



伸舒康 (SAMSCA[®] 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	Samsca Tablets	成分	tolvaptan
建議者	台灣大塚製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣大塚製藥股份有限公司		
含量規格劑型	15 mg/ Tablet		
主管機關許可適應症	適用於治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉症。		
建議健保給付之適應症內容	<p>用於治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉症。</p> <ol style="list-style-type: none"> 限用於血鈉濃度低於 125 mEq/L，且經傳統治療(包括限水、loop diuretics 和補充鹽分等)後，症狀仍無改善之成年患者。 用以提升患者血鈉濃度、緩解症狀以利持續其原發病症之治療。 每次使用不得超過四日。 每位患者每年限用 12 次。 患者應在醫院中開始或重新開始用藥，並監視血清鈉濃度 		
建議療程	<p>一般劑量: 15 mg。</p> <p>最大劑量:60mg。</p> <p>每療程不超過四日</p>		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥		
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：無合適之核價參考品
- 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：

- (1) SALT 試驗，包括 SALT-1 及 SALT-2 兩個探討口服 tolvaptan 之療效及安全性之安慰



劑對照第三期臨床試驗，共收納 448 名因慢性心臟衰竭、肝硬化或 SIADH 及其他疾病，而發生正常血容量或高血容量之低血鈉症的病人。試驗期為 30 天，tolvaptan 的初始投予劑量為 15 mg/daily，試驗期間視血鈉濃度可調增至 30 mg/daily，必要時達到 60 mg/daily，以使血清鈉濃度達 135 mmol/L 以上；若血清鈉濃度超過 145 mmol/L 或增加太快則可降低試驗藥物的使用劑量或增加病人的水分攝取。

試驗結果顯示，tolvaptan 組的血鈉平均值較安慰劑組在試驗開始第 4 天及第 30 天均有顯著的增加，病患情況不論為 mild 或 marked hyponatremia 均有顯著的改善。不論疾病病因(包括 heart failure, SIADH, 或 cirrhosis)，Tolvaptan 組相較於安慰劑組在血鈉平均值有統計顯著的增加。在死亡率與降低住院天數方面，沒有證據顯示 tolvaptan 組和安慰劑治療組有差別。

(2) SALTWATER 試驗，係 SALT 試驗中 111 名病人的開放標記延伸試驗，採 flexible-dosage regimen。試驗平均追蹤期 701 天。其中 58% 的病人之低血鈉病因為「SIADH 及其他疾病」。不論原來在 SALT-1 及 SALT-2 試驗中接受 tolvaptan 或安慰劑的病患，進入 SALTWATER 試驗之早期調整期後，血鈉平均值在後續 4 年的治療期皆可維持在正常範圍內。低血鈉病因歸類為「SIADH 及其他疾病」與鬱血性心臟衰竭之病人，血鈉平均值在後續 4 年的治療期皆可維持在正常範圍內。

相對安全性

SALT 試驗中，tolvaptan 組在試驗 30 日後，停藥後一週內均有低鈉血症復發的情況。整體而言，試驗期間發生不良事件的比例，在 tolvaptan 組與安慰劑組分別為 80% 與 76%。因不良事件退出的人數及比例分別為 24% 與 30%。Tolvaptan 組於試驗期間最常發生的不良事件為口渴與口乾。

SALTWATER study 中呈報的不良事件比例很高，但受限於該試驗沒有對照組進行比較、試驗人數少及許多病患有嚴重的潛在疾病，因此 tolvaptan 長期治療的安全性尚需更多資料驗證。

四、 成本效益：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。目前僅有加拿大 CADTH 之評估報告，評議結果不建議收載，理由除療效考量外，經濟評估結果並不支持 tolvaptan 符合成本效益。

五、 財務衝擊：廠商預估第一年至第五年將新增約 400 名至 800 名病人接受本品的治療，並將增加約 1500 萬元至近 3 千萬元的健保藥費支出，此藥費即為健保新增的藥費支出。其中 SIADH 病人約為 200 名至 300 名，藥費約 600 萬元至 1 千萬元，而心衰竭病人約為 200 名至 500 名，藥費約 900 萬元至 2 千萬元。

查驗中心認為廠商的財務影響分析架構大致清楚，惟其中對現有治療無效病人數的比例推估、市佔率、本品使用劑量、每年使用次數等參數較具不確定性，且有高估或低估的可能。若針對這些參數進行校正後，則可能接受本品治療的病人數及其帶來的財務影響皆較廠商原來的推估值要高出許多，因此，查驗中心認為廠商所進行的財務影響分析有低估的可能，且具不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	SAMSCA	--
主成分/含量	Tolvaptan 15 mg	--
劑型/包裝	10 錠鋁箔片盒裝	--
WHO/ATC 碼	C03XA01	--
主管機關許可適應症	適用於治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群（SIADH）引起之低血鈉症。	--
健保給付 條件	審議中	--
健保給付價	審議中	--
仿單建議劑量與用法	每天一次。一般起始劑量為 15mg，可將劑量增加至每日一次 30mg，經過 24 小之後，視升高至需求血清鈉濃度的需要，可再增加至最高劑量每日一次 60 mg。	--
申請商建議療程	一般劑量: 15 mg。 最大劑量:60mg。 每療程不超過四日	--
每療程 花費	審議中	--
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 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) 2013年2月	<p>基於以下二點理由，CDEC 不建議收載 tolvaptan 納入給付：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 二個隨機分配的安慰劑對照試驗均表現出 tolvaptan 對於心衰竭及非低容積低血鈉症病患之血中鈉濃度具有顯著改善；但是，tolvaptan 針對死亡率、罹病率或降低住院天數之臨床療效的證據仍然不足。 2. Tolvaptan 用於治療心衰竭和非低容積性低血鈉病患的成本效益不足，且缺乏以 tolvaptan 治療其他原發性疾病所引起之非低容積性低血鈉的藥物經濟研究證據。
PBAC (澳洲)	到 104 年 8 月 20 日止未查到相關評估報告
NICE (英國)	到 104 年 8 月 20 日止未查到相關評估報告

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 2014 年 4 月併入 CADTH；

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。

【伸舒康(SAMSCA® Tablets)】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 104 年 9 月 16 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。唯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]

低血鈉症（hyponatremia）是體液及電解質失衡的一種症狀，以致血漿內鈉的濃度不正常地低於 135 mEq/L。持續低血鈉會影響腦部滲透壓，造成腫脹及一系列的神經紊亂（神智不清、昏迷），嚴重者腦幹受到破壞，甚至死亡。

低血鈉常與抗利尿激素不當分泌（簡稱抗利尿激素分泌不當症候群 syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH）有關，抗利尿激素（ADH）又稱血管升壓素，在人體中主要的作用為控制尿排出的水量。正常時抗利尿激素在體內滲透度增加的狀態下才會適當地分泌，藉由腎臟將水份滯留住，而 SIADH 的病人其抗利尿激素分泌不會因體內滲透度的下降而受到抑制。

導致 SIADH 的可能原因很多：

- 中樞神經系統的疾病：感染、血管疾病、精神疾病、腫瘤、外傷、自體免疫

疾病、急性間歇性紫質症 (acute intermittent porphyria)

- 肺部疾病：感染、腫瘤、慢性阻塞性肺病
- 癌症：腦、肺、胰臟、十二指腸、胸腺、淋巴肉瘤 (lymphosarcoma)
- 藥物誘發：selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)、alkylating agents、nicotine、narcotics、chlorpropamide、carbamazepine、clofibrate、vincristine、cyclophosphamide、thiazides、psychotropics
- 其他：壓力 (stresses)、疼痛、呼吸器正壓呼吸、二尖瓣撥開術 (mitral commissurotomy)、腎上腺機能低下 (hypoadrenalism)、甲狀腺機能低下 (hypothyroidism)

SIADH 的症狀，主要為低血鈉症，但除了 SIADH 外，也有許多疾病可能引發低血鈉症，例如心衰竭、肝硬化等。因此病人可能散見各科別。然而某些疾病或是臨床處置雖會導致測得低鈉血症，但血漿滲透壓並未發生改變或反而增加，稱為偽低血鈉症 (pseudohyponatremia)，此種偽低血鈉狀態不需要治療；其成因包括嚴重高脂血症、高蛋白血症、高血糖、內分泌異常等、或是手術時使用大量葡萄糖溶液做為灌洗液等。因此臨床上需進行相關之鑑別診斷。

