

## 全民健康保險藥事小組會議參考資料

 伸舒康 (SAMSCA<sup>®</sup> Tablets)

## 醫藥科技評估報告

## 廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Samsca Tablets	成分	Tolvaptan
廠商名稱	台灣大塚製藥		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	15 mg/ Tablet		
衛生署許可適應症	適用於治療抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉症。		
廠商申請適應症	適用病患為抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之臨床上明顯之低血鈉症。 1. 指血鈉濃度 <125 mEq/L 2. 低血鈉未降至 125 mEq/L 以下，但具有症狀且對限制水分療法無效者。 3. 患者應在醫院中開始或重新開始進行治療，以評估治療反應。 4. 血鈉濃度矯正速度必須限制在起初 24 小時內小於 10-12 mEq/L 及起初 48 小時內小於 18 mEq/L，在最初 24 小時的治療期間，應避免限制水分攝取。		
廠商建議療程	一般劑量: 起始劑量為 15 mg，每日給藥一次，不須考慮進食時間。 最大劑量: 60mg。劑量增加可至 30 mg 每日一次，經過至少 24 小時之後，視升高至需求血清鈉濃度的需要，可再增加至最高劑量 60 mg 每日一次。		
廠商提出給付限制	同上 (申請適應症)		
廠商送審需求與主張			
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		

## 醫藥科技評估報告摘要

### 摘要說明：

1. 核價參考品：無合適之核價參考品
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：未查詢到 NICE、PBAC、及 CADTH 對本品之醫療科技評估報告。
3. 相對療效：
  - SALT study，包括 SALT-1 及 SALT-2 兩個探討口服 tolvaptan 之療效及安全性的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。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。
  - 其結果顯示，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，病患情況不論為 mild or marked hyponatremia 均有顯著的改善。
  - SALT 研究中有 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 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 (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])。其中 80 位病人有可評估的 SF-12 評估結果，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。
  - SALTWATER study – 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」。
  - 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。

#### 4. 相對安全性：

- SALT study 在安全性方面結果為，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(withdrew) 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 (thirst) 與口乾 (dry mouth)。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 件此類 SAE 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。

5. 成本效益：目前並無相關成本效益研究證據。

6. 財務衝擊：由於據以計算之相關參數 (如接受治療的病人數、平均使用期間等) 均不易估算，本品納入健保後之財務衝擊具有高度的不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品 1
商品名	SAMSCA	
主成份/含量	Tolvaptan 15 mg	
劑型/包裝		
ATC 碼	C03XA01	
衛生署許可適應症		
使用族群		
健保給付條件		
健保給付價	廠商申請價： 1,300 元/15 mg	
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。	
療程	每日一次。	
每療程藥費	$1,300 \text{ 元} * (70\% * 4.2 \text{ 天} + 30\% * 11.2 \text{ 天}) = 8,190 \text{ 元/次}$	

†根據廠商提供之資料，在美國使用 tolvaptan 的病人中，約有 70%的病患平均使用 tolvaptan 達 4.2 天，其餘 30%的病患則延續使用約 7 天，合計使用 11.2 天。

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	至民國 100 年 5 月 25 日止查無資料
澳洲 PBAC	至民國 100 年 5 月 25 日止查無資料
英國 NICE	至民國 100 年 5 月 25 日止查無資料

# 【伸舒康(SAMSCA® Tablets)】醫藥科技評估報告

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 100 年 6 月 23 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

## 一、疾病治療現況 [1-5]

抗利尿激素分泌不當症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)，主要是由於抗利尿激素 (antidiuretic hormone) 不適當分泌所引起。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 (hyponatremia)，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 (plasma osmolality) 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、高蛋白質血症、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  $\leq 48$  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，文獻中提及可並用以協助病情控制的藥物包括 furosemide、demeclocycline 及 vasopressin V<sub>2</sub> 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<sup>a</sup>。

