

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Betosiban concentrate for solution for infusion 7.5mg/ml

學名：ATOSIBAN ACETATE CORRESPONDING TO ATOSIBAN

事由：

本案為信東生技股份有限公司（以下簡稱建議者）申請 Betosiban® 7.5 mg/mL 濃縮輸注液（含 atosiban 成分藥品，以下簡稱本品）納入健保給付，用於「延遲妊娠婦女迫切的早產」的治療。財團法人醫藥品查驗中心於 110 年 5 月接獲衛生福利部中央健康保險署委託，就建議者之財務影響提供相關評估意見。

本報告依據民國 111 年 4 月份藥品專家諮詢會議建議之本品給付規定及核價更新財務影響評估。

完成時間：民國 111 年 05 月 28 日

評估結論

1. 建議者認為本品若納入健保給付後，會部分取代含 ritodrine 成分之針劑品項，並以健保署公告之 ritodrine 申報量進行財務影響推估。建議者預估未來五年本品使用人次約 570 人次至 3,400 人次，本品年度藥費約 1,540 萬元至 9,370 萬元，對健保的財務影響約 1,490 萬元至 9,040 萬元。建議者於敏感度分析部分假設本品市占率為 100%，預估對健保的財務影響約 2 億 9,760 萬元至 3 億 6,170 萬元。
2. 本報告認為建議者的目標族群有較大不確定性，包括目標族群的成長率、是否考量自費市場含有 atosiban 成分藥品潛在族群等。本報告根據歷年國內出生通報統計資料、藥品使用量、國外文獻及健保資料庫分析等推估檢驗，並依驗證之結果進行後續財務影響評估。
3. 本報告預估未來五年本品使用人次約 460 人次至 1,920 人次，本品年度藥費約 1,260 萬元至 5,230 萬元，對健保的財務影響約 1,210 萬元至 5,040 萬元。本報告亦進行本品市占率為 100% 的敏感度分析，預估對健保的財務影響約 2 億 4,210 萬元至 2 億 150 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 111 年 4 月份藥品專家諮詢會議建議之本品給付規定及核價更新財務影響評估，並假設於 atosiban 成分的使用族群中，本品和另一品項 Tractocile 的比例各占 50%。本報告推估未來五年本品使用人數約第一年 1,180 人至第五年 2,140 人，合計 atosiban 成分的使用人數約第一年 2,370 人至第五年 4,270 人；本品年度藥費約第一年 2,150 萬元至第五年 3,880 萬元，合計 atosiban 成分的年度藥費約第一年 4,350 萬元至第五年 7,840 萬元；本品財務影響等同本品年度藥費，合計 atosiban 成分對健保的財務影響約第一年 4,350 萬元至第五年 7,840 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

財團法人醫藥品查驗中心於 2021 年 5 月接獲衛生福利部中央健康保險署委託，針對信東生技股份有限公司（以下簡稱建議者）申請 Betosiban® concentrate for solution for infusion 7.5 mg/mL（含 atosiban 成分藥品）納入健保給付之財務影響進行評估。因建議者預估本案藥品納入健保給付五年間之年度申報藥費未達一億元，故本報告以補充報告格式呈現本案財務影響評估。

建議者欲申請本案藥品之給付適應症為「延遲妊娠婦女迫切的早產」，且符合以下條件：

1. 規律宮縮至少持 30 秒，頻率大於等於每 30 分鐘 4 次。
2. 宮頸擴張 1-3 公分（未達產婦 0-3 公分）和宮頸展平大於等於 50%。
3. 年齡大於等於 18 歲。
4. 孕齡在 24-33 週。
5. 胎兒心率正常。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

根據建議者提出的財務影響，Betosiban[®]（含 atosiban 成分藥品，以下簡稱本品）若納入健保給付後，可能會部分取代含 ritodrine 成分之針劑品項；本品未來五年（2022 年至 2026 年）使用人次約為第一年 570 人次至第五年 3,400 人次，本品年度藥費約為第一年 1,540 萬元至第五年 9,370 萬元；扣除取代 ritodrine 針劑之年度藥費，建議者預估財務影響約為第一年 1,490 萬元至第五年 9,040 萬元。