整體治療方法可分為立即直接的低血鈉症治療和長期慢性的低鈉血症管理。首要應釐清造成低血鈉症的原因，以對症治療。其次為依照低血鈉嚴重程度的不同，採取不同的作法。正常的血中鈉離子濃度為 135~145 mEq/L，當血鈉介於 125~135 mEq/L 時，通常症狀並不明顯，此時只要限制水份攝取，以矯正病人的腎臟重吸收過多水份即可；當血鈉低於 125 mEq/L 時，可能會有食慾不振、噁心、嘔吐、頭痛、肌肉痙攣等症狀；一旦血鈉低於 120 mEq/L 時，很可能會造成腦壓上升導致意識混亂、昏迷甚至死亡。由於嚴重的急性低血鈉症（一般定義發病期 ≤ 48 小時為急性）致死率很高，所以緊急治療以儘快矯正低血鈉是必需的，現行療法多以 NaCl 高張溶液矯正血清鈉離子濃度作為重要的治療管理指標。經諮詢數位有治療低血鈉症經驗的醫師，所獲取的臨床經驗認為血鈉濃度 < 125 mEq/L 的病人，目前在臨床上尚無合適的治療藥品，但對於血鈉濃度尚未降至 125 mEq/L 以下的低血鈉症病人，使用 3%NaCl 溶液多可獲取不錯的臨床效果。對於急性低血鈉症，醫師會尋找病因，並根據病人的症狀嚴重程度決定矯正血清鈉離子濃度的方式。

若在以上方法無法有效控制病情時，文獻中提及可併用以協助病情控制的藥物包括 furosemide、demeclocycline 及 vasopressin V₂ receptor antagonists 等。

總而言之，抗利尿激素分泌不當症候群引起之低血鈉症的治療，首重找出相關病因並予以處理；決定以何種治療提高血鈉值及提高血鈉值的速度，則應同時考慮病人低血鈉之嚴重程度和發病期長短，以及病人是否已有症狀（尤其是神經系統的症狀）和症狀之嚴重程度。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [7-9]

以tolvaptan作為關鍵字查詢我國衛生署藥物許可證網頁，含相同成分之藥品僅本案申請藥品 (Samsca® 15 mg/ Tablet) 及同廠商同商品之另一含量規格藥品 (Samsca® 30 mg/ Tablet)。

與本申請藥品tolvaptan同屬為Cardiovascular system / Diuretics / Other diuretics / Vasopressin antagonists類別(C03XA)，且已於健保給付的品項除本案 tolvaptan (C03XA01)外，另有conivaptan (C03XA02)，但conivaptan未在我國核准上市。

另查詢衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業，於適應症(藥品)部分以關鍵字「SIADH」或「抗利尿激素分泌不當症候群」查詢，亦僅獲得Samsca® 15 mg/ 30 mg/ Table二筆資料。而若以關鍵字「低血鈉(症)」查詢，則除Samsca® 15 mg/ 30 mg/ Table二筆資料外，另有Saline Injection 3%及 Sodium Chloride Injection 3%二筆資料，主成份均為sodium chloride，適應症均為低血鈉症及低血氯症。

在限水及以 NaCl 溶液矯正血清鈉離子濃度仍無法有效控制病情時，前述疾病治療現況章節中提及：文獻中提及可併用以協助病情控制的藥物包括 furosemide、demeclocycline 及 vasopressin V₂ receptor antagonists 等。Furosemide 在我國未註銷的許可證現有十八筆，核准適應症為利尿及高血壓。demeclocycline 在我國未註銷的許可證僅有一筆，核准適應症為革蘭氏陽性、陰性菌、立克次氏體及巨型濾過性病毒感染症。

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 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)	2013年2月

PBAC (澳洲)	到 104 年 8 月 20 日止未查到相關評估報告
NICE (英國)	到 104 年 8 月 20 日止未查到相關評估報告
其他實證資料	SMC 2009 年 12 月
	Cochrane/ PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [10]

加拿大 CADTH 於 2013 年 2 月 13 日發布 Tolvaptan (Samsca®, Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.) 用於非休克和臨床症狀的低鈉血症 (Hyponatremia – Non-Hypovolemic and Clinically Symptomatic) 的評估報告。

CDEC 不建議收載 tolvaptan 納入給付。CDEC 作出不建議收載的理由基於以下二點：

1. 二個隨機分配的安慰劑對照試驗均表現出 tolvaptan 對於心衰竭及非低容積低血鈉症病患之血中鈉濃度具有顯著改善；但是，tolvaptan 針對死亡率、罹病率或降低住院天數之臨床療效的證據仍然不足。
2. Tolvaptan 用於治療心衰竭和非低容積性低血鈉病患的成本效益不足，且缺乏以 tolvaptan 治療其他原發性疾病所引起之非低容積性低血鈉的藥物經濟研究證據。

有關 tolvaptan 申請案，CDEC 未收到來自病患的意見。

CDEC 委員會對於本案的評估主要來自一份納入二個收納非急性低鈉血症病患的雙盲隨機對照試驗: SALT-1 (N = 205) 及 SALT-2 (N = 243) 的系統性文獻回顧報告，二試驗的試驗期均為 30 天。病患依據血鈉值介於 130-135 mmol/L 間或小於 130 mmol/L，及其潛在的疾病狀態(是否有慢性心衰竭[CHF])進行分層隨機分配至 tolvaptan 組或安慰劑對照組。tolvaptan 的投予劑量在試驗期間視病患的血鈉濃度變化可調增至 30 mg/daily，必要時達到 60 mg/daily。

納入試驗的病患有因心衰竭 (33%)、抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) (25%)、肝硬化 (27%) 及其他疾病 (21%) 導致之低鈉血症。大多數病患為男性 (59%)，平均年齡為 61.4 歲。CDEC 委員會針對死亡率、住院情形、生活品質、治療無反應率、血鈉濃度的變化、嚴重的不良反應及總合之不良事件及因

不良事件退出試驗等試驗成果進行討論。

療效方面：

1. 在死亡率與住院率方面：沒有證據顯示 tolvaptan 組和安慰劑治療組的病患在任何一個試驗中之死亡率或住院率有差別。
2. 不論疾病病因(包括 heart failure, SIADH, 或 cirrhosis), Tolvaptan 組相較於安慰劑組在血鈉平均值有統計顯著的增加，試驗開始第 4 天的統合平均差異 (pooled mean difference, MD) 為 3.71 mEq/L (95% CI, 3.24 to 4.2)，第 30 天為 4.56 mEq/L (95% CI, 3.9 to 5.21)，均有顯著的增加。
3. 在治療無反應率方面，在所有血鈉基礎值小於 130 mEq/L 的病患群體，Tolvaptan 組在治療第四天的治療無反應率有統計顯著的降低，兩個試驗在治療第 4 天的治療無反應率彙總相對風險 0.31 (0.21~0.45)。
4. SALT-1 試驗之 tolvaptan 組相較於安慰劑對照組在 SF-12 生活品質量表的資料收集方面具有統計學上的顯著改善，但在 SALT-2 試驗中未有相同的顯現。

安全性與耐受性方面：

試驗期間發生嚴重不良事件的比例，在 tolvaptan 組與安慰劑組十分接近。試驗期間因不良事件退出試驗的人數及比例，在 tolvaptan 組與安慰劑組亦很相似。tolvaptan 組通報不良事件的報告較安慰劑組略高(80.7% vs. 76.8%)。在 tolvaptan 組最常見的不良反應有口渴、口乾、虛弱、便秘，頻尿和低血糖。

其他方面的討論：申請商建議 tolvaptan 限縮使用於非低血容量性低鈉血症之失代償性心衰竭病患，亦即血鈉濃度 130 mmol/L 以下，或已有臨床症狀者。但 CDEC 委員會經討論後認為 SALT-1 或 SALT-2 二試驗沒有證據支持 tolvaptan 可降低死亡率、發病率、縮減住院時間及或透析的需要性。

(二) PBAC (澳洲)

至 104 年 8 月 20 日止未查獲 tolvaptan 用於低血鈉症之相關評估報告。

(三) NICE (英國) [11]

英國 NICE 於 2007 年 7 月發布之評估報告拒絕 tolvaptan 用於 heart failure

NYHA Class IV 之收載，有一份 tolvaptan 用於治療 autosomal dominant polycystic kidney disease 的評估正在進行中，但未查獲 tolvaptan 用於低血鈉症的相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [12]