---

<sup>a</sup> 本評估藥品廠商所申請之健保適應症限制適用於下列病患：

1. 指血鈉濃度  $< 125$  mEq/L；
2. 低血鈉未降至 125 mEq/L 以下，但具有症狀且對限制水分療法無效者。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [6-7]

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)。

以 SIADH 或 抗利尿激素分泌不當症候群 作為關鍵字查詢我國衛生署藥品許可證網頁，亦僅獲得如上 (Samsca® 15 mg/ 30 mg/ Tablet) 二筆資料。

以 低血鈉 (症) 作為關鍵字查詢我國衛生署藥品許可證網頁，則共有四筆資料，除 Samsca® 15 mg/ 30 mg/ Tablet 外，另二筆資料為 sodium chloride 溶液。

許可證字號	中文品名	英文品名	申請商
1 衛署藥製字第 039660 號	沙林注射液 3 %	Saline Injection 3% "N.K."	南光化學製藥
2 衛署藥製字第 043029 號	氯化鈉注射液 3 %	Sodium Chloride Injection 3%	暉達藥品公司
3 衛署藥輸字第 025295 號	伸舒康錠 30 毫克	Samsca Tablets 30mg	臺灣大塚製藥
4 衛署藥輸字第 025296 號	伸舒康錠 15 毫克	Samsca Tablets 15mg	臺灣大塚製藥

查詢與本案藥品相同 ATC code 類別之藥品：本藥藥品成分 tolvaptan 之 ATC code 為 C03XA01，同類別藥品成分 (C03XA cardiovascular system/diuretics/other diuretics/vasopressin antagonists) 如下敘：

ATC code	成份名稱	健保是否收載	核准之適應症	備註
C03XA01	tolvaptan	待審議	治療抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉症。	
C03XA02	conivaptan	X	---	在台未查獲許可證

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，前述文獻中提及可並用以協助病情控制的藥物 furosemide 及 demeclocycline 於我國的核准適應症如下：

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現有一筆，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）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	到 100 年 5 月 16 日止尚未查到報告
澳洲 PBAC	到 100 年 5 月 16 日止尚未查到報告
英國 NICE	到 100 年 5 月 16 日止尚未查到報告
其他	PubMed

#### （一） 加拿大、澳洲

至 100 年 5 月 16 日止未查獲 tolvaptan 用於 SIADH 引起之低血鈉症的相關評估報告。

#### （二） 英國 [8-9]

英國 NICE 於 2007 年 7 月委員會拒絕 tolvaptan 用於 heart failure NYHA Class IV 之收載，但未查獲 tolvaptan 用於 SIADH 引起之低血鈉症的相關評估報告。

英國 SMC 於 2009 年 12 月的委員會決議不推薦 (not recommended) tolvaptan 15mg and 30mg tablets (Samsca<sup>®</sup>) 給付用於 treatment of adult patients with hyponatraemia secondary to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

(SIADH)。

### (三) 其他

#### (1) MICROMEDEX

無 tolvaptan 用於治療 hyponatremia 之相對療效比較的資料。

#### (2) Cochrane Library

僅查獲一份 tolvaptan 用於 heart failure 之 horizon scanning technology assessment，但未查獲 tolvaptan 用於 SIADH 之相關評估報告。

#### (3) PubMed [10-15]

以 tolvaptan and SIADH and hyponatremia and clinical 作為關鍵字搜尋 ProCite 之 PubMed 資料庫，共查獲 12 篇文獻，扣除無摘要及臨床研究主要為探討 tolvaptan 用於心衰竭之治療，一篇為有關 hyponatremia 的機轉探討及一篇探討 nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD) 基因變異的臨床案例討論外，共有 6 篇有關 tolvaptan 使用於 hyponatremia 的臨床研究文獻。