建議者推算過程及邏輯說明如下：

1. 臨床地位

建議者表示本品若納入健保給付後，會部分取代已給付含 ritodrine 成分之針劑品項。

2. 目標族群

建議者參考健保署公告 2019 年 ritodrine 針劑之申報量（約 19,700 支），以每年成長率約為 5% 計算未來五年 ritodrine 針劑之申報量，約第一年 22.8 萬支至第五年 27.7 萬支；接續，以 ritodrine 針劑的每次療程平均使用 20.1 支作換算，推得 ritodrine 針劑的使用人次約第一年 11,300 人次至第五年 13,800 人次；最後，假設 ritodrine 針劑與本品的療程次數相同，故設定此參數同等為「符合本品適應症之使用人次」。

3. 本品使用人次

建議者假設本品對於 ritodrine 針劑的取代率為第一年 5% 至第五年 25%，推估本品使用人次約為第一年 570 人次至第五年 3,400 人次。

4. 本品年度藥費

建議者表示本品每次療程會使用 8 支，並以建議支付價格予以推算本品年度藥費約為第一年 1,540 萬元至第五年 9,370 萬元。

5. 被取代品年度藥費

以 ritodrine 針劑每次療程約使用 20.1 支，支付價格以每支 47.6 元作計算，年度藥費約為第一年 50 萬元至第五年 330 萬元。

6. 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

根據建議者推估的本品年度藥費，扣除部分取代 ritodrine 針劑的年度藥費，財務影響約為第一年 1,490 萬元至第五年 9,040 萬元。

7. 敏感度分析

建議者考量 ritodrine 發生心血管事件的風險較大，進而停止給付，本品取代率則會達 100%，據此，重新推估本品未來五年使用人次約為第一年 11,300 人次至第五年 13,800 人次，本品年度藥費約為第一年 3 億 800 萬元至第五年 3 億 7,500 萬元，財務影響約為第一年 2 億 9,760 萬元至第五年 3 億 6,170 萬元。

針對建議者提出的財務影響，本報告認為建議者於臨床地位（本品可能取代的現有品項）並無多加說明緣由；此外，本報告認為目標族群之推估方法及本品的市占率有較大不確定性，對於建議者財務影響的評論說明如下：

1. 臨床地位

根據國內學者所發表文獻[1]，用於延緩妊娠的藥品選擇如下：第一線治療為乙型交感神經作用劑（ β -agonists，如 ritodrine），若有禁忌症或不耐受之孕婦，可改用其他後線藥物，例如：鈣離子阻斷劑（calcium channel blocker，如 nifedipine）、硫酸鎂（magnesium sulfate, $MgSO_4$ ）、環氧化酶抑制劑（cyclooxygenase inhibitors，如 indomethacin）等。本報告查詢以上藥品的核准適應症，僅有 ritodrine 核准用於預防早產。另外，ritodrine 有「針劑」及「口服劑型」，考量早中期孕齡多選擇 ritodrine 口服劑型，且參考國內學者所發表文獻，由於胎兒在孕齡大於 34 週後多已發育成熟，權衡安胎藥物所帶來的副作用，並不建議使用安胎藥[1]；綜合上述，本報告認為本品主要會取代「含 ritodrine 成份之針劑」，同意建議者之設定。

2. 目標族群

建議者根據「ritodrine 針劑的健保申報量」，除以「ritodrine 針劑的每人每次療程的使用數量」，回推「各年度使用 ritodrine 針劑預防早產的孕婦人次」，再假設本品與 ritodrine 針劑的療程次數相同，進而將「使用 ritodrine 針劑預防早產的人次」同等於「符合本品適應症的使用人次」。然而，本報告認為此推估方法尚有疑慮，如下說明：