英國SMC於2009年12月發布之評估報告：由於未收到許可證持有者之申請資料，因而不推薦 tolvaptan (Samsca[®]) 用於低血鈉治療。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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：hyponatremia 排除條件：未設限
Intervention	tolvaptan
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT 或 Systematic Review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/ Pubmed 等文獻資料庫，於 2015 年 8 月 20 日，以 [hyponatremia] 做為關鍵字進行搜尋。Pubmed 資料庫之搜尋策略：("tolvaptan"[Supplementary Concept] OR "tolvaptan"[All Fields]) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]) AND "2010/08/30"[PDat] : "2015/08/28"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

(2) 搜尋結果

以tolvaptan作為關鍵搜索字，於Cochrane資料庫中搜尋，未查獲tolvaptan用於低血鈉症之相關系統性文獻回顧報告。

Pubmed資料庫中有關tolvaptan用於低血鈉症治療之文獻，排除一篇無摘要、機轉探討及與本案病人群無關的文獻外，共納入七篇文獻進行分析。檢述如下：

- 一篇為二個探討口服tolvaptan之療效及安全性的安慰劑對照三期臨床試驗（SALT- 1和SALT- 2）的統合分析，此二試驗為US-FDA及EU-EMA核准tolvaptan用於治療hyponatremia所依據之樞紐試驗（study 156-02-235; 156-03-238），亦為加拿大CADTH評估tolvaptan使用於hyponatremia的主要療效評估依據[16]；
- 一篇為收集至2010年2月為止Embase與MEDLINE中有關tolvaptan在PK/PD/drug-drug interaction及臨床療效方面的回顧性文章，此篇文章在治療hyponatremia的療效方面所引述的臨床證據就是SALT- 1及SALT- 2試驗[17]；
- 一篇為將SALT- 1及SALT- 2試驗中因SIADH引起之hyponatremia 病人次族群單獨分析的臨床報告[18]；
- 一篇為SALT試驗的延伸試驗(SALTWATER) 報告，探討tolvaptan長期投予的安全性和有效性[19]；
- 一篇為探討tolvaptan在非急性、非低血容量性抗利尿激素分泌不當症候群（SIADH）之中國病患相較於安慰劑的隨機雙盲對照試驗[20]；
- 還有二篇為tolvaptan用於心衰竭患者之血鈉濃度與住院時間的效果研究（EVEREST研究）[21-22]。

相關試驗簡要敘述如下：

(1).SALT 試驗（SALT- 1 和 SALT- 2）

SALT 試驗為包括 SALT-1 及 SALT-2 兩個探討口服 tolvaptan 之療效及安全性之安慰劑對照第三期臨床試驗，共收納 448 名因慢性心臟衰竭、肝硬化或 SIADH 及其他疾病，而發生而發生正常血容量或高血容量之低血鈉症的病人。其中約半數病人血鈉值介於 130-135 mmol/L 間，屬於 mild hyponatremia，另半數病人血鈉值小於 130 mmol/L，屬於 marked hyponatremia。試驗排除以下病人：psychogenic polydipsia、head trauma、postoperative conditions、uncontrolled hypothyroidism、adrenal insufficiency、any hyponatremic condition associated with

the use of medications。二試驗收納的病人群體及試驗設計均十分接近，所以試驗結果以共同分析的方式呈現。

試驗期為 30 天，tolvaptan 的初始投予劑量為 15 mg/daily，試驗期間視血鈉濃度可調增至 30 mg/daily，必要時達到 60 mg/daily，以使血清鈉濃度達 135 mmol/L 以上；若血清鈉濃度超過 145 mmol/L 或增加太快則可降低試驗藥物的使用劑量或增加病人的水分攝取。試驗計劃書中未強制要求病人須限制水分攝取，但 demeclocycline、lithium chloride、urea 等藥品則不允許使用。

病患在試驗的第一天住院，多數於試驗的第四天出院。主要療效指標為試驗第 4 天及第 30 天之血鈉平均濃度^a相對於試驗開始時基礎值的變化。

諸多次要療效指標以評估病患的血鈉值、尿量、體液平衡狀態及體重為主，並未評估病患低血鈉症之相關症狀的改變；只有一項次要療效指標以 12-item Short-Form (SF-12) General Health Survey (Physical Component Summary and Mental Component Summary) 這個病患自填的問卷 (patient-reported outcome) 評估其健康狀況的改變。

兩試驗合併，分配至口服 tolvaptan 組有 225 人，分配至安慰劑組有 223 人。以低血鈉症之病因區分，慢性心臟衰竭的病人約佔 31%，肝硬化的病人約佔 27%，而 SIADH 及其他疾病的病人約佔 42%。

試驗結果：

療效方面，如下表所示：tolvaptan group 組的血鈉平均值較安慰劑組在試驗開始的第 4 天及第 30 天均有顯著的增加（二者均 $P < 0.001$ ），病患情況不論為 mild 或 marked hyponatremia 均有顯著的改善 ($P < 0.001$)。

SALT 試驗療效結果

Variable	SALT-1			SALT-2		
	Tolvaptan (N = 102)	Placebo (N = 103)	P Value	Tolvaptan (N = 123)	Placebo (N = 120)	P Value
Primary endpoint: change in average AUC for serum sodium – mmol/liter						
All patients						
Day 4	3.62±2.68	0.25±2.08	<0.001	4.33±2.87	0.42±2.56	<0.001
Day 30	6.22±4.10	1.66±3.59	<0.001	6.20±3.92	1.84±3.83	<0.001

^a 血鈉平均濃度之計算方法為：the area under the curve (AUC) for the serum sodium concentration divided by the observation period (4 or 30 days)。

<u>Mild hyponatremia</u>						
Day 4	2.52±1.95	- 0.32±2.27	<0.001	3.59±2.34	0.18±2.01	<0.001
Day 30	3.87±3.01	0.68±2.78	<0.001	4.68±2.91	0.94±2.89	<0.001
<u>Marked hyponatremia</u>						
Day 4	4.56±2.88	0.76±1.77	<0.001	5.06±3.16	0.70±2.99	<0.001
Day 30	8.24±3.84	2.54±4.01	<0.001	7.60±4.31	2.72±4.41	<0.001
Absolute change in serum sodium – mmol/liter						
Baseline	128.5±4.5	128.7±4.1		129.±3.5	128.9±4.5	
Mean (Day 4)	133.9±4.8	129.7±4.9	<0.001	135.3±3.6	129.6±5.2	<0.001
Mean (Day 30)	135.7±5.0	131.0±6.2	<0.001	135.9±5.9	131.5±5.7	<0.001

Plus-minus values are means ± SD.

安全性方面：tolvaptan 組在試驗 30 日後停藥後一週內均有低鈉血症復發的情況。整體而言，試驗期間發生不良事件的比例，在 tolvaptan 組與安慰劑組分別為 179 人(80%) 與 168 人(76%)。因不良事件退出的人數及比例分別為 54 人（24% tolvaptan 組）與 67 人（30% 安慰劑組）。經評估因與試驗用藥潛在相關的不良事件而退出者，在 tolvaptan 組有 8 位病人，包括有 2 位病人因皮疹退出，及各有 1 位病人因味覺障礙、夜尿、頻尿、疹、肌無力、及高血鈉症等不良事件退出；在安慰劑組也有 8 位病人因此類不良事件退出，包括有二位因皮疹退出，有兩位因急性腎衰竭退出，及各有一位病人因血清 creatinine 濃度增加、血鈉濃度降低、低血鈉症惡化及嘔吐等不良事件退出。試驗期間之死亡人數在二個試驗組相近。

經評估與試驗用藥具潛在相關性的嚴重不良事件有 26 件，其中 11 件發生在 tolvaptan 組的 8 位病人身上（包括脫水合併低血壓、頭昏、昏厥、急性腎衰竭、腹水、血清鈉與 creatinine 的濃度增高、因感染導致的呼吸衰竭等事件各發生在一位病人身上）；另有 15 件此類 SAE 發生在安慰劑組的 10 位病人身上，其中 2 位病人發生急性腎衰竭，2 位病人發生皮疹，1 位病人發生心衰竭惡化，及各有 1 位病人發生急性呼吸困難和水腫、因血清 creatinine 的濃度增高及因血紅素濃度與血容積比下降導致的貧血惡化、嘔吐、肝性腦病變及消化不良等。Tolvaptan 組於試驗期間最常發生的不良事件為口渴與口乾。

