

# 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：佳腎康錠 Jinarc 15mg、30mg、45mg、60mg、90mg)

學名：tolvaptan

事由：

台灣大塚製藥股份有限公司（以下簡稱大塚製藥公司）所持有之佳腎康錠 Jinarc 15mg、30mg、45mg、60mg、90mg）曾於民國 107 年 3 月建議衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）收載用於「已出現病情迅速惡化跡象之第 1 至第 3b 期慢性腎臟病的 50 歲以下自體顯性多囊性腎臟病（ADPKD）成年患者」，業經民國 107 年 6 月份藥品專家諮詢會議討論。大塚製藥公司於民國 107 年 11 月函復健保署並檢送給付建議補充資料。

健保署在民國 107 年 11 月委請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就大塚製藥公司建議納入健保給付案之給付建議補充資料，修正財務預估資料並再次評估。

完成時間：民國 108 年 04 月 01 日

### 評估結論

建議者以民國 108 年至 112 年進行五年預估，本品使用人數約為第一年 316 人至第五年 659 人，年度藥費約為第一年 1.3 億元至第五年 2.7 億元，因本品在臨床地位上為新增關係，年度藥費即為財務影響。

本報告認為建議者之財務分析架構清楚，然而在計算過程中引用不恰當之參數使財務影響推估具不確定性。本報告將部分參數或假設進行調整與修正，並將財務影響評估時間修訂為民國 109 年至 113 年進行重新推估。本品納入健保給付後，使用人數約為第一年 222 人至第五年 632 人，依建議者提出之建議價格計算，年度藥費約為 9,100 萬元至第五年 2.6 億元間。本品在臨床使用地位為新增關係，因此年度藥費即為財務影響。以自體顯性多囊性腎臟病（autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD）患者佔囊腫性腎病之比例、慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD）分期第 2 至 3b 期患者佔 ADPKD 患者比例、ADPKD 患者具病情迅速惡化跡象比例、ADPKD 患者中 PKD1 基因斷截突變佔比、本品納入給付之市佔率等具不確定性之參數進行敏感度分析後，依建議者提出之建議價格計算，本品納入給付後對健保財務衝擊為第一年約 7,600 萬元至 1.8 億元間，至第五年約 2.2 億元至 5.2 億元間。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 108 年 2 月份藥品專家諮詢會議審議，本報告依建議者提出符合審議結論降價後之支付價格，以及審議修訂後之藥品給付規定，重新計算本品之

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

財務影響。預估本品納入健保給付後，於民國 109 至 113 年接受治療的病人數約為 86 人至 246 人，本品年度藥費約為 2,570 萬元至 7,360 萬元之間。本品在臨床使用地位為新增關係，因此年度藥費即為財務影響。

在敏感度分析中，對 ADPKD 患者佔囊腫性腎臟病患者比例、CKD 分期第 3 期患者佔 ADPKD 患者比例、ADPKD 患者腎臟影像呈雙側/瀰漫性水泡且出現病情迅速惡化跡象比例、本品市佔率等參數進行調整後，推估本品納入給付後對健保財務影響約為第一年 2,210 萬元至 5,150 萬元之間，至第五年約 6,320 萬元至 1 億 690 萬元之間。

# 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

Jinarc<sup>®</sup> (tolvaptan) 於我國主管機關的許可適應症為「適用於自體顯性多囊性腎臟病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 且 eGFR 大於 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> 之慢性腎臟病成人患者，已出現病情迅速惡化跡象，用以延緩自體顯性多囊性腎臟病之囊泡的生長及腎功能的惡化」。

本申請案中，建議者前次送件中提出的建議給付規定如下：

用於已出現病情迅速惡化跡象之第 1 至第 3b 期慢性腎臟病的 50 歲以下自體顯性多囊性腎臟病 (ADPKD) 成年患者。病情迅速惡化之定義如下，病患須符合下列至少一項：

- (1) 一年之內 eGFR 下降  $\geq 5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  且 (或) 五年內 eGFR 每年下降  $\geq 2.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- (2) 腎臟總體積年增加率大於 5%
- (3) PKD1 基因結斷突變 (truncating mutation)
- (4) htTKV 符合 Mayo 分期 1C-1E disease