(1) 未計算自費使用本品的潛在族群

目前核准上市的 atosiban 成份之藥品有共兩種品項，包括：本品及 Tractocile[®]，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其核准上市至距今有一段時間¹，故推測含有 atosiban 成分之藥品即便尚未納入健保給付，目前應具有一定的自費市場規模，若僅以 ritodrine 針劑的使用情形回推本品的目標族群，可能會缺漏潛在的本品使用族群，驗證如下：

考量近期預防早產的治療策略並無改變，且近年的早產相關數據皆無明顯變化，包括：曾有早產徵兆之孕婦佔整體孕婦之比例（約 26%）、早產嬰兒人數佔總出生人口的比例（約 10%）[2]、ritodrine 針劑的每人療程次數（約 1.2 次）²等。因此，本報告認為在沒有 atosiban 成分之藥品影響市場的前提下，ritodrine 針劑申報數量與出生人口數的成長幅度應為相近。據此，本報告對照近五年出生人口數及 ritodrine 針劑申報量[2, 3]，發現近五年 ritodrine 針劑申報量相較於出生人口數有較明顯的減少幅度（如表一），故證實自費使用 atosiban 成分之藥品已部分取代 ritodrine 針劑的健保市場，且取代比例有逐年增加的趨勢。

表一、ritodrine 針劑申報數量與出生人口數的成長幅度比較

項目	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
出生人口數（人）	213,598	208,440	193,844	181,601	177,767
成長幅度 ^a	-	0.98	0.91	0.85	0.83
Ritodrine 針劑申報量（支）	267,551	242,813	224,323	206,962	196,788
成長幅度	-	0.91	0.84	0.77	0.74

a. 以 2015 年數據為基礎值，成長幅度 = 各年度數據/基礎值。

(2) 建議者假設的「ritodrine 針劑申報量之成長趨勢」有不確定性

建議者以年成長率 5% 推估 ritodrine 未來五年使用量，但本報告進一步查看 ritodrine 針劑的近五年健保申報量[3]，由 2015 年 267,551 支下降至 2019 年 196,788 支（如表一），故對建議者提出申報量逐年增加之設定有所疑慮。

(3) 驗證 ritodrine 針劑的每人每次使用數量

本報告進行健保資料庫分析，發現每位孕婦每次安胎療程約使用 21 支 ritodrine 針劑，與建議者假設相近。

(4) 驗證本品與 ritodrine 針劑的療程次數是否相同

本報告參考一篇國外文獻，為比較 atosiban 與 ritodrine 針劑的隨機分派試驗

¹ Tractocile®與本品分別於 2006 年及 2016 年核准上市。

² 本報告經查看各年度出生通報及健保資料庫分析數據[2]，曾有早產徵兆(ICD-9 CM 編碼:644.0, 644.4) 孕婦人數佔總出生人口數約 26%，ritodrine 針劑的平均療程次數約每人 1.2 次，且此兩參數並無隨時間有明顯改變。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

[4]，結果顯示只接受一次療程的病人數比例，atosiban 與 ritodrine 針劑分別為 82.5%及 84.3%，兩次療程以上的比例分別 18.3%及 19.8%，可見兩種藥品的病人的療程次數並無明顯差異，故本報告認為建議者於兩藥品療程次數相同之設定應屬合理。

3. 本品使用人次

本報告認為本品對於 ritodrine 針劑未來五年的取代率（建議者第一年 5%至第五年 25%），可經由推估自費使用 atosiban 成分藥品取代 ritodrine 針劑的情形來進行推測，依此進行以下分析：