(2).SALT (SALT- 1 和 SALT- 2) 試驗中經診斷為 SIADH 之 hyponatremia 病人次族群分析

SALT- 1 和 SALT- 2 試驗中所收納之總數 448 位病人中，有 110 位為經診斷為 SIADH 的病人。這些病人之血鈉平均值相對於基礎值的變化，與 SALT- 1 和 SALT- 2 的整體試驗結果接近。Tolvaptan 組的血鈉平均值較安慰劑組在試驗開始的第 4 天及第 30 天均有顯著增加 (at day 4 [5.28±3.35 vs 0.47±2.81 mmol/L] and at

day 30 [8.07 ± 4.55 vs 1.89 ± 4.13 mmol/L]; $P < 0.0001$ respectively), 顯示 tolvaptan 在短期內 (≤ 30 天) 對於因慢性心衰竭、肝硬化或 SIADH 引起的低血鈉患者, 提升血鈉的效果具一致性。

其中 80 位病人有可評估的 SF-12 General Health Survey^b, 其結果如下表所示。在試驗的第 30 天, 相較於安慰劑組, tolvaptan group 組有統計上顯著較高的 Physical Component Summary (PCS) score, 但兩組之 Mental Component Summary (MCS) score 的差異未達統計上顯著。

SF-12 General Health Survey Summary Scores in the Combined SIADH Subgroups in SALT-1 and SALT-2

Variable	Tolvaptan mean \pm S.D. (n)	Placebo mean \pm S.D. (n)	P Value
PCS score			
Baseline	34.82 \pm 10.76 (49)	34.15 \pm 10.06 (54)	
Day 30	39.91 \pm 10.68 (40)	34.54 \pm 9.67 (41)	
Change from baseline	3.64 \pm 9.55 (39)	-0.16 \pm 8.85 (41)	0.019
MCS score			
Baseline	44.90 \pm 11.56 (49)	47.12 \pm 10.91 (54)	
Day 30	51.02 \pm 11.81 (40)	48.47 \pm 11.86 (41)	
Change from baseline	5.47 \pm 12.01 (39)	-0.45 \pm 9.66 (41)	0.051

Positive changes from baseline indicate improvement.

(3).SALTWATER 試驗

是 SALT 試驗的延伸, 為開放標記多中心試驗, 共有 111 位 hyponatremia 患者在完成 SALT 試驗後進入 SALTWATER 試驗(SALT-1: 16 in the tolvaptan group, 22 in the placebo group; SALT-2: 40 in the tolvaptan group, 33 in the placebo group), 接受 tolvaptan flexible-dosage regimen, 以及療效和安全性的長時間評估。試驗的平均追蹤期達 701 天。

111 位納入試驗的病患, 有 52 位 (46.8%) 為血鈉值介於 130-135 mmol/L 間之 mild hyponatremia, 另外 59 位 (53.2%) 為血鈉值小於 130 mmol/L 之 marked hyponatremia。發生低血鈉的病因有 58% 是 SIADH 及其他疾病, 29.7% 是鬱血性心臟衰竭, 另外 18% 則是肝硬化。

Tolvaptan 的使用劑量起初為 15 mg/day, 視血鈉值調整情況逐漸增加至 30

^b SF-12 General Health Survey 是一般性的健康品質問卷, 並非針對低血鈉症設計的特定疾病之問卷。

及 60 mg/day，使血鈉值維持在 >135 mmol/L 或血鈉值的增加相較於基礎值 >5 mmol/L；當血鈉值 >145 mmol/L 或血鈉值的增加相較於基礎值 >8 mmol/L per 8 hours 或 >8 mmol/L per day 時，使用劑量可減少。病人可接受低血鈉症的標準治療，包括限制水分等。

試驗結果：

在安全性方面：

試驗期間內，在總數 111 位患者中有 105 位發生不良事件。其中發生率大於 10% 的不良事件包括末梢水腫(n=25)、高血鈉(n=23)、貧血(n=20)、腹瀉(n=19)、尿道感染(n=18)、噁心(n=17)、疲倦(n=15)、低血鉀(n=14)、頭痛(n=14)、腹水(n=13)、低血壓(n=13)、肺炎(n=13)、心衰竭(n=12)、口渴(n=12)及頭暈(n=12)等。

111 位患者中未能完成試驗的有 64 位，其中有 19 位因治療後出現的不良事件而退出，此 19 人中有 6 人隨後因這項不良事件死亡，其中 2 名病人因心衰竭死亡，另 4 名病人分別因食道靜脈曲張、肝硬化、腦出血及胃腸出血死亡；此外，在 64 位未能完成試驗的病人中，另有 13 位因不良事件以致死亡（在死亡前並未退出試驗），其中有 3 位因心衰竭死亡，有 2 位因腎衰竭死亡，其他死亡原因分別為肝腎症候群、心肺停止、心臟停止、肺炎、腦出血、呼吸衰竭、敗血症及泌尿性敗血症。總觀察治療 212 人年中，有 19 位病人死亡，平均死亡率為每 100 人年 9 名死亡；較 SALT 試驗期間的平均死亡率 (86.9 deaths per 100 patient-years of exposure) 為低。

研究結論認為與 tolvaptan 具相關性之最常見不良事件包括日間頻尿(11 patients, 9.9%)、口渴(10 patients, 9.0%)、疲倦(6 patients, 5.4%)及口乾、多尿、低血壓、高血鈉、頭暈、頭痛、末梢水腫及急性腎衰竭（各 4 名病人，3.6%）。

在療效方面：

在 SALTWATER 試驗中，111 位病人的平均血鈉基礎值為 130.8 ± 4.4 mmol/L (114~141 mmol/L)，而這些病人在 SALT-1 及 SALT-2 試驗中的平均血鈉基礎值為 129.0 ± 3.8 mmol/L (114~136 mmol/L)。SALTWATER 試驗與二試驗試驗前 8 小時的血鈉值校正情形相似。此外，在 SALTWATER 試驗與二個試驗的第 14 天，血鈉的調整即已達到相似的高原。之前在 SALT-1 及 SALT-2 試驗不論是接受 tolvaptan 或安慰劑的病患，在 SALTWATER 試驗早期的調整期之後，其血鈉平均值在後續 4 年的治療期皆可維持在正常範圍內。以低血鈉的病因區分，歸類為「SIADH 及其他疾病」與鬱血性心臟衰竭之病人的血鈉平均值，在後續 4 年的治療期皆可維持在正常範圍內。

此篇文獻主要評估病人血鈉值的改變情形，並未評估其低血鈉症之相關症狀或健康狀況的改變。此篇文獻在討論中認為：雖然試驗中呈報的不良事件似乎很高，但此試驗沒有同樣病情的對照組以進行長期的觀察比較，且由於大多數低血鈉症病患都有鬱血性心臟衰竭和肝硬化或腫瘤等嚴重的潛在疾病，因此發生如此高的不良事件比例並不令人驚訝。長期試驗與短期試驗相較，並沒有發生新的或未預期的不良事件。

(4).tolvaptan 在非急性、非低血容量性抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 之中國病患相較於安慰劑的隨機雙盲對照試驗結果：

隨機分布至 tolvaptan 的病患數 19 人，安慰劑組病患數 18 人。因 SIADH 導致低血鈉的病患以起始劑量 15 mg/day，隨後視血鈉濃度變化調整至 30 mg/day 或 60 mg/day。主要療效指標為治療第四天及第七天時，血鈉相較於基礎值之變化。試驗結果：治療第四天之血鈉濃度相較於基礎值的平均變化，在安慰劑組為 1.9 ± 2.9 mmol/L (1.9 ± 2.9 mEq/L)，在 tolvaptan 組為 8.1 ± 3.6 mmol/L (8.1 ± 3.6 mEq/L)；治療第七天之相較於基礎值的平均血鈉濃度變化，在安慰劑組為 2.5 ± 3.9 mmol/L (2.5 ± 3.9 mEq/L)，在 tolvaptan 組為 8.6 ± 3.9 mmol/L (8.6 ± 3.9 mmEq/L)。tolvaptan 組中最常見出現的副作用是口乾口渴。試驗結論認為 tolvaptan 在因 SIADH 導致之低鈉血症的中國病人群，有提升血鈉濃度與可接受的安全性。

(5).EVEREST 研究

EVEREST 研究是探討 tolvaptan 治療心衰竭的隨機雙盲安慰劑對照臨床試驗，共納入 4133 位心衰竭患者，觀察在標準治療之外，口服 tolvaptan 至少 60 天相較於安慰劑的臨床療效及對死亡率的影响。研究結果：以 tolvaptan 急性治療心衰竭住院病人，相較於安慰劑，對心衰竭相關的發病率及其長期死亡率沒有影响。

