	• 全因性死亡：兩組無統計上顯著差異 (RR=1.0；95% CI：0.9 to 1.11；$p=0.99$)，$I^2=0\%$，對證據的信心程度高。 • 心臟事件：兩組無統計上顯著差異 (RR=1.03；95% CI：0.88 to 1.20；$p=0.74$)，$I^2=0\%$，對證據的信心程度高。 • 非致命性中風：兩組無統計上顯著差異 (RR=0.92；95% CI：0.55 to 1.57；$p=0.77$)，$I^2=56\%$，對證據的信心程度中等。 • 依接受透析與否、不同對照組、不同試驗長度進行次族群分析，兩組在主要不良事件仍為無統計上顯著差異。
常見不良事件	• Vadadustat 組顯著較多：噁心及腹瀉。單看安慰劑對照試驗，則兩組在噁心和腹瀉沒有統計上顯著差異，但點估計傾向 vadadustat 組較高；在 darbepoetin alfa 對照試驗，vadadustat 組發生噁心 (RR=1.19；95% CI：1.02 to 1.39；$p=0.03$，$I^2=0\%$) 和腹瀉 (RR=1.34；95% CI：1.18 to 1.52；$p<0.001$，$I^2=0\%$) 顯著較多；所有試驗一起分析也是 vadadustat 組發生噁心和腹瀉顯著較多。 • Darbepoetin alfa 組顯著較多：高血鉀 (RR=0.84；95% CI：0.73 to 0.96；$p<0.001$；$I^2=0\%$)。
鐵參數的變化	• 鐵調素 (hepcidin)：與對照組相比，vadadustat 組顯著下降 (平均差異-36.62；95% CI：-54.95 to -18.30；$p<0.001$；$I^2=84\%$；對證據的信心程度中等)。 • SF：與對照組相比，vadadustat 組顯著下降 (平均差異-56.24；95% CI：-77.37 to -35.11；$p<0.001$；$I^2=53\%$；對證據的信心程度中等)。 • TIBC：與安慰劑組相比，vadadustat 組顯著上升 (平均差異 24.38；95% CI：13.69 to 35.07；$p<0.001$；$I^2=96\%$；對證據的信心程度低)。
救援治療的使用	• 所有試驗 (7 項)：相較於對照組，vadadustat 組未顯著增加使用 ESA 救援治療 (RR=0.56；95% CI：0.3 to 1.04；$p=0.07$；$I^2=92\%$；證據的信心程度中) 和紅血球輸注 (RR=0.99；95% CI：0.62 to 1.58；$p=0.96$；$I^2=24\%$；證據的信心程度高) 的比例。 • 安慰劑對照試驗：vadadustat 組可顯著降低使用 ESA 救援治療 (RR=0.27；95% CI：0.14 to 0.5；$p<0.001$；$I^2=0\%$) 和紅血球輸注 (RR=0.12；95% CI：0.02 to 0.74；$p=0.02$；$I^2=0\%$) 的比例。 • Darbepoetin alfa 對照試驗：兩組使用 ESA 救援治療 (RR=0.75；95% CI：0.37 to 1.49；$p=0.41$；$I^2=94\%$) 和紅血球輸注 (RR=1.11；95% CI：0.77 to 1.60；$p=0.56$；$I^2=0\%$) 的比例，皆無統計上顯

	著差異。
*Hb 濃度的反應率定義為 Hb 濃度較基期增加 ≥ 1.0 g/dL 或達到目標範圍（11.0 至 13.0 g/dL）。 †$p < 0.05$ 表示具有統計學上顯著差異。 ‡此篇研究採用 $I^2 < 50\%$ 標準認定文獻異質性為低。 縮寫：RR, rate ratio; SF, serum ferritin; TIBC, total iron binding capacity。	

II. Huang 等人的 MA[30]

該研究由中國深圳市科技創新委員會的經費贊助。為評估 vadadustat 相較於 darbepoetin alfa 在腎性貧血病人的療效和安全性，最終共納入 4 篇文獻，其中 2 篇為 DD-CKD 病人（即為前述的 INNO₂VATE 試驗及日本 HD 病人試驗），另 2 篇為 NDD-CKD 病人。

偏差風險方面，所有 RCTs 在隨機分派過程皆因未提供詳細資訊，所以皆為未知偏差風險；所有 RCTs 在 allocation concealment、incomplete outcome data、selective reporting 和 other bias 皆為低偏差風險；在 blinding of participant and personnel 和 blinding of outcome assessment 皆有 1 項 RCT 被評為未知偏差風險，和高偏差風險。

針對 DD-CKD 的試驗， Δ Hb（與基期的差異）在 vadadustat 組顯著較少（平均差異 -0.19；95% CI：-0.21 to -0.17； $p < 0.00001$ ）；Hb 濃度達到目標範圍的比例在 vadadustat 組顯著較少（平均差異 0.9；95% CI：0.86 to 0.94； $p < 0.00001$ ）。針對 NDD-CKD 的試驗，兩組在 Δ Hb 和達到目標範圍的比例則無統計上顯著差異。整體而言，該研究認為 vadadustat 針對腎性貧血在 NDD-CKD 病人的療效較佳。

不區分 DD-CKD 和 NDD-CKD 試驗，需要紅血球輸注和發生嚴重不良事件的比例，在兩組皆無統計上顯著差異。

(b) HIF-PHI 類藥品的 SR 或 MA[31-36]

Atzinger 等人的 SR 為研討會摘要[31]，共納入 28 項 RCTs，其中 12 項為 roxadustat、7 項為 daprodustat、6 項為 vadadustat 以及 3 項為 molidustat；而對照組包含 darbepoetin alfa、epoetin alfa、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 和安慰劑。其中針對 DD-CKD 的試驗，HIF-PHI 類藥品的 Hb 濃度相對於基期的變化不劣於 darbepoetin alfa，而 roxadustat 則是不劣於 epoetin alfa。該篇 SR 認為 HIF-PHI 類藥品的療效似乎與 ESAs 相當，而 HIF-PHI 類藥品之間的安全性（與對照組的不良事件和停藥比例）相似。

Natale 等人的 SR 及 MA 共納入 51 篇文獻，共 30,994 位受試者進入隨機分

派，包含 HIF-PHI 類藥品與安慰劑或 ESA 相比的研究[32]。與安慰劑相比，HIF-PHI 類藥品對心血管死亡和非致命性 MI 的影響無法確定^v；有可能降低需要輸血的比例（8 項研究，4,329 名受試者；RR 為 0.51，95% CI 為 0.44 至 0.60；證據品質中等）；也可能增加達到目標 Hb 濃度的比例（10 項研究，5,102 名受試者；RR 為 8.36，95% CI 為 6.42 至 10.89；證據品質中等）。