本報告假設 ritodrine 針劑申報量的成長幅度同於出生人口數的情境下（如表一），並以每人每次使用 21 支 ritodrine 針劑作換算，推估使用人次應為 2016 年 12,433 人次至 2019 年 10,603 人次（如表二），對照實際申報量所推算的使用人次為 2016 年 11,563 人次至 2019 年 9,371 人次，減少的使用人次為 2016 年 870 人次至 2019 年 1,232 人次，減少比例約 2016 年 7%至 2019 年 12%，可推測此減少比例可能為自費使用 atosiban 成分藥品對於 ritodrine 健保市場的取代率，據此，本報告推估 atosiban 成分藥品對於 ritodrine 針劑之取代率於 2022 年應有 15%以上。

考量 Tractocile[®]與本品分別於 2006 年及 2016 年核准上市，而本品進入市場的時程較晚，故本報告認為建議者原設定本品未來五年對於 ritodrine 的取代率設定尚可接受（第一年 5%至第五年 25%），但考量該參數仍具有高度不確定性，後續重新推估時將進行敏感度分析。

表二、自費使用 atosiban 成分藥品取代 Ritodrine 針劑的健保市場之情形

Ritodrine 被取代情形		2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
假設值 ^a	使用量（支）	261,090	242,807	227,472	222,669
	人次	12,433	11,562	10,832	10,603
實際值	使用量（支）	242,813	224,323	206,962	196,788
	人次	11,563	10,682	9,855	9,371
相差	減少人次	870	880	977	1,232
	取代比例 ^b	7.00%	7.61%	9.02%	11.62%

a. 以 2015 年 ritodrine 針劑申報量 267,551 支為基礎值，再乘以表一中之出生人口的逐年成長幅度。

b. 取代比例 = 減少人次 / 假設值之人次。

本報告根據以上論述重新推算財務影響，結果如下：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 目標族群

本報告依據上述的計算過程(如表二),基於2015年 ritodrine 針劑申報量並假設本品與 ritodrine 針劑的療程次數相同的情況下,推估符合本品適應症之使用人次為2016年12,433人次至2019年10,603人次,再以複合成長率-4.46%推估未來五年符合本品適應症之使用人次,預估未來五年(2022年至2026年)約為第一年9,239人次至第五年7,689人次。

2. 本品使用人次

本報告沿用建議者提出的本品對於 ritodrine 針劑之取代率為第一年5%至第五年25%,推算未來五年本品使用人次,約為第一年460人次至第五年1,920人次。

3. 本品年度藥費

以建議者提出的每次療程使用8支本品,及建議支付價格計算,推估年度藥費約為第一年1,260萬元至第五年5,230萬元。

4. 被取代品年度藥費

以每次療程21支 ritodrine 針劑,及健保支付價格每支47.6元作計算,推估年度藥費約為第一年50萬至第五年190萬元。

5. 財務影響

將本品年度藥費扣除取代 ritodrine 針劑的年度藥費,本報告推估對健保藥費的財務影響約為第一年1,210萬元至5,040萬元。

6. 敏感度分析

本報告另考量「本品對於 ritodrine 針劑的取代率」具有很大不確定性,調整此參數進行2項敏感度分析,其中敏感度分析1設定為第一年15%至第五年75%³,而敏感度分析2則設定為第一年至第五年皆100%;財務影響分析範圍為第一年3,630萬元至2億4,210萬元,第五年1億5,110萬元至2億150萬元。本報告與建議者相關推估結果如表三。