(五)建議者提供之資料

本案申請者於申請資料中檢附 SALT (SALT- 1 和 SALT- 2) 試驗文獻[16]及探討 tolvaptan 在非急性、非低血容量性抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 之中國病患相較於安慰劑的隨機雙盲對照試驗[20]與 tolvaptan 用於因癌症住院病患之低血鈉療效探討[15]等三篇文獻，前二篇已於前述實證資料蒐尋章節中報告過，此處不再贅述。tolvaptan 用於因癌症住院病患之低血鈉療效探討文獻[15]，與本案用於治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉

症的病患群體不合，且納入分析的病患數僅 30 人(17 位接受 tolvaptan, 13 位接受安慰劑)。

無本案藥品於國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料。

四、療效評估結論

1. 參考品：

與本申請藥品 tolvaptan 同屬為 Cardiovascular system / Diuretics / Other diuretics / Vasopressin antagonists 類別(C03XA)，且已於健保給付的品項除本案 tolvaptan (C03XA01)外，另有 conivaptan (C03XA02)，但 conivaptan 未在我國核准上市。

經查詢衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢網頁，核准用於「低血鈉(症)」適應症之藥品主成分除 Samsca® 15 mg/ 30 mg/ Table 外，僅有 Saline Injection 3% 及 Sodium Chloride Injection 3%，主成份均為 NaCl。

在限水及以 NaCl 溶液矯正血清鈉離子濃度仍無法有效控制病情時，有文獻提及可併用以協助病情控制的藥物包括 furosemide、demeclocycline 等。但 furosemide 在我國的許可適應症為利尿及高血壓。demeclocycline 在我國的許可適應症為革蘭氏陽性、陰性菌、立克次氏體及巨型濾過性病毒感染症。

本案之關鍵樞紐試驗 SALT 試驗 (SALT- 1 和 SALT- 2) 為本案藥品 tolvaptan 與安慰劑比較，延伸試驗 SALTWATER 為開放標記試驗，無對照品；申請者建議的健保給付內容又限用於血鈉濃度低於 125 mEq/L，且經傳統治療(包括限水、loop diuretics 和補充鹽分等)後，症狀仍無改善之成年患者。

因此無適當之核價參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 pCODR 2013 年 2 月	基於以下二點理由，CDEC 不建議收載 tolvaptan 納入給付：
-------------------------	--

1. 二個隨機分配的安慰劑對照試驗均表現出 tolvaptan 對於心衰竭及非低容積低血鈉症病患之血中鈉濃度具有顯著改善；但是，tolvaptan 針對死亡率、罹病率或降低住院天數之臨床療效的證據仍然不足。
2. Tolvaptan 用於治療心衰竭和非低容積性低血鈉病患的成本效益不足，且缺乏以 tolvaptan 治療其他原發性疾病所引起之非低容積性低血鈉的藥物經濟研究證據。

澳洲 PBAC	到 104 年 8 月 20 日止未查到相關評估報告
英國 NICE	到 104 年 8 月 20 日止未查到相關評估報告
蘇格蘭 SMC	SMC 由於未收到許可證持有者之申請資料，因而不
2009 年 12 月	推薦 tolvaptan (Samsca [®]) 用於低血鈉治療。

3. 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效：

- (1) SALT 試驗，包括 SALT-1 及 SALT-2 兩個探討口服 tolvaptan 之療效及安全性之安慰劑對照第三期臨床試驗，共收納 448 名因慢性心臟衰竭、肝硬化或 SIADH 及其他疾病，而發生正常血容量或高血容量之低血鈉症的病人。其中約半數病人血鈉值介於 130-135 mmol/L 間，屬於 mild hyponatremia，另半數病人血鈉值小於 130 mmol/L，屬於 marked hyponatremia。納入試驗的病患有因心衰竭（33%）、抗利尿激素分泌不當症候群（SIADH）（25%）、肝硬化（27%）及其他疾病（21%）導致之低鈉血症。大多數病患為男性（59%），平均年齡為 61.4 歲。試驗期為 30 天，tolvaptan 的初始投予劑量為 15 mg/daily，試驗期間視血鈉濃度可調增至 30 mg/daily，必要時達到 60 mg/daily，以使血清鈉濃度達 135 mmol/L 以上；若血清鈉濃度超過 145 mmol/L 或增加太快則可降低試驗藥物的使用劑量或增加病人的水分攝取。

■ 試驗結果顯示，tolvaptan 組的血鈉平均值較安慰劑組在試驗開始第 4 天及第 30 天均有顯著的增加，病患情況不論為 mild 或 marked hyponatremia 均有顯著的改善。

■ 不論疾病病因(包括 heart failure, SIADH, 或 cirrhosis)，Tolvaptan 組相較於安慰劑組在血鈉平均值有統計顯著的增加，試驗開始第 4 天的統合平均差異(pooled mean difference, MD)為 3.71 mEq/L (95% CI, 3.24 to 4.2)，第 30 天為 4.56 mEq/L (95% CI, 3.9 to 5.21)，均有

顯著的增加。

- 治療無反應率方面，在所有血鈉基礎值小於 130 mEq/L 的病患群體，Tolvaptan 組在治療第四天的治療無反應率有統計顯著的降低，兩個試驗在治療第 4 天的治療無反應率彙總相對風險 0.31(0.21~0.45)。
- 死亡率與降低住院天數方面：沒有證據顯示 tolvaptan 組和安慰劑治療組的病患在任一個試驗中之死亡率或降低住院天數有差別。
- SALT-1 試驗之 tolvaptan 組相較於安慰劑對照組在 SF-12 生活品質量表的資料收集方面具有統計學上的顯著改善，但在 SALT-2 試驗中未有相同的顯現。
- 安全性與耐受性方面：試驗期間發生嚴重不良事件的比例，在 tolvaptan 組與安慰劑組十分接近。試驗期間因不良事件退出試驗的人數及比例，在 tolvaptan 組與安慰劑組亦很相似。tolvaptan 組通報不良事件的報告較安慰劑組略高(80.7% vs. 76.8%)。在 tolvaptan 組最常見的不良反應有口渴、口乾、虛弱、便秘，頻尿和低血糖。

(2) SALTWATER 試驗 – 係 SALT 試驗中 111 名病人加入的開放標記延伸試驗，接受 tolvaptan flexible-dosage regimen，以及療效和安全性的長時間評估。試驗的平均追蹤期達 701 天。其中有 58% 的病人其低血鈉病因為「SIADH 及其他疾病」。

- 在 SALT-1 及 SALT-2 試驗中，不論是接受 tolvaptan 或安慰劑的病患，在 SALTWATER 試驗早期的調整期之後，其血鈉平均值在後續 4 年的治療期皆可維持在正常範圍內。以低血鈉的病因區分，歸類為「SIADH 及其他疾病」與鬱血性心臟衰竭之病人的血鈉平均值，在後續 4 年的治療期皆可維持在正常範圍內。

(3) 一篇探討 tolvaptan 在非急性、非低血容量性抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 之中國病患相較於安慰劑的隨機雙盲對照試驗 (tolvaptan N = 19; 安慰劑 N = 18)[20]。因 SIADH 導致低血鈉的病患以起始劑量 15 mg/day，隨後視血鈉濃度變化調整至 30 mg/day 或 60 mg/day。試驗結果：治療第四天之血鈉濃度相較於基礎值的平均變化，在安慰劑組為 1.9 ± 2.9 mmol/L (1.9 ± 2.9 mEq/L)，在 tolvaptan 組為 8.1 ± 3.6 mmol/L (8.1 ± 3.6 mEq/L)；治療第七天之相較於基礎值的平均血鈉濃度變化，在安慰劑組為 2.5 ± 3.9 mmol/L (2.5 ± 3.9 mEq/L)，在 tolvaptan 組為 8.6 ± 3.9 mmol/L (8.6 ± 3.9 mmEq/L)。tolvaptan 組中最常見出現的副作用是口乾口渴。試驗結論認為 tolvaptan 在因 SIADH 導致之低鈉血症的中國病人群，有提升血鈉濃度與可接受的

安全性。

- (4) EVEREST 研究是探討 tolvaptan 治療心衰竭的隨機雙盲安慰劑對照臨床試驗，共納入 4133 位心衰竭患者，觀察在標準治療之外，口服 tolvaptan 至少 60 天相較於安慰劑的臨床療效及對死亡率的影響。研究結果：以 tolvaptan 急性治療心衰竭住院病人，相較於安慰劑，對心衰竭相關的發病率及其長期死亡率沒有影響。