建議者參考台灣腎臟醫學會對於本品適用次族群之建議，及參考 NICE 對本品用於治療 ADPKD 訂定之給付建議後，調整本次建議給付規定如下：

**限腎臟專科醫師處方**，用於已出現病情迅速惡化跡象之第 2 至第 3b 期慢性腎臟病的 50 歲以下自體顯性多囊性腎臟病 (ADPKD) 成年患者。病情迅速惡化之定義如下，病患須符合下列至少一項：

- (1) 一年之內 eGFR 下降  $\geq 5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  且 (或) 五年內 eGFR 每年下降  $\geq 2.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- (2) 腎臟總體積年增加率大於 5%
- (3) PKD1 基因結斷突變 (truncating mutation)
- (4) htTKV 符合 Mayo 分期 1C-1E disease

**病患開始使用 tolvaptan 前，確認下列條件及病史：**

- (1) 用藥前肝功能正常
- (2) 血清尿酸濃度控制在 7 mg/dL 或以下
- (3) 沒有青光眼或經眼科醫師證明眼壓控制良好
- (4) 沒有皮膚腫瘤的病史
- (5) 沒有電解質異常

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 出現下列情況時停用 tolvaptan：

- (1) 在藥物劑量調整後，肝功能指數仍高於上限三倍
- (2) 在使用 tolvaptan 一年後，eGFR 下降仍 $\geq 5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- (3) 有明顯副作用以致有危害健康的疑慮時

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新

本案藥品經 2019 年 2 月份藥品專家諮詢會議審議，經專家審議修訂後之藥品給付規定如下：

1. 限腎臟專科醫師處方，須經事前審查核准後使用，每日至多使用 2 粒，每年檢附評估資料重新申請。
2. 限用於已出現病情迅速惡化跡象之第 3 期慢性腎臟病的 18-50 歲自體顯性多囊性腎臟病 (ADPKD) 患者，且腎臟影像呈雙側/瀰漫性水泡，病情須符合下列至少一項：
  - (1) 一年之內 eGFR 下降  $\geq 5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  或五年內 eGFR 每年下降  $\geq 2.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，且排除其它如脫水、藥物、感染、阻塞等原因所致。
  - (2) htTKV 符合 Mayo 分期 1C-1E disease
3. 病患開始使用 tolvaptan 前，確認下列條件及病史：
  - (1) 用藥前肝功能正常
  - (2) 血清尿酸濃度控制在 7 mg/dL 或以下
  - (3) 沒有青光眼或經眼科醫師證明眼壓控制良好
  - (4) 沒有皮膚腫瘤的病史
  - (5) 沒有電解質異常
  - (6) 排除懷孕、哺乳、脫水、尿路阻塞、及肝臟損傷病史
4. 出現下列情況時停用 tolvaptan：
  - (1) 在藥物劑量調整後，肝功能指數仍高於上限三倍
  - (2) 在使用 tolvaptan 一年後，eGFR 下降仍 $\geq 5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
  - (3) 有明顯副作用以致有危害健康的疑慮時

## 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評估報告，建議者以 2019 年至 2023 年進行五年預估，本品使用人數約為第一年 316 人至第五年 659 人，年度藥費約為第一年 1.3 億元至第五年 2.7 億元，因本品在臨床地位上為新增關係，年度藥費等於財務影響，本品納入給付後對於健保的財務影響約為第一年 1.3 億元至第五年 2.7 億元。