與 ESA 相比，HIF-PHI 類藥品可能對心血管死亡、非致命性 MI 和非致命性中風的影響很小或沒有影響^w；或許能降低需要輸血的比例（11 項研究，10786 名受試者；RR 為 0.87，95% CI 為 0.76 至 1.00；證據品質中等）；但對達到目標 Hb 濃度的比例影響很小或沒有影響，但具有不確定性（14 項研究，4601 名受試者；RR 為 1.00，95% CI 為 0.93 至 1.07；證據品質低）。

HIF-PHI 類藥品對因心臟衰竭而住院、週邊動脈事件、透析血管通路的流暢性喪失、通路介入（access intervention）、癌症、感染、肺動脈高壓和糖尿病腎病變的影響尚不確定。納入的研究均未報告 HIF-PHI 類藥品對生活參與的影響，不良事件的通報很少且不一致。

其餘四篇 MA 的結論方向性相似，HIF-PHI 類藥品或許能增加腎性貧血病人的 Hb 濃度和 TIBC，降低鐵調素、SF 和 TSAT，降低鐵劑的使用，且不會增加不良事件發生。未來仍需要持續對 HIF-PHI 類藥品的臨床療效進行長期追蹤。

(c) HIF-PHI 類藥品的 NMA[37-40]

在 Chen 等人（*Frontiers in Pharmacology* 2023）的研究[38]，各 HIF-PHI 類成分藥品之間對於胃腸道不適、高血壓以及血管通路併發症等不良事件具有統計上顯著差異。與 ESA 相比，roxadustat 和 enarodustat 發生胃腸不適的風險顯著較高，其他 HIF-PHI 類藥品則沒有差異。與 ESA 相比，vadadustat 發生高血壓的風險顯著較低（RR=0.81；95% CI: 0.69 to 0.96, $p = 0.01$ ），其他 HIF-PHI 類藥品則沒有差異。與 ESA 相比，daprodustat 發生血管通路併發症的風險統計上顯著較低，roxadustat 則統計上顯著較高，其他 HIF-PHI 類藥品則沒有統計上顯著差異。與 ESA 相比，vadadustat 達到 Hb 反應顯著較低（RR=0.88；95% CI: 0.82 to 0.98, $p < 0.01$ ）。

Sackeyfio 等人的研究認為[39]，在 NDD-CKD 的試驗中，HIF-PHI 類藥品在

^v 針對心血管死亡共納入 10 項研究，1,114 名受試者，RR 為 3.68，95% CI 為 0.19 至 70.21；證據品質非常低；針對非致命性 MI 共納入 3 項研究，822 名受試者，RR 為 1.29，95% CI 為 0.31 至 5.36，證據品質非常低。

^w 針對心血管死亡共納入 17 項研究，10,340 名受試者；RR 為 1.05，95% CI 為 0.88 至 1.26；證據品質低；針對非致命性 MI 共納入 7 項研究，7765 名受試者；RR 為 0.91，95% CI 為 0.76 至 1.10；證據品質低；針對非致命性中風共納入 5 項研究，7,285 名受試者；RR 為 1.06，95% CI 為 0.71 至 1.56；證據品質低。

改善 Hb 濃度和心血管風險方面沒有差異，但 daprodustat 與 roxadustat 相比，可以大幅度降低疲倦。在 DD-CKD 的試驗中，daprodustat 和 roxadustat 改善 Hb 濃度的程度大於 vadadustat，但彼此之間的心血管風險沒有差異。

Chen 等人(*Aging* 2023)的研究認為 roxadustat 改善 Hb 濃度的療效最佳[40]；roxadustat 和 enarodustat 降低鐵調素的效果好；須留意 roxadustat 可能會增加高血壓和血栓的風險，molidustat 和 ESA 可能是這類型病人較好的選擇。

3. 歐美法規單位審查報告

本報告另於美國 FDA 及歐盟 EMA^x查詢本案藥品相關的許可證審查報告，截至 2024 年 2 月 22 日為止，查獲歐盟 EMA[41]的審查報告一份，與本案目標族群（DD-CKD）相關的審查重點摘錄於後。

(1) 歐盟 EMA

A. 關於臨床療效的討論

- (a) 在臨床實務方面，符合試驗中 ESA 抗性條件的病人是否不可轉換成 vadadustat 治療：新發 DD-CKD 試驗會排除篩選期前 8 週內產生 ESA 抗性的受試者（詳見表四註解），因此委員會詢問歐洲廠商此問題。歐洲廠商認為臨床實務上沒有理由排除這群病人，因為額外針對這群病人進行敏感度分析的結果顯示，在主要指標與原本的結果一致，委員會同意此說明。
- (b) 委員會認為應於仿單中提出相關警語：對於轉換使用 vadadustat 的病人，轉換初期的 Hb 濃度可能會下降較多，直至第 16 至 20 週，這些病人可能會需要較高劑量的 vadadustat 或更頻繁的救援治療(rescue therapies，包含紅血球輸注和 ESA)。
- (c) 雖然 vadadustat 與 ESA 併用在試驗中是禁止的，但 ESA 可以做為救援治療。關於 ESA 救援治療定義的寬窄對於主要和關鍵次要療效指標的影響，根據主要和關鍵次要療效指標的敏感度分析結果顯示，與原分析結果一致。
- (d) 新發 DD-CKD 試驗和盛行 DD-CKD 試驗納入條件的 Hb 濃度不同（新發 DD-CKD 試驗：8 至 11 g/dL；盛行 DD-CKD 試驗：美國為 8 至 11 g/dL，其他國家為 9 至 12 g/dL）。
- (e) 進行隨機分派的分層因子中，新發 DD-CKD 試驗和盛行 DD-CKD 試驗使用的進入試驗時 Hb 濃度切點不同（新發 DD-CKD：<9.5 vs. ≥9.5 g/dL；

^x FDA 英文全名為 U.S. Food and Drug Administration，EMA 英文全名為 European Medicines Agency。