相對安全性

- SALT 試驗中，tolvaptan 組在試驗 30 日後，停藥後一週內均有低鈉血症復發的情況。整體而言，試驗期間發生不良事件的比例，在 tolvaptan 組與安慰劑組分別為 80% 與 76%。因不良事件退出的人數及比例分別為 24% 與 30%。Tolvaptan 組於試驗期間最常發生的不良事件為口渴與口乾。與試驗用藥具潛在相關性的嚴重不良事件有 26 件，其中 11 件發生在 tolvaptan 組的 8 位病人身上，另有 15 件發生在安慰劑組的 10 位病人身上。
- SALTWATER study 中呈報的不良事件比例很高（總數 111 位患者中有 105 位發生不良事件，因此退出試驗者有 64 位，試驗期間有 19 人死亡。）；但受限於該試驗沒有對照組以進行比較評估、試驗人數少及許多病患有嚴重的潛在疾病，因此 tolvaptan 長期治療的安全性尚需更多資料驗證。

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 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 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)	CDEC 於 2013 年 2 月 13 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 8 月尚未公告。
NICE (英國)	預計於 2015 年 9 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2009 年 12 月 04 日公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

1. CADTH/pCODR (加拿大) [10]

加拿大 CADTH 於 2013 年 2 月 13 日公告對 Samsca® (tolvaptan) 的評估結果，由於藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee (CDEC))認為 tolvaptan 在長期療效如死亡率、併發症等的相對療效證據仍不足，且在經濟評估方面，tolvaptan 使用於治療心衰竭以及非低血容積低血鈉症病人並不符合成本效益，亦無足夠的其他藥物經濟學證據去評估以 tolvaptan 治療其他病人族群的非低血容積低血鈉症的狀況，因此 CDEC 最終並不建議 tolvaptan 的收載。

廠商建立了一個以 tolvaptan 治療失代償性心衰竭且有明顯低血鈉現象 (<130mEq/L)病人次族群為目標的成本效用分析。分析之數據來自於一項稱之為 EVEREST 之試驗，比較 tolvaptan 合併標準照護(包含利尿劑(diuretics),毛地黃(digoxin), 血管張力素(angiotensin II receptor blockers), 醛固酮受體拮抗劑

(aldosterone blockers), 乙型接受體阻斷劑(beta-blockers), 硝酸鹽(nitrates), 及/或血管擴張劑(hydralazine)) 與安慰劑合併標準照護的效果, 總評估時間為 2 年。此分析是以一個馬可夫模型比較 4 個健康狀態: 加護病房(ICU)、普通病房(normal ward)、門診(outpatient center)以及死亡(death)。廠商報告中提到當與安慰劑合併標準照護比較時, tolvaptan 合併標準照護的遞增成本效用比值(incremental cost-utility ratio, ICUR) 為每增加一個經健康生活品質校正生命年(Quality-adjusted life year, QALY)需花費加幣 57,936 元(\$57,936/QALY)。

對於廠商提出之模型以及模型情境的假設前提, 共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)提出幾點可能的疑慮:

- (1) 廠商在基礎情境分析中, 嚴重低血鈉症病人次族群裡, tolvaptan 合併標準照護相較於安慰劑合併標準照護有較低的死亡率, 然而從臨床試驗結果卻無法觀察到具統計顯著意義的結果。
- (2) 廠商假設 tolvaptan 組停留在 ICU 的時間較少, 但在臨床試驗的結果卻沒有數據證明此點假設。
- (3) 在 EVEREST 試驗中, tolvaptan 在住院時間及再次入院率(事後分析)皆較佳, 但其差異並未達統計顯著。
- (4) 廠商假設最長的治療持續時間為 30 天, 但在臨床試驗中卻是用 60 天做為最短治療持續時間。
- (5) 在此經濟評估模型中, 廠商僅考慮患有失代償性心衰竭病人。tolvaptan 使用於其他低血鈉病人族群(例如抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)病人、肝硬化病人)的成本效益結果無法評估出來。

CDR 注意到, 若採用較保守的基礎情境, 即假設 tolvaptan 合併標準照護以及安慰劑合併標準照護具有相同的死亡率及加護病房日數, ICER 值將增加到加幣 271,729 元/QALY; 若將差異未達統計顯著意義的因子都視為相同時, ICER 值便會大於加幣 500,000 元/QALY。

2. PBAC (澳洲)

至 2015 年 8 月 17 日, 查無澳洲藥品給付諮詢委員會 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)針對 tolvaptan 用於 SIADH 或心衰竭引起之低血鈉症的相關經濟評估報告。

3. NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence (NICE))預計於 2015 年九月公佈針對 tolvaptan 用於 SIADH 或心衰竭引起之低血鈉症的相關經濟評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [12]

英國蘇格蘭(Scottish Medicines Consortium (SMC))於2009年12月公佈的評議報告中，由於未收到許可證持有者之申請資料，因而無法建議以 tolvaptan (Samsca®)15mg 及 30mg 用於因 SIADH 或心衰竭引起之低血鈉症的治療，目前未尋獲 SMC 公布的其他相關評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 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：心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉症 排除條件：其他疾病造成之低血鈉症
Intervention	使用 SAMSCA® (tolvaptan)
Comparator	無設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.
Exclusion	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於2015年8月24日以”tolvaptan”、”cost”、”SIADH”、”hyponatraemia”以及”heart failure”進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於PubMed、Cochrane、Embase以及Airiti等資料庫進行搜尋後，並經標題與摘要閱讀後，有2篇與廠商申請藥品給付範圍相似，評估tolvaptan的成本效益之文獻[23, 24]，分別以瑞典[23]以及南韓[24]情境為主進行分析，均非依我國政策情境執行之成本效益或成本分析。除了成本效益文獻之外，另查獲6篇文獻討論SIADH[25, 26]及心衰竭[21, 27-29]所導致之低血鈉病人，若使用本品可縮短住院時間並節省醫療支出的成本抵銷(cost-offset)模型分析，而節省的醫療費用扣除tolvaptan之藥費後仍可達到整體費用的減少，這些研究皆依據SALT-1、SALT-2、及EVEREST試驗中的結果來進行推論，但須注意的是，在這些試驗中住院日的縮短皆未達統計顯著。茲將瑞典及南韓情境的2篇成本效益研究之方法及重點發現摘錄如下：

以瑞典為情境之文獻僅有摘要[23]，主要是瑞典國家的社會做為分析觀點，以離散事件模擬方式建立模型，比較病人族群接受tolvaptan治療及非主動治療(no active treatment, NAT)的成本效益。主要研究的病人族群有所有的SIADH病人、小細胞肺癌病人以及肺炎病人，所有的病人都有限制水分方式治療無效，或是無法以限制水分方式治療的情形，評估時間除小細胞肺癌病人為180天外，其他族群皆為一個月。比較結果顯示SIADH病人以tolvaptan治療相較於非主動治療病人增加0.0019個QALY，成本則減少瑞典幣5,778元。肺炎以及小細胞肺癌的病人族群之結果亦顯示以tolvaptan可減少成本並增加QALY，佔成本效益絕對優勢。但此篇研究僅有摘要，查驗中心無法對其模型及各項參數的合理性有較深入的了解。

另一篇文獻主要以南韓情境進行研究[24]，由廠商所贊助。此篇研究以決策分析模型進行分析，比較以tolvaptan(本品)或是以安慰劑(placebo)治療低血鈉症的成本效益。研究中特別提到雖然目前限水治療或提供利尿劑(diuretic)等方式為臨床常用治療低血鈉病人的方法，但由於並非所有病人情況皆可使用上述治療方式，故並未納入此模型比較，而是以安慰劑做比較品。模型評估時間為一個月，病人族群依過去相關臨床試驗病人的條件[22]，為高容積血鈉症或等容積血鈉症血鈉病人(血鈉濃度小於135mEq/L)，且因慢性心衰竭、肝硬化、或是抗利尿激素分泌不當症候群，或由於上述疾病造成之需要住院治療且治療過程中需要監測血鈉濃度的低血鈉症病人。模型所分析之病人族群中輕度低血鈉(mild hyponatremia, 血鈉濃度介於130-135 mEq/L)以及顯著低血鈉症(marked hyponatremia)病人比例相當。病人一開始先接受tolvaptan或是安慰劑的治療4天後，根據血鈉濃度分為三組—正常血鈉(normonatremia)族群、輕度低血鈉族群(mild hyponatremia, 血鈉濃度130-135mEq/L)以及顯著低血鈉症族群(marked hyponatremia, 血鈉濃度<130E/L)。治療四天後，病人仍會繼續住院接受低血鈉症或是原有疾病之治療，部分病人會在住院的過程中死亡。出院後待病人回門診追蹤時會再根據當時血鈉濃度分為三組。此篇研究考慮了住院及門診治療花費以及治療低血鈉症所需要住院的時間等因素，相關資訊來自於南韓的國家健康保險對於低血鈉症調查研究之