6 篇關於 tolvaptan 使用於 hyponatremia 的臨床研究文獻中，有二篇僅有摘要，查無全文 [10-11]。在四篇可查得全文的文獻中，有一篇為二個探討口服 tolvaptan 之療效及安全性的 placebo-controlled phase 3 臨床試驗 (SALT- 1 和 SALT- 2) 的統合分析，此二試驗亦為 US-FDA 及 EU-EMA<sup>b</sup>核准 tolvaptan 用於治療 hyponatremia 所依據之樞紐試驗 (study 156-02-235; 156-03-238) [12]；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 [13]；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 [14]；另有一篇文獻是報告 SALT 試驗的延伸試驗 (SALTWATER)，探討 tolvaptan 長期投予的安全性和有效性 [15]。

以下就 SALT 試驗 (SALT- 1 和 SALT- 2) 及 SALTWATER 試驗簡要敘述如下：

---

<sup>b</sup> US-FDA 核准 tolvaptan 用於血鈉值低於 125 mEq/L (無論是否為 symptomatic) 或血鈉值未降至 125 mEq/L 以下、但具有症狀且對限制水分療法無效之 hypervolemic and euvoletic hyponatremia (適用於心臟衰竭、肝硬化及 SIADH 引起之低血鈉症)；

EU-EMA 核准 tolvaptan 用於 SIADH 引起之低血鈉症成年病患。

## ■ SALT 試驗 (SALT-1 和 SALT-2) [12-13]

為二個隨機雙盲，與安慰劑比較，探討口服 tolvaptan 療效及安全性的第三期臨床試驗。二試驗均收納因慢性心臟衰竭 (chronic heart failure, CHF)、肝硬化 (cirrhosis) 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 (euvoletic or hypervolemic hyponatremia) 的病人，試驗排除以下病人：psychogenic polydipsia, head trauma, postoperative conditions, uncontrolled hypothyroidism or adrenal insufficiency, or any hyponatremic condition associated with the use of medications。

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。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 (more than 12 mmol per liter during 24 hours or by more than 8 mmol per liter during 8 hours on the first day of therapy) 則可降低試驗藥物的使用劑量或增加病人的水分攝取 (increased the patient's fluid intake)。試驗計劃書中未強制要求病人須限制水分攝取 (fluid restriction)，但 demeclocycline, lithium chloride, or 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<sup>c</sup>相對於試驗開始時基礎值的變化 (change from in the average daily AUC for the serum sodium concentration from baseline)。

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 (屬 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<sup>d</sup>及其他疾病的病人約佔 42%。

---

<sup>c</sup> 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)。

<sup>d</sup> 針對 SALT-1 和 SALT-2 試驗病人之 SIADH 的病因，查詢各文獻資料庫，查無資料。

試驗結果:

療效方面，如下表三所示：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 or marked hyponatremia 均有顯著的改善（ $P < 0.001$  for all comparisons）。

表三、Results of Efficacy Analysis

Variable	SALT-1			SALT-2		
	Tolvaptan (N = 102)	Placebo (N = 103)	P Value	Tolvaptan (N = 123)	Placebo (N = 120)	P Value
<b>Primary endpoint: change in average AUC for serum sodium – mmol/liter</b>						
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
<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
<b>Absolute change in serum sodium – mmol/liter</b>						
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.

在安全性方面：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 (adverse events, AEs) 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 (withdrew) 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 (rash) 退出，及各有 1 位病人因味覺障礙 (dysgeusia)、夜尿 (nocturia)、頻尿 (urinary frequency)、疹 (exanthema)、肌無力 (muscle weakness)、及高血鈉症 (hypernatremia) 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 (rash) 退出，有兩位因急

性腎衰竭 (acute renal failure) 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 (aggravated hyponatremia) 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 (14 deaths among 223 patients in the tolvaptan groups and 13 deaths among 220 patients in the placebo groups)。