盛行 DD-CKD： <10 vs. ≥ 10 g/dL）。

- (f) 開放式的研究設計（僅讓接受贊助的關鍵人員和外部的獨立裁決委員會不曉得隨機分派結果）：委員會認為要做到雙盲設計並非不可能，儘管歐洲廠商提出的原因合理，但給藥途徑不同仍是影響某些結果（例如：停藥、需要救援治療、不劣性以及主要和關鍵次要指標的敏感度分析）解讀的重要因素。
- (g) 主要療效指標的不劣性臨界值從 -0.5 g/dL 改為 -0.75 g/dL，可能會影響研究結果的可靠性：不劣性臨界值更改的時間點為 2017 年 12 月 31 日，歐洲廠商表示當時新發 DD-CKD 試驗納入的受試者人數 $<10\%$ ，盛行 DD-CKD 試驗約納入 25% 的受試者。由於臨界值變更時人數少以及臨床實際情境可能存在變異性等原因，委員會認為此變更是可接受的。
- (h) 在新發 DD-CKD 試驗和盛行 DD-CKD 試驗，vadadustat 組劑量調整和中斷的比例較少，但停藥比例在 vadadustat 組多。事後的敏感度分析顯示，因停藥而導致的數據缺失對於研究結果沒有顯著影響。
- (i) 兩個 DD-CKD 試驗納入的歐洲受試者僅佔 14.3%，低於建議的比例（至少 30 至 40%）。將其他地區以歐洲的 Hb 濃度目標範圍（10 至 12 g/dL）治療的受試者納入計算，佔比則會達到整體受試者的 30 至 40%。
- (j) 兩個 DD-CKD 試驗的主要療效指標皆有達到不劣性，但兩個試驗的 95% CI 上限皆小於 0，數據詳見表七。

B. 關於臨床療效的結論

對於透析的 CKD 病人，vadadustat 可逐漸提升 Hb 濃度至目標範圍，在第 24 至 36 週（主要療效評估期）可達到穩定，且能持續至第 40 至 52 週（關鍵次要療效評估期）。從療效的切入點而言，好處與風險的評估結果是正面的。

C. 關於臨床安全性的討論

- (a) 開放式的試驗設計：歐洲廠商表示由於不同的給藥劑量和與安全風險相關的倫理議題，因此選擇開放式設計，並說明其試驗流程以將偏差降至最小。
- (b) 在彙整的兩個 DD-CKD 試驗，vadadustat 組完成治療的比例低於 darbepoetin alfa 組，且平均暴露於研究藥品的時間也是 darbepoetin alfa 組較長。歐洲廠商表示暴露時長的差異對於安全性數據沒有影響。
- (c) 關於主要安全性指標的歐洲次族群分析，HR 為 0.89（95% CI 為 0.570 至 1.394），超過不劣性臨界值 1.3，在次要關鍵安全性指標亦有觀察到此現象。

D. 關於臨床安全性的結論

整體而言，兩個 DD-CKD 試驗的結果顯示 vadadustat 的安全性和 darbepoetin alfa 具有可比性。

(五) 建議者提供之資料

建議者共提供一份紙本送審資料及一份電子送審資料，其中編號 4 的「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」的內容與評估本案藥品的療效及安全性較為相關。建議者提供的 6 篇文獻於電子資料庫搜尋時皆有查獲，然而其中 2 篇本案藥品於日本的第三期單臂試驗[42, 43]，由於缺乏對照組，因此在前述文獻篩選的過程中被排除。其餘 4 篇文獻分別為全球樞紐試驗 INNO₂VATE[16]、INNO₂VATE 試驗中腹膜透析病人的事後分析[22]、曾接受 ESA 的日本 HD 試驗[24]，以及本案藥品的 SR 及 MA[29]，與本案相關之重點均已摘錄於前述「電子資料庫相關文獻」，於此不再贅述。

總結而言，建議者提供之療效相關資料完整。惟本案藥品於全球樞紐試驗未納入我國病人，且根據建議者提供之藥物納入全民健保給付建議書，國內尚無本案藥品之臨床使用經驗。若未來能提供國內病人使用本案藥品後的數據，或將使送審資料更具有我國病人之代表性。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品為 Vafseo[®] Tablets，主成分為 vadadustat。主管機關許可適應症為「治療透析成人病人因慢性腎臟疾病導致之貧血」。建議者申請給付的適應症與主管機關許可適應症相同，提出的給付條件草案比照現行給付規定 4.1.1 紅血球生成素中關於透析病人的內容。

針對本案目標族群，經查詢我國藥品許可適應症核准現況，與本案藥品具相近治療地位者包含 erythropoietin、darbepoetin alfa 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta。上述 3 種成分之藥品經查詢我國健保藥品收載情形，皆為健保已收載用於慢性腎臟疾病導致之貧血的藥品給付品項。另參考最新臨床治療指引建議，erythropoietin、darbepoetin alfa 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 皆獲建議用於此次建議者申請給付之目標族群，而本案藥品亦為治療選項之一。根據系統性文獻回顧結果，本案藥品與 darbepoetin alfa 具有直接比較試驗。

綜合上述資訊，本報告認為針對本案目標族群，erythropoietin、darbepoetin alfa 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 皆為可能的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 2 月 2 日為止，本報告於主要醫療科技評估組織網站皆未查獲相關評估報告。

(三) 臨床療效與安全性

針對本案目標族群，於電子資料庫中查獲本案藥品與 darbepoetin alfa 之直接比較試驗 INNO₂VATE，以及針對日本 HD 病人的第三期雙盲試驗。

整體而言，INNO₂VATE 試驗的納入條件符合目標族群的實際情況，且活性對照組為現行的標準治療。INNO₂VATE 試驗的結果顯示，vadadustat 和 darbepoetin alfa 在新發 DD-CKD 受試者和盛行 DD-CKD 受試者的主要安全性指標及主要療效指標，皆有符合事先定義的不劣性。然而須留意由於對照組為 darbepoetin alfa，因此 INNO₂VATE 試驗的結果可能無法外推至其他 ESAs。

INNO₂VATE 試驗的不良事件方面，在新發 DD-CKD 試驗中發生嚴重不良事件的比例，在 vadadustat 組為 49.7%，在 darbepoetin alfa 組為 56.5%。在盛行 DD-CKD 試驗中發生嚴重不良事件的比例在兩組的比例分別為 55.0%和 58.3%。常見的不良事件包含高血壓、腹瀉、肺炎和高血鉀等。兩組在鐵相關指標、其他血液學指標以及其他栓塞事件皆有相似的結果。儘管樣本數足夠，但仍須更長期的追蹤時間，以具有足夠的檢定力辨別不良事件發生數的差異。此外，由於 INNO₂VATE 試驗為開放式設計，因此在主觀事件方面須謹慎解讀。