統計結果，效用參數則來自於過去臨床試驗的效用數據，即過去臨床試驗以生活品質量表SF-12(12 item-short form, SF-12)調查病人在第一周以及第30天生活品質，並轉換成生活品質量表EQ-5D效用的結果。該篇研究的基礎情境分析結果顯示tolvaptan相較於安慰劑可以節省韓元2,281,926元，同時增加0.00347個QALY，故tolvaptan相較於安慰劑有較佳的效益且可節省成本，佔有成本效益絕對優勢。在該篇研究模型所模擬的結果中，病人族群以tolvaptan治療組相較於以安慰劑治療組，病人住院死亡率較低、病人回復到正常血鈉濃度值的機率較高，並顯著減少病人的血鈉濃度達到顯著低血鈉症的比例。該篇研究結果顯示以tolvaptan治療低血鈉症較安慰劑具有較佳的成本效益，唯此分析具有幾點限制，包括評估時間僅一個月、並無考慮不同疾病對於低血鈉症治療情形的影響，以及僅參照臨床試驗數據，不一定能反映真實世界病人以tolvaptan治療的成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

廠商提供兩篇成本效益相關研究資料。其中一篇為上述所提之以南韓為情境之成本效益分析研究[24]，另一篇則為前述提及之成本抵銷(cost-offset)模型分析研究之一[27]，其結果為節省的醫療費用扣除 tolvaptan 之藥費後仍可達到整體費用的減少，該研究仰賴過去臨床試驗的結果，然而須注意的是，在過去臨床試驗中住院日的縮短並未達統計顯著[27]。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

並未查獲我國本土之 SIADH 流行病學資料。分析全民健康保險抽樣歸人檔中因 SIADH (ICD9-CM 碼為 253.6) 而就診之資料，推估在 2005 年至 2008 年間，全國每年平均門住診人數約為 1,900 人。但由於 SIADH 通常並非患者的主要健康問題，多同時伴隨有其他數種疾病，而健保資料檔則僅能記載三至五種主要的疾病診斷，因此應有相當高比例的 SIADH 診斷未被記載於健保資料庫中，而造成低估，但低估比例無法得知，僅能推斷實際每年診斷為 SIADH 的人數應遠高於 1,900 人許多。

(二)核價參考品之建議

本品以第一類新藥進行收載之申請；若藥事小組委員認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。

但若本品尚不能稱為第一類新藥，則 CDE 建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 C03XA01，屬「C03XC03—other diuretics」的「C03XA—vasopressin antagonists」類，同屬 vasopressin antagonists 類的品項除了本品還有 conivaptan (C03XA02)，但後者並未取得我國之許可證，ATC 碼為 C03X 中其他納入健保給付的藥品，皆無與本品相似之適應症，因此以 ATC 碼觀點來看並無合適之參考藥品。若以藥理作用或治療類別來看，經諮詢數名有臨床治療 SIADH、心衰竭、或肝硬化引起之低血鈉症經驗的臨床醫師，亦無合適之參考藥品。

(三)財務影響

依據廠商進行之財務影響分析，廠商預估 tolvaptan 納入健保後將做為現有治療的救援，而產生新的額外財務衝擊，並預期在第一年至第五年將新增約 400 名至 800 名病人接受本品的治療，並將增加約 1500 萬元至近 3 千萬元的健保藥費支出，此藥費即為健保新增的藥費支出。其中符合給付規定的 SIADH 病人約為 200 名至 300 名，藥費約 600 萬元至 1 千萬元，而符合給付規定的心衰竭病人約為 200 名至 500 名，藥費約 900 萬元至 2 千萬元。

廠商使用的主要參數與假設包括：

1. 臨床使用地位：廠商認為本品納入給付後將用於經傳統治療，包括限水、loop diuretic 和補充鹽份等，症狀仍無改善之低血鈉症病人之救援治療，在此情境下除本品外並無其他藥品可供使用，因此本品之臨床使用地位為新增關係。
2. 可能病人數：
 - (1) SIADH 病人族群：廠商參考過去查驗中心對本品進行之醫藥科技評估報告，推估每年約有近萬名 SIADH。
 - (2) 心臟衰竭引起之低血鈉症病人族群：廠商參考過去查驗中心對 Simdax® 進行之醫藥科技評估報告，以線性預估未來上市後第一至五年之心衰竭住院人數約有十多萬人，且每年持續成長中。
3. 血鈉濃度低於 125 mmol/L 的病人數：
 - (1) SIADH 病人族群：依據過去國外研究約佔所有 SIADH 病人的 39%。
 - (2) 心臟衰竭引起之低血鈉症病人族群：依據國外研究，約佔 3.8%。
4. 現有治療無效的病人數：參考國外於急診室進行的回溯性研究，使用最後一線 tolvaptan 治療的病人約為 16%。
5. 第一年至第五年的市佔率：廠商自行預估，第一年至第五年之市佔率約自 30% 增加至 50%。

6. 每位病人年藥費：廠商以每天一錠 15 mg tolvaptan 及其建議價格進行每人日藥費估算，並依廠商建議之給付規定計算每年藥費，即每位病人每年限用 12 次，每次使用不得超過 4 天。
7. 其他醫療費用：廠商在財務影響分析中並未考慮本品藥費以外之其他健保財務影響。

查驗中心對於上述分析與假設之評論：

1. 臨床使用地位：查驗中心認為應屬合理。
2. SIADH 及心臟衰竭病人數、其中血鈉濃度低於 125 mmol/L 的比例：查驗中心認為應屬合理。
3. 現有治療無效的病人數：廠商於申請的給付規定中明述現有治療包括限水、loop diuretic、及補充鹽份等治療。廠商以國外研究中經過二種治療無效後的病人中使用 tolvaptan 治療的比例作為現有治療無效病人數的推估基礎（文獻中為 13%，廠商所採用之 16% 應為誤植），然而該數據並非代表需要治療的低血鈉病人中有多少需要使用到後線的 tolvaptan 治療，且該研究未呈現經過三種以上治療（如限水、loop diuretic、及補充鹽份等）無效的治療分佈（第四線治療），因此查驗中心認為該參數並不適合作為現有治療無效病人數的推估依據。
4. 第一年至第五年的市佔率：查驗中心認為在現有治療無效的族群中，接受本品治療的比例應遠高於 50%。
5. 每位病人年藥費：依據仿單，本品之一般起始劑量為每日一錠 15 mg，可將劑量增加至每日 30 mg、或最高劑量每日 60 mg，然而廠商僅以每日 15 mg 進行藥費之計算，查驗中心認為有低估每位病人實際使用藥品劑量及其藥費的可能性，但在本品的樞紐試驗相關報告中均未記載病人的平均使用劑量，無法得知實際臨床使用之可能平均劑量。此外，廠商以其建議給付規定之使用上限—每位病人每次使用 4 天及每年使用 12 次 tolvaptan 治療，來估算每位病人年藥費，查驗中心認為此估算有高估的可能性，但因缺少相關數據資料，較難推估其影響。此外，廠商以其建議給付規定之使用上限—每位病人每次使用 4 天及每年使用 12 次 tolvaptan 治療，來估算每位病人年藥費，查驗中心認為此估算有高估的可能性，但因缺少相關數據資料，較難推估其影響。
6. 其他醫療費用：廠商在財務影響分析中並未考慮本品藥費以外之其他健保財務影響，但在廠商遞交的給付建議書中提及使用本品治療將可節省平均 1.6 天的住院費用，若以 2014 年第三季之健保平均每日住院申請費用 5,481 點計算，廠商推估每次療程約可節省 8,770 元的住院費用。其中 1.6 天的住院費用係來自本品樞紐試驗中的 SIADH 病人群所進行的次族群分析研究之結果，但須注意的是該結果並未達統計顯著[26]，且各國臨床治療實務及醫務管理情形可能不同，該研究結果是否適合推論至我國臨床情境，頗有疑慮。因此查