建議者所採用的主要假設與理由分別如下：

1. 符合適應症的病人數推估：建議者以衛生福利部統計處網站公開之全民健康保險醫療統計年報中[1]，疾病別為囊腫性腎病（cystic kidney disease）之門、住診合計患者總人數作為推估基礎，且因給付條件為 50 歲以下之 ADPKD 成人患者，建議者以 2011 年至 2015 年囊腫性腎病患者中年齡介於 15 歲至 50 歲之人數，經線性外插法推估給付生效五年（2019 年至 2023 年）之病人數。建議者於本次提出之給付規定中，限制病人為第 2 至第 3b 期慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD），因此參考台大醫院登錄資料中 ADPKD 患者 CKD 分期比例，總計約有 60% 患者符合 CKD 分期為第 2 至第 3b 期之規定。此外，建議者根據一大型世代研究中 ADPKD 患者腎功能快速惡化者的比例（7,616 人中有 3,415 人為具有迅速惡化傾向，約 45%）[2]，推估符合適應症的病人數，即年齡為 15 至 50 歲 ADPKD 患者、CKD 分期為第 1 至第 3b 期且病情迅速惡化者，在本品納入健保給付後，未來五年病人數約為第一年 1,579 人至第五年 2,309 人。
2. 本品使用人數推估：建議者依內部行銷部門預估，本品納入健保給付後，未來五年之市佔率約為第一年 20% 至第五年 45%，推算本品年度開始使用人數約為第一年 316 人至第五年 831 人。因本次修訂給付規定中，提出需要停藥的情況如下：(1) 在藥物劑量調整後，肝功能指數仍高於上限三倍；(2) 在使用 tolvaptan 一年後，eGFR 下降仍 $\geq 5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ；(3) 有明顯副作用以致有危害健康的疑慮時。建議者以本品臨床試驗 TEMPO 3:4 中退出試驗率（drop-out rate）為 23% [3]，假設使用本品後一年的停藥人數為前一年用藥人數之 23%，因此第二年起接受本品治療人數為年度開始使用本品總人數扣除當年度中止治療人數。因此，在扣除中止治療人數後，建議者預估本品使用人數約為第一年 316 人至第五年 659 人。
3. 本品年度藥費：建議者依仿單劑量與建議價格，以每年使用 365 天，預估每人每年本品藥費。本品納入健保給付後之年度藥費，約為第一年 1.3 億元至第五年 2.7 億元間。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4. 財務影響：因本品在臨床地位屬於新增關係，財務影響相當於年度藥費。本品納入健保給付後的財務影響，約為第一年 1.3 億元至第五年 2.7 億元間。

本報告認為建議者之財務分析架構清楚，然而在計算過程中引用不恰當之參數使財務影響推估具不確定性。本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 符合適應症的病人數推估：建議者推估過程分為三步驟，先推估 ADPKD 病人數、再推算當中 CKD 分期為第 2 至第 3b 期，最後在推估其中為病情出現迅速惡化跡象者。本報告也將依此三步驟分別評估如下：

(1) ADPKD 病人數：建議者於本次送件中並未修改計算方式，前次評估報告評論建議者推估方式過於簡略，推估過程以囊腫性腎病代替 ADPKD、以 15 歲至 50 歲年齡層代替本品適應症年齡層（18 歲至 50 歲），兩階段均有高估之虞，將造成病人數推估之不確定性，但建議者並未做適當處理。本報告以健保申報資料庫進行兩步驟參數推估：在囊腫性腎病中年齡在 18 歲至 50 歲區間者，比例約佔 28.6%；其中診斷碼可能屬於 ADPKD 者，比例約佔 61%。未來病人數推估部分，本報告以 2011 年至 2015 年醫療統計年報中囊腫性腎病人數作為估算基礎，配合上述年齡佔比與 ADPKD 佔比，以複合成長率計算方式、評估年度修訂為 2020 年至 2024 年，推估本品納入給付後，18 歲至 50 歲 ADPKD 患者約為第一年 4,106 人至第五年 5,311 人。

(2) CKD 分期為第 2 至第 3b 期者：建議者依台大醫院登錄資料，CKD 第 2 期、第 3a 期、第 3b 期佔 ADPKD 病人比例，約各為 25%、25%、10%，合計 CKD 分期第 2 至第 3b 期佔 ADPKD 患者總比例為 60%。由於該比例可能具不確定性，本報告建議以 60% 為參數基礎值，另加減 10% 進行敏感度分析。

(3) 病情出現迅速惡化跡象者：建議者依照文獻定義[2]，ADPKD 患者中具有潛在病情迅速惡化風險者的比例約為 45%，做為並以此計算具有病情迅速惡化跡象之患者人數。然而該文獻中具潛在迅速惡化風險的 ADPKD 患者，為具有以下至少一種條件：35 歲前罹患高血壓；30 歲前發生血尿；任何年齡曾診斷出尿蛋白；就年齡而言，腎臟病嚴重程度超前（30 歲前已達 CKD 第 2 期；50 歲前已達 CKD 第 3 期；55 歲前已達 CKD 第 4/5 期或需進行腎臟替代療法），然而以上條件與建議者提出之建議給付規定中病情迅速惡化定義並不一致。經諮詢臨床醫師表示，臨床觀察 ADPKD 患者中約 50% 將會進一步惡化，因此本報告擬以建議者提出之迅速惡化比例加減 5% 進行敏感度分析。另建議者提出給付條件中病情迅速惡化的