腹膜透析病人在兩組的主要安全指標未達不劣性，主要療效和關鍵次要療效指標皆符合不劣性；然而，需留意此分析為事後分析，事先定義的不劣性臨界值並非針對此次族群，且樣本數以及事件數相對於整體 INNO₂VATE 試驗較少。再者，由於透析類型非隨機分派的分層因子，因此在不同區域的受試者基期特徵存在不平衡，可能會影響分析結果，因此將試驗結果外推於我國病人時須留意。

日本 HD 病人的臨床試驗與 INNO₂VATE 試驗的結果方向性一致，惟須留意其樣本數較少且追蹤時間較短。然而，日本 HD 病人的試驗與 INNO₂VATE 試驗皆未納入我國病人。

(四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2024 年 2 月 2 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 2 月 2 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	預計於 2024 年 11 月公告
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 2 月 2 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	建議者無提供相關資料

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)

截至 2024 年 2 月 2 日止，以關鍵字「Vafseo」、「vadadustat」搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CADTH) 公開網頁[10]，未查獲相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

截至 2024 年 2 月 2 日止，以關鍵字「Vafseo」、「vadadustat」搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 公開網頁[11]，未查獲相關評估報告。

3. NICE (英國)

截至 2024 年 2 月 2 日止，查詢英國國家健康暨照護卓越研究院（NICE）公開網頁[12]，查詢到 vadadustat 案件尚在進行中，預計於 2024 年 11 月 20 日會公開評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

截至 2024 年 2 月 2 日止，以關鍵字「Vafseo」、「vadadustat」搜尋蘇格蘭藥物委員會（SMC）公開網頁[14]，未查獲相關評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：renal anemia, chronic kidney disease 及 anemia 排除條件：無
Intervention	vadadustat
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 2 月 21 日止，以 “Vadadustat” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，無查獲任何 vadadustat 用於「因慢性腎臟病而貧血」之經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供與本案相關之成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2022 年台灣腎病年報[2]，我國透析病人之盛行人數呈現逐年增加之情形，2016 年至 2020 年期間自 80,015 人增加至 88,880 人，每年成長率約為 2%至 3%。透析新發人數於 2016 年至 2019 年自 11,596 人增加至 12,475 人，於 2020 年則略為下降至 12,381 人，主要是女性透析新發人數在 2020 年有出現略微下降之情形。由於台灣地狹人稠醫療資源取得可近性高，病人大多皆選擇至醫療院所接受血液透析，各年度新發透析病人中使用血液透析（Hemodialysis, HD）比例約佔 90%，使用腹膜透析（Peritoneal dialysis, PD）比例則約佔 10%。

醫療利用部分，全民健保總支出與末期腎臟病患者總醫療點數於 2007 年至 2020 年有逐年增加的情形，全民健保總支出自 4,699.8 億點增加至 7,720.9 億點，而末期腎臟病患者總醫療點數自 400.0 億點增加至 708.8 億點，末期腎臟病患點數佔比約為 8.7%-9.3%；血液透析病人的醫療點數自 209.3 億點增加至 648.7 億點，腹膜透析患者則自 10.0 億點增加至 40.7 億點。在平均總醫療點數方面，2002 年至 2020 年末期腎臟病患者平均總醫療點數為每人每月平均 6.39-7.15 萬點，血液透析患者平均總醫療點數自平均 6.51 萬點增加至 7.47 萬點，腹膜透析患者自平均 4.96 萬點略為增加至 5.57 萬點。綜上，透析病人之醫療點數均呈現增加之趨勢。

貧血是慢性腎臟病（Chronic kidney disease, CKD）常見的併發症之一，約 92.5%第 5 期 CKD 病人符合貧血診斷[44]。慢性腎臟病貧血定義為 18 歲以上男性的血紅素濃度<13 g/dl，18 歲以上非懷孕狀態的女性血紅素濃度 <12 g/dl[1]，病人會有暈眩、疲倦、四肢無力等症狀，將影響其生活品質，並且被證實與全因性死亡及心血管死亡相關[46]。

(二) 核價參考品之建議

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

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2020 編碼為 B03XA08，屬「B03X OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS」的「B03XA Other antianemic preparations」類。同屬此分類的藥品成分共有 8 項，而於我國取得上市核可與本品核准適應症相同且未註銷之藥品包括 erythropoietin、darbepoetin alfa 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta，共有 3 種藥品，均已獲健保收載用於透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「慢性腎臟病」以及「貧血」為適應症關鍵字進行查詢，查獲之 3 種藥品(erythropoietin、darbepoetin alfa 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)均已獲健保收載。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則之臨床對照試驗之選取原則，本報告認為 erythropoietin、darbepoetin alfa 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 皆為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者之財務影響推估

(1). 臨床地位

建議者認為本品臨床地位為取代關係，預期將取代現行紅血球生成素刺激劑（Erythropoietin stimulating agents, ESAs）如 Eprex、Recormon、NESP 與 Mircera 用於治療「透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血」。

(2). 目標族群

建議者引用 2022 年台灣腎病年報[2]，以 2016 年至 2020 年透析盛行病人數運用複合成長率 2.7% 進行推估，預估未來五年（2024 年至 2028 年）透析病人總人數約為第一年 9.9 萬人至第五年 11.0 萬人。接續參考國內文獻[47]引用末期腎臟病（End-stage Renal Disease, ESRD）之血液透析病人中成人比例為 99.7% 及使用 ESA 比例為 84.5%，再依據 2022 年台灣腎病年報[2]中 2016 年至 2020 年透析

病人中血液透析及腹膜透析之平均占比分別為 91.8%及 8.2%[2]進行計算。

建議者認為血液透析採定額給付，其中包含相關醫療費用與特殊藥劑費用(含 EPO)，因而預期納入本品給付後將不影響血液透析病人之整體藥費，故未將此族群納入財務影響評估。推估未來五年接受 ESA 治療的腹膜透析病人人數約為第一年 6,800 人至第五年 7,600 人。

(3). 本品使用人數

建議者考量本品為新治療藥物，需要時間進入市場，故假設本品市占率為第一年 2%至第五年 8%，推估本品使用人數約為第一年 140 人至第五年 610 人。

(4). 本品年度藥費

建議者根據本品仿單資訊、建議價格及臨床試驗中接受本品長期治療後(>=20 週)病人每日使用劑量及其使用比例之內部資料進行估算，以每月 30 日、每年 12 個月計算本品人年藥費約為 3.6 萬元，並依上述本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 490 萬元至第五年 2,182 萬元。