³ 參考表二,推測含 atosiban 成分藥品於2022年的取代率為15%為基礎值,及根據建議者提出的市佔率成長趨勢,推估取代率約第一年15%至第五年75%。

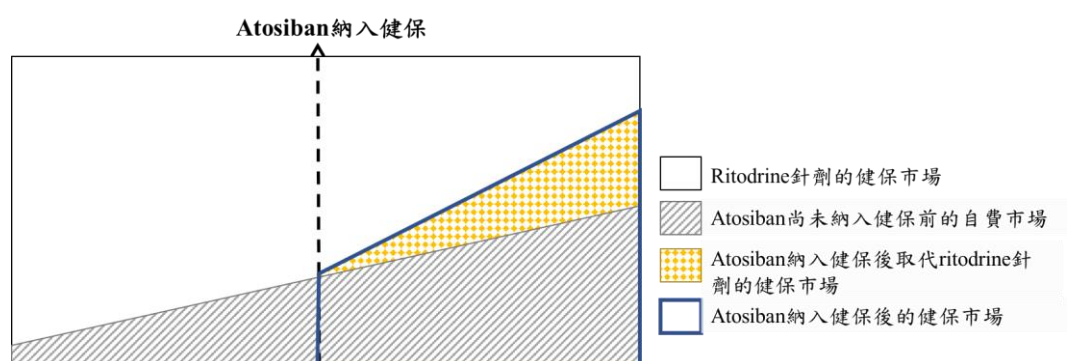
財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表三、本報告重新推估財務影響與建議者推估之比較

項目	本品使用人次 (人次)	本品年度藥費 (元)	Ritodrine 年度 藥費 (元)	財務影響 (元)	
本報告重新推估	基礎分析	460 至 1920	1,260 萬至 5,230 萬	50 萬至 190 萬	1,210 萬至 5,040 萬
	敏感度分析 1 ^a	1,390 至 5,770	3,770 萬至 1 億 5,690 萬	140 萬至 580 萬	3,630 萬至 1 億 5,110 萬
	敏感度分析 2 ^b	9,740 至 7,690	2 億 5,130 萬至 2 億 910 萬	920 萬至 770 萬	2 億 4,210 萬至 2 億 150 萬
建議者推估	基礎分析	570 至 3,400	1,540 萬至 9,370 萬	50 萬至 330 萬	1,490 萬至 9,040 萬
	敏感度分析	11,340 至 13,780	3 億 840 萬至 3 億 7,490 萬	1,080 萬至 1,320 萬	2 億 9,760 萬至 3 億 6,170 萬

- a. 敏感度分析 1 其變動參數為「本品對於 ritodrine 針劑的取代率」，第一年 25%至第五年 60%（基礎分析為第一年 5%至第五年 25%）。
- b. 敏感度分析 2 其變動參數為「本品對於 ritodrine 針劑的取代率」，第一年至第五年皆 100%。

根據重新的推算結果可見，無論是基礎分析或敏感度分析的結果皆低於建議者推估，原因為用於推估目標族群的「ritodrine 針劑申報量」及「出生人口數」在未來五年的成長趨勢皆呈現「逐年減少」，並非建議者假設的「逐年增加」的趨勢。另外，該分析結果尚存有不確定性，主要為本品的潛在族群會影響 ritodrine 針劑被取代的藥費（如圖一），如下說明：



圖一、本品與 ritodrine 針劑的市場變化

由圖一可見，在本品納入健保給付之後，「本品總市場」為「粗框面積」，但「本品取代 ritodrine 針劑市場」僅占「黃色菱形面積」，主因為前述所提及，本品在納入健保給付前已保有固定且持續成長的自費市場，因此，「粗框內的斜線面積」則為「本品既有的潛在市場」，此部分並不會取代 ritodrine 針劑之藥費。由此可知，在本品納入健保給付後，並非所有本品皆會取代 ritodrine 針劑，因此，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ritodrine 針劑的被取代年度藥費應會略低於推估值，但由於本品在納入健保給付後的市場變化具有很大不確定性，且同時考量 ritodrine 針劑的健保支付價遠低於本品建議支付價，因此，本報告認為實際的財務影響可能會略高於推估值，但影響程度有限。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 4 月份健保署藥品專家諮詢會議討論，建議同時給付本品與同成分藥品 Tractocile，建議給付規定如下：

Atosiban (如 Betosiban、Tractocile)