經評估與試驗用藥具潛在相關性的嚴重不良事件 (serious adverse events, SAEs) 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 [dehydration with hypotension]、頭昏 [dizziness]、昏厥 [syncope]、急性腎衰竭 [acute renal failure]、腹水 [ascites]、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 (rash)，1 位病人發生心衰竭惡化 (aggravated cardiac failure)，及各有 1 位病人發生急性呼吸困難和水腫 (acute dyspnea with edema)、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 (worsened anemia)、嘔吐、肝性腦病變 (hepatic encephalopathy) 及消化不良 (dyspepsia) 等。Tolvaptan 組於試驗期間最常發生的不良事件為口渴 (thirst) 與口乾 (dry mouth)。

#### ■ SALT (SALT- 1 和 SALT- 2) 試驗中經診斷為 SIADH 之 hyponatremia 病人族群分析 [14]

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 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 (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)，這顯示 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<sup>°</sup>，其結果如下表四所示。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。

---

<sup>°</sup> 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。

表四、SF-12 General Health Survey Summary Scores in the Combined SIADH Subgroups in SALT-1 and SALT-2

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

Positive changes from baseline indicate improvement.

但長期投予 tolvaptan 的安全性和有效性則尚需更多資料驗證。

#### ■ SALTWATER 試驗 [15]

是前述 SALT 試驗的延伸，為開放標記的多中心試驗，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 (congestive heart failure)，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 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。沒有限制同時併用 specific agonists or antagonists of arginine vasopressin 等藥物 (concomitant medications)。病人可接受低血鈉症的標準治療，包括限制水分 (fluid restriction)、demeclocycline 及 urea。

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 peripheral edema (25 patients)、hyponatremia (23 patients)、anemia (20 patients)、diarrhea (19 patients)、urinary tract infection (18 patients)、nausea (17 patients)、fatigue (15 patients)、hypokalemia (14 patients)、headache (14 patients)、ascites (13 patients)、hypotension (13 patients)、pneumonia (13 patients)、cardiac failure (12 patients)、thirst (12 patients) 及 dizziness (12 patients) 等。23 位通報發生 hypernatremia 的病人，有 11 位發生在治療期間，其中 3 位發生在治療過程間 tolvaptan 中斷，另有 13 位發生在治療後期。

111 位患者中未能完成試驗 (discontinuation) 的有 64 位，其中有 19 位因為治療後出現的不良事件 (emergent AEs) 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 (cardiac failure) 死亡，另 4 名病人分別因食道靜脈曲張 (esophageal varices)、肝硬化 (hepatic cirrhosis)、腦出血 (cerebral hemorrhage) 及胃腸出血 (gastrointestinal hemorrhage) 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 (hepatorenal syndrome)、心肺停止 (cardiorespiratory arrest)、心臟停止 (cardiac arrest)、肺炎 (pneumonia)、腦出血 (cerebral hemorrhage)、呼吸衰竭 (respiratory failure)、敗血症 (sepsis) 及泌尿性敗血症 (urosepsis)。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；這比 SALT 試驗期間的平均死亡率 (86.9 deaths per 100 patient-years of exposure) 為低。

調查評估認為與 tolvaptan 具相關性之最常見不良事件包括 pollakiuria (日間頻尿) (11 patients, 9.9%)、thirst (10 patients, 9.0%)、fatigue (6 patients, 5.4%) 及 dry mouth、polydipsia、polyuria、hypotension、hypernatremia、dizziness、headache、peripheral edema 及 acute renal failure (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  $130.8 \pm 4.4$  mmol/L (range 114 to 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  $129.0 \pm 3.8$  mmol/L (range 114 to 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 (Correction of serum levels during the first 8 hours of therapy occurred at similar rates.)。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 (By day 14 in both trials, serum sodium levels had reached similar plateaus.)。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。（請見 Figure 2, 參考資料 15）

這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。

這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 (equally ill) 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) 廠商資料