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

定義共四項（須符合至少一項），而其中之一為 PKD1 基因斷截突變，文獻中提出此基因型突變佔 ADPKD 患者比例約在 85% 至 90% 之間[4-8]。因此，本報告將以此另做為病情迅速惡化的可能比例，以 PKD1 基因斷截突變佔比進行敏感度分析。

- (4) 依上述評論重新估算後，符合本品適應症的病人數約為第一年 1,109 人至第五年 1,434 人之間。
2. 本品使用人數推估：建議者依照內部行銷部門預估，納入給付後市佔率約為第一年 20% 至第五年 45%。由於 ADPKD 患者目前並無其他健保給付之積極治療藥品，經諮詢臨床醫師也表示若本品納入給付，將提高醫師處方本品治療 ADPKD 患者意願，因此本報告認為建議者提出市佔率預估略為保守，將另外以較高之市佔率進行敏感度分析。此外，建議者本次修訂建議給付規定中，提到關於停用本品治療的條件，並假設符合適應症人數乘以本品市佔率為年度開始使用本品總人數，而此人數約有 23% 在下一年中止本品治療，因此本品給付後第二年起接受本品治療的患者會比預期減少 70 至 170 人。本報告認為建議者估算中止本品治療的方式有偏差，原因有兩點：(1) 中止治療比例建議者參考 TEMPO 3:4 中退出試驗率[3]，然而從本品臨床試驗報告中，治療組中實際因不良反應事件而退出者僅 15%，使用 23% 將高估本品給付後實際中止治療比例；(2) 因符合本品適應症人數乃採用盛行人數算法，建議者所假設年度開始使用人數，除了納入給付第一年之估算人數為年度實際開始使用人數，納入給付第二年後需要減去前一年已使用之人數，才是當年度開始使用本品之人數，因此建議者目前估算方式會使年度開始使用人數被高估。綜合兩點，建議者所估算的中止治療人數有高估之虞，進而可能低估本品納入健保給付後的財務影響。本報告重新估算後，依建議者目前假設之市佔率，本品納入健保給付後使用人數約為第一年 222 人至第五年 632 人。
3. 本品年度藥費：本品主要有 60 mg、90 mg 與 120 mg 三種每日劑量，劑型分別為 45mg + 15 mg、60 mg + 30 mg 以及 90 mg + 30 mg 三種組合，建議者均提出相同藥價，依本次提出之建議價格計算每人每年藥費。然而，與健保已給付與本品同廠牌且同成分，但不同商品名與不同適應症之藥品，其健保給付價格不同於本品建議價格。因此，本報告以本次建議給付價格計算年度藥費及財務影響。
4. 其他衍生醫療費用：使用本品可能會衍生基因檢測的醫療費用，經搜尋健保醫療服務給付項目，因目前並未給付 ADPKD 的基因檢測，本報告以健保署觀點不考慮此項費用。另外，經諮詢臨床腎臟專科醫師，使用本品需要監測患者肝功能以避免不良事件，初期每個月一次、穩定之後每三個月一次，然而與本品藥費相比，監測肝功能費用微不足道，因此本報告在財務影響預估