(5). 被取代品藥費

建議者說明原情境下，健保僅給付 ESA（包含 Eprex、Recormon、NESP 與 Mircera 等藥品）用於治療「透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血」，故假設新情境下本品將取代 ESA，並依據 2022 年健保藥品使用量分析[48]，排除已給付但未進行申報之品項，分別計算各取代藥品之平均單價，另依據專家意見設定使用劑量（設為健保給付規定之上限）及各藥品使用比例，假設每位病人每年均使用 12 次 ESA，估算被取代品人年加權平均藥費約為 4.2 萬元（如表十），再以本品使用人數推估被取代品年度藥費約為第一年減少 565 萬元至第五年減少 2,516 萬元。

表十、建議者設定之被取代品年度藥費

被取代品	平均單價(元)	劑量/月	年度藥費(元)
EPREX	153	20,000(IU)	36,780
Recormon	123	20,000(IU)	29,580
Mircera	34	100(mcg)	40,483
NESP	39	100(mcg)	47,210

(6). 財務影響

建議者推估本品納入健保給付用於「透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血」

之財務影響約第一年節省 75 萬元至第五年節省 334 萬元。

(7). 敏感度分析

建議者考量在健保署鼓勵透析病人使用腹膜透析之政策下，預期未來腹膜透析的使用比例會上升，故參考 2022 年台灣腎病年報[2]腹膜透析相關資料，假設腹膜透析占比將增加至 10.3%或下降至 7.8%進行敏感度分析，相關設定與未來五年財務影響評估如表十一。

表十一、建議者敏感度分析之財務影響評估

敏感度分析： 腹膜透析比例	腹膜透析占比	財務影響評估（第一年至第五年）
基礎分析	8.2%	節省 75 萬元至節省 334 萬元
高推估	10.3%	節省 94 萬元至節省 418 萬元
低推估	7.8%	節省 72 萬元至節省 318 萬元

2. 本報告之財務影響推估

本案藥品係治療「透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血」，關於透析之支付方式本報告檢視全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準，血液透析採定額支付，且給付費用「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」；腹膜透析則非定額給付，並加註「使用特殊材料及特殊藥劑者得加算其費用」。根據以上支付標準本報告係以血液透析定額給付範圍包含本品之前提下進行財務影響推估，並同意建議者之設定，健保收載本品後將不影響血液透析病人之整體藥費，僅針對腹膜透析族群進行財務影響評估。另外，參考本中心相關文獻、研究報告及健保資料庫分析結果調整血液透析/腹膜透析病人接受 ESA 治療比例及被取代品使用劑量之數據，並針對具有不確定性之參數進行敏感度分析，包含本品使用劑量、被取代品使用劑量及本品市占率。

(1). 臨床地位

檢視健保給付規定及比對同適應症之相關藥品，針對建議者認為「透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血」者，本品臨床地位為取代關係，將取代現行 ESA 如 Eprex、Recormon、NESP 與 Mircera 之假設，本報告認為應屬合理。

(2). 目標族群

本報告認為建議者對於目標族群之推估架構應屬合理，考慮到後續相關審議

之期程，調整財務影響推估年度為 2025 年至 2029 年。參考建議者估算方式，第一年(2025 年)約 10.1 萬人至第五年約 11.3 萬人接受透析。由於建議者設定之成人病人比例（99.7%）與本報告分析健保資料庫之數值相近，另腹膜透析之比例（8.2%）係引用台灣腎病年報應屬合理，故本報告參考建議者設定不進行調整。

針對透析族群接受 ESA 治療之比例，建議者引用文獻係為 2000 年至 2014 年末期腎臟病之血液透析病人之數據，其數據年份較久遠，並與本案假設之目標族群（腹膜透析）不同，故本報告參考 2022 年查驗中心透析病人相關研究報告內容，2011 年至 2020 年健保資料庫中腹膜透析病人接受 ESA 比例為 80.6%，以此推估未來五年目標族群人數(接受 ESA 治療的腹膜透析病人)約為第一年 6,700 人至第五年 7,400 人。

(3). 本品使用人數

建議者認為本品為新治療藥物，需要時間進入市場，假設未來五年本品市占率為第一年 2%至第五年 8%，本報告基礎分析參考建議者設定為第一年 2%至第五年 8%推估未來五年本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 590 人。然經諮詢臨床專家表示，被取代品 ESA 以注入透析藥劑之方式給藥之效果，不如直接注射至病人身上，故目前有一定比例病人係以直接注射方式使用 ESA。考量本品係以口服方式用藥，具有用藥方便性之優勢，本報告認為建議者可能低估本品市占率，因此後續將對此參數進行敏感度分析。

(4). 本品年度藥費

本報告參考建議者對於本品每日使用劑量及使用人數占比之設定，調整為每年 365 天估算本品年藥費約為 3.7 萬元。依前述本品使用人數推估未來五年本品年度藥費約為第一年 489 萬元至第五年 2,168 萬元。然有關建議者對於每日使用劑量及使用比例之設定，係參考其臨床試驗之內部資料，本報告無法進行驗證，故而後續將對於本品使用劑量進行敏感度分析。

(5). 被取代品藥費

參考臨床專家意見，治療慢性腎臟病導致之貧血時，醫師會視病人當時貧血情形調整 ESA 使用劑量或暫停使用，故建議者假設病人每年使用 12 次，每次使用量為健保給付規定之上限之設定恐有高估被取代品藥費之虞，進而低估財務影響。本報告分析 2022 年健保資料庫中慢性腎臟病且進行腹膜透析病人，每人年平均申報 9.7 次 ESA，每次使用平均劑量約為給付規定上限之 80%，另參考我國研究[46]中腹膜透析病人 ESA 每次平均使用劑量亦有相似情形，故調整被取代品使用劑量(EPREX 及 Recormon 設定為 16,000 IU、Mircera 及 NESP 設定為 80 mcg)及每年使用次數(9.7 次)；被取代品各品項平均單價部分，因建議者假設與

健保資料庫分析結果相近故不進行調整。調整後被取代品平均每人年藥費約為 2.7 萬元，被取代品年度藥費約為第一年減少 360 萬元至第五年減少 1,595 萬元。後續本報告將針對被取代品使用劑量進行敏感度分析。

(6). 財務影響

經本報告調整後，本品納入健保給付用於「透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血」之財務影響約第一年增加 129 萬元至第五年增加 574 萬元。