驗中心認為廠商在財務影響分析中未納入住院費用可能帶來之節省應屬合理。

綜合上述，查驗中心認為廠商的財務影響分析架構大致清楚，惟其中對現有治療無效病人數的比例推估、市佔率、本品使用劑量、每年使用次數等參數較具不確定性，且有高估或低估的可能。查驗中心嘗試針對這些參數進行校正後，發現可能接受本品治療的病人數及其帶來的財務影響皆較廠商原來的推估值要高出許多，因此，查驗中心認為廠商所進行的財務影響分析有低估的可能。

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. 加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織中僅有加拿大 CADTH 完成對 tolvaptan 用於 SIADH 及心衰竭引起之低血鈉症的相關評估報告，最後評議結果並不建議 tolvaptan 的收載，做出不收載建議的理由除了療效的考量外，經濟評估結果並不支持 tolvaptan 是符合成本效益的治療選擇。
3. 依據廠商進行之財務影響分析，廠商預估 tolvaptan 納入健保後將做為現有治療的救援，而產生新的額外財務衝擊，並預期在第一年至第五年將新增約 400 名至 800 名病人接受本品的治療，並將增加約 1500 萬元至近 3 千萬元的健保藥費支出，此藥費即為健保新增的藥費支出。其中符合給付規定的 SIADH 病人約為 200 名至 300 名，藥費約 600 萬元至 1 千萬元，而符合給付規定的心衰竭病人約為 200 名至 500 名，藥費約 900 萬元至 2 千萬元。
4. 查驗中心認為廠商的財務影響分析架構大致清楚，惟其中對現有治療無效病人數的比例推估、市佔率、本品使用劑量、每年使用次數等參數較具不確定性，且有高估或低估的可能。若針對這些參數進行校正後，則可能接受本品治療的病人數及其帶來的財務影響皆較廠商原來的推估值要高出許多，因此，查驗中心認為廠商所進行的財務影響分析有低估的可能，且具不確定性。

參考資料

1. Reynolds, R. M; Padfield, PL; Seckl, JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 332 (7543): 702–5. (2006)
2. 陳和昌等, 老年人抗利尿素分泌異常症, 台灣老年醫學暨老年學雜誌 2009; 4(3): 160-168
3. 郭冠良、陳建志, 老年人的低血鈉症. 基層醫療 2003 ; 18(1) : 1-9
4. Rakef: Textbook of Family Medicine, 7th ed._ Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone
<http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50048-8--cesec94&isbn=978-1-4160-2467-5&uniqId=240634552-3#4-u1.0-B978-1-4160-2467-5..50048-8--cesec157>
5. Ferri: Ferri's Clinical Advisor 2011, 1st ed._ Syndrome of Inappropriate Antidiuresis
<http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-0-323-05610-6..00028-7--sc0225&isbn=978-0-323-05610-6&uniqId=240634552-3#4-u1.0-B978-0-323-05610-6..00028-7--sc0225>
6. Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed._ **disorders of sodium and water homeostasis**
<http://www.mdconsult.com/books/page.do?sid=1156534636&eid=4-u1.0-B978-1-4160-2805-5..50122-1&isbn=978-1-4160-2805-5&uniqId=241545075-3>
7. 衛生福利部食品藥物管理署. 藥物許可證暨相關資料查詢作業.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(aynlwa451yigzi55mb2gkb45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(aynlwa451yigzi55mb2gkb45))/H0001.aspx)
(Accessed Aug. 05, 2015).
8. WHO ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed Aug. 05, 2015).
9. 中央健保局健保用藥品項查詢
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851 (Accessed Aug. 05, 2015)
10. Final CDEC recommendation Tolvaptan (Samsca – Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.) February 13, 2013
11. Topics considered for potential technology appraisal but not referred to NICE
<http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/outcomes/notreferred.jsp>
(Accessed Aug. 20, 2015)
12. tolvaptan 15mg and 30mg tablets (Samsca®)
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tolvaptan_Samsca_Non_Submission_FINAL_December_2009_amended_08.12.09.doc_for_website.pdf
(Accessed Aug. 20, 2015)

13. Tolvaptan: Any Evidence of Efficacy in SIADH?" *Prescrire Int* 19, no. 109 (2010): 197-200.
14. Aperis, G., and P. Alivanis. "Tolvaptan: a New Therapeutic Agent." *Rev Recent Clin Trials* 6, no. 2 (2011): 177-88.
15. Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. *Cancer*. 03/2014; 120(5):744-51.
16. Schrier, R. W., P. Gross, M. Gheorghide, T. Berl, J. G. Verbalis, F. S. Czerwiec, and C. Orlandi. "Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia." *N Engl J Med* 355, no. 20 (2006): 2099-112.
17. Nemerovski, C., and D. J. Hutchinson. "Treatment of Hypervolemic or Euvolemic Hyponatremia Associated With Heart Failure, Cirrhosis, or the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone With Tolvaptan: a Clinical Review." *Clin Ther* 32, no. 6 (2010): 1015-32.
18. Verbalis, J. G., S. Adler, R. W. Schrier, T. Berl, Q. Zhao, and F. S. Czerwiec. "Efficacy and Safety of Oral Tolvaptan Therapy in Patients With the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion." *Eur J Endocrinol* 164, no. 5 (2011): 725-32.
19. Berl, T., F. Quittnat-Pelletier, J. G. Verbalis, R. W. Schrier, D. G. Bichet, J. Ouyang, and F. S. Czerwiec. "Oral Tolvaptan Is Safe and Effective in Chronic Hyponatremia." *J Am Soc Nephrol* 21, no. 4 (2010): 705-12.
20. Shi Chen, Jia-Jun Zhao, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. *The Journal of Clinical Pharmacology* Volume 54, 1362–1367, 2014
21. Dasta J, Chiong J, Kim S, Lin J. Evaluation of the hospital resource utilization associated with tolvaptan usage among heart failure patients with hyponatremia from the EVEREST trial. *Pharmacotherapy* 2011 31:10 (370e).
22. Pasta JF, Chiong JR, Kim S, Lin J. Evaluation of the hospital resource utilization associated with tolvaptan usage among heart failure patients with hyponatremia from the EVEREST trial. *Value Health* 2011;14:3 (A38-A39).
23. Trueman D. RP, Dale P., O'Reilly K., Lundberg J., Jamookeeah C. The cost-effectiveness of tolvaptan for the treatment of hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in sweden *Value Health* 2014; 17(7).

24. Lee MY, Kang HJ, Park SY, Kim HL, Han E, Lee EK. Cost-effectiveness of tolvaptan for euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Clin Ther* 2014; 36(9): 1183-1194.
25. Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Lin J. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated hospital length of stay reduction among US patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, based on SALT-1 and SALT-2 trials. *Hosp Pract (1995)* 2012; 40(1): 7-14.
26. Dasta JF CJ, Christian R, Lin J. Evaluation of cost offset associated with tolvaptan usage among hyponatremic SIADH patients in the United States, based on the SALT-1 and SALT-2 trials. *Value Health* 2012; 15(4).
27. Chiong JR, Kim S, Lin J, Christian R, Dasta JF. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated length-of-stay reduction among heart failure patients with hyponatremia in the US, based on the EVEREST trial. *J Med Econ* 2012; 15(2): 276-284.
28. Dasta J CJ, Kim S, Lin J. Evaluation of the hospital resource utilization associated with tolvaptan usage among heart failure patients with hyponatremia from the EVEREST trial. *Pharmacotherapy* 2011; 31(10).
29. Dasta JF CJ, Kim S, Lin J. Evaluation of the hospital resource utilization associated with tolvaptan usage among heart failure patients with hyponatremia from the EVEREST trial. *Value Health* 2011; 14(3).

附錄

附錄一、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2015.08.24	1	"tolvaptan"[Supplementary Concept] OR "tolvaptan"[All Fields]	538
		2	cost (Search details: "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	634,126
		3	"inappropriate adh syndrome"[MeSH Terms] OR ("inappropriate"[All Fields] AND "adh"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "inappropriate adh syndrome"[All Fields] OR "siadh"[All Fields]	2,829
		4	"hyponatraemia"[All Fields] OR "hyponatremia"[MeSH Terms] OR "hyponatremia"[All Fields]	11,397
		5	"heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]	187,241
		6	1#AND#2AND(#3OR#4OR#5)	20
Embase	2015.08.24	1	'tolvaptan'/exp OR tolvaptan	1,468
		2	cost	612,104
		3	siadh	1,953
		4	heart AND failure	373,605
		5	hyponatremia	22,927
		6	#1AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5)	90
Cochrane Library	2015.08.24		tolvaptan	1
Airiti	2015.08.24		tolvaptan	34