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中暫不考慮此衍生之醫療費用。

5. 財務影響：本品在臨床使用地位為新增關係，因此年度藥費即為財務影響。本報告依上述評論重新估算之後，本品納入健保給付後，依建議者本次提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為 9,100 萬元至第五年 2.6 億元間。
6. 敏感度分析：本報告以 ADPKD 患者佔囊腫性腎臟病之比例、CKD 分期第 2 至 3b 期患者佔 ADPKD 患者比例、ADPKD 患者具病情迅速惡化跡象比例、ADPKD 患者中 PKD1 基因斷截突變佔比、本品納入給付之市佔率等具不確定性之參數進行單因子敏感度分析。單因子敏感度分析結果請參見附錄表一。
  - (1) ADPKD 患者佔 18 歲至 50 歲囊腫性腎病患者之比例：本報告中使用的參數基礎值為 61%。當該比例為 56% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 8,400 萬元至第五年 2.4 億元間；當該比例為 66% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 9,900 萬元至第五年 2.8 億元間。
  - (2) CKD 分期第 2 至 3b 期患者佔 ADPKD 患者比例：本報告中使用的參數基礎值為 60%。當該比例為 50% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 7,600 萬元至第五年 2.2 億元間；當該比例為 70% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 1.1 億元至第五年 3 億元間。
  - (3) 具病情迅速惡化跡象比例：本報告中使用的參數基礎值為 45%。當該比例為 40% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 8,100 萬元至第五年 2.3 億元間；當該比例為 50% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 1 億元至第五年 2.9 億元間。
  - (4) PKD1 基因斷截突變者佔 ADPKD 患者比例：PKD1 基因結斷突變為建議者提出之病情迅速惡化之定義，當該比例為 85% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 1.7 億元至第五年 4.9 億元間；當該比例為 90% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 1.8 億元至第五年 5.2 億元間。
  - (5) 本品納入給付之市佔率：本報告中使用的參數基礎值為第一年 20% 至第五年 45%。當市佔率為第一年 30% 至第五年 55% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 1.4 億元至第五年 3.2 億元間；當市佔率為第一年 40% 至第五年 65% 時，依建議者提出之建議價格計算，對於健保的財務影響約為第一年 1.8 億元至第五年 3.8 億元間。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 2 月份藥品專家諮詢會議審議，本報告依建議者提出符合審議結論降價後之支付價格，以及審議修訂後之藥品給付規定，重新計算本品之財務影響。預估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年接受治療的病人數約為 86 人至 246 人，本品年度藥費約為 2,570 萬元至 7,360 萬元之間。本品在臨床使用地位為新增關係，因此年度藥費即為財務影響。

在敏感度分析中，對 ADPKD 患者佔囊腫性腎臟病患者比例、CKD 分期第 3 期患者佔 ADPKD 患者比例、ADPKD 患者腎臟影像呈雙側/瀰漫性水泡且出現病情迅速惡化跡象比例、本品市佔率等參數進行調整後，推估本品納入給付後對健保財務影響約為第一年 2,210 萬元至 5,150 萬元之間，至第五年約 6,320 萬元至 1 億 690 萬元之間。

# 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. 衛生福利統計專區. 全民健康保險醫療統計. 衛生福利部統計處.  
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1918-113.html>. Accessed Nov 16, 2018.
2. Blanchette CM, Liang C, Lubeck DP, et al. Progression of autosomal dominant kidney disease: measurement of the stage transitions of chronic kidney disease. .  
*Drugs in Context* 2015; 4: 212275.
3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2012; 367(25): 2407-2418.
4. 吳秉勳、郭美娟、陳鴻鈞. 體染色體顯性多囊性腎臟病之簡介與治療新進展.  
*內科學誌* 2012; 23: 235-244.
5. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76: 149-168.
6. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1995; 81: 289-298.
7. Tan YC, Blumenfeld JD, Anghel R, et al. Novel method for genomic analysis of PKD1 and PKD2 mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mutat* 2009; 30(2): 264-273.
8. Tan YC, Blumenfeld J, Rennert H. Autosomal dominant polycystic kidney disease: genetics, mutations and microRNAs. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(10): 1202-1212.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄表一 Jinarc<sup>®</sup> 納入健保給付後財務影響之單因子敏感度分析 (單位：億元)

	依建議者提出之建議價格計算				
	2020	2021	2022	2023	2024
參數基礎值分析 (base case)	0.91	1.3	1.9	2.2	2.6
ADPKD 患者比例 (base case = 61%)					
56%	0.84	1.2	1.7	2.1	2.4
66%	0.99	1.4	2.0	2.4	2.8
CKD 第 2 至 3b 期比例 (base case = 60%)					
50%	0.76	1.1	1.6	1.9	2.2
70%	1.1	1.5	2.2	2.6	3.0
迅速惡化跡象比例 (base case = 45%)					
40%	0.81	1.2	1.7	2.0	2.3
50%	1.0	1.5	2.1	2.5	2.9
PKD1 基因斷截突變佔比					
85%	1.7	2.5	3.6	4.2	4.9
90%	1.8	2.6	3.8	4.5	5.2
本品市佔率 (base case = 20% 至 45%)					
30% 至 55%	1.4	1.7	2.4	2.8	3.2
40% 至 65%	1.8	2.2	2.9	3.3	3.8
<b>年度最小值</b>	<b>0.76</b>	<b>1.1</b>	<b>1.6</b>	<b>1.9</b>	<b>2.2</b>
<b>年度最大值</b>	<b>1.8</b>	<b>2.6</b>	<b>3.8</b>	<b>4.5</b>	<b>5.2</b>