(7). 敏感度分析

本報告認為建議者設定之本品使用劑量、被取代品使用劑量及本品市占率具有不確定性，故進行敏感度分析。

- A、本品使用劑量：因缺乏本品實際用藥資料，且建議者係提供臨床試驗之內部資料難以驗證，故本品使用劑量具有不確定性，本報告分別以仿單建議用法之最大劑量及最大劑量之 80% 估算本品人年藥費。
- B、被取代品使用劑量：本報告以每人年使用 12 次 ESA，ESA 每次平均使用劑量為健保給付上限之 80% 作為中推估分析；另以每人年使用 12 次 ESA，每次劑量為健保給付規定上限作為高推估分析。
- C、本品市占率：依據臨床專家意見，本品係口服用藥具用藥便利之優勢，預期未來市占率可能至 20% 至 30%。參考建議者考量本品為新治療藥物，需要時間進入市場，假設未來五年本品市占率在第一年為 5% 至第五年 20% 進行中推估分析、第一年 5% 至第五年 30% 進行高推估分析。

經本報告調整後之財務影響基礎分析及敏感度分析相關參數及結果整理如表十二。

表十二、本報告基礎分析及敏感度分析財務影響結果整理

項目		參數設定	人年藥費(元)	財務影響推估 (第一年至第五年)
基礎分析		本品人年藥費約為 3.7 萬元、 被取代品人年藥費約為 2.7 萬元 本品市占率為第一年 2%至年 8%		增加 129 萬元至 增加 574 萬元
本品 使用劑量	中推估	仿單建議 最大劑量*80%	4.5 萬	增加 247 萬元至 增加 1,094 萬元
	高推估	仿單建議 最大劑量	5.6 萬	增加 394 萬元至 增加 1,744 萬元
被取代品 使用劑量	中推估	每人年使用 12 次，劑量為給付 規定上限*80%	3.3 萬	增加 44 萬元至 增加 195 萬元
	高推估	每人年使用 12 次，劑量為健保 給付規定上限	4.2 萬	節省 67 萬元至 節省 298 萬元
本品 市占率	中推估	第一年 5%至 第五年 20%	-	增加 323 萬元至 增加 1,433 萬元
	高推估	第一年 5%至 第五年 30%	-	增加 323 萬元至 增加 2,149 萬元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估報告

截至 2024 年 2 月 2 日為止，本報告於主要醫療科技評估組織網站皆未查獲相關評估報告。

(二) 財務影響

- 建議者預估本品納入健保給付用於治療「透析成人病人因慢性腎臟病導致之貧血」，未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 140 人至第五年 610 人，本品年度藥費約為第一年 490 萬元至第五年 2,182 萬元，被取代品年度藥費約為第一年減少 565 萬元至第五年減少 2,516 萬元，財務影響約第一年節省 75 萬元至第五年節省 334 萬元。建議者針對腹膜透析病人比例進行敏感度分析，財務影響評估第一年約介於節省 72 萬元至 94 萬元之

間，至第五年約介於節省 318 萬至 418 萬之間。

2. 本報告參考建議者假設，以血液透析定額給付範圍包含本品之前提下進行財務影響推估，即健保收載本品後將不影響血液透析病人之整體藥費，故僅針對腹膜透析族群進行財務影響評估。本報告參考本中心相關研究報告、健保資料庫分析結果及本土文獻調整血液透析/腹膜透析病人接受 ESA 治療比例及被取代品每人年使用劑量及藥費，並針對具有不確定性之參數進行敏感度分析，包含本品使用劑量、被取代品使用劑量及本品市占率。經本報告調整後，未來五年本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 590 人，本品年度藥費約為第一年 489 萬元至第五年 2,168 萬元，被取代品年度藥費約為第一年減少 360 萬元至第五年減少 1,595 萬元，財務影響在第一年約增加 129 萬元至第五年增加 574 萬元。敏感度分析結果顯示，財務影響在第一年約介於節省 67 萬元至增加 394 萬元，第五年約介於節省 298 萬元至增加 2,149 萬元。
3. 本報告與建議者估算結果之差異，主要來自本報告調降被取代品藥費，使調整後財務影響較建議者估算為高。值得提醒的是，本報告與建議者皆以血液透析定額包含本品之前提下，僅針對腹膜透析族群進行財務影響評估，若血液透析定額給付不包含本品，則須加計血液透析病人使用本品之藥費，將大幅增加可能的財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2025 年 5 月藥品專家諮詢會議討論，建議給付用於血液透析病人且不另外核價。由於血液透析採定額支付，給付費用「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」，預期健保收載本品後將不影響血液透析病人之整體藥費，應不致有財務影響。

參考資料

1. 台灣慢性腎臟病臨床診療指引更新版_初稿. 台灣腎臟醫學會. https://tsnorgtw.gitbook.io/2022_taiwan_chronic_kidney_disease_clinical_guidelines/. Accessed January 30, 2024.
2. 2022 年台灣腎病年報. 財團法人國家衛生研究院、台灣腎臟醫學會. <https://www.tsn.org.tw/wowbook.html?id=04ec719f-6806-4431-80d2-3e2fde437d6b#book/>. Published 2023. Accessed January 30, 2024.
3. Shaikh H HM, Aeddula NR. Anemia of Chronic Renal Disease [Updated 2023 Feb 24]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>. Published 2024. Accessed January 31, 2024.
4. 腹膜透析治療－臨床案例解析. 台灣腎臟醫學會. <https://www.tsn.org.tw/archive/20230223/60c77a55-d6fb-4255-a5ea-fa23a00c71fb/60c77a55-d6fb-4255-a5ea-fa23a00c71fb.pdf>. Published 2021. Accessed January 30, 2024.
5. 財團法人國家衛生研究院、台灣腎臟醫學會. 臺灣慢性腎臟病臨床診療指引. 財團法人國家衛生研究院. <https://www.tsn.org.tw/archive/20210906/0eacf2b1-c5e0-4a56-aaa3-33032a382d43/0eacf2b1-c5e0-4a56-aaa3-33032a382d43.pdf>. Published 2015. Accessed February 16, 2024.
6. 衛復守® 錠劑 150 毫克、300 毫克 [仿單電子檔] (版本日期 2023-10-12). 台田藥品股份有限公司. 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%AC028477%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%AC028478%E8%99%9F. Published 2023. Accessed February 2, 2024.
7. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 2, 2024.
8. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed February 2, 2024.
9. 藥品給付規定 第四節 血液治療藥物 (112.12.25 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-50604-c079f56241d94d678a621c79571ddb7f-1.pdf>. Published 2023. Accessed February 17, 2024.
10. Search CADTH. Canada's Drug and Health Technology Agency. https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result_type%3Aproject.

Accessed February 2, 2024.