本申請案廠商提供 11 篇相關之文獻資料，但其中與藥品臨床療效相關的文獻僅二篇，已包括及說明於前述自 PubMed 查獲的 4 篇文獻之中 [12,15]。

### 四、療效評估結論

1. 於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 均未查獲 tolvaptan 用於 SIADH 引起之低血鈉症的相關評估報告。英國 SMC 於 2009 年 12 月的委員會，由於未收到許可證持有者之申請資料，因而無法建議納入給付 tolvaptan 15mg and 30mg tablets (Samsca<sup>®</sup>) 用於治療 SIADH 引起之低血鈉症。
2. 依廠商所提 tolvaptan 的療程屬長期治療，目前並無適當的療效對照品。
3. 經查詢各文獻資料庫，用於治療 SIADH 引起之低血鈉症的臨床證據主要是基於二個病人總數為 448，與安慰劑比較的隨機雙盲試驗 (SALT-1 和 SALT-2)，及 SALT 試驗中 111 名病人加入的延伸試驗 (SALTWATER)。
4. SALT-1 和 SALT-2 試驗的合併結果及其次族群分析結果顯示：tolvaptan 在短期內 ( $\leq 30$  天) 對於因慢性心衰竭、肝硬化或「SIADH 及其他疾病」引起的低血鈉患者，具有一致的提升血鈉值的效果。但由於主要療效指標為試驗第 4 天及第 30 天之血鈉平均濃度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。

5. 在長期療效的觀察性開放試驗 (SALTWATER) 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。
6. 在 SALTWATER 試驗早期的調整期之後，歸類為「SIADH 及其他疾病」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。但是相關文獻並未評估其低血鈉症之相關症狀或健康狀況的改變。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	至民國 100 年 5 月 25 日止查無資料
澳洲 PBAC	至民國 100 年 5 月 25 日止查無資料
英國 NICE	至民國 100 年 5 月 25 日止查無資料
蘇格蘭 SMC	民國 98 年 12 月 4 日
其他	至民國 100 年 5 月 25 日止於 PubMed、Cochrane Library 等資料庫均查無資料

### （一）加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE

至民國 100 年 5 月 25 日止於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE 均查無針對 tolvaptan 用於 SIADH 引起之低血鈉症的相關經濟評估報告。

### （二）其他

#### 1. 英國蘇格蘭 SMC [9]：

在英國蘇格蘭 SMC 於民國 98 年 12 月公布的評議報告中，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®) 15 mg 及 30 mg 用於因 SIADH 引起的低血鈉症之治療。

#### 2. PubMed、Cochrane library：

至民國 100 年 5 月 25 日止於 PubMed、Cochrane library 等資料庫均查無 tolvaptan 用於因 SIADH 引起的低血鈉症治療之相關經濟評估資料。

在 PubMed 中以"tolvaptan"及"cost"作為關鍵字，共查獲 8 篇文章，但經閱讀摘要後，均未有針對因 SIADH 引起的低血鈉症治療所進行的經濟評估研究。

## 六、我國之適用性

### (一) 核價參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 C03XA01 [7]，屬「C03X— other diuretics」的「C03XA—vasopressin antagonists」類，同屬 vasopressin antagonists 類的品項除了本品外還有 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 引起之低血鈉症經驗的臨床醫師，亦無合適之參考藥品。

### (二) 用在哪些病人群較符合成本效益

目前並無證據顯示本品用於哪些病人群較符合成本效益。

### (三) 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。

### (四) 預算衝擊部份

依據廠商所提供之財務衝擊分析，tolvaptan 納入健保後預期在第一年至第五年 (民國 101 年至民國 105 年) 將新增數百名至約兩千名病患 (請參見廠商申請書) 接受本品的治療，並將增加兩百萬元至一千多萬元的健保藥費支出，且可能因住院日的縮短而節省兩百萬元至一千多萬元的健保支出，扣除增加的藥費支出後仍可節省健保支出。以下為廠商使用的主要參數與假設，及 CDE/HTA 之評論對於上述分析與假設之評論。