1. 限用於延遲妊娠婦女迫切的早產，並符合下列所有條件者：
 - (1) 18 以上之婦女且妊娠週數在 24 週至 33 週。
 - (2) 規律宮縮至少持續 30 秒，頻率大於等於每 30 分鐘 4 次。
 - (3) 子宮頸擴張 1 至 3 公分（初產婦 0 至 3 公分）和子宮頸展平（cervical effacement） $\geq 50\%$ 。
 - (4) 胎兒新綠正常。
 - (5) 經使用 ritodrine 療效不彰及無法耐受其副作用、或是易出現嚴重副作用的高危險群孕婦，無安胎禁忌症者。本條所稱「易出現嚴重副作用的高危險群孕婦」，只符合下列任 1 項高風險條件者：
 - I. 多胞胎妊娠。
 - II. 心血管疾病（如心臟衰竭、缺血性心臟病、心律不整、心搏過速）。
 - III. 高血壓疾患（如慢性高血壓、妊娠高血壓、子癲前症）。
 - IV. 糖尿病與需藥物治療的妊娠糖尿病。
 - V. 甲狀腺功能異常。
 - VI. 肺部功能異常、或氣喘。
 - VII. 腎功能異常
 - VIII. 自體免疫疾病
 - IX. 孕前肥胖（BMI ≥ 30 ）。
 - X. 電解質失調（尤其是低血鉀）。
 - XI. 有感染症者。
2. 療程劑量：
 - (1) 初始以 6.75 mg 靜脈注射（超過一分鐘輸注）。
 - (2) 隨後以 18 mg/hr 靜脈低注 3 小時，繼以 6 mg/hr 靜脈低注，療程可持續達 45 小時。
 - (3) 一次療程時間以 48 小時為上限，總劑量上限為 330 mg。
 - (4) 每次懷孕以一次療程為原則。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告依據上述建議給付規定，參考 2015 年至 2019 年健保資料庫，具有早產跡象相關診斷碼的妊娠婦女人數，約佔總出生人口數的 35%至 40%，其中將近 60%使用任一種安胎藥品⁴（包含藥品仿單標示外的健保給付藥品）。另外，依據出生通報統計年報中多胞胎比例，以及國內文獻中孕婦的圍產期充血性心臟衰竭比例、妊娠高血壓比例、妊娠期糖尿病比例、甲狀腺功能亢進比例、自體免疫疾病比例（白斑和類風溼關節炎）以及肥胖比例，假設易出現嚴重副作用的高危險群孕婦之比例約為有使用安胎藥物孕婦的 14%，並假設於 atosiban 成分的使用族群中，本品和 Tractocile 的比例各為 50%。另外，根據本品和 Tractocile 的仿單用法用量和給付劑量上限，本品每人每療程至多使用 9 支，Tractocile 每人每療程用量為 1 支 0.9mL 和 9 支 5mL。最後，結合上述假設、健保核定本品以及 Tractocile 建議支付價更新財務影響。

本報告推估本品使用人數約第一年 1,180 人至第五年 2,140 人、Tractocile 使用人數約第一年 1,180 人至第五年 2,140 人，合計 atosiban 成分的使用人數約第一年 2,370 人至第五年 4,270 人；本品年度藥費約第一年 2,150 萬元至第五年 3,880 萬元、Tractocile 年度藥費約第一年 2,200 萬元至第五年 3,960 萬元，合計 atosiban 成分的年度藥費約第一年 4,350 萬元至第五年 7,840 萬元；對健保的整體財務影響約第一年 4,350 萬元至第五年 7,840 萬元。

⁴ 納入分析的藥物包含 ritodrine、terbutaline sulfate、fenoterol、magnesium sulfate、nifedipine 和 indomethacin 等。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 周雨鋼. 早產現象的評估與處置. *家庭醫學與基層醫療* 2017; 32(7): 194-200.
2. 衛生福利部國民健康保險署. 出生通報統計資料.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=227>. Published 2021. Accessed June 10th, 2021.
3. 衛生福利部國民健康保險署. 藥品使用量分析.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2021. Accessed June 10th, 2021.
4. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000; 182(5): 1191-1199.