11. Medicine Status Website. Australian Government Department of Health and Aged Care — The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed February 2, 2024.
12. Guidance, NICE advice and quality standards. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed February 2, 2024.
13. Vadadustat for treating symptomatic anaemia in adults having dialysis for chronic kidney disease [ID3821]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10877>. Published 2024. Accessed February 2, 2024.
14. Medicines advice. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed February 2, 2024.
15. Eckardt KU, Agarwal R, Farag YM, et al. Global Phase 3 programme of vadadustat for treatment of anaemia of chronic kidney disease: Rationale, study design and baseline characteristics of dialysis-dependent patients in the INNO2VATE trials. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021; 36(11): 2039-2048.
16. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(17): 1601-1612.
17. Winkelmayer WC, Fishbane S, Tumlin JA, et al. Iron-related outcomes in patients with dialysis-dependent CKD randomized to vadadustat vs. darbepoetin alfa. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021; 32: 182.
18. Winkelmayer W, Tumlin JA, Fishbane S, et al. Hematologic efficacy of vadadustat for anemia in patients with kidney failure on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021; 36(SUPPL 1): i325-i326.
19. Winkelmayer W, Anders R, Luo W, et al. Hemodialysis Access Thrombotic Events in Patients With Dialysis-Dependent CKD Randomized to Vadadustat Versus Darbepoetin Alfa. *American Journal of Kidney Diseases* 2022; 79(4): S22.
20. Parfrey PS, Luo W, Maroni B, Anders R, Vargo D, McCullough PA. Thromboembolic events with vadadustat vs. darbepoetin alfa for anemia

- treatment in patients with dialysis-dependent CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021; 32: 184.
21. Chertow GM, Boudville N, Chowdhury P, et al. Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent CKD receiving peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021; 32: 184.
 22. Sarnak MJ, Agarwal R, Boudville N, et al. Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease receiving peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023; 38(10): 2358-2367.
 23. Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al. Randomized, double-blinded, active-controlled (darbepoetin alfa), phase 3 study of vadadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *Journal of the American Society of Nephrology* 2019; 30: 6.
 24. Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021; 36(9): 1731-1741.
 25. Toka HR, Luo W, Ullah I, Yang Z, Zhang Z, Burke SK. Safety and Efficacy of Vadadustat Thrice Weekly in Patients with Anemia due to Dialysis-Dependent CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2023; 34: 365-366.
 26. Agarwal R, Vargo D, Luo W, Solinsky C, Chertow GM. Vadadustat, an oral HIF-PHI, is not associated with increased risk of neoplasm in patients with anemia due to CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021; 32: 183-184.
 27. Agarwal R, Vargo D, Luo W, Solinsky C, Chertow GM. Comprehensive safety profile of vadadustat from global phase 3 clinical trials. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021; 32: 183.
 28. Agarwal R, Anand S, Eckardt KU, et al. Overall Adverse Event Profile of Vadadustat versus Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease in Phase 3 Trials. *American Journal of Nephrology* 2023; 53(10): 701-710.
 29. Xiong L, Zhang H, Guo Y, Song Y, Tao Y. Efficacy and Safety of Vadadustat for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12.
 30. Huang Q, Liao Z, Liu X, Xia Y, Wang J. Efficacy and safety of vadadustat compared to darbepoetin alfa on anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology* 2023; 55(2): 325-334.
 31. Atzinger C, Cichewicz A, Huelin R, Alexandre AF. Efficacy and Safety of

- Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors for Treatment of Anaemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review. *Value in Health* 2022; 25(12): S25.
32. Natale P, Palmer SC, Jaure A, et al. Hypoxia-inducible factor stabilisers for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022; 2022(8).
 33. Damarlapally N, Thimmappa V, Irfan H, et al. Safety and Efficacy of Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitors vs. Erythropoietin-Stimulating Agents in Treating Anemia in Renal Patients (With or Without Dialysis): A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus* 2023; 15(10): e47430.
 34. Li M, Lan J, Dong F, Duan P. Effectiveness of hypoxia-induced factor prolyl hydroxylase inhibitor for managing anemia in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2021; 77(4): 491-507.
 35. Takkavatakarn K, Thammathiwat T, Phannajit J, et al. The impacts of hypoxia-inducible factor stabilizers on laboratory parameters and clinical outcomes in chronic kidney disease patients with renal anemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Kidney Journal* 2023; 16(5): 845-858.
 36. Chen H, Cheng Q, Wang J, Zhao X, Zhu S. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: A meta-analysis including 13,146 patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2021; 46(4): 999-1009.
 37. Huang Q, You M, Huang W, et al. Comparative effectiveness and acceptability of HIF prolyl-hydroxylase inhibitors versus for anemia patients with chronic kidney disease undergoing dialysis: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14.
 38. Chen D, Niu Y, Liu F, et al. Safety of HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in dialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14.
 39. Sackeyfio A, Lopes RD, Kovesdy CP, et al. Comparison of outcomes on hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) in anaemia associated with chronic kidney disease: network meta-analyses in dialysis and non-dialysis dependent populations. *Clinical Kidney Journal* 2024; 17(1).
 40. Chen J, Shou X, Xu Y, et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease. *Aging* 2023; 15(6): 2237-2274.
 41. Vafseo: EPAR - Public assessment report. European Medicines Agency.

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vafseo-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2023. Accessed February 22, 2024.
42. Nangaku M, Kondo K, Takabe S, et al. Vadadustat for anemia in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis: A phase 3 open-label study in Japan. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2021; 25(5): 642-653.
 43. Nangaku M, Kondo K, Takabe S, et al. A phase 3, open-label, single-arm study of vadadustat for anemia in chronic kidney disease for Japanese patients on hemodialysis not receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2022; 26(1): 45-54.
 44. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008; 28;371(9631):2173-82.
 45. Macdougall IC, Meadowcroft AM, Blackorby A, et al. Regional Variation of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in the Global Daprodustat Dialysis Study (ASCEND-D). *Am J Nephrol*. 2023; 54(1-2):1-13.
 46. Kuo KL, Hung SC, Tseng WC, , et al. Taiwan Society of Nephrology Renal Registry Data System. Association of Anemia and Iron Parameters With Mortality Among Patients Undergoing Prevalent Hemodialysis in Taiwan: The AIM - HD Study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(15):e009206.
 47. Huang EJ, Sung FC, Hung PH, et al. The Association of Erythropoietin and Age-Related Macular Degeneration in Hemodialysis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(17):9634.
 48. 全民健康保險署 (2022). "藥品使用量分析." from <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Accessed February 2, 2024.