廠商使用的主要參數與假設包括：

1. 預估 SIADH 已診斷並接受治療的病患就診次數為 3,933 人至 5,117 人 (每年以 6.8% 成長)：  
根據 US market research data 與台灣專科醫師之市場調查。
2. 可能適合使用本品之潛在病患比率為 45%：  
SIADH 引起的低血鈉症病患中，小於 10% 的病人血鈉濃度 < 125 mmol/L，約 30% 的病人血鈉濃度未降至 125 mmol/L，但具有症狀且對限制水分療法無效者，再加緩衝值 5%。廠商未說明資料來源。
3. 第一年至第五年的市佔率：  
廠商自評。
4. 每次使用申請藥品顆數為每天 1 顆\*4.2 天=4.2 顆：  
US market research data。
5. 病人可能延續用該治療比率為 30%，且平均約延續使用 7 天：  
依 US market research data，約有 30% 病患在出院後繼續服用申請藥品，平均約 7 天左右。
6. 本品可減少 1.6 天住院日數：  
根據一篇本品樞紐試驗中的 SIADH 病人群所進行的次族群分析研究 [14]。
7. 我國平均每日住院申請費用為 5,481 點，依平均點值 0.9418 計算，相當於 5,162 元：  
申請費用依健保局公告 169 次業務報告統計資料，平均點值依 99 年 Q3 醫院平均點值。

CDE/HTA 對於上述分析與假設之評論：

1. 預估 SIADH 已診斷並接受治療的病患就診次數為 3,933 人至 5,117 人 (每年以 6.8% 成長)：  
因各國疾病發生、盛行及臨床診療實務不盡相同，以 US market research data 來推估我國之 SIADH 就診人數，將有極高的不確定性。依每年 6.8% 成長率回推，民國 97 年時之病患就診次數為 3,023 人，若以此人數與前述健保資料檔分析結果相比 (每年全國約有 1,900 名 SIADH 個案)，顯示約有六成的 SIADH 診斷會記載於健保檔中。經諮詢臨床專家後，此比例可能為高估。若假設僅有二成的 SIADH 診斷會被記載於健保檔中，則推估每年約有 9,500 名 SIADH 個案產生，為廠商預估人數的 2 至 3 倍。
2. 可能適合使用本品之潛在病患比率為 45%：  
由於廠商未說明資料來源，難以評估其合理性。對於血鈉濃度未降至 125 mmol/L，但具有症狀且對限制水分療法無效的病人群，諮詢數位臨床專家表示，在此定義下的病人群人數可能具有極高的不確定性。
3. 第一年至第五年的市佔率：

應屬合理。

4. 每次使用申請藥品顆數為每天 1 顆\*4.2 天=4.2 顆：

由於廠商未提供詳細之 US market research data，難以評估其合理性。每療程使用 4.2 天的假設與樞紐試驗中 [12] 大多數的病人在進入研究後 4 天即出院相接近；而每日使用一顆 15 mg 的劑量假設，則可能略微低估，因為根據仿單建議，在開始治療與劑量調整期間，視升高至需求血清鈉濃度的需要以決定合適的使用劑量，最高可使用至 60 mg 之間進行調整，因此每日 15 mg 的劑量假設可能為保守估計。但在本品的樞紐試驗相關報告中均未記載病患的平均使用劑量，無法得知實際臨床使用之可能平均劑量。

5. 病人可能延續用該治療比率為 30%，且平均約延續使用 7 天：

由於廠商未提供詳細之 US market research data，難以評估其合理性。依照治療 SIADH 引起之低血鈉症臨床治療建議，對於某些無法有效醫治或無法確知的病因所引發的 SIADH，如轉移性肺癌等，因 SIADH 引起的低血鈉問題可能會長期存在，而有長期使用本品的可能 [16]。在樞紐試驗 SALT-1 及 SALT-2 中本品的使用期間為 30 天 [12]，停藥後許多個案又出現低血鈉的問題，在樞紐試驗的後續追蹤試驗 (SALTWATER 試驗) 中 [15]，許多病患使用本品治療期間達數年之久，由這些試驗結果可知部份病患使用本品的治療期間可能相當長，且具有極高的不確定性，因此平均使用 7 天的假設有低估之可能。