附錄

附錄一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品的現行健保給付規定（粗底線標示處為建議者針對本案藥品建議的給付條件草案）

4.1.1. 紅血球生成素（簡稱 EPO）hu-erythropoietin（如 Eprex、Recormon）、darbepoetin alfa（如 Aranesp）、methoxy polyethylene glycol-epoetin beta（如 Mircera solution for injection in pre-filled syringe）

1. 使用前和治療後每三至六個月應作體內鐵質貯存評估，如 Hb 在 8 gm/dL 以下，且 ferritin 小於 100 mg/dL（非透析病人）、或 200 mg/dL（透析病人），有可能是鐵質缺乏。
2. 使用期間應排除維他命 B12 或葉酸缺乏，腸胃道出血，全身性感染或發炎疾病等情況，始得繼續。
3. 限腎臟病並符合下列條件使用：
 - (1) 末期腎臟病接受透析病人，其 Hb <9 gm/dL，或第五期慢性腎臟病病人（eGFR <15 mL/min/1.73 m²），其 Hb <9 gm/dL。
 - I. 使用時，應從小劑量開始，Hb 目標為 10 gm/dL，符合下列情形之病人，應即暫停使用本類藥品：
 - i. Hb 超過 11 gm/dL。
 - ii. 接受治療第 6 週到第 8 週內 Hb 之上升值未達 1 gm/dL。
 - II. 如 Hb 值維持在目標值一段時間（一至二個月），宜逐次減量，以求得最低維持劑量。
 - (2) 每名病人所用劑量，一個月不超過 20,000 U（如 Eprex、Recormon）或 100 mcg（如 Aranesp、Mircera solution for injection in pre-filled syringe）為原則，如需超量使用，應附病人臨床資料（如年齡、前月 Hb 值、前月所用劑量、所定目標值…等等）及使用理由。
 - (3) 使用本類藥品之血液透析、腹膜透析（CAPD）及未透析患者因病情需要使用本類藥品時，應依下列頻率定期檢查 Hb 值，其檢查費用包含於透析費用內，不另給付（未接受透析病人除外）：
 - I. 血液透析及腹膜透析患者：每月應檢查乙次。
 - II. 未透析患者：至少每 3 個月應檢查乙次。初次使用者，治療後 6 至 8 週應檢查乙次。
 - (4) 使用本類藥品期間如需輸血，請附輸血時 Hb 值及原因。
4. 限癌症病人合併化學治療有關的貧血。不含使用 Mircera solution for injection in pre-filled syringe：
 - (1) 限患有固態腫瘤接受化學藥物治療而引起之症狀性貧血，且 Hb <8 gm/dL 之病人使用。對於癌症患者預期有合理且足夠的存活時間者（含治癒性治療及預期輔助性化學治療等），不應使用 EPO 治療貧血。
 - (2) Epoetin beta（如 Recormon）與 epoetin alfa（如 Eprex）初劑量為 150 U/Kg

每週 3 次，最高劑量 300 U/Kg 每週 3 次，或 epoetin beta(如 Recormon) 初劑量 30,000 單位，epoetin alfa (如 Eprex) 初劑量 40,000 單位，每週 1 次，最高劑量 60,000 單位，每週 1 次；Darbepoetin alfa (如 Aranesp) 初劑量 2.25 mcg/kg，每週 1 次，最高劑量 4.5 mcg/kg，每週 1 次。

- (3) 每次療程最長 24 週，如化學治療療程完全結束後 4 週也應停止 EPO 使用。
- (4) 符合下列情形之病人，應即停止使用本類藥品：
 - I. Hb 超過 10 gm/dL (Hb >10 gm/dL)。
 - II. 於接受治療第 6 週到第 8 週內 Hb 之上升值未達 1 gm/dL。
 - III. 化學治療結束後 4 週。

附錄二、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024 年 2 月 19 日止)		
#1	('chronic kidney disease' OR 'chronic kidney disorder' OR 'chronic kidney insufficiency' OR 'chronic nephropathy' OR 'chronic renal disease' OR 'chronic renal failure' OR 'chronic renal insufficiency' OR 'kidney chronic failure' OR 'kidney disease, chronic' OR 'kidney failure, chronic' OR 'kidney function, chronic disease' OR 'renal insufficiency, chronic' OR 'chronic kidney failure'):ti,ab,kw,de	249,492
#2	'chronic kidney failure'/exp	214,146
#3	('vafseo' OR 'vadadustat'):ti,ab,kw,de	231
#4	'vadadustat'/exp	221
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	169
PubMed (搜尋日期：2024 年 2 月 19 日止)		
#1	"Renal Insufficiency, Chronic"[tw] OR "Chronic Renal Insufficiency"[tw] OR "Kidney Insufficiency, Chronic"[tw] OR "Chronic Kidney Insufficiency"[tw] OR "Chronic Kidney Disease"[tw] OR "Disease, Chronic Kidney"[tw] OR "Kidney Disease, Chronic"[tw] OR "Chronic Renal Disease"[tw] OR "Disease, Chronic Renal"[tw] OR "Renal Disease, Chronic"[tw]	95,270
#2	"Renal Insufficiency, Chronic"[mh]	137,284
#3	"vadadustat"[tw] OR "vafseo"[tw]	69
#4	"vadadustat"[Supplementary Concept]	35
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	52
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 2 月 19 日止)		
#1	("Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic"):ti,ab,kw	12,227
#2	[mh "Renal Insufficiency, Chronic"]	9,583
#3	("vadadustat" OR "vafseo"):ti,ab,kw	72
#4	(#1 OR #2) AND #3	59

附錄三、經濟文獻搜尋策略

資料庫	#	關鍵字（搜尋日期：2024 年 2 月 21 日止）	篇數
PubMed	1	((Chronic kidney disease) AND anemia) OR (renal anemia)	26,415
	2	vadadustat	72
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	576,363
	4	#1 AND #2 AND #3	0
Embase	1	((Chronic kidney disease) AND anemia) OR (renal anemia)	68,036
	2	vadadustat	231
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	353,492
	4	#1 AND #2 AND #3	0
Cochrane Library	1	((Chronic kidney disease) AND anemia) OR (renal anemia)	429
	2	vadadustat	1
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	5,456
	4	#1 AND #2 AND #3	0
INAHTA	1	((Chronic kidney disease) AND anemia) OR (renal anemia)	12
	2	vadadustat	0
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	1,784
	4	#1 AND #2 AND #3	0
CRD	1	((Chronic kidney disease) AND anemia) OR (renal anemia)	34
	2	vadadustat	0
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	10,554
	4	#1 AND #2 AND #3	0