6. 本品可減少 1.6 天住院日數：

縮短住院日 1.6 天的假設是根據一篇本品樞紐試驗中的 SIADH 病人群所進行的次族群分析研究 [14]，在該研究中，作者分析二樞紐試驗 SALT-1 及 SALT-2 [12] 中的 SIADH 病人住院日數，結果整理如下表。

血鈉值 (mmol/L)	Tolvaptan (Mean±SD)	Placebo (Mean±SD)	Difference	p-value
130~134	3.00±1.24	4.61±6.20	1.61	0.212
<130	6.40±8.39	8.00±9.31	1.60	0.576
Total	4.98±6.61	6.19±7.89	1.21	0.326

由上述結果可知 tolvaptan 組與安慰劑組的病人平均住院日數相差約 1.6 天，但並未達統計上之顯著差異，因此以此 1.6 天的住院日差異來推論可減少住院健保支出，不確定性極高，且該研究以歐美為主要研究收案地點，在臨床治療實務及醫務管理之情形與我國可能有所不同，更增加了此假設的不確定性。

7. 我國平均每日住院申請費用為 5,481 點，依平均點值 0.9418 計算，相當於 5,162 元：

應屬合理。

綜合上述，由於接受治療的病人數、平均使用期間、及使用本品對住院日數的影響等主要參數的不確定性極高，且可能會對預算衝擊分析結果有極大的影響。因此 CDE/HTA 認為廠商所進行之預算衝擊分析結果低估的可能性極高，且本品納入健保後所可能帶來的預算衝擊具有相當高度的不確定性。

## 七、經濟評估結論

1. 目前加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、及英國 NICE 均查無針對 tolvaptan 用於 SIADH 引起之低血鈉症的相關經濟評估報告，英國蘇格蘭 SMC 亦因未收到許可證持有者之申請資料，因而無法對本品進行評議。
2. 根據 ATC 分類、藥理作用、治療類別等觀點，皆未有適合本品之參考藥品。
3. 廠商所提供之財務衝擊分析結果顯示，tolvaptan 納入健保後預期將增加 2 百萬元至一千餘萬元的健保藥費支出，且可能因住院日的縮短使得在扣除增加的藥費支出後仍可節省健保支出。但由於接受治療的病人數、平均使用期間、及使用本品對住院日數的影響等主要參數的不確定性極高，因此 CDE/HTA 認為廠商所進行之預算衝擊分析結果低估的可能性極高，且本品納入健保後所可能帶來的預算衝擊具有相當高度的不確定性。

## 參考資料

1. 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
2. 郭冠良、陳建志，老年人的低血鈉症。基層醫療 2003；18(1)：1-9
3. Rakel: Textbook of Family Medicine, 7<sup>th</sup> 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>
4. 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>
5. 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>
6. 衛生署藥物許可證網頁(accessed on 20110516)

7. WHO-ATC code <http://www.whocc.no/atcddd> (accessed on 20110516)
8. Topics considered for potential technology appraisal but not referred to NICE  
<http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/outcomes/notreferred.jsp>
9. 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](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tolvaptan_Samsca_Non_Submission_FINAL_December_2009_amended_08.12.09.doc_for_website.pdf)
10. Tolvaptan: Any Evidence of Efficacy in SIADH?" *Prescrire Int* 19, no. 109 (2010): 197-200.
11. Aperis, G., and P. Alivanis. "Tolvaptan: a New Therapeutic Agent." *Rev Recent Clin Trials* 6, no. 2 (2011): 177-88.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleveland Clinic J Med* 2006;73(S3):S4-S12.